

Therapie des onkologischen Patienten – Ernährung und supportive Maßnahmen

Mag. Dr. Stefan Safer
Barmherzige Brüder Wien

Herbstmeeting 2023

Österreichische Gesellschaft für Krankenhauspharmazie



Gutes tun und es gut tun!

BARMHERZIGE BRÜDER
APOTHEKE WIEN

Outline

- Prävention von onkologischen Erkrankungen
- Ernährungsempfehlungen während der Krebstherapie
- Ernährungsspezifische Aspekte
- Supportive Maßnahmen - Komplementärmedizin

Zahlen/ Daten/ Fakten

- 2020: 9.96 Mio Krebstodesfälle weltweit/ 19.3 Mio Krebsneuerkrankungen – 2. häufigste Todesursache!
 - *Österreich: 43000 Neuerkrankungen, 20000 Sterbefälle*
- Bei den Todesfällen: Lunge > Darm/ Magen/Leber > Brust bzw. Prostata
- Bis 2040: ca. 16 Mio. Todesfälle bei 30 Mio Neuerkrankungen weltweit!

Zahlen/ Daten/ Fakten

- Ein großer Teil ist abhängig vom Lebensstil!
 - Nur 5-10% durch angeborene Gendefekte
 - 90-95%: erworbene Gendefekte, bedingt durch Lifestylefaktoren und/oder Umwelteinflüsse!
 - ~ **14-20% Adipositas**
 - ~ **18% Infektionen**
 - ~ **35% Ernährung**
 - ~ **7% Umweltverschmutzung/Strahlung**

Zahlen/ Daten/ Fakten

Huebner J et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German Comprehensive Cancer Center; Anticancer Research, 2014; 34:943-948

N=165

Table III. *Beliefs regarding etiology of cancer.*

Cause of cancer	Answer "Yes" n (%)	Answer "No" n (%)	No answer n (%)
Stress	83 (50.3%)	77 (46.7%)	5 (3.0%)
Genes	52 (31.5%)	108 (65.5%)	5 (3.0%)
Environmental factors	38 (23.0%)	122 (73.9%)	5 (3.0%)
Smoking and alcohol	10 (6.1%)	150 (90.9%)	5 (3.0%)
Unhealthy diet	11 (6.7%)	149 (90.3%)	5 (3.0%)

Prävention durch Ernährung

Original article

Annals of Oncology 16: 1841–1844, 2005

doi:10.1093/annonc/mdi361

Published online 9 August 2005

Does an apple a day keep the oncologist away?

S. Gallus^{1*}, R. Talamini², A. Giacosa³, M. Montella⁴, V. Ramazzotti⁵, S. Franceschi⁷, E. Negri¹ & C. La Vecchia^{1,6}

Conclusion: This investigation found a consistent inverse association between apples and risk of various cancers.

So wahrscheinlich nicht...



Foto: ESMO 2017, Madrid, ©Stefan Safer



Rotes und verarbeitetes Fleisch

Red meat

IACR – WHO; PRESS RELEASE N° 240, 26 October 2015

After thoroughly reviewing the accumulated scientific literature, a Working Group of 22 experts from 10 countries convened by the IARC Monographs Programme classified the consumption of red meat as *probably carcinogenic to humans* (Group 2A), based on *limited evidence* that the consumption of red meat causes cancer in humans and *strong* mechanistic evidence supporting a carcinogenic effect.

This association was observed mainly for colorectal cancer, but associations were also seen for pancreatic cancer and prostate cancer.

Processed meat

Processed meat was classified as *carcinogenic to humans* (Group 1), based on *sufficient evidence* in humans that the consumption of processed meat causes colorectal cancer.

Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–134

Group 1	Carcinogenic to humans	127 agents
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	95 agents
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	323 agents
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	500 agents

Alkohol und Rauchen

Castellsague X et al: Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. Int. J. Cancer:82,657–664 (1999).

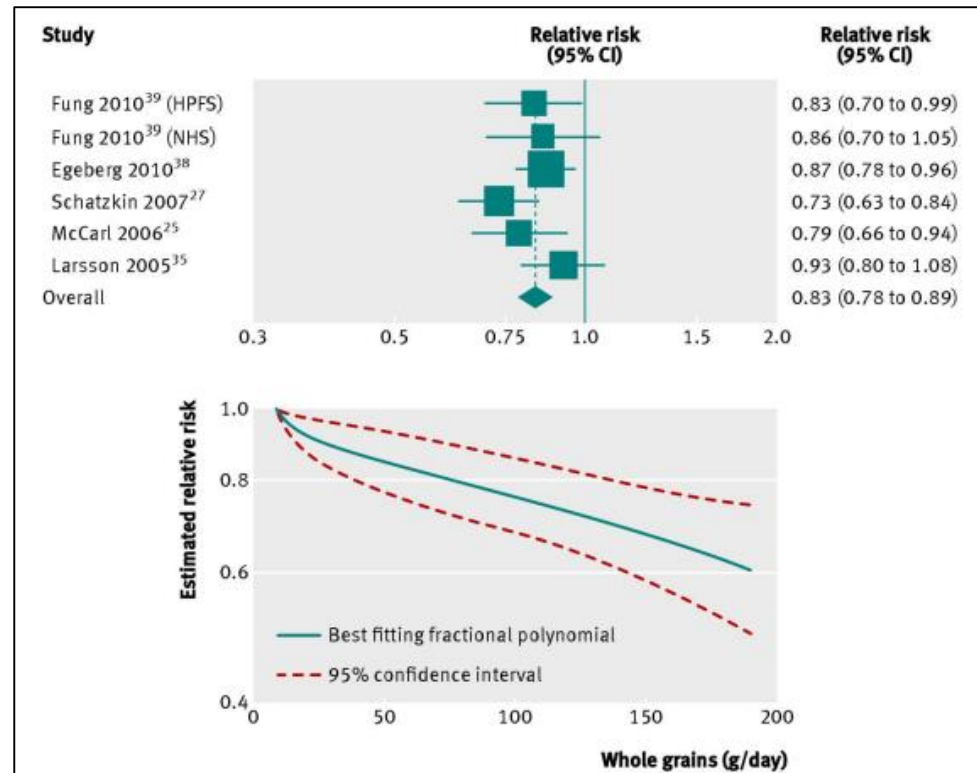
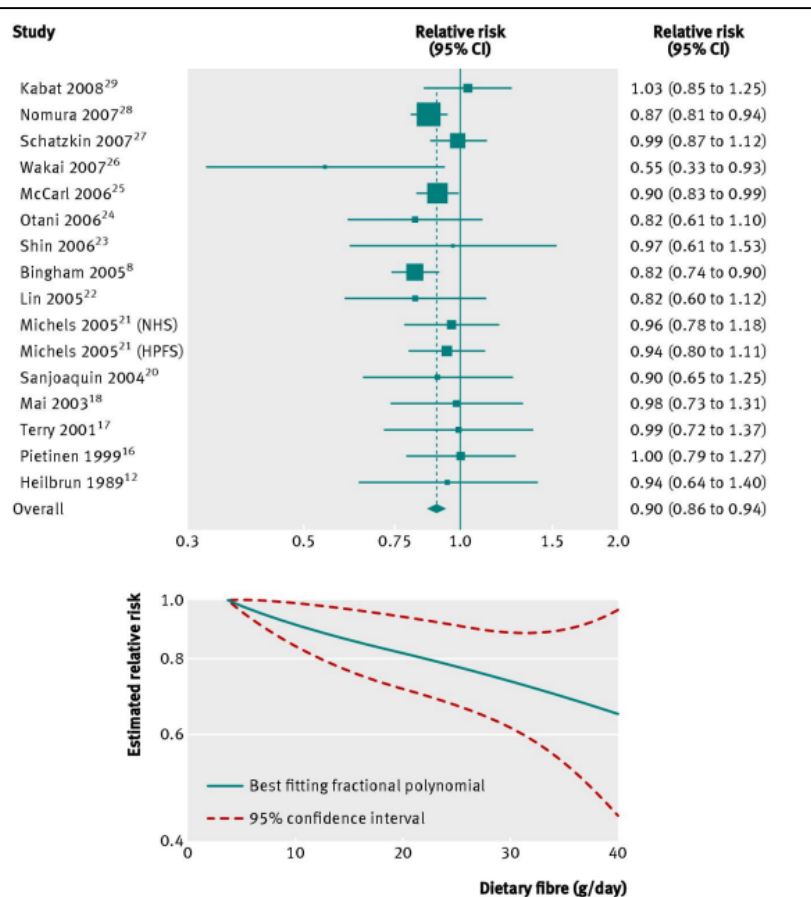
TABLE VII – JOINT AND INDEPENDENT EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING AND ETHANOL CONSUMPTION ON RISK OF DEVELOPING ESOPHAGEAL CANCER IN MEN (N = 2002)¹

