

Ketogene Ernährung bei Tumorerkrankungen?

Der veränderte Zuckerstoffwechsel von Tumorzellen, der sogenannte Warburg-Effekt, ist ein seit langem bekanntes Phänomen, welches klinisch vor allem zur metabolischen Bildgebung mittels FDG-PET (2-Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie) genutzt wird. So gilt eine hohe Glukoseaufnahme in Tumorzellen allgemein als Prädiktor höherer Malignität und schlechterer Prognose. Tumorzellen nutzen Glukose nicht nur für eine von der Sauerstoffversorgung relativ unabhängige ATP Produktion, sondern auch zur Erzeugung neuer für die Proliferation wichtiger Biomoleküle und antioxidativer Substrate.

Tumorpatienten haben häufig erhöhte Blutzuckerspiegel und eine Insulinresistenz, teilweise bedingt durch die vom Tumor ausgehende chronische Entzündungssituation. Eine neuere Metaanalyse konnte zeigen, dass Hyperglykämie auch in nicht-diabetischen Krebspatienten mit einem ungefähr zweifach erhöhten Risiko, an der Tumorerkrankung zu versterben, assoziiert war (*Barua R; Clin Oncol 2018; 30:215*).

Aufgrund dieser Zusammenhänge häufen sich die Vorschläge, den Warburg-Effekt therapeutisch anzugehen. Als eine vom Patienten selbst steuerbare Intervention stoßen derzeit ketogene Diäten sowohl bei Patienten als auch in der Forschung auf großes Interesse. Ketogene Diäten sind sehr kohlenhydratarme ($\leq 50\text{g}/\text{Tag}$) und fettreiche Ernährungsformen, die den Fastenstoffwechsel imitieren, ohne notwendigerweise zu Gewichtsverlust oder Mikronährstoffmangel zu führen, was sie zur längeren Anwendung während einer Krebstherapie interessant macht.

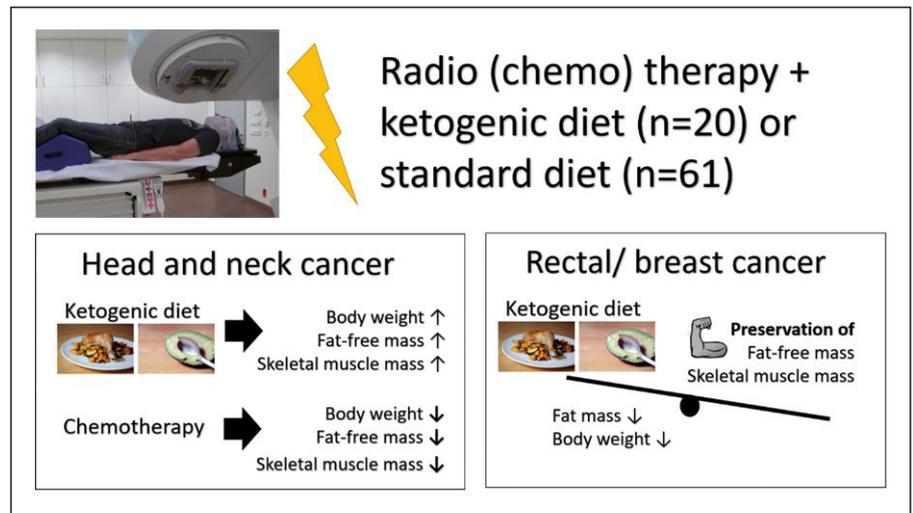


Abb.: Zusammenfassung der Zwischenauswertung unserer KETOCOMP-Studie (Klement RJ; *J Tradit Complement Med 2019*; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.03.007>)

Diese Idee ist nicht neu: Bereits 1941/42 veröffentlichte der deutsche Arzt und Naturwissenschaftler Wilhelm Brünings vielversprechende Ergebnisse seiner „Entzuckerungsmethode“, welche eine ketogene Ernährungsintervention mit maximal tolerablen Insulingaben kombinierte (*Klement RJ; J Tradit Complement Med 2018; e-pub*). Nach dem Krieg wurden Brünings Arbeiten allerdings vergessen und es dauerte bis 2011, bis klinische Studien zur ketogenen Ernährung in der Krebstherapie erneut ins Rollen kamen.

