

Platinbasierte Chemotherapie

Fasten als Nebenwirkungsmanagement?

Hintergrund und Fragestellung: Fasten ist möglicherweise eine effektive Unterstützung, um Nebenwirkungen der Chemotherapie (CHT) zu verringern ohne deren Effektivität gegenüber Tumorzellen zu beeinträchtigen – oder diese sogar noch zu steigern. In der Arbeit von Tanya Dorff und Kollegen wurde nun über klinische Ergebnisse bei Krebspatienten berichtet, welche vor ihrer CHT eine Fastenperiode durchlaufen hatten [1].

Patienten und Methodik: Aufgenommen wurden Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten. Das Protokoll sah zwei Fastenperioden in Verbindung mit platinhaltiger CHT vor. Es wurden drei verschiedene Kohorten gebildet, um eine „Dosiseskala-tion“ des Fastens zu testen. Eine Kohorte sollte 24 h vor, die zweite 48 h vor und die dritte 48 h vor und bis zu 24 h nach der CHT (also insgesamt 72 h) fasten. Die Bildung einer 48-h- bzw. 72-h-Kohorte wurde nicht im Voraus festgelegt, sondern erst nach Sicherstellung, dass die jeweils um 12 h kürzere Fastenperiode sicher war (keine Toxizität der Grade ≥ 3). Zu Beginn der Studie, direkt nach dem Fasten – aber noch vor der CHT – sowie 24 h nach der CHT wurde Blut abgenommen. Gemessen wurden

► metabolische Parameter: Insulin, Glukose, IGF-1 („Insulin-like growth factor 1“), IGFBP1 („Insulin-like growth factor-binding protein 1“) und β -Hydroxybutyrat sowie

► DNA-Schäden an peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) anhand des COMET-Assays.

Beim Auftreten leichter Beschwerden war es den Patienten freigestellt, etwas feste Nahrung oder Fruchtsaft zu

sich zu nehmen – bis zu 200 kcal Energieaufnahme pro 24 h wurden noch als erfolgreiche Fastenintervention gewertet.

Ergebnisse: Insgesamt 20 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren (Spannweite: 31–75 Jahre) wurden untersucht. Davon gaben 13 Patienten an, weniger als 200 kcal pro 24-h-Fasten zu sich genommen zu haben. Keiner der Patienten in der 72-h-Kohorte schaffte es, komplett auf Energiezufuhr zu verzichten.

Es war kein klarer Trend bei der Änderung der metabolischen Parameter in Bezug auf 24-h-Fasten gegenüber 48-h-Fasten erkennbar, außer für β -Hydroxybutyrat, welches nach 48-stündigem Fasten einen signifikant höheren relativen Anstieg zeigte als nach 24-stündigem Fasten ($p = 0,037$). Nebenwirkungen, die mit dem Fasten zusammenhängen, beinhalteten nur leichte Beschwerden (Grad 1 oder 2). Nebenwirkungen, die der CHT zugeschrieben wurden, beinhalteten einen Fall von Grad-3-Hyponatriämie (in der 24-h-Kohorte) sowie Grad-3/4-Neutropenien. Hämatologische Nebenwirkungen waren in der 24-h-Kohorte gegenüber den beiden anderen häufiger. Auch Übelkeit und Erbrechen traten in dieser Gruppe häufiger auf.

Die mittels COMET-Assay nach der ersten CHT bestimmten DNA-Schäden in PBMCs fielen in der 48-h- und 72-h-Kohorte niedriger aus als in der 24-h-Kohorte ($p = 0,08$).

Schlussfolgerung der Autoren: Bis zu 72 h Fasten in Verbindung mit platinhaltiger CHT ist sicher. Die Studie liefert weitere Hinweise auf fastenbedingten Schutz des Normalgewebes auch beim Menschen.

Schlüsselwörter: Chemotherapie – Fasten – Differentielle Stressresistenz – Ketogene Diät – DNA-Schäden – PBMC – Insulin – β -Hydroxybutyrat

Originalie

Dorff TB et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2016;16:360.