Average amount of pure ethanol consumed per day (ml)	Average number of cigarettes smoked per day					<i>p</i> for trend	Summary OR for ethanol amount ²
	Never-smoker	1–7	8–14	15–24	≥25		
Never-drinker	1.0 8/189	1.27 6/91	6.46 15/58	7.61 24/84	6.84 13/55	<0.00001	1.0
1–24	1.57 3/44	4.15 15/77	8.35 17/53	11.75 25/52	12.05 19/42	0.00006	1.75
25–49	1.98 2/25	12.07 21/37	12.96 19/36	19.66 37/47	15.27 20/35	0.009	3.00
50–149	6.58 11/53	12.60 17/34	20.53 32/47	24.63 68/85	24.38 66/84	0.0002	4.15
≥150	14.13 7/16	28.31 11/10	45.60 28/19	55.34 67/40	50.85 84/54	0.01	8.94
<i>p</i> for trend	<0.000001	<0.000001	<0.000001	<0.000001	<0.000001		<0.000001
Summary OR for cigarette amount ³	1.0	2.26	4.20	5.36	4.90	<0.000005	

¹Top number in each column indicates OR for esophageal cancer adjusted for age group, hospital and years of schooling. Bottom number in each column indicates the number of cases and controls for that exposure category. Figures in bold type indicate statistical significance at the 0.05 level. ²Adjusted in addition for average number of cigarettes smoked per day. ³Adjusted in addition for average amount of pure ethanol consumed per day. Statistical significance for interaction between ethanol and smoking consumption (amounts), *p* = 0.79. Statistical significance for interaction between ethanol and smoking consumption (years), *p* = 0.20.

Ballaststoffe, Vollkorn und Kolorektal-Ca

Aune D et al: Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 2011;343:d6617



Kaffeekonsum und Krebsrisiko

Yu X et al.: Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. BMC Cancer 2011, 11:96

- Metaanalyse von Kohortenstudien; 59 Studien mit 40 unabhängigen Kohorten eingeschlossen
- Resultate:
 - Kaffeetrinker vs. Nicht-bzw.-Seltentrinker
 - *Regulärer Kaffee Konsum - RR 0.87 (95% CI, 0.82-0.92)*
 - *Low-to-Moderate - RR 0.89 (95% CI, 0.84-0.93)*
 - *High - RR 0.82 (95% CI, 0.74-0.89)*
 - *Insgesamt reduzierte 1 Tasse Kaffee mehr pro Tag das Krebsrisiko um 3%*
 - In Subgruppenanalysen: reduziertes Risiko u.a. für Blasen-, Brust-, Kolorektal-, Prostata-, Ösophagus-, und Hepatozelluläres-Ca

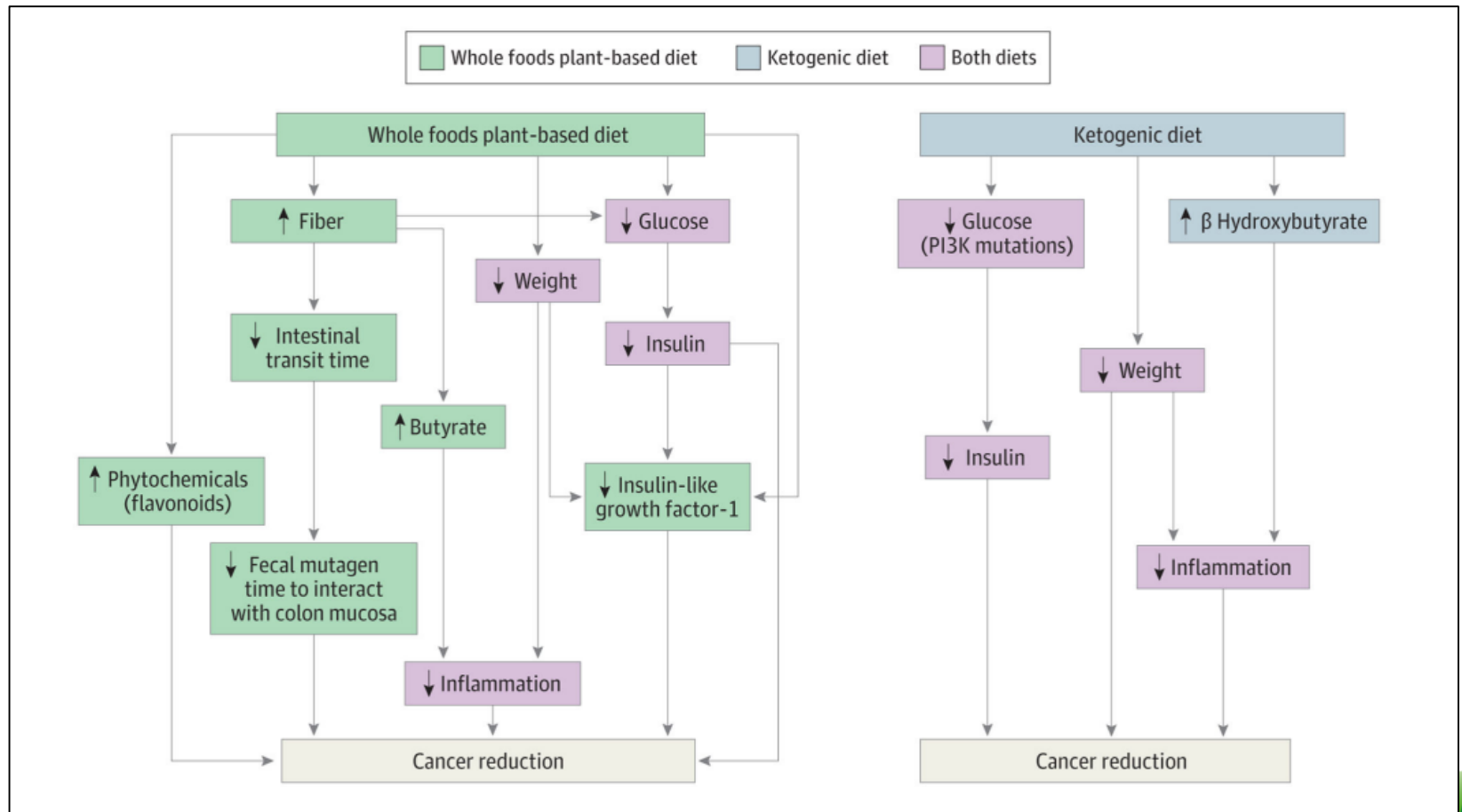
Gesunde Ernährung

Mai V et al: Diet quality and subsequent cancer incidence and mortality in a prospective cohort of women. International Journal of Epidemiology 2005;34:54–60.

- Prospektive Kohortenstudie mit 42254 Frauen
- Ernährung wurde mittels „Recommended Foods Score“ bewertet (23 recommended food items/ Woche – ↑ Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Vollkorn, mageres Fleisch, Fisch, Magermilch(-produkte))
- Ergebnis: Inverse Assoziation mit
 - Gesamtmortalität ($RR=0.8$; $p<0.001$)
 - Mortalität von
 - Mamma-Ca ($RR=0.75$; $p<0.06$)
 - Kolon- / Rektum-Ca ($RR=0.49$; $p<0.01$)
 - Lungen-Ca ($RR=0.54$; $p<0.001$)

WFPBD vs. KD

Shah UA, Iyengar NM: Plant-Based and Ketogenic Diets As Diverging Paths to Address Cancer A Review. JAMA Oncol. 2022 August 01; 8(8): 1201–1208.



EPIC Studie - Review

Ubago-Guisado E et al: Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients* 2021, 13, 3582.

Table 1. Evidence synthesis of the association between diet and colorectal cancer in the EPIC study.

No. of Cases (Non-Cases)	Mean Follow-Up (Years)	Wholegrains, Vegetables, and Fruit	Reference
		Results, Relative Risk (95% Confidence Interval (CI))	
1329 (476,711)	5.1	The data showed no association between higher intake of nuts and seeds and risk of colorectal, colon, and rectal cancers in men and women combined, but a significant inverse association was observed in subgroup analyses for colon cancer in women at the highest (>6.2 g/d) vs. the lowest: HR 0.69 (0.50–0.95) category of intake, and for the linear effect of log-transformed intake: HR 0.89 (0.80–0.98), with no associations in men.	Jenab 2004 [26]
1721 (518,257)	6.2	The association between fiber and colorectal cancer was significant: HR 0.79 (0.63–0.99)	Bingham 2005 [24]
2819 (449,936)	8.8	Combined consumption of fruit and vegetables was inversely associated with colorectal cancer risk (highest vs. lowest EPIC-wide quintile of consumption): HR 0.86 (0.75–1.00), P trend = 0.04. No association between fruit or vegetable consumption was observed.	van Duijnhoven 2009 [21]
4517 (472,795)	11.0	Total dietary fibre: HR 0.87 (0.79–0.96) per 10 g/day increase in fibre.	Murphy 2012 [25]
3370 (518,078)	13.0	A lower risk of colon cancer was observed with higher self-reported consumption of fruit and vegetables combined (highest vs. lowest quartile): HR 0.87 (0.75–1.01) P trend = 0.02, but no consistent association was observed for separate consumption of fruits and vegetables. Variety in consumption of fruits and vegetables was not associated with a lower risk of colon or rectal cancer.	Leenders 2015 [22]
No. of Cases (Non-Cases)	Mean Follow-Up (YEARS)	Meat, Fish, Dairy Products, and Preservation/Processing of Foods	Reference
		Results, Relative Risk (95% Confidence Interval (CI))	
1329 (476,711)	4.8	Intake of red and processed meat: HR 1.35 (0.96–1.88) highest vs. lowest intake; P trend = 0.03 Red and processed meat calibrated: HR 1.55 (1.19–2.02); P trend = 0.001 per 100-g increase. Intake of fish (>80 g/day vs. <10 g/day): HR 0.69 (0.54–0.88); P trend < 0.001. Fish calibrated: HR 0.46 (0.27–0.77) P trend = 0.003 per 100-g increase.	Norat 2005 [28]
1248 (518,752)	3.9	Greater dietary intake of calcium was associated with a lower colorectal cancer risk: IRR 0.69 (0.50–0.96).	Jenab 2010 [30]
861 (25,639)	NR	There was an interaction between red and processed meat intake and MGMT Ile143Val polymorphism on colorectal cancer risk (P interaction = 0.04): For individuals who carried the variant genotype with higher red and processed meat intake (above median) risk was increased: OR 1.43 (0.82–2.48), compared with those with the common genotype and lower red and processed meat intake (below median). Amongst the common genotype group with higher red and processed meat intake suggested an inverse association: OR 0.75 (0.55–1.01).	Loh 2010 [53]
2050 (23,490)	11.0	Dietary calcium intake was inversely but not statistically significantly associated with colorectal cancer mortality: HR for per 100 mg increase in intake 0.95 (0.88–1.02).	Li 2011 [54]
289 (44,952)	12.0	Yogurt intake: HR 0.65 (0.48–0.89) highest vs. lowest tertile.	Pala 2011 [32]
4513 (472,609)	11.0	Total milk consumption: HR 0.93 (0.89–0.98) per 200 g/day Whole-fat milk: HR 0.90 (0.82–0.99) per 200 g/day Skimmed milk: HR 0.90 (0.79–1.02) per 200 g/day Dietary calcium: HR 0.95 (0.91–0.99) per 200 mg/day; no association observed for non-dairy calcium sources (HR 1.00, 0.81–1.24) per 200 mg/day.	Murphy 2013 [31]

Allgemeine Empfehlungen

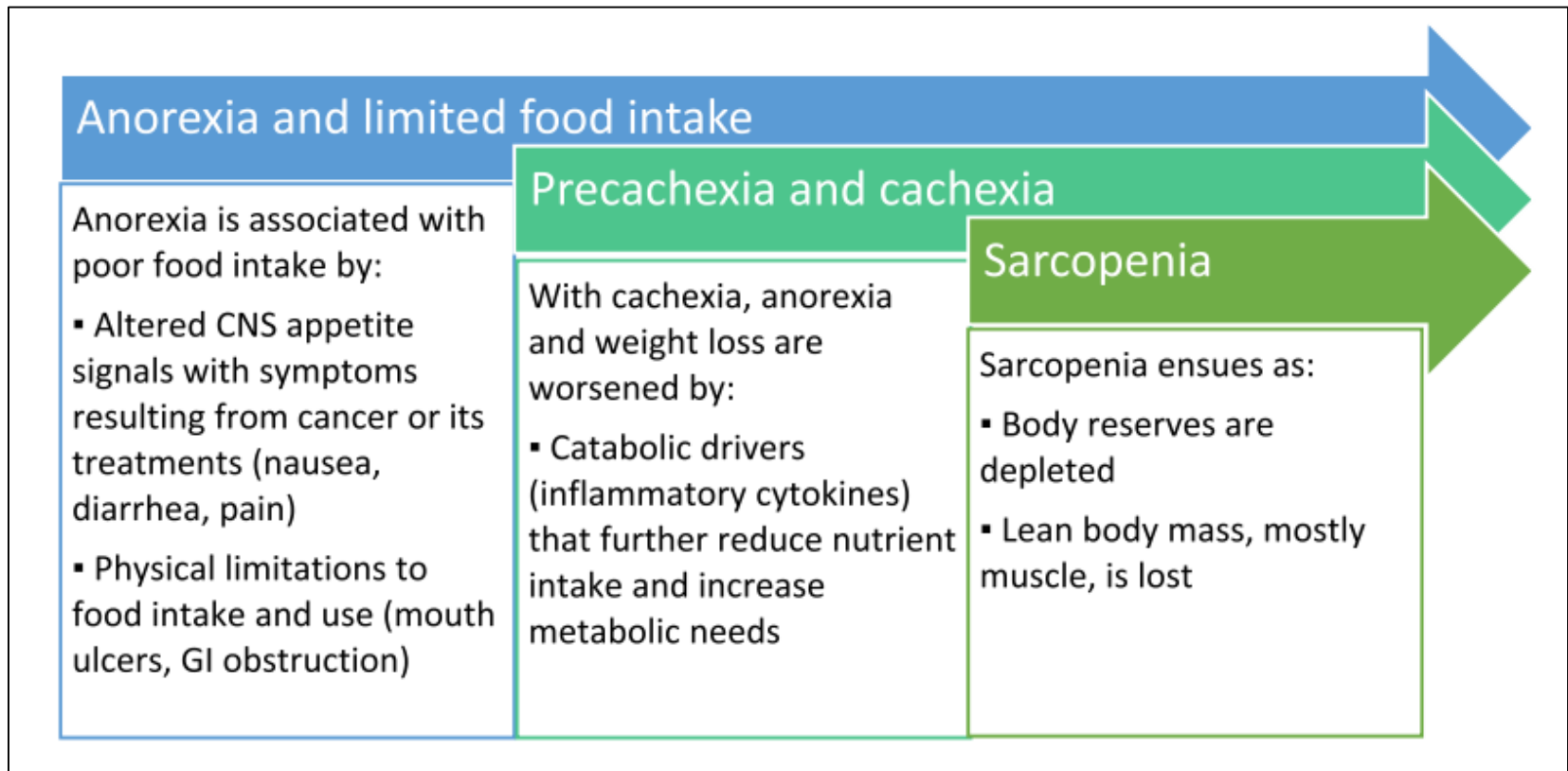
- Vollkost oder „leichte Vollkost“ – abwechslungsreiche Mischkost
- ggf. angepasst auf den Patienten bzw. auf die Beschwerden
 - z.B. NW wie *Durchfall, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Entzündungen im Mund und Rachenraum, Geruchs- und Geschmacksveränderungen, Völlegefühl, Sodbrennen etc.*



