

Praktické zkušenosti se zonisamidem v dětství a adolescenci

MUDr. Michal Ryzí, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Centrum pro epilepsie Brno

Schválené možnosti antiepileptické terapie v dětském věku jsou omezenější než v dospělosti a proces zařazení nového antiepileptika v dětství je většinou zdouhavější. Cílem přehledného článku je podání ucelených informací o zonisamidu v nové indikaci – přídatné terapii parciálních záchvatů v dětství od 6 let věku. Souhrně jsou prezentovány výsledky multicentrické, dvojité zaslepené placebem kontrolované studie i přehledné výsledky otevřených studií zaměřených zejména na bezpečnost a snášenlivost a tyto poznatky jsou doplněny praktickými zkušenostmi z pracoviště autorů.

Klíčová slova: zonisamid, parciální záchvaty, epilepsie, indikace v dětství, bezpečnost, snášenlivost.

Practical experience with zonisamide in childhood and adolescence

In comparison with adults approved options of antiepileptic treatment in children are limited. The process of introduction of new antiepileptic drug is often longer. The aim of this review is to present comprehensive information concerning zonisamide in new indication – add-on therapy of partial seizures in children older than 6 years. The results of multicentric, double blind, placebo controlled study and results of open label studies about safety and tolerability are presented. These findings are accompanied by authors' experience.

Key words: zonisamide, partial seizures, epilepsy, indication in children, safety, tolerability.

Neurol. praxi 2014; 15(1): 47–51

Úvod

V posledních dvaceti letech došlo k výrazným změnám v možnosti léčby epilepsie a na trh bylo uvedeno více než 15 nových antiepileptik. Přes tyto změny nadále zůstává cca 25 % pacientů farmakorezistentních a většina nových antiepileptik je iniciálně zaváděna jako přídatná léčba v dospělém věku. Přestože incidence epilepsie v dětství a adolescenci je vyšší než ve věku 20–64 let (v Evropě 70/100 000 u dětí a 30/100 000 ve věku 20–64 let) jsou schválené možnosti léčby v dětství výrazně omezenější, zejména pro nedostatek informací z dvojité zaslepených randomizovaných studií v dětském věku (Forsgren et al., 2005). Přenesená data do dětského věku nám sice dávají odhad ohledně účinnosti, ale výrazně méně jsou nám schopna říct o tolerabilitě, specifické orgánové toxicitě a zejména vlivu na vývoj, chování a kognici a nedostatek těchto informací se pak podílí na opožděném schválení užití v dětství.

V posledních 5 letech bylo např. do klinické praxe v ČR zavedeno 6 nových antiepileptik. Dvě z nich byla schválena k použití jako orphan drug (tj. lék, určený pro léčbu vzácných nemocí) dvou věkově vázaných epileptických syndromů. Jedná se o rufinamid v indikaci Lennox-Gastautova syndromu a stiripentol v terapii syndromu Dravetové. Ostatní nově zavedená antiepileptika (lakosamid, eslikarbazepin, retigabin, zonisamid) byla na trh uvedena s indikačním omezením

pro dospělý věk a z nich prozatím pouze zonisamid je nyní nově schválen v indikaci přídatné terapie parciálních záchvatů od 6 let věku. Velkou výhodou zonisamidu při jeho zavedení v indikaci v dětství je dostatek informací o jeho dlouholetém použití v zahraničí. Zonisamid byl do klinické praxe zaveden v Japonsku již v roce 1989 a v léčbě parciálních epileptických záchvatů u dospělých je schválen od roku 2000 v USA a od roku 2006 v Evropě. K jeho aktuálnímu zavedení v indikaci terapie parciálních záchvatů od 6 let věku rozhodnou měrou jistě přispěla i dostupnost výsledků dvojité zaslepené randomizované multicentrické studie v dětském věku.

