# Kann man rheumatische Gelenke mit Fischöl schmieren?



# Zusammenfassung

EPA und DHA sind Präkursorenantientzündlicher Botenstoffe und beeinflussen den Stoffwechsel antiinflammatorischer Leukotriene. Daher haben die maritimen  $\omega$ -3-Fettsäuren einen hohen Stellenwert in der Therapie von Rheuma. Rückgang von Schmerzen, Gelenkschwellungen und Morgensteifigkeit sind selbst bei schwerem Verlauf der Erkrankung möglich. Die in Studien gefundene Wirkung ist umso deutlicher, je höher die  $\omega$ -3-Dosis ist, je mehr EPA im Verhältnis zu DHA eingesetzt und je länger die Therapie durchgeführt wird. Zur Einnahme eignen sich Fischöl und Algenöl, während Leinöl mit seinem hohen Gehalt an der  $\omega$ 3-Fettsäure  $\alpha$ -Linolensäure erwartungsgemäß keine antiinflammatorische Wirkung zeigt. In der Diagnostik chronisch entzündlicher ErkrankungenhilfteineFettsäureanalyse, diebenötigte Dosisfestzulegen.

## Übersicht

- 1. Wie wirken ω-3-Fettsäuren antiinflammatorisch?
- 2. Fischkonsum schützt vor Rheum
- 3. Mit guter Diagnostik zu besserer Therapie
- 4. Kasuistik manchmal eindrucksvoller als eine Studie
- 5. <u>Fazit: ω-3-Fettsäuren helfen präventiv und kurativ</u>

### Wie wirken $\omega$ -3-Fettsäuren antiinflammatorisch?

Die maritimen  $\omega$ -3-Fettsäuren Eicosapentaen- (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind Präkursoren antiinflammatorischer Botenstoffe. Dies trifft hingegen nicht für die pflanzliche  $\omega$ -3-Fettsäure  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) zu, die in der  $\beta$ -Oxidation als energiereicher Brennstoff dient und (in allerdings sehr geringem Umfang) in die Fettsäure EPA konvertiert werden kann. Eine pharmakologische Übersichtsarbeit [1] beschreibt folgende biochemischen Auswirkungenvon $\omega$ -3-Fettsäuren:

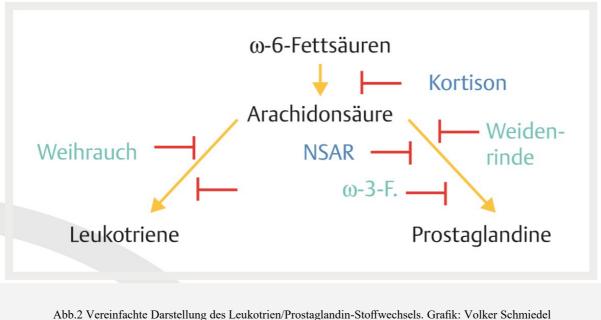
- PGE3 (antiinflammatorisch) erhöht
- Endocannabinoide erhöht
- Resolvine und Protektine erhöht (ZNS: Neuroprotektin)
- EPA/DHA inhibieren die Zytokine IL-6 und IL-8 EPA/DHA inhibierenT-Zell-Proliferation und -antwort
- EPA inhibiert TNF-α.

Daneben beeinflussen ω-3-Fettsäuren auch den Stoffwechsel der Leukotriene, die ebenfalls Entzündungen beeinflussen. Eine Metaanalyse mit 18 Studien [2] fand unter Intervention mit EPA/DHA eine Senkung des Entzündungsmediators LTB4mit einer beachtlichen Effektstärke von 0,82 (vereinfacht gilt: Effektstärke 0,25=leichter Effekt, 0,50=guter Effekt, 1,0 und mehr= sehr guter Effekt). Subgruppenanalysen ergaben bei einer Therapiedauer<14 Wochen nur eine Effektstärke von 0,34, wohingegen diese bei >14 Wochen immerhin 1,04 betrug. War die EPA-Dosis niedrig (<Median der in allen Studien eingesetzten Dosierungen), betrug die Effektstärke nur 0,42, bei einer hohen Dosis (>Median) hingegen 0,65. Diese Metaanalyse beweist also nicht nur die antientzündliche Wirkung vonEPA/DHA über die Leukotriene, sondern zeigt darüber hinaus, dass längere Therapiedauern und höhere EPA-Dosen zu besseren Resultaten führen.

