

# Fortbildungsveranstaltung Hausärzteverband

Koblenz, 01. April 2009

---

## Omega-3-Fettsäuren und deren Stellenwert in der Kardiologie.



Klinik Wetterau

*Th. Wendt*



Klinik Taunus



Deutsche  
Rentenversicherung  
Bund



Reha  
Zentrum  
Bad Nauheim



J.W. Goethe  
Universität  
Frankfurt am Main

## 3 Kasuistiken – Ihre Meinung ?

---

### 51-jähriger Mann

AHB wegen STEMI 4/08, Zust. n. DES-PTCA 4/08. EF 60%.  
RF: Zig, LDL $\uparrow$ , RR $\uparrow$ , pos. FA. Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.  
Th.: 4 biggies + Clopidogrel  $\rightarrow$   $\omega$ -3-FS ?

### 35-jährige Frau

MRA wegen RR $\uparrow$ . RF: Zig, ÜG, Inaktivität.  
Labor: LDL ok, TG $\uparrow\uparrow$ . Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.  
Th.: ACE-H  $\rightarrow$   $\omega$ -3-FS ?

### 65-jähriger Mann

Sprechstunde wegen hypertensiver Herzkrankheit.  
NYHA III, EF 35%, Zust. n. stationärer Rekompensation.  
Th.: ACE-H,  $\beta$ -Blocker, Spironolacton  $\rightarrow$   $\omega$ -3-FS ?

# Gliederung



- **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- **Biochemische Vorbemerkungen**
- **Protektive Wirkmechanismen**
- **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
- **mit intermed. Endpunkt.**
- **mit klinischen Endpunkt.**
- **Metaanalysen (SP)**
- **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
- **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# Das Inuit-Paradoxon

---



Bei Inuit in Upernavik fand sich zwischen 1959 und 1974 eine geringere KHK-Mortalität als in der dänischen Bevölkerung, obwohl Inuit sehr viel *fettreichen* Fisch verzehren.



*Dyerberg J., Bang, H., Hjerne, N.:  
Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos.  
Am J Clin Nutr 28: 958-966 (1975)*

# Das Schweizer-Alpen-Paradoxon



Appenzeller



Bachthaler

Bei der Schweizer Bevölkerung wird trotz hoher Fettaufnahme eine geringere Mortalität beobachtet, was auf den viermal höheren Anteil an  $\alpha$ -Linolensäure im Schweizer Bergkäse im Vergleich zu üblichem Käse zurückgeführt wird.

*Hauswirth, C., Scheeder, M., Beer, J.:  
High omega-3-fatty acid content in alpine cheese.  
The basis for alpine paradox.  
Circulation 109: 103-107 (2004)*

# ALA und Herzinfarkttrisiko (Costa Rica)

## Editorial

### Cardiovascular Risk and $\alpha$ -Linolenic Acid Can Costa Rica Clarify?

William S. Harris, PhD

Interest is increasing in the potential cardioprotective role of  $\omega$ -3 (n-3) fatty acids (FAs). Most of the evidence supporting this hypothesis has been derived from studies of the longer-chain members of the n-3 family, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), found in fish oils.<sup>1</sup> The value of the shorter-chain cousin,  $\alpha$ -linolenic acid (ALA), found in certain plant oils (flaxseed, soybean, canola, walnut) has been less clear.<sup>2</sup> If ALA were able to do the same "heavy lifting" that EPA and DHA do, this would be welcomed news because the capacity to produce ALA is essentially limitless, whereas there are only so many fish in the sea. Campos and colleagues report in this issue of *Circulation* the results of a major study conducted in Costa Rica that provided new evidence that higher ALA intakes are associated with reduced risk for nonfatal myocardial infarction.<sup>3</sup>

case status and adipose ALA than estimated ALA intake suggests (not surprisingly) that the biomarker is preferable to the dietary estimate for defining exposure. On the other hand, for EPA and DHA, adipose is a poorer biomarker of intake because the body avidly sequesters these FAs into phospholipid membranes, not triglyceride storage depots. Hence, erythrocytes (essentially pure phospholipids) are becoming the standard for assessing long-chain n-3 FA status.<sup>5</sup>

The fact that, in this study, adipose ALA correlated very poorly with either adipose EPA or erythrocyte EPA is telling. It suggests that whatever benefits may be conferred by ALA, they do not appear to be mediated by the conversion of ALA to EPA as the current hypothesis holds. Furthermore, the increased odds for myocardial infarction case status were independent of EPA and DHA intake. These suggest that there may be metabolic roles for ALA per se that do not involve conversion to EPA, but such roles remain to be demonstrated.

Article p 339

**Circulation**  
**118: 323-324**  
**(22.07.2008)**

 **Reha  
Zentrum  
Bad Nauheim**

# Zutphen-Studie

---

**Frage:** Gilt dies auch für Nicht-Eskimos?

**Design:** N = 852 gesunde Holländer  
Region Zutphen  
detaillierte Ernährungsanamnese

**Beob.-Dauer:** 20 Jahre

**Events:** 78 KHK-Todesfälle

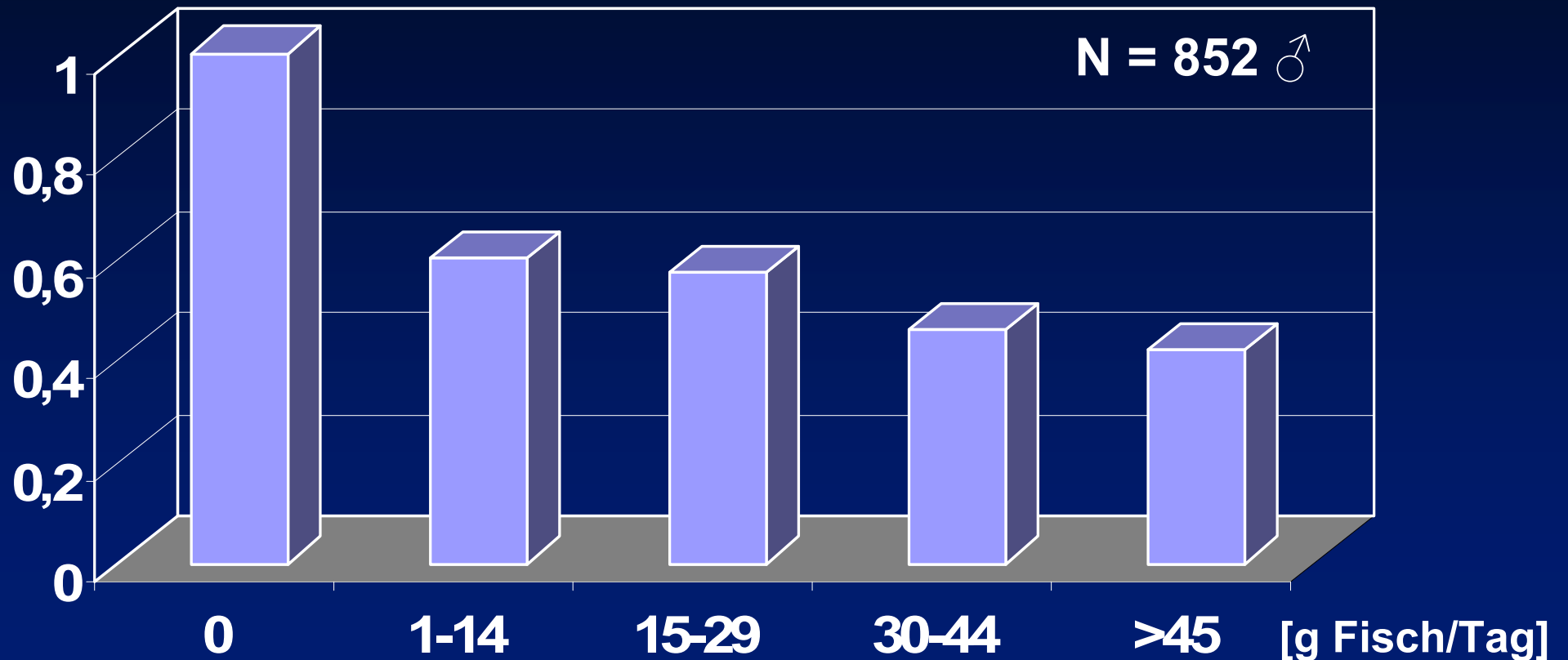
*Kromhout, D., Bosschieter, E., de Coulander, L.:*

*The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from CHD.*

*NEJM 312: 1205-1209 (1985)*

# Zutphen-Studie

[Risiko für KHK-Tod in 20 J. vs. Fischkonsum]



*Kromhout et al, NEJM 312: 1205-1209 (1985)*

# Nurses' Health Study

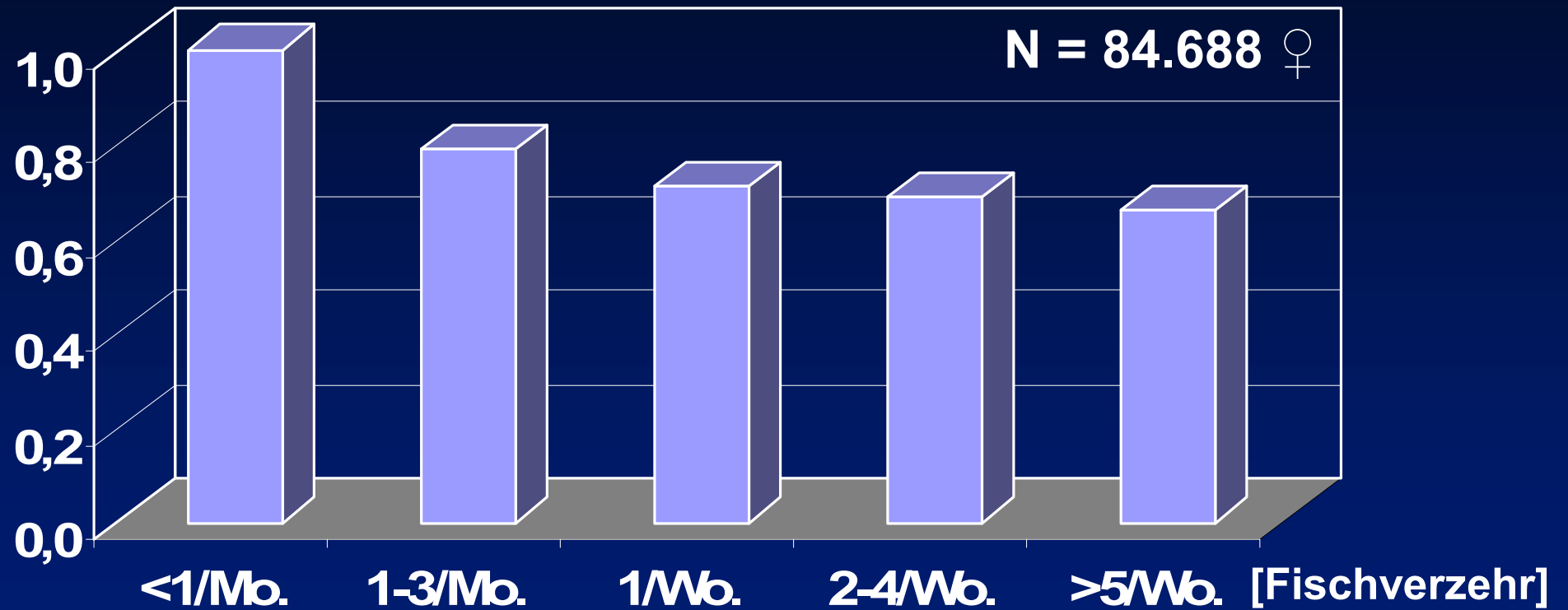
---

- Frage:** Gilt dies auch für Frauen ?
- Design:** N = 84.688 Frauen (34-59J.)  
detaillierte Ernährungsanamnese  
korrigiert nach weiteren cv-RF
- Beob.-Dauer:** 16 Jahre
- Endpunkte:** KHK-Tod und nichttödl. Infarkt

*Hu, F., Bronner, L., Willet W., Stampfer, M., Rexrode, K. et al:  
Fish and omega-3-fatty acid intake and risk of CHD in women.  
JAMA 287: 1815-1821 (2002)*

# Nurses' Health Study

[KHK-Risiko in 16 J. vs. Fischkonsum]



*Hu et al, JAMA 287: 1815-1821 (2002)*

# Physician's Health Study (1): Ereignisse

---

Frage:	Gilt dies auch für Ärzte ?
Design:	20.551 gesunde Ärzte Ernährungsanamnese
Beob.-Dauer:	11 Jahre
Endpunkt:	KHK-Mortalität
Ergebnis:	$\geq 1$ Fischmahlzeit/Woche $\rightarrow$ Risiko plötzl. Herztod - 52%

