

Doplnění k článku

Šmahovská L, Kočvarová J, Strýček O, Štillová K, Brázdil M., Doležalová I.

Stanovme správně diagnózu u pacientů s dětskými encefalopatiemi v dospělosti. Zaostřeno na syndrom Lennoxův-Gastautův a syndrom Dravetové. Na základě našich zkušeností to má význam

(Neurol. praxi. 2026;27(4):284-289)

V rámci studie jsme se věnovali efektivitě fenfluraminu u pacientů se syndromem Dravetové (DS) a syndromem Lennoxův-Gastautův (LGS).

Metodika

Prostřednictvím nemocničního informačního systému byli retrospektivně identifikováni pacienti s diagnózou DS a LGS, u nichž byla v období leden 2024–srpen 2025 zahájena léčba fenfluraminem.

Do analýzy bylo zařazeno celkem 15 dospělých pacientů, z toho 9 s DS a 6 s LGS.

U všech pacientů s DS byla potvrzena genetická etiologie (mutace v genu SCN1A), u pacientů s LGS byla etiologie heterogenní: strukturální ($n = 2$), genetická ($n = 1$; mutace v genu PIGG) a s neznámou příčinou ($n = 3$). U většiny pacientů byl genetický podklad epilepsie stanoven až v dospělém věku. Všichni pacienti vykazovali výraznou farmakorezistenci (anamnéza užívání 9–17 ASM v minulosti; v době zahájení léčby fenfluraminem 2–5 ASM).

Medián věku při začátku epileptických záchvatů činil u pacientů s DS 4 měsíce (rozmezí 2 měsíce–5 let) a u pacientů s LGS 2 roky (rozmezí 4 měsíce–6 let). Medián délky trvání onemocnění v době zahájení léčby fenfluraminem činil 31 let (rozmezí 18–42 let), což dokládá, že se jednalo o dlouhodobě léčené dospělé pacienty. Základní demografické a klinické charakteristiky jsou shrnuty v tabulce 2.

Účinnost léčby byla hodnocena na základě procentuální redukce frekvence epileptických záchvatů po 6 měsících ($n = 15$), po 12 měsících ($n = 9$) a po 24 měsících ($n = 1$). Pacienti byli zařazeni do responderových kategorií dle procentuálního efektu stran redukce záchvatu: (1)

zcela bez záchvatů (seizure-free, SF), (2) téměř bez záchvatů (almost seizure-free, aSF), (3) responderů ($R1 > 75\%$ redukce záchvatů, $R2 > 50\%$ redukce záchvatů, $R3 > 25\%$ redukce záchvatů), (4) neresponderů (NR, $< 25\%$ redukce záchvatů).

Bezpečnost léčby byla hodnocena retrospektivně na základě záznamů o výskytu nežádoucích účinků. Ukončení léčby a jeho důvody byly zaznamenány samostatně.

Výsledky

Účinnost léčby fenfluraminem po 6 měsících byla hodnocena u 15 pacientů. Klinický efekt různého stupně byl zaznamenán u 86,7 % pacientů, zatímco 13,3 % pacientů bylo hodnoceno jako neresponderů (pacienti bez klinického efektu nebo s redukcí frekvence záchvatů $< 25\%$). Nejčastěji byla zastoupena responderová kategorie R2 (26,7 %), následovaná kategorií R3 (20,0 %). Kategorie aSF, SF a R1 byly zastoupeny shodně u 13,3 % pacientů (Obr. 1).

Hodnocení účinku léčby po 12 měsících bylo možné provést u 9 pacientů. Do tohoto hodnocení nebyli zahrnuti pacienti s úvodním neefektem léčby, kteří terapii ukončili v časné fázi, ani čtyři pacienti, u nichž v době analýzy neuplynula dostatečná délka sledování.

