

Door: Petra Callenbach (p.tijink@treant.nl), neurologie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Interventies bij kinderen met epilepsie: farmacotherapie en ketogeen dieet

Op woensdag 23 september 2020 promoveerde Amerins Weijenberg aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift *Interventions in childhood epilepsy: pharmacotherapy and ketogenic diet*¹. Het eerste deel van haar proefschrift richt zich op farmacotherapie bij kinderen met epilepsie, met focus op de overschakeling van eerste naar tweede en derde generatie anti-epileptica, en het tweede deel op de toepassing van het ketogeen dieet.

Het doel van behandeling van kinderen met epilepsie is zo goed mogelijke aanvalsccontrole met zo min mogelijk bijwerkingen. De afgelopen 30 jaar zijn veel nieuwe anti-epileptica (AEDs) op de markt gebracht, maar veel zijn niet apart geregistreerd voor gebruik bij kinderen, met name niet als monotherapie. Dit leidt tot *off-label* gebruik. Aangezien kinderen een andere farmacokinetiek en -dynamiek hebben dan volwassenen en er andere epilepsiesyndromen voorkomen bij kinderen, dient men zich af te vragen of de resultaten van studies bij volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen.

Monotherapie studies bij kinderen

Weijenberg beschrijft in haar proefschrift een review van negen *randomized controlled trials* (RCTs) van tweede generatie AEDs als monotherapie bij kinderen (Weijenberg et al., 2010). Tweede generatie AEDs leken even effectief en veilig als eerste generatie AEDs. De opzet van de studies bleek echter vaak niet adequaat, waardoor interpretatie van de resultaten lastig is. Op basis van het review doet Weijenberg aanbevelingen voor het uitvoeren van een RCT bij kinderen. Hierbij dient met name gelet te worden op voldoende *power*, minimaal één jaar *follow-up*, goede aanvals- en epilepsieclassificatie, vergelijking met een eerste keus AED en gebruik van een optimale dosering. Ook adviseert ze als primair eindpunt tijd tot falen van de behandeling of retentie (het percentage kinderen dat aan het eind van de studie het onderzochte AED nog steeds neemt) te gebruiken, aangezien deze effectiviteit en veiligheid van het AED combineren.

Daarnaast onderzocht Weijenberg de prevalentie en incidentie van AED-gebruik bij kinderen met epilepsie in Nederland tussen 2006 en 2014 op basis van prescriptie gegevens (Weijenberg et al., 2018a). Meer dan 85% van de kinderen met monotherapie bleef het eerst voorgeschreven AED gebruiken, slechts voor 5,5% van de kinderen werd een combinatietherapie toegepast. Gedurende de studieperiode nam het voorschrijven van tweede en derde generatie AEDs toe en nam het voorschrijven van eerste generatie AEDs af. In 2006 werd valproïnezuur het meest voorgeschreven, vanaf 2012 levetiracetam (figuur 1). Dit is opmerkelijk, aangezien levetiracetam niet geregistreerd is als monotherapie bij kinderen jonger dan 16 jaar (*off-label* gebruik).

Levetiracetam

In een systematisch review heeft Weijenberg het beschikbare bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van levetiracetam monotherapie bij kinderen onderzocht (Weijenberg et al., 2015). Ze includeerde 32 studies, waaronder vier RCTs. Alleen bij kinderen met focale epilepsie met centroporale pieken bestond voldoende bewijs dat levetiracetam effectief is als eerstelijns monotherapie, ook al leken effectiviteit en tolerantie in al de studies goed en vergelijkbaar met andere eerstelijns AEDs. Weijenberg benadrukt de noodzaak voor goed opgezette studies naar levetiracetam monotherapie bij kinderen om het grootschalige gebruik van dit AED in deze populatie te rechtvaardigen. Met dit doel werd in Nederland met subsidie van ZonMW in samenwerking met negen kinderneurologen in meerdere universitaire en algemene ziekenhuizen een RCT gestart. Daarbij werden levetiracetam en valproïnezuur met

¹ Promotor: Prof.dr. O.F. Brouwer, copromotor: Dr. P.M.C. Callenbach

elkaar vergeleken als eerstelijns monotherapie bij kinderen met epilepsie. Bij de opzet zijn alle eerdergenoemde aanbevelingen meegenomen (Weijnenberg et al., 2010). Helaas moest de studie voortijdig gestaakt worden door onvoldoende inclusie. In haar proefschrift beschrijft Weijnenberg de redenen voor het falen van de studie en doet verdere aanbevelingen voor toekomstig onderzoek (Weijnenberg et al. 2017a). Het bleek dat er bij de deelnemende centra minder kinderen met nog niet behandelde epilepsie werden aangemeld dan verwacht. Er wordt daarom aanbevolen om nauwer samen te werken met verwijzende kinderartsen, zodat meer kinderen geïncludeerd kunnen worden. Verder hadden de artsen soms een sterke voorkeur voor een bepaald AED, waardoor geschikte patiënten niet geïncludeerd werden. Daarnaast werd de administratieve last als zwaar ervaren, wat door het aanstellen van een researchverpleegkundige kon worden ondervangen. Dit vereist voldoende financiële middelen, hetgeen bij onafhankelijke, niet-gesponsorde studies niet eenvoudig is.