– **Kommentar** von Rainer Klement, Schweinfurt

„Fasten komplett oder nur fast – interessante Hinweise zum Einsatz des Fastens während der Chemotherapie“

Die US-Studie von Tanya Dorff und Kollegen aus der Arbeitsgruppe von Valter Longo ist die zweite klinische Studie zum Einsatz einer Fastenintervention in Verbindung mit CHT (nicht die erste, wie von den Autoren in der Diskussion behauptet wird). Die erste Untersuchung stammt von Stefanie de Groot und Kollegen [2], in der eine Fastenintervention 24 h vor bis 24 h nach jeweils sechs Zyklen CHT untersucht worden war. Die Rationale für derartige Studien gründet auf der differentiellen Stressresistenz zwischen Tumorzellen und Normalgewebe [3]: Im Gegensatz zum Tumor erfährt Normalgewebe durch Fasten einen Schutz vor zytotoxischen Angriffen [4, 5]. Dieses Phänomen wurde bereits mehrfach an Zellkulturen und in Tiermodellen bestätigt. Es beruht zum Teil auf einer Erniedrigung des

Blutzuckerspiegels sowie einer Reduktion der anabolen Hormone Insulin und IGF-1 bei gleichzeitiger Erhöhung von IGFBP1.

Im Einklang mit dem Konzept der differentiellen Stressresistenz ergaben sich in der Arbeit von Dorff und Kollegen Hinweise auf eine inverse Dosis-Effekt-Beziehung zwischen der Fastendauer und

► der Zahl der DNA-Schäden an PBMC
 ► der chemotherapiebedingten Myelosuppression mit einer geringeren Ausprägung von Neutropenie und Thrombozytopenie.

Anhand radiografischer Bildgebungsverfahren wurde auch bestätigt, dass die erwartete Wirksamkeit gegenüber dem Tumorgewebe nicht beeinträchtigt war.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich somit zum Teil mit denen aus der niederländischen Studie von de Groot und Kollegen [2]; in dieser Studie waren ebenfalls geringere DNA-Schäden in einigen PBMC-Subtypen und ein Schutz vor Thrombozytopenie gemessen worden – zusammen mit einem signifikanten Abfall der IGF-1-Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert nach 24-h-Fasten. In der hier diskutierten Arbeit konnte jedoch kein weiterer IGF-1-Abfall nach 48 h Fasten festgestellt werden. Als Erklärung für die hohe Variabilität des IGF-1- und Insulinspiegels geben die Forscher Zweifel an der Compliance der Patienten an.

Die Kontrolle der Energieaufnahme mittels Eigenprotokollierung der Patienten ist nur eines der methodischen Probleme, die diese Studie aufweist. So gab es im Gegensatz zur Arbeit von de Groot und Kollegen keine Kontrollgruppe ohne Fastenintervention. Auch waren die Intention (kurativ/palliativ) und Art der CHT sowie die Tumorlokalisation und das Stadium der Patienten sehr heterogen. Zudem unterschieden sich die Patienten hinsichtlich der Anzahl von CHT-Zyklen, die vor Studienbeginn schon verabreicht worden waren. Eine Dexamethasongabe zu diesen Zyklen könnte Auswirkungen auf die gemessenen Blutparameter gehabt haben. Darüber hinaus wurde in der 24-h-Kohorte die Kombination aus Gemcitabin/Cisplatin bei vier von sechs Patienten eingesetzt, aber nur bei einem von sieben bzw. zwei von sieben in den 48-h- und 72-h-Kohorten. In der 48-h-Kohorte befanden sich dafür vier Brustkrebspatientinnen, die alle mit einer Kombination aus Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab behandelt wurden; dagegen kam in der 24-h-Kohorte diese Tumorentität und damit dieses Regime nicht vor. Insgesamt liegt es also nahe, einen unterschiedlichen Einfluss der unterschiedlichen CHT-Regime auf die Nebenwirkungen zu erwarten.

Obwohl in präklinischen Studien zur differentiellen Stressresistenz der IGF-1- und Insulinsignalweg in den Fokus gerückt werden, gab es in dieser Arbeit zwischen 24- und 48-h-Fasten einen signifikanten Unterschied nur im Hinblick auf β -Hydroxybutyrat; das deutet darauf hin, dass dieser Ketonkörper zumindest eine, wenn nicht sogar die entscheidende Rolle beim Schutz vor DNA-Schäden gespielt haben könnte. Dies deckt sich mit neueren Daten zur Rolle der Ketonkörper als Signal- und epigenetischen Regulationsmolekülen der DNA. So wurde für β -Hydroxybutyrat die Eigenschaft eines Klasse-I-Histondeacetylaseinhibitors nachgewiesen [7] und kürzlich eine komplett neue Art der Histonveränderung, nämlich eine Lysin- β -Hydroxybutyrylation, beschrieben [8]. Das Resultat ist eine direkte Einflussnahme auf die Fasten-induzierte Stressantwort der Zelle, unter anderem durch eine Hemmung des mTOR („mechanistic target of rapamycin“)-Signalweges und eine gesteigerte Expression des Transkriptionsfaktors FOXO3 [9], welcher der Zelle Stressresistenz vermittelt und zu besserer DNA-Reparatur beiträgt [10].

