

Zorgpad Ketogeen dieet behandeling

**bij
refractaire epilepsie
&
metabole ziekten
bij kinderen**

Behandelarenversie

Mei 2015



Auteurs: E.J.T.M. van der Louw¹
Th.A.M. van den Hurk²
Dr. C.E. Catsman- Berrevoets³
Drs. D.J.A.E. Lambrechts⁴
Dr. G. Visser⁵
M. de Ruijter⁶
J.E. Rietveld⁷

Coördinatie: E.J.T.M. van der Louw

1. Kinderdiëtist , Erasmus Medisch Centrum Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
2. Kinderdiëtist, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht
3. Kinderneuroloog , Erasmus Medisch Centrum Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
4. Neuroloog , Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe en Maastricht UMC, Heeze
5. Kinderarts metabole ziekten, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht
6. Diëtist , Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe en Maastricht UMC, Oosterhout
7. Gespecialiseerd epilepsie verpleegkundige, Erasmus Medisch Centrum Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Inhoudsopgave

1. Voorwoord.....	5
1.1 Expertisecentra	5
1.2 Patiëntenverenigingen	6
1.3 Leeswijzer.....	6
2. Zorgpad behandeling ketogeen dieet bij refractaire epilepsie & metabole ziekten	7
2.1 Achtergrond	7
2.2 Presentatie	7
2.3 Ketogene diëten	10
2.4 Behandeling	11
2.4.1 voorbereidende fase.....	12
A: medische gegevens (tabel 1, 2).....	13
voorgeschiedenis, epilepsie, metabool, voeding, ontwikkeling,	
sociale situatie, overig	
B: voedingsanamnese, voedingstoestand en dieet.....	16
C: behandeling van de epilepsie.....	17
2.4.2 behandel fase	17
A: instelling op ketogeen dieet (tabel 3, 4)	17
ketonen/bloedglucose (streefwaarden, frequentie, wanneer)	
B: fine-tuning	19
C: bijwerkingen bij een ketogeen dieet.....	19
bijwerkingen tijdens het instellen	
bijwerkingen op korte termijn	
bijwerkingen op langer termijn	
D: controles tijdens behandeling (tabel 5)	21
E: ketogeen dieet tijdens ziekte	24
F: protocol voor voeding en infuusbeleid zgn. <i>Noodprotocol</i>	24
G: bijzondere situaties: status epilepticus en ketogeen dieet	26
2.4.3 evaluatie (tabel 6).....	26
A: effectiviteit	26
B: proefperiode.....	27
C: na de proefperiode.....	28
2.4.4 beëindiging van de dieetbehandeling (normaliseren van de voeding)	29
2.4.5 herstart ketogeen dieet.....	31
3. Addendum: Ketogeen dieet behandeling bij metabole ziekten.....	32
3.1 Inleiding.....	32
3.2 Presentatie	32
3.2.1 Glucose Transporter Deficiëntie (GLUT-1 deficiëntie).....	32
3.2.2 Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHC).....	32
3.2.3 Mitochondriële aandoeningen	33
3.3 Behandeling.....	33
3.4 Complicaties	34
3.5 Bijwerkingen.....	35
3.6 Evaluatie	36
3.7 Beëindiging van de dieetbehandeling (normaliseren van de voeding).....	37

4. Begeleiding – kinderen	38
4.1 Patiënt en/of ouders	39
4.2 Casemanager	39
4.3 Multidisciplinair keto-team	40
4.3.1 kinderneuroloog	40
4.3.2 kinderarts (metabole ziekten)	41
4.3.3 kinderdiëtist.....	44
4.3.4 gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige	46
4.4.Overige betrokken zorgverleners.....	48
5. Kwaliteitsindicatoren.....	50
6. Consensus zorgpad ketogeen dieet behandeling bij refractaire epilepsie & metabole ziekten bij kinderen	51
7. Disclaimer	52
8. Referenties	53
9.Aanpassing mei 2015.....	56
Tabel 1	Indicaties/contra-indicaties ketogeen dieet..... 14
Tabel 2	Controles voor aanvang ketogeen dieet
Tabel 3	Streefwaardes ketonen/bloedglucose bij ketogeen dieet
Tabel 4	Frequentie van controles ketonen/bloedglucose bij ketogeen dieet
Tabel 5	Aanbevolen controles bij follow-up ketogeen dieet
Tabel 6	Effectmaten ketogeen dieet

1. Voorwoord

Voor u ligt het zorgpad behandeling met het ketogeen dieet (KD) bij refractaire epilepsie en metabole ziekten. Het doel van dit zorgpad is meervoudig:

- Voor de patiënt: verduidelijking van het behandel- en zorgproces. Ondersteuning in contact met zorgverzekeraars en andere hulpverleners.
- Voor de arts en diëtist: Ondersteuning van de behandeling door evidence-based adviezen of bij ontbreken hiervan door expert opinions. Het bevorderen van gestandaardiseerd verzamelen van informatie over ziektebeloop en eventuele complicaties van de behandeling. Het vastleggen van afspraken binnen de beroepsgroep van voorwaarden voor optimale zorg.
- Voor de zorgverzekeraar: professionalisering van het zorgproces en beschrijven van kwaliteit van zorgvoorwaarden.

Het zorgpad is ontwikkeld door artsen en diëtisten die gespecialiseerd zijn in en ervaring hebben met de behandeling van neurologische en metabole ziekten waarvoor behandeling met het ketogeen dieet is geïndiceerd en de patiëntenverenigingen. Het geeft de consensus weer die is bereikt door (kinder)neurologen, (kinder)artsen, (kinder)diëtisten, verpleegkundig specialisten, epilepsie verpleegkundigen en epilepsie consultants.

Dit zorgpad is zoveel mogelijk gebaseerd op "evidence-based medicine".

In dit zorgpad wordt de beste medische zorg zoveel mogelijk gebaseerd op de meest recente gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, in combinatie met de ervaringen van een groep experts. Voor de gegeven adviezen is waar mogelijk een 'level of evidence' aangegeven. Hierbij is gebruik gemaakt van de indeling zoals aangegeven op de website van het CBO.

De levels variëren van niveau 1, het hoogste level, tot niveau 4.

Daar waar geen of onvoldoende "evidence" voorhanden was heeft de commissie zelf een aanbeveling geformuleerd.

Het zorgtraject wordt weergegeven in een stroomschema, waarna de verschillende onderdelen worden besproken. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om, in overleg, bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Ook kunnen tussen de Nederlandse Universitaire Medische Centra en epilepsiecentra kleine verschillen bestaan over de precieze invulling of toepassing van dit zorgpad.

1.1 Expertisecentra

Behandeling met het ketogeen dieet dient uitgevoerd te worden door een multidisciplinair team in één van de gespecialiseerde centra (Epilepsiecentrum of Universitair Medisch Centrum /(kinder) ziekenhuis). In het team moeten minimaal vertegenwoordigd zijn: een gespecialiseerd kindardiëtist, (kinder)neuroloog of epileptoloog, kinderarts vertrouwd met de complicaties van dit dieet en een gespecialiseerd (epilepsie) verpleegkundige.

Behandeling met het ketogeen dieet vereist intensieve begeleiding en grote expertise in diëtistische vaardigheden. Metabole aandoeningen waarvoor een behandeling met ketogeen dieet is geïndiceerd zijn zeldzaam.

Door concentratie van kennis en ervaringen kan de meest optimale zorg worden geleverd aan patiënten met refractaire epilepsie en/of metabole ziekten. Daarnaast hebben de expertisecentra een belangrijke taak om onderzoek op het gebied van behandeling met het ketogeen dieet te doen en kennis verder uit te breiden. De expertisecentra kunnen advies geven aan en vragen beantwoorden van de lokale kinderarts en (kinder)neuroloog, en een vraagbaak zijn voor patiënten met refractaire epilepsie en /of metabole ziekten, hun naasten en overige betrokkenen.

Tijdens behandeling met het ketogeen dieet is regelmatige follow-up in een expertisecentrum nodig. Daarnaast kunnen patiënten bij intercurrente aandoeningen tussentijds gezien worden in een niet gespecialiseerd centrum door kinderartsen en/of kinderneurologen.

Uiteraard dient ervoor gewaakt te worden dat in beide centra dezelfde onderzoeken nodeloos herhaald worden. Dit geldt uiteraard des te sterker naarmate dit invasieve of belastende onderzoeken betreft. Hiervoor zijn heldere onderlinge afspraken en afstemming noodzakelijk.

1.2 Patiëntenvereniging

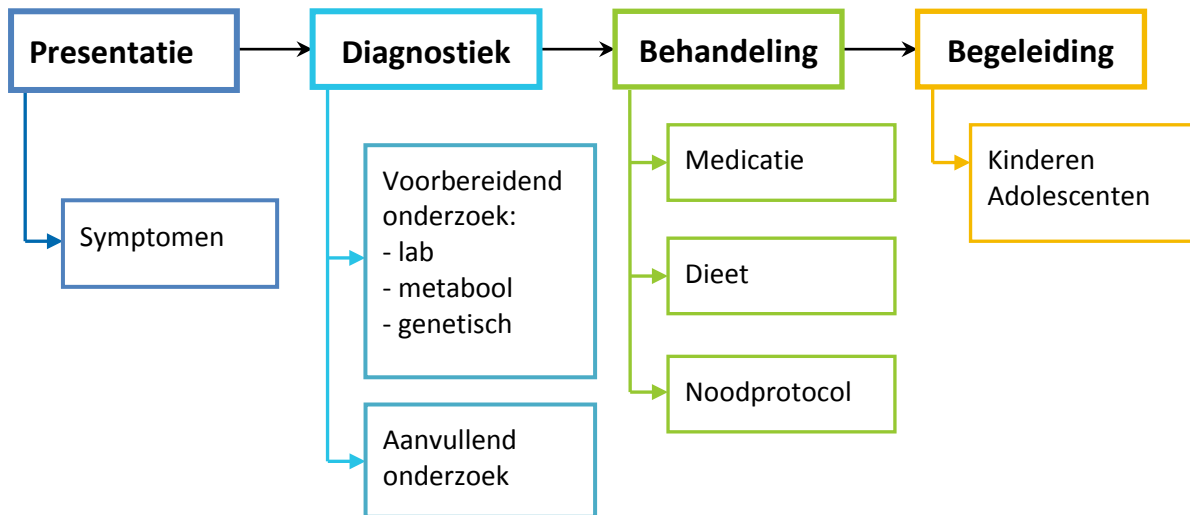
Dit zorgpad is ontwikkeld in opdracht van het Landelijk Samenwerkingsverband Ketogeen Dieet Nederland in nauwe samenwerking met de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) en de VKS (patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten). Het Landelijk Samenwerkingsverband Ketogeen Dieet Nederland draagt er zorg voor dat dit zorgpad elke 5 jaar wordt bijgewerkt, zodat steeds de meest actuele informatie met betrekking tot de behandeling met het ketogeen dieet bij refractaire epilepsie en metabole ziekten in het zorgpad staat.

1.3 Leeswijzer

Voor de leesbaarheid van dit zorgpad is ervoor gekozen om het document te schrijven in enkelvoudige vorm.

- Dit betekent dat overal waar staat “ouders”, hiermee “ouders of verzorgers” wordt bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, wordt de mannelijke of vrouwelijke vorm bedoeld: waar bijvoorbeeld “patiënt” wordt genoemd, wordt ook “patiënte” bedoeld.
- Waar staat “kinderarts (metabole ziekten)” wordt ook “kinderarts” bedoeld.
- Waar staat “(kinder)neuroloog” wordt ook “kinderneuroloog”, “kinderneuroloog metabole ziekten”, “epileptoloog” en “neuroloog” bedoeld.
- Waar staat “gespecialiseerd epilepsie verpleegkundige” wordt ook “nurse practitioner” of “verpleegkundig specialist” of “epilepsie consulent” bedoeld.
- Waar staat “kinderdiëtist” wordt ook “diëtist” bedoeld.
- Glucose I Transporter Deficiëntie wordt afgekort tot GLUT-1.
- Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie wordt afgekort tot PDHC.

2. Zorgpad behandeling ketogeen dieet bij refractaire epilepsie en metabole ziekten



Ketogeen dieet bij refractaire epilepsie of metabole ziekten

2.1 Achtergrond

Het ketogeen dieet is een zeer vetrijke en sterk koolhydraatbeperkte voeding, die wordt gebruikt bij de behandeling van therapie resistente vormen van epilepsie en enkele specifieke stofwisselingsstoornissen. Het dieet imiteert het effect van langdurig vasten, waarbij het lichaam bij gebrek aan koolhydraten vet verbrandt en ketonen produceert. In een normale situatie worden koolhydraten uit de voeding afgebroken tot glucose, dat gebruikt wordt als brandstof voor het lichaam en vooral voor de hersenen. Bij een tekort aan koolhydraten in de voeding, zoals bij vasten of een ketogeen dieet, schakelt de lever over op de afbraak van vetzuren tot ketonen. Ketonen, β -hydroxyboterzuur, aceton en acetoacetaat, passeren de bloedhersenbarrière en kunnen glucose vervangen als alternatieve brandstof voor de hersenen. Als het lichaam in ruime mate ketonen produceert, noemen we dit ketose; dit kan een anti-epileptisch effect hebben. Het werkingsmechanisme van het dieet is multifactorieel en tot op heden niet volledig opgehelderd.

De behandeling met het ketogeen dieet wordt effectief bevonden wanneer er sprake is van een aanvalsvermindering van 50% of meer. Toename van alertheid, helderheid, leerbaarheid en verbetering in gedrag worden ook beschreven als effect van het ketogeen dieet. Deze effecten kunnen eveneens aanleiding zijn om het dieet voort te zetten.

2.2 Presentatie

Epilepsie is een chronische neurologische ziekte. Bij een epileptische aanval doen zich plotseling optredende, abnormale, voorbijgaande verschijnselen voor die worden veroorzaakt door een excessieve ontlading van een populatie neuronen. Soms is er sprake van een aantoonbare oorzaak, zoals een hersenbeschadiging of een metabole ziekte. In dat geval wordt epilepsie als symptoom van de onderliggende aandoening beschouwd (symptomatische epilepsie). Vaak wordt echter geen aantoonbare oorzaak van epilepsie gevonden. Bij steeds meer van de voorheen idiopathische vormen blijkt sprake te zijn van een oorzakelijke genmutatie, die resulteert in een specifiek en herkenbaar klinisch epilepsiebeeld. De diagnose epilepsie wordt gesteld wanneer een patiënt tenminste één laat symptomatische of twee niet-geprovoceerde epileptische aanvallen heeft gehad.

Leeftijd wordt gezien als een belangrijk determinant voor het ontwikkelen van epilepsie. De incidentie is relatief hoog op de kinderleeftijd, neemt dan af en stijgt weer op oudere leeftijd. De prognose is van veel factoren afhankelijk. Resultaten van de behandeling van epilepsie verbeteren aanzienlijk indien er geen andere neurologische afwijkingen geconstateerd zijn, er sprake is van normale cognitie, de aanvalsfrequentie laag is, het EEG geen afwijkingen laat zien en/of er een snelle positieve reactie is op anti-epileptica [1].

De diagnose epilepsie wordt gesteld op basis van de aanvalsbeschrijving. De medische voorgeschiedenis, de beginleeftijd van de epilepsie, bevindingen bij EEG, beeldvormend onderzoek en in voorkomende gevallen DNA onderzoek helpen bij het classificeren van het type epilepsie (ILAE classificatie).

Refractaire epilepsie

Er is sprake van refractaire epilepsie wanneer er tenminste 2-3 eerste keus anti-epileptica (AED) in de juiste hoeveelheden ingenomen, onvoldoende effect resulteren op de epileptische aanvallen. Dit is bij 20-30% van de patiënten met epilepsie het geval.

Anderszins debuten op de kinderleeftijd epilepsie syndromen zoals het syndroom van Ohtahara, Lennox-Gastaut [2], West [3], Dravet [4], Doose [5] die meestal zéér therapieresistent zijn. Uit literatuur komen steeds meer aanwijzingen dat voor genoemde specifieke epilepsie syndromen het ketogeen dieet een belangrijke behandeloptie kan zijn.

Indicatie en contra-indicatie

De meest voorkomende indicatie voor behandeling met het ketogeen dieet is refractaire epilepsie. Wanneer er sprake is van ernstige bijwerkingen van AED of wanneer de patiënt wacht op epilepsiechirurgie kan behandeling met het ketogeen dieet eveneens worden toegepast [1].

Andere indicaties voor behandeling met het ketogeen dieet zijn stofwisselingsziekten zoals Glucose Transporter Deficiëntie (GLUT-1) en stoornissen in de cellulaire energievoorziening zoals Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHC) en andere mitochondriële ziekten zoals Complex I deficiëntie [6, 7]. De indicatie voor het ketogeen dieet komt vooral voort uit de aard van het biochemische defect. Therapieresistente aanvallen, bij een stofwisselingsziekte of specifiek syndroom (bijvoorbeeld Angelman Syndroom), kunnen eveneens een indicatie voor het dieet zijn.

Het ketogeen dieet is contra-geïndiceerd bij patiënten met een stofwisselingsziekte waarbij het vetmetabolisme gestoord is, zoals bij vetzuurtransport en vetzuuroxidatie stoornissen en primaire carnitine deficiëntie. Deze patiënten kunnen bij het gebruik van het ketogeen dieet een snelle neurologische achteruitgang, hypoglycemieën en ernstige metabole acidose krijgen.

Een relatieve contra-indicatie is het gebruik van steroïden.

Ook voor stofwisselingsziekten met een hoog risico op levensbedreigende hypoglycemieën zoals glycogeen stapelingsziekten en gluconeogenese defecten is het dieet contra-geïndiceerd. Hetzelfde geldt voor patiënten met porfyrie waarbij het ketogeen dieet een acute intermitterende porfyrie crisis kan uitlokken door gebrek aan koolhydraten.

Traditioneel werd het ketogeen dieet bij patiënten met epilepsie voornamelijk toegepast bij kinderen in de leeftijdscategorie 2-16 jaar. Tegenwoordig wordt het ketogeen dieet reeds vanaf de leeftijd van 4 weken of zonodig eerder toepast (in geval van metabole aandoeningen al vanaf geboorte) [3, 8]. Er zijn ook toenemende aanwijzingen dat volwassenen met therapieresistente epilepsie baat hebben bij behandeling met het ketogeen dieet [9-11].

