



NEUE TRENDS IN DER KLINISCHEN ERNÄHRUNG - VOM HYPE ZUR THERAPIE
ONLINE GESKES-ZERTIFIKATSKURS ST. GALLEN

ESSEN UND NICHT-ESSEN BEIM LEBEN MIT KREBS ODER DANACH

PD Dr. med. Florian Strasser

FMH Medizinische Onkologie, FMH Innere Medizin
idS Palliativmedizin, FAW delegierte Psychotherapie
Oncoreha.ch Co-Präsident
SGMO Delegierter Onkologische Rehabilitation
Cancer Survivorship & Fatigue Clinic
c/o Onkologie Schaffhausen
cancerfatigueclinic@bluewin.ch flo.strasser@bluewin.ch

Donnerstag, 29. April 2021 16:30-17:00 30'

Onkologische Behandlungspfade

Akut Onkologie, Survivorship, Palliative & EOL

Einfluss Krebs auf Ernährung

Präkachexie, Kachexie, refraktäre Tumorkachexie

Einfluss Ernährung auf Krebs

Primär- und Sekundärprävention

Ernährung bei Krebs

Guidelines ESPEN, ESMO

Neue Trends

- Anti-entzündliche Diät, bio, Probiotika
- Nicht-tierische Proteine (und Mikrobiom)
- Fasten
 - . Fasting-mimicking Diets
 - . Caloric Restriction mimetics

Florian Strasser, 29. April 2021



«Auswirkungen der Krebs-Behandlungen»

- **Post-operativ**
 - Wunden, Stomatas
 - Muskelverlust durch liegen im Spital: pro Woche Bettruhe 1.4 kg
 - u.v.a.

**Fractional Muscle Protein
Synthesis Rate**
1-2% per day

! Alle unsere Muskeln sind
nach 2 Monaten erneuert !



Figure 1—One week of bed rest leads to a substantial decline in muscle mass. A: Whole-body lean mass declined by **1.4 ± 0.2 kg** following bed rest. B: CSA of m. quadriceps femoris declined by 3.2 ± 0.9%. Data represent mean ± SEM. *Significantly different from pre-bed rest value ($P < 0.05$).

Dirks ML et al. Diabetes 2016;65:2862-75

29. April 2021



Ernährung postoperativ - gastrointestinal

Kolostoma

- . Patientenedukation: normal ist 4-5x / Tag, weich- eher dünn
- Essen mit genügend Kalorien und Eiweiss zentral (nicht Stuhl...)

Diarrhoe

- . Chologene Diarrhoe: Quantalan
- . Fettstühle: genug Creon* bis Stuhl absinkt (→ nicht Diät anpassen)
- . «normale» Diarrhoe: Tinctura opii (aber cave Subileus & Obstipation)

Obstipation

- . Osmotische und Reizlaxantien, fix dosiert; ev. Prokinetika
- Viel Patientenedukation: gastro-kolischer Reflex, was ist normal

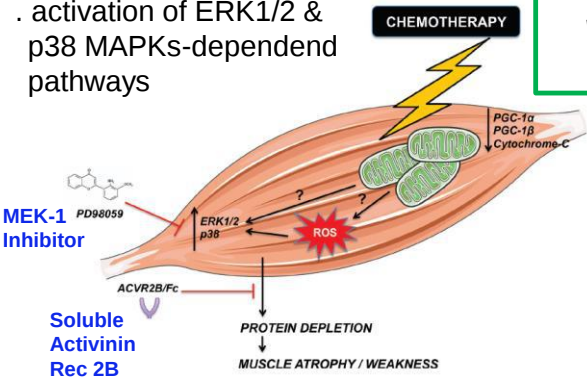
* Ev Kapseln öffnen, v.a. bei St.n. Gastrektomie

Florian Strasser, 29. April 2021

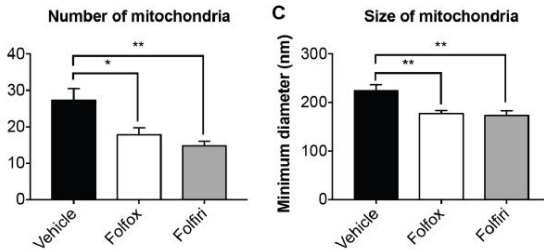
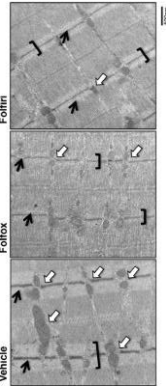


Chemotherapie: verringer Anzahl und Grösse der Energie-Kraftwerke (Mitochondrien) im Muskel und signalisiert dem Muskel sich abzubauen. *Neue Medikamente in Entwicklung*

- Folfox/Folfiri causes
- . mitochondrial depletion
 - . activation of ERK1/2 & p38 MAPKs-dependend pathways



Aber: Chemotherapie bekämpft die Krebserkrankung, die zum Abbau des Muskels führt. Verbesserung des Muskelabbaus durch Chemo!



Barreto R Oncotarget 2016;43442-60



Chemotherapie induzierte Neuropathie (CINP)

- **Sensibel**

- Gefühlsstörung, kribbeln, stechen
- Schmerzen, Brennen



- **Motorisch**

- Schwäche Muskeln
- Muskelabbau
- Krämpfe, Deformität



- **Autonom**

- **Verstopfung, Blasenprobleme**
- **Orthostase, frühe Sättigung**



Park, Goldstein et al. 2013, Staff, Grisold et al. 2017

Kantonsspital
St.Gallen
Florian Strasser, 29. April 2021

Ernährung während Krebstherapien - Nebenwirkungen

Stomatitis

- . Mundhygiene wichtig (weiche Zahnbürste, Spülen mit Wasser)
- Nahrungsmittel säurearm, mild-»fad« (cave Gewürze)

Dysgeusie - Geschmacksveränderungen

- . Mundsoor suchen und behandeln! (Fluconazol einmalig & Kontrolle)
- . Ev. Zinc-Mangel suchen und behandeln
- . Patienten-Edukation: Essen mit Willenskraft bei Behinderung

Aufstossen

- . Ev. empirisch Säureblocker, Prokinetika, Stuhlgang
- Nahrungsmittel säurearm, viele kleine Mahlzeiten

Florian Strasser, 29. April 2021



Auswirkungen der Krebs-Erkrankung

● Körperliche Auswirkungen

- Auszehrung (sog. Tumorkachexie)
- Schmerzen
- Müdigkeit
- u.v.a.

● Emotionale Auswirkungen

- Angst, Depression
- Ungewissheit
- Bedrohung der Existenz
- u.v.a.

● Soziale Auswirkungen

- Belastung Familie
- Arbeitsfähigkeit
- u.v.a.

