



FN MOTOL



2. LF UK



KLINIKA DĚTSKÉ
NEUROLOGIE

Aktuality v léčbě syndromu Dravetové

Podpořeno Desitin Pharma, spol. s r.o.

MUDr. Katalin Štěrbová

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM

International consensus on diagnosis and management of **Dravet syndrome**.

Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmschurst J, Sullivan J.

Epilepsia. 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12.

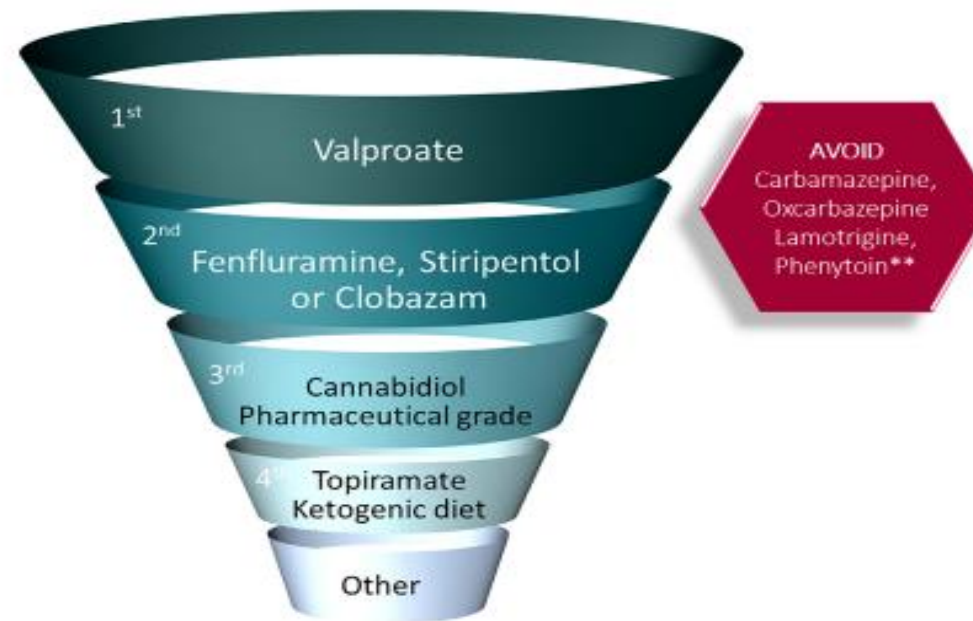


FIGURE 2 Therapeutic algorithm for maintenance therapies for management of seizures in Dravet syndrome. There was consensus for use of valproic acid as first-line therapy, and for use of clobazam, fenfluramine, or stiripentol as first- or second-line therapy. There was also consensus for contraindicated medications. **Phenytoin may be helpful for status epilepticus. "Other" includes vagal nerve stimulation, levetiracetam, zonisamide, bromides, clonazepam, and ethosuximide (for absences)

Stiripentol



- stiripentol byl schválen pro Evropskou unii v roce 2007
 - naše zkušenosti od r. 2008
- stiripentol přidáný k valproátu a klobazamu významně snížil počet protrahovaných záchvatů a epileptických statů
- v souboru 131 pacientů **mladších 2 let**, kdy kromě statisticky významného snížení frekvence tonicko-klonických záchvatů delších 5 minut došlo také k vymizení epileptického statu (trvání >30minut) v 55% případů
- efekt léčby stiripentolem přetrvává **do dospělosti**, zejména pokud byla léčba kombinací valproát+klobazam+stiripentol zahájena již v dětském věku

