

Aktualita z mezinárodního kongresu EEC 2024

# Cenobamát – cesta k dosažení bezzáchvatovosti u pacientů s nekontrolovanou epilepsií

Symposium podpořené společností Angelini Pharma, pořádané během prvního zářijového víkendu v rámci programu European Epilepsy Congress (EEC), se věnovalo problematice nekontrolovatelné epilepsie.

## Bezzáchvatovost – odpovídá teorie praxi?

Analýza dat z Glasgow, zahrnující 1795 pacientů léčených v letech 1982–2014, neukázala žádný pokrok v efektivitě dosažení bezzáchvatovosti. Navzdory tomu, že s každým dalším vyzkoušeným léčebným režimem dochází k poklesu výskytu epileptických záchvatů, u 36 % pacientů není jejich úplné kontroly dosaženo. Tato zjištění uvedla na začátku své přednášky prof. Simona Lattanziová z General Hospital v Anconě, Itálie. Úvodem také zdůraznila, že i přes neúspěch předchozích léčebných režimů stále

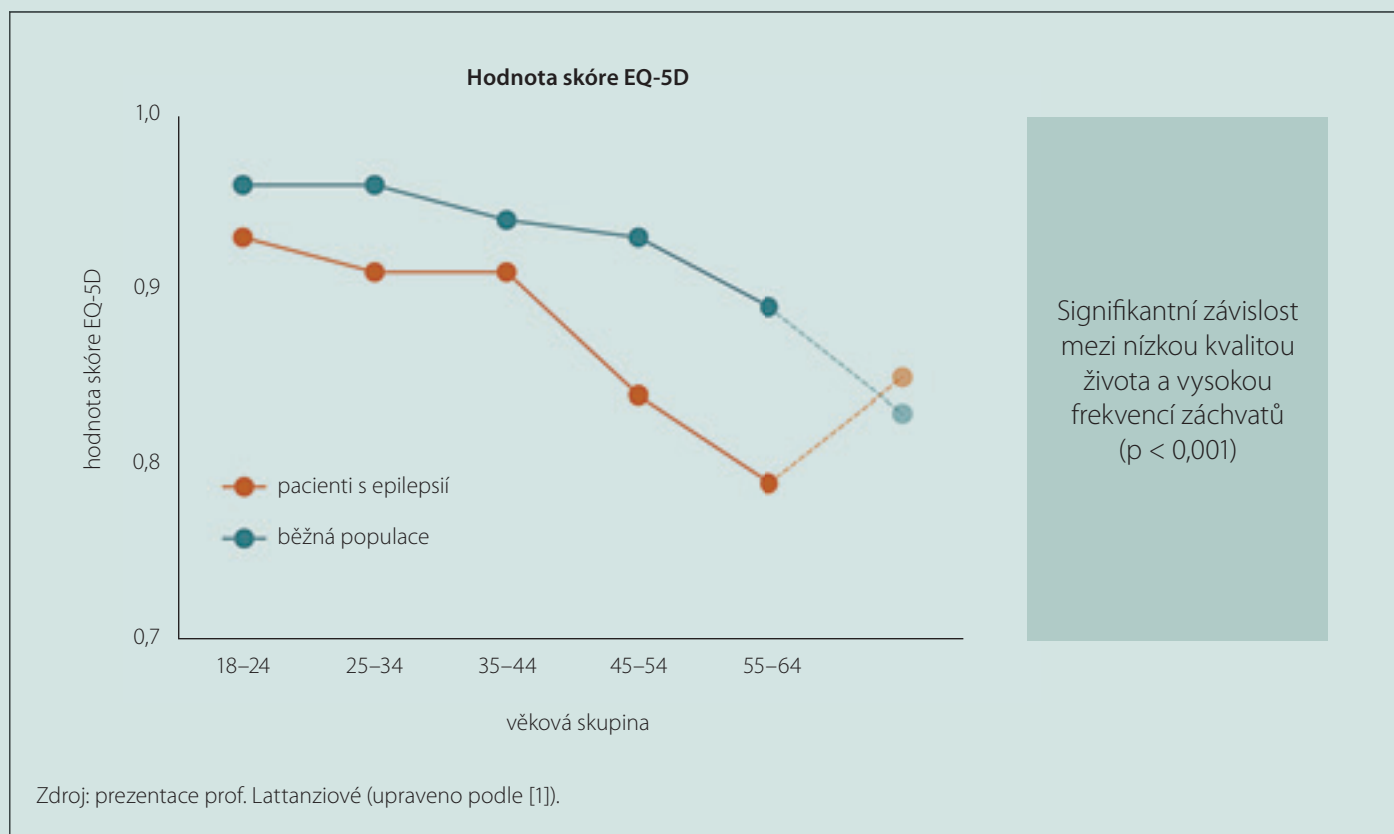
existuje naděje na dosažení bezzáchvatovosti, a podotkla, že i v případě vzniku lékové rezistence není vyloučeno, že nový léčebný režim povede k úspěšnému zvládnutí záchvatů.