Mechanismus účinku

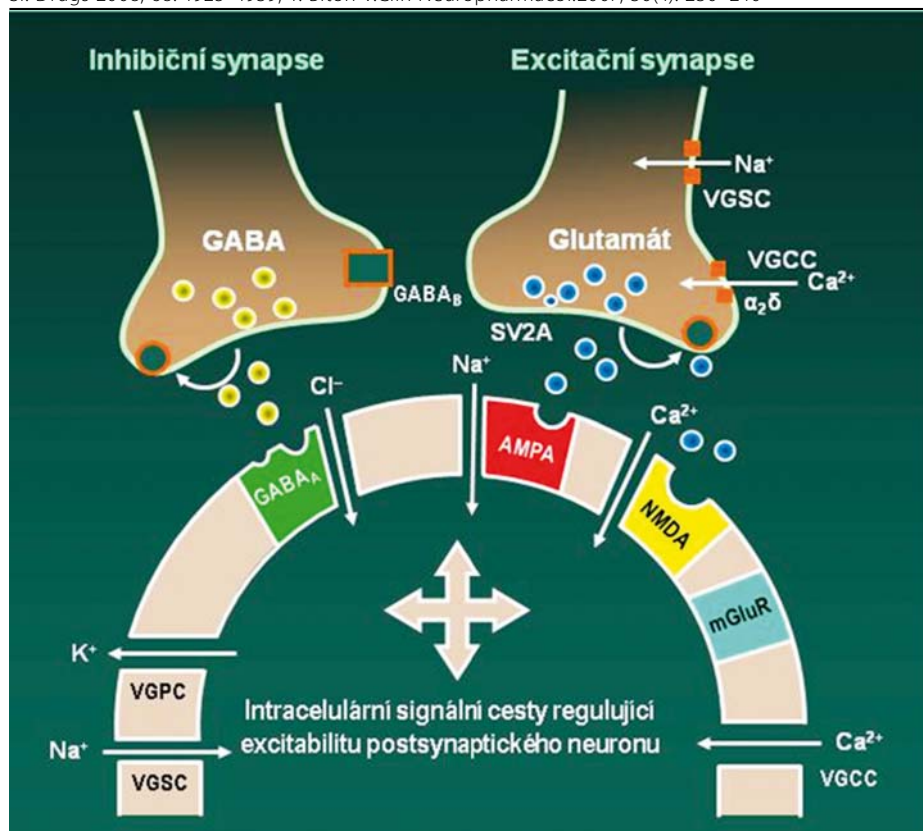
Zonisamid patří mezi takzvaná širokospektrová antiepileptika s mnohočetnými mechanismy účinku. Všechny mechanismy účinku nejsou známe, ale mezi prokázané nebo předpokládané patří následující. V presynaptické oblasti se jedná o zvýšené uvolňování GABA a snížené uvolňování glutamátu. Na synapsích je popsáno snížení GABA transportéru 1 a zvýšení glutamát transportéru 1 vedoucí ve svém důsledku ke zvýšení koncentrace GABA a snížení koncentrace glutamátu v synaptické štěrbině. Na úrovni buněčných membrán jsou popsány mechanismy účinku prodloužení inaktivovaného stavu napětově řízených sodíkových kanálů (podobně jako

karbamazepin, fenytoin, lamotrigin) a napětově řízených kalciových kanálů (podobně jako etosuximid a valproát). Současně má zonisamid účinky, jejichž efekt v ovlivnění epilepsie není zcela jasný. Zvyšuje extracelulární hladiny serotoninu a dopaminu, zvyšuje obrát acetylcholinu, je inhibitorem karboanhydrázy a působí jako zhasič volných radikálů (Schulze-Bonhage, 2010) (obrázek 1).

