

Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;182:V05200303

Proteinkinasehæmmere kan inducere retinopati

Johanne Bjerre Lindboe, Hassan Javed Ahmed & Christos Eleftherios Christakopoulos

Øjenafdelingen, Næstved Sygehus

Ugeskr Læger 2020;182:V05200303

Behandling med mitogenaktiveret protein-kinase-kinase (MEK)-inhibitorer og v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)-inhibitorer anvendes i Danmark hos patienter med ikkeoperabelt metastaserende melanom [1]. I takt med at nye behandlinger benyttes, opstår der et voksende behov for viden om bivirkningsprofiler på tværs af de kliniske specialer. Her præsenteres et tilfælde af den såkaldte MEK-inhibitorassocierede retinopati (MEKAR) hos en kvindelig patient, der blev behandlet med binimetinib (MEK-inhibitor) og encorafenib (BRAF-inhibitor) for metastaserende malignt melanom.

SYGEHISTORIE

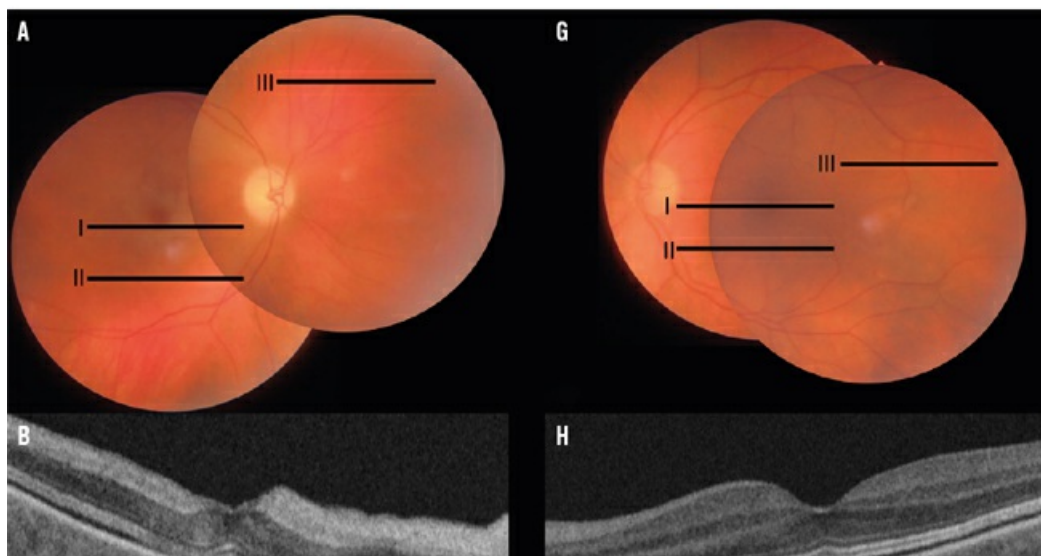
En 72-årig kvinde med metastaserende malignt melanom blev set på en øjenafdeling i august 2019 i forbindelse med udredning for central retinal arterieokklusion på det højre øje. Hendes bedst korrigerede synsstyrke var nedsat til fornemmelse af lys på højre øje, mens den var normal på det venstre øje (20/25 Snellen). Sideløbende blev der konstateret progression i hendes kræftsygdom med metastaser til centralnervesystemet og de periferer lymfeknuder, hvorfor der blev påbegyndt behandling med binimetinib og encorafenib i onkologisk regi.

