

De effectiviteit van het ketogeen dieet bij kinderen met het syndroom van Lennox-Gastaut

Bron: Lemmon ME, Terao NN, Yu-Tze NG, et al. *Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. Developmental Medicine & Child Neurology, 2012;54(5):464-8.*

Doer: mw. dr H.J.M. Majoie en mw. drs. D.A.J.E. Lambrechts, neurologen te Maastricht.

Aim: To determine the efficacy of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) at our institution and in the literature.

Method: The records of children with LGS initiated on the ketogenic diet at our institution from 1994 to 2010 were reviewed. Inclusion criteria included the presence of ≤ 2.5 Hz spike-and-wave complexes on electroencephalogram, multiple seizure types, including tonic, atonic, or atypical absence, developmental delay, and age under 1 year. We additionally reviewed the literature for cases of LGS treated with the ketogenic diet and their outcomes.

Results: Seventy-one children (41 males, 30 females, median age 3,5 years, range 18 months-18 years), with LGS were initiated on the ketogenic diet. Using an intent-to-treat analysis, 36 children (51%) achieved >50% seizure reduction after 6 months, 16 children (23%) experienced >90% seizure reduction, and 1 child (1%) achieved seizure freedom. Results were similar after 12 months. Age, sex, side effects, valproate use, and history of infantile spasms were not predictive of more than 90% seizure reduction. In the literature, 88 of 189 (47%) children with LGS had >50% seizure reduction after 3-36 months of ketogenic diet treatment.

Interpretation: The ketogenic diet is efficacious in the treatment of LGS, with approximately one half of children responding at 12 months.

Commentaar: Het ketogeen dieet (KD) is een normocalorisch dieet met een hoog vetgehalte en weinig koolhydraten dat de metabole toestand van vasten nabootst. Energie wordt voornamelijk verkregen door lipolyse en β -oxidatie van vetzuren in plaats van door afbraak van koolhydraten. Aldus worden ketonlichamen gevormd. Het werkingsmechanisme

is vermoedelijk multifactorieel bepaald. Ketonen hebben mogelijk een anticonvulsief effect. Daarnaast worden als mogelijke werkingsmechanismen veranderingen in cerebraal energiemetabolisme, in ceileigenschappen (afnemende prikkelbaarheid), in de beschikbaarheid van neurotransmitters, in circulerende neuromodulators en in het cerebrale extracellulaire milieu genoemd.¹

Het KD wordt meestal gebruikt voor een periode van 3 jaar. Controle van de aanvallen wordt gewoonlijk gezien binnen 1-3 maanden. Het dieet moet minstens 3-4 maanden worden gebruikt om de effectiviteit te kunnen inschatten. Het dieet kan eerder worden gestopt als aanvallen verergeren of indien onacceptabele bijwerkingen ontstaan.²

Anti-epileptica kunnen worden verminderd zodra de effectiviteit van het dieet is vastgesteld (meestal binnen 3-6 maanden na initiatie van het dieet).

Na twee jaar behandeling wordt het dieet geleidelijk afgebouwd door het vetgehalte te verlagen en het aandeel koolhydraten en eiwitten te vergroten tot ketose wordt geëlimineerd.

De effectiviteit van het KD wordt in de literatuur wisselend beoordeeld. In de verschillende observationele studies loopt de gerapporteerde effectiviteit uiteen van 44 tot 92%. Aanvalsvrijheid wisselt van 7 tot 43%. Een jaar na de start van het dieet volgt nog gemiddeld 50% het dieet. Onvoldoende effectiviteit is de belangrijkste reden om het dieet vroegtijdig te stoppen.^{3,4}

Er zijn aanwijzingen dat het KD het verstandelijk functioneren en gedrag verbetert. Dit kan het gevolg zijn van een gedaald aantal aanvallen, maar kan ook zonder aanvalsvermindering voorkomen. Ook verbetering van kwaliteit van leven wordt beschreven.⁵⁻⁷

In mei 2008 werden de resultaten van de eerste gecontroleerde, gerandomiseerde studie naar de effecten van het KD bij kinderen met epilepsie gepubliceerd, waarin 145 kinderen waren geïncludeerd.⁸ Met het KD werd bij 38% van de kinderen een aanvalsreductie van >50% bereikt, wat slechts bij 6% van de kinderen in de controlegroep het geval was. Zeven procent van de kinderen bereikte >90% aanvalsreductie, een dergelijk grote aanvalsreductie kwam niet voor in de controlegroep.