## Na kontrole záchvatů záleží

Nekontrolovaná epilepsie má významný negativní dopad na kvalitu života pacientů napříč různými věkovými kategoriemi, hodnocenou standardizovaným dotazníkem EQ-5D (obr. 1). Není proto překvapením, že pacienti, kteří bezzáchvatovosti dosáhnou, vykazují signifikantní zlepšení kvality života – bezzá-

chvatovost představuje dominantní prediktor zlepšení kvality života pacientů [1]. Primárním cílem klinických studií tradičně bývá snížení frekvence záchvatů o 50 %, avšak dosažení této míry může být obtížně měřitelné. A navíc – pokud dojde k „pouhému“ snížení frekvence záchvatů, není pozitivní dopad na kvalitu života automaticky zaručen.

Prof. Lattanziová dále uvedla, že pacienti s epilepsií čelí zvýšenému riziku předčasného úmrtí, které je v průměru dva- až třikrát vyšší než u běžné populace. Toto riziko může být v zemích s omezenými zdroji vyhrazenými na zdravotnictví dokonce až sed-



Obr. 1. Srovnání kvality života lidí s epilepsií a běžné populace v různých věkových kategoriích.

minásobné vyšší. Mezi bezprostřední příčiny úmrtí patří status epilepticus, úrazy či sebevražda. Nekontrolované záchvaty rovněž zvyšují mortalitu v důsledku náhlé neočekávané smrti při epilepsii (sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP), přičemž prokazatelnými rizikovými faktory jsou  $\geq 3$  generalizované tonicko-klonické záchvaty ročně, poměr šancí (odds ratio [OR] 15,46) a absence dosažení bezzáchvatovosti.

To, že frekvence záchvatů má skutečně zásadní význam, ilustrovala prof. Lattanziová také na grafu vycházejícím z tyrolské studie [2], která sledovala pacienty s epilepsií po dobu více než 30 let. Křivka kumulativního přežití pacientů bez záchvatů se po celou dobu sledování držela signifikantně výše ve srovnání s křivkou při nekontrolované nemoci. Prof. Lattanziová upozornila také na to, že pacienti rezistentní na protizáchvatové léky (antiseizure medications; ASMs) mají vyšší riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří jsou schopni udržet si bezzáchvatovost. Riziko úmrtí pacientů bez záchvatů je totiž srovnatelné s rizikem běžné populace.

Nekontrolovaná epilepsie výrazně ovlivňuje život pacientů i v sociální rovině, zejména v oblasti zaměstnanosti a nutnosti předčasného odchodu do důchodu. Data ze tří německých studií, provedených v letech 2008–2020, potvrzují, že pacienti s nekontrolovanou epilepsií jsou v porovnání s běžnou populací znevýhodněni, přičemž míra jejich nezaměstnanosti je v průběhu sledovaných 12 let vyšší o 7,6–11,7 %. Signifikantním prediktorem je četnost záchvatů alespoň jednou týdně. Naopak pacienti s benigním průběhem epilepsie bez záchvatů mohli pokračovat ve svém pracovním uplatnění bez negativního vlivu.

Prof. Lattanziová rovněž poukázala na to, že nekontrolovaná epilepsie představuje významnou ekonomickou zátěž. Průměrné roční náklady na zdravotní péči u dospělých pacientů bez záchvatů jsou v porovnání s pacienty s nekontrolovanou epilepsií téměř o 10 000 dolarů nižší [3].

### Co tedy brání dosažení bezzáchvatovosti?

Jak dále uvedla prof. Lattanziová, faktory bránící dosažení bezzáchvatovosti mohou být ovlivnitelné i neovlivnitelné. První skupina souvisí s charakteristikami samotného onemocnění, přičemž jednu z klíčových rolí hraje jeho etiologie. Odpověď na ASMs u fokální epilepsie je totiž do značné míry etiologicky specifická a vykazuje značnou he-

terogenitu. Nejlepších výsledků v odpovědi na léčbu [4] bylo dosaženo u fokální epilepsie způsobené ischemickou cévní mozkovou příhodou, kde se 12měsíční bezzáchvatovostí podařilo dosáhnout nejvyššímu podílu pacientů (71,2 %). Obecně má epilepsie po CMP lepší prognózu a vyžaduje méně ASMs.

Další významnou překážkou v dosažení bezzáchvatovosti je léková rezistence, která je bohužel multifaktoriální povahy a její překonání představuje značnou výzvu. Prof. Lattanziová upozornila i na roli genetiky, kterou nelze opomíjet. Genetické varianty mohou ovlivnit odpověď na ASMs, a to jak z hlediska farmakokinetiky, tak farmakodynamiky. Faktory související s onemocněním bohužel nejsou modifikovatelné.