Florian Strasser, 29. April 2021

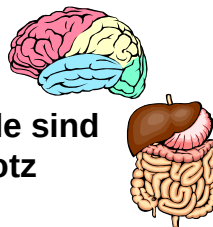
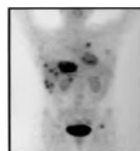


Auszehrung - Tumorkachexie

Tumorgewebe ist metabolisch aktiv und verursacht **Entzündung** und **Muskelabbau**

Hungersignale werden in Stress-Situationen herunter-reguliert

Die verschiedenen **Sättigungs**-Signale sind aktiv aber ohne Magenfüllung und trotz Energiedefizit



Patient erlebt:

Appetitlosigkeit
Frühe Sättigung
Dysgeusie/
Geschmack
Verstopfung /
Durchfall
Müdigkeit /
Schwäche
Angst
Ungewissheit

Blum D et al. Supp Care Cancer, 2009
Strasser F Oxford Textbook

Florian Strasser, 29. April 2021



News bezüglich Tumorkachexie

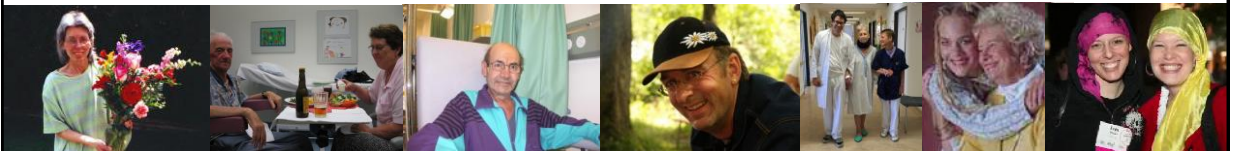
Nichts Neues für Assessment (wann kommt *Muskelmasse* in *Routine-CT*?) oder Behandlung (warten auf Studien und Zulassung Medikamente in der *Schweiz*)

ESMO Clinical Practice Guideline Cachexia ist (endlich!) in press (ESMO open)

Florian Strasser, 29. April 2021



„Krebs Krankheitsphasen“



● Behandlungsziel = Heilung

- Oft intensive, langdauernde Therapien, auch sequentiell, multimodal
- *Viele Nebenwirkungen bleiben über Monate, Jahre: «Survivor»*
typisch: *Fatigue, CINP, Lymphödem, Angst vor Rückfall, Dysgeusie, ...*



● Behandlungsziel = mit Krebs leben – nicht-kurativ

- Krebs in Schach halten: Medikamente, guter Lebensstil, achtsam
- moderne Onkologie: oft über viele Monate-viele Jahre leben mit Krebs
typisch: *Fatigue, Anorexie, Kachexie, Schmerzen, Angst-Hoffnung/Tod*



Florian Strasser, 29. April 2021



**krebsliga**

Ausgewogene Ernährung

So senken Sie das Krebsrisiko

Ernährung: Prävention von Krebs
Leben nach kurativer Therapie – Survivor

Auch Beeinflussung Tumor beim Leben mit Krebs



Siehe auch Gesundheit heute
2019: Ernährung bei Krebs
Florian Strasser & Marianne Botta

Einfluss der Ernährung auf das Krebsrisiko

Broschüre Krebsliga Schweiz:
Ausgewogene Ernährung; 2015

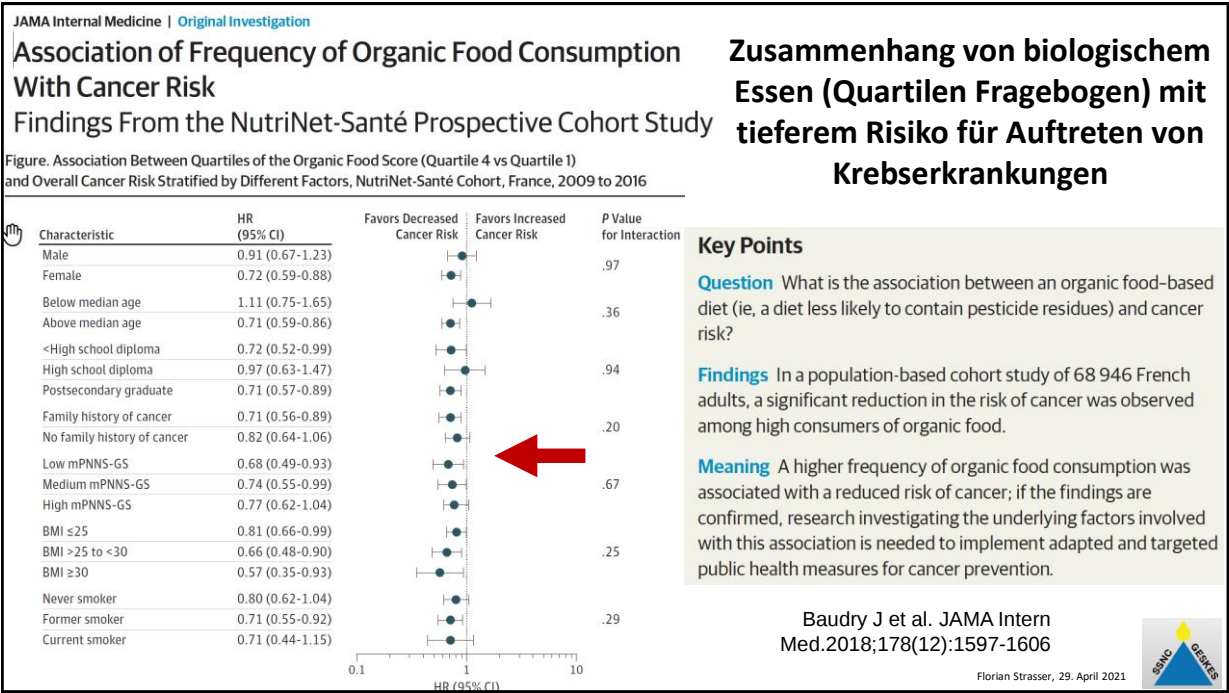
	Mund, Rachen, Kehlkopf	Speiseröhre	Atemwege, Verdauungstrakt	Magen	Bauchspeicheldrüse	Leber	Darm	Nieren	Brust vor Wechseljahren	Brust nach Wechseljahren	Eierstöcke	Gebärmutter-schleimhaut	Prostata
Gemüse und Früchte			••										
Nahrungsfasern							•••						
Rotes Fleisch							••						
Verarbeitetes Fleisch							•••						
Alkohol	•••	•••		••		•••	•••		••	•••			
Aflatoxine						•••							
Kaffee						••						••	
Körperfettanteil	••	•••		••	•••	•••	•••	•••	••	•••	••	•••	••

Florian Strasser, 29. April 2021



Food items ¹	Inflammatory effect score ²	Food items ¹	Inflammatory effect score ²	ISD (Inflammatory Score of the Diet: modified DII)
Energy (kcal)	0.180	Minerals		
Macronutrients		Fe (mg)	0.032	Caffeine
Carbohydrate (g)	0.097	Mg (mg)	-0.484	
Protein (g)	0.021	Flavonoids		Eugenol (Clove, Laurel, Basil)
Fibre (g)	-0.663	Flavan-3-ol (mg)	-0.415	Ginger
Fats (components)		Flavones (mg)	-0.616	Fat (total), <i>n</i> -3 fatty acids,
Saturated fat (g)	0.373	Flavonols (mg)	-0.467	<i>n</i> -6 fatty acids, <i>trans</i> fat
MUFA (g)	-0.009	Flavanones (mg)	-0.250	Garlic
PUFA (g)	-0.337	Anthocyanidins (mg)	-0.131	Niacin (peanut, date, apricot, fabaceous)
Cholesterol (mg)	0.110	Isoflavonoids (mg)	-0.593	Pepper, Rosemary, Thyme, Oregano
Other dietary components		Foods		Saffron
Ethanol (g)	-0.278	Onion (g)	-0.301	Selenium
Vitamins				Turmeric
Vitamin A (RE) ³	-0.401	EPIC Studie 476'160 Probanden: Zusammenhang von ISD und 913 Gastric Cancer Cases		Green/black tea
β-carotene (μg)	-0.584			Zn
Thiamin (mg)	-0.098	HR (95% CI) for each increase in 1 SD of ISD: 1.25 (1.12, 1.39) Highest vs lowest quartiles of ISD: 1.94 (1.14, 3.30) vs 1.07 (0.70, 1.70)		Antiinflammatorisch Essen
Riboflavin (mg)	-0.068			
Vitamin B6 (mg)	-0.365			
Folic acid (μg)	-0.190			
Vitamin B12 (μg)	0.106			
Vitamin C (mg)	-0.424			
Vitamin D (μg)	-0.446			
Vitamin E (mg)	-0.419			

