

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der  
Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Wirkung von kurzzeitigem Fasten auf die Lebensqualität und  
Verträglichkeit von Chemotherapie bei Patientinnen mit  
gynäkologischen Tumoren.  
Eine randomisierte Cross-Over-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephan Peter Bauersfeld-Vers  
aus Görlitz

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Vorwort**

Die Ergebnisse und Teile der Arbeit wurden vorab im BMC Cancer veröffentlicht. [1]

Vorwort .....	2
Abkürzungen .....	5
1 Zusammenfassung.....	5
2 Abstract (engl.).....	6
3 Einleitung .....	6
3.1 Epidemiologie Tumorerkrankungen.....	6
3.2 Ernährung und Krebs.....	7
3.3 Die Kultur des Fastens .....	8
3.4 Wirkung von Chemotherapie .....	9
3.5 Kalorienrestriktion und Fasten bei chronischen Erkrankungen .....	10
3.6 Fasten- und Kalorienrestriktionseffekte.....	10
3.7 Aktueller Studienüberblick.....	15
3.7.1 Grundlagenforschung.....	15
3.7.2 Humanstudien .....	16
4 Methoden.....	17
4.1 Studiendesign.....	17
4.2 Patientinnenrekrutierung.....	18
4.3 Patientinnenkollektiv .....	18
4.4 Patientinnenselektion .....	20
4.4.1 Einschlusskriterien.....	20
4.4.2 Ausschlusskriterien.....	20
4.5 Intervention.....	20
4.6 Chemotherapeutische Medikamente und Standardtherapie .....	20
4.7 Fastenintervention .....	21

4.8	Ablauf der Chemotherapiezyklen.....	21
4.9	Standardernährung im normokalorischen Zeitraum.....	22
4.10	Randomisierung .....	22
4.11	Skalen der Ergebnisbewertung .....	22
4.12	Statistische Analyse.....	23
5	Ergebnisse .....	25
5.1	Studienverlauf .....	25
5.2	Unerwünschte Ereignisse während des Fastens .....	27
5.3	Veränderungen in Körpergewicht / Body Mass Index.....	27
5.4	Baseline .....	27
6	Diskussion.....	35
6.1	Einschränkungen .....	40
6.2	Fazit .....	42
7	Referenzen .....	45
8	Lebenslauf .....	54
9	Publikationsliste .....	55
10	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	56
11	Danksagung .....	58

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954836?term=NCT01954836&rank=1>

## **Abkürzungen**

DSR - Differential Stress Resistance

EWB - Emotional Well Being

FACIT - F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapie - Fatigue

FACT - G - Functional Assessment of Cancer Therapy - General

FMD - Fasting Mimic Diet

FWB - Functional Well Being

HRQoL - Health-related Quality of Life

KR - Kalorienrestriktion

MCID - Minimal Clinical Important Difference

MID - Minimally Important Difference

PWB - Physical Well Being

QoL - Quality-of-Life

STF - Short-term Fasting

SWB - Social Well Being

TOI - Trial Outcome Index

## **1 Zusammenfassung**

Diese randomisierte Cross-Over-Pilotstudie untersucht die Machbarkeit und Wirkung von Short-term Fasting (STF) während einer Chemotherapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen. Methode: Eingeschlossen wurden 34 Patientinnen mit adjuvant/primär systemisch behandelten, nicht-palliativen Mamma- oder Ovarialkarzinomen und 4-6 geplanten Chemotherapiezyklen. Die Teilnehmerinnen (Durchschnittsalter 51 Jahre, Spannweite 28-69 Jahre) wurden in 2 Gruppen randomisiert, STF in der ersten Hälfte der Chemotherapiezyklen, gefolgt von normokalorischer Ernährung (Gruppe A; n=18) oder vice versa (Gruppe B; n=16). Das Fasten begann 36h vor und endete 24h nach der Chemotherapie (60h Fastenzeit). Die Quality-of-Life (QoL) wurde mittels FACT-G und des Fatiguefragebogens (FACIT-F) bewertet. Erhebungszeitpunkte waren direkt vor und 8 Tage nach jeder Chemotherapie. Eine statistisch und klinisch signifikante positive Wirkung der gefasteten Zyklen (c1-c3) im Vergleich zu den folgenden Zyklen (c4-c6) auf die QoL/Fatigue zeigte sich in Gruppe A. Entsprechend zeigten Patientinnen in Gruppe B eine

geringere Beeinträchtigung der QoL in mit STF unterstützten Hälfte der Chemotherapien (c4-c6). Bei STF war die chemotherapieinduzierte Reduktion der QoL geringer als die MID (definitionsgemäß MID(FACT-G)  $\leq 5$ ), während die MID für normokalorische Zyklen bei  $>5$  lag. Der Durchschnitt der MID von FACIT-F betrug 10,1 (c1-c3) und 24,4 (c4-c6) für Gruppe A und 13,0 (c1-c3) und 10,8 (c4-c6) für Gruppe B. Es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen des Fastens. Fazit: STF während der Chemotherapie ist gut verträglich und scheint QoL und Fatigue während der Chemotherapie zu verbessern. Größere Studien sind notwendig, um die vielversprechende Wirkung von STF als Ergänzung zur Chemotherapie weiter zu belegen.

## **2 Abstract (engl.)**

This pilot study investigated the feasibility and effects of STF during chemotherapy in patients with gynecological cancer. Methods: In an individually-randomized cross-over trial 34 patients with breast and ovarian cancer with 4-6 planned chemotherapy cycles were included. 34 patients (median age 51y(28-69y)) were randomized to STF the first half of chemotherapies followed by normocaloric diet (group A; n=18) or vice versa (group B; n=16). Fasting started 36h before and ended 24h after chemotherapy (60h-fasting period). QoL was assessed by the FACIT-measurement system including the general (FACT-G) and the fatigue questionnaire (FACIT-F). Outcomes were assessed baseline, before and 8 days after each chemotherapy. A statistically and clinically significant beneficial effect of the fasted cycles (c1-c3) versus the following cycles (c4-c6) on QoL/fatigue was found in group A. Respectively, patients in group B showed less impairment of QoL in the fasted second half of chemotherapies. With STF the chemotherapy-induced reduction of QoL was less than the Minimally Important Difference ( $<MID(FACT-G)=5$ ) whereas for non-fasted periods the differences were greater than MID. The average of mean differences of FACIT-F was 10.1(c1-c3) and 24.4(c4-c6) for group A and 13.0(c1-c3) and 10.8(c4-c6) for group B. There were no serious adverse effects of fasting. Conclusion: STF during chemotherapy is well tolerated and appears to improve QoL and fatigue during chemotherapy. Larger studies are warranted to prove the promising effect of STF as an adjunct to chemotherapy.

## **3 Einleitung**

### **3.1 Epidemiologie Tumorerkrankungen**

Tumorerkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern und unter den führenden Todesursachen der Welt. Man nimmt an, dass die Inzidenz mit steigendem

Wohlstand, alternder Bevölkerung und zunehmenden Risikofaktoren wie Adipositas, Rauchen und einer schlechten Ernährung weiter zunimmt. Krebsentstehung auf genomischer Ebene ist mit Mutationen, chromosomalen Aberrationen, Translokationen oder epigenetischen Modifikationen assoziiert. Die Folge sind unkontrollierte Proliferation, Entdifferenzierung der physiologischen Zellorganisation sowie Metastasierung.[2] Mutationen entstehen kontinuierlich in sich teilenden wie auch in sich nicht-teilenden Zellen eines biologischen Organismus. Vermehrt treten Schäden durch Exposition mit exogenen Noxen (z.B. Chemikalien, Tabak, Aflatoxin), radiogen oder virusinduziert auf. Zelleigene Schutzmechanismen können diese Schäden verhindern oder reparieren.[3-5]

Mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich und mit 30% aller Malignome ist das Mammakarzinom die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland und zweithäufigste Krebstodesursache. Demgegenüber bilden die Ovarialkarzinome mit einer Häufigkeit von 3,3% eine im Vergleich seltenere Entität.

### **3.2 Ernährung und Krebs**

Gesundheitsverhalten wie Ernährungsgewohnheiten und Bewegung sind die Schlüsseldeterminanten für das Risiko, bestimmte Krebsarten zu entwickeln. Einem Drittel der jährlich über 572.000 Krebstoten in den USA kann dabei Übergewicht, Fettleibigkeit und mangelnde Bewegung zugeschrieben werden.[6] Dieser Zusammenhang gilt vor allem für hormonabhängige Tumoren (Endometrium, Mamma postmenopausal) und für Tumoren des Gastrointestinaltrakts (Kolon, Ösophagus, Pankreas, Gallenblase und Leber).[7, 8]

Kein Zusammenhang wurde bei Lungen- und Prostatakrebs gefunden, und der prämenopausale Brustkrebs korreliert gegensätzlich mit dem Body Mass Index (BMI).[8, 9] Es herrscht allgemein Konsens darüber, dass Adipositas als Ergebnis eines übermäßigen Konsums von hochkalorischen Nahrungsmitteln und gleichzeitiger mangelnder Bewegung entsteht.[8, 9] Im Umkehrschluss kann das Risiko, an Krebs zu erkranken durch ausreichende Bewegung und gesunde Ernährung mit eingeschränktem Konsum von tierischen Fetten aus Fleisch und Milchprodukten gesenkt werden.[6, 9]

Eine dauerhafte positive Energiebalance ist mit oxidativem Zellstress, erhöhten Entzündungsparametern, Insulinresistenz sowie Veränderungen in Hormon- und Wachstumsfaktormetabolismus assoziiert. Östrogene, Androgene und Insulin-growth-factor-1 (IGF-1) sind stark mitogene Faktoren, die indirekt die Entwicklung und das Wachstum von

Tumoren stimulieren.[7-12] Es kommt zur Hypertrophie von Adipozyten und folglich zu einem reduzierten Adiponektinspiegel und einer Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie.[13-18] Insulin und der dazugehörige Insulin-Rezeptor lösen verschiedene somatotrope Effekte aus, die sich besonders auf die präneoplastischen Zellen auswirken.[10] Zusätzlich hemmt Insulin in der Leber die Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und erhöht damit die Menge an bioverfügbaren Sexualhormonen.[19] Fettgewebe ist die größte Quelle extraglandulär produzierter Östrogene durch eine erhöhte Expression der Aromatase.[11, 20] Ebenso hemmt Insulin in der Leber die Synthese von IGFBP-1, wodurch es zu einer Erhöhung des aktiven IGF-1 kommt.[21, 22] Das kurzzeitige Fasten führt in diesem Zusammenhang zu einer Senkung des Insulin- und Leptinspiegels und gleichzeitig zu einer Erhöhung des Adiponectin- und Ghrelinspiegels. Die Steigerung der Insulin- und Leptinsensibilität wirkt antiinflammatorisch, während sich die Stimulierung der Autophagie gegen die wichtigsten Folgen des metabolischen Syndroms ausrichtet.[22, 23]

### **3.3 Die Kultur des Fastens**

Das Fasten beim Menschen wird als Restriktion der Nahrungszufuhr definiert. Hier werden für eine bestimmte Zeitperiode nur minimale Mengen an Nahrungsmitteln und kalorienhaltigen Getränken eingenommen. Üblicherweise beläuft sich dieses Zeitfenster beim intermittierenden Fasten auf mindestens 12 Stunden täglich oder aber auf 1-2 Tage pro Woche. Beim Periodischen Fasten beläuft es sich konsequent auf bis zu 3 Wochen am Stück. In zahlreichen religiösen Kontexten sind Perioden des Fastens eine etablierte Tradition und Bestandteil von Ritualen. Dies gilt z.B. für Muslime, die von der Morgendämmerung bis zur Abenddämmerung während des Ramadans keine Nahrung zu sich nehmen. Auch Christen, Buddhisten und Hindus, fasten traditionell an bestimmten Wochentagen oder jährlichen Perioden. In Deutschland gibt es eine langjährige Tradition des medizinischen Fastens zu gesundheitlichen Zwecken (Heilfasten oder therapeutisches Fasten). In einigen Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen werden Patienten zur Gewichtsreduktion oder Prävention bzw. Therapie von Krankheiten mit unterschiedlichen modifizierten Fastentechniken (Kalorienzufuhr maximal 200-400kcal/Tag) von einer Woche und mehr klinisch bzw. stationär behandelt. Im Gegensatz zum kompletten oder modifizierten Fasten unterscheidet sich die Kalorienrestriktion insofern, als dass regelmäßige Mahlzeiten weiterhin eingehalten werden, allerdings mit einer Kalorienreduktion um 20-40%.

### 3.4 Wirkung von Chemotherapie

Trotz Radiotherapie und zielgerichteter, anti-tumorigen wirksamer Substanzen im Rahmen personalisierter Krebsmedizin wird konventionellen, beispielsweise platin-basierten Chemotherapeutika bereits seit den 1960er-Jahren eine tragende Rolle in der Behandlung einer großen Breite an malignen Tumorerkrankungen zugeschrieben.[24] Die Chemotherapie bildet dabei neben der Chirurgie und Radiatio die Basis der therapeutischen Herangehensweise bei onkologischen Erkrankungen. Auch wenn es im vergangenen Jahrzehnt beispiellose Veränderungen und bemerkenswerte Fortschritte im chemotherapeutischen Bereich gab, besteht weiterhin ein dringender Bedarf an effektiveren Ansätzen für die Heilung von Tumoren, aber auch an Strategien zur Reduzierung von Nebenwirkungen.[25]

Aufgrund der körperlichen Primärantwort wird die Chemotherapie physisch wie psychisch zumeist als starke Belastung empfunden. Darüber hinaus treten häufig starke unerwünschte Nebenwirkungen auf. Oftmals kann eine Chemotherapie wegen dieser unerwünschten Wirkungen nicht fortgeführt und das Ziel einer Remission nicht erreicht werden. Dies wird als TEAEs (treatment-emergent adverse event) beschrieben, also Ereignisse, die eine Umstellung bis Beendigung der Therapie erfordern. TEAEs sind eine große Hürde in der medizinischen Onkologie.[25, 26] Im Verlauf einer onkologischen Behandlung erleiden viele Patienten akute (z.B. Neutropenie) und chronische Nebenwirkungen (z.B. chemotherapieinduzierte Polyneuropathie) und benötigen oft eine stationäre Aufnahme mit aggressiver Behandlung (wie z.B. Antibiotika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Transfusionen), dies wirkt sich maßgeblich auf die Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten aus.[26]

Mit Ausnahme einzelner medikamentöser Ansätze (z.B. Antiemetika) und Bewegungstherapie sind bislang nur wenige medizinische Konzepte bekannt, die in der Lage sind, die durch eine Chemotherapie induzierten Nebenwirkungen zu reduzieren. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, neuere Strategien zur Reduktion von Nebenwirkungen zu identifizieren und wissenschaftlich zu evaluieren. Dies hätte zukünftig einen großen medizinischen, sozialen und ökonomischen Einfluss.[25, 26]

Die hauptsächliche Wirkung von Chemotherapeutika ist direkt und indirekt verursachter oxidativer Stress. Dieser ist damit auch hauptverantwortlich für die Toxizität und dementsprechend der Auslöser für substanztypische Nebenwirkungen.[27] Dafür verfügbare Medikamente wie Serotonin-Antagonisten, Dexamethason, Amifostine, Mesna und Dexrazoxane zeigen zwar eine Verminderung der unerwünschten toxischen Effekte, scheinen aber nicht das Gesamtüberleben

oder die Remission zu beeinflussen, da möglicherweise auch teilweise maligne Zellen geschützt werden.[28]

### **3.5 Kalorienrestriktion und Fasten bei chronischen Erkrankungen**

Die Diätempfehlungen der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.) für Krebspatienten unter chemotherapeutischer Behandlung beinhalten die erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten und Proteinen, da eine Malnutrition, Gewichtsverlust und Kachexie unter Chemotherapie mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen.[29] Demgegenüber gibt es deutliche Hinweise, dass intermittierendes Fasten bei chronischen Erkrankungen positive Effekte zeigt.[30-32] Bisher zeigte sich, dass kurzzeitiges Fasten u.a. eine stimmungsaufhellende Wirkung ohne Gewichtsreduktion bei langwierigen Erkrankungen hat, wie z.B. dem chronischen Schmerzsyndrom.[33]

### **3.6 Fasten- und Kalorienrestriktionseffekte**

Gewichtsverlust durch eine negative Energiebalance mithilfe von Kalorienreduktion (KR ist definiert als eine reduzierte Kalorieneinnahme von 20-30% ohne Mangelernährung im Gegensatz zum Hungern), Fasten oder erhöhter körperlicher Aktivität führt zu einer Veränderung vieler metabolisch-intrazellulärer Signalkaskaden und damit zur alternativen Energiegewinnung.

Nach einer post-absorptiven Phase (typischerweise 6-24h) steigt zunächst einmal die Insulin-Sensitivität, der Insulinspiegel sinkt, Glucagon wird vermehrt ausgeschüttet, und die Glykogenspeicher leeren sich (bis max. 24h). Glucagon, Adiponektin und ein niedriger Insulinspiegel sorgen für den Abbau von Triglyceriden (mobilisiert aus Adipozyten) zu freien Fettsäuren. Während des Fastens nutzen die meisten Gewebe freie Fettsäuren zur Energiegewinnung. Das Gehirn ist bekanntlich auf Glukose und Ketonkörper der Hepatozyten angewiesen (Acetyl-CoA aus der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren). In der ketogenen Phase des Fastens erreichen Ketonkörper Konzentrationen im Millimolarbereich, welche typischerweise nach 2-3 Tagen einsetzen. Zusammen mit Glycerin und Aminosäuren erhalten Ketonkörper als Bausteine für die Gluconeogenese einen konstanten Blutzuckerspiegel von ca. 70mg/dl (=3,9mmol/l). Zusätzlich helfen Glucocortikoide und Adrenalin, diesen konstanten Blutzuckerspiegel zu halten, indem sie z.B. Lipolyse induzieren. Zu Beginn des Fastens kommt es noch kurzzeitig zu einem Anstieg von Growth Hormon (GH, bewirkt eine erhöhte Gluconeogenese, Lipolyse und reduziert die periphere Glukoseaufnahme). Im weiteren Verlauf kommt es schließlich zu einer Hemmung anaboler Prozesse über einen reduzierten IGF1-Spiegel. Dabei wird vermehrt Insulin Growth Faktor

Bindeprotein 1 (IGFBP1) gebildet, dieses bindet zirkulierendes IGF1 und verhindert die Interaktion mit dem zellmembranständigen Rezeptor (IGF1-R).[34]

Die biologische und metabolische Bedeutung des IGF1-R-Rezeptors, der vermehrt auch in menschlichen Tumoren auftritt, konnte in langlebigen Nematoden (*C.elegans*) und Mausmodellen gezeigt werden.[35] IGF1-R induziert Zellwachstum über die Akt/Ras Signalwege und ist im inaktivierten Zustand wichtig für die Resistenz gegenüber oxidativem Stress und damit auch für ein längeres Überleben einer gesunden Zelle.[36-40]

Außerdem senkt Fasten den Spiegel des zirkulierenden Leptins. Dieses Hormon wird vor allem aus Adipozyten exprimiert und wirkt appetitzügelnd (bei sinkendem Spiegel steigert es so den Appetit). Ebenfalls in Adipozyten exprimiert wird Adiponektin. Während Fastenepisoden zeigen sich erhöhte Serumspiegel, welche einen vermehrten Fettsäureabbau bewirken.[41, 42] Letztlich führt dies zu einer Reduktion der Adipozytengröße, des viszeralen hepatischen und skeletalen Körperfetts, zu einem verbesserten Adipokinenprofil und schließlich zu einer gesteigerten Ketogenese.[43-46]

Schon lange ist experimentell bekannt, dass eine dauerhafte KR eine gut reproduzierbare Intervention darstellt, welche die mittlere und maximale Lebensspanne verschiedenster Spezies verlängert und Krebserkrankungen vorbeugt oder deren Wachstum verzögert.[47, 48] Aus evolutionärer Sicht sind die intrazellulären Effekte der KR und des Fastens mit der Fähigkeit des Organismus, längere Hungerphasen zu überleben, erklärbar. KR und Fasten reduzieren wie beschrieben anabole Hormone. Über den molekularen Signalweg IGF-1 reduzieren sie den Insulinspiegel, inflammatorische Zytokine und inaktivieren den mTOR-Signalweg (als Ziel von Rapamycin), also eine evolutionär hochkonservierte intrazelluläre Signal-Transduktionskaskade, die über viele Spezies hinweg nachweisbar ist, z.B. in Hefepilzen, Pflanzen bis hin zu Säugetieren. Diese induziert bei Inaktivierung eine antiproliferative Signalkaskade über die AKT-orchestrierte Inhibierung von FOXO-Transkriptionsfaktoren (Forkhead-Box-Protein), welche wiederum zur Aktivierung von Genen zur Transkription von Enzymen wie z.B. HO1 (Hämoxigenase1, antiinflammatorisch), SOD (Superoxiddismutase) und Katalase mit antioxidativer und protektiver Aktivität führen.[49-51]

Ein hoher Glukosespiegel im Blut stimuliert den Protein-Kinase-A-(PKA)-Signalweg, dieser reguliert/inhibiert über den zentralen „Energiesensor“ der AMP-Proteinkinase (AMPK) die Expression von Stressresistenz-Transkriptionsfaktor EGR1 (early growth response protein1 = Msn2 oder Msn4 bei Hefen).[52-54] Während des Fastens wird durch den niedrigen Blutzuckerspiegel

PKA inhibiert und EGR1 aktiviert. Dies führt zur Protektion gesunder Zellen, u.a. auch im Myokard.[34, 53, 55].