Het KD wordt aangeboden aan kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar met therapieresistente epilepsie of onaantoonbare bijwerkingen van anti-epileptica.

Hoe jonger het kind, hoe gemakkelijker de ketose te realiseren is en hoe gemakkelijker het dieet door het kind wordt geaccepteerd. Het dieet kan bij alle vormen van epilepsie worden toegepast. Gunstige effecten worden beschreven bij maligne vormen van epilepsie, zoals het syndroom van West, Dravet en Doose. Bij patiënten met het glucosetransporter type 1-deficiëntiesyndroom (GLUT1-deficiëntie) is het KD de behandeling van eerste keus. GLUT1-deficiëntie wordt veroorzaakt door onvoldoende glucosetransport naar de hersenen door een tekort aan glut1-transporter. Pyruvaat dehydrogenasedeficiëntie is de tweede metabole aandoening waarvoor het KD de eerste behandelingskeuze is. Het dieet wordt incidenteel ook aangeboden aan volwassen patiënten met refractaire epilepsie. Meestal gebeurt dit in de vorm van het gemodificeerd Atkinsdieet. Over de resultaten is men voorzichtig positief.⁹

Het KD is gecontraïndiceerd bij patiënten met vetzuuroxidatiestoornissen of aanverwante aandoeningen zoals multiële acyl-CoA dehydrogenasedeficiëntie (glutaaracidurie type II), pyruvaat carboxylasedeficiëntie, porfyrie, verlengd QT-intervalsyndroom of andere ritmestoornissen, hyperlipidemie en hypercholesterolemie, diabetes mellitus of hyperinsulinemie, ernstige chronische ziekten van lever, nieren en pancreas. Renale tubulaire acidose is een relatieve contra-indicatie.^{10,11}

Mogelijke bijwerkingen bestaan uit misselijkheid, braken, obstipatie, diarree en gewichtsverandering, metabole acidose, verminderde groei, hypoglykemie, hypocalciëmie, infecties, hyperurikemie, nierstenen, hypoalbuminemie, anemie, hypercholesterolemie, verhoogd risico op nierstenen en carnitinedeficiëntie. Complicaties bij langdurig gebruik betreffen voornamelijk osteopenie en nierstenen. Men heeft tot op heden geen verhoogde kans op hart- en vaatziekten aangetoond.^{1,12-15}

Het syndroom van Lennox-Gastaut (LGS) werd voor het eerst beschreven in 1966. Gastaut et al. beschreven de klinische manifestaties en EEGpatronen van 100 patiënten met trage piekgolven (Gastaut et al., 1966). Ze noemden dit syndroom het 'Lennox-syndroom'. De term 'lennox-gastaut-syndroom' verscheen voor het eerst in de literatuur

in 1969 (Niedermeyer). De 'International League Against Epilepsy' classificeert LGS als een cryptogene of symptomatische, gegeneraliseerde epilepsie.¹⁶ LGS kan het gevolg zijn van een groot aantal diffuse encefalopathieën. De aanvallen debuteren tussen het tweede en achtste levensjaar. Het syndroom wordt gekenmerkt door de klinische triade van diffuse, langzame piekgolven in het EEG (<2,5Hz), mentale retardatie, atypische absences en tonische en atone aanvallen. De aanvallen komen in hoge frequentie voor met neiging tot een (non-)convulsieve status epilepticus. Soms wordt de aanwezigheid van snelle ritmes (>10Hz) tijdens de diepe slaap als een noodzakelijk criterium voor de diagnose gezien. De prognose is doorgaans slecht. Aanvallen persisteren ondanks adequate behandeling en er zijn vaak leer- en gedragsproblemen.¹⁷