Další skupinou faktorů, které mohou bránit dosažení bezzáchvatovosti, jsou ty, které jsou spojeny s léčbou. Jedním z nich je rozvoj tolerance k ASMs, což vede ke snížení jejich účinnosti v průběhu času. Problémem bývá také nedostatek účinnějších léků s alternativním mechanismem účinku, které by mohly poskytnout lepší výsledky u pacientů rezistentních na dosavadní terapeutické režimy. K tomu přispívá omezená dostupnost cílených terapií a absence léčebných postupů zaměřených na specifické mechanismy vzniku rezistence. Důležitým faktorem je rovněž nedostatek antiepileptogenních léků, tedy takových, které by dokázaly zabránit samotnému vzniku epilepsie, nikoli jen kontrolovat záchvaty.

Dosažení bezzáchvatovosti může být komplikováno i tzv. pseudo-nekontrolovanou epilepsií. „*Kvůli nesprávné diagnóze nejsme schopni zvolit vhodný léčebný postup, což omezuje pacienty v dosažení bezzáchvatovosti*“ upozornila prof. Lattanziová. Tento problém se může týkat jak epileptických, tak neepileptických záchvatů, např. psychogenních při synkopách nebo souvisejících s poruchami hybnosti při migréně. Další překážkou v dosažení bezzáchvatovosti bývá nevhodné dávkování léků, ať už jde o poddávkování, nesprávné hodnocení terapeutické odpovědi, nebo nedostatečnou reakci pacienta na léčbu. Svoji roli však také hrají možné nevhodné návyky pacientů, např. nadužívání alkoholu nebo nedostatečná adherence k předepsané terapii.

Poslední skupinu bariér, které brání dosažení bezzáchvatovosti, tvoří faktory, jež mohou způsobit zpoždění v optimalizaci léčby. Prof. Lattanziová zdůraznila několik klíčových problémů, které do této kategorie spadají – především zpoždění v úpravě

dávkování nebo změně ASMs, ať už kvůli jejich nežádoucím účinkům, nebo nedostatečné účinnosti. Dalším problémem je prodleva při přidání dalšího protizáchvatového léku, pokud je to nutné. Důležité je také správné hodnocení záchvatů a změn jejich frekvence, stejně jako rozpoznání překážek, které brání pacientům ve správném užívání léků. Zmíněno bylo i zpoždění v hodnocení možnosti chirurgické léčby nebo nedostatečné využívání chirurgických zákroků v případech, kde by byly vhodné.

Poslední dvě skupiny faktorů, které brání dosažení bezzáchvatovosti, jsou naštěstí ovlivnitelné – důkladné (pře)hodnocení diagnózy u pseudo-nekontrolované epilepsie nebo racionální volba léčebného režimu při optimalizaci terapie mohou významně zlepšit výsledky. „*Klíčové poselství a cesta k dosažení bezzáchvatovosti spočívají v tom, aby pacienti nebyli předávkováni ani poddávkováni, ale aby byla zvolena správná léčba na míru,*“ uzavřela svůj blok prof. Lattanziová.

### Jak vylepšit farmakoterapii a kdy může pomoci chirurgie?

Dr. Shanika Samarasekeraová z Queen Elizabeth Hospital Birmingham, Velká Británie, se ve své prezentaci zaměřila na kazuistiku, které demonstrovaly výzvy, s nimiž se pacienti s nekontrolovanými záchvaty setkávají, a možný přínos chirurgické léčby epilepsie v kontextu současné dostupnosti nových protizáchvatových léků.

Uvedeme zde alespoň jednu z kazuistik, jejímž hlavním aktérem byl 32letý bankéř, který trpěl epileptickými záchvaty od svých 20 let. V roce 2014 byl jeho zdravotní stav relativně stabilní, avšak s postupem času i progresí nemoci prožil řadu generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. V této fázi epilepsie zásadně ovlivnila jeho pracovní schopnost, zejména v náročné profesi, která vyžadovala multitasking a vysokou koncentraci. Během následujících 5 let došlo k dramatickému zvratu v jeho kariéře – v důsledku nemoci byl donucen opustit svou pozici bankéře, přešel na částečný úvazek v maloobchodě a přestěhoval se zpět k matce. V roce 2020 se při kontrole u Dr. Samarasekeraové svěřil s tím, co jej nejvíce vnitřně trápí – zda se při záchvatech nechová nevhodně ve vztahu k okolí... Od roku 2014 podstoupil řadu vyšetření vč. opakovaných magnetických rezonancí, které jako pravděpodobný zdroj záchvatů lokalizovaly pravý hipokampus. Chirurgické odstranění této struktury by mu podle odhadů mohlo poskytnout až

60% šanci na úplnou kontrolu nad záchvaty. „Přestože máme jasná čísla, problém je v tom, že opakovaná vyšetření často vedou pacienty k pocitům nejistoty,“ konstatovala Dr. Samarasekeraová. V současné době pacient užívá kombinaci levetiracetamu (1,5 g) a eslikarbazepinu (400 mg na noc), k níž byl postupně přidán cenobamát a byl vytitrován do dávky 350 mg na noc.