KR und Fasten reduzieren somit anfallenden oxidativen Stress und inhibieren die Zellproliferation, während zudem Autophagie und verschiedene DNA-Reparaturprozesse gefördert werden.[56-60]

Das Ausmaß dieser Schutzwirkung ist abhängig von der Höhe der KR und dem Alter, in dem diese begonnen wurde.[30, 61-66] Bei Nagern ist die KR um 15-53% linear proportional zu einer 20-62%igen Reduktion der Tumorinzidenz.[67] Eine longitudinale Studie übertrug diese Ergebnisse auf Rhesusaffen und zeigte bei 30% KR eine geringere Sterblichkeit durch eine 50% geringere Krebsinzidenz.[68] Diese Effekte werden mit einer erhöhten Expression von Tumorsuppressorgenen, DNA- und Zellreparaturgenen, Stressresistenz- bzw. Antioxidanzgenen sowie geringerer Expression proinflammatorischer Gene und Modulation des Energiestoffwechsels erklärt (Abb. 1).[69, 70]

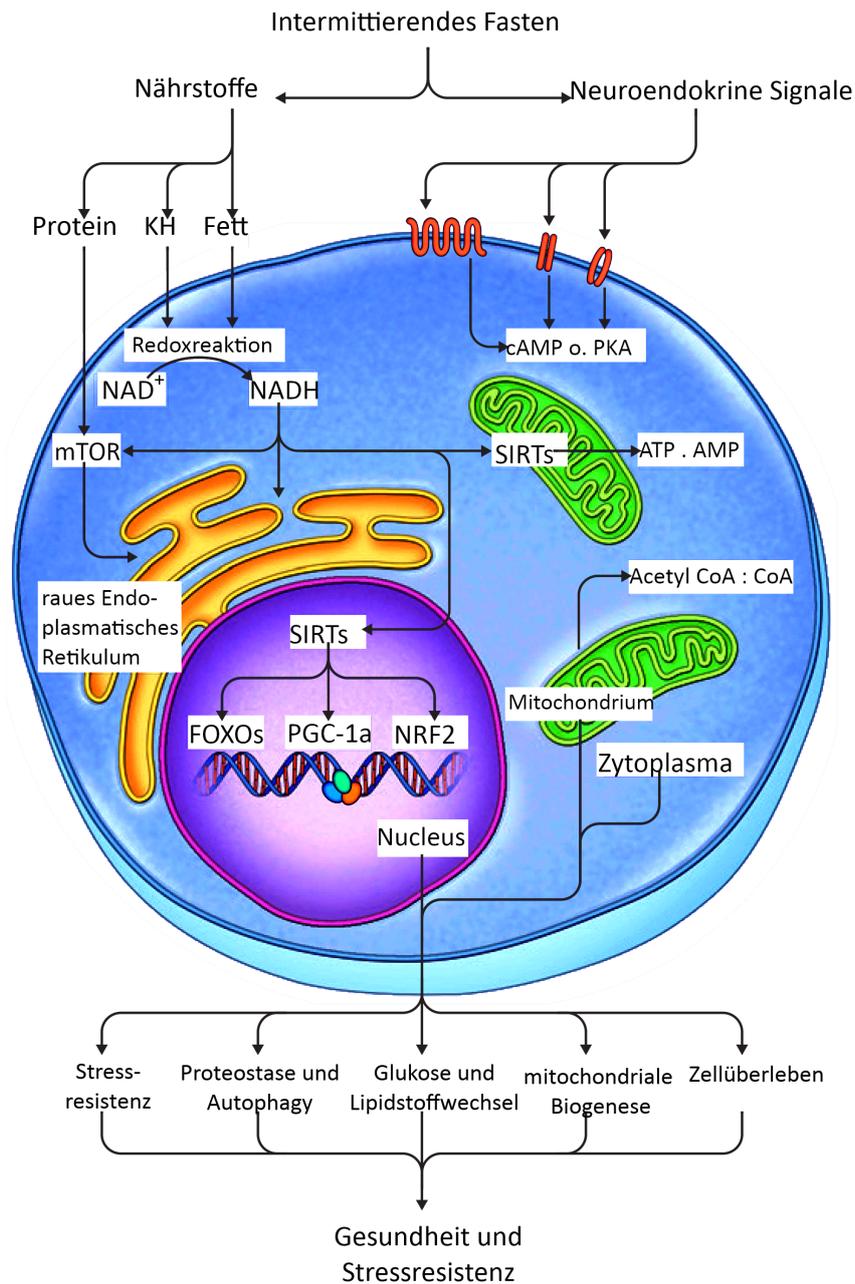


Abbildung 1: Zelluläre Antworten auf Veränderungen verfügbarer Nährstoffe und Auswirkungen auf den Gesamtmetabolismus. Die während des Fastens geringere Verfügbarkeit von Glukose, Aminosäuren und Fetten mit niedrigen Insulinspiegeln triggert eine neuroendokrine Signalkaskade. Es kommt zu einer Herabregulation von Wachstumssignalen über IGF-1, welche die intrazellulären Mengen an NADH, AMP und Acetyl Coenzym A (CoA) reduziert. Diese Energieüberträger aktivieren konzentrationsabhängig nachgeschaltete Signalkaskaden (über forkhead box Os (FOXOs), peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2); Kinasen wie z.B. AMP Kinase (AMPK); und Deacetylasen wie sirtuins (SIRT6) und steuern damit höhere Funktionen wie Stressresistenz. Eine geringere Menge an zirkulierenden Aminosäuren führt zu einer Blockade von mTOR (mammalia target of rapamycin), diese führt zu einer Inhibition der Proteinbiosynthese und Stimulation von Autophagy. Durch eine Aktivierung der AMPK steigt das Verhältnis von AMP zu ATP zugunsten ATP, dies hat wiederum eine inhibierende Wirkung auf mTOR, und damit werden anabole Prozesse unterbunden. CoA und NAD<sup>+</sup> dienen als Co-Faktoren für epigenetische Modifizierungen über SIRT6. Diese deacetylieren FOXOs und PGC-1 $\alpha$  und führen damit zu einer Genexpression für intrazelluläre Stressresistenz und zu mitochondrialer Biogenese. Insgesamt reagiert der Organismus auf intermittierendes Fasten mit einer Minimierung des anabolen Stoffwechsels (Proteinbiosynthese, Wachstum, Reproduktion), mit der Synthese von Reparaturenzymen, Recycling beschädigter Moleküle und Stimulation mitochondrialer Biogenese. Dies stellt das Überleben der Zelle sicher und damit auch Gesundheit und Resistenz des Organismus.

Abkürzungen: cAMP - cyclic Adenosin Monophosphat, KH - Kohlenhydrate, PKA - Protein Kinase A

Nach de Cabo, R. and M.P. Mattson, Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. N Engl J Med, 2019.[71]

Die Protektivität der KR gegenüber Krebs ist allerdings nicht homogen. Einige Tumorarten zeigen eine deutlich bessere Reaktion als andere, und ein kleiner Teil ist auch resistent gegenüber KR.[9, 30, 61, 63, 72]

Fasten und "fasten mimicing diet"-(FMD)-Zyklen zeigen in zahlreichen *in-vivo*-Studien einen messbar niedrigeren IGF-1- und Glukosespiegel sowie einen erhöhten IGFBP-1- und Ketonkörper-Spiegel. Biomarker wie diese können als Zeichen des Fasteneffekts in Studien verwendet werden. Brandhorst et al. zeigte, wenn C57BL/6-Mäuse (diese entwickeln vermehrt spontan primäre Lymphome im Verlauf ihres Lebens) mittels FMD für 4 Tage 2-mal im Monat mit anschließender *ad-libitum*-Diät ernährt wurden, reduzierte sich die Inzidenz für Lymphome von ca. 70% in der Kontrollgruppe auf 40% in der Fastengruppe (43% Reduktion).[34] Im Verlauf von 3 Monaten wurden neoplasiebedingte Todesfälle und die Zahl von Tieren mit abnormen Läsionen in der Kontrollgruppe deutlich häufiger beobachtet als in der FMD-Gruppe. Dies deutet auf weniger aggressive bzw. auch benigne Formen der Tumoren in der FMD-Gruppe hin.

In einer 2005 durchgeführten Studie mit täglichem Wechsel von Fasten und Essen (alternierendem Tagesfasten) bei mittelalten Mäusen für 4 Monate zeigte sich eine reduzierte Inzidenz für Lymphome (von 33% auf 0%).[73] Allerdings war durch die kurze Dauer der Studie nicht ganz klar, ob das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von Tumoren verhindert oder verzögert wurde.

Eine experimentell genetische oder pharmakologische Inhibition von mTOR bewirkt einen ähnlichen antikanzerogenen Effekt und erhöht die Lebensdauer von Mäusen um 28-38%. [74-76] Ein weiterer wichtiger Aspekt beim Fasten sind die vermehrt anfallenden Ketonkörper. Diese stimulieren die Chaperone-mediated Autophagy (CMA) über die Oxidation von CMA-Substraten, welche dann zu einer verstärkten Proteolyse führt.[77]

Die Autophagozytose ermöglicht u.a. den intrazellulären Abbau von Zellorganellen für eine effektive und ressourcenschonende Wiederherstellung z.B. nach zytotoxischen Zellschäden. Zusammenfassend werden die Hemmung des mTOR-Weges, die Stimulierung der Autophagie und der Ketogenese als potentiell "Anti-Aging" angesehen.[78]

Trotz dieser Studienlage ist bisher nicht abschließend geklärt, ob KR die Krebsinzidenz auch beim Menschen senkt. In tierexperimentellen Studien zeigten Longo und Fontana 2010 unter KR eine Verringerung von klinischen Markern, die eng mit Krebs verbunden sind wie Growth Hormon, IGF-1, antioxidative Enzyme und proinflammatorische Zytokine, so dass davon auszugehen ist.[79] Weiterhin konnte Marinac et al. 2016 in einer Analyse der WHEL-Studiendaten (Women's Healthy Eating and Living), einer multizentrischen randomisierten Studie mit 2413 Frauen, zeigen, dass

nächtliches Fasten unter 13 Stunden mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einherging verglichen mit Frauen, die mehr als 13 Stunden pro Nacht nüchtern blieben.

### **3.7 Aktueller Studienüberblick**

#### **3.7.1 Grundlagenforschung**

Experimentell wurden für STF bisher tiefgreifende Veränderungen in der Genexpression und im Zellstoffwechsel nachgewiesen, welche gesunde Zellen gegenüber oxidativem Stress resistenter macht. Bei tierexperimentellen Untersuchungen mit Hefen und Mäusen konnten unter vollständigem Verzicht auf Nahrung nachweisbare Effekte auf den intrazellulären Schutz, Resistenz gegen Ischämie-Reperfusionsschäden und die erhöhte Langlebigkeit niederer Organismen erwiesen werden. So senken aktivierte Signalkaskaden über Ras (Rat sarcoma, Protoonkogen) und Sch9 als Onkogene in Hefen (funktionale Entsprechungen zu S6K in Säugetieren) die Stressresistenz im Modelorganismus.[75, 80] Mutationen, die IGF1R, RAS PI3KCA und AKT aktivieren oder PTEN inaktiveren, sind in einem Großteil menschlicher Tumoren nachweisbar.[81] STF schützt auf molekularer Ebene selektiv gesunde Zellen vor den Schädigungen einer Chemotherapie, ohne das therapeutische Outcome zu beeinflussen. Dieser Effekt wurde von Longo und Safdie et al. als differential stress resistance (DSR) beschrieben.[82-84]

Im Gegensatz dazu sind Krebszellen unempfindlich für nahrungsbedingte antiproliferative Signale.[2] Dies hat zur Folge, dass maligne entartete Zellen nicht in der Lage sind, sich auf Signale wie reduzierte Konzentrationen von Glukose, Wachstumsfaktoren, welche durch Fasten verursacht werden, einzustellen. Sie proliferieren weiter und werden dadurch empfindlicher für die zytotoxische Wirkung chemotherapeutischer Arzneimittel. Diese Sensitivierung wird beispielsweise daran ersichtlich, dass die antioxidativ wirksamen Enzyme SOD und Katalase in Hepatozyten, welche Growth Hormon und IGF1 ausgesetzt wurden, vermindert exprimiert werden.[38, 39] Zellen von Mäusen mit einer reduzierten IGF-1-/ Growth-Hormon-Achse sind wiederum resistenter gegenüber oxidativem Stress (OH, O<sub>2</sub>·, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), UV-Licht, Genotoxin (Methylmethansulfonat), Hitze und Cadmium.[85]

Die von Lee et al. untersuchten Mäuse fasteten bis zu 72 Stunden, und es konnte eine 70%ige Reduktion der IGF-1-Konzentration und eine 11-fache Steigerung des IGF-1-Inhibitors (IGFBP) festgestellt werden.[82] Diese Mäuse hatten einen erhöhten Schutz gegenüber Etoposid, und 60% überlebten normalerweise tödliche Dosen von Doxorubicin, welches für seine Kardiotoxizität bekannt ist. Alle Mäuse der Kontrollgruppe starben an Metastasen oder Chemotoxizität. Eine Wiederherstellung des IGF-1-Spiegels während des Fastens ließ den protektiven Effekt

verschwinden. Die Reduktion von IGF-1 spielt somit eine Schlüsselrolle beim Schutz vor Krebs und bei der Verlangsamung der Folgen des Alterns.[86-88] Langzeitkalorienrestriktion verursacht allerdings beim Menschen nur eine geringe Reduktion der Blutglukose und hat keinen signifikanten Effekt auf IGF-1, wenn sie nicht mit einer Proteinrestriktion kombiniert wird.[89] Darüber hinaus benötigt KR Monate bis Jahre, um beim Menschen effektiv zu sein, und ist damit keine praktische Präventions- oder Behandlungsstrategie für Krebspatienten, da KR weiterhin auch das Risiko für ungewollten Gewichtsverlust erhöht.[90] Hinsichtlich der Gewichtsentwicklung beim Fasten wurde experimentell mit Mäusen gezeigt, dass bei mehrtägigem Fasten (STF), gefolgt von einer Periode der *ad-lib*-Ernährung, schnell das Ausgangsgewicht innerhalb einer Krebsbehandlung wieder erreicht werden konnte.[90-94]

### **3.7.2 Humanstudien**

#### **3.7.2.1 Case Studies**

Die 2009 von Safdie et al. in einem Case Series Report beschriebenen 10 Patienten, allesamt erkrankt an unterschiedlichen Krebsentitäten, ergänzten ihre jeweilige Chemotherapie (CT) mit kurzzeitigem Fasten. Die Patienten in dieser Fallstudie berichteten von einer Reduktion chemotoxisch verursachter Nebenwirkungen. Es zeigte sich hier, dass Fasten sowohl praktisch umsetzbar war, als auch die Schwere der CT-induzierten Nebenwirkungen reduzierte.[84]

#### **3.7.2.2 Aktuell abgeschlossene Studien**

2015 zeigte Brandhorst et al. in einer Studie mit 38 Teilnehmern, dass eine fastenimitierende Diät (FMD) eine positive und/oder verjüngende Wirkung auf viele Gewebe, einschließlich des endokrinen, des Immun- und des Nervensystems bei Mäusen und beim Menschen hervorruft. Beispielsweise zeigten sich erhöhte Blutketonwerte, gesenkte IGF-1 und C-reaktive Protein Spiegel. Die Verträglichkeit wurde von dem heterogenen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen chemotherapeutischen Medikamenten als sehr gut beschrieben.[34]

In einer im selben Jahr durchgeführten randomisierten Pilotstudie wurden 13 an HER2-negativem Brustkrebs erkrankten Frauen mit einer neo-adjuvanten Chemotherapie erfasst. Die Patientinnen fasteten bis 24 Stunden vor und 24 Stunden nach einer Chemotherapie oder ernährten sich normokalorisch. Das 48-stündige Fasten verringerte die hämatologische Toxizität der Chemotherapie und führte zu einer schnelleren Wiederherstellung von DNA-Schäden nach der Behandlung.[16]

### **3.7.2.3 Ziel der Arbeit**

Vor dem Hintergrund der umfangreichen experimentellen Evidenz, aber den bislang nur rudimentär vorliegenden Daten aus klinischen Studien zu den Wirkungen von Fastenperioden in der Situation der Chemotherapie, hat die vorliegende Arbeit die Zielsetzung, weitere explorative klinische Daten zu generieren und dadurch eine verbesserte Abschätzung des möglichen Potenzials dieses innovativen begleitenden Therapieansatzes zu ermöglichen.

Die Studie sollte weitere Grundlagen für die methodische und inhaltliche Planung zukünftiger confirmatorischer Studien hervorbringen und darlegen. Im Sinne dieser Zielsetzung und aufgrund der durch den explorativen Charakter der Studie sowie limitierter Ressourcen kleinen Studienpopulation wurden veränderungssensitive subjektive Parameter als klinische Endpunkte gewählt. Bei bereits bestehender starker medialer Aufmerksamkeit des Themas entschieden wir uns für ein exploratives Cross-Over-Design, um eine schlechte Studiencompliance in einer klassischen passiven Kontrollgruppe zu vermeiden. Mittels der Cross-Over-Studie verglichen wir daher Lebensqualität, krankheitsspezifisches Wohlbefinden und Fatigue, summiert über alle mit Fasten begleiteten Chemotherapiezyklen, im Vergleich zu den Zyklen mit normokalorischer Ernährung. Diese Studie wurde im Vorfeld in BMC-Cancer veröffentlicht.[1]

### **3.7.2.4 Hypothesen**

Die Pilotstudie wurde geplant und entwickelt, um den Einfluss einer 60h-Fastenzeit bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom während der Chemotherapie explorativ zu beurteilen. Basierend auf der vorliegenden experimentellen Evidenz für günstige Wirkungen des Fastens, hypothetisierten wir im Rahmen des explorativen Charakters der Studie eine Steigerung der Lebensqualität und eine Verringerung der Fatigue durch begleitendes Fasten im Vergleich zu normokalorischer Ernährung.

