



## Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme

Mayer A, Vaupel P, Struss, HP, Giese A, Stockinger M, Schmidberger H. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190 (10), 933-938 (2014)

**Hintergrund** Hyperglykämie, also erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte ( $\geq 120$  mg/dl), bei Krebspatienten wurde bereits in mehreren Studien mit einer schlechten Prognose für diese Patienten in Zusammenhang gebracht (eine Zusammenfassung findet sich in Klement, 2014). Bemerkenswerterweise wurde dieser Zusammenhang für eine Vielzahl von Tumorentitäten gefunden, was darauf hindeutet, dass die Stoffwechsellage eines Tumorpatienten generell eine wichtige Rolle für seinen Krankheitsverlauf spielt. Insbesondere auch für Patienten mit einem Glioblastom, einem äußerst aggressiven Hirntumor, scheint der Blutzuckerspiegel ein entscheidender prognostischer Faktor zu sein: In einer Studie aus dem Jahr 2009 war die mediane Überlebenszeit von Patienten, deren mittlerer Blutzuckerspiegel weniger als 94 mg/dl betrug, 5,4 Monate länger als bei solchen mit Spiegeln über 137 mg/dl, was einer relativen Lebenszeitverlängerung von knapp 60% entspricht! Besonders problematisch bei diesen Patienten ist, dass oftmals zur Vermeidung von Schwellungen und damit zusammenhängender Erhöhung des Hirndrucks Kortikosteroide verabreicht werden, die als Nebenwirkung den Blutzucker ansteigen lassen. In der hier diskutierten Arbeit belegen Mayer et al. nun erneut diesen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und kürzerem Überleben bei Glioblastompatienten.

**Material & Methoden** Es wurden retrospektiv alle Glioblastom-Patienten ausgewertet, die zwischen Oktober 2007

und April 2013 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätskrankenhauses Mainz behandelt wurden und zu denen Informationen über Blutzuckermessungen und Überlebenszeiten erhältlich waren. Durchschnittlich waren 30 Blutzuckermessungen pro Patient verfügbar, aus denen die Anzahl von hyperglykämischen Episoden (Messungen mit Blutzucker  $>10$  mM bzw.  $\geq 180$  mg/dl) ermittelt wurde. Patienten wurden in zwei Behandlungskategorien eingeteilt: In Kategorie 1 landeten die Patienten, welche nach dem aktuell standardmäßig verwendeten „Stupp-Protokoll“ behandelt wurden, welches aus einer Kombination von Chemotherapie mit Temozolomid und Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy besteht. Alle nicht nach dem Stupp-Protokoll behandelten Patienten wurden zu Kategorie 2 zusammengefasst. Der Einfluss dieser beiden Kategorien, der Anzahl der hyperglykämischen Episoden, des Alters ( $< 70$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre) und des Resektionsstatus auf die Überlebenszeit wurde univariat mittels Kaplan-Meier-Kurven und multivariat mittels Cox-Regression ermittelt.

**Ergebnis** Die Auswertung beinhaltete 106 Patienten, von denen 76 (71,7%) nach dem Stupp-Protokoll behandelt wurden. Das mediane Überleben in dieser Gruppe betrug 14,2 Monate, verglichen mit 5,3 Monaten bei anders behandelten Patienten ( $p = 0,000001$ ). Mehr als zwei Drittel der Patienten (68,9%), hatten mindestens eine hyperglykämische Messung. Rund die Hälfte der Patienten (51,9%) hatte min-