Definitionen

- Krankheitsspezifische Mangelernährung
 - *BMI <18,5kg/m² ODER unbeabsichtigter Gewichtsverlust >10% in den letzten 3-6 Mo ODER BMI <20kg/m² und unbeabsichtigter Gewichtsverlust >5% in den letzten 3-6 Mo*
- Tumorkachexie
 - *Progressiver und beschleunigter Gewichtsverlust in Kombination mit einer systemischen Inflammation*
- Sarkopenie
 - *Verlust von Muskelmasse, Verlust von Muskelkraft, Verlust von Muskelfunktion*

Definitionen



Mangelernährung von onkologischen Patienten

- 31-87% der Patienten leiden bereits bei Diagnosestellung unter Gewichtsverlust (abhängig von der Tumor-Entität)
- Bei 15% bereits ausgeprägt (Gewichtsverlust $> 10\%$ KG)
- Gründe:
 - *Verminderte Nahrungsaufnahme*
 - *Systemische Inflammation*
 - *Anhaltende Katabolie*

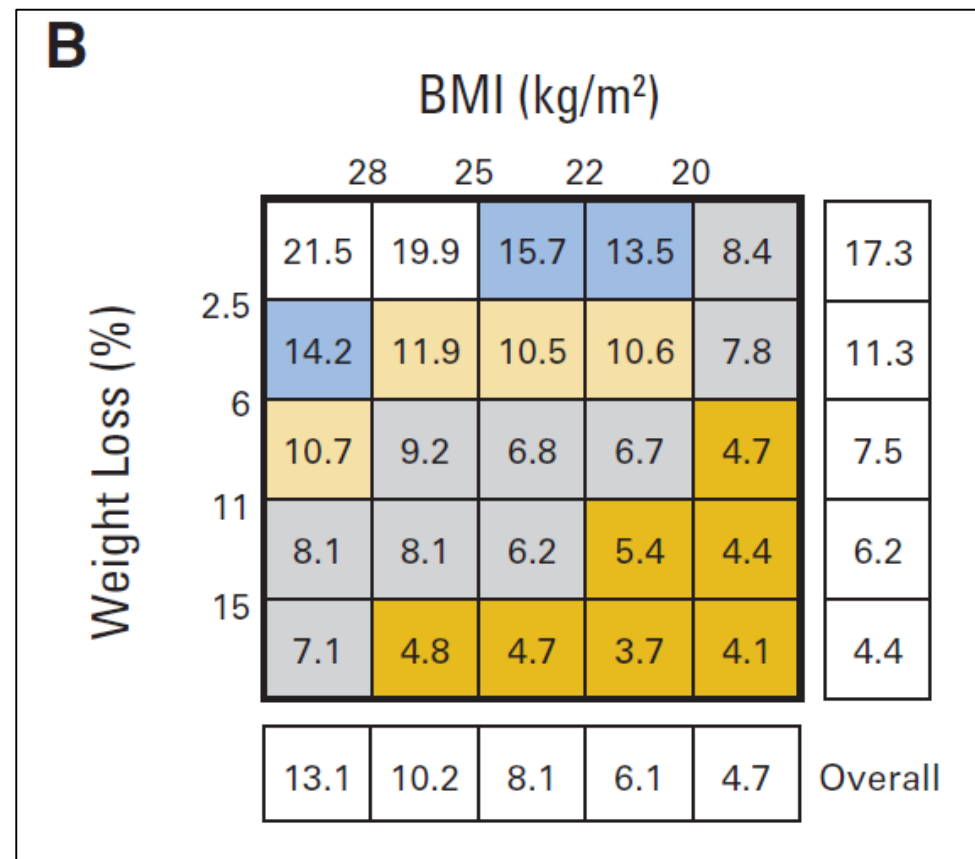
Mangelernährung von onkologischen Patienten

- Folgen:
 - Häufigere Nebenwirkungen
 - Reduziertes Therapieansprechen
 - Verlängerte Krankenhausaufenthalte
 - Verminderte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität
 - Verkürzte Überlebenszeit
- → schlechtere Prognose

Gewichtsverlust und Überleben

Martin L et al: Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J Clin Oncol* 33:90-99, 2014.

- n = 8160 (Kanada und Europa)
- BMI und %WL, prospektive Beobachtung bis zum Tod
- Darstellung: Medianes Überleben in Monaten



Sarkopenie und ICI

Deng HY et al.: Sarcopenia and prognosis of advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Nutrition 2021;90:111345.

- Systematisches Review + Metaanalyse, 9 Kohortenstudien mit 740 Patienten, fortgeschrittene Karzinome unter ICI
- Resultate:
 - Pat. mit Sarkopenie
 - Lower response rate (30.5 vs. 19.5%; $p=0.095$)
 - Shorter 1y-PFS rate (32 vs. 10.8%; $RR=1.31$; $p<0.001$)
 - Shorter 1y-OS rate (66 vs. 43%; $RR=1.71$; $p<0.001$)
 - Sarkopenie ist ein unabhängiger ungünstiger prognostischer Faktor für
 - PFS ($HR\ 1.79$; $p<0.001$)
 - OS ($HR\ 2.11$; $p<0.001$)

Energieversorgung

- Grundsätzlich gilt es, eine ausreichende Energie- und Proteinversorgung zu gewährleisten, um einer Mangelernährung entgegenwirken zu können!
- ✓ Energie: 25-30 kcal/kg/Tag
- ✓ Protein: wenn möglich bis zu 1.5 g/kg/Tag
- ✓ Wegen eingeschränkter Glucosetoleranz – evt. fettreichere Ernährung sinnvoll (40-50% der kcal)

Ernährung bei Gewichtsverlust

- Empfohlene proteinreiche Lebensmittel
 - Milch- und Milchprodukte
 - Eier
 - Fleisch und Wurst (nur in Maßen!)
 - Fisch
 - Hülsenfrüchte (inkl. Tofu und andere Sojaprodukte)
 - Nüsse
 - Getreide

Ernährung bei Gewichtsverlust

- Weitere Empfehlungen
 - 5-6 oder mehr kleine Mahlzeiten/ Tag
 - Zwischenmahlzeiten einplanen (Snacks!)
 - Mahlzeiten mit Fett anreichern (z.B. Sahne, Butter, Nussmus, Pesto, etc.) – Energiedichte ↑
 - Kalorienreiche Getränke
 - Hochwertige pflanzliche Öle verwenden
 - ggf. Anreicherung der Mahlzeiten mit Proteinpulver und/oder Maltodextrin
 - ggf. eiweißreiche Trinknahrung

Krebsdiäten

- ✓ Es gibt keine Diät, mit der man Krebs heilen kann!
- ✓ ... aber: manche enthalten durchaus sinnvolle, gesunderhaltende und präventive Aspekte und können so im Rahmen einer Ernährungsberatung (!) berücksichtigt werden.

