

Nahrungskarenz während der Chemotherapie

Fasten als therapeutische Ergänzung

Hintergrund und Fragestellung: In den letzten Jahren häuften sich Hinweise darauf, dass Fasten gesunde Zellen vor zytotoxischen Einflüssen schützt, Tumorzellen dagegen zusätzlich stresst. Ausgehend von dieser vor allem im Tiermodell nachgewiesenen „differenziellen Stressresistenz“ initiierten Stefanie de Groot und Kollegen eine randomisierte Pilotstudie zur Durchführbarkeit und Wirkung einer Fastenintervention in Kombination mit Chemotherapie (CHT).

Patientinnen und Methodik: Insgesamt 13 Frauen mit HER2-negativem Mammakarzinom im Stadium II und III, für welche sechs 3-wöchige Zyklen CHT (Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid) vorgesehen waren, wurden in die Interventionsgruppe (Fasten 24 h vor bis 24 h nach CHT) oder Kontrollgruppe (gesunde Ernährung im gleichen Zeitraum) randomisiert. Zur Bewertung des Fastens wurden Nebenwirkungen dokumentiert und Blutparameter vor der Randomisierung und direkt vor sowie sieben Tage nach jeder CHT erfasst.

Zudem wurden mittels γ -H2AX-Quantifizierung DNA-Doppelstrangbrüche verschiedener peripher mononukleärer Blutzellen (PBMC), darunter CD45⁺/CD3⁺-Lymphozyten, CD45⁺/CD14⁺/CD15⁻-Monozyten und CD45⁺/CD3⁻ myeloische Zellen, bestimmt.

Ergebnisse: Das 48-stündige Fasten wurde gut toleriert. Zwei von sieben Patientinnen beendeten die Intervention vorzeitig nach dem dritten

Zyklus aufgrund von Pyrosis bzw. einer rezidivierenden fiebrigen Neutropenie. Diese Beschwerden blieben jedoch auch während der restlichen Zyklen ohne Fasten bestehen. Hinsichtlich Zahl und Schwere der Nebenwirkungen unterschieden sich beide Gruppen nicht.

Bezüglich der metabolischen Parameter ergaben sich gruppenspezifische Unterschiede in Bezug auf den Insulinspiegel, der nur in der Kontrollgruppe signifikant gegenüber dem Ausgangswert anstieg, und auf den Spiegel von IGF-1 („insulin-like growth factor 1“), der nur in der Fastengruppe signifikant abfiel.

Auch bei den hämatologischen Parameter zeigten sich zu Beginn jeder CHT keine Unterschiede. Sieben Tage nach der CHT waren die Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen in der Fastengruppe jedoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Für Leukozyten und Neutrophile ergaben sich keine Unterschiede. Eine Zunahme an Doppelstrangbrüchen war nur in der Kontrollgruppe nachweisbar. In manchen PBMC-Subtypen war die γ -H2AX-Intensität signifikant erhöht.

Schlussfolgerung der Autoren: Das kurzzeitige Fasten in Verbindung mit CHT erwies sich als sicher und konnte hämatologische Nebenwirkungen der CHT abschwächen. Es ergaben sich Hinweise auf eine schnellere DNA-Reparatur bzw. eine geringere DNA-Schädigung in PBMC. Größere Studien und die Untersuchung von längeren Fastenperioden sollten mehr Aufschlüsse über den möglichen Nutzen des Fastens in Verbindung mit CHT liefern.

Schlüsselwörter: Brustkrebs – Chemotherapie – Kurzzeitfasten – Toxizität – DNA-Schädigung

Originalie

de Groot S et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015;15:652.

– Kommentar von Rainer Klement, Schweinfurt

„Differenzielle Stressresistenz – ist Fasten fast schon eine lohnende Option?“

Der Begriff der differenziellen Stressresistenz (DSR, „differential stress resistance“) wurde 2008 von der Forschungsgruppe um Valter Longo eingeführt, um den durch kurzzeitiges Fasten vermittelten Schutz des Organismus, nicht aber von Tumorzellen, vor zytotoxischen Einwirkungen zu beschreiben [1]. Die Überlegungen der Forscher basierten auf der Erkenntnis, dass langfristige Kalorienrestriktion in verschiedenen Modellorganismen nicht nur das Leben verlängert, sondern auch die antioxidative Kapazität von Zellen erhöht. Man geht davon aus, dass dies u. a. durch Herabregulierung der RAS- und AKT-Signalwege induziert wird. Ausgelöst durch die fastenbedingte Reduktion von Wachstumsfaktoren wie Glukose, Insulin und IGF-1 („insulin-like growth factor“-1) führe diese verminderte Signaltransduktion zu einem Umschalten der gesunden Zellen von Wachstum auf Zellerhalt und damit auf Stressresistenz. Tu-

morzellen hingegen, die durch genetische Mutationen auf Wachstum „programmiert“ sind, würden von dieser Stressresistenz nicht profitieren.

DSR durch Fasten wurde inzwischen in einer Reihe von experimentellen In-vitro- und In-vivo-Studien mit verschiedenen Chemotherapeutika nachgewiesen [1, 2, 3, 4, 5]. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise, dass Tumorzellen durch Fasten nicht nur nicht geschützt werden, sondern zusätzlich in ihrem Wachstum gehemmt und gegenüber einer Chemotherapie (CHT) sensibilisiert werden können [3, 6, 7]. Der Vorteil von kurzzeitigem Fasten gegenüber einer langfristigen Kalorienrestriktion besteht in einer viel drastischeren Verminderung von Wachstumsfaktoren [8] und der Vermeidung eines dauerhaften Gewichtsverlustes – was es theoretisch für den Einsatz auch bei Tumorpatienten interessant macht.