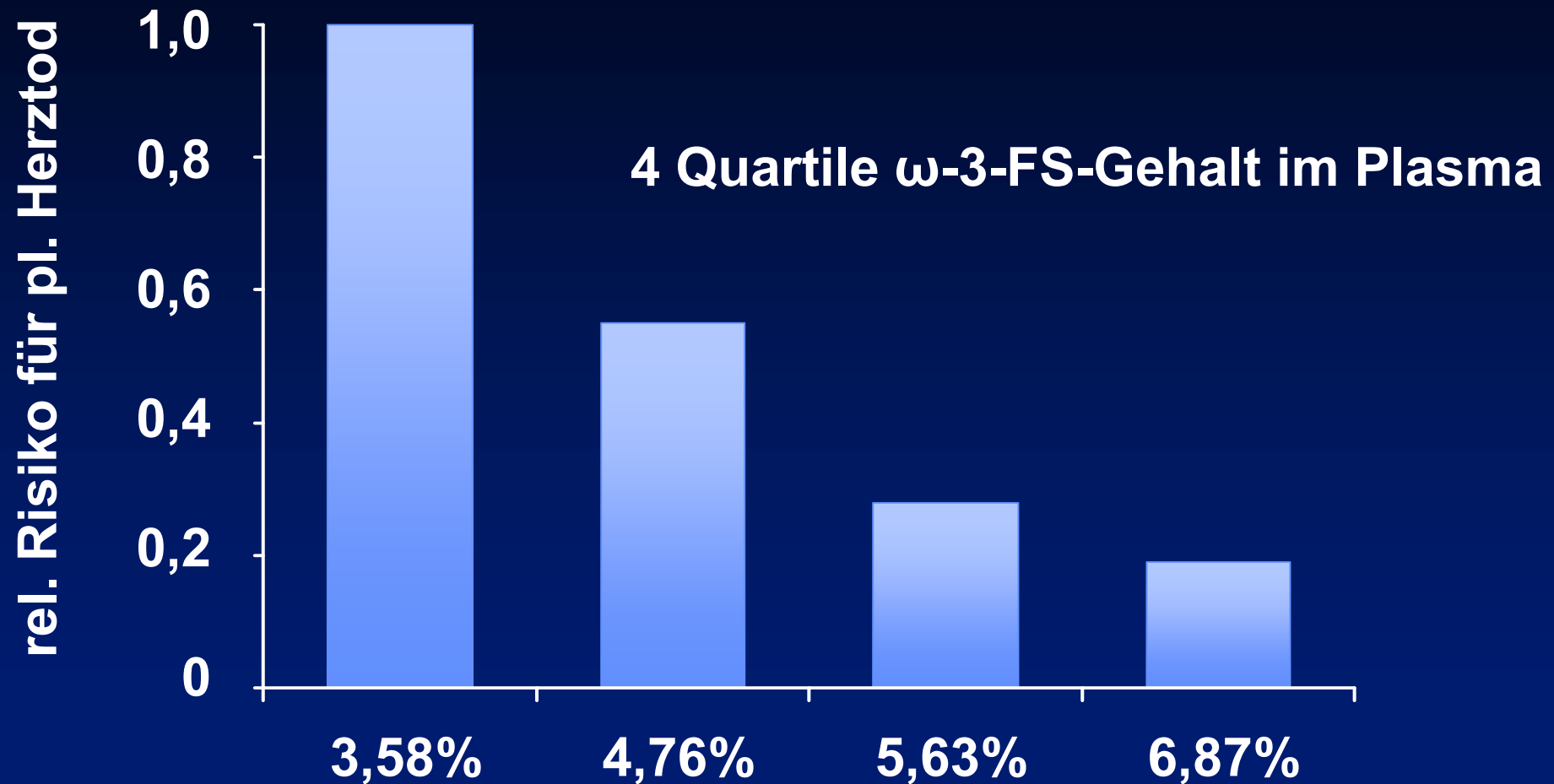
*Albert, C., Nennekens, C., O'Donell, C., Ajani, U., Carey, V. et al:  
Fish consumption and risk of sudden death.  
JAMA 279; 23-28 (1998)*

# Physician's Health St. (2): Blutspiegel + pl. Herztod

VARIABLE	QUARTILE OF n-3 POLYUNSATURATED FATTY ACID				P VALUE FOR TREND
	1	2	3	4	
Fatty acid level (%)†					
Mean	3.58	4.76	5.63	6.87	
Range	2.12–4.32	4.33–5.19	5.20–6.07	6.08–10.2	
Model adjusted for age and smoking status					
Relative risk	1.0	0.47	0.37	0.31	0.004
95% confidence interval		0.22–1.00	0.17–0.83	0.13–0.75	
Multivariate model 1‡					
Relative risk	1.0	0.55	0.28	0.19	0.007
95% confidence interval		0.18–1.70	0.09–0.87	0.05–0.71	
Multivariate model 2§					
Relative risk	1.0	0.52	0.19	0.10	0.001
95% confidence interval		0.16–1.72	0.05–0.69	0.02–0.48	

**Albert, C., Campos, H., Stampfer, M., Ridker, P., Manson, J. et al:**  
**Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death.**  
**NEJM 346: 1113-1118 (2002)**

# Physician's Health St. (2): Blutspiegel + pl. Herztod



*Albert, C. et al NEJM 346: 1113-1118 (2002)*

# Metaanalyse zu Fischkonsum und KHK

---

**Design:** 13 Kohortenstudien  
N = 222.364 Personen  
korrigiert nach weiteren cv-RF

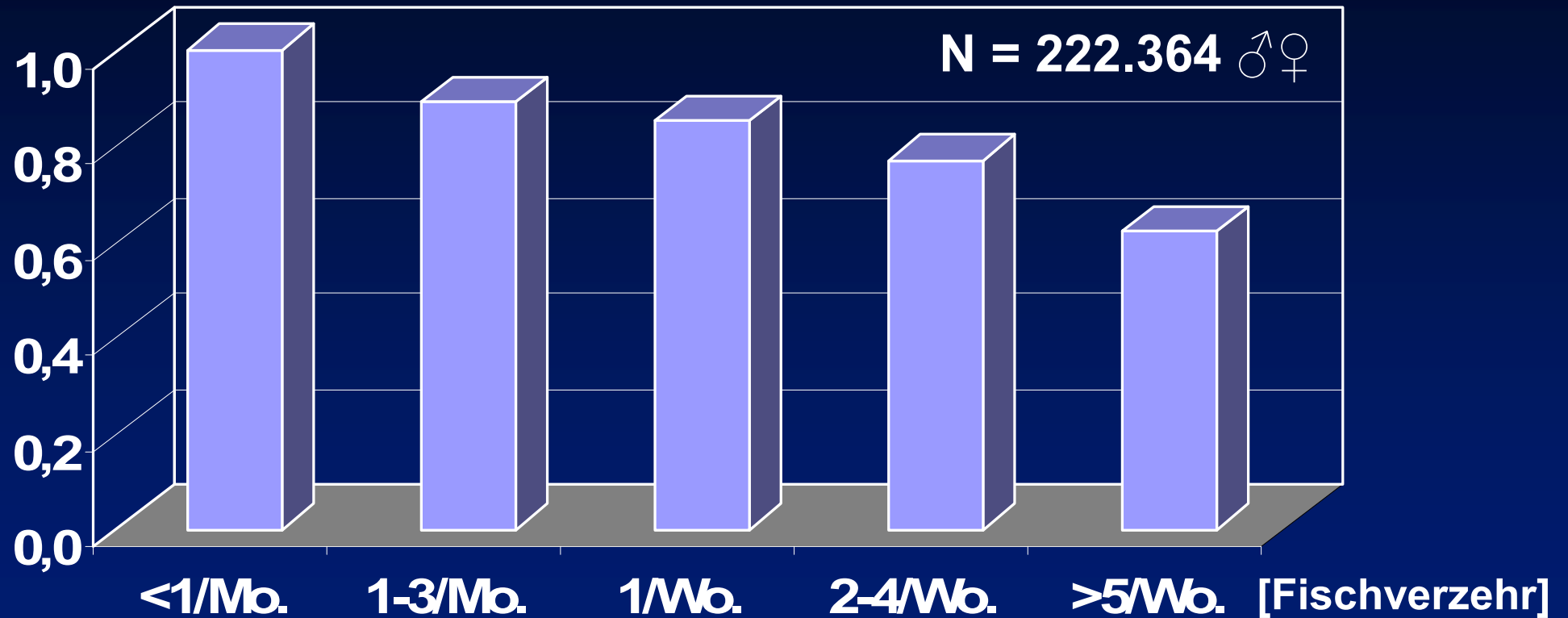
**Beob.-Dauer:** 11,8 Jahre

**Endpunkt:** KHK-Mortalität

*He, K., Song, Y., Daviglius, M., Liu, K., van Hort, L. et al:  
Accumulated evidence on fish consumption and CHD mortality. A metaanalysis.  
Circulation 109: 2705-2711 (2004)*

# Metaanalyse zu Fischkonsum und KHK

[KHK-Mortalität in 11,8 J. vs. Fischkonsum]



*He et al, Circulation 109: 2705-2711 (2004)*

# Epidemiologie: Zusammenfassung cv-PP

---

- ✓ Fischverzehr hat kardioprotektive Effekte
- ✓ Inverse, dosisabh. Beziehung zw. Häufigkeit des Fischverzehr und:
  - KHK-Mortalität
  - nicht-tödl. Infarkt
  - plötzlichem Herztod.
- „Diese protektiven Effekte können durch eine Quecksilberbelastung des Fisches gemindert bis aufgehoben werden.“ (D. Strödter, Gießen, 2007),  
cave langlebiger Raubfisch (Thunfisch, Schwertfisch)

# ALA und Herzinfarkttrisiko (Costa Rica)

---

- Design:** N = 1819 Pat. post 1. MI  
vs. 1819 matched controls  
→ ALA-Gehalt in Fettgewebebiopsien  
→ retrospektiver Ernährungsfragebogen
- Ergebnis:** Unabhängig vom Fischgenuß schützt  
bereits niedriger ALA-Verzehr (= 2 Teelöffel  
Sojaöl oder 6 bis 12 Walnußhälften / Tag)  
vor nicht-tödlichem Herzinfarkt.
- Link:** Schweizer Bergkäse → Lyon, Kreta

*Campos H et al.:*  
*α-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction.*  
*Circulation 118: 339-345 (2008)*

# Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- **Biochemische Vorbemerkungen**
  - **Protektive Wirkmechanismen**
  - **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
    - **mit intermed. Endpunkt.**
    - **mit klinischen Endpunkt.**
  - **Metaanalysen (SP)**
  - **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
  - **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# Worauf kommt es bei Fetten an ?

---

gesättigte Fette

ungesättigte Fette

→ C=C Doppelbindung

Tierische Fette

Butter

Schmalz

einfach ungesättigte FS

mehrfach ungesättigte FS,

Lokalisation der C=C,

C=C in gewinkelter cis-

oder gestreckter trans-Form

(= sog. „Transfette“)

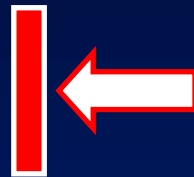
# Ungesättigte Fettsäuren (C=C Doppelbindung)

mehrfach  
ungesättigt

$\omega$ -3-FS

pflanzl.:  $\alpha$ -Linolensäure

marine: EPA, DHA



$\omega$ -6-FS

Gemüse

Maiskeimöl

Distelöl

Sonnenbl.-Öl

einfach  
ungesättigt

?!?

$\omega$ -9-FS

Oliven

?!?

Avocados

Erdnüsse

Mandeln

PUFA = poly unsaturated fatty acid

# $\omega$ -3 und $\omega$ -6 in der Ernährung

---

„Das Verhältnis von  $\omega$ -3 zu  $\omega$ -6 sollte möglichst hoch sein, d.h.  $> 1:1$ .“

*D. Strödter (2007)*

# Ungesättigte Fettsäuren: aktuelle Kritik (1)

Einfach ungesättigte Fettsäuren mit gesundheitsschädlicher Wirkung

## Ist Olivenöl doch nicht so gesund, wie man immer dachte?

Seit Jahren preisen Ernährungswissenschaftler die Vorteile mediterraner Kost. Besonders Olivenöl gilt als gesundheitsfördernd und kann, so die „landläufige Meinung“ zur Senkung des Cholesterinspiegels und damit zur Herzinfarktprävention beitragen. Aktuelle Studienergebnisse von Prof. Susanne Klump, Münster, und dem Marburger Emeritus Prof. Josef Krieglstein konterkarieren jetzt diese Annahme.

auch in einem intakten Organismus ablaufen. Wurden beispielsweise gesunde Meerschweinchen vier Monate lang mit einer ölsäurereichen Diät gefüttert, konnte keine Arteriosklerose nachgewiesen werden. „Das kann aber auch daran liegen, dass Meerschweinchen grundsätzlich nur selten eine Arteriosklerose entwickeln“, meinte Krieglstein. Allerdings hatten die mit Oleat gefüt-



Hohe  
Konzentrationen  
in vitro  
induzieren  
Apoptose.



*Kliniker 37: 59 (2008)*

## **Ungesättigte, industrielle Transfette: aktuelle Kritik (2)**

---

Idee: gesünder, weil ungesättigt

Vorteil: wird nicht ranzig, da gehärtet



Jedoch: Herzinfarkte ↑, LDL ↑

Konsequenz: in USA Kennzeichnungspflicht,  
in Dänemark in Backwaren > 2% verboten, EU prüft...

Früher in Nutella u. Margarine

Heute noch in fast food-Produkten,  
Backwaren, Keksen, Chips,  
Blätterteiggebäck, Frittieröl, ...



# Ungesättigte, industrielle Transfette: aktuelle Kritik (2)

heute noch in Biskin, Palmin !