Agudo A et al. Am J Clin Nutr 2018;107:607–616



Einfluss Diät (omnivor, vegetarisch, vegan) auf Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung

World Cancer Report 2014: relation between dietary patterns or metabolism & cancer

- Chapter 2.6 (cancer etiology): Diet, obesity, physical activity

**Risk ↗: Overweight, red & processed meat (if young adult)¹,
sugar-sweetened beverages**

Risk ↓: Regular physical activity (PA)

Risk =: consumption fruits, vegetables, whole-grain food

- Chapter 4.2 (cancer prevention): changing behaviours

Reduce 500-1000kcal/day

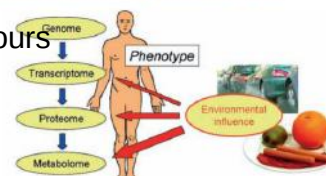
increase moderate intensity PA to ≥ 250 min/week

Enact changes by self-monitoring, problem-solving,
and goal setting

→ Alkohol: <50g reiner Alkohol / Woche (5 Servings)



Fig. 3.8.2. The metabolome is the most downstream biochemical expression of the phenotype and is influenced by both genetic and environmental factors.



Zunehmende Datenlage: vegetarische oder vegane Diät korreliert mit kleinerem Krebsrisiko

<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>

McGuire S., WHO. Adv Nutr 2016;7:418-9

1: Linos E et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:2146-51

**→ Was soll ich essen damit der
Krebs nicht kommt oder nicht
wieder kommt?**

Mediterran (ärmlich, ländlich)

ev. Biologisch ¹

ev. Vegetarisch ²

Mikrobiom: Erde («Dreck»)

Fasten ok, wenig Kohlenhydrate

Genug Eiweiss, eher nicht-tierisch

Ungesättigte Fettsäuren, Omega-3³

Keine Nährstoff-Defizite

<50 g Alkohol/Woche, Rotwein «gut»

1: Baudry J et al. JAMA Intern Med. 2018;178(12):1597-1606

2: McGuire S., WHO. Adv Nutr 2016;7:418-9

3: Park S-Y et al. Nutrients 2018, 10, 1844

Florian Strasser, 29. April 2021



Ernährungsprobleme bei Krebs

Leben mit (unheilbarem) Krebs

Ein Ratgeber der Krebsliga für Betroffene und Angehörige

Kliniksspital St. Gallen

Wahl Energiesubstrate: besser Fett als Kohlenhydrate

ESPEN-Guidelines:
Arends J, ..., Strasser F, ... et al.
Clinical Nutrition 2017;36:11-48

Zucker ist nicht das Nahrungsmittel erster Wahl! ¹

Insulinresistenz:
Aufnahme / Oxidation von Glucose in Muskelzellen ist gestört, aber Verwertung von Fett ist normal / erhöht¹

Glucose-basierte Diät:
ev. mehr Infektionen
Natrium & Wasser Retention (Insulin)

Fett: doppelt soviel Energie pro Gewicht als Zucker

Fett-emulsionen für essentielle Fettsäuren (FS)
Ω-3-FS vermindern PGE2 Produktion (kompetitiver Antagonismus mit Ω-6-FS) & unterdrücken entzündliche Gene ²

Hohe Energiedichte sinnvoll bei früher Sättigung, Anorexie, Darmfunktionsstörung

1: Korber J et al. Eur J Clin Nutr 1999;53:740-5; Arcidiacono B et al. Exp Diabetes Res. 2012;2012:789174

2: Palanisamy K et al. Br J Pharmacol 2015;172:4726-40

Florian Strasser, 29. April 2021

F. Strasser

9

Energie- und Eiweissbedarf des Krebspatienten

ESPEN-Guidelines:
Arends J, ..., Strasser F, ... et al.
Clinical Nutrition 2017;36:11-48

25-30 kcal/kg/Tag
(mehr wenn Malnutrition)

1- 1.5 g Eiweiss/kg/Tag
(v.a. wenn Inaktivität, Entzündung und Alter)¹

Erhöhte Eiweiss-zufuhr fördert Muskeleiweiss-
aufbau (Anabolismus) bei Krebspatienten²

1: Haran PH et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012;3:157-62

2: MacDonald AJ et al. Clin Cancer Res 2015;21:1734-40 // Winter A et al. Clin Nutr 2012;31:765-73
Florian Strasser, 29. April 2021



→ Was soll ich essen
wenn ich mit der
Krebserkrankung lebe?

Viel, viel Eiweiss
Keine Nährstoff-Defizite
(Vitamin D, B12, Folsäure, u.a.)
Viele kleine Mahlzeiten (#7)
Kognitive Kontrolle Essen

Essen das der Krebs nicht wächst
aber

kein Fasten: nicht mehr aufholbar
25-30kcal & 1.5-2.0g EW/kgKG wsh
wichtiger als vegan-bio-antiinflamm.

Florian Strasser, 29. April 2021



Eiweiss, Eiweiss, Eiweiss

Bei Tumorkachexie

Bei krebstherapie-assoziiertem Fatigue Syndrom bei Patient*Innen
nach abgeschlossener Krebsbehandlung ohne Tumor

→ Stimmt diese Empfehlung (noch?)

Florian Strasser, 29. April 2021



Fasten bei Krebspatienten

In der Situation nach kurativ behandelter Krebserkrankung:

Fasten (1 Tag/ Woche, 13 Stunden, einige Tage): empfohlen, wsh
anti-entzündlicher Effekt

Während laufenden Krebstherapien:

Fasten 1 Tag vor und an Chemotherapie-Tag: ev weniger
Nebenwirkung der Krebstherapie, ev. Bessere Wirkung
ABER: Warten auf klinische Studien !!!

Beim Leben mit Krebs (aktive Krebserkrankung):

Fasten NICHT empfohlen, Körper kann nicht mehr aufholen!!!

Florian Strasser, 29. April 2021



Ernährungsinterventionen mit Reduktion Nahrungsaufnahme

Table 1 The type and definition of nutritional intervention regimens

Intervening regimen	Definition
Intermittent energy restriction	Restricting energy intake to 60%–75% below energy requirements for short periods, followed by periods with normal energy intake [e.g., the 5:2 diet (consisting of 5 days of libitum feeding and 2 days of a very-low-calorie diet per week)]
Short-term intermittent fasting	Temporarily fasting (water only), typically for a period between 24 and 48 h
Fasting-mimicking diet (FMD)	A plant based, calorie-restricted, low sugar, low protein, and high-fat dietary composition administered cyclically and alternated with refeeding periods sufficient to prevent or minimize lean body mass loss
Calorie restriction (CR)	A dietary strategy usually based on decreasing the calorie intake (about 20%–40% of the <i>ad libitum</i> diet) without challenging the intake of essential nutrients
Ketogenic diet	An ultra-low carbohydrate diet that does not directly restrict calories or require periods of fasting. Successful generation of ketone bodies can suppress appetite and reduce plasma glucose concentrations in cancer-free individuals
Long-term intermittent fasting	With durations between 5 and 21 days can be successfully repeated in the course of a year

Zhao et al. Cancer Biol Med 2021

Florian Strasser, 29. April 2021



FMD (Fasting Mimicking Diet)

FMR = Diät eingeschränkt bezüglich Kalorien, Kohlenhydraten und Eiweiss

In Mäusen mit Tumorerkrankungen (tumor-bearing mice), verlangsamt zyklisches Fasten (2 Zyklen) oder FMD das Tumorwachstum synergistisch mit zytotoxischer krebserkrankter Therapie ^{1,2}

Fasten/FMD schützt gesundes Gewebe von Chemotherapie (ChT)-Nebenwirkungen
stimuliert ChT-induzierte CD8+ Infiltration in Tumorzellen
verbessert kognitive Funktion (multi-system Regeneration)

Effekte werden vermittelt durch Reduktion des Blutzuckers, von Insulin und IGF-1 ^{3,4}

1. Di Biase, S. et al. FMD reduces HO-1 to promote T cell mediated tumor cytotoxicity. Cancer Cell 30, 136–146 (2016)
2. Caffa, I. et al. FMD and hormone therapy induce breast cancer regression. Nature 583, 620–624 (2020)
3. Brandhorst, S. et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. Cell Metab. 22, 86–99 (2015)
4. Raffaghello, L. et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 8215–8220 (2008)

Florian Strasser, 29. April 2021



Table 1. Some non-toxic compounds inducing autophagy through protein deacetylation and referred to as CRMs.		
CRM	Target(s)	Reference(s)
1,2,3-benzene tricarboxylate	CTP	Cappelloni et al. [186]; Gany et al. [187]
3,4'-dimethoxychalcone	GATA-1/2, TFEF, TFE3	Carmona-Gutierrez et al. [189]; Chen et al. [188]
A-485	EP300	Ladko et al. [179]
Anacardic acid	EP300	Rajendran et al. [190]; Wu et al. [191]; Pietraccolla et al. [192]
Aspirin	AMPK, EP300, COX-1, COX-2, mTOR, NF- κ B	Pietraccolla, Casoldi, et al. [199-161]
Cis-6	EP300	Marino et al. [179]; Liu et al. [180]
Caffeic acid; Caffeic acid ethanoic acid; Caffeic acid phenethyl ester	AMPK, Siruins (notably SIRT1 and SIRT3)	Pietraccolla et al. [162]; Lee et al. [163]; Treviño-Saldana & Garcia-Rivas [164]; Mantua et al. [165]
Catechin	Unknown	Chung et al. [193]; Pietraccolla et al. [162]
CPI-613 (dispute analog)	PDH	Stuart et al. [184]; Zachar et al. [183]; Lee et al. [185]
Cyclopentylidene-[4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl]hydrazine (CPT15-2)	HATs	Mai et al. [184]; Chimenti et al. [195]
Curcumin	AMPK, mTOR, EP300	Kubota et al. [196]; Shikibae et al. [197]; Ryu et al. [198]; Suckow & Suckow [199]; Liao et al. [200]; Seo et al. [201]; Sharma et al. [202]; Rao et al. [203]; Huang et al. [204]; Binonke et al. [205]; Balasubramanyam et al. [206]; Neckers et al. [207]; Motomoto et al. [208]; Sonagawa et al. [209]; Kang et al. [210]; Chung et al. [193]; Pietraccolla et al. [192]
Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)	AMPK, mTOR, HATs, KDCAs	Chen et al. [211]; Jiang et al. [212]; Niu et al. [213]
Epicatechin	Unknown	Chung et al. [193]; Pietraccolla et al. [162]
Gallic acid	AMPK and HATs	Jiao et al. [166]; Lu et al. [167]; Kim et al. [168]; Quidan et al. [169]; Pietraccolla et al. [162]
Garcinol	EP300	Chen et al. [157]; Li et al. [214]; An et al. [215]; Pietraccolla et al. [192]
Hydroxycitric acid	ACLY	Phan et al. [147]; Hama et al. [148]; Asghar et al. [149]; Chakraborty et al. [150]; Marino et al. [179]
MB-3	HATs	Mai et al. [194]
Myricetin	SIRT1	Pietraccolla et al. [162]
Nicotinamide and derivatives (NAD+); nicotinamide mononucleotide; nicotinamide riboside	Sirtuins	Lu et al. [170]; Belenky et al. [171]
Perhexiline maleate	CPT1, mTOR	Phan et al. [147]; Abouguia et al. [181]
Picotannol	SIRT1	Yun et al. [216]; Kinoshita et al. [217]; Kwon et al. [218]; Minkawa et al. [219]; Pietraccolla et al. [162]
Quercetin	SIRT1	Angeles et al. [220]; Pruthi-Kumar et al. [221]; Deng et al. [222]; Chung et al. [193]; Pietraccolla et al. [162]
Radical	ACLY, HSP90	Zhao et al. [151]; He et al. [152]; Sonoda et al. [153]; Conte et al. [154]; Griffin et al. [155]
Resveratrol (SIRT3) + nicotinamide resv-1	SIRT1, AMPK, NF- κ B	Timmerman et al. [223]; Liao et al. [224]; Minor et al. [174]; Pearson et al. [225]; Liu et al. [226]; Fiori et al. [227]; Hubbard et al. [228]; Park et al. [229]; Chung et al. [193]; Pietraccolla et al. [162]; Milne et al. [173]
SB-204990	ACLY	Hatzivassiliou et al. [172]; Pearce et al. [173]
Spermidine	EP300, mTOR, AMPK	Eisenberg et al. [230]; Bauer et al. [231]; Soda et al. [232]; Matsumoto et al. [233]; Paul & Kang [234]; LaRocca et al. [193]; Pietraccolla et al. [192]
SRT1720	SIRT1	Minor et al. [174]; Milne et al. [173]; Mitchell et al. [174]

CRM: Caloric Restriction Mimetic

Aspirin
Kaffee
Kurkuma
Resveratrol (Rotwein)
Spermidine
...

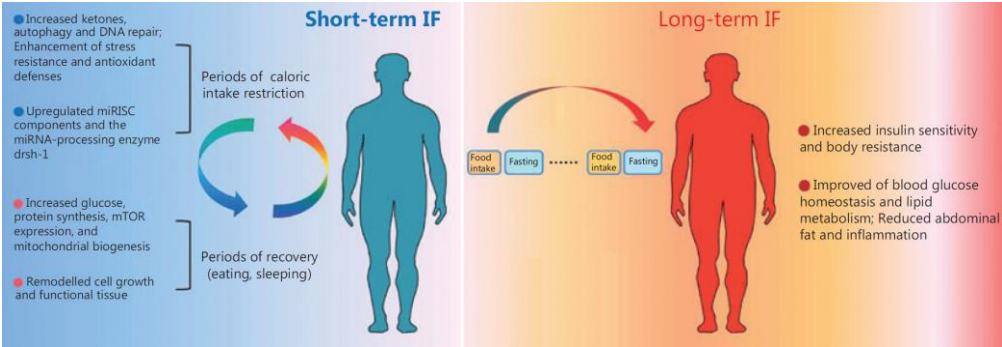
Einnahme solcher Substanzen wirkt ähnlich auf den Stoffwechsel wie Fasten

Eriau E et al. Cancers 2021, 13, 1260

Florian Strasser, 29. April 2021



Intermittierendes Fasten - Stoffwechselveränderungen



Zu Beginn: Ketogenese (Ketonkörper Produktion) Autophagie, DNA-Reparatur; Verbesserung anti-stress und antioxidants Antwort

Beim Wieder-Essen und Schlafen: Umwandlung Ketonkörper in Glukose, mehr mTOR Expression, mitochondriale Biogenese und Synthese intrazellulärer Proteine

Langzeit-Anpassung: Insulin-Sensitivität und Stress-Resistenz erhöht, Verbesserung Lipid-Stoffwechsel, Reduktion Entzündung

Zhao et al. Cancer Biol Med 2021

Florian Strasser, 29. April 2021



Protein Quantity and Source, Fasting-Mimicking Diets, and Longevity

Sebastian Brandhorst¹ and Valter D Longo^{1,2}

¹Longevity Institute, School of Gerontology, and Department of Biological Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; and ²FIRC Institute of Molecular Oncology, Italian Foundation for Cancer Research Institute of Molecular Oncology, Milan, Italy

Restriktion von Aminosäuren und Protein reduziert alters-assozierte Begleitkrankheiten. Chronische Restriktion ist aber schwer machbar (Lebensstil) und hat Nebenwirkungen (Wundheilung, Immunsystem, Sarkopenie, u.a.)

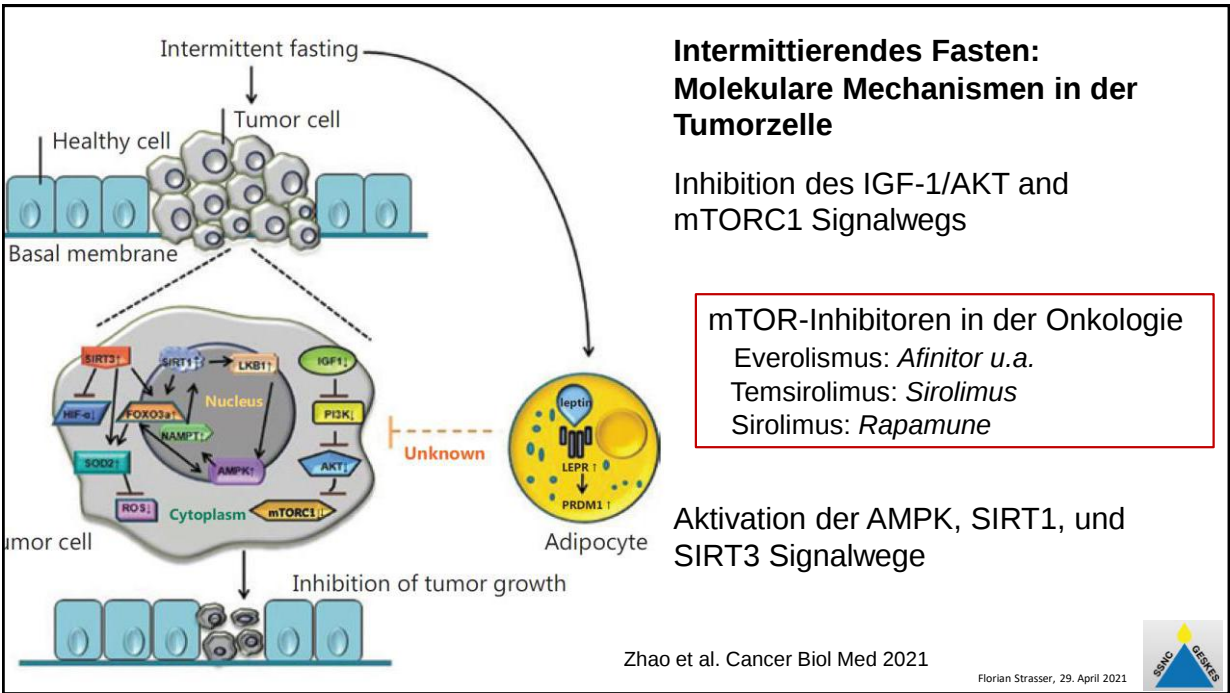
Der periodische Einsatz (5 Tages Periode / Monat) von fasten-nachahmender Diät (wenig Kalorien, wenig Eiweiss) ist potentiell wirksam

The Source Matters: Animal- Compared with Plant-Based Protein Intake and Health

Klare Daten zugunsten von nicht-tierischer Nahrung und Eiweiss-Quellen

Brandhorst & Longo. Adv Nutr 2019;10:S340–S350

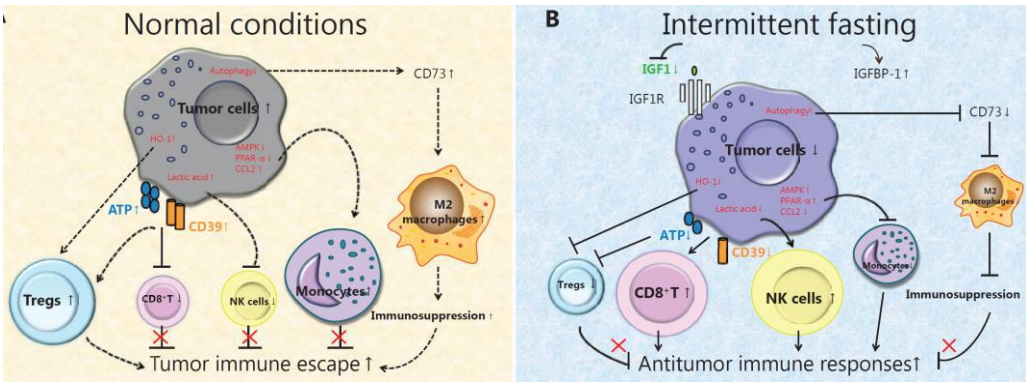
Florian Strasser, 29. April 2021



Florian Strasser, 29. April 2021



Effekt von Intermittierendem Fasten auf Immunantwort gegen Tumoren



Autophagie wird erhöht.
Tumor Mikroenvironment CD73 Expression und Adenosin reduziert: Immunzellen [TAMs] werden weniger gebremst.
Inhibition CD39 und extrazell. ATP: regulatorische T-Zellen gebremst und zytotoxische T-Zellen (CTLs) stimuliert.
Laktatsäure reduziert: Killerzellen aktiver.

Zhao et al. Cancer Biol Med 2021

Florian Strasser, 29. April 2021



Effekt von Energie-Restriktion auf präklinischen Effekt von systemischen Krebstherapien

Table 2. Reported regimens associating ER to immunotherapies in preclinical studies.

