

Door: Lieven Lagae (lieven.lagae@uzleuven.be), kinderneurologie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, België.

# Fenfluramine als nieuwe behandeloptie bij het syndroom van Dravet

Het syndroom van Dravet is een zeer ernstig epilepsiesyndroom met tot voor kort weinig effectieve behandelopties. Daar komt verandering in. Placebo-gecontroleerde studies met cannabidiol (Epidiolex<sup>®</sup>) en fenfluramine (Fintepla<sup>®</sup>) tonen een zeer goed effect op de convulsieve aanvallen van patiënten met het Dravetsyndroom. Het is nu wachten op de finale goedkeuring door FDA en EMA vooraleer deze nieuwe anti-epileptica beschikbaar komen.

Het Dravetsyndroom is een goed gedefinieerd en ernstig epilepsiesyndroom met vanaf het eerste levensjaar verschillende aanvalstypes zonder geassocieerde koorts, zoals myoclonie aanvallen, tonisch-clonische aanvallen en absences, maar ook focale aanvallen zijn mogelijk. Naast het feit dat deze epilepsie zeer moeilijk te behandelen is, is er ook bij >90% van de kinderen een cognitieve ontwikkelingsvertraging met als resultaat een ernstige intellectuele achterstand. Andere typische kenmerken bij deze aandoening zijn gedragsproblemen, autistisch gedrag alsook progressieve motorische problemen. Veel van deze problemen zijn relatief onafhankelijk van de aanvalsfrequentie maar het is toch duidelijk dat de frequentie van status epilepticus op jonge leeftijd geassocieerd is met de ernst van deze problemen op latere leeftijd. In de nabije toekomst zullen genetische therapieën beschikbaar komen waardoor meer oorzakelijk behandeld zal kunnen worden met wellicht een betere algemene prognose. Tot op heden blijft een symptomatische behandeling met anti-epileptica echter noodzakelijk.

## Opties voor behandeling

Behandeling van kinderen met het Dravetsyndroom is tot op heden teleurstellend. Het is bekend dat het gebruik van klassieke natriumkanalblockers, zoals carbamazepine en fenytoïne kan leiden tot een verergering van de epilepsie. Eerstelijns behandeling bij veel kinderen is valproaat, wat meestal wel leidt tot een reductie van de aanvallen, maar zeer zelden tot aanvalsvrijheid. Associatie met stiripentol en clobazam is bij veel patiënten een volgende stap. Deze triple combinatie vermindert bij veel kinderen het optreden van een status epilepticus, maar zorgt opnieuw niet voor aanvalsvrijheid. Bovendien heeft de interactie tussen stiripentol en clobazam andere problemen tot gevolg, vooral overdreven sufheid door de toename van de

clobazam- en desmethylclobazamspiegel, waardoor frequente bijsturing van dosages noodzakelijk is. Andere studies tonen een mogelijk goed effect van topiramaat of bromide aan, maar er zijn geen gecontroleerde studies voorhanden. Recent werd cannabidiol (CBD) zowel door FDA en EMA goedgekeurd als *add-on* therapie voor het syndroom van Dravet. Een RCT trial, alsook verschillende *follow up* studies, tonen aan dat er bij *add-on* van CBD (Epidiolex<sup>®</sup>, met <0,5% THC) een significante vermindering is van het aantal aanvallen van ongeveer 40% (Devinsky et al., 2017). Dit effect komt overeen met het effect van de reeds bestaande producten.

## Het effect van fenfluramine

Binnenkort komt fenfluramine (Fintepla<sup>®</sup>) op de markt als een nieuwe behandeloptie voor het syndroom van Dravet. Fenfluramine heeft een bewogen voorgeschiedenis maar is een typisch voorbeeld van een *repurposed drug*. Vroeger werd het in combinatie met fentermine gebruikt als een centrale eetlustremmer, maar omwille van ernstige cardiale problemen (valvulopathie en pulmonale hypertensie) bij hoge doseringen (aanbevolen dosis was 60-120 mg/dag) werd het product in 1997 wereldwijd verboden. Fenfluramine heeft een hoge affiniteit met centrale serotonine receptoren (vooral 5HT 2A en 2C) en verhoogt daardoor het serotonine gehalte in de hersenen. Het werkt ook als een positieve blokkade van de sigma 1 receptor, waardoor het zich onderscheidt van andere centrale eetlustremmers. In het verleden werden een aantal *case reports* gepubliceerd die een positief effect van fenfluramine toonden bij fotogevoelige epileptische aanvallen of bij zelf geïnduceerde syncopes en bij absences. In latere studies werd dit bevestigd en het bleek naderhand dat veel van de kinderen die zeer goed reageerden op fenfluramine eigenlijk kinderen waren met het Dravetsyndroom. Dit werd

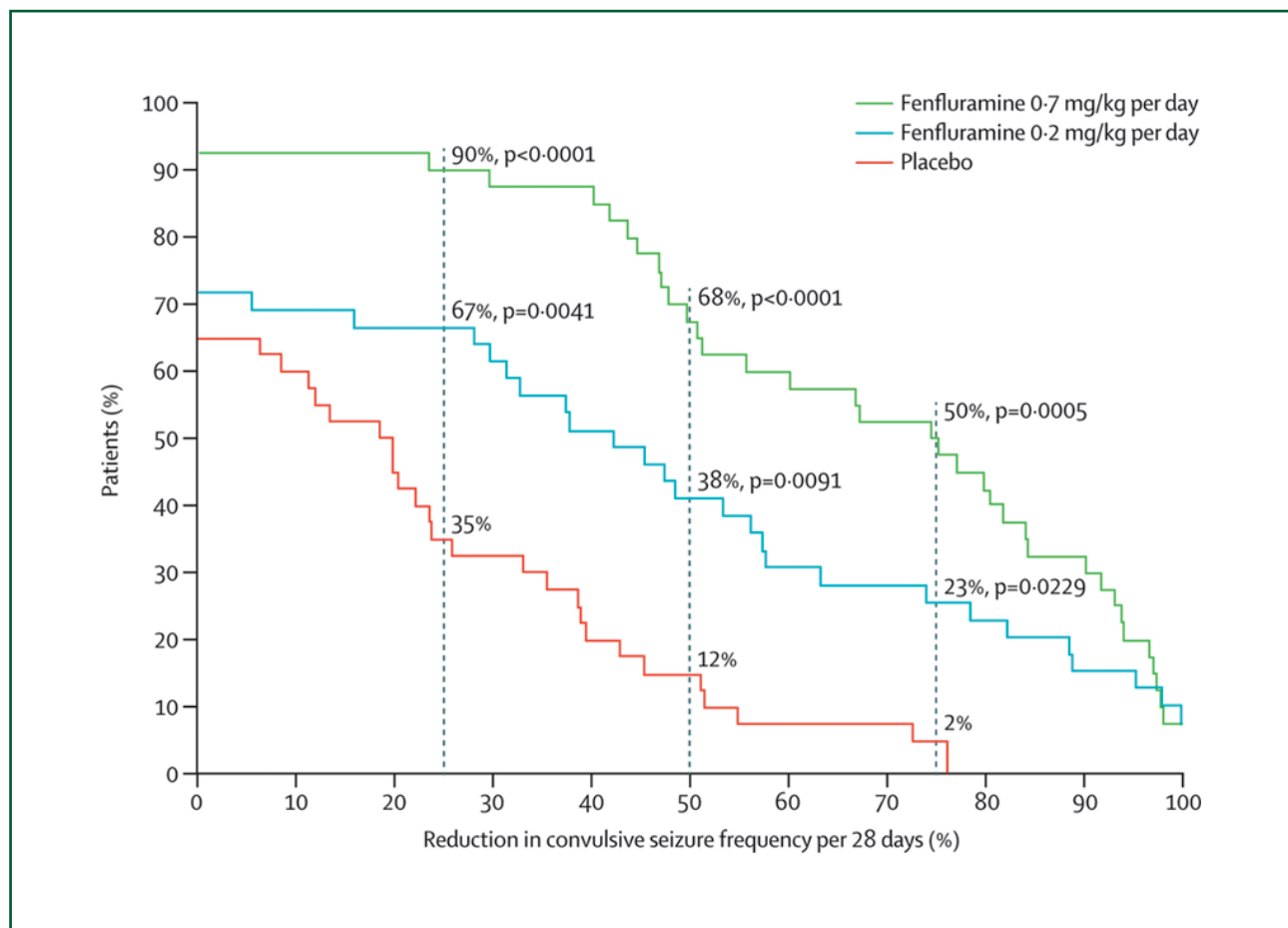
verder onderzocht in een lange termijn retrospectieve studie bij kinderen met het Dravetsyndroom (Ceulemans et al., 2012). Deze studie toonde aan dat zeven van de tien patiënten met het Dravetsyndroom voor langere tijd aanvalsvrij bleven na *add-on* van een lage dosis fenfluramine (0,12-0,9 mg/kg/dag, max 20 mg). Aanvalsvrijheid was bij deze patiënten minimaal één jaar. Deze lange aanvalsvrije periode kan moeilijk als een spontane evolutie worden beschouwd. Verder bleek ook dat geen enkele patiënt klinische tekens van hartproblemen vertoonde. In een andere *open label*, maar nu prospectieve studie, werd een aanvalsreductie van >70% bij zeven van de negen patiënten aangetoond bij een gebruikte dosering van 0,16-0,69 mg/kg/dag, max 20 mg) (Schoonjans et al., 2017).

