

Kosteneffectiviteit van ketogeen dieet bij kinderen met therapieresistente epilepsie: een Nederlandse gerandomiseerde gecontroleerde studie

Gepubliceerd: 02-07-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primair doel: Aantonen van kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet vergeleken met de standaard behandeling bij kinderen met therapieresistente epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. Met standaardbehandeling wordt bedoeld...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34955

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Kosteneffectiviteitsstudie ketogeen dieet/KOEK studie

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie of vallende ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Overige ondersteuning: Subsidie kosteneffectiviteitsonderzoek zonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ketogeen dieet, kinderen, kosteneffectiviteit, therapieresistente epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het aantal kinderen met 50 % of meer aanvalsreductie.

Voor de economische evaluatie maatschappelijke kosten en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- Gemiddelde aanvalsfrequentie vergeleken met 4 weken baseline periode.
- Aanvalsernst: National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3).
- Bijwerkingen: Side Effects of Anti-Epileptic Drugs questionnaire (SIDEAD).
- Neuropsychologisch onderzoek :
 - o Cognitie
 - o Gedrag en sociaal emotioneel functioneren
 - o Omgaan met en aanpassen aan epilepsie en de consequenties van epilepsie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot 30 % van de patiënten met epilepsie worden niet aanvalsvrij met anti-epileptica. Een niet medicamenteuze behandeling voornamelijk bij kinderen is het ketogeen dieet. Effectiviteit van het ketogeen dieet werd veelvuldig beschreven in de literatuur. Literatuur is echter beperkt tot klasse 3 en klasse 4 bewijsvoering met uitzondering van één gerandomiseerde gecontroleerde studie gepubliceerd in 2008. Een kosteneffectiviteitsonderzoek is tot op heden

nooit uitgevoerd. Ketogeen dieet wordt slechts bij een minderheid van de kinderen die er potentieel voordeel van kunnen hebben gebruikt. Om de behandeling van kinderen met therapieresistente epilepsie te verbeteren zou het ketogeen dieet voor meer kinderen voorgeschreven dienen te worden. Implementatie kan bevorderd worden door duidelijk inzicht in de kosteneffectiviteit van deze behandeling. Voordeel voor het kind is de mogelijkheid tot betere aanvalsccontrole met het dieet. Een aanzienlijk aantal kinderen met therapieresistente epilepsie hebben ook een verstandelijke beperking en overige beperkingen, alle als uiting van dezelfde hersenbeschadiging. Het is aangetoond dat epilepsie de grootste impact heeft op de kwaliteit van leven van kinderen met therapieresistente epilepsie en bijkomende beperkingen [26]. Groepsgebondenheid is aanwezig aangezien het juist deze kinderen zijn die voordeel kunnen hebben van het ketogeen dieet.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Aantonen van kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet vergeleken met de standaard behandeling bij kinderen met therapieresistente epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. Met standaardbehandeling wordt bedoeld dat het kind zijn of haar behandeling met anti-epileptica voortzet. Anti-epileptica worden niet gewijzigd tenzij strikt medisch noodzakelijk. Onderzoeksvragen zijn: Wat zijn de maatschappelijke kosten van het KD vergeleken met de standaardbehandeling. Wat zijn de effecten van KD vergeleken met standaardbehandeling (verandering in aanvalsfrequentie en aanvalsernst, bijwerkingen en complicaties; psychologisch functioneren en kwaliteit van leven)? Wat is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (kosten per QALY).

Secundair doel:

In het voorgestelde onderzoek wordt veel aandacht besteed aan het maximaal ondersteunen van de compliance. Zo wordt bijvoorbeeld de mate van ketose regelmatig bepaald met urine sticks. Volgens een gestandariseerd protocol is er regelmatig contact (poliklinisch, telefonisch of via e-mail) met de diëtiste, verpleegkundige, kinderarts en neuroloog. Internet wordt gebruikt voor invullen van aanvalskalender, kostendagboek, ketonwaardes.

Onderzoekopzet

Design: Dit onderzoek betreft een gerandomiseerde gecontroleerde studie (zie appendix 5 en 16). Na informed consent starten alle patienten met een baseline periode van vier weken. Hierna wordt men gerandomiseerd tot een groep die meteen start met ketogeen dieet of een groep die na 4 maanden start met ketogeen dieet (controle groep).

Randomisatie zal gestratificeerd worden volgens leeftijd (kinderen van 1-6 jaar, 7-12 jaar, 13-18 jaar) en rekening houden met gegeven of het kind residentieel is (langdurig opgenomen te Kempenhaeghe) of niet (kind woont thuis en bezoekt de polikliniek te Kempenhaeghe).