Cholesterinbewußt nach Herzenslust mit Omega-3-Fettsäuren

# ΩMEGA<sup>®</sup>3

B R O T

**100 g ΩMEGA-3-BROT enthalten folgende Werte:**

Brennwert:	1064 kJ/254 kcal	Anmerkung:
Eiweiß:	8,5 g	Die Nährwertangaben unterliegen den natürlichen Schwankungsbereichen von Rohstoffen.
Kohlenhydrate:	43,5 g	
davon Zucker:	2,58 g	
Fett:	5,0 g	
-davon gesättigte Fettsäuren:	0,47 g	
-davon einfach ungesättigte Fettsäuren:	1,92 g	
-davon mehrfach ungesättigte Fettsäuren:	2,46 g	
-Omega-3-Fettsäuren:	90,0 mg	
Cholesterin:	1,5 mg	* 100g Brot decken 23% des empfohlenen Tagesbedarfs
Ballaststoffe:	6,2 g	
Natrium:	0,6 g	
Jod*	35,0 µg	
Proteinheiten (1 BE=98 g Backware)	3,5	



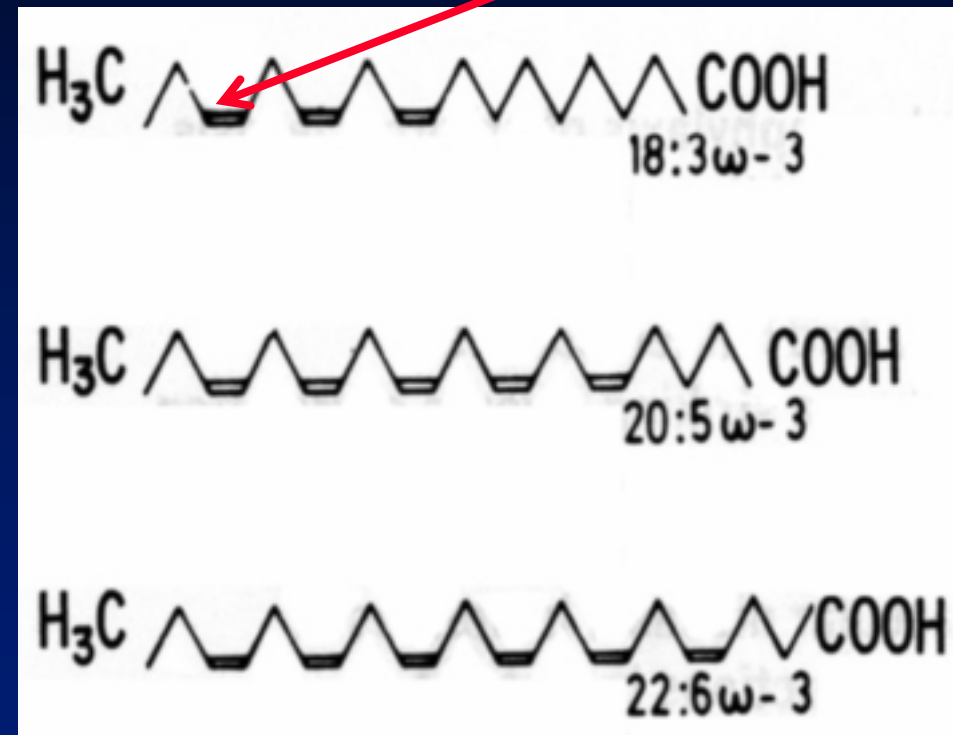
# Was sind Omega-3-Fettsäuren ?

Langkettige (18-22) PUFAs mit cis-C=C ab dem **3.** C-Atom

$\alpha$ -Linolensäure (ALA)

Eicosapentaensäure (EPA)

Docosahexaensäure (DHA)



von Schacky, *Ann Int Med* 107: 890 (1987)

# Was sind natürliche Omega-3-Fettsäure-Quellen ?

---

$\alpha$ -Linolensäure (ALA)



**Pflanzliche Quellen:**  
Leinsamen, Raps,  
Soja, Walnuß

Eicosapentaensäure (EPA)



**Marine Quellen:**  
Fetter Salzwasserfisch,  
wie z.B.: Makrele, Hering,  
Lachs, Thunfisch  
(aus kalten Gewässern)

Docosahexaensäure (DHA)



„essentiell“ für  
Mensch und Fisch

# Das Geheimnis von Kreta

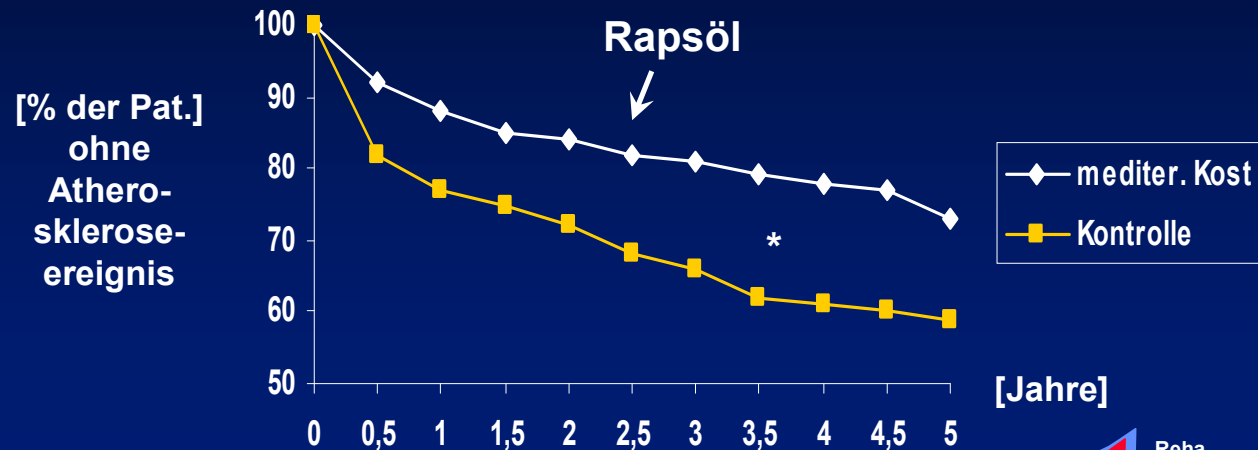


- Hoher Rapsölanteil der Kreta-Diät (= hoher ALA-Anteil)

## Lyon Diet Heart Study

Design: 423 Infarktpatienten, randomisiert

- 219 mediter. Kost (18% Raucher, 76% ASS, 27% Lipidsenker)
- 204 „westl. Ernährung“ (18% Raucher, 70% ASS, 34% Lipids.)



De Lorgeril et al *Circulation* 99: 779-785 (1999)

# Das Geheimnis von Kreta



- Hoher Rapsölanteil der Kreta-Diät (= hoher ALA-Anteil)
- *Albinaria cretensis rodakinensis*:  
eine auf Südkreta vorkommende Weinbergschneckenart,  
(erst 1991 durch Wiese als neue  
Subspezies beschrieben), die  
sich wegen ihrer Vorliebe für  
einen ALA-reichen Salat durch  
einen hohen Gehalt an ALA auszeichnet und auf Kreta  
als Delikatesse gilt.



**Wiese, V.:**  
***Die Gattung Albinaria auf Kreta.***  
***VIII Albinaria cretensis rodakinensis.***  
***Schriften zur Malakozologie 4: 94 (1991)***

# Was sind sekundäre Omega-3-Fettsäure-Quellen ?

z.B. Raps



z.B. atlantischer Lachs



Fisch- „Öl“



billig, frei verkäuflich,  
an Triglyceride gebunden

z.B. Kabeljau



teurer, auf Rezept,  
verestert

# Produktionsschritte

Fischköpfe  
und -schwänze



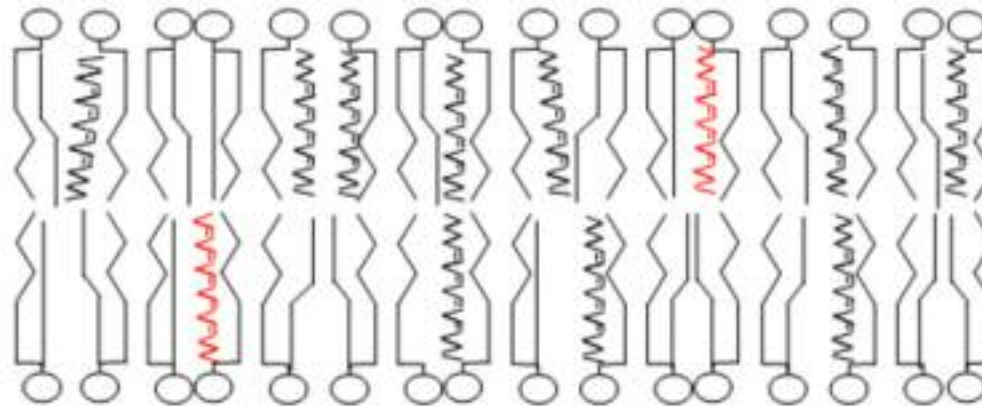
# Wozu braucht der Organismus marine (= langkettige) $\omega$ -3-Fettsäuren ?



**C20:5  $\omega$ -3 Eicosapentaenoic**



**C22:6  $\omega$ -3 Docosahexaenoic**



...zum Einbau in die Phospholipidmembranen

# Biochemie: Zusammenfassung

---

- Omega-3-Fettsäuren: ALA, EPA, DHA
- EPA und DHA sind für den Menschen essentiell
- Quellen: ALA EPA und DHA in fettem



## in Pflanzenölen

(Leinsamen, Raps, Soja, Walnuß)



## Salzwasserrfisch

(Makrele, Hering, Lachs, Thunfisch)



# Omega-3-Fettsäuren: Wieviel worin ?



ALA		marine (EPA und DHA)	
Gehalt in g / Esslöffel		Gehalt in g / 100g Fisch	
Leinsamenöl	8,5	Hering	1,7 – 1,8
Leinsamen	2,2	Sardinen	1,0 – 1,7
Walnussöl	1,4	Lachs	1,0 – 1,8
Rapsöl	1,3	Forelle	0,8 – 1,0
Sojaöl	0,9	Makrelen	0,3 – 1,6
Walnüsse	0,7	Heilbutt	0,4 – 1,0
Olivenöl	0,1	Thunfisch	0,3 – 0,7
		Muscheln	0,2 – 0,3
		Kabeljau	0,1 – 0,2

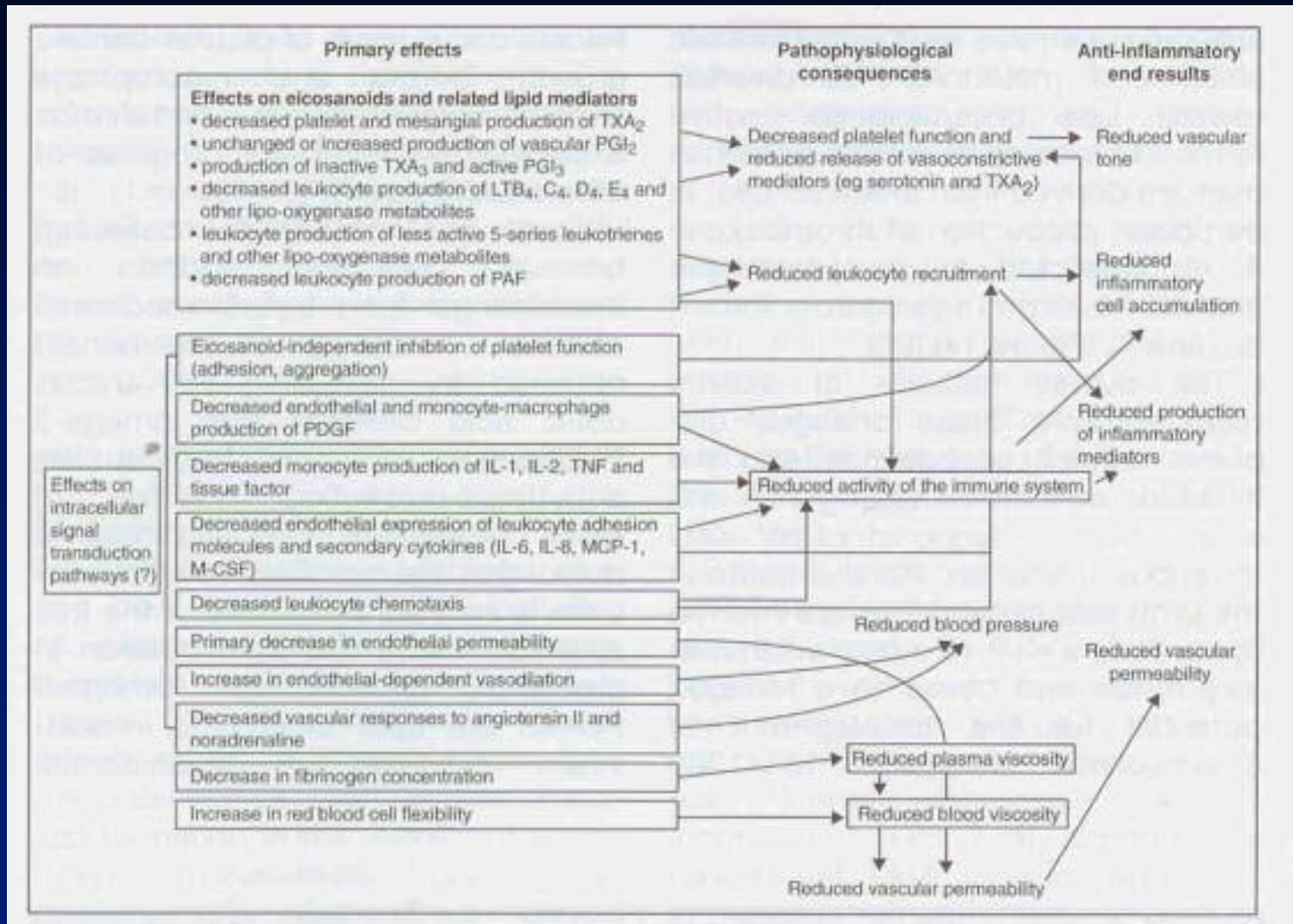


# Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- **Protektive Wirkmechanismen**
  - **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
  - **mit intermed. Endpunkt.**
  - **mit klinischen Endpunkt.**
  - **Metaanalysen (SP)**
  - **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
  - **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# Biologische Effekte der Omega-3-Fettsäuren



