

A close-up photograph of a vibrant green leaf, likely from a plant like a banana or similar, showing detailed vein patterns and several small, glistening water droplets on its surface. The lighting is soft, highlighting the texture of the leaf.

# Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention der KHK

Dirk Taubert  
Institut für Pharmakologie  
Uniklinik Köln

# Ursprünge der n-3-Fettsäure-Hypothese: “Das Eskimo-Paradox”:

- **Anfang 20. Jahrhundert (Fallberichte):**  
Eskimos ernähren sich Fett- und Cholesterin-reich,  
haben aber selten KHK.
- **1973 Bang & Dyerberg (Fall-Kontroll-Studie):**  
Die KHK-Mortalität bei grönländischen Eskimos ist 50%  
niedriger als bei Dänen.  
Mögliche Ursache ist der hohe Verzehr an n-3-Fettsäuren  
mit marinen Nahrungsmitteln (über 50% der Gesamt-  
kalorienzufuhr).

**Eskimo  
ohne KHK**



## Aktuelle Empfehlungen:

- **2006 AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary Heart Disease:**  
“Consume about 1 g of EPA and DHA/d, preferably from oily fish or through EPA and DHA supplementation from fish oils”
- **New York, June 9, 2007 Symposium, Beyond Cholesterol: Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease with n-3 Fatty Acids:**  
“Consumption of 250–500 mg DHA and EPA per day, from either dietary or supplement sources, should be part of management for primary prevention of CHD death and after a coronary event to reduce risk of CHD death.”
- **2008 Health Canada Statement:**  
“Health Canada currently does not approve omega-3 fatty acids for prevention of cardiovascular outcomes.”  
“There is insufficient evidence to recommend the routine use of omega-3 fatty acids.”

EPA: eicosapentaenoic acid (C<sub>20</sub>:5n-3)

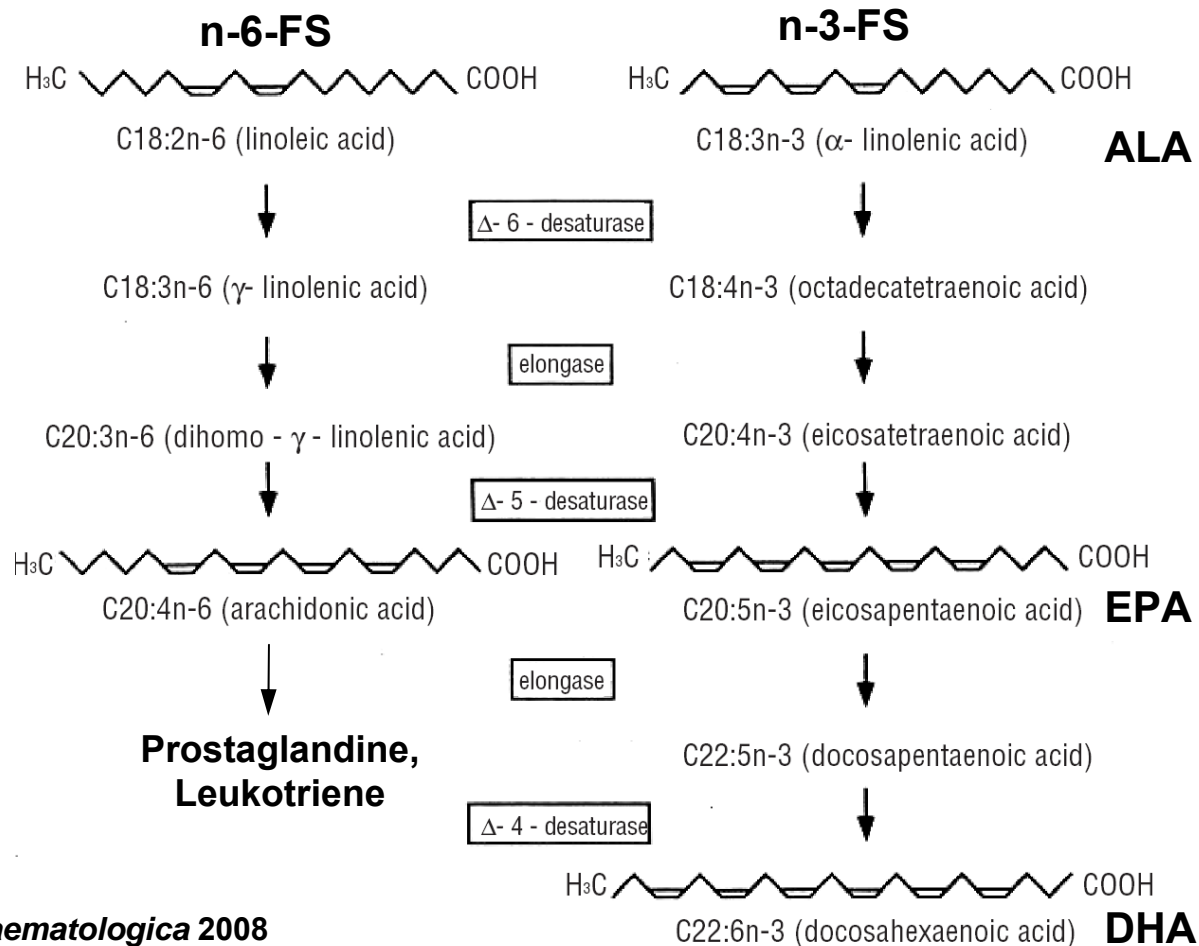
DHA: docosahexaenoic acid (C<sub>22</sub>:6n-3)

## **Vortrag – Outline:**

- **Chemie, Biochemie und Vorkommen von n-3-Fettsäuren**
- **Biologische Effekte von n-3-Fettsäuren – experimentelle Daten**
- **Kardiovaskuläre Wirkmechanismen von n-3-Fettsäuren**
- **Potenzielle toxische Wirkungen von n-3-Fettsäuren und Fischölen**
- **Epidemiologische Studien zu n-3-Fettsäuren und kardiovaskulären Erkrankungen**
- **Klinische Studien zu n-3-Fettsäuren und kardiovaskulären Erkrankungen**
- **Empfehlung zur Anwendung von n-3-Fettsäuren in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen**

# Essenzielle mehrfach ungesättigte n-3- und n-6-Fettsäuren:

- n-6-FS finden sich Pflanzenölen; langkettige n-3-FS gelangen über das Phytoplankton in marine Lebensmittel.
- Die Metabolisierung von  $\alpha$ -Linolensäure in EPA und DHA ist beim Menschen gering (1-5%).



