





Tuberøs sklerose

Dansk forening for Tuberøs Sclerose
Odense, 9. marts 2019

1

Disclaimer / conflicts of interest

- *Speaker has received speakers fee and travel grants from Shire and Biomarin*

2 - Brian Neuhövel Andersen
www.ccs.suh.dk

2






Oversigt over oplæg

- Hvad er tuberøs sklerose?
 - Hvordan viser sygdommen sig?
 - Hvordan stilles diagnosen?
- Organiseringen af opfølgning i Danmark
 - Hvor skal patienter følges...
 - ... når de er børn?
 - ... når de er voksne?
- Everolimus og tuberøs sklerose og praktik
 - Hvem kan udskrive behandlingen?
 - Hvor meget skal man kontrolleres?
 - Virker det?
- Antiepiletisk behandling og everolimus og interaktioner
- TAND
- Spørgsmål

3 - Brian Neuhövel Andersen
www.ccs.suh.dk

3

Hvad er tuberøs sklerose?

- En kompleks genetisk sygdom, som bevirker, at der dannes svulster i mange forskellige organer
- Særligt hjerne, øjnene, hjertet, nyrerne, huden og lungerne rammes
- Hamartin (TSC1) og tuberin (TSC2) dæmper og kontrollerer cellers vækst

4 - Brian Neuhövel Andersen
www.ccs.suh.dk

4

Center for Sjældne sygdomme **midt**
regionmidtjylland

Hvordan opstår tuberøs sklerose?

- Den genetiske forandring kan arves fra en forælder, som selv har den (ca. 20%) eller
- Den genetiske forandring opstår spontant i tidlig graviditet (ca. 80%)
- Nogle gange findes den genetiske forandring kun i nogen af kroppens celler (mosaicisme)
- Genforandringen påvirker udviklingen af organerne, særligt hjernen, tidligt i fosterlivet

© Brian Næsholmer-Andersen
www.ccs.mdu.dk

5

Center for Sjældne sygdomme **midt**
regionmidtjylland

© Brian Næsholmer-Andersen
www.ccs.mdu.dk

6

Center for Sjældne sygdomme **midt**
regionmidtjylland

Tuberøs sklerose

- Hjerne
- Øjne
- Epilepsi
- Forsinket udvikling
- Adfærdsstyrrelser
- Hud
- Hjerte
- Lunge
- Nyrer

© Brian Næsholmer-Andersen
www.ccs.mdu.dk

7

Center for Sjældne sygdomme **midt**
regionmidtjylland

Diagnose

Sikker diagnose
Patogen gen-forandring *eller*
2 hovedkriterier *eller*
1 hovedkriterie og >1 bikriterier

- Hovedkriterier**
 - Hvide pletter
 - Karknuder på kinderne
 - Knuder ved neglene
 - Læderplet på huden
 - Knuder i nethinden
 - Suberger ved hjernens overflade
 - Knuder dybt i hjernen
 - Kæmpecelle astrocytomer (SEGA)
 - Knuder i hjertet (rhabdomyomer)
 - Kar-muskelsygdom i (LAM)
 - Kar-muskelknuder i (angiomyolipomer)
- Bikriterier**
 - Konfetti læsioner
 - Fordybninger i tandemalje
 - Bindevævsknuder i munden
 - Hvide pletter i nethinden
 - Nyrecyster
 - Harmatomer uden for nyrerne

Mulig diagnose
1 hovedkriterie *eller*
>1 bikriterier

Burns et al. International Tuberosclerosis Complex Diagnostic Criteria Update. Pediatr Neurol 2013

8

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

Hos hvor mange ses de enkelte symptomer?

