

Omega-3-Fettsäuren in der Kardiologie

Neueste Entwicklungen

Von C. von Schacky

Die beiden Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), nicht aber Alpha-Linolensäure werden von den wesentlichen kardiologischen Fachgesellschaften für verschiedene kardiovaskuläre Indikationen empfohlen. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) und European Society for Cardiology (ESC) empfehlen ca. 1 g/Tag EPA + DHA

- zur Nachbehandlung nach Myokardinfarkt (ESC, Empfehlungs-kategorie I) [12],
- zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes und zur Prophylaxe ventrikulärer Rhythmusstörungen (ACC, AHA, ESC, Empfehlungs-kategorie IIb B) [19],
- zur sekundären Prävention (ACC, AHA, Klasse IIb B) [11]/zur risikoadaptierten kardiovaskulären Prävention (ESC ohne definierte Empfehlungs-kategorie) [1],
- zur dosisabhängigen Senkung der Triglyzeridspiegel (ACC, AHA, ESC ohne definierte Empfehlungs-kategorie) [1, 7].

Definitionsgemäß ist bei Empfehlungen der Klasse I der Benefit >>> als das Risiko, und die Behandlung sollte generell angewendet werden. Empfehlungen der Klasse IIb B können in Erwägung gezogen werden, da der Benefit \geq das Risiko betrachtet wird und die Behandlung weniger gut etabliert ist.

Ein Risiko der Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren besteht in seltenen gastrointestinalen Beschwerden (fischiges Aufstoßen), das auftreten kann, wenn Fischölkapseln nicht mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Fischiges Aufstoßen mindert aber nicht den kardiovaskulären Nutzen [13, 14]. Problematischer sind Toxine wie Methylquecksilber, weniger PCBs oder Dioxine, die vor allem in langlebigen Raubfischen (Schwert- oder Thunfisch) vorkommen und die den positiven Effekt von EPA + DHA abschwächen [2, 9, 13, 14]. Dem kann man durch den Verzehr anderer Fischarten (Lachs, Makrele) oder durch die Verwendung hoch-

qualitativer Fischölkapseln entgehen. Letztere enthalten produktionstechnisch bedingt keine Toxine [13, 14].

Metaanalysen und systematische Reviews

Die Empfehlungen der Fachgesellschaften beruhen auf einer Datenlage, die vor 2006 publiziert wurde. 2006 wurden drei Metaanalysen und systematische Reviews publiziert, die die Fachgesellschaften dazu bringen dürften, für Omega-3-Fettsäuren stärkere Empfehlungen auszusprechen:

- Eine Metaanalyse aus der Cochrane Collaboration, die randomisierte Interventionstudien bis 2002 vollständig

ZUSAMMENFASSUNG

Die wesentlichen kardiologischen Fachgesellschaften auf der Welt empfehlen die beiden Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) zur Nachbehandlung nach Myokardinfarkt, zur Prävention des plötzlichen Herztodes und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Die Empfehlungen beruhen auf einer umfassenden Datenlage, die in systematischen Reviews und Metaanalysen aufgearbeitet wurden. In epidemiologischen Arbeiten korrelierte der Gehalt eines Menschen an diesen beiden Omega-3-Fettsäuren invers mit der Wahrscheinlichkeit, den plötzlichen Herztod zu erleiden. Dieser Gehalt wird am besten durch den Omega-3-Index ausgedrückt, der den Gehalt der Erythrozyten an EPA und DHA erfasst. Der Omega-3-

Index stellt sich so als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod dar. Dies wird durch statistische Daten zum plötzlichen Herztod und durch die Ergebnisse von Interventionsstudien mit Omega-3-Fettsäuren gestützt. Der Omega-3-Index kann durch Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren in einen Bereich steigen (> 8%), der den plötzlichen Herztod um 90% unwahrscheinlicher macht als der bei uns gängige Bereich (< 4%). Methodische Aspekte und analytische Probleme legen es nahe, den Omega-3-Index in einem hierfür ausgewiesenen Labor zu bestimmen.

Schlüsselwörter: Myokardinfarkt – Omega-3-Fettsäuren – Plötzlicher Herztod – Prävention – Omega-3-Index

Eingereicht 12.3.2007 – Revision akzeptiert 11.6.2007

Prof. Dr. med. Clemens von Schacky, Medizinische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Omegametrix, Martinsried

und teilweise bis 2003 berücksichtigte, kam zu zwei unterschiedlichen Ergebnissen [5]: nicht signifikante (-13%) oder signifikante (-17%) Senkung der Gesamtmortalität. Verschiedene methodische Probleme dieser Cochrane-Analyse haben zu einer kontroversen Debatte über ihre wissenschaftliche Validität geführt [15]. Unter anderem wurden pflanzliche und maritime Omega-3-Fettsäuren gemeinsam betrachtet. Ein Kernpunkt dieser Debatte war, ob die Ergebnisse einer Interventionsstudie (DART2) [13, 14], die wegen Geldmangel nicht adäquat durchgeführt werden konnte, in die Metaanalyse einzubeziehen sind. Die Cochrane-Autoren selbst stellten fest, dass das Einbeziehen von DART2 Heterogenität in die Metaanalyse bringt, was ein Zeichen dafür ist, dass das Ergebnis von DART2 als Ausreißer betrachtet werden muss. Ohne Einschluss von DART2 zeigte die Cochrane-Analyse die signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 17% durch Fisch oder Fischöl, reich an EPA und DHA [5].

• **Ein systematischer Review von Wang et al.** erfasste die Literatur bis Juli 2005 [16]. Die Analyse erfasste epidemiologische Studien ebenso wie Interventionsstudien mit Ernährungsratschlägen oder Fischölkapseln in den Bereichen primäre und sekundäre Prävention und berichtete die jeweiligen Ergebnisse separat. Weiter wurde nach pflanzlichen und maritimen Omega-3-Fettsäuren unterschieden. Die pflanzliche Alpha-Linolensäure wurde in diesem systematischen Review als unwirksam erkannt. EPA + DHA als Rat zum Fisch oder als Fischölkapseln zeigten sich als wirksam in der Reduktion der Gesamtmortalität, insbesondere durch eine Reduktion des plötzlichen Herztodes. Aufgrund der differenzierten Betrachtungsweise in diesem systematischem Review konnte keine zusammenfassende Zahl für die prozentuale Risikoreduktion genannt werden.

Tabelle 1: Inzidenz des plötzlichen Herztodes in verschiedenen Populationen und zu verschiedenen Zeiten mit und ohne Omega-3-Fettsäuren in n/100 000 Personenjahren [4, 10, 11, 14]

Population	Inzidenz plötzlicher Herztod
MADIT-2, nach Myokardinfarkt, EF < 30%	ca. 10000
Großbritannien, Patienten nach Myokardinfarkt, 1980er-Jahre	
– ohne Omega-3-Fettsäuren	5697
– mit Omega-3-Fettsäuren	3842
Italien, nach Myokardinfarkt, 1990er-Jahre (two-way analysis)	
– ohne Omega-3-Fettsäuren	828
– mit Omega-3-Fettsäuren	615
Deutschland, ca. 2005, Gesamtbevölkerung	146
Japan, ca. 2000, Hyperlipidämiker ± kardiovaskulär krank	40
Japan, ca. 2004, Gesamtbevölkerung	7,8

Tabelle 2: Omega-3-Index und Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes, adjustierte Odds-Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall [KI]) [10]

Quartile Omega-3-Index	Relative Wahrscheinlichkeit plötzlicher Herztod (95%-KI)
3,3 (2,0–4,0)	1,0
4,3 (4,1–4,6)	0,5 (0,4–0,8)
5,0 (4,7–5,4)	0,25 (0,2–0,6)
6,5 (5,5–10,2)	0,1 (0,14–0,37)

Odds-Ratio adjustiert für Alter, gegenwärtiges Rauchen, ehemaliges Rauchen, Familienanamnese für Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod, Fettverzehrskala, Hochdruck, Diabetes mellitus, physische Aktivität, Gewicht, Größe und Ausbildung. Die Odds-Ratio wurde unter Verwendung der Mittelwerte jeder Kategorie berechnet.

• **Der aktuellste systematische Review von Mozaffarian & Rimm** erfasste die Literatur bis April 2006 [9]. Alpha-Linolensäure wurde nicht berücksichtigt. Neben epidemiologischen Arbeiten und Interventionsstudien zum Thema „EPA + DHA“ wurde die Datenlage zu Methylquecksilber und anderen Toxinen, die in Fisch – früher auch in Fischöl – enthalten sein können, beleuchtet. Das Ergebnis des systematischen Reviews zeigte, dass ein bis zwei Mahlzeiten von Fisch, reich an EPA + DHA, pro Woche das Risiko für den Koronartod um 36% und die Gesamtmortalität signifikant um 17% senkt sowie andere klinische Endpunkte vorteilhaft beeinflusst. Das Auftreten des plötzlichen Herztodes wird durch EPA + DHA