## **4 Methoden**

### **4.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie wurde als randomisierte Cross-Over-Pilotstudie entwickelt. Dieses Studiendesign wählten wir einerseits aufgrund der zu erwartenden Heterogenität der Studienpopulation und ihrer Chemotherapieprotokolle und andererseits, um die Studienadhärenz bei möglicher Therapiepräferenz zu gewährleisten. Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Das Ethikkomitee der Charité –

Universitätsmedizin Berlin überprüfte und genehmigte das Studiendesign (Antragsnummer: EA4/088/13). Die teilnehmenden Patientinnen wurden zwischen November 2013 und März 2015 in die Studie eingeschlossen, Interventionen und Erhebungen zu den Endpunkten waren im August 2015 abgeschlossen. Die Studienabläufe und die Datenerhebung führten wir in der Ambulanz des Immanuel Krankenhauses Berlin, Abteilung für Innere und Komplementärmedizin, durch.

## **4.2 Patientinnenrekrutierung**

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte in 3 gynäkologischen Fachabteilungen der Krankenhäuser Waldfriede, Waldkrankenhaus Spandau und GSK Havelhöhe, in 2 Zentren für Brustkrebsbehandlung (Brustkrebszentrum Buch und Vivantes – Urbankrankenhaus) sowie dem Charité European Centre for Ovarian Cancer im Virchow Klinikum. Potenzielle Teilnehmerinnen wurden von der begleitenden Studienärztin hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien im Studienzentrum untersucht und für einen Anmeldetermin geplant.

Zwischen Aufklärung und Teilnahmeeinwilligung mussten mindestens 24h vergehen. Jede eingeschlossene Teilnehmerin wurde dann zufällig 2 verschiedenen Gruppen zugeordnet. Gruppe A fastete in den ersten 3 der geplanten 6 Chemotherapien, insgesamt 60h (36h vor und 24h nach dem Ende der Chemotherapie), gefolgt von einer normokalorischen Ernährung während der folgenden 3 Chemotherapien. Gruppe B ernährte sich dementsprechend in den Zyklen 1-3 normokalorisch und fastete während der Zyklen 4-6. Zwischen den Chemotherapiezyklen wurde allen Patientinnen empfohlen, sich wie gewohnt zu ernähren. Alle Patientinnen erhielten eine einstündige Beratung durch Diätassistenten mit umfangreicher Erfahrung in der Fastenbehandlung.

Die Messzeitpunkte waren Baseline zum Zeitpunkt 0 vor Beginn des Fastens und 8 Tage nach jedem Zyklus. Größe und Körpergewicht wurden nach einem standardisierten Protokoll gemessen. Der Body Mass Index (BMI) wurde als  $[\text{Gewicht (kg)}] / [\text{Größe (m)}]^2$  berechnet. Für die Beurteilung der Lebensqualität, des allgemeinen Wohlbefindens, unerwünschter Nebenwirkungen und Fatigue wurden validierte Scores verwendet.

## **4.3 Patientinnenkollektiv**

Alle Frauen kamen mit einer histologisch bestätigten Diagnose für Mammakarzinom (n=30) oder Ovarialkarzinom (n=4) und einer geplanten Chemotherapie.

Das mittlere Alter der 34 Patientinnen war 51 Jahre (Spannweite 28-69 Jahre), die gesamte Heterogenität des Patientinnenkollektivs kann der Tabelle 1 entnommen werden.

<b>Patientinnenkollektiv</b>		<b>Total</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Signifikanz</b>
		<b>34</b>	<b>18 (52.9%)</b>	<b>16 (47.1%)</b>	
<b>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose</b>		MW: 51.6 (SA 8.4) (Median:51) SW: 28-69	MW: 49.8 (SA 9.1) (Median:51) SW: 28-63	MW: 53.6 (SA 7.3) (Median: 52) SW:44-69	<b>0.195</b>
<b>Menopausalstatus</b>	Prämenopausal	24	13 (72.2)	11 (68.7)	<b>0.824</b>
	Postmenopausal	10	5 (27.8)	5 (31.3)	
<b>Tumorentität</b>	primärer BC	25 (73.5)	12 (66.7)	13 (81.3)	<b>0.691</b>
	fortgeschrittener BC	5 (14.7)	3 (16.7)	2 (12.5)	
	OC	3 (8.8)	2 (11.1)	1 (6.3)	
	fortgeschrittener OC	1 (2.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	
<b>T-Kategorie</b>	Tis	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	<b>0.323</b>
	T1	14 (41.2)	7 (38.9)	7 (43.8)	
	T2	13 (38.2)	9 (50.0)	4 (25.0)	
	T3	6 (17.6)	2 (11.1)	4 (25.0)	
<b>N-Kategorie</b>	pNx	1 (2.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	<b>0.434</b>
	pN0	16 (47.1)	7 (38.9)	9 (56.3)	
	pN1	17 (50.0)	10 (55.6)	7 (43.8)	
<b>Grading</b>	G1	1 (2.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	<b>0.298</b>
	G2	17 (50.0)	7 (38.9)	10 (62.5)	
	G3	16 (47.1)	10 (55.6)	6 (37.5)	
<b>BC intrinsische Subtypen (n=30)</b>	Luminal A	3 (10.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	<b>0.098</b>
	Luminal B / HER2-	11 (36.7)	4 (26.7)	7 (46.7)	
	Luminal B / HER2+	4 (13.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	
	triple negative	9 (30.0)	6 (40.0)	3 (20.0)	
	HER2 Überexpression	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	
<b>Therapie (BC)</b>	CT	25 (83.3)	13 (86.7)	12 (80.0)	<b>0.624</b>
	CT+Anti-HER2	5 (16.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	
<b>Therapie (OC)</b>	CT	3 (75.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	<b>0.046</b>
	CT+Anti-HER2+Anti-VEGF	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	
<b>Body Mass Index</b>	normal (BMI ≤25)	19 (55.9)	9 (50.0)	10 (62.5)	<b>0.364</b>
	übergewichtig (BMI: 25-30)	13 (38.2)	7 (38.9)	6 (37.5)	
	adipös (BMI > 30)	2 (5.9)	2 (11.1)	0 (0.0)	

Tabelle 1: MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, SW: Spannweite [1], BC: Breast Cancer, OC: Ovarial Cancer, CT: Chemotherapie

#### **4.4 Patientinnenselektion**

Die Patientinnenselektion erfolgte nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

##### **4.4.1 Einschlusskriterien**

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Body Mass Index  $\geq$  21 kg/m<sup>2</sup>
- WHO Leistungsstatus 0-2
- Voraussichtliche Lebenserwartung von  $>$  3 Monaten

##### **4.4.2 Ausschlusskriterien**

- Typ-1 Diabetes mellitus oder intensivierete Insulinbehandlung
- Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Lungenembolie innerhalb der vergangenen 3 Monate
- Instabile Angina pectoris
- Herzinsuffizienz  $\geq$  NYHA III°
- Nierenversagen mit GFR  $<$ 60 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>
- Manifeste oder anamnestische Essstörung
- Demenz, Psychose, beeinträchtigte körperliche Mobilität

#### **4.5 Intervention**

Alle Patientinnen erhielten eine standardisierte, leitliniengerechte onkologische Chemotherapie, bestimmt durch die histopathologische und molekularbiologische Tumordiagnostik. Die behandelnden Ärzte wurden über die Ernährungsintervention und ihre potenziellen medizinischen Auswirkungen informiert. Patientinnen in beiden Gruppen wurde geraten, regelmäßig körperlich aktiv zu sein und keine anderen integrativen oder unterstützenden Behandlungen während des Studienzeitraums durchzuführen.

#### **4.6 Chemotherapeutische Medikamente und Standardtherapie**

Chemotherapeutika, die in der Studie benutzt wurden, waren: Taxane (Docetaxel (D), Paclitaxel (T)), platinbasierte Medikamente (Carboplatin (P), Cyclophosphamid (C), Anthracycline (Epirubicin (E), Doxorubicin (A)), Fluorouracil (F), der humanisierte, rekombinante monoklonale Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline 1 (Avastin) und für Patientinnen mit HER2/neu Überexpression: Pertuzumab oder Trastuzumab. Diese wurden in verschiedenen

Standardkombinationen nach leitlinienbasierten Behandlungsprotokollen gegeben. Für Patientinnen mit Brustkrebs wurde nach folgendem Regime behandelt: EC, FEC-D, FEC-D+ Trastuzumab, AC-T, EC-T, TAC und D+ Pertuzumab+ Trastuzumab. Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten die folgenden Chemotherapien: P mono, P+T, EC-T+P und P+T+Bevacizumab. Standard-Antiemetika wurden verabreicht, einschließlich Dexamethason und 5HT3-Inhibitoren.

#### **4.7 Fastenintervention**

Alle Patientinnen erhielten eine Ernährungsberatung nach ihren individuellen Bedürfnissen, um das Fastenprogramm und die normokalorische Ernährung korrekt durchzuführen. Das Fastenprogramm wurde an den etablierten Ansatz des modifizierten Fastens angepasst, der in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin seit vielen Jahren angewendet wird und in mehreren Studien bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und chronischen Schmerzen eine positive Wirkung gezeigt hat.[32, 33, 95, 96] Die Fastenzeit begann 36h vor und endete 24h nach der Chemotherapie. Die Gesamtfastenzeit betrug somit 60h. Während der Fastenzeit erhielten die Probandinnen uneingeschränkte Mengen an Wasser, Kräutertee (keinen schwarzen oder grünen Tee), 200 cl Gemüsesaft und kleine standardisierte Mengen an leichter Gemüsebrühe mit einer maximalen täglichen Gesamtaufnahme von ca. 350kcal.

Während des Fastens war ein Studienarzt für eventuelle Fragen und auftretende unerwünschte Wirkungen des Fastens 24h telefonisch erreichbar. Die Einhaltung des Fastenregimes wurde durch zusätzliche Telefonate begleitet und über persönliche Interviews am Ende der chemotherapeutischen Behandlung beurteilt.

#### **4.8 Ablauf der Chemotherapiezyklen**

Wir wählten ein 2 × 2 Cross-Over-Design AB | BA (A = SFT; B = normokalorische Diät) mit Crossover im Zyklus 4. Patientinnen in Gruppe A stoppten dann STF und begannen mit normokalorischer Diät, während Patientinnen in Gruppe B die normokalorische Diät stoppten und mit STF begannen. Für 5 Patientinnen schrieb das Behandlungsprotokoll insgesamt 4 Zyklen vor, sodass wir die ersten 2 Zyklen c1 und c2 und die zweiten 2 Zyklen c4 und c5 zuordneten.

#### **4.9 Standardernährung im normokalorischen Zeitraum**

Um eine optimale Compliance zu gewährleisten, erfolgte eine individuelle Ernährungsberatung und Aufklärung zum Studienablauf. Während der Tage zwischen den Chemotherapiezyklen und den Zyklen, an denen nicht gefastet wurde, empfahlen wir allen Patientinnen eine normokalorische, sogenannte mediterrane Ernährung, die so ähnlich auch von der EAT-Lancet-Kommission als allgemeine Empfehlung für eine gesunde und nachhaltige Ernährung vorgeschlagen wurde.[97]

#### **4.10 Randomisierung**

Die Patientinnen wurden nach einer nicht-stratifizierten Block-Randomisierung mit zufällig variierenden Blocklängen nach dem „Ranuni“-Pseudozufallszahlengenerator der SAS / Base®-statistischen Software (SAS Inc., Cary NC, USA) zufällig zugeteilt. Für jede Patientin wurden nacheinander nummerierte, undurchsichtige und versiegelte Umschläge mit der Gruppenzuteilung erstellt. Jedes Mal, wenn eine Patientin alle Anmeldekriterien erfüllt hatte, öffnete der Studienarzt die nächstfolgende Nummerierung, um die korrekte Zuordnung zu ermitteln. Die Zuteilung der Behandlung war aufgrund der offensichtlichen Intervention nicht verblindet.

#### **4.11 Skalen der Ergebnisbewertung**

Zur Erhebung und qualitativen Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nutzten wir das "Functional Assessment of Chronic Illness" (FACIT<sup>®</sup>) Fragesystem. Das dort enthaltene Modul Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G<sup>®</sup>) bildet den generischen Kernfragebogen aller FACIT<sup>®</sup> Skalen. Das FACT-G<sup>®</sup> Assessment wurde vor über 25 Jahren entwickelt, mittlerweile in hunderten Studien weltweit genutzt und hat seine sehr gute Realibilität, Validität und Objektivität im Laufe der Zeit bewiesen.[98-100] Die FACIT<sup>®</sup> Skalen werden aus dem FACT-G<sup>®</sup> Grundgerüst und krankheits- oder behandlungsspezifischen Fragen konstruiert, um die FACT-G<sup>®</sup> Skala zu ergänzen. Der TOI ist ein Maß für die physikalischen Aspekte der gemessenen Lebensqualität. Er ist die Summe der FACT-G<sup>®</sup> Subskalen des physischen PWB, des FWB und jeglicher FACIT<sup>®</sup> krankheits- und behandlungsspezifischen Skala. Für die Erhebung von behandlungsbedingter Fatigue nutzten wir den FACIT-F<sup>®</sup>, einen 13-Punkte-Fragebogen, der die krebisbezogene Ermüdung und ihre Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten, seelisches Wohlbefinden und subjektive Funktionalität beurteilt. FACIT-F<sup>®</sup> hat eine gute Test-Retest-Zuverlässigkeit (0,82-0,92) und beweist damit eine gute Sensitivität gegenüber kleinsten Veränderungen. Insgesamt erhielten wir 8 verschiedene Skalen und Subskalen-Scores: die

Subskalen PWB, EWB, SWB, FWB als Inhalte der FACT-G<sup>®</sup> Scores (27 Items); die zusätzliche Subskala FACIT-F<sup>®</sup> (13 Items); der TOI-FACIT-F<sup>®</sup> (27 Items) und schließlich die gesamte FACIT-F<sup>®</sup> Skala als Zusammenschluss der FACT-G<sup>®</sup> und FACIT-F<sup>®</sup> Skalen (40 Items).

#### **4.12 Statistische Analyse**

In dieser randomisierten Cross-Over-Pilotstudie wollten wir einen ersten Einblick in die Lebensqualität und die Verträglichkeit von Chemotherapie bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom unter STF für einen Zeitraum von 60h während der Chemotherapie gegenüber normokalorischer Ernährung erlangen. Wir planten dabei die Studie mit dem Ziel, die Qualität einer größeren anschließenden Studie zu verbessern. Unsere gewählte Stichprobengröße steht im Spannungsfeld der antizipierten Schwierigkeit der Patientinnenrekrutierung für ein Pilotprojekt und der Notwendigkeit, die Machbarkeit zu prüfen. Im Sinne einer explorativen Pilotstudie ohne konfirmatorisches Studiendesign wurde keine primäre Hypothese definiert. Berechnungen der p-Werte haben daher explorativen Charakter.

Aufgrund der hohen Drop-out-Rate wurden nur die Probandinnen berücksichtigt, die auch ausgefüllte Fragebögen an uns zurückschickten. Damit lässt sich die statistische Auswertung am ehesten als Per-Protokoll-Analyse beschreiben, bei der nur die tatsächlich auswertbaren Patientinnen in die Statistik einfließen.

Alle FACIT<sup>®</sup> Skalen werden so bewertet, dass eine hohe Punktzahl für ein besseres Wohlbefinden steht. In Fällen, in denen einzelne Fragen nicht beantwortet wurden, wurde der Wert mit dem Durchschnitt der anderen Antworten in der Subskala berechnet (anteiliger Subskalascor=
$$\frac{\text{Summe der Item Scores}}{[\text{N Items in Subskala}] / [\text{N Items beantwortet}]}$$
). Bedingung war, dass mehr als 50% der Fragen beantwortet wurden (mindestens 4 in der Subskala). Die FACT-G Punktzahl wurde als auswertbar angesehen, wenn mindestens 22 von 27 FACT-G Fragen beantwortet waren ( $\geq 80\%$ ). Inter-Subskalen-Korrelationen wurden mit Hilfe der Pearson-Korrelation berechnet und die Zuverlässigkeit der internen Konsistenz für die Gesamtskala und ihre Subskalen durch die Berechnung von Cronbachs Alpha beurteilt. Mit dem Überschreiten des Cronbachs Alpha auf  $> 0,90$  wurde die Skala als genügend intern-konsistent angesehen.

Die MID oder auch die MCID für Werte von Skalen und Subskalen ist definiert als kleinste Änderung eines Behandlungsergebnisses, die ein Patient als wichtig beschreiben würde und die auf eine Änderung des weiteren Managements des Patienten hinausläuft. Die Änderung kann sowohl als positiv wie auch als negativ wahrgenommen werden.[101] Die MID-Scores können auf Basis der Delphi-Methode (durch ein Expertengremium festgelegt), auf verteilungsbasierten

(statistischen Messungen mit Standardabweichung, Standardfehlern von Messungen und Effektgrößen) oder ankerbasierten Methoden entwickelt werden.

In dieser Arbeit wurde letztere Methode gewählt. Ankerbasierte Methoden untersuchen die Beziehung zwischen HRQoL und einer unabhängigen Maßnahme (auch Anker genannt), um deren Wirkung mit einem bestimmten Grad der Veränderung darzustellen.

Die ankerbasierte Methode vergleicht dabei Änderungen in den Ergebnissen mit einem Anker als Referenz. Dieser stellt fest, ob der Zustand des Patienten nach der Behandlung subjektiv besser ist, verglichen zur Baseline.

Ein Beispielanker ist z.B. die Frage zu einem Zeitpunkt nach der Behandlung an den Patienten: „Kann ich mein Leben genießen?“ Die Antworten auf Ankerfragen können von einem einfachen „Ja“ oder „Nein“ bis hin zu verschiedenen Zwischenstufen variieren, z.B. „sehr“, „ziemlich“, „mäßig“, „ein wenig“ und „überhaupt nicht“. Unterschiede zwischen denen, die „ein wenig“ antworteten, und denen, die „mäßig“ antworteten, bilden die Grundlage der Ankermethode. Daraus errechnet sich die MID, mit deren Hilfe Veränderungen der QoL innerhalb der verschiedenen Gruppen nachgewiesen werden können. MIDs von Fasten und Nicht-Fastengruppen wurden verwendet, um klinisch bedeutsame Veränderungen der klinischen Beschwerden und der Lebensqualität zu finden, d.h. um Gruppenunterschiede und Veränderungen der HRQoL im Verlauf sichtbar zu machen. Definitionsgemäß werden MID-Werte über 3-7 (Mittelwert 5) für Gesamt-FACT-G<sup>®</sup> und über 3-4 für die Fatigue-Subskala als signifikant angesehen.

