



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Tuberöse Sklerose: Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze

Serra, Andreas; Bonny, Olivier; Bürki, Sarah; Dorn, Thomas; Fuster, Daniel; Guzman, Raphael; Hofbauer, Günther; Jenny, Benoit; Kätterer, Christian; Plecko-Startinig, Barbara; Weibel, Lisa; Roth, Patrick; Steinlin, Maja; Wohrab, Gabriele; Dill, Patricia E

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2013.01610>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-163032>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Serra, Andreas; Bonny, Olivier; Bürki, Sarah; Dorn, Thomas; Fuster, Daniel; Guzman, Raphael; Hofbauer, Günther; Jenny, Benoit; Kätterer, Christian; Plecko-Startinig, Barbara; Weibel, Lisa; Roth, Patrick; Steinlin, Maja; Wohrab, Gabriele; Dill, Patricia E (2013). Tuberöse Sklerose: Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze. *Swiss Medical Forum*, 13(36):696-702.

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2013.01610>

Tuberöse Sklerose: Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze

Andreas L. Serra^a, Olivier Bonny^b, Sarah Bürki^c, Thomas Dorn^d, Daniel Fuster^e, Raphael Guzman^f, Günther Hofbauer^g, Benoit Jenny^h, Christian Kättererⁱ, Barbara Plecko-Startinigi^j, Lisa Weibel^{g,i}, Patrick Roth^k, Maja Steinlin^c, Gabriele Wohlrab^j, Patricia E. Dill^l

Quintessenz

- Die Tuberöse Sklerose ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung, charakterisiert durch das Wachstum von Hamartomen und anderen Tumoren in verschiedenen Organsystemen wie Gehirn, Nieren, Haut, Herz, Darm, Leber, Netzhaut und Lunge.
- Die Krankheit ist mit einer Prävalenz von circa 1:6000 Lebendgeborenen selten. Dennoch sind in der Schweiz hochgerechnet etwa 1300 Personen von einer Tuberösen Sklerose betroffen.
- Die Diagnose wird klinisch anhand etablierter Kriterien gestellt.
- Die Morbidität und Mortalität der Tuberösen Sklerose ist erheblich. Erkenntnisse zur Rolle der Signalkaskade des *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) in der Pathogenese dieser Erkrankung haben jedoch dazu geführt, dass heute mTOR-Inhibitoren erfolgreich zur Behandlung bestimmter Organmanifestationen eingesetzt werden können.
- Die Behandlung der Patienten ist komplex und sollte deshalb in einem multidisziplinären Kontext erfolgen. SwissTSCnetwork.ch vernetzt schweizweit die in der Behandlung involvierten Fachdisziplinen, um eine optimale Patientenbetreuung zu gewährleisten.

Die Tuberöse Sklerose (TS), im englischen Sprachgebrauch Tuberous Sclerosis Complex (TSC), ist eine seltene, multisystemische, autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Die Krankheit manifestiert sich vielgestaltig durch das Wachstum von Hamartomen in verschiedenen Organsystemen, unter anderem im Gehirn, in den Nieren, im Herz, Darm, in der Haut, Lunge, Netzhaut und Leber. Die TS kann sich bereits pränatal oder erst im Erwachsenenalter manifestieren. Auch der Schweregrad der Erkrankung variiert stark, selbst innerhalb der gleichen Familie. In der Vergangenheit waren die therapeutischen Möglichkeiten auf eine symptomatische Behandlung der Komplikationen beschränkt [1]. Seit Kurzem können betroffene Patienten von neuen, erfolgversprechenden medikamentösen Therapien profitieren.



Andreas Serra



Patricia Dill

Epidemiologie, Genetik und Pathogenese

Die TS ist eine autosomal-dominante Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:6000 Lebendgeburten [2]. In der Schweiz sind somit ca. 1300 Personen von dieser «orphan» resp. «rare disease» betroffen. Die Tuberöse Sklerose wird durch Mutationen des *TSC1*-Gens (Hamartin) auf 9q34 oder des *TSC2*-Gens (Tuberin) auf

16p13 verursacht [3]. Diese Gene sind Teile eines Tumorsuppressionskomplexes, der Teilung und Wachstum körpereigener Zellen steuert. Bei ca. 70% der Patienten ist die Familienanamnese für TS negativ, das heisst, die Krankheit ist auf eine Neumutation zurückzuführen. Eine grosse Rolle spielt die Signalkaskade mit Beteiligung des *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR). Bei der TS ist die Hemmung des mTOR-Komplexes deaktiviert, wodurch es zu einer starken und unkontrollierten Zellproliferation und Proteinsynthese kommt, was die charakteristische Tumorbildung erklärt. Meistens handelt es sich um sogenannte Hamartome, die zwar nicht metastasieren, je nach Lokalisation aber mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert sein können. So können glioneuronale Hamartome und andere Veränderungen im Gehirn bereits im frühen Kindesalter eine schwere Epilepsie hervorrufen. Das Wachstum von Riesenzellastrozytomen kann zu einem Hydrozephalus mit lebensbedrohlicher Symptomatik führen. Im Erwachsenenalter sind neben der Gehirnbeteiligung Hamartome der Nieren (Angiomyolipome) und der Lunge (Lymphangioliomyomatose) lebenslimitierend. Die Hamartome sind je nach Organlokalisierung aus verschiedenen Zelltypen zusammengesetzt.

