

OMEGA-3-FETTSYRER OG KARDIOVASKULÆRE SYKDOMMER – ENDA EN STUDIE

Knud Landmark, Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

En rekke observasjonelle studier, pasientkontroll- og intervensjonsundersøkelser samt metaanalyser har indikert/dokumentert at inntak av fet fisk og fiskeoljer som inneholder omega-3-fettsyrer, har gunstige effekter på kardiovaskulære hendelser (1-11). I Pubmed kommer det på søkeordene «omega-3 fatty acids og coronary heart disease» opp 375 titler, og emnet er fortsatt aktuelt og interessant.

I *Hjerteforum* er det nylig gitt en orientering om en pågående norsk studie (OMEMI-studien) som ventes avsluttet i 2019 - 2020 (12). Hensikten med denne studien som er en randomisert, placebokontrollert, dobbelt blindet multisenterstudie, er å undersøke effekten av høydose omega-3-fettsyrer (1,8 g Picasol/dag,) eller placebo (maisolje) på kardiovaskulære endepunkter i en eldre populasjon (70 - 82 år), som har gjennomgått et akutt hjerteinfarkt. Per 1.1. 2015 er 327 pasienter inkludert (median alder 75 år). Hyppigheten av kardiovaskulære risikofaktorer i denne populasjonen er høy, og 43 % av pasientene befinner seg i NYHA-klasse \geq II for dyspne, og de er en generelt tungt medisinert gruppe.

Noen aktuelle, kliniske studier

Enkelte nyere studier har imidlertid ikke kunnet påvise statistisk signifikante effekter av omega-3-fettsyrer på kardiovaskulære endepunkter. I en metaanalyse som inkluderte mange små og noen få store kliniske studier, ble det konkludert med at omega-3-fettsyrer ikke hadde noen klar gunstig effekt på variablene død (relativ risiko (RR) 0,87, 95 % konfidensintervall (KI) 0,75 - 1,03) eller på kombinerte kardiovaskulære

hendelser (RR 0,95, 95 % KI 0,87 - 1,12) (13). Denne studien er imidlertid blitt kritisert på grunn av metodologiske mangler, i det både primær- og sekundærprofylaktiske studier ble inkludert.

Følgende faktorer enkeltvis eller samlet er blitt foreslått som årsak til manglende effekter: få hendelser, manglende statistisk styrke, kort observasjonstid, tidsintervallet mellom infarktdebut og medisinering, et høyt inntak av fisk og fiskeoljer og en mer intens medikamentell behandling, ikke minst med statiner. I den anledning vil noen relevante studier bli presentert.

En liten studie inkluderte 300 postinfarktpasienter fra Rogaland. Etter ca. 1,5 år var det ingen effekter på flere kardiovaskulære endepunkter av 4 g omega-3-fettsyrer per dag. Placebo var maisolje (14). 42 pasienter (28 %) i omega-3-gruppen og 36 pasienter (24 %) i placebogruppen hadde minst én kardiovaskulær hendelse (fatal eller ikke-fatal kardial hendelse) i løpet av observasjonsperioden (hasardratio 1,19, 95 % KI 0,76 - 1,86). 65 % av pasientene brukte β -blokkere, 85 % acetylsalisylsyre og 70 % statiner. En proinflammatorisk respons induert av lipidperoksidering (15, 16) ble antatt å kunne være årsaken til uheldige effekter av høye omega-3-doser (14). Et par observasjonsstudier har vist at et moderat inntak av omega-3-fettsyrer (beregnet inntak på 5,5 g/måned og 5,9 g/måned) signifikant reduserte hyppigheten av plutselig død med rundt 50 % (4, 5).

I en større, klinisk studie, som ble publisert i 2010, fikk postinfarktpasienter i ett år ett gram omega-3-fettsyrer/dag (17). Det var få kardiovaskulære endepunkter (plutselig død, total død) i studien,

fiskeinntaket var høyt og medisineringen optimal: acetylsalisylsyre 95 %, statiner 95 %, ACE-hemmere 85 %, β -blokkere 95 % og klopidogrel 85 %. Tillegg av omega-3-fettsyrer hadde ingen effekt; det vil si at det var intet mer å hente.

I en tredje klinisk studie ble pasienter med kardiovaskulær sykdom gitt 0,6 g omega-3-fettsyrer/dag eller placebo, og de ble fulgt i 4,7 år (18). Alle pasientene ble optimalt medisinert med acetylsalisylsyre, lipidsenkende medisin og β -blokkere. Behandling med omega-3-fettsyrer hadde ingen effekt på kardiovaskulære hendelser, ikke-fatal hjerteinfarkt eller på total dødelighet.

En fjerde studie har indikert at optimal statinbehandling reduserte effekten av omega-3-fettsyrer (19). Hos pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt og som ikke ble behandlet med statiner, ga lavdoseinntak av omega-3-fettsyrer en grensesignifikant reduksjon av forekomsten av de kombinerte endepunktene fatal kardiovaskulær sykdom, ikke-fatal hjerteinfarkt, hjertestans samt behandling med perkutan intervensjon og koronar bypasskirurgi (hasardratio 0,46 (95 % KI 0,21-1,01)). Hos statinbrukere hadde omega-3-fettsyrer ingen effekt, med hasardratio på 1,02 (95 % KI 0,80-1,31).