Klinický efekt byl zaznamenán u všech hodnocených pacientů. Nejčastěji byla zastoupena kategorie R2 (33,3 %), obdobně jako při hodnocení po 6 měsících. U pacientů s klinicky nejvýznamnější odpovědí (kategorie aSF a SF) přetrvával léčebný efekt bez zhoršení i při delším sledování. U jednoho pacienta byla

navíc doložena dlouhodobá účinnost léčby s přetrvávající bezzáchvatovostí i po dvou letech od zahájení terapie (Tab. 2).

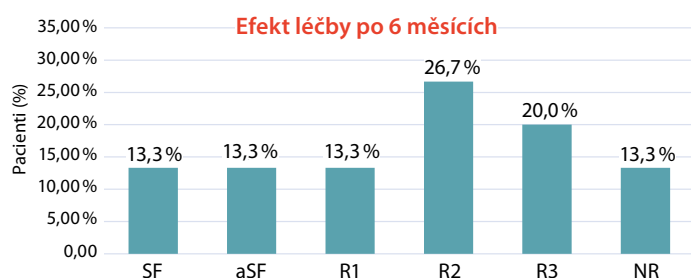
Dále uvádíme sumarizované procentuální rozložení responderových kategorií po 6 a 12 měsících (Obr. 3). Nejčastěji přetrvávala kategorie R2 ($> 50\%$ redukce frekvence záchvatů), obdobně jako při hodnocení po 6 měsících. U pacientů s klinicky významnou odpovědí (aSF a SF) přetrvával léčebný efekt bez zhoršení i při delším sledování.

Při porovnání efektu léčby u pacientů s DS a LGS byly pozorovány rozdíly v distribuci responderových kategorií, přičemž vyšší míra odpovědi byla zaznamenána u pacientů s DS (Obr. 4). Výrazné klinické odpovědi (SF a aSF) byly pozorovány pouze u pacientů s DS, přičemž největší skupinou byla skupina R2. Efekt léčby u pacientů s LGS byl zaznamenán ve skupinách R1–R3, s nejčastějším zastoupením skupiny R2 (50 %).

Léčba fenfluraminem byla v průběhu sledování ukončena u 2 pacientů, v jednom případě pro nedostatečný klinický efekt a v jednom případě pro kombinaci neefektivity léčby a výskytu nežádoucích účinků.

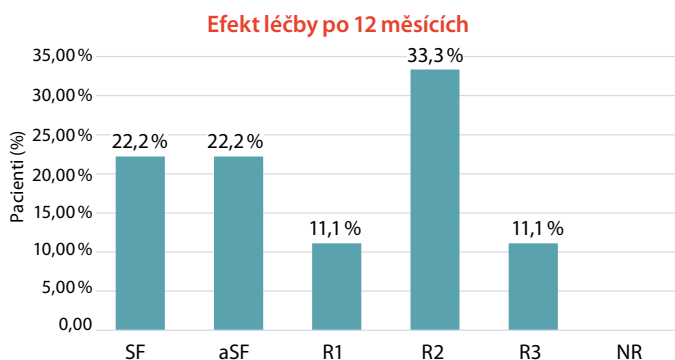
Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 53,3 % pacientů, zatímco 46,7 % pacientů bylo během sledování bez jejich výskytu. Nejčastěji byly pozorovány gastrointestinální obtíže a únava se somnolencí, dále snížení chuti k jídlu s úbytkem hmotnosti a poruchy chování; u některých pacientů se nežádoucí účinky vyskytly v kombinaci. Kromě negativních nežádoucích účinků byla u 20,0 %

Obr. 1. Efekt léčby fenfluraminem po 6 měsících (n = 15); rozložení response-rových kategorií podle procentuální redukce frekvence epileptických záchvatů



