

Offizielle klinische Praxisleitlinien der amerikanischen/ japanischen Gesellschaft für Thorax/Atemwegserkrankungen 2016: Diagnose und Management der Lymphangiomyomatose (LAM)

Quelle: Am J Respir Crit Care Med Vol 194. Iss6, 106, pp 748-761. Sep 15,2016

Autoren: Francis X Mc Cormack u.a.on behalf of the ATS/JRS Committee on Lymphangiomyomatosis (siehe Originalpublikation)

Freie Übersetzung der wichtigsten Auszüge aus den o.g Praxisleitlinien durch Dr. Kim Husemann, MVZ Klinikum Kempten, Praxis für Pneumologie und Allergologie, 87439 Kempten (November 2017)

Die Übersetzung umfasst die wichtigsten Auszüge aus der Arbeit zu den 4 Hauptempfehlungen in bezug auf 1. Sirolimus, 2. Doxycyclin, 3. Hormontherapie und 4. VEGF-D-Bestimmung sowie das Abschlusskapitel mit Schlussfolgerungen und Ausblick auf zukünftige Strategien (5.)

Zu den einzelnen therapeutischen bzw. diagnostischen Ansätzen (1.-4.) werden jeweils (A) Hintergrund, (B) Evidenz, (C) Vorteile, (D) Risiken bzw. mögliche Nachteile, (E) wichtige Bemerkungen zur Bewertung, (F) die daraus abgeleiteten Empfehlungen des Expertenpanels und (G) offene Fragen (Forschungsbedarf) dargestellt. Verzichtet wird auf die Übersetzung der ausführlich dargestellten Entstehung und Methoden der Empfehlungen sowie auf die zu den jeweiligen 4 Fragen zusammengefasste Evidenz (d.h. Aneinanderreihung aller bisherigen Studien zur jeweiligen Substanz bzw. Methode), diese können Interessierte in der Originalarbeit nachlesen. Die angegebenen Quellen beziehen sich jeweils auf die Zitatnummern der Originalarbeit.

Die Stärke der Empfehlung und die Beurteilung der zugrundeliegenden Datenqualität (Evidenz) wird jeweils konkret bewertet. Die Stärke der Empfehlung ist entweder „stark“, d.h. hier liegt eine eindeutige *Empfehlung* vor oder „bedingt“ d.h. hier wird lediglich ein *Vorschlag* gemacht. Die Qualität der vorliegenden Daten (Evidenz) wird nach dem sogenannten GRADE- System eingestuft in hohe/moderate/geringe Evidenz abhängig von Anzahl und Qualität der bisherigen Studien. Für Details wird auf die Originalarbeit verwiesen.

1. Sollen LAM-Patientinnen mit Sirolimus behandelt werden ?

A Hintergrund

Sporadische und TSC (Tuberöse-Sklerose-Komplex)-assoziierte LAM-Formen werden beide durch inaktivierenden Mutationen in einem TSC-Gen hervorgerufen. Defekte in TSC-Genen führen zum Funktionsverlust des Tuberin-Hamartin-Protein-Komplex. Dies führt zu einer anhaltenden Aktivierung des sogenannten mTOR-Signalwegs (mTOR = mechanistic target of rapamycin). Aktivierung des mTOR-Signalwegs führt zu Störungen einer Vielzahl von Zellabläufen, z.B. Wachstum, Beweglichkeit und Überleben (29). Sirolimus ist ein spezifischer kleinmolekularer Hemmstoff, der mit FKBP12 einen Komplex bildet, der an mTOR bindet. Dadurch werden weitere Signalkaskaden blockiert und das zelluläre Gleichgewicht in Zellen mit defekter TSC-Genfunktion aufrechterhalten (21). Sirolimus führt zur Verkleinerung von Tumoren in TSC-Tiermodellen (30,31).

B Evidenz → siehe Originalarbeit

C Vorteile

Eine Behandlung mit Sirolimus führt zur Verbesserung von Lungenfunktion (gemessen in FEV1 und FVC), Funktionsstatus und Lebensqualität bei Patientinnen mit LAM. Es reduziert das Volumen von Angiomyolipomen, Lymphangioliomyomen und Chylusansammlungen.

