

Dravetové syndrom v dospělosti

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D., prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, člen Evropské referenční sítě pro vzácná onemocnění (ERN) – EpiCare,
I. neurologické kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Dravetové syndrom (DS) je ve většině případů podmíněn mutací podjednotky sodíkového kanálu (SCN1A), začíná v dětském věku, nicméně se jedná o onemocnění celoživotní. V rámci článku se soustředíme na charakteristiky pacientů s DS v dospělosti. Z hlediska epileptologie je pro nás zásadní výskyt epileptických záchvatů. V dospělosti se jedná především o konvulzivní záchvaty (generalizované tonicko-klonické, tonické nebo fokální záchvaty s přechodem do bilaterálně tonicko-klonických záchvatů), které mohou být provokovány zvýšením tělesné teploty nebo emocemi. Nicméně rodiče/pečující o pacienty s DS uvádějí často další projevy onemocnění jako velmi významné, mnohdy více omezující než vlastní epileptické záchvaty. Jedná se především o kognitivní obtíže, poruchy učení, poruchy chování, motorické problémy (crouch gait, parkinsonismus, ataxii, abnormální postury při stoji a chůzi), poruchy spánku a kardiální abnormity. U DS je rovněž vysoké riziko náhlého neočekávaného úmrtí (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy). V druhé části článku se věnujeme terapii. V současnosti existují doporučení pro pacienty s DS. První linií terapie představuje valproát a klobazam. V druhé linii se uplatňují specifické léky indikované pro tento syndrom, konkrétně se jedná o stiripentol (Diacomit), fenfluramin (Fintepla) a vysoce čištěný kanabidiol (CBD, v České republice dostupný jako Epidyolex).

Klíčová slova: Dravetové syndrom, klinické projevy, stiripentol, fenfluramin, kanabidiol (Epidyolex).

Dravet syndrome in adult population

Dravet syndrome (DS) is predominantly caused by a mutation in the sodium channel subunit (SCN1A). It begins in childhood but is a lifelong condition. In this article, we focus on the characteristics of adult patients with DS. From an epileptological perspective, the occurrence of epileptic seizures is crucial. In adulthood, there are mainly clonic seizures (generalized tonic-clonic seizures, tonic seizures or focal seizures to bilateral tonic-clonic seizures). They can be provoked by increased body temperature or by emotions. However, parents/caregivers of patients with DS often report other manifestations of the disease as very significant, often more limiting than the seizures themselves. These primarily include cognitive difficulties, learning disorders, behavioral issues, motor problems (crouch gait, parkinsonism, ataxia, abnormal postures while standing and walking), sleep disorders, and cardiac abnormalities. There is also a high risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in DS. The second part of the article is dedicated to therapy. Currently, there are recommendations for patients with DS. The first line of therapy includes valproate and clobazam. The second line involves specific drugs indicated for this syndrome, specifically stiripentol (Diacomit), fenfluramine (Fintepla), and cannabidiol (CBD, available in the Czech Republic as Epidyolex).

Key words: Dravet syndrome, clinical manifestation, stiripentol, fenfluramin, cannabidiol (Epidyolex).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):216-223

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.043>

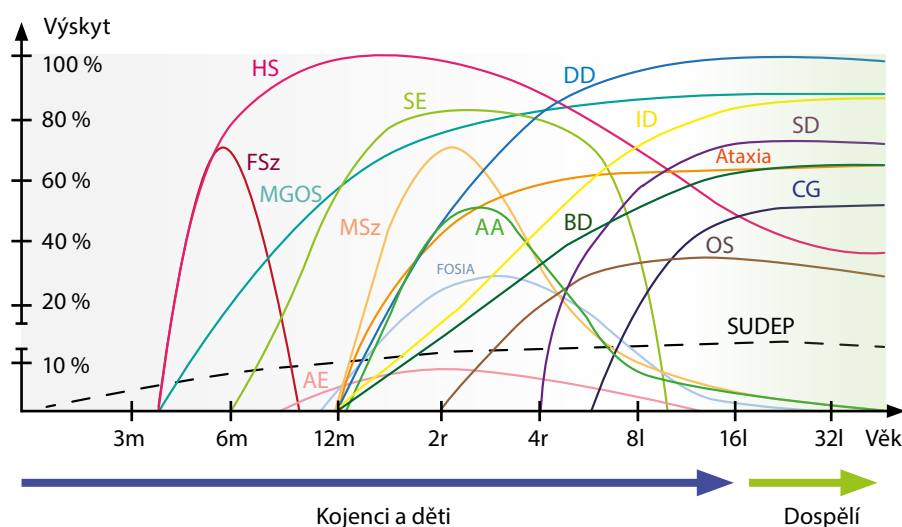
Článek přijat redakcí: 13. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2024

