

# Dlouhodobé použití everolimu u pacientů s tuberózní sklerózou – čtyřleté sledování, otevřené pokračování studie EXIST-2

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.

*Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: four-year update of the EXIST-2 study. Plos One 2017;12(8):e0180939.*

Tuberózní skleróza (TS) je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením (mozku, ledvin, kůže, plic očí a srdce) vyznačující se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Výskyt se udává až 1 : 6 000. Až u 80 % pacientů se v ledvinách vyvíjejí angiomyolipomy, často oboustranně. Postupně se zvyšuje jejich počet a velikost. Mohou se vyskytovat i sporadicky bez ostatních projevů TS. Zpočátku (asi do věku deseti let) bývají asymptomatické, pokud dosáhnou 3–4 cm, může dojít ke krvácení (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení).

Renální angiomyolipomy vykazují zvýšenou aktivitu proteinkináz mTOR (mammalian target of rapamycin) jako následek mutací v zodpovědných genech (gen *TSC1* a *TSC2*). V roce 2013 byly publikovány pozitivní závěry studie EXIST-2, kdy v průměru po osmiměsíčním podávání 10 mg everolimu došlo u 42 % pacientů (33/79) k více než 50% zmenšení objemu angiomyolipomů.<sup>1</sup>

Této otevřené pokračovací fáze studie EXIST-2 se zúčastnilo 112 pacientů po další čtyři roky. Devětasedmdesát pacientů pokračovalo v užívání everolimu, 33 pacientů původně užívalo placebo. Průměrný věk pacientů činil 32,2 roku, 65 % tvořily ženy. Všichni byli léčeni everolimem v dávce 10 mg denně. U všech pacientů byl CT/MR vyšetřením ledvin potvrzen minimálně jeden angiomyolipom, který v nejdelším rozměru přesahoval 3 cm. U 29,5 % pacientů byl však minimálně jeden angiomyolipom delší než 8 cm. Více než jedna třetina pacientů dříve podstoupila chirurgický výkon – embolizaci nebo parciální resekci ledvin. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla 86 (23–178) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Jako primární cílový ukazatel byla definována redukce objemu angiomyolipomů o více než 50 % nebo nad 1 cm v nejdelším rozměru při hodnocení MR, dále nárůst objemu ledvin bez angiomyolipomů o více než 20 % a ovlivnění významných krvácivých epizod. Ze sekundárních cílových

ukazatelů se hodnotilo i zmenšení objemu hamartomů o více než 30 %, procento pacientů, kteří museli podstoupit chirurgické výkony na ledvinách, ale i kožní odpověď (> 50% zlepšení kožních lézí), ovlivnění subependymálních obrovskobuněčných astrocytomů (SEGA) (redukce objemu > 50 %). Minimálně jeden SEGA mělo vstupně 44,6 % pacientů. U 29 pacientů s lymfangioleiomyomatózou plic bylo provedeno funkční vyšetření plic.

Primárního cílového ukazatele s redukcí velikosti angiomyolipomů o více než 50 % bylo dosaženo u 30,4 % pacientů. Redukce o minimálně 30 % bylo dosaženo u 75 % pacientů. Ke zmenšení objemu začalo většinou docházet po třech měsících podávání. U 14,3 % pacientů došlo k progresi renálních angiomyolipomů. Progrese choroby byla u 81 % pacientů spojena s nutnou redukcí nebo s přerušáním léčby před progresí. Renální funkce byly u pacientů během léčby stabilní, pouze u osmi pacientů došlo k významnému poklesu eGFR (všichni již na začátku s chronickým onemocněním ledvin [CKD] 3). Přestože třetina pacientů před léčbou vyžadovala chirurgickou intervenci, při léčbě došlo k urologické intervenci jen u dvou pacientů.

Kožní léze se zlepšily u 70 % pacientů, SEGA se zmenšily u 48 % pacientů a u 42 % pacientů zůstaly stabilní. Zlepšení SEGA nastalo v průměru za 8,3 měsíce, tedy za delší dobu než u renálních projevů.

Everolimus byl podáván pacientům v průměru po dobu 46,9 měsíce. U části pacientů musela být dávka snížena na 5 mg denně, průměrná dávka na den byla 8,7 mg. Šedesát procent pacientů užívalo 10 mg everolimu denně, 8,9 % pacientů přestalo užívat everolimus pro nežádoucí účinky. U 80 % pacientů musela být léčba přechodně přerušena a/nebo redukována, nejčastěji pro infekční komplikace. Déle než 2,8 roku byla léčena většina pacientů (82,1 %), po dobu delší než 4,5 roku užívalo everolimus jen 12,5 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky – stomatitida (42 %), hypercholesterolemie

(30,4 %), akné (25,9 %), nazofaryngitidy (21,4 %) – byly očekávané. Závažné nežádoucí účinky se objevovaly zřídka – nejčastěji epilepsie, pneumonie, laboratorně hypofosfatemie. U téměř poloviny pacientů byly přítomny krvácivé komplikace jako epistaxe a menoragie. Nejzá-

važnější nežádoucí účinky byly pozorovány v prvním roce podávání everolimu.

