



Bacheloroppgave

Diettbehandling av farmakoresistent epilepsi hos barn

av

336287 og 336413

25. April - kl. 09:00

VF203 - Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord: 9650

April, 2019

Institutt for helsevitenskap - Høyskolen Kristiania

“Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for Helsevitenskap - Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

Forord

Denne oppgaven er skrevet som en avsluttende del av Bachelorgrad i ernæring ved Høyskolen Kristiania. Det har vært en lærerik og utfordrende prosess der vi sitter igjen med en god forståelse om valgt fordypningsemne. Et godt samarbeid har vært helt essensielt for å nå frister og mål.

Vi vil først og fremst takke vår veileder Martin Frank Strand for eksemplarisk veiledning, tilbakemeldinger og tilgjengelighet gjennom denne prosessen. Vi ønsker også å takke medstudent Eirik J. Bromstad, masterstudent Christoffer R. Gundersen og klinisk ernæringsfysiolog Kristine K. Johannessen for hjelp til gjennomlesning og støtte.

22.04.2019, Høyskolen Kristiania

Sammendrag

Bakgrunn:

Bacheloroppgaven har undersøkt om ketogen diett kan ha en positiv effekt hos barn med farmakoresistent epilepsi. Ketogen diett har blitt brukt som behandling for pasienter med epilepsi tidlig på 1900-tallet og er et aktuelt tema innenfor ernæring. For å undersøke effekten av ketogen diett på pasienter med farmakoresistent epilepsi har oppgaven inkludert eksisterende forskningsartikler.

Problemstilling:

«Har ketogen diett hos barn med farmakoresistent epilepsi positiv effekt?»

Metode:

Designet som er benyttet for å besvare problemstillingen er litteraturstudie. Det ble innhentet vitenskapelige forskningsartikler ved søk i databasen MEDLINE og PubMed. Totalt resulterte litteratursøket i ni enkeltstudier, en metaanalyse og en systematisk oversiktsartikkel.

Resultater:

Oppgaven tar for seg elleve forskningsartikler. Alle studiene indikerer forbedret anfallskontroll på $\geq 50\%$ reduksjon eller anfallsfrihet, og noen studier oppnår både $\geq 50\%$ reduksjon og anfallsfrihet.

Konklusjon:

Studiene som er inkludert i oppgaven indikerer at ketogen diett kan være et behandlingsalternativ hos pasienter med farmakoresistent epilepsi. Anfallsfrekvensen har vist å minske etter å ha implementert ketogen diett. Mekanismen bak den anfallsreducerende effekten av ketogen diett er uklar og mer forskning er nødvendig.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
FORKORTELSER	5
BEGREPSAVKLARING	5
1. INNLEDNING	8
1.1 BAKGRUNN.....	8
1.2 EPILEPSI.....	8
1.3 FARMAKORESISTENT EPILEPSI.....	9
1.3.1 Konsekvenser.....	9
1.3.2 Mekanismer.....	9
1.3.3 Behandling.....	10
1.4 KETOGEN DIETT.....	11
1.4.1 Indikasjoner om dietten.....	13
1.5 PROBLEMSTILLING.....	14
2. METODE OG DATAINNSAMLING	14
2.1 VALG AV METODE.....	14
2.2 LITTERATURSØK.....	14
2.3 INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER.....	15
2.4 FREMGANGSMÅTE.....	16
2.5 INKLUDERTE STUDIER.....	16
2.6 ETIKK.....	18
2.7 KOSTNADER.....	18
3. RESULTATER	18
3.1 ORIGINALSTUDIER.....	18
3.1.1 Studie 1.....	18
3.1.2 Studie 2.....	19
3.1.3 Studie 3.....	20
3.1.4 Studie 4.....	21
3.1.5 Studie 5.....	21
3.1.6 Studie 6.....	22
3.1.7 Studie 7.....	23
3.1.8 Studie 8.....	24
3.1.9 Studie 9.....	25
3.2 SYSTEMATISK OVERSIKTSARTIKKEL/METAANALYSE.....	27
3.2.1 Studie 10.....	27
3.2.2 Studie 11.....	28
4. DISKUSJON	28
4.1 VIKTIGE FUNN.....	28
4.2 INDIKASJONER AV VIKTIGE FUNN.....	29
4.3 STYRKER OG SVAKHETER.....	31
4.3.1 Styrker.....	31
4.3.2 Svakheter.....	33
4.4 MULIGE ÅRSAKSMEKANISMER.....	34
4.5 KONSEKVENSER AV FUNNENE.....	36
5. KONKLUSJON	37
6. REFERANSELISTE	38

Forkortelser

Tabell 1. Viser til forkortelser.

AED	Antiepileptika
SSE	Spesialsykehuset for epilepsi
LCT	Long-chain triglyceride diet
MCT	Medium chain triglycerides
WHO	World health organization
NSD	Norsk senter for forskningsdata
RCT	Randomisert kontrollert studie
E%	Energiprosent
CI	Konfidensintervall

Begrepsavklaring

Tabell 2. Viser til begrepsavklaring.

Ketogen diett	Ketogen diett inneholder mye fett, adekvate mengder proteiner, og et svært begrenset inntak av karbohydrater (1).
Farmakoresistent epilepsi	Det finnes ingen internasjonale enigheter om begrepet farmakoresistent (2). I denne oppgaven brukes begrepet farmakoresistent dersom pasienten er resistent mot antiepileptiske legemidler.
Antiepileptika	Antiepileptika er legemidler som brukes for å begrense og forebygge epileptiske anfall (3). Det finnes flere varianter av antiepileptiske legemidler.
E%	Hvor stor andel av kostens totale energimengde som kommer fra karbohydrater, proteiner og fett (4).
P-verdi	P-verdi bedømmer sannsynligheten for at funnen eller resultatene i en vitenskapelig forskningsstudie er statistisk signifikant (5). Er p-verdien $\leq 0,05$ regnes resultatene som

	signifikant, men er den $\geq 0,05$ antyder resultatene å ikke være statistisk signifikant.
Statistisk signifikant	Statistisk signifikant defineres innen statistisk at resultatene ikke skyldes tilfeldighet (5).
Konfidensintervall (CI)	I statistikken er konfidensintervall et mål på hvor nøyaktig estimatene er (6). Et lite konfidensintervall forteller at estimatene er sikre, og et stort konfidensintervall forteller at estimatene er usikre.
Epileptisk encefalopati	Epileptisk encefalopati betegnes når den epileptiske aktiviteten fører til større kognitive skader og atferdsproblemer (7).
Lokaliseringsrelatert epilepsi	De lokalisasjonsrelaterte epilepsiene omfatter alle epilepsier med en kjent lokalisert årsak (8). Tilstandene er symptomatiske, og er de vanligste.
Absenser	Absenser er kortvarige anfall med varierende grad av bevissthetstap (9). Man stopper opp med det man holder på med, og hos enkelte kan mindre motoriske symptomer som rykninger i øyelokk eller ansiktsmuskulatur forekomme.
Myokloniske anfall	Myokloniske anfall er kortvarige rykninger oftest i overkroppen (9). Anfallet er for kort for bevissthetstap.
Atoniske anfall	Atoniske anfall er anfall som fører til et kortvarig tap av muskelkraft i hele eller deler av kroppen (9). Atoniske anfall forekommer brått og fører til fall og skader i hode og ansikt.
Generaliserte tonisk-klonisk anfall (GTK)	GTK er krampeanfall som flest forbinder med epilepsi (9). Består av to faser, tonisk og klonisk. I den første fasen tonisk, mister vedkommende bevisstheten. I den andre fasen klonisk, oppstår selve krampefasen.
Fokale anfall	Fokale anfall er anfall som starter i den ene hjernehalvdelen (9). Hvilken del av hjernen som rammes avhenger av hvordan anfallet ser ut. Dersom anfallet oppstår i nærrområdet for språkfunksjoner vil språkvansker

	forekomme under anfallet. Anfall som oppstår i områder som styrer kroppens motorikk, så vil ufrivillige bevegelser oppstå.
Infantile spasmer	Infantile spasmer er en alvorlig epilepsiform som forekommer i spedbarnsalder (10).
Ketonlegemer	Ketonlegemer brukes som energisubstrat når glukose ikke tilgjengelig (11). Ketonlegemer inkluderer betahydroksybutyrat, acetoacetat og aceton.
Ketose	Ketose er tilstand hvor produksjonen av ketonlegemer øker når det er redusert karbohydrater i kostholdet og kroppen går over til å forbrenne fett som hovedkilde (12).

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

På verdensbasis har omtrent 70 millioner mennesker epilepsi (13). En vanlig misforståelse er at epilepsi er en sjelden tilstand. Epilepsi er særlig utbredt i utviklingsland som Afrika, sør for Sahara. Dette er grunnet hyppig forekomst av infeksjoner som rammer hjernen og dårligere tilgang på medisinsk behandling. Denne tilstanden gir store anfall med kraftige kramper hos visse, mens andre opplever mindre symptomer. Pasienter med epilepsi blir behandlet på forskjellige måter avhengig av hva som passer best for hver enkelt en. Vanligste behandlingsmetode er medisiner, for noen kan kirurgi være løsningen, andre kan ha nytte av å få operert inn hjelpeapparat og en annen behandlingsmetode er en bestemt diett, såkalt ketogen diett.

En ketogen diett er en fettrik diett som oftest blir brukt hos barn og omfatter de som ikke responderer på medisiner, kalt farmakoresistent epilepsi (13). I de fleste tilfeller ved et normalt/variert kosthold bruker hjernen glukose som brennstoff, men ved en ketogen diett bruker den noe som heter ketonlegemer. Ketogen diett realiseres gjennom å øke konsentrasjonen av fett i dietten på bekostning av karbohydrater. De fleste kliniske studier som er utført omfatter barn med farmakoresistent epilepsi som blir testet med ketogen diett (14). Ketogen diett er også forsøkt på voksne pasienter. Denne oppgaven tar for seg barn i alderen 0-18 år.

1.2 Epilepsi

Epilepsi en av de vanligste lidelsene i nervesystemet (15). Epilepsi defineres ikke som en sykdom, men en samlebetegnelse på en rekke kroniske tilstander med varierende grad av årsak og prognose. Hovedsymptomet ved epilepsi er epileptiske anfall, og symptomene klassifiseres basert på anfallene. Det er flere årsaker til epilepsi, og et fellestrekk er at alle sykdommer, misdannelser og skader gir økt risiko for utvikling av epilepsi. Det finnes flere typer epileptiske anfall, og deles vanligvis inn i tre hovedgrupper: fokale-, generaliserte- og ukjente anfall (9). Anfallshyppigheten hos pasienter med epilepsi varierer fra pasient til pasient. Generaliserte epileptiske anfall er anfall som rammer begge hjernehalvdelen. Fokale anfall også tidligere kalt partielle anfall, påvirker bare den ene hjernehalvdelen (9, 15). I noen tilfeller har man ikke nok informasjon til å klassifisere anfallene som enten fokale- eller generaliserte anfall (9). Ettersom det ikke er nok grunnlag til å definere anfallstypen kalles

dette ukjente anfall. Den vanligste behandlingen som brukes for å redusere og forebygge epileptiske anfall kalles antiepileptika (AED). De fleste med epilepsi vil kunne oppnå god eller fullstendig anfallskontroll ved bruk av AED legemidler (15). Medikamentet skal i utgangspunktet virke slik at man blir fullstendig anfallsfri. Dersom pasienten har forsøkt flere medikamentelle behandlinger og som fortsatt har hyppige anfall, kalles det farmakoresistent epilepsi.

