

«Der Mensch ist, was er isst» – diese und viele weitere Volksweisheiten belegen die Bedeutung, die der Ernährung in unserer Bevölkerung zugemessen wird. Entsprechend häufig werden Hausärzte und Hausärztinnen in ihrer Praxistätigkeit mit Fragen zum Thema Ernährung und den aktuellsten Ernährungstrends konfrontiert. Was und wie viel ist gesund und was und in welchen Mengen wirklich ungesund oder gar schädlich? Darüber gehen oftmals selbst die Expertenmeinungen auseinander und bei einst schon fast «verteufelten» Lebensmitteln stehen nun die positiven Eigenschaften im Vordergrund. Wie soll man da noch den Überblick behalten? Ziel des 1. Präventionssymposiums, das am Kantonsspital Baden durchgeführt wurde, war es, den Hausärzten und Hausärztinnen der Region ein Update über den aktuellen Wissensstand zu bieten, sowie auch über neueste Entwicklungen zu berichten. In einer losen Folge werden im *Primary and Hospital Care* nun sechs wichtige Ernährungsthemen vertiefter beleuchtet.

1. Badener Präventionssymposium

Omega-3: Evidence or fishy tale?

Nicole Bonetti^{a,b}, Franziska Rutz^b, Andreas Bürgi^b, Jürg H. Beer^{a,b}

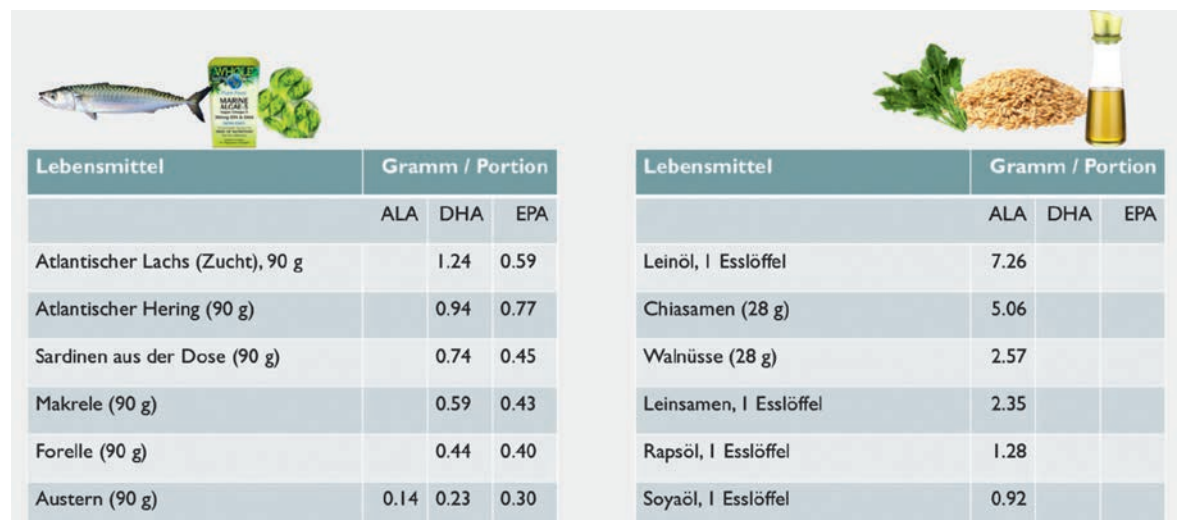
^a Zentrum für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich, Schlieren, ^b Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden

Fettsäuren, die Bestandteile von Ölen und Fetten, sind lebenswichtig, doch gibt es wichtige Unterschiede. So müssen die sogenannten essentiellen Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen werden. Heute ist oft von den Omega-3-Fettsäuren die Rede, die dank vermuteter gesundheitsförderlicher Effekte vermehrt und als Ersatz zu den gesättigten Fettsäuren genossen werden sollten.

Einführung

Die Geschichte der Omega-3-Fettsäuren beginnt in den späten 60er Jahren in Grönland, als Bang und Dyerberg bei den lokalen Inuit eine sehr tiefe Inzidenz von Myokardinfarkt (MI), ein anti-atherogenes Lipid-Profil und eine reduzierte Plättchenaktivität feststellten. Diese Funde wurden mit der Omega-3-reichen Ernährung der Inuit assoziiert. Im Jahre 1978 veröffentlichten die beiden entsprechend die Hypothese, dass ungesättigte, langkettige Omega-3-Fettsäuren anti-atherogene und anti-thrombotische Effekte aufweisen könnten [1].