De KD groep start onmiddellijk met KD voor een studieperiode van 4 maanden met een follow-up van 1 jaar. Aangezien het KD doorgaans een laatste behandel optie is zullen ook de kinderen uit de controle groep na 4 maanden starten met KD. Kinderen uit de controle groep starten met KD volgens *good clinical practice*. Noch het multidisciplinaire team noch de ouders of het kind zijn geblindeerd. Gebruikte anti-epileptica tijdens inclusie worden gecontinueerd gedurende 4 weken baseline en vier maanden studieperiode (tenzij strikt medisch noodzakelijk).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beschrijving van het ketogeen dieet: Ketogeen dieet wordt gestart gedurende een opname van een week of langer indien medisch geïndiceerd. Het dieet wordt op individuele basis berekend door de diëtist. Voedsel inname wordt berekend met een computer programma. Initiële hoeveelheid calorieën tijdens het ketogeen dieet is gebaseerd op een gemiddelde van calorie inname voor start KD en de aanbevolen energiebehoefte rekening houdend met huidig en voorgaand gewicht en lengte, aanbevolen calorie vereisten en mate van fysieke activiteit. Het dieet begint met 25 % extra vet inname, waarvan 10 gram MCT vet. Gedurende vier dagen wordt de vetintake opgebouwd tot 100 % van het berekende vet. Er wordt gebruik gemaakt van LCT vet (room) en een traag oplopende hoeveelheid MCT vet, tot 60% in het volwaardige ketogeen dieet. In 3 weken wordt de totale hoeveelheid MCT vet (60 %) bereikt en 11% LCT vet. Wanneer de extra vetintake 100 % bedraagt wordt het gecalculeerde dieet ingevoerd. Het dieet bevat eiwitten (WHO minimum vereiste hoeveelheid voor de leeftijd, 10 energie% van het totale dieet), vet (71 energie % van totale dieet en koolhydraten (19 energie % van het totale dieet). Afhankelijk van acceptatie van het MCT vet kunnen nadien aanpassingen nodig zijn. Bij het dieet is suppletie van vitamines en mineralen nodig. In bepaalde situatie is introductie van het MCT dieet niet mogelijk en wordt het klassieke ketogeen dieet (3:1 of 4:1 ratio) gebruikt. Kinderen die via een PEG sonde gevoed worden, worden behandeld met de klassieke vorm van het ketogeen dieet. Het betreft dan een vloeibaar dieet; ketogene sondevoeding. Anti-epileptica kunnen afgebouwd worden indien het ketogeen dieet effectief is en dit vanaf zes maanden na start van het KD. Ketogeen dieet is een dieet rijk aan vet en arm aan koolhydraten (suikers) met normale calorie inname dat de metabole situatie van vasten nabootst. Tijdens vasten komt energie niet van afbraak van suikers maar wel van afbraak van vet en β -oxidatie van vetzuren. Tijdens KD behoudt men een anabole voedingstoestand maar een metabole toestand vergelijkbaar met vasten. Elk uitgebalanceerd dieet dat voldoende hoeveelheid vet aanbiedt voor productie van ketonen kan ketogeen dieet genoemd worden. Ketonen kunnen een anticonvulsief effect hebben, mogelijk door het cerebrale energiemetabolisme te veranderen, gedaalde neuronale excitabiliteit, wijziging in transmitters, circulerende factoren die reageren als neuromodulatoren (20). Meeste studies beschrijven het klassieke ketogeen dieet (18,19) hetgeen wordt gebruikt sedert 1920. Het klassieke ketogeen dieet gebruikt een vet versus koolhydraten/eiwit ratio van 3:1 of 4:1 (33). Een modificatie van dit dieet met middenlange keten verzuren (medium-chain triglyceriden, MCT) als vetbron werd geïntroduceerd in 1970 (34). Het MCT dieet levert meer ketonen per kilocalorie vergeleken met LCT vet (long-chain triglyceriden, lange keten vetzuren). MCT vet wordt efficiënter geabsorbeerd. MCT vet wordt rechtstreeks vanuit de darm door de portale vene naar de lever gevoerd. Dit heeft tot gevolg dat het totale vet lager is dan bij het klassieke ketogeen. Hierdoor kunnen meer koolhydraten