Type of Immunotherapy	Therapeutic Agent	Fasting	FMD	CR	CRM
Immune checkpoint modulators	Anti-PD-1	[236]	-	-	[236]
	Anti-PD-L1	-	-	-	[237]
	Anti-TNFRSF4	-	-	[238]	[238]
Interleukin	IL-2	-	-	[239]	-
ICD-inducing chemotherapies	Cyclophosphamide	[66,101]	[66]	-	-
	Doxorubicin	[66,101]	[66]	-	-
	Mitoxantrone	[113,236]	-	-	[113,236]
	Oxaliplatin	[109,113,236]	-	-	[113,236]
	Tyrosine kinase inhibitors	[240,241]	-	-	-
Oncolytic viruses	Temozolomide	[102]	-	-	-
	Measles virus	[242]	-	-	-
	Herpes simplex virus	[243]	-	-	-

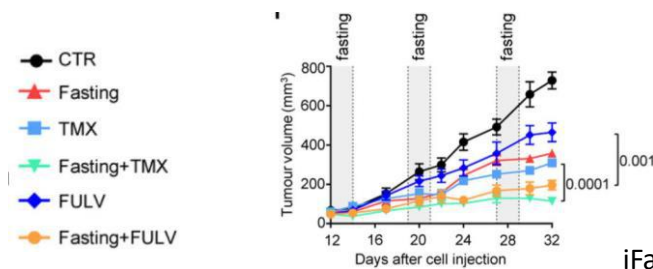
Cells indicate the references of the articles reporting the corresponding combinations together with the presence or absence of reported antitumor efficacy in green or red, respectively. CR, caloric restriction; ER, energy restriction; FMD, fasting-mimicking diet; ICD, immunogenic cell death; IL, interleukin. PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; TNFRSF4, tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4.

Eriau E et al. Cancers 2021, 13, 1260

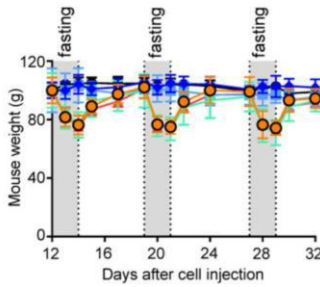
Florian Strasser, 29. April 2021



Tamoxifen (TMX) oder Fulvestrant (FULV) mit / ohne i-ntermittierendes Fasten (48h H₂O)



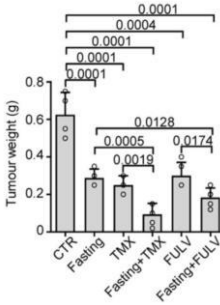
MCF7 xenografts in 6–8-week-old female BALB/c nude mice. Once tumours became palpable randomized: **ad libitum diet** (control; n = 5), **TMX** (n = 5), **FULV** (n = 5), **weekly 48-h water-only fasting** (n = 5), or **combined TMX + fasting** (n = 5) or **FULV + fasting** (n = 5)



iFasten: synergistischer Effekt mit TMX / FULV auf **Tumorkontrolle** (Volumen, Gewicht)

iFasten: **Gewicht**
Maus ist (fast) unverändert

Caffa I et al. Nature 2020; 583: 620–4



Florian Strasser, 29. April 2021



DIRECT Trial: FMD bei Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien ^{1/3}

Phase II trial “DIRECT”

- Patientinnen mit Stadium II–III HER2-negativem Brustkrebs
- Standard (Anthracyclin-Taxan) präoperative Chemotherapie (ChT) in Kombination mit zyklischer FMD (fasting-mimicking diet, pflanzen-basierter Standardkit) (1200 kcal Tag 1, 200 kcal Tage 2–41)

Mislungen aufzuzeigen dass:

- Reduktion chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen
- Verbesserung Anzahl Patientinnen mit pathologischer kompletter Response (pCR)

Gelungen aufzuzeigen dass:

- Keine Kortikosteroide mehr nötig als antiemetische Prophylaxe (CINV)
- Reduktion von ChT-induzierter DNA-Schädigung in Lymphozyten

de Groot, S. et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. Nat. Commun 2020;11:3083

Florian Strasser, 29. April 2021



DIRECT Trial: FMD bei Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien ^{2/3}

Phase II/III trial "DIRECT": was sind mögliche **Gründe** für die unbefriedigenden **Ergebnisse**?

- . **Dysbalance** von triple-negativen Brustkrebs-Patientinnen (21.5% vs 10.9%)
- . **Frühzeitiger Studienabbruch** (preplanned interims analyse: zu tiefe pCR Rate)

Die **per-protokoll Sub-analyse** zeigte auf, dass Patientinnen mit hoher Compliance zum FMD-Regimen eine signifikant höhere pCR Rate hatten als die Kontrollgruppe.

- . Ungenügende Patientinnen-**Adhärenz** zum **FMD** Regimen (bis 8 FMD-Zyklen geplant)
 - . 2 FMD Zyklen durchgeführt: 50% Patientinnen
 - . 4 FMD Zyklen durchgeführt: 34% Patientinnen

de Groot, S. et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. Nat. Commun 2020;11:3083

Florian Strasser, 29. April 2021



DIRECT Trial: FMD bei Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien ^{3/3}

Wie kann Adhärenz zu FMD verbessert werden?

Alternative FMD Regimes ¹: mit frischen Nahrungsmitteln und Getränken

- . Liste von «Erlaubtem»

mit kürzeren (und besser verträglichen) **Zyklen**

- . Tag 1 600 kcal
- . Tag 2-5 300 kcal

Wie kann Essverhalten (u.a. Reduktion kcal) im Kontrollarm besser kontrolliert werden?

Alternative Studiendesigns: cross-over trials

Placebo-Nahrungsmittel: Gleiches Aussehen wie FMD kits
(Kalorien und Makronährstoffe gemäss Empfehlungen ²)

1: 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;18, 476

2: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations-about>

Florian Strasser, 29. April 2021



Table 1 Ongoing clinical trials employing FMDs in cancer patients.

