

Dieetbehandeling van kinderen met Angelman Syndroom en refractaire epilepie

Gepubliceerd: 03-05-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Hoofddoel; Aanvalsvermindering van 50% of meer na 3 maanden

dieetbehandeling
Nevendoelstellingen: - ketose gehalte bij KD en MAD - aantal patiënten dat bereikte aanvalsvermindering 50% of meer na KD weet vast te houden op MAD - aantal patiënten dat uit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43592

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dieetbehandeling bij Angelman Syndroom

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Angelman Syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kinderneurologie

Overige ondersteuning: subsidie is aangevraagd bij Angelman Foundation en stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angelman Syndroom, dieetbehandeling, kinderen, refractaire epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

50% aanvals vermindering of meer na 3 maanden dieetbehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

-registratie van ketose gehalte tijdens dieetbehandeling (zowel KD als MAD)

ketose zal door ouders dagelijks tijdens KD en 2 p week tijdens MAD worden bepaald.

-verbeterde EEG

-handhaving van QoL of verbetering er van

- groei volgens eigen groeicurve of verbetering ervan.

- veiligheid door nauwkeurige monitoring van bijwerkingen medicatie en dieetbehandeling

- uitvoerbaarheid/haalbaarheid door monitoring van gedrag, eetproblemen, en ouderlijke stress mbv vragenlijsten .

-protocol compliance.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Angelman Syndrome (AS) is een zeldzame genetische aandoening waarbij beperkingen in cognitie, neurologische en motorische ontwikkeling leiden tot een afwijkend neurologisch functioneren en gedragskenmerken. Prevalentie onder kinderen en jong volwassenen wordt geschat op 1:24.580 geboortes

AS is voor het eerst beschreven in 1960 door kinderarts Dr Angelman die zijn ontdekking beschreef als 'poppen kinderen' ook wel blijde poppen genoemd, in 1982 werd deze term vervangen door Angelman Syndroom.

Het fenotype omvat palet van afwijkend mond en eet gedrag, slaap problemen, fascinatie voor water, afwezigheid of minimale spraak, afwijkende EEG, epilepsie en ataxie. Verder worden eetproblemen, gastro-intestinale reflux, typisch handen gewapper, overdreven en makkelijk uitgelokt lachen, beperkte concentratie boog, hyperactiviteit en microcephalie beschreven in 63-80% van de gevallen.

AS wordt veroorzaakt door ontbreken van UBE3A expressie in het maternaal overgeerfde chromosoom 15 door diverse 15q11-q13 afwijkingen. Meer dan 90% van de kinderen met AS ontwikkelen epilepsie waarbij diverse verschillende type aanvallen worden gezien en non-convulsive status epilepticus vaak voorkomt.

Ketogeen dieet behandeling bij kinderen met refractaire epilepsie:

Ondanks de beschikbaarheid van groot aantal anti-epileptica (AED) neemt in 50% van de kinderen met AS de aanvalsfrequentie onvoldoende af of hebben de kinderen last van ernstige bijwerkingen van de medicijnen. Voor deze kinderen is er dringend behoefte aan alternatieve behandelopties.

De recentste Cochrane Review (2012) , gebaseerd op data van diverse klinische onderzoeken laat zien dat het ketogeen dieet (KD) effectieve behandeloptie is voor kinderen met refractaire epilepsie. Uit diverse studies blijkt een range in effectiviteit van 27-62% drie maanden na start van het KD. Meeste studies vermelden succes na 3 maanden dieetbehandeling, en in mindere mate is er data bekend van effect 12 maanden na start dieet welke tussen 9-23 % liggen. Succes wordt gedefinieerd wanneer er sprake is van 50% aanvalsvermindering of meer. Various studies showed an efficacy rate in the range of 27-62%