- Knuder
 - Dybt i hjernen 80%
 - På hjernens overflade 90%
 - SEGAs 5%-15%
 - I nyrerne 80%
 - I hjertet 45-65%
- Epilepsi 80%
 - Heraf ca. 70% behandlingsrefraktær dvs. behandlelig, men ikke anfaldsfri
- Forsinket udvikling ca. 50%
- Lungeproblemer 30-40%

9 - Brian Neuhelmer, Andersen
www.ccs.auh.dk

9

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

Organiseringen i Danmark

- TS er en sjælden sygdom => centraliseret opfølgning => konsistens i opfølgning = adherence til guidelines
- Børn skal henvises til Center for Sjældne Sygdomme - Aarhus eller København
 - Specialeplan for pædiatri
- TS hos voksne nævnes ikke i specialeplaner = voksen er organspecifikke
 - Voksne til AUH (aktuelt ca 60 patienter)
 - Samme fordele, som ved Center for Sjældne Sygdomme, nemlig
 - Forskning og sparring mellem neurolog, neurokirurg, nyrelæge, nyrekirurg, genetiker, hudlæge, øjnelæge, børnelæge m.fl.
 - Fælles konferencer
 - Arbejder på højt specialiseret funktion for voksne med TS
 - Oversigtsartikel med henblik på øget viden om TS

10 - Brian Neuhelmer, Andersen
www.ccs.auh.dk

10

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

Everolimus og tuberøs sklerose

- Behandling via Center for Sjældne Sygdomme eller voksenafdeling Aarhus Univ.-hospital eller Rigshospitalet
- Indikationer:
 - Voksne: Nyresvulster (AML) ved TS med risiko for komplikationer
 - Børn og voksne: Kæmpecellesvulst i hjerne ved TS med behov for intervention, men som ikke er egnet til operation
 - Børn og voksne med medicinsk behandlingsrefraktær epilepsi ved TS
- Fordele og ulemper diskuteres mellem de forskellige specialer ved fælles konferencer
- Effekt
- Bivirkninger
- Behandlingsvarighed

11 - Brian Neuhelmer, Andersen
www.ccs.auh.dk

11

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

Praktisk everolimus

- Sygehusmedicin. Udleveres fra sygehus
- Affinitor vs Certican vs Votubia
- Overvej vaccination og infektionssanering
- Baseline-målinger osv afhængig af indikation
- Fastende og medicinfastende blodprøver jævnligt
- Vigtigt, at holde øje med mængden af medicin i blodet
- Meget strikse kriterier for opstart og fortsat behandling

12 - Brian Neuhelmer, Andersen
www.ccs.auh.dk

12

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

Everolimus og bivirkninger

- Mange mulige bivirkninger, men vi ser dem ikke
- Mundsår og diare
- Immunpåvirkning og infektionstendens
- Medicinophør
- Feber
- Blodprøver og antibiotika

13 - Brian Neuhöfmer-Andersen
www.ccs.auh.dk

13

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

Aktuel everolimusbehandling i Danmark

- Center for Sjældne Sygdomme AUH (børn) = knap 10 patienter, to tredjedele for epilepsi, DK knapt 15 for epilepsi
- Nationalt everolimusnetværk mellem AUH, Riget og Filadelfia
- Voksne i Aarhus: Ca. 25% i behandling for AML, for epilepsi uvist

