

CCS-artige Retinopathie in der Therapie des malignen Melanoms: Korrelation mit kumulativer Dosis oder Stadium der Erkrankung?

Sevinj Abbasova¹, Jakob Siedlecki¹, Katharina Bayerl-Löhe¹, Siegfried Priglinger¹, Carola Berking², Kirsten Eibl-Lindner¹

¹Augenlinik, Klinikum der Universität München, Mathildenstr. 8, 80336 München

²Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München, Frauenlobstr. 9-11, 80337 München

Einleitung

Neue Therapieregimes aus MEK- und BRAF-Inhibitoren zeigen in zahlreichen klinischen Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Melanoms große Erfolge. Durch die Steigerung von Überlebens- und Remissionsraten eröffnen sie neue Perspektiven in der Dermatoonkologie. Als klinisch problematisch stellt sich jedoch die hohe Inzidenz ophthalmologischer Nebenwirkungen dar, von denen besonders die Retinopathien therapielimitierende Effekte haben können. Trotz erster Daten vor allem zur Inzidenz dieser sogenannten MEK-Inhibitor-assoziierten Retinopathien sind jedoch noch viele klinische Fragen offen. In Rahmen einer retrospektiven klinischen Studie haben wir deshalb diese MEK-Inhibitor-assoziierten Retinopathien hinsichtlich ihrer Inzidenz, Ausprägung und Rezidivrate untersucht sowie eine Korrelation mit der kumulativen Medikamentendosis und dem Stadium der Krebserkrankung durchgeführt.

Methodik

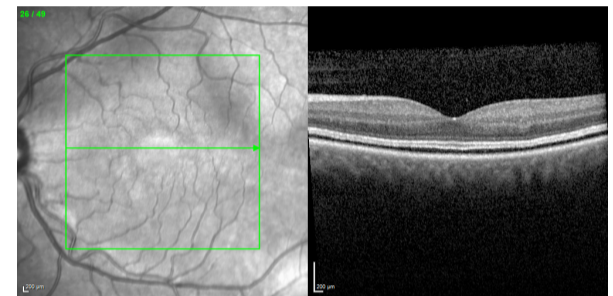
Eingeschlossen wurden 27 Patienten aus drei dermatoonkologischen Studien. Die erste Population mit 14 Patienten erhielt eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib 90 mg/d. In Rahmen der zweiten Studie wurden 10 Patienten mit einer Kombination aus Binimetinib 90 mg/d und dem BRAF-Inhibitor Encorafenib 450 mg/d therapiert. Hier wurde die Therapie bei einer onkologischen Progression sowohl mit Immunmodulatoren als auch mit einer Radiotherapie ergänzt. In der dritten Studie erhielten 3 Patienten eine Kombination aus dem MEK-Inhibitor Trametinib 2 mg/d und dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib 300 mg/d. Ab Therapiestart wurden die Patienten in festen Abständen ophthalmologischen Untersuchungen zugeführt. Art und Verlauf auftretender Retinopathien wurden mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und bei ausgeprägten Befunden auch mittels Fluoreszenzangiographie (FLA) quantifiziert. Die diagnostizierten Retinopathien wurden nach Ausprägungsform und Verlauf in die drei Grade eingeteilt. Als Retinopathie Grad I definierten wir eine generalisierte Abhebung der neurosensorischen Netzhaut mit subretinaler Flüssigkeit. Grad II lag bei zentraler oder multifokaler CCS-artiger Retinopathie vor. Das zeitgleiche Auftreten von Grad I und II definierten wir als Grad III.

