

Aktualita z mezinárodního kongresu IEC 2023 (ILAE)

Není čas ztrácet čas – skutečně účinná kontrola fokálních epileptických záchvatů

Čekání na odstranění záchvatů popisují pacienti s farmakorezistentní epilepsií jako období absolutní bezbrannosti, nahromadění emocí a zmatku. Nejistota má negativní zdravotní i sociální dopady na jejich životy, a tak se pacienti upínají k budoucím lepším možnostem kontroly záchvatů.

Výše citované závěry výzkumu založeného na rozhovorech s 15 dospělými pacienty s epilepsií trvající < 4 roky [1] zazněly v úvodu symposia podpořeného společností Angelini Pharma, které se konalo v rámci programu International Epilepsy Congress 2023 v irském Dublinu.

Jak se zlepšily výsledky léčby během uplynulých 30 let? Žádná sláva...

Prof. Patrick Kwan z Monash University, Melbourne, Austrálie, ve své přednášce připomněl, že od roku 1857, kdy Sir Charles Lockock poprvé užil bromid draselný, až do 80. let minulého století bylo pro léčbu epilepsie do praxe uvedeno jen dalších sedm léků, od fenobarbitalu po valproát, které lze souhrnně označit jako protizáchvatové léky (antiseizure medications; ASMs) 1. generace. Od roku 1990 až dosud poměrně rychle přibýlo dvacet dalších nových molekul [2]. Navzdory tomu zůstávaly výsledky léčby pacientů s nově diagnostikovanou fokální epilepsií mezi lety 1982–2014 po tři po sobě jdoucí dekády prakticky nezměněné, pokud jde o úplné odstranění záchvatů [3].

Jen pro srovnání – prof. Kwan s odkazem na svou publikaci [4] uvedl, že mezi 470 pacienty s epilepsií léčenými v letech 1982–1997, kdy byly k dispozici tři postupně volitelné monoterapie plus polyterapie, jich 36 % mělo navzdory farmakoterapii nekontrolované záchvaty. V jiné práci [3], ve které bylo 1 795 pacientů léčeno v letech 1982–2014, tedy v období, v jehož druhé polovině již bylo k dispozici sedm různých terapeutických režimů, se ukázalo, že s ohledem na úspěšné odstranění záchvatů nedošlo k žádné změně – u 36 % pacientů stále nedošlo k plné kontrole záchvatů.

Prof. Kwan připomněl i skutečnost, že po všechny tři dekády zůstával konstantní výzvou i management nežádoucích účinků ASMs u nově diagnostikovaných pacientů.

Citoval ze své již jednou zmíněné práce [4], ve které kontroly onemocnění s prvním ASMs nedosáhlo 248 z 470 pacientů (52,7 %). Příčinami byly vedle primární neúčinnosti (45 %) také netolerovatelné nežádoucí účinky (28 %), idiosynkratické reakce, např. vyrážka či hepatotoxicita (12 %) či jiné důvody pro ukončení léčby, např. obavy z nežádoucích účinků, těhotenství, změna názoru na léčbu apod. (15 %).

V případě epilepsie platí, že čas je život

Nad tím, jak závažné důsledky má dlouhé marné čekání na úplné odstranění záchvatů, se zamyslel prof. Manuel Toledo z Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Španělsko.

Uvedl, že epilepsie je považována za jedno z onemocnění, která globálně nejvíce zvyšují počet ztracených let života v důsledku nemoci (disability adjusted life years; DALYs). Podle Global Burden of Disease Study 2016 [5] zaujímá epilepsie v počtu věkově standardizovaných DALYs mezi neurologickými onemocněními celosvětově po cévních mozkových příhodách, migrénách, Alzheimerově nemoci a meningitidách 5. místo (2. místo v jižní subsaharské Africe, 6. v západní Evropě a severní Americe, 7. ve střední Evropě a 8. ve východní Evropě). Globálně připadá největší míra DALYs v důsledku epilepsie shodně na mladé muže i ženy ve věku 15–19 let.