In de studie van Lemmon et al., een retrospectief onderzoek, worden de effecten van het KD bij patiënten met LGS beschreven. De inclusiecriteria waren trage piekgolven in het EEG, meerdere aanvalsvormen, mentale retardatie, en leeftijd ouder dan 12 maanden. Van de 71 geïncludeerde kinderen bereikten 36 (51%) na zes maanden een aanvalsreductie van $\geq 50\%$. Zestien kinderen (23%) hadden een aanvalsreductie van 90% en een kind werd aanvalsvrij. Effecten na twaalf maanden waren vergelijkbaar. Aanvullend heeft de auteur een literatuuronderzoek verricht naar effecten van het KD bij kinderen met LGS. Hieruit bleek dat na 3-36 maanden behandeling met het KD 88 van de 189 kinderen (47%) een aanvalsreductie van $\geq 50\%$ had. Zestien procent van de kinderen werd aanvalsvrij. De meeste studies waren observationele studies, deels retrospectief. Inclusiecriteria, interventie, en analysemethode waren vaak onvolledig beschreven. Meestal ontbrak informatie over etiologisch onderzoek. De gegevens moeten dan ook worden geïnterpreteerd binnen deze context.

De studie van Lemmon et al. laat zien dat het KD een effectieve behandeling is voor kinderen met LGS. De effectiviteit is vergelijkbaar met de effectiviteit bij andere epilepsiesyndromen.

Het KD kan effectief zijn bij kinderen met therapieresistente epilepsie en mentale retardatie ook als andere therapieën hebben gefaald.

Referenties

1. Freeman J, Veggliotti P, Lanzi G, et al. The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006;68:145-80.
2. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia.* 2008;49:329-33.
3. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001903.
4. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics.* 2000;105:E46.
5. Weber S, Molgaard C, Karentaudorf, et al. Modified atkins diet to children and adolescents with medical intractable epilepsy. *Seizure.* 2009;18:237-40.
6. Hallbook T, Lundgren J, Rosen I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:59-65.
7. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, et al. Effects of ketogenic diet on development and behavior: Preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:301-6.
8. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:500-6.
9. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia.* 2008;49:316-319
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia.* 2009;50:304-17.
11. Gunhild A, Bergqvist C. Indications and contraindications of the ketogenic diet. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. *Epilepsy and the ketogenic diet.* Totowa: Humana press; 2004:111-23.
12. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2001;42:1445-51.
13. Kang HC, Chung DE, Kim DW, et al. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45:1116-23.
14. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, et al. Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol.* 2011;26:147-51.
15. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, et al. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia.* 2010;51:1277-82.
16. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30:389-99.
17. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-gastaut syndrome: A consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol.* 2009;8:82-93.

Het Epilepsiecentrum Kempenhaeghe doet samen met het MUMC+ in Maastricht en het Universitair ziekenhuis in Leuven onderzoek naar de kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet als behandelmethodede voor kinderen en adolescenten (1-18 jaar). Het onderzoek is een gerandomiseerde trial waarbij de uitkomstmaten o.a. aanvalsfrequentie, aanvalsernst, neurocognitief functioneren, kwaliteit van leven en kosten zijn. Voor vragen over deze studie en aanmelding van patiënten kunt u terecht bij Danielle Lambrechts, neuroloog, tel. 06 23 47 9141, e-mailadres: lambrechtsd@kempenhaeghe.nl. Het volledige onderzoeksdesign is recentelijk gepubliceerd in *BMC Neurology*.* Meer informatie over het onderzoek, het onderzoeksteam en over het dieet is ook te vinden op www.ketogeenmenu.nl**

*De Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postular D, et al. Research into the (cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2011;11(1):10.

** www.ketogeenmenu.nl is gekoppeld aan de wetenschappelijke studie naar de kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet. De studie en bijbehorende (communicatie)middelen worden mogelijk gemaakt door ZonMw (projectnummer 171002204), Nationaal Epilepsiefonds, CZfonds (no. AFVV 10-072), fonds NutsOhra (no. 1001-080) en de Stichting Vrienden van Kempenhaeghe.