

# GLUT1-deficiëntiesyndroom (GLUT1DS)

## **Auteurs:**

K.S. (Karlijn) Gerrits en R.G. (Renske) Janssen-Regelink, diëtisten Radboudumc Nijmegen

Met dank aan I.L. (Iris) Rodenburg, diëtist UMC Groningen en dr. W.G. (Willemijn) Leen, (kinder)neuroloog Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

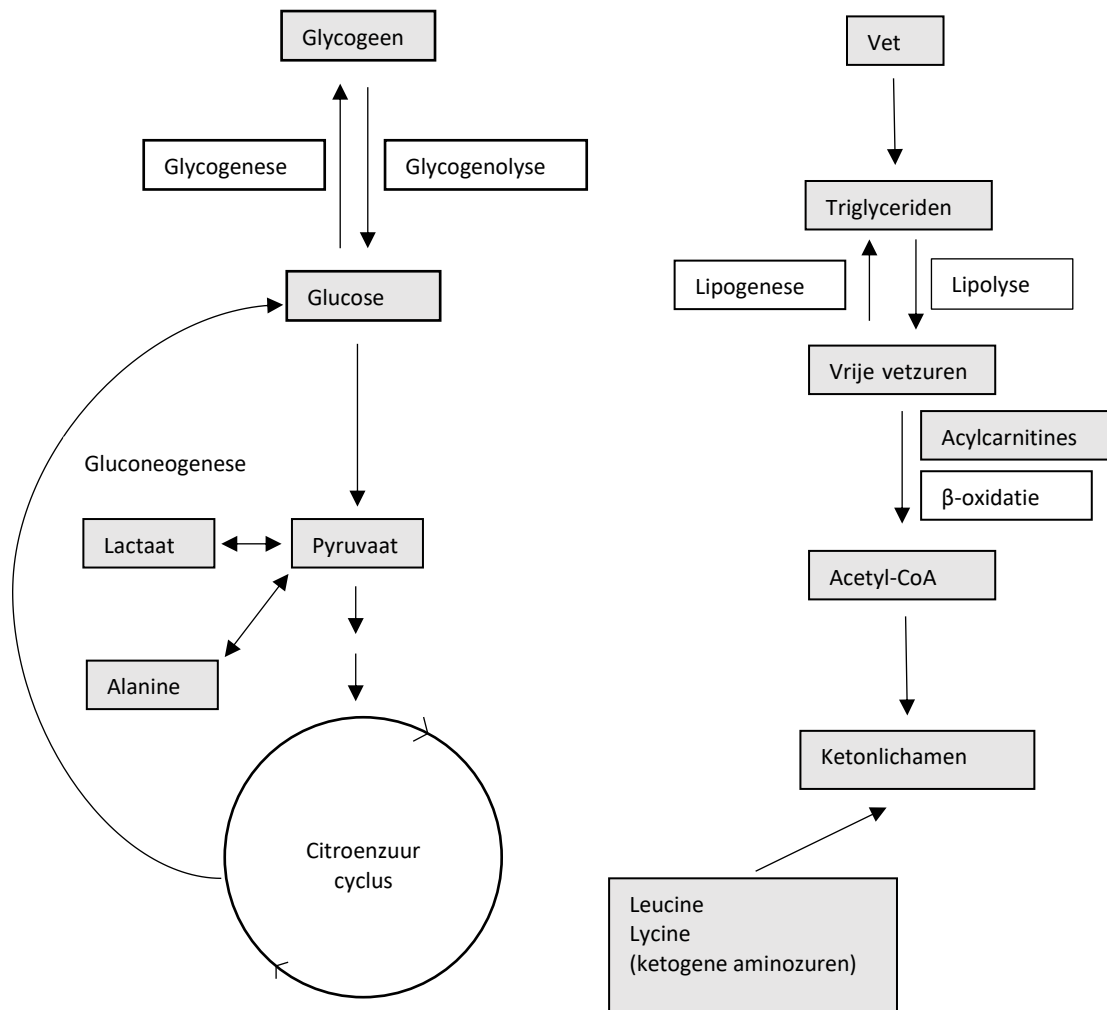
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over het ketogene dieet bij GLUT1-deficiëntie in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: T.A.M. (Dorine) van den Hurk, drs. D.A.J.E. (Daniëlle) Lambrechts.

Datum: maart 2023

**Disclaimer:** de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## GLUT1-deficiëntiesyndroom (GLUT1DS)



**Figuur 1.** Metabole paden betrokken in de glucosehomeostase, volgens Van Veen et al. 2011 (1)

## Samenvatting

Ziekte	GLUT1-deficiëntiesyndroom (GLUT1DS) of Glucosetransporterdeficiëntiesyndroom, Ziekte van de Vivo
Enzym	GLUT1: glucose transporter type 1
Werking	Verstoord transport van glucose over de bloed-hersenbarrière en in de hersenen
Incidentie	1-9 : 1.000.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
Neonatale screening	nee
Kliniek	Therapieresistente epilepsie en hypotonie, ontwikkelingsachterstand, Complexe bewegingsstoornissen met ataxie en dystonie, soms ook spasticiteit. Secundaire microcefalie. Er zijn meerdere atypische vormen. De levensverwachting is normaal.
Dieet	Ketogeen dieet voor vorming van ketonen als alternatieve energiebron voor de hersenen
Medicatie	Anekdotisch kunnen Acetazolamide (Diamox) en L-Dopa mogelijk verbetering geven bij de bewegingsstoornissen. Ketonenzouten en ketonenesters bieden mogelijk een aanvullende brandstof voor de hersenen zonder voedingsrestricties of dieet. In de praktijk wordt dit nog niet toegepast (vanwege smaak, verkrijgbaarheid en natriumload) (2).