14 - Brian Neuhöfmer-Andersen
www.ccs.auh.dk

14

Center for Sjældne Sygdomme

midt
regionmidtjylland

EXIST3

	Placebo (n=119)		Everolimus 3-7 mg/mL (n=127)		Everolimus 9-15 mg/mL (n=130)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Any adverse event	92 (77%)	13 (11%)	108 (82%)	21 (18%)	123 (95%)	31 (24%)
Stomatitis*	11 (9%)	0	64 (55%)	4 (3%)	83 (64%)	5 (4%)
Diarrhoea	6 (5%)	0	20 (17%)	0	28 (22%)	0
Neutropeny	19 (16%)	0	16 (14%)	0	21 (16%)	0
Upper respiratory tract infection	15 (13%)	1 (1%)	15 (13%)	0	20 (15%)	0
Pyrexia	6 (5%)	0	23 (20%)	0	18 (14%)	1 (1%)
Cough	4 (3%)	0	13 (11%)	0	13 (10%)	0
Rash	3 (3%)	0	7 (6%)	0	13 (10%)	0
Vomiting	11 (9%)	0	14 (12%)	0	13 (10%)	2 (2%)
Headache	6 (5%)	0	3 (3%)	0	11 (8%)	1 (1%)
Hypercholesterolaemia	1 (1%)	0	6 (5%)	0	9 (7%)	1 (1%)
Decreased appetite	7 (6%)	0	10 (9%)	1 (1%)	9 (7%)	1 (1%)
Acne	3 (3%)	0	3 (3%)	0	8 (6%)	0
Hypertiglyceridaemia	2 (2%)	0	6 (5%)	1 (1%)	8 (6%)	0
Pharyngitis	1 (1%)	0	6 (5%)	2 (2%)	8 (6%)	0
Ear infection	1 (1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	7 (5%)	0
Epistaxis	1 (1%)	0	3 (3%)	0	7 (5%)	0
Influenza	4 (3%)	0	5 (4%)	1 (1%)	7 (5%)	0
Rhinorrhoea	1 (1%)	0	6 (5%)	0	4 (3%)	0

15 - Brian Neuhöfmer-Andersen
www.ccs.auh.dk

15

Center for Sjældne Sygdomme

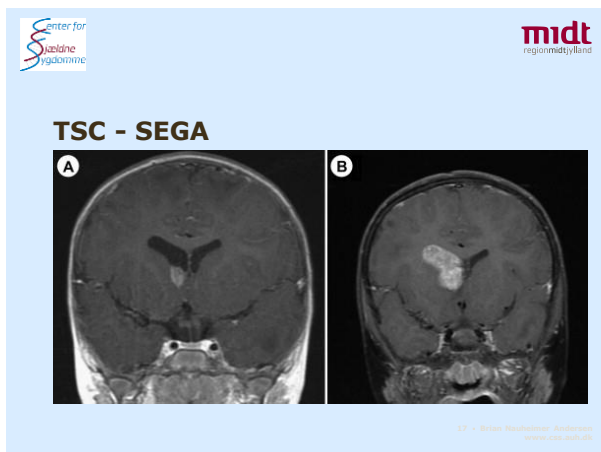
midt
regionmidtjylland

Interaktioner

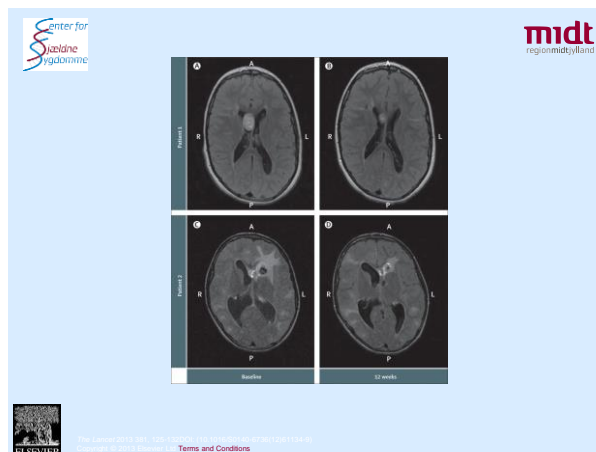
- Mange præparater og grapefrugtjuice påvirker mængden af everolimus i blodet eller omvendt
- Føde påvirker optaget af medicin
- Nogen gange nødvendigt med medicinlægning
- Andre nødvendigt med større mængde medicin