„Pacienti s aktivními záchvaty žijí bohužel kratší dobu než jejich zdraví vrstevníci, především v důsledku komorbidit, jejichž výskyt je s nekontrolovanou epilepsií spojen,“ zdůraznil prof. Toledo. Uvedl data z registru zdravotních záznamů 9,6 mil. amerických veteránů [6], z nichž přes 164 000 (1,7 %) mělo epilepsii, ve třetině případů rezistentní na léčbu. Standardizovaná míra mortality mezi nimi byla 1,5násobná oproti populaci USA a 1,56násobná oproti ostatním veteránům. Bližší analýza ukázala, že širší využití komplexní epileptické péče, diagnostických slu-

žeb a farmakoterapie (společně i každé opatření izolovaně) byly pokaždé spojeny se snížením jejich mortality.

O době očekávaného dožití pacientů nekompromisně vypovídají i data z Národního centra výzkumu založeného na registrech působícího při Aarhuské univerzitě v Dánsku [7]. Obsahuje záznamy o 850 000 úmrtích během 16 let; z toho 37 000 zemřelých mělo diagnostikovanou epilepsii a žilo o 10–12 let kratší dobu než obecná populace, s přítomností psychiatrických komorbidit ještě méně (o cca 13–16 let).

Na základě dalších literárních zdrojů [8–15] prof. Toledo zrekapituloval, že:

- standardizovaná míra mortality dospělých pacientů s epilepsií s fokálními záchvaty je cca 2,5–3,6/1 000 pacientů;
- nekontrolované záchvaty zvyšují mortalitu v důsledku náhlého neočekávaného úmrtí při epilepsii (sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP) na 6/1 000 pacientů (u kontrolované epilepsie 1/1 000 pacientů);
- prokazatelnými rizikovými faktory SUDEP jsou ≥ 3 generalizované tonicko-klonické záchvaty ročně (poměr šancí [odds ratio; OR] 15,46), ≥ 13 záchvatů v posledním roce (OR 9,15), ≥ 3 ASMs (OR 8,09), tonicko-klonický záchvat během ≥ 3 předchozích let (OR 7), věk do 15 let na začátku onemocnění (OR 5,04) a IQ < 70 (OR 4,6);
- mezi pacienty s nekontrolovanou epilepsií je mj. vyšší výskyt sebevražd, kardiovaskulárních onemocnění a psychických poruch (depresí, úzkostí);
- polyfarmakoterapie zhoršuje adherenci pacientů k léčbě a zvyšuje riziko nežádoucích účinků léčby;
- opatření ke kontrole záchvatů, zlepšení kognitivní výkonnosti a kontrola psychiatrických komorbidit jsou zásadní pro snížení DALYs;
- mezi lidmi v Evropě s fokální epilepsií je ve srovnání s běžnou populací vyšší míra nezaměstnanosti (46 vs. 19 %).

Je bezzáchvatovost konečně na obzoru?

Prof. Norman Delanty z Beaumont Hospital, Dublin, Irsko, své sdělení zahájil citátem profesora W. B. Matthewse z jeho dnes již legendární knihy Praktická neurologie z roku 1963: „Diagnóza pacienta s epilepsií je obvykle jednoduchá, ale občas velmi obtížná.“ Poté dodal svoji parafrázi: „Léčba epilepsie je obvykle jednoduchá, ale více než jen občas velmi obtížná... Stále.“

Připomněl dále, že aktuálně platná klasifikace ASMs zahrnuje:

- tradiční ASMs: širokospektré (valproát, levitiracetam, zonisamid), úzkospektré (karbamazepin, eslikarbazepin, cenobamát) a smíšené (lamotrigin, lakosamid);
- specifické léky: non-precizní (etosuximid, rufinamid, vigabatrin) a precizní (everolimus a v některých zemích chinidin, memantin).