## Ziektebeeld

GLUT1-deficiëntiesyndroom (GLUT1DS) is een erfelijke stofwisselingsziekte waarbij de hersenen een chronisch tekort aan brandstof en dus energie hebben. Dit wordt veroorzaakt door een verstoord glucosetransport van het bloed naar de hersenen. Glucosetransport vindt plaats door een familie van membraangebonden glycoproteïnes, waaronder glucosetransporter type 1 (GLUT1). GLUT1 is de belangrijkste transporter voor de passage van glucose door de bloed-hersenbarrière (2, 3).

Het merendeel van de patiënten heeft een autosomaal dominante *de novo* heterozygote mutatie van het GLUT1-gen (*SLC2A1*) dat gelokaliseerd is op de korte arm van chromosoom 1. Er zijn verschillende pathogene varianten. Afwezigheid van een mutatie betekent niet altijd een exclusie van GLUT1DS (2). Homozygote mutaties zijn vermoedelijk dodelijk vóór de geboorte (4). Bij familiale GLUT1DS is er sprake van een autosomaal dominante overerving.

De diagnose wordt gesteld op basis van klinische kenmerken en een lumbaalpunctie na 4 – 6 uur vasten. Glucose in bloed wordt bepaald vóór de lumbaalpunctie om stress-gerelateerde hyperglykemie te voorkomen (3, 5). Lactaat is altijd laag tot normaal in cerebrospinaal vocht. Bij

GLUT1DS is de glucoseconcentratie in cerebrospinaal vocht laag (hypoglycorachie: <2,2 mmol/l, glucoseratio liquor/bloed <0,50) (5) en in bloed normaal (normoglykemie). Bij mildere fenotypes worden waarden tussen 2,2 en 2,9 gevonden, maar nooit normaal. De diagnose wordt bevestigd door mutatie-analyses. Indien negatief kan het GLUT1-defect aangetoond worden door verstoorde glucose-opname in rode bloedcellen (functioneel defect) en/of door gedaalde GLUT1-immunoreactiviteit in de membraan van de rode bloedcellen (kwantitatief defect) (4). Het EEG is vaak normaal maar kan bij vasten 2,5 – 4 Hz piekgolven tonen die verminderen na inname van voedsel.

Het fenotype van GLUT1DS is zeer variabel. Er is geen goede correlatie tussen fenotype en genotype. Het klassieke fenotype wordt opgesplitst in een vorm met vroege symptomen (<2 jaar) en late(re) symptomen (5). De meeste patiënten met het GLUT1-deficiëntiesyndroom ontwikkelen op jonge leeftijd hypotonie en therapieresistente epilepsie (79% <6 maanden). Dit is dan ook vaak het eerste teken van GLUT1DS. Elke soort epileptische aanval kan worden waargenomen, waarbij gegeneraliseerde aanvallen vaker voorkomen dan focale aanvallen. Bij elke vorm van epilepsie in combinatie met bewegingsstoornissen dient aan GLUT1DS gedacht te worden (2). Het tweede veelvoorkomende kenmerk is abnormale repeterende oog-hoofdbewegingen op jonge leeftijd. Later ontstaat een complex beeld van bewegingsstoornissen met kenmerken van ataxie en dystonie, welke vaak voorkomen in een leeftijdsspecifiek patroon (2). Bij sommige patiënten is er ook sprake van spasticiteit.

De psychomotore ontwikkeling van patiënten verloopt vertraagd. Dit is het meest uitgesproken voor de taalontwikkeling, waarbij performale vaardigheden vaak meer zijn aangedaan dan verbale vaardigheden (2, 4). Mentale retardatie is mild tot ernstig bij de vorm met vroege symptomen en mild tot matig ernstig bij de vorm met latere symptomen (5). Klinische manifestatie wordt beïnvloed door de leeftijd van presentatie van de patiënt, genetische complexiteit en therapeutische interventies. De ernst van GLUT1DS is afhankelijk van de restfunctie van het GLUT1-eiwit (2).

Klinische kenmerken van GLUT1DS zijn de volgende:

- Elke onverklaarde bewegingsstoornis met spasticiteit, dystonie en ataxie
- Volledige controle van epileptische aanvallen door ketogeendieettherapie (KDT) bij kinderen met medicatieresistente epilepsie
- Onverklaarbare paroxysmale gebeurtenissen op elke leeftijd
- Vroeg optredende epilepsie voor 4 jaar, en
- Myoclonische-atonische epilepsie (Doose syndroom).

## Complicaties

Patiënten ontwikkelen soms een secundaire microcefalie; dit is gecorreleerd met een klinisch ernstige vorm van GLUT1DS. Epilepsie stabiliseert vaak in de loop van de kindertijd tot de volwassen leeftijd, indien niet behandeld (2, 4).

Voor zover bekend is de levensverwachting van patiënten niet beperkt. Een langetermijnprognose en data over GLUT1DS bij volwassenen ontbreekt (2).

## Behandeling

### Farmacotherapie

Medicatie behandelt niet het onderliggende metabole defect bij GLUT1DS. Bij onvoldoende behandelbare epilepsie is (ondersteunende) behandeling met een anti-epileptische medicatie (AED) nodig (2, 6). Enige voorzichtigheid is hier wel nodig, wegens onvoldoende data en een mogelijk remmend effect van medicatie bij GLUT1DS of interactie met KDT (2).

Koolzuuranhydraseremmers, zoals acetazolamide, topiramaat en sulthiame, kunnen acidose verergeren. Acetazolamide, topiramaat en zonisamide verhogen het risico op urinestenen, zeker in combinatie met KDT.

Verminderde effectiviteit van KDT wordt gerapporteerd bij het gebruik van lamotrigine bij kinderen. Remmers (inhibitoren) van de GLUT1-functie dienen vermeden te worden.

Barbituraten, diazepam, natriumvalproaat, chloralhydraat, methylxanthine en ethanol zijn geen specifieke remmers van de GLUT1-functie *in vitro*. Van carbamazepine en fenytoïne is geen remmend effect gezien (2). Andere bekende remmers zijn cafeïne, groene thee catechines, tyrosinekinaseremmers, genisteïne, guanosinetrifosfaatanalogen, dioxine, androgenen, tricyclische antidepressiva, algemene anesthetica en fenobarbital (4, 7).

Langdurige blootstelling aan fenytoïne en zijn metaboliet 5-(4-hydroxyfenyl)-5-fenylhydantoïne liet *in vitro* een stimulant van 30 – 60% van het glucosetransport zien. De klinische relevantie hiervan is nog niet duidelijk (2).

Ketonenzouten en ketonenesters bieden mogelijk een aanvullende brandstof voor de hersenen zonder voedingsrestricties of dieet. Beide dienen oraal ingenomen te worden en kunnen ketonenplasmaspiegels behalen vergelijkbaar met KDT. Orale ketonenzouten zijn vrij verkrijgbaar; dagelijkse inname tot wel 400 gram is echter ongewenst vanwege de zeer slechte smaak, extreem hoge natriuminname en hoge kosten. Daarbij wordt in diverse studies onvoldoende effect gezien van orale inname van ketonen op GLUT1DS (2).

## **Dieet**

De voorkeursbehandeling voor GLUT1DS is ketogendieettherapie (KDT) (2, 6).

KDT betreft een zeer streng koolhydraatbeperkt en zeer vetrijk dieet. Dit dieet voorziet de hersenen van vervangende brandstof door de aanmaak van ketonen.

Behandeling dient zo snel mogelijk na de diagnose te worden gestart. Vroege behandeling met KDT is gecorreleerd aan betere intellectuele en sociale vaardigheden. Het is nog onduidelijk hoe lang KDT gecontinueerd moet worden en hoe langetermijneffecten goed gemonitord en behandeld dienen te worden (2). Geadviseerd wordt om het dieet zo lang als mogelijk te continueren, ten minste tot in de adolescentie, maar liever nog tot in de volwassen leeftijd. Bij de meeste patiënten verdwijnen de epileptische aanvallen na start van KDT. Bij 80% van de patiënten is er >90% aanvalsreductie, waaronder 64% van de patiënten die geen AED meer nodig hebben (2).

De frequentie en/of ernst van de bewegingsstoornis verbetert significant bij 50 tot 75% van de patiënten (5). De gunstige effecten op de ontwikkelingsachterstand en bewegingsstoornissen lijken minder effectief dan bij de behandeling van epilepsie (2).

## **Behandeldoelen**

- Bereiken en behouden van een stabiele, milde tot liefst hoge metabole ketose op jonge leeftijd (range ketonen 2 – 5 mmol/l (bètahydroxyboterzuur) in bloed of >2+ (acetoacetaat) in urine)
- Vermindering van epileptische aanvallen met 50% of meer
- Zo optimaal mogelijke ontwikkeling, zowel motorisch, intellectueel als psychosociaal
- Normale groei
- Preventie van complicaties
- Goede kwaliteit van leven
- Zo min mogelijke beperkingen van het dieet

Frequente controle van ketose, volwaardigheid van de voeding en het verloop van lengte, gewicht, laboratoriumonderzoek en puberteitsontwikkeling zijn belangrijk. Ook de variatiemogelijkheden binnen het dieet en de dieetrouw moeten bij de poliklinische consulten ter sprake komen.

## Algemene dieetkenmerken

Ketogeendieettherapie (KDT) betreft een zeer streng koolhydraatbeperkt (5 – 19 energie%) en zeer vetrijk (minimaal 65 energie%) dieet met een adequate hoeveelheid eiwit maar zonder calorierestrictie, zodat gewichtsbehoud en/of adequate groei gewaarborgd zijn. Doel van het dieet is de vorming van ketonen. Kenmerkend hierbij is een langdurige (1 – 2 jaar), soms levenslange toepassing. KDT kan zowel met als zonder dieetpreparaten worden toegepast. Vitamines en mineralen dienen gesuppleerd te worden op basis van de individueel berekende behoefte en/of aangepast op geleide van laboratoriumuitslagen.

In Nederland worden verschillende varianten van KDT toegepast:

- Klassiek ketogeen dieet. Negentig procent van de energie wordt geleverd door vet; *long chain triglycerides* (LCT), eiwit en koolhydraten leveren 10 energie%.
- Ketogeen dieet met *medium chain triglycerides* (MCT). Dit dieet bevat 71 – 75 energie% vet (waarvan 50 – 60 energie% MCT en 11 – 25 energie% LCT), 10 energie% eiwit en 15 – 19 energie% koolhydraten. Hierop kunnen ook variaties in andere samenstellingen worden gemaakt.
- *Modified Atkins Diet* (ook wel *Modified Ketogenic Diet* genoemd). Dit dieet legt de nadruk op het tellen van de hoeveelheid koolhydraten, wat meestal tussen 10 – 30 gram per dag is (ca. 5 energie%). Daarbij wordt gebruikgemaakt van een ruimere hoeveelheid eiwitten (meestal 20 – 30 energie%) en in mindere mate vetten (meestal 65 – 75 energie%) dan de andere dieetvormen. Dit dieet wordt vaak toegepast omdat deze als minder beperkend wordt ervaren in het dagelijks leven dan bijvoorbeeld een klassiek ketogeen dieet. Deze hoeveelheid vet of ratio wordt niet dagelijks berekend. De mate van ketose is vaak milder. Eventueel kan bij dit dieet aanvullend MCT-vet ingezet worden.

Uit onderzoek blijkt dat al deze diëten bij de behandeling van refractaire epilepsie effectief zijn (8), maar MAD mogelijk wel minder. Een combinatie van deze ketogene diëten behoort ook tot de mogelijkheden.

Klassiek ketogeen dieet geeft in de regel hogere ketonen en verdient daarom de voorkeur bij jongere kinderen, in het bijzonder onder de 3 jaar oud.

Omdat de energiebehoefte van volwassen hersenen lager is dan van de ontwikkelende hersenen van kinderen, wordt het *Modified Atkins Diet* (MAD) als redelijk alternatief gezien om epilepsie en bewegingsstoornissen bij adolescenten en volwassenen te behandelen. Ook voor sommige kinderen blijkt het MAD voldoende effectief.

Laag glykemisch index dieet (LGID) geeft zeer weinig ketonen en wordt daarom als niet geschikt beschouwd en in dit hoofdstuk niet besproken.

Carnitinespiegels dienen gecontroleerd te worden, aangezien patiënten in de loop van de tijd een secundaire carnitinedeficiëntie kunnen ontwikkelen. Over het langetermijneffect van KDT op o.a. osteoporose, osteopenie en cardiovasculair risico is veel onbekend, evenals over het effect en de risico's van KDT op de zwangerschap en lactatie.

Als KDT niet wordt verdragen, wordt in de literatuur een koolhydraatrijk dieet als optie beschreven (2).

Toepassing van een ketogeen dieet zonder begeleiding van een multidisciplinair team is niet zonder risico en daarom ongewenst. Het multidisciplinaire team bestaat doorgaans uit een (kinder)neuroloog, kinderarts/internist (metabole ziekten), (kinder)diëtist en eventueel een epilepsieverpleegkundige, maatschappelijk werker en (neuro)psycholoog.

Vooraf dienen alle (medische) contra-indicaties voor het ketogeen dieet te zijn uitgesloten (9).

### **Energie**

De energiebehoefte van kinderen en volwassenen kan sterk variëren. Voor berekening van de veronderstelde energiebehoefte wordt voor kinderen de Schofield-formule en voor volwassenen de WHO-formule aanbevolen.

Spasticiteit en/of epileptische aanvallen kunnen een verhoging van de energiebehoefte geven, terwijl verminderde mobiliteit en/of hypotonie juist een verlaging van de energiebehoefte kunnen geven. De berekende behoefte dient vergeleken te worden met een berekening van de voedingsanamnese; bij een discrepantie dient er voorzichtig omgegaan te worden met hogere energie-inname. Te hoge inname van energie heeft een nadelig effect op het verkrijgen van ketose en kan het ontstaan van bijwerkingen stimuleren. Dit is niet van toepassing indien er sprake is van een recent afbuigende *groeicurve/failure to thrive*. Op geleide van het verloop van gewicht en lengte wordt de energie-inname aangepast. Aanvullend kan gebruik worden gemaakt van een actometer om de toeslag van activiteiten te schatten.

### **Eiwit**

Zowel bij het klassiek ketogeen dieet als bij het ketogeen dieet met MCT wordt een eiwitinname geadviseerd die minimaal overeenkomt met de Nationale aanbevolen hoeveelheden.



## Vet

Het ketogeen dieet bevat extreem veel vet om ketose en adequate energie-inname te realiseren.

Bij het klassiek ketogeen dieet wordt gewerkt met ratio's. Ratio 4 : 1 wil zeggen dat tegenover 4 gram vet 1 gram (eiwit + koolhydraten) staat. Dit komt bij een ratio van 4 : 1 overeen met 90 energie% vet.

Vanwege de hogere eiwitbehoefte bij jonge kinderen en om de dieetrouw bij adolescenten te bevorderen, wordt bij hen een ratio 3,5 : 1 (89 energie% vet) of 3 : 1 (87 energie% vet) toegepast.

Bij het klassiek ketogeen dieet en bij het MAD worden langeketenvetten gebruikt. Vetten rijk aan meervoudig onverzadigde vetzuren hebben de voorkeur boven verzadigd vet.

Bij het ketogeen dieet met MCT wordt een combinatie van *long chain triglycerides* (LCT; 11 – 25 energie%) en *medium chain triglycerides* (MCT; 50 – 60 energie%) toegepast. Bij jonge kinderen en bij een verminderde tolerantie voor MCT's wordt meer LCT en minder MCT berekend. Eén gram LCT-vet levert 9 calorieën. Voor MCT-vet wordt vaak ook 9 calorieën per gram vet aangehouden, terwijl MCT in werkelijkheid 8,3 calorieën levert. Bij het bepalen van de energiebehoefte dient men hier rekening mee te houden.

De ratio van het ketogeen dieet met 50 – 60 en % MCT komt overeen met 1,2 : 1.

Per calorie levert MCT meer ketonen dan LCT. Dit wordt mogelijk verklaard door een efficiëntere absorptie van MCT, het transport via de poortader naar de lever, en een snelle metabolisering in de lever. De verhoogde mogelijkheid tot ketonvorming door MCT betekent een geringere behoefte aan totaal vet en meer ruimte voor koolhydraten en eiwit.

Samenstelling van vetten kan individueel afwijken. Aan de hand van de ketonvorming wordt de verhouding LCT, MCT en koolhydraten vastgesteld.

Onderzoek naar de vetzuurstatus bij gebruik van een ketogeen dieet lijkt van belang. Uit ervaring blijkt dat er bij toepassing van een ketogeen dieet met MCT of een klassiek ketogeen dieet dat voornamelijk uit sondevoeding bestaat (ernstige) tekorten van essentiële vetzuren in plasma en erythrocyten kunnen optreden waardoor suppletie noodzakelijk is.

## Koolhydraten

De hoeveelheid koolhydraten volgt uit de berekening van energie- en eiwitbehoefte en het vaststellen van de benodigde hoeveelheid vet. De hoeveelheid koolhydraten wordt verdeeld over de dag om hypoglykemie of te sterke stijging of daling van ketose te voorkomen.

Vezelrijke voedingsmiddelen hebben de voorkeur om obstipatie zoveel mogelijk te voorkomen. De energievrije zoetstoffen op basis van stevia, acesulfaam-K, cyclamaat en saccharine en op basis van het eiwit/de aminozuren aspartaam en thaumatine zijn toegestaan, maar aspartaam kan de ketose wel negatief beïnvloeden. De energieleverende zoetstoffen op basis van polyol of suikeralcohol: isomalt, lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol en xylitol worden afgeraden of kunnen slechts in zeer

beperkte hoeveelheid gebruikt worden omdat ze in de stofwisseling uiteindelijk de glucosespiegels beïnvloeden. Uitzondering hierop is erytritol omdat dat geen kcal levert.

### **Vocht**

Mogelijke bijwerkingen van het ketogeen dieet zijn de vorming van nierstenen en het ontwikkelen van obstipatie. Om nierstenen en obstipatie zoveel mogelijk te voorkomen wordt een adequate vochtinname geadviseerd volgens de Nationale aanbevolen hoeveelheden.

### **Vitamines, mineralen en spoorelementen**

Zowel het klassiek ketogeen dieet, het ketogeen dieet met MCT als het MAD bevat onvoldoende micronutriënten. Door middel van suppletie moet de inname van micronutriënten in overeenstemming zijn met de Nationale aanbevolen hoeveelheden.

Bij verschillende AED zijn interacties met mineralen en vitamines bekend. AED beïnvloeden de absorptie van bijvoorbeeld foliumzuur of het metabolisme van onder andere calcium en vitamine D. Zowel het ketogeen dieet zelf als bepaalde AED kunnen leiden tot een verlaagde carnitineconcentratie. Bij een verlaagde carnitineconcentratie is suppletie nodig, omdat carnitine noodzakelijk is voor een optimale vetverbranding en de aanmaak van ketonen. Carnitine bevordert het transport van langeketenvetzuren van het cytoplasma naar de mitochondriën waar deze geoxideerd worden.

### **Specifieke dieetpreparaten**

Er zijn verschillende preparaten op de markt die toepasbaar zijn bij KDT.

Er zijn kant-en-klare voedingen van diverse fabrikanten beschikbaar in verschillende ratio's, zowel vloeibaar als verdikt en in poedervorm, voor verschillende leeftijdsgroepen. Om de vetinname aan te vullen zijn vetemulsies beschikbaar. Om de voeding te verrijken met MCT-vetten is aanvulling met een preparaat noodzakelijk. Het is belangrijk rekening te houden met de mogelijkheid dat ook een preparaat koolhydraten bevat.

### **Praktische uitwerking dieet**

Zie eventueel ook VKS Zorgpad ketogeen dieet.

Toepassing van KDT zonder begeleiding van een (ervaren) multidisciplinair team is ongewenst en niet zonder risico.

1. Is KDT een geschikte behandeloptie?

Allereerst dienen alle (medische) contra-indicaties voor KDT te zijn uitgesloten (9). Tijdens een informatief gesprek wordt aan ouders/verzorgers informatie verstrekt over de dieetbehandeling, de (on)mogelijkheden van het ketogeen dieet en de eventuele bijwerkingen (zie nr. 6: evaluatie op basis van effectvariabelen) van het dieet op korte en lange termijn. De verwachtingen ten aanzien van het dieet en de behandeling, de draagkracht voor de behandeling, de voedingsgewoonten, sociale omstandigheden en de praktische en technische vaardigheden voor de toepassing van KDT worden geïnventariseerd.

2. Keuze uit de varianten van KDT

De keuze wordt bepaald op basis van de mogelijkheden en onmogelijkheden van kind, ouders/verzorgers en omgeving, de leeftijd en voedingsgewoonten van het kind, de te verwachten praktische toepassing van het dieet door de ouders/verzorgers en de ervaring/voorkeur van de instelling ten aanzien van één of meerdere varianten van het ketogeen dieet.

3. Instellen op KDT

De introductie van KDT gebeurt nog veelal klinisch. Het poliklinisch instellen lijkt onder bepaalde voorwaarde in een goede setting bij bepaalde groepen kinderen en volwassenen mogelijk.

Instellen op een ketogeen dieet dient in principe zonder voorafgaande periode van vasten te gebeuren, ter preventie van complicaties zoals dehydratie en hypoglykemie (9).

Het instellen op een ketogeen dieet kan het beste in een aantal fases opgebouwd worden. Hierbij wordt gedurende een aantal dagen de hoeveelheid vet uitgebreid en gelijktijdig de hoeveelheid koolhydraten beperkt. Aanvullende dieetpreparaten, zoals MCT-vet, dienen in portiegrootte en frequentie opgebouwd te worden. Dit kan meerdere dagen of zelfs weken in beslag nemen.

Na het instellen op het ketogeen dieet kan het nodig zijn om het dieet aan te passen op basis van bijwerkingen en effectiviteit (zie nr. 6: evaluatie op basis van effectvariabelen).

4. Consistentie van het ketogeen dieet

Als een patiënt verstandelijk en/of lichamelijk beperkt is, dan is extra aandacht voor de consistentie van de voeding nodig om verslikken te voorkomen. Het verdikken van dunvloeibare dranken met de gangbare verdikkingspreparaten is door de aanwezigheid van koolhydraten vaak niet geschikt. Gebruik van gelatine of pure johannesbroodpitmeel is een geschikt alternatief.

## 5. Sondevoeding en het ketogeen dieet

Indien kinderen niet of niet voldoende kunnen of willen eten, is een ketogene voeding via een sonde of een PEG geïndiceerd. Zowel bij een klassiek ketogeen dieet als een ketogeen dieet met MCT kan de voeding per sonde worden gegeven. Er kan gebruik worden gemaakt van kant-en-klare voedingen en/of gewerkt worden met *blended diet* met zelfbereide voedingen via de sonde.

## 6. Evaluatie op basis van effectvariabelen

Informatie over ketose, aanvalsfrequentie, lichaamsgewicht, ontlastingspatroon, voedselinname en op indicatie bloedglucosewaarden wordt door de ouders/verzorgers op registratieformulieren genoteerd. Met behulp van deze informatie wordt de samenstelling van het ketogeen dieet zo nodig aangepast.

- Ketose: het primaire doel van het ketogeen dieet is door middel van ketose vermindering van de aanvalsfrequentie te bereiken en de hersenen te voorzien van een alternatieve brandstof. Dit wordt adequate ketose genoemd. Hieronder wordt verstaan 2 – 5 mmol/l ketonen in het bloed of 3 – 4+ ketonen in de urine. Sticks voor het bepalen van ketonen in de urine bevatten een schaalverdeling van – (negatief) tot 3 – 4+, wat overeenkomt met 8 – 16 mmol/l. Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling wordt de ketose dagelijks bepaald, bij voorkeur aan het einde van de dag. Vervolgens volstaat het om 1x per week en op indicatie de ketose te meten. De mate van ketose kan door diverse situaties worden beïnvloed. Wijziging van de mate van ketose kan een duidelijke verandering in de aanvalsfrequentie veroorzaken. Bij verandering in de mate van ketose is het belangrijk hierop te reageren.
- Aanvalsfrequentie: de ouders/verzorgers registreren dagelijks soort en aantal epileptische aanvallen. Indien epileptische aanvallen met name in de nacht en in de vroege ochtend optreden, kan een late avondvoeding/vetemulsie een gunstig effect hebben.
- Groei: gewicht- en lengtetoeename. In de literatuur zijn er aanwijzingen voor een verhoogd risico op een afbuigende groeicurve bij kinderen die een ketogeen dieet volgen. De behandeling vergt extra aandacht voor groei (10).

## 7. Ketogeen dieet en reizen

Reizen naar het buitenland met een ketogeen dieet is mogelijk maar vergt een goede voorbereiding. De samenstelling van voedingsmiddelen in het buitenland kunnen afwijken van de Nederlandse varianten. Een goede oriëntatie vooraf is van belang. Een 'vakantiebrief' met uitleg over de behandeling in de taal van het vakantieland is praktisch

indien contact met lokale medici noodzakelijk is. Een douaneverklaring geeft toelichting op de dieetpreparaten die vanuit Nederland moeten worden meegenomen of die in het vliegtuig moeten worden gebruikt.

#### 8. Normaliseren van de voeding

Indien de dieetinterventie is ingezet voor de behandeling van epilepsie en na drie maanden geen of onvoldoende effect heeft of ernstige ongewenste klachten of complicaties veroorzaakt, wordt de behandeling geleidelijk afgebouwd. Acuut stoppen met het ketogeen dieet kan epileptische aanvallen induceren. De uitbreiding van de hoeveelheid koolhydraten en de vermindering van de hoeveelheid vet dient in ca. 1 – 2 weken te verlopen. Indien het ketogeen dieet gemiddeld 2 – 3 jaar met succes is toegepast, wordt de voeding in meerdere stappen genormaliseerd. Bij Glucosetransporterdeficiëntie en Pyruvaatdehydrogenasecomplexdeficiëntie wordt de dieetbehandeling langer gevolgd (11). In de literatuur bestaat nog geen consensus over de duur van de dieetinterventie en de wijze waarop de voeding wordt genormaliseerd maar voldoet onderstaande aanpak. Bij het klassiek ketogeen dieet wordt de ratio stapsgewijs verminderd waarbij de hoeveelheid vet afneemt en de hoeveelheid eiwit en koolhydraten worden uitgebreid. Het normaliseren van de voeding gebeurt in een langzaam tempo gedurende 3 – 6 maanden. Ook bij het ketogeen dieet met MCT wordt de hoeveelheid MCT-vetten in 3 tot 10 stappen verminderd. Aansluitend wordt de hoeveelheid koolhydraten in 3 – 6 maanden uitgebreid. Indien tijdens het normaliseren van de voeding epileptische aanvallen, dystonie of andere klachten opnieuw optreden of toenemen, kan het continueren van het ketogeen dieet worden overwogen. Na 1 – 2 jaar kan opnieuw worden geprobeerd de voeding te normaliseren.

### **Specifieke aandachtspunten**

Bij gebruik van kant-en-klare (sonde)voeding als basisvoeding en een lage energiebehoefte blijft de totale hoeveelheid kalium krap, terwijl supplementen ook vaak laag in kalium zijn. Het controleren van de volwaardigheid van de voeding behoeft dan extra aandacht.

### **Ziekte**

Tijdens ziekte dient er extra aandacht te worden besteed aan de bepaling van ketonen, bloedglucose en de vochtbalans. Het is belangrijker de (acute) ziekte te behandelen dan optimale ketose na te streven. Bij het instellen op een ketogeen dieet dienen patiënten een individueel ingevuld noodplan te ontvangen met informatie voor hulpverleners. Dit noodplan omvat informatie over de

samenstelling van infusen bij korte of langere ingrepen en adviezen voor aangepaste voeding of infusen bij gastro-enteritis of hypoglykemie.

Ziekte, koorts zonder spugen en/of diarree: biedt bij het klassiek ketogeen dieet meerdere kleine maaltijden per dag aan. Verdeel bij het MCT ketogeen dieet zowel de maaltijden als de vetemulsies over meerdere kleine porties. De consistentie van de maaltijden kan zo nodig aangepast worden van vaste voeding naar vloeibare voeding.

Ziekte, koorts met spugen en/of diarree: gebruik ORS/ORS Junior. Bij de berekening van de toegestane hoeveelheid ORS/ORS Junior per 24 uur is de koolhydraatname volgens het individuele dieet de leidraad. Aandachtspunt tijdens ziekte is het verhoogde risico op hyperketose door de verminderde energie-inname, in combinatie met een verhoogd metabolisme door ziekte. Een frequente bepaling van ketonen en bloedglucose geeft aanwijzingen of suppletie van koolhydraten (toevoeging van extra ORS/ORS Junior, maltodextrine of glucose-oplossing) nodig is.

Geef zowel bij het klassiek als het MCT ketogeen dieet de eerste 24 uur ORS/ORS Junior zoals hierboven vermeld.

Nadat de acute fase over is, worden bij het klassiek ketogeen dieet meerdere kleine maaltijden per dag aangeboden met een lagere ratio en zo nodig een aangepaste consistentie. Bij het ketogeen dieet met MCT worden de vetemulsies gehalveerd en kan de helft van de benodigde MCT-vetemulsie eventueel worden vervangen door LCT-vetemulsie. Daarnaast worden frequent kleine maaltijden aangeboden met zo nodig een aangepaste consistentie.

#### *Ketogeen dieet en hypoglykemie*

Bij behandeling met een ketogeen dieet worden dikwijls lagere glucosewaarden vastgesteld. Bij een bloedglucose tussen 2,5 en 4,0 mmol zonder verschijnselen van een hypoglykemie is geen interventie nodig. Bij een bloedglucosewaarde <2,5 mmol, met gelijktijdig een ketose van >6,5 mmol/liter, of tussen 2,5 en 4,0 mmol, met verschijnselen van hypoglykemie, wordt een geringe hoeveelheid koolhydraten gegeven in de vorm van 30 – 60 ml appelsap, sinaasappelsap of frisdrank (geen light) of 3 – 6 gram maltodextrine + 30 – 60 ml water. Voor kinderen met een gewicht <10 kg: 30 ml vruchtensap of 3 gram maltodextrine en met een gewicht >10 kg: 60 ml vruchtensap of 6 gram maltodextrine.

#### *Ketogeen dieet bij anesthesie*

Indien tijdens de behandeling met een ketogeen dieet een infuus noodzakelijk is dan dient deze geen of een zeer geringe hoeveelheid glucose te bevatten om de ketose in stand te houden. Tijdens en na de ingreep is er een verhoogd risico op metabole acidose. Zeker bij langdurige

ingrepen (>10 uur) moet regelmatig de zuur-basebalans (bloedgas, pH, bicarbonaat) bepaald worden evenals ketose, glucose en elektrolyten.

Anesthesie dient altijd tijdig met de behandelend (kinder)arts (metabole ziekten)/(kinder)neuroloog besproken te worden (12, 13).

### *Medicatie*

Zowel medicatie als preparaten met vitamines, mineralen en spoorelementen kunnen verborgen bronnen zijn van resorbeerbare koolhydraten. De apotheker moet beoordelen of de medicatie en preparaten passen bij een behandeling met ketogeen dieet. Nisse et al hebben een medicatieprotocol bij ketogeen dieet opgesteld voor apothekers (14). De Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA) heeft op hun website een specifieke lijst met medicatie waarbij de af- of niet aanwezigheid van opneembare koolhydraten staat vermeld.

### **Sport**

De fysieke mogelijkheden om te bewegen en sporten bij Glut1DS zijn individueel verschillend, maar vaak beperkt. Inspanning en langere tijd niet eten kunnen een trigger zijn voor toename van bewegingsstoornissen zoals dystonie en epilepsie.

Bewegen en sporten op een passend niveau kunnen bijdragen aan een betere algehele gezondheid en fitheid, evenals betere omgang met de bewegingsstoornissen en de fysieke belastbaarheid. Betrokkenheid van een (metabool) fysiotherapeut kan hierbij zinvol zijn. De klachten passend bij Glut1DS zijn niet te verbeteren of trainen met beweging.

KDT kan een effectieve behandeling zijn bij bewegingsstoornissen. Er is geen contra-indicatie om te bewegen en sporten in combinatie met ketogeen dieet. Er is wetenschappelijk weinig bekend over sport en KDT en Glut1DS.

Samenvattend zijn intensief trainen en duursport vaak niet goed mogelijk. Interval training, milde intensiviteit en kracht training kunnen wel gecombineerd worden met Glut1DS en ketogeen dieet, maar moeten altijd aangepast worden naar de mogelijkheden van het individu.

### **Eerste levensjaar**

Ketogeendieettherapie (KDT) kan zo nodig al vanaf de geboorte ingezet worden. Zeer strikte controle en zeer frequente evaluatie zijn noodzakelijk bij de snel veranderende voedingsbehoefte van zuigelingen door hun groei en ontwikkeling.

Het klassiek ketogeen dieet heeft de voorkeur en kan in desgewenst gecombineerd worden met borstvoeding (2). De hoeveelheid borstvoeding die gegeven mag worden, is afhankelijk van de totale hoeveelheid koolhydraten en de ratio waarbij voldoende mate van ketose wordt bereikt.

Geadviseerd wordt om moedermelk af te kolven en een afgemeten hoeveelheid, eventueel in verhouding gemixt met ketogene voeding, met de fles te geven. In sommige gevallen is op verzoek aan de borst voeden mogelijk, maar dat is geheel afhankelijk van de mate van ketose die daarbij bereikt kan worden (15).