Trojkombová léčba s přídatnou léčbou cenobamátem (350 mg) se u pacienta ukázala být účinná – došlo ke snížení četnosti záchvatů o 50 %. V současnosti zažívá maximálně čtyři záchvaty měsíčně, všechny fokálního charakteru (poslední generalizovaný tonicko-klonický záchvat prodělal v roce 2020). Přestože by chirurgické řešení mohlo nabídnout vyšší šanci na dosažení bezzáchvatovosti, pacient s rozhodnutím zatím váhá. Má obavy z toho, zda mu výkon přinese garanci úplné kontroly záchvatů bez nutnosti užívat ASMs a z rizika možných pooperačních kognitivních deficitů.

Uvedená kazuistika podle Dr. Samarasekeraové dobře ilustruje výzvy, kterým čelí pacienti s nekontrolovanou epilepsi navzdory užívání několika ASMs zároveň. Následně prezentovala dosud nepublikovaná data z kohorty pacientů ze svého pracoviště v Birminghamu, která ukazují, že nové léčebné možnosti mohou výrazně snížit frekvenci záchvatů i u pacientů, kteří již vyčerpali tradiční terapeutické postupy.

Zahrnuto bylo 143 pacientů, z nichž třetina měla přítomen deficit intelektu a u mnohých z nich byla geneticky potvrzena epileptická encefalopatie. Vstupně jich 71 % užívalo již  $\geq 3$  ASMs. Po přidání cenobamátu jich 90 % setrvalo na této léčbě po dobu 12 měsíců, během nichž jich 85 % z léčby profitovalo a u 59 % došlo k významné redukci záchvatů. Podle Dr. Samarasekeraové jsou tato data relevantní zejména proto, že většina zařazených pacientů již dříve vyzkoušela řadu jiných ASMs. U téměř poloviny z nich bylo následně možné snížit dávku alespoň jednoho ASM v léčebném režimu, přičemž u 12 % bylo dosaženo redukce o dva a více léků, povětšinou ASMs třetí generace. Nejčastěji byl z léčby vyřazen klobazam, zatímco největší výzvu představovalo vysazení levetiracetamu.

Kohorta pacientů z téhož pracoviště Dr. Samarasekeraové, u které byla zvažována léčba stimulací nervus vagus, zahrnovala 59 osob. U 37 z nich již byla elektroda pro stimulaci implantována, přičemž u 3 pacientů bylo dosaženo úplné kontroly záchvatů a u 18 došlo

k redukci jejich frekvence o  $\geq 50$  %. U dvou pacientů s takto výrazně pozitivním výsledkem bylo dokonce možné elektrodu deaktivovat. Tři pacienti na stimulaci nervus vagus nereagovali, ale i přesto u dvou z nich došlo ke snížení frekvence záchvatů o  $\geq 50$  %. U dalších 22 pacientů z kohorty je zavedení elektrody pro nervovou stimulaci teprve ve fázi plánování.

Kazuistiky prezentované během sympozia podle Dr. Samarasekeraové ilustrují řadu klíčových výzev léčby epilepsie – nepřímo např. demonstrují potenciální toxicitu léků, vč. kognitivních nežádoucích účinků, deprese a únavy. Objevují se také problémy s adherencí k léčebnému režimu: „Nejméně třetina pacientů možná neužívá léky, které jim předepisujeme,“ upozornila Dr. Samarasekeraová. K tomu se navíc přidává obava lékařů z proaktivního vysazení léčby a ze zhoršení záchvatů v jeho důsledku, což může dále komplikovat celkovou efektivitu terapie a její úspěšnost.

Rozhodování mezi přidáním cenobamátu k ASMs a mezi chirurgickou léčbou je důležitým tématem, kterým Dr. Samarasekeraová zakončila svou přednášku. Uvedla, že je rozumné zvážit podání cenobamátu před chirurgickým výkonem nebo před stimulací nervus vagus, nicméně zdůraznila, že by nemělo samo o sobě oddalovat případnou operaci, pokud je pro daného pacienta považována za vhodné řešení. Pokud by však cenobamát přinesl úplnou kontrolu záchvatů, je na místě uvažovat o odložení nebo dokonce zrušení operace. Podle jejích slov zároveň může přidání cenobamátu po chirurgickém zákroku nebo neuromodulaci u některých pacientů vést k lepším výsledkům.

Cenobamát – praktické postřehy k časné léčbě a optimalizaci terapeutického režimu. Prof. Vicente Villanueva z Hospital Universitario y Politécnico La Fe ve Valencii, Španělsko, na úvod svého sdělení prezentoval data studie z reálné klinické praxe ve Španělsku zaměřené na výsledky managementu epilepsie [5]. Byla sledována mj. míra selhání léčby pacientů po jednotlivých liniích léčby. V první linii léčby pacienti strávili průměrně 1,5 roku, v druhé linii 1 rok a ve třetí linii 9 měsíců. „Průměrně uplynuly 4 roky, než jsme dosáhli čtvrté linie léčby, což naznačuje, že většina z těchto pacientů nemá příliš dobré výsledky,“ komentoval prof. Villanueva. Dále upozornil, že tento pomalý proces se také pojí se zvýšenými náklady na léčbu. Potřebu rychlosti hledání vhodné léčby pod-