Behandeling met KD vraagt veel inzet en vereist een hoge mate van medische en dietistische monitoring vanwege de bijwerkingen en de beperkingen die dit dieet met zich meebrengt. Tijdens KD worden er keton lichamen geproduceerd welke de marker zijn voor het feit dat het metabolisme van het lichaam is gewijzigd van koolhydraat verbranding naar vetverbranding voor de energievoorziening. Om deze delicate balans te bereiken en te handhaven is strikte naleving van de dieet adviezen noodzakelijk. Dit houdt in de dagelijkse praktijk in dat ouders alle menu's nauwkeurig moeten berekenen, afwegen en klaarmaken. Het kost inzet en moeite om dit in het leven van alledag uit te voeren. Om deze belasting voor ouders en kinderen te verminderen zijn er meer liberalere versies van het ketogeen dieet ontwikkeld als het Gemodificeerde Atkins Dieet (MAD) en het Lage Glycemische Index Dieet (LGID). Studies laten zien dat ouders en patienten deze dieten inderdaad makkelijker en liberaler vinden. In het LGID worden de hoeveelheden vet en eiwit berekend en afgewogen, de hoeveelheid koolhydraten met een hoge glycemische index (boven de 50) worden beperkt. In het MAD is alleen de hoeveelheid koolhydraten beperkt en worden berekend en afgewogen, de hoeveelheid energie uit eiwit en vetten kan naar behoefte en wens in grote hoeveelheden worden genuttigd. Dit geeft ouders de mogelijkheid in te spelen op de behoefte, wens en mogelijkheden van hun kind. Tijdens beide liberale vormen van ketogeen dieet wordt er geen noemenswaardige ketose bereikt maar alsnog

wordt er aanvalsvermindering gerealiseerd.

Het KD is gebaseerd op een extreme hoge vetinname (90 energie%) van lang keten vet (LCT). Een ander soort vet; middel keten vet (MCT) heeft de eigenschap dat het snel wordt opgenomen in het metabolisme en hierdoor sneller en meer ketonlichamen worden geproduceerd dan uit LCT.

Hierdoor wordt het mogelijk de effectiviteit van het dieet te vergroten waarbij het gehalte aan koolhydraten kan worden verhoogd zonder de ketose te verlagen.

Toevoeging van MCT zorgt ervoor dat het dieet smakelijker en gevarieerder wordt door grotere hoeveelheid koolhydraten.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat een specifiek onderdeel van MCT, decanoic acid (C10) de werking /metabolisme van mitochondriën na kan bootsen zoals bij het KD. Dit suggereert dat toevoegen van MCT bijdraagt aan de effectiviteit op de aanvalsvermindering.

Refractaire epilepsie bij AS:

Epilepsie openbaart zich bij kinderen met AS al op jonge leeftijd, gemiddeld nog voor het 4e levensjaar. Hoewel er geen direct verband is aangetoond tussen de ernst van epilepsie en de mate van psychomotore retardatie wordt er aangenomen dat recidiverende en aanhoudend bij kinderen met AS een grote invloed heeft op de ontwikkeling. In een significant aantal patienten (23-77%) wordt de epilepsie onbehandelbaar, niet reagerend op de eerste keus AED ondanks adequate dosering en/of in combinatie met andere AED> children with AS epilepsy starts often in infancy and generally before the age of 4. Diverse studies en reviews gebaseerd op retrospectieve data laten zien dat monotherapie met valproate of clonazepam of combinatie van beiden het meest effectief is. Toevoeging van AED als phenobarbital, topiramaat, carbamazepine, lamotrigine en levetiracetam blijken minder effectief.

Ketogeen dieet in kinderen met AS

Niet medicamenteuze behandelopties als KD en LGID laten in studies opvallende resultaten zien op de epileptische aanvallen bij kinderen met AS.

Er zijn twee case reports bekend van kinderen met AS die bijna direct effect hadden van het KD en waarbij de aanvallen fors afnamen.

Een prospectief onderzoek waarin 6 kinderen (gemiddelde leeftijd 3.3 jaar) liet zien dat in 5 van hen de epileptische aanvallen met 80% afnamen vier maanden na start van het dieet. Een jaar na start dieet hadden alle 5 zelfs 90% aanvalsvermindering.