um 50% gesenkt. Diese positiven Effekte werden durch die Aufnahme von Methylquecksilber geringfügig abgeschwächt. Dies legt nahe, keine langlebigen Raubfische (z. B. Hai, Schwert- oder Thunfisch) zu verzehren, da von diesen auch andere Toxine angereichert werden. Hochqualitative Fischölpräparate sind frei von Toxinen. Laut Mozaffarian & Rimm scheinen in der primären Prävention Dosierungen von 250 mg/Tag ausreichend, während in der sekundären Prävention höhere Dosierungen erforderlich sind [9]. Ende März 2007 wurden die Ergebnisse von JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), einer randomisierten, offenen Studie mit blinder Endpunkterfassung („PROBE“-Design), publiziert [17]. 18 645 Patienten

mit Hyperlipidämie (Ausgangs-LDL 182 ± 30 mg/dl), von denen 20% eine etablierte koronare Herzerkrankung hatten, die anderen weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, nahmen an der Studie für die Dauer von fünf Jahren teil. Alle Studienteilnehmer erhielten ein Statin zur LDL-Senkung. Alle Studienteilnehmer hatten aufgrund der traditionellen japanischen fischreichen Kost hohe Spiegel von EPA, die durch die Gabe von 1,8 g EPA/Tag in der Interventionsgruppe weiter erhöht wurden. Der primäre Endpunkt (kombiniert aus plötzlichem Herztod und anderen tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) wurde durch die Intervention um 19% reduziert ($p = 0,011$). Insgesamt war die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse deutlich geringer (ca. 1%/Jahr) als in vergleichbaren westlichen Studienpopulationen (3–4%/Jahr), insbesondere bei tödlichen Ereignissen [3, 18]. Im JELIS begleitenden Editorial wurde darauf hingewiesen, dass der in JELIS verwendete nicht pharmakologische Interventionsansatz weniger redundant sei als bei Medikamentenstudien [8]. Zudem muss auf die auch in JELIS beobachtete Sicherheit der Omega-3-Fettsäuren hingewiesen werden. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse von JELIS die der genannten Metaanalysen und systematischen Reviews.

Zusammenfassend reduzieren EPA + DHA, nicht aber Alpha-Linolensäure die Gesamtmortalität (–17%), insbesondere durch eine Reduktion des plötzlichen Herztodes (–50%). Sie reduzieren auch das Auftreten anderer kardiovaskulärer Ereignisse [5, 9, 16].

Epidemiologie des plötzlichen Herztodes

Aufgrund dieser Daten lohnt eine Betrachtung der Epidemiologie des plötzlichen Herztodes vom Blickwinkel der Omega-3-Fettsäuren (Tab. 1). In Deutschland sterben 120 000 Personen jedes Jahr den plötzlichen

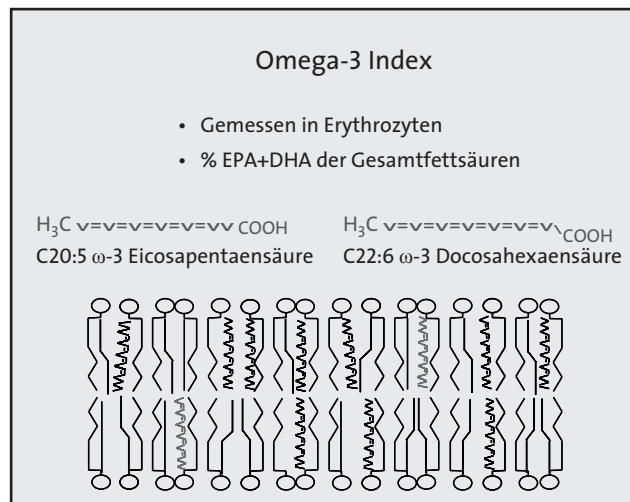


Abb. 1: Definition des Omega-3-Index.

ohne Hinweis auf kardiale oder lebensbedrohende Erkrankung) [7] (Tab.2). Ähnliche Daten wurden aus Vollblutanalysen der Physicians-Health-