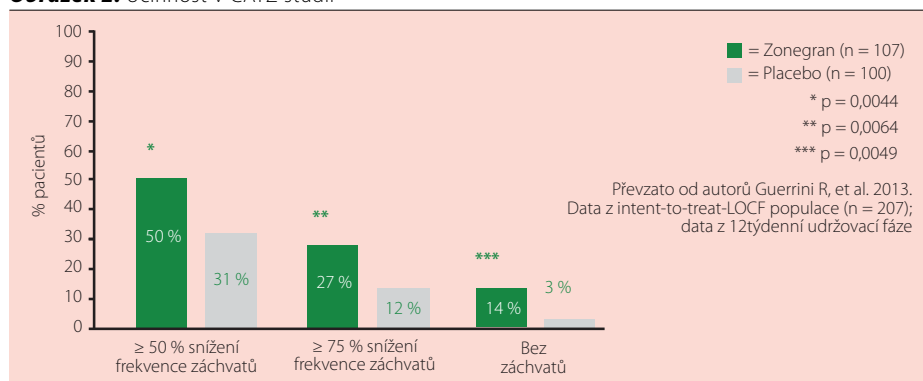
Struktura a farmakologické vlastnosti

Chemicky je zonisamid klasifikován jako sulfonamid se strukturální podobností serotoninu, 1,2-benzisoxazol-3-methanesulfonamid, a je strukturálně odlišný od ostatních dostupných antiepileptik. Je metabolizován játry a ledvinami, glukuronidovou konjugací a n-acetylací, na inaktivní metabolity. Vylučován je ledvinami jako inaktivní metabolit a v 15–30 % v nezměněné formě. U dětí je vyšší renální clearance než u dospělých. Po perorálním podání je téměř kompletně absorbován (> 95 %) a absorpce není ovlivněna příjmem stravy. Maximálních sérových koncentrací je dosaženo v průběhu 2–5 hodin v lačném stavu a 4–6 hodin po požití stravy (Sills et Brodie, 2007). Biologický poločas 50–68 hodin umožňuje podávání v jedné denní dávce s minimálními fluktuacemi plazmatických koncentrací. K ustálení plazmatických hladin dochází za 14 dnů. Zonisamid se ochotně váže

Obrázek 1. Mechanizmy účinku zonisamidu. Adaptováno dle: Johannessen Landmark C & Johannessen Sl. Drugs 2008; 68: 1925–1939; 1. Biton V. Clin Neuropharmacol. 2007; 30(4): 230–240



Obrázek 2. Účinnost v CATZ studii



v erythrocytech. Vazba na bílkoviny je udávána ve 40–60 % a není ovlivňována ostatními antiepileptiky, jako např. fenytoinem, fenobarbitalem nebo karbamazepinem (Leppik, 2004). Zonisamid snadno proniká hematoencefalickou bariérou a dosahuje obdobných koncentrací v plazmě i likvoru. Stejně tak prochází i do mléka kojících. U zonisamidu jsou popisovány minimální lékové interakce. Výrazně neovlivňuje plazmatické koncentrace ostatních antiepileptik, ale může lehce redukovat eliminaci fenytoinu a zvyšovat koncentraci epoxycarbazepinu při terapii karbamazepinem (Odani et al., 1996; Minami et al., 1994). Nejsou popsány vzájemné interakce se sulfonamidy, warfarinem či orálními kontraceptivy. Induktory jaterních enzymů jako fenytoin, fenobarbital a karbamazepin redukuje biologický poločas na 27–38 hodin a o něco

méně redukuje biologický poločas i valproát. V takovýchto kombinacích mohou být podávány vyšší dávky zonisamidu a jeho dávkování je vhodné upravit při vysazení induktorů.

Klinické studie a další praktické zkušenosti v dětském věku

V roce 2013 byly prezentovány výsledky multicentrické, dvojité zaslepené placebem kontrolované studie přidatné léčby zonisamidem u dětských pacientů s parciální epilepsií (Children's Add-on Therapy with Zonisamide (CATZ study) (Guerrini et al., 2013). V této studii bylo randomizováno celkem 207 pacientů a dokončilo ji 93 (86,9 %) ze 107 v zonisamidové a 90 (90,0 %) ze 100 v placebové skupině. Důvody nedokončení studie byly chybění léčebného účinku (zonisamid 5,6 %; placebo 5,0 %), nežádoucí účinky (zonisamide