ClinicalTrials.gov registration number	Title of the registered study	Status	Study design	Primary endpoint	Clinical setting	n	Type and schedule of FMD regimen	Study sponsor
NCT04292041	Fasting Mimicking Diet in Prostate Cancer and Metabolic Syndrome, a Pilot Study	Active, not recruiting	Prospective, single-arm trial	Change in baseline weight, blood pressure, waist circumference, triglycerides, Total, LDL, and HDL Cholesterol at 6 months	Prostate cancer patients with metabolic syndrome receiving standard treatment options	40	ChemoLeve® for 3 cycles	Galway Clinic, Galway, Ireland
NCT03340935	Safety, Feasibility and Metabolic Effects of the Fasting Mimicking Diet (FMD) in Cancer Patients	Recruiting	Monocentric, single-arm, phase I/II trial	Safety of FMD, as defined as incidence of severe, FMD-related adverse events	Malignant neoplasms	95	5-day plant-based, low-calorie (600 Kcal on day 1, followed by 300 Kcal/day on days 2-5); low-protein, low-carbohydrate diet composed of fresh food concomitantly with standard antitumor therapies	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy
NCT03595540	Phase II Clinical Study of a Fasting-Mimicking Diet in Patients Undergoing Oncologic Treatment	Recruiting	Monocentric, single-arm, phase I/II trial	Feasibility and safety of FMD	Solid or hematologic tumors undergoing active treatment	60	Prolon by L-Nutra concomitantly with standard antitumor therapies	Indiana University, USA
NCT03700437	Randomized Controlled Pilot Study to Evaluate Fasting-mimicking Diet in Patients Receiving Chemo-immunotherapy for Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	Recruiting	Open Label, Randomized, phase II controlled trial	-Changes in CTCs -DNA damage in CTCs -PBMC profiles	Stage IV Lung Adenocarcinoma for which combined chemo-immunotherapy in the form of carboplatin/pemetrexed and pembrolizumab is being utilized.	40	ChemoLeve® for 3 days prior to and on the day of chemo-immunotherapy during the first 4 cycles.	Indiana University, USA
NCT03709147	Exploiting Metformin Plus/Minus Cyclic Fasting Mimicking Diet (FMD) to Improve the Efficacy of Platinum-pemetrexed Chemotherapy in Advanced LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma: the FAME Trial	Not yet recruiting	Single Institution, open-label, double arm, non-comparative, randomized, single-stage phase II trial with "pick-the-winner" design	Progression-free survival	Stage IV LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma	88	5-day plant-based, low-calorie (600 Kcal on day 1, followed by 300 Kcal/day on days 2-5); low-protein, low-carbohydrate diet composed of fresh food concomitantly with standard antitumor therapies, to be repeated every 3 weeks up to a maximum of 4 cycles	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy
NCT03454282	Impact of Dietary Intervention on Tumor Immunity: the Digest Trial	Recruiting	Monocentric, single-arm with three cohorts of patients	Absolute and relative changes in PBMCs	Invasive breast cancer candidate to upfront curative surgery (Cohort A) -resected stage III melanoma (Cohort B) -resected, stage II/III melanoma (Cohort C)	100	5-day plant-based, low-calorie (600 Kcal on day 1, followed by 300 Kcal/day on days 2-5); low-protein, low-carbohydrate diet composed of fresh food concomitantly with standard antitumor therapies	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy
NCT04248998	Targeting Triple Negative BREAST Cancer Metabolism With a Combination of Chemotherapy and a Diet Mimicking FastingPlus/Minus Metformin in the Preoperative Setting: the BREAKFAST Trial	Recruiting	Single center, open-label, double arm, randomized, single stage, phase II trial	pCR rate	Triple Negative Breast Cancer candidate to neoadjuvant chemotherapy	90	5-day plant-based, low-calorie (600 Kcal on day 1, followed by 300 Kcal/day on days 2-5); low-protein, low-carbohydrate diet composed of fresh food concomitantly with standard antitumor therapies	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy
NCT04027478	Can Fasting Decrease the Side Effects of Chemotherapy?	Enrolling by invitation	Open label, prospective randomized crossover trial.	Incidence of grade II/III/IV nausea	Patients undergoing chemotherapy with Taxol/ carboplatin planned for at least 6 cycles	39	FMD consisting of 10 Kcal/kg/day and including 50% fat, 40% carbohydrates, and no more than 10% protein. The diet includes nuts, olives, vegetable broth, broccoli/cauliflower, white rice/puffed rice cake, onion, tea/coffee, almond milk. The diet prohibits meat products, dairy, alcohol, sugar, and artificial sweeteners.	Sutter Cancer Center, Sacramento, California, United States
NCT02710721	Clinical Study on the Efficacy of Fasting and Nutritional Therapy as a Complementary Treatment of Advanced Metastatic Prostate Cancer Undergoing Chemotherapy—an Exploratory Randomized Controlled Trial	Recruiting	Open Label, Randomized trial	FACT-P-/Taxane-/An sum score	Castration-resistant prostate cancer or hormone-sensitive metastatic prostate cancer with high disease burden	60	A 60 h-modified fasting (36 h before and 24 h after chemotherapy) with a dietary energy supply 350–400 kcal per day with fruit and vegetable juices or, if not feasible, an established FMD of 600–800 kcal (ChemoLeve®)	Charité Centrum Chirurgische Medizin, CC 8 Klinik für Urologie, Berlin Germany

Klinische Studien mit FMDs bei krebs-betroffenen Patienten:

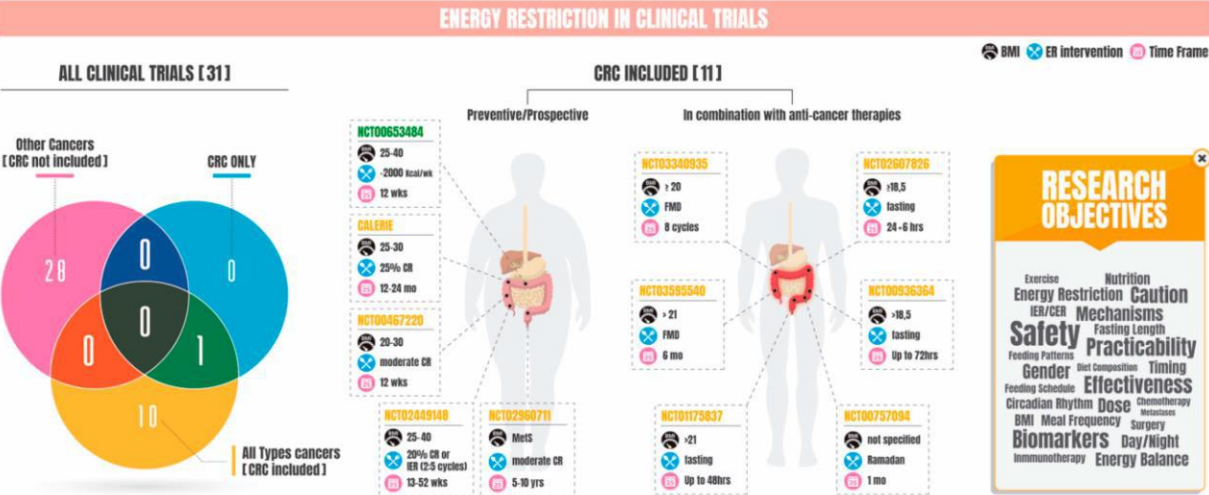
Wichtig gute Daten aus prospektive n Studien verschiedener Kohorten



Kommentar auf negative Studie von de Groot et al. Vernieri C et al. Nature Comm 2020