1.3 Farmakoresistent epilepsi

I faglitteraturen benyttes det flere synonymer for å beskrive begrepet farmakoresistent epilepsi (2). Farmakoresistent epilepsi deles inn i flere ulike typer epilepsier: Intractabel epilepsi, refraktær epilepsi, terapieresistent epilepsi, vanskelig kontrollerbar epilepsi, medikamentresistent epilepsi. Det er flere epilepsiformer hvor majoriteten er farmakosensitive og andre er mer resistente mot AED legemidler. Det er usikkert hvor mange medikamenter og type medikamenter som skal være utprøvd før pasienten kan defineres som farmakoresistent. Mange vil bruke begrepet farmakoresistent epilepsi dersom det ikke oppnås anfallskontroll etter å ha prøvd tre relevante AED alene eller i kombinasjon. Det er også omdiskutert om anfallenes alvorlighetsgrad og/eller hyppighet skal kunne inngå i begrepet farmakoresistent epilepsi. Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i Sandvika definerer pasienter å være farmakoresistent etter å ha forsøkt tre monoterapiperioder og en kombinasjonsterapi hver periode i tre måneder, og ikke oppnådd anfallskontroll.

1.3.1 Konsekvenser

Pasienter med dårlig anfallskontroll har betydelig høyere risiko for nevroskader, blant annet kognitivt svik (2). Mange lider av psykisk sykdom, angst, depresjon, traumer og psykososiale problemer. Pasientene har også tendens til å isolere seg og bivirkninger ved bruk av medikamenter er relativt vanlig. Hos pasientgruppen forekommer plutselig og uventet død, to til ni av tusen pasienter (2.5-9/1000).

1.3.2 Mekanismer

Grunnleggende mekanismer som ligger bak farmakoresistent epilepsi er ikke klarlagt, og det finnes dermed ingen god forklaring på dette (2). Det finnes to hovedhypoteser: transporthypotesen og målhypotesen. Hovedteorien i transporthypotesen er at i det epileptiske fokus er det forhøyet ekspresjon av proteiner som frakter medisiner, hvor P-glykoprotein blir kodet av ABCB1-genet, enten på grunn av forandringer i det epileptogene fokus, eller grunnet

en genetisk endring av ABCB1-genet. Grunnet økt ekspresjon av proteiner gir dette økt transportaktivitet av medikamentene ut av det epileptiske fokus. Man har observert reduserte konsentrasjoner av okskarbazepin og fenytoin i det epileptiske fokus som en følge av oppregulering av P-glykoprotein. Målhypotesen baserer seg primært på at det epileptiske cellenettverket er mindre sensitiv for AED, grunnet genetiske eller ervervede årsaker som har fremmet endringer i reseptorer eller ionekanaler. Det har blitt påvist endringer i spenningsavhengige natrium- og kaliumkanaler, og subenhets sammensetningen i GABA-A-reseptoren, som igjen har vist reducerende effekt av ulike AED. Det er usikkert om dette er endringer som er tilstede ved epilepsidebut eller om de utvikler seg etterhvert.

Både transporthypotesen og målhypotesen blir kritisert, og begge hypotesene har tydelige svakheter (2). I transporthypotesen forventes det at transportproteinene sender ut alle AED fra fokuset, ettersom følgende pasienter er medikamentresistente. Det er ikke nok grunnlag for at alle AED er substrat for P-glykoprotein. Humant P-glykoprotein frakter muligens ikke AED i samme grad som P-glykoprotein gjør i dyremodellene som er studert. Dessuten er det heller ikke funnet den antatte koblingen mellom medikamentresistent og polymorfismer i ABCB1-genet. Målhypotesen svekkes ettersom pasientene allerede er resistente mot epilepsimedikamenter ved behandlingsstart. Farmakoresistent epilepsi er et sammensatt problem, og dermed vil en enkel teori ikke være tilstrekkelig til å forklare fenomenet. Mekanismen bak tilstanden farmakoresistent epilepsi er derav ikke kartlagt.

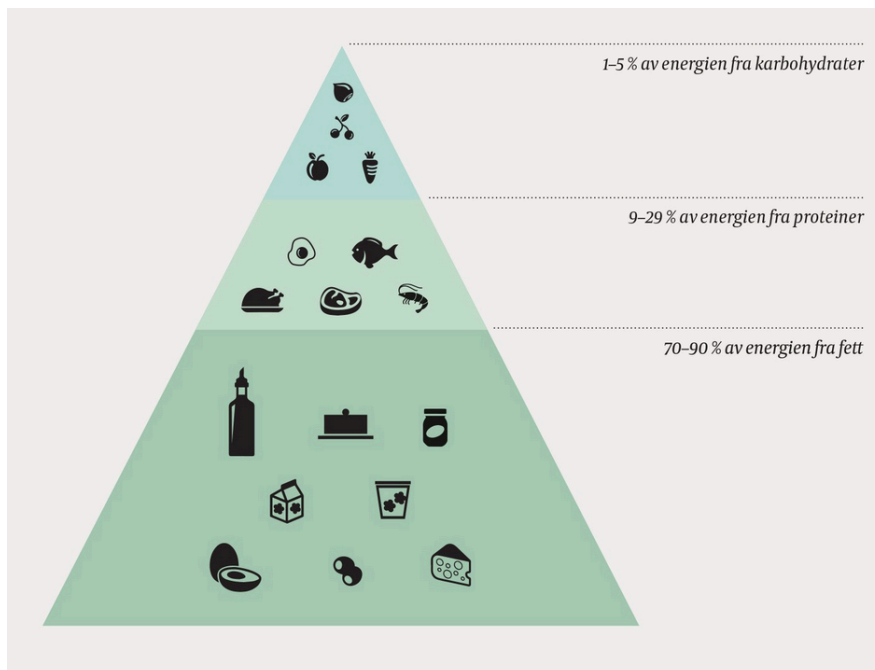
1.3.3 Behandling

Farmakoresistent epilepsi utgjør en heterogen pasientgruppe (2). For å få bedre innsikt av den grunnleggende mekanismen bak resistensen vil det være nødvendig med en tverrfaglig diagnostisk og terapeutisk gjennomgang. Dersom pasienter ikke oppnår anfallskontroll etter 2-3 adekvate medikamentelle behandlingsforsøk, bør de henvises til SEE- spesialsykehuset for epilepsi (16). Dette vil være svært grunnleggende for å kunne stille riktig epilepsidiagnose, og ikke minst subklassifisere epilepsiformen riktig. For å kunne forstå utviklingen av farmakoresistent epilepsi bør det legges mye arbeid i å forstå den biologiske utviklingen (2). Det finnes flere ulike behandlingsalternativer for pasienter med farmakoresistente epileptiske anfall: genterapi, ketogen diett, P-glykoproteinhekkere og forenklet polyfarmasøytisk.

1.4 Ketogen diett

Ketogen diett omfatter flere dietter der de har til felles at de har et høyt innhold av fett, tilsvarende mengder protein og svært lite karbohydrater (1). Dietten består av fettrike matvarer som planteoljer, majones, nøtter, avokado, frø, oliven og helfete meieriprodukter utgjør en stor del av kostholdet (17). Dietten består av moderate mengder proteiner som rent kjøtt, fisk, egg og ost. Karbohydratene kommer fra kilder som frukt, grønnsaker, bær, meieriprodukter og nøtter. Karbohydratrike matvarer som brød, ris, pasta og potet ekskluderes fra kosten.

For den generelle befolkningen skal de energivende næringsstoffene (fett, karbohydrater og proteiner) bidra til kostens totale energiinnhold (4). Helsedirektoratets anbefalinger for makronæringsstoffordeling er at karbohydrater bør bidra med 45-60 E%, fett med 25-40 E% og protein med 10-20 E%. En ketogen diett benytter fett som hovedkilde, noe energi kommer fra protein og en liten andel kommer fra karbohydrater (17). Begrepet ketogen ratio benyttes for å indikere forholdet mellom gram fett, gram protein og gram karbohydrat. Figur 1 illustrerer forholdet mellom næringsstoffene i ketogen diett.



Figur 1. Illustrer den ketogene kostpyramiden av matvarer som benyttes ved ketogen diett. Fettrike matvarer utgjør hoveddelen av energien. Mengden protein er moderat og karbohydrat utgjør en svært liten del av energiinntaket (17).

Omlag $\frac{1}{3}$ av barn som har epilepsi kan ikke oppnå anfallskontroll med medisiner (1). Det har vært kjent helt fra Hippokrates' s tid at faste kan være lønnsomt ved epilepsi (17). Russel Wilder var en lege ved Mayo-klinikken i USA som i 1921 forslo at den anfallsreducerende effekten av faste var grunnet ketose. Deretter utarbeidet han en ketogen diett som etterlignet kroppens metabolisme ved faste. Interessen for dietten minsket etter at fenytoin, et legemiddel med krampestillende effekt som brukes mot epileptiske anfall, kom på markedet og ble lansert i 1938 (17, 18). Dietten har de siste nåværende 20 årene fått gjenfødelse og brukes verden over for epilepsibehandling og vektnedgang.

Det finnes ulike typer ketogen diett, og mengden av de ulike matvaregruppene varierer mellom diettene (17). Varianter av ketogen diett er *klassisk ketogen diett*, *MCT-diett*, *modifisert ketogen (Atkins') diett* og *lavglykemisk indeksdiett*. Klassisk ketogen diett har et ratioforhold mellom 2:1-4:1 (fett: karbohydrater og proteiner). 90% av energien kommer fra fett. For å gi den samme mengden energi, fett, proteiner og karbohydrater i hvert måltid er måltidene nøye beregnet og sammensatt. Ingrediensene i klassisk ketogen diett veies til 0.1 gram. Like mange måltider inntas hver dag og til samme tidspunkt. MCT-diett tilsvares omtrent som klassisk ketogen diett, men 30-60% av fettene byttes ut med MCT (medium chain triglycerides)-fett. MCT-fett er en modifikasjon av ketogen diett med fettsyrer som har mellomlang kjedelengde. MCT-fett gir høyere ketose enn langkjedede fettsyrer. Ved denne dietten inntas det mer karbohydrater enn ved klassisk ketogen diett. Kosten kan i tillegg være mer variert og MCT-fett kan gi gastrointestinale plager. Modifisert ketogen (Atkins') diett ble introdusert de senere årene og er omtalt som en mindre rigid diettvariant. Her begrenses mengden karbohydrater til 10-30 gram per dag. Pasienten kan utover dette selv bestemme måltidsfrekvens og mengde. Det oppfordres til et høyt fettinntak. Lavglykemisk indeksdiett er i samsvar med Atkins' diett introdusert i de senere årene og er også en mindre rigid diettvariant. Karbohydratinntaket begrenses til 40-60 gram per dag der fiber er inkludert og karbohydratene skal ha glykemisk indeks på <50 . Dokumentasjon om effekten av denne dietten er liten ved behandling av farmakoresistent epilepsi.

Under behandling med ketogen diett endres kroppens energiomsetning (17). Ketogen diett gjør at kroppens metabolisme endres fra glykolyse til betaoksidasjon. Dersom man går over til en ketogen diett vil glykolysen reduseres kraftig og betaoksidasjon øker (19). Det betyr at blodsukkeret synker og kroppen går over til fettforbrenning. Kort forklart vil det si at når kroppens sukkerlagre er tømt, resulterer det i at kroppen må bruke fett som hovedenergikilde.