Pro budoucí výsledky je důležitý správný výběr protizáchvatové medikace v průběhu času – brzké zahájení u nově diagnostikované epilepsie, časná přídatná léčba nebo změna léčby a pozdní přídatná léčba (u farmakorezistentní epilepsie, pokud selhaly > 2 ASMs). Specifickou otázkou je ultrarefrakterní epilepsie (po selhání > 6 léků). Jak zdůraznil prof. Delanty, pořadí jednotlivých léků se v kontinuu léčby mění – a v budoucnu i měnit bude – v závislosti na kombinované klinické zkušenosti neurologů a neurochirurgů. Léčebný přístup musí být komplexní, vč. ovlivnění životního stylu a kontroly adherence k léčbě. Základem je však nevzdávat se a u každého pacienta zkoušet všechny možnosti připadající u úvahu.

Pravidla hry, zdá se, výrazně mění přídatná léčba cenobamátem. Tato nová malá molekula monokarbamátu odvozeného od tetrazolu má dvojí účinek na ovlivnění signálních drah zapojených do etiopatogeneze epilepsie – je pozitivním alosterickým modulatorem subtypů iontového kanálu kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a zároveň snižuje opakované výboje neuronů inaktivací sodíkových kanálů a inhibicí perzistentní složky sodíkového proudu.

Prof. Delanty zrekapituloval, že na dávce závislá účinnost cenobamátu přidaného ke stávající protizáchvatové léčbě u dospělých pacientů s fokálními záchvaty přetrvávajícími navzdory předchozí léčbě ASMs byla zkoušena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2, C017 [16].

Účastníci studie nejprve prošli 8týdenní prospektivní vstupní fází hodnocení frekvence záchvatů a jejich typu, během níž se u nich měly projevit 3–4 fokální záchvaty v rozmezí 28 dnů a délka bezzáchvatového období neměla být delší než 3–4 týdny.

Vhodní pacienti byli poté randomizováni k přidání cenobamátu v cílové dávce 100, 200 a 400 mg jednou denně nebo placebo k jejich stávající medikaci (v době zařazení do studie mělo více než 80 % pacientů ≥ 2 ASMs), nejčastěji levitiracetam, lamotrigin, karbamazepin a lakosamid.

Po randomizaci navazovala 6týdenní titrační fáze, během níž pacienti ve všech terapeutických ramenech zahajovali léčbu denní dávkou cenobamátu 50 mg a následně se v týdenních intervalech jejich denní dávka zvyšovala o dalších 50 mg (v rameni pacientů randomizovaných k dávce 400 mg/den se po dosažení 200 mg/den zvyšovala denní dávka v týdenním intervalu o 100 mg) až do dosažení cílové dávky.

Během následující 12týdenní fáze udržovací léčby bylo dosaženo primárního cíle studie – snížení frekvence záchvatů o ≥ 50 % oproti výchozímu stavu:

- u 40,2 % účastníků s přidáním cenobamátu 100 mg/den ($p = 0,0365$);
- u 56,1 % účastníků s přidáním cenobamátu 200 mg/den ($p < 0,0001$);
- u 64,2 % účastníků s přidáním cenobamátu 400 mg/den ($p < 0,0001$);
- vs. u 25,5 % účastníků s placebem a standardní léčbou.

Sekundární cíl – úplné odstranění záchvatů (100% snížení jejich frekvence oproti výchozímu stavu) byl dosažen:

- u 3,9 % účastníků s přidáním cenobamátu 100 mg/den (bez statistické významnosti);
- u 11,2 % účastníků s přidáním cenobamátu 200 mg/den ($p = 0,0022$);
- u 21,1 % účastníků s přidáním cenobamátu 400 mg/den ($p < 0,0001$);
- vs. u 1 % účastníků s placebem a standardní léčbou.

Jak bylo v minulosti opakovaně řečeno, pozorované léčebné odpovědi byly nejlepším výsledkem dosaženým v klinických studiích s ASMs za uplynulých 25 let a byly konzistentní napříč všemi subpopulacemi pacientů bez ohledu na délku trvání onemocnění i vstupní frekvenci záchvatů.

