

Účinek everolimu u pacientů s angiomyolipomy spojenými s tuberózní sklerózou

Bisler JJ, Kidgswood JC, Razikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahnoud T, Shah G, Lincy J, Lebwohl D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–824.

Tuberózní skleróza (TS) je autosomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením, vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Růst těchto tumorů je spojen s aktivací mTOR (mammalian target of rapamycin).

V popsané studii byl pacientům s TS podáván rapamycinový derivát, everolimus, který inhibuje aktivaci mTOR. Šlo o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii s everolimem u pacientů s TS s minimálně jedním angiomyolipomem větším než 3 cm v průměru. Studie se zúčastnilo 118 pacientů v průměrném věku 31 let (18–61 let) z 24 center z 11 zemí. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání 10 mg everolimu nebo placebo, 79 pacientů bylo na aktivní léčbě, 39 pacientů na placebo. Byli vyloučeni pacienti, kteří potřebovali urgentní chirurgický zákrok nebo ti, kteří během posledních šesti měsíců prodělali krvácení z angiomyolipomu nebo embolizaci. Intervenci na ledvinách prodělalo 40 % pacientů, 78 % pacientů mělo angiomyolipomy v obou ledvinách a 29 % pacientů mělo alespoň jeden angiomyolipom větší než 8 cm v průměru. Nábor pacientů probíhal od května 2009 do prosince 2010. Medián užívání léku činil 38 týdnů. Koncentrace everolimu byly v průměru 7,63 ng/ml (2. týden) až 9,37 ng/ml (24. týden). Nižší koncentrace byla naměřena u pacientů léčených antiepileptiky.

Primárním cílem bylo sledování změn objemu angiomyolipomů. Jako pozitivní odpověď bylo definováno zmenšení objemu angiomyolipomů o 50 % hodnoceno MR nebo CT vyšetřením, která se prováděla na začátku, za 3, 6 a 12 měsíců. Dále byl sledován vývoj kožních změn. Byly měřeny hladiny VEGF-D a kolagenu IV metodou ELISA na začátku a na konci studie.

Výsledek podávání everolimu byl jednoznačně pozitivní. U 42 % (33) pacientů na everolimě došlo k více než 50% redukci angiomyolipomů, zatímco v placebové skupině u nikoho. Po šesti měsících bylo přítomno více než 30% zmenšení objemu angiomyolipomů u 80 % pacientů na everolimě. U 26 % pacientů na everolimě došlo k významnému zlepšení kožních změn. V everolimové větvi došlo k významnému prodloužení období bez progresu růstu angiomyolipomů. Za 12 měsíců se angiomyolipomy nezvětšily u 25 % pacientů na placebo a u 92 % na everolimě.

Studii nedokončilo 20 pacientů, a to především z placebové větve pro progresi angiomyolipomů nebo komplikace TS (13 pacientů). Ve skupině s everolimem nedokončilo studii sedm pacientů, tři pro nežádoucí účinky; u dvou byla zjištěna těžká hypofosfatémie a u jednoho těžká hypersenzitivní reakce. Mezi nejčastější nežádoucí účinky, které se vyskytovaly asi u 20 % pacientů na everolimě a nevedly k vyřazení ze studie, patřily stomatitida, nasopharyngitida, akné, bolest hlavy, kašel či hypercholesterolemie. Močové a respirační infekce byly dokonce častější u pacientů na placebo (72 % versus 65 %). U 13 % žen došlo k amenoree, u čtyř žen (4/7) došlo ke spontánnímu obnovení menstruace.

Koncentrace VEGF-D klesly na 63 % (z 1 307 na 503 pg/ml) a koncentrace kolagenu IV na 42 % (z 216 na 130 µg/ml). Oba poklesy byly zjištěny jen u pacientů léčených everolimem. Plazmatická

koncentrace VEGF-D a kolagenu IV na začátku studie korelovala s objemem angiomyolipomů. V pozitivní korelaci byl i pokles VEGF-D se zmenšením objemu angiomyolipomů na konci studie. Monitorování markerů VEGF-D a kolagenu IV by mohlo časem nahradit časté monitorování angiomyolipomů magnetickou rezonancí.

Závěrem této studie je, že everolimus je shledán jako jednoznačně účinná léčba angiomyolipomů ledvin, která vede ke zmenšení objemu angiomyolipomů a prodloužení doby, kdy nejsou nutné chirurgické intervence u těchto komplikovaných pacientů s TS. Opakované chirurgické intervence (především embolizace angiomyolipomů) vedou k poklesu funkční tkáně ledvin a postupně k poklesu renálních funkcí. U pacientů došlo i ke zlepšení kožních projevů typických pro TS. Nežádoucí účinky everolimu byly obdobné jako u jiných pacientů a nevyžadovaly, aby bylo podávání léku ukončeno.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tuberózní skleróza je autosomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením, vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Incidence při narození se odhaduje na 1 : 5 800. Rodinná anamnéza bývá často negativní, nové mutace jsou zodpovědné za více než 70 % případů TS. Tuberózní skleróza je geneticky heterogenní onemocnění, genovým podkladem jsou mutace v genech TSC1 (9. chromosom) a TSC2 (16. chromosom). Oba geny TSC1 a TSC2 působí jako tumor-supresorové geny, jsou intracelulárně ve vzájemném spojení a inhibují dráhu mTOR.

