prolékaře.cz | 2.8.2025

doi: 10.48095/cccsnn2024376

Aktualita z mezinárodního kongresu EEC 2024

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost cenobamátu v dalších sděleních

Cenobamát je v Evropě registrován jako přídatná léčba pro dospělé pacienty s fokální epilepsií s nekontrolovanými záchvaty, kteří již byli dříve léčeni ≥ 2 protizáchvatovými léky (antiseizure medications; ASMs). V programu kongresu European Epilepsy Congress (EEC) bylo možné najít řadu sdělení zahrnujících analýzy ze studií s dlouhodobým podáváním cenobamátu v přídatné léčbě pacientům s různými typy epilepsie či data z reálné klinické praxe (real-world evidence; RWE), a to samozřejmě i z Česka a Slovenska. Vybíráme několik z těch nejsledovanějších.

Dlouhodobý efekt napříč etiologiemi epilepsie

Dr. José María Serratosa z Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Španělsko, prezentoval v posterové sekci kongresu EEC post-hoc analýzu z otevřeného prodloužení studie C017 (poster P012), která se zaměřila na dlouhodobou účinnost cenobamátu u pacientů s různými typy epilepsie podle jejich etiologie, která může být prognostickým faktorem recidivy záchvatů.

Bylo hodnoceno 354 dospělých pacientů, kteří dokončili dvojitě zaslepenou fázi studie C017 a vstoupili do jejího otevřeného prodloužení. Pro účely analýzy byli rozděleni do skupin podle osmi definitivních/možných etiologií epilepsie (i více přítomných současně) – 1. infekce (virová/bakteriální/parazitární); 2. traumatické poranění mozku; 3. CMP/intraventrikulární krvácení; 4. hypoxicko-ischemická encefalopatie; 5. genetické/chromozomální vývojové encefalopatie nebo neznámé vývojové encefalopatie; 6. kortikální malformace; 7. meziální temporální skleróza a 8. ostatní etiologie (metabolické/toxické inzulty, neurokutánní syndromy, vrozené metabolické poruchy, neoplazie, demence a jiná degenerativní neurologická onemocnění).

Medián doby trvání onemocnění se u hodnocených pacientů pohyboval od 17,3 roku (ve skupině s infekční etiologií epilepsie) do 27 let (ve skupině po CMP / intraventrikulárním krvácení). Medián výchozí frekvence záchvatů v průběhu 28 dní byl od 6 (ve skupině s traumatickým poraněním mozku) do 11,5 (ve skupině s kortikálními malformacemi / vývojovými encefalopatiemi).

Podíl pacientů dlouhodobě odpovídajících na léčbu cenobamátem (≥ 50% snížení frekvence záchvatů) v jednotlivých skupinách po pěti letech činil 42,3 % (kortikální malformace / vývojové encefalopatie), 58,5 % (traumatické poranění mozku), 59,1 % (jiná etiologie), 60 % (CMP / intraventrikulární krvácení), 60,7 % (infekce), 64,7 % (meziální temporální skleróza), 69,7 % (bez známé etiologie) a 73,3 % (hypoxicko-ischemická encefalopatie).

Snížení frekvence záchvatů o ≥ 75 % oproti výchozímu stavu po 5 letech dosáhlo nejvíce pacientů ve skupinách s neznámou etiologií epilepsie (43,4 %) a po traumatickém poranění mozku (41,5 %) – v celé léčené populaci činila tato míra 38,1 %.

Nejlepšího výsledku, tedy snížení frekvence záchvatů o ≥ 90 % oproti výchozímu stavu, po pěti letech dosáhlo nejvíce pacientů ve skupinách s epilepsií po traumatickém poranění mozku (26,8 %) a s meziální temporální sklerózou (26,5 %), přičemž právě posledně jmenovaná kategorie, jak zdůraznil prof. Seratosa, reprezentuje epilepsie s horší prognózou a vyšším rizikem rozvoje rezistence vůči léčbě. Pro srovnání – 5letá míra dosažení snížení frekvence záchvatů o ≥ 90 % činila v celé léčené populaci 20,6 %.

„S výjimkou epilepsií vzniklých na základě kortikální malformace či vývojové encefalopatie, u kterých se to dalo očekávat, se pětiletá míra dosažení odpovědi na přídatnou léčbu cenobamátem pohybovala kolem 60 % a více. Byla tedy srovnatelná a v řadě případů i lepší než 63,8 % dosažených v celé léčené populaci. To nás opravňuje k závěru, že naše post-hoc analýza z otevřeného prodloužení studie C017 prokazuje dlouhodobou účinnost cenobamátu i u pacientů s obtížně léčitelnými epilepsiemi bez ohledu na jejich etiologii,“ uvedl prof. Serratosa.

Vysoká míra retence pacientů na léčbě

Délka setrvání pacientů na léčbě je vhodným zástupným ukazatelem její dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti. Z dříve publikovaných dat je známo, že míra retence pacientů na léčbě cenobamátam je obecně vysoká [1].

