

Empfehlungen der Kommission für Komplementäre Heilverfahren und Ernährung zur Modifikation der Ernährung als supportive Maßnahme bei rheumatischen Erkrankungen

Definition der Methode

Aus der Erfahrung ist Patienten und Ärzten bekannt, dass die Ernährung einen Einfluss auf Krankheitsaktivität und Schubfrequenz entzündlich-rheumatischer Erkrankungen haben kann. In den letzten Jahren rückte deshalb der Stellenwert einer geeigneten Ernährungsform in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. So wurde ein Einfluss der Ernährung oder einzelner Makro- und Mikronährstoffe für eine Vielzahl von Pathomechanismen der rheumatoiden Arthritis (RA) und weiterer entzündlich rheumatischer Erkrankungen experimentell gesichert. Im Vordergrund stehen dabei: 1) proinflammatorische Effekte bzw. antiinflammatorische oder antioxidative Effekte einzelner Nährstoffe oder ganzer Ernährungsformen, 2) Effekte auf die Darm-Mikrobiota und das Darm-assoziierte Immunsystem, 3) Effekte von Ernährung auf wesentliche Komorbiditäten rheumatischer Erkrankungen (Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen), 4) Gewichtsnormalisierung bei relevanter Adipositas.

Die Zahl klinischer kontrollierter und randomisierter Studien zur Ernährungsmodifikation bei rheumatischen Erkrankungen ist allerdings noch immer überschaubar, was u.a. auf die Schwierigkeiten beim Studiendesign und der Finanzierung zurückzuführen ist. So stammen die meisten Empfehlungen aus Beobachtungsstudien, in denen bestimmte Ernährungsmuster unter nicht-kontrollierten Bedingungen untersucht werden. In diesem Kapitel wird die derzeitige Datenlage vorgestellt, wobei nicht auf einzelne Nahrungsbestandteile, sondern die aktuell bekannten Effekte bestimmter Ernährungsformen wie z.B. mediterrane Ernährung (siehe dazu auch eigenes Kapitel der Kommission) eingegangen wird. Insgesamt ist die klinische Evidenz für den rheumatischen Formenkreis deutlich schwächer im Vergleich zu kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen und bezieht sich mit wenigen Ausnahmen nur auf die RA.

Überblick über wissenschaftliche Evidenz in der Literatur

Die Arbeitsgruppe von Kjelsen-Kragh aus Oslo hatte in den 90er Jahren umfangreiche klinisch - experimentelle Arbeiten zum Nutzen von Fastenperioden und/oder vegetarischen Diäten durchgeführt. In einer darauf aufbauenden randomisiert-kontrollierten Studie zeigte sich ein therapeutischer Nutzen einer initialen Fastentherapie gefolgt von pflanzlicher und glutenfreier Nahrung und nachfolgend (aufbauend) lacto-vegetarischer Nahrung über die Studiendauer von 13 Monaten [1].

In einer weiteren randomisierten Studie zeigte sich eine klinische Besserung unter einer veganen und glutenfreien Ernährung [2], die allerdings eine hohe Abbruchrate aufwies.

Sköldstam et al. publizierten die erste randomisierte Studie zur mediterranen Diät bei RA. Es zeigte sich nach 6 und 12 Wochen der Aufnahme einer mediterranen Diät der DAS28 konsekutiv verbessert [3]. In einer größeren kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie wurden diese Ergebnisse bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten weitgehend bestätigt [4] (Siehe auch das Kapitel Mediterrane Ernährung).

Eine unlängst publizierte randomisierte Cross-over Studie (ADIRA Trial) untersuchte die Effekte einer vollwertigen Ernährung mit Schwerpunkt auf Gemüse, Obst, Fisch, reduziertem Fleischverzehr und

Probiotika als Nahrungsergänzung. Von 50 Teilnehmern konnten 47 ausgewertet werden. Nur in der unadjustierten Analyse ergab sich ein Vorteil für die Intervention nach 10 Wochen im DAS28. Die Studie erscheint jedoch „underpowered“ und zu kurzzeitig in der jeweiligen Beobachtungsphase [5]. Neue Konzepte umfassender antirheumatischer Diäten finden sich in der klinischen Evaluation [6].

