

Cenobamát v léčbě farmakorezistentní fokální epilepsie

Cenobamate in the treatment of the pharmacoresistant focal epilepsy

Vážená redakce,
v ČR byl v lednu 2023 uveden na trh nový protizáхватový léčivý přípravek (anti-seizure medication – ASM) cenobamát. Na Slovensku byl cenobamát uveden na trh v srpnu 2022. Ve Spojených státech je registrován od roku 2019 pod obchodním názvem XCOPRI®, Evropská léková agentura (European Medicines Agency; EMA) udělila cenobamátu registraci v březnu 2021 a v zemích EU je uváděn na trh pod obchodním názvem ONTOZRY®. Je indikován k přídatné léčbě fokálních záхватů s přechodem do bilaterálních tonicko-klonických křečí nebo bez něj u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně dvěma protizáхватovými léčivými přípravky [1]. To odpovídá definici farmakorezistentní epilepsie dle International League Against Epilepsy (ILAE) [2].

Cenobamát je malá molekula s dvojím mechanismem účinku. Jedná se o pozitivní alosterický modulátor subtypů iontového kanálu kyseliny γ -aminomáselné (GABA), který se neváže na vazebné místo benzodiazepinu. Bylo také prokázáno, že cenobamát snižuje opakování výboje neuronů vyšší inaktivací sodíkových kanálů a inhibicí perzistentní složky sodíkového proudu [1].

Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg 1x denně perorálně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně (tab. 1) [1].

V multicentrické, randomizované placebem kontrolované klinické studii C013 u dospělých pacientů s fokálními záхватy byla porovnávána účinnost cílové dávky 200 mg cenobamátu v přídatné léčbě ke stávající terapii. Významné odpovědi (> 50% snížení frekvence záхватů) dosáhlo ve sledovaném období 50,4 % pacientů užívajících cenobamát v dávce 200 mg denně ve srovnání s 22,2 % pacienty, kteří užívali dosud podávanou léčbu a placebo. Celkem 28,3 % pacientů léčených 200 mg cenobamátu spolu se standardní léčbou dosáhlo během 6týdenní udržovací fáze léčby bezzáхватnosti, ve srovnání s 8,8 % pacientů, kterým bylo k jejich standardní léčbě podáváno placebo [3].

Jiná multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (NCT01866111), sledující subjekty s fokálními záхватy, hodnotila účinnost a bezpečnost cenobamátu v závislosti na dávce (100 mg, 200 mg a 400 mg denně). Během 12týdenní

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Kočvarová

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Jitka Kočvarová

Centrum pro epilepsie Brno
1. neurologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
602 00 Brno
e-mail: jitka.krizova@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 28. 9. 2022

Přijato do tisku: 2. 3. 2023

udržovací fáze léčby dosáhlo 11,2 % pacientů užívajících 200 mg cenobamátu denně, resp. 21,1 % pacientů užívajících 400 mg cenobamátu denně stavu bez záхватů, oproti 1 % pacientů, kterým bylo spolu s jejich původní protizáхватovou léčbou podáváno placebo [1,4]. Vysokou účinnost měl cenobamát u fokálních záхватů přecházejících do bilaterálních tonicko-klonických (focal to bilateral tonic-clonic seizures; FBTCs), kdy u pacientů užívajících v přídatné léčbě 200 mg cenobamátu denně došlo k 92% redukci v mediánu 28denní frekvenci takových záхватů [5].

Osmdesát procent pacientů, kteří vstoupili do otevřeného prodloužení předchozích randomizovaných studií, zůstalo v léčbě cenobamátem po dobu nejméně 1 roku a 58 % pacientů po dobu nejméně 5 let [1].

Kolektiv kolem Josemira W. Sandera se ve své práci zabýval mimo jiné množstvím pacientů setrvávajících na léčbě. Kaplan-Meierova analýza souhrnných dat z otevřeného prodloužení klinického programu podávání

Tab. 1. Doporučené dávkování u dospělých s fokálními epileptickými záхватy.

Léčebna fáze	Dávka (za den, perorálně)	Trvání
zahájení léčby	12,5 mg	1. a 2. týden
	25,0 mg	3. a 4. týden
	50,0 mg	5. a 6. týden
titrace	100,0 mg	7. a 8. týden
	150,0 mg	9. a 10. týden
cílová dávka	200,0 mg	11. a 12. týden a dále
optimalizace dávky	Některým pacientům, kteří nedosáhnou optimální kontroly záхватů, mohou prospekt dávky nad 200 mg (zvyšované v krocích po 50 mg/den každé dva týdny) až do maximální denní dávky 400 mg.	

cenobamátu ($n = 1\,844$) ukázala odhadovanou kumulativní míru retence pacientů na léčbě 80 % v prvním roce a 72 % po druhém roce přídatné léčby cenobamátem. Z práce také vyplývá, že jakmile účastníci studií dosáhli udržovací fáze, bylo vysoké setrvání pacientů, kteří užívali dávku ≥ 100 mg cenobamátu denně, a konkomitantní protizáchvatová medikace neměla na dlouhodobé udržení na léčbě vliv [6].