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind definiert durch mehr als eine Doppelbindung in der aliphatischen Kette. Biologisch relevante mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren, die von Säugetierzellen nicht hergestellt werden können. Daher müssen sie als essentielle Fettsäuren über die Nahrung zugeführt werden. Die langkettigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind in Fischprodukten enthalten, während die kurzkettige Omega-3-Fettsäure alpha-Linolensäure (ALA) aus Pflanzen und deren Ölen stammt (Abb. 1).



Lebensmittel	Gramm / Portion		
	ALA	DHA	EPA
Atlantischer Lachs (Zucht), 90 g		1.24	0.59
Atlantischer Hering (90 g)		0.94	0.77
Sardinen aus der Dose (90 g)		0.74	0.45
Makrele (90 g)		0.59	0.43
Forelle (90 g)		0.44	0.40
Austern (90 g)	0.14	0.23	0.30

Lebensmittel	Gramm / Portion		
	ALA	DHA	EPA
Leinöl, 1 Esslöffel	7.26		
Chiasamen (28 g)	5.06		
Walnüsse (28 g)	2.57		
Leinsamen, 1 Esslöffel	2.35		
Rapsöl, 1 Esslöffel	1.28		
Soyaöl, 1 Esslöffel	0.92		

Abbildung 1: Omega-3-Fettsäuren aus verschiedenen Nahrungsmitteln [20].

Es werden hauptsächlich drei biologische Wirkungsmechanismen für Omega-3-Fettsäuren vermutet: Einerseits erfolgt eine enzymatische Konversion zu Signalmolekülen – sogenannten Eicosanoiden – die anti-thrombotische und anti-inflammatorische Eigenschaften haben. Weiterhin können Omega-3-Fettsäuren in Zellmembranen integriert werden und beeinflussen so die zelluläre Genexpression und die interzelluläre Kommunikation über Veränderungen der Membranfluidität und membranständiger Rezeptorproteine. Letztlich konnten *in vitro* direkte sterische Interaktionen zwischen Omega-3-Fettsäuren und Ionenkanälen beobachtet werden, die anti-arrhythmische und allenfalls neurologische Effekte dieser Substanzen erklären könnten [2, 3].

Durch diese Mechanismen könnten Omega-3-Fettsäuren verschiedene Determinanten kardiovaskulären Risikos beeinflussen. Beschriebene physiologische Effekte umfassen eine relevante Senkung der Triglycerid-Werte, wenn die Omega-3-Fettsäuren in einer Tagesdosis von über 3 g eingenommen werden; eine Reduktion pro-inflammatorischer Zytokin-Plasmaspiegel (TNF- α und IL-1 β); eine leichte Senkung von Blutdruck und Ruheherzfrequenz; eine verbesserte diastolische Füllung; eine erhöhte Insulin-Sensitivität; eine leichte Thrombozyten-Hemmung und eine verbesserte endotheliale Funktion [3].

Studienlage

Ein möglicher Einfluss dieser physiologischen Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte wurde in verschiedenen, grossen, klinischen Studien untersucht.

Die randomisierte, placebo-kontrollierte GISSI-Studie (1999) konnte einen positiven sekundär-präventiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl nach Myokardinfarkt zeigen. Hierbei konnten ischämische Rezidive, Gesamtmortalität und Inzidenz des plötzlichen Herztodes in der Omega-3-Gruppe signifikant und eindrucklich gesenkt werden [4]. Eine Folgestudie der GISSI-Gruppe – die GISSI-HF-Studie (2008) – demonstrierte indes einen positiven Effekt von Fisch-derivierten Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Es konnten sowohl Hospitalisationsraten, als auch Gesamtmortalität durch Omega-3-Fettsäuren reduziert werden [5]. Die japanische JELIS-Studie (2007) untersuchte den Effekt von Fisch-derivierten Omega-3-Fettsäuren und Statin versus Statin alleine bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Dabei konnte unter Omega-3-Fettsäuren eine signifikante Reduktion ischämischer Komplikationsraten, inklusive Schlaganfall, festgestellt werden [6]. Zuletzt zeigte die kürzlich publizierte

REDUCE-IT-Studie (2019) eine eindruckliche, 25%-ige Reduktion des primären Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod und ischämischen Komplikationen bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und weiteren Risikofaktoren plus erhöhten Triglycerid-Werten [7]. Erwähnenswert ist die hohe Dosis des verwendeten EPA-Esters von 4 g täglich, die deutlich über den üblicherweise untersuchten Dosen von 1 g liegt und den durchschlagenden Erfolg teilweise erklären könnte. Weiterhin war der positive Effekt der Omega-3-Intervention nicht alleine auf die beobachtete Triglycerid-Senkung zurückzuführen. Von dieser alleine wären nämlich kleinere Effektgrössen zu erwarten, sodass eine additive Protektion durch Omega-3-Fettsäuren naheliegt.