In de leeftijd van 4 – 6 maanden (soms tot 9 maanden bij een motorische ontwikkelingsachterstand) is het belangrijk om met vaste voeding te starten om de orale ontwikkeling te stimuleren en voedselaversie te voorkomen. Een combinatie van ketogene fles- of sondevoeding met vaste voeding is mogelijk met behoud van de ratio van het klassiek ketogeen dieet. Eventueel kan MCT geïntroduceerd of opgehoogd worden voor een hogere koolhydraattolerantie en verdere uitbreiding van de voeding (15).

### **Ontlasting**

Bij behandeling met een ketogeen dieet wordt regelmatig een afwijkend ontlastingspatroon, obstipatie en/of diarree gezien. Dit wordt verklaard door de geringe inname van voedingsvezel en/of de extreme inname van vetten en/of gevoeligheid voor MCT-vetten. Het ontlastingspatroon varieert van obstipatie tot diarree. De dieetmaatregelen bij obstipatie betreffen uitbreiding van voedingsvezel en vocht, zo nodig aangevuld met laxantia. Bij diarree ten gevolge van MCT-vetten wordt een gedeelte van de MCT-emulsie (tijdelijk) vervangen door een LCT-emulsie. Bij een gastro-enteritis kan toepassing van een individueel vastgestelde ORS/ORS Junior-oplossing noodzakelijk zijn. Probiotica kan bijdragen aan het verminderen van darmklachten. Zie ook: 'Specifieke aandachtspunten – ziekte'.

### **Zwangerschap**

Met uitzondering van 1 *case report* over KDT tijdens de zwangerschap is er op dit moment te weinig bekend over het effect van ketose op het ongeboren kind. (37) KetoDiëtistenNetwerk adviseert, gezien de ethische bezwaren, om met grote terughoudendheid en uitsluitend in nauw overleg met de behandelend arts, voedingsveranderingen die leiden tot ketose (38) aan te brengen in het eetpatroon van de patiënt voorafgaand of tijdens de zwangerschap.

### **Lactatie**

Over KDT bij vrouwen tijdens het geven van borstvoeding is nog weinig bekend. Er zijn meerdere *case reports* beschreven, 8 – 18 weken postpartum, met een levensbedreigende ketoacidose. Grote terughoudendheid wordt geadviseerd in het toepassen van een ketogeen dieet in combinatie met het geven van borstvoeding. Dit geldt ook voor het aanbrengen van voedingsveranderingen die



leiden tot ketose in het eetpatroon van de patiënt tijdens lactatie. Dit dient uitsluitend in nauw overleg met de behandelend arts te gebeuren (16, 17).

### **Alcohol**

Bij start van het KDT wordt alcohol afgeraden. Veel alcoholische dranken bevatten, naast de alcohol, ook koolhydraten welke moeten worden mee gerekend in het dieet. Indien er op een later moment tijdens het KDT wel alcohol wordt genomen, kan dit een verlagend effect hebben op de ketose.

Tevens ervaren mensen sneller effect van alcohol en kan de volgende dag een sterker katergevoel aanwezig zijn. Extra controle t.a.v. ketose en klachtenpatroon is aan te bevelen bij introductie van alcohol.

### **Dieetrichtlijnen en informatiebronnen**

- [Patiëntenvereniging GLUT1DS Foundation](#)
- [Brochure patiënteninformatie GLUT1DS Foundation](#)
- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [Matthews Friends Nederland - Vlaanderen](#)
- [Matthews Friends UK](#)
- [VKS Zorgpad ketogeen dieet - versie voor behandelaren](#)
- Internationale richtlijn:  
Klepper et al. 2020. GLUT1 Deficiency Syndrome (GLUT1DS): state of the art in 2020 and recommendations of the international GLUT1DS study group (2)
- Internationale richtlijn:  
Kossof et al. 2008. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: Agreement, flexibility, and controversy (18)

## Referenties

1. van Veen MR, van Hasselt PM, de Sain-van der Velden MG, Verhoeven N, Hofstede FC, de Koning TJ, et al. Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*. 2011;127(4):e1021-7.
2. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):354-65.
3. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain-- a review. *Eur J Pediatr*. 2002;161(6):295-304.
4. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(9):707-16.
5. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133(Pt 3):655-70.
6. Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B, Gertsen E, Binder S, Leferink M, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics*. 2005;36(5):302-8.
7. Santer R, Klepper J. Disorders of glucose transport. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. Heidelberg: Springer; 2006.
8. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500-6.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
10. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics*. 2008;122(2):e334-40.
11. Taminiu JAJMdm, K. Kneepkens, C. M. F., Verheul-Koot MAL, H. N. *Werkboek enterale voeding bij kinderen*. Diëtisten SK-evdNVvKismdkvdNVv, editor. Amsterdam: VU uitgeverij; 1997.
12. McNeely JK. Perioperative management of a paediatric patient on the ketogenic diet. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(1):103-6.

13. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA. General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. *Epilepsia*. 2002;43(5):525-9.
14. Nisse YE, Robert S, Menetre S, Raffo E, Demore B. Ketogenic diet: a pharmaceutical guide for the management of drug therapy in the pediatric population. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):326-30.
15. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809.
16. Nnodum BN, Oduah E, Albert D, Pettus M. Ketogenic Diet-Induced Severe Ketoacidosis in a Lactating Woman: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Nephrol*. 2019;2019:1214208.
17. Osborne KC, Oliver JJ. Lactation ketoacidosis induced by breastfeeding while on a ketogenic diet. *Am J Emerg Med*. 2022;56:392 e5- e6.
18. Kossoff EH. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:11-3.