0,9 %; placebo 3,0 %) a odchýlení od protokolu (zonisamide 2,8 %; placebo 1,0 %). Cílová dávka ve studii byla stanovena na 8 mg/kg/d a u většiny pacientů se použitá dávka zonisamidu pohybovala mezi 5–9 mg/kg/d (92,9 %) a u zbývajících, kromě jednoho pacienta, byla použita dávka vyšší než 9 mg/kg/d. Poměrné zastoupení respondérů (pacientů s minimálně 50 % snížením počtu záchvatů) v udržovacím období studie bylo signifikantně vyšší u pacientů léčených zonisamidem (50 %) v porovnání s placebovou skupinou (31 %). Podobné výsledky byly dosaženy i při hodnocení celé doby studie, tedy v titrační + udržovací fázi, a činily 44 % respondérů v zonisamidové a 18 % v placebové skupině. V udržovací fázi dosáhlo více než 75 % redukce četnosti záchvatů 27 % vs. 12 % a úplné bezzáchvatovosti 14 % vs. 3 % (zonisamid vs. placebo).

Obdobné výsledky byly publikovány v dřívějších, méně rozsáhlých otevřených a retrospektivních studiích s dětskými pacienty a obdobné výsledky účinnosti byly nalezeny i ve dvojité zaslepených randomizovaných studiích dospělých pacientů. Např. v přehledném článku Glausera zpracovávajícím výsledky 20 japonských otevřených studií v dětském věku je počet respondérů u parciálních záchvatů udáván 64 % a u generalizovaných záchvatů 47 % (Glauser et Pellock, 2002). Ve čtyřech dvojité zaslepených randomizovaných multicentrických studiích v souhrnném počtu 850 pacientů ve věku 12–77 let se simplexními nebo komplexními parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace byl počet respondérů udán v rozmezí 28–46 % v závislosti na použité dávce od 100 do 500 mg/d (Schmidt et al., 1993; Faught et al., 2001; Sackellares et al., 2004; Brodie et al., 2005). Obdobné výsledky potvrzují i praktické zkušenosti autorů. V souboru 30 pacientů, z jejichž pracoviště byl počet respondérů v kategorii všech záchvatů 53,6 % po 3 měsících a 43,3 % po roce, v kategorii parciálních záchvatů 45 % resp. 35 % a v kategorii generalizovaných záchvatů 71 % resp. 50 % (Ryzý et Ošlejšková, 2013). Kromě studií ve schválených indikacích zonisamidu v Evropě a USA (tj. monoterapie a přídatná terapie parciálních záchvatů u dospělých a přídatná terapie parciálních záchvatů u dětí od 6 let věku) lze nalézt v literatuře relativně velké množství publikací o použití zonisamidu v dětství v indikacích schválených jen v Asii (např. v léčbě idiopatických generalizovaných epilepsií) a v tzv. "compasionate use" indikacích v USA i Evropě u obtížně léčitelných věkově vázaných syndromů (Landau–Kleffnerův syndrom, Dravetův syndrom, Ohtaharův syndrom,

Westův syndrom a Lennox- Gastautův syndrom) (Yagi 2004; Kluger, Zsoter et Holthausen, 2008; Yamatogi et Ohtahara, 2002; Lotze et Wilfong 2004; Suzuki 2001; You et al, 2008).

Bezpečnost a snášenlivost

Zonisamid je všeobecně považován za dobře tolerovaný a přerušení léčby pro nežádoucí účinky je považováno za neobvyklé. V již zmíněné dvojité zaslepené randomizované CATZ studii byl výskyt popsáných nežádoucích účinků podobný v zonisamidové skupině (55,1 %) ve srovnání s placebem (50,0%). Nejčastějšími nežádoucími účinky čtenějšími než placebo byly snížená chuť k jídlu (6,5 % vs. 4,0%), snížení hmotnosti (4,7 % vs. 3,0%), somnolence (4,7 % vs. 2,0%), zvracení (3,7 % vs. 2,0%) a průjem (3,7 % vs. 1,0%). Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity. Závažné nežádoucí účinky byly popsány u 3,7 % v případě zonisamidu a 2 % u placeba. V případě zonisamidové skupiny se jednalo o jedno úmrtí v průběhu de novo vzniklého epileptického statu a dále výrazná ztráta hmotnosti, snížení hladiny glukózy a dehydratace. V průběhu studie byla medikace pro nežádoucí účinky vysazena u 1 pacienta (0,9%) se zonisamidem a 3 (3,0%) pacientů s placebem. V průběhu studie nebyly shledány klinicky signifikantní laboratorní změny v souvislosti s léčbou. Hladiny bikarbonátů byly nižší v zonisamidové skupině, ale metabolická acidóza nebyla popsána u žádného z pacientů.