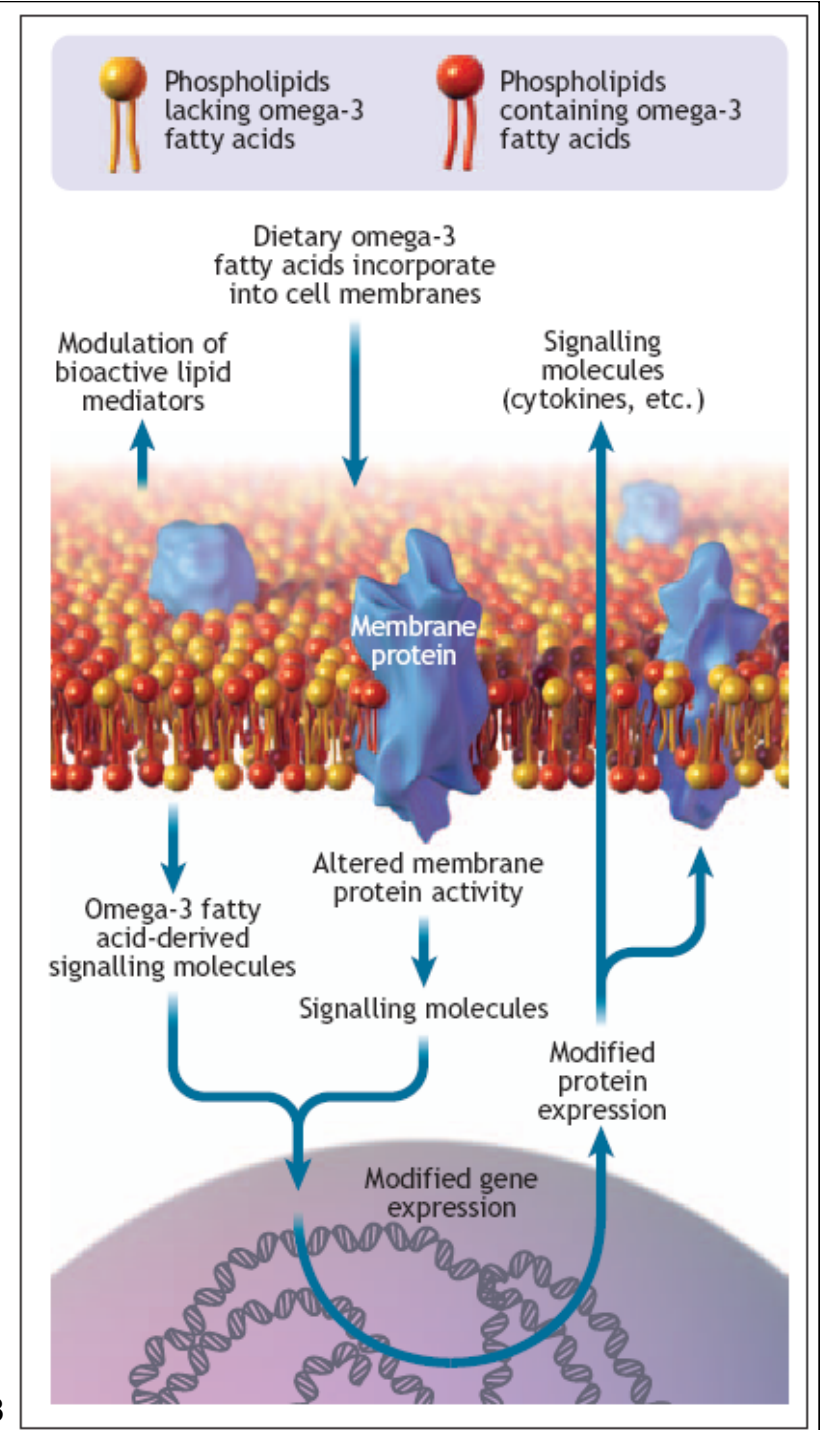
## Nahrungsquellen und Aufnahme von n-3-Fettsäuren:

- Durchschnittsverzehr mariner n-3-FS (EPA + DPA + DHA):  
Männer: 0.17 g/Tag. Frauen: 0.11 g/Tag.
- Nahrungsmittel mit hohen n-3-FS-Konz. (> 0.5 g/85 g Portion) sind fette Seefische: Lachs, Thunfisch
- Frittiertes und gegrilltes Fisch enthält nur Spuren von n-3-FS

n-3-FS-Konzentrationen in mariner Nahrung		Durchschnittlicher Verzehr von n-3-FS bei westlicher Ernährung (Mittelwert ± SEM)			
Fish	EPA + DHA	Sex and age	20:5 (EPA)	22:5 (DPA)	22:6 (DHA)
	<i>mg/serving</i>				
Cod ( <b>Dorsch</b> )	134	Men			
Haddock ( <b>Kabeljau</b> )	203	20–39 y ( <i>n</i> = 635)	0.04 ± 0.005	0.02 ± 0.002	0.07 ± 0.006
Clams ( <b>Muscheln</b> )	241	40–59 y ( <i>n</i> = 577)	0.06 ± 0.009	0.02 ± 0.003	0.09 ± 0.009
Shrimp ( <b>Garnele</b> )	267	≥60 y ( <i>n</i> = 767)	0.04 ± 0.005	0.02 ± 0.002	0.07 ± 0.004
Flounder ( <b>Scholle</b> )	426	Women			
Pollock ( <b>Seelachs</b> )	460	20–39 y ( <i>n</i> = 849)	0.03 ± 0.004	0.01 ± 0.001	0.06 ± 0.006
Tuna, canned ( <b>Thunfisch</b> )	733	40–59 y ( <i>n</i> = 641)	0.04 ± 0.008	0.01 ± 0.002	0.07 ± 0.012
Salmon ( <b>Lachs</b> )	1825	≥60 y ( <i>n</i> = 770)	0.03 ± 0.004	0.01 ± 0.001	0.06 ± 0.005

## Biologische Aktivität von n-3-Fettsäuren:

- Werden in die Phospholipide der Zellmembran eingebaut
- Verändern die Membranfluidität und die Funktion Membran-assoziiierter Proteine (z.B. Ionenkanäle)
- Binden an nukleäre Rezeptoren (z.B. PPAR $\gamma$ ), modulieren Gen-Transkription und Protein-Expression

