

Ervaringen met cenobamaat, twee jaar na introductie in Nederland

Cenobamaat is een anti-aanvalsmiddeel dat sinds april 2022 beschikbaar is voor patiënten in Nederland met een medicatieresistente focale epilepsie. Een medicijn met de ambitieuze merknaam Ontozry (met een beetje fantasie te vertalen naar 'on to zero seizures'). Maakt het zijn imago waar? In deze bijdrage een uiteenzetting van de recente literatuur en ervaringen binnen de tertiaire setting van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland.

Achtergrond

Een medicijn heeft een duale werking, als gevolg van:

1. blokkade van spanningsafhankelijke natriumkanalen middels het versnellen van de kanaal-inactivatie en minder 'lekkage' van natrium na repolarisatie;
2. een positieve, allosterische modulatie van GABA-A-receptoren (allosterisch betekent dat het medicijn de affiniteit verhoogt door een aanpassing van de receptor buiten de actieve plaats om).

In deze bijdrage worden de maatregelen ten aanzien van het gebruik van co-medicatie besproken. Voor een volledig overzicht van voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en uitzonderingen wordt verwezen naar de informatie van de European Medicine Agency (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_en.pdf).

Voor meer informatie over de kenmerken en de internationaal uitgevoerde trials in aanloop naar de registratie verwijs ik naar het artikel wat in 2022 verscheen in dit tijdschrift 'Cenobamaat: nieuwkomer binnen de anti-aanvalsmedicatie' (Gefferie et al., 2022).

Methoden

Onder de neurologen van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) is een vragenlijst verspreid om de ervaringen binnen een tertiair centrum te verzamelen. Vanwege de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) is het niet mogelijk om een compleet en gedetailleerd cohort te verzamelen en te analyseren van patiënten wiens gegevens zijn opgenomen in het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). Additioneel is literatuur verkregen via Pubmed, met de zoekterm 'cenobamate'.

Ervaringen tot nu toe

Na ervaring te hebben opgedaan in een selecte groep epilepsiepatiënten, neemt de populariteit van cenobamaat toe,

en daarmee de frequentie van voorschrijven. Momenteel wordt dit medicijn in intercollegiaal overleg van de neurologen van SEIN laagdrempelig benoemd als optie voor patiënten met een medicatieresistente focale epilepsie. Zoals bekend is er sprake van medicatieresistente epilepsie als twee adequaat gedoseerde medicijnen niet tot aanvalsccontrole hebben geleid.

De ervaring binnen SEIN is dat de verworven aanvalsccontrole dankzij cenobamaat vaak verbeterd (bij ca. 50% van de patiënten) en in sommige gevallen worden patiënten zelfs aanvalsvrij. Dit is indrukwekkend, want het gaat om een patiëntencategorie met een medicatiegeschiedenis van meer dan vijf middelen. Bij andere patiënten verdwijnen tonisch-clonische aanvallen en persisteren alleen de focale aanvallen. Ook zijn er meldingen van een afname van de intensiteit van de aanvallen. Er zijn meerdere gevallen in de eigen praktijk en literatuur waarbij een dosering van 100-150mg cenobamaat per dag volstaat (Novitskaya et al., 2024). Uiteraard is er ook een groep patiënten waarbij het medicijn niet aanslaat.

Real world data

Voor *real world* data verwijs ik naar enkele studies met patiënten die representatief zijn voor de patiëntenpopulatie bij epilepsie-expertisecentra. Dit zijn patiënten met een voorgeschiedenis van meer dan zes soorten anti-aanvalsmedicatie, huidige polyfarmacie en in sommige gevallen aangevuld met implantatie van een Nervus Vagus Stimulator en/of epilepsiechirurgie. In een cohort van 57 patiënten werd een aanvalsreductie van minimaal 50% bereikt bij 40 van de 57 patiënten, en raakten drie patiënten zelfs geheel aanvalsvrij (Peña-Ceballos et al., 2023). In een vergelijkbaar cohort werd 50% aanvalsreductie van focale aanvallen gezien bij iets meer dan de helft van de patiënten, en bij 66% een relevante afname van tonisch-clonische aanvallen (Beltrán-Corbellini et al., 2023). Data van rele-

vante *randomised controlled trials* zijn in 2022 reeds uitgebreid beschreven in dit tijdschrift (Gefferie et al, 2022). De *follow-up* na 24 maanden van patiënten die deelnemen aan de open-label extensie fase van één van deze trials toont aan dat de verworven aanvalscntrole aanhoudt bij 70-86% van de patiënten, zelfs na afbouw van co-medicatie (Aboumatar et al., 2024).

