

## Faktenblatt: Kohlenhydratarme Diät und ketogene Kost

Juli 2023

### Methoden/ Substanz

Warburg beschrieb, dass Tumorzellen Energie im Gegensatz zu normalen Zellen überwiegend anaerob gewinnen und deshalb einen hohen Kohlenhydratverbrauch haben. Im Gegensatz zu der Ansicht von Warburg, dass der veränderte Stoffwechsel kausal für die Entstehung von Tumorzellen verantwortlich sei, besagen aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse, dass keine Kausalität besteht. Der erhöhte Kohlenhydratverbrauch ist ein Resultat der Karzinogenese. Basierend auf der Warburg-Hypothese wurden verschiedene Formen einer kohlenhydratarmen Kost entwickelt. Raffinierte Kohlenhydrate und Obstsorten mit hohem Kohlenhydratanteil sind verboten. Das Ausmaß, in dem Nahrungsmittel aus komplexen Kohlenhydraten erlaubt sind, ist bei den verschiedenen Formen der kohlenhydratarmen Kost unterschiedlich. Bei den Fetten werden Omega-3-Fettsäuren bevorzugt. Diäten mit moderater Kohlenhydratrestriktion werden als kohlenhydratarm, solche mit starker als ketogen bezeichnet. Bei der ketogenen Diät entstehen im Blut Ketonkörper, die angeblich das Wachstum von Tumorzellen hemmen sollen.

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Zur ketogenen Diät wurden in den letzten Jahren mehrere Systematische Reviews durchgeführt, die alle zu einer negativen Bewertung dieser Diätform kamen:

2017 wurde ein systematisches Review publiziert. In 5 Fallberichten bzw. Fallserien und 10 klinischen Studien wurden insgesamt 330 Patienten untersucht. Davon erhielten 177 eine isokalorische Diät. 67 hielten diese Diät für den geplanten (meist sehr kurzen) Zeitraum ein. Für 18 Patienten gibt es keine Daten dazu. Es konnte kein Effekt auf das Tumorwachstum bewiesen werden (Erickson, 2017).

Die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) führte ein systematisches Review zur Evidenz ketogener Ernährung bei Krebspatienten durch. 9 Studien erfüllten die Einschlusskriterien: acht prospektive und eine retrospektive Fallserie bzw. Kohortenstudie mit insgesamt 107 Patienten. Die Autoren schlussfolgern 2018, dass es derzeit keine Hinweise auf einen therapeutischen Effekt einer ketogenen Ernährung bei Patienten mit bösartigen Tumoren hinsichtlich des klinischen Ergebnisses oder der Lebensqualität gibt (Maisch, 2018).

In einem aktuellen systematischen Review mit 46 Publikationen zu 39 Studien mit 770 Patienten mit allen Formen von Diäten zu reduzierter Kohlenhydrataufnahme zielten darauf ab, bei Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten eine Ketose zu erreichen. Die meisten Studien hatten eine niedrige Qualität, ein hohes Verzerrungspotenzial und waren sehr heterogen. Es gab keine schlüssigen Beweise für Antitumorwirkungen oder eine verbesserte allgemeine Überlebenszeit. Die Mehrheit der Patienten hatte einen signifikanten Gewichtsverlust und leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen. Die Einhaltung der Diät war in den meisten Studien eher gering (Romer, 2021).

Im Folgenden fassen wir die wesentlichen Publikationen klinischer Studien, die patientenrelevante Endpunkte bzgl. Überleben oder Lebensqualität berichten, sortiert nach den Studiengruppen zusammen:

Cohen et al.

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 73 Frauen mit Eierstock- oder Endometriumkarzinom einer ketogenen Diät (70:25:5 Energie aus Fett, Protein und Kohlenhydraten) oder der Ernährung der American Cancer Society (ballaststoffreich, fettarm) zugeordnet. Nach 12 Wochen führte die ketogene Diät zu einem selektiven Verlust der Fettmasse und Beibehaltung der Magermasse. Die viszerale Fettmasse und das Nüchternseruminsulin werden ebenfalls reduziert (Cohen, 2018a). In derselben Studie gab es nach 12 Wochen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei den selbsteingeschätzten körperlichen Funktionswerten ( $p < 0,05$ ), und ketogene Diät-Teilnehmer, die keine Chemotherapie erhielten, berichteten von einer signifikanten Verringerung der Müdigkeit innerhalb der Gruppe ( $p < 0,05$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf geistige Funktion, Hunger oder Appetit. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Verlangen nach stärkehaltigen Lebensmitteln und Fast-Food-Fetten nach 12 Wochen ( $p < 0,05$  für beide) (Cohen, 2018b).

Freedland et al.