D Risiken

Im Allgemeinen wird Sirolimus gut vertragen und Nebenwirkungen sind in der Regel mild. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Entzündungen der (Mund-)Schleimhaut, Durchfall, Übelkeit, Erhöhung des Cholesterinspiegels, akneähnliche Hautausschläge und Beinschwellungen (Ödeme). Zusätzliche mögliche Toxizitäten von mTOR-Hemmstoffen umfassen Bildung von Eierstockzysten, Menstruationsbeschwerden (Dysmenorrhoe), erhöhte Eiweißausscheidung im Urin, erhöhte Leberwerte, medikamenteninduzierte immunologisch vermittelte Entzündungen der Lunge (Pneumonitis) und ein erhöhtes Infektionsrisiko.

D Bemerkungen

Das Urteil der Experten zur Wirkung von Sirolimus bei LAM-Patientinnen mit eingeschränkter Lungenfunktion beruht auf einer einzelnen randomisierten Studie (MILES-Studie), die aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl zu ungenauen Schätzungen der Therapieeffekte führt. Dies begründet die nur moderate Evidenz der u.g. Empfehlung. Die Empfehlung zur Behandlung von symptomatischen chylösen Ergüssen beruht auf einer einzigen, kleinen, nicht kontrollierten Studie und multiplen Fallberichten, daher nur geringe Evidenz.

F Empfehlungen zur Sirolimustherapie

1. **Für LAM-Patientinnen mit eingeschränkter Lungenfunktion bzw. einem Lungenfunktionsverlust wird eher eine Sirolimustherapie empfohlen als eine klinische Beobachtung (starke Empfehlung, die auf moderater Evidenz beruht).** Kommentar: Eine eingeschränkte Lungenfunktion wird definiert als FEV1 < 70% vom Sollwert. Die Ziele der Sirolimustherapie sind Stabilisierung der Lungenfunktion, Verbesserung des Funktionsstatus und der Lebensqualität.
2. **Für LAM-Patientinnen mit symptomatischen chylösen Ergüssen wird eine Sirolimustherapie vor invasiven Maßnahmen vorgeschlagen (bedingte Empfehlung,**

niedrige Evidenz). Kommentar: Chylusansammlungen umfassen chylöse Pleuraergüsse bzw. chylösen Aszites (Erguss im Bauchraum). Invasive Therapiemöglichkeiten umfassen intermittierende Ergussdrainage oder Ergussableitungen über Katheter. Die Rückbildung chylöser Ergüsse unter Sirolimustherapie kann mehrere Monate dauern, und die Ergüsse können nach Absetzen der Therapie wieder auftreten.

G Offene Fragen (Zusammenfassung)

Folgende Punkte sind für die praktische Therapie noch offen: Dosierung, Patientenauswahl, Auswahl des Medikaments (welcher mTOR-Hemmstoff), Therapiestart und Dauer der Therapie.

Dosierung: In der MILES-Studie wurden Sirolimus-Serumspiegel zwischen 5 und 15 ng/ml angestrebt. Neuere, retrospektive Daten lassen vermuten, dass eine niedrigdosierte Sirolimustherapie (niedrigster Serumspiegel vor nächster Einnahme < 5 ng/ml) auch die Lungenfunktion stabilisieren kann (42). Eine Dosisreduktion kann Nebenwirkungen vermindern und die Sicherheit der Langzeitanwendung erhöhen.

Patientenauswahl: In oben erwähnten Studien sind Patientinnen mit eingeschränkter FEV1 eingeschlossen worden, daher gelten die o.g. Empfehlungen für diese Patientinnengruppe. Einige LAM-Patientinnen weisen jedoch bei normaler Spirometrie (normale FEV1) andere Einschränkungen der Lungenfunktion auf: Eine Überblähung (erhöhtes Residualvolumen RV > 120% Soll), einen reduzierten Transferfaktor (DLCO < 80% Soll), einen Sauerstoffabfall unter Belastung (SpO₂ < 90%) und/oder eine Hypoxämie in Ruhe (pO₂ < 70 mmHg). In der klinischen Praxis werten einige der Experten diese Veränderungen als relevante Krankheitsmanifestationen der LAM, insbesondere wenn die Patientinnen symptomatisch sind. Die Sirolimustherapie ist in dieser Situation eine Einzelfallentscheidung und Vorteile/Risiken der Therapie müssen individuell abgewogen werden. Eine prospektive Studie wird benötigt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie in diesen Fällen zu bestätigen.