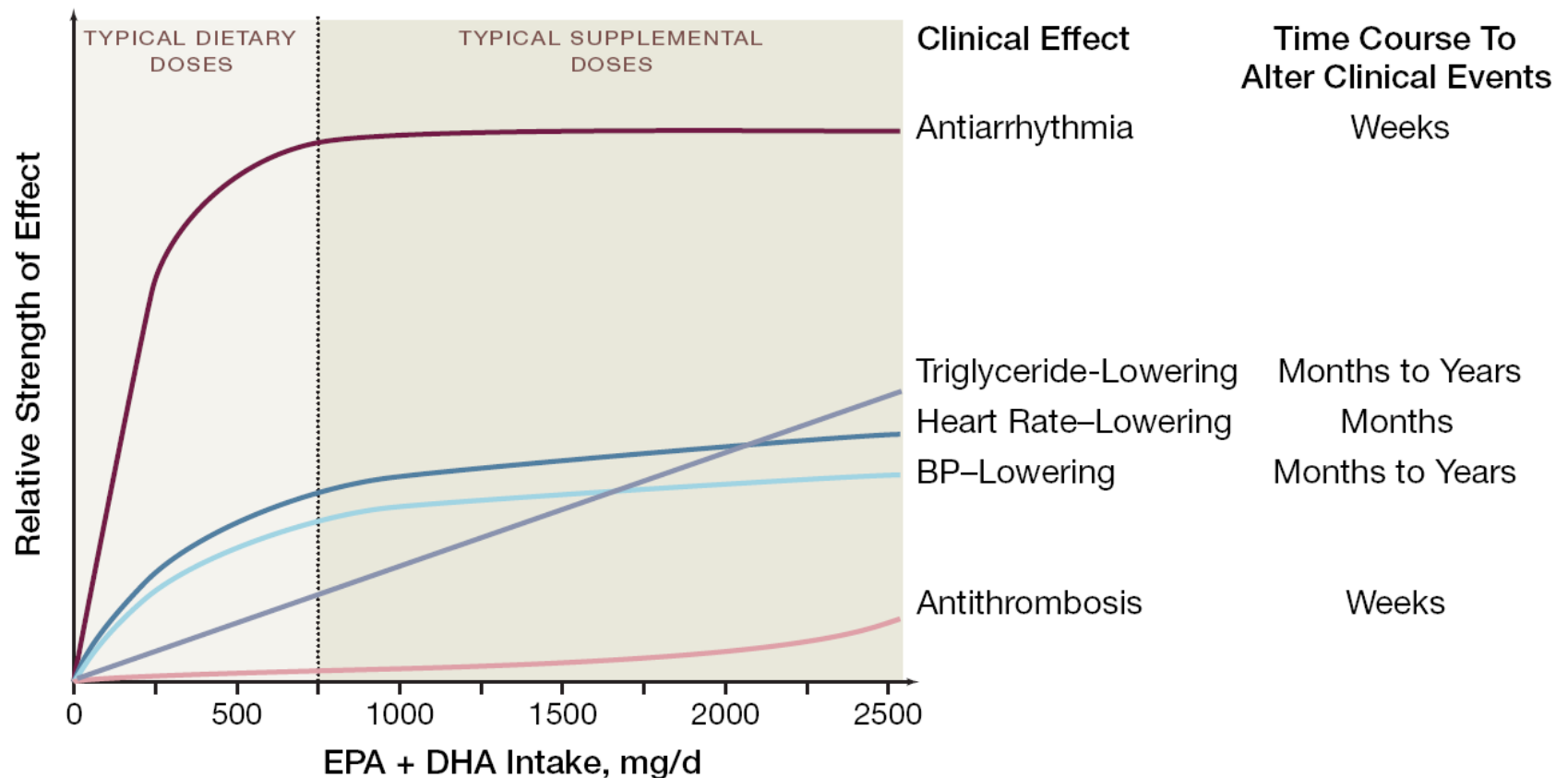


## Potenzielle protektive Wirkmechanismen von n-3-Fettsäuren im kardiovaskulären System:

- Wirken antiarrhythmisch (bei ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern)
- Senken Blutdruck und Herzfrequenz
- Senken die Serum-Triglyceride
- Wirken antithrombotisch
- Stabilisieren atherosklerotische Plaques
- Wirken anti-inflammatorisch (inhibieren die Synthese von inflammatorischen Eikosanoiden, Zytokinen, Mitogenen und Adhäsionsmolekülen)
- Stimulieren die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthese

# Wirkungen von n-3-Fettsäuren im kardiovaskulären System:

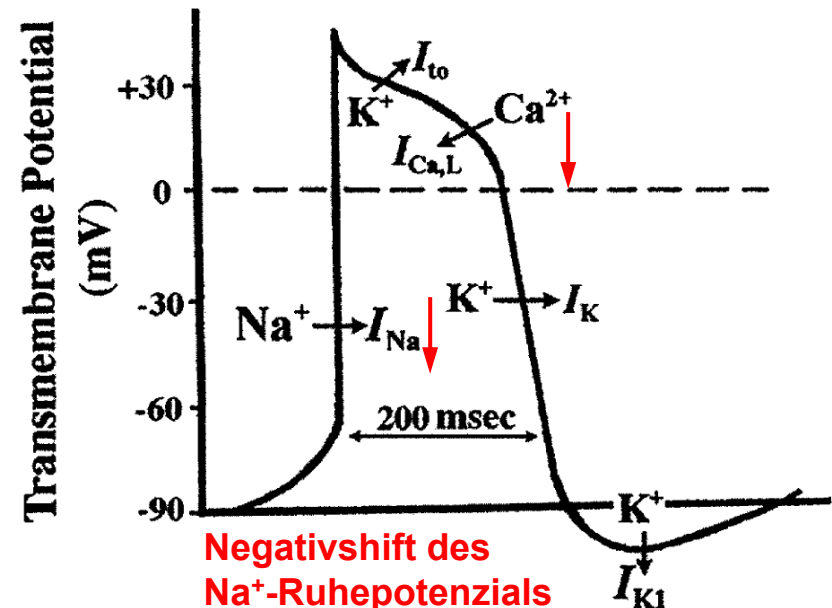
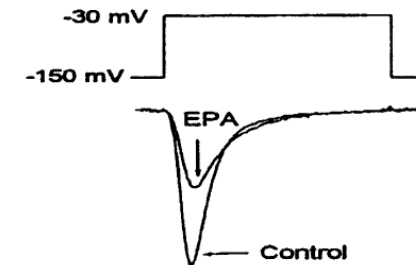
- In üblichen Verzehrsmengen (1-2 Portionen Fisch/Woche) dominieren antiarrhythmische Wirkungen von n-3-FS



# Antiarrhythmische Mechanismen von n-3-Fettsäuren

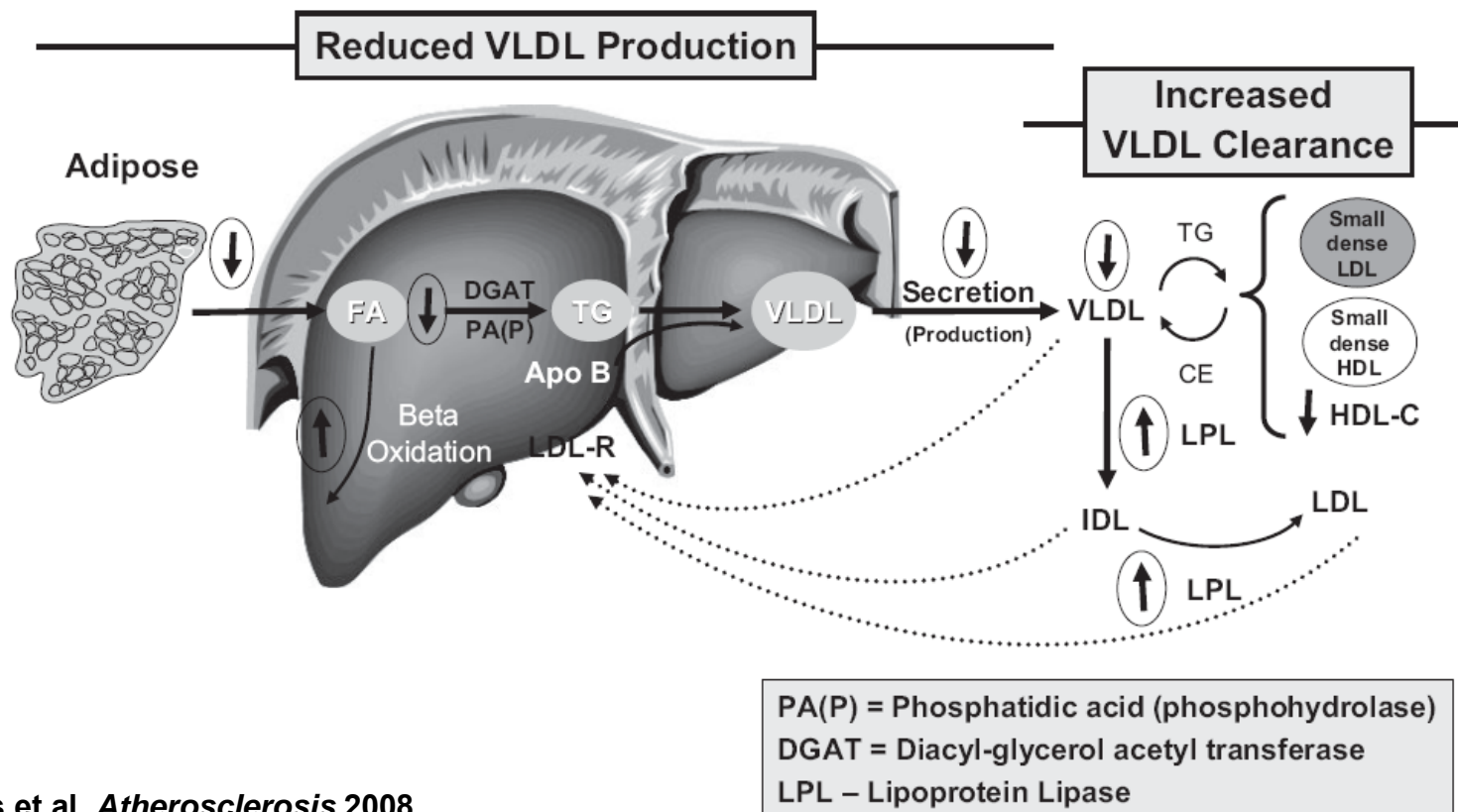
- n-3-FS hemmen ventrikuläre Tachyarrhythmien in experimentellen Tiermodellen
- n-3-FS modulieren Ionenkanäle in Kardiomyozyten:  
EPA und DHA inhibieren spannungsabhängige Na<sup>+</sup>-Kanäle → Hyperpolarisation → Reentry-Arrhythmien ↓