Reviews

Eine Cochrane Analyse der skandinavischen Arbeitsgruppe um Hagen identifizierte 2009 14 RCTs und eine kontrollierte Studie mit insgesamt 837 Patienten. Die Autoren zogen den Schluss: „Die Effekte von diätetischen Eingriffen, einschließlich vegetarischer und mediterraner Diät, Elementardiät und Eliminationsdiäten auf die rheumatoide Arthritis sind noch immer unsicher, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um kleinere Einzelstudien mit mäßigem bis hohem Risiko für einen Bias handelt.“¹ [7]

Ein aktueller systematischer Review zu RCTs bei RA identifizierte 27 Publikationen zu Ernährungs-Interventionen und ihren Effekten auf den DAS28. Herausgehoben wurden drei Studien (Mediterrane Diät, vegane Kost, anti-inflammatorische Diät). Mögliche positive Effekte für einzelne Gewürze wie Ingwer, Zimt und Safran wurden betont. Die Autoren folgerten, dass es nur wenige aussagekräftige Studien gibt, aber die Vermutung besteht, dass einige Interventionen wie z.B. Antioxidantien wie das Polyphenol Quercetin oder Lactobacillus casei enthaltene Probiotika positive Effekte auf den DAS28 bei RA haben könnten [8].

Ein weiterer, aktueller Review identifizierte 70 Studien zu den Themen Ernährung, Fasten und Nahrungsergänzungen. Die Autoren fanden eine mögliche günstige Wirkung von Vitamin D Supplementation und Salzrestriktion für einzelne RA Outcomes. Fasten wurde als kurz- bis mittelfristig wirksam eingeordnet. Während für die mediterrane Ernährung eine klinische Besserung als mäßig belegt beschrieben wurde, werden die Ergebnisse für vegetarische und Eliminationsdiäten nicht als konsistent bewertet und ein individuell schwankendes Ansprechen vermutet [9].

In einem aktuellen systematischen Review von 20 RCTs mit 717 RA- Patienten wird die Ergänzung von Omega-3 Fettsäuren als günstig auf klinische Outcome-Parameter bewertet [10]. Eine sehr viel umfassendere Datenlage findet sich in der Kardiologie. Hier haben die großen Studien den Nutzen von Supplementierung nicht bestätigt. Lediglich für einen speziellen Eicosapentaensäure-Ester konnte die Wirksamkeit belegt werden. Eine Empfehlung zur Supplementierung mit Omega-3 Fettsäuren kann für die RA nicht gegeben werden.

Fasten

in einer bereits 1991 publizierten Studie von Kjeldsen-Kragh [1] wurden die günstigen Wirkungen einer Fastenkur von 7-10 Tagen dokumentiert. Diese Ergebnisse wurden allerdings vor der Ära der modernen medikamentösen Therapie der RA erzielt. Ebenso stammt die dargelegte metaanalytische Evidenz von 4 Studien von Fasten bei RA [11] noch aus der Prä-Biologika-Ära. Empirisch gibt es eine langjährige Erfahrung zu den beschwerdelindernden und entzündungshemmenden Wirkungen des Fastens in spezialisierten Kliniken. Hierbei umfassen diese Daten aus Registern und aus den erwähnten Studien (mit Ausnahme von Kjeldsen-Kragh [1]) nur kurzzeitige Zeiträume von 6 bis 12 Wochen. Daten zu langfristigen Effekten wiederholter Fasten- Regimes fehlen, genauso wie Daten zum Einfluss des Fastens auf den röntgenologischen Progress.

¹ The effects of dietary manipulation, including vegetarian, Mediterranean, elemental and elimination diets, on rheumatoid arthritis are still uncertain due to the included studies being small, single trials with moderate to high risk of bias.