en eiwitten gebruikt worden (23). In een 4:1 ratio staat 4 gram vet tot 1 gram koolhydraten en eiwitten samen. De hoeveelheid eiwitten bedraagt ongeveer 1 gram per kilo lichaamsgewicht. Koolhydraten vullen aan tot de vereiste ratio. MCT dieet bevat 70 energie% vet waarvan MCT de grootste hoeveelheid uitmaakt (50 %) en 20 % uit polyonverzadigde vetten bestaat (35). In een gerandomiseerde gecontroleerde studie (36), werden 145 kinderen behandeld met of het klassieke ketogeen dieet of het MCT ketogeen dieet. Na 3, 6 en 12 maanden was er geen statistisch significant verschil in aanvalsreductie tussen de twee dieetvormen noch in bijwerkingen. Er waren wel meer meldingen van verminderde energie na 3 maanden en braken na 12 maanden bij de kinderen behandeld met de klassieke vorm van het ketogeen dieet. Ketogeen dieet wordt doorgaans voor een periode van maximaal 3 jaar gebruikt. Gunstig effect op aanvalsfrequentie wordt doorgaans binnen 1 tot 3 maanden gezien. De internationale studie groep adviseert om het dieet minstens 3> maand te gebruiken alvorens tot afbouw te beslissen [37]. Het dieet kan eerder afgebouwd worden indien er niet corrigeerbare bijwerkingen optreden of aanvallen onverwachts zouden toenemen [35]. Medicatie kan afgebouwd worden indien het dieet effectief is (meestal 3 tot 6 maanden na start van het dieet). Het dieet wordt stapsgewijs afgebouwd door het percentage vet af te bouwen en het percentage koolhydraten en eiwitten te verhogen tot ketose is verdwenen. Afbouw start doorgaans na twee jaar behandeling of eerder indien er onaanvaardbare bijwerkingen zijn. Dieetbehandelingsrichtlijn ketogeen dieet voor kinderen (0-18 jaar) met refractaire epilepsie. Evidence-based handleiding voor een multidisciplinaire behandeling wordt gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van het ketogeen dieet die voornamelijk bij het begin voorkomen zijn gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree of obstipatie) en hypoglycemie. In een latere fase is er een verhoogd risico op nierstenen en vertraagde lengtegroei. Groei normaliseert na beëindigen van het KD. Er is een verhoogd risico op het krijgen van leverfunctiestoornis, pancreatitis, hypercholesterolemie, metabole acidose, hypocarnitinemie, hypocalcemie, hyponatriëmie. Bij jonge dames kan de menstruatie onregelmatig worden. Verlengde QT-tijd is beschreven tijdens behandeling met KD. Risico van bloedname, urine onderzoek en ECG is beperkt. Een venapunctie kan een bloeditstoring veroorzaken. Een allergische huidreactie op een desinfecterend middel of ECG electrode is mogelijk. Er zijn geen specifieke risico's verbonden aan het neuropsychologisch onderzoek. Tijdens elk bezoek aan de polikliniek worden kind en ouders gezien door de neuroloog, kinderarts, dietist en epilepsieverpleegkundige. Visites zullen op dezelfde dag doorgaan. Er wordt een klinisch onderzoek uitgevoerd met speciale aandacht voor gewicht en lengte. Er gebeurt een bloedname, urine onderzoek en ECG. Dit neemt twee tot drie uur in beslag. Neuropsychologisch onderzoek bestaat enerzijds uit vragenlijsten die ingevuld worden door de ouders en anderzijds uit psychologisch onderzoek van het kind. Elk duurt maximaal een uur. Cognitieve testen zullen afgenomen worden voor zover het ontwikkelingsniveau van het kind dit toelaat. Tijdens het onderzoek draagt het kind een actimeter rond zijn/haar pols (armband die bewegingen detecteert).

Neuropsychologisch onderzoek gaat door tijdens baseline , na vier maanden en een jaar later voor de interventiegroep.
Gedurende vier weken baseline periode vullen alle ouders/patienten kostendagboeken en aanvalskalenders in. Voor patiënten die na randomisatie onmiddellijk starten met KD worden kostendagboeken en aanvalskalenders voor de volgende zestien maanden ingevuld. Voor patiënten die deel uitmaken van de controle groep voor vier maanden.
Invullen van het kostendagboek duurt ongeveer 5 tot 10 minuten per week.
Invullen van de aanvalskalender uurt 5 minuten per dag of week afhankelijk van de aanvalsfrequentie.

Contactpersonen

Publiek

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Sterkselseweg 65
5591 VE Heeze
NL

Wetenschappelijk

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Sterkselseweg 65
5591 VE Heeze
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen met therapieresistente epilepsie van 1 tot 18 jaar oud die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vetzuuroxidatiestoornis en aanverwante aandoeningen
- Diabetes en hyperinsulinisme
- Verlengde QT-tijd syndroom
- Hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie
- Ernstige aandoening van lever, nier of pancreas
- Renale tubulaire acidose
- Behandeling met topiramaat of acetazolamide en positieve familie anamnese of andere risicofactoren voor nierstenen of acidose
- Ernstige gedragsstoornissen
- Ondervoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-07-2010
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL31155.041.10