U 80 % pacientů nacházíme kožní změny – hypomelanotické skvrny, obličejové angiofibromy, plastické světlé névy, pendulující fibromy, fibromy nehtových lůžek. Častým nálezem je rhabdomyom srdce, často již prenatalně, který našťastí v dětství většinou spontánně regreduje. V dětském věku dominuje neurologické postižení projevující se epilepsií, poruchami chování a často určitou mentální retardací. Na MR mozku jsou popisovány subependymální hamartomy, kortikální tuberkula, subependymální obrovskobuněčný astrocytom. U dospělých žen s dechovými obtížemi je nutno myslet na možnost lymfangiomyomatózy plic.

Angiomyolipomy ledvin se nacházejí u 80 % pacientů starších než 10 let, obvykle jsou mnohočetné a bilaterální. Jsou nejčastější příčinou úmrtí u dospělých pacientů s TS. Klinicky se mohou projevit především krvácením (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení), většinou až po 18. roce věku. Mezi indikace k chirurgickému zákroku patří významné retroperitoneální krvácení, velikost angiomyolipomů (obvykle velikost > 4 cm) a suspektní přítomnost karcinomu ledvin. Opakované resekce angiomyolipomů jsou nahrazovány embolizací přírodních cév k angiomyolipomům.

Již dříve proběhly dvě menší studie se sirolimem u pacientů s TS a s angiomyolipomy ledvin (Dabora et al., 2011; Davies et al., 2011). V předchozích studiích byly na menším počtu pacientů testovány různé dávky everolimu (5 mg nebo 10 mg denně) nebo i možnost podávání jedenkrát týdně (30–70 mg). Za 12 měsíců došlo k významné redukci objemu angiomyolipomů u denního i týdenního podávání. V americké studii došlo za 52 týdnů k téměř 30% redukci objemu angiomyolipomů. V druhé menší anglické studii se 16 pacienty došlo během dvou let ke zmenšení angiomyolipomů u všech pacientů a u 50 % pacientů k více než 30% redukci objemu. Dále proběhla velká mezinárodní studie EXIST-1 primárně zaměřená na pacienty s obrovskobuněčným subependymálním astrocytosem (SEGA), jehož růst může vést

k hydrocephalu a úmrtí pacientů (Franz et al., 2013). U 35 % pacientů v této studii došlo k minimálně 50% redukci objemu SEGA. Sledování angiomyolipomů ledvin bylo sekundárním parametrem a u 53 % pacientů došlo ke zmenšení angiomyolipomů. V této studii bylo ze všech pacientů 87 % dětí.

Popisovaná studie EXIST-2 s everolimem byla největší prospektivní, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie zahrnující pacienty s TS a angiomyolipomy. Tato studie jednoznačně prokázala pozitivní ovlivnění růstu angiomyolipomů ledvin u dospělých pacientů s TS. Nyní je možné i v České republice požádat o podávání everolimu u pacientů s TS a minimálně jedním angiomyolipomem ledvin větším než 3 cm při hodnocení MR. Pro tuto indikaci a pro SEGA je jeho podávání schváleno. Léčba stojí okolo 100 000 Kč měsíčně a je plně hrazena pojišťovnou. Otázkou je, jak dlouho tuto léčbu podávat. Studie EXIST-2 trvala prakticky jeden rok, delší anglická studie dva roky. Pravděpodobně je ale léčbu výhodné podávat, pokud při sledování MR nedojde k růstu angiomyolipomů. Kontrolní MR ledvin je vhodné provádět za 3, 6 a 12 měsíců od zahájení léčby, následně pravděpodobně po šesti měsících. Pacienti jsou většinou sledováni urology, kteří ale mají malou zkušenost s imunosupresivní terapií, proto bude určitě výhodnější, když bude léčbu řídit nefrolog ve spolupráci s urology.

Nutná je pravidelná kontrola koncentrací everolimu i anti-epileptik. Nežádoucí účinky, jako stomatitidy, akné, hypercholesterolemie, infekční komplikace, byly obdobné jako v jiných indikacích everolimu a většinou nevedly k nutnosti přerušení léčby. Otázkou je i vzniklá amenorea, která bývá často přechodná. Na druhou stranu, řada pacientek s TS má kognitivní deficit a o založení rodiny neuvažují. Pokud pacientka chce založit rodinu a není u ní přítomno SEGA nebo velký angiomyolipom ledvin, raději o léčbě uvažujeme až po těhotenství.

Závěrem tato studie jednoznačně potvrdila pozitivní vliv everolimu na růst angiomyolipomů ledvin. Uvidíme, jak tato léčba zlepší kvalitu života pacientů s TS a prodlouží dobu bez nutné dialýzy a transplantace, které jsou u TS pacientů spojeny s dalšími komplikacemi.

Literatura

Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. PLoS One 2011;6:e23379.

Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. Clin Cancer Res 2011;17:4071–81.

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013;381:125–132.