



Tüberoskleroz ile İlişkili, Tedaviye Dirençli Fokal Başlangıçlı Nöbetler için Yardımcı Everolimus Tedavisi: 3 Aşamalı, Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma

Adjunctive Everolimus Therapy for Treatment-resistant Focal-onset Seizures Associated with Tuberous Sclerosis: A Phase 3, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study

Mustafa Karaoğlan

İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Everolimus, fokal epilepsi, tüberoskleroz
Keywords: Everolimus, focal epilepsy, tuberous sclerosis

Tüberoskleroz ile İlişkili, Tedaviye Dirençli Fokal Başlangıçlı Nöbetler için Yardımcı Everolimus Tedavisi: 3 Aşamalı, Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma

Epilepsi, otozomal dominant bir genetik bozukluk olan tüberoskleroz kompleksinin en yaygın görülen nörolojik semptomudur ve bu durumdaki hastaların %85'inde bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen erken başlangıçlı epilepsi, otizm spektrum bozukluğu ve entellektüel yetersizlik de dahil olmak üzere nörogelişimsel özüllülük riski ile ilişkili bulunmuştur. Bugüne kadar tüberoskleroz kompleksi, alta yatan nedene özgü olmayan antiepileptik ilaçlarla semptomatik olarak tedavi edilmiştir. Antiepileptik ilaçlar bazı spesifik nöbet türleri veya epilepsi sendromları için özellikle etkili olabilmektedir. Bununla birlikte bu antiepileptik ilaçlar mutlaka belirli bir moleküler patofizyolojiye yönelik geliştirilmiştir (1).

Everolimus, tüberoskleroz kompleksi olan hastalarda subependimal dev hücreli astrositom ve renal anjiyomiyolipomanın tedavisi için onaylanmış bir rapamisin (mTOR) inhibitörüdür. mTOR inhibitörünün hedefi olan everolimus, tüberoskleroz kompleksi ile ilişkili çeşitli benign tümörler için kullanılmıştır. French ve ark.'nın (1) yürüttüğü çalışmada, tüberoskleroz kompleksinde tedaviye dirençli fokal başlangıçlı nöbetler için adjuvan tedavi olarak plaseboya kıyasla everolimusun iki aşamalı

maruz kalma konsantrasyonunun 3-7 ng/mL (düşük maruziyet) ve 9-15 ng/mL (yüksek maruziyet) etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, tüberoskleroz kompleksi olan hastalarda ve tedaviye dirençli fokal epilepside spesifik moleküler defektler hedeflenerek, everolimusun nöbetleri kontrol altına alıp alamayacağına ilişkin anlaşılması amaçlanmıştır.

Bu faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya, 2-65 yaş arasındaki tüberoskleroz kompleksi ve tedaviye dirençli nöbetleri olan, bir ile üç antiepileptik ilaç kullanan hastalar alınmıştır. Yirmi beş ülkedeki 99 merkez çalışmaya katılmıştır. Katılımcılar plasebo ve düşük veya yüksek maruziyetli everolimus tedavilerini almak için "İnteraktif Cevap Teknolojisi" yazılımı tarafından uygulanan permütasyon blok randomizasyon vasıtasıyla rastgele atanmıştır (1:1:1). Hastalar, araştırmacılar, saha personeli ve sponsorun çalışma ekibi tedavi dağılımı için maskelenmiştir. Everolimusun başlangıç dozu yaş, vücut yüzey alanı ve sitokrom 3A4/p-glikoprotein uyarıcılarının birlikte kullanımına göre belirlenmiştir. Doz ayarlamaları, 6 haftalık titrasyon süresi boyunca ve çekirdek fazının 12 haftalık bakım periyodu boyunca ihtiyaç duyulduğunda, hedef aralıklarına ulaşmak için yapılmıştır. Hastalar veya bakıcıları, çalışma boyunca nöbet günlüğüne olayları kaydetmiştir. Birincil son nokta, tüm hastalardaki yanıt oranı ve nöbet sıklığında medyan yüzde azalması olarak tanımlanan bakım periyodundaki nöbet sıklığında başlangıçtan sonraki değişim olarak kabul edilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Karaoğlan, İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 541 443 77 03 E-posta: mkaraoglan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9420-2663

Geliş Tarihi/Received: 09.10.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.12.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Çalışmaya 366 hasta alınmıştır. Hastalar 3 farklı gruba randomize edilmiştir. Bu gruplar plasebo (n=119), düşük doz everolimus (n=117) ve yüksek doz everolimus (n=130) şeklinde oluşmuştur. Yanıt oranı plaseboda %15 (%95 CI: 9,2-22,8; 18 hasta) iken, düşük doz everolimus için %28 (%95 CI: 20,3-37,3; 33 hasta; p=0,008) ve yüksek doz everolimus için %40 (%95 CI: 31,5-49,0; 52 hasta; p<0,0001) bulunmuştur. Nöbet sıklığında medyan yüzdesel azalmanın, plaseboda %15 (%95 CI: 0,1-21,7), düşük doz everolimusta %29,3 (%95 CI: 18,8-41,9; p=0,003) ve yüksek doz everolimusta %40 (%95 CI: 35,0-48,7; p<0,0001) olduğu görülmüştür. Üçüncü ve dördüncü derece yan etkiler, plasebo grubunda 13 hastada (%11), düşük doz grubunda 21 (%18) ve yüksek doz grubunda 31 hastada (%24) meydana gelmiştir. Ciddi yan etkiler ise plasebo alan 3 hastada (%3), düşük maruziyetli everolimus alan 16 hastada (%14) ve yüksek doz everolimus alan 18 hastada (%14) bildirilmiştir. Advers olaylar,

plasebo grubundaki 2 hastada (%2), düşük maruziyet grubundaki 6 hastada (%5) ve yüksek maruziyet grubundaki 4 hastada (%3) tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, tüberoskleroz kompleksi hastalarında everolimusun epileptik nöbetlerin tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir. Epileptik nöbetler dışında tüberoskleroz kompleksinin altında yatan moleküler patolojiyi de hedef alan ve hastalık seyrini değiştirebilen bir ilaç olan everolimus, bu çalışmayla tüberoskleroz kompleksi ile ilişkili tedaviye dirençli nöbetleri olan hastalar için ileride yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

Kaynak

1. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2016;388:2153-2163.