

# Ketogene Ernährung in der Krebstherapie

Ulrike Kämmerer und Rainer Johannes Klement

Ketogene Diäten (KDs) sind sehr fettreiche, stark kohlenhydratreduzierte Ernährungsformen mit bedarfsgerechter Eiweißversorgung. Sie liefern in der Regel mindestens 75% der Energie aus Fett und maximal 5–10% aus Kohlenhydraten (KH). KDs sind in verschiedenen Varianten beschrieben als „Atkins-Diät“, „klassische ketogene Diät“ oder auch als „Low-Carb (LC) Diät“.

Die häufig verwendeten eiweißlastigen, aber relativ fettarmen LC-Formen stellen keine echte KD dar. Denn sie sind nicht mit einer zuverlässigen systemischen Ketose verbunden, die als Leitsymptom der KD gilt. Eine stabile Ketose ist nur bei niedrigen Insulinspiegeln und damit bei Nahrungskarenz oder einer sehr fettreichen und eiweiß-/kohlenhydratarmen Ernährung zu erreichen.

## Ketogene Diäten bei Krebs

KDs können bei Krebserkrankungen unterstützend wirken. Der veränderte Stoffwechsel der Patienten ist durch eine gesteigerte Fettoxidation bei gleichzeitiger peripherer Insulinresistenz gekennzeichnet [1] und spricht dadurch gut auf den hohen Fettanteil der Ernährung an. Der reduzierte KH-Anteil hält den Blutzucker und den Wachstumsfaktor Insulin



Fett ist der Hauptenergielieferant ketogener Diäten. Jede Mahlzeit besteht aus mindestens 75%. Foto: © Shutterstock/Colnihko

niedrig. Ein „Aushungern von Krebs“ durch Zuckerverzug ist jedoch auch mit einer KD nicht möglich – der Blutzucker bleibt auf Nüchternniveau stabil. Durch die geringere Aufnahme von Glukose, dem entscheidenden Ausgangssubstrat zum Aufbau neuer Tumorzellen, ist vor allem in schlecht durchbluteten Tumorarealen ein langsames Wachstum durch Tierstudien bestätigt [2, 3]. Daten der Grundlagenforschung der letzten Jahre zeigen zudem, dass gerade  $\beta$ -Hydroxybutyrat (3-OHB) wichtige, das Tumorzellwachstum stimulierende Signalproteine hemmen kann und sich auch als HDAC-Inhibitor erwiesen hat [2, 4].

### Möglichkeiten und Grenzen

Bei der Übertragung von Daten aus Zellkultur oder Mäusen auf den Menschen ist jedoch Vorsicht geboten. Mäuse besitzen neben einer unterschiedlichen Insulin- und Blutzuckerregulation [5] einen etwa 7-fach höheren Ruheenergiestoffwechsel als Menschen. Deshalb reagieren sie schneller und drastischer auf Kalorien-

oder Makronährstoffentzug [6]. Im Gegensatz zu den Tiermodellen konnten klinische Studien bisher keine lebensverlängernden Effekte einer ausschließlichen KD zeigen [7–9]. Manche Daten deuten auf eine leichte Hemmung des Tumorglukosestoffwechsels durch eine fettreiche und kohlenhydratarme Ernährung hin [10–12]. Es erscheint nach derzeitigem Wissensstand dennoch unwahrscheinlich, mit einer KD alleine das Tumorzellwachstum sicher aufhalten zu können.

Vielversprechender ist ein unterstützender Ansatz, in dem eine KD beispielsweise mit Strahlen- und Chemotherapie kombiniert wird [13]. Schon eine leichte Hemmung der Glykolyse würde für die Tumorzelle eine Reduktion ihrer antioxidativen Abwehr bedeuten, was sie sensibler gegenüber freien (Sauerstoff-)Radikalen (ROS) macht. Diese entstehen zum Beispiel durch die Radiolyse von Wasser während der Bestrahlung.

Eine verstärkte Wirkung von Strahlen-, Chemo- und antiangiogener Therapie durch KDs wurde in mehreren Tiermodellen belegt und deutet sich auch in klinischen Daten von Glioblastompatienten an [9]. Bei den ersten fünf Tumorpatienten, die in der Strahlentherapie Schweinfurt mit kurativer Strahlentherapie und KD behandelt wurden [14], zeigt sich auch nach gut zwei Jahren noch kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv. Der mögliche Beitrag der KD zu diesem Ergebnis bleibt allerdings spekulativ. Ein unmittelbarer Nutzen der ketogenen Ernährung war jedoch in einer Verbesserung der Lebensqualität und dem Erhalt fettfreier Masse während der Therapie gegeben.

Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich durch ein kurzeitiges Fasten (24–48 h) vor einem Chemotherapiezyklus, um Nebenwirkungen zu vermindern und dabei die Anti-Tumor-Wirkung zu erhalten oder sogar zu verstärken [15]. Die Reduktion von Glukose und Insulin bei gleichzeitiger Erhöhung der Ketonkörper soll gesunde Zellen, jedoch nicht Tumorzellen vor zelltoxischen Angriffen schützen. In zwei klinischen Studien zeigten sich bisher in der Tat positive Effekte des Fastens vor der Chemotherapie [16, 17]. Das weist auf eine Bedeutung

### HDAC-Inhibitoren in der Krebstherapie

HDAC steht für Histon-Deacetylasen. Es handelt sich um Enzyme, die unter anderem den Zellzyklus kontrollieren. Sie sind wichtige Zielmoleküle, die von modernen Krebsmedikamenten gezielt gehemmt werden – mit durchaus nachgewiesenen klinischen Effekten.

der Ketonkörper hin und würde somit auch für eine KD als „fastenimitierende Diät“ sprechen, falls kurzzeitiges Fasten kontraindiziert ist [18]. Auch wäre der Ansatz wieder, die KD mit einer zytotoxischen Therapie zu kombinieren.

### Fazit und Umsetzung

Die ketogene Ernährung ist aus theoretischer Sicht für die Krebsbehandlung interessant, und zeigt in den meisten Tierstudien günstige Effekte auf Tumorzellwachstum und Überleben. Die bisherigen Daten am Menschen weisen darauf hin, dass ihre Stärke vor allem in der Kombination mit Standardtherapien zu sehen ist. Bisher konnte keine Studie negative Effekte einer KD auf den Allgemeinzustand der Patienten oder ihre Erkrankung feststellen. Daher sollte der ketogenen Ernährung während der Krebstherapie eine Chance eingeräumt werden. Dies gilt vor allem begleitend zu kurativen Ansätzen. Allerdings können sich auch in der Palliativtherapie positive Effekte auf die Körperzusammensetzung oder Lebensqualität zeigen. Voraussetzung für eine wirksame KD ist neben der Motivation der Betroffenen eine fachkundige Ernährungsberatung und Betreuung durch Ärzte oder Heilpraktiker. ■

Für die ketogene Diät geeignete und ungeeignete Lebensmittel: siehe Tabellen in der Online-Version.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-112664>

## INFORMATION

### Systemische Ketose oder Ketoazidose?

Bei der systemischen Ketose kommt es zu erhöhten Spiegeln der physiologischen Ketonkörper Acetoacetat (AcAc) und  $\beta$ -Hydroxybutyrat (3-OHB). 3-OHB wird dabei im Verhältnis von 1:1 bis 3:1 zu AcAc gebildet. In der Ketose steigen die Serumspiegel von nüchtern 0,1–0,2 mM auf 1–6 mM an. Der Blutzucker bleibt bei einer physiologischen Ketose auf Nüchternniveau, Blut-pH und Elektrolyte befinden sich im Normbereich, und die Betroffenen sind fit und wach. Das sind wesentliche Unterschiede zur potenziell lebensbedrohlichen Ketoazidose, die bei relativem oder absolutem Insulinmangel, beispielsweise bei Diabetikern und Alkoholikern auftreten kann. Eine Ketoazidose ist durch eine arterielle Azidose (pH < 7,35), einen sehr hohen Blutzuckerwert (über 250 mg/dl) sowie ein Basendefizit gekennzeichnet. Der Patient ist schläfrig bis komatös.

