Die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren bei Tumorpatienten

Bei Tumorpatienten hat der Ernährungsstatus einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität. Tumorpatienten haben oft einen raschen Gewichtsverlust durch eine Appetitabnahme und tumorbedingte negative metabolische Veränderungen, welche zu einem erhöhten Grundumsatz führen. Die chronisch negative Stickstoffbilanz führt mit der Zeit zu einer Abnahme der Immunkompetenz. Bei Tumorpatienten liegt ein chronisch entzündlicher Zustand vor mit einer vermehrten Bildung von proinflammatorischen Zytokinen und Eicosanoiden. Zudem bilden Tumore proteolytische (PIF) und lipolytische (LMF) Faktoren, die den Muskel- und Fettabbau steigern.

Rémy Meier

Immunologisch aktive Substanzen wie die Omega-3-Fettsäuren zeigten sowohl im Tierversuch wie auch beim Tumorpatienten positive Effekte auf das Tumorwachstum, die Anorexie und Kachexie durch eine Hemmung des chronisch entzündlichen Zustandes. Omega-3-Fettsäuren reduzieren die proinflammatorischen Zytokine und Eicosanoide und die vom Tumor sezernierten proteolytischen und lipolytischen Faktoren. Aufgrund der bekannten positiven Effekte können heute Omega-3-Fettsäuren durch die Nahrung und/oder als Supplemente bei Tumorpatienten empfohlen werden.

Patienten mit malignen Tumoren leiden oft an einem ungewollten Gewichtsverlust, welcher mit der Zeit zur Tumorkachexie führt. Diese ist charakterisiert durch Appetitlosigkeit, Muskelabbau, Gewichtsverlust und zunehmende Schwäche (1).

Der Ernährungsstatus spielt eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Lebensqualität bei Tumorpatienten. Eine zunehmende Mangelernährung geht parallel mit vermehrten Komplikationen und einer erhöhten Sterberate (2). Das möglichst lange Aufrechterhalten eines guten Ernährungszustandes ist deshalb bei diesen Patienten von grösster Bedeutung.

Die Pathogenese der Tumorkachexie

ist recht komplex und noch nicht in allen Details bekannt. Zwei wesentliche Mechanismen sind von Bedeutung: Gewichtsverlust durch Appetitlosigkeit und tumorinduzierte metabolische Veränderungen. Ein Teil dieser Folgen ist durch einen systemischen chronisch entzündlichen Zustand zu erklären, in dem verschiedene zirkulierende Hormone, Zytokine und Prostaglandine involviert sind (3). Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, verstärkte Lipolyse und ein gesteigerter Eiweissturnover sind Folgen davon.

Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren haben oft einen gesteigerten Grundumsatz aufgrund der tumorinduzierten metabolischen Veränderungen. Der gesteigerte Metabolismus und die reduzierte Nahrungszufuhr führen zu einer negativen Energiebilanz und beschleunigen die Gewichtsabnahme.

Seit einigen Jahren ist man bestrebt, diese Gewichtsabnahme zu verhindern, indem man spezifisch die negativen Prozesse zu verändern versucht.

Mediatoren des Anorexie-Kachexie-Syndroms

Verschiedene Mediatoren werden bei der Anorexie/Kachexie beschrieben. Bei Tumorpatienten werden eine Reihe von proinflammatorischen Zytokinen (TNF-α, IL-1, IL-6 und Interferon-γ) vermehrt gebildet. Erhöhte Konzentrationen dieser Mediatoren korrelieren sehr gut mit der Tumorprogression. Im Weiteren haben Leptin, Neuropeptid-Y, Melanocortin, Corticotropin-freisetzendes Hormon und Orexin eine wichtige Bedeutung. Es ist bekannt, dass einige dieser Mediatoren direkt zentral angreifen und das Hunger-/Sättigungsgefühl beeinflussen können.