EPA inhibiert langsame L-Typ-Calciumkanäle  
→ zytosolische Calciumfluktuationen ↓  
→ späte Nachpotenziale ↓



# Wirkungen von n-3-Fettsäuren auf Plasmalipide:

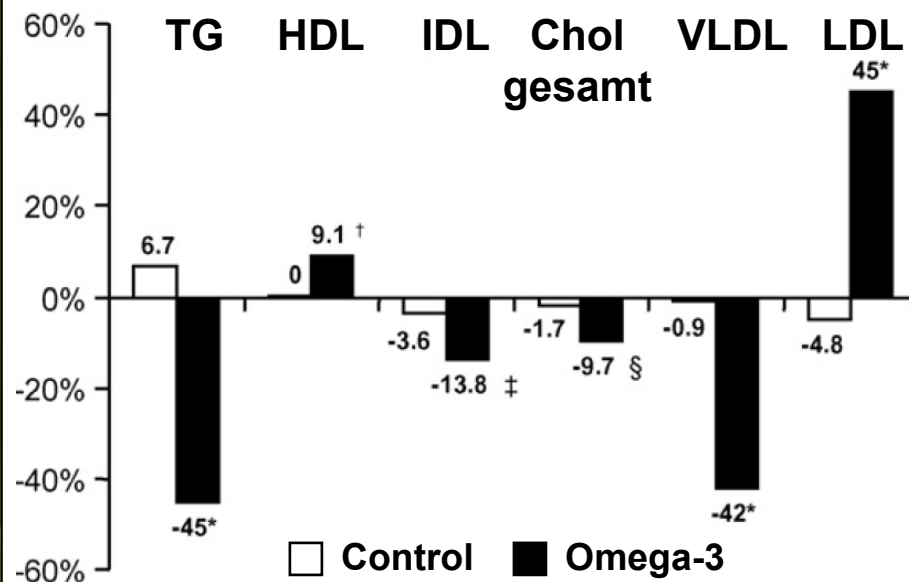
- Reduktion der hepatischen VLDL-Produktion
  - Steigerung der VLDL-Plasmaclearance
- Triglyceride ↓, LDL (↑), HDL (↑), Gesamtcholesterin (↑)



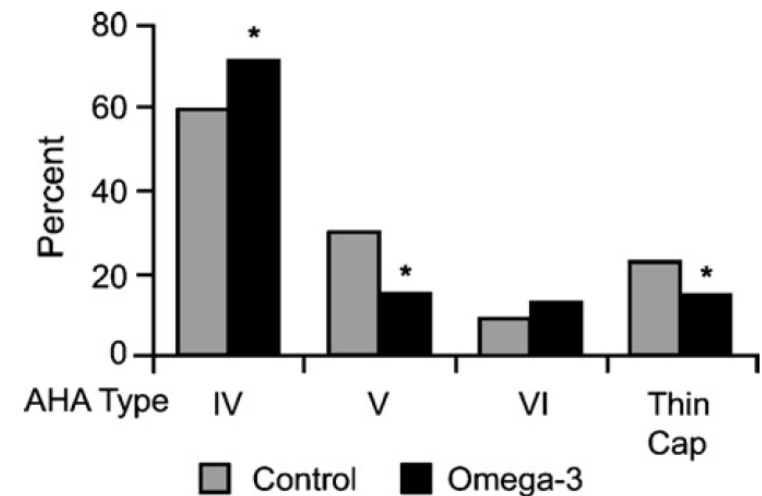
Harris et al. *Atherosclerosis* 2008

# Wirkungen von n-3-Fettsäuren auf Plasmalipide und Plaques:

Änderung der Plasmalipide bei 82 Patienten mit Hypertriglyceridämie unter n-3-FS-Gabe (4g/Tag über 42-120 Tage)



Veränderung atherosklerotischer Plaques bei 53 Patienten mit Karotisstenose unter n-3-FS-Gabe (1.4g/Tag über 7-189 Tage)

