

Einsatz von mTOR-Inhibitoren in der Behandlung des Tuberösen Sklerose Komplexes (TSC)

Zusammenfassung

M Der Tuberöse Sklerose Komplex (TSC) ist mit einer Inzidenz von ca. 1:6000 eine der häufigen unter den autosomal dominant erblichen Phakomatosen. Mit der weitgehenden Aufklärung der zugrundeliegenden Mutationen der Gene TSC 1 oder TSC 2, der durch sie codierten Proteine Tuberin und Hamartin sowie des durch diese kontrollierten zellulären mTOR-Signalwegs eröffnen sich ein neues Krankheitsverständnis und neue spezifische Behandlungsoptionen. Die folgende Übersicht stellt den Stand aktueller Erkenntnisse und Empfehlungen zum Einsatz und zum Umgang mit Interferenzen wie auch Nebenwirkungen der sog. mTOR-Inhibitoren in der Behandlung der TSC dar. Sie fußt auf Empfehlungen von 2012 in Washington abgehaltenen

internationalen Guideline-Konferenzen sowie eines im November 2013 in Venedig durchgeführten internationalen Workshop zu diesem Thema. Die Empfehlungen ersterer wurden zwischenzeitlich publiziert; die letzterer sind zur Publikation angemeldet.

Eingegangen wird auf die Behandlungen der subependymalen Riesenzellastrozytome (SEGA), der TSC-assoziierten symptomatischen Epilepsien, der renalen Angiomyolipome (AML), der cardialen Rhabdomyome, der pulmonalen Lymphangiomyomatose (LAM), der facialen Angiofibrome, der psychiatrischen Komorbiditäten, bzw. des assoziierten Autismus, auf kognitionsbestimmende Aspekte der Erkrankung und auf den Umgang mit Impfungen unter mTOR-Inhibitortherapie.

The use of m-TOR-inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex (TSC)

Summary

With an incidence of about 1:6000 Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is one of the frequent occurring phakomatoses. Elucidating the genetic background of the disease with the discoveries of the genes TSC1 and TSC2 as well as their products Tuberin and Hamartin on the one hand and extending the understanding of the pathophysiology of TSC with the clarification of the cellular mTOR signaling pathway, which is controlled by them, on the other hand led to the formulation of new specific therapeutic approaches.

Subsequently we report on the present current knowledge and on the proposals concerning the usage of so called mTOR-inhibitors in the treatment of TSC including the present state of handling drug interferences with and side effects of these agents. The review is based on proposals derived from international TSC-guideline-conferences, held in

2012 in Washington, and on the results of an international workshop on therapeutic use of mTOR-inhibitors in TSC, held in November 2013 in Venice. The proposals of the former have been published; those of the latter are submitted to publication.

The treatment strategies discussed, refer to subependymal giant cell astrocytomas (SEGA), TSC-associated symptomatic epilepsies, renal angiomyolipoma (AML), cardiac rhabdomyoma, pulmonary lymphoangiomyomatosis (LAM), facial angiofibromas, psychiatric comorbidities such as associated autistic features as well as aspects of neurocognition in TSC and of vaccinations during therapy with mTOR inhibitors.

Schlüsselwörter

Tuberöse Sklerose Komplex (TSC); Phakomatose; TSC 1; TSC 2; Tuberin; Hamartin; mTOR-Signalweg; Behandlung; mTOR-Inhibitoren; Guidelines; subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA); Epilepsie, Renale Angiomyolipome (AML); Kardiale Rhabdomyome; Pulmonale Lymphangioliomyomatose (LAM); Faciale Angiofibrome; Psychiatrische Komorbiditäten; Autismus; Neurokognition; Impfungen.

Key words

Tuberous sclerosis complex (TSC); Phacomatosis; TSC 1; TSC 2; Tuberin; Hamartin; mTOR-signaling pathway; treatment, mTOR-inhibitors; guidelines; Subependymal giant cell astrocytomas (SEGA); symptomatic epilepsy, renal angiomyolipoma (AML), cardiac rhabdomyoma, pulmonary lymphoangioliomyomatosis (LAM), facial angiofibroma; psychiatric comorbidities; autism; neurocognition; vaccination.