Het exacte werkingsmechanisme van het KD is nog steeds niet volledig bekend waardoor het onduidelijk is wat het belang is van ketose. patienten die het LGID of MAD volgen bereiken geen noemenswaardige ketose maar hebben weldegelijk effect op de aanvalsvermindering. Studies hebben aangetoond dat realiseren van ketose bij LGID niet het effect verbeterd in AS.

Ouders en zorgverleners geven aan het LGID en MAD smakelijker te vinden en makkelijker toe te passen in het dagelijks leven dan KD. Dit is een belangrijk gegeven met het oog op de gedrags problemen en voedingsproblemen die vaak gezien worden bij AS. Er zijn geen studies bekend mbt toepassing van MAD bij

patienten met AS.

Ervaringen met dieetbehandeling bij epilepsie in het Erasmus Medische Centrum Sophia kindziekenhuis Rotterdam:

Sinds 2001 zijn er 155 jonge kinderen met refractaire epilepsie behandeld met diverse vormen van het ketogeen dieet in het Erasmus MC Sophia. Onder hen vier kinderen met AS die gestart zijn met LGID. Dit dieet is gekozen obv diverse publicaties. Van deze patiënten stopte er een met LGID vanwege onvoldoende effect op de epileptische aanvallen en verhuizing naar het buitenland. Bij drie patiënten namen de epileptische aanvallen af na een maand LGID maar dit nam niet meer toe na deze maand. Bij twee van deze drie namen de aanvallen fors af nadat zij waren overgeschakeld naar het KD en een patient werd aanvalsvrij na toevoeging van middel keten vet (MCT) aan het LGID dat was voortgezet.

De meeste ouders gaven aan behoefte te hebben aan nauwkeurige berekening, afwegen en bereiden van de maaltijden van hun kinderen ondanks feit dat ze op het LGID stonden.

Vier patiënten met refractaire epilepsie en gedragsproblemen zijn gestart met MAD waarna de epileptische aanvallen met > 50% afnamen. Four patients with refractory epilepsy and behavior problems started MAD and were all able to reach > 50% seizure reduction.

Feedback van onze ouders van kinderen met AS laat zien dat overschakelen naar KD goed werd geaccepteerd door hun kind en bij hen de stress niet toenam. Onze ervaring is dat MAD beter past bij de Nederlandse eetgewoonten dan LGID en dat er tijdens MAD voor ouders meer de mogelijkheid en flexibiliteit was om in te spelen op de behoefte, wensen en mogelijkheden van hun kind in de dagelijkse praktijk.

Gebaseerd op de literatuur en onze eigen ervaringen is het doel van onze studie het maximale effect op aanvalsvermindering door dieetbehandeling te realiseren maar de last voor ouders en kinderen zoveel mogelijk te beperken door strict te starten (met ketose) en eenvoudig te eindigen (met verlaagde ketose !

Doel van het onderzoek

Hoofddoel;

Aanvalsvermindering van 50% of meer na 3 maanden dieetbehandeling

Nevendoelstellingen:

- ketose gehalte bij KD en MAD
- aantal patiënten dat bereikte aanvalsvermindering 50% of meer na KD weet vast te houden op MAD
- aantal patiënten dat uit valt door dat ze niet in staat zijn het dieet 3 maanden te volgen .
- mate van groeivertraging (lengte voor leeftijd en gewicht voor lengte)
- wijziging en niveau van ouderlijke stress en coping.
- aanwezigheid en soort van eetproblemen
- wijziging in eetgedrag en mate van acceptatie van dieet .

- aanwezigheid van , soort en wijziging in gedrag.
- mate van en veranderingen in QoL.
- aanwezigheid van bijwerkingen (maagdarm problemen, misselijkheid, spugen etc.)
- toxiciteit (dwz. bijwerkingen van classificatie CTCAE graad ≥ 2).