Sehr interessant sind die kürzlich beschriebenen tumorspezifischen Faktoren. Diese Mediatoren (Proteolyseinduzierender Faktor [PIF], Lipid-mobilisierender Faktor [LMF], Protein-mobilisierender Faktor [PMF]) sind im Tumorstoffwechsel sehr aktiv. PIF hemmt den Proteinabbau in der Muskulatur und reduziert die Muskelproteinsynthese direkt über eine Aktivierung eines ATP-Ubiquitin-abhängigen proteolytischen Mechanismus (4–6). LMF stimuliert direkt die Lipolyse über einen zyklischen AMP-abhängigen Mechanismus und steigert den Energieverbrauch (7). LMF sensibilisiert das Fettgewebe für lipolytische Stimuli. Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure [EPA], Docosapentaensäure [DHA]) können diese Prozesse beeinflussen und helfen somit, das Fettgewebe bei Tumorpatienten vor der Lipolyse zu schützen (8). PMF kann Fett- und Aminosäuren direkt vom Fettgewebe und der Skelettmuskulatur mobilisieren (9).

Die Interaktion aller dieser Mediatoren ist verantwortlich für die Anorexie, die metabolischen Veränderungen und die Immunsupprimierung. Zur Gegenregulation wurden eine Reihe von Substanzen in den letzten Jahren untersucht, wie Aminosäuren (Arginin, Glutamin) und die polyungesättigten Fettsäuren (PUFA). Die essenziellen PUFA werden in zwei Familien unterteilt: die Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren. Distel- und Sonnenblumenöl haben einen grossen Anteil an Linolsäure (Omega-6-Fettsäure). Diese sind Substrate für die Arachnoidonsäure und die proinflammatorischen Eicosanoiden (PGE_2, PGI_2 und TXA_2). Leinöl, Rapsöl und Hanfsamenöl haben einen grossen Anteil an α-Linolensäure (Omega-3-Fettsäure), die in EPA und DHA umgewandelt werden können und die Eicosanoide PGE_3, PGI_3 und TXA_3 bilden. EPA und DHA sind auch reichlich in Kaltwasserfischen vorhanden und können direkt zugeführt werden. PUFA werden direkt in Phospholipidmoleküle der Zellmembranen eingebaut und beeinflussen so deren mechanisches Verhalten (Fluidität). Dadurch wird die Aktivität von Rezeptoren und Transportsystemen verändert und beeinflussen die Freisetzung von Interleukinen und Eicosanoiden.

Omega-3-Fettsäuren haben eine Reihe von Eigenschaften, welche für den Tumorpatienten von Vorteil sein können. In Tiermodellen reduzierten EPA und DHA das Tumorvolumen und verbesserten das Körpergewicht und die Appetitlosigkeit. Omega-3-Fettsäuren hemmen die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Eicosanoiden, verstärken die Insulinaktivität, erhöhen die Stickoxidsynthese und die Acetylcholinkonzentration im Gehirn. Zudem schützen sie Neurone vor zytotoxischen Angriffen von TNF-α. Alle diese Eigenschaften sind interessante Ansätze, um das Zytokin-vermittelte Anorexie-Kachexie-Syndrom zu beeinflussen. Der fortschreitende Muskelabbau ist mit einer Überregulation des Ubiquitin-Proteasomen-Systems im Skelettmuskel und der Produktion von PIF assoziiert. Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass EPA die Produktion von PIF reduzieren kann durch eine Hemmung der 15-Hydroxyeicosatetraensäure (15-HETE) (4). EPA- und DHA-abhängige Eicosanoide hemmen im Weiteren direkt die tumorinduzierte Lipolyse (10). Der protektive Effekt von EPA auf den katabolen Fettabbau geht über eine Hemmung des zyklischen AMP in den Fettzellen. Im Weiteren supprimiert EPA eine Reihe von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-α, IL-1, IL-6, welches ebenfalls zu einem Aufhalten der Kachexieentwicklung und zu einer Steigerung des Appetites führen kann (11, 12).

Effekte der Omega-3-Fettsäuren bei Tumorpatienten

Verschiedene Laboruntersuchungen bestätigten mehrere positive Effekte bei Tumoren. Omega-3-Fettsäuren reduzieren das Tumorwachstum und den raschen Fettverlust (13, 14). Die Verabreichung von EPA in einem Mäuse-Dickdarm-Karzinommodell hielt die fortschreitende Kachexie auf, ohne dass die Nahrungsaufnahme sich merklich veränderte (15). In diesem Mäusemodell wurde der Fett- und Skelettmuskelverlust reduziert. In Ratten konnte die Hemmung des Tumorwachstums durch eine Veränderung der Expression des proangiogenen vaskulären Endothelwachstumsfaktors-α gezeigt werden (16).

In den letzten Jahren wurden einige interessante Studien bei Tumorpatienten mit einer Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren anhand von Labor- und klinischen Endpunkten publiziert.