Zur Therapieentscheidung bei Patientinnen mit normaler Lungenfunktion (FEV1) bewerten viele der Experten als zusätzliche Kriterien den Verlauf der FEV1 und den menopausalen Status. Mehrere Experten haben Patientinnen mit normaler FEV1 mit einem geschätzten jährlichen FEV1-Verlust von 90ml oder mehr eine Sirolimustherapie angeboten. Obwohl es keine prospektiven Daten gibt, um diesen Grenzwert abzusichern, ist die Rationale für den Grenzwert die Annahme eines 3fach schnelleren Lungenfunktionsverlusts im Vergleich zum Gesunden (FEV1-Verlust hier ca. 30ml/Jahr). Die gleichen Prinzipien gelten für Patientinnen mit TSC-LAM und postmenopausaler LAM. Der Lungenfunktionsverlust bezogen auf den Ausgangswert ist bei sporadischer LAM und TSC-LAM gleich (44,45), bei postmenopausaler LAM typischerweise etwas langsamer (37,46,47). Da einzelne FEV1-Messwerte methodenbedingt variieren, betonen die Experten, dass Therapieentscheidungen, die auf dem Lungenfunktionsverlauf beruhen, mindestens 3 Messungen über mindestens 6 Monate oder bevorzugt mindestens 3 Messungen über einen Zeitraum von 12-18 Monate erfordern.

Auswahl des Medikaments: Auch für Everolimus konnte in einer kleinen, offenen, nicht-kontrollierten Studie ein stabilisierender Effekt auf die Lungenfunktion nachgewiesen werden (48). Weitere Studien sind notwendig, um positive Effekte und mögliche Risiken der Everolimustherapie besser zu beurteilen. Mehrere Experten haben LAM-Patientinnen Everolimus als Therapiealternative angeboten. Kombinationstherapien mit Sirolimus oder Everolimus und weiteren zielgerichteten Medikamenten müssen untersucht werden.

Therapiestart: Noch offene, wichtige Frage existieren im Hinblick auch die dauerhafte Therapienotwendigkeit und die noch nicht ausreichend untersuchten Langzeit-

Sicherheitsdaten für Sirolimus bei LAM. Es werden Studien benötigt, die herausarbeiten, ob es Unterschiede gibt zwischen einem frühen Therapiebeginn versus einer initialen klinischen Beobachtung gefolgt von einem späteren Therapiebeginn.

Therapiedauer: Knapp 5 Jahre nach Publikation der MILES-Studie sind die Daten zu Langzeiteffekten der Sirolimustherapie bei LAM (Wirkungen und Nebenwirkungen) noch unvollständig. Für die Dauerhafte Wirkung von mTOR-Inhibitoren ist eine dauerhafte Einnahme erforderlich. Der Lungenfunktionsverlust ist jedoch nach der Menopause geringer und in der klinischen Praxis berücksichtigen viele Experten diesen Punkt in Ihrer Entscheidung bezüglich der Therapiedauer. Die längsten dokumentierten Follow-Up-Daten von LAM-Patientinnen mit Sirolimus zeigen Wirkung und Verträglichkeit über 3,5 Jahre (49). Weitere Daten über die Langzeitanwendung sollen durch Auswertung von Registerdaten für LAM-Patientinnen gesammelt werden, die mit Sirolimus behandelt werden oder bei denen eine Sirolimustherapie erwogen wird (clinicaltrials.gov.NCT02432560).

2. Sollen LAM-Patientinnen mit Doxycyclin behandelt werden ?

A Hintergrund (Zusammenfassung)

Der Abbau von extrazellulärer Matrix durch proteolytische Enzyme wie Metalloproteinasen (MMP) trägt wahrscheinlich zur Zystenbildung bei LAM-Patientinnen bei (50). MMP-2 und MMP-9 werden sowohl im Serum als auch im Lungenzysten benachbarten Lungengewebe bei LAM überexprimiert (50-52). Doxycyclin ist ein Tetrazyklin-Antibiotikum, das die Produktion und Aktivität mehrerer MMP's inklusive MMP-2 und MMP-9 hemmt (53).

