

# Eicosapentaensäure verhindert Koronarereignisse

Ergebnisse der JELIS-Studie bei Patienten mit Hypercholesterinämie

Die JELIS-Studie prüfte bei hypercholesterinämischen japanischen Patienten – die an sich schon grosse Mengen von Fisch verzehren – die Hypothese, dass die Langzeiteinnahme von Eicosapentaensäure (EPA) schwere Koronarereignisse verhüten kann.

## THE LANCET

Epidemiologische und klinische Evidenz deuten darauf hin, dass zwischen der langfristigen Einnahme von langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), und der durch eine koronare Herzkrankheit (KHK) bedingten Mortalität eine signifikante inverse Assoziation besteht. Diese hat zur Hypothese geführt, dass der Verzehr von Fisch oder von Fischöl vor tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder plötzlichem Herztod schützen könnte. Heute sind Statine bei Hypercholesterinämie in der Primär- und Sekundärprävention fest etabliert. Die vorliegende Studie wollte prüfen, ob die EPA-Langzeiteinnahme zusätzlich zu dieser Standardtherapie zu einer Reduktion schwerer Koronarereignisse führt.

### Methodik

Die japanischen Autoren nahmen eine prospektive, randomisierte offene Behandlungsstudie mit verblindeter End-

punktevaluation vor. Bei den Teilnehmenden handelte es sich um 5859 Männer zwischen 40 und 75 Jahren sowie 12 768 postmenopausale Frauen bis 75 Jahre. Einschlusskriterium war ein Gesamtcholesterin von 6,5 mmol/l, entsprechend einem LDL-Cholesterin von 4,4 mmol/l.

Alle Patienten erhielten entweder 10 mg Pravastatin (Selipran® oder Generika) oder 5 mg Simvastatin (Zocor® oder Generika) mit der Option zur Dosisverdopplung bei ungenügendem Ansprechen der Lipidwerte. Die eine Hälfte erhielt zusätzlich EPA (in der Schweiz z.B.: Burgerstein EPA-Kapseln Antistress, Eicosapen®, Epacaps®, Omega-3 Gisand®, Omegaven®, OMEGA-Life®) in der sehr hohen Dosierung von dreimal 600 mg, jeweils nach den Mahlzeiten.

### Resultate

Die Patienten wurden durchschnittlich über 4,6 Jahre verfolgt. 90 Prozent der Patienten nahmen entweder 10 mg Pravastatin oder 5 mg Simvastatin; die Compliance war in den verschiedenen Gruppen ähnlich (71–74%).

**M e r k s a t z**

□ Die Zufuhr von hoch dosierter Eicosapentaensäure (EPA) führte bei japanischen Patienten mit Hypercholesterinämie nach mehrjährigem Follow-up zwar nicht zu einer Reduktion der Koronarmortalität, aber zu einer signifikanten Abnahme von nicht tödlichen Koronarereignissen und Revaskularisationseingriffen.

586 Patienten (262 [2,8%] in der EPA- und 324 [3,5%] in der Kontrollgruppe) erreichten den zusammengesetzten primären Endpunkt eines schweren Koronarereignisses (plötzlicher Herztod, tödlicher und nicht tödlicher MI, andere nichttödliche Ereignisse wie un stabile Angina pectoris, Angioplastie, Stent oder Bypass). Dies entspricht einer relativen Reduktion von 19 Prozent ( $p = 0,011$ ). Unter Behandlung sanken die LDL-Cholesterinwerte in beiden Behandlungsarmen um 25 Prozent. Der Serumcholesterinwert war jedoch kein signifikanter Faktor bei der Risikoreduktion von schweren Koronarereignissen. In der EPA-Gruppe waren auch instabile Angina pectoris und nichttödliche Koronarereignisse signifikant vermindert, hingegen bestand kein Unterschied für plötzlichen Herztod und Koronartod. Bei Patienten mit einer positiven KHK-Anamnese brachte die EPA-Behandlung eine