destens drei hyperglykämische Episoden. Über 70-jährige Patienten hatten signifikant häufiger solche hohen Blutzuckerwerte als jüngere. Der Einfluss hyperglykämischer Episoden auf die Überlebenszeit war ebenfalls signifikant: Patienten ohne eine hyperglykämische Episode hatten eine mediane Überlebenszeit von 16,7 Monaten, verglichen mit 8,8 Monaten für Patienten mit einer oder mehr Blutzuckerspitzen. Dieser Zusammenhang zwischen hyperglykämischen Episoden und kürzerer Überlebenszeit blieb auch in mehreren Subgruppenanalysen und bei Verwendung anderer "Cutoffs" (z.B.  $\geq 3$  hyperglykämische Episoden) signifikant, insbesondere in der Gruppe von Patienten in Behandlungskategorie 1 und mit vollständiger Tumorresektion<sup>1</sup>. In der multivariaten Cox-Regression waren alle Variablen signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert, wobei das Auftreten mindestens einer hyperglykämischen Episode der drittwichtigste Einflussfaktor nach dem Resektionsstatus und der Behandlungskategorie war. Das relative Risiko zu sterben war bei diesen Patienten 1,8-fach höher als bei solchen ohne Blutzuckerspitzen. Das Vorliegen einer Typ II Diabetes Erkrankung schien keinen unabhängigen Einfluss auf das Überleben zu haben, wobei sich nur zwölf Typ II Diabetiker im Kollektiv befanden.

**Kommentar** Nach den Arbeiten von McGirt et al. (2008) sowie Derr et al. (2009) ist dies die dritte Arbeit, die eine signifikant schlechtere Prognose für Glioblastom-Patienten mit hohen Blutzuckerwerten bescheinigt, und die erste die diesen Zusammenhang auch bei solchen Patienten findet welche nach dem Stupp-Protokoll behandelt werden. In der Diskussion ihrer Ergebnisse erwähnen die Autoren mehrere plausible Mechanismen, wie hohe Blutzuckerspiegel für ein kürzeres Überleben von Patienten sorgen könnten, z. B.: (i) Hohe Blutzuckerkonzentrationen in den Kapillaren bedeuteten längere Diffusionsstrecken,

über die Glukose abgelegene Tumorzellen erreichen kann. Solche „hypoxischen“, also von der Blut- und damit Sauerstoffversorgung abgeschnittenen Tumorzellen, gelten als besonders strahlen- und chemoresistent, unter anderem weil Sauerstoff die Strahlenschäden an der DNA „fixiert“. (ii) Mehr Glukose erlaubt einen höheren Durchsatz im Pentose-Phosphatweg, in dem die Zelle ihre anti-oxidativen Schutzmoleküle, insbesondere Glutathion, regeneriert. Weiterhin kann Laktat, welches in vielen Tumorzellen durch Glykolyse vermehrt produziert wird, freie Radikale, die durch Bestrahlung entstehen, neutralisieren. (iii) Einige Daten deuten darauf hin, dass hohe Blutzuckerspiegel die DNA-Reparaturmechanismen von Tumorzellen verbessern. Diese und weitere Resistenzmechanismen hatten Colin Champ und ich auch in einer Übersichtsarbeit von 2014 zusammengefasst (Klement & Champ, 2014).

Trotz dieser Mechanismen blieben die Autoren bei einer kausalen Interpretation ihrer Ergebnisse zu Recht vorsichtig (ein Zusammenhang allein zeigt noch keine Ursache-Wirkung, insbesondere bei retrospektiven Studien). Dennoch würde man angesichts der Konsistenz des „hoher Blutzucker-schlechte Prognose“-Zusammenhangs nicht nur bei Glioblastom-Patienten, sondern einer Vielzahl weiterer Tumorentitäten, logischerweise die Frage stellen müssen ob es nicht klinisch relevant wäre, auf eine Blutzuckerkontrolle bei Tumorpatienten zu achten. Die naheliegendste Methode hierzu wäre meiner Meinung nach eine Ernährung mit niedriger glykämischer Last. Umso erstaunter war ich über die Warnung der Autoren (wohlgemerkt in ihrer Schlussfolgerung!) vor kohlenhydratarmen und besonders ketogenen Diäten um eine Blutzuckerkontrolle anzustreben. Diese Warnung steht im Widerspruch zu allen Daten welche bisher über ketogene Ernährung bei Tumorpatienten publiziert wurden und bei keinem der meist in einem Endstadium