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

irena.dolezalova@fnusa.cz

Graf 1. Vývoj klinických obtíží u pacienta se syndromem Dravetové (modifikováno dle Cardenal-Munoz a spoluautoři, 2021)



AA – atypické absence; AE – akutní encefalopatie; BD – poruchy chování; CG – crouch gait (přikrčená chůze); DD – opožděný vývoj; FOSIA – fokální záchvaty s poruchou vědomí; FSz – febrilní záchvaty; HS – senzitivita k hypertermii; ID – postižení intelektu; MGOS – motorické generalizované záchvaty; MSz – myoklonické záchvaty; OS – status epilepticus atypických absencí; SD – poruchy spánku; CSE – konvulzivní status epilepticus; SUDEP – náhlá neočekávaná smrt u epilepsie

Úvod

Tradičně je Dravetové syndrom (DS) vnímán jako dětské onemocnění. Je pravdou, že DS začíná v dětském věku, konkrétně v prvním roce života, nicméně se jedná o onemocnění celoživotní. Diagnóza DS je u dětí typicky stanovena na základě klinických projevů a následného genetického vyšetření. Genetické vyšetření většinou prokazuje mutaci alfa1 podjednotky sodíkového kanálu (SCN1A) (Steel et al., 2017).

Je však nutné zdůraznit, že u části dospělých pacientů nebyl v minulosti DS správně rozpoznán, což bylo podmíněno jak našimi omezenými znalostmi, tak i možnostmi genetického vyšetření. V rámci České republiky bylo genetické testování zahájeno v roce 2010 v Centru molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické a onkologické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno. V témže roce bylo testování zahájeno i v rámci FN Motol. Dospělí pacienti s DS se v klinické praxi často „schovávají“ pod různými diagnózami (multifokální epilepsie, Lennox-Gastautův syndrom [LGS], epilepsie s mentální retardací atd.). Vzhledem k dostupnosti specifických léčebných přípravků určených k farmakoterapii tohoto syndromu

(stiripentol [Diacomit], fenfluramin [Fintepla], kanabidiol [CBD, Epidyolex]¹), bychom se měli snažit pacienty s DS identifikovat i v dospělém věku (Wirrell et al., 2022). Navíc správné určení diagnózy má význam i pro rodinu. Tradičně je popisován pocit sejmutí viny z rodičů, zvláště z matky, může však mít i ryze praktický význam v případě plánovaného dalšího těhotenství rodičů či sourozenců pacienta s DS.

Klinické projevy pacientů s DS

Manifestace DS v dospělém věku se liší od projevů v dětství. Dětské neurologové jsou s tímto syndromem obecně velmi dobře obeznámeni, diagnóza je většinou postavená na klinických projevech, následně je potvrzená výsledky genetického vyšetření (Cardenal-Muñoz et al., 2022).

V dospělosti je situace výrazně komplikovanější. Neurologové mají podstatně menší znalosti o DS, historie onemocnění je většinou méně jasná, protože si rodiče některé důležité údaje nepamatují, dokumentace často již chybí, navíc jsou projevy méně charakteristické. I u dospělých pacientů s DS se vyskytuje epilepsie a epileptické záchvaty, nicméně do popředí vstupují další obtíže, zejména kogni-

tivní deteriorace, poruchy chování, motorické obtíže či obtíže se spánkem (Graf 1) (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Wirrell et al., 2022).