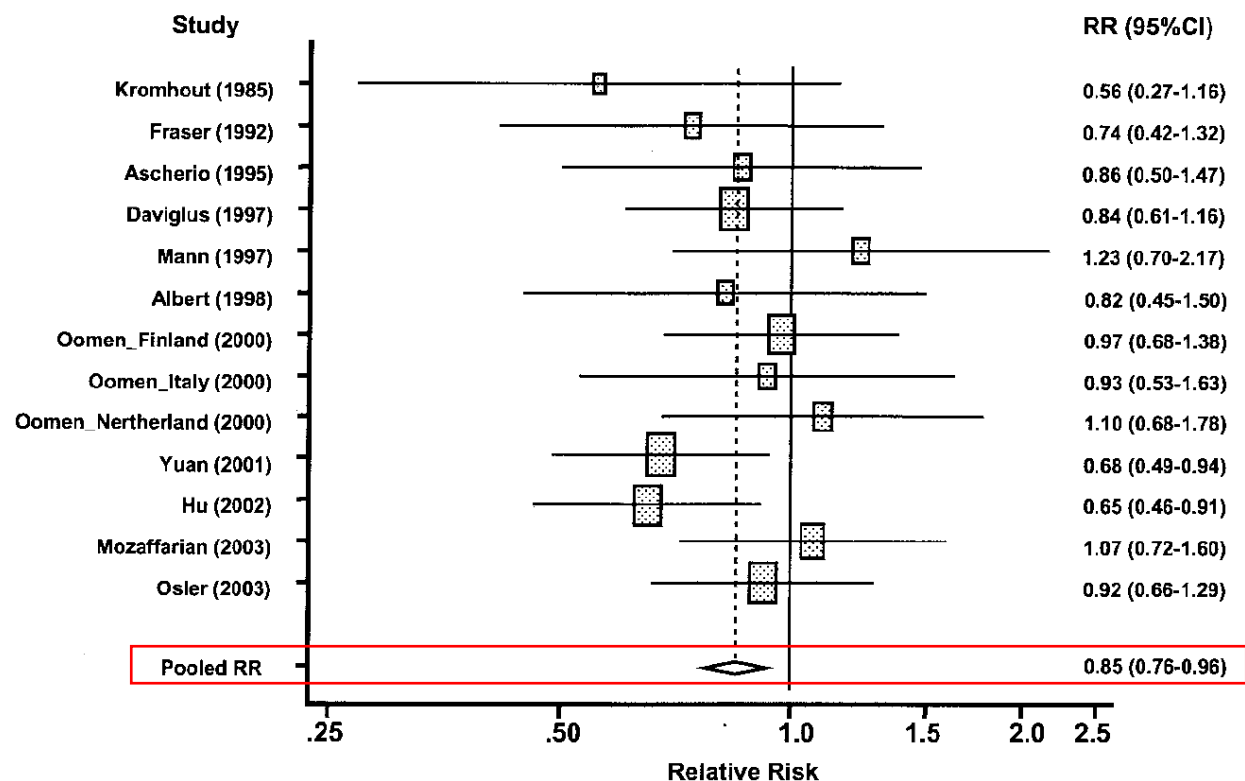


Harris et al. *Atherosclerosis* 2008

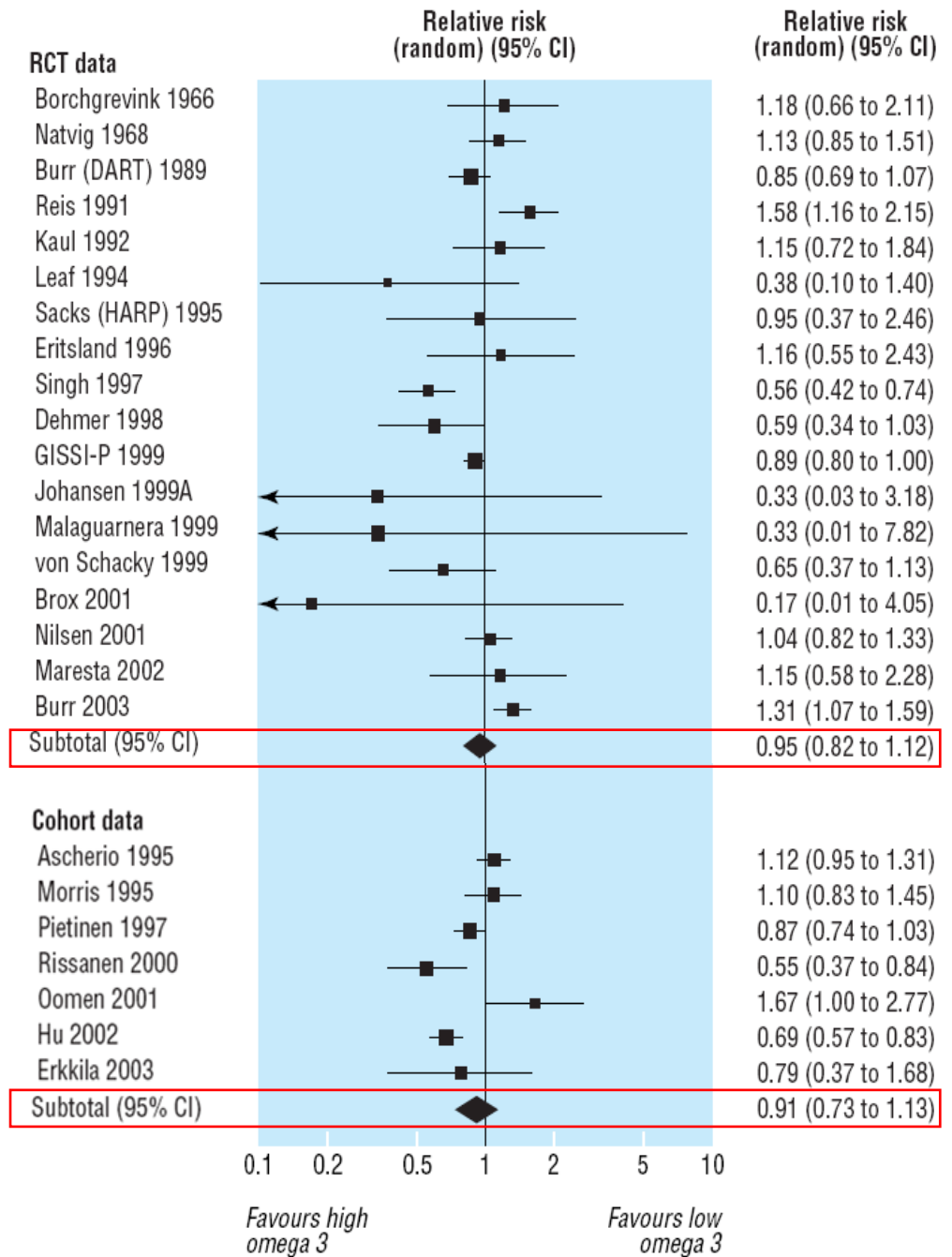
## Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien: Fischverzehr und KHK-Mortalität

- 1-mal pro Woche Fisch reduziert das Risiko der KHK-Mortalität um 15%
- Mehrkonsum von 20 g Fisch/Tag reduziert das Risiko der KHK-Mortalität um jeweils 7%.

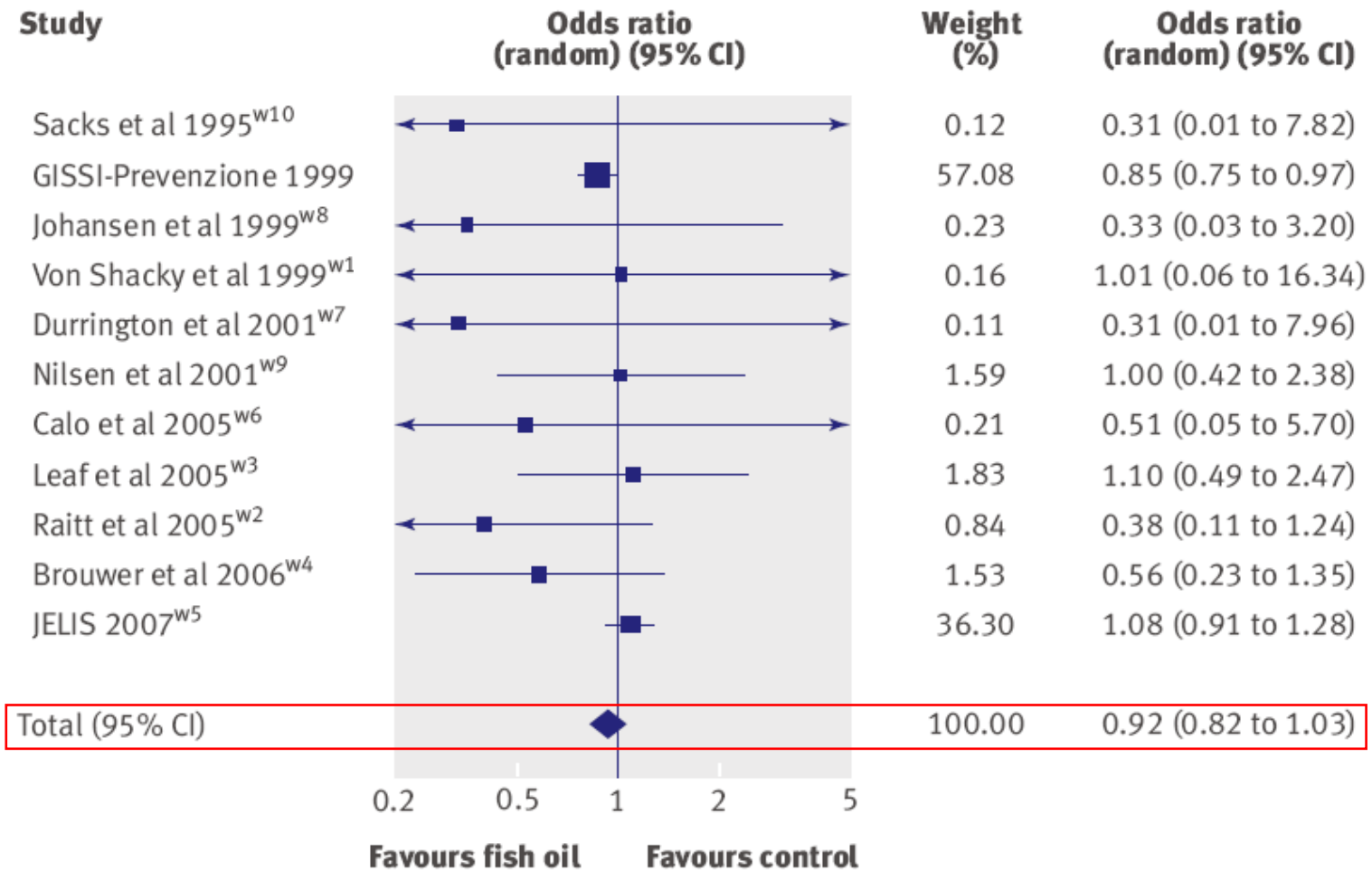
**Relatives Risiko der  
KHK-Mortalität bei  
Verzehr von 1 Portion  
Fisch/Woche vs.  
<1/Monat  
(222364 Teilnehmer,  
medianer Follow-up:  
11.8 Jahre)**