Übergewichtige Männer (BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>) mit Prostatakarzinom, die eine Androgendeprivationstherapie begannen, wurden randomisiert in einen kohlenhydratarmen Arm ( $< 20$  Gramm/Kohlenhydrate/Tag) und moderate körperliche Aktivität (30 Minuten/Tag für 5 Tage/Woche) oder einen Kontrollarm, der keine Änderungen am Lebensstil vornehmen sollte. Von 42 randomisierten Teilnehmern schlossen 34 (20 Kontrollen, 14 Low-Carb) die 6-Monats-Kontrolle ab. Die Befragung zeige keinen Unterschied in der Kalorien- ( $p = 0,88$ ) oder Fettaufnahme ( $p = 0,19$ ) zwischen den Armen, jedoch war die Kohlenhydrataufnahme geringer (Median 79 vs. 192 g,  $p = 0,004$ ) und die Proteinaufnahme war höher (Median 116 vs. 74 g,  $p=0,021$ ) im Low-Carb-Arm. Im Low-Carb-Arm wurden 22 Unerwünschte Ereignisse (17 leicht, 5 mäßig) festgestellt, im Kontrollarm 9 (4 leicht, 5 mäßig) (Freedland, 2018).

In einer randomisierten Pilotstudie wurde eine 6-monatige Low Carb Diät-Intervention im Vergleich zur Kontrolle bei übergewichtigen/fettleibigen Männern mit biochemischem Rezidiv (BCR; PSA 0,4–20,0 ng/ml (3–20 bei vorheriger Bestrahlung) in den letzten 3 Monaten und PSADT 3–36 Monate) durchgeführt. 46 von 58 Männern schlossen die Studie ab (27 LCD, 19 Kontrolle). Low Carb Diät-Männer reduzierten Gewicht. Die PSA-Verdopplungszeit wurde nicht beeinflusst. Die Autoren führten eine Korrektur der PSA-Verdopplungszeit mit dem Argument durch, dass eine Hämokonzentration den PSA-Wert beeinflusst. Damit ergab sich ein Vorteil zugunsten des LCD-Arms ( $p = 0,08$ ) (Freedland, 2019a).

*Kritischer Hinweis: Allerdings führt ein Gewichtsverlust zu keiner Hämokonzentration, die den PSA-Wert beeinflusst.*

In einer randomisierten multizentrischen Studie mit Patienten mit Prostatakrebs (PCa), die mit Androgendeprivationstherapie begonnen hatten, wurde eine Low Carb Diät-Intervention ( $\leq 20$  g Kohlenhydrate/Tag) plus Gehen ( $\geq 30$  min für  $\geq 5$  Tage/Woche) mit einer Kontrollgruppe ohne Empfehlungen verglichen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem 42 Männer randomisiert worden waren, da die Rekrutierung zu langsam erfolgte. Nach 6 Monaten reduzierte Low Carb Diät/Gehen die Insulinresistenz um 4% gegenüber 36% Anstieg bei der Kontrollgruppe ( $p = 0,13$ ). Nach 3 Monaten, verglichen mit der Kontrollgruppe, verloren Patienten im Diät-Arm signifikant an Gewicht (7,8kg;  $p < 0,001$ ). Nach 6 Monaten blieben Gewichtsverlust (10,6kg;  $p < 0,001$ ) und HDL (27%;  $p = 0,003$ ) signifikant. Diät/Gehen reduzierte

Fettmasse ( $p = 0,002$ ), Magermasse ( $p = 0,036$ ) und prozentualer Körperfettanteil ( $p = 0,004$ ). Beim PSA gab es keine Unterschiede (Freedland, 2019b). Die Autoren berichten in einer Zweitpublikation, dass sie die Studie nach der Interimsanalyse wegen fehlender Wirkung abbrachen (Freedland, 2020).

Khodabakhshi et al.

In einer randomisierten Studie mit 60 Patientinnen mit lokal-fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom führten 30 Patientinnen eine ketogene Diät neben der Chemotherapie durch (Khodabakhshi, 2020a). Insgesamt gibt es 3 Publikationen aus der Studie. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen oder Veränderungen der Lebensqualität oder körperlichen Aktivität durch die ketogene Diät berichtet (Khodabakhshi, 2020a). Allerdings beschreibt die Arbeitsgruppe eine Gewichtsabnahme. In der Subgruppe, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, zeigte sich durch die ketogene Diät ein Überlebensvorteil (log rank-Test,  $p=0.04$ ) sowie ein besseres Tumoransprechen (Tumorgößenreduktion in der Interventionsgruppe von 27 versus 6mm in der Kontrollkohorte nach 3 Monaten) (Khodabakhshi, 2020a; Khodabakhshi, 2021). Die Tumorgöße wurde mittels Sonographie und am histologischen Präparat nach Operation untersucht.

*Aufgrund der geringen Patientenzahl insgesamt und dem Auftreten von Todesfällen nur in der Kontrollkohorte müssen die Ergebnisse äußerst kritisch interpretiert werden. Zum Überleben ist anzumerken, dass die Rekrutierung bis Oktober 2018 erfolgte und die Einreichung der Arbeit im Februar 2019. Wie in einer neoadjuvanten Therapiesituation hier das Gesamtüberleben bestimmt wurde bleibt unklar. Die Autoren beschreiben eine signifikante Verbesserung des Tumorstadiums in der Interventionsgruppe. Allerdings werden in der zugehörigen Tabelle nur die Tumorstadien nach der Interventionszeit angegeben, nicht die Ausgangswerte, sodass die Angabe des p-Wertes nicht überprüfbar ist.*

Basierend auf der randomisierten Studie mit 60 Patientinnen mit lokal-fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom zeigte sich kurzfristig (nach 6 Wochen) eine Verbesserung der Lebensqualität und körperlichen Aktivität durch die ketogene Diät ( $p=0.02$ ;  $p=0.01$ ). 3 Monate nach Intervention war dieser Effekt jedoch nicht mehr nachweisbar (Khodabakhshi, 2020b).

*Hier könnte es sich um einen Placeboeffekt gehandelt haben.*

Klement et al.

32 Patienten mit nicht metastasiertem Brustkrebs befanden sich in der ketogenen Diät und 31 in der Standard Diät während sie sich einer Strahlentherapie unterzogen. Während der Strahlentherapie betragen die mittleren und medianen Nüchtern-BHB-Konzentrationen in der KD-Gruppe 0,72 und 0,49 mmol/l (Bereich 0,06–4,9), was signifikant höher war als in der SD-Gruppe ( $p < 2,2 \times 10^{-16}$ ). Patienten in der KD-Gruppe verloren schnell nach Beginn der Diät Körpergewicht und fettfreie und Skelettmuskelmasse. Die KD verursachte keine weiteren wesentlichen Veränderungen der fettfreien oder Skelettmuskelmasse, war jedoch mit einer allmählichen Abnahme von 0,4 kg Körpergewicht und Fettmasse pro Woche verbunden ( $p < 0,0001$ ). Die KD senkte die freien T3-Spiegel signifikant um 0,06 pg/ml/Woche ( $p = 6,3 \times 10^{-5}$ ). Die globale Lebensqualität blieb in der SD-Gruppe stabil, stieg jedoch in der KD-Gruppe von einem Wert von 66,7 auf 75,0 ( $p = 0,20$ ) (Klement, 2020a).

In einer weiteren Studie wurde die Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Rektum-, Brust- und Kopf-Hals-Krebs (HNC) während einer kurativen Strahlentherapie (RT) untersucht. Einundsechzig Patienten waren dabei in der nicht-ketogenen Diät-Gruppe und 20 Patienten in erhielten eine ketogene Diät, die an RT-Tagen eine mit 10g essentiellen Aminosäuren ergänzt wurde. Bei Patienten mit Rektum- und Brustkrebs war KD signifikant mit einem Verlust von 0,5 und 0,4 kg Fettmasse pro Woche ( $p = 0,00089$  bzw.  $8,49 \times 10^{-5}$ ) verbunden, ohne signifikante Veränderungen der fettfreien Masse und der Skelettmuskelmasse. Bei HNC-Patienten war die gleichzeitige Chemotherapie der stärkste Prädiktor für Körpergewicht, Fettfreiheit und Verlust der Skelettmuskelmasse während der RT, während der Konsum einer KD signifikant mit einem Anstieg dieser Maßnahmen assoziiert war (Klement, 2020c).

Ein Jahr später wurde in einer kontrollierten Studie erneut die Auswirkungen einer ketogenen Ernährung (KD) (N = 24) auf der Grundlage natürlicher Lebensmittel auf die Körperzusammensetzung bei Patienten mit nicht metastasiertem Rektumkarzinom untersucht, die sich einer Strahlentherapie unterzogen. Die SD-Gruppe (N = 25) erfuhr keine nennenswerten Veränderungen bei irgendeinem Körperzusammensetzungsparameter. Im Gegensatz dazu verloren die Patienten in der KD-Gruppe signifikante Mengen an Körpergewicht und Fettmasse, im Durchschnitt 0,5 und 0,65 kg/Woche ( $p < 0,0001$ ). Es gab einen raschen Verlust an intrazellulärem

Wasser, der mit der anfänglichen intramuskulären Glykogen- und Wasserverarmung übereinstimmte, aber das Skelettmuskelgewebe wurde konserviert. Das pathologische Ansprechen des Tumors war in der KD-Gruppe etwas größer, mit einem größeren mittleren Dworak-Regressionsgrad ( $p = 0,072$ ) und einem größeren Prozentsatz an nahezu vollständigem ( $yT0N0$  oder  $yT1N1$ ) Ansprechen (43 gegenüber 15%,  $p = 0,116$ ), das in der Intention-to-treat-Analyse fast statistische Signifikanz erreichte (50 % versus 14 %,  $p = 0,018$ ) (Klement, 2021a).

Insgesamt 29 Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, die sich einer Strahlentherapie unterzogen und eine ketogene Diät zu sich nahmen erfuhren im Vergleich zur SD signifikante Verbesserungen der emotionalen Funktion, der sozialen Funktion, der Schlafqualität und der Zukunftsperspektiven und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (alle  $p$ -Werte  $< 0,01$ ). Während die Brustsymptome in beiden Gruppen signifikant zunahmen, war der Anstieg in der KD-Gruppe weniger ausgeprägt (Klement, 2021b).

