

Viviane Caroline Grewing  
Dr. med.

## **Nebenwirkungen und zelluläre Veränderungen am Auge unter Therapie mit Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Inhibitoren**

Fach/Einrichtung: Augenheilkunde  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Friederike Mackensen

In der Tumortherapie spielen Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Inhibitoren (EGFR-I) eine zunehmende Rolle. Als unerwünschte Nebenwirkungen sind unter anderem Haut- und Schleimhautmanifestationen, aber auch Veränderungen an den Augen wie trockene Augen vorbeschrieben. Ziel der Studie war die qualitative und quantitative Erfassung subjektiver Augenbeschwerden und objektiver Augenbefunde inklusive konfokalmikroskopischer Darstellung von kornealen Epithel- und konjunktivalen Becherzellen mittels Rostock-Cornea-Modul (RCM) als Orte der EGFR-Expression.

Von 148 gescreenten Patienten (Cetuximab n=110 (n=23 mit Strahlentherapie, n=78 ohne Strahlentherapie), Panitumumab n=36, Erlotinib n=2) gaben 27 Patienten Augenbeschwerden (VAS>5) an (Inzidenz 18,2%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Inzidenzen zwischen den einzelnen Untergruppen (Cetuximab mit vs. ohne Strahlentherapie und Cetuximab vs. Panitumumab). Augenbeschwerden traten im Mittel  $7,3 \pm 8,5$  Wochen nach EGFR-I-Therapiebeginn auf, Hautveränderungen nach  $3,7 \pm 3,4$  Wochen, welche damit den Augenbeschwerden im Mittel  $3,5 \pm 7,2$  Wochen vorausgingen. Alle Patienten, die einen ausführlichen Fragebogen ausfüllten, gaben Symptome an, die im Rahmen eines trockenen Auges auftreten.

16 der 27 Patienten mit Augenbeschwerden konnten augenärztlich untersucht werden. Der mediane VAS-Wert unter EGFR-I-Therapie lag bei 7 (Range: 6-9). Im Median stieg der VAS-Wert im Vergleich zu vor Therapie um 5,5 VAS-Punkte (Range: 2-8). Folgende ophthalmologische Befunde konnten beobachtet werden: Trichomegalie (56,3%), Trichiasis (12,5%), eine Dysfunktion der Meibom'schen Drüsen (100%), Blepharitis (56,3%), LIPCOFs (100%), Konjunktivitis (100%), Sicca-Syndrom (81,3%), Keratitis (75%), Keratokonjunktivitis sicca (56,3%) und Erosio corneae (6,3%). Die Break-up-time lag im Mittel bei  $8,4 \pm 3,0$  Sekunden (bei 75% pathologisch). Es konnte keine Korrelation zwischen BUT und Einnahmedauer nachgewiesen werden. Allerdings könnte die reduzierte BUT durch die MGD und die im Mittel reduzierte Becherzellichte – beides Orte der Produktion von Tränenfilmbestandteilen – bedingt sein. Der Schirmer- Test II lag im Mittel bei  $11,7 \pm 7,8$ mm (bei 56,3% pathologisch). In der RCM- Untersuchung lag die basale Korneaepithelzellichte bei  $7523 \pm 851,4$  Zellen/mm<sup>2</sup>. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der kornealen Epithelzellichte und der Einnahmedauer von EGFR-I gezeigt werden. Die Epithelzellichte sank mit steigender Einnahmedauer. Die Kausalität besteht darin, dass die kornealen Epithelzellen EGFR exprimieren. Die Becherzellichte war mit  $53,6 \pm 17,4$  Zellen/mm<sup>2</sup> zu einem Normalkollektiv signifikant erniedrigt. Da konjunktivale Becherzellen EGFR exprimieren, könnte diese Veränderung durch die Inhibitorentherapie mitverursacht werden. Eine Korrelation zur Einnahmedauer konnte nicht nachgewiesen werden.

In dieser – meines Wissens – erstmals prospektiv durchgeführten Studie zu monoklonalen EGFR-I bezüglich Inzidenz zeigte sich, dass Augenbeschwerden unter EGFR-I-Therapie mit einer Inzidenz von 18,2% eine nicht zu vernachlässigende Nebenwirkung darstellen. Die

Augenbeschwerden traten im Mittel nach den Hautveränderungen auf. Als Nebenwirkung trat unter anderem eine Sicca-Symptomatik auf, deren Schweregrad von Veränderungen des Tränenfilmes über eine Keratitis bis zu einer Hornhauterosio reichte. Meines Wissens fand erstmals eine Untersuchung von Patienten unter EGFR-I-Therapie mittels RCM statt. Es konnte eine Reduktion der Korneaepithelzellichte mit steigender Einnahmedauer, sowie eine Reduktion der Becherzellichte gezeigt werden. Beides sind Expressionsorte von EGFR. Dies zeigte, dass eine EGFR-I-Einnahme auch am Auge pathologische Veränderungen hervorruft, die sich nicht nur symptomatisch äußern sondern auch auf zellulärer Ebene messbar sind.