De Caterina et al, Eur Heart J (Suppl D): 42-49 (2001)

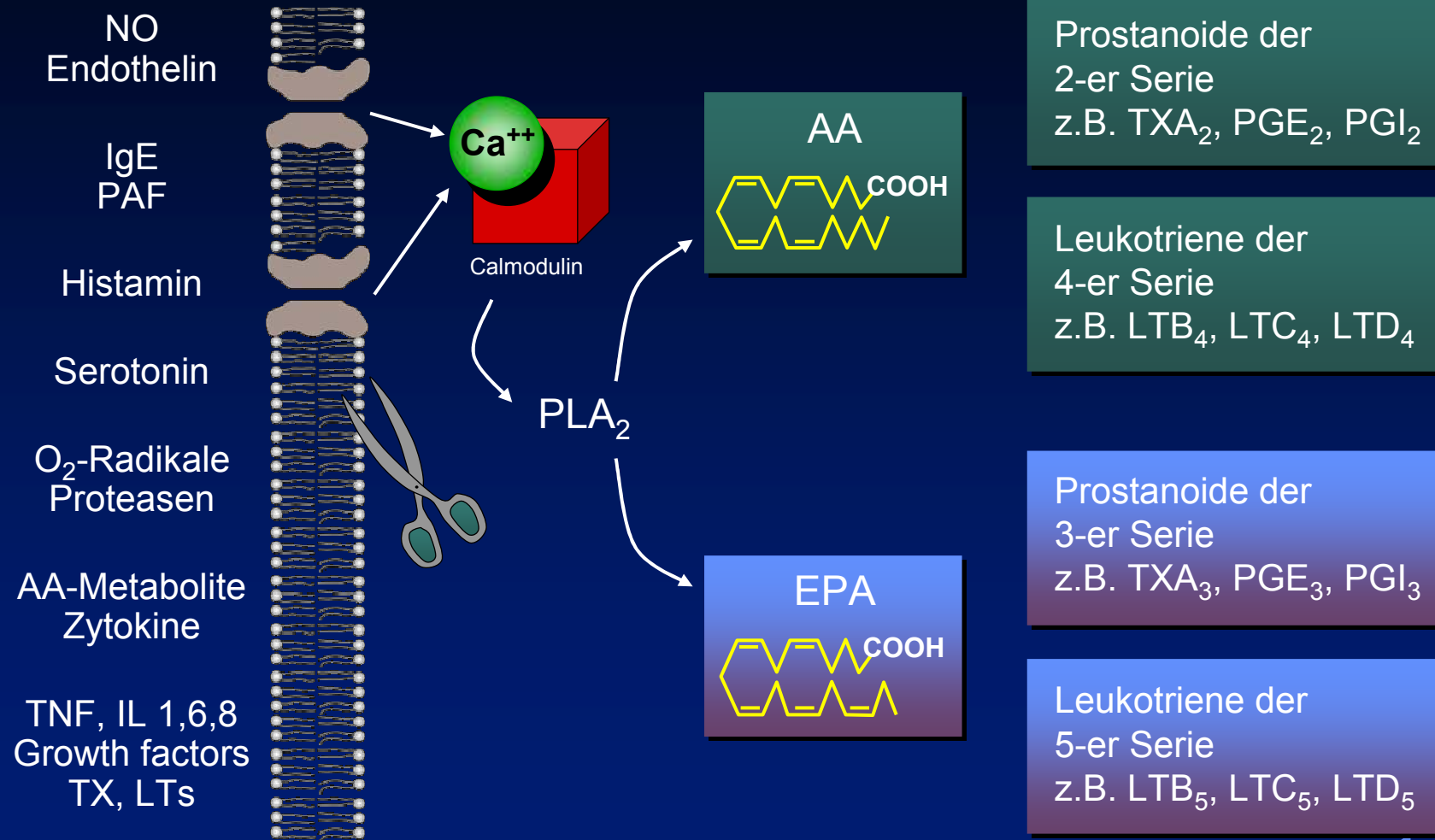
# Protektive Effekte der Omega-3-Fettsäuren

---

- **Antifibrillatorische Effekte**  
Inhibition Na- / L-Typ Ca-Kanäle  
Herzfrequenzvariabilität ↑
- **Antikoagulatorische Effekte**  
Thrombozytenaggregation ↓  
Fibrinolyse ↑
- **Antiatherosklerot. E.**  
Triglyceride ↓↓↓  
HDL ↑  
RR ↓  
Endothelfunktion ↑  
LDL-Oxydation ↓
- **Antiinflammator. E.**  
Adhäsionsmoleküle ↓

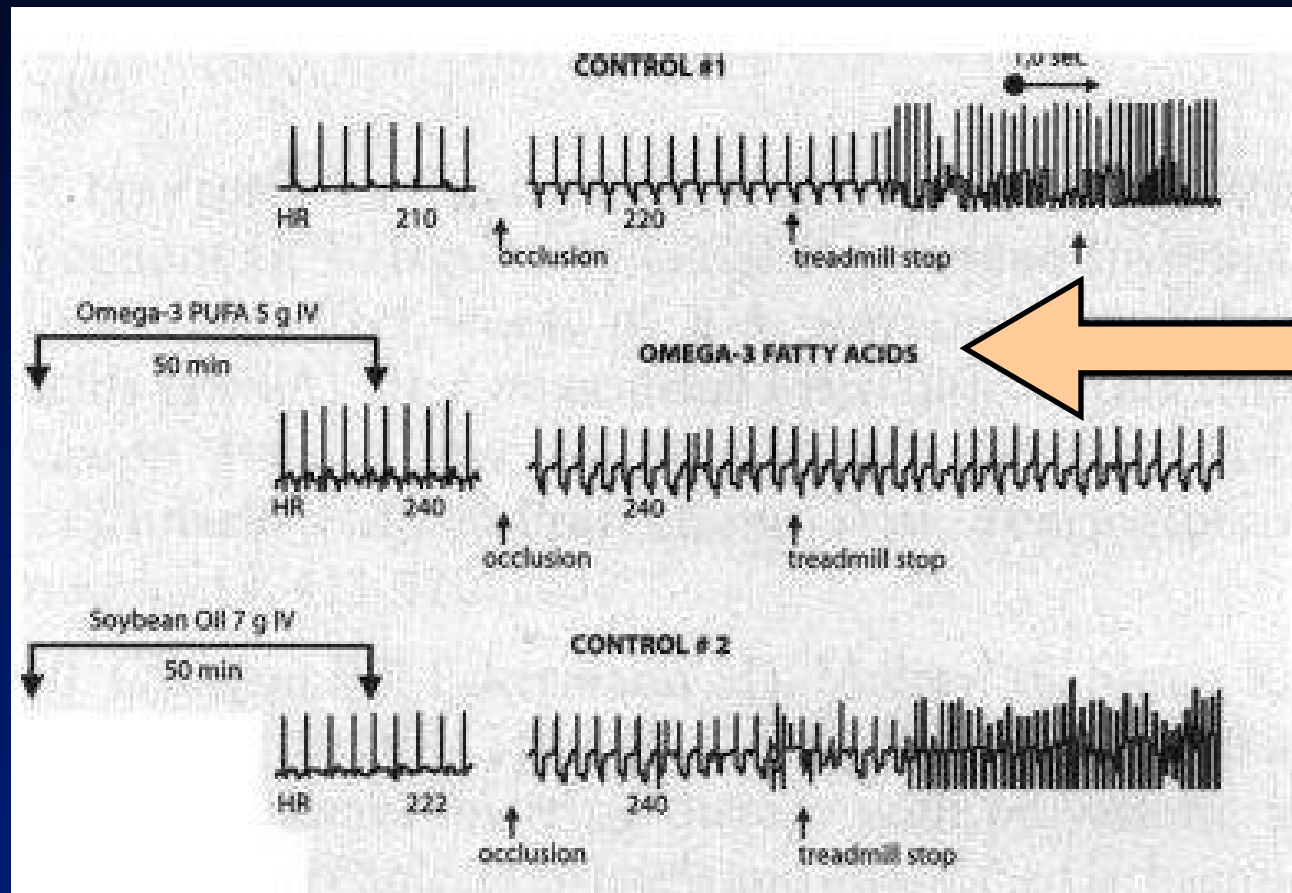
*Kris-Etherton et al, Circulation 106: 2747-2757 (2002)*

# Wirkung von $\omega$ -3-Fettsäuren auf die Synthese inflammatorischer Mediatoren



Heller A et al, *Anästhesiol Intensivmed* (1998)

# Prävention von ischämieinduzierten VTs beim Hund



**Kang, J., Leaf, A.:**  
**Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids.**  
**Circulation 94: 1774-1780 (1996)**

# Zusammenfassung protektive Wirkmechanismen

---

- **Steigerung der Herzfrequenzvariabilität**
- **Rhythmusstabilisierend (akut und chronisch)**
- **Antiaggregativ**
- **Antiatherosklerotisch (TG ↓↓, HDL ↑, RR ↓)**
- **Antiinflammatorisch**

# Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
  - **mit intermed. Endpunkt.**
  - **mit klinischen Endpunkt.**
- **Metaanalysen (SP)**
- **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
- **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# Zusammenfassung: Wirkmechanismen, Surrogatparameter

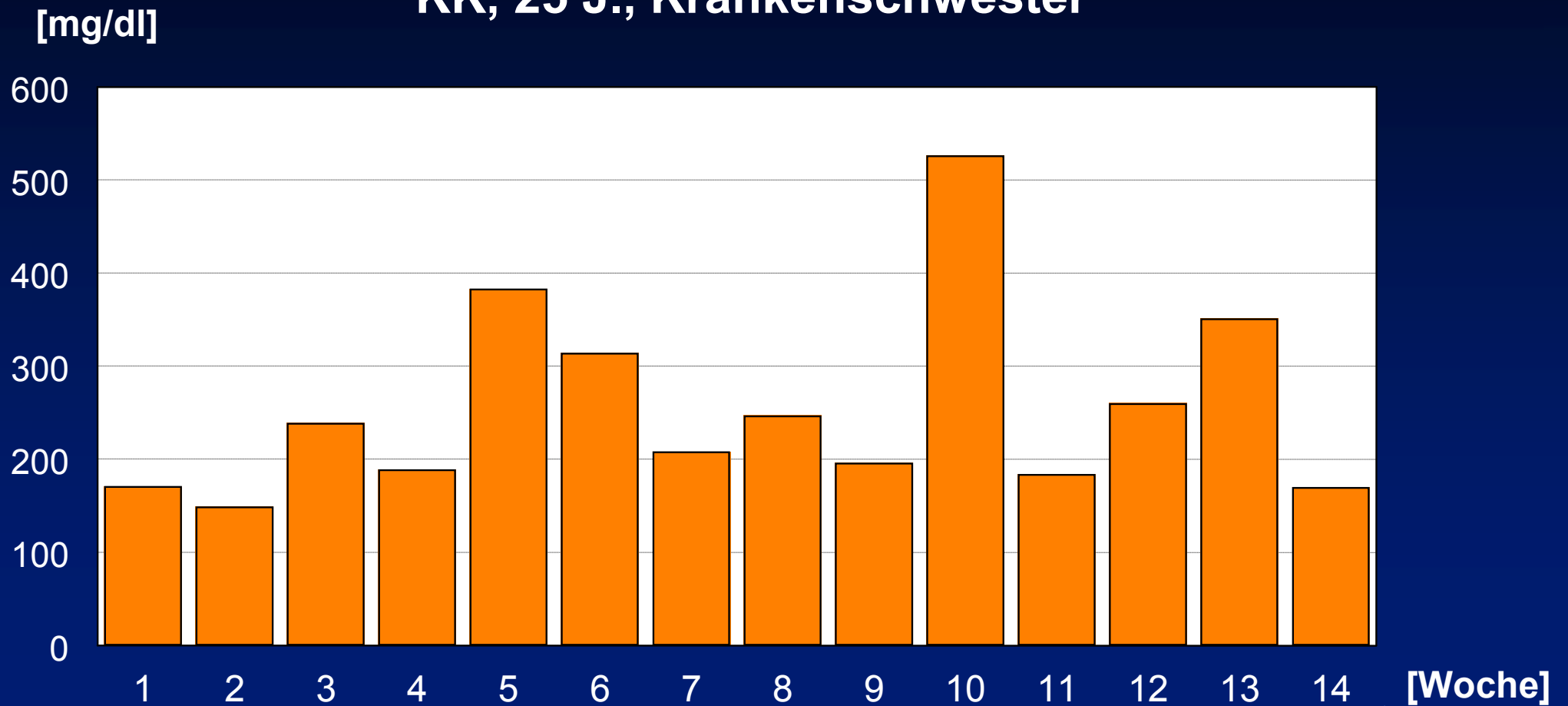
---

- dämpft die ventrikuläre Ektopieneigung
- steigert die Herzfrequenzvariabilität
- behebt eine endotheliale Dysfunktion
- stabilisiert Plaques
- senkt inflammatorische Marker
- senkt mittels Supplementierung in hoher Dosierung erhöhte Triglyceride um bis zu 38%<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> *Bhatnagar et al, Eur Heart J (Suppl. D): 53-58 (2001)*

# Verlauf der Triglyceride bei wöchentlicher Abnahme ohne jede Intervention

KK, 25 J., Krankenschwester



*übernommen von W. O. Richter (2007)*

# Omega-3-Fettsäuren zur Triglyceridsenkung

---

- ✓ Triglyceridspiegel weisen eine hohe Variabilität auf.
- Wichtig ist der postprandiale Triglyceridspiegel (Maximum nach 6 Stunden).
- Alkohol-/Süßigkeitenkarenz ausgeschöpft?
- TG-Ziel < 150 mg/dl.
- Max. Dosis: 4 g  $\omega$ -3-FS / Tag  $\rightarrow$  TG – 25% (bis – 38%\*)
- Omega-3-Fettsäuren sind Fibraten bei TG > 500 überlegen und mit anderen Lipidsenkern kombinierbar.
- Indikation zugelassen.