Symptomatik der wichtigsten Organsysteme

Die verschiedenen Symptome und Organmanifestationen treten in einer gewissen Abhängigkeit vom Patientenalter auf (Abb. 1 )¹. Kardiale, dermatologische und zerebrale Symptome können sich bereits im Säuglings-

^a Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^c Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklung und Rehabilitation, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern

^d Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

^e Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und klinische Pharmakologie, Inselspital, Bern

^f Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital, Basel

^g Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital, Zürich

^h Service Neurochirurgie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève

ⁱ REHAB Basel, Basel

^j Universitäts-Kinderkliniken-Eleonorenstiftung, Kinderspital, Zürich

^k Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital, Zürich

^l Abteilung für Neuro- und Entwicklungspädiatrie,

Universitäts-Kinderspital beider Basel, Universität Basel

Andreas Serra: Consultant Novartis (Berater), unrestricted education grant von Novartis; Thomas Dorn: Honorare der Firma Novartis für Beratungen; Patricia E. Dill: finanzielle Zuwendung für Advisory boards, Vorträge von Novartis organisiert.

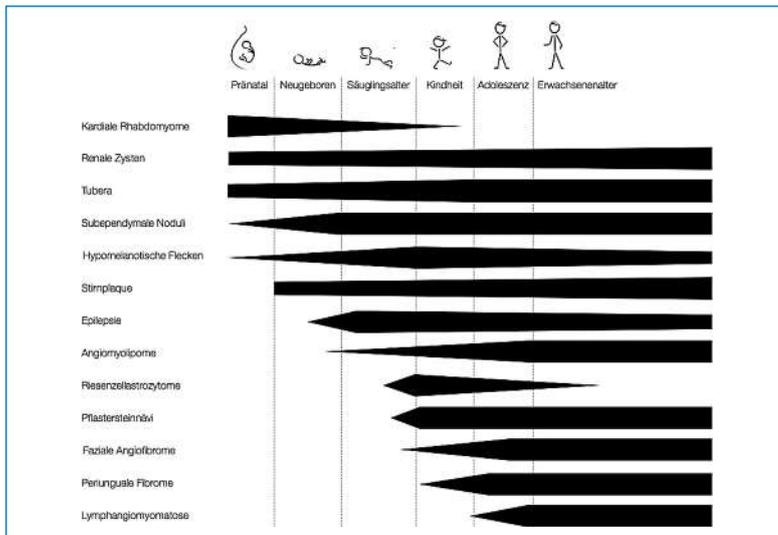


Abbildung 1
Symptome und Organmanifestationen der Tuberösen Sklerose in verschiedenen Lebensphasen.

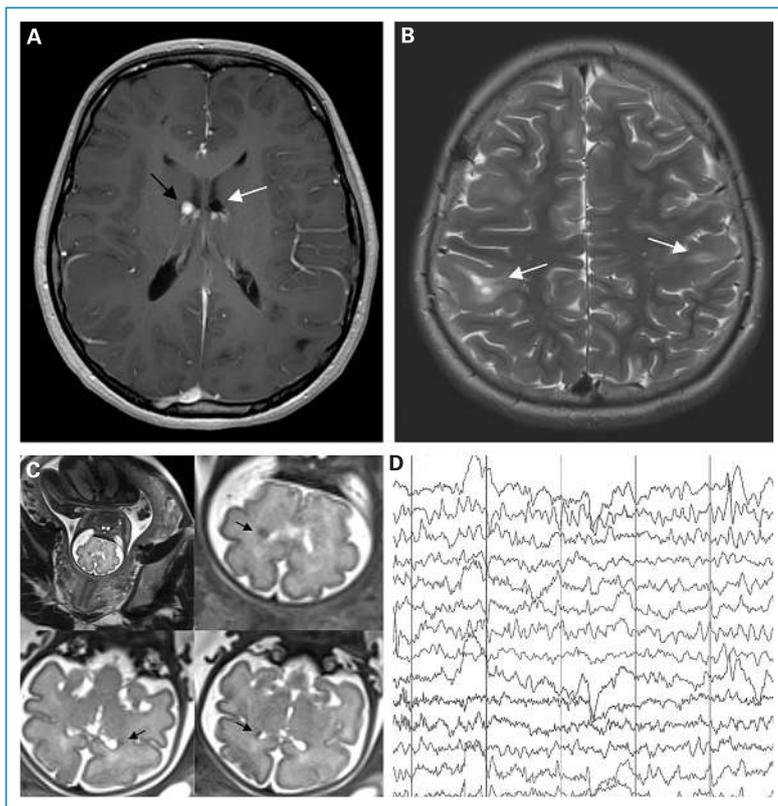


Abbildung 2
Zerebrale Manifestationen der Tuberösen Sklerose.
A: Subependymale Noduli rechts (schwarzer Pfeil) und links (weisser Pfeil) am Foramen Monroi bei einer zehnjährigen Patientin (T1-gewichtetes MRI mit Gadolinium, axiale Schnittebene). Die rechtsseitig gelegene Läsion misst 5 mm im Durchmesser und nimmt Kontrastmittel auf, im Sinne eines möglichen kleinen Riesenzellastrozytoms.
B: Tubera subkortikal parietal beidseits (Pfeile), partiell mit zystoider Degeneration parietal beidseits bei derselben Patientin.
C: Subependymale Noduli (Pfeile) auf Höhe des rechten Vorderhorns bei einem Fetus in der 31. Schwangerschaftswoche mit pränatal nachgewiesenen kardialen Rhabdomyomen im Ultraschall, womit die Diagnose einer Tuberösen Sklerose gemäss den Gomez-Kriterien gestellt werden konnte.
D: EEG eines siebenjährigen Mädchens mit Tuberöser Sklerose und symptomatischer Epilepsie: Multifokale Spikes und Sharp Slow Waves mit Maximum jeweils links parietal, rechts und links zentro-frontal.

und Kindesalter manifestieren, Nieren- und Lungenkomplikationen entwickeln sich meist ab dem jungen Erwachsenenalter.