**Verwendete Literatur**

- [1] Barber MD, McMillan DC, Preston T et al. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000; 98(4): 389–399
- [2] Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab* 2014; 2: 18
- [3] Klement RJ, Champ CE, Otto C et al. Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0155050
- [4] Rojas-Morales P, Tapia E, Pedraza-Chaverri J.  $\beta$ -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? *Cell Signal* 2016; 28: 917–923
- [5] Chandrasekera PC, Pippin JJ. Of Rodents and Men: Species-Specific Glucose Regulation and Type 2 Diabetes Research. *ALTEX* 2013; 31: 157–176
- [6] Mahoney LB, Denny CA, Seyfried TN. Calorie restriction in C57BL/6J mice mimics therapeutic fasting in humans. *Lipids Health Dis* 2006; 5: 13
- [7] Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M et al. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab* 2011; 8: 54
- [8] Rieger J, Bähr O, Maurer GD et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 2014; 44: 1843–1852
- [9] Schwartz K, Chang HT, Nikolai M et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab* 2015; 3: 3
- [10] Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L et al. Glucose-based total parenteral nutrition does not stimulate glucose uptake by humans tumours. *Clin Nutr* 2004; 23: 417–421
- [11] Fine EJ, Segal-isaacson CJ, Feinman RD 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: 1028–1035
- [12] Schroeder U, Himpe B, Pries R et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer* 2013; 65: 843–849
- [13] Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: Exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 217–229
- [14] Klement RJ, Sweeney R. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes* 2016; 9: 143

- [15] Brandhorst S, Harputlugil E, Mitchell JR et al. Protective effects of short-term dietary restriction in surgical stress and chemotherapy. *Ageing Res Rev* 2017 Feb 20. pii: S1568–1637(17)30033–8
- [16] de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* 2015; 15: 652

- [17] Dorff TB, Groshen S, Garcia A et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2016; 16: 360
- [18] Klement RJ. Fasten als Nebenwirkungsmanagement? *Info Onkol* 2016; 19: 22–24



### Prof. Dr. Ulrike Kämmerer

Frauenklinik und Poliklinik  
Josef-Schneider-Str. 4, Haus C15  
97080 Würzburg  
E-Mail: u.kaemmerer@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Ulrike Kämmerer studierte Diplom-Biologie in Erlangen und promovierte über virusausgelöste Herzinsuffizienz. Seit 1996 ist sie an der Frauenklinik Würzburg als Wissenschaftlerin in der Grundlagenforschung Immunologie (Habilitation über Reproduktionsimmunologie) und Stoffwechsel tätig. Seit 2008 ist sie für die fachliche Betreuung klinischer Studien rund um das Thema ketogene Diät und Ernährung bei Krebserkrankungen zuständig.



### Dr. Rainer Johannes Klement

Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Gustav-Adolf-Str. 6–8  
97422 Schweinfurt  
E-Mail: rainer\_klement@gmx.de

Dr. Rainer Johannes Klement studierte Physik in Heidelberg und promovierte am Max-Planck-Institut für Astronomie, wo er anschließend noch zwei Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig war. Danach wechselte er in die Medizinphysik an die Universität Würzburg, wo er begann, sich mit Fragen der Strahlenbiologie und des Tumorstoffwechsels und deren Beeinflussung durch diätetische Maßnahmen zu beschäftigen. Seit 2013 arbeitet und forscht Dr. Klement in der Strahlentherapie Schweinfurt, wo derzeit die KETOCOMP Studie zur ketogenen Ernährung unter seiner Leitung läuft.

#### VERLOSUNG



#### DHZ-Plus

Die DHZ verlost 5-mal das Buch „Krebs ganzheitlich behandeln“ von Josef Beuth.

Schicken Sie eine Postkarte mit dem Stichwort „Onkologie“ an die DHZ-Redaktion, Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart.

Einsendeschluss ist der 14.08.2017.