Herztod – 22-mal so viele Personen, wie im Straßenverkehr versterben. Bei einer Population von 82 Millionen entspricht dies einer Inzidenz von 146/100 000 (Statistisches Bundesamt). In Deutschland wird wenig Omega-3-Fettsäure-reicher Fisch verzehrt, was sich in niedrigen Spiegeln von EPA + DHA in den Erythrozyten spiegelt (z. B. 3,4% in München) [13, 14]. In Japan liegt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Gesunden bei 7,8/100 000 [6]. Selbst Personen mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil wie die JELIS-Studienteilnehmer haben in Japan eine niedrigere Inzidenz des plötzlichen Herztodes (40/100 000) als unsere Allgemeinbevölkerung [13, 14, 17]. Traditionell wird in Japan viel Omega-3-Fettsäure-reicher Fisch verzehrt, und die Spiegel von EPA + DHA sind hoch [13, 14, 17]. Ein hoher Spiegel von Omega-3-Fettsäuren ist mit einem niedrigen Risiko für den plötzlichen Herztod vergesellschaftet, was durch die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen weiter unterstrichen wird: Ist der Prozentsatz von EPA + DHA in den Erythrozyten 6,5, so liegt das Risiko ein Zehntel so hoch, wie wenn der Prozentsatz 3,3 beträgt, wie sich in einer Fall-Kontroll-Studie in Seattle zeigte (334 Fälle, 493 Kontrollen im Alter von 25 bis 75 Jahren, alle

Studie berichtet (prospektive „nested“ Fall-Kontroll-Analyse im Rahmen der 17-jährigen Studie mit 22 071 Teilnehmern, 94 Fälle, 188 Kontrollen, im Alter von 40 bis 84 Jahren, alle ohne kardiale Erkrankung [13, 14]. Somit besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Gehalt von Erythrozyten an EPA + DHA und dem Auftreten des plötzlichen Herztodes. In den bisher durchgeführten Interventionsstudien mit EPA + DHA wurde die Gesamtmortalität insbesondere durch die Reduktion des plötzlichen Herztodes gesenkt [13, 14].

Bisher sind verschiedene Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod vorgeschlagen worden. Diese treffen entweder nur bei sehr selektierten Patientenpopulationen zu (z. B. Brugada-Syndrom) oder diskriminieren schlecht (z. B. Herzfrequenzvariabilität) [19]. Generell akzeptiert sind die MADIT-2-Kriterien, die aber nur von einer kleinen Patientenpopulation erfüllt werden (Tab. 1) [19]. Diese Patienten werden mit einem implantierbaren Defibrillator zur Prävention des plötzlichen Herztodes versorgt. Für Personen mit bekannter kardialer Erkrankung, die eine recht hohe Inzidenz des plötzlichen Herztodes haben, fehlt aber ein valider Risikofaktor ebenso wie für die Normalbevölkerung. Obwohl die Inzidenz in der ge-

sunden Normalbevölkerung am niedrigsten ist, tritt hier die größte Anzahl der plötzlichen Herztode auf [19]. Aufgrund der Epidemiologie des plötzlichen Herztodes und der Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztodes durch Omega-3-Fettsäuren in Interventionsstudien liegt es nahe, den Gehalt eines Menschen an Omega-3-Fettsäuren als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod zu betrachten (Tab. 1 und 2).

Omega-3-Index

Der Gehalt eines Menschen an EPA + DHA wird am besten vom Omega-3-Index beschrieben, dem Prozentsatz von Eicosapentaen- und Docosahexaensäure in den Erythrozyten (Abb. 1). Der Omega-3-Index korreliert mit anderen Bestimmungen wie z. B. der Bestimmung in Vollblut nur bei stabiler Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren [4, 13, 14]. Wenig informativ ist hingegen die Bestimmung von EPA + DHA z. B. in Cholesterinestern, da hier nur ein geringer Einbau erfolgt [13, 14]. Der Omega-3-Index gibt Auskunft über die Omega-3-Fettsäureversorgung der letzten Wochen bis Monate, ähn-

lich wie das HbA_{1c} über den Glukosestoffwechsel informiert [4, 13, 14]. Im Gegensatz zur Bestimmung der Omega-3-Fettsäuren z. B. in Plasma oder Serum korreliert der Omega-3-Index gut mit Omega-3-Fettsäurespiegeln im Gewebe, z. B. im Herzen [4].

Im Vergleich zu den bisher vorgeschlagenen Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod hat der Omega-3-Index einen höheren prädiktiven Wert, da er einen 90%igen Risikounterschied erkennt (s. o., Tab. 2). Ein Omega-3-Index < 4% bedeutet 10% des Risikos verglichen mit einem Omega-3-Index von > 8%. Darüber hinaus ist der Omega-3-Index unabhängig von allen anderen bisher bekannten Risikofaktoren [4, 13, 14]. Das lässt einen großen inkrementalen Informationsgewinn durch Bestimmen des Omega-3-Index vermuten (Abb. 2).