Ketogene Ernährung

Einen Fasten-imitierenden Therapieansatz stellt die sog. ketogene Ernährungsform dar, bei der analog zum Fasten der Körper seine Energie überwiegend durch Verstoffwechslung von Ketonkörpern gewinnt [12]. Diese entstehen jedoch nicht wie beim Fasten durch Abbau von körpereigenem Fett, sondern durch Zufuhr von exogenen (idealerweise überwiegend pflanzlichen) Fetten. Hierzu ernähren sich die Patienten sehr fettreich und extrem kohlenhydrat-arm. Den dabei entstehenden Ketonkörpern (v.a. β -Hydroxybutyrat) werden anti-oxidative und anti-inflammatorische Effekte zugeschrieben [13, 14]. Auch wenn es sich um einen interessanten (Fasten-imitierenden) Therapieansatz handelt, gibt es bislang im Gegensatz zu anderen Indikationsgebieten wie Diabetes mellitus Typ 2 [15] keine klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen [16].

Mikrobiom

Eine Rolle des Mikrobioms wird bei der Entstehung rheumatischer Erkrankungen sowie zahlreicher anderer Autoimmun-Erkrankungen als sehr wahrscheinlich angesehen. Bei der „New-Onset“- RA sind distinkte Veränderungen der Mikrobiota dokumentiert [17].

Der wichtigste Einflussfaktor auf das Mikrobiom ist die Ernährung. Allerdings ist derzeit noch unklar, wie konkret durch Ernährungsmaßnahmen gesundheitsfördernde Modifikationen im Mikrobiom steuerbar sind. Hier sind die Forschungen der kommenden Jahre abzuwarten. Erste klinische Studien weisen darauf hin, dass ballaststoffreiche und fermentierte Nahrungsmittel durch Modifikation des Mikrobioms Entzündungsparameter reduzieren können und immunmodulierende Effekte entfalten [18, 19].

Mögliche Anwendungen in der Rheumatologie inklusive der zu erwartenden positiven Effekte

Experimentell und aufgrund der vorliegenden klinischen Studien besteht weitgehender Konsens über folgende Einordnungen der Makronährstoffe Fett und Kohlenhydrate.

Fette: Arachidonsäure und ihre Präkursoren wirken proinflammatorisch und sollten reduziert werden, das gilt ebenso für gesättigte Fette und einzelne Metabolite wie Trimethyl-Aminoxyd (TMAO), ein Abbauprodukt aus dem Phospholipid Cholin. Diese Fette finden sich jeweils in Fleisch/Wurst, entsprechend ist ein reduzierter Fleischverzehr als günstig ableitbar.

Omega 3 Fettsäuren (O-3 FS) pflanzlicher oder mariner Herkunft sind antiinflammatorisch wirksam. Ein vermehrter Verzehr von O-3 FS enthaltenden Ölen, Gemüse, Nüssen, Algen und Fisch erscheint empfehlenswert.

Kohlenhydrate: Für raffinierte Zucker sind ungünstige kardiovaskuläre, adipogene sowie leicht proinflammatorische Wirkungen belegt. Spezifische Studiendaten bei etablierten rheumatischen Erkrankungen fehlen aber. Für Gluten werden experimentell proinflammatorische Wirkungen, auch ohne Bestehen einer Zöliakie beschrieben, allerdings fehlen konsistente Studiendaten für den Nutzen einer glutenfreien Diät. Vollkorngetreide ist aufgrund seiner präbiotischen Wirkung zu empfehlen.

Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

Bei der Durchführung der hier diskutierten Ernährungsformen sind kaum Nebenwirkungen zu erwarten. Beim Fasten sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, um z.B. das Auftreten von Gichtanfällen zu vermeiden. Im akuten Schub einer rheumatischen Erkrankung und bei schlecht kontrolliertem rheumatologischen Krankheitsbild soll nicht gefastet werden, ebenso nicht bei manifester Gicht und bei symptomatischen Gallensteinen. Bei Untergewicht und Essstörungen ist Fasten kontraindiziert. Ggf. kann es beim Fasten wie auch bei der ketogenen Ernährung in den ersten Tagen zu leichten Kopfschmerzen und anderen Befindlichkeitsstörungen kommen. Eine ketogene Ernährung ist zudem bei Typ-1 Diabetes sowie seltenen Fettoxidationsstörungen kontraindiziert. Generell sollten Ernährungsinterventionen wie z.B. längere Fastenphasen nur in Begleitung von geschultem Personal erfolgen.