TABELLE 1

**Gut geeignete Lebensmittel**

	Gemüse
Sehr gut	Artischocke, Aubergine, Bambussprossen, Staudensellerie, Blumenkohl, Brokkoli, Chinakohl, Fenchel, Grünkohl, Gurken, Knollensellerie, Mangold, Paprika, Portulak, Radieschen, Rettich, Rhabarber, Sauerkraut, Schwarzwurzeln, Spargel, Spinat, Tomate, Wirsing, Zucchini
Mäßig gut	Bohnen (grün), Kohlrabi, Kürbis, Möhren, Lauch, Petersilienwurzel, Rosenkohl, Rotkohl, Steckrübe, Topinambur, weiße Rüben, Weißkraut
	Obst (natur, ungezuckert)
Mäßig gut	Acerola, Brombeeren, Erdbeeren, Guave, Heidelbeeren, Himbeeren, Holunderbeeren, Johannisbeeren, Moosbeeren, Papaya, Preiselbeeren
perfekt	Avocado
	Nüsse und Samen
Sehr gut	Hanfnüsse, Kokosnuss, Leinsamen, Macadamianüsse, Mandeln, Mohnsamen, Paranüsse, Pekanüsse
	Milch und Milchprodukte
Sehr gut	Butter, Crème fraîche (40%), Dickmilch, Frischkäse (Doppelrahm), Naturjoghurt (10%), Käse (ideal mind. 60%), Mascarpone, Schlagsahne (mind. 30%), saure Sahne (10%), Schafmilch, Schmand (24%), Speisequark (40%), Tofu, Ziegenmilch
Mäßig gut	Buttermilch, Hafermilch, Mandelmilch, Schmelzkäse, Scheibletten, Sojamilch, Stutenmilch
	Salate, Pilze, Antipasti, Kräuter, Sprossen, Hülsenfrüchte
Sehr gut	Bohnensprossen, Eisbergsalat, Endiviensalat, Feldsalat, Frühlingszwiebel, Gartenkresse, Kopfsalat, Oliven (grün und schwarz), Radicchio, Rucola, Sauerampfer, Schnittlauch, alle Pilze bis auf Shiitake und Trüffel
Mäßig gut	Ingwer, Meerrettich, Petersilie, Shiitake, Trüffel
	Fleisch, Fisch und Eier
Sehr gut	Bacon, Bratwürste, Eier, fettes Fleisch (ideal aus Weidehaltung), fette Meeresfische, fette Streichwurst
Mäßig gut	magere Fische, mageres Fleisch (ideal aus Weidehaltung)

TABELLE 2

**Weniger geeignete Lebensmittel**

	<b>Getreide</b>
Ganz streichen	alle Getreidearten, Mehle
	<b>Gemüse</b>
Ganz streichen	Kartoffeln, Rote Bete, Süßkartoffeln
	<b>Obst, Trockenobst, Fruchtsäfte</b>
Nur sehr gelegentlich in kleinen Mengen	Ananas, Apfel, Birne, Feige, Grapefruit, Honigmelone, Kaktusfeige, Kirschen (süß und sauer), Kiwi, Mandarinen, Mango, Maulbeere, Mispel, Nektarine, Passionsfrucht, Pfirsich, Pflaumen, Reineclaude, Wassermelone
Ganz streichen	Bananen, Datteln, Ebereschenbeere, Granatapfel, Hagebutten, Kaki, Kumquat, Litchi, Mirabellen, Weintrauben, alle Sorten von Trockenobst einschließlich Weintrauben/Sultaninen, alle Fruchtsäfte, Fruchtsmoothies
	<b>Nüsse und Samen</b>
Nur sehr gelegentlich in kleinen Mengen	Cashewkerne, Erdnüsse, Haselnüsse, Kastanien (Maronen), Kürbiskerne, Pinienkerne, Pistazienkerne, Sesamsamen, Sonnenblumenkerne, Walnüsse
	<b>Milch und Milchprodukte</b>
Ganz streichen	Milch, Milchprodukte mit Fruchtzubereitung, „Schokoladengeschmack“, „Vanille“ und andere süße Geschmacksrichtungen
	<b>Salate, Pilze, Antipasti, Kräuter, Sprossen, Hülsenfrüchte</b>
Ganz streichen	Bohnen (Kerne, alle Sorten), Erbsen, Kichererbsen, Linsen
	<b>Fertiggerichte</b>
Ganz streichen	Pizza, Pasta, Döner usw.