Methodische Aspekte bei der Bestimmung des Omega-3-Index dürfen nicht vernachlässigt werden. Nüchternheit spielt zwar keine Rolle, auch sind die Proben, z. B. mit EDTA, antikoaguliert, selbst bei Raumtemperatur fünf bis sieben Tage stabil [4]. Allerdings mindert Einfrieren/Auftauen die Pro-

benqualität entscheidend. Probenaufbereitung für und die gaschromatografische Analyse selbst hingegen stellen hohe Anforderungen. Deshalb ist ein standardisiertes und qualitätsgesichertes Verfahren erforderlich, das gegenwärtig auf der Welt nur in drei Referenzlabors verfügbar ist (z. B. bei Megamatrix in Martinsried bei München).

Jeder Mensch hat endogene Spiegel der beiden essenziellen Fettsäuren EPA und DHA, die stark interindividuell, stärker oft interkulturell variieren, wie sich in ersten Arbeiten zum Omega-3-Index zeigte [4]. Zufuhr von EPA + DHA, genetische Komponenten, Verteilungsraum und weitere Faktoren bestimmen die Höhe des Omega-3-Index. Eine fixe Dosis von EPA + DHA wird daher bei jedem Individuum den Omega-3-Index unterschiedlich verändern. Logischerweise sollte daher der Omega-3-Index zur Kontrolle der Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden. Ein Zielwert > 8% scheint hier aufgrund der geschilderten Literaturlage sinnvoll. Die FDA betrachtet eine Zufuhr von bis zu 3 g EPA + DHA/Tag als sicher [13, 14]. Ob es unsicher hohe Omega-3-Index-Werte gibt, ist gegenwärtig noch unklar. Nach ersten interkulturellen Daten gibt es Populationen mit Omega-3-Indexwerten um 12% (unpubliziert).

Um das Konzept des Omega-3-Index zu entwickeln, wurden die epidemiologischen Publikationen zur Inzidenz des plötzlichen Herztodes [10, 13] retrospektiv betrachtet. Metabolische Untersuchungen, antiarrhythmische Wirkmechanismen und die hier geschilderten Daten aus Interventionsstudien mit EPA und DHA lassen das Konzept plausibel erscheinen [4, 13, 14]. Der Omega-3-Index wird im Rahmen einer internationalen Multicenterstudie mit 10 000 Teilnehmern über vier Jahre gegenwärtig prospektiv validiert. Erst dann kann man den inkrementalen Informationsgewinn

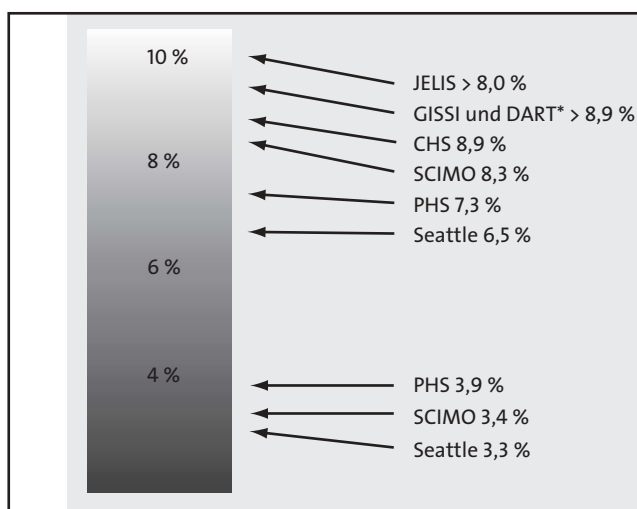


Abb. 2: Grafische Darstellung des Omega-3-Index in Relation zur Wahrscheinlichkeit, den plötzlichen Herztod zu erleiden. Omega-3-Index teilweise gemessen, teilweise geschätzt (*) nach Titrationsstudien an Freiwilligen [4, 10, 13, 14]. Bei Doppelnennung der Studienakronyme hatten jeweils die höheren Werte das geringere Risiko.

durch Bestimmung des Omega-3-Index berechnen, ebenso wie Kosten-Nutzen-Analysen durchführen.

In Zukunft könnte der Omega-3-Index auch zur Therapiesteuerung für andere oder neue Indikationen der Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden: zur Kontrolle der Supplementation während der Schwangerschaft oder bei der Behandlung psychiatrischer Krankheitsbilder, die mit Omega-3-Fettsäuren möglich werden könnte. Gegenwärtig laufen zahlreiche Interventionsstudien zu verschiedensten weiteren Indikationen für EPA + DHA (s. www.clinicaltrials.gov).