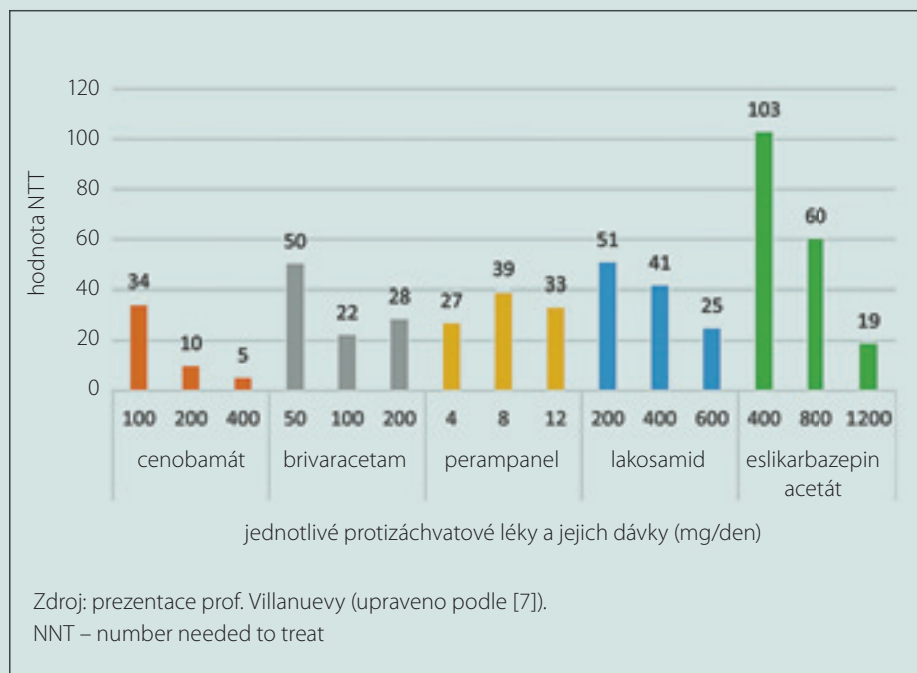
pořila i další evropská studie [6], která zdůraznila vyšší výskyt komorbidit, zejména těch psychiatrických, jako jsou deprese a úzkost, u pacientů s farmakorezistentní epilepsií.

Prof. Villanueva následně prezentoval další španělskou práci, která byla provedena na základě již existujících randomizovaných studií a sledovala počet pacientů, které je třeba léčit k dosažení stanoveného cíle (number needed to treat; NNT), spolu s analýzou nákladů cenobamátu ve srovnání s jinými ASMs třetí generace (brivaracetam, perampnel, lakosamid, eslikarbazepin) v léčbě fokálních záchvatů [7]. Výsledky ukázaly, že počet pacientů, které je potřeba léčit cenobamátem v přídatné léčbě pro zabránění jednomu fokálnímu záchvatu, je významně nižší než u ostatních látek (obr. 2).

Toto zjištění bylo podpořeno i metaanalýzou [8], která prokázala, že cenobamát vykazuje lepší výsledky v dosažení bezzáchvatovosti a v míře odpovědí pacientů na léčbu ve srovnání s ostatními nedávno registrovanými léky. „Potřebujeme však více klinických dat,“ poznamenal prof. Villanueva a přednesl data získaná ve spolupráci s dalším přednášejícím sympozia, prof. Bernardem Steinhoffem. Společně sledovali 172 pacientů a posuzovali účinky přídatné léčby po 6 měsících od zahájení. Po přidání cenobamátu se podařilo dosáhnout nejvyšší míry 6měsíčního setrvání pacientů na léčbě, která činila 89 %. Další výsledky byly také příznivé – 50 % respondentů dosáhlo s cenobamátem snížení počtu záchvatů o  $\geq 50$  % a 14 % bylo zcela bez záchvatů [9].

Prof. Villanueva se věnoval i otázce vhodného dávkování cenobamátu. V klinických studiích se používají doporučené dávky, které se pohybují mezi 200–400 mg. Ve své studii [7] proto sledoval, zda je možné léčit pacienty i dávkou nižší než zmíněných 200 mg. Z dlouhodobého hlediska však na této nízké dávce dosáhlo bezzáchvatovosti pouze malé procento pacientů. Naopak výsledky jiné studie [10] prokázaly, že bezzáchvatovosti u refrakterních pacientů bylo dosaženo nejspolehlivěji při dávce cenobamátu 250 mg. Zapojení cenobamátu do režimu s sebou přináší i další výhodu – téměř polovina pacientů mohla snížit počet komitativně užívaných ASMs, nejvíce se toto snížení týkalo blokátorů sodíkových kanálů a GABAergních léků [7].