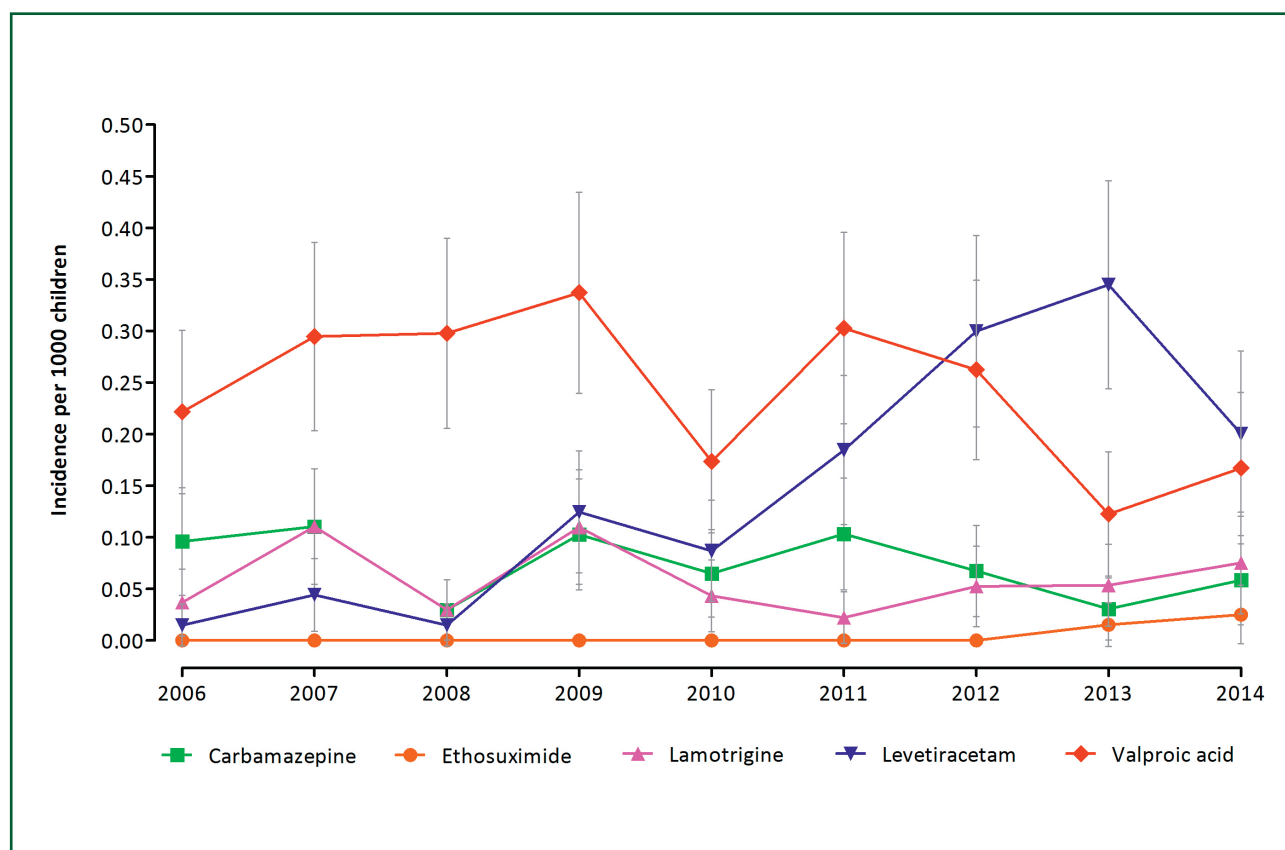
Ketogeen dieet

In het tweede deel van haar proefschrift richt Weijnenberg zich op het ketogeen dieet. Ze beschrijft aan de hand van een casus de urgentie van een noodprotocol. Hierin staan de stappen die gevolgd dienen te worden bij kinderen die het ketogeen dieet volgen in het geval van metabole ontregeling of ziekenhuisopname (Weijnenberg et al, 2017b). Zo dienen ketonen en glucose in bloed gemonitord te worden en dient de patiënt een adequate ketose te behouden, aangezien verstoring hiervan kan leiden tot aanvallen. In een observationele studie bij zestien kinderen met refractaire epilepsie toonde Weijnenberg aan dat introductie met een vloeibare variant van ketogeen dieet buiten het ziekenhuis mogelijk is, met na zes weken omzetting naar vaste voeding (Weijnenberg et al., 2018b). De gemiddelde tijd tot stabiele ketose was zeven dagen, een positief effect werd, na gemiddeld twee weken, bemerkt bij 25% van de kinderen. Na 26 weken was de retentie 50%. De korte tijd tot stabiele ketose en het bemerken van effect maakt het mogelijk al binnen zes weken te bepalen of het ketogeen dieet effectief is in plaats van pas na drie maanden. Gezien het (gunstige) effect dat bij andere vormen van refractaire epilepsie met onder meer myoclonie aanvallen was gezien, heeft Weijnenberg de effectiviteit van het gemodificeerd Atkins dieet onderzocht bij vier adolescenten met North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy (NSPME) (Weijnenberg et al., 2017c). Bij drie patiënten werd geen effect gezien. Bij de vierde patiënt verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk, maar het aantal aanvallen bleef stabiel. Deze variant van het Atkins dieet kan dus mogelijk bij een deel van de patiënten met NSPME een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.