Die Stichprobengröße wurde für die Gruppe A beginnend mit STF unter der Annahme einer Äquivalenzspanne von 5, d.h. der festgelegten MID von FACT-G, einer Differenz von 7 und einer Standardabweichung von 3 berechnet, wobei eine Stichprobengröße von 16 eine Studienstärke von 82% mit einem Signifikanzniveau von 0,05 erreicht. Unter der Annahme, dass die gleiche Bedingung für die Gruppe B besteht, erhalten wir eine Mindestanforderung von n=32 Patientinnen.

Kontinuierliche Variablen mit einer Normalverteilung wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilks-Test getestet. Der statistische Vergleich der Baseline-Merkmale und die Ergebnisse wurden mit dem  $\chi^2$  Test mit Yates-Korrektur oder dem Fishers-exact-Test, falls zutreffend, für kategoriale Variablen durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurde der 2-seitige t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um die Nullhypothese der gleichen Verteilung einer Variablen für die Gruppen A

und B zu testen. Die Berechnungen wurden mit NCSS (Version 10), R (Version 3.1.0) und IBM SPSS Statistics für Windows (Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Studienverlauf**

Von 95 Screening-Patientinnen erfüllten 50 Patientinnen die Einschlusskriterien und wurden für die Studie rekrutiert. Obwohl STF in der Regel gut verträglich war, beendeten 4 Patientinnen ihr STF vorzeitig, nachdem sie Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (2 Fälle), Hyperventilation während der ersten Chemotherapie (1 Fall) und allgemeiner subjektiver Schwäche (1 Fall) erlebt hatten. 3 Patientinnen zogen sich aus der Studie aus persönlichen Gründen zurück (eine Patientin hatte gravierende Familienprobleme, eine ertrug die empfohlene Nahrung während des Fastens nicht, eine weitere beendete ihre geplante Chemotherapie vor dem Beginn aus nicht übermittelten Gründen). Weiterhin konnten 8 Probandinnen aufgrund lückenhafter Fragebögen und dem ausgesprochenen Unwillen, weitere Studienunterlagen auszufüllen, nicht statistisch ausgewertet werden. Diese Ausfälle waren nicht mit nachteiligen Auswirkungen der Studieninterventionen verknüpft, wie durch abschließende Interviews geklärt werden konnte, sondern aufgrund der subjektiven Belastung des Ausfüllens des Fragebogens. (Abbildung 2)

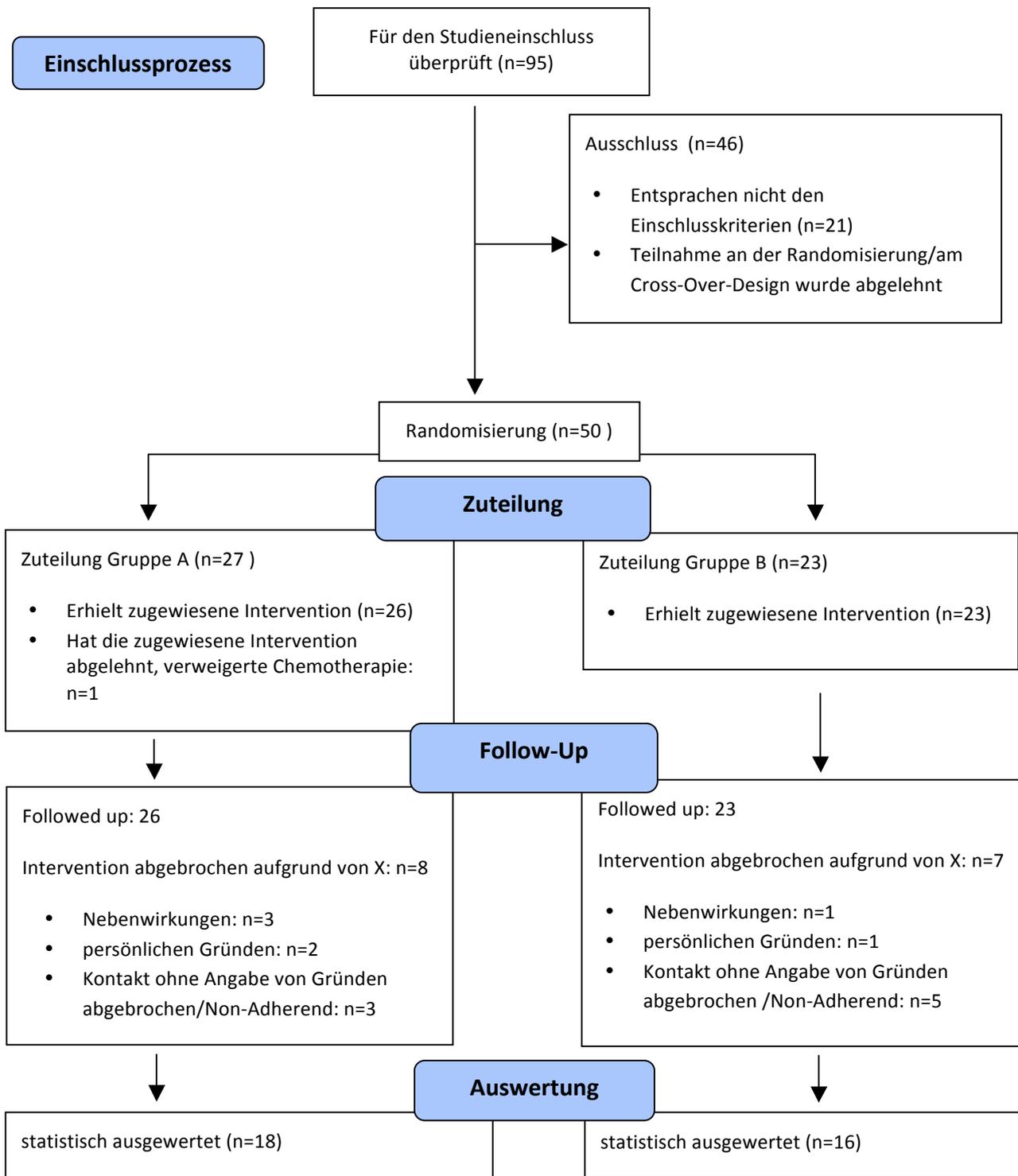


Abbildung 2: CONSORT Flow-Chart[1]

Insgesamt wurden 34 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (n=29), fortgeschrittenem Mammakarzinom (n=1) und Ovarialkarzinom (n=4) für die Pilotstudie rekrutiert. 18 Patientinnen wurden Gruppe A zugeteilt, welche mit STF starteten und dann zu normokalorischer Diät

wechselten. Demgegenüber begannen 16 Patientinnen in Gruppe B mit normokalorischer Diät und wechselten dann zu STF.

Während aller Chemotherapiezyklen der 34 Patientinnen dokumentierten wir 101 Zyklen unter STF und 73 Zyklen mit normokalorischer Ernährung. Der Unterschied zwischen STF und normokalorischen Zyklen von nominal 14 Zyklen ist durch 5 Patientinnen verursacht, die wegen guter Verträglichkeit nicht nach den STF-Zyklen auf normokalorische Kost umsteigen wollten. Die hervorragende Compliance zur Einhaltung des Fastenprotokolls überprüften wir durch Tagebücher, Telefongespräche sowie Abschlussinterviews durch unsere Ernährungswissenschaftler.

## **5.2 Unerwünschte Ereignisse während des Fastens**

Das Fasten erwies sich grundsätzlich als sicher, alle dokumentierten Nebenwirkungen konnten nach der WHO-Einteilung für Schweregrade von Nebenwirkungen einer chemotherapeutischen Behandlung in Grad  $\leq$ II eingeteilt werden und waren damit auf einem Niveau, welches nicht die normalen täglichen Aktivitäten beeinträchtigte. Die dokumentierten Nebenwirkungen traten vor allem während des ersten STF-Zyklus auf. Diese waren Kopfschmerzen (n=5), Hunger (5 x), leichte Übelkeit nach Einnahme von Brühe oder Säften (11 x) und 1 orthostatische Reaktion, nach dem die Patientin den STF-Zyklus aus persönlichen Gründen (Krankheit eines Verwandten) abbrach. Es gab eine Wundinfektion, die nicht mit dem Fasten in Zusammenhang gebracht werden konnte. In Bezug auf die Verträglichkeit der Chemotherapie wurden keine Grad III-V Nebenwirkungen berichtet und dokumentiert.

## **5.3 Veränderungen in Körpergewicht / Body Mass Index**

Gewichtszunahme ist ein häufiges Problem für Brust-/Eierstockkrebs-Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, insbesondere mit Anthracyclinen + Taxanen.[102] In dieser Studie kam es zu keiner signifikanten ( $p>0,3$ ) Veränderung im Körpergewicht bzw. mittlerem Körpergewicht (BMI). Das BMI der Patientinnen in Gruppe A betrug 73 kg (26,1) am Anfang und 72,3 kg (25,8) am Ende der Studie. Für Gruppe B sind die entsprechenden Werte 67,9 kg (23,7) bzw. 68,5 kg (24,2) für das Ende der Studie.

## **5.4 Baseline**

Die Mittelwerte der verschiedenen Skalen und Subskalen waren zu Beginn niedriger für Patientinnen mit Eierstockkrebs im Vergleich zu Patientinnen mit Brustkrebs (Tabelle 2), Tag 0,

Zyklus 1 (OC vs BREAST CANCER: FACT-G 66.8 ( $\pm 21.7$ ) vs 80.5 ( $\pm 15.5$ ); FACIT-F 33.5 ( $\pm 10.3$ ) vs 39.3 ( $\pm 10.2$ ); TOI FACIT-F 65.5 ( $\pm 21.8$ ) vs 79.2 ( $\pm 17.6$ ) and total FACIT-F 100.3( $\pm 31.8$ ) vs 110.7 ( $\pm 23.7$ )). Die interne Konsistenz war für die verschiedenen Fragebögen sehr gut, wie die Berechnung des Cronbachs Alpha ergab: FACT-G ( $\alpha=0.91$ ), FACIT-F ( $\alpha=0.96$ ), TOI FACIT-F ( $\alpha=0.97$ ) and total FACIT-F ( $\alpha=0.96$ ).

Die allgemeine Beurteilung der Intervention während der Chemotherapie zeigte keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B zu Baseline mit Ausnahme von PWB. (Tabelle 2)

Patientinnen in Gruppe A begannen mit schlechterer QoL verglichen zu Patientinnen in Gruppe B (Gruppe A Mittelwert + Standardabweichung (MW+StA) vs Gruppe B MW+StA, FACT-G 74.1 (16.8) vs 84.2 (14.5)).

Skalen	Total	Gruppe A (fasten)	Gruppe B (normokalorisch)	Mittlere Differenz (Gruppe B- Gruppe A)	klinische Signifikanz	statistische Signifikanz
	MW+StA	MW+StA	MW±StA	mittlere Differenz (Standardfehler)	MID	p-Wert
n	34	18 (52.9%)	16 (47.1%)			
<b>PWB: körperliches Wohlbefinden</b>	23.1±4.8	22.9±4.3	23.3±5.4	0.4 (1.7)	nein	0,828
<b>SWB: soziales Wohlbefinden</b>	23.0±4.6	21.5±5.3	24.6±3.1	3.2 (1.5)	ja	0,042
<b>EWB: emotionales Wohlbefinden</b>	17.0±5.2	15.5±5.4	18.6±4.6	3.1 (1.7)	ja	0,082
<b>FWB: funktionelles Wohlbefinden</b>	15.8±5.5	14.2±5.3	17.6±5.3	3.5 (1.8)	ja	0,067
<b>FACT-G Gesamtergebnis</b>	78.8±16.4	74.1±16.8	84.2±14.5	10.1 (5.4)	ja	0,071

[Tabelle 2] Mittelwert und Standardabweichung von FACT-G und seinen Subskalen zum Zeitpunkt der Voruntersuchung.[1]

Die Mittelwerte von FACT-G, FACIT-F, TOI FACIT-F und Total FACIT-F am Tag 0 (Pretest vor der Chemotherapie) waren für die Gruppe A in den 6 Zyklen nicht signifikant verschieden, d.h. die Patientinnen erholten sich von jedem Zyklus der Chemotherapie respektive ihre QoL (FACT-G  $p = 0,952$ ; FACIT-F  $p = 0,799$ ; TOI FACIT-F  $0,951$ ; Total FACIT-F  $p = 0,932$ ) (Abbildung 3a).

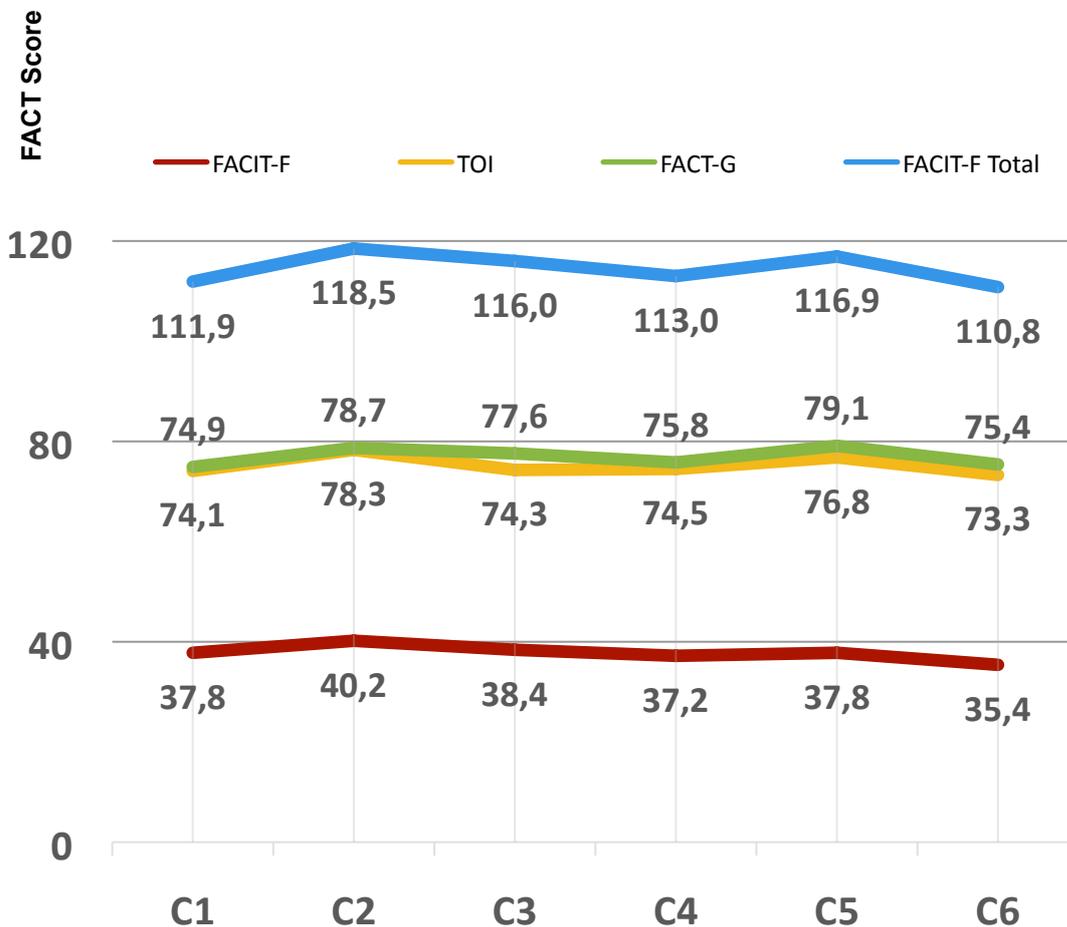


Abbildung 3a: Gruppe A, Pretestwerte zum Zeitpunkt 0, d.h. vor jeder Chemotherapie der Zyklen 1-6 (C1-C6), STF zum Zeitpunkt C1-C3 und normokalorisch C4-C6. Testbögen Total FACIT, FACT-G, FACIT-F TOI, FACIT-F. Die Mittelwerte waren für die Gruppe A in den 6 Zyklen nicht signifikant verschieden, d.h. die Patientinnen erholten sich von jedem Zyklus der Chemotherapie, es gab keine signifikanten Schwankungen in der QoL zwischen STF und normokalorischer Ernährung.[1]

Ein ähnliches Ergebnis konnten wir für die Gruppe B zeigen. Die Mittelwerte am Tag 0 der verschiedenen Zyklen waren für die verschiedenen Skalen nicht signifikant verschieden (FACT-G  $p=0,722$ ; FACIT-F  $p=0,805$ ; TOI FACIT-F  $0.707$ ; Total FACIT-F  $p=0,744$ ). (Abbildung 3b)

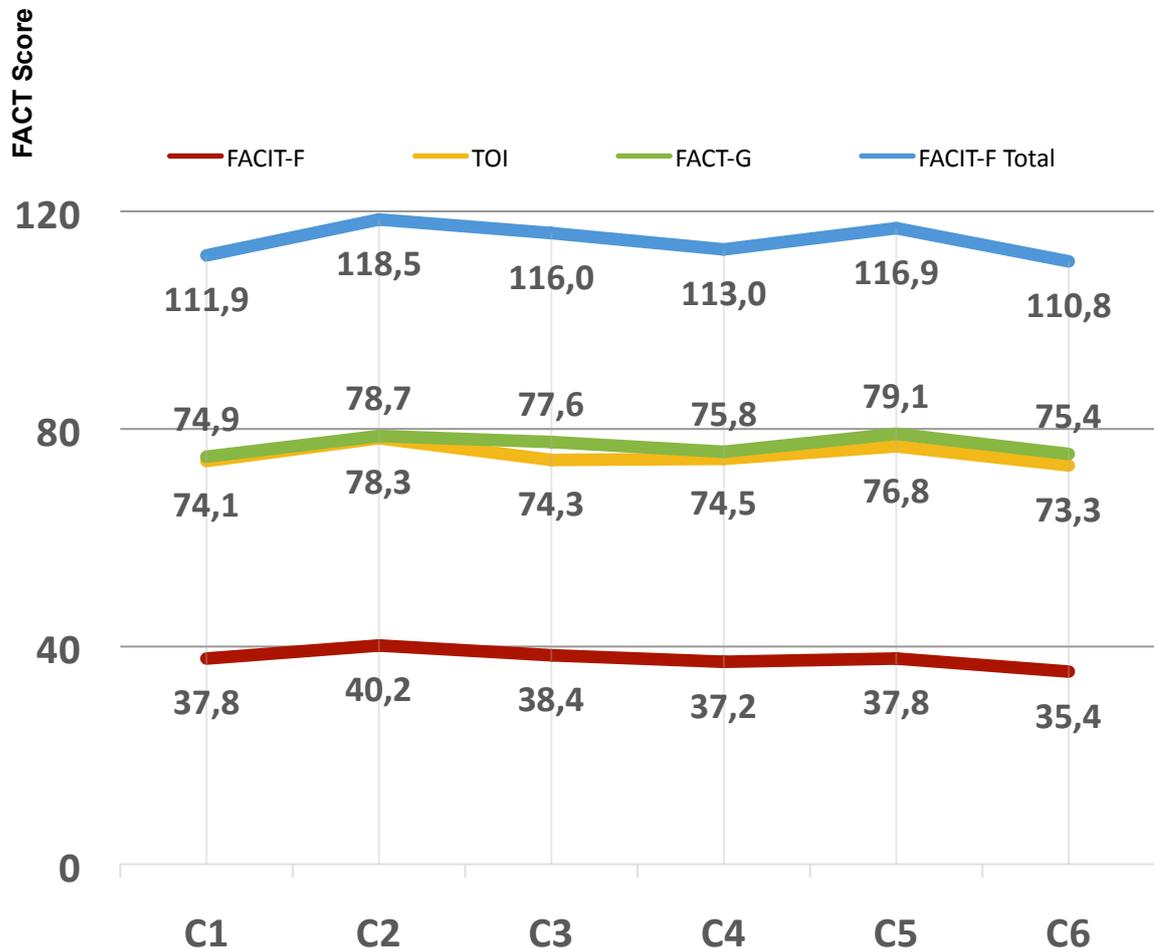


Abbildung 3b: Gruppe B, Pretestwerte zum Zeitpunkt 0 für Zyklen 1-6 (C1-C6) normokalorisch C1-C3 und STF C4-C6 für Total FACIT, FACT-G, FACIT-F TOI, FACIT-F waren nicht signifikant verschieden, d.h. die Patientinnen erholten sich von jedem Zyklus der Chemotherapie, es gab keine signifikanten Schwankungen in der QoL zwischen STF und normokalorischer Ernährung.[1]

Daraus schließen wir, dass es zu keinem Übertragungseffekt unter der Intervention STF bzw. normokalorischer Diät kam, die während der ersten Hälfte der Zyklen angewandt wurde. In Gruppe A fanden wir eine statistisch und klinisch signifikant positive Wirkung von STF während der Chemotherapie (Zyklen C1-C3) gegenüber der normokalorischen Ernährung (Zyklen C4-C6) auf Lebensqualität und Fatigue (Tabelle 2).