In einer anderen kontrollierten Studie wurden Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (HNC) ohne Metastasen, die sich einer Strahlen(chemo)therapie befanden, untersucht. Insgesamt 7 KD- und 21 SD-Patienten schlossen die Studie ab und kamen für eine Analyse infrage. Die Chemotherapie war signifikant mit einer Abnahme aller Parameter der Körperzusammensetzung verbunden, während die KD gegensätzliche, aber nicht signifikante Wirkungen hatte. Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, betrug die durchschnittliche wöchentliche Abnahme der Körpermasse (BM) und der Skelettmuskelmasse (SMM) 0,9 kg bzw. 0,31 kg in der KD-Gruppe gegenüber 1,2 kg bzw. 0,57 kg in der SD-Gruppe. Über die Gesamtzeit ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten (Bereich 6,7–78 Monate) gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien oder Gesamtüberleben (Klement, 2022b).

*Kritischer Hinweise:*

*Das in der KETOKOMB Studie verwendete Ketogetränk ist ein hochkalorisches Getränk, was den im gegensatz zu anderen Studien fehlenden Gewichtsverlust aber möglicherweise auch die anderen Endpunkte erklärt.*

*Die Autoren geben an, dass der „Verlust der fettfreien oder Skelettmuskelmasse (...) zum größten Teil mit Wasserverlusten zusammenhängt“*

Martin-McG et al.

In einer prospektiven, randomisierte Machbarkeitsstudie erhielten 12 neu diagnostizierte Glioblastom-Patienten randomisiert eine modifizierte ketogene Diät (MKD) oder eine ketogene Diät mit mittelkettigen Triglyceriden (MCTKD). 12 Patienten wurden randomisierten und 4 schlossen die 12-wöchige Ernährungsstudie ab (3 mit MCTKD; 1 mit MKD). Diejenigen, die die 12-wöchige Intervention abschlossen (n=4), erreichten eine Ketose (1,65 mmol/L 1,3 mmol/L). Es traten keine ernährungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Zum Abbruch vor der 12. Woche die Diät führten hohe Belastung durch Angehörige/Betreuer und soziale Ausgrenzung. Die Patienten gaben an, dass die Diätdauer von 3 Monaten zu lang sei, aber 6 Wochen realistischer wären (Martin-McGill, 2018).

In einer späteren Veröffentlichung zur selben Stichprobe wurde berichtet, dass die Entscheidungen der Teilnehmer intuitiv und emotional waren; Betreuer unterstützten die Umsetzung der Diät und beeinflussten die Entscheidung der Patienten zur Teilnahme. Diejenigen, die ablehnten, trafen eine überlegte Entscheidung unter Berücksichtigung von Ernährungsbelastung und Lebensqualität. Eine dreimonatige Diät war für Patienten, die ablehnten und sich zurückzogen, unerwünscht (Martin-McGill, 2020).

#### Weitere Autoren

In einer Machbarkeitsstudie der modifizierten Atkins-Diät (MAD), einer Form der ketogenen Diät, kombiniert mit Bevacizumab mit 12 Bevacizumab-naiven rezidivierenden Glioblastom-Patienten wurde zweiwöchentlich Bevacizumab in Standarddosen verabreicht. 8/12 Patienten beendeten die Studie nach 12 Wochen und alle hielten sich an die Diät und alle erreichten eine Ketose. Ein weiterer Patient setzt die Studie nach 48 Tagen fort. Drei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen: Bluthochdruck Grad 3 im Zusammenhang mit Bevacizumab, Krampfanfälle Grad 3 im Zusammenhang mit Tumor, Tumorprogression nach 71 Tagen (Rogers, 2018).

*Der in dem Artikel angekündigte 2. Publikation zu Korrelationen des Behandlungsergebnisses mit Serumspiegeln von Ketose, Glukose, Insulin, Aminosäuren und mit Tumor-MCT4-Expression und IDH1-Mutationsstatus scheint bisher nicht veröffentlicht zu sein.*

Patienten mit Glioblastoma multiforme und Astrozytom Grad IV nach OP erhielten eine 6-wöchige adjuvante ketogene Diät, gleichzeitig mit Strahlentherapie und Temozolomid. Zweimal täglich wurden Blutketon- und Glukosewerte gemessen, und die Ernährung der Patienten wurde auf das Ziel hin modifiziert, den Blutketonspiegel nahe 3 mM zu halten. Von den 9 Patienten, die das Protokoll abgeschlossen haben, leben drei jüngere Patienten, 74, 58 und 52 Monate nach der Diagnose mit klinisch stabilen Krankheitsbildern. Alle 6 älteren Patienten im mittleren Alter von 55 Jahren sind gestorben (Schwartz, 2022).

In der randomisierten ERGO2-Studie wurden 50 Patienten zu einer erneuten Bestrahlung in Kombination mit entweder Standard Diät oder kalorienreduzierter Ketogener Diät mit intermittierendem Fasten randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie, die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Standarddiät (SD), wurde nicht erreicht. Diese Publikation berichtet über die Ergebnisse der Lebensqualität/Neurokognition und eine detaillierte Analyse der Ernährungstagebücher. Das KD-IF-Programm umfasste 3 Tage ketogene Diät (KD: 21-23 kcal/kg/d, Kohlenhydratzufuhr auf 50 g/d begrenzt), gefolgt von 3 Tagen Fasten und wiederum 3 Tagen KD. Die 20 Patienten, die die KD-IF abgeschlossen hatten, erreichten die vorgegebenen Ziele für die Kalorien- und Kohlenhydratbeschränkung. Weder die Lebensqualität noch die kognitiven Fähigkeiten wurden durch die Diät beeinträchtigt. Der niedrige Blutzuckerspiegel erwies sich in einer Best-Responder-Analyse als signifikanter prognostischer Parameter (Voss, 2022).