I GISSI-Prevenzione-studien, som ble publisert i 1999, ble pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt inkludert og gitt omega-3 fettsyrer ett gram daglig i 3,5 år (3). Flere kardiovaskulære endepunkter ble signifikant redusert, plutselig død med hele 45 %. Medisineringen var forøvrig ikke optimal etter dagens standard, og etter seks måneder og etter 3,5 år ble bare 29 % og 46 % av pasientene behandlet med et kolesterolsenkende preparat.

Konklusjon

Hvorvidt pasientene i OMEMI-studien vil ha nytte av omega-3-fettsyrer på kardiovaskulære hendelser er vel usikkert. Antagelsen om at omega-3-tilskudd vil redusere kombinert endepunkt med 25 % synes vel optimistisk! Som nevnt er pasientene tungt medisinert, og ved ellers optimal postinfarktbehandling synes det å være lite å hente ved å gi pasientene tilskudd av høydose omega-3-fettsyrer. Pasientene i

studien er en eldre populasjon, hvilket kan resultere i flere kardiovaskulære endepunkter, noe som kan influere på resultatene. Det vil tiden vise, men det er langt frem! Hos individer uten manifest hjertesykdom kan omega-3-fettsyrer være indisert som primærprofylakse dersom fiskeinntaket er lavt.

Referanser

1. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM et al. Effects of changes
2. in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarctions: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61,
3. de Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439-50.
4. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
5. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
6. Siscovick DS, Raghunathan TE, 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. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
7. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 585-94.
8. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
9. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2009; 338: a2931.
10. Tavani A, Pelucchi C, Negri F et al. n-3 polyunsaturated fatty acids, fish, and nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2268-72.
11. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (suppl). 191S-6S.
12. Hu FB, Bronner I, Willet WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
13. Laake K, Myhre P, Seljeflot I et al. OMEMI-studien - mer enn enda en omega-3-studie. *Hjerteforum* 2015; 2: 97-8.

14. Hooper L, Thompson RI, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review. *BMJ* 2006; 332:752-5.
15. Nilsen DWT, Albrektsen G, Landmark K et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 50-6.
16. Johansen O, Seljeflot I, Høstmark AT et al. The effects of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1681-6.
17. Seljeflot I, Johansen O, Arnesen H et al. Pro-coagulant activity and cytokine expression in blood cultures from patients with atherosclerosis supplemented with omega-3 fatty acids. *Thromb Haemost* 1999; 81: 566-70.
18. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152-9.
19. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernidhow S et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 123: 341 c6273.
20. Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ et al. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-statin users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 1582-8.

TILSVAR

Undertegnede tillater seg et kort tilsvaer til Knud Landmarks innsendte kommentar til vaar artikkel i *Hjerteforum* 2015; 2: 97-8 om den paagaende OMEMI-studie.

Det er hyggelig at Knud Landmark finner interesse i a kommentere vaar paagaende OMEMI-studie (1,2).

Hans kommentarer er sammenfallende med vaar protokoll-beskrivelse av bakgrunnen for studien.

Vi vil noye oss med a paapeke et par momenter som vi mener er feil. Dosen av omega-3 fettsyretilskudd i OMEMI, 1,8 g/dag, er ikke a betegne som hoydose, noe vi selvsagt vil unnga etter vaare tidligere observasjoner om mulig pro-oksidativ effekt av hoydose, f.eks. ≥ 4 g/dag, slik som ogsa ble benyttet i artikkelen fra Nilsen og medarbeidere i *Am J Clin Nutr* der Landmark var medforfatter (referanser 14, 15, 16 i Landmarks kommentar).

I tillegg er fremstillingen av statiners «kamouflerende» effekt unyansert, idet den banebrytende 4S-studien viste at effekten av simvastatin var aller best i undergruppen som i tillegg tok omega-3 fettsyretilskudd (3).

Vi er derfor uenige i Landmarks konklusjon, idet vi mener det nettopp er berettiget a gjennomfoere en randomisert studie med en middels dose med omega-3 fettsyrer i tillegg til moderne post-infarktbehandling pa en eldre pasientpopulasjon med gjennomgaatt hjerteinfarkt.

Referanser

1. Laake K, Myhre P, Seljeflot I et al. OMEMI-studien – mer enn enda en omega-3-studie. *Hjerteforum* 2015; 2: 97-8.
2. Landmark K. Omega-3-fettsyrer og kardiovaskulaere sykdommer – enda en studie. *Hjerteforum* nr 4. 2015.
3. Pedersen TR. Personlig meddelelse.

Kristian Laake, Peder Myhre, Ingebjorg Seljeflot, Svein Solheim og Harald Arnesen. Senter for klinisk hjerteforskning, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevaål