

Ist Fischöl doch protektiv wirksam bei kardiovaskulären Erkrankungen?

“We welcome these results with surprise, speculation and hope”. Mit diesen Worten kommentieren die beiden Atheroskleroseforscher John Kastelein und Erik Stroes aus Amsterdam die Ergebnisse der am 10. November im N. Engl. J. Med. veröffentlichten REDUCE-IT-Studie (1, 2). Die industrielaastige Studie testete ein spezielles Fischölpräparat an kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit erhöhten Triglyzerid (TG)-Werten. Ziel der Studie war es, die TG-Spiegel und kardiovaskuläre Endpunkte zu senken.

Wir haben uns in der Vergangenheit immer wieder mit den erhofften kardiovaskulärprotektiven Wirkungen der als Nahrungsergänzung eingenommenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren (Polyunsaturated fatty acids = PUFA) beschäftigt und kamen stets zu dem Schluss, dass keine signifikant positiven Effekte auf die Morbidität und Letalität von Koronarpatienten nachweisbar sind, wenn bereits leitliniengerecht mit Lipidsenkern behandelt wird (vgl. 3). Zuletzt wurde eine solche Einschätzung auch gestützt durch zwei große Studien zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen (4; vgl. 5; 6) und ein systematisches Cochrane-Review von 25 randomisierten kontrollierten Studien (RCT; 7).

Die REDUCE-IT-Studie stellt diese Einschätzung nun infrage. Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 45 Jahre mit manifester kardiovaskulärer Krankheit oder ≥ 50 Jahre mit Diabetes mellitus und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die Nüchtern-TG-Werte dieser Patienten mussten erhöht (150-499 mg/dl) und das LDL-Cholesterin (LDL-C) in einem zufriedenstellenden Bereich sein (41-100 mg/dl). Das Ziel der Studiengruppe an der Harvard Universität und des Studiensponsors Amarin Pharma war es, mit sehr hohen Dosen des reinen Ethylesters der Eicosapentaensäure (EPA, Studienmedikament AMR 101) die TG zu senken. EPA ist neben Docosahexaensäure (DHA) ein wesentlicher Bestandteil von Fischöl. Fischöl senkt, wie auch Niacin oder Fenofibrat u.a. die TG, jedoch bislang ohne den Nachweis, dass dadurch auch klinische Endpunkte günstig beeinflusst werden. Das in der Studie verwendete Präparat soll reine EPA in sehr hoher Menge enthalten (1 g in einer Gelatine kapsel) und ist nach

unseren Recherchen nur in den USA zugelassen. Die meisten hier erhältlichen Fischöl-Kapseln sind Mischungen aus EPA, DHA, alpha-Tocopherol und verschiedenen Hilfsstoffen mit EPA-Mengen um 400 mg. Die in der Studie angewandte EPA-Dosis betrug 4 g/d; das entspricht etwa dem Gehalt von 500 g Hering oder von 680 g Lachs.

Das Medikament wurde plazebokontrolliert an 473 Zentren in 11 Ländern und insgesamt 8.179 Patienten getestet. Ausgeschlossen waren u.a. Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes (HbA1c > 10%), schwerer Herz- oder Leberinsuffizienz oder einer Pankreatitis-Anamnese. Die Patienten erhielten in 2 Studienarmen entweder 2 x 2 Kapseln/d mit EPA oder Paraffin-haltige Kapseln als „Plazebo“. Der kombinierte primäre Endpunkt (PEP) setzte sich aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisation oder Krankenhausbehandlung wegen instabiler Angina pectoris zusammen.

Ergebnisse: Von 19.212 gescreenten Patienten wurden 8.179 (43%) randomisiert. Es erhielten 4.089 EPA und 4.090 Plazebo. Die Grundrisiken waren in beiden Armen etwa gleich. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (IQR: 57-69 Jahre), 28,8% waren Frauen, 38,5% US-Amerikaner, 25,7% Osteuropäer; die übrigen Studienteilnehmer stammten aus den Niederlanden, Neuseeland, Südafrika und Asien. In der Sekundärprävention befanden sich 70,7%, in der Primärprävention 29,3%. Statine nahmen 31% in hoher, 62% in mittlerer und 6,4% in geringer Dosierung ein. Der Nüchtern-TG-Wert lag bei Studienbeginn im Mittel bei 216 mg/dl, das LDL-C bei 75 mg/dl.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren hatten 10,5% der Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen (9,9% im Verum- und 11,2% im Plazebo-Arm). An der letzten Visite nahmen 83,5% teil. Über die Adhärenz zur Studienmedikation (immerhin mussten 4 Fischöl-Kapseln täglich über 4 Jahre eingenommen werden) werden keine Aussagen gemacht. Der TG-Wert sank mit Verum um durchschnittlich 39 mg/dl (-18,3%) und veränderte sich mit Plazebo unwesentlich (+2,2%).