Prof. Delanty závěrem svého sdělení přidal i zkušenosti s užitím cenobamátu v reálné klinické praxi dublinské Beaumont Hospital –

v programu kongresu byly prezentovány i samostatně, proto se jim věnujeme v druhém textu z IEC 2023 v tomto vydání časopisu. **Přínosy přídatné léčby cenobamátem shrnul slovy, že díky signifikantnímu snížení množství záchvatů zlepšuje kvalitu života pacientů, má neocenitelný přínos pro celou jejich rodinu a znovu jim otevírá pracovní příležitosti.**

Užití cenobamátu v reálné klinické praxi je účinné i nákladově efektivní

Prof. Rhys Thomas z Royal Victoria Infirmary, Newcastle, Velká Británie, závěrem uvedl výsledky analýzy nákladové efektivity cenobamátu, kterou provedl britský Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) [17]. Regulační autorita britského zdravotnictví v ní dochází k závěru, že cenobamát zlepšuje kvalitu života a v celoživotním horizontu je jeho užití méně nákladné oproti brivaracetamu, eslikarbazepinu, lakosamidu i perampanelu. Proto může být cenobamát považován za nákladově efektivní add-on protizáchvatový lék u pacientů s farmakorezistentními fokálními záchvaty.

Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.

Literatura

1. Reeder S, Foster E, Vishwanath S et al. Experience of waiting for seizure freedom and perception of machine learning technologies to support treatment decision: a qualitative study in adults with recent onset epilepsy. *Epilepsy Research* 2023; 190: 107096. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107096.
2. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure* 2017; 44: 147–156. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.022.
3. 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 longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279–286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
5. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(5): 439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
6. Haneef Z, Rehman R, Husain AM. Association between standardized mortality ratio and utilization of care in US veterans with drug-resistant epilepsy compared with all US veterans and the US general population. *JAMA Neurol* 2022; 79(9): 879–887. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2290.
7. Dreier JW, Laursen TM, Tomson T et al. Cause-specific mortality and life years lost in people with epilepsy: a Danish cohort study. *Brain* 2023; 146(1): 124–134. doi: 10.1093/brain/awac042

8. Pirker S, Graef A, Gächter M et al. Costs of epilepsy in Austria: unemployment as a primary driving factor. *Seizure* 2021; 89: 24–29. doi: 10.1016/j.seizure.2021.04.020.
9. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia* 2007; 48(12): 2224–2233. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01251.x
10. DeGiorgio CM, Markovic D, Mazumder R et al. Ranking the leading risk factors for sudden death in epilepsy: basic and translational research. *Front Neurol* 2017; 8: 473. doi: 10.3389/fneur.2017.00473.
11. AJMC. Examining the economic impact and implications of epilepsy. [online]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/examining-the-economic-impact-and-implications-of-epilepsy>.
12. Quintana M, Finseca E, Sánchez-López J et al. The economic burden of newly diagnosed epilepsy in Spain. *Epilepsy Behav* 2021; 125: 108395. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108395.
13. Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R et al. Diversity of kindling of limbic seizures after lateral fluid percussion injury in the rat. *Epilepsia Open* 2021; 6(2): 413–418. doi: 10.1002/epi4.12472.
14. Vrouchou P, Risi A, Annoni E et al. Humanistic and economic burden of focal drug-refractory epilepsy in Europe [abstract]. *Value in Health* 2015;18(7) PA765. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2510
15. Brook RA, Rajagopalan K, Smeeding JE. Healthcare costs and absenteeism among caregivers of adults with partial-onset seizures: Analysis of claims from an employer database. *Am Health Drug Benefits*. 2018; 11(8): 396–403.
16. 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
17. Laskier V, Agyei-Kyeremateng KK, Eddy AE et al. Cost-effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2023; 64(4): 843–856. doi: 10.1111/epi.17506.

36.
ČESKÝ A SLOVENSKÝ
NEUROLOGICKÝ
SJEZD

29.11.–1.12.
2023
Aldis
Hradec Králové

ČESKÁ
NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

www.mhconsulting.cz