Fazit

Die beiden Omega-3-Fettsäuren EPA + DHA sind sicher und effektiv in der Prophylaxe des plötzlichen Herztodes, in der Nachbehandlung nach Myokardinfarkt oder in der kardiovaskulären Prävention. Die Gesamtmortalität wird um 17% gesenkt, was den Effekt der Statine übersteigt [13, 14]. Dies gilt insbesondere für die Verwendung von Quellen der Omega-3 Fettsäuren, die frei von Kontaminanten sind, wie hochwertige Fischöle. Der Omega-3-Index stellt sich als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod dar und scheint bisher bekannten Risikofaktoren überlegen. Eine Therapie mit Omega-3-Fettsäuren kann mit dem Omega-3-Index kontrolliert und gesteuert werden.

Summary: Omega-3 Fatty Acids in Cardiology. Latest Developments

Important cardiologic societies all over the world recommend the omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) for follow-up treatment after myocardial infarction and for preventing sudden cardiac death and cardiovascular events. The recommendations are based on comprehensive data that were compiled in systematic reviews and meta-analyses. In epidemiological studies, the concentration of these two omega-3 fatty acids in humans correlated inversely to the probability of suffering sudden cardiac death. This concen-

tration is best presented as the omega-3 index, which is a measure of the concentration of EPA and DHA in erythrocytes. The omega-3 index hence represents a risk factor for sudden cardiac death. This assertion is substantiated by statistical data on sudden cardiac death and by the results of interventional studies on omega-3 fatty acids. Through the intake of omega-3 fatty acids, the omega-3 index can be increased to a level (> 8%) at which sudden cardiac death is 90% less likely than at the usual index levels (< 4%). Due to methodological considerations and analytical problems, it is advisable to have the omega-3 index determined in certified laboratories.

Keywords: Myocardial infarction – Omega-3 fatty acids – Sudden cardiac death – Prevention – Omega-3 index

LITERATUR

1. De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 24 (2003), 1601–1610.
2. Domingo, J. L., Bocio, A., Falcó, G., Llobet, J. M.: Benefits and risks of fish consumption: Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology* 230 (2007), 219–226.
3. Fox, K. M.: EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362 (2003), 782–788.
4. Harris, W. S., von Schacky, C.: The omega-3 index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.* 39 (2004), 212–220.
5. Hooper, L., Thompson, R. L., Harrison, R. A., et al.: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Br. Med. J.* 332 (2006), 752–760.
6. Iso, H., Kobayashi, M., Ishihara, J., et al., JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 113 (2006), 195–202.
7. Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., Appel, L. J., AHA Nutrition Committee, American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003), 151–152.
8. Mozaffarian, D.: JELIS, fish oil, and cardiac events. *Lancet.* 369 (2007), 1062–1063.
9. Mozaffarian, D., Rimm, E. B.: Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *J. Am. Med. Assoc.* 296 (2006), 1885–1899.
10. Siscovick, D. S., Raghunathan, T. E., King, I., et al.: Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J. Am. Med. Assoc.* 275 (1995), 836–837.
11. Smith, S. C., Allen, J., Blair, S. N., et al.: AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with

coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation.* 113 (2006), 2363–2372.

12. Van der Werf, F., Ardissino, D., Betriu, A., et al., Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 24 (2003), 28–66.

13. von Schacky, C.: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 10 (2007), 129–135.

14. von Schacky, C., Harris, W. S.: Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc. Res.* 73 (2007), 310–315.

15. von Schacky, C., Harris, W. S., Mozaffarian, D., Kris-Etherton, P. M.: Statement of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) (2006). www.ISSFAL.org.uk/HooperRebuttal.asp.

16. Wang, C., Harris, W. S., Chung, M., et al.: n-3 fatty acids from fish or fish oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 84 (2006), 5–17.

17. Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 (2007), 1090–1098.

18. Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., Dagenais, G.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 342 (2000), 145–153.

19. Zipes, D. P., Camm, A. J., Borggrefe, M., et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society for Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Eur. Heart J.* 27 (2006), 2099–2140.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. C. von Schacky
Medizinische Klinik und Poliklinik
der LMU München und
Omegametrix, Martinsried
Ziemssenstr. 1, D-80336 München
E-Mail: clemens.vonschacky@med.uni-muenchen.de