Adviezen voor co-medicatie

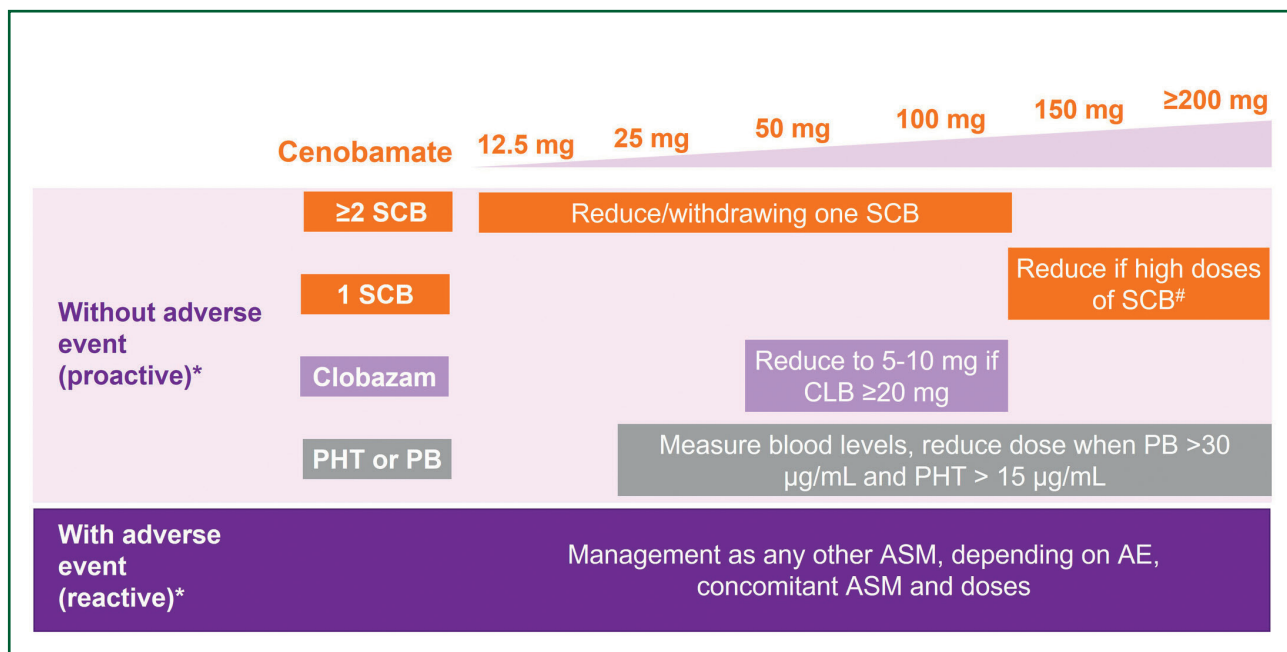
De spiegel van cenobamaat lijkt niet beïnvloed te worden door co-medicatie. Daarentegen beïnvloedt cenobamaat het metabolisme van andere medicatie door CYP3A4, CYP2B (verlaagde blootstelling), CYP2C19 (verhoogde blootstelling) en OAT3 transporters (verhoogde blootstelling). Dit kan leiden tot afwijkende spiegels van co-medicatie en/of klinische bijwerkingen. In de praktijk worden de meeste bijwerkingen ervaren door patiënten die reeds een (hoog gedoseerde) natriumkanaalblokker en/of benzodiazepinen gebruiken. Fenytoïne, fenobarbital en clobazam als co-medicatie verdienen extra aandacht, waarvoor spiegelbepalingen voor en tijdens titratie worden geadviseerd. Bijwerkingen treden vaak al op bij de eerste stappen van het titratieschema. Vanwege deze bijwerkingen zal rond opbouw van cenobamaat deze co-medicatie afgebouwd moeten worden. Uitsluitend langzamer titreren van cenobamaat lijkt onvoldoende effectief te zijn. Adviezen over hoe om te gaan met bijwerkingen en co-medicatie worden samengevat in een recent gepubliceerd consensus artikel van Carreno et al. (2024) (figuur 1). Variaties hierop zijn

in 2022 gepubliceerd (Smith et al., 2022, Villani et al., 2022).