Tabelle 2 zeigt Patientinnen in Gruppe A mit leicht schlechterer QoL zum Zeitpunkt vor der Intervention im Vergleich zu Patientinnen in Gruppe B (Gruppe A Mittelwert

(Standardabweichung) vs B Mittelwert (Standardabweichung)): FACT-G 71.1 (18.7) vs 76.0 (17.2); FACIT-F 33.9 (14.3) vs 33.4 (14.0); TOI FACIT-F 66.0 (25.0) vs 68.0 (25.2); total FACIT-F 105.0 (30.4) vs 109.5(29.8)). (Tabelle 2)

Gruppe	Zyklus	n	MW	SA	95% CI für MW		mittlere Differenz	statistische Signifikanz
					untere Grenze	obere Grenze		
<b>FACT-G Gruppe A</b>	erste Hälfte	52	71.1	18.7	65.9	76.3	<b>9.2</b>	<b>0.041</b>
	zweite Hälfte	27	61.9	18.5	54.6	69.2		
<b>FACT-G Gruppe B</b>	erste Hälfte	46	76.0	17.2	70.9	81.1	<b>2</b>	<b>0.576</b>
	zweite Hälfte	47	74.0	17.6	68.8	79.2		
<b>FACIT-F (FS) Gruppe A</b>	erste Hälfte	52	33.9	13.4	30.2	37.6	<b>9.1</b>	<b>0.006</b>
	zweite Hälfte	27	24.8	13.7	19.4	30.2		
<b>FACIT-F (FS) Gruppe B</b>	erste Hälfte	46	33.4	14.0	29.3	37.6	<b>1.8</b>	<b>0.521</b>
	zweite Hälfte	47	31.7	12.6	28.0	35.4		
<b>FACIT-F TOI Gruppe A</b>	erste Hälfte	52	66	25	59.0	72.9	<b>16.2</b>	<b>0.009</b>
	zweite Hälfte	27	49.8	26.4	39.4	60.3		
<b>FACIT-F TOI Gruppe B</b>	erste Hälfte	46	68.0	25.2	60.5	75.5	<b>4.2</b>	<b>0.41</b>
	zweite Hälfte	47	63.8	23.9	56.8	70.8		
<b>FACIT-F Total Gruppe A</b>	erste Hälfte	52	105	30.4	96.6	113.5	<b>18.3</b>	<b>0.013</b>
	zweite Hälfte	27	86.7	30.5	74.6	98.8		
<b>FACIT-F Total Gruppe B</b>	erste Hälfte	46	109.5	29.8	100.6	118.3	<b>4.2</b>	<b>0.531</b>
	zweite Hälfte	47	105.7	28.3	97.3	114.0		

Tabelle 2: Deskriptive Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen für Ergebnisparameter der mittleren Gruppenunterschiede und 95% CI für FACT-G, FACIT-F, TOI FACIT-F und Total FACIT-F zwischen Zyklen mit Fasten und normokalorischer Diät der Gruppen A und B am Tag 8 nach CT.[1]

Innerhalb der Gruppe A fanden wir eine statistisch und klinisch signifikant positive Wirkung von STF während der Chemotherapie (Zyklen C1-C3) gegenüber der normokalorischen Ernährung (Zyklen C4-C6) bezüglich QoL und Fatigue. In Gruppe B waren die STF-Zyklen (C4-C6) nicht mit

einer signifikanten Reduktion von chemotherapieinduzierter QoL und Müdigkeit im Vergleich zur regulären Ernährung (C1-C3) assoziiert. (Tabelle 2)

Für die Analyse von Veränderungen der QoL innerhalb der gefasteten und normokalorischen Zyklen durch Anwendung der Minimal Important Differences (MID für FACT-G = 5 definiert) zeigte sich für Patientinnen in Gruppe A innerhalb der ersten 3 gefasteten Zyklen eine Abnahme vom FACT-G (Mittelwert = 3,0). Dies ist weniger als die definierte MID. Somit haben Patientinnen unter STF ihre im FACT-G abgebildeten Symptome zwischen Tag 0 und Tag 8 nach der Chemotherapie nicht als Veränderung im Sinne einer Stabilisierung der Lebensqualität wahrgenommen. Im Gegensatz dazu war die Veränderung von QoL für Patientinnen der Gruppe A während der normokalorischen Diätzyklen C4-C6 größer als die MID (Mittelwert = 12,8). Damit nahmen die Patientinnen die Symptome, verursacht durch die Chemotherapie und abgebildet im FACT-G, als bedeutend wahr im Sinne einer Verschlechterung der Lebensqualität. (Abbildung 4a, d)

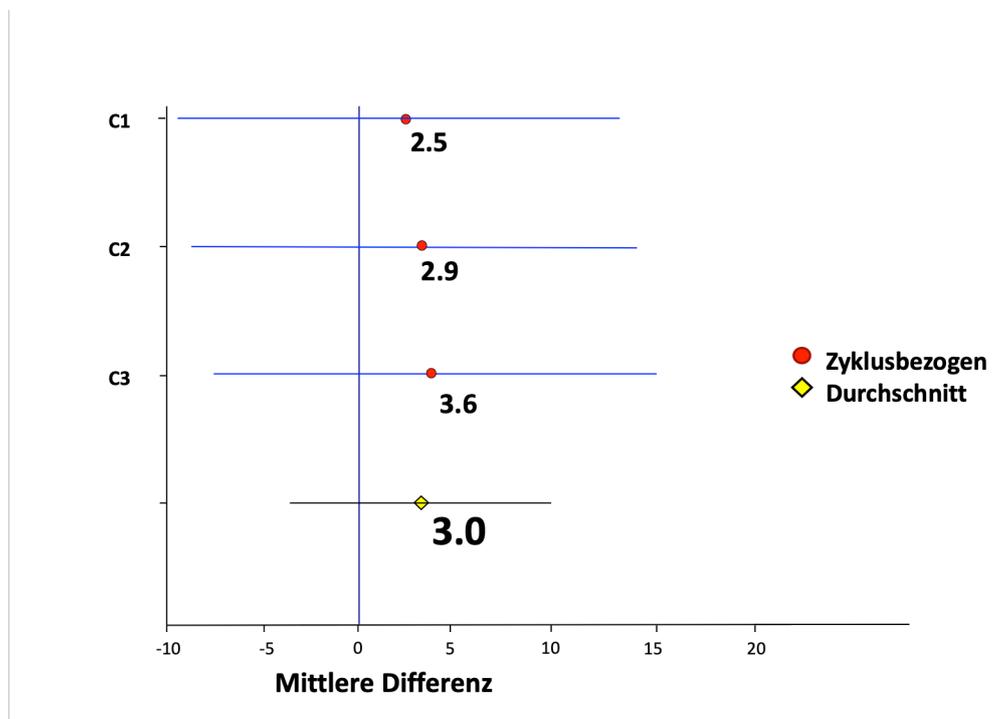


Abbildung 4a: FACT-G Forest plot der MID für Gruppe A zum Zeitpunkt 0 und Tag 8, Zyklen c1-c3 unter Fastenintervention. Eine MID <5 zeigt definitionsgemäß keine für die Patientin spürbare Änderung der Lebensqualität und bedeutet hier, dass die Fastenintervention unter Chemotherapie eine Stabilisierung der Lebensqualität erreichte.[1]

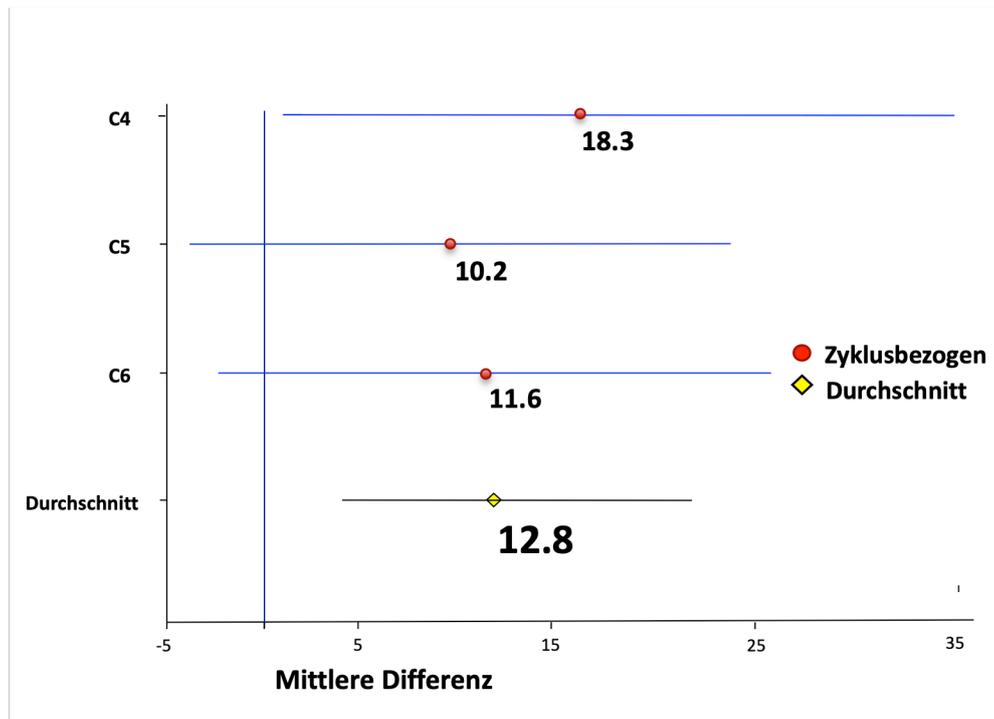


Abbildung 4d: FACT-G Forest plot der MID für Gruppe A zum Zeitpunkt 0 und Tag 8 der normokalorischen Zyklen C4-C6. Eine MID >5 zeigt definitionsgemäß eine für die Patientin spürbare Änderung der Lebensqualität und bedeutet hier, dass die normokalorische Ernährung unter Chemotherapie zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führte.[1]

Die MID von TOI FACIT-F der Gruppe A (Tag 0-8) betrug 10.5 für die ersten 3 Zyklen und 25.1 für die Zyklen 4-6. Das bedeutet, dass die allgemeine Fatigue innerhalb der gefasteten Zyklen durch die Patientinnen als spürbar verschlechtert wahrgenommen wurde (MID >5), jedoch zeigte sich die Veränderung unter normokalorischer Diät deutlich schlechter (MID 25.1).

In Gruppe B zeigte die MID im TOI FACIT-F Score 13.1 für die normokalorischen Zyklen und 10.8 für die gefasteten Zyklen 4-6. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der MID von TOI FACIT-F für Gruppe A und Gruppe B während der Fastenzyklen (10,5 vs 10,8).

In Gruppe B fanden wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den ersten 3 Zyklen und den zweiten 3 Zyklen (13.1 vs 10.8). Bei der Analyse der Veränderungen von QoL innerhalb der STF und den normokalorischen Zyklen fanden wir eine mittlere Differenz von FACT-G für die Zyklen mit STF von 4.6 und mit normokalorischer Diät von 8.1. (Abbildung 4b, c)

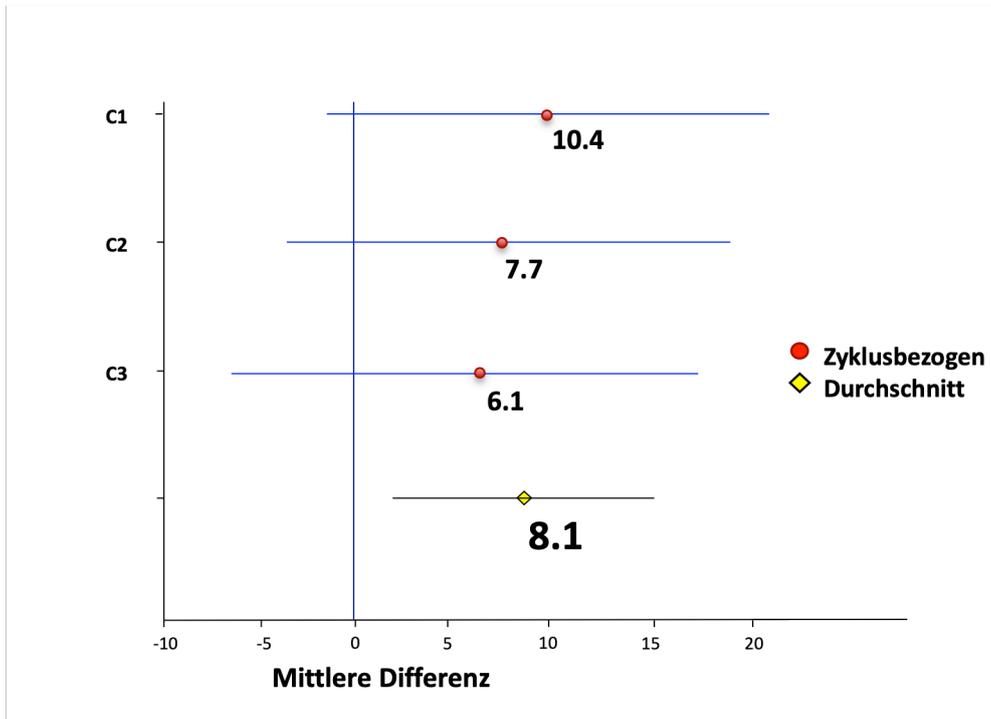


Abbildung 4b: FACT-G Forest plot der MID für Gruppe A zum Zeitpunkt 0 und Tag 8 der normokalorischen Zyklen C1-C3. Eine MID >5 zeigt definitionsgemäß eine für die Patientin spürbare Änderung der Lebensqualität und bedeutet hier wieder, dass eine normokalorische Ernährung unter Chemotherapie zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führte.[1]

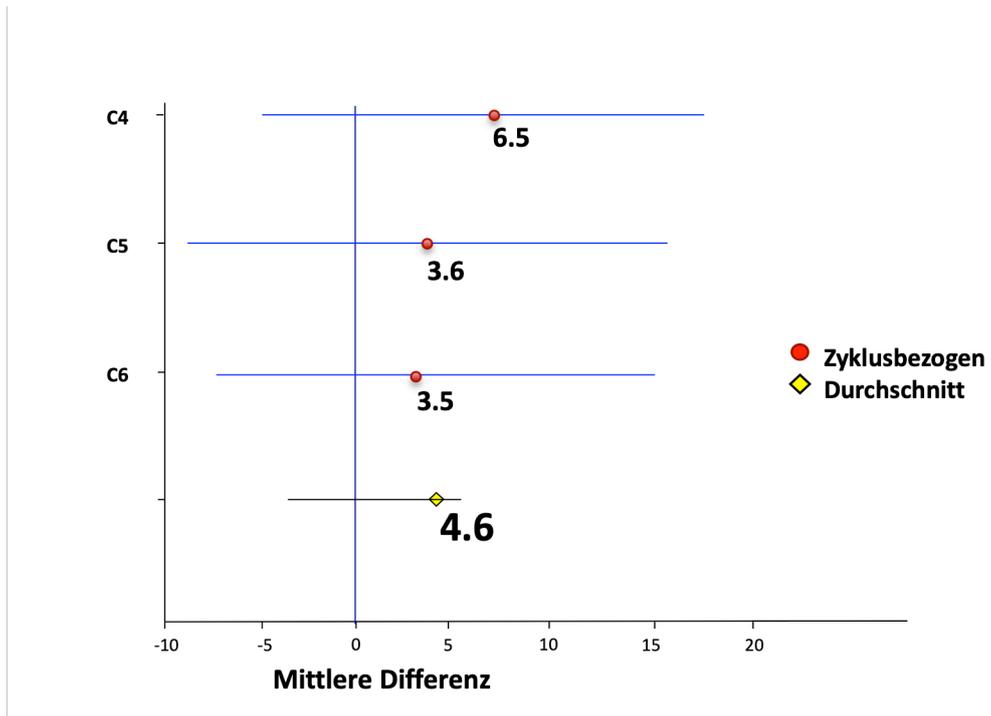


Abbildung 4c: FACT-G Forest plot der MID für Gruppe B zum Zeitpunkt 0 und Tag 8, Zyklen C4-C6 unter Fastenintervention. Eine MID <5 zeigt definitionsgemäß keine für die Patientin spürbare Änderung der Lebensqualität und bedeutet hier, dass die Fastenintervention unter Chemotherapie eine Stabilisierung der Lebensqualität erreichte.[1]

Somit zeigten Patientinnen während der normokalorischen Episode eine mittlere Differenz über der definierten MID, während in der STF-Episode die MID 4.6 betrug, d.h. unterhalb der Grenze

von 5 lag. Es kam also während der normokalorischen Ernährung zu einem Abfall der gemessenen QoL, demgegenüber konnte während der STF-Periode keine messbare Veränderung gesehen werden. Vergleicht man diese Ergebnisse der Gruppe B mit denen der Gruppe A, so haben wir in beiden Gruppen einen starken Effekt von STF auf FACT-G, einen starken Effekt auf TOI FACIT-F in Gruppe A und einen geringen Effekt auf TOI FACIT-F in Gruppe B.

Im Allgemeinen wurde STF von den Patientinnen sehr gut angenommen. Beim Follow-up berichtete die Mehrheit der Patientinnen in einem abschließenden Assessment von einer besseren Verträglichkeit der Chemotherapie während des begleitenden STF. Hinsichtlich der Wirksamkeit von STF vergaben 28 Patientinnen ein „gut“ oder „sehr gut“, „moderat“ urteilten 5 Patientinnen, „keine Wirkung“ bescheinigte 1 Patientin. 31 Patientinnen erklärten, dass sie begleitend zu einer zukünftigen Chemotherapie wieder fasten würden, 3 Patientinnen gaben an, während der Chemotherapie nicht wieder fasten zu wollen.

