

# Leefstijl programma als adjuvante behandeling voor de ziekte van Pompe bestaande uit een combinatie van training en dieet adviezen.

Gepubliceerd: 04-05-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het bepalen van het effect van een gepersonaliseerd leefstijlprogramma op het uithoudingsvermogen, spierkracht, functie, rompstabiliteit, kwaliteit van het leven, botdichtheid, lichaamsamenstelling, stofwisseling, dagelijkse fysieke activiteit,...

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt            |
| <b>Type aandoening</b>      | Metabolismestoornissen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50978

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Leefstijl programma voor de ziekte van Pompe.

### Aandoening

- Metabolismestoornissen NEG
- Spieraandoeningen

### Synoniemen aandoening

Ziekte van Pompe; glycogeen stapelingsziekte type 2 (GSD 2); Zure maltase deficiëntie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Prinses Beatrix Spierfonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Diëtiëk, Leefstijl, Pompe, Training

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Uithoudingsvermogen: grootste volume aan zuurstofopname tijdens een maximale cardiopulmonale inspanningstest (VO<sub>2</sub> peak in ml/kg/min)

### Secundaire uitkomstmaten

- Functionele uithoudingsvermogen: hoogste vermogen tijdens een maximale cardiopulmonale inspanningstest (W<sub>max</sub> in Watt), 6 minuten wandeltest (in meters).
- Spierkracht: kwantitatief met een hand held dynamometer (in Newton), manueel volgens de medical research council (gradering 0-5) .
- Spierfunctie: middels de Quick Motor Function Test (scores tussen 0-64) en tijdstesten (in seconden).
- Kwaliteit van leven: SF-36 vragenlijst (scores 0-100), vragenlijst naar vermoeidheid (scores 9-63).
- Rompstabiliteit: door tijdstesten in balans posities.
- Botdichtied en lichaamssamenstelling: middels een dual-X-ray absorptiometry (DEXA-scan) wordt totale lichaamsbot, vet spier en vetvrije massa in kilogrammen en percentages gemeten, botmineraaldichtheid wordt weergegeven in grams/vierkante centimeter. Buik, heup, arm en been omtrek wordt gemeten en tevens huidplooi dikte in centimeters.
- Rust stofwisseling: door indirecte calorimetrie in kcal/dag.

- Analyse van spier histochemie middels spierbiopsie en MRI-spier (optioneel).
- Fysieke activiteit middels een ActiGraph, een stappenteller met weergave van dagelijkse activiteitspercentages.
- Pulmonale functie: middels spirometrie, daarbij worden gemeten forced expiratory volume (FVC in liters, zittend en liggend), totale longvolume (TLC in liters), inspiratoire en expiratoire monddrukken (MIP en MEP in kiloPascal).
- Metabole status: middels bloed onderzoek naar creatine kinase (U/liter), ASAT (U/liter), ALAT (U/liter), kreatinine (micromol/liter), AF en gGT (U/liter), trygliceriden, cholesterol, HDL, LDL cholesterol (millimol/liter), glucose (milimol/liter), HbA1c (millimol/liter) en insuline (miliunits/liter).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Glycogeen stapelingsziekte type 2 staat ook wel bekend als de ziekte van Pompe. Dit is een zeldzame autosomaal recessieve ziekte met een deficiëntie van lysosomale enzym zure alfa-1,4- glucosidase. Dit resulteert in een ophoping van glycogeen in voornamelijk hart-, skelet- en gladde spiercellen. De ziekte van Pompe bevat een breed klinisch spectrum. Bij patiënten met de klassiek infantiele vorm is er vanaf de eerste maanden van hun leven sprake van hypotonie en cardiomyopathie. Zonder behandeling sterven deze patiënten binnen het eerste levensjaar als gevolg van cardiorespiratoir falen. Late onset vorm van de ziekte kan zich manifesteren vanaf de vroege kinderjaren tot aan het 60e levensjaar. Bij een diagnose onder de 18 jaar wordt gesproken van de junivale vorm van de ziekte. De ernst van het fenotype varieert, maar alle patiënten vertonen progressieve spierzwakte in met name de romp (diafragma en ademhalingsspieren) en proximale ledematen. Uiteindelijk raken deze patiënten rolstoel- en/of ventilatie afhankelijk. De ziekte van Pompe was de eerste myopathie welke behandeld kon worden met enzym vervangende therapie, welke in 2006 werd geïmplementeerd. Deze therapie verbetert de spierkracht, de spierfunctie en stabiliseert de pulmonale functie. Er is echter individuele variatie in reactie op deze therapie, waarbij het richten van de enzymtherapie op de skeletspieren moeilijk blijft en niet alle spierbeschadiging hersteld kan worden. Bovendien hebben andere ziektegerelateerde factoren invloed op de