Epileptické záchvaty u DS v dospělém věku

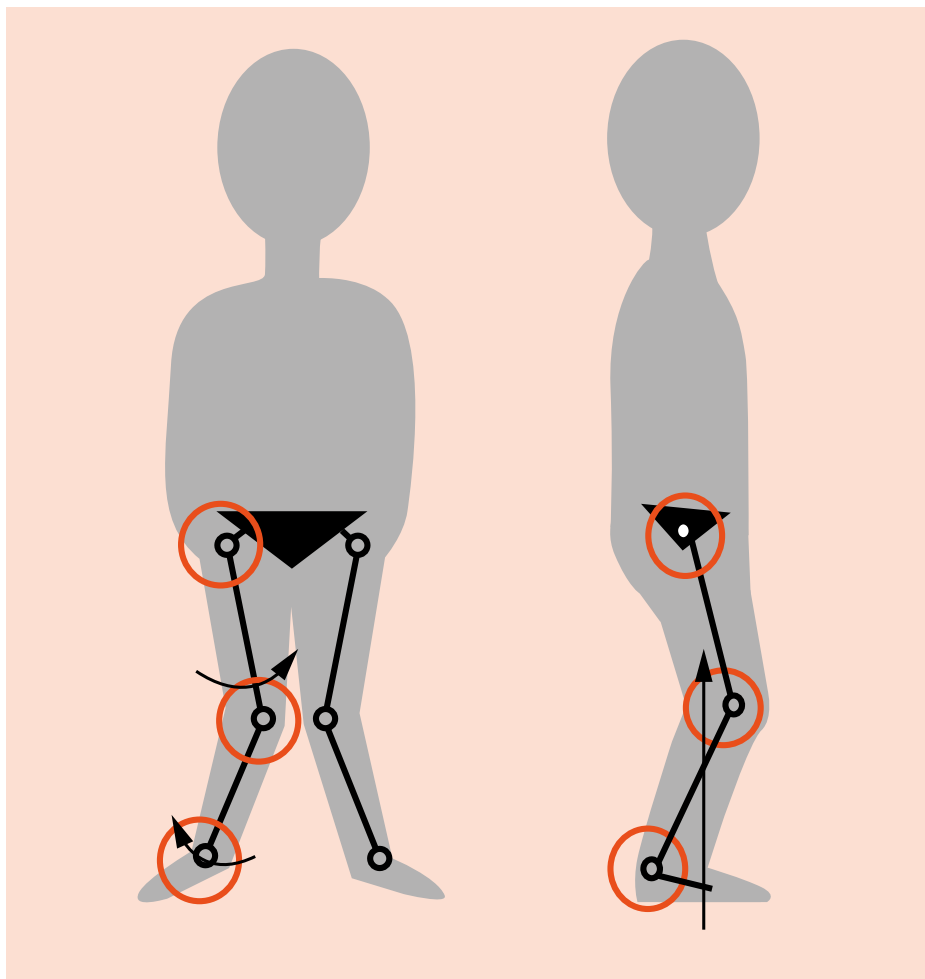
Epileptické záchvaty začínají v kojeneckém věku, jedná se často o prolongované febrilní záchvaty, typický je výskyt febrilního konvulzivního/hemikonvulzivního status epilepticus. Poté nastává období klidu, které je různě dlouhé. V batolecím věku se objevují nové typy záchvatů, konkrétně se jedná o myoklonické záchvaty, atypické absence, tonicko-klonické záchvaty a fokální klonické záchvaty. Frekvence záchvatů je na počátku onemocnění vysoká, kulminuje ve věku 1–4 roky. Záchvaty mají v dětství tendenci k dlouhému trvání, často se setkáváme rovněž se status epilepticus. K vyvolání záchvatů může vést zvýšení tělesné teploty při horečnatých onemocněních či v rámci zvýšené fyzické aktivity. Z dalších provokačních faktorů se uplatňují jak negativní, tak i pozitivní emoce (např. radost z Vánoc, narozeninového dortu, nové hračky) (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Sullivan and Wirrell, 2023).

V dospělosti jsou dominujícím záchvatovitým typem konvulzivní záchvaty (generalizované tonicko-klonické, tonické nebo fokální záchvaty s přechodem do bilaterálně tonicko-klonických záchvatů), které se vyskytují u 90–100 % dospělých pacientů s DS. Ostatní typy záchvatů mohou být přítomny, ale jsou výrazně méně časté než v dětství. Myoklonické záchvaty, atypické absence či fokální záchvaty jsou v dospělosti popisovány jen u 20 % pacientů. Záchvaty mají tendenci ke kratšímu trvání, status epilepticus je v dospělosti méně častý (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Sullivan et Wirrell, 2023).

K rozvoji záchvatů dochází typicky ve spánku a bývají vyvolány, stejně jako u dětí, zvýšením tělesné teploty (horečkou, zvýšenou teplotou okolí). Nicméně u dospělých může být nižší náchylnost k těmto provokačním faktorům než u dětí. I u dospělých s DS je zvýšené riziko mortality, včetně SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, náhlá neočekávaná úmrtí u epilepsie). V rámci

¹ V textu budeme používat firemní název Epidyolex. Toto rozhodnutí bylo učiněno z důvodu možné záměny s CBD, které je prodáváno v CBD obchodech. Jedná se o výrazně odlišné formy CBD, což vysvětlíme v příslušné podkapitole.

Obr. 1. Crouch gait



DS existuje shoda na vhodnosti informovat pečující o tomto zvýšeném riziku (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Sullivan et Wirrell, 2023).

Pomocné vyšetřovací metody, EEG a magnetická rezonance (MRI), jsou necharakteristické, pro diagnostiku vlastního onemocnění nepřínosné. V EEG nacházíme zpomalení základní aktivity a interiktální epileptiformní výboje (IEDs), tyto mohou být generalizované, fokální nebo multifokální. MRI zobrazení mozku může být hodnoceno jako normální, může být přítomná mozková atrofie či hipokampální skleróza (HS) (Sullivan et Wirrell, 2023).

Opoždění kognitivního vývoje a poruchy chování

Intelekt se u pacientů s DS zhoršuje s narůstajícím věkem, přibližně 70–80 % pacientů v dospělosti dosahuje pásma středně těžké až těžké mentální retardace. Vyskytují se rovněž behaviorální poruchy, hyperaktivita nebo poruchy autistického spektra.

U všech pacientů s DS je ovlivněn i vývoj řeči, který odpovídá úrovni mentálního posti-

žení, nicméně je narušena artikulace, prosodie a ostatní složky řeči.

Do souvislosti s tíží mentální retardace bývají dávány následující faktory (1) frekvence, typ a tíže epileptických záchvatů, (2) vliv „zakázané medikace“ (především blokátorů natriových kanálů, viz dále), (3) typ a charakter mutace (Brown et al., 2020; Cardenal-Muñoz et al., 2022).

Motorické poruchy

Motorické poruchy v dospělosti představují významný problém. Ke zhoršování chůze dochází cca od 4 až 7 let věku, významná část pacientů je v dospělosti upoutána na invalidní vozík.

U dětí se od 4 let věku začíná objevovat tzv. crouch gait (příkrcená) chůze (Obr. 1). Jedná se o komplexní poruchu stoje a chůze. Hlavními rysy jsou zvýšení flexe v kyčelních a kolenních kloubech, v kotnících je přítomná dorziflexe (Aljaafari et al., 2017).

Postupně se přidává mozečkový syndrom a parkinsonismus. Mozečkový syndrom se ob-

jevuje od útlého dětství. Parkinsonský syndrom se u pacientů s DS rozvíjí od dospělosti (19 let je udáváno jako dolní věková hranice). Pro pacienta může být zcela imobilizující, v malé skupině pacientů byl popsán dobrý efekt L-DOPA. Po podání L-DOPA došlo k obnovení schopnosti chůze u několika imobilních pacientů, což může být pro rodiče zcela zásadní (Fasano et al., 2014; Aljaafari et al., 2017).

Ve vyšším věku se u pacientů s DS setkáváme rovněž s abnormitami při držení těla, konkrétně s antecollis, chin on chest phenomena (hlava je držena v předklonu a má tendenci dotýkat se hrudníku) a kamptokormií (flexe v thorakolumbální oblasti výrazná při stoji a chůzi) (Obr. 2) (Fasano et al., 2014).

Motorické projevy přítomné u DS nejsou pravděpodobně podmíněny „pouze“ frekventními epileptickými záchvaty a užívanou ASM. Na jejich vzniku se z velké části podílí i charakter SCN1A mutace, tento gen je totiž exprimován i v oblasti bazálních ganglií, zde ovlivňuje fungování extrapyramidových okruhů (Aljaafari et al., 2017).

Poruchy spánku

Poruchy spánku rovněž doprovází DS v dospělém věku. Dospělí pacienti s DS mají poruchy spánku, obtížně usínají a spánek je přerušovaný. Rodiči je popisována špatná kvalita spánku. Existuje randomizovaná kontrolovaná studie studující efekt melatoninu na spánek u DS. Po podání melatoninu nebylo zjištěno zvýšené množství hodin spánku, nicméně ukazují se jisté klinické přínosy. Konkrétně se jednalo o zlepšení spánkového vzorce (pacienti usínali a probouzeli se v pravidelném čase; došlo ke snížení „excesů“, kdy pacienti usínali ve velmi pozdních hodinách) (Selvarajah et al., 2021).

Kardiální abnormity

Gen SCN1A, jehož mutace je spojena s DS, je zodpovědný za fungování sodíkového kanálu, který nacházíme jak v mozku, tak i v srdci. Právě alterace tohoto kanálu souvisí se změnami srdeční excitability způsobujícím kardiální abnormality (Frasier et al., 2018). V rámci DS se setkáváme s abnormitami ve funkci převodního systému srdce, v autonomní regulaci, v regulaci srdeční frekvence nebo s peri-iktálním prodloužením QT intervalu.

Obr. 2. Abnormity při držení těla – Antecollis, chin on chest phenomena a kamptokormie**Tab. 1.** Protizáchvatová medikace u syndromu Dravetové

Léky 1. volby	Léky 2. volby	Další možné alternativy	Nevhodné léky
Valproát Klobazam	ASM doporučená na základě RCT Stiripentol Fenfluramin Epidyolex Další ASM Topiramát Ketogenní dieta	Levetiracetam Brivaracetam Zonisamid Perampanel Ethosuximid VNS	Karbamazepin Eslikarbazepin Fenytoin Lamotrigin Gabapentin Pregabalin Lacosamid Vigabatrin

ASM – protizáchvatová medikace, RCT – randomizované klinické studie, VNS – stimulace vagového nervu; modifikováno dle Cross et al., 2020 a Strzelczyk et al., 2022

Všechny výše popsané abnormality mohou souviset se zvýšeným rizikem SUDEP u pacientů s DS (Cardenal-Muñoz et al., 2022).

Dravetové syndrom neepileptické projevy – shrnutí

Naprostá většina dospělých pacientů s DS trpí jinými obtížemi než jen epileptickými záchvaty. Nejčastěji jsou referovány problémy s učením (98 % nemocných). Velmi závažné jsou problémy s chůzí, které nacházíme u tří čtvrtin pacientů, přičemž u významné

části vedou k úplné nebo významné ztrátě mobility. Dále jsou – u více než poloviny nemocných – přítomny obtíže s vyjadřováním a poruchy chování. Z hlediska rodičů/pečovatelů mohou být tyto „nezáchvatové“ projevy hodnoceny jako významnější než vlastní epileptické záchvaty (Lagae et al., 2018; Cardenal-Muñoz et al., 2022).

Terapie epilepsie u DS

Epilepsie je u DS obtížně kompenzovatelná. U naprosté většiny pacientů léčíme kombi-

nací ASM (antiseizure medication, protizáchvatová medikace), nicméně ani tato často nevede k úplnému vymizení epileptických záchvatů.

Z výše uvedených důvodů při hodnocení efektu ASM u DS nehovoříme o šanci na bezzáchvatovost, ale o pravděpodobnosti na 50% redukci záchvatů. Při hodnocení účinnosti nových léků bereme do úvahy jejich pozitivní vliv na kognitivní schopnosti a behaviorální projevy (Cross et al., 2019; Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

V současnosti existuje doporučení pro léčbu pacientů s DS (Tab. 1) (Cross et al., 2019; Strzelczyk and Schubert-Bast, 2022):

První linií terapie představuje valproát a klobazam. V druhé linii se uplatňují specifické léky indikované pro tento syndrom, konkrétně se jedná o stiripentol (Diacomit), fenfluramin (Fintepla) a kanabidiol (Epidyolex). Pro podávání těchto ASM máme podporu v randomizovaných klinických studiích. Další alternativy představují clonazepam, topiramát a/nebo ketogenní dieta. Není vhodné kombinovat klobazam a klonazepam.

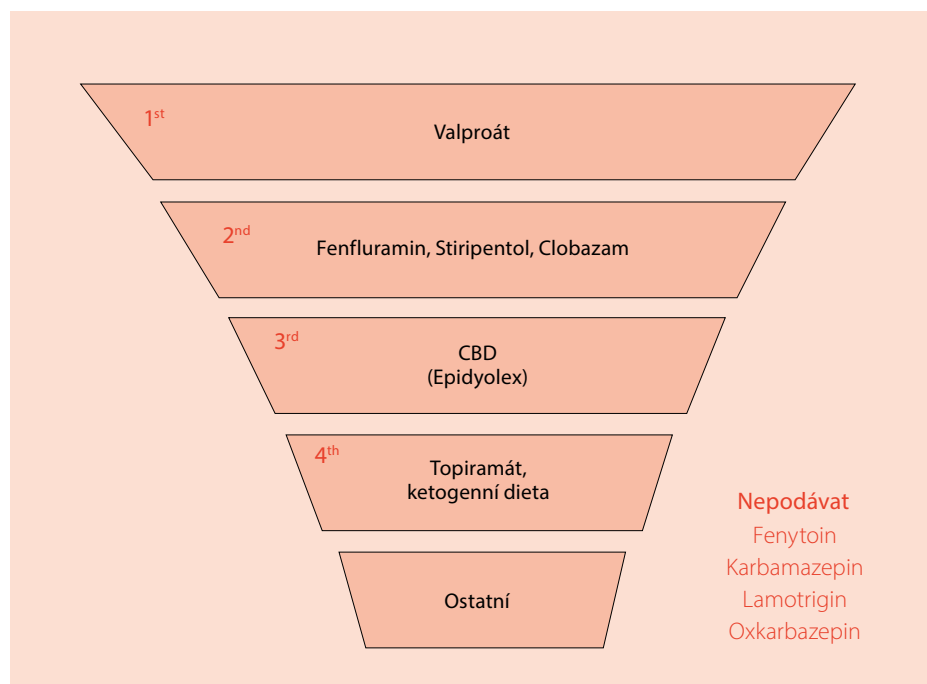
Ostatní léky vhodné pro terapii DS jsou levetiracetam, brivaracetam, zonisamid, ethosuximid, perampanel. Je možné zvážit i léčbu neurostimulační v podobě stimulace bloudivého nervu (VNS).

V rámci DS existuje i nevhodná ASM, jedná se o preparáty, které mohou zhoršovat jak epileptické záchvaty, tak současně i kognitivní, behaviorální nebo motorické projevy, z tohoto důvodu není jejich podávání u DS doporučováno. Skupina nevhodné ASM je představována především blokátory natriových kanálů.

Recentně bylo rovněž publikováno doporučení pro terapii DS, které je založeno na shodě mezi lékaři a rodiči/pečujícími o pacienty s DS (Obr. 3) (Wirrell et al., 2022). V rámci tohoto doporučení zůstává valproát na pozici léku první volby. Jako druhá volba je uváděn fenfluramin, stiripentol nebo klobazam. Lékem třetí line terapie je CBD (Epidyolex). Léky 4. linie jsou topiramát a ketogenní dieta. Ostatní ASM je doporučováno nasazovat později v průběhu onemocnění. Nevhodná medikace zůstává beze změny.

V dalším textu se soustředíme na 3 ASM, které mají prokázanu efektivitu u DS na zákla-

Obr. 3. Doporučení pro léčbu syndromu Dravetové – konsenzus lékařů a rodičů/pečujících o tyto pacienty – modifikováno dle Wirrell et al., 2006



dě randomizovaných klinických studií, jedná se o (1) stiripentol, (2) fenfluramin, (3) CBD (Epidyolex).

V současnosti neexistuje přímé srovnání efektivity a tolerability stiripentolu, fenfluraminu a CBD (Epidyolexu). V literatuře však bylo publikováno jejich nepřímé srovnání na základě analýzy jednotlivých studií (zde je nutné vzít v potaz, že musíme výsledky interpretovat s určitou rozvahou a odstupem). Nicméně se zdá, že fenfluramin a stiripentol jsou stejně efektivní stran redukce epileptických záchvatů. Nasazení CBD (Epidyolexu) vedlo k méně výrazné redukci záchvatů. Při hodnocení bezpečnostního profilu vyšel jako nejbezpečnější fenfluramin, jehož nasazení bylo spojeno s nejmenším množstvím nežádoucích účinků. Je jistě zajímavé, že autoři v rámci článku hodnotili i soticlestat, což je dosud autoritami neschválená ASM pro DS, a tento nový preparát se jeví jako velmi slibný (Wu et al., 2022).

Vzhledem k faktu, že se náš článek zaměřuje na dospělé pacienty s DS, budeme uvádět data z prací, které se věnují této populaci (Cross et al., 2019; Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

Stiripentol (Diacomit)

Stiripentol působí jako modulátor receptorů pro kyselinu gamma-aminomáselnou

(GABA A) (Fisher, 2009). Stiripentol se používá jako přídatná terapie k valproátu a klobazamu. Farmakokineticky potencuje jejich efekt, což může umožnit snížení dávek jak valproátu, tak i klobazamu. Po nasazení stiripentolu je nutné monitorovat sérové koncentrace valproátu, klobazamu a norklobazamu (aktivní metabolit klobazamu), ev. snížit jejich dávkování v případě rozvoje nežádoucích účinků.

Effekt stiripentolu byl jednoznačně prokázán u dětských pacientů s DS. U dospělých pacientů jsou data skromnější, většinou zahrnují pouze menší skupiny pacientů (Inoue et al., 2009; Balestrini et al., 2017).

Balestrini et al. (2017) hodnotili efekt stiripentolu u 13 dospělých pacientů s DS. Redukce záchvatů $\geq 50\%$ bylo dosaženo u 3 (23 %) po 36 měsících léčby.

Inoue a spoluautoři prováděli retrospektivní studii, soustředovali se na vliv stiripentolu na četnost klonických nebo generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Identifikovali celkem 25 pacientů s DS, 8 pacientů v rámci této studie představovalo starší podskupinu (8–22 let). V rámci této starší podskupiny měli 4 (50 %) pacienti vyšší než 50% redukci záchvatů, 1 pacient byl bez záchvatů. Při delším sledování mělo 5 (63 %) pacientů více než 50% redukci záchvatů. Nežádoucí účinky byly ztráta chuti

k jídlu, poruchy spánku, hyperaktivita, iritabilita nebo ataxie (Inoue et al., 2009).

Doporučovaná dávka stiripentolu u dětí je 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Nicméně ve studii, která sledovala děti léčené stiripentolem do dospělosti, museli autoři snížit dávku na 25–30 mg/kg tělesné hmotnosti/den (Chiron et al., 2018). V další studii, ve které byl stiripentol nasazován u 28 dospělých pacientů s DS, bylo dosaženo „pouze“ dávky 15 mg/kg tělesné hmotnosti/den. K této nižší dávce vedly nežádoucí účinky. Téměř u 80 % pacientů se objevily vysoké hodnoty amoniaku podmiňující rozvoj metabolické encefalopatie. Vysoké hodnoty amoniaku se podařilo snížit podáváním L-karnitinu v dávce 1 g/den, u jednoho pacienta byl L-karnitin podáván současně s lactulózou (Zulfiqar Ali et al., 2020). Hladiny L-karnitinu je možné vyšetřit cestou Ústavu dědičných a metabolických poruch v Praze, suplementaci lze zajistit touto cestou léčivým přípravkem s obsahem L-karnitinu (preskripce omezená na specializované pracoviště pro léčbu dědičných metabolických poruch). Další možností je zajistit suplementaci cestou potravinových doplňků s obsahem L-karnitinu (zde však není dohled na složení jednotlivých přípravků).

Fenfluramin (Fintepla)

Fenfluramin (Fintepla) má recentně v České republice schválenou úhradu v režimu centrového léku v indikaci přídatné léčby u DS a LGS u pacientů od 2 let věku.

Hlavní cesta působení fenfluraminu je modulace serotoninových receptorů (5HT-receptory) a sigma-1 receptorů. Byl prokázán pozitivní vliv fenfluraminu jak na frekvenci epileptických záchvatů, tak i na ostatní komorbidity pacientů (autismus, exekutivní funkce, SUDEP) (Martin et al., 2021).

V případě fenfluraminu závisí jeho dávkování na komedikaci pacienta (podávání bez stiripentolu a podávání se stiripentolem). V případě podávání bez stiripentolu je maximální dávka 26 mg/den, v případě současného podávání se stiripentolem se maximální dávka redukuje na 17 mg/den. Výše uvedené dávkování platí pro pacienty s hmotností > 37 kg (Guerrini et al., 2022). Předepisování fenfluraminu je t. č. v České republice vázáno na centra. V současnosti jsou schválená centra

INZERCE

jak pro obor dětské neurologie, tak i pro obor neurologie. V rámci oboru dětské neurologie byla schválena centra: FN Motol, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Brno, FN Ostrava a FN Plzeň. Pro obor neurologie byla schválena centra: FN Motol, FN u sv. Anny, FN Ostrava, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, Ústřední vojenská nemocnice a Nemocnice Na Homolce. Existuje i návrh dalších center pro předpis fenfluraminu (tyto však zatím nejsou oficiálně schválena).

Je k dispozici evropská studie, která hodnotí efekt fenfluraminu u pacientů s DS v rámci programu časného přístupu (early access programme). Do této studie bylo zařazeno celkem 149 pacientů, z toho 24 dospělých (věk > 18 let). V rámci této studie více než polovina pacientů vykazovala významné (> 75 %) snížení epileptických záchvatů. Vzhledem k významnému efektu fenfluraminu byla u více než poloviny pacientů redukována komedikace ASM. K oběma popisovaným změnám došlo jak u dětských pacientů, tak i u dospělých. Jak jsme již zmiňovali v úvodu této kapitoly, pro hodnocení efektivity jednotlivých léků u DS je důležitý rovněž jejich vliv na ostatní charakteristiky pacientů (exekutivní funkce, poruchy chování). Autoři použili k hodnocení těchto proměnných škálu „Clinical Global Impression Scale“, hodnotící 3 proměnné: (1) tíži onemocnění, (2) celkové zlepšení, (3) index efektivity. U 61,5 % pacientů došlo k velmi významnému nebo významnému zlepšení. Toto zlepšení bylo přítomno napříč všemi věkovými skupinami, tj. i u dospělých nemocných (Guerrini et al., 2022).

LITERATURA

1. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58(11):1807-1816. doi:10.1111/epi.13889.
2. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761-1777. doi:10.1111/epi.17274.
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. Sullivan J, Wirrell EC. Dravet Syndrome as an Example of Precision Medicine in Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2023;23(1):4-7. doi:10.1177/15357597221106281.
5. Brown A, Arpone M, Schneider AL, et al. Cognitive, behavioral, and social functioning in children and adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107319. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107319.

Kanabidiol (Epidyolex)

V posledních několika letech se výrazně zvyšuje zájem o léčebné účinky konopí. Konopí obsahuje velké množství potenciálně účinných látek (v literatuře uváděn počet větší než 500). Z lékařského hlediska jsou nejznámější tetrahydrocannabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Tetrahydrocannabinol je zodpovědný za psychoaktivní vlastnosti konopí. Kanabidiolu jsou připisovány protizánětlivé, antiemetické, antipsychotické a protizáchvatové vlastnosti. Epidyolex obsahuje více než 98 % CBD. Protizáchvatový účinek CBD není jednoznačně vysvětlen, pravděpodobně ovlivňuje neuronální excitabilitu prostřednictvím inhibice transportu adenosinu a působením na uvolňování glutamátu modulací intra- a extracelulárních cest kalcia (Arzimanoglou et al., 2020; Gray et Whalley, 2020).

Epidyolex je indikován nejen v léčbě DS, ale rovněž k léčbě záchvatů u pacientů s LGS a u tuberózní sklerózy. Je možné ho podávat jako adjuvantní terapii u pacientů starších 2 let. V indikaci DS a LGS má být podáván současně s clobazamem. Je doporučena udržovací dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, tato může být zvýšena individuálně až do maximální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti/den (terapie DS a LGS) a 25 mg/kg tělesné hmotnosti/den (terapie tuberózní sklerózy) (Lattanzi et al., 2021). Jeho předepisování je rovněž vázáno na centra, jedná se o totožná centra jako pro předpis fenfluraminu.

Pokud se zaměříme na vliv Epidyolexu na frekvenci záchvatů, máme dostupná data u 152 dětí a dospělých léčených s DS nebo LGS (58 DS, 94 LGS). Tato data byla, stejně jako u fenfluraminu, získána v rámci programu

časného přístupu (early access programme). Čtvrtina pacientů (28 %) ukončila užívání Epidyolexu z důvodu nežádoucích účinků. Po 12 týdnech užívání bylo dosaženo 50% redukce u nejvíce omezujících typů záchvatů (většinou se jednalo o motorické záchvaty) a 44% redukce všech epileptických záchvatů (Laux et al., 2019).

Závěr

Dravetové syndrom představuje geneticky podmíněné vzácné onemocnění rozvíjející se od časného dětství. Jedná se o onemocnění komplexní, které se projevuje nejen farmakorezistentní epilepsií, ale i postupným postižením kognitivních, motorických a autonomních funkcí s mentální disabilitou, poruchami chování, zhoršující se mobilitou a rizikem poruch srdečního rytmu. Onemocnění vede k závažnému narušení schopnosti pacientů fungovat v běžných denních aktivitách s pozvolnou progresí. Bez péče druhých osob se pacienti s DS neobjedou. Vzhledem k tomu, že se možnosti farmakoterapie rozšířily (stiripentol [Diacomit], fenfluramin [Fintepla] a CBD [Epidyolex]), je důležité na diagnózu DS pomyšlet a při klinickém podezření doplnit genetické vyšetření. U pacientů s potvrzeným DS může vést dosažení lepší kontroly záchvatů ke zlepšení mentálního stavu pacienta (obnovení sociálního kontaktu projevování radosti, zlepšení řeči), zmírnění progresu motorických poruch, snížení rizika úmrtí, pádu, poranění, redukci potřeby volání záchranné služby, hospitalizace, a tedy ke snížení zátěže zdravotního systému. V neposlední řadě dojde ke zlepšení kvality života celé rodiny.

yebeh.2020.107319.

6. Aljaafari D, Fasano A, Nascimento FA, et al. Adult motor phenotype differentiates Dravet syndrome from Lennox-Gastaut syndrome and links SCN1A to early onset parkinsonian features. *Epilepsia*. 2017;58(3):e44-e48. doi:10.1111/epi.13692.
7. Fasano A, Borlot F, Lang AE, et al. Antecollic and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014;82(24):2250-2251. doi:10.1212/WNL.0000000000000521.
8. Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, et al. A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021;87:39-45. doi:10.1016/j.seizure.2021.02.025.
9. Frasier CR, Zhang H, Offord J, et al. Channelopathy as a SU-DEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Reports*. 2018;11(3):626-634. doi:10.1016/j.stemcr.2018.07.012.

10. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):63-72. doi:10.1111/dmcn.13591.
11. Cross JH, Caraballo RH, Nababout R, et al. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*. 2019;60 Suppl 3:S39-S48. doi:10.1111/epi.16334.
12. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022;36(3):217-237. doi:10.1007/s40263-022-00898-1.
13. Wu J, Zhang L, Zhou X, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:980937. doi:10.3389/fphar.2022.980937.

14. Fisher JL. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):190-197. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.004.
15. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2009;50(11):2362-2368. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02179.x.
16. Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia*. 2018;59(9):1705-1717. doi:10.1111/epi.14536.
17. Zulfiqar Ali Q, Marques P, Selvarajah A, et al. Starting stiripentol in adults with Dravet syndrome? Watch for ammonia and carnitine. *Epilepsia*. 2020;61(11):2435-2441. doi:10.1111/epi.16684.
18. 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.
19. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open*. 2022;7(4):578-587. doi:10.1002/epi4.12624.
20. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-14. doi:10.1684/epd.2020.1141.
21. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22(S1):10-15. doi:10.1684/epd.2020.1135.
22. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021;35(3):265-281. doi:10.1007/s40263-021-00807-y.
23. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015.