Afbouw van een deel van de co-medicatie is goed mogelijk voor de meeste patiënten bij wie cenobamaat bijdraagt in de aanvalscntrole. Het doel is polyfarmacie zoveel mogelijk te beperken. Voor meerdere patiënten binnen Nederland wordt het zelfs *off-label* als monotherapie voorgeschreven, iets wat in de Verenigde Staten reeds in de richtlijn genoemd wordt. Als aanvallen toenemen na afbouw van co-medicatie kan cenobamaat verder opgehoogd worden in dosering, vandaar het advies niet direct naar de hoogste dosering van 400mg op te titreren.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (meestal passagère van aard), vermoeidheid (tot somnolentie aan toe) en verschijnselen als duizeligheid, dubbelzien en ataxie. Deze symptomen zijn meestal te verhelpen door co-medicatie af te bouwen, zoals bij cerebellaire verschijnselen natriumkanaalblokkers en bij vermoeidheid/somnolentie benzodiazepinen. Indien verlagen van de dosering van benzodiazepinen onvoldoende verlichting brengt bij vermoeidheidsklachten/somnolentie, of niet goed mogelijk lijkt, kan het ook helpen om de dosering van co-medicatie zoals levetiracetam/brivaracetam en anders topiramaat of valproïnezuur te verlagen. Darmklachten zoals obstipatie worden ook gemeld. Een subanalyse van de grotere clinical trials tot zeven jaar *follow-up*



Figuur 1: Samenvatting van aanbevelingen ten aanzien van co-medicatie voor en tijdens titratie van cenobamaat. # carbamazepine >800mg/dag, oxcarbazepine >900mg/dag, lacosamide >300mg/dag en lamotrigine >300mg/dag (figuur overgenomen uit Carreno et al. 2024).

*individueel te bepalen want afhankelijk van type co-medicatie, doseringen, spiegels, aanvalstype, frequentie en impact van de aanvallen. [AE: adverse events; ASM: anti-aanvalsmedicatie, CLB: clobazam, PB: fenobarbital, PHT: fenytoïne, SCB(s): natriumkanaalblokker(s)].

beschrijven lage percentages van cognitieve stoornissen en psychiatrische klachten, waarbij er geen verschil lijkt te zijn met placebo (Krauss et al., 2024). Door de neurologen bij SEIN worden stemmingsstoornissen wel met enige regelmaat benoemd, met name somberheid komt voor, psychotische ontregelingen zijn binnen SEIN nog niet waargenomen. Stoppen met cenobamaat lijkt dan de enige remedie, wat in sommige gevallen een lastige keuze is als patiënten wel aanvalsvrij zijn geworden. Wat meer zeldzame bijwerkingen die bij collega's gemeld zijn: een derdegraads nystagmus, huidafwijkingen, natte wonden, vieze smaak in de mond en een patiënt met een continue droge mond.

Cenobamaat staken

Eén op de tien patiënten stopt met het gebruik van cenobamaat, vanwege onacceptabele bijwerkingen (43%) en/of het uitblijven van enig positief effect bij een dosis van 200mg per dag (39%) (Makridis et al., 2023). Binnen SEIN lijkt het percentage patiënten dat stopt hoger te liggen: ongeveer drie op de tien patiënten. Afbouw van cenobamaat kan met 50mg per week.

Plaatsbepaling

In de richtlijn epilepsie (<https://www.neurologie.nl/richtlijn/epilepsie/>) wordt cenobamaat als adjuvante behandeling genoemd en zowel neurologen in de tweede als derde lijn zijn bevoegd om het voor te schrijven. Maar het middel wordt momenteel overwegend in de derdelijns centra voorgeschreven. In de praktijk wordt cenobamaat nu nog niet als het derde middel in rij gezien, tenzij de epilepsie als zeer hardnekkig ingeschaald wordt, bijvoorbeeld bij focale epilepsie door een structurele laesie. Redenen waarom cenobamaat nog niet zo hoog in de ranglijst staat zijn waarschijnlijk de relatieve onbekendheid vergeleken met medicijnen die al langer beschikbaar zijn en zorgen over interacties met co-medicatie. De interacties met co-medicatie leiden ertoe dat patiënten door de toegenomen totale hoeveelheid medicatie vaker wel dan niet bijwerkingen ervaren tijdens het instellen van de medicatie. Deze bijwerkingen variëren qua ernst en dragen er aan bij dat de begeleiding van de patiënt tijdens het instellen op cenobamaat veel tijd van de zorgverlener vraagt.