## **6 Diskussion**

Fasten zur Krankheitsprävention und während der chemotherapeutischen Behandlung ist in jüngster Zeit ein in Patientenkreisen stark mit Aufmerksamkeit bedachtes und diskutiertes Thema geworden, insbesondere im Rahmen der Onkologie. Leider hat die wachsende Aufmerksamkeit der Medien einen Hintergrund für Spekulationen und verfrühte Wirksamkeitsbotschaften geschaffen. Bisher konnte therapiebegleitendes Fasten aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen mit potenziellen Nebenwirkungen und damit auch die Frage nach der Compliance bzw. Therapieadhärenz kaum umgesetzt werden.[103]

Während sich also mittlerweile immer mehr populärwissenschaftliche, aber auch teilweise evidenzbasierte Empfehlungen zur Vermeidung (und auch Bevorzugung) von verschiedenen Lebensmitteln sowie Lebensstilen durchsetzen, die eine Verringerung des Krebsrisikos versprechen, sollte das Ziel nun darin bestehen, gut verträgliche, regelmäßige, nebenwirkungsarme oder sogar nebenwirkungsfreie Ernährungsempfehlungen und Diätprogramme zu identifizieren, möglicherweise zu standardisieren und ihre präventive Wirksamkeit hinsichtlich maligner Erkrankungen in klinischen Studien zu bewerten.[6, 25, 104, 105]

Ein Großteil der bisher abgeschlossenen Studien zum Thema Fasten oder zur Kalorienrestriktion bei malignen Erkrankungen ist noch präklinisch und wurde in vitro oder an Tieren durchgeführt.

Bisher durchgeführte epidemiologische Studien und Versuche an Tieren einschließlich Affen unterstützen die Theorie eines malignompräventiven Effekts von Kalorienrestriktion und Intervallfasten.[106-108]

Hervorzuheben ist, dass die Erkenntnisse aus Humanstudien noch sehr begrenzt sind. Ein positiver Anwendungsnachweis des Fastens mittels einer aussagekräftigen Studie im Hinblick auf die Therapieprognose während einer onkologischen Behandlung war bis zur Veröffentlichung nicht vorhanden.

Die vorliegende Arbeit ist die erste klinische Studie mit dem Ziel, die Auswirkungen von STF auf Lebensqualität, Fatigue und körperliche Beschwerden während der Chemotherapie zu erforschen. Diese Studie umfasste vorwiegend Frauen mit Mammakarzinom sowie einige wenige mit Ovarialkarzinom und verwendete ein randomisiertes Cross-Over-Studiendesign, um innerhalb der Heterogenität des Patientinnenkollektivs, der verschiedenen Krankheitsstadien und Chemotherapieprotokolle ein abbildbares Gleichgewicht herzustellen und die Studienadhärenz zu sichern.

Hinsichtlich der leitliniengerechten Chemotherapieprotokolle kann auch von einer therapeutischen Homogenität gesprochen werden, da kein Studieneinschluss für weitere experimentelle Protokolle erfolgte.

Unsere Daten zeigen in der kleinen Population, dass STF prinzipiell machbar ist, bei den Patientinnen nicht zu wesentlichen unerwünschten Wirkungen und bei einer Länge von 60h nicht zu Gewichtsverlust führte. Die Patientinnen berichteten nur von leichten unerwünschten Wirkungen und werteten die Intervention insgesamt als verträglich.

STF führt im Allgemeinen zu einer besseren Toleranz gegenüber der Chemotherapie mit weniger beeinträchtigter Lebensqualität und reduzierter Fatigue innerhalb der 8 Tage nach der Chemotherapie im Vergleich zu einer normokalorischen Diät in der gleichen Zeitspanne.

Bislang gibt es 3 abgeschlossene Studien mit kleineren Patientenzahlen, die Auswirkungen von STF während der Chemotherapie sowie die Machbarkeit untersuchten und grundsätzlich positive Ergebnisse lieferten.

In einem Fallbericht beschrieb Safdie et al. 10 Fälle, in denen Patientinnen mit verschiedenen malignen Erkrankungen freiwillig vor und nach der Chemotherapie mit unterschiedlich langen Fastenperioden fasteten. 6 Patientinnen berichteten von einer Reduzierung von Fatigue, Schwäche und gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie von verminderter Müdigkeit und weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen während des Fastens. Als Nebenwirkungen wurden Hunger

und leichte Kopfschmerzen beschrieben.[84] Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Studie untersuchte schließlich die Auswirkungen von 3 Zyklen fastenähnlicher Ernährung bei 100 gesunden Probanden und zeigte, dass gemeinsame Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Alterung und IGF-1-Spiegel in der Fastengruppe reduziert wurden.[109] Hinsichtlich der letzteren Studie kann kein Zusammenhang mit einem reduzierten Krebsrisiko abgeleitet werden, da die genaue prädiktive Rolle der IGF-1-Werte bei verschiedenen Krebsarten noch zu ermitteln ist.[110]

In einer jüngeren Pilotstudie untersuchten De Groot et al. bei 13 Patientinnen ein 48-stündiges Fasten (24h vor und 24h nach neoadjuvanter Chemotherapie). Die Probandinnen mit HER-2-negativem Brustkrebs Stadium II und III erhielten Taxane, Adriamycin und Cyclophosphamid (TAC). Das Fasten war gut verträglich und reduzierte die mittlere Reduktion der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl 7 Tage nach Chemotherapie. Ein weiterer Biomarker für DNA/Zellzerfall,  $\gamma$ -H2AX war bei Patientinnen mit *ad-lib*-Ernährung 30 Minuten nach Chemotherapie in Leukozyten erhöht, bei den Patientinnen, welche fasteten, war dies nicht der Fall. Dies spricht für die auf gesunde Körperzellen protektive Wirkung des Fastens.[111]

Eine dritte Studie war eine Dosis- und Machbarkeitsstudie von Dorff et al., die 20 Patientinnen mit Urothel-, Ovarial- oder Mammakarzinom unter Chemotherapie auf 3 verschiedene Fastenperioden (24h, 48h und 72h) randomisierte. 16 Studienteilnehmerinnen hielten sich an das vorgeschriebene Studienprotokoll und nahmen unter  $<200\text{kcal/Tag}$  zu sich. Es gab keine Nebenwirkungen vom Grad III oder höher, meist Schwäche, Kopfschmerzen und Schwindel, es gab keine Hinweise auf Unterernährung, und alle Studienteilnehmerinnen bis auf eine hatten ihr Ausgangsgewicht zu Beginn jedes Chemotherapiezyklus wiedererlangt. Wie in der vorherigen Studien von De Groot et al. gab es Hinweise auf geringere DNA-Schäden bei Patientinnen, die über 48h fasteten, als in den Vergleichsgruppen, außerdem gab es einen nicht-signifikanten Trend zu einem geringeren Grad an Neutropenie bei denen, die 48h oder 72h fasteten, gegenüber der 24h-Fastengruppe.[112]

In einem aktuellen Review von O'Flanagan et. al. 2017 wurde eine Übersicht der aktuell laufenden Studien zum Thema CR, Fasten und mTOR-Inhibitoren während einer chemotherapeutischen Behandlung erarbeitet. Es hat sich auch in dieser Zusammenfassung in allen abgeschlossenen Untersuchungen gezeigt, dass Fasten oder kohlenhydratarmer Ernährung Nebenwirkungen reduzieren und die Wirksamkeit von Chemotherapie und Strahlentherapie in Tiermodellen verbessern. Derzeit werden noch mehrere laufende Studien durchgeführt, um das Potenzial für eine diätetische Intervention bei der Verringerung der Nebenwirkungen und der Verbesserung der

Wirksamkeit der Chemotherapie zu ermitteln. Teilweise wurden die Ergebnisse jedoch noch nicht veröffentlicht, obwohl eine beträchtliche Anzahl dieser Studien offenbar abgeschlossen ist.[113]

Aktuell finden sich auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 15 registrierte laufende Studien zum Thema Fasten/diätetische Restriktion während einer onkologischen Chemotherapie vor allem für Patienten/-innen mit Prostata- und Mammakarzinom.

Andererseits scheint es, dass das klassische modifizierte Fasten, wie in dieser Studie mit einer Kalorienzufuhr von <350kcal/Tag, das Fasten durch eine "fasting mimicking diet" oder durch die Verabreichung von Medikamenten, die als "caloric restriction mimetics" (Hydroxycitrat und Spermidin) bezeichnet werden, ersetzt werden könnte. Diese scheinen ebenso zu einer Verbesserung der Wirksamkeit der Chemotherapie ohne Gewichtsverlust zu führen, indem sie aufgrund eines Abbaus regulatorischer T-Zellen des Tumorgewebes Autophagie induzieren.[114]

Die experimentell führende Arbeitsgruppe um V. Longo hat vor kurzem damit begonnen, diese Fasten-Mimicking-Diät zu entwickeln, um die vermutete subjektive Belastung durch Fasten zu minimieren. Dieses Nahrungsprotokoll mit 900-1100kcal/Tag sowie speziell dafür entwickelte Nahrungsergänzungsmittel erzielten nach ersten Pilotstudien einen fastenähnlichen Effekt und stellten gleichzeitig Mikronährstoffe bereit.[34, 115] Diese Ernährungsansätze wurden sowohl beim Menschen als auch bei Nagetieren erforscht. Für den Patienten besteht das Programm aus einer 5-Tage-Diät. Am ersten Tag werden fast 1000kcal bereitgestellt, während an den Tagen 2-5 ca. 700kcal erlaubt sind. Die Verabreichung erfolgt unabhängig von Alter, Körpergewicht und Muskelmasse-Fett-Verhältnis der Patienten, was diesen Ansatz nach bisherigen Erkenntnissen trotzdem fastentheoretisch fragwürdig erscheinen lässt.

Die vorliegende Studienauswertung zeigt, dass Fasten während der Chemotherapie machbar ist und zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität und Fatigue führt. Allerdings ist auch nicht ausgeschlossen, dass unspezifische und placeboartige Effekte das Ergebnis mit beeinflusst haben. Für eine Indikation zum Fasten müssen die Ergebnisse confirmatorischer Studien abgewartet werden. Hier muss weiter geklärt werden, ob mögliche unerwünschte Wirkungen wie Mangelernährung, Sarkopenie und Kachexie im Zusammenhang stehen. Mangelernährung und Sarkopenie könnten durch wiederholte oder längere Fastenepisoden ausgelöst oder verschlimmert werden. Damit verbunden sind ein erhöht behandlungsbedürftiger Krankheitszustand, eine verminderte positive Reaktion auf eine Krebsbehandlung, eine

eingeschränkte Lebensqualität sowie eine schlechtere Gesamtprognose bei den häufigsten Krebsarten.[116, 117] Dies ist angesichts der hohen Prävalenz von Unterernährung bei Krebspatienten[118] und des Fehlens von Daten über die Auswirkungen dieser Behandlungsstrategie bei Vorhandensein von Unterernährung auch aus präklinischen Studien in der Tat ein großes Problem. Bisher veröffentlichte Studien zeigten keine Fälle schwerer Gewichtsabnahme oder Unterernährung, und diejenigen Patienten, die während des Fastens Gewicht abnahmen, erholten sich in der Regel vor dem folgenden Zyklus ohne weitere Beeinträchtigung.

Abgeschlossene und laufende Humanstudien sowie auch die vorliegende Studie haben nur den Ausschluss von Patientinnen mit niedrigem Body Mass Index und Gewichtsverlust berücksichtigt.[84, 111, 112] Das Problem der sarkopenischen Adipositas und ihrer negativen klinischen Auswirkungen kann damit noch nicht vorhergesagt werden.[119]

Um dem ungewollten Gewichtsverlust vorzubeugen, sollte eine normale Ernährung 24-48h nach Gabe der Chemotherapie wieder aufgenommen werden, wobei ein besonderes Augenmerk auf Nährstoffe wie Vitamine, Mineralstoffe, Proteine und essenzielle Fettsäuren gelegt werden sollte. Der Patient sollte bei Gewichtsverlust auch versuchen, ca. 2-3% seines Körpergewichts wieder aufzubauen, bevor er eine erneute Fastenperiode beginnt.

Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht des bisher fast völligen Fehlens klinischer Daten wurde in den jüngsten Leitlinien („*ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients*“) zur Ernährungsunterstützung bei Krebspatienten festgelegt, dass Fasten vor oder während der Chemotherapie nicht empfohlen wird. In der AWMF-Leitlinie zur klinischen Ernährung in der Onkologie wird das Thema Fasten nicht erwähnt.[29] Die Patientenbroschüre „Der Blaue Ratgeber“, welcher von der Stiftung der Deutschen Krebshilfe 2017 herausgegeben wurde, empfiehlt Patienten, keine 42 Tage zu fasten (Krebskur nach Breuß), um das Risiko der Unterernährung zu verhindern. Andere Fastentherapien werden dort als potenziell unwirksam beschrieben.

Die reale Gefahr bei eigeninitiativ durchgeführtem Fasten besteht darin, dass Patienten versucht sein könnten, Fastenepisoden zu verlängern und die Kalorienzufuhr chronisch zu reduzieren. Insbesondere bereits unterernährte Patienten oder Patienten mit erhöhtem Risiko für Mangelernährung und Sarkopenie würden damit ihre Prognose und Lebensqualität verschlechtern.[120, 121]

Es wird in der Auswertung zukünftiger Studien von entscheidender Bedeutung sein, zu beurteilen, ob sich der Nutzen des Fastens positiv auf die weiteren wichtigen klinisch-onkologischen Endpunkte wie Behandlungserfolg, Toxizität, Behandlungstoleranz, progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben auswirken kann. Derzeit sind weitere präklinische Studien erforderlich, um festzustellen, bei welchen Krebsarten, in welchem Stadium und in welchen Kombinationen sich Fasten als wirksam erweisen kann.[113] Zukünftige Studien müssen das Risiko von Unterernährung und Sarkopenie, den immunologischen und metabolischen Zustand der zu untersuchenden Patienten berücksichtigen und können sich auf die Wirkung von STF bei der Verbesserung der Wirksamkeit bzw. niedrigere Dosen von Chemotherapie und Strahlentherapie konzentrieren. Ein weiterer wichtiger Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist die Notwendigkeit, gültige Standardprotokolle zu erstellen, die in der Lage sind, diätetische Ansätze mit chemotherapeutischen Behandlungen zu korrelieren.[122]

Unsere erlangten Ergebnisse weisen auf die Machbarkeit und Verträglichkeit von STF-begleitender Chemotherapie hin. Weiterhin zeigen sich Hinweise auf die positiven Auswirkungen bezüglich Lebensqualität und des Wohlbefindens während der Krebsbehandlung. Da eine hohe Lebensqualität ein zunehmend angestrebtes Behandlungsziel ist, messen wir den vorliegenden Ergebnissen eine klinische Relevanz zu. Wir haben keine Hinweise für eine Mangelernährung gefunden. Man sollte beachten, dass die Sicherheit des Fastens während der Chemotherapie nur auf die ausgewählte Population von Onkologie-Patienten extrapoliert werden kann, da wir diejenigen mit aktuellem Gewichtsverlust oder einem BMI <19,0 ausgeschlossen haben.

## **6.1 Einschränkungen**

Die offensichtlichste Einschränkung ist die explorative Gestaltung als Pilotstudie und damit die niedrige Stichprobengröße, welche die Aussagekraft der Studie begrenzt und beweisende statistische Schlussfolgerungen ausschließt. Erschwerend kommt eine hohe Drop-out-Rate von 32% dazu, welche die Aussagekraft einschränkt. Wie im Ergebnisteil beschrieben, wurde vor allem die hohe Belastung der umfangreichen Fragebögen als Grund für die Non-Adherence aufgeführt (n=8, 16%), dies sollte bei weiteren Studien Beachtung finden.

Hinsichtlich der Auswertung muss der Wechsel bzw. der Verbleib einiger Probandinnen in der Fastengruppe erwähnt werden, weshalb die statistische Auswertung am besten als Per-Protokoll-Analyse beschrieben werden kann. Der Vorteil dieser Analyse besteht darin, das

Wirksamkeitspotenzial einer noch am Menschen unbekanntem Intervention im Rahmen einer Studie gut einschätzen zu können.

Der Nachteil ist allerdings, dass es zu einer statistischen Verzerrung der Ergebnisse im Sinne eines Bias kommt, da das Randomisierungsprinzip durchbrochen wurde. Dieses Bias ist erfahrungsgemäß nicht selten zugunsten der Intervention.

Ein weiterer Nachteil ist die Cross-Over-Konstruktion an sich, mit dem bekannten Bias aus Carry-Over-Effekten, also dem Hinüberwirken der Anwendungseffekte aus der ersten Anwendungsphase in die zweite Phase. Allerdings haben wir uns für dieses Studiendesign vor dem Hintergrund der geplanten kleinen Stichprobengröße und der Wahrscheinlichkeit von heterogenen Gruppen entschieden, die einen profunden Vergleich von Chemotherapiezyklen mit einer gleichzeitigen Randomisierung zulassen. Wir zielten ursprünglich darauf ab, mehr Patientinnen mit Eierstockkrebs einzubeziehen, diese Patientinnen sind jedoch häufiger durch eine bereits erfolgte Operation geschwächt, erleben früher einen Gewichtsverlust, sind häufiger in anderen klinischen Studien eingeschlossen und waren damit für die Studienrekrutierung begrenzt verfügbar oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien. Patientinnen mit Brustkrebsentitäten scheinen im Vergleich aufgrund des besseren Allgemeinzustands daher vorerst besser geeignet für eine tiefergehende klinische Untersuchung des STF bei Chemotherapie.

Die Heterogenität der untersuchten Population und ihrer unterschiedlichen Behandlungen ist außerdem ein Nachteil für die Interpretation der Ergebnisse, aber sie spiegelt die derzeitige Komplexität der angewandten Chemotherapien wider und erhöht die externe Validität der Ergebnisse.

Bemerkenswert ist die verstärkt positive Wirkung des Fastens auf die Lebensqualität in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B. Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für diesen differential-outcome-Effekt. Erstens zeigte Gruppe A trotz Randomisierung statistisch unbedeutende, aber klinisch relevante Merkmale einer stärker als in Gruppe B beeinträchtigten Lebensqualität zum Studienbeginn. Dies kann das vermehrte Ansprechen der Behandlung auf das Fasten beeinflusst haben.

Zweitens könnte es sein, dass das Fasten effektiver ist, wenn es negative Auswirkungen verhindert, bevor sie auftreten.

Drittens könnten Patientinnen in der Gruppe A ausgeprägtere unspezifische Effekte ausgelöst haben, indem sie zuerst fasteten. Im Gegensatz dazu könnten Patientinnen in Gruppe B ihre negativen Erwartungen hinsichtlich der Nebenwirkungen der Chemotherapie in den ersten Zyklen

abgebaut haben, wodurch unspezifische Effekte der folgenden fastenbegleiteten Zyklen reduziert wurden.

Eine weitere Einschränkung ist durch den positiven Ruf von Fastenkuren in Deutschland bedingt. Das könnte die Teilnehmerinnen der Studie dazu veranlasst haben, sich auf das Fasten vorzubereiten, wodurch ein unspezifischer Effekt hervorgerufen wird. Dies könnte nur mit einer doppelblind-randomisierten Studie ausgeschlossen werden, was jedoch nicht möglich ist.

Schlussendlich besteht natürlich die Möglichkeit, dass trotz der Überwachung und Befragung der Teilnehmerinnen durch unsere Ärzte und Ernährungsberater die Fragebögen aufgrund von Non-Compliance nicht wahrheitsgemäß ausgefüllt wurden oder Nahrung über die erlaubten 350kcal eingenommen wurde. Dennoch, da Fasten in Deutschland weitgehend etabliert ist, die Studie grundsätzlich positiv aufgenommen worden ist und alle Teilnehmerinnen vor dem Studieneinschluss über die Fastentheorie und den Ablauf detaillierte Informationen erhalten haben, glauben wir, dass die gemeldete gute Compliance die wahre Einhaltung des Fastenprotokolls widerspiegelt.