conditie van Pompe-patiënten: ten eerste, voor een deel gerelateerd aan fysieke inactiviteit, hebben patiënten vaak overgewicht, 50% van de Nederlandse Pompe-patiëntenpopulatie heeft een BMI  $\geq 25$ . Dit overgewicht heeft een verdere beperking van de mobiliteit tot gevolg en heeft ook een negatieve invloed op de ademhalingsfunctie. Echter, het is belangrijk te beseffen dat onbegeleid diëten of trainen bij myopathie kan leiden tot onbedoeld verlies van spiermassa. Ten tweede vonden we een hogere incidentie van hypertensie en tekenen van verhoogde vaatstijfheid bij onze patiënten. Deze factoren verhogen de risico's op hart- en vaatziekten en diabetes. Bovendien, zorgt verminderde mechanische tractie op het skelet voor afname van botdichtheid van deze patiënten, leidend tot een hoger risico op het ontwikkelen van osteoporose. Daarom geloven we dat gestandaardiseerde leefstijlprogramma's, bestaande uit bewegingstraining en dieetinterventie, sterk nodig zijn als aanvulling op de enzymtherapie. Tevens is aangetoond dat psychologische begeleiding door een lifestyle coach grote invloed kan hebben op het volhouden van een lifestyle programma en er ook baat uit te kunnen halen. Ons team heeft reeds aangetoond dat conditie, spierkracht en functie verbeterden bij mild aangedane Pompe patiënten na een 12 weken durend trainingsprogramma. Dit programma bleek voor patiënten goed vol te houden en veilig te zijn. Er zijn tot op heden echter slechts twee studies naar de effecten van leefstijl programma's (combinatie van diëetiek en bewegingstraining). Deze studies zijn echter kleinschalig uitgevoerd, daarnaast werd geen psychologische begeleiding aangeboden bij een dergelijk intensief leefstijl programma. Wij zijn ervan overtuigd dat alle patiënten met de ziekte van Pompe kunnen profiteren van een gepersonaliseerd leefstijlprogramma. Ons doel is om een gepersonaliseerd leefstijlprogramma te implementeren dat lichaamsbeweging en dieetinterventie combineert met lifestyle coaching in de grootste groep Pompe patiënten tot zover.

## **Doel van het onderzoek**

Het bepalen van het effect van een gepersonaliseerd leefstijlprogramma op het uithoudingsvermogen, spierkracht, functie, rompstabiliteit, kwaliteit van het leven, botdichtheid, lichaamsamenstelling, stofwisseling, dagelijkse fysieke activiteit, spier histochemie, pulmonale functie en metabole status.

## **Onderzoekopzet**

Er is sprake van een interventie studie bij een cohort van Pompe patiënten. De eerste 12 weken zetten patiënten hun dagelijkse gewoonten omtrent lichamelijke beweging en eetpatroon voort. De daarop volgende 12 weken starten patiënten met het volgen van een gepersonaliseerd leefstijlprogramma. Er zullen drie meetmomenten volgen, bij de start, na 12 en 24 weken. Bij patiënten zonder (indicatie tot) enzymtherapie is er geen 12 weken controle periode. Zij hebben 2 meetdagen aan de start en na een 12 weken durend leefstijlprogramma.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Afhankelijk van de rust stofwisseling van patiënten en hun fysieke vermogen om te bewegen, wordt een gepersonaliseerd leefstijl programma opgezet. Deze zal bestaan uit een combinatie van conditie, krachts en rompstabiliteitstraining. Dit wordt weer gecombineerd met een dieet interventie, dat gebaseerd wordt op de BMI (laag <18,5; 18,5-24,9 normaal; > 25 overgewicht). Ten allen tijde zal een eiwitrijk dieet worden geïmplementeerd en wordt gestreefd naar behoud of vergroten van spiermassa en voorkomen van spierverlies. Indien patiënten lijden aan overgewicht zal een laag calorische intake worden ingesteld en wordt een normale BMI nagestreefd. Bij ondergewicht zal worden gestreefd naar een normale BMI en een normale voedingsstatus. Bij een normale BMI zal worden gestreefd naar het behoud ervan en een gezonde lichaamssamenstelling. Het programma duurt in totaal 12 weken. Patiënten zullen maximaal 3 keer per week trainen, deze sessies zullen 60-90 minuten duren. Deze trainingen worden uitgevoerd bij de fysiotherapie praktijken in eigen regio. De intake zal bestaan uit een eiwit rijk dieet (25-30% van energiebehoefte), koolhydraat arm (30-35% van energiebehoefte) en normale vetgehalte (35-40% van energiebehoefte).