Niveau 1	Treatment of infantile spasms. <i>(Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Cochrane Database Syst Rev. 2008(4):CD001770)</i>
Niveau 2	Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. <i>(Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Epilepsia. Aug 2010;51(8):1403-1407)</i> Prospectieve klinische studie met groot cohort van 104 zuigelingen met infantiele spasmen laat zien dat in 64% van de gevallen een > 50% aanvalsvermindering bereikt na 6 maanden en dit is 77% na 1-2 jaar. Van deze groep is 37% aanvalsvrij voor een periode van tenminste 6 maanden met een mediaan van 2.4 maanden NA starten van het KD.
Niveau 2	The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice. <i>(Lambrechts, D.A. et al., Epiles Behav 2012, 23 (2012) 310–314)</i> Prospectieve observationele klinische studie met 15 volwassen patiënten met chronische epilepsie waarvan 26% aanvalsvermindering van > 50% ervaart. Beschreven worden de positieve effecten van het dieet op gedrag en welbevinden.
Niveau 3	Inherited mitochondrial neuropathies. <i>(Finsterer, J. Journal of Neurol Scienc 304 (2011) 9-16)</i>
Niveau 3	Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. <i>(Klepper J., Epilepsia 49 (suppl 8) 46-49, 2008)</i>
Niveau 3	Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. <i>(Nabbout, R., et al., Epilepsia, 2011. 52(7): p. e54-7.)</i> In deze studie wordt effect beschreven van klein cohort van 15 patienten die deels effect ondervinden van gebruik AED en daarbij het KD volgen. Effectiviteit als > 75% aanvalsvermindering wordt gevonden bij n=10 na 1 maand, n=8 na 6 maanden, n=9 na 9 maanden en na 1 jaar zijn er nog 5 patienten op het dieet.
Niveau 3	Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. <i>(Kilaru, S. and A.G. Bergqvist, Epilepsia, 2007. 48(9): p. 1703-7.)</i> In een retrospectieve trial met 10 kinderen met MAE/Doose syndroom blijkt 50% van hen aanvalsvrij te zijn geworden.
Niveau 3	Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. <i>(Lemmon, M.E., et al., Dev Med Child Neurol, 2012. 54(5): p. 464-8.)</i> In deze retrospectieve studie vanuit het Hopkins met cohort van 71 kinderen blijkt 51% van hen met 6 maanden 50% aanvalsvermindering en 23% > 90% aanvalsvermindering te ervaren.
Niveau 3	The ketogenic diet and related diets in adolescents and adults a review. <i>(Payne, N.E., et al, Epilepsia 2011 52 (11)194-1948;)</i> Systematische review in 2011 van 12 studies met 122 volwassenen en 82 adolescenten op KD en 56 volwassenen en 10 adolescenten op het gemodificeerde Atkins dieet (MAD). Het KD en de varianten hiervan kunnen leiden tot dezelfde aanvalsvermindering bij adolescenten en volwassenen als gezien wordt bij kinderen, al is het aantal studies over dit onderwerp beperkt en van matige kwaliteit. Een totaal van 122 volwassenen en 82 adolescenten zijn geïncludeerd in open label studies, waarvan 56 volwassenen en 10 adolescenten het Modified Atkins Dieet (MAD) volgen. Bijwerkingen zijn gelijk aan die beschreven worden bij kinderen. Noncompliance kan dan vaker voorkomen bij adolescenten en volwassenen maar de belangrijkste reden voor stoppen met het KD is het gebrek aan effectiviteit.
Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. <i>(Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626)</i>

2.3 Ketogene diëten

Het ketogeen dieet is een zeer vetrijke (71-90 en%) en sterk koolhydraatbeperkte (5-19 en%) voeding. Het ketogeen dieet bevat voldoende eiwit en calorieën voor groei en celvernieuwing.

De twee belangrijkste varianten van het ketogeen dieet zijn:

- *Klassiek ketogeen dieet*
90% van de energie wordt geleverd door vetten; vooral lange keten vetzuren (LCT). Eiwitten en koolhydraten leveren samen 10 energieprocent. Het dieet bevat extreem weinig koolhydraten en wijkt daardoor sterk af van onze normale voedingsgewoontes.
- *Ketogeen dieet met middellange keten vetzuren (MCT variant)*
71% van de energie wordt geleverd door vetten (60 energie% is afkomstig van middellange keten vetzuren (MCT) en 11 energie% is afkomstig van LCT). Eiwitten en koolhydraten omvatten respectievelijk 10 en 19 energie%.

Varianten op beide diëten zijn mogelijk:

- *Ketogeen dieet met combinatie MCT – LCT*
75 – 80% van de energie wordt geleverd door vetten waarvan 45 – 60 energie% door MCT en 20 – 35 energie% door LCT. Eiwitten leveren ca. 10% van de energie en de koolhydraten 12 – 15%.
- *Gemodificeerd Atkins dieet (MAD)*
Bij het gemodificeerde Atkins dieet wordt een zeer sterke koolhydraatbeperking toegepast conform het klassiek ketogeen dieet. Het dieet kent echter geen beperking ten aanzien van energie-, en eiwit inname. Voedingsmiddelen met uitzondering van koolhydraat bevattende voedingsmiddelen, worden niet afgewogen en kunnen naar eigen inzicht over de dag worden gebruikt. Bij dit dieet bestaat de kans op onvoldoende inname van energie hetgeen de groei bij jonge kinderen nadelig kan beïnvloeden.
- *Dieet met een lage glycemische index (LGID)*
Er worden eisen gesteld aan de glycemische index van de koolhydraten (GI van 50 of minder). Het dieet bevat 60 – 70 energie% vet, 20 – 30 energie% eiwit en ca. 10 energie% koolhydraten.

Notities:

- Van alle vormen van ketogeen dieet, met uitzondering van MAD en LGID, is toepassing van fles/sondevoeding mogelijk.
- Zuigelingen verdragen met name het klassiek ketogeen dieet in de vorm van flesvoeding op basis van Ketocal 3:1 (voorheen Ketocal Infant) goed.
- Om gastro-intestinale klachten op zuigelingenleeftijd te voorkomen wordt met terughoudendheid om gegaan met de introductie van MCT vet onder de leeftijd van 1 jaar.
- Met het MAD en LGID is de ervaring met (jonge) kinderen nog beperkt. In toenemende mate wordt er uit de literatuur duidelijk dat deze minder strenge varianten van het ketogeen dieet effectief zijn en goed worden verdragen, ook door kinderen. Effect van MAD bij refractaire epilepsie bij kinderen doet niet onder voor de reguliere varianten van het KD [12, 13].
Vooral bij specifieke doelgroepen als kinderen met Angelman Syndroom en Tubereuze Sclerose complex blijken hoopgevende resultaten van het LGID op de aanvalsfrequentie en gedrag uit klinische studies met veelal kleine patiëntencohorten [14, 15].

Niveau 2	<p>Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. (<i>Sharma, S., et al., Epilepsia, 2013. 54(3): p. 481-6.</i>)</p> <p>In een RCT met 102 kinderen (dieetgroep n=50, controlegroep met AED n=52) waarbij de gemiddelde aanvalsfrequentie significant lager ligt in de dieetgroep t.o.v. de controlegroep ($P= 0.003$) en waarbij 30% van de kinderen > 90% aanvalsvermindering ervaren in de dieetgroep t.o.v. 7.7% in controlegroep ($P= 0.005$). 46% van de kinderen had obstipatie in de dieetgroep t.o.v. 23% in de controlegroep. Dieet werd goed verdragen. Mean leeftijd van de dieetgroep is 4.7 jaar, van de controle groep 5.2 jaar.</p>
Niveau 3	<p>Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. (<i>Chen, W. and E.H. Kossoff, J Child Neurol, 2012. 27(6): p. 754-8.</i>)</p> <p>Retrospectieve analyse van een cohort van 87 kinderen met refractaire epilepsie waarbij 30 (55%) een aanvalsvermindering van > 50% ervaart bij 6 maanden dieet, 19 (35%) van hen wordt aanvalsvrij. Als bijwerkingen op lange termijn worden verhoogde lipiden en gastro-intestinale klachten gemeld. Mean leeftijd groep < 50% aanvalsvermindering: 9.2 jr en > 50% aanvalsvermindering: 7.9 jr.</p>
Niveau 3	<p>Low glyceic index treatment for epilepsy in tuberous sclerosis complex. (<i>Larson, A.M., Pfeiffer, H.H., Thiele, E.A., Epilepsy Res. 2012 (99) 180-182</i>)</p> <p>Een retrospectieve analyse van klein cohort (N=15) patiënten met TSC waarbij na 6 maanden blijkt dat 47% (n=7) een aanvalsvermindering van > 50% heeft op het LGID.</p>
Niveau 3	<p>Low glyceic index diet in children and young adults with refractory epilepsy; first Italian experience. (<i>Coppola, G., D'Angiello, A., Messina, T., Di Pascuale, F., Della Corte, R., Pascotto, A., Verrotti, A. Seizure 20, (2011) 526-528</i>)</p> <p>Een retrospectieve analyse van een cohort van 15 patienten met mean leeftijd 12.4 jr. 53% (n= 8) die als eerste keus dieetbehandeling het LGID kregen en 47% (n=7) kregen het LGID NA de behandeling met KD wanneer hierop onvoldoende effect was bereikt. Na 14.5 maand had 40% (n=6) 75-90% aanvalsvermindering, 13.3% (N=2) bleek 50% aanvalsvermindering te ervaren. 46.7% (n=7) had geen effect. Er werden geen bijwerkingen beschreven van de LGID behandeling.</p>

2.4 Behandeling

Behandeling met het ketogeen dieet is complex en wordt gedaan in multidisciplinair verband [1, 16]. Het multidisciplinair team bevat tenminste een (kinder)neuroloog, kinderarts (metabole ziekten), kinderdiëtist, gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige als vaste kern. Hier kunnen op facultatieve basis (ziekenhuis)apotheker, kinder(neuro)psycholoog, en maatschappelijk werker aan worden toegevoegd.

De behandeling kan zowel klinisch als poliklinisch plaatsvinden.

De doelen van de behandeling zijn:

- verminderen of stoppen van de epileptische aanvallen,
- beperken of voorkomen van complicaties van metabole ziekte,
- bevorderen (psychomotore) ontwikkeling,
- vereenvoudigen of afbouw van de anti-epileptica,
- beperking van bijwerkingen.

Doelen van intensieve begeleiding tijdens behandeling zijn:

- beperken of voorkomen van bijwerkingen van het ketogeen dieet,
- adequate groei volgens de individuele groeicurve,
- zoveel mogelijk leeftijdsadequaate voedingspatroon,
- instructie en coachen van ouders.

De behandeling met het ketogeen dieet bestaat uit een aantal fases:

1. voorbereidende fase
2. behandelfase
3. evaluatie
4. beëindiging van de dieetbehandeling zgn. normaliseren van de voeding
5. herstart ketogeen dieet.

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
----------	---

2.4.1 Voorbereidende fase

De voorbereidende fase omvat informatieverzameling van:

- A. de medische gegevens
- B. de voedingsanamnese, voedingstoestand en dieet
- C. de behandeling van de epilepsie.

Alvorens tot een dieetinterventie over te gaan wordt in een aantal voorbereidende gesprekken van het behandelteam met ouders of patiënt nagegaan of het ketogeen dieet een geschikte en haalbare behandeloptie is. Contra-indicaties dienen te worden uitgesloten. Het behandelteam verstrekt zowel schriftelijke als mondelinge informatie over de dieetbehandeling. De mogelijkheden en de onmogelijkheden van het ketogeen dieet en de eventuele bijwerkingen van de dieetbehandeling op korte en lange termijn worden besproken. Het is van belang dat patiënt/ouders hun verwachting met betrekking tot het effect van de dieetbehandeling uitspreken en toelichten. Het doel van de voorbereidende gesprekken is dat zowel het behandelteam als patiënt/ouders zich een realistisch beeld vormen van het mogelijke effect van de dieetbehandeling.

Besluitvorming wordt gebaseerd op [1]:

- juiste medische indicaties (zie schema)
- afwezigheid van medische contra-indicaties (zie schema)
- motivatie ouders/verzorgers en patiënt
- realistisch beeld van de behandeling (cq verwachtingen t.a.v. het effect)
- leeftijd van de patiënt (koppigheidsfase, puberteit, ontwikkelingsniveau)
- voedingsgewoonten en de mogelijkheid/acceptatie om deze te wijzigen
- voedingswijze (oraal, per sonde/PEG)
- mate van aanwezige gedragsproblemen

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
----------	---

A. Medische gegevens

Gegevens dienen verzameld te worden over:

- Voorgeschiedenis:
Het betreft hier het in kaart brengen van reeds ondergane epilepsiebehandelingen.
- Epilepsie:
Het is belangrijk om de aard van het epilepsiesyndroom te definiëren en de frequentie en ernst van de aanvallen te beschrijven, volgens de richtlijnen van de ILAE [17] als ook een overzicht van reeds gebruikte anti-epileptica en hiermee bereikte resultaten op te stellen.
- Metabool:
Aandoeningen met een verlaagde of juist verhoogde productie van ketonen, verhoogde neiging tot hypoglycemieën of acidose dienen voor start van het ketogeen dieet te zijn uitgesloten middels metabool onderzoek (zie tabel 1).
- Lichamelijk onderzoek.
- Groei:
In kaart brengen van de voedingstoestand met betrekking tot gewicht/ leeftijd (< 1 jaar) gewicht/lengte > 1 jaar, lengte/leeftijd, schedelomtrek.
- Voeding:
Aanwezigheid van eventuele voedselallergieën dient in kaart te worden gebracht of te worden uitgesloten.
Aanwezigheid van eventuele voedingsproblemen dient in kaart te worden gebracht.
Gebruik van (sonde)voeding, aanwezigheid van een PEG-katheter dient beschreven te worden.
- Ontwikkeling:
In kaart brengen van het ontwikkelingsniveau, eventueel ondersteund met verslagen/rapportages van neuropsychologisch onderzoek en in kaart brengen van eventuele gedragsproblemen.
- Sociale situatie:
In kaart brengen van de sociale situatie van de patiënt met betrekking tot:
 - o geheel of gedeeltelijk in instelling wonend
 - o thuissituatie (familiesamenstelling) en sociale situatie
 - o verwachte niveau van compliance
 - o opleidingsniveau van patiënt of ouders met name over taal -, reken- en computervaardigheidsniveau
- Overig:
Het overige onderzoek dat geïndiceerd is bij aanvang van het dieet heeft een relatie met de bijwerkingen zoals groeivertraging, voedingsdeficiënties, dyslipidemie, osteoporose en nierstenen.
Verlengde QT-tijd of cardiomyopathie dient voor aanvang uitgesloten te zijn.

Tabel 1 : Indicaties/contra-indicaties ketogeen dieet [1, 16]

Indicaties voor ketogeen dieet

Epilepsie:

- Therapieresistente epilepsie
- In het bijzonder bij:
 - Doose syndroom
 - Dravet syndroom
 - Lafora body disease
 - Landau Kleffner syndroom
 - Lennox-Gastaut syndroom
 - Rett syndroom
 - Syndroom van Angelman
 - Tubereuze sclerose complex
 - West syndroom
- Onaanvaardbare bijwerkingen AED
- Gedurende wachttijd epilepsiechirurgie

Metabole ziekten:

- GLUT-1 deficiëntie
 - PDHC deficiëntie
- mogelijk werkzaam bij:
- stoornis in de oxidatieve fosforylering

Contra-indicaties voor ketogeen dieet

Absoluut:

- Vetzuuroxidatiestoornissen (VLCAD, LCHAD, MCAD, OCTN2, CPT1, CPT2)
- Pyruvaat carboxylase deficiëntie en andere gluconeogenese defecten (fructose 1,6 difosfatase deficiëntie)
- Glycogeenstapelingsziekten (m.u.v. GSD type 2)
- Ketolysedefecten
- Porfyrie
- Lang QTc syndroom of andere hartritmestoornissen
- Ernstige chronische ziekten van lever, nieren en pancreas

Relatief:

- Ongemotiveerde ouders/verzorgers
- Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal of - rekenaardigheden
- Familiaire dyslipidemiën (onder adequate medicamenteuze behandeling).
- Secundaire carnitine deficiëntie
- Renale tubulaire acidose
- Gelijktijdige behandeling met Topiramaat (Topamax®) of Acetazolamide (Diamox®) of Zonisamide (Zonegran®) en positieve familie-anamnese of andere risicofactoren voor het ontwikkelen van nierstenen of acidose
- Pentobarbital coma
- Steroïden gebruik
- Diuretica gebruik
- Diabetes Mellitus of hyperinsulinisme
- Ernstig ondergewicht (-2SD gewicht/lengte of gewicht/leeftijd)

- Onderstaande bepalingen zijn erop gericht de voorwaarden ten aanzien van veiligheid te garanderen.
- Het overzicht omvat het minimaal aantal controles dat vóór aanvang van het ketogeen dieet moet worden verricht.
- Ieder multidisciplinair behandelteam kan besluiten op basis van expertise en/of onderzoek dit overzicht verder uit te breiden.

Tabel 2 : Controles vóór aanvang ketogeen dieet [1, 16]

	Overwegingen:										
Antropometrie; lengte, gewicht, groeicurve	Ernstige ondervoeding is een relatieve contra-indicatie; overweeg aanvullende (nachtelijke) sondevoeding. Obesitas vermindert de werkzaamheid van het ketogeen dieet.										
Plasma: volledig bloedbeeld, glucose (nuchter), bloedgas, Na, K, Mg, P, Ca ureum, kreat, ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase, <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">cholesterol</td> <td style="text-align: center;">TG</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;"><4 jaar</td> <td style="text-align: center;">2.0 - 5.0</td> <td style="text-align: center;">0.3 - 1.5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">>4 jaar</td> <td style="text-align: center;">2.8 - 5.4</td> <td style="text-align: center;">0.3 - 2.1</td> </tr> </table>		cholesterol	TG	<4 jaar	2.0 - 5.0	0.3 - 1.5	>4 jaar	2.8 - 5.4	0.3 - 2.1	Bij verhoogd cholesterol en/of triglyceriden de bepaling NUCHTER herhalen. Bij afwijkende waardes : <ul style="list-style-type: none"> - overleg met kinderarts (metabole ziekten). - overweeg behandeling met statines (bijv Simvastatine of Pravastatine) 	
	cholesterol	TG									
<4 jaar	2.0 - 5.0	0.3 - 1.5									
>4 jaar	2.8 - 5.4	0.3 - 2.1									
Urine: algemeen onderzoek, sediment, PH, calcium/kreatinine ratio: <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: left;">< 2.0</td> <td style="text-align: left;">< 1 jaar</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">< 1.5</td> <td style="text-align: left;">1-3 jaar</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">< 1.1</td> <td style="text-align: left;">3-5 jaar</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">< 0.8</td> <td style="text-align: left;">5-7 jaar</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">< 0.6</td> <td style="text-align: left;">> 7 jaar</td> </tr> </table>	< 2.0	< 1 jaar	< 1.5	1-3 jaar	< 1.1	3-5 jaar	< 0.8	5-7 jaar	< 0.6	> 7 jaar	Ca/kreat ratio > leeftijdsgebonden bovengrens geeft grotere kans op ontwikkeling nierstenen: <ul style="list-style-type: none"> - navragen familie anamnese - uitbreiden vochtvolume - overweeg alkaliseren urine; vraag hierbij advies aan apotheker.
< 2.0	< 1 jaar										
< 1.5	1-3 jaar										
< 1.1	3-5 jaar										
< 0.8	5-7 jaar										
< 0.6	> 7 jaar										
Metabool onderzoek: plasma: vrij carnitine en acylcarnitine profiel	Bij deficiëntie *(< 22 mmol/l) carnitine suppleren alvorens dieet te starten (20-50 mg/kg/dag). *ondergrens kan per instelling verschillen										
Epilepsie: aanvalskalender, relevant uitgangs-EEG	Zo goed mogelijk zicht hebben op aard en frequentie van insulten. Classificatie van de epilepsie. Inschatten frequentie epileptische ontladingen.										
ECG	Uitsluiten lang QTc- syndroom (normaal < 450 msec)										
Op indicatie: <ul style="list-style-type: none"> - spiegels anti-epileptische medicatie: bij aanvalsonregeling, intoxicatie verschijnselen, recente gewichtsschommelingen, vermoeden therapieontrouw - echo nieren bij nierstenen of erythrocyturie bij alg urineonderzoek of belaste familie anamnese m.b.t. nierstenen 	Bij nierstenen: <ul style="list-style-type: none"> - hyperhydreren. - staken acetozalamide, topimaraat of zonisamide. - overweeg gebruik van thiazidediureticum of citraat i.o.m ziekenhuis apotheker voor advies op maat. 										