geling of ziekenhuisopname (Weijnenberg et al, 2017b). Zo dienen ketonen en glucose in bloed gemonitord te worden en dient de patiënt een adequate ketose te behouden, aangezien verstoring hiervan kan leiden tot aanvallen.

In een observationele studie bij zestien kinderen met refractaire epilepsie toonde Weijnenberg aan dat introductie met een vloeibare variant van ketogeen dieet buiten het ziekenhuis mogelijk is, met na zes weken omzetting naar vaste voeding (Weijnenberg et al., 2018b). De gemiddelde tijd tot stabiele ketose was zeven dagen, een positief effect werd, na gemiddeld twee weken, bemerkt bij 25% van de kinderen. Na 26 weken was de retentie 50%. De korte tijd tot stabiele ketose en het bemerken van effect maakt het mogelijk al binnen zes weken te bepalen of het ketogeen dieet effectief is in plaats van pas na drie maanden.

Gezien het (gunstige) effect dat bij andere vormen van refractaire epilepsie met onder meer myoclonie aanvallen was gezien, heeft Weijnenberg de effectiviteit van het gemodificeerd Atkins dieet onderzocht bij vier adolescenten met North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy (NSPME) (Weijnenberg et al., 2017c). Bij drie patiënten werd geen effect gezien. Bij de vierde patiënt verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk, maar het aantal aanvallen bleef stabiel. Deze variant van het Atkins dieet kan dus mogelijk bij een deel van de patiënten met NSPME een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.



Figuur 1 Cumulatieve incidentie (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van individueel AED gebruik per 1000 kinderen (0-19 jaar) per jaar voor de vier meest gebruikte AEDs en ethosuximide.

Tot slot

Weijnenberg heeft aangetoond dat de laatste decennia het gebruik van tweede en derde generatie AEDs aanzienlijk is toegenomen, waarbij levetiracetam het meest gebruikt wordt. Levetiracetam is tot op heden niet geregistreerd als monotherapie bij kinderen. Aangezien het uitvoeren van een goed opgezet RCT in deze groep zeer lastig is gebleken, zal de wetenschappelijke onderbouwing die dit gebruik rechtvaardigt waarschijnlijk uitblijven. Recentelijk is de wet rond registratie van nieuwe AEDs echter veranderd, waarbij effectiviteitsgegevens van AEDs bij focale aanvallen bij volwassenen geëxtrapoleerd mogen worden naar kinderen vanaf twee jaar.

Referenties

- Weijnenberg A, Offringa M, Brouwer OF, Callenbach PMC (2010) RCTs with new antiepileptic drugs in children: a systematic review of monotherapy studies and their methodology. *Epilepsy Res.* 91:1-9.
- Weijnenberg A, Brouwer OF, Callenbach PMC (2015) Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 29:371-82.

- Weijnenberg A, Doornebal N, Jansen FE, Peeters EAJ, ten Houten R, Nicolai J, Hagebeuk EEO, Stroink H, de Wit MCY, Callenbach PMC, Brouwer OF (2017a) Investigator-initiated randomized controlled trials in children with epilepsy: Mission impossible? *Epilepsia Open.* 2:32-38.
- Weijnenberg A, VAN Rijn M, Brouwer OF, de Koning TJ (2017b) Het ketogeen dieet: hoe te handelen in acute situaties. *Praktische Pediatrie.* 3.
- van Egmond ME, Weijnenberg A, van Rijn ME, Elting JW, Gelauff JM, Zutt R, Sival DA, Lambrechts RA, Tijssen MA, Brouwer OF, de Koning TJ (2017c) The efficacy of the modified Atkins diet in North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy: an observational prospective open-label study. *Orphanet J Rare Dis.* 12:45.
- Weijnenberg A, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Brouwer OF, Callenbach PMC (2018a) Antiepileptic drug prescription in Dutch children from 2006-2014 using pharmacy-dispensing data. *Epilepsy Res.* 146:21-27.
- Weijnenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF (2018b) Ketogenic diet in refractory childhood epilepsy: starting with a liquid formulation in an outpatient setting. *Child Neurol Open.* 5:1-7.

Algemene Ledenvergadering op 10 juni 2021

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op 10 juni 2021 ten kantore van het Epilepsiefonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Als de omstandigheden daarom vragen zal deze vergadering evenals de voorgaande vergadering via ZOOM plaatsvinden. U zult hierover tijdig worden geïnformeerd. Voor aanmelding en verdere inlichtingen kunt u mailen naar: info@epilepsieliga.nl.

Marian Majoie, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie