

Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 022/021

Entwicklungsstufe:

1

Ketogene Ernährungstherapien (KET)

INHALT:

1. Einführung.....	3
1.1 Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	
1.2 1.2 Was gibt es Neues?	
2. Grundlagen und Wirkmechanismen.....	5
2.1 Wirkmechanismen bei pharmakoresistenten/schwer behandelbaren Epilepsien	
2.2 Wirkmechanismen bei Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels	
2.3 Weitere Wirkmechanismen	
3. Indikationen.....	6
3.1 pharmakoresistente/schwer behandelbare Epilepsien	
3.2 Stoffwechselstörungen	
4. Kontraindikationen.....	9
4.1 Absolute Kontraindikationen	
4.2 Relative Kontraindikationen	
5. Voraussetzung und Durchführung.....	11
5.1 Die verschiedenen ketogenen Ernährungstherapien (KET).....	12
5.1.1 Klassische ketogene Diät (kKD)	
5.1.2 Modifizierte Atkins-Diät (MAD)	
5.1.3 Niedrig-glykämische Index-Therapie (LGIT)	
5.2 Einleitung	16
5.3 Diagnostik und Verlaufskontrollen	16
5.4 Schulung	18
5.5 Supplemente	19
5.6 Antikonvulsiva und KET	19
5.7 Komplikationen bei Einführung von KET	21
5.8 Nebenwirkungen	21
5.9 Kognition unter KET	22
5.10 Abbruch/geplantes Beenden von KET	22
6. Besondere Situationen	23
6.1 Notfälle und operative Eingriffe	

6.2 KET auf Intensivstation und als i.v. Therapie	
6.3 KET bei Säuglingen	
6.4 Schwangerschaft und Stillen	
6.6 Transition	
6.7 KET im Erwachsenenalter	25
6.4.1 Indikationen	
6.4.2 Kontraindikationen	
6.4.3 Durchführung	
6.4.4 Nebenwirkungen	
6.4.5 Therapieerfolg	
6.8 KET: Potentielle weitere Anwendungen	
7. Zusatzinformationen und Anhang	27
7.1 Websites	
7.2 Anhang	
8. Verfahren zur Konsensusbildung	30
9. Literatur	32

Abkürzungen

KET	ketogene Ernährungstherapien (alle)
kKD	klassische ketogene Diät (im Verhältnis 2:1, 3:1, oder 4:1)
MAD	modifizierte Atkins-Diät
LGIT	niedrig-glykämische Index-Therapie (low-glycemic index treatment)
Glut1	Glukosetransporter Typ 1
3OHB	3-Hydroxy-Butyrat (Ketonkörper, Messung im Kapillarblut)
BGA	Blutgasanalyse

1 Einführung

Ketogene Ernährungstherapien (KET) sind fettreiche, kohlenhydratarme Diäten, die den metabolischen Zustand des Fastens imitieren. Die aus dem Fettabbau entstehende Ketose lässt sich durch KET beliebig lange aufrechterhalten. Hauptindikationen sind pharmakoresistente, sowie schwer behandelbare Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Da das Gehirn ausschließlich auf Glukose und Ketone zur Energieversorgung angewiesen ist, sind KET zudem Therapie der Wahl bei einigen Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels.

1.1 Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Ketogene Ernährungstherapien (KET) sind weltweit anerkannte Therapieoptionen bei pharmakoresistenten und schwer behandelbaren Epilepsien im Kindes- und Jugendalter^{1, 2}. Ihre Wirksamkeit ist in zahlreichen Publikationen, darunter 13 randomisierten Studien, gut belegt^{3, 4}.
- Diäten wie die modifizierte Atkins-Diät (MAD) oder die niedrig-glykämische Index-Therapie (LGIT) werden zunehmend eingesetzt: sie sind durch den geringeren Fettanteil schmackhafter und bekömmlicher, in der Praxis leichter durchführbar und sie verbessern so die Akzeptanz. Ärztliche und diätetische Begleitung ist auch bei diesen Diätformen erforderlich, die Ketose kann jedoch deutlich geringer sein².
- KET sind Therapie der Wahl bei seltenen Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels wie dem Glukosetransporter Typ 1 (Glut1)-Defekt und dem Pyruvatdehydrogenase-(PDH)-Mangel⁵⁻⁸.
- KET müssen ärztlich verordnet werden und erfordern ein Behandlungsteam von Arzt/Ärztin und Ernährungsfachkraft. Die Berechnung erfolgt individuell durch die Ernährungsfachkraft. Kohlenhydratfreie Supplemente (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente) sind bei allen KET-Formen erforderlich².

1.2 Was gibt es Neues?

- Erstmals sind internationale Empfehlungen für KET bei Säuglingen^{9, 10}, bei Erwachsenen, bei Glut1-Defekt⁶, sowie zur intravenösen Anwendung¹¹ verfügbar.
- Spezifische Epilepsiesyndrome sprechen besonders gut auf KET an^{2, 12} (s. Tabelle 1).
- Von besonderem Interesse ist der Einsatz von KET bei pädiatrischem und adultem refraktärem und superrefraktärem Status epilepticus¹³⁻²⁷.
- Daten zu einem potentiellen kardiovaskulären Risiko durch KET sind nach wie vor widersprüchlich²⁸⁻³¹.
- Zunehmende Herausforderungen im Rahmen von KET sind die Transition jugendlicher Patienten in die Erwachsenenmedizin³², sowie geeignete Infrastrukturen und Finanzierung ambulanter Strukturen³³⁻³⁵.
- Orale Ketone sind verfügbar und für spezifische Stoffwechselstörungen einsetzbar, aber aufgrund fehlender Wirksamkeitsdaten bei KET jedoch nicht etabliert^{36, 37}.
- Der Einsatz von KET bei spezifischen Stoffwechselstörungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Tumoren, im Leistungssport sowie der Zusammenhang mit dem Mikrobiom steht zunehmend im wissenschaftlichen Interesse, allerdings ist deren Effektivität bisher nicht belegt³⁸.

2. Grundlagen und Wirkmechanismen

Ketone enthalten mindestens drei Kohlenstoffatome und eine nicht endständige Carbonylgruppe ($>C=O$). Im Fasten werden Ketone aus dem Fettabbau (β -Oxidation) in der Leber produziert und sind alternative Energieträger für viele Körperorgane, darunter Muskulatur und Gehirn. Klinisch relevant sind Acetoacetat, 3-OH-Butyrat und Aceton.

2.1. Wirkmechanismus bei pharmakoresistenten/schwer behandelbaren Epilepsien
Antikonvulsive Mechanismen der KET sind komplex (für Übersichten siehe ³⁹⁻⁴²). Die chronische Ketose hebt das zerebrale Energieniveau an, setzt vermehrt inhibitorische Neurotransmitter wie GABA frei und reduziert die Entstehung freier Sauerstoffradikale. Auch die Kohlenhydratrestriktion oder eine möglichst konstante Blutzuckerkonzentration werden als antikonvulsive Mechanismen diskutiert. Ketone können auch direkte antikonvulsive Wirkung entfalten. Die komplexe Interaktion dieser Effekte stabilisiert die synaptische Funktion und senkt damit die zerebrale Krampfbereitschaft. Im Einzelnen wirken KET durch:

- direkte antikonvulsive und neuroprotektive Effekte der Ketone,
- Reduktion freier Sauerstoffradikale und dadurch reduziertem oxidativem Stress bei verbesserter mitochondrialer Funktion und Biogenese,
- ein erhöhtes zerebrales Energieniveau durch Bereitstellung von mehr intrazerebralem ATP,
- verminderte Erregbarkeit neuronaler Membranen durch Blockierung von Natrium- und Kaliumkanälen durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs),
- vermehrte Synthese und Wirkung inhibitorischer Neurotransmitter (GABA),
- antikonvulsive Wirkung der Decansäure (Caprinsäure), einer mittelkettigen Fettsäure, durch direkte Inhibition von AMPA-Rezeptoren,
- Beeinflussung der DNA-Methylierung als neuer epigenetischer Wirkmechanismus,
- Hemmung des mTor-Pathways.

2.2 Wirkmechanismus bei Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels

Ketone können bei vermindertem Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke (Glut1 Defekt) oder gestörtem Abbau von Glukose (PDH-Mangel) dem Gehirn als alternativer Brennstoff dienen und den zerebralen Energiemangel ausgleichen⁴³.

2.3 Weitere Wirkmechanismen:

Ketone wirken aufgrund ihrer hohen Energiedichte und ihres zur Glukose alternativen Stoffwechsels vermutlich neuroprotektiv. Durch vermehrte zerebrale Energiereserven und damit größerer Widerstandsfähigkeit von Neuronen, Reduktion freier Radikale und Modulation von Entzündungsaktivität und des mitochondrialen Energiestoffwechsels⁴⁴⁻⁴⁶ werden KET zunehmend als adjuvante Therapie bei neurodegenerativen Erkrankungen (M. Alzheimer, M. Parkinson)⁴⁷⁻⁴⁹, Multiple Sklerose,⁵⁰⁻⁵² Hirntumoren⁵³, sowie bei Schädel-Hirn-Traumata⁵⁴ untersucht. Auch Einflüsse auf das Mikrobiom⁵⁵⁻⁵⁹ sowie epigenetische Mechanismen^{41, 60} werden aktuell diskutiert.

3. Indikationen

Die Indikationen für KET lassen sich in zwei Bereiche einteilen:

- Pharmakoresistente /schwer behandelbare Epilepsien (Hauptindikation), und -
- Spezifische Stoffwechselstörungen

3.1 Pharmakoresistente/schwer behandelbare Epilepsien:

Pharmakoresistenz ist definiert als mangelnde Anfallskontrolle trotz adäquater Therapieversuche mit mindestens zwei fachkundig eingesetzter Antikonvulsiva⁶¹. Im Kindesalter sind KET hier weltweit etabliert¹. Eine aktuelle Cochrane-Analyse⁴ von 11 randomisiert-kontrollierten Studien mit 778 Patienten (712 Kinder/Adoleszenten, 66 Erwachsene, Beobachtungszeitraum 2-16 Monate) ergab – bei zwar niedrigem Evidenzgrad, aber gestützt durch weitere Metaanalysen^{3,9} - bis zu dreimal höhere Raten an Anfallsfreiheit und bis zu sechsmal höhere Anfallskontrolle von >50%, verglichen mit herkömmlichen Therapien.

Mittlerweile haben sich KET auch zur Therapie bestimmter Epilepsien und Epilepsiesyndrome als vorteilhaft erwiesen^{2, 12} (Tabelle 1a,b), während es zu anderen Krankheitsbildern meist nur Einzelfallberichte gibt, die hier nicht alle aufgeführt werden können. Auch im Erwachsenenalter sind mittlerweile KET bei pharmakoresistenten Epilepsien empfohlen, allerdings mit deutlich niedrigeren Erfolgsraten im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen⁶² (siehe 6.7.1).

Tabelle 1a. KET empfohlen (Anfallskontrolle >70% im Vergleich zu > 50%,² in alphabetischer Reihenfolge):

- o Angelman Syndrom^{63, 64}
- o Dravet Syndrom⁶⁵⁻⁷⁰
- o Epilepsie mit myoklonisch-atonen Anfällen (Doose Syndrom)⁷¹⁻⁷⁴
- o “Febrile infection–related epilepsy syndrome” (FIRES)^{16, 27,75}
- o Formula-Nahrung (ausschließlich) bei Säuglingen/Kindern mit pharmakoresistenten Epilepsien (PEG-Sondierung)^{76, 77}
- o Komplex-1 Mitochondriopathien^{46, 78} (s. 3.2)
- o Ohtahara Syndrom^{78, 79}
- o Super-refraktärer Status epilepticus^{13, 16, 17, 19, 20, 23-25}
- o Tuberöse Sklerose Komplex^{21, 72, 73, 80-83}
- o West Syndrom⁸⁴⁻⁸⁹

Tabelle 1b. KET durchführbar (Anfallskontrolle ca. 50%² in alphabetischer Reihenfolge):

- o Absencen im Kindesalter⁹⁰⁻⁹²
- o CDKL5-assoziierte epileptische Encephalopathie^{93, 94}
- o ESES (Epilepsie mit kontinuierlichen Spike-Wave-Entladungen im Schlaf)⁹⁵ Juvenile Myoklonus-Epilepsie⁹⁶
- o Kortikale Malformationen⁹⁷⁻⁹⁹
- o Lafora-Krankheit¹⁰⁰
- o Landau-Kleffner-Syndrom¹⁰¹
- o Lennox-Gastaut-Syndrom^{102, 103}
- o Rett-Syndrom^{104, 105}
- o Säuglingsepilepsie mit wandernden fokalen Anfällen¹⁰⁶⁻¹⁰⁸
- o Subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE)^{109, 110}

Bei pharmakoresistenten Epilepsien mit struktureller Ursache sollte die Indikation zur Epilepsiechirurgie im Vorfeld abgeklärt werden^{2, 99}. Dabei können KET auch prächirurgisch eingesetzt werden und zu einer Verbesserung führen^{97, 99}.

3.2 Stoffwechselstörungen:

Bei zwei Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels sind KET die Therapie der Wahl:

- Glukosetransporter (Glut1-Defekt, OMIM 606777, ICD-10: E74.9)⁶, und
- Pyruvatdehydrogenase-Mangel (OMIM 312 170, ICD-10: E74.4)^{5, 7, 8, 111, 112}.

Patienten mit Glut1-Defekt zeigen in der Regel prompte und nachhaltige Anfallskontrolle auf KET. Ein Absetzversuch einer Komedikation mit Antikonvulsiva nach erfolgreicher Anfallskontrolle durch KET ist daher indiziert^{113, 114}. Auch die komplexe zerebrale Bewegungsstörung und die Gesamtentwicklung spricht auf KET an, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß^{6, 115, 116} – einzelne Therapieversager bei Glut1-Defekt und KET sind beschrieben¹¹⁷. Ein positiver Effekt durch orale Gabe von Ketonen³⁶ oder Triheptanoin bei Glut1-Defekt wird diskutiert¹¹⁸⁻¹²², dieses sind jedoch keine etablierten Therapien. In den bisher zwei randomisierten Multicenterstudien zur Wirkung von Triheptanoin bei Glut1-Defekt konnte weder eine verbesserte Anfallskontrolle noch eine Reduktion der paroxysmalen Bewegungsstörung^{123, 124} erreicht werden. Ebenso ist ein Nutzen von Alpha-Liponsäure bei Glut1-Defekt nicht belegt^{125, 126}.

Der Pyruvat-Dehydrogenasemangel ist im Gegensatz dazu eine schwere neurodegenerative Erkrankung. Thiamin, Vitamincocktails und Antikonvulsiva haben nur begrenzten therapeutischen Effekt. Ketone umgehen – wie beim Glut1-Defekt - den metabolischen Defekt und wirken als alternative Energiequelle¹²⁷. Trotz positiver Einzelfallberichte^{5, 7, 111, 112}, insbesondere bei Pyruvatdehydrogenase-E1-Mangel⁸, ist der Erfolg KET, insbesondere beim Fehlen von Anfällen, bei degenerativem Verlauf oft schwer objektivierbar, kontrollierte Studien fehlen¹²⁸.

Bei weiteren Stoffwechselstörungen, insbesondere Störungen des Intermediärstoffwechsels wie Glykogenosen Typ III, V und VII¹²⁹⁻¹³⁴, AGC1-Defizienz¹³⁵, Adenylosuccinat-Lyase-Mangel, sowie bei mitochondrialen Komplex-1-Defekten^{46, 78} können Symptome und Laborparameter durch KET günstig beeinflusst werden (Übersicht siehe¹²⁷). Vereinzelt werden bei Stoffwechselstörungen mit pharmakoresistenter Epilepsie KET zur Anfallskontrolle eingesetzt, u.a. bei Harnstoffzyklus-Defekten und nonketotischer Hyperglyzinämie¹²⁷ – dies ist jedoch kein kausaler, sondern ein rein symptomatischer Therapieansatz.

Cave: Stoffwechselstörungen, bei denen eine KET aufgrund des (evtl. letalen) Hypoglykämie-Risikos kontraindiziert ist, können im Einzelfall durch die Gabe von oralen Ketonen (D/L-Natrium-3OHB) erfolgreich therapiert werden (hyperinsulinämische Hypoglykämie¹³⁶; multipler Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel (MADD)¹³⁷). Die Anwendung oraler Ketone/Ketonester lässt sich im strengen Sinne nicht den KET zuzuordnen. Sie ist Einzelfällen vorbehalten, sie sollte durch ein auf diese Stoffwechselstörung spezialisiertes Team erfolgen und sie unterscheidet sich in Durchführung, Monitoring und Nebenwirkungen substantiell von KET und ist damit nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

4. Kontraindikationen

Indikation und Durchführung der KET und Ausschluss von Kontraindikationen liegen in der ärztlichen Verantwortung. Tabellen 2 und 3 geben eine Übersicht über absolute und relative Kontraindikationen, Wirkmechanismen und die empfohlene Diagnostik.

4.1 Absolute Kontraindikationen

Grundsätzlich sind Störungen des mitochondrialen Fettsäuretransportes, der Fettsäureoxidation, der Glukoneogenese, der Ketonkörperbildung und des Ketonkörperabbaus absolute Kontraindikationen². Tabelle 2:

Absolute Kontraindikation	Mechanismen	empfohlene Diagnostik
Pyruvatcarboxylase-Mangel	Metabolische Azidose, Umwandlung von Pyruvat zu Oxaloacetat gestört	Aminosäuren ^a , organische Säuren ^c , Glukose ^a , Ammoniak ^a , Spezialdiagnostik
Störungen der Fettsäureoxidation (inkl. des Fettsäuretransportes über die Mitochondrien-membran, hier die häufigsten aufgelistet): <ul style="list-style-type: none"> Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD) Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) Long-chain 3hydroxyacyl-CoA deficiency (LCHADD) Very Long-chain acylCoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) 	Die gestörte Fettsäureoxidation führt zu einer unzureichenden Ketonkörperbildung.	Acylcarnitinprofil ^b , organische Säuren ^c , Ketonkörper ^{a,c}
Ketoneogenesedefekte / Ketolysedefekte	gestörter Aufbau / Abbau von Ketonkörpern	Acylcarnitinprofil ^b , Ketone ^{a,c} , Spezialdiagnostik
Gluconeogenesedefekte und einige Glykogenosen (z.B. Glykogenose Typ I) Monocarboxylattransporter Mangel	lebensbedrohliche Hypoglykämien bei Einleitung der KET durch Reduktion der exogenen Kohlenhydratzufuhr	Laktat ^a Ketone ^{a,c} , Organische Säuren ^c , Glukose ^a , Blutgasanalyse ^a , Anamnese
Hyperinsulinismus	s.o. durch Insulinwirkung	Insulin ^a , Cortisol ^a , Anamnese
Carnitinstoffwechselstörungen: Carnitin-palmitoyltransferase (CPTI/II)-Defekt,	Gestörter Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien	Acylcarnitinprofil ^b , Spezialdiagnostik
Carnitintranslocase-(CACT)-Mangel		
Intermittierende Porphyrrie	Kohlenhydratmangel kann einen Schub auslösen.	5-Aminolävulinsäure ^c , Porphobilinogen ^c , PBG-Desaminase-Aktivität (in Erythrocyten)

--	--	--

^aBlut, ^bTrockenblut, ^cUrin, ^dLiquor

4.2. Relative Kontraindikationen

Bei bestimmten Diagnosen sollten KET nicht oder nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden. Einige der relativen Kontraindikationen sind historisch bedingt¹³⁸, schlecht belegt¹³⁹ und gelten nicht immer für alle KET-Formen. So war z.B. bei einem Kind mit Pyruvatdehydrogenase-Mangel und Diabetes mellitus Typ I die erfolgreiche Fortführung der KET möglich¹⁴⁰. Im Zweifelsfall sollte Rücksprache mit erfahrenen Anwendern von KET gehalten werden.

Tabelle 3:

Relative Kontraindikation	Mechanismus	empfohlene Diagnostik bei Verdacht
Mitochondriale Atmungskettendefekte (außer Komplex-I-Defekt)	Ketose verstärkt Laktatazidose mangelhafte ATP-Synthese	Ausschluss Mitochondriopathie (Genetik, Muskelbiopsie)
Nephrolithiasis, renale tubuläre Azidose	vermehrte Nierensteine durch niedrigen Urin-pH bei Ketose	Sonographie Nieren => ggf. Alkalisierung des Urins
Leber-/ Nieren-/ Pankreas-Erkrankung	Störung verschiedener Stoffwechselwege	Anamnese, Labor
Kardiomyopathie, kardiale Arrhythmien, Long-QT-Syndrom	QT-Verlängerung unter KET	Echokardiographie, EKG, ggf. Langzeit-EKG
Osteoporose, Osteopenie	Calciummangel unter KET; Azidose	Calcium-Phosphat im Urin, Vitamin-D, Knochendichte
ungeklärte Stoffwechselstörung	je nach Verdachtsdiagnose	weiterführende Abklärung
Störungen des Lipidstoffwechsels (fam. Hypercholesterinämie u.a.)	KET verstärken Lipidstoffwechselstörung	Cholesterin (Gesamt, HDL, LDL), Triglyzeride
Selenmangel	Potentiell arrhythmogen	Selen im Serum
Therapie mit Carboanhydrase-Hemmern (Topiramat, Sultiam, Zonisamid)	verstärken Azidose	Blutgasanalyse
Schwangerschaft	unklar; Schwangerschaftsketoazidose	Schwangerschaftstest
Essstörungen (Anorexie)		
Gleichzeitige Anwendung von Propofol	Propofol-Infusionssyndrom	Anamnese
Mangelnde Akzeptanz und fehlende Mitarbeit von Patient und Familie / Schule etc.; Unüberbrückbare Sprachbarrieren	unzureichende Behandlungsbasis	Aufklärungsgespräch

^aBlut, ^bTrockenblut, ^cUrin, ^dLiquor

5. Voraussetzung und Durchführung

KET können nur im Team aus Neuropädiater/Innen/ spezialisierten Pädiater/Innen oder Neurologe/Innen, einer Ernährungsfachkraft mit spezieller Fortbildung, und ggf. einem Psychologen/In, sowie dem Patienten und dessen Sorgeberechtigten gelingen. Die Indikation muss eindeutig, Kontraindikationen ausgeschlossen und die regelmäßige Nachsorge gewährleistet sein¹⁴¹. KET sollten, insbesondere bei Säuglingen und Kindern, stationär eingeleitet werden, da dadurch Komplikationen bei Stoffwechselumstellung schnell und effektiv erkannt und therapiert werden können und eine intensive diätetische Schulung von Patienten und Angehörigen erfolgen kann. Der Aufenthalt beträgt ca. 5-7 Tage, bei schwieriger Einleitung evtl. auch länger. Für eine ambulante Einleitung in deutschsprachigen Ländern fehlen derzeit geeignete Infrastrukturen und Finanzierungen. Initiales Fasten ist nicht mehr empfohlen und bei Säuglingen, Kleinkindern, bei Pyruvatdehydrogenase-Mangel oder einer Begleitmedikation mit Carboanhydrasehemmern definitiv kontraindiziert².

Besonderheiten in der Schweiz:

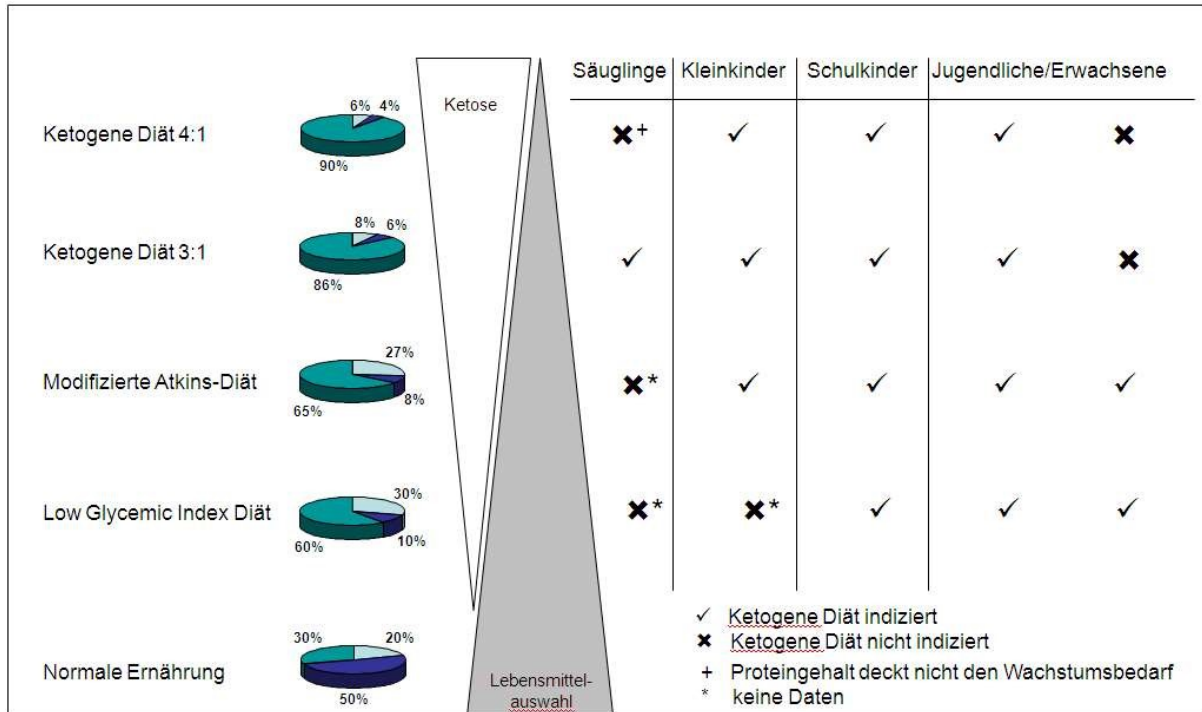
- In der Schweiz wird MAD nach Ausschluss von Stoffwechseldefekten jenseits des Säuglingsalters regelhaft ambulant eingeführt. In der Regel werden mittags und abends Ketone und Glukose im Kapillarblut bestimmt, Blutgasanalysen sind ambulant nicht durchführbar.
- Die Ernährungsfachkräfte in der Schweiz heißen ErnährungsberaterIn FH (BSc).
- Die Maßeinheiten für Glucose/pCO₂ sind in der Schweiz anders mmol/l resp. kPa.
- Die Schweiz hat nur eine Empfehlung für Vitamin D Prophylaxe im Säuglingsalter, keine für Fluoride.

Diätetische Empfehlungen

Vor Beginn jeder KET ist die Aufzeichnung einer Perzentilenkurve für Größe und Gewicht erforderlich, um später im Verlauf die körperliche Entwicklung beurteilen zu können. Eine Ernährungsanamnese (sinnvoll ist ein Protokoll über drei Tage) dient dem Kennenlernen der Ernährungsgewohnheiten des Patienten, bildet die Grundlage für die Erstellung von Berechnungen bzw. Tagesplänen und bei der Entscheidung, ob der Patient für KET geeignet ist.

5.1 Die verschiedenen ketogenen Ernährungstherapien (KET)

Abbildung 1:



Quelle:¹⁴²

5.1.1 Klassische ketogene Diät (kKD):

Die kKD kann sehr gut als Formulanahrung (z.B. per Sonde) angeboten werden oder wird auf der Basis von D-A-CH-Empfehlungen individuell berechnet. Diese sind Referenzwerte für die tägliche Zufuhr von Energie und Nährstoffen der Fachgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz für den deutschsprachigen Raum. Zunächst wird anhand von Größe, Gewicht und Bewegungsintensität der tägliche Energiebedarf ermittelt. Die Proteinzufuhr ist altersabhängig und sollte mindestens den D-A-CH-Empfehlungen entsprechen. Der Fettanteil liegt je nach Verhältnis bei 82-90%. Sowohl mittelkettige Triglyzeride (MCT-Diät) als auch langkettige Triglyzeride (LCT-Diät) erzielen eine Ketose, die Wirkung beider Diäten ist offensichtlich gleich¹⁴³. In der Regel wird jedoch die klassische LCT-Diät eingesetzt, da sie besser verträglich ist. Bei Durchführung einer MCT-Diät mit 30-60% der Energie in Form von MCT-Fett ist zu beachten, dass der Anteil an MCT-Fett auf jeden Fall schrittweise gesteigert wird, um den häufig auftretenden gastrointestinalen Beschwerden entgegenzuwirken. Die Zufuhr von Mikronährstoffen richtet sich nach den D-A-CH-Empfehlungen (s. Tabelle 4):

- bei Kindern kleiner zwei Jahre im ketogenen Verhältnis von maximal 3:1 Fett zu Nichtfett¹⁰,
- bei Kindern über zwei Jahre, sowie bei gutem Ansprechen mit starker Ketose oder problematischer Akzeptanz individuell angepasst auf niedrigere (2,5 oder 2:1) oder auch höhere (3,5:1 oder 4:1) ketogene Verhältnisse².

Tabelle 4: klassische ketogene Diät (kKD).

KLASSISCHE KETOGENE DIÄT	Empfehlung	Kommentar
Energie	lt. D-A-CH	Individuelle Anpassung an Alter, Gewicht und körperliche Aktivität
Protein	lt. D-A-CH (eher etwas höher)	Altersabhängige Referenzwerte der D-A-C-H beziehen sich auf die Zufuhr von Protein mit hoher biologischer Wertigkeit, die unter ketogener Diät nicht gewährleistet ist.
Fett	lt. Verhältnis	siehe Empfehlung unter 5.1.3
Kohlenhydrate	lt. Verhältnis	
Mikronährstoffe	lt. D-A-CH	Optimale Versorgung unter ketogener Diät nicht möglich, müssen supplementiert werden
Supplemente	altersabhängig KH-frei (wenn nicht: berechnen!)	Lt. ärztlicher Verordnung (s. 5.5) Dosis ggf. abhängig von Laborbefunden und Lebensmittelauswahl Säuglinge: + Vitamin D und Fluorid (Prophylaxe)
Trinkmenge	ad libitum	Risiken bei zu geringer Flüssigkeitszufuhr: Obstipation, Nierensteine
Verhältnis	< 2 Jahre: max. 3:1 > 2 Jahre: max. 4:1	Säuglinge: hoher Proteinbedarf, daher Verhältnis 4:1 nicht möglich Kleinkinder: Verhältnis 3:1 reicht meistens aus, um eine ausreichende Ketose zu erlangen
Verhältnis außerdem abhängig von	gewünschter Ketose Anfallskontrolle Mitarbeit	z.B. bei zu geringer Ketose/Anfallskontrolle: Verhältnis erhöhen (z.B. von 3:1 auf 4:1); z.B. bei zu hoher Ketose/ schlechter Mitarbeit Verhältnis senken (z.B. von 4:1 auf 3:1)
Verhältnis/Mahlzeit	konstant	Das verordnete Verhältnis <u>muss</u> bei jeder Mahlzeit eingehalten werden.
MCT/LCT	LCT	Bei Obstipation, Dyslipidämie oder zur Verstärkung der Ketose kann, je nach Verträglichkeit, ein Teil der LCT-Fette durch MCT-Fett schrittweise ersetzt werden.
Fettempfehlung	Pflanzenöl Margarine (ungehärtet)	Pflanzenfette mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. Raps-, Walnuss-, Sojaöl) als Ausgleich zu den gesättigten Fettsäuren der tierischen Lebensmittel verwenden.
Anzahl der Mahlzeiten / Tag	nach Bedarf und Alter mind. 3x/Tag	Abhängig von den Essgewohnheiten des Kindes
Energiemenge pro Mahlzeit	variabel	Abhängig vom Appetit des Kindes

Lactose/Fructose in industriell hergestellten Produkten	eingeschränkt erlaubt	Analyse und Berechnung (E-, F-, KH- Gehalt) durch Diätassistent erforderlich
Süßstoffe/Stevia	erlaubt	Angemessen dosieren (gastrointestinale Nebenwirkungen)
Erythrit	erlaubt	Angemessen dosieren
Zuckeraustauschstoffe	eingeschränkt erlaubt mit Berechnung	Nur nach Rücksprache mit Diätassistent
Ballaststoffe	nicht resorbierbare ohne Berechnung	Zugabe steigert Volumen der Mahlzeiten / Sättigungsgefühl; Verwendung bei Obstipation

5.1.2 Modifizierte Atkins-Diät (MAD)¹⁴⁴:

Diese Diät ist ebenfalls sehr kohlenhydratarm (10-20 Gramm/Tag) und fettreich (60-65% der Energie; entspricht einem ketogenen Verhältnis von ca. 1:1), ist aber weniger restriktiv als die kKD¹⁴⁵. Die Berechnung der Mahlzeiten ist wesentlich einfacher und der Zeitaufwand für die Schulung und für die Durchführung zuhause geringer, da nur die Kohlenhydrate berechnet werden (Tabelle 5). Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass die Eiweißzufuhr nicht zu hoch ist um die Bildung von Glukose aus Eiweiß (Glukoneogenese) zu vermeiden. Die Effektivität der MAD bei Kindern < zwei Jahre ist wenig untersucht^{146, 147}.

Tabelle 5: Modifizierte Atkins-Diät (MAD).

Modifizierte Atkins-Diät	Empfehlung	Kommentar
Energie	ohne Berechnung	
Protein	ohne Berechnung	Nicht zu viel – Gluconeogenese!
Fett	60-65%	Reichlich zu jeder Mahlzeit verwenden z.B. Öl, Butter, Sahne, Mascarpone, Crème fraiche siehe Empfehlung unter 5.1.3
Kohlenhydrate	Beginn:10-12 Gramm/Tag nach dem 1. Monat schrittweise auf 20 Gramm/Tag steigern	Kohlenhydrate in sehr fettreichen Lebensmitteln (s.o.; Wurst, Käse) werden nicht angerechnet
Mikronährstoffe	lt. D-A-CH	Optimale Versorgung unter modifizierter Atkins-Diät nicht möglich, müssen supplementiert werden
Supplemente	altersabhängig KH-frei (wenn nicht: berechnen!)	Lt. ärztlicher Verordnung Dosis abhängig von Blutanalysen und Lebensmittelauswahl
Trinkmenge	ad libitum	Risiken bei zu geringer Flüssigkeitszufuhr: Obstipation, Nierensteine

LCT / MCT	LCT	Bei Obstipation, Dyslipidämie oder zur Verstärkung der Ketose kann, je nach Verträglichkeit, ein Teil der LCT-Fette durch MCT-Fett ersetzt werden.
Fettempfehlung	Pflanzenöl Margarine (ungehärtet)	Pflanzenfette mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. Raps-, Walnuss-, Sojaöl) als Ausgleich zu den gesättigten Fettsäuren der tierischen Lebensmittel verwenden.
Anzahl der Mahlzeiten / Tag	nach Bedarf mind. 3x/Tag	Abhängig von den Essgewohnheiten des Kindes
Süßstoffe/Stevia	erlaubt	Angemessen dosieren
Erythrit	erlaubt	Angemessen dosieren
Zuckeraustauschstoffe	eingeschränkt erlaubt mit Berechnung	Nur nach Rücksprache mit Diätassistentin
Ballaststoffe	nicht resorbierbar ohne Berechnung	Zugabe steigert Volumen der Mahlzeiten/ Sättigungsgefühl; bei Obstipation

5.1.3 Niedrig-glykämische Index-Therapie (LGIT):

Bei dieser Ernährungsform werden komplexe Kohlenhydrate (ca. 40-60 Gramm/Tag) mit einem glykämischen Index <50 in jeder Mahlzeit mit Protein und Fett kombiniert, dabei werden die Kohlenhydrate möglichst gleichmäßig über den Tag verteilt um einen annähernd konstanten Blutzuckerspiegel zu erreichen¹⁴⁸. Der Fettanteil sollte bei ca. 60% der Energiezufuhr liegen (Abbildung 1).

Eine neue Form der KET, die modifizierte ketogene Diät, ist eine Mischform von MAD und kKD¹⁴⁹. Kohlenhydrate werden mit ca. 5% des täglichen Kalorienbedarfs (ca. 30g/Tag) bilanziert und der Fettanteil sollte ca. 75% des täglichen Kalorienbedarfs betragen. Proteine werden nicht berechnet. Diese Diätform wurde als Option für Erwachsene konzipiert und findet bisher im deutschsprachigen Raum keine Anwendung.

Für alle KET gilt: um einen Fettanteil von 60-90% zu erreichen, ist neben der Auswahl fettreicher Lebensmittel auch der Zusatz von z.B. Sahne, Butter, Mascarpone, oder Mayonnaise zu jeder Mahlzeit erforderlich. Daraus kann sich, je nach Auswahl, ein hoher Anteil an Lebensmitteln tierischen Ursprungs ergeben, die überwiegend gesättigte Fettsäuren enthalten. Aus diesem Grund muss darauf geachtet werden, dass auch pflanzliche Fette mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (z. B. Raps-, Walnuss-, Sojaöl) verwendet werden¹⁴¹. Da die Kohlenhydrate stark reduziert werden, sind alle Zucker und zuckerhaltigen Lebensmittel nicht geeignet. Zum Süßen können Süßstoffe und Stevia verwendet werden. Zuckeraustauschstoffe, mit Ausnahme von Erythrit, müssen berechnet werden. Um der Entstehung von Nierensteinen vorzubeugen, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten¹⁵⁰. Gegebenenfalls kann der Urin alkalisiert werden¹⁵¹.

5.2 Einleitung:

KET können sowohl stationär als auch ambulant eingeleitet werden – Hintergrund sind neben historischen Entwicklungen die Art der KET, sowie landesspezifische Regelungen für eine Kostenübernahme durch die jeweiligen Krankenkassen. MAD und LGIT können nach sicherem Ausschluss von Stoffwechseldefekten ambulant eingeleitet werden – für kKD, insbesondere bei

Säuglingen, wird eine stationäre Einleitung empfohlen. Deren Vorteile sind neben der schnelleren Stoffwechselumstellung eine bessere Kontrolle derselben, sowie die effektive Schulung im Umgang mit KET. Weiter fehlen in Deutschland und Österreich für das ambulante Management von KET noch entsprechende Strukturen und deren Finanzierung.

Stationäre Einstellung: Die Umstellung von Normalkost auf jede Form der KET erfolgt ohne vorausgehende Nüchternphase und schrittweise (Ausnahme Intensivtherapie, s. 6.2). Bei klassischen Diäten (kKD) mit festem Quotienten erfolgt eine Erhöhung des Quotienten (1:1, 2:1, 3:1 usw.) oder der Austausch einzelner Mahlzeiten (1. Tag eine ketogene Mahlzeit, 2. Tag zwei ketogene Mahlzeiten usw.). Bei der modifizierten Atkins-Diät (MAD) wird die tägliche Kohlenhydratmenge innerhalb weniger Tage oder sofort bis auf eine festgelegte Tagesmenge (z.B. 10 g KH) reduziert. Die Einleitung der LGIT erfolgt durch Reduktion der Kohlenhydratzufuhr auf 40-60g/Tag und kann auch ambulant durchgeführt werden, wenn Infrastruktur und Nachsorge vorhanden sind. Erlaubt sind kohlenhydratfreie Flüssigkeiten ad libitum (Wasser, ungesüßter Tee, etc.). Antikonvulsiva werden unverändert belassen; zu berücksichtigen sind aber mögliche Interaktionen von Antikonvulsiva (Carboanhydraschemmer, Valproat) mit KET.

5.3 Diagnostik und Verlaufskontrollen

Direkt vor Einleitung KET erfolgt eine Nüchtern-Blutentnahme (BGA/ Blutzucker/ Ketosemessung). In der Einleitungsphase erfolgt die Ketosemessung im Säuglings- / Kindesalter üblicherweise im Blut; entsprechende "bedside"-Geräte zur Messung der Blutketone sind verfügbar. Die semiquantitative Messung der Urinketone (Messparameter: Acetoacetat) ist möglich, aber ungenauer, da sie im Vergleich zur Messung im Blut eine erhebliche zeitliche Latenz aufweist. Die Bestimmung von Aceton in der Atemluft ist derzeit keine verlässliche Methode¹⁵². Nach Erreichen eines Blutketonwertes von 1 mmol/l 3OHB, bzw. ab dem zweiten Tag, sollten Blutketone, Blutzuckers und BGA alle 4-6 Stunden vor den Mahlzeiten erfolgen. Ziel sind stabile Werte (siehe Tabelle 6) bei kompensierter metabolischer Azidose.

Tabelle 6: gewünschte Blutparameter unter regulärer Kost und unter KET (kKD und MAD):

Parameter	Reguläre Kost	Ziel KET (kKD)	Kommentar
Blutzucker (mg/dl /mmol/l)	± 100 / 5.5	± 60 bis 80 / 3.0 bis 4.5	
3OHB (mmol/l)	0	2 – 5 (6)	
pH	7,35 – 7,45	7,35 – 7,45	Leichte respiratorisch kompensierte metabolische Azidose
BE	± 0	-5 bis -10	
pCO ² (mmHg / kPa)	±40 / 5.5	± 35 / 4.5	

Die Ketose unter KET nach erfolgter Einleitung sollte regelmäßig kontrolliert werden. Hierfür können sowohl Urinteststreifen, als auch ein Messgerät für die kapilläre Messung der Blutketose (OHB im Kapillarblut, Zielbereich lt. Verordnung: bei kKD 2-5 mmol/l; bei MAD 1-3 mmol/l) eingesetzt werden. Für Verlaufskontrollen ist die semiquantitative Messung im Urin mittels Teststreifen ausreichend (Acetoacetat, Zielbereich + bis +++). Nach Erreichen einer stabilen Ketose genügen punktförmige Kontrollen 2-3 x pro Woche. Bei

Komplikationen (z.B. Infekte, Wiederauftreten/Zunahme von Anfällen, Benommenheit) sollte immer die Blutketose bestimmt und ärztliche Rücksprache genommen werden. Akzeptanz, Gewichts- und Wachstumsentwicklung des Kindes werden in regelmäßigen Abständen beurteilt und die KET ggf. angepasst. Klinische Kontrollen werden zu Beginn monatlich (Säuglinge) bzw. alle drei Monate empfohlen. Nach einem Jahr unter stabiler Ketose können die Untersuchungsintervalle auf einen Abstand von 6 bis 12 Monaten ausgedehnt werden^{2, 153}. Zwischen den Vorstellungsterminen muss die Möglichkeit eines telefonischen Austausches mit Patienten sichergestellt werden. Tabelle 7 gibt einen Überblick über Zeitpunkt und Parameter der Verlaufsdiagnostik unter KET^{2, 153}.

Tabelle 7: Empfohlene Diagnostik bei KET

PARAMETER	vor Einleitung	Induktions- phase	vor Entlassung	Verlaufs- kontrollen
Blutzucker+ und BGA+	x x	(alle 4-6h bedside)	x	(x)
3OHB+ (Keton)	x x	(alle 4-6h bedside)	x	x x
Elektrolyte	-	-	x	-
Gr. BB, CRP	x	-	-	x
Kleines BB	x	-	-	x
Leber-/Nieren-Parameter	x	-	-	x
Lipase, Amylase		-	-	x
Lipidstatus*			-	
Medikamenten-Spiegel	x x	-	-	x
Acylcarnitinprofil	x x	-	-	(x)
Vitamin D		- -	-	(x)
Carnitin-Status				(x)
Urinstatus	X x		x x	- (x)
Urinketone	x x	x	- x	(x) x
Ca/Kreatininquotient**		-		
Urin-pH				
EEG	x x	-	(x)	x
EKG	x	- -	- -	(x)
SonographieNieren				(x)

Legende: + kapilläre Messung
 BGA = Blutgasanalyse; 3OHB = 3-Hydroxybutyrat; BB = Blutbild;
 * Gesamt-Cholesterin, HDL-/LDL-Cholesterin, Triglyzeride (nüchtern)
 ** 10ml Morgenurin
 (x) optional

Der Erfolg KET lässt sich frühestens nach sechs Wochen, in der Regel aber nach drei Monaten beurteilen². Bei Patienten mit Glut1-Defekt oder PDH-Mangel wird zur Deckung des Energiebedarfs des wachsenden Gehirns eine höhere Ketose (altersangepasst und „so

hoch wie tolerierbar“) empfohlen⁶. Bei MAD und LGIT werden in der Regel niedrigere Werte (meistens um 2 mmol/l) erreicht als unter kKD. Neben der Reduktion von Anfallsdauer und frequenz sind Verbesserungen von Vigilanz, Belastbarkeit und Lebensqualität, wie unter KET häufig beobachtet, zu berücksichtigen^{154, 155}. Steht Letzteres im Vordergrund, können KET auch bei mäßiger Anfallskontrolle weitergeführt werden.

5.4. Schulung

Patient und Angehörige werden während des stationären Aufenthalts im Umgang mit KET und Ketonmessung geschult. Die Entlassung erfolgt nach abgeschlossener diätätischer Schulung, bei stabiler Ketose und nach vollem ketogenen Kostaufbau. Die Schulung sollte beinhalten:

1. Ernährungsgrundlagen
2. Geeignete Lebensmittel für KET
3. Berechnung der KET (mit Austausch Tabellen/Computerprogrammen)
4. Abwiegen der Lebensmittel (in Gramm)
5. Zubereitung von KET
6. Vorbereitungen für die Durchführung der KET zu Hause/im Kindergarten/in der Schule
7. Stolpersteine: versteckter Zucker, Zuckeraustauschstoffe, Softdrinks, Lebensmittelkennzeichnung
8. Kontrolle von Ketonen in Blut und Urin
9. Richtlinien für Mahlzeiten außer Haus, Reisen, Krankheit, Medikamente, Arztkonsultation etc.
10. Umgang mit Diätfehlern
11. Verhalten im Krankheitsfall (z.B. Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr; Kompatible Medikamente bei interkurrenten Erkrankungen)
12. Beratung zu Implementierung und potentiellen Schwierigkeiten im Alltag (Vermeiden von Ausgrenzung, Vermittlung der KET im sozialen Kontext)

Gutes Informationsmaterial zu KET ist über Selbsthilfegruppen und Hersteller ketogener Produkte kostenfrei erhältlich.

Eine sozialmedizinische Anamnese der familiären Situation, des sozialen Umfeldes, der Umsetzung der KET im Alltag und notwendiger Hilfen (z.B. Einzelfallhilfe in Kita oder Schule, finanzielle Unterstützung) sollte erfolgen, um eine Durchführung unabhängig vom familiären und sozialen Status und Erwerbstätigkeit möglich zu machen¹⁵⁶.

5.5 Supplemente

Grundsätzlich sind die landesspezifischen Empfehlungen zu Prophylaxen (Vitamin K und D, Fluorid) gültig. Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente, insbesondere Kalzium, müssen bei allen KET von Beginn an in Form von kohlenhydratfreien Präparaten zusätzlich

supplementiert werden, um Mangelzustände zu vermeiden¹⁵⁷. Sind diese nicht erhältlich, müssen die Kohlenhydrate angerechnet werden. Erfolgt dies altersadaptiert, gibt es bisher bei Mikronährstoffen keine Hinweise auf Defizite durch KET². Einige im Handel erhältliche speziell für KET hergestellte Lebensmittel (z.B. Formulanahrung) enthalten bereits Mikronährstoffe. In den meisten Fällen wird jedoch eine Deckung des Tagesbedarfs nur erreicht, wenn auch der tägliche Energiebedarf zumindest annähernd gedeckt wird. Daher ist beim Einsatz dieser Lebensmittel zu überprüfen, ob und in welcher Menge die Gabe von Supplementen erforderlich ist. Probiotika, Omega-3- Fettsäuren, orale Ketone, oder Ketoester als Supplemente sind für die Durchführung von KET nicht erforderlich. Ebenso gibt es keine klare Empfehlung für die Anwendung von Laxantien bei Obstipation unter fettreicher KET. Die Supplementation mit Carnitin wird seit langem kontrovers diskutiert. KET über längere Dauer, Antikonvulsiva wie Valproat, oder Mangelernährung können zu Carnitinmangel mit Schwäche, Hypotonie, Apathie, Hypoglykämie, Azidose, Kardiopathie und Leberveränderungen führen¹⁵⁸. Daher wird empfohlen, Carnitin im Rahmen der halbjährlichen Verlaufskontrollen zu bestimmen. Im Bedarfsfall wird die Substitution mit einer Tagesdosis von 50-100mg/kgKG/d, max. 2 g/Tag empfohlen¹⁴¹- als mögliche Nebenwirkung kann ein durch Dosisreduktion reversibler, fischähnlicher Geruch auftreten. Orale Citrate alkalisieren und verringern so das Risiko von Nierensteinen und möglicherweise auch die Demineralisierung des Knochens. Verwendet wird Kaliumnatriumhydrogencitrat; Dosierung: 2 meq/kgKG/Tag in 2 Einzeldosen Tagesdosis 2-3 ML = 5-7,5 g = 44-66 mmol Alkali bis zu einem Urin-pH-Wert von 6,2-7,4. Derzeit gibt es keine eindeutige Empfehlung, Citrate regelhaft einzusetzen; viele Zentren überwachen stattdessen Flüssigkeitshaushalt und Nierenfunktion inklusive Nierensonographie im Rahmen der Routinekontrollen.

5.6 Antikonvulsiva und KET

Unter KET treten keine signifikanten Veränderungen der Serumkonzentrationen von Antiepileptika auf¹⁵⁹, so dass nach Einleitung der KET keine Dosianpassung erforderlich ist. Zu Interaktionen mit KET (siehe Tabelle 8) ist jedoch wenig bekannt^{160, 161}. In der Regel werden Antiepileptika bei Einleitung der KET unverändert belassen und erst bei Erfolg der Diät, d.h. frühestens drei Monate nach Einleitung, vorsichtig reduziert. Folgende Interaktionen mit KET sind bekannt:

Tabelle 8: Antikonvulsiva und KET

Wirkstoff	Interaktion mit KET	Mögliche Folgen
Valproinsäure ^{161, 162}	Hemmt die β -Oxidation von Fettsäuren (klinische Bedeutung unklar)	Unzureichende Ketose; Hepatopathie ¹⁶³
Azetazolamid Topiramal ^{160, 164} Sultiam Zonisamid	Carboanhydrase-Hemmer (klinisch relevant!)	Metabolische Azidose

Phenobarbital Brom	lipophil, vermehrte Freisetzung durch Fettabbau im Fasten / unter KET veränderte Resorption	Wirkspiegel erhöht
Phenobarbital Valproinsäure Benzodiazepine Chloralhydrat	hemmen den Glut1-Transporter in vitro ¹⁶⁵ (klinische Bedeutung unklar)	verstärken Glut1-Defekt?
Lamotrigin	Reduziert die Effektivität von KET ¹⁶⁶	Unzureichende Anfallskontrolle

Vorsicht ist bei der Kombination KET mit Carboanhydrasehemmern (Azetazolamid, Sultiam, Topiramat, Zonisamid) geboten – hier kann es zu einer ausgeprägten metabolischen Azidose kommen^{2, 164}. Grundsätzlich sollte daher vor Einleitung der KET ein Absetzen dieser Medikamente in Erwägung gezogen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte jedes noch so kurze Fasten unbedingt vermieden und ein engmaschiges BGA-Monitoring durchgeführt werden. Im Falle einer Azidose sollte zügig eine intravenöse glukosefreie Flüssigkeitssubstitution, ggf. auch frühzeitige Gabe von Bicarbonat, begonnen werden¹⁶⁴.

Die Kombination KET mit Valproat zeigt in vitro gegenläufige Wirkmechanismen, ist in der Praxis jedoch meist problemlos möglich^{161, 162}. Aufgrund des erhöhten Risikos einer sekundären Carnitindefizienz durch zwei Faktoren, Valproat und KET, ist hier eine Überwachung der Carnitinspiegel und der Leberparameter¹⁶³, sowie des Valproatspiegels¹⁶⁷ besonders wichtig².

Die Kombination KET mit Vagusnervstimulation ist sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter durchführbar^{168, 169}, die fehlende Datenlage lässt jedoch keine Bewertung zu.

5.7 Komplikationen bei Einführung von KET

Komplikationen sind symptomatische Hypoglykämien, eine überschießende Ketose, und Dehydratation durch Nahrungsverweigerung und Erbrechen. Besondere Vorsicht ist bei Säuglingen geboten, da hier die klinische Symptomatik oft nicht gut beurteilbar ist (siehe 6.3).

Bei asymptomatischer Hypoglykämie (Blutzucker <45 mg/dl) und nachweisbarer Ketose (>1,0 mmol/l 3OHB) kann zunächst zugewartet werden. Die Werte sollten engmaschig kontrolliert werden, Urinketone sind in dieser Situation nicht ausreichend informativ!

Cave! Insbesondere bei Hypoglykämie und fehlender Ketose: Abbruch des Therapieversuches, Ursachenklärung erforderlich!

Bei symptomatischer Hypoglykämie oder überschießender Ketose mit klinischen Symptomen (Erbrechen, Schläfrigkeit) erfolgt die Gabe eines Kohlenhydrates in einer Dosierung von 0,5 g/kg Körpergewicht. Bei oraler Gabe kann als Kohlenhydrat Stärke (z.B. Maltodextrin 19,

Stärke mit hohem Dextroseäquivalent) verwendet werden, alternativ sind auch Dextrose (Traubenzucker), Haushaltszucker, oder Fruchtzucker (Orangensaft) möglich. Auch eine parenterale Gabe als Glukoseinfusionslösung ist möglich, dies unterbricht jedoch die Ketose in der Regel rasch und nachhaltig. Eine Kontrolle von BGA, Blutzucker und Ketonen im Blut sollte nach spätestens 15 min erfolgen, ggf. ist eine erneute Kohlenhydratgabe notwendig.

Bei metabolischer Azidose ($BE > -10$) ist eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution zu erwägen. Bei Normoglykämie sollte eine kohlenhydratfreie Vollelektrolytlösung verwendet werden.

Bei metabolischer Azidose ($BE > -10$) und erniedrigtem Blutzucker ($< 45 \text{ mg/dl}$) sollte nach Unterbrechung der Hypoglykämie (s.o.) eine Vollelektrolytlösung mit niedrigem Zuckergehalt verwendet werden. Dies kann eine 1%-Glukose-Vollelektrolytlösung sein (z.B. E148+G1 PÄD) oder eine 0,5%-Glukose-Vollelektrolytlösung (nicht kommerziell erhältlich, Herstellung durch Zugabe von Glukose zu einer kohlenhydratfreien Vollelektrolytlösung unter Beachtung der Kompatibilität möglich).

5.8 Nebenwirkungen

Kurzfristige Nebenwirkungen sind bei KET selten und in der Regel gut behandelbar². Bei Einleitung können Hypoglykämien, Erbrechen, Durchfall und Nahrungsverweigerung auftreten. Das häufigste Problem in der ambulanten Nachsorge ist das Auftreten zerebraler Krampfanfälle u.a. bei Diätfehlern, die zu einem Verlust der Ketose führen, z.B. durch "versteckte" Zucker (Zahnpasta, Hustensaft etc). Schulung und diätetische Führung kann hier entscheidend vorbeugen. Im Rahmen von Infekten, Fieber und Erbrechen kann es durch Flüssigkeitsmangel zu einer verstärkten Azidose kommen, die dann frühzeitig durch vermehrte Flüssigkeitsgabe ausgeglichen werden sollte^{113, 170, 171}.

Mittelfristige Nebenwirkungen bei KET sind Obstipation, Nierensteine, und Hypercholesterinämie^{2, 172}. Akute Hypertriglyzeridämien sind durch Reduktion des ketogenen Verhältnisses meist gut reversibel¹⁷³. In Einzelfällen wurden kardiale Nebenwirkungen wie Kardiomyopathie oder Verlängerung des QT-Intervalls¹⁷⁴⁻¹⁷⁶, Veränderungen der Thrombozytenfunktion^{177, 178}, Optikus-Neuropathie¹⁷⁹ (zuletzt 1979), Störungen der neutrophilen Granulozytenfunktion^{180, 181} und Pankreatitis¹⁸² berichtet. Bei familiärer Häufung von Nierensteinen, Hämaturie oder erhöhter Urin-Calcium-Kreatinin-Ratio sollte eine Alkalisierung des Urins erfolgen und der Gebrauch von Carboanhydrasehemmer vermieden werden^{151, 183}.

Langzeitnebenwirkungen sind bisher noch unzureichend untersucht.

Wachstum/Wachstumsgeschwindigkeit kann unter KET bei langer und starker Ketose leicht beeinträchtigt sein¹⁸⁴⁻¹⁸⁹. Die Kontrolle des Calciumstoffwechsels wird empfohlen, eine Knochendichtemessung ist bei größeren Schulkindern erwägenswert, aber bisher auch in den internationalen Leitlinien noch keine Standardempfehlung, zumal in den meisten Zentren in D-A-CH die entsprechende diagnostische Ausstattung fehlt.

Ein potentielles kardiovaskuläres Risiko durch KET wird nach wie vor kontrovers diskutiert²⁸.

^{29, 190-192}, die wenigen bisherigen Daten sind widersprüchlich^{115, 153, 172, 193-195}. Die einzig bisher verfügbare Langzeitstudie über 10 Jahre bei 10 Patienten mit Glut1-Defekt auf KET konnte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko belegen³⁰.

5.9 Kognition unter KET:

KET können Schlaf, Vigilanz, physische Belastbarkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration und Verhalten positiv beeinflussen und gehen oft mit einer Verbesserung kognitiver Funktionen, nicht aber des kognitiven Niveaus einher^{155, 196, 197} - unabhängig von Anfallsreduktion oder antikonvulsiver Begleitmedikation. Dieser positive Effekt trägt maßgeblich zur Motivation und langfristiger Umsetzung der Diäten bei. Eine Erfassung neurokognitiver Funktionen (Fragebögen, neuropsychologische Testverfahren) sollte initial und im Verlauf erfolgen¹⁹⁸.

5.10 Abbruch / geplantes Beenden von KET

Sollten KET nach drei Monaten keinen Therapieerfolg zeigen, können sie zügig, d.h. über wenige Tage, beendet werden² (Ausnahme: West Syndrom, Intensivtherapie, siehe 6.2). Patienten, die über einen längeren Zeitraum eingestellt waren, sollten die Ketose langsam und schrittweise beenden. Zeigt sich bei pharmakoresistenten Epilepsien eine effektive Anfallskontrolle, können KET nach zwei Jahren langsam ausgeschlichen werden. Der antikonvulsive Effekt kann auch nach Absetzen anhalten¹⁹⁹, ohne dass es dafür Prädiktoren gibt. Bei BNS-Epilepsien kann vermutlich auch nach einem Jahr abgesetzt werden⁸⁶.

- Beenden einer kKD: wöchentliche Reduktion einer 4:1 Diät auf 3,5:1, 3:1, 2,5:1 usw... Nach Beendigung der Ketose zunächst auf leicht resorbierbare Kohlenhydrate verzichten um keine Anfälle zu provozieren.
- Beenden einer MAD: Kohlenhydratmenge ca. jeden 2. Tag um 5g steigern (1015g/Woche), bis zum Erreichen der altersentsprechenden Empfehlung. Gleichzeitig werden Protein- und Fettzufuhr angepasst¹⁴⁵.
- Beenden einer LGIT: schrittweise Einführung von Kohlenhydraten mit einem glykämischen Index >50²⁰⁰ bei gleichzeitiger Reduktion der Fettmenge bis zum Erreichen der altersentsprechenden Empfehlung.

Bei Glut1-Defekt und PDH-Mangel sind KET bei derzeitigem Fehlen anderer therapeutischer Optionen vermutlich lebenslang, mindestens aber bis zur Adoleszenz erforderlich^{6, 201}.

6. Besondere Situationen:

6.1 Notfälle und operative Eingriffe

Bei lebensbedrohlichen Situationen steht nicht der Erhalt der Ketose im Vordergrund, sondern die Stabilisierung des Patienten; ein Notfallausweis kann hier hilfreich sein. Im Rahmen von Operationen muss das betreuende Personal, insbesondere die Anästhesie, über die KET informiert sein. Bei Kurznarkosen werden kohlenhydratfreie Lösungen und Medikamente appliziert, Blutzucker, Blutketone und Blutgase engmaschig überwacht. Bei längeren Eingriffen/Nüchternheit kann zusätzlich die parenterale Kalorienzufuhr mit Eiweiß und Fett erfolgen^{11, 202, 203}.

6.2 KET auf Intensivstation und als i.v. Therapie

KET können bei intensivpflichtigen Kindern über ketogene Formulanahrung bzw. bei fehlender enteraler Ernährungsmöglichkeit auch parenteral durchgeführt werden¹¹. Die Indikation gilt bei

- a) Patienten auf KET, die ihre Ketose stabil halten sollen - Indikationen sind hier akute gastrointestinale Erkrankungen, perioperatives Management, Nahrungsverweigerung, und enteraler Kostaufbau;
- b) Patienten, die aus einer akuten Anfallssituation (refraktärer Status epilepticus, FIRES) zur Unterbrechung der Anfälle neu eingestellt werden^{204, 205}.

Auch bei niedrigem ketogenen Verhältnis unter parenteraler Anwendung können eine zufriedenstellende Anfallskontrolle und stabile Ketosewerte erreicht werden. Bei der Kombination aus parenteraler und enteraler KET kann die Fettzufuhr enteral erhöht werden, um damit eine höhere Ketose zu erreichen und Nebenwirkungen wie erhöhte Triglyzeride und Pankreasenzyme zu vermeiden²⁰⁴. Anhand der Empfehlungen der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPHAN) ist die Maximaldosis der täglichen, parenteralen Fettmenge altersabhängig und mit 3-4g/kg Körpergewicht angegeben²⁰⁶. Zu den europäischen Empfehlungen zu parenteralen KET auf Intensivstation und einer Beispielrechnung siehe Anhang.

6.3 KET bei Säuglingen

Entgegen den älteren Empfehlungen²⁰⁷ werden KET mit zunehmender Erfahrung und Verfügbarkeit ketogener Formula-Nahrung vermehrt auch für Säuglinge eingesetzt^{9, 84, 85, 208, 211}. Im Vergleich zu älteren Kindern mit KET zeigen Säuglinge vor Beikosteinführung eine höhere Akzeptanz²¹⁰ und eine niedrigere Abbruchrate⁷⁷, eine kürzere Behandlungsdauer (zwischen 10-13 Monaten)²¹², als auch besseres Ansprechen der KET²¹⁰. In 20 Studien bei Säuglingen unter 12 Monaten²⁰⁸, wie auch in einer aktuellen Metaanalyse zu Kindern <24 Monaten⁹ zeigten KET eine Anfallsreduktion >50% in 48% - 80% der Fälle und Anfallsfreiheit in 14-54%. Im Säuglingsalter ist es besonders wichtig, die KET anhand der spezifischen Ätiologie und des vorliegenden Epilepsiesyndroms einzustellen². Die einzige randomisierte kontrollierte Studie bei Säuglingen, die KET mit einer Therapie der ersten Wahl bei Epilepsie (West Syndrom) verglichen hat, zeigte eine vergleichbare Effektivität der KET wie ACTH im Langzeitverlauf⁸⁴. Auch spezifische Nebenwirkungen im Säuglingsalter

unter KET sind bisher wenig untersucht - meist waren diese vorübergehend und die KET konnte ohne Unterbrechung fortgeführt werden^{207, 213}. Hohe Azidose und Ketose ließen sich durch Modifikation des ketogenen Verhältnisses ausgleichen²¹⁰. Bei Kleinkindern zeigte sich gehäuftes Erbrechen, Lethargie und Hypoglykämie als häufige Nebenwirkung, je jünger die Kinder waren²¹⁴. In den aktuellen Empfehlungen für KET bei Säuglingen¹⁰ wird ein maximales ketogenes Verhältnis von 3:1 bei Säuglingen empfohlen^{10, 210} (siehe auch 5.1.1). Der altersentsprechende Bedarf an Mineralstoffen, Vitaminen und Spurenelementen muss ebenfalls berücksichtigt werden^{2, 10}, diese sind jedoch in Formulanahrung bereits ausreichend vorhanden. Von einer Flüssigkeitsrestriktion und Fasten bei Säuglingen ist unbedingt abzuraten².

6.4 Schwangerschaft und Stillen:

Zu KET und Schwangerschaft gibt es mit Ausnahme einzelner Kasuistiken²¹⁵ keine ausreichenden Daten – aus diesem Grund, sowie aufgrund der seltenen auftretenden Schwangerschaftsketoazidose²¹⁶ werden KET bei Schwangeren derzeit nicht empfohlen. Eine Ausnahme stellt evtl. eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit Glut1DS dar – hier ist die KET für die Mutter einzig effektive Therapie und der Effekt der intrauterinen Ketose für das Kind, sollte es ebenfalls einen Glut1DS haben, möglicherweise sogar protektiv [Referenz in press, folgt] – in diesen Fällen sollten immer Experten konsultiert werden.

Säuglinge wurden früher vor dem Beginn der KET üblicherweise abgestillt²¹⁷. Drei Fallserien und eine vergleichende Studie dokumentieren die erfolgreiche Kombination von Muttermilch und KET bei 34 Säuglingen^{208, 218-220}. In allen vier Studien wurde abgepumpte Muttermilch verwendet, in zwei Studien zusätzlich zur ketogenen Flaschennahrung auch gestillt^{208, 218}. Insgesamt konnten so täglich ca. 90 ml Muttermilch entsprechend 9% der Tagesmenge verwendet werden. Im Gegensatz zu einer ketogenen Flaschennahrung traten keine Infekte auf und die Anfallskontrolle war vergleichbar (53% mit Muttermilch vs. 36% ohne Muttermilch).

6.6 Transition:

Unter Transition versteht man in der Medizin den geplanten Übergang von Kindern oder jungen Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen von einer kinderzentrierten hin zu einer erwachsenenorientierten Gesundheitsversorgung²²¹. Weniger als die Hälfte der Patienten sind auf den Übergang in die Weiterbetreuung durch Fachärzte für Erwachsene vorbereitet²²². Bei gutem Ansprechen und spezifischen Indikationen (Glut1-Defekt, PDH-Mangel) können KET über das Kinder- und Jugendalter hinaus fortgesetzt werden^{32, 223, 224}. Dies setzt eine frühzeitige Vorbereitung des Patienten und nachfolgenden Behandlers voraus. Es gilt vor allem, das Verständnis für KET, die Umsetzung im Alltag und Selbständigkeit entwicklungsangepasst und unter Einbezug des Umfeldes (Familie, Schule) zu stärken. Transition und die anstehenden Veränderungen sollten frühzeitig, d.h. bereits im Alter von 12 Jahren thematisiert und dann vertieft werden. Vor Übertritt ins Erwachsenenalter sollte die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung mit KET überprüft werden. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen erhöht eine Umstellung auf MAD oft Motivation und Mitarbeit²²⁴. Spezifische Kliniken und

Einrichtungen, wie auch Materialien zur Durchführung KET im Erwachsenenalter und Fachinformationen für den weiterbehandelnden Facharzt/ärztin können etablierte Transitionsprogramme sinnvoll ergänzen²²⁵. Es betrifft vor allem Jugendliche mit pharmakoresistenter Epilepsie und gutem Ansprechen auf KET, die diese fortführen möchten,

sowie Patienten mit Glut1-Defekt/PDH-Defekt, die aufgrund des metabolischen Defektes vermutlich lebenslang von KET profitieren^{6, 226}.

6.7 KET im Erwachsenenalter

KET bei Erwachsenen werden zunehmend eingesetzt, sind jedoch aufgrund mangelnder Datenlage noch nicht ausreichend etabliert. Dennoch gibt es zunehmende Berichte und aktuell erste internationale Empfehlungen zu KET bei Erwachsenen⁶². Empfehlungen im Kindesalter gelten generell auch bei Erwachsenen, jedoch gibt es folgende wichtige Unterschiede:

6.7.1 Indikationen: generell werden Indikationen des Kindesalters wie pharmakorefraktäre Epilepsien, Epilepsiesyndrome und neurometabolische Indikationen für KET auch bei Erwachsenen übernommen⁶². Bei fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter hat die epilepsiechirurgische Abklärung vor KET einen höheren Stellenwert²²⁷. Bei superrefraktärem Status epilepticus im Erwachsenenalter können KET erfolgreich sein^{13, 20}. Neue potentielle, aber bisher experimentelle Indikationen bei Erwachsenen sind Migräne, Hirntumoren/metastasen, Adipositas, Demenz und neurodegenerative Erkrankungen wie M. Alzheimer oder M. Parkinson, Multiple Sklerose, sowie der Typ-2-Diabetes (Übersichten siehe^{62, 228, 229}).

6.7.2 Kontraindikationen: Als absolute Kontraindikationen neben denen des Kindesalters² gelten hier die akute Pankreatitis, Leberversagen, Typ1-Diabetes und Schwangerschaft. Relative Kontraindikationen sind Komorbiditäten wie Nierensteine, Nieren-/Leberschäden, Zustand nach Cholecystektomie oder Pankreatitis, Störungen des Lipidstoffwechsels, koronare/cerebrovaskuläre Erkrankungen, Osteopenie/Osteoporose und Typ1-Diabetes ohne adäquate endokrinologische Begleitung, schwerer gastro-ösophagealer Reflux, fehlende sozio-ökologische Unterstützung, Anorexie und erschwerte Nahrungsaufnahme/Mitarbeit bei der KET ohne die Option einer perkutanen Gastrostomie⁶².

