

## Faktenblatt: Omega-3-Fettsäuren

November 2020

### Methode/ Substanz

Bei den ungesättigten Fettsäuren werden im Hinblick auf positive Auswirkungen für Tumorpatienten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren unterschieden. Nachdem zunächst über viele Jahre grundsätzlich der gesundheitsfördernde Charakter von ungesättigten Fettsäuren gelehrt wurde, ist in den letzten Jahren zunehmend der besondere Stellenwert der Omega-3-Fettsäuren diskutiert geworden.

Omega-3-Fettsäuren haben eine antientzündliche Wirkung. Aus diesem Grund wird ihr Einsatz zur Verminderung der Kachexie und möglicherweise auch der Fatigue bei Tumorpatienten untersucht.

Darüber hinaus zeigen einzelne Untersuchungen, dass Omega-3-Fettsäuren einen positiven Einfluss auf immunologische Parameter haben können. Deshalb sind diese Fette häufig Teil von perioperativen enteralen oder parenteralen Ernährungslösungen. Die Datenlage hierzu ist heterogen. Einige Studien zeigen eine Verminderung von postoperativen Komplikationen, andere konnten dies bisher nicht bestätigen.

Ein wesentliches Problem stellt die in vielen Studien berichtete niedriger Adhärenz der Patienten bei oraler Gabe dar. In Intent-to-Treat- Analysen ergaben sich häufig keine signifikant positiven Effekte. Teilweise wurden diese nachgewiesen bei per Protokoll-Analyse oder bei denjenigen Patienten, die ein Serumspiegel-Anstieg zeigten.

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

In einer Studie mit 55 Patienten mit geplanter Prostatektomie wurde eine randomisierte Studie mit einer Diät mit niedrigem Fettgehalt und 3 g Fischöl täglich (Omega-6-

/Omega-3-Verhältnis 2/1) oder eine Kontrolldiät (Omega-6-/Omega-3-Verhältnis 15/1) 4-6 Wochen präoperativ durchgeführt. In der pathologischen Aufarbeitung zeigte sich in der Omega-3-Fettsäure- Gruppe eine erniedrigte Proliferationsrate (ki67- Index) (Aronson, 2011).

In einer populationsbasierten Follow-up Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass ein hoher Verzehr von Omega-3-Fettsäuren mit der Ernährung die Gesamtmortalität bei Patientinnen nach Brustkrebs senkt (Khankari, 2015).

In der Nurses' Health Study und der Health Professionals Follow-up Study, wurde prospektiv die krebsspezifische und die Gesamtmortalität bei 1659 Patienten mit kolorektalem Karzinom im Verhältnis zum Verzehr mariner Omega-3-Fettsäuren vor und nach der Diagnose untersucht. Eine höhere Zufuhr nach der Diagnose war mit einer niedrigeren karzinomspezifischen Mortalität ( $p=0,03$ ) assoziiert. Beim Vergleich von Patienten, die  $<0,10$  g/d mit denen, die mindestens 0,30 g/d zu sich nehmen zeigte sich eine HR von 0,59 (95% CI 0,35 - 1,01). Patienten, die ihre Zufuhr um mindestens 0,15 g/d erhöhten hatten eine HR von 0,30 (95% CI 0,14 - 0,64,  $p <0,001$ ). Zur Gesamtmortalität fand sich keine Assoziation (Song, 2017).

In einer doppelverblindeten placebokontrollierten randomisierten Studie erhielten 48 Frauen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cyclophosphamid-Doxorubicin-5-Fluorouracil (CAF) und Omega-3-Fettsäuren oder Placebo. Endpunkt war die Expression von Ki-67 und VEGF sowie das Gesamtüberleben. In der Interventionsgruppe war Ki-67 vermindert ( $p=0,032$ ), ebenso VEGF ( $p=0,041$ ) und das Gesamtüberleben (HR=0,411, 95%CI 0,201-0,840) und das krankheitsfreie Überleben verlängert (HR= 0,439, 95%CI: 0,222-0,869) (Darwito, 2019).

In einem Cochrane-Review wurden 19 RCTs zu Kopf-Hals-Tumoren mit 1099 Patienten eingeschlossen. Die meisten Studien (12/19) enthielten weniger als 25 Patienten pro Gruppe. Die meisten (16/19) verwendeten eine Immunonutrition mit Arginin in unterschiedlicher Dosierung. Es fand sich kein Unterschied in der Gesamtmortalität (RR 1,33, 95%CI 0,48-3,66; 14 Studien, 776 Patienten; niedrige

Qualität der Evidenz) wie auch in der Länge des Krankenhausaufenthaltes oder der Infektionsrate (Howes, 2018).