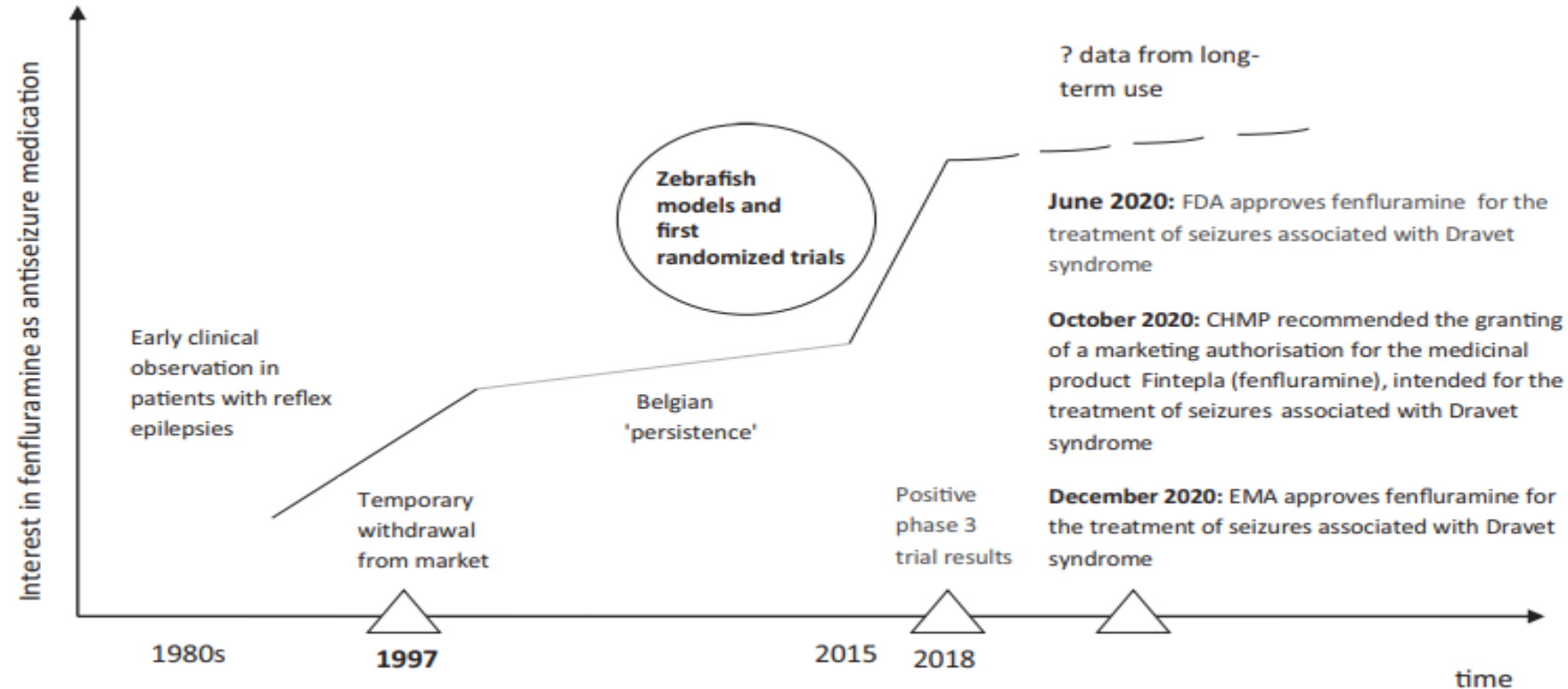
- mechanismus účinku
 - pozitivní alosterický modulátor GABA-A receptorů, ale na jiném místě než benzodiazepíny
 - zvyšuje plasmatickou koncentraci klobazamu i norklobazamu cestou inhibice CYP enzymů
 - blokuje napětově řízené sodíkové a kalciové kanály
 - inhibuje laktát dehydrogenázu → snížení produkci ATP → otevření ATP sensitivních draslíkových kanálů → neuronální hyperpolarizace

Stiripentol



- startovací dávka: 20mg/kg/den
- maximum 50mg/kg/den
- navyšování by mělo proběhnout po týdnech
- u adolescentů a dospělých obvykle stačí 20-25mg/kg/den (max 3000mg/den)
- podává se 2 až 3x denně, měl by se podávat s jídlem, ale nikoliv s mléčnými výrobky či džusy
- nejčastějšími nežádoucími účinky:
 - somnolence
 - pokles apetitu
 - leukopenie
- stiripentol zvyšuje plasmatickou hladinu klobazamu i valporátu a proto může být nutné snížení jejich dávek.