<ul style="list-style-type: none"> - DEXA-scan/handfoto op indicatie (bijv. bij spontane fracturen, immobiliteit, gebruik van bepaalde AED) - eventueel neuropsychologisch onderzoek - bepaling plasma Selenium 	<ul style="list-style-type: none"> - aanvullende diagnostiek i.o.m (kinder)arts/ (kinder)nefroloog. <p>Acidose verhoogt de kans op osteoporose</p> <p>Selenium tekort (< 2.54 µmol/l) is geassocieerd met lang QTc-syndroom. Kies bij suppletie een multi vitaminepreparaat dat Selenium bevat.</p>
<p>Overig: Controle medicatie op aanwezigheid/hoeveelheid opneembare koolhydraten</p> <p>Indien er geen duidelijke etiologie is van de epilepsie en klinisch beeld past bij metabole stoornis; is aanvullend onderzoek geïndiceerd; Plasma: aminozuren, lactaat, pyruvaat, ammoniak Urine: organische zuren</p>	<p>Overleg met (ziekenhuis) apotheker over de minst koolhydraat bevattende medicatie en opsporen van verborgen koolhydraatbronnen uit medicatie. In de praktijk komt dit neer op maximaal 500 mg koolhydraten bij een klassiek ketogeen dieet en maximaal 1000 mg koolhydraten bij de andere versies van het KD.</p> <p>Belangrijk is contra-geïndiceerde metabole aandoeningen uit te sluiten.</p>

B. Voedingsanamnese, voedingstoestand en dieet [1]

De kinderdiëtist:

- formuleert een diëtistische diagnose o.b.v. de medische en sociale gegevens en de hulpvraag van patiënt en/of ouders
- beoordeelt de voedingstoestand en voedingspatroon van de patiënt op grond van gewicht/leeftijd (< 1 jaar) (SDS), gewicht/lengte (> 1 jaar) (SDS), BMI (> 18 jaar), lengte/leeftijd (SDS)
- bepaling van energiebehoefte (o.b.v. Schofield, Harrison Benedict, eventueel getoetst met gegevens verzameld met een Indirecte calorimetriemeting)
- ontwikkelt een dieetplan dat gebaseerd is op gegevens uit driedaags voedingsdagboekje en/of voedingsanamnese
- besluit met ouders welke variant van het ketogeen dieet voor de patiënt het meest geschikt is
- leert ouders of patiënt om te gaan met het ketogeen dieet, berekeningsprogramma en variatielijsten zodat binnen het dieet zoveel mogelijk gevarieerd kan worden binnen de daarvoor geldende dieetkaders.

Het dieetadvies is gebaseerd op een aantal pijlers;

- nauwkeurige berekening van de individuele energiebehoefte
- eiwitname volgens de Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheden (ADH) (en minimaal de WHO norm [18])
- verhouding grammen vet t.o.v. grammen(koolhydraten + eiwit) = de ratio (dit geldt niet voor de MAD en LGID)
- suppletie van vitamines en mineralen.

C. Behandeling van de epilepsie

De gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige/ (kinder)neuroloog vraagt gedetailleerde informatie met betrekking tot:

- gebruik van anti-epileptica in soort, dosering en verdeling; actueel en historie
- aanvalsoort en frequentie
- couperen van aanvallen
- inventariseert aanwezigheid van eventuele barrières
- overlegt met (ziekenhuis) apotheek over noodzaak van aanpassing van de medicatie zodat deze geschikt is in het ketogeen dieet
- verstrekt huisarts/AVG-arts, behandelend kinderarts, apotheker informatie m.b.t. behandeling ketogeen dieet
- leert ouders en/of patiënt zelfcontrole van ketonen en bloedsuikers.

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, (<i>Kossoff, E.H., et al., Epilepsia (50) 2;304-317(2009)</i>)
Niveau 3	WHO Technical Report Series: Protein and amino acid requirement in human nutrition. <i>Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation Series 935; 2007.</i>

2.4.2 Behandelfase [1]

De behandelfase omvat :

- A. instellen op ketogeen dieet
- B. fine-tuning
- C. hoe omgaan met bijwerkingen:
 - bijwerkingen tijdens het instellen
 - bijwerkingen op korte termijn
 - bijwerkingen op lange termijn
- D. controles tijdens de behandeling
- E. ketogeen dieet tijdens ziekte
- F. protocol voor voeding en infuusbeleid (zgn. noodprotocol)
- G. bijzondere situaties als status epilepticus.

A. Instelling op ketogeen dieet

Het instellen van het ketogeen dieet vindt plaats door middel van een stappenplan [1].

Dit stappenplan wordt per individuele patiënt opgesteld en is gebaseerd op:

- mogelijkheden/onmogelijkheden en voorkeur van patiënt/ouders
- behandelprotocol van het behandelteam en betreffende instelling/ziekenhuis
- medische – en voedingstoestand van de patiënt.

Instellen op het ketogeen dieet vindt plaats :

- zonder vasten [19]
- zonder vochtbeperking [20]
- klinisch of onder specifieke gecontroleerde condities poliklinisch (de afspraken t.a.v. voorwaarden worden door het multidisciplinaire team gemaakt) [1].

Ketonen en bloedglucose

Tijdens het instellen op het ketogeen dieet worden frequent de (bloed)ketonen en bloedglucose gecontroleerd om er zeker van te zijn dat het lichaam overschakelt van koolhydraatverbranding op

vetverbranding. Wanneer er een stabiele adequate ketose is bereikt wordt de frequentie van controles verminderd.

Het ketoseniveau is gevoelig voor wijzigingen in de samenstelling van het dieet, gebruikte medicatie, ziekte en mate van lichamelijke inspanning.

Wanneer er sprake is van ziekte en/of bijzondere situatie (voedselweigering, ontregeling epilepsie, operatie o.i.d.) is het raadzaam *extra* controles te verrichten.

- De keuze voor de wijze waarop de ketonen worden bepaald kan per multidisciplinair behandelteam en per patiënt verschillen.
- Controle van bloedketonen waarden: wanneer dit mogelijk/haalbaar is.
- Controle van urineketonen waarden: wanneer dit verantwoord is.
- Vanuit financieel oogpunt kan er voorkeur worden gegeven aan urinebepaling door ouders thuis en bij controle afspraken in ziekenhuis/polikliniek in bloed.
- Vanuit praktisch oogpunt heeft bloedcontrole de voorkeur wanneer er sprake is van incontinentie.

Tabel 3 : Streefwaarden bij klassiek- en MCT dieet

Bepaling	Streefwaarde	Ondergrens-bovengrens
<u>Ketonen:</u> - bloed - urine	2 – 5 mmol/l 8 – 16 mmol/l (3 – 4+)	< 2 en > 6.5 mmol/l >4 + is de waarde niet betrouwbaar te meten
<u>Glucose:</u>	3 - 4 mmol/l	2.5 mmol/l* * bij klinische verschijnselen eerder

NB: bij het MAD en LGID kan er met lagere waarden worden volstaan.

Patiënt/ouders krijgen adviezen hoe zij in geval van afwijkende waarden moeten handelen.

Tabel 4 : Frequentie controles ketonen en glucose bij klassiek en MCT dieet

Bepaling	Periode	Frequentie
<u>Ketonen:</u> Vast tijdstip van de dag (aan het einde van de dag) - bloed - urine	Bij instellen Bij stabiele ketose	3 maal per week, op indicatie vaker (zuigelingen, ziekte, ontregeling) 1 maal per maand, op indicatie vaker (zuigelingen, ziekte, ontregeling)
<u>Glucose:</u> Nuchter bepalen (alleen tijdens instellen)	Bij instellen Bij follow up	Dagelijks/om de dag afhankelijk van leeftijd en klinische situatie uitsluitend op indicatie

NB: bij MAD en LGID wordt op indicatie gecontroleerd.

Mogelijke oorzaken voor verstoorde ketose kunnen zijn:

- uit ketose zijn of lage ketose (< 2 mmol/l ketonen in bloed of < 1+ ketonen in urine):
 - medicatie met verborgen koolhydraatbron,
 - dieetfout; inname van teveel koolhydraten of teveel totaal energie,
 - te laag energie% vet of een verkeerde verhouding MCT/LCT in het dieet,
 - te lage ratio,
 - ziekte.
- te hoge ketose (> 6.5 ketonen in bloed of > 4+ketonen in urine):
 - te laag energie% koolhydraten,
 - verkeerde verhouding MCT/LCT in het dieet,
 - te hoge ratio,
 - ziekte met braken/diarree/dehydratie,
 - te lage energie-inname (door onvoldoende intake of onjuiste berekening energiebehoefte),
 - honger.

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626)
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, (Kossoff, E.H., et al., <i>Epilepsia</i> (50) 2;304-317(2009)
Niveau 3	Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared to the initial fasting ketogenic diet (Kim, D.W., et al., <i>Pediatrics</i> 2004;114;1627) In een retrospectieve studie waarin 2 behandelprotocollen worden vergeleken, protocol MET en protocol ZONDER vasten, worden 124 patiënten geëvalueerd m.b.t. complicaties van vasten. Bij een ketogeen dieet zonder voorafgaande periode van vasten lijken de complicaties dehydratie en hypoglycemie minder frequent op te treden.
Niveau 3	Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors and the ketogenic diet. (Kossoff, E.H., et al., <i>Epilepsia</i> 43;1168-117, 2002) Een retrospectieve analyse van N=301 kinderen. Hieruit blijkt dat bij 15 (6.7%) van 221 kinderen behandeld met het ketogeen dieet nierstenen ontwikkelen wanneer zij geen koolzuuranhydrase remmers gebruiken. In vijf (6.3%) van 80 kinderen op het dieet ontwikkelden nierstenen in combinatie met gebruik van Topiramaat of Zonisamide. Auteurs raden aan alle patiënten die behandeld worden met combinatietherapie van AED en het KD, de vochtintake te verhogen en te monitoren op hematurie en hypercalcurie.

B. Fine-tuning [1, 16]

Ook al wordt het dieet individueel berekend en samengesteld, het kan alsnog voorkomen dat het niet lukt een adequate ketose, zoals in tabel 3 vermeld staat, te bereiken. Door middel van aanpassingen in het dieet wordt getracht de werkzaamheid van het dieet te optimaliseren, het zgn. fine-tuning. Hierbij hangt het van de situatie en de individuele patiënt af welke maatregelen c.q. aanpassingen hiervoor nodig zijn.

Wanneer binnen een periode van 3 maanden geen sprake is van een optimale en stabiele ketose is overleg binnen het behandelteam nodig om de vervolgstappen te bespreken.

C. Bijwerkingen bij een ketogeen dieet

Behandeling met het ketogeen dieet is niet zonder risico's. Bijwerkingen kunnen optreden zowel op korte als op de lange termijn. Wanneer er sprake is van bijwerkingen is het van belang advies van de kinderarts (metabole ziekten) in te winnen.

Bijwerkingen tijdens het instellen

Bij behandeling met een ketogeen dieet zijn een aantal bijwerkingen beschreven zoals obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, vermoeidheid en hypoglycemie. De meeste klachten treden vooral op

tijdens het instellen op het ketogeen dieet; deze bijwerkingen zijn veelal tijdelijk, mild en goed te behandelen [1, 16].

Bijwerkingen op korte termijn

Deficiënties van vitamines, mineralen en spoorelementen worden gezien bij onvoldoende suppletie tijdens het volgen van het ketogeen dieet. Belangrijk is een multi vitaminepreparaat te gebruiken dat selenium bevat.

De incidenteel beschreven verlengde QTc-tijd met ritmestoornissen berust mogelijk op een tekort aan selenium of gebruik van bepaalde medicatie. Dit wordt uitgesloten door controle met ECG bij start van het dieet. Indien deze afwijkend blijkt wordt selenium in plasma bepaald. Wanneer er in dat geval sprake is van een selenium deficiëntie dient er suppletie te worden gestart en de ECG te worden herhaald.

De waarden van triglyceriden, cholesterol en carnitine worden niet alleen bij start van het dieet maar ook tijdens de behandeling regelmatig gecontroleerd om dyslipidemie, carnitine deficiëntie (vrij carnitine) en risico op pancreatitis tijdig te onderkennen. Een andere risicofactor voor carnitine deficiëntie is het gebruik van Depakine.

Tijdens het instellen op het ketogeen dieet kunnen er hypoglycemieën ontstaan wanneer het lichaam van koolhydraatverbranding overschakelt op vetverbranding. Met name jonge kinderen zijn hiervoor gevoelig. De frequentie van glucosecontroles worden hierop aangepast om tijdig te kunnen reageren.

Bijwerkingen op korte termijn zijn vaak tijdelijk, mild en goed te behandelen en zijn zelden reden om de dieetbehandeling te staken.

Bijwerkingen op langere termijn [21-23]

Klachten die op kunnen treden bij langdurig gebruik van het dieet zijn o.a. groeivertraging, nierstenen, osteoporose.

Bij het volgen van het ketogeen dieet met MCT dieet kan een tekort aan meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's) ontstaan.

Bij (langdurige) toepassing van het klassiek ketogeen dieet kan suppletie van carnitine sneller nodig zijn dan bij het ketogeen dieet met MCT dieet ondanks een normaal bevonden plasma carnitine waarde bij de start.

Langdurig volgen van het ketogeen dieet kan de lengtegroei nadelig beïnvloeden. Bij kinderen op het ketogeen dieet zijn doorgaans de waarden van IGF-1 en groeihormoon lager. Omdat deze waarden ook in belangrijke mate beïnvloed worden door de voedingstoestand zal met name de eiwitname en de totale energiebehoefte goed gemonitord moeten worden.

Langdurige toepassing van het ketogeen dieet geeft een verhoogde kans op nierstenen. Een anamnese of familieanamnese met nierstenen, aandoeningen die een verhoogde kans op nierstenen geven of medicijnen die deze kans vergroten, zoals gelijktijdig gebruik met topiramaat (Topamax®), acetozalamide (Diamox®) en Zonegran, vormen een relatieve contra-indicatie en in ieder geval een reden om extra controles uit te voeren. Soms wordt om deze reden het gelijktijdig voorschrijven van citraat (hiervoor advies op maat vragen bij de ziekenhuis apotheek) voorgesteld om het risico op nierstenen te verminderen.

Het ketogeen dieet heeft invloed op de botdichtheid. Kinderen die langdurig het dieet gebruiken hebben een hoger risico op osteoporose. Bij kinderen die ook andere risicofactoren hebben voor osteoporose, zoals meervoudige handicaps, immobiliteit en bepaalde AED is het raadzaam botontkalking te monitoren door middel van DEXA-scan en/of handfoto.

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat langdurig gebruik van een vetrijke voeding als het ketogeen dieet een vergroot risico vormt op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd.

Veel van de bovenstaande genoemde bijwerkingen kunnen voorkómen worden door een juiste berekening van de energie- en eiwitbehoefte, adequate vochtinname, suppletie van micronutriënten, goede monitoring tijdens de follow-up en, zo nodig, met medicamenteuze ondersteuning.

D. Controles tijdens behandeling

Controles zijn gericht op het voorkomen en/of opsporen van mogelijke bijwerkingen van behandeling met het ketogeen dieet .

- Iedere patiënt dient minimaal 2x per jaar uitgebreid door het multidisciplinaire behandelteam te worden gecontroleerd.
- Ieder multidisciplinair behandelteam kan besluiten op basis van expertise en op basis van de individuele patiënt, de aard en frequentie van de controles verder uit te breiden. Belangrijke ijkpunten zijn 1-3-6-12 maanden en daarna jaarlijks.
- In onderstaande tabel staan de aanbevolen controles bij ketogeen dieet vermeld zowel tijdens de proefperiode als de follow-up.
- In de dagelijkse praktijk zal blijken dat er (met name tijdens de instel-/proefperiode en tijdens ziekte) frequent contact noodzakelijk is met het behandelteam via mail en/of telefoon.
- De vermeldde notities in kolom opmerkingen zijn niet volledig; voor gedetailleerde informatie en adviezen wordt verwezen naar de evidence-based dieetbehandelingsrichtlijn ketogeen dieet en/of de door het behandelteam opgesteld medisch protocol van het betreffende behandelcentrum.