6.7.3 Durchführung: KET bei Erwachsenen werden meist individueller und weniger streng gehandhabt. Die Einleitung erfolgt in der Regel ambulant. Insbesondere bei der kKD sind Erwachsene sehr oft nicht in der Lage, diese über längere Zeit durchzuhalten (Ausnahme: sondenernährte Erwachsene). Bei Erwachsenen wird daher vor allem die MAD und vereinzelt die LGIT eingesetzt^{29, 168, 227, 230-232}. Supplemente sind nicht als Standard, sondern nur zwingend bei Mangelzuständen empfohlen, die Ketose-Kontrolle erfolgt meist durch gelegentliche Messung im Urin, die Nachsorge zunehmend über soziale Medien (Email, Internet)^{233, 234}. Umfangreiche Rezeptsammlungen und Fertigprodukte, zum Teil auch aus dem Umfeld der Low-Carb Lifestyle-Diäten, müssen auf ihre Eignung für KET geprüft werden, erleichtern aber die Durchführung im Erwachsenenalter. Erschwerend wirkt sich aus, dass Infrastruktur, Transitionskonzepte, Finanzierung in Kliniken und Praxen Nachsorgeangebote über soziale Medien („Apps“), sowie häufig diätetische und ärztliche Kompetenz vor Ort^{32, 171, 221, 222, 233, 235} fehlen.

6.7.4 Nebenwirkungen: Die „leichteren“ KET wie MAD oder LGIT sind auch im Erwachsenenalter gut verträglich, schwere Nebenwirkungen mit ärztlicher Intervention selten⁶². Häufigen Nebenwirkungen wie Obstipation oder Nierensteine kann durch Flüssigkeit und Anpassung des Diätplanes oft wirksam begegnet werden. Langzeiteffekte von KET bei Erwachsenen sind – ähnlich wie die Datenlage bei Kindern nicht ausreichend untersucht.

6.7.5 Therapieerfolg: Eine Metaanalyse an 338 adulten Patienten mit pharmakorefraktären Epilepsien und KET zeigte in 13% Anfallsfreiheit und in 53% eine Anfallsreduktion von >50%²³⁶. Nebenwirkungen waren akzeptabel und vergleichbar zu pädiatrischen Patienten (am häufigsten Gewichtsverlust und Erhöhung von LDL und Gesamtcholesterin). Zwei weitere randomisierten Kohorten erwachsener Patienten zeigten eine bessere Effektivität der MAD bei fokalen und generalisierten Epilepsien (35,5%) als bei fokalen Epilepsien alleine, jedoch ohne signifikante Unterschiede^{227, 232}. Eine aktuelle Cochrane-Übersicht⁴ mit Auswertung von 13 Studien und 932 Kindern und Erwachsenen auf KET dokumentierte keine vollständige Anfallsfreiheit, die Anfallsreduktion bei Erwachsenen war nach einem Monat höher als nach 3 Monaten der KET (hier in nur 10% Anfallsreduktion >50%). Dennoch ist die Abbruchrate bei Erwachsenen auf KET bis zu fünfmal höher als bei konventionellen Therapien, aber nicht signifikant höher als bei Kindern⁴.

6.8 KET: Potentielle weitere Anwendungen

Sogenannte Low-Carb-Diäten werden zunehmend als life-style-Diäten eingesetzt, meist zur Gewichtsreduktion, im Bodybuilding und als „Gesundheitsdiäten“ (Atkins-Diät, Paläodiät etc.) – diese sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Ein Nutzen für KET wird in den verschiedensten außermedizinischen Bereichen diskutiert, Forschungsansätze beschäftigen sich u.a. mit der Interaktion von KET mit dem Mikrobiom, epigenetischen und antiinflammatorischen Effekten von KET, sowie dem Einsatz von KET im Leistungs- und Ausdauersport, Raumfahrt und Militär (zur Übersicht siehe⁴²).

Zusatzinformation

7.1. Websites (Auswahl)

- <http://www.stanford.edu/group/ketodiet/>
- https://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/epilepsy/diet-therapy.html
- <http://www.charlifoundation.com>
- <http://www.matthewsfriends.com>
- <http://www.g1dfoundation.org>
- www.glut1.de
- www.epilepsie-kind.de
- www.epilepsie-elternverband.de

7.2 Anhang:

Tabelle 9: Empfehlungen für die Neueinleitung einer parenteralen KET auf Intensivstation (nach²⁰⁵).

1. Indikationen und Kontraindikationen bei enteraler und parenteraler KET sind vergleichbar.
2. Parenterale KET soll verabreicht werden, wenn enterale Ernährung nicht möglich ist und von einer Nüchternphase von >48h ausgegangen werden muss.
3. Kontraindikation bei KET-Einleitung ausschließen.
4. Enge Indikationsstellung (CAVE bei Frühgeborenen, Kindern mit Gedeihstörung)
5. JEDE Medikation/ Anwendung (Zahnpaste) soll auf versteckte Kohlenhydrate untersucht und bei Bedarf eingerechnet oder ausgetauscht werden
6. Optional kann bei einer NEU-Einleitung bis 12h gefastet werden, um schneller in die Ketose zu kommen. (CAVE: Hypoglykämie/ Azidose/ zu hohe Ketose)
7. Baseline- Ernährungsstatus: altersentsprechende Maße für Gewicht/ Länge/Alter sollen berücksichtigt werden.
8. Bemessen der täglichen altersentsprechenden Flüssigkeitsmenge unter Einbezug des klinischen Zustandes (Allgemeinzustand, Gewicht, Ausfuhr, Serumelektrolyte, Säure-Basenstatus, Hämatokrit, spezifisches Gewicht des Harns, Harnelektrolyte).
9. Langsamer Start mit 50% der Zielkalorien (höchstens 3-4 Tage), mindestens Erreichen von 70-80% des Energiebedarfs. Hyperalimentation vermeiden.
10. Kohlenhydrate: GLUCOSE und DEXTROSE können in den ersten 3-4 Tagen vermieden/eingeschränkt werden. Kohlenhydrate sind im Abbau von GLYCEROL (in der Fettemulsion) enthalten. Danach soll die niedrigste Menge an Kohlenhydraten (z.B. Glucose 5%) verabreicht werden, maximale Menge wie bei einer enteral berechneten KET. Elektrolyte sollen je nach Bedarf und Laborbefund (Natriumchlorid) verabreicht werden.
11. Protein: altersentsprechend, Ziel: 1.5g/ kg /die, nur kurzfristige Reduktion erlaubt (0.5-0.8 g/ kg/ die), CAVE erhöhter Bedarf bei akuter Erkrankung
12. Fett: Mit 50% der Zieldosis starten oder 1-2 g/ kg/ die, alle 1-2 Tage auf maximal 4 g/ kg/ die erhöhen. Carnitin-Gabe erwägen (50 mg/kg bis max. 1000 mg). Glycerol einrechnen.
13. Ratio: Beginn mit 1: 1, alle 1-2 Tage nach Möglichkeit steigern.
14. Vitamine und Spurenelemente: altersentsprechend und gewichtsangepasst.
15. KEINE Verzögerung (Start nach 7 Tagen) wenn Ketose notwendig ist (bestehende KET oder Neueinleitung bei Anfällen, RSE, FIRES)
16. Auch niedrige Ketose akzeptieren bei zufriedenstellender Anfallskontrolle.
17. ESPGHAN/ ESPEN Guidelines verwenden.

18. Häufige Nebenwirkungen: erhöhte Lipide (bis 400 mg/ dL), niedrige Ketose (> 1.5 mmol/l), Hypoglykämie (<2.5 mmol/L oder < 45 mg/ dL; seltener: hohe Ketose (> 6.5 mmol/l), Hyperbilirubinämie (> 401 mol/L), erhöhte Leberwerte, und erhöhte Pankreasenzymwerte
19. Engmaschiges Monitoring
20. CAVE bei gleichzeitiger Propofolgabe
21. Baseline-Monitoring- und Follow-up und je nach individueller Situation häufiger
22. Klinische Effektivität und Effektivität auf das EEG überprüfen (v.a. FIRES, RSE)
23. Transition zur enteralen Ernährung individuell und sobald als möglich

Tabelle 10: Beispielrechnung für eine iv.-KET über 24 h bei einem 8 Wochen alten Säugling im Rahmen einer PEG-Implantation. Der vollständige Energiebedarf bei Einhaltung der Empfehlungen für Proteine/ Fette und entsprechendes hohes Verhältnis mit wenig Kohlenhydraten ist schwer zu erreichen. Trotz Operation und niedrigem ketogenenVerhältnis (0.61:1) wurde eine stabile Ketose erreicht²⁰⁴.

Gewicht (kg)	3.97	Länge (cm)	51	KOF (m2):	0.23
Flüssigkeit / kg (ml):		100		Flüssigkeit / die(ml):	397
Glucose 5%	5 %	237	ml (11.85 g KH)		
Primene ®* 10% (g/kg/d)	2 g	78	ml (7.8 g Protein)		
SMOF Lipid®** 20% (g/kg/d)	3 g	58	ml (11.6 g Fett)		
Natrium (mmol/kg/d)	2	8	ml		
Kalium (mmol/kg/d)	1	4	ml	Kalorien:	
Ca-Gluconat (mmol/kg/d)	1	2	ml	Glucose:	49
Glucose-1-phosphat (mmol/kg/d)	1	2	ml (0.36 g KH)	Primene®*:	31
Mg-gluconat (mmol/kg/d)	1	2	ml	SMOF®**:	104
Soluvit®(1ml/kg/d)		4	ml	Total:	184
Vitalipid ® (3ml/kg/d)		3	ml (0.45 g Fett)	Kalorien/kg:	45
Peditrace ® (1ml/kg/d)		4	ml		
			Verhältnis 0.61 : 1		
Total:			Infusionsrate:		
24h PN Hauptinfusion:	336	kontinuierlich		14 ml/h	
24h Fette und Vitamine und Spurenelemente:	65	kontinuierlich		2.7 ml/h	

Stunden:	24
----------	----

*Primene® (Lösung zur intravenösen Infusion aus 20 verschiedenen Aminosäuren)

**SMOFlipid® 200 mg/ml Emulsion zur Infusion (Wirkstoffe: Sojaöl, mittelkettige Triglyceride, Olivenöl, Fischöl)