Malá retrospektivní španělská studie z reálné klinické praxe sledovala, jak zjednodušit léčbu za účelem optimalizace účinn-

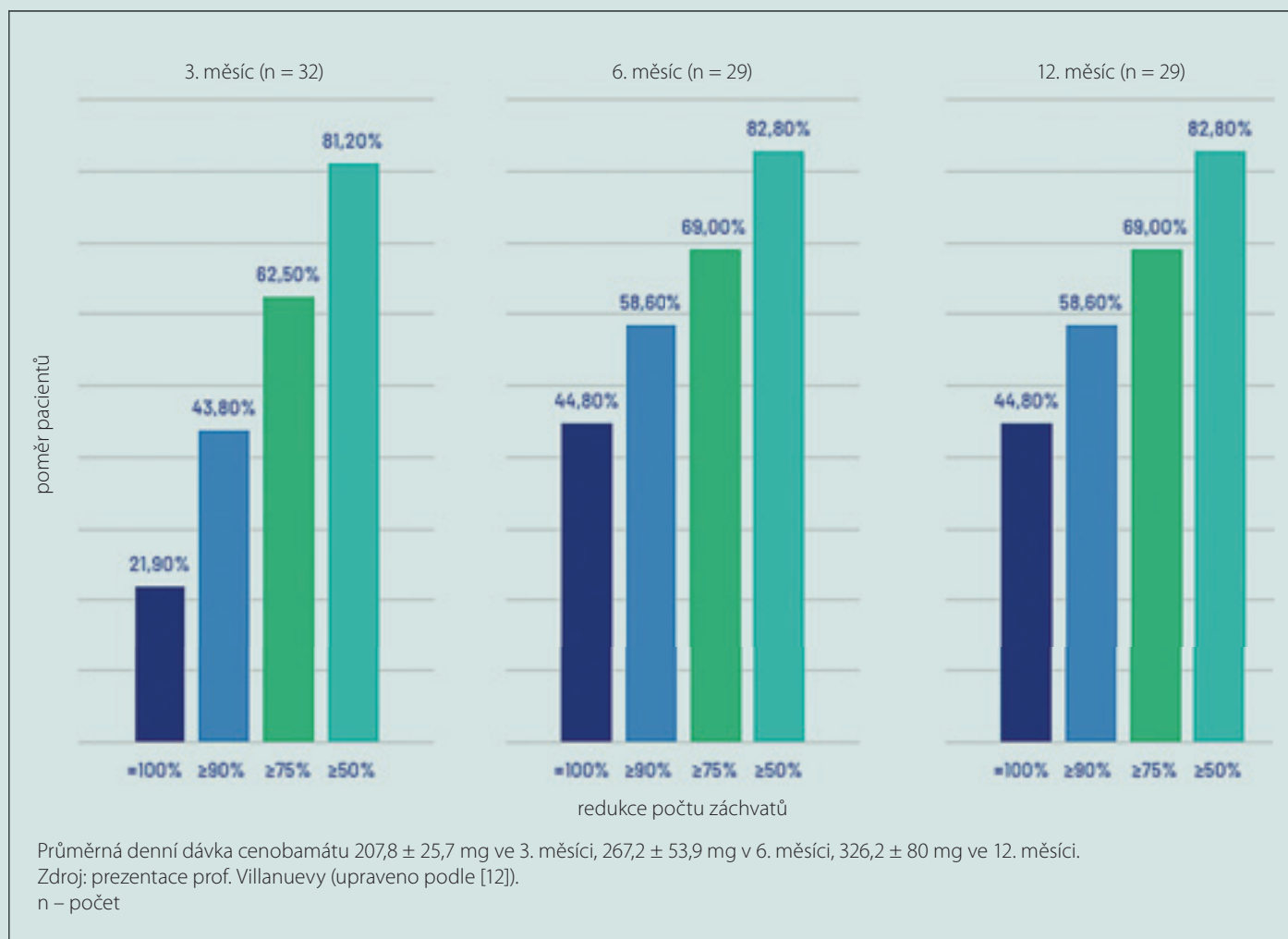


Obr. 2. Počet pacientů, které je nutné léčit, aby bylo u jednoho z nich dosaženo bezzáchvatovosti (NNT).

nosti a snášenlivosti cenobamátu [11]. Studie dospěla k závěru, že je důležité titrovat dávky a hlavně vytrvat. Úplné bezzáchvatovosti dosáhlo téměř 22 % pacientů při střední dávce 207,8mg po třech měsících. Po šesti měsících se tento podíl zvýšil na téměř 45 % při střední dávce 267,2 mg. Po dvanácti měsících i po dalším zvýšení dávky cenobamátu na střední hodnotu 326,2 mg zůstaly výsledky bezzáchvatovosti nezměněny (obr. 3) [12].

Prof. Villanueva vyjmenoval hlavní body konsenzu týkajícího se managementu souběžně podávaných ASMs při použití cenobamátu [11]:

- Pokud je pacient léčen fenytoinem (nebo fenobarbitalem), je důležité sledovat jeho hladiny v krvi a redukovat dávku, pokud fenytoin překročí 15 µg/ml (fenobarbital 30 µg/ml).
- Pokud pacient užívá klobazam, doporučuje se snížit dávkování na 5–10 mg, pokud užívá ≥ 20 mg cenobamátu.