Tabel 5: Aanbevolen minimale controles bij follow-up ketogeen dieet [1, 16, 24]

	Frequentie instel/proefperiode (max. 4 maanden)	Frequentie vervolg behandeljaren (per jaar)	Opmerkingen
Groeicurve Lengte, gewicht Kinderen < 1 jaar: schedelomtrek	Leeftijd < 2 jaar: 2-4x Leeftijd > 2 jaar: 2-4x	Leeftijd < 2 jaar: 2-8x Leeftijd > 2 jaar: 2-4x	Op indicatie frequenter Indien afbuigende groeicurve: - dieetcheck op intake, eiwit en energie door kinderdiëtist - overweeg (tijdelijk) sondevoeding Bij onvoldoende resultaat - overweeg indirecte calorimetrie
Voeding Inname oraal Sondevoeding/ PEG Braken Vochtinname	Leeftijd < 2 jaar: 2-4x Leeftijd > 2 jaar: 2-4x	Leeftijd < 2 jaar: 2-8x Leeftijd > 2 jaar: 2-4x	Met name tijdens proefperiode en bij ziekte frequent contact met kinderdiëtist m.b.t. intake Bij ziekte handelen volgens adviezen dieetbehandelings-richtlijn
Ketonen	3x per week, daarna neemt frequentie af	1x per maand, op indicatie vaker	<u>Acceptabele waarden bloed:</u> 2 – 6.5 mmol/l Bij afwijkende waarden < 2 en/of > 6.5 handelen volgens adviezen dieetbehandelings-richtlijn

			<u>Acceptabele waarden urine:</u> 3-4+ (=8-16 mmol/l) Bij verdenking te lage(<1+) en/of te hoge (> 4+) ketose; controle van bloedketonen
Ontlasting Frequentie, consistentie Gebruik laxantia	Bij elke controle	Bij elke controle	Afwijkend ontlastingspatroon (diarree of obstipatie) behandelen volgens richtlijnen algemene kindergeneeskunde Dieetcheck op vocht en vezels door kinderdiëtist
Epilepsie Frequentie Soort aanvallen Gedrag Aanvalskalender EEG	Bij elke controle Idem Relevante uitgangs EEG bij start	Bij elke controle Idem Op indicatie	Aanvalskalender bijhouden Mate van alertheid, helderheid Zo goed mogelijk zicht hebben op aard en frequentie van insulten Classificatie van de epilepsie Inschatten frequentie epileptische ontladingen
Bloed			
Algemeen Volledig bloedbeeld, glucose, bloedgas ALAT, ASAT Na, K, Mg, P, Ca, ureum, kreatinine Cholesterol, triglyceriden Metabool Vrij carnitines en acylcarnitines	Bij start en na 3 maanden idem idem	1-2x per jaar, op indicatie vaker idem idem	Cholesterol: < 4 jaar: 2.0-5.0 > 4 jaar: 2.8-5.4 Triglyceriden: <4 jaar: 0.3-1.5 >4 jaar: 0.3-2.1 Indien afwijkend; de bepaling nuchter herhalen. <ul style="list-style-type: none"> - dieetcheck door kinderdiëtist op totaal vetgehalte en vetzuursamenstelling - overweeg consult metabool (kinder)arts Bij carnitine deficiëntie: (< 22 mmol/l): <ul style="list-style-type: none"> - suppleren (20-50 mg/kg/dag) NB: bepaling herhalen onder suppletie

Urine (portie)			
Erythrocyten	Bij elke controle in ziekenhuis en op indicatie vaker	2-8x , bij afwijkingen vaker	Met Combur ³ Test®E sticks
Sediment	Bij elke controle in ziekenhuis en op indicatie vaker	1x per jaar	
Ca/kreat ratio	Bij start	1-2x per jaar, bij afwijkende waarde vaker	Ratio leeftijdsgebonden grenzen: < 2.0 < 1 jaar < 1.5 1-3 jaar < 1.1 3-5 jaar < 0.8 5-7 jaar < 0.6 > 7 jaar Ca/kreat ratio > dan de leeftijds grens geeft grotere kans op ontwikkeling nierstenen, navragen familie anamnese. Bij waarde > dan leeftijdsgrens: - uitbreiden vochtvolume - overweeg alkaliseren urine
Diversen (op indicatie)			
Selenium	Alleen bij ECG met verdenking verlengd QTc syndroom	Herhalen indien baseline deficiënt	Waarde < 2.54 µmo/l is deficiëntie: - check samenstelling van het gebruikte multi-vitaminepreparaat
ECG	Alleen bij afwijkende eerdere ECG of verdenking verlengd QTc syndroom	Herhalen indien afwijkend	
Essentiële verzuurstatus	-	1x per jaar	Indien sprake van deficiëntie: - check vetzuur samenstelling dieet - overweeg suppletie
Spiegels AED	-	Idem	Bepalen in geval van recente gewichtsschommelingen, intoxicatieverschijnselen, aanvalsontregeling, verdenking therapie ontrouw
Echo nieren	-	Idem	Indien klachten passend bij nierstenen of bij geïsoleerde erythrocyturie
24 uren EEG	-	Idem	Op indicatie afhankelijk van epilepsiebeeld

Dexa scan/ handbotfoto	Indien sprake van risicofactoren en bij spontane fracturen	1x per 2 jaar Vaker indien sprake van risicofactoren en bij spontane fracturen	Indien afwijkend (> -2 SD): - dieetanalyse op vitamines en mineralen indien deficiënt: suppleren
---------------------------	--	---	--

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. <i>(Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626)</i>
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>(Kossoff, E.H., et al., Epilepsia (50) 2;304-317(2009)</i> Zoals andere medische behandelingen zijn er van het ketogeen dieet potentiële bijwerkingen beschreven. De consensusgroep is hierover van mening dat het overall risico laag is en het ketogeen dieet meestal niet om de bijwerkingen moet worden gestaakt. De consensus groep benadrukt het belang van screening en monitoring van de patiënten.
Niveau 3	The ketogenic diet; a 3-6 year follow up of 150 children enrolled prospectively. <i>(Hemingway, C., et al., Pediatrics. 2001 Oct;108(4):898-905)</i> Hyperlipidemie en in die lijn ontwikkeling van atherosclerose t.g.v. langdurig volgen van het ketogeen dieet is aandacht van zorg. Uit onderzoek blijkt dat er zelden sprake is van een substantiële hyperlipidemie welke door aanpassing van de ratio weer normaliseert. De auteurs geven aan dat in hun klinische praktijk het nog nooit is voorgekomen dat dieet gestaakt moest worden o.b.v. hyperlipidemie bij kinderen die succesvol met het KD werden behandeld. Lange termijn cardiovasculaire effecten moeten nog worden aangetoond.
Niveau 3	Long-term monitoring of the ketogenic diet; the Do's and Don'ts. <i>(Bergqvist, A.M., Epilepsy Res. 2012 Jul;100(3):261-6. Epub 2011 Aug 19)</i>
Niveau 3	Review Article: Dietary treatments for epilepsy: Management guidelines for the general practitioner. <i>(Lee, P.R., Kossoff, E.H., Epilepsy & Behavior 21 (2011) 115-121)</i>
	Er is nog geen literatuur m.b.t. validatie van de BoneXpert

E. Ketogeen dieet tijdens ziekte [1]

In geval van ziekte is er sprake van een aantal factoren die de mate van ketose beïnvloeden.

Bij behandeling tijdens ziekte is het belangrijk verschil te maken tussen ziekte zonder koorts of ziekte met koorts. Koorts kan ketose versterken en hierdoor keto-acidose bevorderen. Koortsverlagende maatregelen en medicatie zijn dan ook geïndiceerd.

Ook bij vasten, spugen of diarree bestaat er een verhoogde kans op hypoglycemie en keto-acidose. Naast het lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek naar de oorzaak van ziekte is laboratorium onderzoek geïndiceerd van bloedgas, glucose, ketonen, natrium, kalium, ureum, kreatine.

Bij toepassing van ORS (Junior) kan afgeweken worden van de standaard oplossing van 1 zakje ORS per 500 ml water. Dit is afhankelijk van het koolhydraatgehalte van het ketogeen dieet dat de patiënt volgt.

Zonodig wordt een (berekend) infuus gestart.

Bij dehydratie wordt extra vocht gegeven met NaCl 0.9%/Ringerlactaat of andere variant zonder koolhydraten. Inloepsnelheid en samenstelling worden aangepast aan uitslagen van laboratorium onderzoek. Bij hoge ketose wordt een zeer geringe hoeveelheid glucose 5 of 10% gegeven. Correctie van hyperketose/metabole acidose m.b.v. natriumbicarbonaat is slechts zelden noodzakelijk.

F. Protocol voor voeding en infuusbeleid zgn. Noodprotocol [1]

Het is aan te bevelen voor iedere patiënt die wordt behandeld met een ketogeen dieet een individueel medisch noodprotocol bij ziekte op te stellen dat wordt opgenomen in het (elektronische) patiëntendossier. Het individueel noodprotocol wordt tevens aan de patiënt/ouders gegeven om bij

onvoorziene medische (nood)situaties elders te overleggen. Het noodprotocol bevat voor de individuele patiënt informatie m.b.t. infuussamenstelling en dieetaanpassing om tijdens ziekte, operatie, onderzoek en/of bijzondere situaties adequaat te kunnen handelen.

- In het (elektronisch) patiëntendossier duidelijk vermelden dat het kind ketogeen dieet volgt.
- Het is belangrijk voor iedere patiënt een individueel behandelplan met adviezen bij ziekte op te stellen, deze regelmatig aan te passen en te communiceren met betrokken zorgverleners als huisarts/AVG-arts of kinderarts/(kinder)neuroloog in regionaal ziekenhuis/instelling.
- In geval van ziekte gaat de medische situatie altijd boven het behoud van ketose!
- De infuussamenstelling wordt in overleg met de kinderarts afgesproken.
- Overleg bij voorschrijven van medicatie vooraf altijd met de apotheek i.v.m. de mogelijke koolhydraatbelasting ((antibiotica)suspensies zijn vaak zeer koolhydraatrijk)

Operatie of onderzoek

Een nuchtere periode voor een onderzoek of operatie (onder narcose) wordt meestal goed verdragen. Wanneer de patiënt een hoge ketose (>5.5- 6.5 mmol/l) heeft, is het belangrijk de patiënt goed te monitoren. Glucose, ketonen, bloedgas en elektrolyt controles worden individueel afgesproken. Bij koorts, diarree, spugen, symptomatische hypoglycemie, hyperventilatie en ketoacidose dienen altijd *extra* controles te worden uitgevoerd.

Bij korte operaties (< 2 uur) kan in principe worden volstaan met een infuus NaCl 0.9%/Ringerlactaat of andere variant zonder koolhydraten, met de voor het kind geadviseerde hoeveelheid vocht. Er zijn geen bijzondere maatregelen en controles noodzakelijk.

Bij langer durende operaties loopt de patiënt het risico op hypoglycemie met een metabole acidose. De normale nachtpauze kan als 'veilige' vastenperiode worden aanhouden. Tijdens de operatie worden glucose en bloedgas gecontroleerd.

Na de ingreep worden regelmatig controles van glucose, bloedgas en ketonen verricht. De eigen dieetvoeding van de patiënt wordt zo spoedig mogelijk herstart.

Herstart suikervrije dranken in overleg met chirurg en/of kinderarts(metabole ziekten). Halveer inloopsnelheid infuus als patiënt minimaal 50% van eigen intake zelf drinkt of enteraal verdraagt. Afhankelijk van de ingreep/onderzoek kan veelal binnen 24 uur herstart worden met halve vet emulsies/ketodrankjes en lichtverteerbare voeding en kan in 2 dagen naar het gebruikelijke dieet worden uitgebreid.

Bij langduriger nuchter blijven, zoals na het plaatsen van een PEG-katheter of wanneer geen enterale voeding gegeven mag worden, moet de dagelijkse hoeveelheid koolhydraten uit het eigen dieet van de patiënt als glucose aan het infuus toegevoegd worden om te hoge ketose te voorkomen.

De combinatie ketogeen dieet en algehele anesthesie is niet geheel zonder risico's. Er is een case report waarin een 10-jarige jongen behandeld met ketogeen dieet overleed aan de gevolgen van verstoorde vetzuuroxidatie o.b.v. gebruik van het Propofol infuus [25].

Er zijn echter aanwijzingen dat kortdurende anesthesie *geen* problemen oplevert.

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Kossoff, E.H., et al., Epilepsia (50) 2;304-317(2009)</i>
Niveau 3	Fatal Propofol infusion syndrome associated with the ketogenic diet. (<i>Baumeister, F., et al., Neuropediatrics 2004; 35(4): 250-252</i>) Een case report over een 10-jarige jongen met zeer ernstige epilepsie behandeld met het ketogeen dieet overlijdt na ontwikkelen van propofol infusie syndroom. De oorzaak hiervan is dat de stof Propofol de vetzuuroxidatie vermindert zo een risico vormt in combinatie met het hoge vetgehalte van het ketogeen dieet.

G.Bijzondere situatie: Status epilepticus en ketogeen dieet

De behandeling van acute status epilepticus is in veel gevallen per centrum protocollair vastgelegd. De voorkeur wordt gegeven aan medicamenteuze behandeling waaronder ook volledige anesthesie met Thiopental. Wanneer de status epilepticus resistent blijkt te zijn ondanks de reguliere maximale medicamenteuze behandeling zijn alternatieve mogelijkheden beschreven zoals het ketogeen dieet [26, 27].

Er is weinig literatuur beschikbaar m.b.t. kinderen. Een retrospectief onderzoek bij 7 kinderen met FIRES laat effect van het ketogeen dieet zien bij 6 van hen [28]. Case report bij 2 volwassen patiënten beschrijft effect van het ketogeen dieet op de status epilepticus [29]. Hieruit blijkt dat het veilig en effectief is het ketogeen dieet te starten onder strikte omstandigheden.

Niveau 3	Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. (<i>Wheless, J.W., Sem. Pediatr.Neurol. 17:190-194 © 2010</i>) Review m.b.t. behandeling status epilepticus bij kinderen. Er is geen literatuur m.b.t. klinische trials of case reports van kinderen met status epilepticus die behandeld zijn met het KD. De auteur beschrijft de reports m.b.t. volwassenen.
Niveau 3	Proposed protocol. Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a Proposed Protocol in children. (<i>Abend, N.S., et al., Pediatr.Neurol. 2008 38(6) 377-90</i>)
Niveau 3	Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). (<i>Nabbout, R., et al., Epilepsia 2010 ,51(10) 2033-2037</i>) Retrospectief onderzoek bij 7 kinderen. In zeven patiënten was het KD effectief binnen 2-4 dagen (mean 2 dagen) in de lijn met de ontwikkeling van ketose. Dit was binnen 4-6 dagen (mean 4.8 dagen) na start van het dieet. Voortijdige beëindiging van het dieet bij 1 patiënt leidde tot ernstige verslechtering van de epilepsie waarna de patiënt overleed. De andere 6 patiënten ondervonden een positieve reactie op de epilepsie door het ketogeen dieet binnen een aantal maanden.
Niveau 3	The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged non convulsive status epilepticus. (<i>Wusthoff, C., et al., Epilepsia51(10);1083-1085, 2010</i>) Case report van 2 volwassen patiënten beschrijft het succesvolle gebruik van het ketogeen dieet bij 2 volwassen patiënten met aanhoudende non-convulsieve status epilepticus (NCSE) die volkomen refractair was voor andere behandelingen. De auteurs meldden n.a.v. deze ervaring dat het in ketose brengen van patiënten met NCSE veilig en effectief is bij volwassenen zelfs na aantal weken/maanden met refractaire epilepsie .

2.4.3 Evaluatie

A. Effectiviteit

Het dieet wordt succesvol beschouwd als er een aanvalsreductie van 50% is bereikt (dit geldt uiteraard alleen voor de patiënten met epilepsie en niet altijd voor kinderen met een stofwisselingsziekte).

Tabel 6: Effectmaten ketogeen dieet [1, 16]

Effectmaat	Omschrijving/definitie	Meetwijze
Aanvalsfrequentie	50% aanvalsvermindering of meer	Aanvalsdagboek Eventueel EEG
Gedrag/welbevinden	Toename van helderheid/alertheid Toename van leerbaarheid en cognitie	Anamnese ouders/verzorgers/patiënt Eventueel neuropsychologisch onderzoek

Studies over de effectiviteit van het ketogeen dieet uit het verleden zijn moeilijk te interpreteren. Dit komt door verschillen in indicatiestelling, wijze en samenstelling van het dieet en de behandelduur waarop de resultaten worden geëvalueerd. Analyse van het grootste cohort patiënten (N=150) van Freeman et al. in 1998 laat zien dat 60% van de patiënten > 50% aanvalsvermindering met 3 maanden en 50% met > 50% aanvalsvermindering met 12 maanden bereikten [30].

In 2003 verscheen een Cochrane Review: Ketogenic diet for epilepsy, waarin de voornamelijk retrospectief verzamelde data van 956 patiënten uit 20 studies werden opgenomen. De auteurs constateren dat er aanwijzingen zijn dat het ketogeen dieet effectief is bij refractaire epilepsie maar dat level I evidence ontbreekt [31]. Later uitgevoerde meta-analyses gaven echter wel steun voor de effectiviteit van het ketogeen dieet [32]. De effectiviteit van het ketogeen dieet bij therapieresistente epilepsie werd uiteindelijk aangetoond in een eerste randomised controlled trial (RCT), uitgevoerd door Neal et al. in 2008 [33]. In deze RCT werd ook aangetoond dat het klassiek ketogeen dieet en het MCT ketogeen dieet qua effectiviteit met 3, 6 en 12 maanden dieet en bijwerkingen overeen kwamen [34]. In deze studie bleek 38% van de patiënten (n=28) > 50% aanvalsvermindering te hebben bij 3 maanden vergeleken met 6% van de controlegroep (n=4). Binnen de dieetgroep had 7% (n=5) een aanvalsvermindering van > 90% en geen patiënten in de controle groep. Deze resultaten kwamen in grote lijnen overeen met die van Freeman et al. uit 1998.

In de in 2012 verschenen nieuwe Cochrane Review zijn data van 289 patiënten geïncludeerd uit o.a. 4 RCT's [35]. Dit keer concluderen de auteurs dat, ondanks het feit dat meta-analyse nog niet mogelijk blijkt, patiënten gunstig effect ondervinden van het ketogeen dieet op de epilepsie op korte en middellange termijn. Hiermee is de positie van het ketogeen dieet in de behandeling van refractaire epilepsie bekrachtigd.

Niveau 1	The ketogenic diet as treatment option for childhood epilepsy a randomized controlled trial. (Neal, E.G., et al., <i>Lancet Neurol.</i> 2008;7;500-6) Prospectieve gerandomiseerde studie omvat 145 kinderen met ernstige epilepsie waarvan 73 starten met het KD en 72 als controle groep. Resultaat: na 3 maanden behandeling hadden 28 kinderen (38%) in de dieetgroep > 50% aanvalsvermindering vergeleken met de 4 (6%) van de controle patiënten (p<0.0001) en 5 kinderen (7%) in de dieetgroep hadden een aanvalsvermindering van > 90% vergeleken met niemand uit de controle groep (p=0.0582).
Niveau 1	A randomized trial of classical and MCT diets in the treatment of childhood epilepsies. (Neal, E.G. et al., <i>Epilepsia</i> 2009 May 50 (5); 1109-17) Prospectieve gerandomiseerde studie omvat 145 kinderen waarvan 94 voor analyse (45 behandeld met klassiek ketogeen dieet, 49 behandeld met MCT dieet). Uitkomsten laten geen significant verschil zien in aanvalsvermindering tussen beide dieetsoorten met 3, 6 en 12 maanden. Bij 3 maanden: 66.5-68.9% heeft > 50% aanvalsvermindering en bij 12 maanden is dit 40.8-53.2%.
Niveau 1	Cochrane Review 2012; Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. (Levy, R.G., Cooper, P.N., Giri, P., <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;3:CD001903.)
Niveau 2	The efficacy of the ketogenic diet -1998; a prospective evaluation of intervention in 150 children. (Freeman, J.M., et al., <i>Pediatrics</i> 1998 Dec 102 (6);1358-63) Prospectieve trial van cohort N=150 kinderen 1-16 jaar met refractaire epilepsie allen behandeld met het klassieke ketogeen dieet. Resultaat van de behandeling laat zien; 26% van de patiënten heeft na 3 maanden 50% aanvalsvermindering of meer en hiervan is 3% aanvalsvrij, met 12 maanden ervaart nog 23% van patiënten > 50% aanvalsvermindering en is 7% aanvalsvrij.

B. Proefperiode

Na optimale behandeling gedurende 3 tot 4 maanden met ketogeen dieet met een optimale en stabiele ketose volgt evaluatie of de dieetinterventie voldoende effectief is om voort te zetten [1, 16]. In individuele gevallen kan worden besloten hiervan af te wijken.

Studies naar effect van behandeling met het ketogeen dieet bij zuigelingen laten zien dat een kortere periode van 2 maanden verantwoord en ook wenselijk is [36]. In een grote retrospectieve multicenter analyse gebaseerd op data van 118 kinderen blijkt dat 75% van hen binnen 2 weken effect van het dieet ondervonden. De onderzoekers concluderen de dieetbehandeling te staken wanneer er geen aanvalsvermindering bereikt wordt binnen 2 maanden [37].

Verlenging van de proefperiode tot maximaal 6 maanden kan worden overwogen omdat in de klinische praktijk sporadisch late reacties (de zgn. late responders) bekend zijn [16].

Niveau 1	Comparison of short - versus long term ketogenic diet in infantile spasms. (Kang, H.C. et al., <i>Epilepsia</i> .2011 Apr;52(4):781-7) In een RCT met 40 patiënten met infantiele spasmen worden groepen vergeleken na 2 maanden (short term) en na 2 jaar (long term) m.b.t. terugval in epilepsie en aantal aanvallen 12 maanden na stoppen van de dieetbehandeling; het blijkt dat er geen verschil is in terugval in epilepsie tussen de twee groepen. Volgen van het KD voor kortere periode bevordert de groei en beperkt lange termijn complicaties.
Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626)
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Kossoff, E.H., et al., <i>Epilepsia</i> (50) 2;304-317(2009)
Niveau 3	When do seizures usually improve with the ketogenic diet? (Kossoff, E.H. et al., <i>Epilepsia</i> , 49(2):329–333, 2008) In een retrospectieve multicenter analyse van 118 kinderen behandeld met het ketogeen dieet blijkt dat 75% van hen binnen 14 dagen gunstig effect van het dieet heeft. Wanneer er geen aanvalsvermindering wordt bereikt binnen 2 maanden is het te overwegen de dieetbehandeling te staken.

C. Na de proefperiode

Bij voldoende effect op de epileptische aanvallen zal het dieet voor langere tijd worden voortgezet. Algemeen wordt bij behandeling van refractaire epilepsie hiervoor de termijn van 2-3 jaar aangehouden [1, 16]. Analyse van een groot patiëntencohort (N=557) wijst uit dat na minimaal 6 maanden aanvalsvrijheid het ketogeen dieet kan worden afgebouwd in geval van refractaire epilepsie [38].

Wanneer er sprake is van een metabole ziekte gelden andere afspraken, zie hiervoor addendum. Het is een misvatting dat de effectiviteit van het ketogeen dieet afneemt naarmate het langer wordt gevolgd. Uit analyse in 1998 van een zeer groot patiëntencohort uit het Hopkins ziekenhuis (N=150) blijkt dat 65 (n=43%) van hen > 50% aanvalsvermindering heeft wanneer zij 3-6 jaar op het dieet staan [30]. Wanneer men in 2006 in dit cohort analyse doet naar 67 kinderen die korter dan 1 jaar het ketogeen dieet hebben gevolgd blijkt dat bijna de helft van deze kinderen nog steeds aanvalsvermindering heeft 3-6 jaar na stoppen van het dieet. Het is opvallend dat 22% binnen deze groep aanvalsvrij blijkt (blijft) [39].

Wanneer het ketogeen dieet effectief is, kan afbouw van anti-epileptica worden overwogen. Het tijdstip waarop hiermee gestart wordt en met welke snelheid dit kan worden gedaan, hangt af van de beoordeling van de medische situatie door de behandelend (kinder)neuroloog.

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Kossoff, E.H., et al., Epilepsia (50) 2;304-317(2009</i>
Niveau 3	Discontinuing the ketogenic diet in seizure free children: recurrence and riskfactors. (<i>Martinez, C.C., et al., Epilepsia 48(1)187-190, 2007</i>) Retrospectieve studie van 557 patiënten behandeld met het ketogeen dieet. Deze studie laat zien dat wanneer de patiënten op tenminste 6 maanden aanvalsvrij zijn het te overwegen is het ketogeen dieet te stoppen.
Niveau 3	The efficacy of the ketogenic diet -1998; a prospective evaluation of intervention in 150 children. (<i>Freeman, J.M., et al., Pediatrics 1998 Dec 102 (6);1358-63</i>) Prospectieve trial van cohort N=150 kinderen 1-16 jaar met refractaire epilepsie allen behandeld met het klassieke ketogeen dieet.
Niveau 3	The outcome of children with intractable seizures: a 3-6 year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. (<i>Marsh, E.B., et al., Epilepsia 2006, 47, 425-430</i>) Analyse van 67 kinderen met refractaire epilepsie 3-6 jaar na stoppen behandeling ketogeen dieet. In deze studie blijkt o.a. dat 67 kinderen die korter dan 1 jaar het ketogeen dieet hebben gevolgd, bijna de helft van deze kinderen nog steeds aanvalsvermindering heeft 3-6 jaar na stoppen van het dieet. Het is opvallend dat 22% binnen deze groep aanvalsvrij blijkt (blijft).

2.4.4 Beëindiging van de dieetbehandeling (normaliseren van de voeding)

Per patiënt wordt een individueel stappenplan voor het afbouwen van het ketogeen dieet opgesteld.

Er kan besloten worden met het dieet te stoppen wanneer het effect van het dieet lijkt te zijn 'uitgedoofd' of wanneer het dieet 2 jaar succesvol is gevolgd .

De belangrijkste reden om het dieet voort te zetten komt voort uit het effect; wanneer de epileptische aanvallen terugkomen en/of verergeren is dit de voornaamste reden om te stoppen met de behandeling [1, 16]. Dit geldt voor alle leeftijdscategorieën.

Het besluit om de behandeling met het ketogeen dieet te stoppen is een gezamenlijk besluit van het behandelteam in overleg met betrokken patiënt/ouders. Enkel bij medische noodsituaties kan het dieet abrupt worden beëindigd.

Medische redenen om te stoppen met de dieetbehandeling zijn ernstige en terugkerende bijwerkingen of het niet bereiken van een adequate (stabiele) ketose ondanks fine-tuning en aanvalstoename ondanks volgen ketogeen dieet.

Niet medische redenen om te stoppen met de behandeling kunnen zijn wanneer patiënt/ouders niet-realistische verwachtingen hebben van het dieet, niet om kunnen gaan met dieet in de sociale situatie (school, familie) en /of waarbij het dieet als sociaal te belastend wordt ervaren, het rigide karakter van het dieet, de smaak van gerechten en/of vetemulsies, gedragsproblemen en onvermogen van patiënt/ouders om het dieet op juiste wijze te berekenen en te bereiden.

Het algemene advies is om in het geval van succesvolle behandeling met het ketogeen dieet in 3 maanden af te bouwen waarbij het energie% vet/de ketogene ratio van het dieet geleidelijk aan wordt verlaagd.

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat versnelde afbouw (in aantal weken i.p.v. maanden) verkregen aanvalsvermindering niet negatief beïnvloedt [40].

In het geval van afnemende effectiviteit van de behandeling met het ketogeen dieet kan het dieet eveneens versneld worden afgebouwd.

Wanneer de patiënt tijdens het afbouwen uit ketose is geraakt, kunnen de koolhydraatrijke voedingsmiddelen geleidelijk geherintroduceerd en in hoeveelheid opgevoerd worden.

Wanneer er sprake is van aanvalstoename tijdens of na de afbouw, kan het ketogeen dieet indien er geen noemenswaardige bijwerkingen zijn, herstart worden. Het risico op aanvalstoename is het grootst wanneer er sprake is van epileptiforme afwijkingen op het EEG, afwijkend MRI, tubereuze sclerose complex [16].

Het is eveneens mogelijk om hierbij de anti-epileptica (AED) aan te passen.

Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Kossoff, E.H., et al., Epilepsia (50) 2;304-317(2009)</i>
Niveau 3	Is there an ideal way to discontinue the KD? (<i>Worden, L.T., et al., Epileps. Res. 2011 aug 95 (3)</i>) Retrospective chart review of 183 children. Er zijn 3 categorieën van snelheid waarin het dieet wordt afgebouwd; direct (< 1 week), snel (1-6 weken) en langzaam (> 6 weken). Samenvattend kan worden gezegd dat er geen toegenomen risico op aanvalsvermeerdering wordt gevonden bij snelle afbouw van het ketogeen dieet. De patiënten met 50-99% aanvalsvermindering en meerdere AED waren het meest risicovol.

Effectiviteit NA het beëindigen van de dieetbehandeling

Het effect van het ketogeen dieet kan na het stoppen van de dieetbehandeling ook nog op de lange termijn ervaren worden.

Evaluatie van een groot patiëntencohort (n=150) van het Hopkins ziekenhuis laat zien dat er bij 27% van de kinderen 3-6 jaar na stoppen van succesvolle behandeling met het ketogeen dieet nog steeds sprake is van > 90% aanvalsvermindering. Binnen de groep kinderen die > 1 jaar het dieet volgde was dit percentage zelfs 49%. In de meeste gevallen was hierbij eveneens sprake van vermindering van AED.

Opvallende bevinding in deze analyse was de constatering dat zelfs wanneer het effect van KD niet optimaal was of wanneer het dieet korter dan 1 jaar was gevolgd, bij 32% van de kinderen alsnog een > 90% aanvalsvermindering (waarvan 22% zelfs aanvalsvrij) werd geconstateerd, 3-6 jaar na stoppen van het KD [39].

Uit hetzelfde cohort blijken geen nadelige effecten op gezondheidsstatus (groei) op lange termijn [41].

Uit recente evaluatie van een cohort van 40 kinderen die 2 jaar met het ketogeen dieet behandeld waren blijkt 1 jaar na het stoppen van het dieet sprake van een significante catch-up in groei qua lengte en gewicht [42].

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat het langdurig volgen van een extreem vetrijke voeding het risico op atherogene aandoeningen verhoogt [30].

Niveau 3	<p>The outcome of children with intractable seizures: a 3-6 year follow up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. (<i>Marsh, E.B., et al., Epilepsia 47, 425-430</i>)</p> <p>Analyse van 67 kinderen met refractaire epilepsie 3-6 jaar na stoppen behandeling ketogeen dieet. In deze studie blijkt o.a. dat 67 kinderen die korter dan 1 jaar het ketogeen dieet hebben gevolgd, bijna de helft van deze kinderen nog steeds aanvalsvermindering heeft 3-6 jaar na stoppen van het dieet. Het is opvallend dat 22% binnen deze groep aanvalsvrij blijkt (blijft).</p>
Niveau 3	<p>Long term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. (<i>Patel, A., et al., Epilepsia, 51(7):1277-1282, 2010</i>)</p> <p>Dit is de eerste studie m.b.t. lange termijn effecten van het ketogeen dieet na beëindiging van de dieetbehandeling. De meeste van de patiënten maken het goed m.b.t. gezondheid en epilepsie.</p>
Niveau 3	<p>Catch-up growth after long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients. (<i>Kim, J.T., et al., Clinical Nutrition May 2012 1-6</i>)</p> <p>1 jaar na stoppen van het ketogeen dieet treedt een significante catch-up groei op m.b.t. zowel in lengte als gewicht. Analyse in subgroepen laat zien dat vooral mobiliteit een factor is van invloed op groei tijdens en na behandeling met het ketogeen dieet. De ernst van epilepsie en jonge leeftijd zijn factoren met negatieve invloed op de groei van kinderen.</p>
Niveau 3	<p>The efficacy of the ketogenic diet -1998; a prospective evaluation of intervention in 150 children. (<i>Freeman, J.M., et al., Pediatrics 1998 Dec 102 (6);1358-63</i>)</p> <p>Analyse van prospectief verzamelde data van 150 kinderen met refractaire epilepsie behandeld met het ketogeen dieet waaruit blijkt dat er geen aanwijzingen zijn dat het langdurig volgen van het ketogeen dieet het risico op atherogene aandoeningen na het stoppen van het dieet verhoogt.</p>

2.4.5 Herstart ketogeen dieet

Wanneer de epilepsie ontregelt tijdens of na afbouw en stoppen van het ketogeen dieet is het mogelijk het ketogeen dieet te herstarten. Starten met een MAD of LGID behoort ook tot de mogelijkheden.

Over de mate waarin dit gebeurt en wat hiervan het effect is, is nog weinig bekend.

Uit de studie van Martinez et al. uit 2007 [38] blijkt bij een cohort van 66 patiënten welke aanvalsvrij werden tijdens het ketogeen dieet dat bij 13 (20%) van hen de epilepsie ontregelt wanneer het ketogeen dieet is gestopt. Zeven (54%) van deze patiënten herstartten het ketogeen dieet waarna er 2 van hen weer aanvalsvrij werden. De andere patiënten reageerden succesvol op herstart van medicatie waarbij slechts de helft van de voormalige dosering nodig bleek.

Niveau 3	<p>Discontinuing the ketogenic diet in seizure free children: recurrence and riskfactors. (<i>Martinez, C.C., et al., Epilepsia 48(1)187-190, 2007</i>)</p>
----------	---

3. Addendum: Ketogeen dieet behandeling bij metabole ziekten

3.1 Inleiding

Stofwisselingsziekten zoals Glucose Transporter Deficiëntie (GLUT-1) en stoornissen in de cellulaire energievoorziening zoals Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHC) of defecten die tot een oxidatieve fosforyleringsstoornis (OXFOS) leiden waarbij er sprake is van epilepsie, zijn een belangrijke indicatie voor behandeling met het ketogeen dieet. De indicatie voor het ketogeen dieet komt vooral voort uit de aard van het biochemische defect. Therapieresistente aanvallen, bij overige stofwisselingsziekten, kunnen eveneens een indicatie voor het dieet zijn.

Het ketogeen dieet kan bij kinderen met stoornissen in de cellulaire energievoorziening naast een gunstig effect op de epilepsie, ook een gunstig effect hebben op de spierzwakte en algeheel welbevinden. Er zijn een aantal publicaties verschenen over de gunstige effecten van het ketogeen dieet, ook bij kinderen met ernstige en vaak letale Alpers-Huttenlocher syndroom (POLG1) (case report) [43]. Het is aan te bevelen het ketogeen dieet te overwegen bij kinderen met stoornissen in de cellulaire energievoorziening wanneer er sprake is van epilepsie of een enkelvoudige Complex I deficiëntie.

3.2 Presentatie

3.2.1 Glucose Transporter Deficiëntie (GLUT-1) [6, 44, 45]

GLUT-1 wordt veroorzaakt door afwijkingen in het SLC2A1 gen. GLUT-1 is een membraangebonden glycoproteïne dat zorg draagt voor het glucose transport tussen bloed en weefsel. Bij het merendeel van de patiënten is er sprake van een heterozygote de novo mutatie van het GLUT-1 gen.

Als gevolg van de GLUT-1 deficiëntie is er onvoldoende glucose transport naar de hersenen wat ondermeer kan leiden tot epilepsie en progressieve ontwikkelingsachterstand. Ketonen die gevormd worden bij behandeling met een ketogeen dieet leveren de hersenen een alternatieve energiebron, waardoor de epilepsie en bewegingsstoornis kunnen verminderen.

3.2.2 Pyruvaat Dehydrogenase Complex Deficiëntie (PDHC) [45]

PDHC deficiëntie resulteert in een stoornis van de cellulaire energievoorziening waardoor lactaat acidose optreedt. Ontwikkelingsachterstand en neurologische verschijnselen worden gezien waaronder epilepsie.

PDHC deficiëntie heeft een sterk heterogene klinische presentatie. Patiënten kunnen zich al presenteren in de neonatale fase met lactaatacidose, Leigh's encephalopathie, ernstige cerebrale aanlegstoornissen en vroeg overlijden.

Ook kan er sprake zijn van voedingsproblemen, (intermitterende) ataxie, in combinatie met matige tot ernstige ontwikkelingsachterstand, hypotonie en epileptische aanvallen vanaf het eerste levensjaar.

Wanneer het enzymdefect minder uitgesproken is, ontstaan de symptomen later en kunnen beperkt blijven tot intermitterende periodes met lactaatacidose die vaak uitgelokt worden door intercurrente ziektes en geassocieerd zijn met cerebellaire ataxie.

3.2.3 Mitochondriële aandoeningen [7, 46]

Mitochondriën zijn organellen die zorgen voor de productie van energie door oxidatie (verbranding) van voedingsstoffen. Glucose wordt in een aantal stappen door verschillende enzymcomplexen omgezet in ATP. Mitochondriële disfunctie als gevolg van een defect dat tot een oxidatieve fosforyleringsstoornis (OXFOS) leidt veroorzaakt afwijkingen die zich kunnen presenteren in elke leeftijdsfase. De meeste symptomen passen bij het bestaan van een cellulair energie tekort. De klachten kunnen zich beperken tot een weefseltype (spier, orgaan) maar meestal zijn meerdere

organen aangedaan. Secundair kunnen de klachten optreden in combinatie met inactiviteit en/of ondervoeding.

De beschreven klachten zijn zeer divers; hypotonie, psychomotore retardatie, cardiomyopathie, encefalopathie, spasticiteit, extrapiramidale- en piramidale verschijnselen, leverfunctiestoornissen, renaal tubulaire disfunctie, cataract, retinitis pigmentosa, anemie, hypothyreodie, gedrags - problemen, epilepsie, inspanningsintolerantie, migraine, groeiachterstand, failure to thrive, diabetes, slikklachten en darmmotiliteitsproblemen.

Verschijnselen van energietekort kunnen zich met name tijdens periode van stress of bij intercurrente infecties tot uiting komen. Klachten als moeheid, spierzwakte en inspannings - intolerantie kunnen toenemen in de loop van de dag.