V otevřených studiích zabývajících se bezpečností a snášenlivostí zonisamidu bylo dosaženo následujících výsledků. Lee ve skupině 163 dětí s intraktabilní epilepsií sledovaných s terapií zonisamidem po více než 6 měsících s průměrnou dávkou 8,2 mg/kg/d popsal nežádoucí účinky u 9,2%. Jednalo se zejména o somnolenci, únavu a nechutenství, které byly přechodné a v souladu s ostatními literárními údaji vymizely v průběhu prvních týdnů léčby. Jeden z pacientů měl akutní pankreatitidu, upravující se po změně léčby (Lee et al., 2010). Shinnar u 109 dětí s průměrnou dávkou 8,5 mg/kg/d popisuje nežádoucí účinky u 53 % pacientů. U 6,4% byla léčba ukončena pro nežádoucí účinky pravděpodobně vázané na léčbu. U 3 pacientů byly popsány závažné nežádoucí účinky (pankreatitida, snížené pocení a vertigo) (Shinnar, Pellock et Conry, 2009). Paul popisuje 93 pacientů s ketogenní dietou a zonisamidem nebo topiramátem v terapii. U 15 % byla nalezena okultní hematurie a u 6 urolitiáza. Tři z těchto pacientů byli léčeni ketogenní dietou a zonisamidem. Všech 6 pacientů s urolitiázou mělo nejméně 3 z následujících 5 rizikových faktorů – metabolickou acidózu, zvýšenou koncentraci

moči, acidózu moči, hyperkalciurii nebo hypocit-raturii. Jako prevence je v těchto rizikových případech doporučováno zahájení ketogenní diety bez iničiálního hladovění, profylaxe citrátem sodným a důsledné laboratorní kontroly (Paul et al., 2010).

U malého množství pacientů byla literárně popsána oligohydryza s hypertermií. Ve většině případů se jednalo o děti typicky v průběhu horkých letních měsíců. Ačkoliv mechanismus vzniku se zonisamidem asociované oligohydryzy nebo hypertermie není znám, v průběhu prvních 3 roků používání zonisamidu v USA bylo popsáno 13 případů a incidence je předpokládána 1 na 4 590 pacient-roky. V Japonsku byly všechny popsané případy u dětí a incidence je udávána 1 na 10 000 pacient-roků v období 11 let marketingu. Preventivní sledování dostatečné hydratace a teploty toto riziko výrazně snižuje (Low et al., 2004).

Kazuisticky jsou při delším podávání popsány i nežádoucí kognitivní účinky, ale jejich výskyt a souvislost nebyla zatím prokázána žádnou studií v dětském věku (Jiff et Aldenkamp, 2013). Podobně byly ve studiích s přídatnou terapií popisovány pocity lehké hlavy/závratě v 5–24% případů, ale vyskytovaly se méně než v 5 % případů ve studiích s monoterapií (Glauser et Pellock, 2002). V otevřené pokračovací studii navazující na dvojité zaslepenou randomizovanou studii nebyly nalezeny signifikantní změny růstu ani vývoje (Rosati et al., 2013).

Na pracovišti autorů byly ve sledovaném souboru nežádoucí účinky zaznamenány u 3 (tj. 10%) pacientů a jednalo se o zvýšenou spavost v závislosti na rychlosti titrace, zvýšení hmotnosti při současně redukci topiramátu a zvracení s nutností vysazení medikace. Léčbu před 1 rokem trvání ukončilo 6 pacientů (20%). Důvody ukončení terapie byly následující: 1 × zvracení, 2 × zhoršení záchvatů a 3 × neúčinnost. U žádného z pacientů nebyly nalezeny klinicky signifikantní laboratorní změny ani známky hypertermie či oligohydryzy a nebyl zaznamenán nový kognitivní deficit.