Dies geschah vor dem Hintergrund neuer Evidenz und Bestätigung für die schon von Warburg verfochtene Theorie von Krebs als primär metabolischer und nicht genetischer Erkrankung (*Seyfried TN; Nutr Metab 2010; 7:7*). Ketogene Diäten sollen selektiv Tumorzellen treffen, die im Gegensatz zu normalen Zellen verwundbar sind, sobald Glukose- und Insulinspiegel sinken. In der Tat konnten viele präklinische Studien

eine Reduktion des Zuckerstoffwechsels und Wachstums von Tumorzellen unter ketogener Ernährung sowie eine Verlängerung des Überlebens tumortragender Tiere zeigen (*Klement RJ; PLoS One 2016; 11:e0155050*). Verschiedene Mechanismen dafür sind in der Tabelle zusammengefasst (*Klement RJ; Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2019; 22:129*).

Als einen Einflussfaktor auf die Wirksamkeit der ketogenen Ernährung gegen das Tumorwachstum konnten wir in unserer Metaanalyse den Zeitpunkt der Ernährungsumstellung in Relation zur Tumoreinpflanzung identifizieren: Tiere, die zum Zeitpunkt der Tumorzellinjektion bereits in Ketose waren, schienen mehr zu profitieren als Tiere, bei denen die Umstellung auf die ketogene Diät erst später erfolgte. Übertragen auf den Menschen entspricht letztere Situation eher derjenigen der früheren Studien, in denen weit fortgeschrittenen und „austherapierten“

Patienten eine ketogene Diät als Monotherapie verordnet wurde. Entsprechend waren die Ergebnisse dieser Studien hinsichtlich Compliance und therapeutischer Effektivität nicht überzeugend; immerhin konnte die Sicherheit der ketogenen Diät selbst bei weit fortgeschrittener Erkrankung belegt werden. Bisher gab es wenige Tiermodelle, in denen sich eine Beschleunigung des Tumorwachstums durch Ketonkörper zeigte. Ein Beispiel ist das BRAF V600E-exprimierende Melanom, dessen Wachstum in einem Xenograft-Modell durch den Ketonkörper Acetoacetat, aber nicht β -Hydroxybutyrat, beschleunigt wurde (*Xia S; Cell Metab 2017; 25:358*).

Allerdings erhöhte die ketogene Diät in den Mäusen nur Acetoacetat und nicht D- β -Hydroxybutyrat, was die Translation dieses Modells auf den Menschen in Frage stellt, wo D- β -Hydroxybutyrat mit 70% zur Ketonkörperkonzentration während einer Ketose beiträgt. Interessanterweise war es auch ausgerechnet ein Stadium IV Patient mit einem BRAF-V600-positiven Melanom, der in einer Studie aus den USA das beste Ansprechen auf eine modifizierte Atkins-Diät hatte und bis zu 131 Wochen Follow-Up tumorfrei blieb (*Tan-Shalaby JL; Nutr Metabol 2016; 13:52*).

Eine neuere präklinische Arbeit von Zhang et al. erbrachte Hinweise, dass das Ansprechen eines Tumors auf eine ketogene Diät mit der Expression der ketolytischen Enzyme 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase und 3-Ketosäure-CoA-Transferase im Tumor zusammenhängen könnte (*Zhang J; J Lipid Res 2018; 59:625*).

Wir selbst fanden allerdings, dass in Brustkrebszellen die mRNA-Expression dieser ketolytischen Enzyme keinen klaren Zusammenhang mit dem Konsum des Ketonkörpers D- β -Hydroxybutyrat zeigte und Ketonkörper keinen Einfluss auf die Proliferation der Zellen hatten (*Bartmann C; Cancer Metab 2018; 6:8*). Es muss beachtet werden, dass derartige in-vitro-Studien nicht die Komplexität der Situation im Patienten wiedergeben können. Direkte in-vivo-Messun-

Tabelle: Physiologische Veränderungen unter ketogener Ernährung und dadurch bedingte Mechanismen für Anti-Tumor-Effekte
(nach Klement RJ; *Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2019; 22:129*)