Niveau 2	Glucose transporter 1-deficiency: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. (Leen, W.G., et al., <i>Brain</i> . 2010 Mar;133(Pt 3):655-70. Epub 2010 Feb 2) In dit overzichtsartikel wordt het klinische en genetische spectrum van GLUT-1 beschreven.
Niveau 2	Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT 1DS) and the ketogenic diet, a review. (Klepper J., <i>Epilepsia</i> 49 (suppl 8) 46-49, 2008)
Niveau 2	Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy, review. (Prasad, C., et al., <i>Brain Dev.</i> 2011 Nov;33(10):856-65. Epub 2011 Sep 9)
Niveau 2	Inherited mitochondrial neuropathies, review. (Finsterer, J., <i>Journal of Neurol Science</i> 304 (2011) 9-16)
Niveau 3	Ketogenic diet in Alpers Huttenlocher Syndrome; case report. (Joshi, C., et al., <i>Pediatric Neurol</i> vol 40(4) 2009 314-316) Deze case report betreft een jong kind met Alpers Huttenlocher syndroom dat klinisch dramatisch verbetering liet zien onder klassiek 4:1 ketogeen dieet .
Niveau 3	Hoofdstuk 3.2 Ketogene dieet bij refractaire epilepsie, GLUT-1 en Pyruvaatdehydrogenase deficiëntie. Pag 244-277, door Lambrechts, D., en van den Hurk Th.A.M. (Carbasius Weber, et al., <i>Werkboek Dieet bij metabole ziekten</i> , 2011)
Niveau 3	Hoofdstuk 3.4 Mitochondriële energiestofwisselingsziekten. Pag 290-307, door Zweers-van Essen, H., Janssen-Regelink, R., Wegberg, A., Janssen, M., en Morava, E. (Carbasius Weber, et al., <i>Werkboek Dieet bij metabole ziekten</i> , 2011)

3.3 Behandeling

De behandeling met ketogeen dieet bij metabole ziekten is bij start en follow-up conform de behandeling bij refractaire epilepsie (zie hiervoor 2.4.2).

3.3.1 GLUT-1 [1, 6, 16, 45]

Behandeling met een vetrijke, koolhydraatarme voeding is bij GLUT-1 in beginsel de enige en bewezen effectieve behandeling en zou de voorkeursbehandeling zijn [47]. Het kan bij bereiken van de (jong)volwassen leeftijd echter wenselijk zijn naar een meer liberalere vorm van het ketogeen dieet over te stappen zoals het zgn. Gemodificeerd Atkins Dieet (MAD) [6]. Het gebruik van het Low Glykemisch Index Dieet (LGID) staat ter discussie omdat hierbij de vorming van ketonen onvoldoende wordt geacht. Er zijn nog geen klinische data die gebruik van LGID bij GLUT-1 kunnen bevestigen.

3.3.2 PDHC [45, 48]

De behandeling met het ketogeen dieet is in principe de voorkeursbehandeling en dient zo vroeg mogelijk te worden ingezet. Een striktere koolhydraatbeperking dan de standaard ketogeen dieet behandeling zou een positieve invloed kunnen hebben op de prognose [49].

De ernstige neonatale lactaatacidose kan therapieresistent zijn en de levensverwachting beperken. De behandeling met het ketogeen dieet kan leiden tot daling van lactaat in bloed en liquor maar helaas gaat dit niet altijd samen met een verbetering op neurologisch vlak.

Sommige patiënten hebben baat bij suppletie van hoge doseringen thiamine (500-2000 mg/dag). Ook gebruik van dichloroacetaat (DCA) 50mg/kg/dag is met name tijdens ziekte een potentiële behandeling.

Behandeling en uitkomst zijn niet per definitie gecorreleerd gezien de ernst van deze aandoening.

3.3.3 Mitochondriële aandoeningen [7, 45]

Er is tot op heden geen curatieve therapie bij mitochondriële aandoeningen. Klinische studies naar behandeling van OXFOS defecten hebben niet aangetoond dat vet de mitochondriële functie meer stimuleert dan glucose.

De behandeling is uitsluitend ondersteunend waarbij adequate voeding een van de belangrijkste pijlers is.

Suppletie met bepaalde (voedings)supplementen kan verlichting van klachten geven [50].

Hierbij gaat het (afhankelijk van het defect) om :

- Creatine (100-200 mg/kg/dag)
- L-carnitine (50-100 mg/kg/dag)
- Vitamine E (50 mg/dag en β caroteen 5 mg/week)
- Riboflavine (vitamine B2) (3 x 10 mg /dag)
- Thiamine (vitamine B1) (3 x 50 mg/dag)
- Co-enzym Q (Ubiquinon) (1 g/dag)
- Biotine (5 mg/dag)

Wanneer na 6 maanden suppletie er geen verbetering wordt gezien van de klachten/conditie dan is voortzetting overbodig [46].

De behandeling met het ketogeen dieet dient bij mitochondriële aandoeningen op individuele basis te worden overwogen en gestart.

Indien er wordt gestart met de behandeling van het ketogeen dieet is het belangrijk te realiseren dat

- het berekenen/schatten van de energiebehoefte bij patiënten met mitochondriële aandoeningen lastig is; er kan sprake zijn van een afwijkend rustmetabolisme (zowel verhoogd als verlaagd),
- er veelal sprake is van voedingsproblemen met secundair verhoogd risico op ondervoeding en failure to thrive. Het risico op ontstaan van overvoeding, resulterend in overgewicht, is eveneens aanwezig,
- er sprake kan zijn van vastenintolerantie (als gevolg van ondervoeding en aan vasten gerelateerde klachten als vermoeidheid, buikpijn, braken en hoofdpijn) dit vraagt bijzondere aandacht in combinatie met de gebruikelijke koolhydraat verlaging bij het ketogeen dieet.

3.4 Complicaties

3.4.1 GLUT-1

Van bepaalde stoffen is het bekend dat zij gecontra-indiceerd zijn bij GLUT-1.

Inhibitoren van de GLUT-1 functie dienen vermeden te worden ter voorkoming van complicaties. Bekende inhibitoren van GLUT-1 zijn: ethanol, methylxantines, cafeïne, groene thee catechines, tyrosine kinase inhibitoren, genisteïne, guanosine triphosphate analogen, dioxine, androgenen, tricyclische antidepressiva, algemene anesthetica, phenobarbital, chloralhydraat, diazepam en valproaat [45].

Beschreven complicatie van GLUT-1 is secundaire microcefalie [45] maar wordt niet specifiek geassocieerd met het ketogeen dieet.

3.4.2 PDHC

Bij sommige fenotypes van PDHC is soms een meer strikte koolhydraatbeperking zinvol wanneer er sprake is van ernstige lactaatacidose [45]. Nauwkeurige monitoring van voedingsinname, voedingstoestand en groei zijn hierbij nog meer belangrijk in combinatie met de ernst van de aandoening en prognose.

3.4.3 Mitochondriële aandoeningen

Belangrijk van bij behandeling genoemde punten is vooral de nauwkeurige monitoring van de voedingsinname, voedingstoestand en groei [46].

3.5 Bijwerkingen

De bijwerkingen van behandeling met ketogeen dieet bij metabole ziekten is conform de behandeling bij refractaire epilepsie (zie 2.4.2 C).

3.5.1 GLUT-1

Ernstige bijwerkingen van behandeling met ketogeen dieet bij GLUT-1 op langere termijn, anders dan bij 2C beschreven, zijn tot nu toe niet bekend [6].

Een case report is bekend waarin de succesvolle behandeling van een GLUT-1 patiënt met groeiachterstand met groeihormoon is beschreven [51].

3.5.2 PDHC

Ernstige bijwerkingen van behandeling met ketogeen dieet bij PDHC op lange termijn, anders dan bij 2C beschreven, zijn tot nu toe niet beschreven aangezien veel van de patiënten de (jong)volwassen leeftijd niet bereiken [45].

3.5.3 Mitochondriële aandoeningen

Ernstige bijwerkingen van behandeling met ketogeen dieet bij mitochondriële aandoeningen op lange termijn, anders dan bij 2C beschreven, zijn tot nu toe niet bekend.

Niveau 2	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. (Pong, A., et al., <i>Epilepsia</i> , 53(9):1503–1510, 2012) Retrospectieve analyse van 87 patiënten met GLUT-1. Alhoewel sommige patiënten op de behandeling met standaard AED aanvalsvrij zullen worden is het van belang ALLE patiënten met GLUT-1 met of zonder epilepsie te behandelen met het ketogeen dieet. Het KD levert de juiste energie aan de hersenen, stimuleert de neuroprotectiviteit naast de vermindering van epileptische aanvallen en moet tot in adolescentie worden voortgezet.
Niveau 3	Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Kossoff, E.H., et al., Epilepsia (50) 2;304-317(2009)</i>
Niveau 3	Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. (<i>Th.A.M. van den Hurk, E.J.T.M van der Louw, 2010, ISBN 9789081214626</i>)
Niveau 3	Growth hormone deficiency: a possible complication of Glucose transporter 1 deficiency? Case report. (<i>Nagakama, Y., et al., Acta Paediatrica 2012, june 101(6)e259-62</i>) In dit artikel wordt beschreven dat er bij een jongen van 12 jaar met GLUT-1 en groeiachterstand (>3.5 SD lengte/leeftijd) groeihormoondeficiëntie wordt aangetoond waarna er inhaalgroei plaatsvindt onder groeihormoonsuppletie.

Niveau 3	Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT-1DS) and the ketogenic diet, a review. (Klepper J., <i>Epilepsia</i> 49 (suppl 8) 46-49, 2008) Bijwerkingen van het KD zijn gelijk in GLUT-1 behandeling als bij de epilepsiebehandeling. Er zijn geen zeldzame complicaties beschreven.
----------	--

3.6 Evaluatie

Het effect van het ketogeen dieet toegepast als behandeling bij metabole ziekten wordt bepaald door de wijze waarop het metabolisme wordt veranderd.

3.6.1 GLUT-1

Doordat vetten zonder gebruikmaking van het glucose transporter complex de bloedschermbarrière kunnen passeren neemt de beschikbaarheid van energie in de hersenen toe. Hierbij verminderen de epileptische aanvallen, al is in een aantal gevallen AED als adjuvant nog steeds nodig. Ook de hypotonie, dystonie en ataxie verbeteren op het ketogeen dieet [6].

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat gebruik van het ketogeen dieet meerwaarde heeft tot tenminste tijdstip waarop de hersenen zijn volgroeid (rond 12^e jaar). Ook wanneer de hersenen zijn uitgegroeid is het aannemelijk er voor te kiezen de hersenen adequate brandstof in de vorm van ketonen aan te blijven bieden [6].

3.6.2 PDHC

Het ketogeen dieet zorgt voor de beschikbaarheid van vetten als alternatieve brandstof waardoor de productie van acetyl-CoA mogelijk blijft. Hierdoor kan de lactaatproductie (en dus lactatacidose) worden beperkt.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat er een positieve relatie bestaat tussen de leeftijd waarop de dieetbehandeling start enerzijds en de mentale ontwikkeling en overleving anderzijds [49].

3.6.3 Mitochondriële aandoeningen

Het effect van de behandeling met ketogeen dieet is gezien de heterogeniteit van de klachten bij deze groep aandoeningen lastig in kaart te brengen.

Toepassing van het ketogeen dieet, en hiermee ook de evaluatie ervan, dient op individuele basis te gebeuren. De patiënt zal in staat zijn duidelijk aan te geven of hij/zij hiervan positief effect ervaart zowel in rust als tijdens inspanning.

Studies met volwassenen laten wisselende resultaten op vetrijk infuus zien tijdens rust als ook onder matige inspanning [52-54] maar hetzelfde effect kon echter niet worden bereikt met een vetrijk dieet. De betreffende studies zijn gedaan met kleine aantallen patiënten waarbij het testdieet slechts 55 energie% vet bevatte [55].

Er zijn geen studies bekend met betrekking tot kinderen.

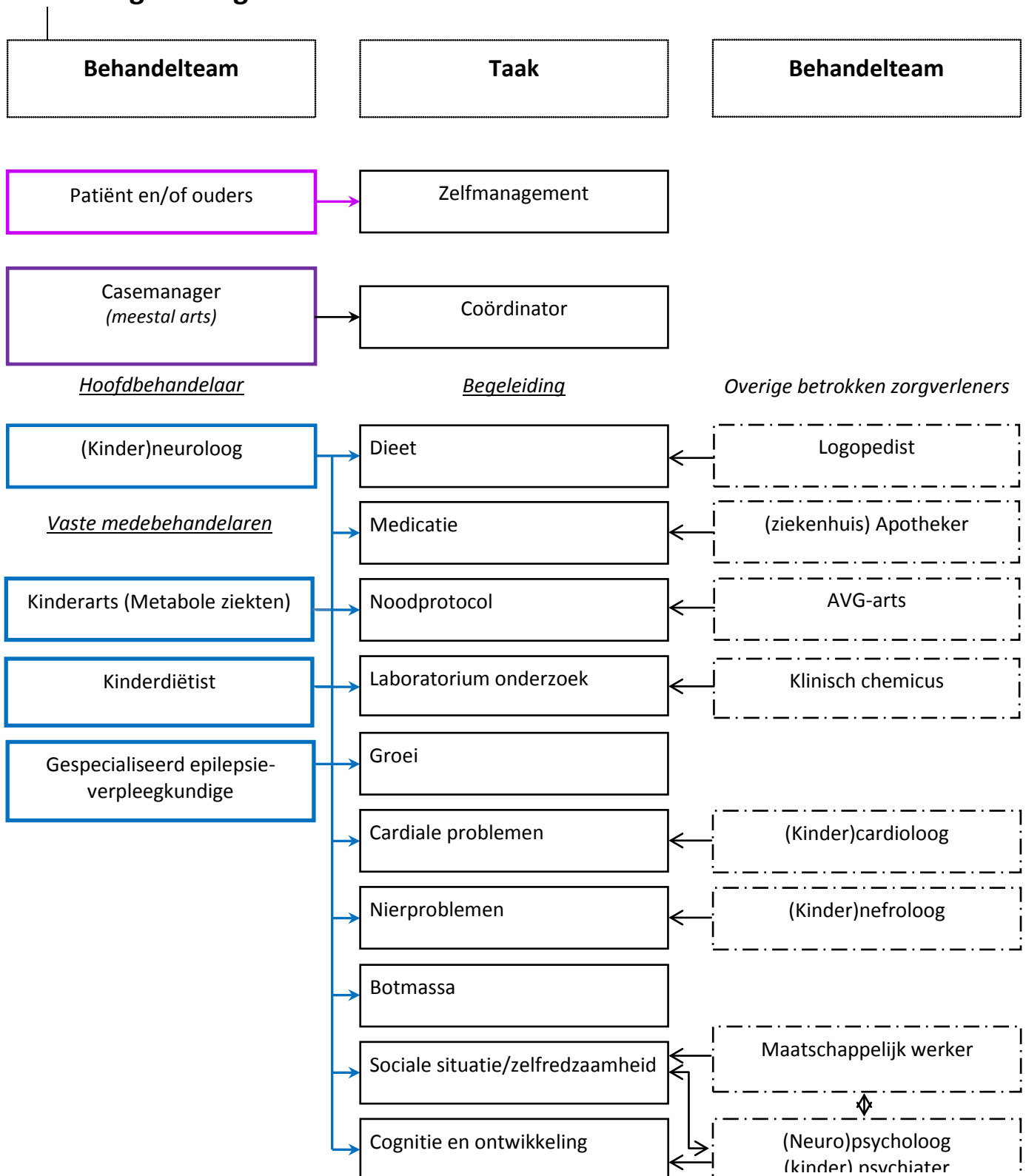
Niveau 2	Triacylglycerol infusion improves exercise endurance in patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency. (Roef, M.J., et al., <i>Am J Clin Nutr</i> , 2002. 75(2): p. 237-44.) In een klinische studie met 4 volwassenpatiënten met Complex I deficiëntie en 15 controlepatiënten blijkt dat vetrijk infuus de oxidatie van substraten meer laat toenemen en lager lactaatgehalte wordt gevonden dan een glucose infuus tijdens inspanning.
Niveau 2	Triacylglycerol infusion does not improve hyperlactemia in resting patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency. (Roef, M.J., et al., <i>Am J Clin Nutr</i> , 2002. 75(2): p. 228-36) In een klinische studie met 4 volwassenpatiënten met Complex I deficiëntie en 15 controlepatiënten wordt effect van vetrijk en glucose infuus vergeleken tijdens rust. Er wordt tijdens rust geen verschil geconcludeerd tussen beide infusen in de patiëntengroep.

Niveau 2	<p>Increasing fat in the diet does not improve muscle performance in patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency. <i>(de Meer, K., et al., J Inherit Metab Dis, 2005. 28(1): p. 95-8.)</i></p> <p>In een klinische studie volgden 4 volwassenpatiënten met Complex I deficiëntie 3 weken een dieet met 55 energie% vet en 3 weken een dieet met 25 energie% vet. Er werd geen verschil gevonden in mate van inspanningstolerantie en spierkracht.</p>
Niveau 3	<p>Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT 1DS) and the ketogenic diet, a review. <i>(Klepper J., Epilepsia 49 (suppl 8) 46-49, 2008)</i></p> <p>Omdat het KD bij GLUT-1 tot in jongvolwassenheid dient te worden voortgezet is het MAD een meer liberale vorm die uitstekend bij deze leeftijdscategorie past.</p>
Niveau 3	<p>Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. <i>(Wexler, I.D., et al., Neurology, 1997. 49(6): p. 1655-61.)</i></p> <p>Analyse van data m.b.t. 7 patiënten met dezelfde mutatie PDHC maar behandeld met verschillende vormen van het ketogeen dieet laat zien dat er een relatie is tussen tijdstip van starten dieetbehandeling en outcome, maar ook het gunstige effect van een bijna koolhydraatvrij dieet.</p> <p>Hierbij wordt de vraag gesteld hoe patiëntvriendelijk dit in de praktijk is en wat de effecten zijn op groei.</p>

3.7 Beëindiging van de dieetbehandeling (normaliseren van de voeding)

De behandeling met het ketogeen dieet bij metabole ziekten wordt in principe het gehele leven voortgezet. In geval van GLUT-1 zijn er aanwijzingen dat afbouw van het ketogeen dieet na de puberteit kan worden overwogen door over te gaan op meer liberalere vormen als het Gemodificeerd Atkins Dieet (MAD).

4. Begeleiding - kinderen



Leeswijzer

Voor de leesbaarheid van dit zorgpad is ervoor gekozen om het document te schrijven in enkelvoudige vorm.