Somit ergäbe sich eine Rationale für Fasten-imitierende Diäten, deren Hauptziel die Erhöhung der Ketonkörperspiegel wären, sprich ketogene Diäten [11]. Leider wird diese Möglichkeit von Dorff und Kollegen nicht diskutiert. Auch wenn von einer ketogenen Ernährung kein so deutlicher Effekt auf Ketonkörper, Insulin und IGF-1 erwartet werden würde wie vom Fasten, könnte damit vor allem einem Gewichtsverlust entgegengewirkt werden. Auf jeden Fall würde es sich anbieten, nicht Fruchtsäfte oder andere zuckerhaltige Mahlzeiten als Ausweichmahlzeiten bei Problemen zu empfehlen. Stattdes-

sen wären kleine fettbasierte Mahlzeiten eine Option, da Fett alleine hinsichtlich der metabolischen Adaption an das Fasten ein neutraler Makronährstoff ist [12].

Bedingt durch die methodischen Schwächen wirft diese Studie letztlich mehr Fragen auf als sie beantworten kann. Da das Fasten bis zu 72 h keine schweren Nebenwirkungen verursachte, sollten weitere klinische Tests erfolgen. Wichtig wäre allerdings herauszustellen, dass die protektive Wirkung des Fastens bei gegebener Fastendauer im Menschen immer schwächer zu erwarten wäre als in Modellorganismen wie der Maus, die aufgrund ihrer höheren Stoffwechselrate viel drastischer und schneller auf Nahrungsentzug reagieren [13]. Es rücken also die Fragen nach der klinisch optimalen Fastendauer und nach den vermittelnden metabolischen Parametern in den Mittelpunkt. Die Forschung zu Ketonkörpern als epigenetischen Botenstoffen steckt noch in den Anfängen und ihre Rolle im Vergleich zu den Wachstumshormonen Insulin und IGF-1 bei der Adaption an das Fasten bleibt unklar. Auch konnte weder die US- noch die niederländische Studie [1, 2] eine Senkung des Blutzuckerspiegels erreichen (wegen Dexamethason-Gabe). Dadurch wird ein wichtiger Effekt aus vorklinischen Studien [4] nicht imitiert. Könnten hier Ketonester und Ketonisole einen zusätzlichen Nutzen bringen? Durch diese lassen sich innerhalb kurzer Zeit Ketonspiegel jenseits von 1 mmol/l bei gleichzeitiger Reduktion des Blutzuckerspiegels induzieren [14, 15]. Könnten einige Tage ketogener Ernährung im Anschluss an das Fasten die differentielle Stressresistenz länger aufrecht erhalten? Generell wäre die Evaluierung von Fasten-imitierenden Diäten im Vergleich zum reinen Fasten wichtig, da diese eine bessere Compliance bieten. Die Zeit scheint gekommen, das Potenzial einer Jahrtausende alten medizinischen Anwendung für die Onkologie abzuklären.

Literatur

1. Dorff TB et al. BMC Cancer. 2016;16:360.
2. de Groot S et al. BMC Cancer. 2015;15:652.
3. Klement RJ. InFo Onkologie. 2016;19(4):14-6.
4. Raffaghello L et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(24):8215-20.
5. Lee C et al. Cancer Res. 2010;70(4):1564-72.
6. Cahill GF. Starvation in man. N Engl J Med. 1970;282(12):668-75.
7. Shimazu T et al. Science. 2013;339(6116):211-4.
8. Xie Z et al. Mol Cell. 2016;62(2):194-206.
9. Rojas-Morales P et al. Cell Signal. 2016;28(8):917-23.
10. Klement RJ, Champ CE. Cancer Metastasis Rev. 2014;33(1):217-29.
11. Klement RJ. Oncologist. 2013;18(9):1056.
12. Klein S, Wolfe RR. Am J Physiol. 1992;262(5 Pt 1):E631-6.
13. Mahoney LB et al. Lipids Health Dis. 2006;5:13.
14. Kesl SL et. Nutr Metab (Lond). 2016;13:9.
15. Cox PJ et al. Cell Metab. 2016;24(2):256-68.



Dr. Rainer J. Klement

Klinik für Strahlentherapie am
Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
rainer_klement@gmx.de