Fenfluramin



Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial



Joseph Sullivan¹ | Lieven Lagae² | J. Helen Cross³ | Orrin Devinsky⁴ |
Renzo Guerrini⁵ | Kelly G. Knupp⁶ | Linda Laux⁷ | Marina Nikanorova⁸ |
Tilman Polster⁹ | Dinesh Talwar¹⁰ | Berten Ceulemans¹¹ | Rima Nabbout¹² |
Gail M. Farfel¹³ | Bradley S. Galer¹³ | Arnold R. Gammaitoni¹³ |
Michael Lock¹⁴ | Anupam Agarwal¹³ | Ingrid E. Scheffer¹⁵ | on behalf of the
FAiRE DS Study Group

2023

Outcome	Fenfluramine .7 mg/kg/day, n = 48	Fenfluramine .2 mg/kg/day, n = 46	Placebo, n = 48
Primary and key secondary endpoints ^a			
Change in convulsive seizure frequency per 28 days			
Estimate of % difference from placebo (95% CI) ^b	−64.8 (−51.8 to −74.2)	−49.9 (−31.3 to −63.4)	
<i>p</i>	<.0001	<.0001	
Responder analysis: ≥50% reduction in MCSF			
<i>n</i> (%)	35 (72.9%)	21 (45.7%)	3 (6.3%)
<i>p</i>	<.0001	.0001	
Longest seizure-free interval, days			
Mean ± SD	43.0 ± 33.6	24.0 ± 19.9	13.3 ± 10.9
Median (range)	30 (2–104)	18.5 (2–100)	10 (2–65)
Estimate of median treatment difference (95% CI)	23.5 (9 to 38)	7.5 (4 to 11)	
<i>p</i>	<.0001	.0002	

Fenfluramin



- Startovací dávka je 0,2mg/kg/den
 - se stiripentolem max. 0,4mg/kg/den, max. 17mg/den
 - bez stiripentolu max. 0,7mg/kg/den, max. 26mg/den
- Nežádoucí účinky
 - snížení chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti
 - somnolence
 - podrážděnost
 - serotoninový syndrom
 - valvulopatie (stopová mitrální či aortální regurgitace)
 - plicní hypertenze
- Povinná echokardiografická kontrola á ½ roku

Kanabidiol



- vysoce purifikovaný lékařský kanabidiol
- mechanismus účinku:
 - moduluje intracelulární kalcium
 - inhibuje vychytávání adenosinu
- v proběhlých studiích na farmakoresistentní skupině pacientů byla redukce záchvatů výraznější u pacientů léčených současně i klobazamem, proto vzniklo indikační omezení.
- kanabidiol zlepšil celkový stav pacientů (hodnocený pomocí Caregiver Global Impression of Change) a zvýšil počet bezzáchvatových dnů.
- Startovací dávka je 5mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 10mg/kg/den, maximum 20mg/kg/den, navyšování o 5mg/kg/den by mělo proběhnout vždy po 1 týdnu.
- Nežádoucími účinky: somnolence, únava, průjem a pokles apetitu.
- Je nutné sledovat hladinu klobazamu a jeho metabolitu a případně snížit dávku.



Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

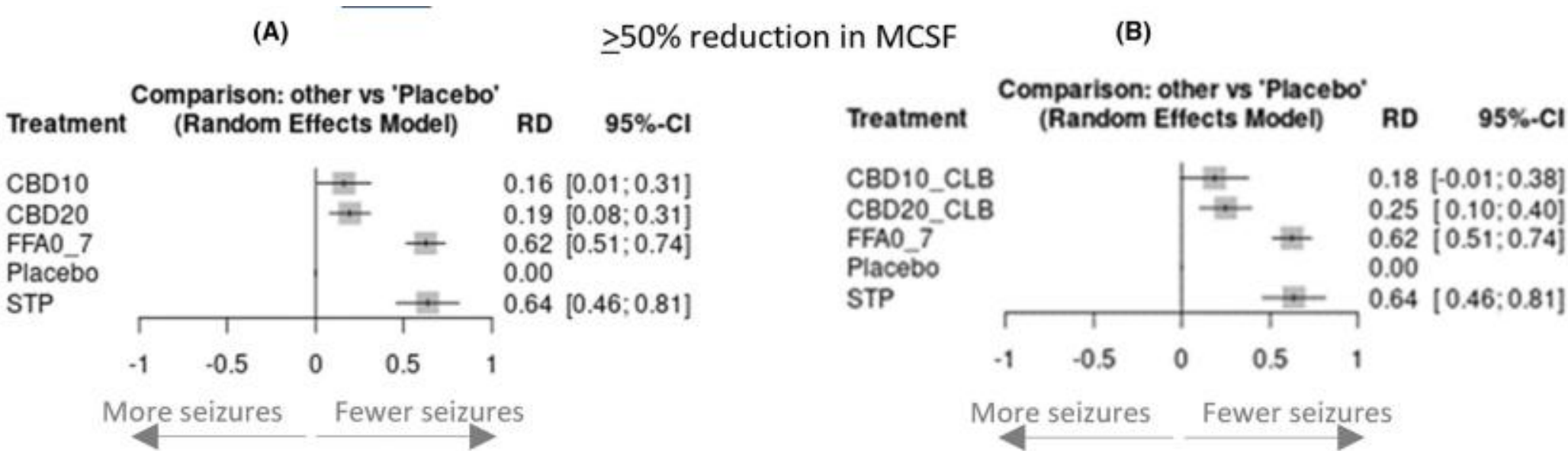
Renzo Guerrini ^{1 2}, Catherine Chiron ^{3 4}, Delphine Vandame ⁵, Warren Linley ⁶, Toby Toward ⁷

- Meta-analýza předchozích randomizovaných kontrolovaných studií
 - stiripentol 50mg/kg/den
 - fenfluramine 0.7mg/kg/den
 - kanabidiol 10 nebo 20mg/kg/den +/- klobazam



Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

Renzo Guerrini ^{1 2}, Catherine Chiron ^{3 4}, Delphine Vandame ⁵, Warren Linley ⁶, Toby Toward ⁷



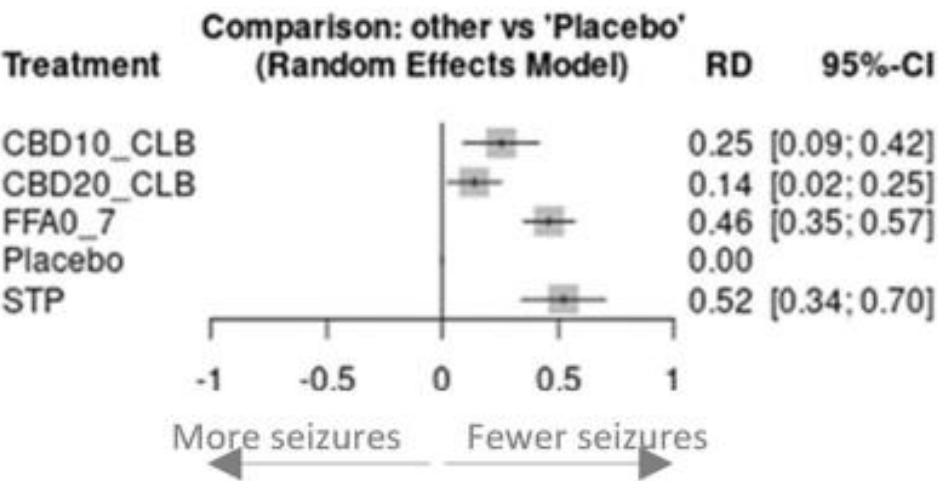
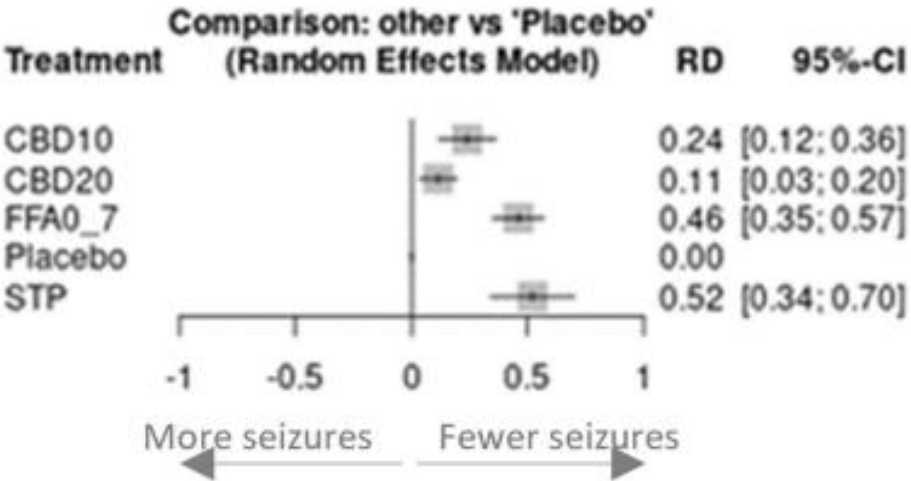
MCSF =motor convulsive seizure frequency



Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

Renzo Guerrini ^{1 2}, Catherine Chiron ^{3 4}, Delphine Vandame ⁵, Warren Linley ⁶, Toby Toward ⁷

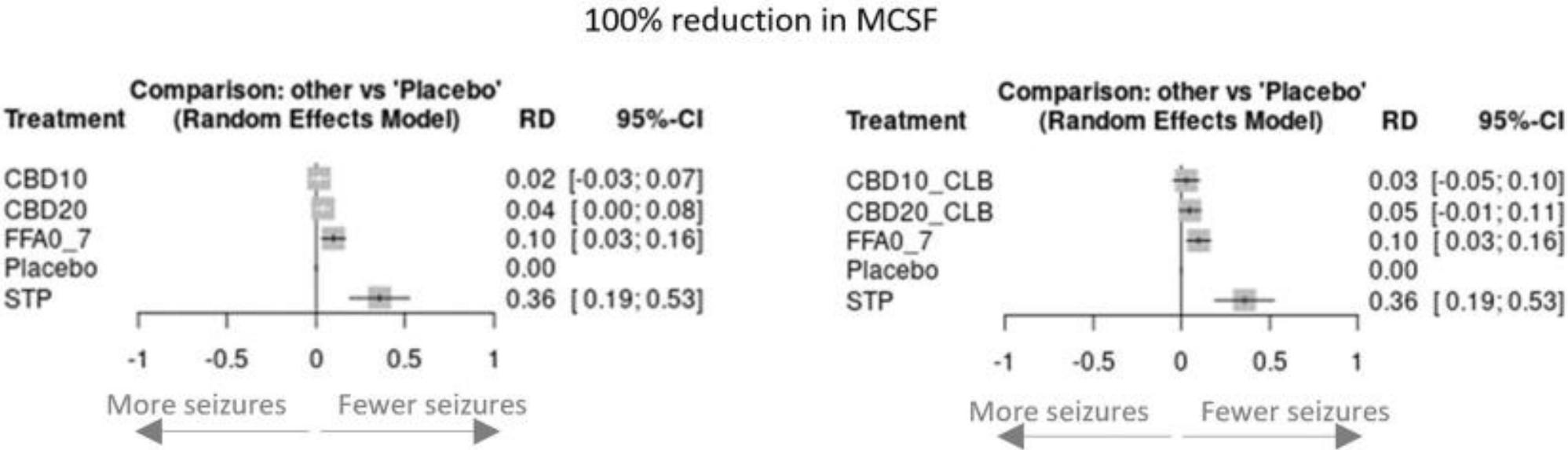
≥75% reduction in MCSF



MCSF =motor convulsive seizure frequency

Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

Renzo Guerrini ^{1 2}, Catherine Chiron ^{3 4}, Delphine Vandame ⁵, Warren Linley ⁶, Toby Toward ⁷



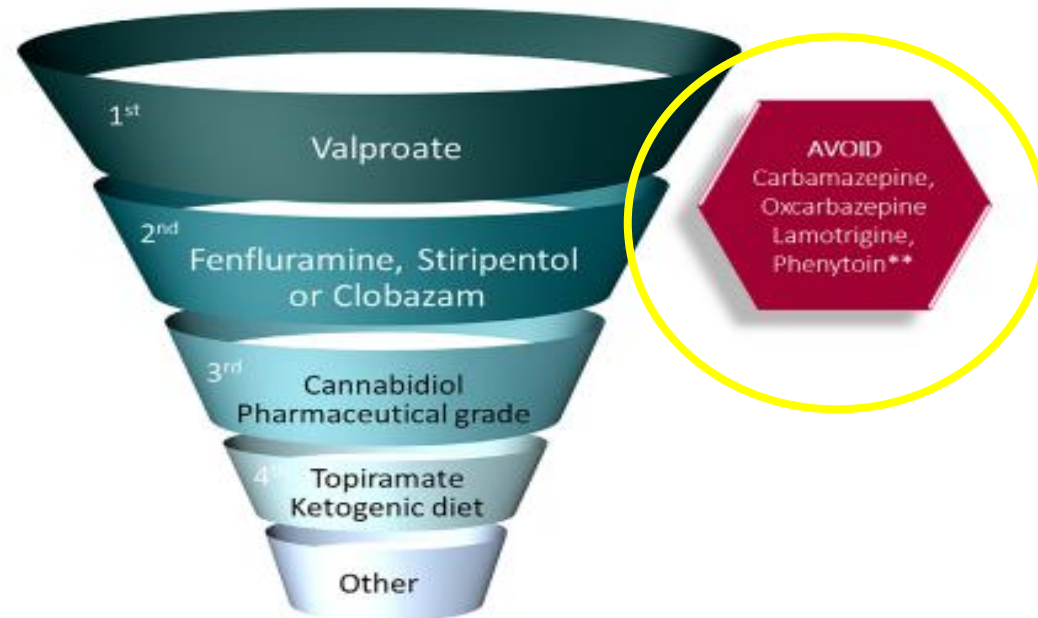
MCSF =motor convulsive seizure frequency

- Inhibitor cholesterol 24-hydroxylázy
- Snižuje aktivaci NMDA a produkci glutamátu snížením hladiny 24-hydroxycholesterolu v mozku
- První studie **ELEKTRA** (Hahn et al., 2022):
 - 33,8% ní snížení konvulzivních záchvatů ve srovnání se 7% zvýšením u placebo
- Na výsledky dalších studií se čeká

International consensus on diagnosis and management of **Dravet syndrome**.

Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmschurst J, Sullivan J.

Epilepsia. 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12.



Na zastavení epileptického statu je možné použít akutně fenytoin/fosfenytoin.

FIGURE 2 Therapeutic algorithm for maintenance therapies for management of seizures in Dravet syndrome. There was consensus for use of valproic acid as first-line therapy, and for use of clobazam, fenfluramine, or stiripentol as first- or second-line therapy. There was also consensus for contraindicated medications. **Phenytoin may be helpful for status epilepticus. "Other" includes vagal nerve stimulation, levetiracetam, zonisamide, bromides, clonazepam, and ethosuximide (for absences)