Ketogenese er en serie reaksjoner som fører dannelsen av såkalte ketonlegemer som inkluderer betahydroksybutyrat, acetoacetat og aceton som hjernen benytter som energikilde istedenfor glukose (11). Leveren kan ikke bruke ketonlegemer fordi den mangler et nødvendig enzym, betaketoacyl-CoA. Derfor sendes de ut i blodsirkulasjonen som når hjernen der ketonlegemer kan brukes som en energikilde hvor glukose ikke er lett tilgjengelig (20). Ketolyse kan bli ansett som motsatt prosess for ketogenese og omfatter et sett med reaksjoner som har formål om å utnytte energien fra ketogenlegemer via oksidasjon, som finner sted i mitokondrier (11). Ketogenese blir i motsetning til ketolyse utført i veldig spesialiserte celler. Ketolyse kan bli utført i mer eller mindre alle celler, inkludert celler i hjernen.

Noen opplever bivirkninger under dietten selv om ketogen diett er vel akseptert og tolerert av de fleste (1). De vanligste bivirkningene er gastrointestinale plager som diare, kvalme, forstoppelse, magesmerter og lavt blodsukker ved start av dietten. Det er i tillegg observert syreforgiftning, høyt kolesterol, spiseforstyrrelser, uønsket vekttap, veksthemning, lav beintetthet, kartininmangel, vitamin- og mineralmangel, menstruasjonsforstyrrelser, nyrestein og økt infeksjonsrisiko. Det er sjelden sett alvorlig høyt kolesterol, elektrolyttforstyrrelser, økt infeksjonsrisiko, blødningstendens, hjerterytmeforstyrrelser og bukspyttkjertelbetennelse.

Generelle etiske prinsipper med dietten er at hver pasient skal være i energibalans og sikret god helsetilstand. Måltidene i dietten blir derfor beregnet av en klinisk ernæringsfysiolog og er tilpasset hvert enkelt barn. For barn som bruker sondeernæring skal Ketocal sondeløsning anbefales. Ketocal er ernæringsmessig fullverdige produkter som brukes for å oppnå riktig ratio næringsinnhold. Kosttilskudd er essensielt for å sikre inntaket av vitaminer og mineraler. Kaliumcitrat blir gitt for å minske risikoen for nyrestein og det er indikasjoner på at kaliumcitrat i tillegg kan minske risikoen for syreforgiftning.

1.4.1 Indikasjoner om dietten

Ketogen diett kan være et mulig behandlingsalternativ hos barn med farmakoresistent epilepsi (1). Noe man vet er at ved GLUT1-mangel (glukose transportprotein type 1-mangel) og PDH-mangel (pyruvat dehydrogenasemangel) virker ketogen diett med å bidra som en alternativ kilde. GLUT1-mangel skyldes at hjernen ikke får tilstrekkelig med energi fordi glukose ikke er tilstede, da glukose er hjernens viktigste energikilde (21). En annen teori om ketogen diett sin virkningsmekanisme er at dietten gir økt mobilisering av flerumettede fettsyrer fra fettvev

i lever og hjerne (22). Mekanismen bak de flerumettede fettsyrerene er ikke fullt forklart. En nyere teori som enda er under forskning forklarer at det kan være en sammenheng mellom tarmflora og anfallskontroll (23). Det spekuleres på om det er en sammenheng med bakteriene i tarmen og metabolittene de produserer.

1.5 Problemstilling

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om ketogen diett kan ha positivt utslag hos barn med farmakoresistent epilepsi. Problemstillingen blir følgende:

Har ketogen diett hos barn med farmakoresistent epilepsi positiv effekt?

2. Metode og datainnsamling

2.1 Valg av metode

I denne bacheloroppgaven ble litteraturstudie valgt som metode på bakgrunn av tidsrammen og oppgaveomfanget. Følgende studietyper ble undersøkt: prospektive, retrospektive, kohort, RCT og kasus-kontroll studier. I tillegg skal det benyttes en metaanalyse og en systematisk oversiktsartikkel. Alle studiedesignene har ulike styrker og svakheter, men er basert på samme kriterier slik at (inklusions- og eksklusjonskriterier) utfallet nødvendigvis ikke er det samme.

2.2 Litteratursøk

For å kunne besvare problemstillingen ble databasen MEDLINE brukt for å finne velegnede og relevante studier. Helsebiblioteket via Oria ga tilgang til MEDLINE. Databasen PubMed ble også brukt. For å finne relevante studier ble søket begrenset i Ovid ved bruk av inklusions- og eksklusjonskriterier ettersom det finnes mange artikler om ketogen diett og epilepsi. Litteratursøket ble gjennomført i MEDLINE 7. januar 2019. For å begrense søket ble databasen MESH tatt i bruk som gir faglig relevante søkeord. For å få et vellykket litteratursøk ble også PICO-skjema benyttet som er et nyttig verktøy og var hjelpende til å formulere presise søk.

Ettersom eksponeringen i problemstillingen er Ketogen diett og endepunktet er Farmakoresistent epilepsi ble følgende søkeord benyttet: «Drug Resistant/», «seizure disorders» og «Diet, Ketogenic/». Søket er gjort på engelsk fordi det var et ønske om å

undersøke problemstillingen internasjonalt. Søkeordene ble kombinert med AND/OR og de ble merket som både nøkkelord og tekstord i for å få mest mulig treff og spisse søket.

Tabell 3. Litteratursøk gjennomført i MEDLINE, utført 7.01.2019.

Søkeord nummer	Søkeord	Antall treff
1	Drug Resistant Epilepsy/	1228
2	(drug resistant adj2 epilepsy).tw.	2000
3	seizure disorder*.tw.	3629
4	1 OR 2 OR 3	6548
5	Diet, Ketogenic/	1012
6	(diet* adj2 ketogenic).tw.	2265
7	5 OR 6	2386
8	4 AND 7	200
9	limit 9 to “reviews (best balance of sensitivity and specificity)”	43

tw= text word, *= ulike endringer, /= søkeord i emne kategorier.

2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Problemstillingen er forsøkt å besvares med inklusjons- og eksklusjonskriterier (tabell 4). Inklusjonskriteriene var at studiene skulle undersøke om ketogen diett har en positiv effekt hos barn med farmakoresistent epilepsi. Studier eldre enn 20 år ble ekskludert fordi det i dag er gjort mange nye studier som kan være oppdatert. Mengden karbohydratinntak var forskjellig i hver av studiene eller ikke oppgitt. Derfor ble karbohydratrestriksjoner ekskludert. Studier med barn fra 0-18 år ble inkludert på bakgrunn av at ketogen diett ser ut til å størst effekt i denne aldersgruppen. Det ble valgt studier der kandidatene hadde tett oppfølging med fagpersoner underveis slik at studiene ikke ble gjort på en uforsvarlig måte. Med kriteriene som ble benyttet i litteratursøket endte det med totalt 43 artikler fra MEDLINE.

Tabell 4. Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Farmakoresistent epilepsi	Grenseverdier for karbohydratinntak
Ketogen diett	Kandidater med andre sykdommer

Barn fra 0-18 år	Studier eldre enn 20 år
Antall kandidater (ikke mindre enn 10)	Studier gjort på en uforsvarlig måte

2.4 Fremgangsmåte

Etter å ha avgrenset søket basert på både inklusjons- og eksklusjonskriterier var det et resultat på 43 studier i MEDLINE og 1 studie i PubMed. Av 43 studier i MEDLINE var det kun 17 studier som var aktuelle. De resterende studiene som ikke ble inkludert samsvarte ikke med oppgavens inklusjons- og eksklusjonskriterier. Metaanalysen ble funnet i PubMed og ble inkludert. Totalt var det 18 studier som ble vurdert. 9 av disse var tilgjengelig i fulltekst og de resterende 9 ble bestilt gjennom Helsebiblioteket via Oria. En systematisk gjennomgang av studiene ble gjennomført og deretter ble 7 av 18 studier ekskludert fordi det underveis ble funnet flere mangler og kriterier som ikke samsvarte. Det var til slutt 11 studier som var relevante for problemstillingen og som ble inkludert i oppgaven (tabell 5).

2.5 Inkluderte studier

Studiene som ble inkludert var retrospektive studier, prospektive studier, kohortstudie, kase-kontrollstudie, randomisert kontrollert studie, metaanalyse og systematisk oversiktsartikkel. Retrospektive studier var det overordnet flest treff på og det var dermed ideelt å velge flest av disse. En av studiene er en metaanalyse (studie 10) som overlapper med en av enkeltstudiene i oppgaven, en prospektiv studie (studie 9). Systematisk oversiktsartikkel (studie 11) og metaanalyse overlapper også hverandre, der de har tatt for seg fem av de samme studiene. I tillegg har en av enkeltstudiene (studie 1) sammenlignet sine resultater med en annen enkeltstudie i oppgaven (studie 9), der studie 1 også er nevnt i den systematiske oversiktsartikkelen og metaanalysen.

De inkluderte studiene i oppgaven ble vurdert gjennom et målesystem i Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) (24). NSD er ansvarlig for registeret over autoriserte publiseringskanaler (tidsskrifter, serier og forlag). Målesystemet er innført for å kunne dokumentere forskningskvaliteten i helseforetakene, og skal fungere som et initiativ til økt produktivitet og kvalitet i forskning. De ulike nivåene er: nivå 2A, nivå 2 og nivå 1. 2A regnes som høyest nivå. Nivå 2 består av ledende tidsskrifter som utgir omtrent 20% av publikasjonene, og nivå 1 består av alle andre tidsskrifter som inngår i målesystemet. Studie 1-7 og 10 var på nivå 1. Studie 8 og 11 var på nivå 2. En studie, studie 9 ble ikke funnet i registeret.

Tabell 5. Oversikt over inkluderte studier.

Studie	Tittel	Publisering	Studiotype
1.	<i>Ketogenic Diet in Indian Children with Uncontrolled Epilepsy</i>	2008	Prospektiv
2.	<i>Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood in Scandinavia</i>	2014	Retrospektiv
3.	<i>The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy</i>	2017	Kohort
4.	<i>Implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy in a medium resources setting: Egyptian experience</i>	2018	Kasus-kontroll
5.	<i>Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients</i>	2011	Retrospektiv
6.	<i>Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy?</i>	2015	Retrospektiv
7.	<i>A pragmatic study of efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy</i>	2018	Kohort
8.	<i>The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial (RCT)</i>	2008	RCT
9.	<i>Ketogenic diet: An alternative Treatment for Refractory Epilepsy in Children</i>	2001	Prospektiv
10.	<i>Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis</i>	2006	Metaanalyse
11.	<i>Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy</i>	2000	Systematisk oversikt

2.6 Etikk

På bakgrunn av dette prosjektet som er en litteraturstudie, er det ingen etiske prinsipper som må tas hensyn til. Det er dessuten hensiktsmessig å kontrollere at artiklene som er tatt i bruk har benyttet seg av godkjente etiske standarder. Etiske forholdsregler som har blitt tatt for seg i forkant av oppgaven er at foresatte og helsearbeidere skal være involvert. Dette er fordi oppgaven tar for seg barn. Kandidatene hadde også tett oppfølging med fagpersoner underveis og dietten var fullt supplementert med vitaminer og mineraler eller fulgte nasjonale faglige retningslinjer. De fleste studiene har blitt godkjent av etiske komiteer. Der det ikke er nevnt om etikk i enkelte studier har de blitt antatt som etisk forsvarlig på bakgrunn av at studiene er publisert i anerkjente tidsskrifter. Ved bruk av kilder må det refereres til der det blir brukt.

2.7 Kostnader

Ettersom oppgaven skal skrives som en litteraturstudie er det ingen kostnader som vil forekomme. Ved Høgskolen Kristiania har man tilgang til bestilling av artikler som er kostnadsfritt.

3. Resultater

3.1 Originalstudier

3.1.1 Studie 1

“Ketogenic Diet in Indian Children with Uncontrolled Epilepsy” er en prospektiv studie som ble utført mellom 1996-2005 i India av Nathan et al. (25). Studien ble gjort på sykehuset Shushrusha i delhovedstaden Mumbai i India. Hensikten med studien var å undersøke ketogen diett som behandling hos utvalgte barn i India med ukontrollert epilepsi. Metoden som ble benyttet var en ikke-blindet studie der studien inkluderte 105 barn mellom 4 måneder-18 år.

Inklusjonskriteriene i studien er barn som har vanskeligheter med å kontrollere anfallsfrekvensen. Det er spesielt barn som allerede har prøvd minst to passende epilepsimedikamenter (ADE), men som fortsatt fikk 2-3 anfall hver måned (25). Det var ingen vekt- og kjønnseksklusjonskriterier. Pasienter som hadde et upassende inntak av ADE, led av andre sykdommer eller bodde langt unna, ble utelukket fra studien. Denne studien benyttet seg av klassisk ketogen dietten med en ratio på 2:1-4:1. Pasientene ble hentet fra

både offentlig sykehus og privat sykehus, hvor totalt 174 ble vurdert. Derav ble 69 pasienter ekskludert på grunn av at de ikke oppfylte inklusjonskriteriene som studien krevde.

Pasientene hadde oppfølgingperioder fra 6-60 måneder, gjennomsnittlig hver 17 måned.

Anfallene ble delt inn i encefalopati- og lokaliseringsrelatert epilepsi.

37 (34%) oppnådde 100% anfallskontroll, 18 (17%) oppnådde 90-99% anfallskontroll, 13 (12%) oppnådde 75-90% anfallskontroll, 10 (9%) hadde 50-75% anfallskontroll og 31 (28%) oppnådde 50% eller mindre anfallskontroll ($P < 0,05$) (25). Resultatene indikerer at frekvensen av anfallskontroll var signifikant redusert ($< 0,005$), noe som innebærer at 100% anfallskontroll ble oppnådd oftere i epileptiske encefalopatier enn lokaliseringsrelatert epilepsi. I motsetning til dette viste lokaliseringsrelatert epilepsi økt frekvens hos pasienter med opptil 99%, 90% og 50% anfallskontroll sammenlignet med epileptiske encefalopatier.

Studien konkluderer med at ketogen diett har statistisk signifikant positiv effekt hos pasienter med farmakoresistent epilepsi (25). Ketogen diett har vist bedre virkning på encefalopati epilepsi enn ved lokalisert epilepsi.

3.1.2 Studie 2

Studien **“Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood in Scandinavia”** er en retrospektiv studie skrevet av Hallböök et al. som ble utført mellom 1999-2009 i de skandinaviske landene Danmark, Norge og Sverige (26). Metodebruk i denne studien var basert på fem sentre spesialisert på ketogen diett som samlet data retrospektivt av totalt 315 barn i alderen ≤ 18 år. Studien undersøker effekten av ketogen diett som blir definert som en reduksjon i anfallsfrekvens. Pasientene ble fulgt i to år.

Deltakeren i studien var pasienter med farmakoresistent epilepsi som gikk på AED og ble behandlet med ketogen diett. De ble delt inn i grupper etter grad av anfallsfrekvens (26). Studien benyttet seg av klassisk ketogen diett, der pasientene startet med en ratio på 3:1 eller 4:1, og dietten var fullt supplementert med vitaminer og mineraler der de i tillegg fikk kaliumcitrat. Pasientene som ble delt inn i fire grupper ble delt inn etter ulik anfallsfrekvens som: “ikke daglig” anfall, “daglig, men mindre enn 10 om dagen”, “10-50 om dagen” og “mer enn 50 om dagen”. De kom til oppfølging hver 3, 6, 12 og 24 måned. 25 pasienter som stoppet dietten innen fire uker ble deretter utelukket.

Respondere av dietten med >50% anfallsfrekvens ved 6, 12 og 24 måneder var 50%, 46% og 20% (26). De uten anfall var 16%, 13% og 10%. Pasientene som fortsatte på dietten var 80%, 64% og 41% etter 6, 12 og 24 måneder. Det var ingen barn som hadde økt anfallsfrekvens. Anfallstypene ble definert som absens, myoklonisk, atonisk, tonisk-klonisk, fokal og infantile spasmer.

Gruppen med “ikke daglig” anfall ble observert som det beste utfallet i studien ved start av behandling (n=22), hvor 45%, 41% og 32% ble anfallsfri på 6, 12 og 24 måned (26). Sammenhengen mellom antall av anfall fra start av behandling og reduksjon i anfall var statistisk signifikant etter 3, 6 og 12 måned (p=0.03, p=0.01 og p=0.00 retrospektivt). Det var observert en signifikant forbedring i anfallsfrekvens ved atoniske anfall på tre måneder og sekundære generaliserte anfall på tre og seks måneder (p=0.05). Funnene i studien tyder på at ketogen diett er effektiv og godt tolerert hos pasienter med både mild og alvorlig grad av farmakoresistent epilepsi.

3.1.3 Studie 3

“The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy” er en liten kohort studie skrevet av Sampaio et al. som ble utført mellom 2014-2015 (27). Denne studien ble godkjent av forskningsetikkomiteen ved barneinstituttet på det kliniske sykehuset, universitetet i São Paulo, Brazil. Hensikten med denne studien var å se på effekt, toleranse og aksept av en formell ketogen diett hos barn med farmakoresistent epilepsi, samt virkningen på epileptiske anfall. Totalt ti barn i alderen 9 måneder-16 år var inkludert i studien. Barn som hadde sykdommer der de var sensitive ovenfor bruk av ketogen diett ble ekskludert. Pasientene ble behandlet i tre måneder med ketogen diett. Under behandling fikk pasientene også AED, alt fra 1-5 piller om dagen.

I den første uken startet pasientene på klassisk ketogen diett med en ratio på 2:1, andre uke 3:1 og etter fjerde uke 4:1 (27). Barna mottok KetoCal 4:1.

Alle pasientene fullførte 3 måneders behandling (27). Respondere (mer enn 50% reduksjon i anfallsfrekvens) var 6/10 (60%), og 1/10 (10%) av pasientene ble anfallsfri. Åtte barn rapporterte forbedret kognitiv funksjon og hjerneaktivitet. Dietten var vel akseptert og tolerert av de fleste pasientene. En pasient likte ikke smaken.

3.1.4 Studie 4

Studien **“Implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy in a medium resource setting: Egyptian experience”** er en kasus-kontroll studie skrevet av Gerges et al. som ble utført i perioden 2012-2014 (28). Totalt 40 pasienter ble behandlet med ketogen diett på Cairo Universitetssykehus for barn. Det var 28 pasienter som ble inkludert i den nåværende analysen. Gjennomsnittsalderen for barna i studien var fem år. Målet med studien var å vurdere effekten av ketogen diett hos barn med farmakoresistent epilepsi og for å identifisere samsvar, toleranse og bivirkninger av dietten på den målrettede befolkningen.

Spesifikke planer for dietten ble individuelt utformet for hver pasient i henhold til deres alder, vekt og proteinbehov (28). Kaloribehovet ble beregnet for hver pasient i henhold til WHO's anbefalinger. Alle barna startet med en standardisert klassisk ketogen diett med en ratio på 3:1. Hver pasient fikk multivitaminer. Oppfølging av pasientene fra start av dietten var etter 1, 3 og 6 måneder.

Etter 1 måned fra diettstart var det 16 pasienter (57%) som fortsatte på dietten (28). En av dem (6.3%) hadde mer enn 90% reduksjon i anfallsfrekvens. Ytterligere seks pasienter (37.5%) hadde 50-90% reduksjon i anfallsfrekvens. Totalt 7 av 16 pasienter som fortsatte på dietten i 1 måned (43.8%) oppnådde forbedring i anfallskontroll ved start. Til tross for 50-90% anfallskontroll, var det tre barn som avsluttet dietten etter 1 måned. 3 måneder etter diettstart var det seks pasienter (22%) som fortsatte på dietten, fire av dem (66.7%) hadde \geq 50% reduksjon i anfallsfrekvens. Etter 6 måneder, kun tre pasienter var fortsatt på dietten, to av dem (66.6%) oppnådde 50-90% reduksjon i anfall. Samtidig en pasient (33.3%) oppnådde $>90\%$ reduksjon i anfallsfrekvens.

Studien viser at ketogen diett kan implementeres i lav- og middelinntektsland og bør anbefales til barn med farmakoresistent epilepsi (28).

3.1.5 Studie 5

Studien **“Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients”** ble publisert i British Epilepsy Association i 2011 av Elsevier Ltd (29). Det er en retrospektiv studie skrevet av Caraballo et al. hvor hensikten med studien var å undersøke effekten og toleransen av ketogen diett. 216 barn i alderen 1-18 år med farmakoresistent epilepsi startet på ketogen diett mellom 1990-2010, der pasientene befant seg i nevrologi avdelingen i Argentina. Under studien ble det

hentet pasienter fra ulike sykehus i tre ulike land. Barna mottok John Hopkins Hospital Protocol diet, modifisert Atkins' diett. Under inntak av ketogen diett ble blodglukose, urin-ketoner og vitale tegn rutinemessig kontrollert. Første året ved oppstart av dietten ble også effekten og toleransen kontrollert hver 3 måned, deretter ble pasientene kontrollert hver 6 måned.

18 måneder etter oppstart av diett så fortsatte 140 av de opprinnelige pasientene (65%) på dietten (29). 31 barn (22%) ble anfallsfri, 48 barn (34.5%) hadde 75-99% reduksjon i anfall, 14 barn (10%) oppnådde 50-74% reduksjon i anfall og de 47 gjenværende pasientene (33.5%) hadde mindre enn 50% anfallsreduksjon. Dermed, 18 måneder etter diettstart, 79 av de opprinnelige pasientene (56.5%) oppnådde mer enn 75% reduksjon i anfall. Det var ingen forskjeller i effekt basert på kjønn og alder. 76 av totalt 216 barn (35%) avsluttet innen det første året. Hos 43 pasienter var grunnen for å avslutte dietten mangel på effekt. 30 av disse barna avsluttet mellom 1 og 2 måneder, og 13 avsluttet tre måneder etter diettstart. 21 pasienter opplevde alvorlig oppkast og lavt blodsukker og derfor avsluttet de dietten etter 1 måned fra diettstart. Det var 12 pasienter som ikke var i stand til å opprettholde dietten. 50 pasienter ble værende på dietten i mer enn tre år, 70 pasienter i 2-3 år og 20 pasienter i 1-2 år.

Studien konkluderer at ketogen diett er en god alternativ behandling av farmakoresistent epilepsi hos barn i forhold til toleranse og effekt (29).

3.1.6 Studie 6

“Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy?” er en retrospektiv studie skrevet av Vehmeijer et al. som er utført ved pediatrik universitetssykehus i Nederland for barn med farmakoresistent epilepsi (30). Studien ble utført mellom 2000-2009 med totalt 59 pasienter. Pasientene fikk enten klassisk ketogen diett, MCT eller en kombinasjon av MCT og LCT. Formålet med studien var å evaluere effekten av ketogen diett behandling og for å søke etter barn- eller diett-relaterte faktorer som kan forutsi effekten av 12 måneders oppfølging. I tillegg ønskes det å fastslå nytten av en 3 måneders prøveperiode på ketogen diett.