Zerebrale Manifestationen

Zu den TS-assoziierten Pathologien im Gehirn zählen die glioneuronalen Hamartome (kortikale Tubera) sowie die subependymalen Noduli und Riesenzellastrozytome (Abb. 2 [📷](#)). Histologisch scheinen in Mausmodellen sowohl die glioneuronalen Hamartome als auch die Riesenzellastrozytome miteinander verwandt zu sein. Beide Strukturen exprimieren neuronale und gliale Marker, weshalb als deren Ursache eine aberrante Differenzierung von neuroglialen Vorläuferzellen angenommen wird. Es ist allerdings nicht klar, weshalb subependymale Noduli zu Riesenzellastrozytomen entarten können und glioneuronale Hamartome nicht [4].

Über 80% der Betroffenen weisen glioneuronale Hamartome auf, die bereits im Säuglingsalter vorhanden sein können. Je nach Lokalisation und Grösse werden sie symptomatisch und können zu epileptischen Anfällen, zentralen und fokalen neurologischen Ausfällen sowie zur kognitiven Beeinträchtigung unterschiedlichen Ausmasses führen. Bei der neuropsychologischen Evaluation fallen bei den Patienten oft Teilleistungsstörungen auf, insbesondere der Sprache, sowie ein Aufmerksamkeitsdefizit und Verhaltensauffälligkeiten aus dem Formenkreis der Autismus-Spektrum-Störung [5]. Etwa 85% der Patienten leiden unter einer Epilepsie, die in ca. 70% therapieresistent ist [6, 7]. Die ersten Symptome der Epilepsie treten meist während des ersten Lebensjahrs als infantile Spasmen auf, wobei fokale Anfälle vorausgehen können. Je früher die Anfälle auftreten, desto höher ist das Risiko für Störungen der neuronalen Entwicklung und für kognitive Probleme. Bei 5 bis 15% der Patienten entwickeln sich aus kleinen, asymptomatischen subependymalen Noduli Riesenzellastrozytome, die in der Kindheit oder im frühen Jugendalter symptomatisch werden können [8]. Diese sind oft in der kaudothalamischen Grube in der Nähe der Foramina Monroi lokalisiert und wachsen in der Regel langsam. Sie können aber im Verlauf die Foramina obstruieren und einen Hydrozephalus mit zunehmendem Hirndruck verursachen. Dabei besteht insbesondere bei Kindern und kognitiv beeinträchtigten Personen die Gefahr, dass Hirndruckzeichen wie Visusminderung, Ataxie oder schwere Kopfschmerzen, die eine notfallmässige neurochirurgische Intervention erfordern, nicht rechtzeitig und korrekt erkannt werden.

Renale Manifestationen

In der Niere manifestiert sich die TS durch renale Angiomyolipome, die polyzystische Nierenerkrankung und Nierenzellkarzinome (Abb. 3 [📷](#)). Bei etwa 80% der Patienten können renale Angiomyolipome nachgewiesen werden. Diese Form der Hamartome besteht aus glatten Muskelzellen, einem variablen Anteil von Fett und Blutgefässen, wobei Mikroaneurysmen die Blutgefässstabilität vermindern. Während renale Angiomyolipome in der Kindheit meist asymptomatisch sind, führen sie beim Erwachsenen zu schweren Komplikationen wie intrarenalen oder intraperitonealen Blutungen mit abdominalen

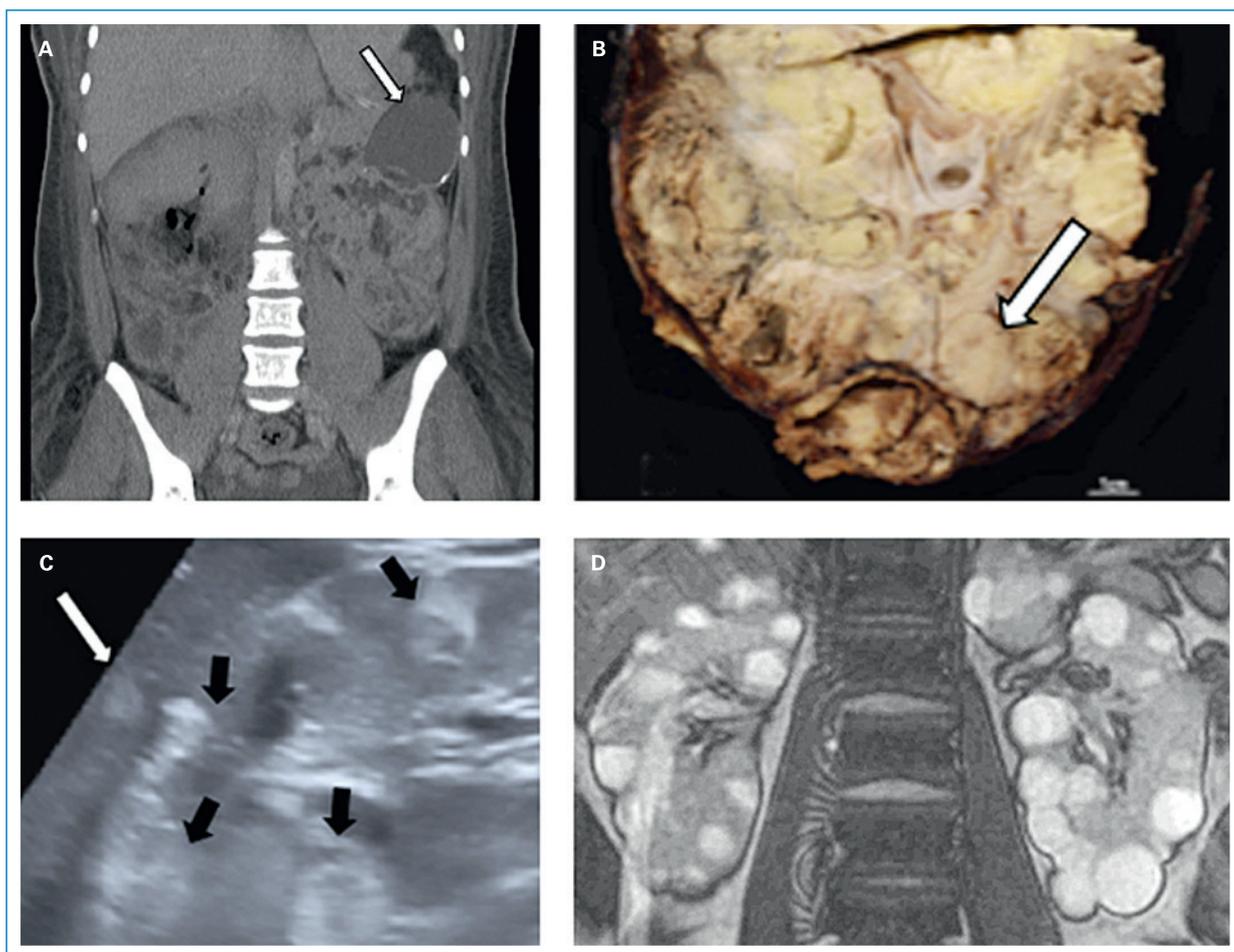


Abbildung 3

Renale Manifestationen der Tuberösen Sklerose.

A: CT mit beidseits vergrößerten Nieren mit multiplen Angiomyolipomen und einem grossen subkapsulären Hämatom (Pfeil) in der linken Niere einer 18-jährigen Patientin.

B: Makroskopisches Bild der linken Niere nach Nephrektomie: multiple Angiomyolipome und Nierenzellkarzinom (Pfeil) am Unterpol.

C: Ultraschall mit multiplen echoreichen Rundherden in der rechten Niere (dunkle Pfeile) und einem echomorphologisch ähnlichen Rundherd in der Leber (heller Pfeil), sonomorphologisch vereinbar mit Angiomyolipomen bei einer Patientin mit Tuberöser Sklerose.

D: Das T2-gewichtete MRI zeigt eine polyzystische Nierenerkrankung bei einem 14-jährigen Patienten mit nachgewiesener Mutation im *TSC2*-Gen.

Schmerzen, Hämaturie und hypovolämischem Schock. Die Blutung aus renalen Angiomyolipomen ist die häufigste TS-assoziierte Komplikation, die zum frühzeitigen Tod von erwachsenen Patienten führt.

Einzelne oder multiple einfache renale Zysten treten bei 20% der Patienten auf. Die Zysten haben meist keine klinische Bedeutung und können im Laufe der Zeit wieder verschwinden. Eine polyzystische Nierenerkrankung ist bei weniger als 5% der Patienten zu finden. Die TS-assoziierten Nierenmanifestationen können zu einer Hypertonie und einer terminalen Niereninsuffizienz führen.

Interessanterweise liegen die Gene *TSC2* und *PKD1* benachbart auf Chromosom 16p13.3. Sind beide Gene betroffen, spricht man von einem «TSC 2 / autosomal dominant polycystic kidney disease 1 contiguous gene syndrome». In diesem Fall haben Betroffene einen nephrologisch besonders schweren Phänotyp mit kongenitaler polyzystischer Nierenerkrankung [9].

Nierenzellkarzinome kommen bei weniger als 1% der Patienten vor und können bilateral auftreten. Die Karzinome wachsen und metastasieren langsam und sind

oft nicht klassifizierbar. Trotz Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) kann es sehr schwierig oder sogar unmöglich sein, ein Nierenzellkarzinom von einem Angiomyolipom mit tiefem Fettgehalt zu unterscheiden.