B Evidenz → siehe Originalarbeit

C Vorteile

Bislang konnten keine positiven Effekte durch Doxycyclin bei Patientinnen mit LAM und respiratorischen Einschränkungen bestätigt werden.

D Risiken

Mögliche Nebenwirkungen von Doxycyclin umfassen Verdauungsbeschwerden bzw. Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Durchfall) und eine erhöhte Licht (UV)-Empfindlichkeit.

E Bemerkungen

Die Bewertung der Doxycyclinwirkung bei LAM-Patientinnen mit eingeschränkter Lungenfunktion durch das Expertenpanel beruht auf einer einzelnen, randomisierten Studie. Da die Patientenzahl niedrig war und die vorab festgelegten Einschreibeziele in dieser Studie nicht erreicht wurden, ist die Aussagekraft der Studie unsicher. Dies führt zu einer niedrigen Evidenz der Empfehlung.

F Empfehlungen zur Doxycyclintherapie

Die Experten schlagen vor, LAM-Patientinnen nicht mit Doxycyclin zu behandeln (bedingte Empfehlung, niedrige Evidenz).

B Offene Fragen

Mögliche Effekte von Doxycyclin in Kombination mit weiteren Wirkstoffen (mTOR-Hemmstoffe wie Sirolimus bzw. hormonelle Therapieansätze (z.B. Progesteron, Gonadotropin-releasing-hormone (GnRH)-Agonisten, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM's, z.B. Tamoxifen) oder Oophorektomie (Entfernung der Eierstöcke)) sind bisher bei LAM-Patientinnen noch nicht untersucht.

3. Sollen LAM-Patientinnen eine Hormontherapie erhalten ?**A Hintergrund (Zusammenfassung)**

Seit langer Zeit werden hormonelle Einflüsse auf die Entstehung der LAM angenommen. Hinweise dafür ergaben sich durch folgende Beobachtungen: Die symptomatische LAM betrifft fast ausschliesslich Frauen (29). Es gibt Berichte über zyklische Verschlechterungen assoziiert zum Menstruationszyklus (60), während der Schwangerschaft (61,62) und nach Behandlung mit östrogenhaltigen Medikamenten (63,64). LAM Zellen exprimieren sowohl Östrogen- als auch Progesteron-Rezeptoren (65). Es kommt zu einer relativen Stabilisierung der Erkrankung in postmenopausalen LAM-Patientinnen (11). Auf Basis dieser Beobachtungen wurden hormonelle Therapiestrategien mit verschiedenen Wirkansätzen, insbesondere Progesteron seit Jahrzehnten als individueller Heilversuch bei LAM-Patientinnen eingesetzt.

B Evidenz → siehe **Originalarbeit** (umfasst Entfernung der Eierstöcke, Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Progesteron, GnHR-Agonisten, Kombinationstherapien)

C Vorteile

Bislang konnten keine konsistenten Therapieerfolge durch eine hormonelle Therapie bei LAM-Patientinnen gezeigt werden.

D Risiken

Mit einer Ausnahme (verminderte Knochendichte) berichten die meisten Studien nicht über therapieassoziierte Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie sind jedoch aus anderen Patientengruppen gut bekannt und es gibt keinen Grund anzunehmen, dass diese bei LAM-Patientinnen seltener auftreten.

E Bemerkungen

Die unten genannte Empfehlung der Experten bezüglich Effekten einer Progesterontherapie leiten sich aus zwei Beobachtungsstudien ab, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Die Empfehlung in bezug auf alle anderen hormonellen Therapiestrategien beruht auf kleinen Fallserien und einzelnen Fallberichten. Dies führt insgesamt zu einer geringen Evidenz.