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

Ein systematisches Review untersuchte die Effekte der zusätzlichen Gabe von Omega-3-Fettsäuren während einer Chemo- und/oder Radiotherapie. Es wurden 10 RCT's analysiert (insgesamt 383 Patienten). Als wichtigster positiver Effekt werden die Gewichtszunahme bzw. der Gewichtserhalt sowie verminderte Entzündungsmarker und Steigerung der Lebensqualität beschrieben (de Aguiar Pastore Silva, 2015).

In einer doppelblinden placebokontrollierten randomisierten Studie erhielten 140 Patienten mit kolorektalen Karzinomen unter Chemotherapie Probiotika und Omega-3 Fettsäuren (2 g/d) bzw. über 4 bzw. 8 Wochen. Die Lebensqualität und Nebenwirkungen waren besser im Vergleich zur Placebogruppe (Global Health Status, Körperliche, Rollen- und emotionale Funktion, Diarrhö, Fatigue  $p < 0,001$ , kognitive Funktion  $p = 0,025$ ; Appetitverlust  $p = 0,005$ ; ebenso IL-6 ( $p = 0,002$ ) (Golkhalkhali, 2018).

### **Kachexie**

Zur Frage der Wirkung von Omega-3-Fettsäuren gegen Gewichtsverlust und Tumorkachexie wurden im Jahr 2007 ein Cochrane-Review und ein weiteres systematisches Review publiziert. Während das Cochrane-Review auf der Basis von 5 Studien mit 587 Patienten keine ausreichenden Daten fand (Dewey, 2007), berichtet das systematische Review mit dem Fokus auf Patienten mit gastrointestinalen Tumoren aus 17 Studien positive Effekte (Gewichtszunahme, Steigerung des Appetits, Verbesserung der Lebensqualität, geringere postoperative Mortalität) und empfiehlt eine Dosis von 1,5g/ d (Colomer, 2007).

Ein weiteres systematisches Review der European Palliative Care Research Collaboration fand keine ausreichende Evidenz und fasste 2012 38 Publikationen folgendermaßen zusammen:

- Kleinere, häufig nicht randomisierte Studien ohne Kontrollgruppe berichten gute Effekte.
- Größere randomisierte kontrolliert Studien unterstützen dies nicht.

- Die Verträglichkeit ist in der Regel gut.

Es kommt zu leichten abdominellen Beschwerden, sodass eine Dosissteigerung häufig nicht möglich ist (Ries, 2012).

In einer randomisierten Studie erhielten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die mindestens 5% Gewicht in den vergangenen 6 Monaten abgenommen hatten, in der Interventionsgruppe vor und nach Operation über 28 Tage (perioperativ) ein Supplement mit hochdosierten Omega-3- Fettsäuren oder die standardmäßige Supportivtherapie (Nicht-interventionsgruppe). Die Patientencompliance anhand der erreichten Eicosapentaensäure (EPA)-level war hoch. Es zeigte sich aber kein positiver Einfluss auf die weitere Gewichtsabnahme (Hanai, 2018).

59 palliative Patienten mit Lungenkrebs erhielten unter Chemotherapie 2,2g/ d EPA, 40 Patienten beendeten die Studie. Während es in der Kontrollgruppe im Durchschnitt zu einem Gewichtsverlust von 2,3 kg kam, hatten die Patienten in der EPA- Gruppe keinen Gewichtsverlust. 69% dieser Patienten hielten die Muskelmasse oder erhöhten sie, während dies nur bei 29% in der Kontrollgruppe gelang (Murphy, 2011).

### **Andere Symptome**

Drei Fallberichte beschreiben eine Verbesserung der unter Bexaroten auftretende Hypertriglyceridämie durch Omega-3-Fettsäuren (Musolino, 2009).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Omega-3-Fettsäuren (640 mg) dreimal täglich zur Verminderung der Inzidenz und Schwere der Polyneuropathie unter Paclitaxel untersucht. In der Verumgruppe entwickelten signifikant weniger Patientinnen eine Polyneuropathie. Bezüglich der Schwere zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Ghoreishi, 2012).

Bei Kindern wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie Omega-3-Fettsäuren während einer oralen Erhaltungstherapie mit Methotrexat eingesetzt. Im Vergleich zur Placebogruppe war die Hepatotizität geringer (Elbarbary, 2016).

In einer kleinen Gruppe von Patienten mit Ösophaguskarzinom mit neoadjuvanter Chemotherapie wurde eine Omega-3-Fettsäuren reiche (900 mg/d) mit einer armen (250 mg/d) enteralen Ernährung über 15 Tage verglichen. Es ergab sich kein Unterschied im Gewichtsverlauf, der Leukopenie- und Neutropenierate. Eine Stomatitis trat signifikant seltener auf ( $p = 0,018$ ). Grad 3/4 Darrhö waren nicht signifikant seltener (16,1% versus 36,7%,  $p = 0,068$ ). Anstiege der Leberenzyme (Aspartataminotransferase und Alanineaminotransferase) wurden seltener gesehen ( $p = 0,012$  und  $p = 0,015$ ) (Miyata, 2017).