Onderzoeksopzet

Het betreft hier een prospectief onderzoek van 10 maanden bestaande uit een observationele periode van 1 maand waarna gerandomiseerd wordt en patienten 3 maanden dieet behandeling starten (dieetgroep) of in de controle groep komen. Na deze periode volgt een observationele periode van 6 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de hele studie gebruiken patienten adequaat gedoseerde antiepileptica onafhankelijk van de dieetbehandeling. Eerste periode na de run-in periode van 1 maand waarin de patienten hun normale voedingspatroon blijven volgen en hun medicatie blijven gebruiken (bijgesteld en geoptimaliseerd indien neuroloog dit noodzakelijk acht) wordt er gerandomiseerd. Tweede periode; 3 maanden Randomisatie in 1. Dieet groep: KD (5 energie% koolhydraten), met 15 energie% MCT vet. 2. Controle groep: blijven op normale, eigen eetpatroon. Derde periode; 3 maanden 1. Dieet groep; - patienten met $> 50\%$ aanvalsvermindering gaan over op MAD (10 energie % , range 20-40 gram koolhydraten), energie inname uit vet en eiwitten is vrij, gebruik van 15 energie % MCT vet wordt gecontinueerd. - patienten met $< 50\%$ aanvalsvermindering stoppen met de dieetbehandeling en MCT gebruik en gaan weer terug naar hun normale /eigen eetpatroon. 2. Controle groep ; - patienten met $< 50\%$ aanvalsvermindering starten de uitgestelde behandeling met KD (5 energie% koolhydraten), 15 energie % MCT vet. Vierde periode; 3 maanden 1. Controle groep: - patienten met $> 50\%$ aanvalsvermindering schakelen over op MAD (10 energie % , range 20-40 grams koolhydraten), energie inname uit vet en eiwitten is vrij, gebruik van 15 energie % MCT vet wordt gecontinueerd, - patienten met $< 50\%$ aanvalsvermindering stoppen met de dieetbehandeling en MCT gebruik en gaan weer terug naar hun normale/eigen eetpatroon - Patientens uit de dieet groep gaan door met MADD .

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de studie periode van 10 maanden worden de patienten nauwkeurig en frequent begeleid door een gespecialiseerde dietist en verpleegkundig specialist. Gedurende de dieetbehandeling kunnen bijwerkingen optreden als obstipatie, verhoogde lipiden, misselijkheid, voedselweigering, vermoeidheid, verlaagde bloedsuikers. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen mild , tijdelijk en goed te behandelen. In de praktijk blijken zij zelden reden tot beëindiging van de dieetbehandeling. De patient gerelateerde risico's zijn tijdens KD geclassificeerd als matig en tijdens de milde variant MAD als laag , gebaseerd op data vanuit exploratieve studies. Gezien het feit dat het hier jonge kinderen met psychomotorische retardatie betreft, wordt het risico van dit onderzoek geclassificeerd als matig.

Tijdens de studie periode worden effectiviteit, veiligheid, uitvoerbaarheid, QoL , (eet) gedragsproblemen, ouderlijke stress en compliance gemonitord door registratie van aanvallen ,bijwerkingen van medicatie , van dieet en protocol compliance in kaart gebracht mbv vragenlijsten.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- genetisch bewezen Angelman Syndrome
- > 2 jaar
- < 18 jaar
- minimaal 10 epileptische aanvallen per maand
- > 50% van energie inname is oraal mogelijk
- getekend informed consent door ouders
- gebruik van anti epileptica

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- < 2 jaar
- > 18 jaar
- 6 maanden voor start onderzoek reeds op ketogeen dieet of LGID
- overgewicht (dwz > 2.5 SD gewicht/lengte of BMI >30)
- ondergewicht ; (dwz < 2.5 SD gewicht/lengte)
- volledig sondevoeding afhankelijk of > 50% van dagelijkse behoefte via sonde noodzakelijk
- afwijkend lipidenprofiel

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL55145.078.15