<sup>1</sup>Vollständige Resektion bedeutet, dass nach der OP keine Tumorreste im Resektionsrand mehr nachweisbar waren.

behandelten Patienten schwere Nebenwirkungen nachweisen konnten. Aus diesem Grund brachten Colin Champ und ich unser Unverständnis über diese Schlussfolgerung der Autoren in einem Brief an die Redaktion von *Strahlentherapie und Onkologie* zum Ausdruck, in dem wir auch die in unseren Augen vielversprechenden Daten zur Sinnhaftigkeit ketogener Diäten in der Tumorthherapie betonen (Champ & Klement, 2014). Insbesondere für Glioblastome existieren eine Reihe von Tierstudien mit positiven Effekten ketogener Diäten und Hinweise, dass Glioblastomzellen Ketonkörper nicht nennenswert zur Energiegewinnung nutzen können, ganz im Gegensatz zu gesunden Hirnzellen. Auch hatte Colin vor kurzem anhand von sechs Glioblastom-Patienten zeigen können, dass sich mit ketogener Ernährung eine signifikant bessere Blutzuckerkontrolle erreichen lässt als ohne ketogene Diät, selbst wenn gleichzeitig Glukokortikoide gegeben werden (Champ et al., 2014).

Als Reaktion auf unsere Kritik antworteten Mayer und Kollegen mit einem wilden Rundumschlag von Gegenargumenten, die jedoch auf unsere eigentliche Kritik nicht eingehen – dass ihre Schlussfolgerung, eine ketogene Ernährung könne dem Patienten schaden, nicht im Zusammenhang mit ihren Daten steht und sie auch keinerlei Daten präsentieren können, die eine solche Behauptung stützen. Ihr Hauptargument stützt sich auf die Annahme, dass Glioblastomzellen sehr wahrscheinlich doch Ketonkörper verstoffwechseln könnten und damit eher resistenter gegen Strahlen- und Chemotherapie würden. Diese Annahme begründen sie anhand einer Studie, in welcher gezeigt wurde dass Temozolomid (also die Chemo-Komponente des Stupp-Protokolls) die Mitochondrien von Glioblastomzellen derart verändern kann dass diese viel effektiver Energie in der Atmungskette erzeugen können und dabei weniger freie Sauerstoffradikale produzieren (Oliva et al., 2011). Diese Zellen werden dadurch gegen Temozolomid resistent und zeichnen sich stoffwechseltechnisch durch weniger Glukoseaufnah-

me und eine höhere Kapazität für oxidative Substrate aus. Obwohl nie ausdrücklich gezeigt, könnte das in der Tat eine gute Verwertbarkeit von Ketonkörpern in diesen chemoresistenten Zellen bedeuten. Interessanterweise zeigten die Ergebnisse der ERGO-Studie, welche an Glioblastom-Patienten deren Tumor nach der Standardbehandlung wiederkam durchgeführt wurde, tatsächlich keine klinische Wirksamkeit einer ketogenen Diät (Rieger et al., 2014). Nichtsdestotrotz ist dies kein Argument für die Gefährlichkeit der ketogenen Diät, denn die Selektion von chemoresistenten Zellen erfolgt nicht durch eine ketogene Stoffwechsellage, sondern durch das Chemotherapeutikum selbst! Weiterhin konnte in der Studie von Oliva et al. nicht geklärt werden ob die Selektion chemoresistenter Zellen im Patienten schon mit solchen Zellen beginnt, die von Anfang an effektive Zellatmung in den Mitochondrien betreiben können, oder ob diese Eigenschaft erst nach und nach unter dem Druck der Chemotherapie erworben wird. Die Studie von Oliva et al. (2011) beruht jedenfalls auf einem *in vitro* Modell, bei dem chemoresistente Zellen durch wiederholte Temozolomid-Behandlung und Aussortieren überlebender Zellen herangezüchtet wurden. Interessanterweise zeigten Maurer et al. (2011), dass Glioblastomzellkulturen nicht durch Ketonkörper vor den negativen Folgen eines Glukoseentzugs bewahrt werden. Weiterhin hatten Ketonkörper keinen Einfluss auf die Resistenz dieser Zellen gegenüber den Zellgiften Rotenon oder 3-Bromopyruvat, führten also insbesondere nicht zu einem erhöhten Schutz vor Zelltod. Dies deutet darauf hin, dass diese Zellen Ketonkörper nicht verwerten können, so dass eine ketogene Diät zumindest in der Erstbehandlung eines Glioblastoms, bevor Chemoresistenz entstanden ist, als sinnvoll erscheinen lässt.