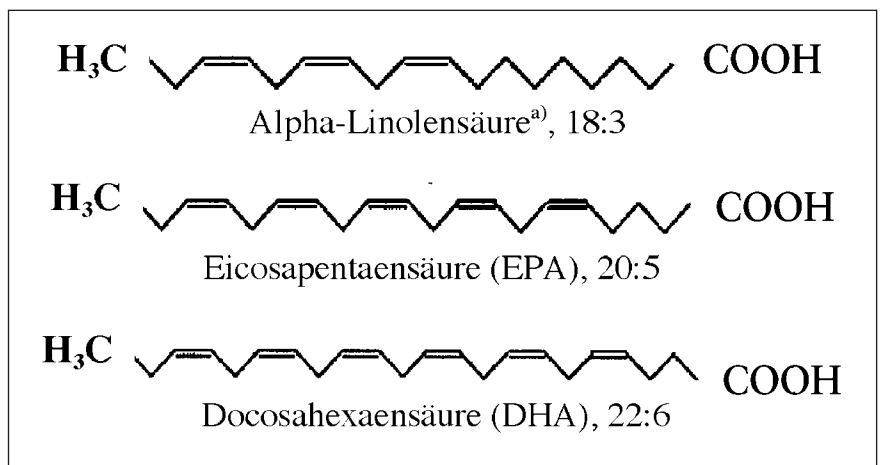


Abbildung: Strukturformeln einiger Omega-3-Fettsäuren. a) essenzielle Fettsäure

Reduktion schwerer Koronarereignisse um 19 Prozent (8,7% vs. 10,7%). In der Primärpräventionsuntergruppe bei anamnestic nicht belasteten Patienten ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen EPA und Kontrollen (1,4% vs. 1,7%;  $p = 0,132$ ).

### Diskussion

«Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine EPA-Behandlung die Häufigkeit schwerer Koronarereignisse reduzierte», schreiben die Autoren, und sie fahren fort: «Die günstigen Effekte von EPA sind scheinbar sowohl in den Primär- als auch in den Sekundärpräventionssubgruppen weitgehend dieselben, obwohl sie nur in der EPA-Gruppe wegen der grösseren Anzahl von Ereignissen signifikant waren.» Zum Konzept der Prävention mit Fischöl zitieren die Autoren Studienergebnisse, die für Omega-3-Fettsäuren antiarrhythmische Wirkungen nachgewiesen haben, aber auch weitere günstige Effekte wie reduzierte Plättchenaggregation, Vasodilatation, Antiproliferation, Plaquestabilisierung sowie eine Verminderung der Lipidwirkung.

Die Publikation weist auch gleich auf einige Schwachpunkte der JELIS-Studie hin, etwa das offene Design, die (zwar vom japanischen Gesundheitsministerium so empfohlenen) niedrigen Statindosen und die angesichts einer sehr tiefen KHK-Mortalität und des hohen Frauenanteils zu geringe Studienpower

für Subgruppenanalysen. Dennoch kommen die Autoren zum Schluss, dass diese Studie belegt, dass EPA in einer Dosis von 1800 mg pro Tag ein vielversprechendes, auf verschiedenen biologischen Mechanismen beruhendes Konzept zur Prävention schwerer Koronarereignisse ist. Da hier ausschliesslich Japanerinnen und Japaner untersucht wurden, lassen sich die Resultate aber nicht einfach verallgemeinern.

### Ein Kommentar

Ein begleitender «Lancet»-Kommentar hält fest, dass die Studie eigentlich ein zu erwartendes Resultat sowie zwei Überraschungen bereithalte.

Die erste Überraschung sei, dass diese Studie überhaupt durchgeführt wurde. Denn Untersuchungen zu Ernährungsfaktoren böten sehr viel weniger finanziellen Anreiz als Medikamentenstudien und kämen deswegen kaum zustande. Zu erwarten sei hingegen gewesen, dass ein Effekt auf die kardialen Todesfälle ausbleibt. In dieser Hinsicht ist der Nutzen von Fisch oder Fischöl nicht linear. GISSI Prevenzione wies bei italienischen Patienten unter 1 g Fischöl pro Tag eine 20-prozentige Reduktion der Gesamtmortalität nach. Japaner essen ohnehin sehr viel mehr Fisch, und eine zusätzliche EPA-Supplementation hätte eher wenig Erfolgsaussichten. Als zweite Überraschung sieht der Kommentar die signifikante Reduktion nicht tödlicher

Koronarereignisse bei den Studienteilnehmern unter EPA in der JELIS-Studie. Frühere Untersuchungen aus den USA und Europa zeigten nämlich, dass Fisch oder Fischöl die nicht tödlichen Koronarereignisse kaum beeinflussen. Allerdings steht in einer offenen Studienanordnung wie hier die Tür für einen gewichtigen Bias bei weichen Endpunkten wie unstabiler Angina pectoris oder Revaskularisationseingriffen weit offen. Eine Wirkung auf nicht tödliche Koronarereignisse ist jedoch nicht gänzlich von der Hand zu weisen. Sie dürfte wohl erst nach längerem Follow-up zutage treten, in der JELIS-Studie fand die Risikoreduktion erst nach zweieinhalb Jahren statt. Bemerkenswert ist auch, dass der Nutzen zusätzlich zur Statintherapie auftrat und dass Fischöl sicher und generell gut verträglich war. ■

### Quellen:

Mitsuhiro Yokoyama et al. for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.  
Dariush Mozaffarian: JELIS, fish oil, and cardiac events. *Lancet* 2007; 369: 1062-1063.

Interessenlage: Die Studie wurde von Mochida Pharmaceutical Co Ltd, Tokio, Japan, unterstützt. Datensammlung, -analyse und -interpretation erfolgten jedoch unabhängig.

*Halid Bas*