Der PEP trat bei insgesamt 1.606 Patienten ein, bei 17,2% mit EPA und bei 22% mit Plazebo. Die Hazard Ratio (HR) beträgt 0,75 (95%-Konfidenzintervall: 0,68-0,83; $p < 0,001$) und der absolute Unterschied 4,8%. Die errechnete Number needed to treat (NNT) liegt bei 21 über 5 Jahre Therapie. Die Kaplan-Meier Kurven laufen etwa ab dem 2. Behandlungsjahr auseinander. Bemerkenswert ist, dass es bei jeder einzelnen der fünf Komponenten des kombinierten Endpunkts zu signifikanten Unterschieden kam: kardiovaskulärer Tod (4,3% vs. 5,2%), nicht tödlicher Myokardinfarkt (5,8% vs. 8,1%), nicht tödlicher Schlaganfall (2,1% vs. 2,9%), koronare Revaskularisation (9,2% vs. 13,3%) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (2,6% vs. 3,8%). Die Gesamtletalität unter EPA war um absolut 0,9% geringer, aber nicht statistisch signifikant (6,7% vs. 7,6%).

Der positive Effekt von EPA gegenüber Plazebo hinsichtlich des PEP war auch in nahezu allen Subgruppen nachweisbar und trat in gleichem Maße unabhängig von den TG-Ausgangswerten auf (< 150 mg/dl: Hazard Ratio = HR: 0,79; ≥ 150 mg/dl: HR: 0,75; ≥ 200 mg/dl: HR: 0,73). Die größten Effekte wurden bei Patienten < 65 Jahren (HR: 0,65), US-Amerikanern (HR: 0,69), einem Ausgangs-TG > 200 mg/dl und HDL-Cholesterin ≤ 35 mg/dl (HR: 0,62) gefunden.

Mit EPA traten signifikant mehr periphere Ödeme (6,5% vs. 5%), Obstipation (5,4% vs. 3,6%) und Vorhofflimmern (5,3% vs. 3,9%) auf. Tendenziell – aber nicht signifikant – ereigneten sich mit EPA mehr schwerwiegende Blutungen (2,7% vs. 2,1%; $p = 0,06$).

Die Autoren erklären ihre doch erheblich von den Vorläuferstudien abweichenden Ergebnisse in erster Linie durch die hohe EPA-Dosis und/oder die fehlende Beimischung von DHA. Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Fischölpräparate sei daher nicht zulässig. Eine unverblindete japanische Studie (JELIS) kam 2007 mit 1,8 g reinem EPA täglich zu ähnlichen Ergebnissen (8). Die Beobachtung, dass das Risiko unabhängig von den erzielten TG-Werten gesenkt wurde (HR: 0,71 bei ≥ 150 mg/dl und HR: 0,7 bei < 150 mg/dl), spreche für einen unbekanntem Wirkmechanismus. Spekuliert wird über einen antithrombotischen oder entzündungshemmenden Effekt. Weitere RCT werden gefordert und angekündigt.

Diskussion: Die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie sind überraschend positiv, sollten aber therapeutisch zunächst nicht umgesetzt werden. Die Tatsache, dass ein unbekannter und nicht der ursprünglich angenommene Wirkmechanismus für die beobachteten Wirkungen verantwortlich sein soll, macht nachdenklich. Fehler bei der Verblindung, Adhärenzprobleme und Interaktionen des verwendeten Placebos mit den übrigen Medikamenten könnten das Studienergebnis beeinflusst haben. Im Editorial mit dem Titel „FISHing for the miracle of omega 3“ (1) wird auch darauf hingewiesen, dass die jahrelange Einnahme von Paraffin das Ergebnis zu Ungunsten der Placebo-Gruppe beeinflusst haben könnte, beispielsweise durch Interaktionen mit den übrigen Medikamenten (Resorptionsstörungen) oder direkte oder indirekte Effekte auf den Lipidstoffwechsel.

Fazit: Eine 5-jährige Behandlung mit hochdosierter reiner Eicosapentaensäure (EPA), einer von mehreren im Fischöl enthaltenen vielfach ungesättigten Fettsäuren, senkte bei kardiovaskulären Risikopatienten mit erhöhten Triglyzerid-Werten (> 150 mg/dl) bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Statin einen aus kardiovaskulären Erkrankungen zusammengesetzten Endpunkt relativ um 25% und absolut um 4,8%. Die Letalität wurde nicht gesenkt. Die für die Wirksamkeit verantwortlichen Mechanismen sind bisher unklar, zumal die Ergebnisse unabhängig waren vom Ausmaß der Triglyzeridsenkung. Ein Präparat mit reiner EPA, wie das in dieser Studie verwendete, ist in Deutschland und Österreich nicht erhältlich. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die hier angebotenen Fischölkapseln ist nicht zulässig.

Literatur

1. Kastelein, J.J.P., und Stroes, E.S.G.: N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 89.
2. Bhatt, D.L., et al. (REDUCE-IT = **REDU**ction of **C**ardiovascular **E**vents with icosapent ethyl-**I**ntervention **T**rial): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 11.
3. AMB 2012, **46**, 78b.
4. Bowman, L., et al. (ASCEND = **A** Study of **C**ardiovascular **E**vents **i**n **D**iabetes): N. Engl. J. Med. 2018, **379**, 1540.
5. AMB 2018, **52**, 73.
6. Manson, J.A., et al. (VITAL = **V**ITamin D and Omega-3 **T**rial): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 33.
7. Abdelhamid, A.S., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2018 Jul 18;7:CD012345.
8. Yokoyama, M., et al. (JELIS = **J**apan **E**PA **L**ipid **I**ntervention **S**tudy): Lancet 2007, **369**, 1090. Erratum: Lancet 2007, **370**, 220.