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

Es gibt eine Reihe von Studien, die den Endpunkt Lebensqualität untersuchten. Bei allen diesen Studien ist zu bedenken, dass eine Intervention, die aus Patientensicht mit einer hohen Erwartung assoziiert ist, zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann, wobei es sich um einen unspezifischen Effekt handelt:

- 19 Patienten nach Pankreatektomie wegen Pankreaskarzinom (Ok, 2018)
- 13 Brustkrebspatientinnen unter kurativer Strahlentherapie (Klement, 2020b)
- randomisierte Studie mit 40 Krebspatienten der Stadien 2 und 3 (Augustus, 2020; Augustus, 2021)
- einarmige Phase-1-Studie mit 14 auswertbaren Glioblastom-Patienten (Hu, 2021)

- 152 Brustkrebspatientinnen während Rehabilitationsphasen (Kammerer, 2021)
- Insgesamt 29 Patientinnen mit Brustkrebs (Klement, 2021b)
- In der KETOCOMP-Studie erhielten 18 Patienten mit Rektumkarzinom, (Klement, 2022a)

In einer einarmigen klinischen Studie wurden die Durchführbarkeit und Sicherheit eines Intervallfastens (10-Stunden-Fenster für die Nahrungsaufnahme für 14 Tage (TRE)) bei Krebsüberlebenden untersucht und deren Wirkung auf Fatigue untersucht. Die Teilnehmer waren 4-60 Monate nach der Krebsbehandlung, litten unter Müdigkeit ( $\geq 3$  auf einer Skala von 0-10). Die Müdigkeitswerte verbesserten sich um  $5,3 \pm 8,1$  Punkte auf der FACIT-F-Subskala für Müdigkeit ( $p < 0,001$ , Effektgröße [ES]=0,55),  $30,6 \pm 35,9$  Punkte auf der FACIT-F-Gesamtwertung ( $p < 0,001$ , ES=0,50) und  $-1,0 \pm 1,7$  Punkte auf dem BFI ( $p < 0,001$ , ES=-0,58) (Kleckner, 2022).

In einer einarmigen Pilotstudie gab es eine signifikante Verbesserung der Angstzustände bei nächtlichem 13-Stunden-Fastens für 12 Wochen bei 40 Frauen mit einer Vorgeschichte von Brustkrebs im Frühstadium evaluiert. Auch der BMI ( $p = 0,0072$ ), Depressionen ( $p = 0,0048$ ) und Müdigkeit ( $p = 0,0105$ ) verbesserten sich. Bei der allgemeinen Lebensqualität, dem Niveau der körperlichen Aktivität und den Biomarkern im Blut gab es nach 12 Wochen keine signifikanten Veränderungen (O'Donnell, 2022).

In einer kontrollierten Studie erhielten 48 neu diagnostizierte HER2-negative Brustkrebspatientinnen intermittierend an drei aufeinanderfolgenden Tagen rund um die Chemotherapie 18 Stunden pro Tag von 12 bis 18 Uhr eine Empfehlung zu fasten und 6 Stunden pro Tag von 18 bis 12 Uhr zu essen. Dieses IF wurde alle 3 Wochen für vier Zyklen wiederholt. Die zweite Gruppe durfte regelmäßig essen. Die gastrointestinale Toxizität war in der IF-Gruppe geringer. Die hämatologischen Parameter wiesen nach Zyklus 4 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen auf. In der NF-Gruppe war ein signifikanter Anstieg der medianen Glukose- und Insulinwerte ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$ ) zwischen dem Ausgangswert und nach Zyklus 4 zu verzeichnen. Dagegen war in der IF-Gruppe

zwischen den beiden Zeitpunkten ein signifikanter Rückgang des medianen Insulinspiegels ( $p = 0,002$ ) zu verzeichnen (Omar, 2022).

## Interaktionen

Ein systematisches Review fasste die Daten aus randomisierten und nicht-randomisierten klinischen Studien zusammen, die die Auswirkungen des Fastens von mindestens 24 Stunden vor der Chemotherapie auf das Ansprechen erwachsener Krebspatienten auf eine Chemotherapie untersuchten. Zwei Studien zeigten, dass unmittelbar nach der Chemotherapie die Schädigung gesunder Zellen zunahm, nach 48 und 72 Stunden Fasten jedoch ein Rückgang des Schadensausmaßes zu verzeichnen war. Bei den chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen. Alle Studien wiesen zwei oder mehr Kriterien mit einem hohen Verzerrungsrisiko auf (Costa, 2022).