Dávkování

U pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších je nutné zonisamid přidat ke stávající terapii. Dávka by se měla titrovat na základě klinického účinku. Zonisamid je určen k perorálnímu podávání a je doporučeno dávkování 1 × denně. Iničiální dávka je 1 mg/kg/d a doporučená titrace je v krocích po 1 mg/kg. U pacientů s induktory CYP3A4, jako jsou např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, je doporučena titrace v krocích po 1 týdnu u ostatních AED po 2 týdnech. Titrace je doporučována do dávky 6–8 mg/kg/d u pacientů s hmotností menší než 55 kg a u pacientů s hmotností větší

je doporučena dávka 300–500 mg/d. Vzhledem k možnému riziku nefrolitiázy a oligohydryzy při léčbě zonisamidem je vhodné pacienta upozornit na nutnost dostatečného příjmu tekutin a sledování tělesné teploty zejména v prostředí s vyšší teplotou, u dětí zejména v létě.

Závěr

Zonisamid patří mezi nová antiepileptika s nepochybným terapeutickým potenciálem. Jeho hlavními přednostmi jsou dostatečné ověření v běžné klinické praxi, kombinovaný mechanismus účinku, příznivý bezpečnostní profil a absence klinicky významných interakcí s ostatními antiepileptiky. V ČR je registrován v indikaci přídatné terapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších a v indikaci monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní, u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií.

Literatura

1. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46(1): 31–41.
2. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE. Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57(10): 1774–1779.
3. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245–253.
4. Glauser TA, Pellock JM. Zonisamide in pediatric epilepsy: review of the Japanese experience. *J Child Neurol* 2002; 17(2): 87–96.
5. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(8): 1473–1480.
6. Jiff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 707–718.
7. Kluger G, Zsoter A, Holthausen H. Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12 (1): 19–23.
8. Lee YJ, Kang HC, Seo JH, Lee JS, Kim HD. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain Dev* 2010; 32(3): 208–212.
9. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action and pharmacokinetics. *Seizure* 2004; 13 (Suppl 1): S5–9.
10. Lotze TE, Wilfong AA. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology* 2004; 62 (2): 296–8.
11. Low PA, James S, Peschel T, Leong R, Rothstein A. Zonisamide and associated oligohydrosis and hyperthermia. *Epilepsy Res* 2004; 62 (1): 27–34.
12. Minami T, Ieiri I, Ohtsubo K, Hirakawa Y, Ueda K, Higuchi S, Aoyama T. Influence of additional therapy with zonisamide (Excegran) on protein binding and metabolism of carbamazepine. *Epilepsia* 1994; 35 (5): 1023–5.
13. Odani A, Hashimoto Y, Takayanagi K, Otsuki Y, Koue T, Takano M, Yasuhara M, Hattori H, Furusho K, Inui K. Population pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy: analysis with a dose-dependent clearance model. *Biol Pharm Bull* 1996; 19 (3): 444–8.

- 13.** Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, Thiele EA. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res* 2010; 90(1–2): 151–156.
- 14.** Rosati A., Bagul M., Giorgi L., Bradshaw K., Guerrini R. Impact of long-term treatment with adjunctive once-daily zonisamide on measures of growth and development in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl.3): 173.
- 15.** Ryzí M., Ošlejšková H. Zonisamid – použití v dětství a adolescenci. *Neurol.praxi*; 14(Suppl.A): A13.
- 16.** Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(6): 610–617.
- 17.** Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007; 48(3): 435–441.
- 18.** Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13(1): 3–9.
- 19.** Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, Egli M, Bauer G, Stenzel E, Blankenhorn V. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15(1): 67–73.
- 20.** Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(1): 115–126.
- 21.** Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23(7): 658–661.
- 22.** Yagi K. Overview of Japanese experience-controlled and uncontrolled trials. *Seizure* 2004; 13(Suppl1): S11–15.
- 23.** Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24(1): 13–23.
- 24.** You SJ, Kang HC, Kim HD, Lee HS, Ko TS. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox–Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008; 30(4): 287–290.

Článek doručen redakci: 28. 11. 2013

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2014

MUDr. Michal Ryzí

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
Černopolní 9, 613 00 Brno 13
mryzi@fnbrno.cz