In einer ersten Serie mit zehn Patienten, die 48–140 h vor und 5–56 h nach Applikation ihrer CHT fasteten, war diese Intervention gut verträglich und es ergaben sich erste Hinweise auf geringere Nebenwirkungen, insbesondere weniger Fatigue und gastrointestinales Beschwerden [9].

Mit der Arbeit von Stefanie de Groot und Kollegen liegt nun die erste randomisierte Studie zur Untersuchung der DSR-Hypothese durch Kurzzeitfasten vor.

Die 48-stündige Fastenperiode, während der nur Wasser, Tee und Kaffee ohne Zucker erlaubt waren, wurde ohne Komplikationen vertragen. Dennoch konnte keine bessere Verträglichkeit der applizierten CHT erreicht werden. Die Forscher geben als eine mögliche Erklärung das große Nebenwirkungsspektrum der CHT an, welches die positiven Effekte des Fastens „verschleiert“ haben könnte. Als zweite Möglichkeit wird diskutiert, dass das 24-stündige Fasten vor der CHT nicht ausreichend lang war, um eine genügend große Absenkung von Wachstumsfaktoren herbeizuführen.

In der Tat rufen die an Modellorganismen erprobten Fastenprotokolle (in der Regel 24–72 h Fasten vor der CHT) aufgrund der in diesen Organismen hohen Stoffwechsel- und Tumorstadiumsraten schnellere und drastischere Effekte hervor als beim Menschen zu erwarten ist [10]. So zeigte zum Beispiel die vorläufige Auswertung einer Phase-I-Studie, dass mindestens 48 h Fasten vor und 24 h nach platinbasierter CHT notwendig waren, um eine signifikant schnellere Regeneration der Lymphozytenzahl zu erreichen [11]. Zudem wurde bei den Patientinnen in der Studie von de Groot und Kollegen zwar eine Senkung der IGF-1-Konzentrationen durch Fasten erreicht, eine Reduktion des Glukose- und Insulinspiegels durch die Dexamethasongabe vor jeder CHT jedoch verhindert. Somit wurden wichtige metabolische Effekte aus den experimentellen Arbeiten nicht imitiert.

Dennoch fand die Arbeitsgruppe um de Groot Hinweise auf eine DSR der Blutzellen, insbesondere eine schnellere Erholung der Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen. Sehr interessant sind zudem die Ergebnisse zur γ -H2AX-Anreicherung in Immunzellen, die auf eine beschleunigte Reparatur bzw. teilweise Verhinderung von DNA-Doppelstrangbrüchen in bestimmten PBMC-Subpopulationen schließen lassen. Diese Ergebnisse wären konsistent mit einer verbesserten DNA-Reparatur durch Kalorienrestriktion. Auch für Reduktion von strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen könnte dies möglicherweise genutzt werden [12].

Welche Rolle die innerhalb der Fastengruppe absolut niedrigeren IGF-1-Spiegel gegenüber den nur im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigeren Insulinspiegeln gespielt haben könnten, müsste in weiteren Studien geklärt werden.

Insulin und IGF-1 unterliegen beim Menschen einer komplexen Regulation, bei der Kohlenhydrat- und Proteinaufnahme eine wichtige Rolle spielen [10]. Die Modulation der Insulin/IGF-1-Achse durch sogenannte „fasting mimicking diets“ stellt einen interessanten Ansatz als Alternative zur Kalorienrestriktion/Fasten dar, insbesondere bei drohender Mangelernährung [13]. Zu solchen Diäten zählen proteinbeschränkte oder kohlenhydratbeschränkte ketogene Ernährungsformen, die darauf abzielen, bestimmte metabolische Veränderungen ähnlich denen des Fastens zu induzieren – idealerweise ohne dabei die Gesamtenergieaufnahme einzuschränken. In diesem Zusammenhang muss-

Wasser, Tee und zuckerfreier Kaffee erlaubt: Könnte Fasten vor und nach der Chemotherapie deren Nebenwirkungen reduzieren?



© Gina Sanders / Fotolia.com

te die Entwicklung der Körperzusammensetzung während kombinierter Fasten- und CHT-Zyklen besser untersucht werden, um klare Kontraindikationen gegen Fasten definieren zu können. Die von de Groot und Kollegen publizierten Ergebnisse legen jedoch schon jetzt nahe, dass Fasten für bestimmte Patientengruppen eine kostenlose, gut tolerierbare und potenziell effektive supportive Option darstellt – persönliche Mitwirkung und Motivation des Patienten vorausgesetzt.

Literatur

1. Raffaghello L et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(24):8215-20.
2. Lee C et al. Cancer Res. 2010;70(4):1564-72.
3. Lee C et al. Sci Transl Med. 2012;4(124):124ra27.
4. Huisman SA et al. Cell Cycle. 2015;14(14):2333-9.
5. Huisman SA et al. Br J Pharmacol. 2016;173(5):804-14.
6. Safdie F et al. PLoS One. 2012;7(9):e44603.
7. D'Aronzo M et al. Oncotarget. 2015;6(21):18545-57.
8. Lee C, Longo VD. Oncogene. 2011;30(30):3305-16.
9. Safdie FM et al. Aging (Albany NY). 2009;1(12):988-1007.
10. Klement RJ, Fink MK. Oncogenesis. 2016;5:e193.
11. Cheng CW et al. Cell Stem Cell. 2014;14(6):810-23.
12. Klement RJ, Champ CE. Cancer Metastasis Rev. 2014;33(1):217-29.
13. Klement RJ. Oncologist. 2013;18(9):1056.



© Andre Gibson / Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

Dr. Rainer J. Klement

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