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 60 Patienten mit Grad 1 Mukositis unter Chemotherapie Omega-3-Fettsäuren. Die Mukositis war in der Interventionsgruppe geringer und Patienten hatten weniger Schmerzen (Hashemipour, 2017).

In einer weiteren randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie wurden Omega-3 Fettsäuren in einer Dosis von 4,3 g/d bei 44 Patientinnen mit Aromataseinhibitor-induzierten Muskel- und Gelenkschmerzen untersucht. Hier zeigte sich kein Unterschied bei den Schmerzen zwischen beiden Gruppen (Lustberg, 2018).

### **Interaktionen**

Nicht bekannt.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Nicht bekannt.

### **Kontraindikationen**

Nicht bekannt.

### **Fazit**

Als Nahrungsbestandteil sind Omega- 3- Fettsäuren positiv zu bewerten. Insbesondere als Schutz vor Gewichts- und Muskelmassenverlust kommt ihnen vermutlich eine Bedeutung zu. Allerdings ist die Adhärenz bei Fischölkapseln gering.

Aus diesem Grund ist die Beratung zu einer an Omega-3-Fettsäuren reichen Ernährung wahrscheinlich sinnvoller.

Ob und wenn ja welche Nebenwirkungen durch Omega-3-Fettsäuren abgemildert werden können, ist noch wenig untersucht. Im Rahmen der Ernährungsempfehlungen sind sie aber ein interessanter Baustein der supportiven Therapie.

## Literatur

1. Aronson WJ, Kobayashi N, Barnard RJ, Henning S, Huang M, Jardack PM, Liu B, Gray A, Wan J, Konijeti R, Freedland SJ, Castor B, Heber D, Elashoff D, Said J, Cohen P, Galet C. Phase II prospective randomized trial of a low-fat diet with fish oil supplementation in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)*. Dec 2011;4(12):2062-2071.
2. Khankari NK. Dietary intake of fish, polyunsaturated fatty acids, and survival after breast cancer: A population-based follow-up study on Long Island, New York Fish, PUFAs, and Breast Cancer Survival. *Cancer*. 2015;121(13):2244-2252.
3. Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, Fuchs CS, Chan AT. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut*. Oct 2017;66(10):1790-1796.
4. Darwito D, Dharmana E, Riwanto I, Budijitno S, Suwardjo S, Purnomo J, Widodo I, Ghozali A, Aryandono T, Anwar SL. Effects of Omega-3 Supplementation on Ki-67 and VEGF Expression Levels and Clinical Outcomes of Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant CAF Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial Report. *Asian Pac J Cancer Prev*. Mar 26 2019;20(3):911-916.
5. Howes N, Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018(8).
6. de Aguiar Pastore Silva J. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015;34(3):359-366.
7. Golkhalkhali B, Rajandram R, Paliany AS, Ho GF, Wan Ishak WZ, Johari CS, Chin KF. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer

- patients: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. Jun 2018;14(3):179-191.
8. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 24 2007(1):Cd004597.
  9. Colomer R, oacute. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British journal of nutrition*. 2007;97(05).
  10. Ries A. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliative medicine*. 2012;26(4):294-304.
  11. Hanai N, Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of omega-3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. *Japanese journal of clinical oncology*. 2018;48(4):356-361.
  12. Murphy RA. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(8):1775-1782.
  13. Musolino A. Hypertriglyceridaemia with bexarotene in cutaneous T cell lymphoma: the role of omega-3 fatty acids. *British journal of haematology*. 2009;145(1):84-86.
  14. Ghoreishi Z. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC cancer*. 2012;12(1).
  15. Elbarbary NS.  $\omega$ -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2016;32(1):41-47.
  16. Miyata H, Yano M, Yasuda T, Yamasaki M, Murakami K, Makino T, Nishiki K, Sugimura K, Motoori M, Shiraishi O, Mori M, Doki Y. Randomized study of the clinical effects of omega-3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Nutrition*. Jan 2017;33:204-210.

17. Hashemipour MA, Barzegari S, Kakoie S, Aghahi RH. Effects of Omega-3 Fatty Acids Against Chemotherapy-induced Mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Wounds*. Dec 2017;29(12):360-366.
18. Lustberg MB, Orchard TS, Reinbolt R, Andridge R, Pan X, Belury M, Cole R, Logan A, Layman R, Ramaswamy B, Wesolowski R, Berger M, Patterson E, Loprinzi C, Shapiro CL, Yee L. Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat*. Feb 2018;167(3):709-718.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.