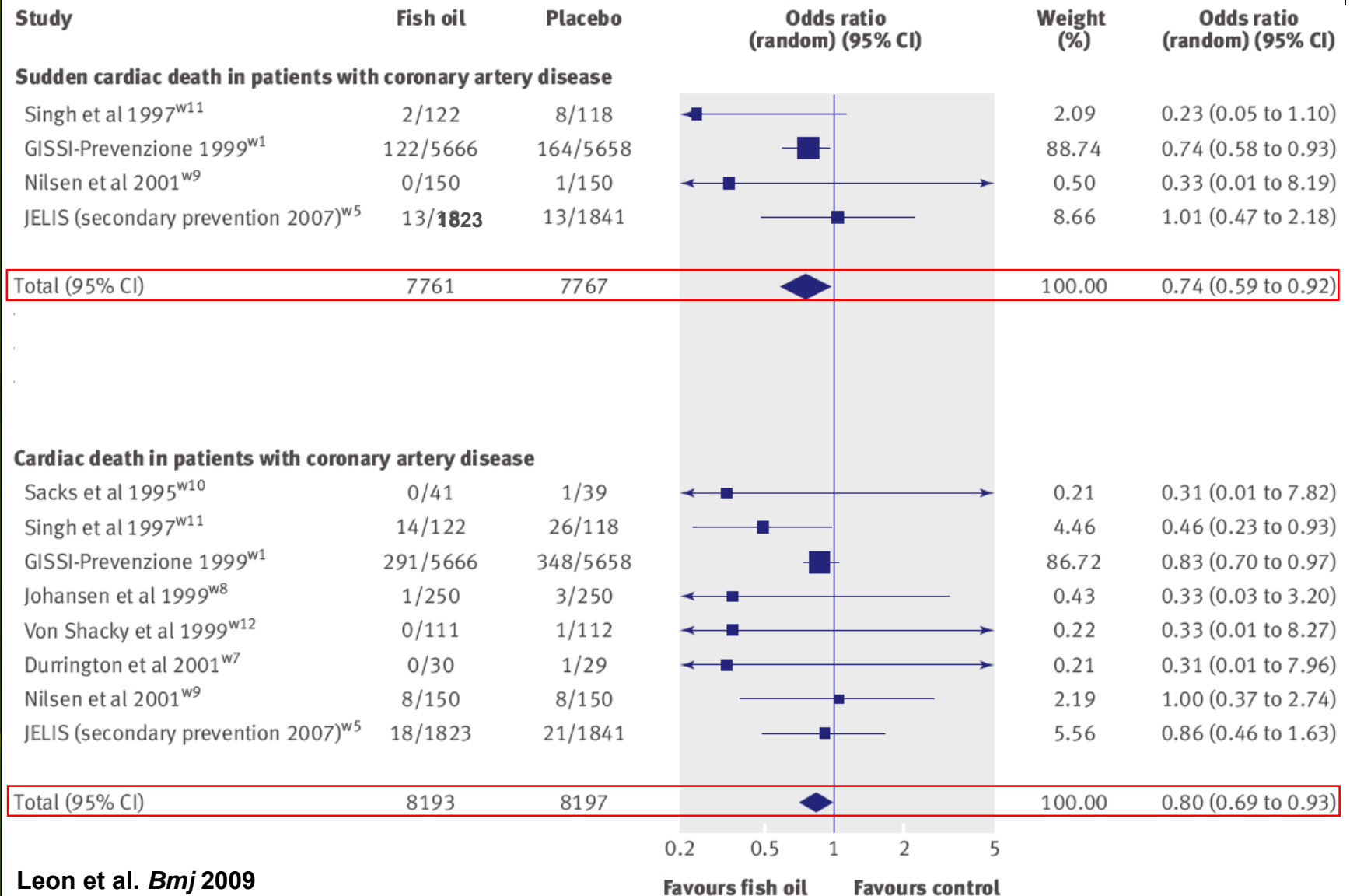
# Cochrane- Metaanalyse RCTs und Kohorten- studien: n-3-FS und kardiovaskuläre Ereignisse



# Metaanalyse RCTs: n-3-Fettsäuren und Gesamtmortalität



# Metaanalyse RCTs: Fischöl in der Sekundärprävention von Herztod bei KHK-Patienten



## Die “GISSI-Prevenzione”-Studie:

- Randomisierte, offene, nicht Plazebo-kontrollierte, Firmen-finanzierte Sekundärpräventionsstudie mit OMACOR® (850-882 mg EPA+DHA/Tag) an 11324 Patienten nach Herzinfarkt; Follow-up: 3.5 Jahre
- Primärer Endpunkt (Tod, nichttödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall) sinkt von 13.9% auf 12.6% ( $NNT_{\text{Jahr}} = 270$ )
- Vorzeitige Abbruchrate: 29%! Vollständige Daten nur für Gesamtmortalität!
- Keine prädefinierten sekundären Endpunkte!  
Unzureichende statistische Power für Subgruppenanalysen!
- Keine Statintherapie! Verum-Gruppe erhält 1-2% häufiger Begleittherapie als Kontroll-Gruppe!
- **Tagestherapie-Kosten (DDD) für OMACOR®: 1.07 € !**  
**Zum Vergleich: Simvastatin: 0.16 €, ASS: 0.03 €**

# Metaanalyse RCTs: Fischöl in der Sekundärprävention von ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit vorgeschädigtem Herz

Study and subcategory	Fish oil	Placebo	Odds ratio (random) (95% CI)	Weight (%)	Odds ratio (random) (95% CI)
<b>Implantable cardiac defibrillator intervention</b>					
Leaf et al 2005 <sup>w3</sup>	44/200	66/202		33.86	0.58 (0.37 to 0.91)
Raitt et al 2005 <sup>w2</sup>	51/100	41/100		26.75	1.50 (0.86 to 2.62)
Brouwer et al 2006 <sup>w4</sup>	75/273	81/273		39.39	0.90 (0.62 to 1.30)
<b>Total (95% CI)</b>	<b>573</b>	<b>575</b>		<b>100.00</b>	<b>0.90 (0.55 to 1.46)</b>

Total events: 170 (fish oil), 188 (placebo)