- Dit betekent dat overal waar staat “ouders”, hiermee “ouders of verzorgers” wordt bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, wordt de mannelijke of vrouwelijke vorm bedoeld; waar bijvoorbeeld “patiënt” wordt genoemd, wordt ook “patiënte” bedoeld.
- Waar staat “kinderarts (metabole ziekten)” wordt ook “kinderarts” bedoeld.
- Waar staat “(kinder)neuroloog” wordt ook “kinderneuroloog”, “kinderneuroloog metabole ziekten”, “epileptoloog” en “neuroloog” bedoeld.
- Waar staat “gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige” wordt ook “nurse practitioner” of “verpleegkundig specialist” of “epilepsieconsulent” bedoeld.
- Waar staat “kinderdiëtist” wordt ook diëtist bedoeld.

4.1 Patiënt en/of ouders

- Is/zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan de patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is/zijn medeverantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject.

4.2 Casemanager

- Is coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt, ouders en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Ziet erop toe dat afspraken zoveel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zoveel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Verzorgt een actuele en schriftelijke versie van het noodprotocol voor de medische status, voor patiënt/ouders en overige hulpverleners, inclusief contactgegevens voor overleg.
- Deze taak kan worden vervuld door de neuroloog maar in geval van een metabole ziekte kan deze ook worden vervuld door een kinderarts of kinderarts metabole ziekten. De gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige en/of kinderdiëtist kan daarin intermediairen.

4.3 Multidisciplinair keto-team

Het multidisciplinair keto-team bestaat minimaal uit onderstaande vaste medebehandelaren:

- (Kinder)neuroloog
- Kinderarts (metabole ziekte) indien sprake van metabole ziekte
- Kinderdiëtist
- Gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige

Per behandelcentrum kan de samenstelling van het keto-team verschillen.

Binnen de behandelcentra kunnen er onderling verschillen zijn ten aanzien van de verdeling van taken tussen de (kinder)neuroloog, kinderarts, kinderdiëtist en de gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige.

Belangrijke voorwaarde voor goed functioneren van het multidisciplinaire behandelteam ketogeen dieet is dat er binnen het team de taakverdeling is vastgelegd/geprotocolleerd.

De volgende zorgspecialisten zijn zonnodig bij het zorgtraject betrokken:

- (ziekenhuis) Apotheker
- AVG-arts/huisarts
- (Kinder)cardioloog
- (Kinder)nefroloog
- Klinisch chemicus
- Logopedist
- Maatschappelijk werker
- (Neuro)psycholoog
- (Kinder)psychiater

Vaste behandelaren

4.3 1 (Kinder)neuroloog

- Is voor patiënten tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en behandeling aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van de bevindingen van andere behandelaren en incorporeert deze zonnodig in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert minimaal één keer per jaar de eigen huisarts van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop. Indien van toepassing, wordt ook minimaal één keer per jaar de kinderarts in het perifeer ziekenhuis geïnformeerd over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Checkt of patiënt en/of ouders op de hoogte zijn van patiëntenvereniging Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) en Epilepsie Plus, ziekte specifieke patiëntenvereniging (bv. Doose, Dravet, etc.) en patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS) (GLUT-1).
- Een dienstdoende (kinder)neuroloog is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar, eventueel via dienstdoende kinderarts.
- Rond de leeftijd van 18 jaar vindt transitie plaats van de (kinder)neuroloog naar de neurologie voor volwassenen. De (kinder)neuroloog is verantwoordelijk voor de begeleiding van de patiënt

en ouders bij deze overgang. Daarnaast zorgt hij voor een volledige en overzichtelijke overdracht waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden.

4.3.2 Kinderarts (metabole ziekten)

- Kinderarts (metabole ziekten) is gespecialiseerd in behandeling van metabole ziekten waaronder GLUT-1, PDHC en mitochondriële aandoeningen.

De (kinder)neuroloog zal onderstaande begeleiding veelal delen met een kinderarts (metabole ziekten).

- Zijn beide gespecialiseerd in de behandeling van ketogeen dieet en hebben zich verdiept in de voorgeschiedenis, diagnose, nevend diagnoses, huidige omstandigheden en mogelijke problemen van de patiënt.
- Koppelen relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige en kinderdiëtist.

Poliklinische controles

De frequentie is mede afhankelijk van de leeftijd, de problematiek en de omstandigheden van de patiënt en ouders. Over het algemeen zijn de controles bij aanvang van de behandeling zeer frequent daarna vinden controles globaal volgens tabel 5 plaats.

Behandeling van epilepsie met een ketogeen dieet

- Methode:
 - Anamnese over het epilepsiebeeld, diagnose, frequentie en soort aanvallen.
 - Anamnese over huidige medicatie, dosering medicatie, vorm, toedieningsweg.
 - Verrichten van lichamelijk onderzoek.
 - Uitsluiten contra-indicaties.
 - Inventarisatie van het kennisniveau, verwachtingen, barrières en motivatie van ouders/patiënt voorafgaande aan de behandeling met het ketogeen dieet.
 - Voorschrijven van medicatie geschikt binnen het ketogeen dieet.
 - Evaluatie van het effect na proefperiode (3-4 maanden) in overleg met de vaste medebehandelaars.
- Beleid:
 - In kaart brengen van het epilepsiebeeld en aanvallen.
 - Overleggen met de gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige en apotheek of de huidige medicatie, wat betreft de aanwezigheid van opneembare koolhydraten, geschikt is tijdens de dieetbehandeling.
 - Bespreken van mogelijke medicatie aanpassingen met betrekking tot dosering en/of toedieningsweg.
 - Bespreken kennisniveau, verwachtingen, mogelijke barrières en motivaties omtrent het dieet met diëtist en gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige.
 - Coördineren van benodigde onderzoeken tijdens de behandeling met het ketogeen dieet, eventueel in overleg met kinderarts, kinderdiëtist en gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige.
 - Besluitvorming m.b.t. continuering cq. beëindiging van de dieetbehandeling.

Dieet

- Problemen:
 - Eetproblemen.
 - Dieetrouw.
 - Bijwerkingen van het dieet (zie 2.4.2 C).

- Voedingsdeficiënties ten gevolge van een aangepast dieet.
- Methode:
 - Anamnese betreffende eventuele problemen met het dieet, eetproblemen en/of slikproblemen.
 - Controle lengte en gewicht (zie 2.4.2 A en C, tabel 2 en 5).
 - Controle van ketonen en eventueel glucose (zie 2.4.2 A, tabel 3 en 4).
 - Anticiperen op het voorkomen van bijwerkingen van het dieet (zie 2.4.2 C).
 - Anamnese naar bijwerkingen en deficiënties van het dieet (zie 2.4.2 C).
 - Laboratorium onderzoek (zie 2.4.2 D en tabel 5).
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot refractaire epilepsie en een ketogeen dieet.
 - Begeleiden van de patiënt/ouders bij psychosociale kwesties met betrekking tot het dieet.
 - Overweeg (aanvullende) sondevoeding bij eetproblemen/anorexie.
 - Bespreken van laboratoriumuitslagen van de afgelopen periode en suppleer zonodig/mogelijk deficiënties.
 - Behandel zonodig bijwerkingen.
 - Behandel relevante gezondheidsproblemen.
- Doorverwijzing:
 - Bij eetproblemen overweeg doorverwijzing naar logopedist, eetconsulent, kinderpsycholoog/psychiater, orthopedagoog of maatschappelijk werker voor verdere begeleiding.
 - Bij ernstige slikproblemen of langdurige toepassing van (aanvullende) sondevoeding overweeg PEG-sonde.

Medicatie

- Evaluatie van:
 - Therapietrouw.
 - Bijwerkingen.
 - Werking/dosering/afbouw.
- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met medicatie en/of bijwerkingen.
 - Laboratorium onderzoek.

Protocol voor voeding en infuusbeleid: individueel noodprotocol bij ziekte/operatie of onderzoek (zie 2.4.2 E, 2.4.2 F)

- Uitgangspunt:
 - Voorkomen van verkeerde behandeling bij bijzondere situaties als tijdens operatie, onderzoek, ziekte, hypoglycaemie en hyperketose.
 - Patiënt en/of ouder moeten duidelijk geïnstrueerd zijn over/om:
 - De noodzaak van het individueel noodprotocol.
 - Wanneer zij het noodprotocol moeten overhandigen aan behandelaars.
 - Het noodprotocol te allen tijde beschikbaar hebben.
 - Voor elke patiënt wordt een individueel noodprotocol opgesteld. Hierin staan duidelijke instructies voor behandelaar m.b.t.:
 - Samenstelling van een infuus bij onderzoek en operatie.
 - Welke dieetaanpassing nodig is bij ziekte c.q. gastro-enteritis.
 - Welke maatregelen nodig zijn bij een ernstige hypoglycaemie/hyperketose.
- Het individueel noodprotocol wordt regelmatig op geleide van groei gecheckt en zonodig aangepast.

Laboratorium onderzoek (zie 2.4.2 D en tabel 5)

- Methode:
 - Bloed- en urinecontroles i.v.m. het opsporen van complicaties en deficiënties.
- Beleid:
 - U spreekt af met de patiënt en/of ouder wanneer de uitslagen van het laboratorium met hen worden besproken.

Groei (zie 2.4.2 C)

- Problemen:
 - Achterblijvende lengtegroei als gevolg van een te geringe eiwit/energie-inname/metabole acidose.
 - Gewichtsproblemen als gevolg van een afwijkend eetpatroon, een te geringe eiwit/energie-inname of t.g.v. bijwerkingen van het dieet.
 - Voedingsdeficiënties ten gevolge van behandeling met ketogeen dieet.
- Methode:
 - Lengte, gewicht en hoofdomtrek (kinderen < 1 jaar) meten bij poliklinische controle, groeicurve bijhouden (zie tabel 5).
 - Laboratorium onderzoek (zie 2.4.2 C, 2.4.2 D en tabel 5).
- Beleid:
 - Bij afwijkende lengtegroei en/of gewicht:
 - Uitbreiding energie- en/of eiwit-inname.
 - Overweeg (aanvullende) sondevoeding.

Cardiale problemen (zie 2.4.2 C, 2.4.2 D en tabel 5).

- Problemen:
 - Verlengd QTc interval.
 - Oedemen.
- Methode:
 - ECG
 - Laboratorium onderzoek naar plasma selenium bij verlengd QTc interval of op indicatie.
- Beleid:
 - Suppletie met een selenium bevattend multi vitaminepreparaat in geval van deficiëntie.
 - Overleg kindercardioloog.

Nierproblemen (zie 2.4.2 C, 2.4.2 D en tabel 5)

- Problemen:
 - Vorming van nierstenen.
 - Oedemen.
- Methode:
 - Familie anamnese met nierstenen.
 - Anamnese vochtinname.
 - Laboratorium onderzoek Ca/kreat ratio.
 - Nierecho.
- Beleid:
 - Uitbreiding vochtinname.
 - Medicatie: kaliumcitraat.
 - Zonodig stoppen van AED als Topiramaat, Zonegran, Diamox.
 - Overleg (kinder)nefroloog.

Botmassa (zie 2.4.2 C, 2.4.2 D en tabel 5)

- Problemen:
 - Spontane fracturen.
 - Osteoporose.
- Methode:
 - Dexa-scan/handfoto.
 - Dieetanalyse op vitamines/mineralen.
 - Uitsluiten andere mogelijke oorzaken (PTH,kreat, TSH,T4)
- Beleid:
 - Suppletie vitamines/mineralen in geval van deficiëntie.
 - Leefstijladviezen voor lichamelijke activiteit (indien mogelijk) en blootstelling zonlicht.
 - Herhaling Dexa-scan/handfoto na 2 jaar.

Sociale situatie en zelfredzaamheid

- Problemen:
 - De zelfredzaamheid kan achterlopen als gevolg van chronische ziekte en intensief dieet en eveneens sociale beperking veroorzaken.
- Doelstelling:
 - Begeleiding van de patiënt en ouder bij de overgang van de verantwoordelijkheid voor ziekte en behandeling van ouders naar de patiënt.
- Methode:
 - Begeleiding van de patiënt bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid door middel van informatieverstrekking over het ziektebeeld en de behandeling.
 - Anamnese van de patiënt en/of ouders ten aanzien van (mogelijke) problemen in het dagelijkse leven of binnen het gezin zoals: school, kinderdagverblijf, opleiding, sporten, vrije tijd, opvoeding, omgang met een chronische ziekte, problemen binnen gezin of familie, voorlichting geven aan derden en voorbereidingen voor vakanties.
 - Begeleiding van ouders bij het loslaten van de verantwoordelijkheid door het bespreekbaar te maken tijdens poliklinische controle.
- Beleid:
 - Indien extra begeleiding voor ouders of kind gewenst is, overweeg doorverwijzing naar maatschappelijk werker of kindersycholoog.

Cognitie

- Problemen:
 - Cognitieve ontwikkeling kan achterlopen bij patiënten met epilepsie.
- Methode:
 - Anamnese van de patiënt en/of ouders ten aanzien van (mogelijke) problemen in het dagelijkse leven of binnen het gezin zoals: school, opleiding, sporten, vrije tijd, opvoeding, omgang met een chronische ziekte, problemen binnen gezin of familie, voorlichting geven aan derden en voorbereidingen voor vakanties.
 - Inventarisatie van de motivatie van de patiënt en/of ouders om het ketogeen dieet te blijven volgen.
- Beleid:
 - Patiënt en/of ouders attenderen op tips en adviezen van de patiëntenvereniging Epilepsie Vereniging Nederland (EVN), Epilepsie Plus, specifieke patiëntenverenigingen (Doose, Dravet) en patiëntenvereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS, GLUT-1).
- Doorverwijzen:

- Bij afwijkende cognitie doorverwijzen naar (kinder)psycholoog/(kinder)psychiater voor verdere evaluatie of eventuele begeleiding.

4.3.3 Kinderdiëtist

- Is gespecialiseerd in behandeling ketogeen dieet en is geïnformeerd door de (kinder)neuroloog over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de (kinder)neuroloog, kinderarts (metabole ziekten) en gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige.
- De frequentie van controle is afhankelijk van de problemen en omstandigheden en de fase waarin de behandeling zich bevindt. Over het algemeen zijn de controles bij aanvang van de behandeling en tijdens de proefperiode zeer frequent, daarna vinden controles globaal volgens tabel 5 plaats. Als tussen de controles nog vragen zijn met betrekking tot het dieet kan telefonisch en/of via e-mail contact worden opgenomen met de kinderdiëtist.

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet of eetproblemen.
 - Beoordelen van de voedingstoestand: ondervoeding is een relatieve contra-indicatie bij het starten van het ketogeen dieet.
 - Berekenen van de individuele voedingsbehoefte (kcal, eiwit, vet en koolhydraten) als mede de ratio van het dieet.
 - Beoordelen van volwaardigheid (zowel macro- als micronutriënten) en leeftijdsadequaat zijn van de voeding.
 - Evalueren van de mate van ketose tijdens de behandeling met het ketogeen dieet.
 - Signaleren van korte – en lange termijn bijwerkingen van de dieetbehandeling.
 - Signaleren van onvoldoende energie-inname en/of groeiachterstand en indicatie voor (aanvullende) sondevoeding.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot epilepsie en de dieetbehandeling.
 - Begeleiden van de patiënt en/of ouders bij het volgen van het dieet.
 - Adviseren over eventuele toepassingen van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen die geschikt zijn binnen het ketogeen dieet.
 - Geven van informatie hoe te handelen bij afwijkende controles van ketonen/bloedsuikers zowel tijdens de instelperiode als tijdens follow-up.
 - Geven van informatie hoe te handelen in verschillende situaties zoals bij ziekte, voedselweigering, operatie of onderzoeken.
 - Levert de benodigde informatie voor het opstellen van het individuele noodplan van de patiënt.
 - Dieetaanpassing op geleide van ketonvorming.
 - Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet of niet leeftijdsadequaat zijn, het voorkomen van bijwerkingen en mate van ketose.
 - Aanpassen van dieetadvies op basis van groei, en antropometrie.
 - Instructie over het rekenen t.b.v. de uitvoering van het ketogeen dieet eventueel met behulp van berekeningsprogramma ketogeen dieet en/of variatielijsten.

Overige aandachtspunten

- Voedingstoestand:
 - Probleem: groeiachterstand als gevolg van behandeling met ketogeen dieet.

- Methode: beoordelen van de groeicurve alsmede beoordelen van voedingskundige samenstelling en leeftijdsadequaatheid van voedingspatroon.
- Beleid: bij afwijkende voedingstoestand dieet aanpassen en/of leeftijdsadequaaf maken.
- Laboratorium uitslagen:
 - Methode: bespreken van de effecten en gevolgen van deze uitslagen op het dieet.
 - Beleid: adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- Voedingsstatus:
 - Methode: beoordelen van volwaardigheid van het dieet.
 - Beleid: aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen.
- Individueel noodprotocol:
 - Methode: opstellen en uitleg geven over het individuele noodprotocol bij bijzondere omstandigheden als ziekte, onderzoek of operatie.
 - Beleid: bijstellen van het individueel noodprotocol bij veranderingen (bijvoorbeeld t.g.v. groei of wijziging dieetsamenstelling).
- Sociale situatie en zelfredzaamheid:
 - Beleid: begeleiden van de patiënt (en ouders) bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid voor het dieet (en indien van toepassing het uit handen geven) door uitleg te geven en de patiënt actief te betrekken bij uitvoering van dieet en tijdens controle.
- Psychologische kwesties:
 - Methode: vragen naar problemen/barrières bij de omgang met het dieet bij zowel patiënt als ouders.
 - Beleid: geven van adviezen over omgang met het dieet (bijvoorbeeld door het geven van extra informatie over het ziektebeeld en dieet en door het aanbieden van keuzemogelijkheden binnen het dieet, lotgenotencontact of keto-coach).

4.3.4 Gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige

Binnen de verpleegkundige functies is er sprake van functiedifferentiatie.

De functiedifferentiatie is voortdurend aan verandering onderhevig en moet door de beroepsgroep worden geformuleerd en bijgesteld.

Hieronder volgt een algemene beschrijving van de rol van de gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige binnen het multidisciplinaire behandelteam ketogeen dieet; per behandelcentrum kunnen hierop aanpassingen worden gemaakt.

De gespecialiseerde epilepsieverpleegkundige :

- Is gespecialiseerd in de behandeling van ketogeen dieet en heeft zich verdiept in de voorgeschiedenis, diagnose, nevendiagnoses, huidige omstandigheden en mogelijke problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de (kinder)neuroloog, kinderarts (metabole ziekten) en kinderdiëtist.

Behandeling van epilepsie met een ketogeen dieet

- Methode:
 - Anamnese over het epilepsiebeeld, diagnose, frequentie en soort aanvallen.
 - Anamnese over huidige medicatie, dosering medicatie, vorm, toedieningsweg.