3, 6, 9 og 12 måneder etter diettstart, retrospektivt 71%, 54%, 47% og 41% av barna ble værende på dietten (30). Retrospektivt 49%, 46%, 37% og 36% av barna oppnådde $\geq 50\%$ anfallsreduksjon. En relativt konstant gruppe bestående av fem barn på 3 måneder og seks

barn på 6 måneder, ni barn på 12 måneder ble anfallsfri under behandlingen. 5 av 6 barn som ble anfallsfri etter 12 måneder var anfallsfri innen tre uker etter diettstart. Kun et barn ble anfallsfri etter 6 måneder på dietten. Totalt 40 (68%) pasienter startet dietten før oppstart på tverrfaglig poliklinikk, hvorav 12 barn oppnådde $\geq 50\%$ anfallsreduksjon etter 12 måneders oppfølging. De gjenværende 19 barna ble behandlet etter oppstart på klinikk, av dem 10 (53%) oppnådde $\geq 50\%$ anfallsreduksjon etter 12 måneder med ketogen diett behandling. Forskjellene var ikke statistisk signifikant ($p=0.0596$). Gruppen som gjennomførte 3 måneders ketogen diett behandling viste en signifikant positiv forskjell etter 12 måneder ($p < 0.001$).

48 av 59 pasienter stoppet dietten på et tidspunkt under den 9,5 års perioden (30). Hos 41 (14%) pasienter var ikke dietten effektiv (lenger) for å kontrollere anfall. Åtte (14%) pasienter led av uheldige bivirkninger, for fire (7%) pasienter var dietten for restriktiv. Fire (7%) døde av andre medisinske grunner, tre (5%) sluttet på dietten etter suksessfull behandling og to (3%) sluttet på grunn av hjerneoperasjon. To (3%) oppnådde ikke ketose og to barn (3%) stoppet av andre ikke-spesifikke grunner.

3.1.7 Studie 7

Sør-Indiske kohort studien “**A pragmatic study of efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy**” er skrevet av Baby et al. (31). Hensikten var å beskrive opplevelsen av introduksjon og vedlikehold av ketogen diett behandling hos barn med farmakoresistent epilepsi som tidligere hadde et kosthold rikt på karbohydrater, ris basert diett. Studien ble utført mellom 2012-2015 på Amrita institutt for medisinsk vitenskap, Kochi, Kerala, India. Det var totalt 74 pasienter i studien som var barn fra 0-18 år gamle. Klassisk ketogen diett ble introdusert til alle pasientene basert på de internasjonale konsensus-anbefalingene for spedbarnsernæring. Ketogen diett inneholdt en ratio på 2:1-4:1. Multivitamin kosttilskudd ble gitt samtidig med dietten og alle pasientene hadde oppfølging underveis. Først 3 måneder så 2 månedlige i 6 måneder og hver 3 måned deretter.

Effekt av dietten ble evaluert i henhold til reduksjon i anfallsfrekvens og i antall AED (31). 89% fikk ≥ 3 AED medisiner. 74 pasienter ble til 70 på grunn av helsemessige årsaker. 44 barn rapporterte mer enn 50% anfallsreduksjon på siste oppfølgingstime. Blant disse, 19 barn rapporterte anfallsreduksjon mellom 50-90% og 25 barn (33.7%) mer enn 90%. Seks barn

(8.1%) ble helt anfallsfri under vedlikeholdsfasen, hver og en etter 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og et år av initiering, og to barn etter 4 måneder fra diettstart. De forble anfallsfri i 6 måneder, 1 år, 2.5 år, 1.5 år og 3 år henholdsvis under vedlikeholdsfasen.

Av 45 pasienter med 3 måneders oppfølgingsdata, 43 (79.6) var respondere og åtte ble anfallsfri (31). Etter 6 måneders oppfølging, 37 (82%) av 45 ble anfallsfri. 30 av de som gikk på ketogen diett etter 1 år så oppnådde 26 barn mer enn 50% anfallsreduksjon. Videreføring av dietten ble observert å være signifikant forbundet med utfall av anfall ved forskjellige oppfølgingsperioder ($p=0.001$).

3.1.8 Studie 8

“The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial” er en randomisert kontrollert studie skrevet av Neal et al. som ble utført mellom 2001-2006 (32). Målet med studien var å undersøke om barn med epilepsi på sikt oppnår anfallskontroll ved bruk av ketogen diett i 3 måneder sammenlignet med en kontrollgruppe. 145 barn med farmakoresistent epilepsi i alder 2-16 år som hadde daglige anfall (eller mer enn syv anfall per uke), ikke respondert på minst 2 AED og har ikke blitt behandlet med ketogen diett tidligere ble inkludert i studien.

Barna ble rekruttert av henvisninger fra epilepsi klinikker på Great Ormond Street Hospital i London, fra pediatrik nevrologer og barneleger omkring United Kingdom (32). Pasientene ble delt inn i en diettgruppe og en kontrollgruppe. Verken familie eller fagpersoner ble blindet i studien. Kandidatene hadde oppfølgingsperiode på 6 uker og 3 måneder slik at studiene ble gjort på en forsvarlig måte. De ble i tillegg nøye overvåket ved telefonsamtale.

Intervensjonsgruppen ble tildelt enten klassisk ketogen diett eller MCT (32). På klassisk ketogen diett skulle pasientene først starte med en ratio på 2:1 og gradvis øke til 3:1 eller 4:1 på 1-2 uker. Diettene var full supplementert av vitaminer og mineraler.

Etter 3 måneder var den gjennomsnittlige prosentandelen ved anfall signifikant lavere i diettgruppen enn i kontrollgruppen (62.0% vs 136.9%, 75% reduksjon, 95% CI 42.4-107.4%; $p<0.0001$) (32). 28 barn (38%) i diettgruppen oppnådde bedre enn 50% anfallsreduksjon sammenlignet med fire barn (6%) i kontrollgruppen ($p<0.0001$), og fem barn (7%) i diettgruppen oppnådde bedre enn 90% anfallsreduksjon sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0.0582$). Dette viser en tydelig forskjell mellom diettgruppen og kontrollgruppen der

diettgruppen synliggjør at ketogen diett har en god effekt hos barn med farmakoresistent epilepsi.

3.1.9 Studie 9

Studien “**Ketogenic diet: An Alternative Treatment for Refractory Epilepsy in Children**”

er en thailandsk prospektiv åpen studieundersøkelse skrevet av Kankirawatana et al (33). Studien ble utført i pediatrik avdelingen på det medisinske sykehuset. Ketogen diett har aldri før blitt brukt i Thailand for å redusere epileptiske anfall. Hensikten med studien er å etablere ketogen diett som en behandlingsmetode for pasienter med farmakoresistent epilepsi samt vurdere dens gjennomførbarhet og effekt. Kvalifiserte i studien var 35 barn med farmakoresistent epilepsi som ble inkludert. Av dem var 19 jenter og 16 gutter med en gjennomsnittlig alder på 2 måneder-13 år. Samlet ble disse kandidatene tatt med i studien over en periode på fire år. Variabler som kjønn, alder og type anfall ble analysert. Bivirkninger, anfallsfrekvens og daglig urin ketontest ble også tatt i betraktning. Klassisk 4:1 ketogen diett ble brukt med noen ombyttinger.

7 av 32 pasienter (21.88%) som fulgte dietten i 1 måned ble anfallsfri (33). 13 barn (40.63%) oppnådde 90 % anfallsreduksjon og to (6.25%) oppnådde 50-90% anfallsreduksjon. 10 pasienter (31.25%) oppnådde mindre enn 50% anfallsreduksjon. Under første måned av dietten avsluttet 3 av 35 pasienter. Ingen pasienter gikk glipp av oppfølging etter en måned på dietten.

5 av 22 deltakere (22.73%) som fulgte dietten i 3 måneder ble anfallsfri, 10 av 22 (45.45%) oppnådde 90% anfallsreduksjon og 2 av 22 (9%) oppnådde 50-90% anfallsreduksjon (33). 5 av 22 (22.73%) oppnådde mindre enn 50% anfallsreduksjon. Fem pasienter valgte å avslutte dietten og fire pasienter møtte ikke til oppfølging.

4 av 16 deltakere (25%) som gikk på dietten i 6 måneder ble anfallsfri, 8 av 16 (50%) hadde 90% anfallsreduksjon og 3 av 16 (18.75%) hadde 50-90% anfallsreduksjon (33). 1 av 16 (6.25%) hadde mindre enn 50% anfallsreduksjon. To pasienter avsluttet dietten og to møtte ikke til oppfølging.

3 av 12 pasienter (35%) som var på dietten i 1 år ble anfallsfri, 5 av 12 (41.67%) oppnådde 90% anfallsreduksjon (33). 2 av 12 (16.67%) oppnådde mindre enn 50% anfallsreduksjon. Ingen av pasientene avsluttet dietten eller gikk glipp av oppfølging i løpet av et år.

Studien konkluderer med at ketogen diett kan være et behandlingsalternativ for barn med farmakoresistent epilepsi (33). Det er ikke vanskelig å implementere dietten selv i et land som Thailand hvor ressursene er meget begrenset.

Tabell 6. Oversikt over forbedret anfallsfrekvens/anfallskontroll oppgitt ved anfallsfri og 50% reduksjon i enkeltstudiene (25-33).

Navn på studier	Varighet måneder (april osv)	Antall (n)	Anfallsfri	≥50% reduksjon
studie 1	1996-2005 (109 mnd)	105	37	10
studie 2	1999-2009 (120 mnd)	315	30	53
studie 3	2014-2015 (17 mnd)	10	6	1
studie 4	2012-2014 (28 mnd)	40	•	2
studie 5	1990-2010 (250 mnd)	216	31	14
studie 6	2000-2009 (111 mnd)	59	•	13
studie 7	2005-2010 (70 mnd)	74	6	44
studie 8	2001-2006 (68 mnd)	145	•	28
studie 9	• (48 mnd)	35	3	2

• ikke redegjort for.

3.2 Systematisk oversiktsartikkel/metaanalyse

3.2.1 Studie 10

Metaanalysen “**Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis**” er skrevet av Henderson et al. og publisert i Journal of Child Neurology i 2006 (34). Et ytterligere MEDLINE-søk i litteraturen ble utført ved hjelp av PubMed. Konkrete søkeord ble brukt ved hjelp av MESH. Studier fra 1970-2003 ble inkludert. Referanselisten til de aktuelle studiene ble potensielt vurdert for å kunne være egnet i metaanalysen. Artikler som ikke var engelsk, liten kasusstudie, systematisk oversiktsartikler og voksne pasienter ble ekskludert.

19 artikler som bestod av prospektive og retrospektive studier møtte inklusjonskriteriene og det var totalt 1084 barn i gjennomsnittsalderen 3-9 år inkludert i metaanalysen (34). 43 systematisk oversiktsartikler ble ekskludert på grunn av at flere av studiene hadde samme populasjon, resultatene var ikke tilstrekkelig angitt, studievarighet på mindre en 30 dager, studier som ikke involverte mennesker og studier som ikke er relatert til utfallet av behandlingen med ketogen diett.

11 studier i metaanalysen hadde et oddsforhold på 2.24 (95% CI=1.69-2.98), det indikerer at pasienter som fortsetter på dietten (tilhengere) var to ganger mer sannsynlig å ha oppnådd suksess med dietten enn de som avsluttet dietten (34). Testen for heterogenitet er ubetydelig ($P=0.347$).

Data fra 13 artikler ble oppsummert for å fastslå effekten av dietten på 6, 12 og 24 måneder ($n=860$) (34). Av pasientene som fulgte dietten ($n=422$) oppnådde 83.6% suksess. De som fortsatte på dietten (for variable tidsperioder) var alt i alt 24% og 52% som rapporterte fullstendig anfallskontroll og $\geq 90\%$ anfallskontroll (merk at tallet for $\geq 90\%$ effekt inkluderer de med fullstendig anfallskontroll). Av 1084 pasienter fra 19 studier droppet 552 (50.9%) ut på ulike tidspunkter.

Studiene i analysen rapporterer antall pasienter som oppnår suksess på dietten blant to grupper: de som fortsatte å følge dietten opp til et gitt tidspunkt (referert til som tilhengere), og de som sluttet å følge dietten før det gitte tidspunkt (referert til som utfall) (34). Dataene indikerer at barn som forblir på ketogen diett i mer enn 3 måneder har dobbelt så stor sjanse til å opprettholde forbedret anfallskontroll.

3.2.2 Studie 11

“Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy” er en systematisk oversiktsartikkel skrevet av Lefevre et al og publisert av the American Academy of Pediatrics i 1999 (35). Det ble utført søk i MEDLINE, world wide web search og Cochrane Library of clinical. Både biografi av nyere artikkel, primære forskningsrapporter samt dagens innhold på disse ble ytterligere vurdert. Søkeresultatene ble begrenset til litteraturstudier på mennesker publisert i 1970 eller senere. Studier ble inkludert dersom de oppfylte følgende inklusjonskriterier: å ha oppnådd relevante helsemessige resultater etter å ha brukt ketogen diett som en behandling hos barn med farmakoresistent epilepsi. Artikler som tok for seg både ketogen diett eller en modifikasjon av dietten ble inkludert i studien. Studier ble utelukket dersom de inneholdt substans utfall, og på grunnlag av det ble en studie ekskludert.

Totalt møtte 11 studier inklusjonskriteriene og en studie ble ekskludert (35). 9 av 10 studier var retrospektive hvor ketogen diett var behandlingsmetoden i en enkel institusjon. Siste studien “Vining et al” er en prospektiv studie som hentet pasienter fra multisentre hvor 51 pasienter fra syv kliniske sentre ble registrert.

I ni studier var det mellom 7-33% av barn som ble anfallsfri (35). I seks av studiene var det mellom 22-56% av barna som fikk over 90% anfallsreduksjon. I ni av studiene fikk 29-100% av barna over 50% anfallsreduksjon. Prosentandelen av pasienter som ble anfallsfri var 15.8% med et CI på 95% og en spredning på 11.0-21.7. Utfallet som var bedre enn 90% anfallsreduksjon var estimert 33.2% med 95% CI og en spredning på 25.3-39.8. Utfallet som var bedre enn 50% anfallsreduksjon var estimert 55.8% med 95% CI og en spredning på 41.2-69.7.

Artikkelen konkluderer at ketogen diett ser ut til å være effektiv ved å redusere anfallsfrekvensen hos barn med farmakoresistent epilepsi (35).

4. Diskusjon

4.1 Viktige funn

I denne oppgaven er det vurdert resultater fra 11 studier: tre retrospektive-, to prospektive-, to kohort-, en kasus-kontroll-, en RCT-studie, systematisk oversiktsartikkel og en metaanalyse

(25-35). Alle enkeltstudiene indikerer en forbedring i anfallskontroll med ketogen diett (tabell 6). 6 av 11 studier viste at resultatene var statistisk signifikant (25, 26, 30-32, 35). I en studie var ikke funnene statistisk signifikant (34) og de resterende fire studiene var enten resultatene ikke statistisk signifikant eller det var ikke oppgitt om de var statistisk signifikant (27-29, 33).

Studiene til Nathan et al., Hallböök et al., Caraballo et al. og Vehmeijer et al (25, 26, 29, 30), hadde en varighet på henholdsvis 9, 10, 20 og 9 år. Studien til Sampaio et al., Gerges et al. og Kankirawatana et al. hadde en varighet på 1-2 og 4 år (27, 28, 33). Studien til Baby et al. og Neal et al. hadde en varighet på 5 år (31, 32). Studien til Henderson et al. har ikke oppgitt varighet på studien, men har valgt å inkludere studier fra 1970-2003 og viste ikke til signifikante funn på grunn av sprikende resultater i konfidensintervallet (34). Studien Lefevre et al. har heller ikke oppgitt varighet, men har inkludert studier fra 1970-1992 og resultatene i studien oppga signifikante funn (35). Studiene med varighet på 5-10 år oppga signifikante effekter (25, 26, 30-32). I motsetning hadde studiene med varighet på kun 1-4 år ikke oppgitt p-verdi eller konkludert om signifikante funn (27, 28, 33). Derimot hadde Caraballo et al. en varighet på 20 år, men oppga ikke at resultatene fant signifikant funn (29).

Alle studiene oppnådde $\geq 50\%$ anfallsreduksjon. 6 av 9 enkeltstudier rapporterte anfallsfri avhengig av varighet på dietten, dette er belyst i tabell 6 (25-27, 29, 31, 33). Åtte studier opplyste å behandle pasientene med klassisk ketogen diett (25-28, 30-33). En studie opplyste modifisert (Atkins') diett (29). Det var kun en studie, Sampaio et al. hvor alle pasientene rapporterte å ha fullført dietten (27). Her er det viktig å påpeke at antall pasienter i studien var færre enn i de resterende (n=10).

4.2 Indikasjoner av viktige funn

Resultatene i denne oppgaven indikerer at ketogen diett har en positiv effekt ved å redusere anfallsfrekvens hos barn med farmakoresistent epilepsi. Det er belyst i enkeltstudiene (tabell 6), og i tillegg indikerer systematisk oversiktsartikkel og metaanalysen også dette. Basert på funnene i studiene har de fleste studiene konkludert med at ketogen diett er en god behandling av farmakoresistent epilepsi i forhold til både toleranse og effekt. Selv om oppgavens artikler viser positiv effekt av ketogen diett ved farmakoresistent epilepsi vil det likevel være behov for videre forskning ettersom noen studier konkluderer med at resultatene ikke er statistisk signifikant. Resultatene i studiene til Nathan et al., Hallböök et al., Vehmeijer et al., Baby et al., Neal et al. og Lefevre et al. oppga å være statistisk signifikant (25, 26, 30-32, 35). De

resterende studiene som ble inkludert refererte i deres resultater å ikke være statistisk signifikant eller at det ikke er oppgitt p-verdi (27-29, 33, 34). Tre av disse studiene hadde kortere varighet, henholdsvis 1-4 år. Studien til Caraballo et al. oppga ikke p-verdi og ble derfor også vurdert å ikke være statistisk signifikant selv om studien hadde en varighet på 20 år (29). Dette kan skyldes at frafallet i studien var relativt høyt. Studien til Henderson et al. oppga å ikke være statistisk signifikant på grunn av sprikende resultater (34). Dette indikerer på at konfidensintervallet er stort, noe som gjør at resultatene kan være usikre (6).

Endring i anfallsfrekvens som ble oppnådd var ulikt i alle studier. Noen studier oppga anfallsfrekvensen i prosent mens resterende ble oppgitt i antall deltakere/barn som oppnådde reduksjon. I metaanalysen Henderson et al. og systematisk oversiktsartikkel Lefevre et al. ble også anfallsfrekvensen oppgitt i prosent (34, 35). Nathan et al. var den eneste av de resterende studiene som oppga mengde karbohydrater i dietten, 10 gram/dag (25). Studiene hadde satt grenser for hvor mye karbohydrater som skulle inntas i forhold til fett og proteiner. Det var variasjoner fra studie til studie om hvor mye karbohydrater som var tillatt. Studien til Nathan et al. og Baby et al. hadde et ratioforhold på 2:1-4:1 hvor begge studiene viste å være statistisk signifikant, og som oppnådde relativt gode resultater på anfallsfrekvens (25, 31).

Studien til Henderson et al. oppga ikke hvilken type ketogen diett eller mengde karbohydrater som ble inntatt (34). I motsetning oppga de resterende studiene type ketogen diett samt karbohydratmengde. Dette var studiene til Nathan et al., Hallböök et al., Sampaio et al., Gerges et al., Caraballo et al., Vehmeijer et al., Baby et al., Neal et al., Kankirawatana et al. og Lefevre et al. (25-33, 35). Nevnte studier som oppga ratio på brukte klassisk ketogen diett, mens resterende benyttet enten MCT, LCT eller modifisert Atkins' diett som en kombinasjon eller alene. Nathan et al. oppnådde størst reduksjon i anfallsfrekvens med 50% i både de langvarige og kortvarige studiene (25). Årsaken til dette kan være mangt, men en teori kan være at både varighet og antall deltakere hadde en stor innvirkning på utfallet. Ettersom Nathan et al. var den eneste studien som oppga mengde karbohydrater vil det være mulig å påpeke at det kan ha en innvirkning på at studien oppnådde størst anfallsreduksjon (25). Resultatene i denne oppgaven viser til forbedret anfallskontroll både med ulike typer ketogen diett og ulike karbohydratrestriksjoner. Vi fant dermed ingen tydelig sammenheng mellom bruk av ulike typer ketogen diett og reduksjon i anfallsfrekvensen ettersom flere av studiene indikerer å ha oppnådd omtrent samme resultat.

4.3 Styrker og svakheter

Det er flere styrker og svakheter som gikk igjen i flere av artiklene inkludert i oppgaven.

Tabell 5 gir en kort beskrivelse av sentrale styrker og svakheter som har blitt funnet i de elleve studiene.

Tabell 5. Oversikt over sentrale styrker og svakheter fra originalstudier (25-35).

Studie	Utvalgsstørrelse	Alder	Tidsperiode	Responstrate	P-verdi
Nathan et al.	Stor (n=150)	4 mnd-18 år	Lang (9år)	72%	P=<0.005
Hallböök et al.	Stor (n=315)	≤ 18 år	Lang (10år)	28%	P=0.05
Sampaio et al.	Lite (n=10)	9 mnd-16 år	Kort (1 år)	60%	•
Gerges et al.	Lite (n=40)	5 år	Kort (2 år)	•	•
Caraballo et al.	Stor (n=216)	1-18 år	Lang (20 år)	75%	•
Vehmeijer et al.	Lite (n=59)	•	Lang (9 år)	•	P=<0.001
Baby et al.	Lite=74)	0-18 år	Mellom (5 år)	82.2% (6 mnd) 86% (12 mnd)	P=<0.001
Neal et al.	Stor (n=145)	2-16 år	Mellom (5 år)	50 og 90%	P=<0.0001
Kankirawatana et al.	Lite (n=35)	2 mnd-13 år	Mellom (4 år)	•	•
Henderson et al.	Stor (n=1084)	3-9 år	•	•	P= 0.347
Lefevre et al.	•	•	•	55.8%	•

n= antall, grønn rute= betegnes som styrke, rød rute= betegnes som svakhet, •= ikke redegjort for.

4.3.1 Styrker

Ved gjennomgangen av primærstudier så ble det inkludert to prospektiv-, tre retrospektiv-, to kohort-, en kasus kontroll- og en RCT studie (25-35). En prospektiv studie har flere styrker

hvor designet tar utgangspunktet i eksponeringen, dens kjennetegn og eventuelle omfang (36). Studiedesignet regnes også å ha minst feilkilder. Retrospektive studier er velegnet for å identifisere uvanlige sykdommer, som sykdommer med lav insidens og uavhengig av om latenstiden er lang eller kort. Kohortstudier er velegnet til å studere om prognose og sykdomsforløp, altså eksponerte vs ikke eksponerte og oppfølgingstiden er avgjørende (37). Kasus-kontroll studie er effektiv for å studere årsak og etiologi, og er en observasjon epidemiologisk studie hvor observasjonstiden er lang.