Krebsdiäten

Krebsdiät	Fragen 1 bis 8							
	1	2	3	4	5	6	7	8 (€) ⁵
Alkaline-Diät (basische Ernährung)	0 ¹	–	–	–	–	–	0 ¹	–
Blutgruppendiät	+ ¹	+/- ²	–	–	–	–	–	+
Breuß-Diät (»Krebskur total«)	–	–	–	–	–	–	–	0
Fasten	0 ³	–	0/–	0/–	0	–	0 ³ /–	–
Gerson-Diät	–	–	–	–	–	–	–	+
Ketogene Kost/kohlen- hydratarme Diäten	0 ¹	–	–	–	–	–	–	0
Makrobiotische Kost	–	–	–	–	–	–	–	0
Öl-Protein-Kost nach Budwig	+ ¹	+ ¹	–	–	–	–	0 ^{1,4}	0
Rohkostdiät	–	–	–	–	–	–	–	–
Rote-Beete-Kur	0 ¹	–	+	–	–	–	–	0
»Stoffwechseltherapie« mit Amygdalin	0 ¹	0 ¹	–	–	–	–	–	+

Krebsdiät	Fragen 1 bis 8
1.	Werden Energiebedarf und Bedarf an essenziellen Makro- und Mikronährstoffen gedeckt?
2.	Enthält die Ernährungsform Nährstoffe entsprechend den Empfehlungen?
3.	Sind die Anforderungen tatsächlich zu realisieren? Ist die Diät für Patienten nachhaltig und einfach umzusetzen?
4.	Werden die Erwartungen des Patienten erfüllt?
5.	Weist die Diät eine wissenschaftlich bewiesene Heilwirkung auf? Trägt sie zur Verhütung von Krebserkrankungen bei?
6.	Hat der Patient messbare Vorteile, wie z. B. eine Verbesserung der Lebensqualität, des Ernährungszustands oder eine Senkung der Morbidität bzw. Mortalität?
7.	Ist die Diät risikofrei?
8.	Ist die Diät mit Kosten verbunden (z. B. durch unnötig teure Lebensmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel)?

FMD und Chemotherapie

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. Nature Communications (2020) 11:3083.

- Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie; 131 Patienten, HER2-negativ, Stage II/III, BMI >18kg/m²
- FMD vs. regular diet, 3 Tage vor und am Tag der CHT (AC oder FEC)

Chemolieve™	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4 *	Day 5	Day 6
Morning	Tea Bar Algal Oil (2)	Tea	Tea	Tea	NR-1 (2)**	Bar Algal Oil (1)
Lunch	Soup Chips NR-1(2)	Soup	Soup	Soup	TRANSITION DIET	NORMAL DIET
Afternoon	Tea Bar	Tea	Tea	Tea		
Dinner	Soup Chips	Broth	Broth	Broth		

Chemolieve fasting mimicking diet schedule.

FMD und Chemotherapie

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. Nature Communications (2020) 11:3083.

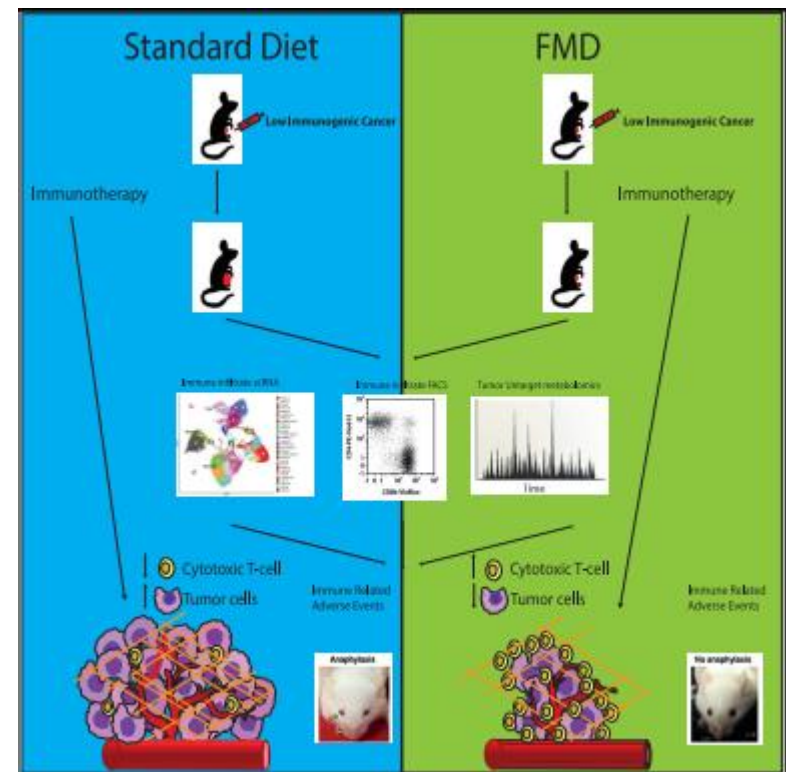
- Resultate:
 - Nebenwirkungen gleich in beiden Gruppen obwohl FMD Gruppe ohne Dexamethason
 - Radiologischer Complete oder Partial Response häufiger in der FMD Gruppe (OR 3.168, $p=0.039$)
 - Pathologischer Response (Miller+Payne Grad 4/5; entspr. 90-100% tumor-cell loss) ebenfalls häufiger in der FMD Gruppe (OR 4.109, $p=0.016$)
 - FMD verkürzt CHT-induzierte DNA-Schäden in T-Lymphozyten

➤ Compliance?

FMD und ICI

Cortellino S et al.: Fasting renders immunotherapy effective against low-immunogenic breast cancer while reducing side effects. Cell Reports 40, 111256, August 23, 2022

- Resultate:
 - FMD verbessert die Wirksamkeit der Immuntherapie gegen triple-negative Brustkrebs
 - FMD erhöht den Anteil an „early exhausted Effector T-cells“
 - FMD reduziert die intratumorale Kollagenablagerungen (schlechter prognostischer Marker)
 - FMD verhindert/verbessert Nebenwirkungen der Immuntherapie