- Inventarisatie van het kennisniveau, verwachtingen, barrières en motivatie van ouders/patiënt voorafgaande aan de behandeling met het ketogeen dieet.
- Beoordelen of de medicatie geschikt is binnen het ketogeen dieet.
- Instructie en coaching ouders/verzorgers met betrekking tot het verrichten van zelfcontrole.
- **Beleid:**
 - Checken of patiënt en/of ouders toereikend geïnformeerd zijn over epilepsiebeeld en -aanvallen.
 - Overleggen met de (kinder)neuroloog en (ziekenhuis) apotheek over aanpassing van de huidige medicatie zodat deze geschikt is tijdens de dieetbehandeling.
 - Bespreken van mogelijke medicatie aanpassingen met betrekking tot dosering en/of toedieningsweg.
 - Bespreken kennisniveau, verwachtingen, mogelijke barrières en motivaties omtrent het dieet met kinderdiëtist en (kinder)neuroloog.
 - Aanvragen van de benodigde zelfcontrole middelen.
 - Coördineren van benodigde onderzoeken tijdens de dieetbehandeling en eventueel het vervolg met (kinder)neuroloog en/of kinderarts (metabole ziekten).

Overige aandachtspunten

- **Voedingstoestand:**
 - Probleem: groeiachterstand als gevolg van behandeling met ketogeen dieet.
 - Methode: beoordelen van voedingstoestand.
 - Beleid: afwijkende voedingstoestand bespreken met (kinder)neuroloog en/of kinderarts (metabole ziekten) en kinderdiëtist.
- **Laboratorium uitslagen:**
 - Methode: coördineren en inventariseren van deze uitslagen.
 - Beleid: afwijkende uitslagen bespreken met (kinder)neuroloog en/of kinderarts (metabole ziekten) en kinderdiëtist.
Bespreken van de gevolgen en effecten van de uitslagen op het dieet met de patiënt.
- **Individueel noodprotocol:**
 - Methode: opstellen en uitleg geven over het individuele noodprotocol bij bijzondere omstandigheden als ziekte, operatie of onderzoek.
 - Beleid: bijstellen van het individuele noodprotocol bij veranderingen (bijvoorbeeld i.v.m. groei of wijziging dieetsamenstelling) in overleg met kinderdiëtist, (kinder)neuroloog en/of kinderarts (metabole ziekten).
- **Sociale situatie en zelfredzaamheid:**
 - Beleid: begeleiden van de patiënt (en ouders) bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid voor het dieet (en indien van toepassing het uithanden geven) door uitleg te geven en de patiënt actief te betrekken bij uitvoering van dieet en tijdens controle.
- **Psychologische kwesties:**
 - Methode: vragen naar problemen/barrières bij de omgang met het dieet bij zowel patiënt als ouders.
 - Beleid: geven van adviezen over omgang met het dieet (bijvoorbeeld door het geven van extra informatie over het ziektebeeld en dieet en door het stimuleren van gebruik te maken van de keuzemogelijkheden binnen het dieet of in contact brengen met lotgenoten/ketocoach).

4.4 Overige betrokken zorgverleners

(ziekenhuis) Apotheek

- De behandeling met het ketogeen dieet vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum of epilepsiecentrum.
- De apotheker uit het behandelend centrum biedt ondersteuning bij:
 - Inventarisatie van de koolhydraat inname vanuit medicatie bij start van de dieetbehandeling, overlegt hierover met de gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige en/of (kinder)neuroloog en/of kinderarts (metabole ziekten) en adviseert adequate aanpassing van de medicatie.
 - Tijdens dieetbehandeling adviseert de apotheker bij vragen de (kinder)neuroloog, gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige, kinderarts (metabole ziekten) (zowel intern als extern), AVG-arts, huisarts en collega apothekers over toegestane medicatie binnen de dieetbehandeling.
 - Up to date houden van een database met koolhydraat gehalte van medicatie.

AVG-arts/Huisarts

- De behandeling met het ketogeen dieet vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum of epilepsiecentrum.
- De AVG-arts/huisarts kan ondersteuning bieden bij:
 - alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek.
 - de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties.
- Het is wenselijk dat de AVG-arts/huisarts door de (kinder)neuroloog/kinderarts (metabole ziekten) geïnformeerd wordt over start/beëindiging van de dieetbehandeling .
- Het is wenselijk dat de AVG-arts/huisarts minimaal 1x per jaar op de hoogte gebracht wordt over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en het epilepsiebeeld door (kinder)neuroloog/kinderarts (metabole ziekten).
- Het is wenselijk dat de AVG-arts/huisarts de (kinder)neuroloog/kinderarts (metabole ziekten) informeert bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op de dieetbehandeling.

(Kinder)Neuroloog in het perifeer ziekenhuis

- De behandeling met het ketogeen dieet vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum of epilepsiecentrum. Het kan voorkomen dat de patiënt een (kinder)neuroloog dichtbij huis blijft bezoeken wanneer de reisafstand groot is.
- De (kinder)neuroloog in een perifeer ziekenhuis heeft een belangrijke rol bij:
 - eerste beoordeling van acute problemen van epilepsie.
 - verrichten van de protocollair vastgelegde controles tijdens de dieetbehandeling.

Kinderarts in een perifeer ziekenhuis

- De behandeling met het ketogeen dieet vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum of epilepsiecentrum.
- De kinderarts in een perifeer ziekenhuis heeft een belangrijke rol bij:
 - De behandeling van intercurrente ziektes en/of kleine ingrepen of onderzoeken. Behandeling vindt dan plaats volgens het noodprotocol, waarbij laagdrempelig overleg kan plaatsvinden met de behandelend (kinder)neuroloog/kinderarts (metabole ziekten).
 - Bij begeleiding en behandeling van klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan de behandeling met het ketogeen dieet.
- De informatieoverdracht tussen de hoofdbehandelaar en algemeen kinderarts is als volgt:

- Het is wenselijk dat de hoofdbehandelaar de algemeen kinderarts informeert over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld, de actuele gezondheidstoestand en de start en de beëindiging van de dieetbehandeling.
- Het is wenselijk dat de hoofdbehandelaar 1x per jaar een overdracht verzorgt over de huidige omstandigheden en het actueel individueel noodprotocol.
- Het is wenselijk dat de algemeen kinderarts de hoofdbehandelaar op de hoogte stelt bij ziekenhuisopname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Diëtist in een perifeer ziekenhuis

- De dieetbehandeling van patiënten met het ketogeen dieet vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum of epilepsiecentrum, onder begeleiding van een gespecialiseerde kinderdiëtist.
- In specifieke situaties als opname bij intercurrente ziektes en/of kleine ingrepen of onderzoeken is de diëtist in een perifeer ziekenhuis betrokken bij de uitvoering dieetbehandeling en het noodprotocol bij ziekte.
- De informatieoverdracht is als volgt:
 - Het is wenselijk dat de kinderdiëtist in het Universitair Medisch Centrum/epilepsiecentrum de diëtist in het perifeer ziekenhuis informeert over de dieetbehandeling, groei c.q. gewichtsverloop, ontwikkeling, het noodprotocol en andere relevante aspecten.
 - Het is wenselijk dat de diëtist in het perifeer ziekenhuis na ontslag van de patiënt uit het ziekenhuis rapporteert over het dieet en andere relevante aspecten.

Verpleegkundige

- Verpleegkundigen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname.
 - Uitvoeren van de dieetbehandeling (waaronder ook het geven van aanvullende sondevoeding) alsmede de noodzakelijke controles hierbij en handelen naar gemeten waardes.
 - Verpleegtechnische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of klysmas.
 - Verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van de juiste medicatie.
 - Begeleiden van patiënt en/of ouders, zoals bij de omgang van de patiënt met de dieetbehandeling ook tijdens ziekte en het bevorderen van de zelfredzaamheid van ouders en/of patiënt.
 - Begeleiden van patiënt en/of ouders met de dieetbehandeling ook tijdens ziekte.
 - Bevorderen van de zelfredzaamheid van ouders en/of patiënt.

Verzorgenden (in een instelling)

- Verzorgenden van patiënten die in een instelling wonen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens hun verblijf in de instelling.
 - Uitvoeren van de dieetbehandeling (waaronder ook het geven van aanvullende sondevoeding) alsmede de noodzakelijke controles hierbij en handelen naar gemeten waardes.
 - Begeleiden van patiënten, m.b.t. de omgang van de patiënt met de dieetbehandeling en het bevorderen van de zelfredzaamheid van ouders en/of patiënt.
 - Assisteren bij het verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van de juiste medicatie.
 - Het is wenselijk dat de verzorgende het behandelteam informeert over voortgang en uitvoering van het dieet als mede ten tijde van ziekte.

5. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad wordt gebruikt om de beste zorg te leveren. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- Elke patiënt wordt gezien door een vaste (kinder)neuroloog of kinderarts (metabole ziekten), die hoofdbehandelaar is.
- Een dienstdoend (kinder)neuroloog of kinderarts (metabole ziekten) is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar voor spoedeisende problemen die gerelateerd zijn aan de behandeling met een ketogeen dieet bij refractaire epilepsie of metabole ziekten, eventueel via de dienstdoend algemeen kinderarts.
- De leden van het multidisciplinaire keto-team zijn aanwezig in of beschikbaar voor het Universitair Medisch Centrum/Epilepsiecentrum.

De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:

- (Kinder)neuroloog
- Kinderarts (metabole ziekten)
- Kinderdiëtist
- Gespecialiseerd epilepsieverpleegkundige

De volgende zorgspecialisten zijn zonnodig bij het zorgtraject betrokken:

- (ziekenhuis) Apotheker
 - AVG-arts/huisarts
 - (Kinder)cardioloog
 - (Kinder)nefroloog
 - Klinisch chemicus
 - Logopedist
 - Maatschappelijk werker
 - (Neuro)psycholoog
 - (Kinder)psychiater
- Er is een schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen hoofdbehandelaar en de AVG-arts/huisarts en andere betrokken artsen over de huidige situatie van de patiënt.
 - Uitslagen van onderzoek worden in principe binnen 4 weken besproken met de patiënt en/of ouders, tenzij met patiënt en/of ouders hierover andere afspraken zijn gemaakt. Indien het niet mogelijk is om uitslagen binnen 4 weken te bespreken, worden patiënten en/of ouders hierover geïnformeerd.
 - In opdracht van de VKS wordt dit zorgpad iedere vijf jaar herzien zodat de beschreven zorg aan de nieuwste inzicht voldoet.

6. Consensus zorgpad ketogeen dieet behandeling bij refractaire epilepsie & metabole ziekten bij kinderen

Er werd consensus bereikt over dit zorgpad door de volgende Universitaire Medische Centra en Epilepsie Centra:

Datum:

Ketoteam:

7. Disclaimer

De informatie in dit zorgpad is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld.

In dit zorgpad is op basis van de huidige kennis de optimale begeleiding en behandeling vastgesteld. Dankzij wetenschappelijk onderzoek zullen steeds nieuwe inzichten worden ontdekt. De informatie in dit zorgpad kan dus verouderen en daarom wordt dit, in opdracht van de VKS, iedere 5 jaar aangepast aan de meest recente inzichten.

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten over hoe optimale zorg bij behandeling met een ketogeen dieet bij refractaire epilepsie & metabole ziekten bij kinderen eruit moet zien. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken.

De geboden informatie kan niet worden beschouwd als vervanging van een consult of een behandeling bij een arts

8. Referenties

1. Hurk, T.A.M. and E.J.T.M.v.d. Louw, *Dietary treatment guide for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy*. 2010: University Medical Center Utrecht Dept. of Nutritional Sciences and dietetics.
2. Lemmon, M.E., et al., *Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature*. Dev Med Child Neurol, 2012. **54**(5): p. 464-8.
3. Hong, A.M., et al., *Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants*. Epilepsia, 2010. **51**(8): p. 1403-7.
4. Nabbout, R., et al., *Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study*. Epilepsia, 2011. **52**(7): p. e54-7.
5. Kilaru, S. and A.G. Bergqvist, *Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia*. Epilepsia, 2007. **48**(9): p. 1703-7.
6. Klepper, J., *Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet*. Epilepsia, 2008. **49 Suppl 8**: p. 46-9.
7. Finsterer, J., *Inherited mitochondrial neuropathies*. J Neurol Sci, 2011. **304**(1-2): p. 9-16.
8. Hancock, E.C., J.P. Osborne, and S.W. Edwards, *Treatment of infantile spasms*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. CD001770.
9. Payne, N.E., et al., *The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review*. Epilepsia, 2011. **52**(11): p. 1941-8.
10. Lambrechts, D.A., et al., *The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: efficacy and tolerability in clinical practice*. Epilepsy Behav, 2012. **23**(3): p. 310-4.
11. Lambrechts, D.A., et al., *Ketogenic diet effects on cognition, mood, and psychosocial adjustment in children*. Acta Neurol Scand, 2012.
12. Sharma, S., et al., *Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial*. Epilepsia, 2013. **54**(3): p. 481-6.
13. Chen, W. and E.H. Kossoff, *Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet*. J Child Neurol, 2012. **27**(6): p. 754-8.
14. Larson, A.M., H.H. Pfeifer, and E.A. Thiele, *Low glycemic index treatment for epilepsy in tuberous sclerosis complex*. Epilepsy Res, 2012. **99**(1-2): p. 180-2.
15. Thibert, R.L., et al., *Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome*. Epilepsia, 2012. **53**(9): p. 1498-502.
16. Kossoff, E.H., et al., *Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group*. Epilepsia, 2009. **50**(2): p. 304-17.
17. Berg, A.T., *Classification and epilepsy: the future awaits*. Epilepsy Curr, 2011. **11**(5): p. 138-40.
18. *Protein and amino acid requirements in human nutrition*. 2007, WHO/FAO/UNU p. 265.
19. Kim, D.W., et al., *Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. 1627-30.
20. Kossoff, E.H., et al., *Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet*. Epilepsia, 2002. **43**(10): p. 1168-71.
21. Hemingway, C., et al., *The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively*. Pediatrics, 2001. **108**(4): p. 898-905.
22. Bergqvist, A.G., *Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts*. Epilepsy Res, 2012. **100**(3): p. 261-6.
23. Neal, E.G., et al., *Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets*. Pediatrics, 2008. **122**(2): p. e334-40.
24. Lee, P.R. and E.H. Kossoff, *Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner*. Epilepsy Behav, 2011. **21**(2): p. 115-21.

25. Baumeister, F.A., et al., *Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet*. *Neuropediatrics*, 2004. **35**(4): p. 250-2.
26. Wheless, J.W., *Treatment of refractory convulsive status epilepticus in children: other therapies*. *Semin Pediatr Neurol*, 2010. **17**(3): p. 190-4.
27. Abend, N.S. and D.J. Dlugos, *Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol*. *Pediatr Neurol*, 2008. **38**(6): p. 377-90.
28. Nabbout, R., et al., *Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES)*. *Epilepsia*, 2010. **51**(10): p. 2033-7.
29. Wusthoff, C.J., et al., *The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus*. *Epilepsia*, 2010. **51**(6): p. 1083-5.
30. Freeman, J.M., et al., *The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children*. *Pediatrics*, 1998. **102**(6): p. 1358-63.
31. Levy, R. and P. Cooper, *Ketogenic diet for epilepsy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD001903.
32. Henderson, C.B., et al., *Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis*. *J Child Neurol*, 2006. **21**(3): p. 193-8.
33. Neal, E.G., et al., *The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(6): p. 500-6.
34. Neal, E.G., et al., *A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. **50**(5): p. 1109-17.
35. Levy, R.G., P.N. Cooper, and P. Giri, *Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **3**: p. CD001903.
36. Kang, H.C., et al., *Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms*. *Epilepsia*, 2011. **52**(4): p. 781-7.
37. Kossoff, E.H., et al., *When do seizures usually improve with the ketogenic diet?* *Epilepsia*, 2008. **49**(2): p. 329-33.
38. Martinez, C.C., P.L. Pyzik, and E.H. Kossoff, *Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors*. *Epilepsia*, 2007. **48**(1): p. 187-90.
39. Marsh, E.B., et al., *The outcome of children with intractable seizures: a 3- to 6-year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year*. *Epilepsia*, 2006. **47**(2): p. 425-30.
40. Worden, L.T., et al., *Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet?* *Epilepsy Res*, 2011. **95**(3): p. 232-6.
41. Patel, A., et al., *Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past*. *Epilepsia*, 2010. **51**(7): p. 1277-82.
42. Kim, J.T., et al., *Catch-up growth after long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients*. *Clin Nutr*, 2012.
43. Joshi, C.N., et al., *Ketogenic diet in Alpers-Huttenlocher syndrome*. *Pediatr Neurol*, 2009. **40**(4): p. 314-6.
44. Leen, W.G., et al., *Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder*. *Brain*, 2010. **133**(Pt 3): p. 655-70.
45. Lambrechts, D.H.v.d.T.A.M., *Ketogene dieet bij therapie resistente epilepsie, GLUT1 en Pyruvaatdehydrogenase deficiëntie*, in *Dieet bij metabole ziekten*, E. Carbasius Weber, Editor. 2011, ZuidamUithof Drukkerijen: Utrecht. p. 244-277.
46. Zweers-van Essen H, J.-R.R., Wegberg van A., Janssen M., Morava E., *Mitochondriële stofwisselingsziekten*, in *Dieet bij metabole ziekten*, E. Carbasius Weber, Editor. 2011, ZuidamUithof Drukkerijen: Utrecht. p. 290-307.
47. Pong, A.W., et al., *Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes*. *Epilepsia*, 2012. **53**(9): p. 1503-10.
48. Prasad, C., T. Rupar, and A.N. Prasad, *Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy*. *Brain Dev*, 2011. **33**(10): p. 856-65.

49. Wexler, I.D., et al., *Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations.* Neurology, 1997. **49**(6): p. 1655-61.
50. Schiff, M., et al., *Mitochondrial response to controlled nutrition in health and disease.* Nutr Rev, 2011. **69**(2): p. 65-75.
51. Nakagama, Y., et al., *Growth hormone deficiency: a possible complication of glucose transporter 1 deficiency?* Acta Paediatr, 2012. **101**(6): p. e259-62.
52. Jeppesen, T.D., et al., *Fat metabolism during exercise in patients with mitochondrial disease.* Arch Neurol, 2009. **66**(3): p. 365-70.
53. Roef, M.J., et al., *Triacylglycerol infusion improves exercise endurance in patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency.* Am J Clin Nutr, 2002. **75**(2): p. 237-44.
54. Roef, M.J., et al., *Triacylglycerol infusion does not improve hyperlactemia in resting patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency.* Am J Clin Nutr, 2002. **75**(2): p. 228-36.
55. de Meer, K., et al., *Increasing fat in the diet does not improve muscle performance in patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency.* J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(1): p. 95-8.

9.Aanpassing mei 2015

- pagina 15 en 23: is in de tekst overweeg *aanzuren* urine vervangen door *alkaliseren* urine.