### Recente studies

Uiteindelijk werden twee grootschalige RCTs opgestart waarvan de resultaten recent werden gepubliceerd (Lagae et al., 2019; Nabbout et al., 2019). In beide studies wordt fenfluramine als *add-on* toegediend bij bewezen Dravetsyndroom-patiënten in de leeftijd van twee tot achttien jaar. In de eerste studie met 119 patiënten werd stiripentol niet toegelaten als basismedicatie. Twee fenfluramine dosages (0,2 en 0,7 mg/kg/dag met een maximum van

26 mg/dag) werden vergeleken met placebo, waarvan het resultaat is weergegeven in figuur 1. De gemiddelde aanvalsfrequentie in de *baseline* periode was gemiddeld 40 convulsieve aanvallen per 28 dagen. De 50% *responder rate* in de hogere en lagere dosisgroep was respectievelijk 68% en 38%, in vergelijking met 12% in de placebogroep. In de hogere dosis groep had 25% geen of slechts één convulsieve aanval in de totale duur (veertien weken) van de studie. Fenfluramine werd goed getolereerd. In de 0,7 mg/kg/dag groep vertoonde 37% weliswaar een vermindering van de eetlust, maar dit leidde slechts bij 5% tot effectief gewichtsverlies. Belangrijker nog, geen enkele patiënt toonde bij zeer regelmatig echocardiografisch onderzoek tekens van valvulopathie of pulmonale hypertensie.

In de tweede RCT met 87 patiënten werd een identieke studieopzet gevolgd, maar nu met stiripentol als één van de basis anti-epileptica (Nabbout et al., 2019). Het resultaat van fenfluramine *add-on* (0,4 mg/kg/dag, max 17mg) was 54% beter dan placebo. De *responder rate* (>50% aanvalsreductie) in deze studie was 53,5% in de fenfluramine-groep ten opzichte van 4,5% in de placebogroep. Geen nieuwe bijwerkingen werden genoteerd. Kinderen uit deze twee studies werden naderhand geïncludeerd in een lange



Figuur 1 Cumulatieve curve met percentages aanvalsreductie in de onderzochte groepen. De verticale lijnen stellen 25%, 50% en 75% aanvalsreductie voor. De percentages stellen het aantal patiënten voor dat dit antwoord niveau behaalde [Uit: Lagae et al, The Lancet 2019].

termijn studie waarbij gedurende de eerste zes maanden geen wijzigingen in het anti-epileptische beleid werden toegepast. Deze *follow up* studie bevestigde dat er een stabiele vermindering van het aantal aanvallen blijft bestaan met een gemiddelde van 66,8% vermindering ten opzichte van de *baseline*. 41% van de kinderen had een vermindering van de aanvalsfrequentie van meer dan 75% gedurende deze langdurige *follow up*. Ook tijdens deze *follow up* studie werden geen cardiale bijwerkingen opgemerkt.

