

vého epitelu (5). Blokáda této cesty vede ke vzniku hyperpermeability a porušení hematoretinální bariéry. Konkrétní typ a frekvence oční toxicity jsou závislé jak na určitém BRAF a MEK inhibitoru, tak i na jeho dávce. Roli hrají farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, kterými se mohou významně lišit. Např. eliminační poločas trametinibu je 90 hodin, binimetinibu je 8,7 hodiny.

Závažnost jednotlivých typů oční toxicity je hodnocena na základě kritérií CTCAEv5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5) z roku 2017, která jsou široce používána pro hlášení nežádoucích účinků v onkologických studiích (6). Hodnotí rozmazané vidění, retinopatii, RPED a uveitidu.

Závažnost rozmazaného vidění a retinopatie může nabývat stupně 1 až 4 dle tíže. Oproti tomu RPED může dosahovat pouze dvou stupňů závažnosti, a to 3 (není-li postižena makula) nebo 4 (s postižením makuly).

Hodnocení závažnosti uveitidy je čtyřstupňové, přičemž stupně 1 a 2 se týkají pouze přední uveitidy. V případě stupně 1 je dále přítomno pouze minimální množství zánětlivých buněk, u stupně 2 je intenzita zánětlivých buněk + až ++, u stupně 3 je tato intenzita minimálně +++ či se jedná o zadní či panuveitidu. Stupeň 4 je rezervován pro případy, kdy korigovaná zraková ostrost dosáhla max. 20/200 dle Snellenova optotypu.

Bezpečnost enkorafenibu a binimetinibu byla hodnocena ve sloučené populaci 274 pacientů, kteří užívali enkorafenib 450 mg jednou denně a binimetinib 45 mg dvakrát denně. Tito pacienti pocházeli ze tří klinických studií, z nichž dvě byly fáze II (CMEK162X2110 a CLGX818X2109) a jedna fáze III (CMEK162B2301, část 1) (7, 8).

RPED byla zjištěna u 81 pacientů (29,6%), z nichž se stupeň 1 vyskytoval u 58 pacientů (21,2%), stupeň 2 u 18 pacientů (6,6%) a stupeň 3 u 5 pacientů (1,8%). U 13 pacientů (4,7%) bylo nutné přerušení léčby či úprava dávky. Medián do vzniku této toxicity (jakéhokoli stupně) byl **1,5 měsíce** (rozsah 0,03–17,5 měsíce). Je tedy zřejmé, že příznaky oční toxicity vznikly i během prvního dne cílené léčby. Poruchy zraku zahrnující rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti se vyskytly u 59 (21,5 %) pacientů. Hlášené poruchy zra-

Tab. 1. Algoritmus redukce dávky enkorafenibu a binimetinibu dle doporučení držitele licence

enkorafenib					
klasická dávka	→	první redukce	→	druhá redukce	→
450 mg 1x denně		300 mg 1x denně		225 mg 1x denně	vysazení

binimetinib			
klasická dávka	→	první redukce	→
45 mg 2x denně		30 mg 2x denně	vysazení

ku byly v obecné rovině ve většině případů reverzibilní.

Oproti tomu ve skupině 257 pacientů užívajících enkorafenib v nižší dávce 300 mg jednou denně a binimetinib v obvyklé dávce 45 mg dvakrát denně byla diagnóza RPED pozorována u 32 pacientů (12,5%), z nichž stupeň 4 byl přítomen u jednoho pacienta (0,4%).

Při použití binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem v klasickém dávkování bývá popisována uveitida, a to ve formě iridocyklitidy či iritidy. Ve výše zmíněné analýze 274 pacientů byla uveitida hlášena u 12 pacientů (4,4%), a to stupeň 1 u jednoho pacienta (0,4%), stupeň 2 u 10 pacientů (6%) a stupeň 3 u jednoho pacienta (0,4%).

Predisponujícími faktory vzniku oční toxicity je nekontrolovaný glaukom, oční hypertenze, nekontrolovaný diabetes mellitus a hyperviskózní či hyperkoagulační syndrom v anamnéze. U těchto pacientů se má binimetinib podávat s opatrností. U pacientů s anamnézou RVO se léčba binimetinibem nedoporučuje.

Pacient by měl být při každé návštěvě v průběhu léčby BRAF a MEK inhibitory cíleně tázán na možné příznaky nově vzniklé poruchy zraku nebo zhoršení zraku, včetně snížení rozsahu centrálního vidění, rozmazaného vidění nebo ztráty zraku. V takových případech je doporučeno neodkladné oftalmologické vyšetření. Základem diagnostiky je vyšetření fundu v mydiáze a OCT.

V managementu symptomatické RPED stupně 2 nebo 3 se uplatňuje přerušení léčby binimetinibem až na 2 týdny a zopakování oftalmologického vyšetření včetně posouzení ostrosti zraku. V případě zlepšení na stupeň 0 nebo 1 je možno znovu zahájit léčbu stejnou dávkou binimetinibu. V případě zlepšení na stupeň 2 je možno s opatrností znovu zahájit léčbu sníženou dávkou binimetinibu. Pokud nedojde ke zlepšení na stupeň 2, je třeba léčbu binimetinibem trva-

le ukončit. U symptomatické RPED stupně 4 je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem. V případě vzniku RVO je nutné trvale ukončit léčbu binimetinibem.

V případě uveitidy stupně 1 nebo 2 nereagující na specifickou (např. topickou) oční léčbu nebo uveitidy stupně 3 je zapotřebí léčbu enkorafenibem přerušit a po 2 týdnech je doporučeno zopakovat oftalmologické vyšetření. Pokud se uveitida stupně 1 zlepšila na stupeň 0, může se znovu zahájit léčba stejnou dávkou. Pokud se uveitida stupně 2 nebo 3 zlepšila na stupeň 0 nebo 1, může se léčba znovu zahájit sníženou dávkou. Pokud nedojde ke zlepšení do 6 týdnů, je třeba trvale ukončit léčbu enkorafenibem a zopakovat oftalmologické kontroly. V případě uveitidy stupně 4 je nutno léčbu enkorafenibem trvale ukončit a pokračovat s oftalmologickými kontrolami (7, 8). Doporučenou redukcí dávky těchto cílených léků uvádí **tabulka 1**.

V literatuře se uvádí i fakt, že ve většině případů retinopatie, provázející léčbu MEK inhibitory, dochází ke spontánnímu zhojení v průběhu 1 až 2 měsíců dokonce i bez nutnosti přerušení či vysazení terapie (9).

V léčbě oční toxicity se v závislosti na jejím typu uplatňuje antiedematózní a protizánětlivá léčba pomocí nesteroidních antiflogistik a kortikosteroidů ve formě očních kapek.

U naší pacientky došlo k velmi časněmu vzniku oční toxicity, bilaterálnímu odloučení zevních vrstev sítnice s typickou symptomatologií, a to již po jedné či dvou dávkách enkorafenibu s binimetinibem. Přerušení léčby vedlo k rychlému ústupu subjektivních potíží a postupnému odeznění klinické symptomatologie. Naše pacientka příznaky snášela subjektivně velmi špatně a z pokračování léčby měla obavy, proto jsme podávání enkorafenibu s binimetinibem ukončili a zahájili imunoterapii nivolumabem.