Bei dem verwendeten Präparat handelt es sich um einen aus EPA gereinigten und hochkonzentrierten Ethylester. Damit unterscheidet er sich von bisher verwendeten Fischölpräparaten einerseits durch das Fehlen einer DHA-Komponente und andererseits durch die höhere Konzentration des Ethylesters. Entsprechend wird das verschreibungspflichtige Präparat als Prodrug unter dem Namen Vascepa® vermarktet und entspricht damit nicht mehr einer eigentlichen diätetischen Intervention. Richtigerweise wurde in einer Übersicht darauf hingewiesen [8]. Vergleiche mit gereinigten Ethylestern aus anderen Omega-3-Fettsäuren (besonders DHA) stehen aus. Sie könnten die Effektstärke der einzelnen Fettsäuren beleuchten und untersuchen, ob Ethylester anderer Fettsäuren allenfalls sogar antagonistische Effekte haben könnten.

Den positiven Studienergebnissen gegenüber stehen die neutralen Resultate einiger weiterer Studien. Die OMEGA-Studie konnte keine sekundär-präventiven Vorteile von 1 g Fisch-derivierten Omega-3-Fettsäuren versus 1 g Olivenöl täglich bei Patientinnen und Patienten nach Myokardinfarkt feststellen. Anzumerken ist die etwas unglückliche Wahl von Olivenöl als Kontrollsubstanz, da dieses einerseits relativ reich an Omega-3-Fettsäuren ist und andererseits eigene kardio-protective Wirkungen besitzt [9]. Die Alpha- und Omega-Studie behandelte ebenfalls Patientinnen und Patienten nach MI mit vier unterschiedlichen Margarinen, die entweder Fisch-derivierte Omega-3-Fettsäuren alleine, eine Kombination aus pflanzlichen und Fisch-derivierten Omega-3-Fettsäuren, pflanzliche Omega-3-Fettsäuren alleine oder Placebo enthielten. Dabei konnten keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Rezidive oder Mortalität gezeigt werden. Hierbei anzumerken ist das Design der Studie, das vier Gruppen miteinander vergleicht, wovon mindestens drei überlappende Effekte haben. Somit wird die statistische Aussagekraft der Studie limitiert [10]. Die

ORIGIN-Studie an Patienten mit gestörtem Glucose-Metabolismus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zeigte keine positiven kardiovaskulären Effekte von Omega-3-Fettsäuren versus Placebo [11]. Ebenso konnte die ASCEND-Studie bei Diabetikern keine Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen unter Omega-3-Fettsäuren verglichen mit Olivenöl feststellen [12]. Zuletzt zeigte die kürzlich publizierte VITAL-Studie in einem primär-präventiven Ansatz bei gesunden Probanden keine Reduktion von kardiovaskulären Komplikationen oder Tumorleiden unter Omega-3-Fettsäuren oder Vitamin D versus Placebo [13].

Einschätzung der Studienresultate

Neutrale Studienergebnisse überraschen angesichts der berichteten physiologischen Effekte von Omega-3-Fettsäuren.

Mögliche Gründe für neutrale Resultate können statistische Faktoren sein bei Studien mit mehr als zwei Vergleichsgruppen und Überschätzung der Inzidenzraten des Endpunktes wie auch des Omega-3-Effektes, die zu ungenügender statistischer Aussagekraft beitragen können.

Ein wichtiger Faktor könnte auch die tiefe Dosierung von üblicherweise 1 g Omega-3-Fettsäuren täglich sein. Hierfür sprechen die deutlichen Erfolge von zwei Studien mit höheren Dosen – nämlich der JELIS-Studie und jüngst der REDUCE-IT-Studie. Weitere Studien mit höher dosierten Omega-3-Fettsäuren laufen derzeit und werden diesbezüglich hoffentlich mehr Klarheit verschaffen.

Ein weiterer Grund könnte der gegenüber den ersten Studien generell verbesserte Standard-of-Care sein, wobei viele Guideline-gerechte Medikamente überlappende Effekte mit Omega-3-Fettsäuren haben, sodass der additive Effekt der Omega-3-Fettsäuren allenfalls zu gering ausfallen könnte. Im Weiteren handelt es sich bei den Studienpopulationen im Allgemeinen um ältere und kränkere Personen mit langer Exposition gegenüber starken Risikofaktoren. Eine längerfristige Therapie mit Omega-3-Fettsäuren in einem primär präventiven oder früh-interventionellen Ansatz könnte vielversprechender sein.