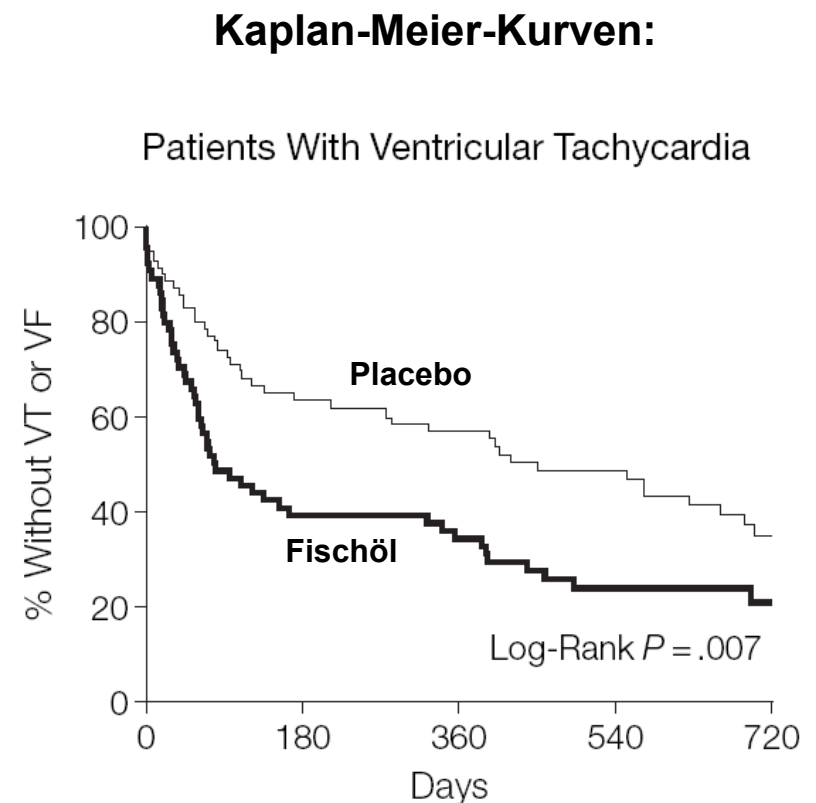
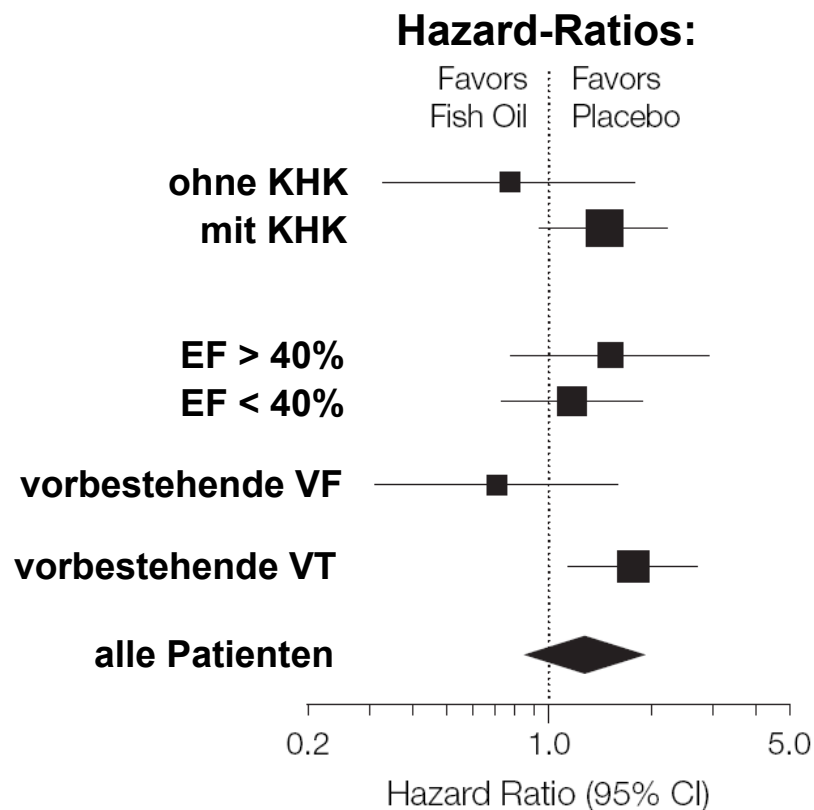
Test for heterogeneity:  $\chi^2=6.81$ ,  $df=2$ ,  $P=0.03$ ,  $I^2=70.6\%$

Test for overall effect:  $z=0.43$ ,  $P=0.67$

# Proarrhythmische Wirkungen von n-3-Fettsäuren

- RCT: 1.8 g Fischöl/Tag vs. Placebo bei 200 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und implantierten Cardioverter-Defibrillator (ICD), 2 Jahre Follow-up

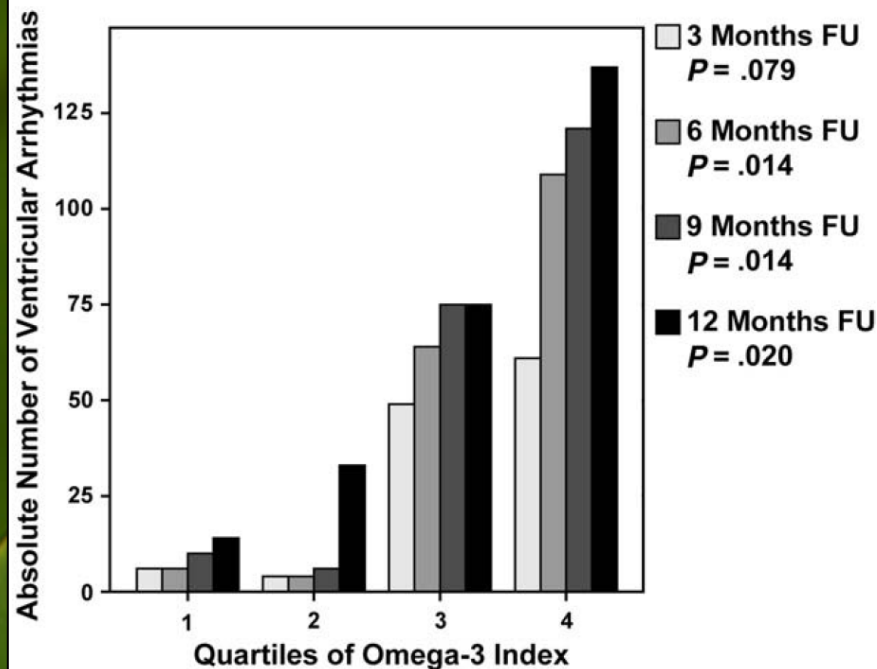
Zeit bis zur ersten ICD-Therapie aufgrund VT oder Kammerflimmern (VF)



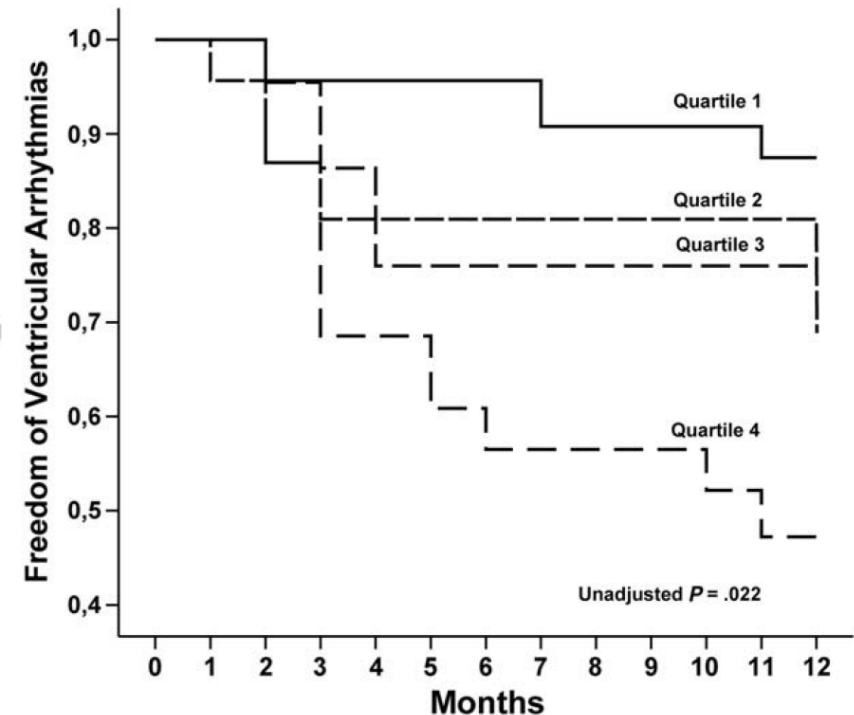
# Proarrhythmische Wirkungen von n-3-Fettsäuren

- Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-III) und hohem erythrozytärem Omega-3-Index (EPA+DPA / Gesamtlipide) haben ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien

Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien in Abhängigkeit vom Omega-3-Index