\* *Bhatnagar D et al: Treatment of mixed hyperlipidaemia...  
Eur Heart J (Suppl D): 53-58 (2001)*

# Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- ✓ **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
  - **mit intermed. Endpunkt.**
  - **mit klinischen Endpunkt.**
- **Metaanalysen (SP)**
- **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
- **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# **$\omega$ -3-FS und antiarrhythmische Effekte (supraventr.)**

---

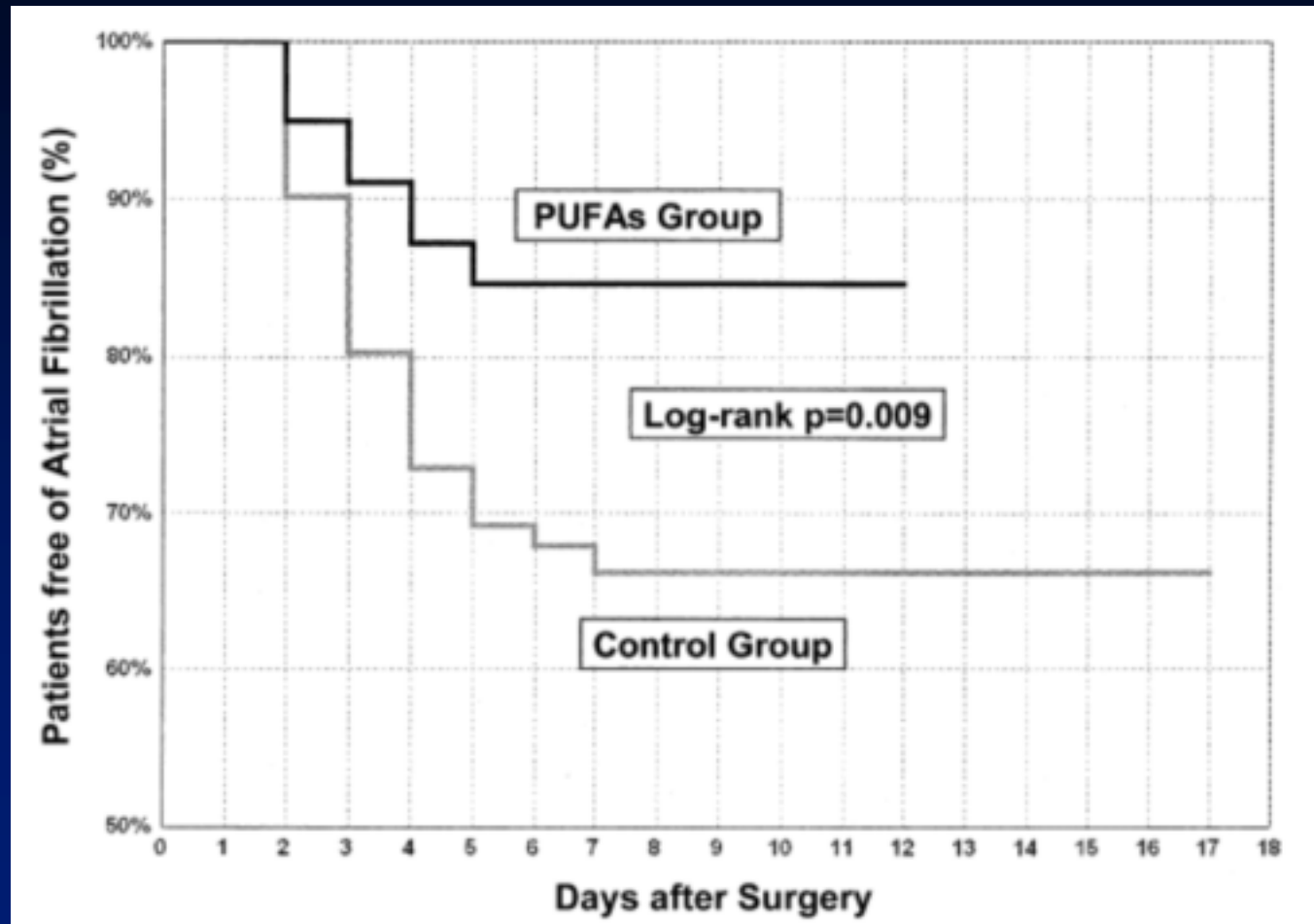
**Design:** N = 160 Patienten vor CABG  
n = 81 Kontrolle  
n = 79 Patienten 2g PUFA/Tag  
5 Tage prä-OP bis zur Entlassung

**Parameter:** postoperatives Vorhofflimmern

**Ergebnis:** keine unterschiedliche Komplikationsrate

*Calo, L. Bianconi, L., Colivicchi, F., Lamberti, F., et al:  
N-3-fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after CABG:  
a randomized, controlled trial.  
JACC 45: 1723-1728 (2005)*

# $\omega$ -3-FS und antiarrhythmische Effekte (supraventr.)



*Calo et al, JACC 45: 1723-1728 (2005)*

# Zusammenfassung: Intermediäre Endpunkte

---

- Senkt die Rate postoperativen Vorhofflimmerns (CALO).
- Dämpft die ventrikuläre Ektopienseigung (FAAT).
- Weniger Progression, mehr Regression (SCIMO).
- PTCA-Restenoserate teils unbeeinflusst (CART), teils gesenkt (ESPRIT).

*CALO: Calo et al, JACC 45: 1723-1728 (2005)*

*FAAT: Leaf et al, Circulation 12: 2762-2768 (2005)*

*SCIMO: von Schacky et al, Ann Int Med 130: 554 (1999)*

*CART: Johansen et al, JACC 33: 1619-1626 (1999)*

*ESPRIT: Maresta et al, Am Heart J 143: E5 (2002)*

# Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- ✓ **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
- ✓ **mit intermed. Endpunkt.**
- **mit klinischen Endpunkt.**
- **Metaanalysen (SP)**
- **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
- **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten

---

- **DART (1989)**
- **GISSI-P (1999 bis 2005)**
- **DART 2 (2003)**
- **JELIS (2003)**
- **GISSSI-HF (ESC August 2008)**
  
- **Metaanalyse Bucher (2002)**
- **Metaanalyse Hooper (2006)**

# $\omega$ -3-FS und Mortalität bei KHK

## Diet And Reinfarction Trial (DART)

---

**Design:** N = 2033 ♂ nach Infarkt werden beraten:

- a) fettmodifiziert
- b) fetter Fisch oder Fischöl-Kapseln
- c) mehr Ballaststoffe
- d) keine Beratung (randomisiert)

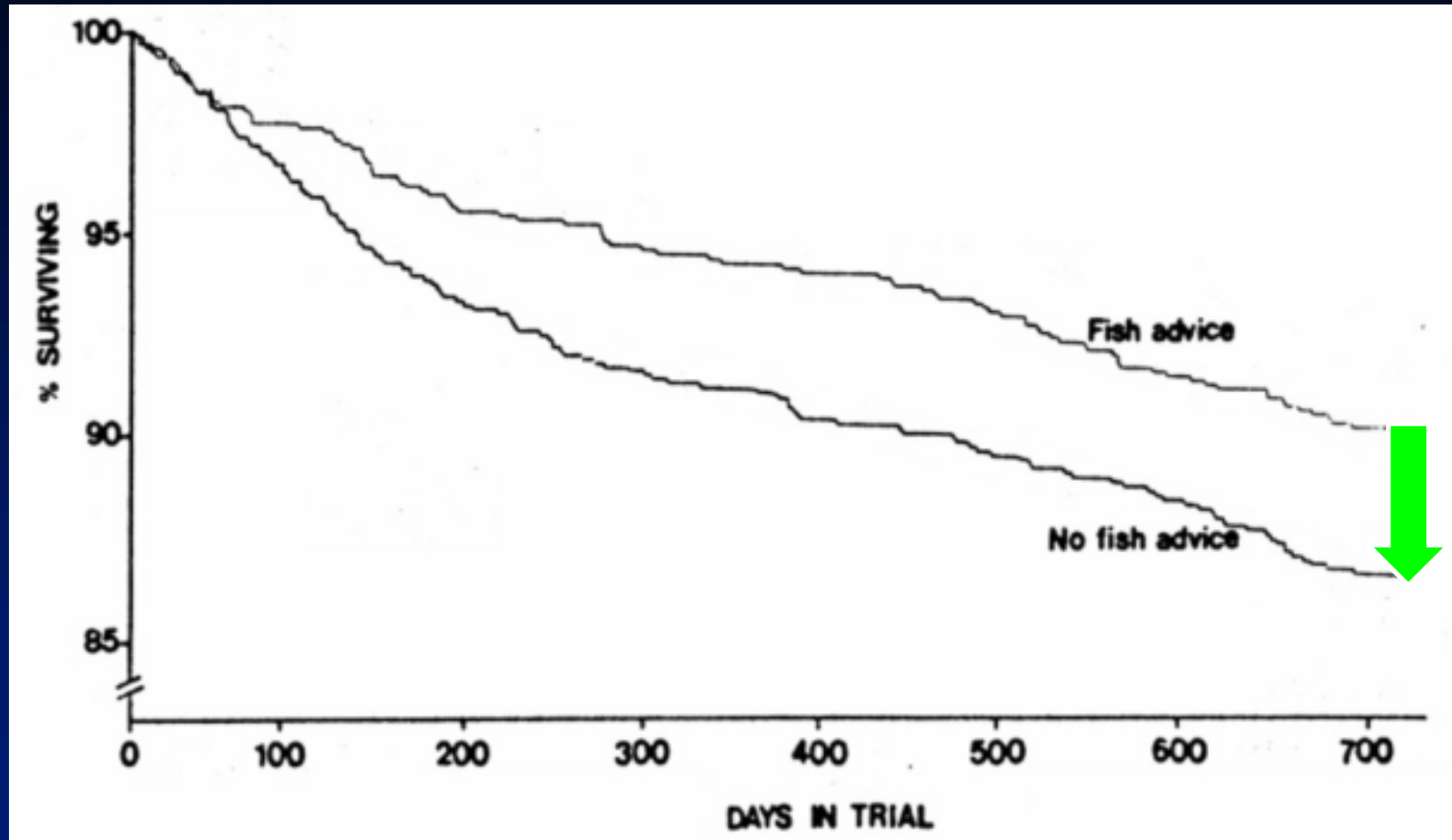
**Beob.-Dauer:** 2 Jahre

**Parameter:** Tod, nicht jedoch: plötzlicher Herztod

*Burr, M., Fehily, A., Gilbert, J., Rogers, S. et al:  
Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction.  
Lancet 2: 757-761 (1989)*

# $\omega$ -3-FS und Mortalität bei KHK

## Diet And Reinfarction Trial (DART)



- 29%  
 $p < 0,05$

*Burr et al, Lancet 2: 757-761 (1989)*

# **$\omega$ -3-FS und Mortalität bei KHK**

## **Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI)**

---

**Design:** N = 11324 frische Infarkt-Patienten  
on top der übl. sek.-präV. Therapie:

- n = 2836: 0,85 g  $\omega$ -3-FS/Tag
- n = 2830: 300 mg Vit. E/Tag
- n = 2830: Kombination
- n = 2828: Plazebo