## Unerwünschte Wirkungen

Aus in vivo und in vitro Studien lässt sich entnehmen, dass:

- Tumorzellen Ketonkörper verstoffwechseln können (Bonuccelli, 2010a).
- Kohlenhydratrestriktion das Überleben von Tumorstammzellen fördert (Martinez-Outschoorn, 2011).
- nur bei Gewichtsverlust und nur vorübergehend eine Abnahme des Tumorwachstums erreicht. Nach dieser ersten Phase entwickeln die Tumoren sich mit höherer Wachstumsrate weiter (Freedland, 2008; Otto, 2008; Zhou, 2007).
- die Verabreichung von 3-Hydroxybutyrat (ein Ketonkörper) das Tumorwachstum um das ~2,5-fache erhöht. Sowohl 3-Hydroxybutyrat als auch L-Lactat fungierten stimulierten die Migration von epithelialen Krebszellen. Obwohl L-Lactat das primäre Tumorwachstum nicht steigerte, stimulierte es die Bildung von Lungenmetastasen um das ~10-fache (Bonuccelli, 2010b).
- KD zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Tumorprogression führte. Es wurde eine 9,1-fache Zunahme des Tumolvolumens in der KD-gefütterten Mäuse Gruppe im Vergleich zu der fettreichen- und Kontroll-Gruppe (9,1 vs. 2,0 vs. 3,1-fach,  $p < 0,001$ ) beobachtet. Am Endpunkt waren die tumorassoziierten Makrophagen (TAM) in der KD-Gruppe signifikant angereichert und die

aktivierten lymphatischen Zellen (NK-Zellen) signifikant vermindert ( $p < 0,001$ ). Eine Analyse zeigte, dass EOC-Tumoren von KD-gefütterten Mäusen eine verstärkte Angiogenese, eine Entzündungsreaktion und einen epithelialen bis mesenchymalen Übergangsphänotyp (EMT) sowie einen veränderten Lipidstoffwechsel aufwiesen (Alhilli, 2022).

- KD bei Thermoneutralität unabhängig vom Körpergewichtsverlust Fibrose und NASH auslösen kann. Darüber hinaus erhöht KD das Lebercholesterin, IL-6 und p-JNK und verschlimmert im Vergleich zu fettreicher Diät die diätbedingte Glukoseintoleranz und hepatische Insulinresistenz (Long, 2023)
- eine 8-wöchige Fütterung mit LCT-KD (8:1 ketogenes Verhältnis), aber auch mit einer Mischung aus LCT und MCT (66/34-Verhältnis) bei männlichen C57/BL6NRJ-Mäusen eine kardiale Fibrose auslöst. Herzgewebe von LCT/MCT-gefütterten Mäusen zeigte i) höhere Genexpressionswerte des FA-Sensors Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-gamma1, ii) eine erhöhte FA-Oxidationssignatur (FAO) und iii) eine erhöhte Größe der myokardialen Lipidtröpfchen im Vergleich zu LCT-gefütterten Mäuseherzen. (Sternberg, 2022).

#### Aus Epidemiologischen Studien ergeben sich teilweise Hinweise auf:

- eine Assoziation zwischen höherer Proteinaufnahme und einer nicht signifikanten Erhöhung der Gesamtmortalität (Trichopoulou, 2007)
- eine positive Assoziation zwischen Low Carb Diät und allgemeiner Mortalität (RR 1,22, 95% KI [1,06–1,39],  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 8,6$ ), und Krebsmortalität (RR 1,08, 95 % KI [1,01-1,14],  $p = 0,02$ ,  $I^2 = 10,3$ ) (gepoolte Daten von 9 prospektiven Kohortenstudien mit 462.934 Teilnehmern (mittlere Nachbeobachtungszeit 16,1 Jahre) (Mazidi, 2019)
- ein erhöhtes Krebsrisiko (HR = 1,08, 95% KI [1,02-1,14],  $p = 0,012$ ) und bei einer Ernährung mit vielen tierischen Produkten ein erhöhtes Risiko für Darmkrebs (HR 1,11 [0,98-1,25],  $p = 0,018$ ), Rektumkarzinom (1,24 [1,00-1,54],  $p = 0,025$ ) und Lungenkrebs (1,16 [1,00-1,34],  $p = 0,042$ ) (Daten aus japanischer populationsbasierter prospektiven Kohortenstudie mit 90.171 Teilnehmern und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,0 Jahren) (Cai, 2022).

Klinische Studien zeigen, dass, sich ohne Substitution ein Mangel an Mikronährstoffen entwickelt; Patienten über Übelkeit und Appetitmangel klagen und es zu Gewichtsverlust, Hypoglykämie, metabolischer Azidose und einer Hyperlipidämie kommt; Sedierung und durch fehlendes Durstgefühl entwickelte Dehydratation beschrieben werden (Alhilli, 2022; Amini, 2022; Anderson, 2016; Erickson, 2017; Hu, 2021; Ma, 2021; Sargaco, 2022; Zahra, 2017; Zhao, 2022).

## Kontraindikationen

Eine bereits bestehende oder drohende Mangelernährung kann durch das Einhalten einer ketogenen Diät verstärkt werden und stellt eine Kontraindikation dar.

## Fazit

Die S3 Leitlinie Komplementäre Onkologie rät von der ketogenen Diät ab. Bei Übergewichtigen Patienten macht sie keine Aussage, da einige Mandatsträger den Einsatz zur Gewichtsabnahme befürworten während andere auf das Risiko der Mangelernährung verweisen. Bei fehlendem Nachweis einer positiven Wirkung überwiegen die Risiken durch Nebenwirkungen und eine Mangelernährung.