16 - Brian Neuhöfmer-Andersen
www.ccs.auh.dk

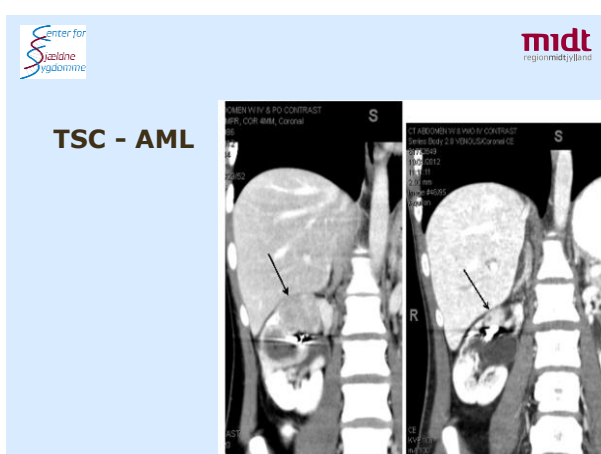
16



17



18



19

Center for Epileptologi
Sydålbane
Sydålbane

midt
regionmidtjylland

Everolimus og epilepsi v/ TS

- Sikker tuberos sklerose-diagnose
- Medicinsk **behandlingsrefraktær** epilepsi
- Anden antiepileptisk behandling, fx **ketogen diæt** eller **nervus vagus-stimulatorbehandling**, kan overvejes, inden behandling med everolimus iværksættes
- Hyppige anfald med **stor indvirkning på daglig livsførelse**, i praksis mindst ugentlige anfald
- Anfaldsreduktion svarende til mindst **en trediedel af udgangshyppigheden** vurderet efter 4 måneder med tilstrækkelig høj koncentration af medicin i blodet
- Anfaldsreduktion svarende til mindst **halvdelen af udgangshyppigheden** vurderet efter 12 måneder
- Tolerable **bivirkninger** vurderet af både familie og behandler.

20 • Brian Neuschäfer, Andersen
www.ced.uab.edu

20

Center for Sjældne sygdomme | midt regionmidtjylland

Tuberøs sklerose-associeret neurodevelopmental disorder = TAND

- Adfærd f.x. selvskade (10%) eller aggression (op til 50%)
- Depression og angst
- Autisme-spektrum forstyrrelse
- ADHD
- Kognitive vanskeligheder (op til 50%)
- Indlæringsvanskeligheder hos normalt begavede (op til 30%)
- Mange afvises ved børne-/ungdomspsykiatrisk afdeling
- TAND checklist

21

Center for Sjældne sygdomme | midt regionmidtjylland

Spørgsmål?

Tak for opmærksomheden....

Spørgsmål?

22 • Brian Nausthøjmer Andersen
www.ccs.auh.dk

22

Center for Sjældne sygdomme | midt regionmidtjylland

EXIST1

	Difference in response rate (95% CI)	Everolimus response rate n/N (%)	Placebo response rate n/N (%)
All patients (n=137)	34.62 (15.10 to 52.37)	27/78 (35)	0/39 (0)
Use of enzyme-inducing antiepileptic drug			
Yes (n=22)	26.67 (-15.86 to 64.68)	4/75 (7)	0/7 (0)
No (n=95)	36.54 (15.35 to 55.58)	23/83 (37)	0/32 (0)
Sex			
Male (n=67)	34.49 (-3.42 to 48.47)	13/69 (24)	0/18 (0)
Female (n=50)	33.72 (24.82 to 72.93)	15/29 (52)	0/21 (0)
Age (years)			
<3 (n=20)	22.05 (-24.07 to 63.04)	3/13 (23)	0/7 (0)
3-18 (n=81)	38.18 (15.03 to 58.70)	21/55 (38)	0/26 (0)
≥18 (n=16)	30.00 (-21.22 to 72.71)	3/10 (30)	0/6 (0)

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
Frans, David Neal et al.
The Lancet, Volume 381, Issue 9861, 125 - 132