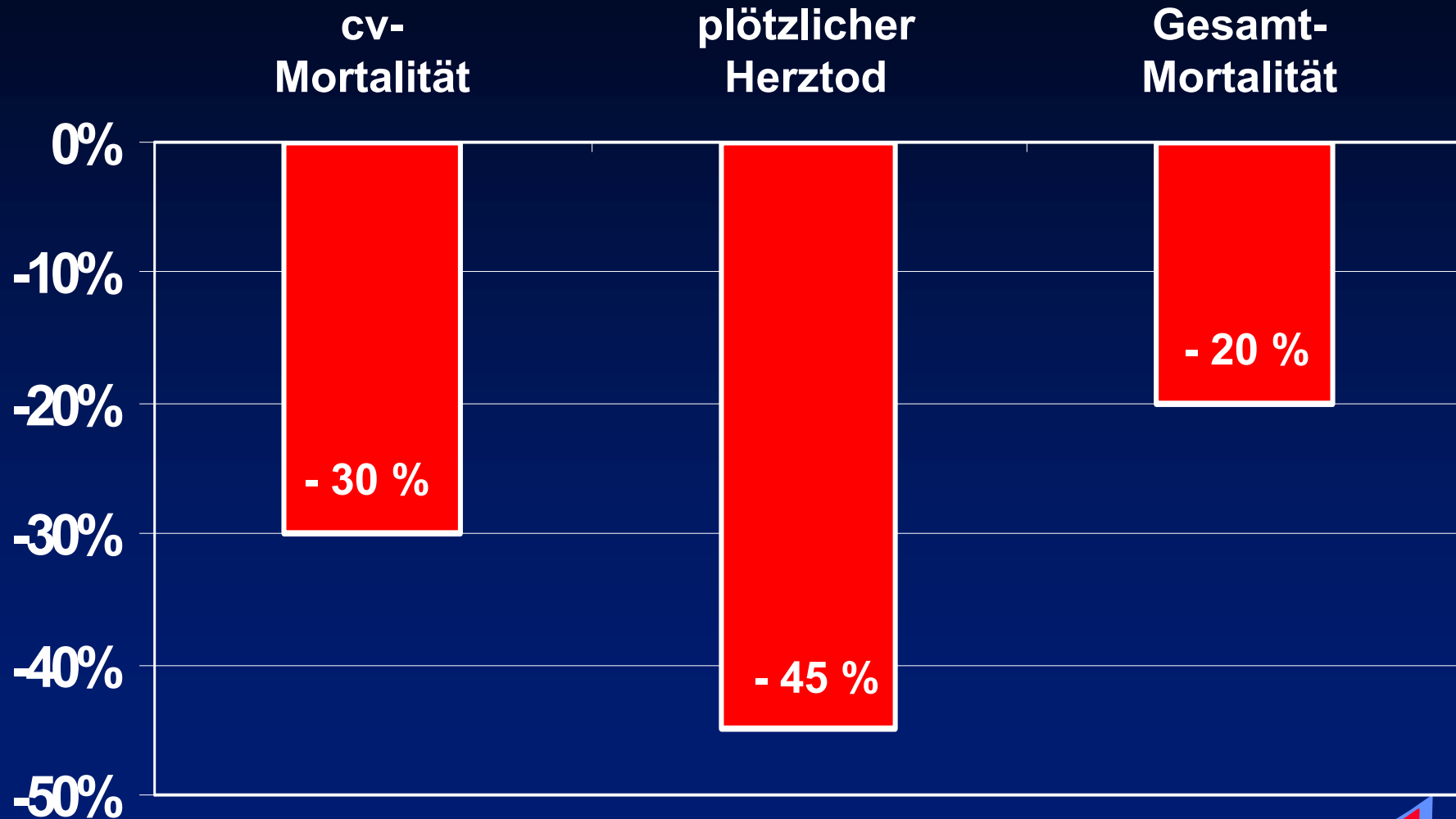
**Beh.-Dauer:** 3,5 Jahre

**Parameter:** Mortalität

*Lancet 354: 447-455 (1999)*

# Gruppo Italiano Studio Sopravvivenza Infarto (GISSI)

*Lancet* 354: 447- 455 (1999)



Omega-3-Fettsäuren vs. Plazebo

# Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI)

*Lancet 354: 447- 455 (1999)*

---

## Zusammenfassung der GISSI-P-Ergebnisse:

- Omega-3-Fettsäuren post MI allein oder in Kombination senken cv- und Gesamtmortalität signifikant.
- Diese Effekte werden vor allem der antiarrhythmischen Wirkung zugeschrieben.
- Zeitverlaufsanalyse (Marchioli): Effekte bereits nach 3 Monaten sichtbar.
- NNT bei red. LV-Funktion: 20 (Macchia → GISSI-HF)

*Marchioli et al, Circulation 105: 1897-1903 (2002)*

*Macchia et al, Eur J Heart Fail 7: 904-909 (2005)*

# **$\omega$ -3-FS und Mortalität bei KHK**

## **Diet And Reinfarction Trial (DART 2)**

---

**Design:** N = 3114 ♂ mit „Angina“ werden beraten:

- a) 3xfetter Fisch/Woche  
oder tgl. Fischöl-Kapseln (MaxEPA)
- b) mehr Obst, Gemüse, Hafer
- c) a plus b
- d) „vernünftig essen“

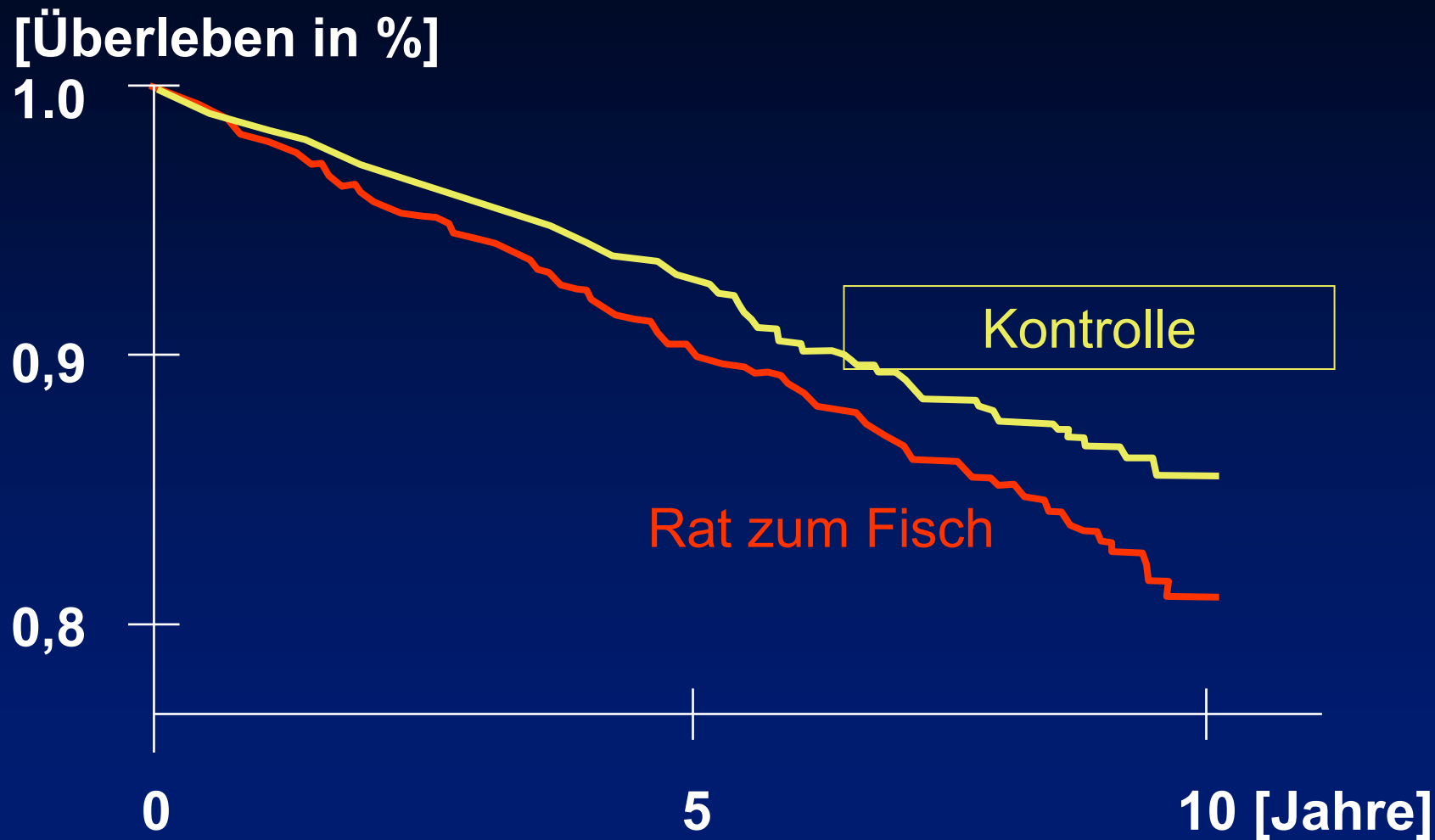
**Beob.-Dauer:** 3 bis 9 Jahre

**Parameter:** Gesamtmortalität

*Burr, M. et al, Eur J Clin Nutr 57: 193 (2003)*

# $\omega$ -3-FS und Mortalität bei KHK

## Diet And Reinfarction Trial (DART 2)



*Burr, M. et al, Eur J Clin Nutr 57: 193 (2003)*

# **$\omega$ -3-FS und Mortalität bei KHK**

## **Diet And Reinfarction Trial (DART 2)**

---

### Kritik:

- **Einschlußkriterium: „Nitratgabe wegen AP“**
- **Keine Angabe, warum trotz AP keine inv. Abklärung**
- **Einjährige Unterbrechung wegen Geldmangel**
- **Lückenhafte Angaben zu sek.-präev. Medikation**  
**(Nachanalyse: Subgruppe ohne  $\beta$ B  $\rightarrow$  Mortalität  $\uparrow$ )**
- **MaxEPA = gepresstes Seefischöl =  $\omega$ -3-FS-Triglycerid**
- **Konträre Ergebnisse auch bezüglich Obstdiät**
- **Die Gesamtmortalität wird beim Vergleich mit d) durch *keine* der 3 aktiven Strategien reduziert (?!?)**

# **$\omega$ -3-FS und Mortalität**

## **Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)**

---

**Design:** N = 18.645 Pat. mit Chol.↑ (mit / ohne KHK)  
on top LDL-Senkung mit Statinen  
a) 1,8 g/Tag EPA  
b) Plazebo

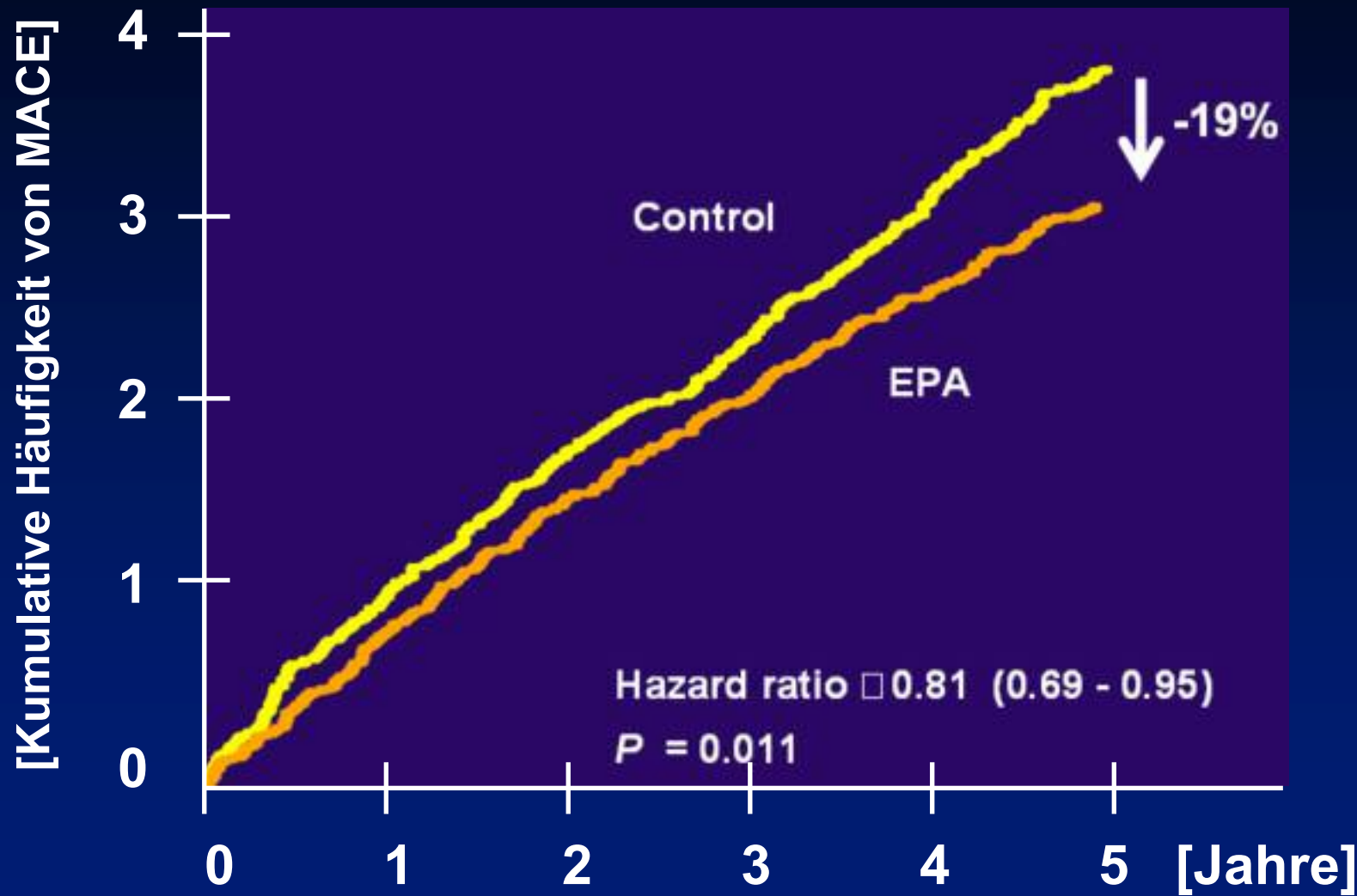
**Beh.-Dauer:** 5 Jahre (im Mittel 4,6 J.)