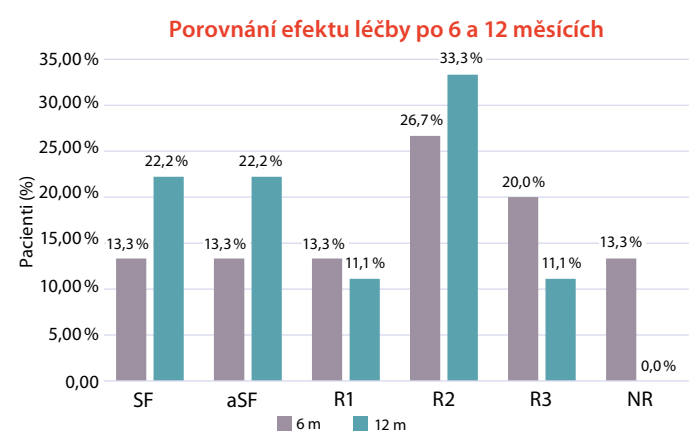
SF – bez záchvatů; aSF – téměř bez záchvatů; R1 – > 75% redukce záchvatů; R2 – > 50% redukce záchvatů; R3 – > 25% redukce záchvatů; NR – < 25% redukce záchvatů

Obr. 2. Efekt léčby fenfluraminem po 12 měsících (n = 9); rozložení response-rových kategorií u pacientů s dostatečnou délkou sledování



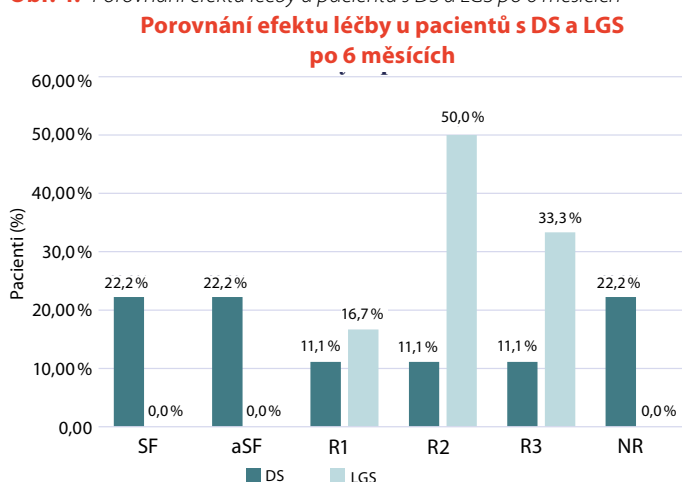
SF – bez záchvatů; aSF – téměř bez záchvatů; R1 – > 75% redukce záchvatů; R2 – > 50% redukce záchvatů; R3 – > 25% redukce záchvatů; NR – < 25% redukce záchvatů

Obr. 3. Porovnání efektu léčby po 6 a 12 měsících



SF – bez záchvatů; aSF – téměř bez záchvatů; R1 – > 75% redukce záchvatů; R2 – > 50% redukce záchvatů; R3 – > 25% redukce záchvatů; NR – < 25% redukce záchvatů

Obr. 4. Porovnání efektu léčby u pacientů s DS a LGS po 6 měsících



SF – bez záchvatů; aSF – téměř bez záchvatů; R1 – > 75% redukce záchvatů; R2 – > 50% redukce záchvatů; R3 – > 25% redukce záchvatů; NR – < 25% redukce záchvatů; DS – Dravetové syndrom; LGS – syndrom Lennox-Gastaut

pacientů pozorována také pozitivní změna v oblasti pozornosti.

Diskuze

Fenfluramin představuje významný posun současné epileptologie od širokospektrých ASM k syndromově cílené terapii. Tento přístup je zvláště významný u epileptických encefalopatií, kde standardní farmakoterapie často selhává (Cardenal-Munoz et al., 2022; Auvin et al., 2025). Přestože se v současnosti nejedná o kauzální ani genovou léčbu, DS patří mezi onemocnění, u nichž lze do budoucna očekávat rozvoj geneticky cílených terapeutických strategií (Wirrell Hood et Knupp KG, 2022).

Předložená práce hodnotí účinnost a snášenlivost fenfluraminu u dospělých pacientů, a z tohoto důvodu představuje sledovaný soubor cenný zdroj klinických dat, neboť většina dosavadních studií s fenfluraminem byla realizována převážně u dětských pacientů (Lagae,

Sullivan et Knupp, 2019; Nabbout, Mistry et Zuberi, 2020; Knupp et al., 2023). Dospělí pacienti s epileptickými encefalopatiemi přitom tvoří dlouhodobě léčenou a ku-mulativně zatíženou populaci, u níž se terapeutická odpověď může lišit (Wirrell, Hood et Knupp, 2022).

Po 6 měsících léčby bylo v našem souboru dosaženo více než 50% redukce frekvence záchvatů u 66 % pacientů. Při hodnocení po 12 měsících byla redukce frekvence záchvatů nad 50 % zaznamenána u 88 % pacientů, což potvrzuje přetrvávání léčebného efektu v čase. Tento náleze je významný zejména u epileptických encefalopatií, kde bývá účinnost protizáchvatové léčby často omezená nebo pouze přechodná (Sullivan, Scheffer et Lagae, 2020).

V našem sledovaném souboru je patrná vyšší míra odpovědi u pacientů s DS. Tento náleze odpovídá rozdílné patofyziologii obou syndromů a dosavadním klinickým zkušenostem, která byla prokázána v randomizo-

vaných, placebem kontrolovaných studiích (Lagae, Sullivan et Knupp, 2019; Nabbout, Mistry et Zuberi, 2020).

Fenfluramin je v současné době považován za centrový lék, jehož preskripce je v České republice vázána na specializovaná epileptologická centra. Tento model umožňuje správnou indikaci léčby, její zahájení a dlouhodobé sledování účinnosti a bezpečnosti, stejně jako systematický sběr klinických dat (Horák, 2024). Námi prezentovaná data jsou limitována na jedno centrum, nicméně pracoviště se podílí na přípravě mezinárodní multicentrické publikace, která umožní hodnocení účinnosti fenfluraminu u dospělých pacientů ve větším souboru.

Z hlediska bezpečnosti užívání fenfluraminu byly ve sledovaném souboru zaznamenány převážně mírné nežádoucí účinky, které byly pacienty dobře tolerovány. Při zohlednění poměru rizika a přínosu léčby nevedly nežádoucí

Tab. 2. ???

Pacient	Syndrom	Etiologie	Mentální postižení	Počátek záchvatů	Délka trvání nemoci (roky)	Historie ASMů	Aktuální ASMs	Počátek FFA terapie	Efekt léčby po 6 m.	Efekt léčby po 12 m.	Efekt léčby po 24 m.
1	DS	genetická	S	1. rok	34	10	LEV, VPA	IV. 24	aSF	aSF	
2.	DS	genetická	S	3. měsíc	36	14	ESL, ZNS, LEV, CLZ,VNS	VII. 24	SF	SF	
3.	DS	genetická	S	7. měsíc	34	14	LEV, ZNS, ESL	VII. 24	aSF	aSF	
4.	DS	genetická	S	3. měsíc	32	14	VPA, LCS, LEV, STR	IV. 24	R3	R2	
5.	DS	genetická	M	4. měsíc	28	14	VPA, BRV, CLZ	I. 24	SF	SF	SF
6.	LGS	genetická	S	1. rok	38	9	TPM, LTG, LEV, ZNS,LCS	VII. 24	R2	R2	
7.	DS	genetická	S	2. měsíc	27	10	STR, BRV, VPA, LTG	VII. 24	R1	R1	
8.	LGS	strukturální	S	6. rok	31	12	CBM, PER, LCS, TPM	IV. 24	R2	R2	
9.	DS	genetická	S	5. rok	21	10	VPA, LEV, CLZ	VI. 25	R2		
10.	LGS	neznámá	S	4. měsíc	18	10	VPA, LTG, RUF, PB	VI. 25	R1		
11.	LGS	neznámá	S	3. rok	42	15	CNB, LTG, PER, VNS	VI. 25	R2		
12.	LGS	strukturální	S	1. rok	26	17	CNB, VPA, ZNS, CLZ	IX. 24	R3	R3	
13.	DS	genetická	S	6. měsíc	27	10	BRV, LTF, CLZ, PER	V. 25	NR		
14.	LGS	neznámá	S	3. rok	22	15	RUF, ZNS, VPA, CLZ	VIII. 25	R3		
15.	DS	genetická	S	2. měsíc	42	15	TPM, VPA, STR	VI. 24	NR		