Dermatologische Manifestationen

Populationsbasierte Studien geben an, dass 81% der Betroffenen charakteristische Hautläsionen aufweisen [10]. Dazu gehören die als Hauptkriterien definierten hypopigmentierten Maculae, faciale Angiofibrome, Bindegewebsnävi (Shagreen Patch), fibröse Stirnplaques sowie periunguale Fibrome (Koenen-Tumoren) (Abb. 4 [6]). Die hypopigmentierten Maculae, die unter UV-Licht (Woodlicht) deutlich sichtbar werden, sowie die fibrösen Stirnplaques können die ersten, gut erkennbaren Hinweise auf eine TS bei Säuglingen oder Kleinkindern sein. Die facialen Angiofibrome bestehen aus Bindegewebe und Gefässen und erscheinen meist während der Kindheit. In der Regel fallen sie zuerst an den Wangen und später am Kinn als zahlreiche kleine, rötliche oder gelbliche Knötchen auf. Manchmal fehlen sie aber bis ins mittlere Lebensalter. Die Bindegewebsnävi sind meistens



Abbildung 4

Kutane Manifestationen der Tuberösen Sklerose.

A: Angiofibrome im Bereich der Nase, **B:** fibröse Stirnplaque, **C:** hypopigmentierte Maculae an Fussrücken und Stamm, **D:** Bindegewebsnävus lumbal (Shagreen Patch), **E:** periunguale Fibrome (Koenen-Tumoren).

Tabelle 1

Revidierte diagnostische Kriterien der Tuberösen Sklerose nach Gomez [12].

Definitive Diagnose:	2 Hauptkriterien <i>oder</i> 1 Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien
Mögliche Diagnose:	1 Hauptkriterium <i>oder</i> ≥ 2 Nebenkriterien

Hauptkriterien	Nebenkriterien
– Angiofibrome (≥ 3) oder Stirnplaque	– Zahnschmelzdefekte (≥ 3)
– Hypomelanotische Maculae (≥ 3)	– Intraorale Fibrome (≥ 2)
– Unguläre Fibrome (≥ 2)	– Nicht renale Hamartome
– Shagreen Patch oder multiple Kollagenome	– Achromatische Retinaflecken
– Multiple retinale Hamartome	– Konfettiartige Hautläsionen
– Kortikale Dysplasien (≥ 3 , inkl. Tuber und zerebrale radiale Migrationslinien der weissen Substanz)	– Multiple renale Zysten
– Subependymale Noduli (SEN)	
– Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA)	
– Kardiales Rhabdomyom	
– Lymphangioliomyomatose (LAM)*	
– Renale Angiomyolipome (AML) (≥ 2)*	

Genetischer Test

Eine pathogene Mutation im *TSC1* oder *TSC2* genügt für die definitive Diagnose einer Tuberösen Sklerose. Als pathogene Mutation wird eine Sequenzvariante definiert, welche die *TSC1*- oder *TSC2*-Proteinproduktion eindeutig verhindert. Zusätzlich haben sich einige, mit einer Proteinproduktion kompatible Mutationen (z.B. Missens-Veränderungen) als krankheitsverursachend und ausreichend für eine definitive Diagnose etabliert. Andere Varianten sollten vorsichtig beurteilt werden.

* Die Kombination von LAM und AML ohne weitere Kriterien erfüllt die Anforderungen für die eine definitive Diagnose nicht.

am Rücken oder an den Flanken lokalisiert. Ausgeprägte Angiofibrome und Stirnplaques können stigmatisierend und psychisch schwer belastend sein. Zu den Nebenkriterien der TS zählen konfettiartige Maculae mit Depigmentierung.

Kardiale Manifestationen

Kardiale Rhabdomyome entwickeln sich typischerweise bereits *in utero* und werden unter Umständen beim pränatalen Ultraschall erkannt. Sie können zu Arrhythmien führen oder, falls sie zu gross werden, den Blutfluss behindern. Auch wird eine Assoziation mit dem

Wolff-Parkinson-White-Syndrom beschrieben [11]. Nach dem frühen Kindesalter kommt es meist zu einer spontanen Regression der Rhabdomyome.

Pulmonale Manifestationen

Eine symptomatische Lymphangioliomyomatose der Lunge kommt bei etwa 5% der Patienten vor und betrifft fast ausschliesslich Frauen. Diese Manifestation der TS tritt meistens im Erwachsenenalter auf und führt zu einem progressiven Verlust an Lungenvolumen mit Einschränkungen der Atmung. Die Lymphangioliomyomatose kann zudem mit emphysematösen Ver-

änderungen assoziiert sein und bei Ruptur von Bullae durch einen Pneumothorax kompliziert werden. Eine gewisse Einschränkung der Lungenfunktion ist bei bis zu 50% der Frauen mit TS feststellbar, jedoch treten nur selten Symptome auf. Eine Lymphangiomeiomyomatose kann isoliert oder in Kombination mit renalen Angiomyolipomen auftreten.

Diagnostik

Die Diagnose der TS wird klinisch gestellt und basiert auf den Gomez-Kriterien mit dem Vorliegen bestimmter Haupt- und Nebenmerkmale (Tab. 1 ) [12]. Die Diagnose kann oft einfach anhand der Leitsymptome vermutet werden. Kardiale Rhabdomyome im pränatalen Ultraschall sowie infantile Spasmen verlangen eine gründliche Suche nach weissen Hautflecken mittels Woodlicht. Im Erwachsenenalter können renale Angiomyolipome zufällig entdeckt werden: Bei zwei und mehr Angiomyolipomen ist an die TS zu denken. Faziale Angiofibrome können als Rhinophym, Rosacea oder Akne fehlgedeutet werden. Im Verdachtsfall können ein kraniales MRT, eine Nierenultraschalluntersuchung, eine Echokardiographie sowie eine Fundoskopie die Diagnose ermöglichen. Bei Frauen sind zusätzlich eine Lungenfunktionsprüfung und eine Computertomographie (CT) der Lunge notwendig.