Florian Strasser, 29. April 2021

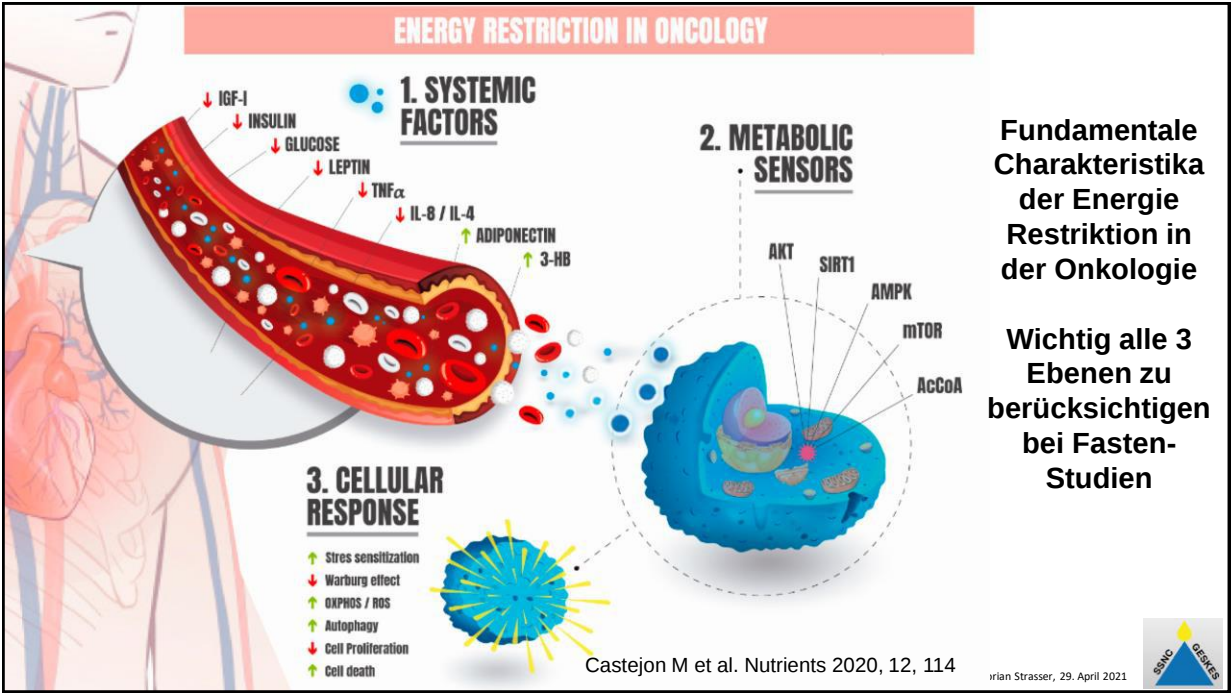
Klinische Studien Onkologie: es läuft viel mit unterschiedlichen Regimes



Castejon M et al. Nutrients 2020, 12, 114

Florian Strasser, 29. April 2021





Zum Abschluss ein «Blick in die Welt»



	Macronutrient intake (possible range), g/day	Caloric intake, kcal/day
Whole grains*		
Rice, wheat, corn, and other†	232 (total gains 0-60% of energy)	811
Tubers or starchy vegetables		
Potatoes and cassava	50 (0-100)	39
Vegetables		
All vegetables	300 (200-600)	..
Dark green vegetables	100	23
Red and orange vegetables	100	30
Other vegetables	100	25
Fruits		
All fruit	200 (100-300)	126
Dairy foods		
Whole milk or derivative equivalents (eg, cheese)	250 (0-500)	153
Protein sources‡		
Beef and lamb	7 (0-14)	15
Pork	7 (0-14)	15
Chicken and other poultry	29 (0-58)	62
Eggs	13 (0-25)	19
Fish§	28 (0-100)	40
Legumes		
Dry beans, lentils, and peas*	50 (0-100)	172
Soy foods	25 (0-50)	112
Peanuts	25 (0-75)	142
Tree nuts	25	149
Added fats		
Palm oil	6.8 (0-6.8)	60
Unsaturated oils¶	40 (20-80)	354
Dairy fats (included in milk)	0	0
Lard or tallow	5 (0-5)	36
Added sugars		
All sweeteners	31 (0-31)	120

Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems

Control variable		Boundary (uncertainty range)
Climate change	Greenhouse-gas (CH ₄ and N ₂ O) emissions	5 Gt of carbon dioxide equivalent per year (4.7-5.4)
Nitrogen cycling	Nitrogen application	90 Tg of nitrogen per year (65-90; * 90-130†)
Phosphorus cycling	Phosphorus application	8 Tg of phosphorus per year (6-12; * 8-16†)
Freshwater use	Consumptive water use	2500 km ³ per year (1000-4000)
Biodiversity loss	Extinction rate	Ten extinctions per million species-years (1-80)
Land-system change	Cropland use	13 million km ² (11-15)

*Lower boundary range if improved production practices and redistribution are not adopted. †Upper boundary range if improved production practices and redistribution are adopted and 50% of applied phosphorus is recycled.

Table 2: Scientific targets for six key Earth system processes and the control variables used to quantify the boundaries

Mit welcher Nahrung kann man nachhaltig die Welt ernähren?

- Klimawandel
- Stickstoff
- Wasser
- Biodiversität
- Kulturland

- Getreide 811 (kcal/Tag)
- Gemüse 120
- Milchprodukte 150
- Fleisch 90
- Hülsenfrüchte (Bohnen, Soja, Erdnüsse) 450
- Nüsse (von Bäumen) 150
- Oel (Palme) 60; ungesättigte Oele 350
- Zucker 120
- Früchte 125
- Fisch 40

Willett W et al. Lancet 2019;393(10170):447-492
Florian Strasser, 29. April 2021



	Macronutrient intake (possible range), g/day	Caloric intake, kcal/day
Whole grains*		
Rice, wheat, corn, and other†	232 (total gains 0-60% of energy)	811
Tubers or starchy vegetables		
Potatoes and cassava	50 (0-100)	39
Vegetables		
All vegetables	300 (200-600)	..
Dark green vegetables	100	23
Red and orange vegetables	100	30
Other vegetables	100	25
Fruits		
All fruit	200 (100-300)	126
Dairy foods		
Whole milk or derivative equivalents (eg, cheese)	250 (0-500)	153
Protein sources‡		
Beef and lamb	7 (0-14)	15
Pork	7 (0-14)	15
Chicken and other poultry	29 (0-58)	62
Eggs	13 (0-25)	19
Fish§	28 (0-100)	40
Legumes		
Dry beans, lentils, and peas*	50 (0-100)	172
Soy foods	25 (0-50)	112
Peanuts	25 (0-75)	142
Tree nuts	25	149
Added fats		
Palm oil	6.8 (0-6.8)	60
Unsaturated oils¶	40 (20-80)	354
Dairy fats (included in milk)	0	0
Lard or tallow	5 (0-5)	36
Added sugars		
All sweeteners	31 (0-31)	120

The Planetary Health Plate



Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems



→ Passt gut zu anti-entzündlicher Ernährung, auch angepasst an die Bedürfnisse beim Leben mit Krebs

Willett W et al. Lancet 2019;393(10170):447-492
Florian Strasser, 29. April 2021



Fazit

Die Ernährung von krebsbetroffenen Patienten muss die Behandlungsphase und die Tumor-Aktivität berücksichtigen

Primär- und Sekundärprävention: pflanzliche Proteine, Probiotika, anti-inflammatorische Diät, intermittierendes Fasten, biologisch (?)

Bei aktivem Tumor: Vermeidung Malnutrition / Tumorkachexie, also kein (!) Fasten, ev. bei Chemotherapie-Tagen

Neuer Trend: Fasten resp. FastingMimickingDiet resp. CaloricRestrictionMimetics integriert in onkologische Behandlung, wichtig gute klinische Studien

Florian Strasser, 29. April 2021



Reaktionen

Fragen

flo.strasser@bluewin.ch

Florian Strasser, 29. April 2021