### Discussie en conclusies

Ofschoon er geen directe vergelijking tussen de verschillende behandelopties mogelijk is, lijkt een behandeling met fenfluramine voor een grotere aanvalsreductie te zorgen. Post-hoc analyses toonden ook aan dat het gecombineerd gebruiken met andere anti-epileptica geen invloed had op de werkzaamheid, zoals bijvoorbeeld wel wordt gezien bij stiripentol en cannabidiol. Belangrijkst lijkt het stabiele lange termijn effect op de aanvalsfrequentie en het veilige cardiale profiel. Toch zal regelmatige cardiale screening aanbevolen worden bij het gebruik van fenfluramine. Een belangrijke vraag blijft natuurlijk of fenfluramine ook kan zorgen voor een positief effect op de andere problemen die gepaard gaan met het Dravetsyndroom. Ofschoon dit geen primaire onderzoeksvraag was bij de uitgevoerde RCTs, toont een sub-analyse aan dat de executieve functies (gemeten met de BRIEF vragenlijst) een duidelijke verbetering tonen, zowel in de placebo-gecontroleerde studieperiode als in de *follow up* studie (Lagae et al., 2019). Hoe zich dat vertaalt in het dagelijks leven van de kinderen met Dravetsyndroom moet nog verder onderzocht worden. Wellicht zal men dit ook beter kunnen bestuderen wanneer fenfluramine als een eerdere behandeloptie zal worden aangeboden, en meer bepaald onder de leeftijd van twee jaar.

Het resultaat van de hier besproken studies over het effect van fenfluramine zijn veelbelovend. Er is echter meer ervaring nodig om de juiste plaats van fenfluramine in de behandeling van het Dravetsyndroom te bepalen. Het wachten is nu op de definitieve goedkeuring van FDA en EMA zodat het product op de markt kan komen.

### Referenties

Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. (2001) De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68: 1327-1332.

Ceulemans B, Boel M, Leysens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, Lagae L (2012) Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012; 53(7):1131-9.

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout

R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S (2017) Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 ;376(21):2011-2020.

Favero M, Sotuyo NP, Lopez E et al. (2018). A Transient Developmental Window of Fast-Spiking Interneuron Dysfunction in a Mouse Model of Dravet Syndrome. *J Neurosci* 38: 7912-7927.

Kaplan JS, Stella N, Catterall WA et al. (2017). Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: 11229-11234.

Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross H et al. for the FAiRE DS Study Group (2020). Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020; 21;394(10216):2243-2254.

Lagae L, Sullivan J, Nabbout R, Pringsheim M, Farfel G, Galer B et al. (2019) Fenfluramine HCl (Fintepla®) Provides Long-Term Clinically Meaningful Reduction in Seizure Frequency: Results of an Open-Label Extension Study, Abstract gepresenteerd op AES Baltimore, 2019.

Lossin C, Rhodes TH, Desai RR et al. (2003). Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *J Neurosci* 23: 11289-11295.

Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L et al., FAiRE, DS Study Group (2019) Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 2.

Richards K L, Milligan CJ, Richardson RJ et al. (2018). Selective NaV1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115: E8077-E8085.

Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, Gunning B, Gammaitoni A, Galer BS, Lagae L, Ceulemans B (2017) Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):309-314.

Sun Y, Pasca SP, Portmann T et al. (2016) A deleterious NAV1.1 mutation selectively impairs telencephalic inhibitory neurons derived from Dravet Syndrome patients. *Elife* 5: e13073.

Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019 Aug 1;142:2303-2318.

Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE et al. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 9: 1142-1149.