Seit der Revision der Kriterien im Juni 2012 zählt auch ein positiver genetischer Test als unabhängiges diagnostisches Kriterium. Da einerseits das phänotypische Spektrum innerhalb einer Familie sehr gross sein kann und andererseits die Mehrheit der Krankheitsfälle auf Neumutationen zurückzuführen ist, kann der Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation die klinische Diagnose bestätigen; allerdings gelingt dies mit den heutigen genetischen Analysemethoden nur in 85% der Fälle, bei denen aufgrund der klinischen Kriterien eine TS wahrscheinlich oder möglich ist.

Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten beschränkten sich bisher auf die Behandlung epileptischer Anfälle mit Antiepileptika, epilepsie- und neurochirurgische Eingriffe oder auf die operative Entfernung von verdrängend wachsenden Tumoren, die aber oft nachwachsen. In Phase-2- und kürzlich publizierten Phase-3-Studien konnte gezeigt werden, dass Medikamente, die den mTOR-Signalweg hemmen, nicht nur die Grösse von Riesenzellastrozytomen und renalen Angiomyolipomen vermindern, sondern auch die Lungenfunktion stabilisieren und die Ausprägung der fazialen Angiofibrome reduzieren. Somit kann die TS als eine angeborene Erkrankung auf der Basis von molekularbiologischen Erkenntnissen nun kausal mit Medikamenten therapiert werden.

mTOR-Inhibitoren

Der mTOR-Komplex existiert in allen humanen Zellen und reguliert zentral deren Proliferation, Grösse, Diffe-

renzung, Abbau und Tod. Bei Patienten mit TS ist dieser fundamentale Signalweg enthemmt, was zur Bildung von Hamartomen und anderen Tumoren führt.

Die selektiven mTOR-Inhibitoren Sirolimus (auch Rapamycin genannt) und Everolimus werden seit Jahren zur Verhinderung einer Abstossungsreaktion nach Organtransplantation eingesetzt. Die Moleküle haben eine Makrolidstruktur und wurden ursprünglich als Antibiotika getestet, wobei man rasch ihre immunsuppressive und antiproliferative Wirkung entdeckte. Die starke antiproliferative Wirkung wird klinisch zur Imprägnierung koronarer Stents genutzt. Systemisch werden die Wirkstoffe zur Behandlung von Malignomen eingesetzt. Die mTOR-Inhibitoren haben ein enges therapeutisches Fenster und verlangen ein Monitoring mittels Bestimmung des Medikamentspiegels im Vollblut. Das Nebenwirkungsspektrum ist vielfältig, mit teilweise gravierenden unerwünschten Wirkungen. Es ist deshalb sinnvoll, dass das Behandlungsteam über entsprechende Erfahrung in der klinischen Anwendung von Sirolimus und Everolimus verfügt. Die häufigsten Nebenwirkungen der mTOR-Inhibitoren sind Stomatitis, Akne, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Dyslipidämie, Ovarialzysten und Störung des Menstruationszyklus [13, 14].

Subependymale Riesenzellastrozytome

Bis vor kurzem gab es für nicht operable subependymale Riesenzellastrozytome keine Therapieoption. Einen erheblichen Fortschritt stellt der Einsatz von mTOR-Inhibitoren dar. In einer prospektiven, nicht Placebo-kontrollierten Phase-2-Studie konnte dargestellt werden, dass Patienten mit Riesenzellastrozytomen von einer Behandlung mit Everolimus profitieren [15]. Von 28 Patienten im Alter zwischen 3 und 34 Jahren zeigten insgesamt 21 Patienten innerhalb sechs Monate eine mindestens 30%-ige Reduktion des Tumolvolumens, davon neun Patienten eine mindestens 50%-ige Abnahme der Tumorgrosse. Insgesamt wurde Everolimus gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Stomatitis und Infektionen der Luftwege beobachtet.

In EXIST-1, einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie, wurden vorwiegend pädiatrische Patienten mit nachgewiesener Progression subependymaler Riesenzellastrozytome mit Everolimus (n = 78) oder Placebo (n = 39) behandelt [16]. In der Everolimus-Gruppe reduzierte sich bei 27 (35%) Patienten die Tumorgrosse um mindestens 50%, während in der Placebo-Gruppe kein Patient diesen primären Endpunkt erreichte. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen; kein Patient beendete die Everolimus-Therapie wegen Nebenwirkungen vorzeitig. Die subependymalen Riesenzellastrozytome wachsen nach dem Absetzen der mTOR-Inhibitortherapie wieder, weshalb diese Therapie möglicherweise lebenslang durchgeführt werden muss. Everolimus ist seit Mai 2011 in der Schweiz zur Behandlung von subependymalen Riesenzellastrozytomen zugelassen, für die eine chirurgische Behandlung nicht angemessen ist.