Cílem post-hoc analýzy z otevřené klinické studie C021, kterou prezentoval Dr. Manuel Toledo z Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Španělsko, bylo posoudit míru retence pacientů na léčbě cenobamátem v závislosti na etiologii epilepsie (poster P014). Ve studii C021 bylo zařazeno 1 340 pacientů v průměrném věku 39,7 roku užívajících vstupně v průměru 2,3 ASMs před přidáním cenobamátu. Pro účely analýzy byli pacienti seskupeni podle osmi definitivních/možných etiologií epilepsie (stejných jako v předchozím článku výše, pozn. red.).

V prvním roce léčby se míra setrvání pacientů na léčbě cenobamátem napříč skupinami podle etiologie onemocnění pohybovala od 76,3 do 91,7 %, ve druhém roce od 64,4 do 86,7 % a ve třetím roce od 60,3 do 77,9 %. Všechny nejnižší uvedené hodnoty v jednotlivých letech jsou spojeny s etiologií kortikální malformace, nejvyšší s epilepsií po CMP / intraventrikulárním krvácení. Rozdíly mezi mírou retence pacientů v jednotlivých skupinách a v celé léčené populaci (80,1 % po roce, 72,5 % po 2 letech a 67,7 % po 3 letech) nebyly statisticky významné.

„Ukázal se jistý trend k lepším výsledkům v délce setrvání na léčbě cenobamátem u pacientů, jejichž epilepsie má příčinu jak v cévní mozkové příhodě / intraventrikulárním krvácení, tak ve skupinách s etiologií meziální temporální sklerózy, infekce či traumatického poranění mozku. Ale obecně lze říci, že cenobamát je dlouhodobě účinný a dobře snášený napříč všemi skupinami bez ohledu na etiologii epilepsie, což se projevuje právě vysokou mírou setrvání na léčbě,“ zdůraznil Dr. Toledo.

prolékaře.cz | 2.8.2025

Vliv konkomitantní léčby na frekvenci, závažnost a trvání nežádoucích účinků

Z 1 340 pacientů zařazených do již zmiňované otevřené klinické studie C021 jich 40 % vstupně užívalo více než 3 ASMs. Cílem další z post-hoc analýz, kterou prezentoval prof. Bernhard J. Steinhoff z Epilepsiezentrum Kehl-Kork, Německo, bylo zhodnotit na pozadí konkomitantně užívaných ASMs závažnost, délku trvání a dobu potřebnou k odeznění nežádoucích účinků přídatné léčby cenobamátem (poster P013):

- Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými u > 10 % účastníků) v celé populaci studie C021 byly závratě, somnolence, únava a bolest hlavy.
- Podíl pacientů, u nichž se uvedené nežádoucí účinky vyskytly, se zvyšoval s rostoucím počtem souběžně užívaných ASMs (s výjimkou bolesti hlavy).
- Po prvním výskytu uvedených nežádoucích účinků byl medián doby do jejich odeznění kratší u pacientů užívajících souběžně méně ASMs (s výjimkou únavy).
- U pacientů užívajících ≥ 2 blokátory sodíkových kanálů se zvýšil výskyt závratí.
- U pacientů užívajících benzodiazepiny nebo klobazam byl vyšší výskyt somnolence a únavy.

„Pacienti užívající souběžně méně ASMs uváděli ve studii C021 lepší snášenlivost cenobamátu vyjádřenou nižším výskytem nežádoucích účinků s menším zastoupením závažných nežádoucích účinků a s kratší dobou do jejich odeznění. Snížení zátěže konkomitantně podávanými ASMs tedy může zlepšit snášenlivost u pacientů užívajících cenobamát,“ uvedl prof. Steinhoff s odkazem na existující expertní konsenzus. Ten při titraci cenobamátu doporučuje s ohledem na klinický stav pacienta snižování dávek konkomitantně podávaného klobazamu, fenobarbitalu, fenytoinu i blokátorů sodíkových kanálů.

Slovenská klinická zkušenost

Doc. MUDr. Gabriela Timárová, PhD., MPH, z II. neurologické kliniky LF Univerzity Komenského v Bratislavě, prezentovala retrospektivní analýzu prospektivního sledování 42 pacientů (21 mužů a 21 žen) s refrakterní fokální epilepsií léčených cenobamátem jako přídatnou protizáchvatovou terapií po dobu nejméně 12 měsíců (poster P311). Průměrný věk pacientů byl 36,1 roku, průměrná doba trvání epilepsie činila 25,1 roku. Pacienti před cenobamátem užívali již 3–16 ASMs (průměr 7,5 ASMs), 7 (17 %) jich bylo v minulosti léčeno stimulací nervus vagus a rovněž 7 (17 %) jich podstoupilo resekční epileptochirurgický výkon – z nich 2 byli léčeni oběma posledně uvedenými modalitami.