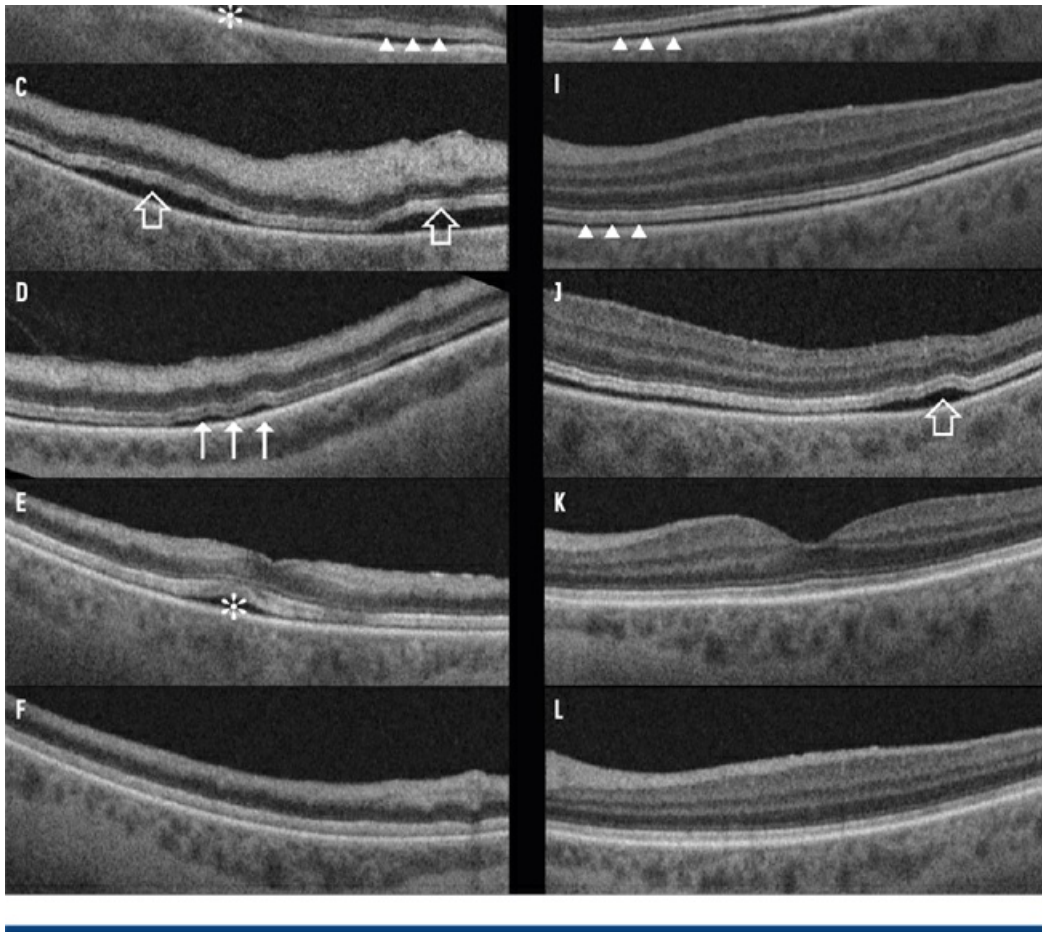
To dage efter behandlingsstart blev hun set igen på øjenafdelingen til en kontrolundersøgelse. Der var ikke tilkommet nye subjektive gener, og synsstyrken var uforandret. Til gengæld blev der i forbindelse med oftalmoskopi i mydriasis og optisk kohærenstomografi (OCT) set multifokale serøse afløsninger af den neurosensoriske retina på begge øjne (**Figur 1**). Tilstanden blev tilskrevet behandling med binimetinib og encorafenib. Ved kontrol en måned senere var synsstyrken uforandret, og ved oftalmoskopi i mydriasis samt OCT var der remission af den serøse afløsning. Patienten afgik desværre ved døden kort tid efter, inden næste planlagte kontrolundersøgelse.

DISKUSSION

Målrettet terapi med MEK- og BRAF-inhibitorerne binimetinib og encorafenib har forlænget levetiden hos patienter med BRAF-muteret, metastatisk melanom [1]. Behandlingen virker ved at hæmme mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen, som regulerer celleproliferation og tumorvækst [1]. I forbindelse med behandlingen kan der imidlertid opstå retinale bivirkninger i form af retinal veneokklusion, som kan medføre synstab [2]. Desuden er retinopati (MEKAR), der betragtes som en klasseeffekt af behandlingen med MEK-inhibitorer, for nylig beskrevet [2, 3]. MEKAR er set hos op til 92% af patienter, der er behandlet med binimetinib, og op til 100% af patienter, der er behandlet med kombinationsterapi med binimetinib og encoferanib, og viser sig oftalmoskopisk og på OCT som en multifokal serøs afløsning af den neurosensoriske retina [3]. Tilstanden er bilateral og kan spores allerede fire timer efter behandlingen [3, 4]. Symptomer i form af synsnedsættelse registreres hos ca. 50% af patienterne [4]. Forandringerne i retina svinder gradvist over 1-6 måneder og er helt svundet efter et år [3, 4]. Der er ingen dokumenterede tilfælde af permanente okulære sequeale selv efter behandling med MEK- og BRAF-inhibitorer i op til to år [3].