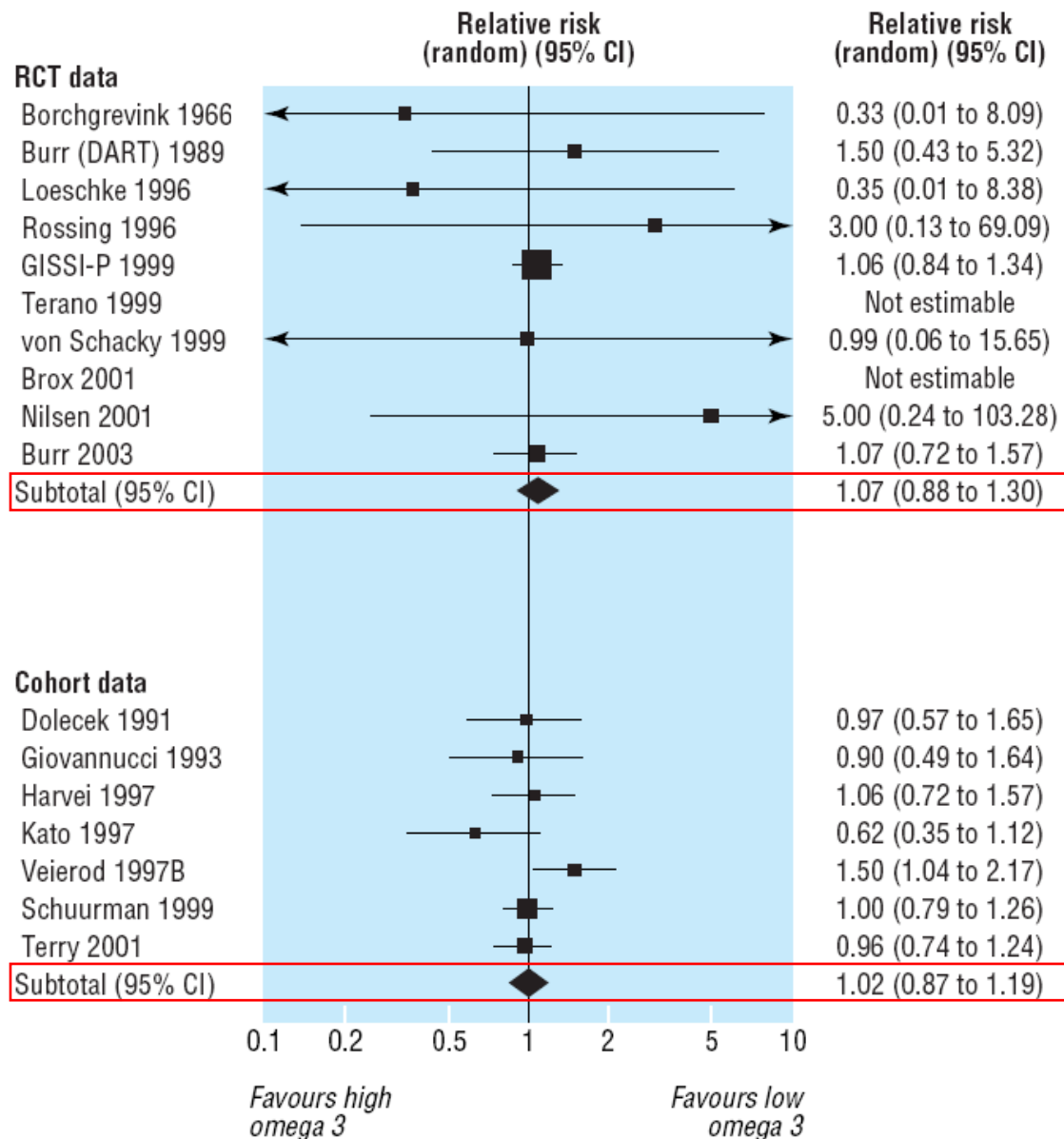


Kaplan-Meier-Kurven: Wahrscheinlichkeit ventrikulärer Arrhythmien in Abhängigkeit vom Omega-3-Index



# Potenzielle kanzerogene Wirkungen von Fischöl

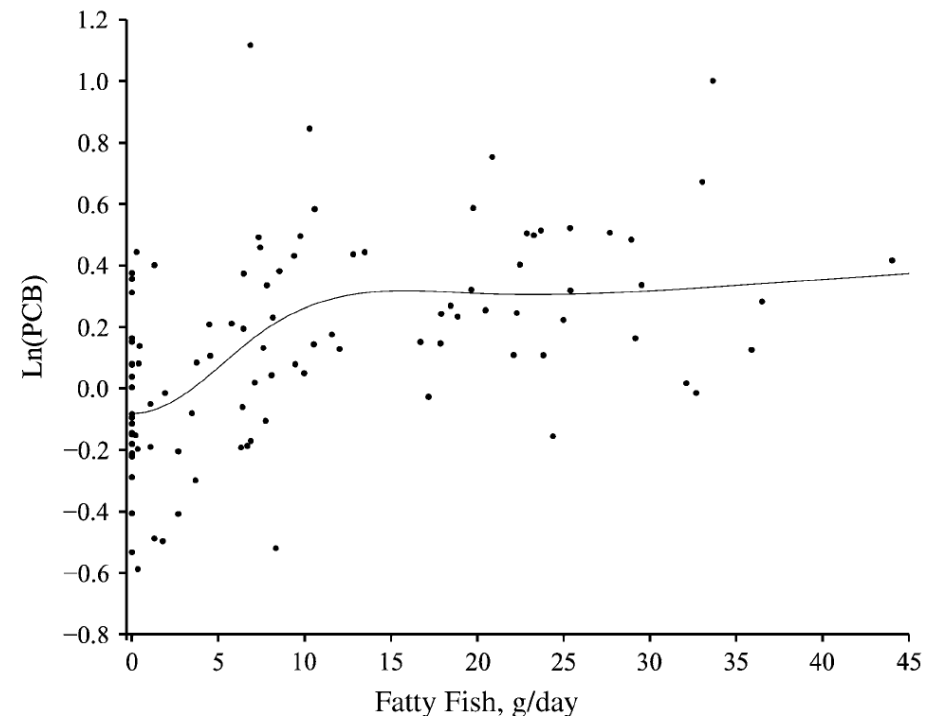
## Cochrane-Metaanalyse: n-3-FS und Krebs



# Fischkonsum und Plasmakonzentration von polychlorierten Biphenylen (PCB):

- Schwangere Frauen mit hohem Fischkonsum ( $\geq 4$  Portionen / Monat) zeigen höhere Konzentrationen von PCBs im Plasma als Frauen ohne Fischkonsum
- Plazentagewichte und Geburtsgewichte sind bei hohem Fischverzehr im Mittel 10% niedriger

**Assoziation zwischen der Aufnahme von fettem Fisch und PCBs im Plasma (n=100)**



## Fazit:

- **Seefisch oder Supplemente mit n-3-Fettsäuren bewirken keine Reduktion der Gesamtmortalität**
- **Eine Reduktion kardialer Todesfälle durch n-3-Fettsäuren bei Patienten mit KHK ist nicht hinreichend belegt**
- **Es gibt keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Aufnahme von EPA oder DHA und kardiovaskulärem Tod**
- **Bei bestimmten Personengruppen (Patienten mit ventrikulären Arrhythmien, Krebspatienten, Schwangere) bestehen Sicherheitsbedenken gegen eine erhöhte Aufnahme von Fischölen**
- **Die vorliegende Evidenz rechtfertigt keine generelle Empfehlung zur Steigerung der n-3-Fettsäure-Aufnahme in der Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen**



Vielen Dank !

Dirk Taubert  
Institut für Pharmakologie  
Uniklinik Köln