Při průměrné terapeutické dávce cenobamátu 200 mg denně dosáhlo odpovědi na léčbu (≥ 50% snížení frekvence záchvatů) 51 % pacientů a 4 pacienti (9,8 %) byli zcela bez záchvatů.

Dvanáctiměsíční retence na léčbě dosáhlo 75,6 % (31/41 pacientů). Pokud jde o nežádoucí účinky, u 7 (17 %) pacientů byly jen mírné (únava, somnolence, závratě) a odezněly po úpravě dávky. Pro neúčinnost nebo závažné nežádoucí účinky (akutní psychóza, agresivita, edém, exantém, otok lymfatických uzlin, vertigo, bolest hlavy, průjem anebo retence moči) byl cenobamát vysazen u 11 (26,8 %) pacientů.

„Vezmeme-li v úvahu, že v našem souboru byl cenobamát přidán jako přídatná léčba pacientům se superrefrakterní epilepsií, což potvrzuje průměrný počet předchozích užívaných léků, pak 51% míra dosažení odpovědi na léčbu je skvělý výsledek – takový nemá žádná klinická studie fáze 3. Průměrný pokles počtu záchvatů během 28 dní z 15 na 6 i pokles mediánu frekvence záchvatů z 9 na 6, to jsou také velmi povzbudivá čísla. Cenobamát vykázal v našem souboru pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií v období 12 měsíců sledování skutečně dobrou účinnost a také dobrou snášenlivost,“ uvedla u svého posteru doc. Timárová. Dodala, že cenobamát je lék, který u epilepsie, obrazně řečeno, mění pravidla hry – a ukazatelem je právě bezzáchvatovost. *„Dokud má pacient záchvaty, stále je v riziku – od úrazu až po SUDEP. A hlavně má nízkou kvalitu života. Na to existují studie, neboť je prokázáno, že jakmile jsou nemocní bez záchvatů, zásadně se jim zlepší kvalita života, jejich sociální uplatnění i emoční stav. Významně, více než 6násobně, se u nich snižuje riziko SUDEP.“*

Česká klinická zkušenost

MUDr. Jana Amlerová, Ph.D., z Centra pro epilepsie Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha, v Římě odprezentovala výsledky získané během roční (od ledna do prosince roku 2023, průměrná doba sledování 292 dní) léčby 85 pacientů s fokální epilepsií s cenobamátem v přídatné léčbě (poster P312). V souboru bylo 42 mužů a 43 žen v průměrném věku 39 let a s průměrnou délkou trvání epilepsie 26 (4–47) let. Z nich 27 podstoupilo v minulosti epileptochirurgický výkon a 25 stimulaci vagového nervu. V průměru byl u nich cenobamát přidán ke třem dalším konkomitantně podávaným ASMs. Šest pacientů bylo vyřazeno z důvodu netolerovatelných nežádoucích účinků na počátku titrace.

Ze zbývajících 79 pacientů léčených cenobamátem v přídatné léčbě jich téměř polovina zaznamenala zlepšení v podobě snížení celkového počtu záchvatů, vymizení tonicko-klonických záchvatů anebo zkrácení doby jejich trvání. Zcela bez záchvatů bylo 14 (17,7 %) pacientů. Průměrná denní dávka cenobamátu činila 188 mg (medián 200 mg) – nutno uvést, že všichni pacienti, kteří dosáhli bezzáchvatovosti, užívali dávku 200 mg nebo vyšší. Nežádoucí účinky byly mírné a byly pozorovány u 50 % pacientů, nejčastěji se jednalo o únavu, závratě, slabost, ztrátu chuti k jídlu a úbytek hmotnosti.

„Cenobamát je v centrech slibnou terapeutickou volbou pro dospělé osoby s fokální epilepsií, které nedosahují adekvátní kontroly záchvatů navzdory léčbě jinými ASMs, zejména pro superrefrakterní pacienty. V praxi se nám potvrzuje to, o čem zde na kongresu EEC hovořil třeba prof. Villanueva – že i u nemocných po 16 předchozích protizáchvatových lécích dokáže redukovat frekvenci záchvatů a dosáhnout i bezzáchvatovosti,“ komentovala prezentované výsledky MUDr. Amlerová a dodala: *„Pro nás epileptology je cenobamát zajímavý i tím, že je to lék, u kterého musí lékař přemýšlet nad komedikací a znát úplnou farmakologickou historii pacienta. Nežádoucí účinky, pro které by pacienti mohli chtít léčbu vysadit, neplynou z cenobamátu samotného, ale souvisejí s konkomitantně podávanými léky. A naši pacienti už v sobě zpravidla mají koktejl různých účinných látek. Vyplatí se proto být trpělivý, pomalu titrovat a hrát si se snižováním komedikace.“*

Literatura

1. 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.

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