Legenda:
Syndrom: DS – syndrom Dravetové; LGS – syndrom Lennox-Gastaut
Mentální postižení: M – středně těžká mentální retardace; S – těžká mentální retardace; Efekt léčby: SF – bez záchvatu; aSF – téměř bez záchvatu; R1 – > 75% redukce záchvatů; R2 – > 50% redukce záchvatů; R3 – > 25% redukce záchvatů; NR – < 25% redukce záchvatů; ASM: LEV – levetiracetam; VPA – valproát; ESL – eslikarbazepin; ZNS – zonisamid; CLZ – klobazam, LCS – lakosamid; STR – stiripentol; BRV – brivaracetam; TPM – topiramát; LTG – lamotrigin; CBM – cenobamát; PER – perampanel; RUF – rufinamid; PB – fenobarbital; CN – kanabidiol; VNS – stimulace vagového nervu

účinky ve většině případů k ukončení terapie. U všech pacientů byly prováděny pravidelné kardiologické kontroly, během nichž nebyly zjištěny nově vzniklé kardiální poruchy.

Kromě negativních nežádoucích účinků byla u 20,0 % pacientů zaznamenána pozitivní změna v oblasti pozornosti. Zlepšení kognice a exekutivních funkcí pozorované při léčbě fenfluraminem může souviset s redukcí

frekvence epileptických záchvatů, ale také s pří-mými centrálními účinky léčiva, které působí prostřednictvím serotonergního systému a modulace sigma-1 receptorů (Bishop et al., 2021; Martin et al., 2021).

Závěry

Fenfluramin se v hodnoceném souboru dospělých pacientů s DS a LGS ukázal jako

účinná a dobře tolerovaná terapeutická možnost i při výrazně farmakorezistentním průběhu onemocnění. Klinický efekt byl patrný již po 6 měsících léčby a přetrvával při delším sledování a některých vykazoval až výjimečné výsledky z pohledu takto závažných syndromu. Získané výsledky podporují využití fenfluramínu i v dospělé populaci pacientů s epileptickými encefalopatiemi.

LITERATURA

1. Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, et al. Refining management strategies for Lennox-Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches. *Epilepsia Open*. 2025;10(1):85-106. doi:10.1002/epi4.13075.

2. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children and young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2021;121:108024. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108024.

3. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):11-26. doi:10.1002/epi4.12569.

4. Horák O. Fenfluramin. *Neurol. pro praxi*. 2024;25(4):315-20. doi:10.36290/neu.2024.049.

5. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Fen-fluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2023;64(1):139-51. doi:10.1111/epi.17431.

6. Lagae L, Sullivan J, Knupp K. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2243-54. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.

7. Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and

Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8416. doi:10.3390/ijms22168416.

8. Nabbout R, Mistry A, Zuberi SM. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: A random-ized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2020;77(3):300-8. doi:10.1001/jama-neurol.2019.4113.

9. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L. Fenfluramine HCl provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label ex-tension study. *Epilepsia*. 2020;61(11):2396-404. doi 10.1111/epi.16678.

10. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761-77. doi:10.1111/epi.17263.