Gelet op de positieve ervaringen qua aanvalscntrole in patiëntgroepen met een uitgebreide medicatiehistorie, is het de verwachting dat het middel voor patiënten met een

minder lastig behandelbare vorm van focale epilepsie ook effectief kan zijn. Bij minder co-medicatie treden er waarschijnlijk ook minder bijwerkingen op. Uiteraard moet uit vergelijkend onderzoek nog blijken of cenobamaat beter is in aanvalscntrole dan andere anti-aanvalsmedicijnen, die in generieke vorm beschikbaar zijn en minder kostbaar zijn. Een studie vergeleek de kostenbesparingen binnen een levensduur en QALY (*quality-adjusted life-year*) bij gebruik van cenobamaat met brivaracetam, eslicarbazepine, lacosamide en perampanel bij patiënten geregistreerd bij de NHS (*UK National Health Service*). Cenobamaat gaf een afname van zorgkosten en toename van QALY vergeleken met de andere anti-aanvalsmedicijnen (Laskier et al., 2023).

Cenobamaat in specifieke populaties

Vanwege het relatief hoge percentage medicatieresistente epilepsie bij patiënten met een verstandelijke beperking en focale epilepsie zou cenobamaat ook voor deze patiënten overwogen moeten worden. Kleine retrospectieve studies beschrijven een toegevoegde waarde vergelijkbaar met patiënten zonder verstandelijke beperking (Connor et al., 2022; Friedo et al., 2023). Helaas is dit een extra kwetsbare groep qua bijwerkingen (inclusief gedragsontregelingen) en de interpretatie hiervan kan ingewikkeld zijn, waardoor de motivatie om het een kans te geven lager lijkt te zijn. Momenteel wordt gewerkt aan een studieopzet om dit nader te onderzoeken binnen de epilepsiecentra in Nederland.

Voor patiënten met aanhoudende epileptische aanvallen na een doorgemaakte auto-immunencefalitis is anti-aanvalsmedicatie met een natriumkanaalblokkerende werking de behandeling van voorkeur en cenobamaat valt binnen deze categorie. In een kleine studie met acht patiënten met een anti-GAD65 geassocieerde focale epilepsie leek cenobamaat zeer effectief, met een toegevoegd effect van clobazam (Serrano-Castro et al., 2023).

Randomized controlled trials gericht op cenobamaat voor de pediatrie populatie worden nu uitgevoerd in de Verenigde Staten, maar zijn niet afgerond. Er zijn enkele casus beschreven bij tieners waar de benodigde onderhoudsdosering lager is dan bij volwassenen (Makridis et al., 2023). Hetzelfde geldt voor patiënten met een genetisch gegeneraliseerde epilepsie of een ongeclassificeerde epilepsie; de studies hiernaar zijn nog gaande. Wel is er

enige praktijkervaring binnen en buiten SEIN: ook patiënten met deze vormen van epilepsie lijken er baat bij te hebben (Agashe et al., 2023).

Praktische aanbevelingen

Cenobamaat kan leiden tot een significante aanvalsreductie voor patiënten met een medicatieresistente focale epilepsie. Voorlichting over mogelijke bijwerkingen (passend bij de door de patiënt gebruikte co-medicatie) en regelmatig contact tijdens titratie zijn belangrijk om adherentie te bevorderen. In figuur zijn algemene adviezen voor het aanpassen van co-medicatie weergegeven.