Epilepsien

Es gibt Hinweise darauf, dass eine frühe Kontrolle der Epilepsie die kognitive Entwicklung der Kinder mit TS

positiv beeinflusst. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder, die sofort nach Auftreten einer Sharp-wave-Aktivität im EEG mit Vigabatrin behandelt wurden, eine bessere kognitive Leistung aufweisen als Kinder, bei denen sich klinisch bereits epileptische Anfälle manifestiert hatten [17]. Die Autoren empfehlen deshalb, bei Säuglingen mit klinisch gesicherter TS bis zum 6. Lebensmonat engmaschig alle vier Wochen und bei Kindern in regelmässigen Abständen bis zum 24. Lebensmonat ein EEG durchzuführen. Sobald darin epilepsietypische Veränderungen zu sehen sind, sollte eine antiepileptische Therapie begonnen werden [7]. Insbesondere müssen die Eltern hinsichtlich Erkennung epileptischer Anfälle gut geschult werden.

Bei infantilen Spasmen und fokalen Anfällen, die sich in den ersten zwölf Monaten manifestieren, ist Vigabatrin die Therapie der Wahl. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen richtet sich die Medikamentenauswahl nach der Art der Epilepsie, insbesondere ob eine fokale oder eine symptomatisch generalisierte Epilepsie vorliegt. Leider gibt es keine eindeutigen Hinweise für eine besondere Wirksamkeit bestimmter Antiepileptika.

Sollte trotz Therapie mit zwei Antiepileptika keine effektive Kontrolle der Epilepsie erreicht werden, ist nach den aktuellen Empfehlungen zügig eine epilepsiechirurgische Abklärung und Intervention in Erwägung zu ziehen. Weitere alternative Behandlungsmöglichkeiten bei Therapieversagen sind ketogene Diäten und die Nervus-vagus-Stimulation, die kasuistischen Berichten zufolge zu einer Verbesserung der Anfallssituation führen können. Hoffnungsvoll sind auch die bisher vorliegenden Beobachtungen aus der Phase-2-Studie von Krueger et al. mit einer Abnahme der Anfallsfrequenz unter Everolimus [15].

Angiomyolipome der Nieren

Kleinere, asymptomatische Angiomyolipome der Nieren wurden bisher periodisch sonographisch überwacht. Die Erstlinienbehandlung schmerzhafter oder blutender Angiomyolipome bestand bisher aus der perkutanen arteriellen Embolisation. Als zweite Wahl kam eine konservative, nephronsparende, chirurgische Behandlung in Frage. Mit der Verfügbarkeit von mTOR-Inhibitoren, die renale Angiomyolipome rasch und effizient schrumpfen lassen, ändert sich der Therapiealgorithmus. In EXIST-2, einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie, wurden vorwiegend erwachsene Patienten mit mindestens einem Angiomyolipom, dessen Durchmesser 3 cm und mehr betrug, mit Everolimus (n = 79) oder Placebo (n = 39) behandelt. In der Everolimus-Gruppe hatten 43 (55%) Patienten eine mindestens 50%-ige Reduktion der Tumorgrösse, während in der Placebo-Gruppe kein Patient diesen primären Endpunkt erreichte [18].

In früheren Phase-2-Studien wurde gezeigt, dass die Angiomyolipome nach Absetzen der Sirolimustherapie rasch wieder die ursprüngliche Grösse annahmen [19]. Es ist deshalb anzunehmen, dass ein mTOR-Inhibitor kontinuierlich über einen längeren Zeitraum eingenommen werden muss, um effektiv zu bleiben. Ob die Gröszenabnahme auch zu einer Abnahme von Angiomyolipom-assoziierten Blutungen führt, muss noch gezeigt

werden. Auch geringere Dosen von mTOR-Inhibitoren können zu einem Sistieren des Angiomyolipomwachstums führen, was auch mit einer besseren Verträglichkeit und geringeren Therapiekosten einhergehen könnte [20]. Dieser alternative Therapieansatz ist jedoch nur sinnvoll, wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird und somit kleinere Angiomyolipome mit per se geringerem Blutungsrisiko behandelt werden. Wiederholte oder ausgedehnte chirurgische Eingriffe können zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen und sollten deshalb vermieden werden.

Everolimus ist in der Schweiz seit August 2013 zur Behandlung von Angiomyolipomen zugelassen.

Faziale Angiofibrome

Ausgeprägte faziale Angiofibrome sind kosmetisch stark belastend, können zur Stigmatisierung und psychischer Belastung führen. Sie können auch leicht entzünden und bluten. Bis vor kurzem wurden zur Behandlung der fazialen Angiofibrome in erster Linie Methoden wie Laser und Dermabrasion sowie Kryochirurgie angewandt [21, 22]. Mit der Einführung der mTOR-Inhibitoren zur systemischen Behandlung von Riesenzellastrozytomen und renalen Angiomyolipomen konnte als Nebeneffekt bei vielen Patienten auch eine Verbesserung der fazialen Angiofibrome beobachtet werden [15, 16, 18, 23]. Bei Patienten, bei welchen eine systemische Behandlung nicht indiziert ist, wurden in der Folge Versuche unternommen, Sirolimus topisch als Salbe anzuwenden [8, 24, 25]. In den meisten beschriebenen Fällen konnte bei insgesamt guter Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung der Angiofibrome bereits nach drei bis sechs Monaten gesehen werden. Die minimal notwendige Konzentration und Anwendungsfrequenz für topische mTOR-Inhibitoren ist noch unklar, ebenso ist noch unbekannt, welche Langzeitfolgen eine topische mTOR-Inhibition bewirkt.