Andererseits könnten natürlich auch die positiven Studienergebnisse überschätzt worden sein. So wurde die GISSI-Studie vor der Statin-Ära durchgeführt, womit der positive Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf den



Lipidmetabolismus wohl stärker ins Gewicht fällt als unter den heutigen Standard-of-Care-Therapien. In der GISSI-HF-Studie wurden sehr hohe Inzidenzraten von 30% für die Kontrollgruppe beobachtet. Damit könnten kleinere Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant werden, ohne grossen absoluten Benefit. Die JELIS-Studie war eine Open-label-Studie. Hierbei könnte trotz entsprechender statistischer Massnahmen ein Bias eingeführt worden sein.

Metaanalysen

Entsprechend der Diskrepanz der Studienergebnisse zeigten auch grosse Metaanalysen [14] bis vor Kurzem neutrale Effekte einer Omega-3-Substitution tierischen oder pflanzlichen Ursprungs auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine jüngst publizierte Metaanalyse [15] von 13 randomisierten Studien unter Einschluss der neuen Studien und über 127 000 Patientinnen und Patienten hat aber eine Wirksamkeit mariner Omega-3-Fettsäuren für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle demonstriert, selbst wenn die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie nicht berücksichtigt wurden. In dieser neuesten Metaanalyse wurden neue Ergebnisse von drei grossen neuen Studien eingeschlossen, womit die *sample size* gegenüber älteren Analysen um 64% vergrössert wurde.

Tierisch oder pflanzlich?

Wird die Nahrung durch Omega-3-Fettsäuren supplementiert, so können Produkte tierischen oder pflanzlichen Ursprungs verwendet werden. Fisch enthält die

langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA, die in den meisten Studien untersucht wurden. Ein hoher Fischkonsum ist aufgrund schwindender Fischreserven und der Quecksilberbelastung gewisser Fischarten ökologisch und gesundheitlich bedenklich. Pflanzen und Nüsse enthalten vor allem die kurzkettige Omega-3-Fettsäure ALA, die zu einem geringen Teil in die langkettigen EPA und DHA konvertiert werden kann, aber vermutlich unabhängig protektive Eigenschaften hat. Hierauf weisen Daten auch aus eigener Grundlagenforschung hin. So konnte in einem Mausmodell für Atherosklerose gezeigt werden, dass ALA in einer physiologisch relevanten Dosis anti-inflammatorisch, anti-atherogen und thrombozytenhemmend wirkt [16, 17]. Im Weiteren hemmte ALA die arterielle Thrombusbildung in einem Lasermodell [18] bei Mäusen und die Plättchenreaktivität in einem Mausmodell der Sichelzellanämie (eigene Daten, noch nicht veröffentlicht).

Auf die Dosis kommt es an

Gemäss neuester Metaanalysen besteht eine Assoziation zwischen der Dosierung der Omega-3-Fettsäuren und ihren positiven Effekten. Tatsächlich zeigten höhere Dosierungen überlegene Ergebnisse, wie in der JELIS-Studie (1,6 g EPA/d) und der REDUCE-IT-Studie (4 g Ecosapent-Ethyl/d) gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse der laufenden STRENGTH-Studie mit 4 g/d Epanova werden noch erwartet und könnten diesbezüglich mehr Klarheit verschaffen. Höhere Dosierungen von 2–4 g/d wirken sich besonders positiv auf die Triglycerid-Werte aus. Amerikanische Guidelines empfehlen Omega-3-Präparate (1 g/d) zur Sekundärprophylaxe bei koronarer Herzkrankheit [19]. Sowohl in Europa wie auch den USA wird regelmässiger Fischkonsum (1–2× wöchentlich) zur Primärprophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen. Gemäss ESC-Guidelines jedoch wird eine Routine-Verabreichung von Fischölkapseln bei Hypertriglyceridämie derzeit nicht empfohlen.

Bildnachweis

© Artem Evdokimov | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
Chefarzt Departement
Innere Medizin
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
[hansjuerg.beer\[at\]ksb.ch](mailto:hansjuerg.beer[at]ksb.ch)

Take-home-Message

Zusammenfassend sind Studien aus der Grundlagenforschung vielversprechend, die Ergebnisse aus klinischen Studien jedoch noch kontrovers. Höhere Dosierungen könnten bessere Effekte liefern und werden derzeit untersucht. Für die Dosisabhängigkeit der positiven Effekte sprechen die kürzlich publizierte REDUCE-IT-Studie und eine neue Metaanalyse, die eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung von Omega-3-Fettsäuren zeigte.

Gemäss experimentellen Ergebnissen aus der Grundlagenforschung könnten pflanzliche Omega-3-Fettsäuren nicht nur ökologisch und ökonomisch sinnvoll sein, sondern auch biologisch hochrelevant.

Bis die Resultate weiterer Studien vorliegen, kann jedoch ein routinemässiger Einsatz von Omega-3-Präparaten in der Primär- oder Sekundärprävention nicht empfohlen werden.