20 Patienten mit einem Pankreaskarzinom und Gewichtsverlust erhielten zum normalen Essen ein 600-kcal-Supplement, welches mit 2 g EPA (Fischöl) angereichert wurde. Nach drei Wochen war IL-6 signifikant reduziert, die Seruminsulinkonzentration erhöht und der Kortisol-Insulin-Quotient vermindert. Zudem konnte eine reduzierte Exkretion von PIF bei diesen Patienten gefunden werden. Diese Laborveränderungen waren auch mit klinischen Verbesserungen assoziiert. Der Appetit war besser, die Nahrungszufuhr war gesteigert, was mit einer Gewichtszunahme parallel ging. Man fand eine signifikante Zunahme der Körpermagermasse ohne Veränderung der Körperfettmasse (17). Wigmore und Mitarbeiter untersuchten eine Fischöl-

supplementierung in verschiedenen Dosen bei Pankreaskarzinompatienten mit einer Gewichtsabnahme. Die Gabe von Fischöl konnte die Gewichtsabnahme stoppen. Im Labor waren die inflammatorischen Zytokine (IL-6 und TNF-α) reduziert (18, 19). In einer grossen multizentrischen, randomisierten Studie mit 200 Patienten mit Pankreaskarzinom erhielt die Hälfte ein Ernährungssupplement mit Fischöl. Die andere Gruppe erhielt lediglich das Supplement. Alle Patienten hatten einen signifikanten Gewichtsverlust vor der Therapie. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten in der Fischölgruppe, welche 2 g EPA und gegen 600 kcal als Supplement einnehmen konnten, eine signifikante Gewichtszunahme und eine Zunahme der Körpermagermasse zeigten (20, 21). Man fand eine signifikante Korrelation zwischen der Menge Supplementeinnahme und dem Effekt auf den Gewichtsverlauf. Die Gewichtszunahme ging parallel mit einer verbesserten Lebensqualität. Eine weitere Studie mit 60 Patienten mit einer Supplementierung von Fischöl war negativ. Nach zwei Wochen waren alle gemessenen Parameter, wie Appetit, Müdigkeit, Lebensqualität, Gewichtsverlauf und spezifische Ernährungsparameter, unverändert. Die Studie war aber sicher mit zwei Wochen zu kurz, um wirklich eine Aussage zu machen (22).

Wenn Omega-3-Fettsäuren verwendet werden, ist es wichtig, dass genügend Vitamin E gleichzeitig verabreicht wird. Der antiinflammatorische Effekt von Fischöl kann reduziert werden, wegen der potenziellen vermehrten Bildung von freien Radikalen und der Fettperoxidation beim Fehlen einer adäquaten antioxidativen Protektion. EPA und DHA sind sehr sensibel für die Peroxidation. Vitamin E ist ein wichtiges Antioxidans, welches Immunzellen vor der Zerstörung durch freie Radikale schützt. Meydani und Mitarbeiter (23) zeigten eine Erhöhung der Plasmalipidperoxide und eine Verminderung des Plasmavitamins E, besonders bei älteren Patienten nach einer dreimonatigen Fischölsupplementation. Gogos und Mitarbeiter (24) untersuchten den Effekt von Vitamin E bei Tumorpatienten. Die Studienpatienten wurden supplementiert mit 18 Fischölkapseln (170 mg EPA und 115 mg DHA) zusammen mit 200 mg Vitamin E pro Tag. Sie fanden einen signifikanten Überlebensvorteil bei den supplementierten Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe. Der grösste Nutzen wurde bei mangelernährten Patienten gefunden.

Die heute bekannten Effekte von Omega-3-Fettsäuren sind sehr interessant, um Tumorpatienten vor einem Gewichtsverlust zu schützen. Es ist aber ausserordentlich wichtig, dass die Omega-3-Fettsäuren ihre Wirkungen nur voll entfalten können, wenn sie gleichzeitig mit einer genügenden Nährstoffzufuhr verabreicht werden. Nur so kann der Verlust an Körpermagermasse reduziert werden und die Gewichtszunahme und Lebensqualität verbessert werden. ■

Autor:
PD Dr. R. Meier
Leitender Arzt Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
Medizinische Universitätsklinik
4410 Liestal
Tel. 061-925 21 87
Fax 061-925 28 04
E-Mail: remy.meier@ksli.ch

Literatur auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.