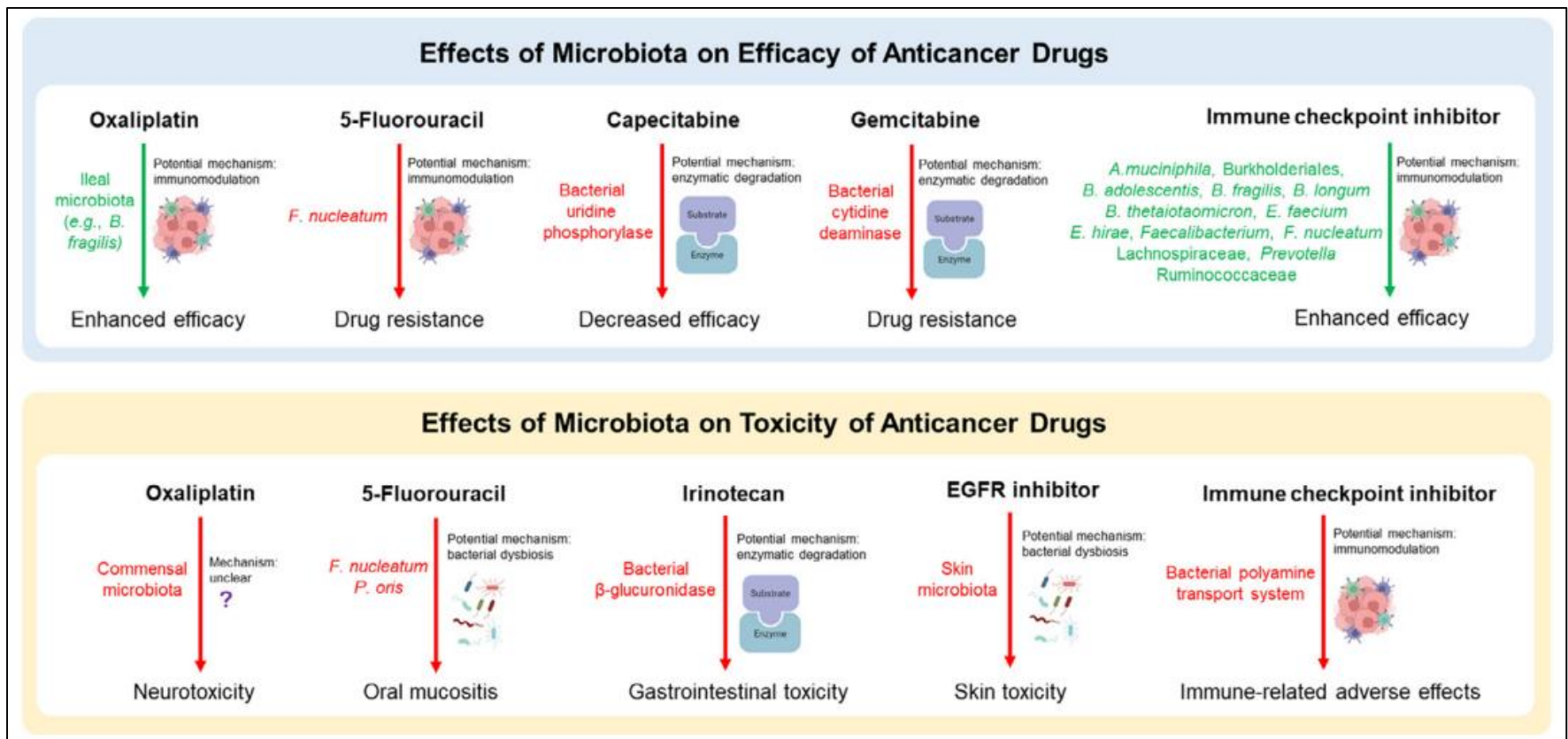


Einfluss des Mikrobioms - Prävention

- GI-Trakt: 10^{13} - 10^{14} versch. Mikroorganismen
 - Beispiel CRC: > *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus gallolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Fusobacterium nucleatum* u.a.
 - Beeinflussen die Karzinogenese durch z.B. Inflammation, Regulierung der Immunantwort, Veränderung des Metabolismus von Nahrungsbestandteilen
- × (rotes) Fleisch
- ✓ Ballaststoffe

Einfluss des Mikrobioms

Huang J et al.: Effects of microbiota on anticancer drugs: Current knowledge and potential applications. eBioMedicine 2022;83: 104197.



Mikrobiom und CTLA-4

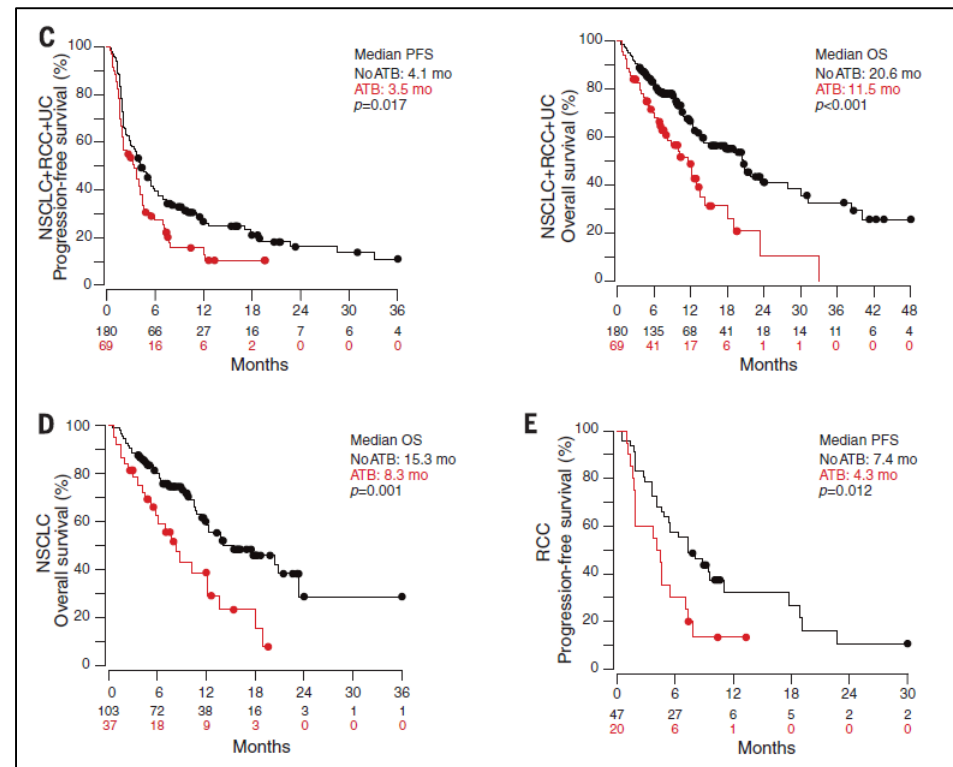
Vetizou M et al.: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 2015 November 27; 350(6264): 1079–1084.

- Wirksamkeit der CTLA-4 Blockade abhängig von Zusammensetzung des Mikrobioms (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *Burkholderiales*)
- Tumore in keimfreien oder Antibiotika-behandelten Mäusen sprachen nicht (gut) auf die CTLA-4 Blockade an
- FMT: Patienten mit met. Melanom, welche gut auf eine Therapie mit Ipilimumab angesprochen haben (vermehrt *Bacteroides spp.*) → keimfreie Mäuse → Ansprechen auf CTLA-4 Blockade ↑

Mikrobiom und PD-1/PD-L1

Routy B et al.: Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. Science 359, 91–97 (2018)

- N=249; 69 Pat. erhielten innerhalb 2 Mo vor oder 1 Mo nach der ersten Gabe von PD-1-/PD-L1-Inh. Antibiotika
- Signifikant kürzeres PFS und OS in der ATB-behandelten Gruppe
- → Dysbiose beeinflusst therapeutische Wirksamkeit von ICIs



FMT und Probiotika

Huang J et al.: Effects of microbiota on anticancer drugs: Current knowledge and potential applications. *eBioMedicine* 2022;83: 104197.

Approach	Anticancer drug	Cancer type	Study aim	Trial identifier
Fecal microbiota transplantation (FMT)	Pembrolizumab, enzalutamide	Prostate cancer	FMT and pembrolizumab for men with metastatic prostate cancer	NCT04116775
FMT	Nivolumab	Melanoma, unresectable melanoma, non-small cell lung cancer	To evaluate the safety and efficacy of FMT and nivolumab in subjects with metastatic or inoperable melanoma, MSI-H, dMMR or non-small cell lung cancer	NCT04521075
FMT	Immune checkpoint inhibitors (ICIs, not specified)	Renal cell carcinoma	FMT to improve efficacy of ICIs in renal cell carcinoma	NCT04758507
FMT	Anti-PD-1 (not specified)	Gastrointestinal system cancer	FMT capsule for improving the efficacy of anti-PD-1	NCT04130763
FMT	Pembrolizumab, nivolumab	Metastatic colorectal adenocarcinoma, metastatic small intestinal adenocarcinoma, stage IV colorectal cancer	FMT and reintroduction of anti-PD-1 therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in anti-PD-1 non-responders	NCT04729322
FMT	Anti-PD-1 (not specified)	Lung cancer	FMT capsule to enhance the efficacy of anti-PD-1 in advanced lung cancer treated with immunotherapy	NCT04924374
FMT	Anti-PD-1/L1 (not specified)	Lung cancer	Study of how human microbiota trans-plantation affect the efficacy of PD-1 immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer	ChiCTR2100043472
Probiotics VE800 (a consortium of 11 human commensal bacterial strains)	Nivolumab	Melanoma, gastric cancer	Study of probiotics VE800 and nivolumab in treating patients with selected types of advanced or metastatic cancer	NCT04208958
Probiotic <i>B. fragilis</i> bf-839	Anti-PD-1 (not specified)	Non-small cell lung cancer	Probiotic (<i>B. fragilis</i> bf-839) to enhance the efficacy and reduce side effects of anti-PD-1 antibody in the treatment of lung cancer	ChiCTR2100054558
Probiotic <i>Clostridium butyricum</i> CBM588	Anti-PD-1 anti-CTLA-4 combination	Kidney cancer	To evaluate the effect of CBM588 on the efficacy of the nivolumab/ipilimumab combination	NCT03829111
Traditional Chinese Medicine (ginseng polysaccharides)	Anti-PD-1 (not specified)	Lung cancer	To examine the sensitization effect of ginseng polysaccharides on lung cancer patients to anti-PD-1 immunotherapy	Not found

Table 1: Ongoing clinical trials on microbiota-regulating approaches for improving therapeutic effects of anticancer drugs.