Ergebnisse

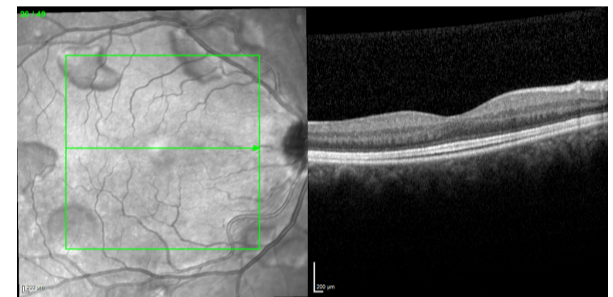
Zwanzig von 24 untersuchten Patienten (83 %) entwickelten unter Binimetinib-Therapie (Mono- und Kombinations-therapie) eine Retinopathie. Dabei lag bei 30 % Grad I, bei 55 % Grad II und bei 15 % Grad III vor. Die generalisierte Abhebung der Neuroretina (Grad I) stellte sich als am häufigsten rezidivierende Form dar (Grad I: 3,16 vs. Grad II: 2,72 vs. Grad III: 2,0).

Die kumulative Dosis pro Retinopathie-Grad zeigte keine signifikanten Unterschiede (Grad I: 17270 – 42930 mg vs. II: 4260 – 13590 mg vs. III: 7200 – 22860 mg). Bei Patienten mit Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib zeigten sich keine Retinopathien als ophthalmologische Nebenwirkung.

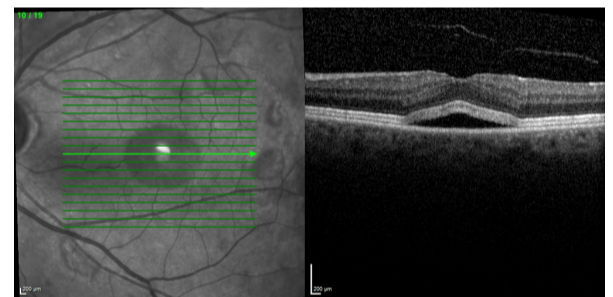
Es konnte keine Korrelation zwischen TNM-Metastasierungsstadium und Inzidenz bzw. Art der Retinopathie gefunden werden. Patienten mit multipler Metastasierung entwickelten sowohl Grad I- als auch Grad II-Retinopathien (Grad I: 2x M1b, 4x M1c; Grad II: 10x M1c, 1x NxM0; Grad III: 2x M1c, 1x NxM0).



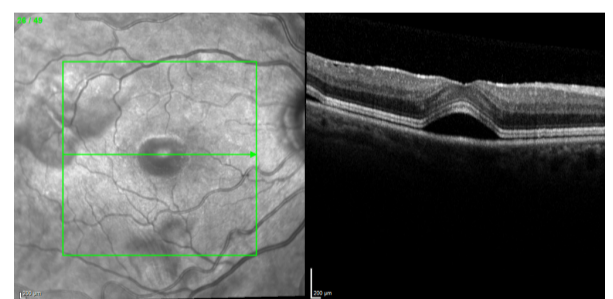
Retinopathie Grad I



Retinopathie Grad II multifokale CCS-like Retinopathy



Retinopathie Grad II zentrale CCS-like Retinopathy



Retinopathie Grad III

Schlussfolgerung

Unsere Daten bestätigen, dass die Behandlung mit MEK-Inhibitoren in der Mehrzahl der Patienten zur Ausbildung einer Retinopathie führt. Für den klinischen Alltag könnte die von uns vorgeschlagene Einteilung in drei Grade hilfreich sein, da unsere Studie Hinweise liefert, dass Grad I und II wahrscheinlich häufiger auftreten als Grad III, und Grad I dabei eher zu Rezidiven neigt. Nicht zuletzt deuten unsere Daten darauf hin, dass sowohl die kumulative MEK-Dosis als auch das Tumorstadium nicht mit dem Manifestationszeitpunkt und der Ausprägung der Retinopathie korrelieren. Damit lässt sich die MEK-Inhibitor-assoziierte Retinopathie besser von der Melanom-assoziierten Retinopathien als eigenständiges Krankheitsbild abgrenzen. Die frühzeitige Einbindung eines Ophthalmologen in eine geplante Therapie mit MEK-Inhibitoren ist deshalb von großer Bedeutung.