23

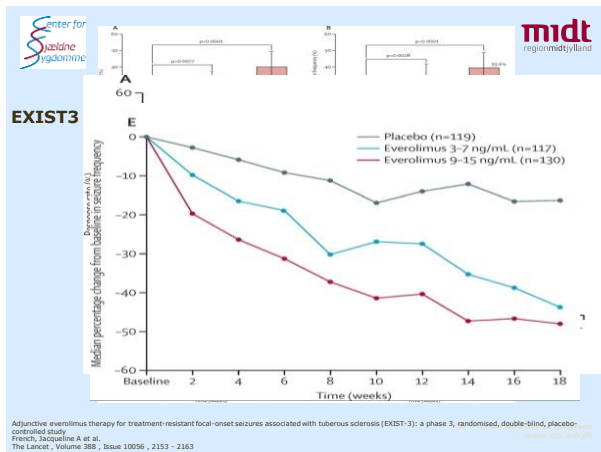
Center for Sjældne sygdomme | midt regionmidtjylland

EXIST2

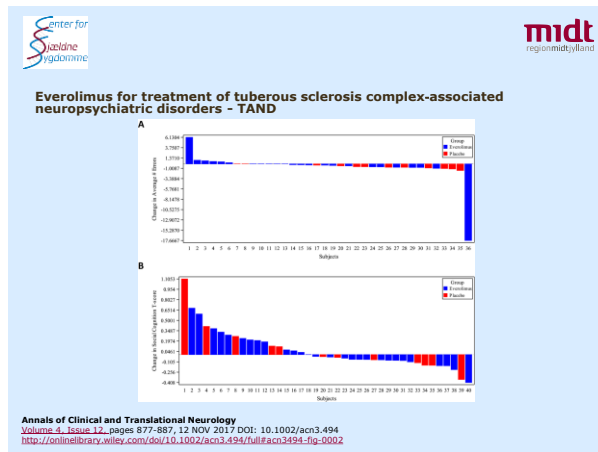
	Difference in response rate (95% CI)	Everolimus response rate n/N (%)	Placebo response rate n/N (%)
All patients (N=138)	42 (14 to 58)	33/79 (42)	0/39 (0)
Modified strata			
EAED-use (N=20)	46 (-2 to 82)	6/13 (46)	0/7 (0)
EAED non-use (N=98)	41 (20 to 59)	27/66 (41)	0/32 (0)
Sex			
Men (N=40)	63 (34 to 86)	17/27 (63)	0/13 (0)
Women (N=78)	31 (6 to 53)	16/52 (31)	0/26 (0)
Age			
<30 years (N=53)	46 (19 to 68)	16/35 (46)	0/20 (0)
≥30 years (N=43)	39 (12 to 62)	17/44 (39)	0/19 (0)
Race			
White (N=105)	42 (22 to 60)	30/71 (42)	0/34 (0)
Non-white (N=13)	38 (-19 to 79)	3/8 (38)	0/5 (0)

Everolimus for a craniomeningeal tumour associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial
Bisler, John J et al.
The Lancet, Volume 381, Issue 9869, 817 - 824

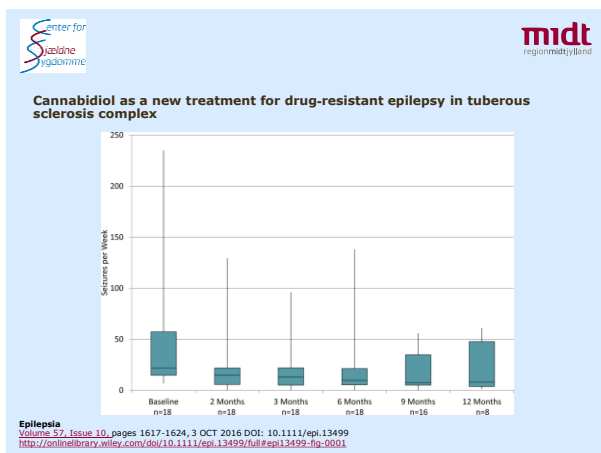
24



25



26



27