Komplementärmedizin

Huebner J et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German Comprehensive Cancer Center; Anticancer Research, 2014; 34:943-948

- Umfrage mit 165 Patienten: ~60% der Patienten haben bereits CAM verwendet
- Hauptgrund: „selber aktiv werden“

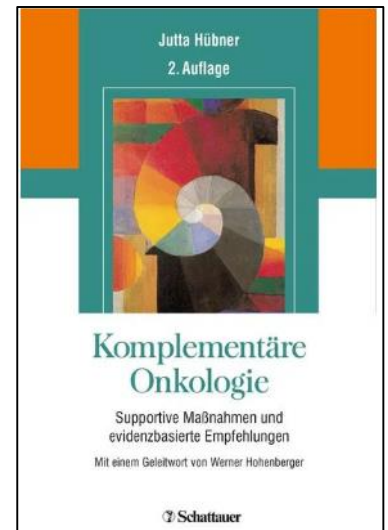
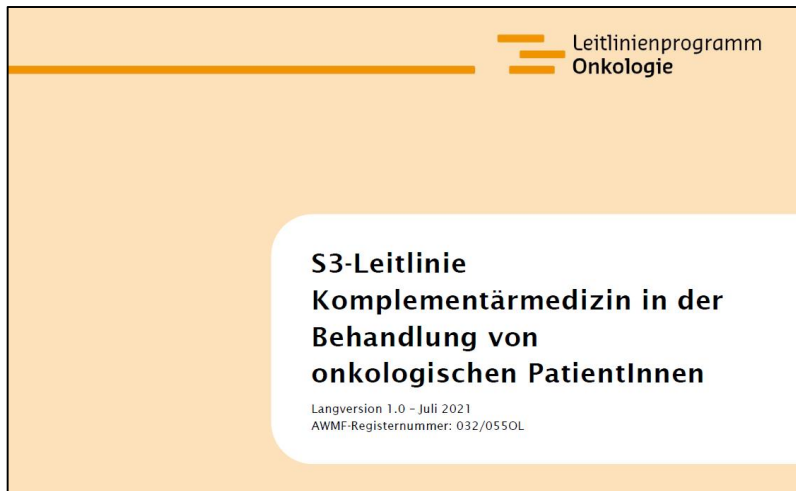
Table IV. *Reasons for using CAM.*

Reason	Number of participants (%)
To strengthen the immune system	120 (72.7%)
To strengthen oneself	114 (69.1%)
To do something for oneself	81 (49.1%)
To fight cancer directly	59 (35.8%)
To detoxify	54 (32.7%)
Other reason	28 (17.0%)

Table VI. *CAM methods used by the participants.*

Method	Number of participants using this method (%)
Trace elements	69 (41.8%)
Other supplements	63 (38.2%)
Prayer	58 (35.2%)
Vitamins	56 (33.9%)
Relaxation techniques	50 (30.3%)
Homeopathy	35 (21.2%)
Chinese herbs	31 (18.8%)
Yoga, Tai chi or Qigong	29 (17.6%)
Meditation	28 (17.0%)
Enzyme	26 (15.8%)
Acupuncture	17 (10.3%)
Mistletoe	15 (9.1%)
Medical mushrooms	9 (5.5%)
Bioresonance therapy	7 (4.2%)
Hyperthermia	5 (3.0%)
Anthroposophical medicine	4 (2.4%)

Komplementärmedizin



Komplementäre und alternative Therapieverfahren

Vitamin C

7.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Es liegen Daten aus einer Metaanalyse zu Wirkung von oralem Vitamin C vor. Orales Vitamin C in höheren Dosierungen soll nicht bei onkologischen Patienten mit dem Ziel empfohlen werden, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben zu verlängern oder die therapieassoziierte Toxizität zu senken.
Level of Evidence 2a-	Quellen: Jacobs, Hutton, Ng, Shorr, und Clemons (2015)
	Starker Konsens

7.25.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2a- /1b-	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit von hochdosiertem intravenösem Vitamin C vor, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben zu verlängern oder die Toxizität bei onkologischen Patienten zu senken. Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von hochdosiertem intravenösem Vitamin C bei diesen Patienten gegeben werden.
	Quellen: Ma et al. (2014); Jeon, Park, Moon, und Yeo (2016)
	Starker Konsens

Vitamin C als Supportivtherapie

Jacobs C et al.: Is There a Role for Oral or Intravenous Ascorbate (Vitamin C) in Treating Patients With Cancer? A Systematic Review. The Oncologist 2015;20:210–223.

- Systematisches Review, oral und i.v.; Evaluierung der Bedeutung von Vitamin C bzgl. Verstärkung der antitumorösen Effekte bzw. Verminderung der Toxizität der CHT
 - 34 Studien (6 oral, 16 i.v., 12 Kombi): 5 RCTs (n=322), 12 Phase I/II Studien (n=287), 6 Beobachtungsstudien (n=7599), 11 Fallberichte (n=267)
 - keine Metaanalyse möglich wegen Heterogenität!
- Ergebnis: keine hoch-qualitative Evidenz für den Einsatz von Vitamin C als Supportivtherapie
- Keine Verbesserung der Ansprechraten, Überleben und QoL

Vitamin C – QoL und Brustkrebs

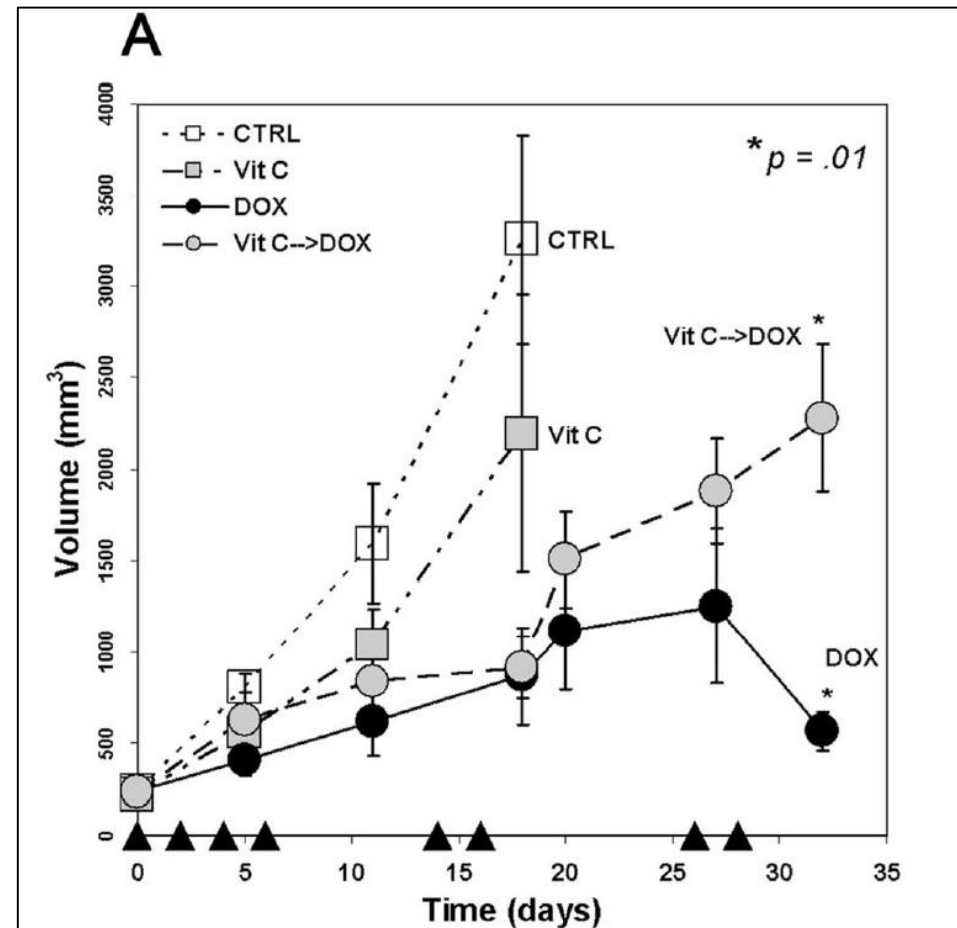
Vollbracht C et al.: Intravenous Vitamin C Administration Improves Quality of Life in Breast Cancer Patients during Chemo-/Radiotherapy and Aftercare: Results of a Retrospective, Multicentre, Epidemiological Cohort Study in Germany. *in vivo* 25: 983-990 (2011)