## **6.2 Fazit**

Kurzzeitige Fastenperioden (STF), wie in dieser Arbeit beschrieben, zeigten in den bisherigen Mausmodellstudien und kleineren Fallstudien einen durchgehenden antikanzerogenen Effekt sowie zusätzliche Auswirkungen, der Verstärkung einer Chemoradiotherapie und die Aktivierung des körpereigenen antikanzerogenen Immunsystems. Kurzzeitige Perioden des Fastens sind verträglicher als eine langwierige Umstellung der Ernährung nach Diätplänen und möglicherweise mit erhöhter Compliance des jeweiligen Patienten verbunden, da sie den Patienten erlauben, ihre gewohnte Ernährung durchzuführen. Fasten führt nicht zu Gewichtsverlust und hat auch keine schädlichen Effekte auf Immun- und Endokrines System wie eine mögliche Malnutrition unter diversen Diätmodellen. Auf der Basis präklinischer und klinischer Studien bezüglich Verträglichkeit, Sicherheit und Effektivität (aufgrund Reduzierung von IGF1, viszeralem Fett und kardiovaskulärem Risiko) scheint STF ein guter Vorstoß für eine diätetisch-kanzerogene Prävention zu sein.

Es muss erwähnt werden, dass eine alleinige Anwendung von STF eine eher eingeschränkte Wirkung auf Tumore hat. In Mausexperimenten ist der Effekt von STF und FMD auf die

Tumorprogression ähnlich der einer Chemotherapie. In Kombination aber erreichten Mäuse ein tumorfreies Überleben. [91, 123]

In der Kombination von kurzzeitigem Fasten und einer leitliniengerechten Standardtherapie mit Chemotherapie scheint jedoch das höchste Potenzial für ein tumorfreies Überleben zu liegen. Dies hat mehrere Gründe: Erstens kann die Effektivität bisheriger Therapien im Kampf gegen maligne Erkrankungen sehr gut sein, aber es gibt immer eine Gruppe von Patienten bzw. Tumorentitäten, die nicht auf klassische Behandlungsschemata reagieren, da deren entartete Zellen sich auf alternative metabolische Strategien einstellen und so z.B. Resistenzen entwickeln. Diese alternativen metabolischen Strategien sind unter STF sehr viel schwieriger aufrechtzuerhalten, da der Mangel und die veränderte Homöostase an Glukose, Aminosäuren, Hormonen und Wachstumsfaktoren über bekannte und bisher noch unbekannte intrazelluläre Pathways zum Zelltod führen.

Zweitens kann STF helfen, jene Resistenzen zu vermeiden oder zu reduzieren. Drittens hilft STF, gesunde Körperzellen vor den unerwünschten Arzneiwirkungen der Chemotherapie zu schützen.

Ziele zukünftiger Forschungen auf diesem Gebiet werden sein, diejenigen Tumorentitäten zu identifizieren, welche am besten auf STF als Begleittherapie ansprechen.

Selbst bei Tumorarten, die bisher nicht oder weniger gut auf das Fasten reagieren, könnte eine Identifizierung der Resistenzmechanismen möglich sein und damit auch eine medikamentöse Intervention diese Resistenz durchbrechen.

Demgegenüber sollten hochkalorische Diäten kritisch betrachtet werden, da diese bei bestimmten Tumorarten zu einem exazerbierten Wachstum führen können. So kann z.B. eine ketogene Diät (fettreiche Diät) ein erhöhtes Wachstum von Melanomen bei mutierten BRAF-Mäusen führen.[124]

STF sollte nur mit Hintergrundwissen über die zugrundeliegenden Mechanismen angewendet werden, ansonsten könnten unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Z.B. wurden fastende Ratten einem potenten Kanzerogen ausgesetzt. Dies führte zu teils knotigen Zellveränderungen in Leber, Kolon und Rektum im Vergleich zu nicht-fastenden Ratten.[125, 126] Die deren zugrundeliegenden Mechanismen sind noch nicht verstanden, und die Zellveränderungen erfüllten keine Malignitätskriterien. Die Empfehlung sollte aber sicherheitshalber lauten, erst 24-48h nach erfolgter Chemotherapie zu normaler Ernährung zurückzukehren, um die wiedereinsetzenden Wachstumssignale kombiniert mit hohen Spiegeln toxischer Medikamente während des Refeeding zu vermeiden.

Bereits unterernährte Patientinnen oder Patienten mit erhöhtem Risiko für Mangelernährung und Sarkopenie sollten weiterhin nicht in zukünftigen Studien eingeschlossen werden, und der Ernährungsstatus sollte während der Durchführung immer überwacht werden.

Zwischen den Fastenzyklen sollte auch weiterhin auf eine ausgewogene Zufuhr von Proteinen, essenziellen Aminosäuren, Vitaminen und Mineralien (Mittelmeerdiät), kombiniert mit moderater physischer Aktivität mit dem Ziel, Muskelmasse aufzubauen, geachtet werden.[121] Dieses multimodale Konzept sollte die Vorteile des Fastens maximieren und den Patienten vor Malnutrition schützen.

Abschließend zeigte diese Studie, dass STF während der Chemotherapie machbar ist und positive Auswirkungen auf Lebensqualität, Wohlbefinden und Fatigue hat. Zur Beantwortung der Frage, ob STF nun generell zu einer Chemotherapie verschrieben werden sollte, sind weiterführende Humanstudien an Patienten mit Tumorerkrankungen notwendig. STF wird sicherlich nicht für alle Patienten die Therapienebenwirkungen reduzieren, genauso wenig wie die potenziell gesteigerte Effizienz nicht bei allen Therapieschemata gesteigert werden wird. Das Benefit einer vermehrten Lebensqualität ist aber für einen Großteil der Patienten während ihrer Therapien meiner Ansicht nach möglich.

Die experimentellen Hinweise auf weitere positive Auswirkungen wie z.B. eine verbesserte Wirksamkeit der Chemotherapie und damit letztendlich eine geringere Gesamtdosis müssen durch weitere klinische Forschung verfolgt werden. Es ist offensichtlich, dass größere randomisierte Studien notwendig sind, um diesen innovativen Behandlungsansatz tiefer zu erforschen.

## 7 Referenzen

1. Bauersfeld, S.P., C.S. Kessler, M. Wischnewsky, A. Jaensch, N. Steckhan, R. Stange, B. Kunz, B. Brückner, J. Sehouli, and A. Michalsen, *The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study*. BMC Cancer, 2018. **18**.
2. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
3. Ames, B.N. and L.S. Gold, *Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer*. Mutat Res, 1991. **250**(1-2): p. 3-16.
4. Luch, A., *Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(2): p. 113-25.
5. Sancar, A., L.A. Lindsey-Boltz, K. Unsal-Kacmaz, and S. Linn, *Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints*. Annu Rev Biochem, 2004. **73**: p. 39-85.
6. Kushi, L.H., C. Doyle, M. McCullough, C.L. Rock, W. Demark-Wahnefried, E.V. Bandera, S. Gapstur, A.V. Patel, K. Andrews, and T. Gansler, *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 30-67.
7. Kaaks, R. and A. Lukanova, *Effects of weight control and physical activity in cancer prevention: role of endogenous hormone metabolism*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **963**: p. 268-81.
8. Calle, E.E. and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(8): p. 579-91.
9. Thompson, R., *Preventing cancer: the role of food, nutrition and physical activity*. J Fam Health Care, 2010. **20**(3): p. 100-2.
10. Prisco, M., G. Romano, F. Peruzzi, B. Valentini, and R. Baserga, *Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis*. Horm Metab Res, 1999. **31**(2-3): p. 80-9.
11. Flototto, T., S. Djahansouzi, M. Glaser, B. Hanstein, D. Niederacher, C. Brumm, and M.W. Beckmann, *Hormones and hormone antagonists: mechanisms of action in carcinogenesis of endometrial and breast cancer*. Horm Metab Res, 2001. **33**(8): p. 451-7.
12. Kahan, Z., J. Gardi, T. Nyari, I. Foldesi, R. Hajnal-Papp, K. Ormandi, G. Lazar, L. Thurzo, and A.V. Schally, *Elevated levels of circulating insulin-like growth factor-I, IGF-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: a case-control study*. Int J Oncol, 2006. **29**(1): p. 193-200.
13. Nagulesparan, M., P.J. Savage, R.H. Unger, and P.H. Bennett, *A simplified method using somatostatin to assess in vivo insulin resistance over a range of obesity*. Diabetes, 1979. **28**(11): p. 980-3.
14. Giovannucci, E., *Insulin and colon cancer*. Cancer Causes Control, 1995. **6**(2): p. 164-79.
15. Gunter, M.J., D.R. Hoover, H. Yu, S. Wassertheil-Smoller, T.E. Rohan, J.E. Manson, J. Li, G.Y. Ho, X. Xue, G.L. Anderson, R.C. Kaplan, T.G. Harris, B.V. Howard, J. Wylie-Rosett, R.D. Burk, and H.D. Strickler, *Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(1): p. 48-60.
16. Kaaks, R., *Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link?* Cancer Causes Control, 1996. **7**(6): p. 605-25.
17. Weiderpass, E., T. Partanen, R. Kaaks, H. Vainio, M. Porta, T. Kauppinen, A. Ojajarvi, P. Boffetta, and N. Malats, *Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer*. Scand J Work Environ Health, 1998. **24**(3): p. 165-74.

18. Frasca, F., G. Pandini, L. Sciacca, V. Pezzino, S. Squatrito, A. Belfiore, and R. Vigneri, *The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases*. Arch Physiol Biochem, 2008. **114**(1): p. 23-37.
19. Pugeat, M., J.C. Crave, M. Elmidani, M.H. Nicolas, M. Garoscio-Cholet, H. Lejeune, H. Dechaud, and J. Tourniaire, *Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1991. **40**(4-6): p. 841-9.
20. Vihma, V., J. Naukkarinen, U. Turpeinen, E. Hamalainen, J. Kaprio, A. Rissanen, S. Heinonen, A. Hakkarainen, J. Lundbom, N. Lundbom, T.S. Mikkola, M.J. Tikkanen, and K.H. Pietilainen, *Metabolism of sex steroids is influenced by acquired adiposity-A study of young adult male monozygotic twin pairs*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017.
21. Powell, D.R., A. Suwanichkul, M.L. Cabbage, L.A. DePaolis, M.B. Snuggs, and P.D. Lee, *Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1*. J Biol Chem, 1991. **266**(28): p. 18868-76.
22. Wan, R., I. Ahmet, M. Brown, A. Cheng, N. Kamimura, M. Talan, and M.P. Mattson, *Cardioprotective Effect of Intermittent Fasting is Associated with an Elevation of Adiponectin Levels in Rats*. J Nutr Biochem, 2010. **21**(5): p. 413-7.
23. Singh, R., S. Kaushik, Y. Wang, Y. Xiang, I. Novak, M. Komatsu, K. Tanaka, A.M. Cuervo, and M.J. Czaja, *Autophagy regulates lipid metabolism*. Nature, 2009. **458**(7242): p. 1131-5.
24. Chabner, B.A. and T.G. Roberts, Jr., *Timeline: Chemotherapy and the war on cancer*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(1): p. 65-72.
25. Jaffee, E.M., C.V. Dang, D.B. Agus, B.M. Alexander, K.C. Anderson, A. Ashworth, A.D. Barker, R. Bastani, S. Bhatia, J.A. Bluestone, O. Brawley, A.J. Butte, D.G. Coit, N.E. Davidson, M. Davis, R.A. DePinho, R.B. Diasio, G. Draetta, A.L. Frazier, A. Futreal, S.S. Gambhir, P.A. Ganz, L. Garraway, S. Gerson, S. Gupta, J. Heath, R.I. Hoffman, C. Hudis, C. Hughes-Halbert, R. Ibrahim, H. Jadvar, B. Kavanagh, R. Kittles, Q.T. Le, S.M. Lippman, D. Mankoff, E.R. Mardis, D.K. Mayer, K. McMasters, N.J. Meropol, B. Mitchell, P. Naredi, D. Ornish, T.M. Pawlik, J. Peppercorn, M.G. Pomper, D. Raghavan, C. Ritchie, S.W. Schwarz, R. Sullivan, R. Wahl, J.D. Wolchok, S.L. Wong, and A. Yung, *Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission*. Lancet Oncol, 2017. **18**(11): p. e653-e706.
26. Cleeland, C.S., J.D. Allen, S.A. Roberts, J.M. Brell, S.A. Giralt, A.Y. Khakoo, R.A. Kirch, V.E. Kwitkowski, Z. Liao, and J. Skillings, *Reducing the toxicity of cancer therapy: recognizing needs, taking action*. Nat Rev Clin Oncol, 2012. **9**(8): p. 471-8.
27. Chen, Y., P. Jungsuwadee, M. Vore, D.A. Butterfield, and D.K. St Clair, *Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues*. Mol Interv, 2007. **7**(3): p. 147-56.
28. Links, M. and C. Lewis, *Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy*. Drugs, 1999. **57**(3): p. 293-308.
29. J. Arends, H.B., S. C. Bischoff, R. Fietkau, H. J. Herrmann, E. Holm, M. Horneber, E. Hütterer, J. Körber, I. Schmid, und das DGEM Steering Committee, *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE)*. Aktuel Ernährungsmed, 2015. **40**(05): p. e1-e74.
30. Tannenbaum, A. and H. Silverstone, *The influence of the degree of caloric restriction on the formation of skin tumors and hepatomas in mice*. Cancer Res, 1949. **9**(12): p. 724-7.
31. Longo, V.D. and M.P. Mattson, *Fasting: molecular mechanisms and clinical applications*. Cell Metab, 2014. **19**(2): p. 181-92.

32. Michalsen, A., S. Schneider, A. Rodenbeck, R. Lüdtkke, G. Huether, and G.J. Dobos, *The Short-term Effects of Fasting on the Neuroendocrine System in Patients with Chronic Pain Syndromes*. Nutritional Neuroscience, 2003. **6**(1): p. 11-18.
33. Michalsen, A., M.K. Kuhlmann, R. Lüdtkke, M. Bäcker, J. Langhorst, and G.J. Dobos, *Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion*. Nutritional Neuroscience, 2006. **9**(5-6): p. 195-200.
34. Brandhorst, S., I.Y. Choi, M. Wei, C.W. Cheng, S. Sedrakyan, G. Navarrete, L. Dubeau, L.P. Yap, R. Park, M. Vinciguerra, S. Di Biase, H. Mirzaei, M.G. Mirisola, P. Childress, L. Ji, S. Groshen, F. Penna, P. Odetti, L. Perin, P.S. Conti, Y. Ikeno, B.K. Kennedy, P. Cohen, T.E. Morgan, T.B. Dorff, and V.D. Longo, *A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan*. Cell Metab, 2015. **22**(1): p. 86-99.
35. Pollak, M.N., E.S. Schernhammer, and S.E. Hankinson, *Insulin-like growth factors and neoplasia*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(7): p. 505-18.
36. Longo, V.D. and C.E. Finch, *Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians?* Science, 2003. **299**(5611): p. 1342-6.
37. Holzenberger, M., J. Dupont, B. Ducos, P. Leneuve, A. Geloën, P.C. Even, P. Cervera, and Y. Le Bouc, *IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice*. Nature, 2003. **421**(6919): p. 182-7.
38. Brown-Borg, H.M., S.G. Rakoczy, M.A. Romanick, and M.A. Kennedy, *Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes*. Exp Biol Med (Maywood), 2002. **227**(2): p. 94-104.
39. Brown-Borg, H.M. and S.G. Rakoczy, *Catalase expression in delayed and premature aging mouse models*. Exp Gerontol, 2000. **35**(2): p. 199-212.
40. Migliaccio, E., M. Giorgio, S. Mele, G. Pelicci, P. Reboldi, P.P. Pandolfi, L. Lanfrancone, and P.G. Pelicci, *The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals*. Nature, 1999. **402**(6759): p. 309-13.
41. Brennan, A.M. and C.S. Mantzoros, *Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006. **2**(6): p. 318-27.
42. Kubota, N., W. Yano, T. Kubota, T. Yamauchi, S. Itoh, H. Kumagai, H. Kozono, I. Takamoto, S. Okamoto, T. Shiuchi, R. Suzuki, H. Satoh, A. Tsuchida, M. Moroi, K. Sugi, T. Noda, H. Ebinuma, Y. Ueta, T. Kondo, E. Araki, O. Ezaki, R. Nagai, K. Tobe, Y. Terauchi, K. Ueki, Y. Minokoshi, and T. Kadowaki, *Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake*. Cell Metab, 2007. **6**(1): p. 55-68.
43. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
44. Racette, S.B., E.P. Weiss, D.T. Villareal, H. Arif, K. Steger-May, K.B. Schechtman, L. Fontana, S. Klein, and J.O. Holloszy, *One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. **61**(9): p. 943-50.
45. Weiss, E.P., S.B. Racette, D.T. Villareal, L. Fontana, K. Steger-May, K.B. Schechtman, S. Klein, and J.O. Holloszy, *Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(5): p. 1033-42.
46. Larson-Meyer, D.E., L.K. Heilbronn, L.M. Redman, B.R. Newcomer, M.I. Frisard, S. Anton, S.R. Smith, A. Alfonso, and E. Ravussin, *Effect of calorie restriction with or without exercise*

- on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*, 2006. **29**(6): p. 1337-44.
47. Fontana, L. and S. Klein, *Aging, adiposity, and calorie restriction*. *JAMA*, 2007. **297**(9): p. 986-94.
  48. Hursting, S.D., J.A. Lavigne, D. Berrigan, S.N. Perkins, and J.C. Barrett, *Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans*. *Annu Rev Med*, 2003. **54**: p. 131-52.
  49. van der Horst, A. and B.M. Burgering, *Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007. **8**(6): p. 440-50.
  50. Cheng, Z., S. Guo, K. Copps, X. Dong, R. Kollipara, J.T. Rodgers, R.A. Depinho, P. Puigserver, and M.F. White, *Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver*. *Nat Med*, 2009. **15**(11): p. 1307-11.
  51. Converso, D.P., C. Taille, M.C. Carreras, A. Jaitovich, J.J. Poderoso, and J. Boczkowski, *HO-1 is located in liver mitochondria and modulates mitochondrial heme content and metabolism*. *FASEB J*, 2006. **20**(8): p. 1236-8.
  52. Hurley, R.L., L.K. Barre, S.D. Wood, K.A. Anderson, B.E. Kemp, A.R. Means, and L.A. Witters, *Regulation of AMP-activated protein kinase by multisite phosphorylation in response to agents that elevate cellular cAMP*. *J Biol Chem*, 2006. **281**(48): p. 36662-72.
  53. Di Biase, S., H.S. Shim, K.H. Kim, M. Vinciguerra, F. Rappa, M. Wei, S. Brandhorst, F. Cappello, H. Mirzaei, C. Lee, and V.D. Longo, *Fasting regulates EGR1 and protects from glucose- and dexamethasone-dependent sensitization to chemotherapy*. *PLoS Biol*, 2017. **15**(3): p. e2001951.
  54. Berasi, S.P., C. Huard, D. Li, H.H. Shih, Y. Sun, W. Zhong, J.E. Paulsen, E.L. Brown, R.E. Gimeno, and R.V. Martinez, *Inhibition of gluconeogenesis through transcriptional activation of EGR1 and DUSP4 by AMP-activated kinase*. *J Biol Chem*, 2006. **281**(37): p. 27167-77.
  55. Cheng, C.W., G.B. Adams, L. Perin, M. Wei, X. Zhou, B.S. Lam, S. Da Sacco, M. Mirisola, D.I. Quinn, T.B. Dorff, J.J. Kopchick, and V.D. Longo, *Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression*. *Cell Stem Cell*, 2014. **14**(6): p. 810-23.
  56. Weraarchakul, N., R. Strong, W.G. Wood, and A. Richardson, *The effect of aging and dietary restriction on DNA repair*. *Exp Cell Res*, 1989. **181**(1): p. 197-204.
  57. Sohal, R.S. and R. Weindruch, *Oxidative stress, caloric restriction, and aging*. *Science*, 1996. **273**(5271): p. 59-63.
  58. Youngman, L.D., J.Y. Park, and B.N. Ames, *Protein oxidation associated with aging is reduced by dietary restriction of protein or calories*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89**(19): p. 9112-6.
  59. Cuervo, A.M., E. Bergamini, U.T. Brunk, W. Droge, M. Ffrench, and A. Terman, *Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells*. *Autophagy*, 2005. **1**(3): p. 131-40.
  60. Wohlgemuth, S.E., D. Julian, D.E. Akin, J. Fried, K. Toscano, C. Leeuwenburgh, and W.A. Dunn, Jr., *Autophagy in the heart and liver during normal aging and calorie restriction*. *Rejuvenation Res*, 2007. **10**(3): p. 281-92.
  61. Cheney, K.E., R.K. Liu, G.S. Smith, P.J. Meredith, M.R. Mickey, and R.L. Walford, *The effect of dietary restriction of varying duration on survival, tumor patterns, immune function, and body temperature in B10C3F1 female mice*. *J Gerontol*, 1983. **38**(4): p. 420-30.
  62. Cheney, K.E., R.K. Liu, G.S. Smith, R.E. Leung, M.R. Mickey, and R.L. Walford, *Survival and disease patterns in C57BL/6J mice subjected to undernutrition*. *Exp Gerontol*, 1980. **15**(4): p. 237-58.