F Empfehlungen

Das Expertenpanel schlägt vor, keine hormonellen Therapien bei LAM durchzuführen (bedingte Empfehlung, geringe Evidenz). Bemerkungen: Hormonelle Therapiestrategien umfassen Progesteron, GnRH-Agonisten, Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM's) wie

Tamoxifen oder die Entfernung der Eierstöcke. Für LAM- Patientinnen, die unabhängig von der LAM eine Hormontherapie erhalten, sollte die Therapie mit östrogenhaltigen oder analog Östrogen wirkenden Substanzen beendet werden z.B. SERM's. Die Experten raten nicht grundsätzlich von Therapien mit GnRH Agonisten oder Progesteron ab, wenn Patientinnen diese Behandlung aus nicht-pulmonaler Indikation erhalten. Auch die Verwendung dieser Wirkstoffgruppe in Niedrig-Dosis- Medikamenten-freisetzenden Intrauterin-Devices (IUD = Hormonspirale) wird für sicher gehalten.

G Offene Fragen

Obwohl die aktuelle Evidenz keine positiven Therapieeffekte für hormonelle Therapiestrategien bei LAM zeigt, könnten einzelne Untergruppen profitieren wie z.B. prämenopausale Frauen mit zyklusabhängigen Beschwerden (Atemnot, Pneumothorax) bei LAM-Lungenmanifestation. Zudem können Progesteronderivate akzeptable Kontrazeptiva für LAM-Patientinnen sein. Randomisierte, kontrollierte Studien mit hormonellen Therapie alleine und/oder in Kombination mit mTOR-Inhibitoren werden benötigt, um hormonelle Therapieeinflüsse auf den LAM-Verlauf weiter zu klären.

4. Soll eine VEGF-D-Bestimmung erfolgen, um bei Frauen mit LAM-kompatiblen zystischen Lungenveränderungen in der Computertomographie die Diagnose zu bestätigen ?

A Hintergrund (Zusammenfassung)

Die Diagnostik der LAM sollte mit den am wenigsten invasiven Maßnahmen erfolgen. Obwohl die diagnostische Sicherheit durch eine hochauflösende CT-Untersuchung (HRCT) für LAM-Experten hoch ist (101), ist es für viele klinische Entscheidungen nicht ratsam, die Diagnose allein auf Basis des CT zu stellen. Eine sichere Diagnose kann dann gestellt werden, wenn typische zystische Lungenveränderungen im HRCT vorliegen (diffuse, dünnwandige, runde Zysten) und ein oder mehrere weitere klinische Kriterien vorliegen wie z.B. TSC, Angiomyolipome der Niere, zystische Lymphangioliomyome, chylöse Ergüsse im Brust- oder Bauchraum (25). Liegt keines dieser klinischen Kriterien vor oder wird eine absolute Diagnosesicherheit erfordert, wird eine histopathologische Sicherung durchgeführt. Dies erfolgt in der Regel als bronchoskopische transbronchiale Lungenbiopsie oder videoassistierte thorakoskopische Lungenbiopsie (102, 103). Weniger häufig erfolgt eine Biopsie von Bauchraum- oder Beckenraum-Manifestationen oder zytologische Untersuchung von Chylus oder Lymphknoten (104). Der Serumspiegel des Wachstumsfaktors VEGF-D (Vascular endothelial Growth factor G) wurde als diagnostischer Biomarker vorgeschlagen, der helfen kann, die Diagnose bei etwa 70% der Patientinnen mit zystischer Lungenerkrankung und erhöhtem Serumspiegel (≥ 800 pg/ml) unter Verzicht auf invasive Maßnahmen zu stellen.

B Evidenz → siehe Originalarbeit

C Vorteile

Der Serum- VEGF-D-Test hat eine niedrige falsch-positiv-Rate und eine hohe falsch-negativ-Rate. Dies bedeutet, dass ein positiver Test die Diagnose einer LAM bestätigen kann, bei

einem negativen Test jedoch eine LAM nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Patientinnen mit zystischer Lungenerkrankung, die keine weiteren klinischen LAM-Kriterien aufweisen kann durch den VEGF-D-Test häufig eine invasive Abklärung erspart werden.

D Risiken

Obwohl selten, können falsch positive Befunde auftreten, die die korrekte Diagnose und Therapie der zugrundeliegenden alternativen Erkrankung verhindern oder verzögern. In diesen Fällen könnte es zu ungerechtfertigten Therapien mit entsprechenden Nebenwirkungen kommen und es könnten ungerechtfertigte Therapiekosten entstehen.