**Parameter:** MACE

*Yokoyama, M., Origasa, H (JELIS investigators):  
Effects of EPA on cardiovascular events in Japanese patients  
with hypercholesterinemia.  
Am Heart J 146: 613-620 (2003), Lancet 369: 1090-98 (2007)*

# $\omega$ -3-FS und Mortalität

## Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)



Yokoyama et al, Am Heart J 146: 613-620 (2003)

# **$\omega$ -3-FS und Mortalität bei CHF**

## **Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)**

---

**Design:** prospektiv, randomisiert, multicenter, doppelblind, plazebokontrolliert.  
N = 7046 Pat. mit CHF NYHA II bis IV, jegl. Ätiologie → 6975 ausgewertet.  
on top der übl. CHF-Therapie:  
n = 3494: 1 g  $\omega$ -3-FS/Tag  
n = 3481: Plazebo  
(zweiter Arm: Rosuvastatin vs. Plazebo)

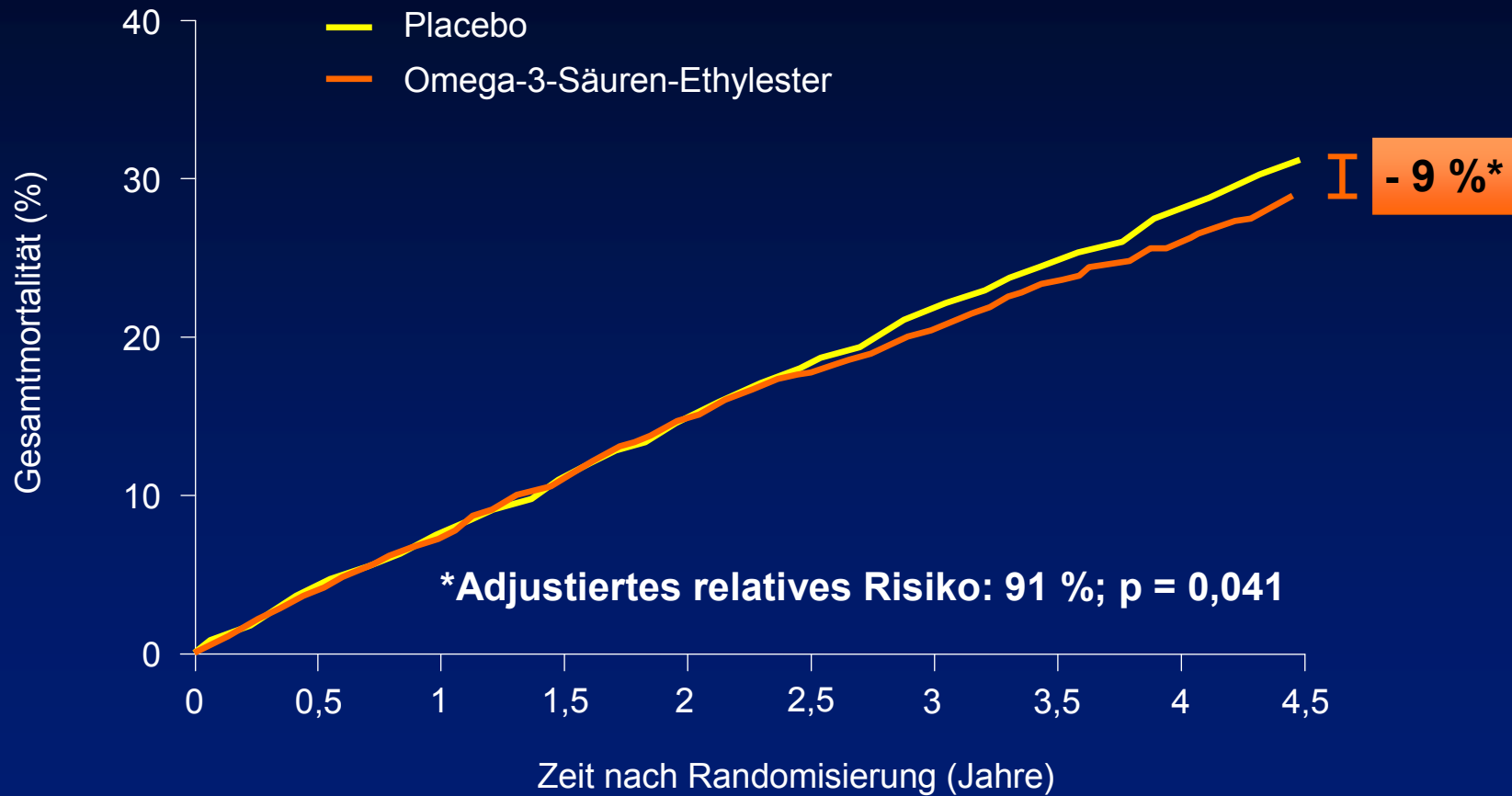
**Beh.-Dauer:** medianer follow-up 3,9 Jahre

**Parameter:** Mortalität, Hospitalisierung

*Tavazzi et al, Lancet (August 2008)*

# $\omega$ -3-FS und Mortalität bei CHF

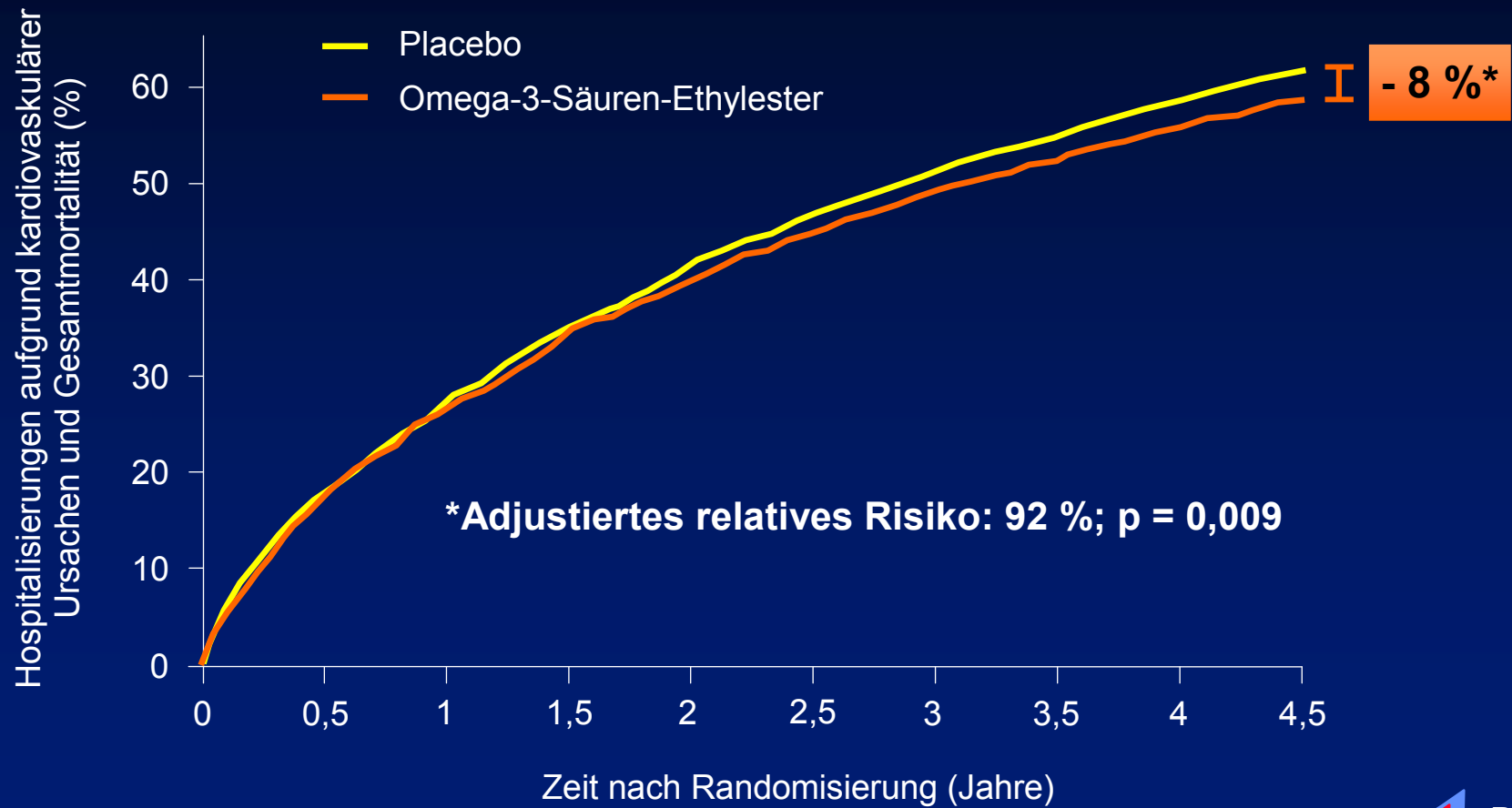
## Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)



*Tavazzi et al, Lancet (August 2008)*

# $\omega$ -3-FS und Mortalität bei CHF

## Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)



*Tavazzi et al, Lancet (August 2008)*

# Studien zur kardiovaskulären Risikoreduktion

Studie	Behandlung	Absolute Reduktion der Mortalität (%)	Jahre	Gerettete Leben pro Jahr
<b>1.000 Patienten mit hohem Risiko durch KHK</b>				
GISSI-P	Omega-3-Säuren-Ethylester	2,0	3,5	5,7
4S	Simvastatin	4,0	5,4	7,4
CARE	Pravastatin	0,8	5,0	1,6
<b>1.000 Patienten mit mittlerem Risiko durch KHK</b>				
HPS	Simvastatin	1,8	5,0	3,6
<b>1.000 Patienten mit mittlerem Risiko durch HI</b>				
GISSI-HF	Omega-3-Säuren-Ethylester	1,8	3,9	4,6
STAT-CHF	Amiodaron	1,4	2,0	7,0
EMIAT + CAMIAT	Amiodaron	0,83	2,0	4,2
SCD-HeFT	Konventionelle Therapie vs. Amiodaron vs. ICD	A vs. P = 1,9	5,0	3,8
		ICD vs. P = 7,2	5,0	14,8
		ICD vs. A = 5,1	5,0	12

*Marchioli, ESC München, August 2008*

# **$\omega$ -3-FS und Mortalität bei CHF**

## **Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)**

---

**Omega-3-Säuren-Ethylester wirken nachweislich gegen Herzinsuffizienz.**

„[...] supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids should join the short list of evidence-based life-prolonging therapies for heart failure.“

**Omega-3-Säuren-Ethylester sollten bei allen Herzinsuffizienzpatienten ohne Kontraindikation eingesetzt werden.**

„[...] every effort should be made to apply those therapies which are evidenced-based to all eligible patients with heart failure.“