### **Inschatting van belasting en risico**

- Het onderzoek vergt een tijdsinvestering van 24 weken. Er zijn drie meetmoment van 2 dagen bij de start, na 12 en na 24 weken. Dit brengt het totaal aan meetdagen op 6. Hiervan zullen 2 dagen samenvallen met een reguliere polidag. Bij patiënten zonder (indicatie tot) enzymtherapie is er geen 12 weken controle periode. Zij hebben 2 meetdagen aan de start en na een 12 weken durend leefstijlprogramma. De meetmomenten zijn verdeeld over 2 dagen, omdat een cardiopulmonale inspanningstest de uitslagen van andere onderzoeken kan beïnvloeden.
- Onder invasieve procedures valt bloedafname tijdens een meetmoment (3 samples bij de start, na 12 en 24 weken). Alleen bij de start en na 12 weken. De rest van de bloedafnames wordt uitgevoerd in het kader van reguliere zorg. Een bloedafname kan leiden tot pijn en een hematoom ter plekke en eventueel infecties. Echter bloed afnames worden uitgevoerd door getraind personeel volgens ziekenhuis protocol.
- Een andere invasieve optionele procedure is een spierbiopsie van de musculus quadriceps voor en na leefstijl programma om histologische veranderingen te onderzoeken in het spierweefsel. Dit is echter geen noodzakelijk onderdeel, indien patiënten deze test niet willen ondergaan, wordt deze achterwege gelaten. Het spierbiopsie wordt uitgevoerd door een ervaren neuroloog of assistent in opleiding tot neuroloog, alles wordt uitgevoerd volgens ziekenhuis geleid protocol.
- Een cardiorespiratoire inspanningstest kan ritmestoornissen opwekken, deze kunnen gedetecteerd worden op het inspannings ECG, waarop de test wordt gestaakt en overleg met cardioloog zal plaatsvinden.
- Patiënten zullen zich toewijden aan een trainingsprogramma van 12 weken, tot drie keer in de week gedurende sessies van 60-90 minuten, wat als intensief kan worden ervaren. Ook kan training leiden tot spierpijn, vermoeidheid en spierkramp, maar ook tot eventuele blessures. Om deze bijwerkingen zoveel mogelijk te voorkomen worden patiënten gedurende de gehele sessie begeleid door een van te voren geïnstrueerde fysiotherapeut. Ook wordt reeds van te voren

door de fysiotherapeut beoordeeld of patiënt fit genoeg is die dag om te trainen. Tevoren worden tevens vitale parameters onderzocht.

- Patiënten zullen ook hun eetpatroon aanpassen naar de dieetadviezen die wordt samengesteld door de diëtisten in het Erasmus MC. Dit zal toewijding vergen van patiënten.

Op basis van onze eerdere ervaring in het trainen van mild aangedane Pompe-patiënten, weten we dat een dergelijk trainingsprogramma haalbaar en veilig is, daarom verwachten we geen grote complicaties met onze huidige studie. We verwachten dat alle patiënten baat hebben bij een leefstijlprogramma. Patiënten zullen in staat zijn om na deze studie door te gaan met training, dieettherapie, begeleiding door een diëtist en een psycholoog.

## Contactpersonen

### Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewatwplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

### Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewatwplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

## Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

## Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bevestigde diagnose met late onset vorm van de ziekte van Pompe bepaald middels verminderde alfa-glucosidase enzym activiteit in leukocyten of fibroblasten en genetisch mutatie onderzoek.
- Patiënten zijn gediagnosticeerd op een leeftijd van  $\geq 1$  jaar.
- Patiënten zijn 18 jaar en ouder.
- Behandeling met enzymtherapie  $>1$  en  $<52$  weken
- Patiënten tekenen een informed consent alvorens deel te nemen aan de studie.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een comorbiditeit die interfereert met deelname aan een leefstijl programma.
- Deelname aan een alternatieve enzym vervangende therapie.
- Behandeling met standaard enzyme vervangende therapie, (Myozyme<sup>®</sup>, Genzyme), gedurende  $>1$  en  $<52$  weken.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd     |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Preventie               |

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 01-10-2021      |

Aantal proefpersonen: 43  
Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-05-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-02-2022  
Soort: Amendement  
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     | NL75553.078.21 |