FIGUR 1 / Fundusfotografi af højre (A) og venstre (G) øje, hvor lokalisation af de optiske tværsnit af nethinden i forbindelse med optisk kohærenstomografi (OCT) anføres svarende til fovea (I), inferiort i macula (II) og ekstramakulært (III). (B, C, D). OCT-billeder fra højre øje to dage efter påbegyndelse af behandling med binimetinib og encorafenib svarende til I (B), II (C) og III (D), hvor der ses serøs afløsning af den neurosensoriske retina (pilehoveder, asterisk, pile). (E, F). OCT-billeder ved månedskontrol fra højre øje svarende til I (E) og II (F), hvor der ses remission af den serøse afløsning af den neurosensoriske retina og mindre rest begrænset til fovea (asterisk). (H, I, J). OCT-billeder fra venstre øje to dage efter påbegyndelse af behandling med binimetinib og encorafenib svarende til I (H), II (I) og III (J), hvor der ses serøs afløsning af den neurosensoriske retina (pilehoveder, pile). (K, L). OCT-billeder ved månedskontrol fra venstre øje svarende til I (K) og II (L), hvor der ses fuld remission af mitogenaktiveret proteinkinase-kinase-inhibitorassocieret retinopati.





Den patogenetiske mekanisme for retinopatien er uklar, men i in vitro-studier har man knyttet MAPK-kaskade til aquaporin-1-ekspression i retinalpigmentepitelceller [5].

Differentialdiagnostisk bør MEKAR skelnes fra den centrale serøse korioretinopati (stressøje), hvor der ses fortykket choroidea, retinal pigmentepitelafløsning og præcipitater på den posteriore overflade af den neurosensoriske retina [4]. Den kliniske præsentation og den kronologiske association til medicinindgift udelukker ligeledes andre patologiske tilstande som melanom- og cancerassocieret retinopati [3].

Hermed er det ønsket at udbrede kendskab til MEK- og BRAF-inhibitorernes okulære bivirkning i form af MEKAR. Man bør have denne in mente, når patienter udvikler okulære gener. Undersøgelse med oftalmoskopi i mydriasis og OCT kan i så fald hjælpe med at udelukke andre mere synstruende okulære komplikationer.

KORRESPONDANCE: *Johanne Bjerre Lindboe*. E-mail: blindboe@hotmail.com

ANTAGET: 15. juni 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. august 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på

Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Protein kinase inhibitors can induce retinopathy

Johanne Bjerre Lindboe, Hassan Javed Ahmed & Christos Eleftherios Christakopoulos

Ugeskr Læger 2020;182:V05200303

Novel treatment strategies such as targeted therapy with mitogen-activated protein-kinase-kinase/B-Raf proto-oncogene (MEK/BRAF) inhibitors have prolonged patient survival in metastatic melanoma and are used in oncology. The combination of binimetinib og encorafenib can induce extensive bilateral neuroretinal detachments. In this case report, we present a 72-year-old female patient with this condition. Dilated fundus examination and optical coherence tomography are essential in diagnosis and monitoring of patients treated with MEK/BRAF-inhibitors. No persistent visual deficits were documented in the patient, as this condition appears to be fully reversible.

LITTERATUR

1. Encorafenib i kombination med binimetinib (Braftovi/Mektovi) <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e-h/encorafenib-i-kombination-med-binimetinib-braftovi-mektovi-ikke-resektabel-eller-metastatisk-modermaerkekraeft-med-braf-v600-mutation> (24 apr 2020).
2. Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors. *Retina Phila Pa* 2019;39:1435-50.
3. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N et al. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2016;65:130-8.
4. Francis JH, Habib LA, Abramson DH et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2017;124:1788-98.
5. Jiang Q, Cao C, Lu S et al. MEK/ERK pathway mediates UVB-induced AQP1 downregulation and water permeability impairment in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Med* 2009;23:771-7.