- Retrospektive Multizentrische Kohortenstudie in D
 - *insg. 125 Pat. (Stage II/III): 53 Pat. Standardtherapie + Vitamin C i.v. 7.5g/Woche für mind. 4 Wochen (Studiengruppe) vs. 72 Pat. Standardtherapie allein (Kontrollgruppe)*
- Beobachtungsparameter: Wirksamkeit in Bezug auf Schwere von krankheits- und therapiebezogener Klagen während Therapie und Nachsorge
- Ergebnis: Signifikant weniger Beschwerden in der Studiengruppe (v.a. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Appetitverlust, Depression, Schlafstörungen)

Vitamin C – Vorsicht bei CHT

Heaney M et al.: Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. Cancer Res. 2008 October 1; 68(19): 8031–8038

- Annahme:
 - Einige Chemotherapien (z.B. Cisplatin, Doxorubicin) basieren u.a. auf Steigerung von intrazellulären ROS – Vitamin C kann daher als Antioxidans diese Wirkung abschwächen!
- Studie:
 - Wirksamkeit von Doxorubicin, Vincristin, Cisplatin, MTX und Imatinib auf Leukämie- u. Lymphom Zelllinien, mit/ohne vorheriger Behandlung mit Vit C



EGCG und Grüner Tee

7.72.	Evidenzbasiertes Statement (Tumorentwicklung)
Level of Evidence 2b	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf die Tumorentwicklung ¹ und den PSA-Wert ² bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in den Studien untersuchten Parameter gegeben werden.
	Quellen: ¹ Kessels et al. (2017); ² Henning et al. (2015); Nguyen et al. (2012)
	Starker Konsens

7.73.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b-	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf Körpergewicht/BMI und Körperfettanteil bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in der Studie untersuchten Parameter gegeben werden.
	Quellen: Stendell-Hollis et al. (2010)
	Starker Konsens

7.74.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat auf Geruchskontrolle/ Wundheilung/ Lebensqualität bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die in der Studie untersuchten Parameter gegeben werden.
	Quellen: Lian, Xu, Goh, und Aw (2014)
	Starker Konsens

7.75.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Epigallocatechingallat zur Prävention Radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden bei onkologischen Patienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Gabe von Epigallocatechingallat in Hinblick auf die Prävention Radiotherapie-induzierter gastrointestinaler Beschwerden bei onkologischen Patienten gegeben werden.
	Quellen: Emami, Nikoobin, Roayaei, und Ziya (2014)
	Starker Konsens

EGCG und Brustkrebs

Romano et Martel: The Role of EGCG in Breast Cancer Prevention and Therapy. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2021, Vol. 21, No. 7.

- Review von 88 Artikel, „EGCG AND Breast Cancer“
 - *Nicht genauer spezifiziert; nur Artikel eingeschlossen, welche antitumoröse Effekte von EGCG auf die Brustzell-Karzinogenese beschreiben*
- Ergebnis:
 - *In vitro: EGCG zeigt antioxidative und pro-oxidative Eigenschaften (abhängig von Konz. und Zeit); induziert Apoptose, inhibiert VEGF Transkription, beeinflusst die Metastasenbildung*
 - *In vivo: reduziert das Tumorwachstum, anti-metastatische und anti-angiogenetische Effekte im Tiermodell*
- Conclusion: *„[...] more in vivo and clinical studies should be executed to confirm the role of EGCG as therapeutic against breast cancer.“*

Grüner Tee und Krebsprävention

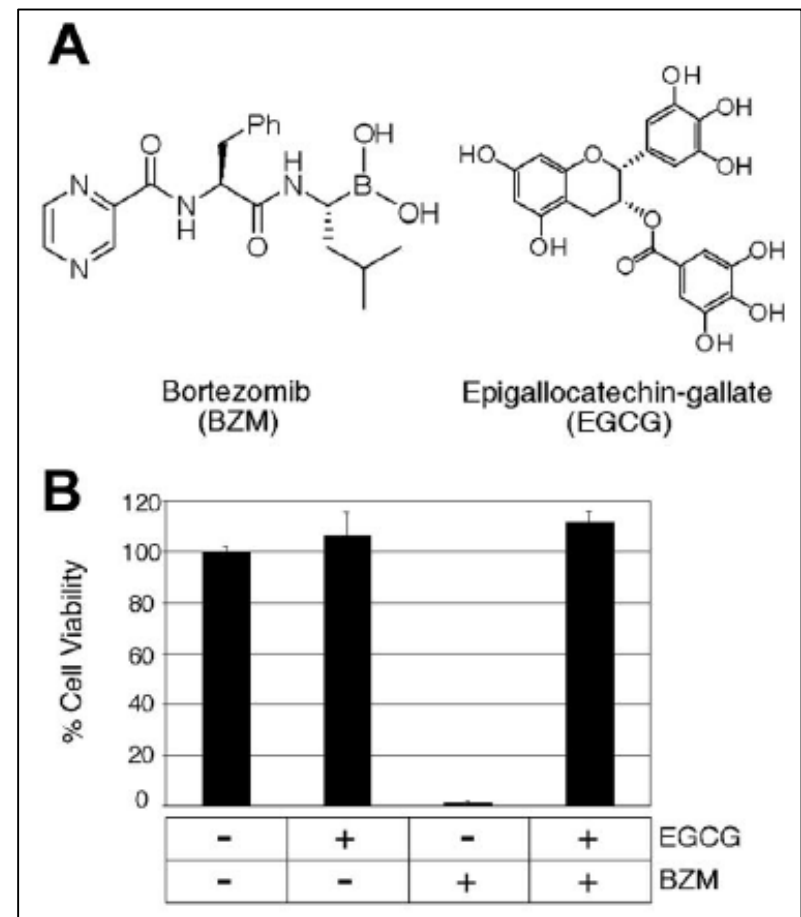
Boehm K et al.: Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. Nr.: CD0050004.

- Systematisches Review von prospektiven kontrollierten Interventions- und Beobachtungsstudien
 - 51 Studien, 1.2 Mio Teilnehmer (27 Fall-Kontroll-Studien, 23 Kohortenstudien, 1 RCT); (upper) GI, Brust, Prostata, Lunge, Ovarial...
- Ergebnis:
 - Grundsätzliche widersprüchliche Daten zur Prävention von Krebs
 - 1 RCT und 1 HQ Beobachtungsstudie bei Prostata-Ca: erniedrigtes Risiko bei höheren Konsum
- Conclusion: Ungenügende und widersprüchliche Evidenz für eine Empfehlung von Grüntee zur Krebsprävention

EGCG – Vorsicht bei CHT

Encouse B. et al.: Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. Blood, 4 June 2009; Volume 113, Number 23.

- Annahme:
 - Basierend auf einer früheren Studie, bei welcher ein wirkungsverstärkender Effekt von Etoposid und Temozolomid durch Zugabe von EGCG erzielt wurde
→ Folgestudie mit Bortezomib
- Ergebnis:
 - Grüntee-Extrakt (EGCG ↑) wirkt **antagonistisch** zu Borsäure-basierenden Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib) (humane MM-Zelllinien)



Take Home Message – WCRF/AICR

- *Bleib so schlank als möglich bei normalem Körpergewicht*
- ***Sei körperlich aktiv!***
- *Limitiere den Konsum von energiedichten Lebensmitteln, vermeide zuckerhaltige Getränke*
- ***Iss überwiegend Lebensmittel pflanzlichen Ursprungs!***
- ***Limitiere den Konsum von rotem Fleisch, vermeide verarbeitetes Fleisch!***
- ***Limitiere den Alkoholkonsum!***
- *Limitiere den Salzkonsum, vermeide verschimmelte Lebensmittel*
- *Versuche, deinen Nährstoffbedarf nur durch Lebensmittel zu decken*
- *Mütter sollten stillen bzw. Kinder sollten gestillt werden*
- *Krebs-Überlebende sollten den Empfehlungen zur Krebsprävention folgen*



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!