Abschließende Empfehlung der Kommission

Aufgrund der bislang vorliegenden Studien kann eine vollwertige, gemüse- und obstreiche (ballaststoffreiche) sowie fleischarme Ernährung Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als supportive, die Selbstwirksamkeit fördernde Maßnahme empfohlen werden. Dies gilt insbesondere auch mit Blick auf in Studien nachgewiesene gesundheitsförderliche Effekte einer solchen Ernährungsform auf häufig assoziierte Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen).

Die beste Evidenz dafür gibt es für die mediterrane Kost (Siehe auch Kapitel Mediterrane Ernährung). Dabei sollte darauf hingewiesen werden, dass die klassische (insbesondere in Studien wie PREDIMED untersuchte) mediterrane Ernährung stets auch kohlenhydrat-reduziert war, was vor allem den Anteil von raffiniertem Zucker anbelangt [20].

Dazu empfiehlt die Kommission grundsätzlich, den PatientInnen qualifizierte Informationen über eine anti-entzündliche Ernährung bestmöglich zugänglich zu machen und die Kapazitäten dafür in den kommenden Jahren zu verbessern. Betont werden sollte dabei immer der supportive Therapieansatz – die medikamentöse Therapie sollte in jedem Fall fortgeführt werden. Wünschenswert wären zudem Langzeitstudien, insbesondere zur Adhärenz, Krankheitsverlauf und Langzeitprognose unter bestimmten Ernährungsformen.

Eine routinemäßige Mikrobiom-Analyse als Basis einer individualisierten Ernährungstherapie kann derzeit nicht empfohlen werden, da sich daraus keine anderen therapeutischen Empfehlungen als die derzeit geltenden ableiten lassen. Die Untersuchungen sind zudem kostenintensiv und werden nicht von den Krankenkassen übernommen.

Fastentherapien, als klassisches Heilfasten über 5-10 Tage oder in Form moderner fasting-mimicking diets, können bei fehlenden Kontraindikationen durch methodisch erfahrene ÄrztInnen überwacht und ergänzend zur Ernährungstherapie probatorisch eingesetzt werden. Da inzwischen eine wachsende Evidenz auf günstige Effekte des Fastens bei Bluthochdruck und Diabetes Typ 2 weist, kann Fasten zudem bei Vorliegen dieser Komorbiditäten empfohlen werden.

Literatur:

1. Kjeldsen-Kragh J et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1991; 338:899-902
2. Hafström L et al: A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology* 2001; 40: 1175–1179

3. Sköldstam L et al. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:208-14
4. McKellar G et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1239-43
5. Vadell AKE et al: Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111:1203-1213
6. Bustamante MF et al. Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020;17:100524
7. Hagen KB et al. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006400
8. Nelson J et al. Do interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020; 12:2991
9. Philippou E et al. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutr Rev.* 2021; 79:410-428
10. Gioxari A et al. Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018;45:114-124
11. Muller H et al. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand j Rheumatol* 2001; 30(1): 1-10
12. Zhu H, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 7:11. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00831-w>
13. Youm YH et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015; 21:263-269
14. Wang X et al. Ketogenic Metabolism Inhibits Histone Deacetylase (HDAC) and Reduces Oxidative Stress After Spinal Cord Injury in Rats. *Neuroscience* 2017; 366:36-43
15. Hallberg S et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year. An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 583-612
16. Claffi J et al. The effect of ketogenic diet on inflammatory diet on inflammatory arthritis and cardiovascular health in rheumatic conditions: a mini review. *Front. Med.* 2021 8: 792846. doi:10.3389/fmed.2021.792846
17. Scher JU et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis, *Elife* 2 2013; e01202;
18. Dürholz K et al. Dietary short-term fiber interventions in arthritis patients increase systemic SCFA levels and regulate inflammation. *Nutrients* 2020; 12(10):3207. doi: 10.3390/nu12103207
19. Wastyk HC et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021; 184: 4137-4153
20. Estruch R et al. Primary Prevention of Cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin extra olive oil or nuts. *NEJM* 378: e 34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389