Physiologische Veränderung	Mechanismus
Blutzucker ↓ (vor allem in Verbindung mit Kalorienrestriktion)	Tumorzellen sind metabolisch unflexibel und abhängig von konstanter Glukoseverfügbarkeit. Glukoseentzug sensibilisiert Tumorzellen gegenüber Chemo- und Strahlentherapie.
Insulin ↓	Geringere Insulinspiegel verringern die Aktivität onkogener Signalwege unterhalb des Insulinrezeptors.
Fettsäuren ↑, Ketonkörper ↑	Eine Inhibierung der Glykolyse durch Fettsäuren und Ketonkörper (Randle Zyklus) ist für Tumorzellen problematisch, da diese häufig aufgrund dysfunktioneller Mitochondrien auf die Glykolyse zur Energiegewinnung und Produktion von Antioxidantien angewiesen sind.
D- β -Hydroxybutyrat ↑	D- β -Hydroxybutyrat ist ein endogener Histondeacetylase-Inhibitor (ähnlich wie die kurzkettige Fettsäure Butyrat) mit dem Potential, den Tumor-Phänotyp epigenetisch positiv zu beeinflussen.
Caprinsäure ↑ (falls mittelkettige Triglyceride Teil der ketogenen Ernährung sind)	Caprinsäure ist ein PPAR γ Agonist und inhibiert AMPA Glutamat-Rezeptoren, welche von humanen Glioblastomzellen überexprimiert werden.

gen am Patienten, zum Beispiel von der Arbeitsgruppe um Eggert Holm, haben mehrfach gezeigt, dass in soliden Tumoren der Warburg Effekt dominiert und keine nennenswerte Verstoffwechslung freier Fettsäuren oder Ketonkörper stattfindet (*Holm E; Aktuel Ernährungsmed 2018; 43:284*).

In neueren klinischen Studien wird die ketogene Ernährung zunehmend auch bei kurativen Patienten eingesetzt oder mit anderen Therapien kombiniert.

Vor allem letzteres erscheint sinnvoll, da man bisher in allen Mausversuchen, in denen eine ketogene Ernährung mit Strahlen- oder Chemotherapie kombiniert wurde, synergistische Effekte erhielt (*Klement RJ; Int J Radiat Biol 2019; 95:394*). Als Mechanismen wurden unter anderem eine Erhöhung der freien Radikale in Tumorzellen, ATP Reduktion und epigenetische Hemmung der DNA Reparatur durch den Ketonkörper β -Hydroxybutyrat identifiziert. Die

selben Mechanismen scheinen nicht für normale Zellen zu greifen, welche metabolisch flexibel sind und sogar antioxidative Schutzmechanismen hochregulieren, sobald der Stoffwechsel von Glykolyse auf mitochondriale Fett- und Ketonkörperverbrennung umschaltet. Die Hypothese wäre demnach, dass eine ketogene Ernährung während der Strahlen- und/oder Chemotherapie Krebspatienten nützt, indem sie die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle bei gegebener Dosis erhöht, ohne die Rate an Nebenwirkungen zu beeinflussen bzw. diese eventuell sogar zu reduzieren. Während diese Hypothese in vorklinischen Studien bestätigt wurde, waren die klinischen Daten aufgrund kleiner Fallzahlen, fehlender Kontrollgruppen und der fehlenden Evaluierung harter klinischer Endpunkte wie dem Gesamtüberleben bisher unzureichend. Erst kürzlich zeigte allerdings eine türkische Arbeit, dass eine ketogene Diät

Ketogene Diät bei Krebspatienten

kombiniert mit Chemotherapie, Kurzzeitfasten, Hyperthermie und hyperbarem Sauerstoff bei metastasierten Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu einem mittleren Gesamt- und progressionsfreien Überleben von 42,9 Monaten (95% Konfidenzintervall 34-51,8) bzw. 41 Monaten (31,1-50,9 Monate) führte. Trotz einer signifikant höheren Anzahl an Hirnmetastasen und schlechterem Performance-Status dieser Patienten im Vergleich zu anderen Studien, welche dasselbe Chemo-Protokoll verwendeten, wurden die Erwartungen damit um einen Faktor 3-8 übertroffen (*Iyikesici MS; Int J Hyperthermia 2019; 36:446*).

Abgesehen von ihrer möglichen therapieunterstützenden Wirkung gibt es auch klinische Hinweise darauf, dass ketogene Diäten Tumorpatienten während der Therapie hinsichtlich ihrer Lebensqualität und Körperzusammensetzung nutzen könnten, vor allem was den Erhalt fettfreier Masse betrifft, welche einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt.