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost, bolest hlavy a problémy s udržením rovnováhy. Přípravek Ontozry je kontraindikován u pacientů srozeným syndromem krátkého QT, což je vzácné genetické onemocnění, které může vést k náhlé maligní srdeční arytmii.

Prezentujeme případ 24leté ženy, která je cenobamátem léčena od května 2017 dosud. Léčba byla zahájena v rámci klinické studie C201.

Jedná se o jinak zdravou ženu bez perinatálních rizik. K rozvoji epilepsie došlo v 6 letech věku. Jednalo se o fokální záchvaty s poruchou vědomí bez aury (focal impaired awareness seizures; FIAS) a fokální záchvaty s přechodem do bilaterálních tonicko-klonických křečí (focal to bilateral tonic-clonic seizures; FBTCs). Frekvence záchvatů byla po většinu jejího života vysoká, 10–40 záchvatů za měsíc.

V průběhu onemocnění byla léčena řadou léků ze skupiny protizáchvatových léčiv. Jednalo se o topiramát, valproát, fenytoin, lacosamid, zonisamid, pregabalin, perampanel a retigabin.

Objektivní neurologický nález byl v normě.

MR mozku v roce 2012 prokázala mozeckovou atrofii a zesílení tloušťky kortextu v oblasti temporoparietookcipitální junkce vlevo.

V EEG byly zachyceny výboje frekvence SWC 4–6 Hz s temporoparietalním maximem více vlevo. V dubnu 2012 podstoupila stereoeleketroenzfalografické vyšetření pomocí intracerebrálních elektrod (SEEG) a následně byla provedena v červnu 2012 korektomie v oblasti levostranné temporoparietookcipitální junkce.

Peroperační kortikografií byla monitorována epileptiformní abnormita i v eloventním kortextu, který nebylo možné resekovat. Histologicky nebyla zjištěna v resekovaném kortextu žádná patologie. Důvodem této skutečnosti je zmíněné šetření eloventního kortextu a pravděpodobně i odsáti části tkáně během operačního výkonu. Pooperáčně došlo k vymízení FBTCs, ale FIAS se vykypovaly nadále. V období nejlepší kompenzace měla 10–15 záchvatů za měsíc.

V roce 2013 byl implantován stimulátor bloudivého nervu (vagus nerve stimulator; VNS). Po 5 letech stimulace byla hodnocena jako nonrespondér.

V době nasazení cenobamátu byla léčena karbamazepinem 1 200 mg/den a levetiracetamem 3 000 mg/den. Frekvence záchvatů FIAS byla 30/měsíc. Užívání cenobamátu bylo zahájeno 19. 5. 2017 v dávce 12,5 mg jedenkrát denně. Každé dva týdny byla dávka navýšena postupně na 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg a 300 mg/denně. Během prvního měsíce zaznamenala 5 dní bez záchvatů, během druhého a třetího měsíce 10 a 11 dní bez záchvatů. Po navýšení dávky na 350 mg/den se objevily mírné závratě, které během 2 týdnů odeznely. Poslední záchvat zaznamenala 7. 9. 2017.

Parametry stimulace VNS ani dávky protizáchvatové medikace nebyly po celou dobu užívání cenobamátu měněny. Byly sledovány vitální funkce a monitorováno EKG. EKG křivka byla hodnocena kardiologem a nebyly shledány patologické změny. Dále byla hodnocena škála Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), která nevykazovala výskyt sebevražedných myšlenek. Nedocházelo ke změnám hmotnosti. V laboratorních nálezech byly sledovány krevní obraz a biochemické parametry, nebyly zaznamenány klinicky významné odchyly.

Popisujeme případ pacientky s farmakorezistentní fokální epilepsií, u které dosavadní epileptochirurgická, neurostimulační ani farmakologická léčba nevedla ke kompenzaci záchvatů. Z literatury i běžné praxe

je známo, že u takových pacientů je malá pravděpodobnost, že přidáním dalšího protizáchvatového léku dojde k významnému zlepšení kontroly záchvatů. U této pacientky však došlo přidáním cenobamátu ke stávající medikaci k dosažení dlouhodobé bezzáchravosti. Úvodní frekvence záchvatů byla 30 FIAS za měsíc, od dávky 200 mg denně se frekvence záchvatů snižovala. Po dosažení 350 mg denně záchvaty zcela vymizely. Jediným nežádoucím účinkem byl přechodný pocit závratí na dávce 350 mg denně.

Dostupná data z randomizovaných studií i první klinické zkušenosti ukazují, že cenobamát by mohl nabídnout reálnou naději na dosažení bezzáchravosti i dosud farmakorezistentním pacientům.

Finanční podpora

Tato práce byla podpořena společností Angelini Pharma.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- SPC léčivého přípravku Ontozry. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_cs.pdf.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6): 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- Chung SS, French JA, Kowalski J et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Neurology 2020; 94(22): e2311–e2322. doi: 10.1212/WNL.0000000000009530.
- Krauss GL, Klein P, Brandt C et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol 2020; 19(1): 38–48. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30399-0.
- Sperling MR, Klein P, Aboumatar S et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. Epilepsia 2020; 61(6): 1099–1108. doi: 10.1111/epi.16525.
- Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ et al. Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: pooled data from the clinical development program. Epilepsia 2022; 63(1): 139–149. doi: 10.1111/epi.17134.