E Bemerkungen

Der VEGF-D-Test wurde anhand von bekannten Patientenpopulationen (eindeutige LAM-Patientinnen versus Gesunde) untersucht. Die daraus abgeleitete Test-Charakteristik könnte in anderen Populationen (Patientinnen mit LAM-Verdacht und diagnostischer Unsicherheit) abweichen und zu Fehlern in der Bewertung führen.

F Empfehlungen

Für Patientinnen mit charakteristischen LAM-typischen zystischen Lungenveränderungen im CT und fehlenden weiteren klinischen Kriterien einer LAM, empfehlen die Experten eine VEGF-D-Testung vor einer weiteren invasiven Abklärung (Lungenbiopsie). (Starke Empfehlung, moderate Evidenz). Kommentar: Das Ziel des VEGF-D-Tests ist eine nichtinvasive Bestätigung der LAM-Diagnose. In Fällen, wo der HRCT-Befund mit LAM kompatibel ist, weitere LAM-charakteristische klinische Kriterien jedoch fehlen und der VEGF-D-Test nicht verfügbar ist, ist eine Biopsie anzustreben. LAM-charakteristische klinische Kriterien umfassen TSC, Angiomyolipome, chylöse Ergüsse im Brustraum oder Bauchraum sowie zystische Lymphangioliomyome.

G Offene Fragen

Die Rolle des Serumspiegels von VEGF-D als prognostischer Biomarker benötigt eine weitere Validierung. Falls dies zukünftige Studien bestätigen, könnte der VEGF-D-Serumspiegel ein nützliches Instrument zur klinischen Entscheidung sein, um den Erkrankungsverlauf zu beurteilen, insbesondere bei Patientinnen mit fehlenden Lungenfunktionsverlaufsdaten oder Patientinnen, die keine Lungenfunktion durchführen können (z.B. TSC-Patienten mit kognitiven Einschränkungen).

5. Zusammenfassung und Ausblick (zukünftige Strategien)

Im letzten Jahrzehnt sind wichtige Fortschritte im klinischen Management der LAM gemacht worden. Ein nützlicher diagnostischer Biomarker ist erhältlich, durch den einigen Patientinnen eine invasive Abklärung erspart wird und eine effektive Therapie wurde entwickelt. Für beides gibt es eine starke Empfehlung des Expertenpanels. Gleichzeitig gibt es Empfehlungen gegen Doxycyclin und hormonelle Therapien, beides basiert auf fehlenden Wirksamkeitsdaten. Klinisch tätige Ärzte, die LAM-Patientinnen betreuen, müssen Ihre Therapiestrategien individualisieren und berücksichtigen, dass die Datenlage für viele Interventionen sehr begrenzt ist.

Weitere Studien werden benötigt, um Langzeiteffekte (Sicherheit, Effektivität) der Behandlung mit mTOR-Inhibitoren zu bestimmen und mögliche Vorteile einer frühen, niedrigdosierten prophylaktischen Therapie bei Patientinnen mit normaler Lungenfunktion zu prüfen. Die Nutzung der VEGF-D-Serumspiegelbestimmung als prognostischer und prädiktiver Biomarker ist vielversprechend und Studien zur Untersuchung früher VEGF-D-Veränderungen unter Therapie als möglicher Surrogatparameter für eine Lungenfunktionsverbesserung sind notwendig.

Neue remissionsinduzierende Wirkstoffe müssen gefunden werden, die LAM-Zellen zerstören können, entweder alleine oder in Kombination mit mTOR-Hemmstoffen. Obwohl die Hormontherapie nicht empfohlen wird, erscheint der Hormoneinfluss auf die LAM-Progression sicher. Es ist möglich, dass zukünftige Studien mit alternativen hormonellen Therapiestrategien einen Benefit für LAM-Patientinnen zeigen werden. Die Entwicklung zusätzlicher Biomarker wird die Zahl der erforderlichen diagnostischen, chirurgischen Lungenbiopsien reduzieren, Patientinnen und Ärzten helfen, Therapieentscheidungen zu treffen, die Durchführung weiterer Therapiestudien beschleunigen und die personalisierte Therapie der LAM zu vereinfachen.