Lymphangioliomyomatose der Lunge

Einige Patientinnen mit Lymphangioliomyomatose der Lunge sprechen auf eine Behandlung mit Progesteron an, obwohl dazu keine eindeutigen wissenschaftlichen Daten vorliegen. Erste Daten zum Einsatz von Sirolimus bei der Lymphangioliomyomatose erscheinen vielversprechend [26].

Monitoring der Krankheitsprogression

Die Lebenserwartung von Patienten mit TS wird durch die Epilepsie, das Ausmass der zerebralen Tumoren mit Entwicklung eines Hydrozephalus sowie durch progressive Verläufe der Angiomyolipome mit Blutungen oder Lymphangiomyomatose mit relevanten Lungenfunktionseinschränkungen beeinflusst. Daher sind regelmässige, lebenslange Kontrolluntersuchungen zur Früherkennung potenziell lebensbedrohender Komplikationen angezeigt. Die Tuberous Sclerosis Association empfiehlt mindestens jährliche Kontrollen zum Monitoring der aktuellen medizinischen Probleme mit Fokus auf Epilepsie, andere neurologische Probleme, kardiale Symptome, Verhalten und Entwicklung im Kindesalter, Hautläsionen, Nieren-

komplifikationen, Lungenprobleme sowie psychologische Probleme im Erwachsenenalter [27]. Auf Swiss-TSCnetwork.ch finden Sie aktuelle Empfehlungen zum Monitoring von Patienten.

Swiss TSC Network

Patienten mit TS werden von Hausärzten und Spezialisten verschiedener Fachrichtungen betreut (Neuropädiater, Nephrologen, Neurologen, Neurochirurgen, Urologen, Kardiologen, Dermatologen, Psychiater, Pneumologen etc.). Eine gute Vernetzung der Disziplinen ist deshalb essentiell, um eine koordinierte und damit optimale Betreuung dieser Patienten zu gewährleisten. Um in der Schweiz ein entsprechendes Netzwerk aufzubauen und sicherzustellen, wurde neu das *Swiss TSC Network* gegründet, das aus verschiedenen Fachbereichen und Zentren schweizweit gebildet wird. Für die spezifische Betreuung von Patienten mit TS ist ein Netzwerk an Referenzzentren geplant. Ebenfalls wurde die Etablierung eines Patientenregisters diskutiert. Für pädiatrische Patienten ist ein Register bereits im Aufbau. Die Plattform fördert zudem die Zusammenarbeit zwischen Ärzteschaft, Pflegenden, Versicherern, Pharmaindustrie und Patientenvertretern und will die Wahrnehmung für diese seltene Erkrankung in der Öffentlichkeit steigern. Weitere Informationen unter SwissTSCnetwork.ch.

Zusammenfassung und Perspektiven

Die TS ist eine vielgestaltige Erkrankung mit unterschiedlichen Symptomen. Sie betrifft Patienten aller Altersklassen. Eine koordinierte und kontinuierliche Betreuung der Betroffenen stellt hohe Anforderungen und setzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus. Ein frühzeitiges Erkennen der TS mit nachfolgendem adäquatem Monitoring und individuell angepasster Therapie, eingebunden in ein Netzwerk von Spezialisten, kann den klinischen Verlauf günstig beeinflussen. Neben den symptomatischen Therapien haben die Entdeckung der Rolle des mTOR-Signalwegs in der Pathogenese der TS und die jüngsten Daten zum erfolgreichen Einsatz der mTOR-Inhibitoren neue therapeutische Perspektiven eröffnet. Hinsichtlich eines optimalen Therapieregimes müssen die Langzeitverläufe unter mTOR-

Inhibition abgewartet werden. Aktuell laufen die Studien EXIST-1 und EXIST-2 daher weiter, um die noch fehlenden Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit Riesenzellastrozytomen bzw. Angiomyolipomen zu gewinnen. Der Effekt von Everolimus auf die Epilepsie und die kognitiven Defizite bei Patienten mit TS wird ebenfalls in Studien untersucht. Im Weiteren laufen Studien zur Wirksamkeit von Sirolimus, sowohl topisch zur Behandlung fazialer Angiofibrome als auch oral zur Therapie von renalen Angiomyolipomen und der Lymphangioliomyomatose der Lunge.

Weitere Signalwege im Zusammenhang mit der mTOR-Signalkaskade sind Gegenstand aktueller Grundlagenforschung, so dass es in Zukunft möglicherweise weitere neue therapeutische Ansätze geben wird.

Verdankung

Wir danken Dr. Therese Schwender (Pro Medicus GmbH) für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Andreas Serra, MPH
Oberarzt
Klinik für Nephrologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
[andreas.serra\[at\]jusz.ch](mailto:andreas.serra[at]jusz.ch)

Dr. med. Patricia E. Dill
Oberärztin
Abteilung für Neuro- und Entwicklungspädiatrie
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
CH-4031 Basel
[patricia.dill\[at\]ukbb.ch](mailto:patricia.dill[at]ukbb.ch)

Empfohlene Literatur

- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP: The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–56.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al: Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9861):125–32.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al: Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013. doi:pii: S0140–6736(12)61767–X. 10.1016/S0140–6736(12)61767–X. [Epub ahead of print]

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.