Výsledky této studie podporují účinnost a bezpečnost dlouhodobého podávání everolimu u pacientů s tuberózní sklerózou.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tuberózní skleróza je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením vyznačující se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Spontánní mutace se vyskytují s vysokou frekvencí a zodpovídají za 70 % případů TS. Tuberózní skleróza je geneticky heterogenní onemocnění, genovým podkladem jsou mutace genu TSC1 v oblasti chromozomu 9q34, druhý gen pro TS (gen TSC2) je lokalizován na 16. chromozomu v blízkosti genu PKD1. Ani u jednoho genu není přítomno místo nejčastějších mutací. Geny TSC1 a TSC2 působí jako tumor-supresorové geny. První dědičná mutace není dostatečná pro tvorbu tumorů, druhá je po oplodnění nutná pro navození tumorózní transformace. Delece postihující jak gen TSC2, tak PKD1 byly prokázány u pacientů s těžkým cystickým postižením ledvin.

K hlavním renálním projevům TS patří angiomyolipomy, cysty (3–5 %) a maligní tumory ledvin (1–3 %). Pokud je přítomna polycystóza ledvin, manifestuje se často již v dětském věku a vede časné k selhání ledvin. Angiomyolipomy jsou hlavními představiteli hamartomů u TS, obvykle jsou mnohočetné a bilaterální. Nacházejí se až u 80 % pacientů v rané dospělosti. Klinicky se mohou projevit především krvácením (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení) a příznaky podmíněnými tlakem nádoru (bolestivost v bederní krajině či v břišní oblasti, arteriální hypertenze, renální insuficience). Dále postupně nahrazují funkční tkáň ledvin a dochází k rozvoji renální insuficience. V dětství jsou pacienti nejčastěji sledováni neurologem, protože dominující obtíží bývá epilepsie často už od kojeneckého věku. Do péče dětských nefrologů se pacienti dostávají nejdříve v adolescenci nebo často přecházejí od neurologů do péče nefrologů až v časně dospělosti. Kontrola progresu velikosti angiomyolipomů by měla být prováděna pomocí magnetické rezonance jednou ročně.

Podávání everolimu pacientům s tuberózní sklerózou (i s mnohočetnými angiomyolipomy bez dalšího orgánového postižení) po dobu přibližně čtyř let vedlo k dalšímu zmenšení

objemu angiomyolipomů. K největší redukci objemu došlo během prvních tří měsíců podávání, ale i dále pokračovala trvalá, pomalá redukce objemu angiomyolipomů. U 97 % pacientů došlo k určité redukci objemu angiomyolipomů v některé fázi léčby.

Nejdůležitější je fakt, že žádný z pacientů užívajících everolimus neměl krvácení z angiomyolipomů během studie, přestože jedna třetina pacientů podstoupila před vstupem do studie intervence na ledvinách. Inhibice mTOR zabraňuje pravděpodobně vaskulární remodelaci a tvorbě aneurysmat. Renální funkce pacientů užívajících everolimus zůstaly po celou dobu stabilní. Pouze u jednoho pacienta bylo nutné provést embolizaci během studie a u jednoho pacienta po studii nefrektomii.

Podávání everolimu bylo dále spojeno se zmenšením objemu SEGA a se zlepšením kožních lézí. U pacientů s plicním postižením (43 pacientů) došlo ke zpomalení poklesu plicních parametrů (pokles usilovné sekundové vitální kapacity [FEV<sub>1</sub>] o 10 % za jeden rok u pacientů, kteří neužívali everolimus, versus o 5,9 % u pacientů léčených everolimem). Při provedení post hoc analýzy studie EXIST-1 u dětských pacientů se SEGA a s angiomyolipomy ledvin (33 pacientů) došlo k významnému zmenšení angiomyolipomů u více než 75 % dětí s výskytem nežádoucích účinků maximálně stupně 2.<sup>2</sup>

Podávání everolimu bylo spojeno i s výskytem těžkých infekčních komplikací a s častějšími epileptickými záchvaty především v prvním roce podávání léčby. Při podávání everolimu je nutné monitorovat koncentraci antiepileptik a dle výsledku provést úpravu jejich dávkování. Během prodloužení studie výskyt nežádoucích účinků klesal. Naopak při dlouhodobém podávání everolimu je kontrola epilepsie zlepšena.<sup>3</sup>

Ze studie tedy vyplývá, že čtyřleté podávání everolimu pacientům s TS zabraňuje zvětšování angiomyolipomů ledvin nebo tento proces zpomaluje, zabraňuje poklesu renální funkce, snižuje nutnost invazivních výkonů a je relativně bezpečné.

## LITERATURA

1. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–824.
2. Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis

being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Neurol* 2018;33:101–109.

3. Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology* 2016;87:2408–2415.