In der ersten randomisiert kontrollierten Studie, in der eine ketogene Diät über 12 Wochen mit einer offiziell empfohlenen Krebsernährung bei Frauen mit Eierstock- oder Endometrium-Karzinom verglichen wurde, ergaben sich nur in der Keto-Gruppe signifikante Verbesserungen in der physischen Lebensqualität (*Cohen C; Nutrients 2018; 10:1187*). Die ketogene Diät führte auch zu signifikant besserer Abnahme der Insulinspiegel und Fettmasse bei gleichzeitigem Erhalt fettfreier Masse.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Körperzusammensetzung fanden wir bei Patientinnen mit Brustkrebs oder Patienten mit Rektum-Karzinom in einer ersten Zwischenauswertung unserer KETOCOMP Studie, einer kontrollierten Phase 1 Studie zur ketogenen Ernährung während kurativer Strahlentherapie (*Klement RJ; J Tradit Complement Med 2018; doi: https://doi.org/10.1016/e-pub*).

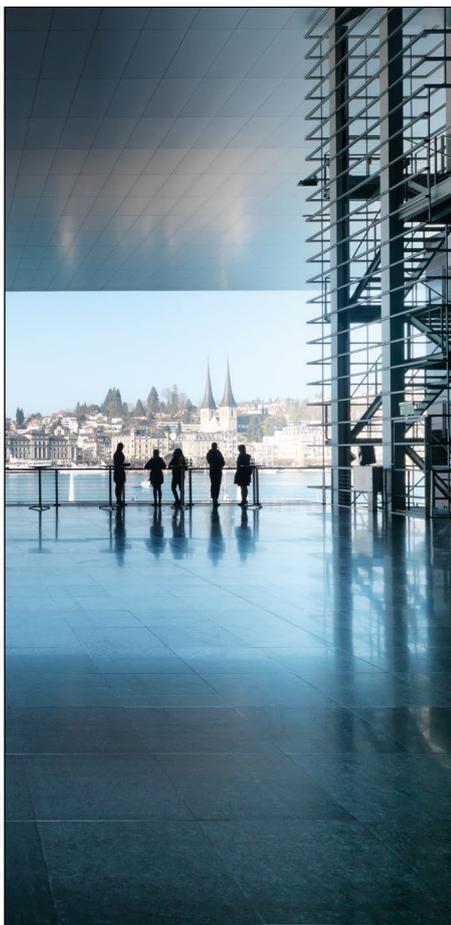
Zudem wirkte eine ketogene Diät mit zusätzlicher Gabe von Aminosäuren bei Hals-Nasen-Ohren-Krebspatienten

dem durch Chemotherapie verursachten Verlust von Körpergewicht, Fett- und Muskelmasse entgegen (Abbildung). Schließlich zeigte eine koreanische Arbeit, dass eine ketogene Diät bei Bauchspeicheldrüsenkrebspatienten den Verlust von fettfreier Masse und Muskulatur in den Wochen nach Operation abbremsen konnte (*Ok JH; Anticancer Res 2018; 38:6519*).

Da die Sicherheit über mehrere Wochen durchgeführter ketogener Diäten für Krebspatienten gut bestätigt ist, sollten weitere Studien durchgeführt werden, die ketogene Ernährung mit Strahlen- und anderen Therapien kombinieren und systematisch relevante klinische Endpunkte erfassen.

Interessenkonflikte: Keine

Dr. rer.nat. Rainer Johannes Klement
Klinik für Strahlentherapie
Leopoldina Krankenhaus
Schweinfurt
rainer_klement@gmx.de



Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
Österreichische Gesellschaft für Pathologie / IAP Austria
Schweizerische Gesellschaft für Zytologie / Société Suisse de Cytologie

JOINT ANNUAL MEETING

4th Joint Annual Meeting of the Swiss and Austrian Societies of Pathology

1st Joint Annual Meeting of the Swiss Societies of Pathology and Cytology

07.-09. November 2019

Kongresszentrum Luzern



www.sgpath.ch



www.pathology.at



www.cytology.ch

Online registration / Anmeldungen / Inscriptions www.meeting-com.ch