## Literatur

1. Alhilli M, Esakov E, Tewari S, Chau D, Reizes O. Ketogenic Diet Promotes Epithelial Ovarian Cancer Progression and Alters Tumor Gene Expression in-vivo (104). Gynecologic Oncology. 2022; 166(Supplement 1): S69.
2. Amini MR, Aminianfar A, Naghshi S, Larijani B, Esmailzadeh A. The effect of ketogenic diet on body composition and anthropometric measures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Critical reviews in food science and nutrition. 2022; 62(13): 3644-3657.
3. Anderson CM, Loth E, Opat E, Bodeker K, Ahmann L, Parkhurst J et al. A phase 1 trial of ketogenic diet with concurrent chemoradiation (CRT) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2016; 94(4): 898.
4. Augustus E, Granderson I. The impact of the ketogenic diet on the quality of life among cancer patients attending an outpatient clinic in the Caribbean: A

- randomized controlled trial. *West Indian Medical Journal*. 2020; 68(SUPPL 1): 39.
5. Augustus E, Granderson I, Rocke KD. The Impact of a Ketogenic Dietary Intervention on the Quality of Life of Stage II and III Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial in the Caribbean. *Nutrition and cancer*. 2021; 73(9): 1590-1600.
  6. Bonuccelli G. Ketones and lactate "fuel" tumor growth and metastasis Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2010a; 9(17): 3506-3514.
  7. Bonuccelli G, Tsirigos A, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, Pestell RG, Chiavarina B et al. Ketones and lactate "fuel" tumor growth and metastasis: Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle*. 2010b; 9(17): 3506-3514.
  8. Cai H, Sobue T, Kitamura T, Ishihara J, Nanri A, Mizoue T et al. Low-carbohydrate diet and risk of cancer incidence: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer science*. 2022; 113(2): 744-755.
  9. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, III, Huh WK et al. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *The Journal of nutrition*. 2018a; 148(8): 1253-1260.
  10. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2018b; 10(9).
  11. Costa EHS, Kruger JF, Camargo CQ, Preti VB, Hillesheim E, Rabito EI. Effects of Fasting on Chemotherapy Treatment Response: A Systematic Review of Current Evidence and Suggestions for the Design of Future Clinical Trials. *Nutrition and cancer*. 2022; 74(4): 1213-1221.
  12. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol*. 2017; 34(5): 72.
  13. Freedland S, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong A, Moul J et al. Randomized controlled trial of a 6-month low carbohydrate intervention on weight and disease progression in men with recurrent prostate cancer:

- Carbohydrate and prostate study 2 (caps2). *Journal of Urology*. 2019a; 201(4 Supplement 1): e563.
14. Freedland S, Aronson W, Howard L, Smith J, Smith M, Stout J et al. Secondary outcomes of a prospective randomized trial of dietary carbohydrate restriction for men initiating androgen deprivation therapy: Carbohydrate and prostate study I (CAPS1). *Journal of Urology*. 2018; 199(4 Supplement 1): e309.
  15. Freedland SJ. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis. *The Prostate*. 2008; 68(1): 11-19.
  16. Freedland SJ, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong AJ, Moul JW et al. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020; 26(12): 3035-3043.
  17. Freedland SJ, Howard L, Allen J, Smith J, Stout J, Aronson W et al. A lifestyle intervention of weight loss via a low-carbohydrate diet plus walking to reduce metabolic disturbances caused by androgen deprivation therapy among prostate cancer patients: carbohydrate and prostate study 1 (CAPS1) randomized controlled trial. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019b; 22(3): 428-437.
  18. Hu J, Amaral LJ, Gresham G, Nelson T, Welborn A, Lockshon L et al. The ketogenic diet plus standard care for recently diagnosed glioblastoma: A phase 1 safety and feasibility trial. *Neuro-Oncology*. 2021; 23(SUPPL 6).
  19. Kammerer U, Klement RJ, Joos FT, Sutterlin M, Reuss-Borst M. Low Carb and Ketogenic Diets Increase Quality of Life, Physical Performance, Body Composition, and Metabolic Health of Women with Breast Cancer. *Nutrients*. 2021; 13(3).
  20. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutrition and cancer*. 2020a; 72(4): 627-634.
  21. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021; 40(3): 751-758.

22. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition journal*. 2020b; 19(1): 87.
23. Kleckner AS, Altman BJ, Reschke JE, Kleckner IR, Culakova E, Dunne RF et al. Time-restricted Eating to Address Cancer-related Fatigue among Cancer Survivors: A Single-arm Pilot Study. *Journal of integrative oncology*. 2022; 11(5).
24. Klement RJ, Champ CE, Kammerer U, Koebrunner PS, Krage K, Schafer G et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast cancer research : BCR*. 2020a; 22(1): 94.
25. Klement RJ, Koebrunner PS, Krage K, Weigel MM, Sweeney RA. Short-term effects of a Paleolithic lifestyle intervention in breast cancer patients undergoing radiotherapy: a pilot and feasibility study. *Med Oncol*. 2020b; 38(1): 1.
26. Klement RJ, Koebrunner PS, Meyer D, Kanzler S, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: IV. Final results of the KETOCOMP study for rectal cancer patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021a; 40(7): 4674-4684.
27. Klement RJ, Meyer D, Kanzler S, Sweeney RA. Ketogenic diets consumed during radio-chemotherapy have beneficial effects on quality of life and metabolic health in patients with rectal cancer. *European journal of nutrition*. 2022a; 61(1): 69-84.
28. Klement RJ, Schafer G, Sweeney RA. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2020c; 10(3): 180-187.
29. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: V. Final results of the KETOCOMP study for head and neck cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2022b.
30. Klement RJ, Weigel MM, Sweeney RA. A ketogenic diet consumed during radiotherapy improves several aspects of quality of life and metabolic health in women with breast cancer. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021b; 40(6): 4267-4274.

31. Long F, Bhatti MR, Kellenberger A, Sun W, Modica S, Horing M et al. A low-carbohydrate diet induces hepatic insulin resistance and metabolic associated fatty liver disease in mice. *Molecular metabolism*. 2023; 101675.
32. Ma DC, Anderson CM, Rodman SN, Buranasudja V, McCormick ML, Davis A et al. Ketogenic Diet with Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Preclinical and Phase 1 Trial Results. *Radiation research*. 2021; 196(2): 213-224.
33. Maisch P, Gschwend JE, Retz M. [Efficacy of a ketogenic diet in urological cancers patients : A systematic review]. *Wirksamkeit der ketogenen Diat bei urologischen Tumorerkrankungen : Ein systematischer Review*. 2018; 57(3): 307-313.
34. Martin-McGill K, Cherry G, Marson A, Smith CT, Jenkinson M. Ketogenic diets as an adjuvant therapy in glioblastoma (keating): A mixed method approach to assessing trial feasibility. *Neuro-Oncology*. 2018; 20(Supplement 6).
35. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Young B, Mills SJ, Cherry MG et al. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *Journal of neuro-oncology*. 2020; 147(1): 213-227.
36. Martinez-Outschoorn UE. Ketones and lactate increase cancer cell "stemness," driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer Achieving personalized medicine via Metabolo-Genomics. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2011; 10(8): 1271-1286.
37. Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, Sattar N, Banach M. Lower carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort study and pooling of prospective studies. *European heart journal*. 2019; 40(34): 2870-2879.
38. O'Donnell E, Shapiro Y, Comander A, Isakoff S, Moy B, Spring L et al. Pilot study to assess prolonged overnight fasting in breast cancer survivors (longfast). *Breast cancer research and treatment*. 2022; 193(3): 579-587.
39. Ok JH, Lee H, Chung H-Y, Lee SH, Choi EJ, Kang CM et al. The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy. *Anticancer research*. 2018; 38(11): 6519-6527.
40. Omar EM, Omran GA, Mustafa MF, El-Khodary NM. Intermittent fasting during adjuvant chemotherapy may promote differential stress resistance in breast

- cancer patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2022; 34(1): 38.
41. Otto C. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC cancer*. 2008; 8(1).
  42. Rogers L, Rolfe S, Devine K, Peereboom D, Palcsik M, Hamza M et al. A feasibility trial of the modified atkins diet and bevacizumab for recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2018; 20(Supplement 6).
  43. Romer M, Dorfler J, Huebner J. The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review. *Clinical and experimental medicine*. 2021; 21(4): 501-536.
  44. Sargaco B, Oliveira PA, Antunes ML, Moreira AC. Effects of the Ketogenic Diet in the Treatment of Gliomas: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022; 14(5).
  45. Schwartz KA, Noel M, Nikolai M, Olson LK, Hord NG, Zakem M et al. Long Term Survivals in Aggressive Primary Brain Malignancies Treated With an Adjuvant Ketogenic Diet. *Frontiers in nutrition*. 2022; 9: 770796.
  46. Sternberg F, Sternberg C, Duszka K, Beikhabghan T, Gregor A, Szarzynski A et al. Ketogenic diet-induced cardiac fibrosis is independent of long-chain and medium-chain fatty acid content and mitochondrial biogenesis in mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2022; 1863(Supplement): 148870.
  47. Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Hsieh CC, Trichopoulos D. Low-carbohydrate-high-protein diet and long-term survival in a general population cohort. *European journal of clinical nutrition*. 2007; 61(5): 575-581.
  48. Voss M, Wenger KJ, von Mettenheim N, Bojunga J, Vetter M, Diehl B et al. Short-term fasting in glioma patients: analysis of diet diaries and metabolic parameters of the ERGO2 trial. *European journal of nutrition*. 2022; 61(1): 477-487.
  49. Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC et al. Consuming a Ketogenic Diet while Receiving Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Lung Cancer and Pancreatic Cancer: The University of Iowa Experience of Two Phase 1 Clinical Trials. *Radiation research*. 2017; 187(6): 743-754.

50. Zhao H, Jin H, Xian J, Zhang Z, Shi J, Bai X. Effect of Ketogenic Diets on Body Composition and Metabolic Parameters of Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022; 14(19).
51. Zhou W. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutrition & metabolism*. 2007; 4(1).

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.