Obr. 3. Odpověď na léčbu cenobamátem v závislosti na době užívání a průměrné dávce.

- Pokud pacient užívá dva blokátory sodíkových kanálů, měl by jeden z nich úplně vysadit a při dávkách cenobamátu nad 150 mg by mělo dojít k redukci dávky.

Prof. Villanueva také upozornil, že cenobamát může ovlivnit metabolismus léků a interagovat s těmi, které jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450. U žen v reprodukčním věku by měla být zvažována alternativní řešení k užívání perorální antikoncepce. Zdůraznil, že možnost syndromu krátkého intervalu QT by měla být zvažována pouze u pacientů s významně zkráceným QT na EKG nebo s rodinnou anamnézou tohoto syndromu.

Recentně byla také prezentována data z Německa [13], která analyzovala užití cenobamátu po selhání 2–3 ASMs. Mezi zahrnutými 231 pacienty dosáhl cenobamát nejvyšších hodnot procentuálního snížení záchvatů za posledních 12 měsíců – snížení  $\geq 50\%$  u  $71\%$  z nich,  $\geq 75\%$  u  $58\%$  a dosažení úplné bezzáchvatovosti u  $20\%$ .

Závěrem prof. Villanueva zdůraznil, že na základě databáze amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), obsahující data od více než 100 000 pacientů exponovaných cenobamátu od data jeho registrace, lze tuto léčbu považovat za velmi bezpečnou [14].

### Nadměrná léčba vs. terapeutický nihilismus

Prof. Bernhard J. Steinhoff, lékařský ředitel Epilepsiezentrum Kehl-Kork, Německo, začal své sdělení pro ilustraci nad- a podléčenosti daty z jiné oblasti medicíny, než je epileptologie. Podle literárních údajů:  $20\%$  z 12 000 australských dětí s febrilním onemocněním je navzdory neprokázané bakteriální infekci léčeno antibiotiky, zatímco naopak  $30\%$  dětí s jasnými příznaky bakteriální infekce antibiotickou léčbu nepodstoupí. „*To samé se objevuje každý den i v léčbě epilepsie,*“ konstatoval.

Prof. Steinhoff prezentoval svůj osobní seznam největších chyb v klinické epileptologii – ten byl celkově zaměřen převážně na osobní přístup lékaře k pacientovi a jejich vzájemnou otevřenou komunikaci. Důrazně doporučil důkladně zaznamenávat anamnézu a konzultovat zdravotní stav přímo s pacientem, jeho rodinou a očitými svědky – a nespolehat se místo toho slepě jen na elektronické záznamy. Upozornil také na nutnost pečlivé osobní kontroly zobrazovacích vyšetření a na pokoru vůči vlastnímu

úsudku, vč. schopnosti přehodnotit svá dřívější nesprávná rozhodnutí.

Následně prof. Steinhoff přednesl další ze svých seznamů – tentokrát faktorů, které vedou k nadměrné léčbě na straně jedné nebo k terapeutickému nihilismu na straně druhé.

Nadměrná léčba může být podle jeho názoru důsledkem špatné prognózy epilepsie; aktivní epilepsie s častými záchvaty, možným zraněním nebo rizikem SUDEP; vysokého tlaku na výsledky ze strany pacienta či jeho rodiny; přehnaných ambicí ošetřujícího lékaře nebo specifických požadavků pacienta, jako je např. touha po získání řidičského průkazu. Nadměrná léčba však přináší více nežádoucích účinků, nikoli zaručenou vyšší účinnost. Naopak k nihilismu podle něj dochází u skeptických rodin, u pacientů zklamaných předchozími léčebnými postupy nebo u pacientů, kteří mají z nemoci určité výhody – jako příklad uvedl, že pokud dostávají za svůj stav kompenzace v podobě finančních dávek, nemusí je zas až tolik trápit. Dále k nihilismu přispívají nízký tlak ze strany pacienta, nízká očekávání nebo nízké ambice lékaře. Terapeutický nihilismus není podle něj téměř nikdy vhodným chováním při léčbě epilepsie. Prof. Steinhoff připomněl práci [15], která demonstruje, že po užívání druhého nebo třetího ASMs jsou šance na dosažení bezzáchvatovosti nízké, přičemž se uplatňují spíše kumulativní nežádoucí účinky léčiv než přidaný bonusový efekt. Našel však i pozitivní příklad z praxe, a to v publikaci, v níž bylo zahrnuto 81 pacientů s farmakorezistentní epilepsií sledovaných na dětském oddělení před 20 lety. Když lékaři pacienty znovu kontaktovali, zjistili, že  $25\%$  z nich je dnes v úplné remisi. To naznačuje, že i pacienti s pravděpodobně špatnou prognózou mohou být stále bez záchvatů. Nicméně stále existují nemocní, kteří nadále trpí záchvaty a dosud nezkoušeli nově dostupné ASMs. citoval z dat Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) publikovaných v jejím on-line časopisu Epigraph v roce 2020. Z 1 795 pacientů nedostalo další terapeutickou možnost ve druhé linii celkem  $24\%$ , ve třetí téměř  $39\%$  a ve čtvrté linii až  $36,5\%$  pacientů. „*Máme přitom k dispozici moderní léky pro fokální epilepsii – má tedy smysl je vyzkoušet i u dosud rezistentních případů,*“ komentoval data prof. Steinhoff.