Overige praktische aanbevelingen zijn:

- Inname van cenobamaat voor het slapen gaan beperkt somnolentie als bijwerking.
- Titreer in stappen van twee weken tot 200mg per dag (of lager als aanvalsvrijheid eerder bereikt wordt) en bouw vervolgens co-medicatie (deels) af. Een eventuele toename van aanvallen kan dan behandeld worden met het verder opheffen van cenobamaat.
- Bepalingen van spiegels voor en tijdens opbouw zijn met name nuttig voor fenytoïne, fenobarbital en desmethyl-clobazam om een stijging van de spiegel tijdig te kunnen herkennen.
- Start cenobamaat bij voorkeur niet bij patiënten die parallel in een traject voor epilepsiechirurgie geanalyseerd worden. De lange halfwaardetijd compliceert aanvalsprovocatie.
- Cenobamaat wordt niet in alle doseringen vergoed door de zorgverzekeraar. Wijs patiënten op de mogelijkheid gebruik te maken van de terugbetalingsregeling; <https://www.terugbetaalregeling.nl/>.

Referenties

- Aboumatar S, Ferrari L, Stern S et al. (2024) Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: Post-hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsy Res.* doi: 10.1016/j.epilepsy-res.2024.107306.
- Agashe S, Worrell G, Britton J et al. (2023), Cenobamate in Generalized Epilepsy and Combined Generalized and Focal Epilepsy. *Neurol Clin Pract.* doi: 10.1212/CPJ.0000000000200133.
- Beltrán-Corbellini Á, Romeral-Jiménez M, Mayo P et al (2023) Cenobamate in patients with highly refractory focal epilepsy: A retrospective real-world study. *Seizure.* doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.026.
- Carreno N, Gil-Nagel A, Serratosa JM et al. (2024) Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug resistant focal seizures. *Epilepsia open.*
- Connor GS, Williamson A. (2022) Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate for focal seizures in adults

- with developmental disability treated in clinical practice. *Epilepsy Behav Rep.* doi: 10.1016/j.ebr.2022. 100533
- Friedo AL, Greshake B, Makridis KL et al. (2023) Cenobamate significantly improves seizure control in intellectually disabled patients with drug-resistant epilepsy and allows drug load reduction. *Front Neurol.* doi: 10.3389/fneur.2023.1209487.
- Gefferie S, Thijs R, Visser G, van Thuijl H. (2022). Cenobamaat: nieuwkomer binnen de anti-aanvalsmedicatie. *Epilepsie, Periodiek Voor Professionals*, 21(1), 6–9. <https://doi.org/10.54160/epilepsie.11760>
- Krauss GL, Chung SS, Ferrari L et al. (2024) Cognitive and psychiatric adverse events during adjunctive cenobamate treatment in phase 2 and phase 3 clinical studies. *Epilepsy Behav.*:109605. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109605.
- Laskier V, Agyei-Kyeremateng KK, Eddy AE et al. (2023) Cost-effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* doi: 10.1111/epi.17506.
- Makridis KL, Kaindl AM. (2023) Real-world experience with cenobamate: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* doi: 10.1016/j.seizure.2023.09.006.
- Novitskaya Y, Schütz E, Metternich B et al. (2024) Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: A prospective observational study. *Epilepsia.* doi: 10.1111/epi.17874.
- Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, et al. (2023) Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A “real-world” retrospective study. *Epilepsia.* doi: 10.1111/epi.17549.
- Serrano-Castro PJ, Rodríguez-Uranga JJ, Cabezudo-García P et al. (2023), Cenobamate and Clobazam Combination as Personalized Medicine in Autoimmune-Associated Epilepsy With Anti-Gad65 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 22;10(6):e200151. doi: 10.1212/NXI.0000000000200151.
- Smith MC, Klein P, Krauss GL et al (2022). Dose adjustment of concomitant antiseizure medications during cenobamate treatment: expert opinion consensus recommendations. *Neurol Ther.* 11(4):1705-1720. doi: 10.1007/s40120-022-00400-5.
- Villani F, Cianci V, Bonaventura C et al. (2022) Use of cenobamate for the treatment of focal epilepsy: an Italian expert opinion paper. *Expert Rev Neurother*; 22(11-12):935-940. doi:

Disclaimer

De auteur heeft vergoedingen ontvangen voor deelname aan de adviesraad van, en het spreken bij een webinar gesponsord door Angelini Pharma. Deze bedragen zijn gestort op een rekening van de werkgever. Een deel van de referenties gebruikt voor dit artikel betreft door Angelini Pharma gesponsord onderzoek.



De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen?

Word dan lid van de Liga

En profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!



Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl

Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.

Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.