*Fonarow GC, Lancet (August 2008)*

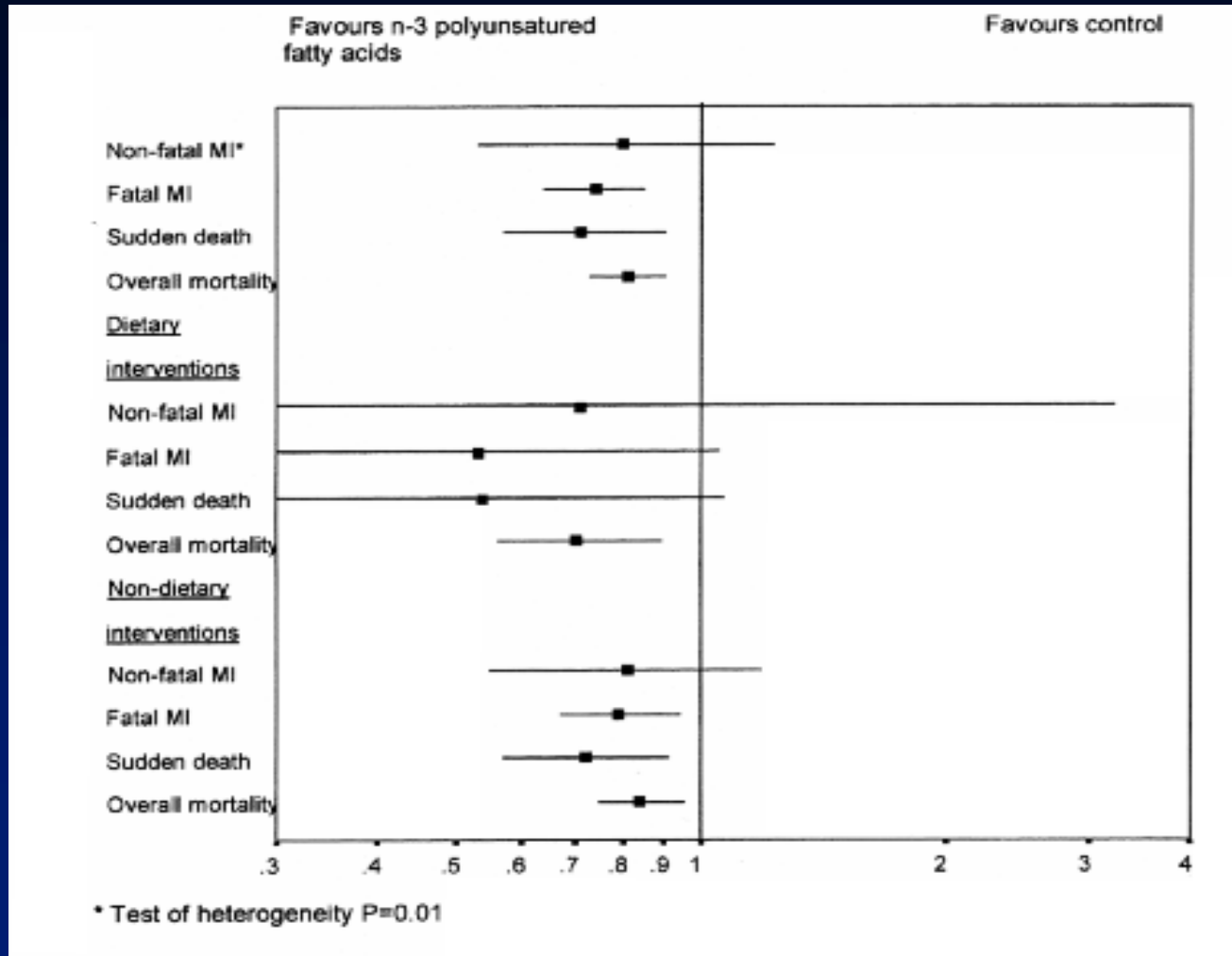
# Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- ✓ **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
- ✓ **mit intermed. Endpunkt.**
- ✓ **mit klinischen Endpunkt.**
- **Metaanalysen (SP)**
  - **Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich**
  - **Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken**

# $\omega$ -3-FS und Mortalität

## Metaanalyse Bucher (2 mit Fisch, 9 mit Supplementierung)



*ohne  
DART 2,  
ohne  
JELIS,  
ohne  
GISSI-HF*

*Bucher et al, Am J Med 112: 298-304 (2002)*

# Metaanalyse Hooper



Fischölkapseln (Mitte), Vitampillen

MEDIZIN

## Märchen vom Fisch

Die als Fitmacher gerühmten „Omega-3-Fettsäuren“ sind nicht gesünder als schnödes Schweineschmalz, ihre vermeintlich heilsame Wirkung beruht auf Täuschung. Das belegen Daten aus 89 Untersuchungen, die in der jüngsten Ausgabe des „British Medical Journal“ zusammengefasst sind. Demnach besitzen die in Meeresfischen wie Makrele, Thunfisch oder Hering enthaltenen Fette keine Schutzwirkung gegen Krebs und helfen auch nicht gegen Depressionen. Mediziner der Universität Norwich wiesen sogar nach, dass sie schneller zum Tod führen können. Die Wissenschaftler untersuchten 3114 Personen mit Vorschäden des Herzens, die in großen Mengen Omega-3-Fette zu sich nahmen. Statt zu gesunden, starben sie vermehrt am Infarkt.

Spiegel 14/2006

## Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review

Lee Hooper, Rachel L Thompson, Roger A Harrison, Carolyn D Summerbell, Andy R Ness, Helen J Moore, Helen V Worthington, Paul N Durrington, Julian P T Higgins, Nigel E Capps, Rudolph A Riemersma, Shah B J Ebrahim, George Davey Smith

### Abstract

**Objective** To review systematically the evidence for an effect of long chain and shorter chain omega 3 fatty acids on total mortality, cardiovascular events, and cancer.

**Data sources** Electronic databases searched to February 2002; authors contacted and bibliographies of randomised controlled trials (RCTs) checked to locate studies.

also found in oily fish and fish oils, but any harm from these compounds would be seen only after long term supplementation. Animal intervention studies and studies of adults after severe inadvertent exposure indicate that dioxins and polychlorinated biphenyls increase the risk of cancer. Methylmercury may increase the risk of myocardial infarction and cause neurological damage.

Since a meta-analysis of the effect of omega 3 fats on cardiovascular morbidity and mortality in coronary

Hooper et al, BMJ 332: 752-755 (2006)

# Metaanalyse Hooper

---

## Kritik:

- Einschluß von Studien bis Feb. 2002 (ohne JELIS, ohne GISSI-HF), teils mit pflanzlichen, teils marinen  $\omega$ -3-FS, zufällige Angaben zur Mortalität (N = 80 – 551)
- primär- *und* sekundärpräventive Fragestellungen, daher keine Aussagen post MI möglich !
- inklusive DART 2
- Fischverzehrstudien: cave Hg, Dioxin etc.
- ohne DART 2 signifikante Mortalitätssenkung -17%

*Hooper et al, BMJ 332: 752-755 (2006)*

# Zusammenfassung: Klinische Endpunkte in kontrollierten Interventionsstudien

---

- **Marine  $\omega$ -3-Fettsäuren post MI senken MACE, insbes. die kardiovaskuläre sowie die Gesamtmortalität.**
- **Ob dies auch für pflanzliche  $\omega$ -3-FS gilt, wird die Alpha-Omega-Studie Ende 2009 beantworten.**
- **Sie senken zudem signifikant die Mortalität und Hospitalisierungsrate bei CHF.**
- **Die Effekte auf die Mortalität werden vor allem der antiarrhythmischen Wirkung zugeschrieben.**

# Gliederung

---

- ✓ Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)
- ✓ Biochemische Vorbemerkungen
- ✓ Protektive Wirkmechanismen
- ✓ Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern
- ✓ mit intermed. Endpunkt.
- ✓ mit klinischen Endpunkt.
- ✓ Metaanalysen (SP)
- Leitlinien, Wirksamkeitsvergleich
- Fazit – Auflösung der 3 Kasuistiken

# AHA / ACC Guideline Secondary Prevention

---

- **Patienten mit koronarer oder anderer Atherosklerose 1g/Tag Omega-3-Fettsäuren als Fisch oder Kapsel zur Risikoreduktion (IIb).**
- **Bei erhöhten Triglyceriden höhere Dosierungen erforderlich (IIb).**

*Smith et al, Circulation 113: 2363 (2006)*

# ESC Guidelines

---

- Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen: „Öliger Fisch und  $\omega$ -3-FS haben besondere protektive Wirkungen.“
- Leitlinien STEMI/sek. Präv.: Supplementierung mit 1 g  $\omega$ -3-FS /Tag (I).
- Leitlinien zur Prävention des plötzlichen Herztodes:  $\omega$ -3-FS (IIa).

*De Backer et al. Eur Heart J 24: 1601 (2003)*

*Van de Werf et al. Eur Heart J 24: 28 (2003)*

*Priori SG et al. Eur Heart J, 24: 13 (2003)*

# DGK Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention

---

- Ernährung: „... etwa 1% der Kalorien in vorwiegend fettem Fisch.“



*Gohlke et al, Z Kardiol 94 (Suppl. III): 15 (2005)*

# ? Maßnahmen sind nötig, um / J. 1 Leben zu retten ?

NNT = numbers needed to treat

Strategie	Maßnahme Sek.-Präv. KHK	NNT / 1 Jahr
Medikamente (4 Biggies)	ASS	167
	β-Blocker	83
	ACE-Hemmer (EF ↓ )	200 (70)
	Statine (LDL < 100)	164
Lebensstil	Regelmäßige Aktivität	136
	Nichtrauchen	62
	Mediterrane Kost	33
Fisch / Kps.	ω-3-Fettsäuren (EF ↓ )	167 (20)

*Kolenda, DMW 128: 1849 (2003), DÄB 102: A 1889-95 (2005)  
v Schacky, Internist 45: 182-188 (2004)  
GISSI-Prevenzione Invest, Lancet 354: 447 (1999)*

# Mittlere Tagestherapiekosten

Strategie	Maßnahme Sek.-Präv. KHK	Kosten/Tag [€]
Medikamente (4 Biggies)	ASS 100mg	0,03
	Metoprolol 50mg	0,15
	Ramipril 10mg	0,44
	Simvastatin 20mg	0,53
Lebensstil	Regelmäßige Aktivität	/
	Nichtrauchen	- 4,20
	Mediterrane Kost	?
Fisch / Kps.	$\omega$ -3-Fettsäuren (EF ↓ )	1,04

*Kolenda, DMW 128: 1849 (2003), DÄB 102: A 1889-95 (2005)  
v Schacky, Internist 45: 182-188 (2004)  
GISSI-Prevenzione Invest, Lancet 354: 447 (1999)*

# Fisch, Fischöl, Lebertran, Rapsöl (= ALA) oder $\omega$ -3-Kapseln ?



- Fisch:** nur Salzwasserfisch aus kalten Gewässern, cave Kontamination, täglicher Verzehr (in 100 g Lachs ca. 125mg  $\omega$ -3-FS  $\rightarrow$  GISSI-P-Ziel: 850mg) gesichert?
- Fischöl:**  $\omega$ -3-FS an TG gebunden  $\rightarrow$  Konzentration 25-35%, mehr sinnlose Kalorien, mehr Aufstoßen (MaxEPA)
- Lebertran:**  $\omega$ -3-FS Konzentration 20%, mehr Vit. A und D (früher zur Rachitisprophylaxe  $\rightarrow$  cave Verkalkung)
- Rapsöl:** nur 10% werden in  $\omega$ -3-FS umgebaut, Costa Rica zeigt positive Effekte bei 2 Teelöffeln/die
- $\omega$ -3-Kps.:** Konzentration 90%, gereinigt, tägl. Einnahme möglich  $\rightarrow$  konstante Blutspiegel, einzige als wirksam getestete Darreichungsform (GISSI)

# Seelachs oder Meerlachs ?



**Köhler (Familie der Dorsche)  
= Alaska-Seelachs,  
rot eingefärbt = Lachsersatz**

## Fazit bezüglich der marinen $\omega$ -3-FS

---

- Primärprävention: 2 Salzwasserfischmahlzeiten/Wo.
- 1 g  $\omega$ -3-FS / Tag verbessern die Prognose nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz.
- 2-4 g  $\omega$ -3-FS / Tag senken erhöhte Triglyceridspiegel (4g: -25%). Sie sind Fibraten überlegen und können mit anderen Lipidsenkern kombiniert werden.
- Wegen der aktuellen Datenlage klare Empfehlungen der Fachgesellschaften pro Omega-3-Fettsäuren, wo indiziert: antiarrhythmisch post Infarkt, TG ↓

# Cave

---

## Kontraindikationen:

- Schwere Leberschäden, Blutungsdiathese

## Nebenwirkungen:

- Verlängerung der Blutungszeit (cave Marcumar®)
- Völlegefühl, Meteorismus
- Fischiger Nachgeschmack
- LDL-Anstieg
- BZ-Anstieg

# Optionen für $\omega$ -3-FS-Kps.

## Rhythmus

**STEMI,  
NSTEMI  
(= 5. biggie)**

**Zust. n. CPR,  
BAA, TIA, PRIND,  
PTCA, CABG, AVK,  
Herzinsuffizienz !!!**

**Vorhofflimmern**

**LL-abgesichert,  
verordnungsfähig**

**Off-label in D**

**Zukunft**

## Triglyceride

**endogene  
Hypertri-  
glyceridämie**

**alimentäre  
Hyper-  
triglyceridämie**

**Pankreatitis**

**Endogene Depression**

## 3 Kasuistiken – Ihre Meinung ?

---

### 51-jähriger Mann

Ja, als Antiarrhythmikum post Infarkt: 1x1

AHB wegen STEMI 4/08, Zust. n. DES-PTCA 4/08. EF 60%.  
RF: Zig, LDL $\uparrow$ , RR $\uparrow$ , pos. FA. Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.  
Th.: 4 biggies + Clopidogrel  $\rightarrow$   $\omega$ -3-FS ?

### 35-jährige Frau

Ja, zur Triglyceridsenkung: maximal 4x1

MRA wegen RR $\uparrow$ . RF: Zig, ÜG, Inaktivität.  
Labor: LDL ok, TG $\uparrow\uparrow$ . Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.  
Th.: ACE-H  $\rightarrow$   $\omega$ -3-FS ?

### 65-jähriger Mann

Ja, zur Prognoseverbesserung bei CHF: 1x1

Sprechstunde wegen hypertensiver Herzkrankheit.  
NYHA III, EF 35%, Zust. n. stationärer Rekompensation.  
Th.: ACE-H,  $\beta$ -Blocker, Spironolacton  $\rightarrow$   $\omega$ -3-FS ?