Na závěr symposia představil článek, na kterém se podílel jako spoluautor [16] a který se zabývá podceňováním až selháním při zvažování nových léčiv pro epilepsii. Upozor-

nil, že nedostatečné využívání těchto nových léků nejen poškozuje pacienty, ale také zvyšuje společenskou zátěž. Celou situaci však lze zvrátit díky lepší spolupráci mezi akademickou sférou a průmyslem, efektivnějším hlášením expozice pacientů po schválení léků a nežádoucích účinků a také vyšší spoluprací se zdravotními pojišťovnami na revizích.

„*Viděli jsme během tohoto symposia na kauzistikách, že pacienti často nedostali adekvátní léčbu včas. Je proto nesmírně důležité, aby specialisté byli informováni o nových terapeutických možnostech a byli ochotni je zavádět do praxe – jen tak se může zlepšit kvalita života pacientů a snížit jejich nemocnost,*“ uzavřel prof. Steinhoff.

### Literatura

1. Siebenbrodt K, Willems LM, von Podewils F et al. Determinants of quality of life in adults with epilepsy: a multicenter, cross-sectional study from Germany. *Neurol Res Pract* 2023; 5(1): 41. doi: 10.1186/s42466-023-00265-5.
2. Trinka E, Rainer LJ, Granbichler CA et al. Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus-current trends and future aspects. *Front Epidemiol* 2023; 3: 1081757. doi: 10.3389/fevid.2023.1081757.
3. Cramer JA, Wang ZJ, Chang E et al. Healthcare utilization and costs in adults with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 356–362. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.046.
4. Doerrfuss JI, Hüsing T, Graf L et al. Non-discontinuation of antiseizure medication in seizure-free epilepsy patients. *Eur J Neurol* 2024; 31(3): e16160. doi: 10.1111/ene.16160.
5. Toledano R, Villanueva V, Toledo M et al. Clinical and economic implications of epilepsy management across treatment lines in Spain: a real-life database analysis. *J Neurol* 2023; 270: 5945–5957. doi: 10.1007/s00415-023-11958-x.
6. Benoist C, Boccaletti S, Leach JP et al. Characterising people with focal drug-resistant epilepsy: a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2023; 149: 109540. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109540.
7. Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezudo-García P et al. Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: outcomes from an expanded access program. *Epilepsia Open* 2023; 8(3): 918–929. doi: 10.1002/epi4.12757.
8. Mulheron S, Leahy TP, McStravick M et al. A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: a systematic review and network meta-analysis. *Seizure* 2024; 118: 80–90. doi: 10.1016/j.seizure.2024.04.004.
9. Steinhoff BJ, Georgiou D, Intravooth T. The cenobamate KORK study-A prospective monocenter observational study investigating cenobamate as an adjunctive therapy in refractory epilepsy, with comparisons to historical cohorts treated with add-on lamotrigine, perampanel, and brivaracetam. *Epilepsia Open* 2024; 9(4): 1502–1514. doi: 10.1002/epi4.12992.
10. Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T et al. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: a “real-world” retrospective

study. *Epilepsia* 2023; 64(5): 1225–1235. doi: 10.1111/epi.17549.

**11.** Carreño M, Gil-Nagel A, Serratosa JM et al. Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures. *Epilepsia Open* 2024; 9(3): 1051–1058. doi: 10.1002/epi4.12936.

**12.** Rodríguez-Uranga JJ, Sánchez-Caro JM, Ramchandani RH. Treatment simplification to optimize cenobamate effectiveness and tolerability: a real-world retrospective study in Spain. *Epilepsia Open* 2024; 9(4): 1345–1356. doi: 10.1002/epi4.12959.

**13.** Winter Y, Abou Dargham R, Patiño Tobón S et al. Cenobamate as an early adjunctive treatment in drug-resistant focal-onset seizures: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2024; 38: 733–742. doi: 10.1007/s40263-024-01109-9.

**14.** Ferrari L, Rosenfeld WE, Kamin M et al. A global update on cenobamate based on real-world experience in over 100 000 patients *Epilepsia* 2024; 65(4): 1149–1150. doi: 10.1111/epi.17935.

**15.** Chen Z, Brodie MJ, Liew D et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longi-

tudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279–286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.

**16.** Klein P, Diaz A, Gasparini S et al. Long-term safety and efficacy of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: a multicenter open-label study. *Epilepsia* 2022; 99(10): e989–e998. doi: 10.1212/WNL.0000000000200792.

*MUDr. Michaela Bachratá  
Care Comm s.r.o.*