

**lek. Dominika Śmiałek**

**Nowoczesne terapie padaczki lekoopornej u pacjentów ze  
stwardnieniem guzowatym**

**Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o  
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak

Klinika Neurologii Dziecięcej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

## Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Stwardnienie guzowate (TSC) jest chorobą skórno-nerwową dziedziczną autosomalnie dominująco, występującą u 1 na 6000 dzieci. Mutacja w genie *TSC1* lub *TSC2* doprowadza do nadmiernej aktywacji kompleksu kinazy mTOR i powstania łagodnych zmian guzowatych na wielu narządach, w tym wątrobie, sercu, płucach, oraz ośrodkowym układzie nerwowym. U niemal 80% pacjentów z TSC występują napady padaczkowe, przeważnie pojawiające się w pierwszych miesiącach życia. Prospektywne badania kliniczne wykazały, że prewencyjne włączenie leczenia przeciwpadaczkowego, wigabatryny, przed wystąpieniem pierwszych napadów padaczkowych zmniejsza częstość napadów oraz ryzyko wystąpienia padaczki lekoopornej (DRE). Mimo to, u ponad 60% pacjentów z padaczką napady stają się lekooporne. W ostatnich latach inhibitor mTOR (mTORi), ewerolimus, został zarejestrowany do stosowania u pacjentów z padaczką lekooporną (DRE) powyżej drugiego roku życia, gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym oraz naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu TSC. Aktualna wiedza na temat skuteczności mTORi, sirolimusu oraz ewerolimusu, w leczeniu padaczki u dzieci poniżej drugiego roku życia jest ograniczona. Pacjenci w tej grupie wiekowej mogą odnieść korzyści z prewencji oraz poprawy kontroli padaczki, ponieważ wczesne wystąpienie napadów, a w szczególności DRE, wiąże się ze zwiększoną częstością niepełnosprawności intelektualnej oraz trudnościami w nauce. Działania niepożądane (AE) związane ze stosowaniem sirolimusu u najmłodszych pacjentów jak dotąd nie zostały w pełni poznane, mimo że jest on częściej stosowany w Polsce niż ewerolimus z uwagi na większą dostępność i przystępne kryteria refundacji.

Cel pracy: Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat czynników ryzyka wystąpienia DRE u pacjentów TSC oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności mTORi w leczeniu padaczki u dzieci przed ukończeniem drugiego roku życia.

Metodologia: Przeprowadzono przegląd elektronicznych baz publikacji naukowych na temat czynników ryzyka wystąpienia lekoopornych napadów padaczkowych u pacjentów z TSC. Analiza została wykonana zgodnie ze schematem PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), a do wyboru artykułów posłużył model PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*). W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia mTORi u najmłodszych pacjentów przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej dzieci ze potwierdzoną diagnozą TSC, u

których zastosowano sirolimus lub everolimus po raz pierwszy przed ukończeniem drugiego roku życia. Pacjenci otrzymywali leczenie w latach 2008-2022 w Klinice Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” oraz w Klinice Neurologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Przeanalizowano działania niepożądane związane ze stosowaniem sirolimusu w zależności od wieku oraz czasu trwania leczenia. Do oceny skuteczności leczenia włączono pacjentów, u których leczenie mTORi rozpoczęto przed wystąpieniem napadów oraz tych, u których zgłaszano napady padaczkowe w miesiącu poprzedzającym włączenie leku. Zbadano zmianę częstości napadów w obu tych grupach trzy, sześć, dwanaście oraz dwadzieścia cztery miesiące po rozpoczęciu leczenia. Przeprowadzono analizę porównawczą z grupą kontrolną, w której pacjenci nie otrzymali mTORi.

Wyniki: Rozprawa doktorska składa się z jednej pracy przeglądowej oraz dwóch prac oryginalnych. Praca przeglądowa podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat parametrów związanych z wystąpieniem DRE u pacjentów z TSC. Wśród najistotniejszych czynników ryzyka DRE wyróżniono trzy: obecność mutacji w genie *TSC2*, napady zgięciowe oraz liczbę guzków korowych. Ponadto, zauważono zależność pomiędzy wczesnym wiekiem wystąpienia napadów padaczkowych a lekoopornością. Do retrospektywnej analizy danych medycznych wstępnie zakwalifikowano 529 pacjentów z obu ośrodków. Po uszczegółowieniu kryteriów dotyczących leczenia mTORi rozpoczętego przed ukończeniem drugiego roku życia, do badania włączono 21 osób (21/24, 87,5%) leczonych sirolimusem oraz 3 everolimusem (3/24, 12,5%). W pierwszej pracy oryginalnej oceniono bezpieczeństwo stosowania sirolimusu w grupie wszystkich 21 pacjentów, którzy otrzymali lek. Działania niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów leczonych sirolimusem, jednak zostały określone jako reakcje o niewielkim lub średnim nasileniu, nie powodujące zagrożenia życia lub zdrowia. Przeważnie odnotowywano nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: anemię, zaburzenia lipidowe oraz nadpłytkowość. Pacjenci nie wymagali istotnych interwencji, ani wdrażania dodatkowego leczenia. Druga praca oryginalna przedstawia wpływ sirolimusu oraz everolimusu włączonych przed ukończeniem drugiego roku życia na przebieg padaczki u pacjentów z TSC. Dziewięcioro pacjentów (9/21, 42,9%) otrzymało mTORi przed wystąpieniem napadów, a u dwunastu osób (12/21, 57,1%) zaobserwowano napady padaczkowe w miesiącu poprzedzającym włączenie leku. Troje pacjentów zostało wykluczonych z tej części analiz z uwagi na wystąpienie ostatniego napadu ponad miesiąc przed włączeniem leczenia. U większości pacjentów leczonych prewencyjnie napady pojawiły się jednorazowo, a 78,8% z nich nie prezentowała

napadów padaczkowych w momencie zakończenia obserwacji. W grupie pacjentów, u których występowały napady padaczkowe przed włączeniem mTORi, po dwudziestu czterech miesiącach redukcja średniej liczby napadów była istotna statystycznie ( $p = 0,031$ ). Dwa lata po rozpoczęciu leczenia w grupie pacjentów leczonych mTORi, częstość napadów padaczkowych uległa znaczącej poprawie w stosunku do grupy kontrolnej ( $p = 0,0079$ ).

Wnioski: Przegląd systematyczny literatury wykazał, że czynniki ryzyka DRE u pacjentów z TSC są przeważnie niemodyfikowalne. Regularne monitorowanie pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka pozwala na wczesne i skuteczne wdrożenie leczenia przeciwpadaczkowego. Uzyskane wyniki badań wskazują na poprawę kontroli napadów padaczkowych u pacjentów z włączonym mTORi przed ukończeniem drugiego roku życia. Działania niepożądane sirolimusu w tej grupie wiekowej są częste, ale o niewielkim lub średnim nasileniu. Dalsze prospektywne badania kliniczne powinny zostać przeprowadzone, aby potwierdzić uzyskane wyniki na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mTORi w grupie najmłodszych pacjentów z TSC.