RCT regnes som gullstandarden innen forskning og er en eksperimentell studie som er velegnet, og regnes for å være den beste forskningsmetoden (38). Her etterstrebes det høy grad av kontroll hvor randomiseringen er tilfeldig fordelt. På bakgrunn av dette var RCT-studien gunstig å inkludere. Metaanalyse og systematiske oversiktsartikler er også nyttig for å se på resultater slått sammen fra flere like studier. På den måten er mulig å konkludere med høyere grad av sikkerhet (39). Det har vært nyttig å inkludere en metaanalyse og en systematisk oversiktsartikkel i denne oppgaven for å få mer presise konklusjoner enn enkeltstudiene alene. Systematisk oversiktsartikkel har som sitt formål å se på forskningsresultater tatt fra relevante studier og som tar for seg samme problemstilling under ett. En systematisk oversiktsartikkel kan dermed et innblikk over hva forskningen har konkludert om en gitt problemstilling (40). Metaanalyse er gunstig å bruke ettersom forskningsresultatene vil kunne gi valide konklusjoner enn det enkeltstudiene ville ha gjort hver for seg (39).

I forhold til artiklene som er inkludert så er det flere svakheter forklart i avsnittet under (4.3.2 svakheter). Styrker i motsetning var at alle pasientene i studiene fikk fullt supplementert vitaminer og mineraler i kosten. Dette viser at studiene er gjort på en forsvarlig måte. En styrke blant studiene gjort i ulike land viser til hvordan dietten kan implementeres i lav- og middelinntektsland uavhengig av ressurser. Studien til Gereges et al. konkluderer med dette (28). Det er valgt studier fra land med færre ressurser som kan styrke resultatene for å bevise at dietten er lett implementerbar.

Databasen NSD ble brukt som et målevekktøy for å undersøke kvaliteten i studiene (24). Åtte studier lå på nivå 1 (25-31, 34), to studier lå på nivå 2 (32, 35) og en studie ble ikke funnet i registeret (33). De ulike nivåene indikerer at studiene er forskning med høy akademisk kvalitet der særlig nivå 2 har høy prestisje. Sett i sammenheng med databasen NSDs-

vurderingskanal er de inkluderte studiene under kategorien god- og meget god kvalitet, og dermed vil dette være en styrke i oppgaven.

4.3.2 Svakheter

Det er gjennomgående flere svakheter blant studiene. En svakhet blant en av kohortstudiene Baby et al. var oppfølging på 3-6 måneder som er relativt korte oppfølgingsperioder (31). Den andre kohortstudien til Hallböök et al. har ikke opplyst om oppfølgingsperioder, men det kan være grunnet studiens tidsperiode på 1 år, liten utvalgsstørrelse og at pasientene gikk på dietten i kun tre måneder (26). Det er også en svakhet at oppgaven inkluderer kun en RCT og en systematisk oversiktsartikkel. Det ville vært gunstig å inkludere flere RCT og systematisk oversiktsartikler av god kvalitet for å konkludere med høyere grad av sikkerhet. Det er kun benyttet to databaser for litteratursøket. Dermed kan andre relevante studier ha blitt utelukket og resultatene kunne vært styrket av flere databaser.

Gjennomføring av intervensjon i studiene var forskjellig. Dette er en svakhet i denne litteraturgjennomgangen. Tre studier implementerte andre typer ketogen diett som MCT og Modifisert (Atkins') diett (29, 30, 32). Åtte studier hadde klassisk ketogen diett (25-28, 30-33). Neal et al. brukte en kombinasjon av både klassisk ketogen diett og MCT. Vehmeijer et al. benyttet enten klassisk ketogen diett, MCT eller en kombinasjon av MCT og LCT (32). For å kunne besvare problemstillingen så vil det være foretrukket med studier som inkluderer et stort antall deltakere. I alle studiene som er inkludert er utvalgsstørrelsen varierende fra studie til studie. Fem studier hadde færre deltakere (27, 28, 30, 31, 33) som er henvist i tabell 5. De resterende studiene hadde et større antall deltakere (25, 26, 29, 32, 34). Studien til Lefevre et al. oppga ikke utvalgsstørrelsen (35).

I henhold til valg av inklusjons- og eksklusjonskriterier kunne utfallet muligens vært annerledes om det var tatt for seg flere og andre kriterier for å få mer sammenlignbare resultater. Grenseverdier for karbohydratinntak var et av eksklusjonskriteriene. Resultatene kunne vært mer sammenlignbare og representativt om dette hadde vært et av inklusjonskriteriene, men det var utfordrende å finne studier som hadde samme karbohydratrestriksjoner og samme type ketogen diett under litteratursøket. Alle inkluderte studiene oppgir forbedret anfallskontroll uavhengig av type ketogen diett og mengde karbohydrater som gjør at det blir usikkert å vite om det har en påvirkning på utfallet.

Medikamentbruken blant pasientene i de aller fleste studiene var varierende og det var ikke oppgitt justeringer av AED underveis. Dette er noe som skaper variasjon og er en svakhet.

4.4 Mulige årsaks mekanismer

Det finnes mange teorier om hvordan ketogen diett virker anfallsdempende. Noe man vet er at ved GLUT1-mangel (glukose transport type 1-mangel) og PDH-mangel (pyruvat dehydrogenasemangel) er ketogen diett den mest effektive behandlingsmetoden (1). Ved GLUT1-mangel er dannelse av ketose et viktig prinsipp fordi ved GLUT1-mangel har glukosetransportproteinet type 1 (GLUT1) redusert evne til å transportere glukose over blod-hjerne-barrieren (41). Resultatet blir at hjernen ikke får tilstrekkelig med energi og det kan påvirke hjernens utvikling og funksjon. Foreløpig finnes det ingen annen effektiv behandling for GLUT1-mangel sykdom enn ketogen diett. Ved både GLUT1- og PDH-mangel så gir ketogen diett ketoner som passerer den metabolske defekten og fungerer som en alternativ energikilde til hjernen (42).

En teori om ketogen diett sin anfallsreducerende effekt hos pasienter med farmakoresistent epilepsi er om det kan være en sammenheng mellom tarmflora og anfallskontroll (23). Et nytt forskningsprosjekt om dette er et samarbeid mellom Norges miljø- og biovitenskapelig universitet (NMBU), Oslo universitetssykehus (OUS), Universitetet i Oslo (UIO) og Universitetet i Lund i Sverige (LU). Her forskes det på om tarmen kan ha en innvirkning på hjernen og omvendt, og det finnes data som tyder på at tarmfloraen kan spille inn. En hypotese om diettens effekt på anfallsfrekvens er at det kan ha en sammenheng med bakteriene i tarmen og metabolittene de produserer. Det antas at dersom effekten man får av diettbehandlingen har en sammenheng med tarmbakteriene kan det åpne for helt nye behandlingsmuligheter gjennom manipulering av tarmfloraen. Dette er ikke en sikker teori som kan tas i betraktning eller en forklaring på diettens virkning.

Ketogen diett ble introdusert på begynnelsen av 1900-tallet i epilepsibehandling som viste å gi færre anfall hos epilepsipasienter (22). På den tiden antok man at effekten skyldtes det økte innholdet av fett i kostholdet og det reduserte innholdet av karbohydrater og proteiner slik at man induserte metabolsk acidose og ketose. I dag er det vist at effekten ikke nødvendigvis skyldes kun ketose. Ulike studier indikerer at selv om ketosen forsvinner etter diettsslutt så beholder pasienter anfallskontroll.

De fleste kliniske studier om pasienter med farmakoresistent epilepsi benytter en kombinasjon av både AED og ketogen diett. Dette er fordi mange pasienter med farmakoresistent epilepsi må bruke flere legemidler om gangen grunnet resistensen (43). Ved en vellykket behandling av ketogen diett kan man iblant redusere og i noen tilfeller helt seponere AED (44), men nedtrapping av epilepsimedisiner må vurderes individuelt (45).

Mekanismen bak den anfallsreduserende effekten kan ha flere ulike forklaringer (22). Studier har vist at flerumettede fettsyrer har positivt utslag og virker antiepileptisk. Dette er testet på dyr og som diett hos mennesker. Mettet fett og enumettet fett har ikke vist å ha noen reduserende effekt på anfall, men det er ikke klargjort for mekanismen bak de flerumettede fettsyrene og deres anfallsdempende effekt. De flerumettede fettsyrene kommer mest i form av omega-3 og- omega-6-fettsyrene. Integret i cellemembraner kan flerumettede fettsyrer påvirke membranfluiditeten og frie omega-3-fettsyrer kan påvirke intracellulære funksjoner.

En annen mekanisme bak den anfallsreduserende effekten er at fettsyrer har effekt på celledesignaler (22). Fettsyrer kan erstatte den elektriske ledningen i cellene ved å påvirke ionekanaler og reseptorsystemer. Flerumettede fettsyrer, enkelte AED og noen antiarytmika samarbeider i et felles reseptorsete på natriumkanalen. Arakidonsyre er en umettet fettsyre mens dokosaheksaensyre (DHA) er langkjedede omega-3-fettsyrer. Disse fettsyrene kan blokkere spenningsstyrte natriumkanaler i hippocampusnevroner. Det er vist at DHA har en antiepileptisk virkning gjennom frekvensavhengig blokkering av natriumkanaler der membranpotensialets celle forsterkes (hyperpolariseres) og refraktærperioden forlenges. AED som fenytoin og karbamazepin har virkning på natriumkanalen. Dette har medført at man antar at flerumettede fettsyrer er den endogene liganden som disse etterlikner.

Eikosapentensyre (EPA) er også en omega-3-fettsyre og både DHA og EPA kan i tillegg være med på å redusere den nevronale evne til å reagere på stimulus (eksitabiliteten) gjennom en påvirkning av kaliumkanaler. Kort forklart, en økning av flerumettede fettsyrer i hjernen kan redusere den nevronale hypereksitabiliteten som sees hos mennesker med epilepsi.

En potensiell forklaring om den reduserende effekten på anfall kan forbindes med inflammasjon (22). Nyere forskning de siste årene har belyst om omega-3-fettsyrer og deres effekt på inflammasjon. I dyremodeller med epilepsi og hos pasienter er det funnet i det epileptiske cellenettverket antydninger til kronisk inflammasjon. Dette er funnet gjennom høye nivåer av eikosanoider. Eikosanoider er en samlebetegnelse for prostaglandiner,

tromboksaner og leukotriener. Eikosanoider er hormonliknende signalmolekyler og har en proinflammatorisk effekt. Økt inntak av omega-3 minsker kronisk inflammasjon. I seg selv kan dette synes å ha en anfallsreducerende effekt. Det er utført få studier om epilepsi og effekten av flerumettede fettsyrer, men en pilotstudie gjennomført av Puri et al. utforsker dette (46).

Studien undersøkte tilskudd med omega-3 hos pasienter med farmakoresistent epilepsi og om det har en forbindelse med gunstige endringer i cerebral biokjemi (46).

Spektroskopiundersøkelser viste økt energiproduksjon og betydelig forhøyet nivå av fosfolipider i hjernen hos pasientene (22). Det er ikke vist hittil at endringer i cerebral biokjemi har en påvirkning på anfallssituasjon. Det kan synes som at pasienter med farmakoresistent epilepsi har ugunstige biokjemiske forandringer i hjernen, og at tilskudd av omega-3 kan virke å ha en god membranstabiliserende og antiinflammatorisk effekt.

Ketogen diett viser til å ha en reduserende effekt på anfall hos de med farmakoresistent epilepsi. Dietten består av økte mengder fett og reduserte mengder karbohydrater og proteiner. I følge litteraturen er det de flerumettede fettsyrene som kan ha positiv innvirkning på epileptiske anfall og dette gjenspeiler funnene i studiene som er inkludert. Det er nødvendig med videre forskning om epilepsi og flerumettede fettsyrer (22).

