

Stellungnahme zur ketogenen und kohlenhydratarmen Diät

Seit einiger Zeit wird Tumorpatienten eine Ernährung angeboten, die in unterschiedlichem Ausmaß arm an Kohlenhydraten (KH) ist. Als Begründung für diese Ernährungsumstellung wird angeführt, dass der Stoffwechsel von Tumorzellen von Kohlenhydraten abhängig sei. Je nach Interpretation der Daten versprechen Anhänger der Diät entweder einen direkten Einfluss auf das Tumorwachstum und die Metastasierung, eine Verbesserung der Wirksamkeit von Chemo- und/oder Strahlentherapie bzw. eine bessere Verträglichkeit insbesondere der Chemotherapie.

Experten der Arbeitsgemeinschaft PRiO nehmen dazu folgendermaßen Stellung:

1. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt keine wissenschaftliche Untersuchung vor, die belegt, dass eine derartige Kostform Wachstum und Metastasierung eines Tumors beim Menschen verhindern bzw. zurückdrängen kann.
2. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt auch keine wissenschaftliche Untersuchung vor, die beweist, dass eine derartige Kostform die Wirksamkeit einer Chemo- und/oder Strahlentherapie verbessert.
3. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt des Weiteren keine wissenschaftliche Untersuchung vor, die beweist, dass die Verträglichkeit einer Chemotherapie beim Menschen durch diese Kostform verbessert wird.

Zum derzeitigen Zeitpunkt kann eine Anwendung einer kohlenhydratarmen oder ketogenen Diät für diese Indikation nicht empfohlen werden.

Diese Beurteilung beruht auf einer systematischen Literaturrecherche im Juni 2014.

Grundlage der Hypothesen zu antitumoralen Effekten einer kohlenhydratarmen Ernährung ist der sogenannte Warburg-Effekt, der besagt, dass maligne Zellen ihren Energiebedarf vorwiegend über die Glykolyse (und nicht über die oxidative Phosphorylierung) decken. Eine kohlenhydratarme Kost soll über eine Verminderung der Glukoseverfügbarkeit das Energiesubstrat der Tumorzellen verknappen. Zu kohlenhydratarmen oder ketogenen Diäten liegen eine Reihe von Zell- und Tierexperimenten vor. Die Ergebnisse dieser Experimente sind nicht eindeutig. In einigen Experimenten konnte das Tumorwachstum verlangsamt werden. In anderen kam es nach einiger Zeit zu stammzellartigen Veränderung von Tumorzellen. In diesen Tierexperimenten wurde nach anfänglicher Verlangsamung des Tumorwachstums ein beschleunigtes Wachstum beobachtet. Darüber hinaus zeigen einige Experimente, dass nur bei denjenigen Tieren eine initiale Wachstumsverlangsamung des Tumors zu sehen war, bei denen es auch zu einer Gewichtsabnahme kam. Außerdem gibt es Experimente, die zeigen, dass das Entscheidende für die Wachstumsverlangsamung die Gewichtsabnahme ist, unabhängig von der Kostform (kohlenhydratarm oder fettarm). Untersuchungen beim Menschen ergeben, dass Tumorpatienten mit einer Gewichtsabnahme oft eine schlechtere Prognose haben. Kostformen, die zu einer Gewichtsabnahme führen, sind deshalb bedenklich.

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen beim Menschen. In keiner dieser Untersuchungen konnte eine Rückbildung von Tumoren, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung des Therapieansprechens oder eine Verminderung von Nebenwirkungen durch die ketogene Diät belegt werden. Die Akzeptanz bei den Patienten ist relativ niedrig, was auf Einschränkungen der Lebensqualität durch die strengen Regeln insbesondere der ketogenen Diät hinweist.

Folgende klinische Studien wurden bisher zu dieser Thematik publiziert:

1. Eine retrospektive Untersuchung an 5 Kindern mit tuberöser Sklerose, die eine ketogene Diät zur Anfallsprophylaxe einhielten, konnte anhand einer retrospektiven Auswertung der Bildgebung keinen Hinweis auf eine positive Beeinflussung des Tumorwachstums zeigen [1].
2. Ein Fallbericht beschreibt 2 Kinder mit Hirntumoren, bei denen unter ketogener Diät die Glukoseaufnahme in einer kombinierten Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) abnahm. Ein Mädchen überlebte mehrere Monate ohne Progress [2].
3. In einer Untersuchung bei 5 Patienten mit fortgeschrittener Tumorkachexie wurde eine enterale Sondenkost mit isokalorischer ketogener Diät gegeben. Aussagen zum Einfluss auf die Kachexie oder den Tumorverlauf waren nicht möglich [3].
4. Die Arbeitsgruppe um Kämmerer und Otto publizierte eine Pilotstudie mit 16 Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Krebserkrankung, die über mindestens 6 Wochen eine Diät mit maximal 70 g KH/d erhielten. 2 Patienten verstarben in Woche 2 und 5, 3 schieden wegen Inakzeptanz bzw. aus persönlichen Gründen aus, 3 Patienten schieden wegen Progress aus (e19). Eine Aussage zu einer möglichen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist aufgrund dieser Daten nicht möglich. Bei den 5 Patienten, die die Therapie bis zum Ende der Studie durchführten und bei einem Patienten, der wieder eine Chemotherapie aufnahm, berichten die Autoren von einer Verbesserung der emotionalen Funktion in der Lebensqualität und weniger Schlafstörungen. Andere Funktionsbereiche der Lebensqualität blieben stabil oder verschlechterten sich. Die Autoren führen dies auf die fortgeschrittene Tumorerkrankung zurück. Als Nebenwirkungen werden Fatigue und Obstipation beschrieben [4].
5. ERGO-Studie: In dieser Pilotstudie von Rieger und Steinbach erhielten 20 Patienten mit rezidiertem Glioblastom eine ketogene Diät. Die Autoren berichten über keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Drei Patienten beendeten die Diät allerdings wegen schlechter Tolerabilität. Ein Patient erreichte ein geringes Ansprechen (minor response) und 2 Patienten eine stabile Erkrankung über 6 Wochen. Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten lag bei 5 Wochen (range 3-13), das mediane Gesamtüberleben nach Studieneinschluss bei 32 Wochen. Die Autoren schlussfolgern, dass die ketogene Diät durchführbar und sicher ist, aber wahrscheinlich keine signifikante klinische Aktivität in dieser Krankheitssituation aufweist [5].
6. Fine et al. beschreiben eine Gruppe von 12 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und positiven Befunden in einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET). In dieser Untersuchung wurden Patienten mit vorangehendem Gewichtsverlust ausgeschlossen, der BMI musste mindestens bei 20 kg/qm-Körpergewicht liegen. Die Kohlehydratzufuhr wurde auf 5 % der Gesamtenergiezufuhr beschränkt. 10 Patienten führten diese Ernährungsform für 26 bis 28 Tage durch. Die Autoren berichten, dass es zu keinen Nebenwirkungen kam. Allerdings nahm die Kalorienzufuhr um 35 +/- 6 % gegenüber der Ausgangsbasis ab und das Gewicht nahm im Durchschnitt um 4 % (0,0 bis 6,1 %) ab. Der Tumorverlauf wurde mittels PET gemessen. 5 von 9 Patienten mit zuvor rascher Tumorprogression zeigten in den 4 Wochen einen stabilen Krankheitsverlauf oder eine partielle Remission. Bei diesen Patienten war die Ketose deutlicher ausgeprägt als bei den 4

anderen Patienten mit einer progressiven Erkrankung. Da die ketogene Diät zu einer Veränderung des Stoffwechsels der Tumorzellen führen soll, ist allerdings die Frage zu stellen, ob das PET, das die Glucoseaufnahme misst, der geeignete Verlaufsparemeter ist. Klinische Parameter oder radiologische Größenmessungen werden in der Publikation nicht mitgeteilt [6].

7. Raffaghello et al. fassen in ihrem Artikel Grundüberlegungen zur kurzzeitigen Kalorienrestriktion vor einer Chemotherapie mit dem Ziel der Verminderung der Nebenwirkungen zusammen. In einem kurzen Absatz wird berichtet, dass 6 Patienten entweder mit oder ohne Fasten vor der Chemotherapie beobachtet wurden und dass es während des Fastens zu einer Reduktion von Fatigue, Schwäche und gastrointestinalen Nebenwirkungen gekommen sei [7].
8. Schröder et al. berichten über 11 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, bei denen unter ketogener Diät die Spiegel von Glucoselactat, Pyruvat und Harnstoff im Blut und im Tumor im Verlauf der Erkrankung gemessen wurden. Im Tumor kommt es zu einer Lactatabnahme. Die Autoren berichten jedoch über eine stabile oder erhöhte Konzentration von Pyruvat und Glucose. Angaben zum klinischen Verlauf werden nicht gemacht [8].

Es gibt Hinweise, dass eine Erhöhung der Fettzufuhr ohne Kohlenhydratrestriktion einen positiven Effekt bei Patienten mit Tumorkachexie haben könnte.

Literaturangaben:

- [1] Chu-Shore CJ, Thiele EA. Tumor growth in patients with tuberous sclerosis complex on the ketogenic diet. *Brain Dev.* 2010 Apr;32(4):318-22. Epub 2009 May 13.
- [2] Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr.* 1995 Apr;14(2):202-8.
- [3] Fearon KC, Borland W, Preston T, Tisdale MJ, Shenkin A, Calman KC. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1988 Jan;47(1):42-8.
- [4] Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond).* 2011 Jul 27;8(1):54.
- [5] Rieger J, Baehr O, Maurer GED, Hattingen E, Franz K, Brucker D, Walenta S, Kaemmerer U, Coy JF, Weller M, Steinbach JP. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma; *Int J Oncology*;doi: 10.3892/ijo.2014.2382.
- [6] Fine E, Segal-Isaacson CJ, Feinman R, Herszkopf S, Romano M, Tomuta N et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: A pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition* 2012; 28(10):1028-1035.
- [7] Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, Dorff T, Fontana L, Longo VD. Fasting and differential chemotherapy prototon in patients; *Cell Cycle* 2010;9:22-23.
- [8] Schroeder U, Himpe B, Pries R, Vontheim R, Nitsch S, Wollenberg B. Decline fo Lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo of microdialysis study in patients with head and neck cancer; *Nutrition and Cancer* 2013;65(6):843-849.

Wissenschaftlicher Ansprechpartner:

PD Dr. Jutta Hübner,

Vorstand der Arbeitsgruppe Prävention und Intergrative Onkologie

J. W. Goethe Universität

Theodor-Stern-Kai 7, Haus 27

60590 Frankfurt

E-Mail: huebner@med.uni-frankfurt.de

Internet: www.prio-dkg.de