63. Pugh, T.D., T.D. Oberley, and R. Weindruch, *Dietary intervention at middle age: caloric restriction but not dehydroepiandrosterone sulfate increases lifespan and lifetime cancer incidence in mice*. *Cancer Res*, 1999. **59**(7): p. 1642-8.
64. Shimokawa, I., Y. Higami, B.P. Yu, E.J. Masoro, and T. Ikeda, *Influence of dietary components on occurrence of and mortality due to neoplasms in male F344 rats*. *Aging (Milano)*, 1996. **8**(4): p. 254-62.
65. Klurfeld, D.M., C.B. Welch, M.J. Davis, and D. Kritchevsky, *Determination of degree of energy restriction necessary to reduce DMBA-induced mammary tumorigenesis in rats during the promotion phase*. *J Nutr*, 1989. **119**(2): p. 286-91.
66. Thompson, H.J., Z. Zhu, and W. Jiang, *Dietary energy restriction in breast cancer prevention*. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2003. **8**(1): p. 133-42.
67. Albanes, D., *Total calories, body weight, and tumor incidence in mice*. *Cancer Res*, 1987. **47**(8): p. 1987-92.
68. Colman, R.J., R.M. Anderson, S.C. Johnson, E.K. Kastman, K.J. Kosmatka, T.M. Beasley, D.B. Allison, C. Cruzen, H.A. Simmons, J.W. Kemnitz, and R. Weindruch, *Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys*. *Science*, 2009. **325**(5937): p. 201-4.
69. Park, S.K. and T.A. Prolla, *Gene expression profiling studies of aging in cardiac and skeletal muscles*. *Cardiovasc Res*, 2005. **66**(2): p. 205-12.
70. Dhabhi, J.M., H.J. Kim, P.L. Mote, R.J. Beaver, and S.R. Spindler, *Temporal linkage between the phenotypic and genomic responses to caloric restriction*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101**(15): p. 5524-9.
71. de Cabo, R. and M.P. Mattson, *Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(26): p. 2541-2551.
72. Kalaany, N.Y. and D.M. Sabatini, *Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction*. *Nature*, 2009. **458**(7239): p. 725-31.
73. Descamps, O., J. Riondel, V. Ducros, and A.M. Roussel, *Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting*. *Mech Ageing Dev*, 2005. **126**(11): p. 1185-91.
74. Blagosklonny, M.V., *Calorie restriction: decelerating mTOR-driven aging from cells to organisms (including humans)*. *Cell Cycle*, 2010. **9**(4): p. 683-8.
75. Fabrizio, P., F. Pozza, S.D. Pletcher, C.M. Gendron, and V.D. Longo, *Regulation of longevity and stress resistance by Sch9 in yeast*. *Science*, 2001. **292**(5515): p. 288-90.
76. Sharp, Z.D. and A. Bartke, *Evidence for down-regulation of phosphoinositide 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR)-dependent translation regulatory signaling pathways in Ames dwarf mice*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. **60**(3): p. 293-300.
77. Finn, P.F. and J.F. Dice, *Ketone bodies stimulate chaperone-mediated autophagy*. *J Biol Chem*, 2005. **280**(27): p. 25864-70.
78. Sengupta, S., T.R. Peterson, M. Laplante, S. Oh, and D.M. Sabatini, *mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing*. *Nature*, 2010. **468**(7327): p. 1100-4.
79. Longo, V.D. and L. Fontana, *Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms*. *Trends Pharmacol Sci*, 2010. **31**(2): p. 89-98.
80. Fabrizio, P., L.L. Liou, V.N. Moy, A. Diaspro, J.S. Valentine, E.B. Gralla, and V.D. Longo, *SOD2 functions downstream of Sch9 to extend longevity in yeast*. *Genetics*, 2003. **163**(1): p. 35-46.
81. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*, 2011. **144**(5): p. 646-74.

82. Lee, C., F.M. Safdie, L. Raffaghello, M. Wei, F. Madia, E. Parrella, D. Hwang, P. Cohen, G. Bianchi, and V.D. Longo, *Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index*. *Cancer Res*, 2010. **70**(4): p. 1564-72.
83. Raffaghello, L., C. Lee, F.M. Safdie, M. Wei, F. Madia, G. Bianchi, and V.D. Longo, *Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(24): p. 8215-20.
84. Safdie, F.M., T. Dorff, D. Quinn, L. Fontana, M. Wei, C. Lee, P. Cohen, and V.D. Longo, *Fasting and cancer treatment in humans: A case series report*. *Aging (Albany NY)*, 2009. **1**(12): p. 988-1007.
85. Salmon, A.B., S. Murakami, A. Bartke, J. Kopchick, K. Yasumura, and R.A. Miller, *Fibroblast cell lines from young adult mice of long-lived mutant strains are resistant to multiple forms of stress*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005. **289**(1): p. E23-9.
86. Colbert, L.H., K.C. Westerlind, S.N. Perkins, D.C. Haines, D. Berrigan, L.A. Donehower, R. Fuchs-Young, and S.D. Hursting, *Exercise effects on tumorigenesis in a p53-deficient mouse model of breast cancer*. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. **41**(8): p. 1597-605.
87. Hursting, S.D., T.J. Slaga, S.M. Fischer, J. DiGiovanni, and J.M. Phang, *Mechanism-based cancer prevention approaches: targets, examples, and the use of transgenic mice*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(3): p. 215-25.
88. Sonntag, W.E., C.D. Lynch, W.T. Cefalu, R.L. Ingram, S.A. Bennett, P.L. Thornton, and A.S. Khan, *Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1999. **54**(12): p. B521-38.
89. Fontana, L., E.P. Weiss, D.T. Villareal, S. Klein, and J.O. Holloszy, *Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans*. *Aging Cell*, 2008. **7**(5): p. 681-7.
90. Lee, C. and V.D. Longo, *Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients*. *Oncogene*, 2011. **30**(30): p. 3305-16.
91. Lee, C., L. Raffaghello, S. Brandhorst, F.M. Safdie, G. Bianchi, A. Martin-Montalvo, V. Pistoia, M. Wei, S. Hwang, A. Merlino, L. Emionite, R. de Cabo, and V.D. Longo, *Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy*. *Sci Transl Med*, 2012. **4**(124): p. 124ra27.
92. Longo, V.D., L.M. Ellerby, D.E. Bredesen, J.S. Valentine, and E.B. Gralla, *Human Bcl-2 reverses survival defects in yeast lacking superoxide dismutase and delays death of wild-type yeast*. *J Cell Biol*, 1997. **137**(7): p. 1581-8.
93. Mitchell, J.R., M. Verweij, K. Brand, M. van de Ven, N. Goemaere, S. van den Engel, T. Chu, F. Forrer, C. Muller, M. de Jong, I.W. van, I.J. JN, J.H. Hoeijmakers, and R.W. de Bruin, *Short-term dietary restriction and fasting precondition against ischemia reperfusion injury in mice*. *Aging Cell*, 2010. **9**(1): p. 40-53.
94. Wei, M., P. Fabrizio, J. Hu, H. Ge, C. Cheng, L. Li, and V.D. Longo, *Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9*. *PLoS Genet*, 2008. **4**(1): p. e13.
95. Michalsen, A. and C. Li, *Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence*. *Forsch Komplementmed*, 2013. **20**(6): p. 444-53.
96. Michalsen, A., C. Li, K. Kaiser, R. Lütke, L. Meier, R. Stange, and C. Kessler, *In-Patient Treatment of Fibromyalgia: A Controlled Nonrandomized Comparison of Conventional Medicine versus Integrative Medicine including Fasting Therapy*. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2013. **2013**: p. 908610.

97. Willett, W., J. Rockstrom, B. Loken, M. Springmann, T. Lang, S. Vermeulen, T. Garnett, D. Tilman, F. DeClerck, A. Wood, M. Jonell, M. Clark, L.J. Gordon, J. Fanzo, C. Hawkes, R. Zurayk, J.A. Rivera, W. De Vries, L. Majele Sibanda, A. Afshin, A. Chaudhary, M. Herrero, R. Agustina, F. Branca, A. Lartey, S. Fan, B. Crona, E. Fox, V. Bignet, M. Troell, T. Lindahl, S. Singh, S.E. Cornell, K. Srinath Reddy, S. Narain, S. Nishtar, and C.J.L. Murray, *Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems*. Lancet, 2019. **393**(10170): p. 447-492.
98. Cella, D. and C.J. Nowinski, *Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(12 Suppl 2): p. S10-7.
99. Cella, D., J.-s. Lai, C.-H. Chang, A. Peterman, and M. Slavin, *Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population*. Cancer, 2002. **94**(2): p. 528-538.
100. Cella, D.F., D.S. Tulsky, G. Gray, B. Sarafian, E. Linn, A. Bonomi, M. Silberman, S.B. Yellen, P. Winicour, J. Brannon, and et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure*. J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
101. Schunemann, H.J., E.A. Akl, and G.H. Guyatt, *Interpreting the results of patient reported outcome measures in clinical trials: the clinician's perspective*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 62.
102. Winkels, R.M., S. Beijer, R. van Lieshout, D. van Barneveld, J. Hofstede, J. Kuiper, A. Vreugdenhil, L.J.C. van Warmerdam, G. Schep, R. Blaisse, T. van Voorthuizen, H. van Halteren, and E. Kampman, *Changes in body weight during various types of chemotherapy in breast cancer patients*. e-SPEN Journal. **9**(1): p. e39-e44.
103. Dirks, A.J. and C. Leeuwenburgh, *Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns*. Mech Ageing Dev, 2006. **127**(1): p. 1-7.
104. Emmons, K.M. and G.A. Colditz, *Realizing the Potential of Cancer Prevention - The Role of Implementation Science*. N Engl J Med, 2017. **376**(10): p. 986-990.
105. Kerr, J., C. Anderson, and S.M. Lippman, *Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence*. Lancet Oncol, 2017. **18**(8): p. e457-e471.
106. Colman, R.J., T.M. Beasley, J.W. Kemnitz, S.C. Johnson, R. Weindruch, and R.M. Anderson, *Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 3557.
107. Mattison, J.A., G.S. Roth, T.M. Beasley, E.M. Tilmont, A.M. Handy, R.L. Herbert, D.L. Longo, D.B. Allison, J.E. Young, M. Bryant, D. Barnard, W.F. Ward, W. Qi, D.K. Ingram, and R. de Cabo, *Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study*. Nature, 2012. **489**(7415): p. 318-21.
108. Willcox, B.J., D.C. Willcox, H. Todoriki, A. Fujiyoshi, K. Yano, Q. He, J.D. Curb, and M. Suzuki, *Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1114**: p. 434-55.
109. Wei, M., S. Brandhorst, M. Shelehchi, H. Mirzaei, C.W. Cheng, J. Budniak, S. Groshen, W.J. Mack, E. Guen, S. Di Biase, P. Cohen, T.E. Morgan, T. Dorff, K. Hong, A. Michalsen, A. Laviano, and V.D. Longo, *Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease*. Sci Transl Med, 2017. **9**(377).
110. Anisimov, V.N. and A. Bartke, *The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. **87**(3): p. 201-23.
111. de Groot, S., M.P. Vreeswijk, M.J. Welters, G. Gravesteyn, J.J. Boei, A. Jochems, D. Houtsma, H. Putter, J.J. van der Hoeven, J.W. Nortier, H. Pijl, and J.R. Kroep, *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**: p. 652.
112. Dorff, T.B., S. Groshen, A. Garcia, M. Shah, D. Tsao-Wei, H. Pham, C.W. Cheng, S. Brandhorst, P. Cohen, M. Wei, V. Longo, and D.I. Quinn, *Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy.* BMC Cancer, 2016. **16**(1): p. 360.
  113. O'Flanagan, C.H., L.A. Smith, S.B. McDonell, and S.D. Hursting, *When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy.* BMC Med, 2017. **15**(1): p. 106.
  114. Pietrocola, F., J. Pol, E. Vacchelli, S. Rao, D.P. Enot, E.E. Baracco, S. Levesque, F. Castoldi, N. Jacquelot, T. Yamazaki, L. Senovilla, G. Marino, F. Aranda, S. Durand, V. Sica, A. Chery, S. Lachkar, V. Sigl, N. Bloy, A. Buque, S. Falzoni, B. Ryffel, L. Apetoh, F. Di Virgilio, F. Madeo, M.C. Maiuri, L. Zitvogel, B. Levine, J.M. Penninger, and G. Kroemer, *Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance.* Cancer Cell, 2016. **30**(1): p. 147-160.
  115. Nencioni, A., I. Caffa, S. Cortellino, and V.D. Longo, *Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application.* Nat Rev Cancer, 2018. **18**(11): p. 707-719.
  116. Aapro, M., J. Arends, F. Bozzetti, K. Fearon, S.M. Grunberg, J. Herrstedt, J. Hopkinson, N. Jacquelin-Ravel, A. Jatoi, S. Kaasa, and F. Strasser, *Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force.* Ann Oncol, 2014. **25**(8): p. 1492-9.
  117. Prado, C.M., S. Antoun, M.B. Sawyer, and V.E. Baracos, *Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011. **14**(3): p. 250-4.
  118. Hebuterne, X., E. Lemarie, M. Michallet, C.B. de Montreuil, S.M. Schneider, and F. Goldwasser, *Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014. **38**(2): p. 196-204.
  119. Carneiro, I.P., V.C. Mazurak, and C.M. Prado, *Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer.* Curr Oncol Rep, 2016. **18**(10): p. 62.
  120. Caccialanza, R., P. Pedrazzoli, E. Cereda, C. Gavazzi, C. Pinto, A. Paccagnella, G.D. Beretta, M. Nardi, A. Laviano, and V. Zagonel, *Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE).* J Cancer, 2016. **7**(2): p. 131-5.
  121. Arends, J., P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, K. Fearon, E. Hutterer, E. Isenring, S. Kaasa, Z. Krznaric, B. Laird, M. Larsson, A. Laviano, S. Muhlebach, M. Muscaritoli, L. Oldervoll, P. Ravasco, T. Solheim, F. Strasser, M. de van der Schueren, and J.C. Preiser, *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.* Clin Nutr, 2017. **36**(1): p. 11-48.
  122. Cangemi, A., D. Fanale, G. Rinaldi, V. Bazan, A. Galvano, A. Perez, N. Barraco, D. Massihnia, M. Castiglia, S. Vieni, G. Bronte, M. Mirisola, and A. Russo, *Dietary restriction: could it be considered as speed bump on tumor progression road?* Tumour Biol, 2016. **37**(6): p. 7109-18.
  123. Shi, Y., E. Felley-Bosco, T.M. Marti, K. Orłowski, M. Pruschy, and R.A. Stahel, *Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin.* BMC Cancer, 2012. **12**: p. 571.
  124. Xia, S., R. Lin, L. Jin, L. Zhao, H.B. Kang, Y. Pan, S. Liu, G. Qian, Z. Qian, E. Konstantakou, B. Zhang, J.T. Dong, Y.R. Chung, O. Abdel-Wahab, T. Merghoub, L. Zhou, R.R. Kudchadkar, D.H. Lawson, H.J. Khoury, F.R. Khuri, L.H. Boise, S. Lonial, B.H. Lee, B.P. Pollack, J.L. Arbiser, J. Fan, Q.Y. Lei, and J. Chen, *Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth.* Cell Metab, 2017. **25**(2): p. 358-373.

125. Laconi, E., L. Tessitore, G. Milia, A. Yusuf, D.S. Sarma, P. Todde, and P. Pani, *The enhancing effect of fasting/refeeding on the growth of nodules selectable by the resistant hepatocyte model in rat liver*. *Carcinogenesis*, 1995. **16**(8): p. 1865-9.
126. Premoselli, F., E. Sesca, V. Binasco, G. Caderni, and L. Tessitore, *Fasting/re-feeding before initiation enhances the growth of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon and rectum*. *Int J Cancer*, 1998. **77**(2): p. 286-94.

## **8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9 Publikationsliste

Bauersfeld, S.P., et al., *The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study.*

BMC Cancer, 2018.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephan Peter Bauersfeld-Vers versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Die Wirkung von kurzzeitigem Fasten auf die Lebensqualität und Verträglichkeit von  
Chemotherapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren. Eine randomisierte cross-over  
Studie."

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Stephan Peter Bauersfeld-Vers hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study

BMC Cancer, 2018

Beitrag im Einzelnen:

Mitplanung der Studie, Erhebung und Eingabe der Daten, statistische Auswertung, Text verfassen,

Anpassung die dem Journal entsprechenden Guidelines

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden

Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **11 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit auf verschiedene Art und Weise unterstützt haben. Ganz besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. Andreas Michalsen für die großzügige und freundschaftliche Förderung, die produktive Zusammenarbeit und die zahlreichen, anregenden Diskussionen.

Weiterhin möchte ich allen Mitautoren und Wegbegleitern danken. Mein herzlicher Dank gilt dabei Herrn Dr. Michael Kessler, Herrn Dr. Manfred Wischnewsky und Frau Dr. Annette Jaensch für die harmonische und freundschaftliche Zusammenarbeit, sachkundige Hinweise und vielfältige Hilfestellungen.

Von ganzem Herzen danke ich auch meiner Frau Julia sowie meinen und ihren Eltern für die fortwährende liebevolle und geduldige Unterstützung sowie die stete Erinnerung an das Wesentliche.