4.5 Konsekvenser av funnene

Tatt i betraktning av ketogen diett sin effekt hos barn med farmakoresistent epilepsi er det likevel nødvendig med mer utforskende forskning for å kunne kartlegge påvirkningsfaktorer ved bruk av ketogen diett. Artikkelen inkludert i oppgaven har konkludert relativt det samme. Studiene har benyttet seg av ulike karbohydratrestriksjoner, og det kan dermed tyde på at heterogeniteten blant studiene ikke er god nok. I noen studier er det heller ikke oppgitt mengde karbohydrater. I studien til Henderson et al. var heterogeniteten ikke signifikant og p-verdien var 0.347 (34). Dette kan tyde på at enkeltstudiene i metaanalysen ikke har benyttet samme mengde karbohydrater i dietten. For å skape tiltro til at studiene er representativ bør enkeltstudiene i en metaanalyse være utført likt, og at studiene samlet blir meningsfullt (39).

Oslo universitetssykehus har opplyst at de fleste tåler diettbehandlingen godt (47). Hos ca. 5% av dem som går på ketogen diett kan langsiktige bivirkninger som nyrestein forekomme (44). Dette kan unngås ved bruk av kaliumcitrat. Etersom bivirkninger kan forekomme hos

pasienter med farmakoresistent epilepsi vil det være hensiktsmessig med regelmessige kontroller.

I kombinasjon med at dette er relativt ny forskning, og at langsiktige komplikasjoner ikke er grundig undersøkt er det derfor utfordrende å trekke konklusjoner angående bruken av ketogen diett og farmakoresistent epilepsi. Av den grunn vil det være behov for mer forskning for å øke kunnskap om langsiktige komplikasjoner, og forske videre på om denne type diett fungerer optimalt hos pasienter med farmakoresistent epilepsi.

Ketogen diett som en alternativ behandlingsmetode er nedprioritert. Funnene i oppgavens inkluderte studier referer til flere positive fordeler med å implementere ketogen diett. Gerges et al. og Kankirawatana et al. konkluderer i disse studiene at ketogen diett kan være et behandlingsalternativ for barn med farmakoresistent epilepsi (28, 33). Det er ikke vanskelig å implementere dietten selv i land hvor ressursene er meget begrenset. Nathan et al. konkluderer at ketogen diett har vist bedre virkning på encefalopati epilepsi enn ved lokalisert epilepsi (25). I studiene til Hallböök et al. og Caraballo et al. var det konkludert at ketogen diett var godt tolerert ved både mild og alvorlig grad av farmakoresistent epilepsi (26, 29). Basert på funnene er det tydelig at ketogen diett bør være et tidlig alternativ dersom AED ikke viser effekt. “Dietten bør forsøkes hos barn der to medikamenter var blitt forsøkt uten tilfredsstillende effekt, og der epilepsikirurgi ikke var aktuelt” (17, s. 4).

5. Konklusjon

Opgaven har forsøkt å besvare følgende problemstilling: *“Har ketogen diett hos barn med farmakoresistent epilepsi positiv effekt?”*.

De inkluderte studiene i oppgaven fremlegger at ketogen diett har en positiv effekt hos barn med farmakoresistent epilepsi. Studiene viser forbedring i anfallsfrekvens ved 50% anfallskontroll og anfallsfrihet. Et stort antall av pasienter opplever dietten som godt tolerert og akseptert. Virkningsmekanismen av ketogen diett sin anfallsreducerende effekt er usikker og det trengs ytterligere forskning for å kartlegge denne.

6. Referanseliste

1. Pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening [Internett]. Helsebiblioteket.no; 2017 [hentet 8. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144643&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5973>
2. Nakken KO, Taubøll E. Farmakoresistent epilepsi. Tidsskr Nor Legeforen nr. 19, 2009; 129: 1986-9. doi: 4045/tidsskr.08.0701.
3. Reiter L, Gjerstad L. Antiepileptika. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2019 [hentet 8. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <http://sml.snl.no/antiepileptika>
4. Næringsstoffanbefalinger [Internett]. Helsedirektoratet.no. [hentet 8. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/folkehelse/kosthold-og-ernering/neringsstoffanbefalinger->
5. Pripp AH. Hvorfor p-verdien er signifikant. Tidsskr Nor Legeforen nr. 16, 2015; 135: 1462-4. doi: 10.4045/tidsskr.15.0493.
6. Pripp AH. Nyanser av variasjon. Tidsskr Nor Legeforen nr. 1, 2018. doi: 10.4045/tidsskr.17.0760.
7. Henning O, Nakken KO. Ny epilepsiklassifisering. Tidsskr Nor Legeforen nr. 23/24, 2017. doi: 10.4045/tidsskr.17.0973.
8. Gjerstad L, Taubøll E. Hva er epilepsi?. Tidsskr Nor Legeforen nr. 10, 2003; 123: 1359-61.
9. Oslo universitetssykehus [Internett]. Helsenorge.no; 2019 [hentet 23. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/epilepsi/anfallstyper-ved-epilepsi>
10. Rasmussen M, Sandvig I, Nustad A et al. Infantile spasmer. Tidsskr Nor legeforen nr. 15, 2005; 125: 2002-4.
11. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M et al. Regulation of ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α . Int J Mol Sci. desember 2016; 17(12): 2093.
12. Atkins RC. Dr. Atkins' new diet revolution. 1. utg. New York, USA: Sane Törgård Agency; 1992. 269 s.
13. Oslo universitetssykehus. Epilepsi – fakta og førstehjelp [Internett]. Oslo universitetssykehus; 2016 [hentet 20. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss/nyheter/epilepsi-fakta-og-forstehjelp>
14. Oslo universitetssykehus. Fettrik diett hjelper også for voksne med epilepsi [Internett]. Oslo universitetssykehus; 2018 [hentet 5. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://oslo->

[universitetssykehus.no/avdelinger/nevroklinikken/spesialsykehuset-for-epilepsi-sse/fettrik-diett-hjelper-ogsaa-for-voksne-med-epilepsi](https://www.universitetssykehus.no/avdelinger/nevroklinikken/spesialsykehuset-for-epilepsi-sse/fettrik-diett-hjelper-ogsaa-for-voksne-med-epilepsi)

15. Faiz KW, Gjerstad L. Epilepsi [Internett]. I: Store medisinske leksikon; 2019 [hentet 7. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/epilepsi>
16. Legehåndboken [Internett]. Norsk Helseinformatikk; 2019 [hentet 7. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/epilepsi/sykdommer-og-symptomer/farmakoresistent-epilepsi/>
17. Kverneland M, Molteberg E, Haavardsholm KC et al. Diettbehandling av epilepsi. Tidsskr Nor Legeforen nr. 16, 2017. doi: 10.4045/tidsskr.16.0486.
18. Øye I. Fenytoin [Internett]. I: Store medisinske leksikon; 2018 [hentet 7. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <http://sml.snl.no/fenytoin>
19. Frayn KN. Metabolic Regulation, A Human Perspective. 3. utg. Oxford: Blackwell Publishing Company; 2010. 238-239 s.
20. Dhillon KK, Gupta S. Biochemistry, Ketogenesis [Internett]. Tressure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [hentet 16. april 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493179/?fbclid=IwAR2uWw56akdjBjv5kzr3iLiQA865qhcKL9SvZocpCNmvVY_jbtxPLryu3dk
21. Pettersen AR, Selmer K, Nakken KO. Glukosetransportprotein type 1-mangel. Tidsskr Nor Legeforen nr. 8, 2011; 131: 828.
22. Farmen AH, Lossius MI, Nakken KO. Flerumettede fettsyrer og epilepsi. Tidsskr Nor Legeforen nr. 1, 2009; 129: 26-8. doi: 10.4045/tidsskr.2009.34487.
23. Norsk epilepsiforbund [Internett]. Oslo: Norsk epilepsiforbund. [hentet 7. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.epilepsi.no/aktuelt/sammenheng-mell/>
24. Helsebiblioteket. Hva betyr «publiseringsnivåer»? [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket; 2012 [hentet 2. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/144363/hva-betyr-publiseringsniv%C3%A5er>
25. Nathan JK, Purandare AS, Parekh ZB et al. Ketogenic diet in Indian children with uncontrolled epilepsy. Indian Pediatr. august 2009; 46(8):669-73.
26. Hallböök T, Sjölander A, Åsmark P et al. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. Eur J Paediatr Neurol. januar 2015; 19(1):29-36.
27. Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. april 2017; 75(4):234-237.

28. Gerges M, Selim L, Girgis M et al. Implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy in a medium resources setting: Egyptian experience. *Epilepsy Behav Case Rep.* 23. november 2019; 11:35–38.
29. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* Oktober 2011; 20(8):640-5.
30. Vehmeijer FO, van der Louw EJ, Arts WF et al. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy?. *Eur J Paediatr Neurol.* november 2015; 19(6):701-5.
31. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N et al. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure.* mai 2018; 58:41-46.
32. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* juni 2008; 7 (6):500-6.
33. Kankirawatana P, Jirapinyo P, Kankirawatana et al. Ketogenic diet: an alternative treatment for refractory epilepsy in children. *J Med Assoc Thai.* Juli 2001; 84(7):1027-32.
34. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol.* mars 2006; 21(3):193-8.
35. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics.* april 2000; 105(4):E46.
36. Jacobsen G. Analytisk epidemiologi-pasient-kontroll- og kohortstudier. *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 27, 2002; 122: 2636-40.
37. Helsebiblioteket. Forskningsmetode. [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket; 2016 [hentet 15. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/forskningsmetode>
38. Helsebiblioteket. Randomisert kontrollert undersøkelse – RCT. [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket; 2016 [hentet 15. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/rct>
39. Hva er en metaanalyse? [Internett]. Norsk Helseinformatikk; 2018 [hentet 15. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/rettigheter-og-helsetjeneste/om-forskning/metaanalyser/>
40. Helsebiblioteket. Systematisk oversikt. [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket; 2016 [hentet 15. februar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>

41. Oslo universitetssykehus. GLUT1-mangelsykdom. Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser; 2016 [hentet 10. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/nasjonalt-kompetansesenter-for-sjeldne-epilepsirelaterte-diagnoser/Documents/GLUT1-mangelsykdom%20-%20veileder.pdf>
42. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009; 50(2):304-317.
43. Oslo universitetssykehus. Behandling. Oslo: Spesialsykehuset for epilepsi, SSE; 2016 [hentet 10. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Spesialsykehuset%20for%20epilepsi,%20SSE/Undervisningsmaterieell%20om%20epilepsi/Del%203%20Behandling.pdf>
44. Bjurulf B, Risberg K, Bremser A. Ketogen diett (ny 2010). Den norske legeforeningen; juni 2010 [hentet 7. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Veiledere/generell-veileder-i-pediatri/kapittel-11-nevrologi/117-ketogen-diett-ny-2010/>
45. Oslo universitetssykehus. Epilepsi – klassisk ketogen diett [Internett]. Oslo universitetssykehus; 2019 [hentet 4. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/epilepsi-klassisk-ketogen-diett>
46. Puri BK, Koepp MJ, Holmes J et al. A 31-phosphorus neurospectroscopy study of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intervention with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in patients with chronic refractory epilepsy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. august 2007; 77(2):105-7.
47. Oslo universitetssykehus. Kort om behandling med ketogen diett for voksne. Oslo: Avdeling for kompleks epilepsi; 2016 [hentet 13. April 201]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Spesialsykehuset%20for%20epilepsi%20C%20SSE/ketogen%20diett/Kort%20om%20behandling%20med%20ketogen%20diett%20for%20voksne%202016.pdf>