Genau aus diesem Grund betone ich wieder die Frage, wer eigentlich die Beweislast trägt: Derjenige, der behauptet dass eine ketogene Diät dem Patienten mehr schadet als nützt, oder derjenige der eine ketogene Ernährung als zusätzliche Option für

den Patienten sieht, die aufgrund bisheriger Daten Grund zur Hoffnung gibt und im schlimmsten Fall einfach keine Wirkung hat (siehe auch RRR Ausgabe 13). Da die Umstellung auf ketogene Ernährung vor allem während dem Zeitraum der Strahlen- und/oder Chemotherapie Sinn macht, wäre ihre Anwendung in der Regel auch auf wenige Wochen begrenzt, was eventuelle Langzeitrisiken, die in der Literatur in einigen Fällen beschrieben sind, ausschließt.

Letztlich möchte ich auch nochmal darauf eingehen, dass insbesondere viele Ärzte scheinbar glauben man könne die Wirkung und Ungefährlichkeit der ketogenen Diät nur mittels randomisierter Studien belegen um „Evidenz“ nachzuweisen. In der Statistik bedeutet Evidenz schlicht die Wahrscheinlichkeit für eine Hypothese angesichts

der Daten. Zu unterstellen, es gebe keine Evidenz für die Wirksamkeit der ketogenen Diät, ist gleichbedeutend mit der Ignoranz aller Daten welche für eine solche sprechen, und damit die Wahrscheinlichkeit für diese Hypothese erhöhen. Insbesondere wird die Hypothese, eine ketogene Ernährung habe keine positiven Effekte oder sei sogar schädlich, nicht durch die bisherigen Daten gestützt und muss deshalb als weniger wahrscheinlich gelten (ein positiver Effekt kann hier schon eine bessere Blutzuckerkontrolle bei Patienten sein). Ich denke Patienten haben ein Recht darauf, die biskerige Evidenz für die ketogene Ernährung zu erfahren anstatt unbegründete Warnungen zu erhalten. Dies setzt natürlich voraus, dass der Therapeut selbst sich Zeit nimmt und mit den Daten befasst.

## Literatur

- Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 117(1):125-131 (2014)
- Champ CE, Klement RJ. Commentary on “Strong adverse prognostic impact of hyperglycemia episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme”. *Strahlenther Onkol* [Epub ahead of print] (2014)
- Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*, 27:1082-1086 (2009)
- Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev*, 33:217-229 (2014)
- Klement RJ. Restricting carbohydrates to fight head and neck cancer—is this realistic? *Cancer Biol Med*, 11(3):145-161 (2014)
- Maurer GD, Brucker DP, Bähr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*, 11:315 (2011)
- Mayer A, Vaupel P, Struss HP, Giese A, Stockinger M, Schmidberger H. Response to commentary by Champ and Klement: Is a ketogenic diet the solution for the hyperglycemia problem in glioblastoma therapy? *Strahlenther Onkol*, [Epub ahead of print] (2015)
- McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Ruiz AJ, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery*, 63(2):286-291 (2008)

Oliva CR, Moellering DR, Gillespie GY, Griguer CE. Acquisition of chemoresistance in gliomas is associated with increased mitochondrial coupling and decreased ROS production. *PLoS ONE*, 6(9):e24665 (2011)

Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*, 44(6):1843-1852 (2014)