Außerdem entfaltet EPA eine kompetitive Inhibition zu Arachidonsäure (AA). Beide Fettsäuren konkurrieren um die Verstoffwechselung über die Cyclooxygenase. NSAR und ASS sind Cyclooxygenasehemmer, führen zu einer geringeren Synthese von Prostaglandin PGE2 und wirken darum antiinflammatorisch. Wird nun der in ihrer Kapazität begrenzten Cyclooxygenase mehr EPA angeboten, wird daraus nicht nur das entzündungswidrige PGE3 vermehrt, sondern gleichzeitig das entzündungsfördernde PGE2 vermindert gebildet (Abb.1).

Es gibt also vielfältige Mechanismen, über die die antiinflammatorische Wirkung von EPA/DHA bei rheumatoider Arthritis (und allen anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Asthma,

Neurodermitis oder MS) physiologisch erklärt werden kann. Lässt sich dies aber auch in der Realität bestätigen?



## Fischkonsum schützt vor Rheuma

In einer Metaanalyse mit 7 Studien wurden 174 701 Teilnehmer beobachtet, bei denen es zu einer Inzidenz von 3346 Rheumafällen kam [3]. Diejenigen, die 1-3 Portionen Fisch pro Woche verzehrten, erkrankten zu 20-24 % weniger an Rheuma als solche mit einem geringeren Konsum. Das ist kein deutlicher Effekt. Aber mit 1-3 Portionen Fisch erreicht man - je nach Größe der Portion und Fettgehalt des Fisches - vermutlich einen Bereich von 200-500mg EPA/DHA am Tag, der noch weit von einem tatsächlich präventiven Wert von etwa 2 g entfernt ist. Es ist eher erstaunlich, dass selbst bei diesen geringen Mengen überhaupt Hinweise auf eine protektive Wirkung von Fischen bzw. ω-3-Fettsäuren nachweisbar waren.

#### Lassen sich die Ergebnisse der Metaanalyse interventionell bestätigen?

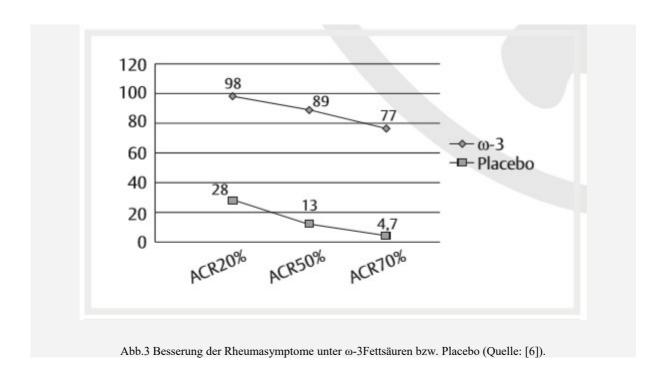
Stärkere Beweiskraft als eine epidemiologische Untersuchung liefert eine interventionelle Studie, am besten randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind. Fasst man mehrere solcher Studien zusammen, erhält man eine Metaanalyse, der nach heutigen EBM-Kriterien (evidence based medicine) das Level 1a attestiert wird. Eine Metaanalyse von 2017 [4] erfasste sogar 42 Rheumastudien, die hochsignifikante Effekte auf den Rheumaschmerz ergaben mit. Dabei wurden Effektstärken von durchschnittlich 0,2-0,3 erzielt, allerdings mit einer hohen Varianzunter den Studien.

Interessant ist auch hier die Subgruppenanalyse: Beträgt der EPA/DHA-Quotient der verwendeten ω-3-Präparate <1,5, so lag die Effektstärke bei nur 0,12, bei einem Quotienten>1,5 jedoch bei 0,38. Die Ergebnisse bestätigen wiederum, dass bei Rheuma die EPA die stärker antiinflammatorische Fettsäure darstellt.

Eine weitere Metaanalyse schloss nur solche Studien ein, die hohe Dosierungen (>2,7 g EPA/DHA) bei einer ausreichend langen Dauer (>3 Monaten) aufwiesen. Würden mehr Metaanalysen zu orthomolekularen Fragen mit solchen Kriterien durchgeführt, so blieben uns einige der negativen Bewertungen ("Vitamin D/ω-3 schützen nicht vor Herzkrankheiten") erspart, da hier auch stets Studien mit schlechtem Design und von vornherein klar unterschwelligen Dosierungen inkludiert wurden. Die erwähnte Metaanalyse mit 10 Studien ergab weniger geschwollene Gelenke (Effektstärke 0,17), weniger Morgensteifigkeit (0,224) und eine verbesserte physische Funktion (0,264). Das sind keine großen Effekte, sie wurden aber bei einer deutlich verminderten Einnahme von NSAR erzielt (Effektstärke für geringeren Konsum 0,518). Also bei deutlich weniger NSAR resultierten dennoch geringere Rheumasymptome [5].

Manchmal ist eine gut konzipierte Einzelstudie eindrucksvoller als eine große Metaanalyse, in die mitunter schwache Studien einfließen, die die Effekte verwässern können. In einer solchen Studie erhielten 60 Rheumatiker Prednisolon 10mg, Indomethacin 75mg, Hydroxychloroquin 200mg und MTX 0,2mg/kg KG pro Woche. Sie waren also bis auf Biologicals medikamentös praktisch austherapiert. Zusätzlich erhielten die Patienten randomisiert 3,9 g EPA/DHA (entsprechend 2 EL Fischöl, was nicht wenig ist). Kann man bei diesen Rheumatikern damit trotz 4-fach-Kombination einer Rheumamedikation noch zusätzliche Besserungen erzielen?

Erläuterungen zu Abb.3: ACR20 bedeutet, dass bei dem hier eingesetzten Rheumascore eine Besserung der Beschwerden um mind. 20% eintrat. Dies war unter Placebo (korrekt: bisherige Rheumamedikation plus Placebo) bei 28% der Patienten der Fall, hingegen erzielten mit 98% praktisch alle Verumpatienten (korrekt: bisherige Rheumamedikation plus ω-3-Fettsäure) eine mind. leichte Besserung. ACR50 bedeutet eine Besserung der Beschwerden um mind. 50%, was nur noch 13% der Placebopatienten, aber immerhin noch 89% der ω-3-Fettsäure-Patienten erreichten. ACR70 stellte eine mind. 70%ige, also doch eine deutliche Besserung dar, was nur noch 5% unter Placebo, aber mit 77% über ¾ unter Verum erzielten [6]. Also können auch "austherapierte" Rheumatiker noch statistisch signifikante, aber auch klinisch relevante Fortschritte erzielen, wenn sie zusätzlich hohe Dosierungen maritimer Fettsäuren erhalten.



#### Was ist mit Leinöl?

Leinöl enthält fast doppelt so viel ω-3-Fettsäuren wie natürliches Fischöl und müsste eigentlich auch bei Rheuma wirken. Die obigen physiologischen Überlegungen sprechen zwar dagegen, aber was sagen klinische Studien? Leider fand sich nur eine Studie aus dem Jahre 1995, in der Rheumapatienten 3Monate Leinöl oder Distelöl erhielten. Distelöl ist dabei sogar entzündungsfördernd, weil der hohe Gehalt an Linolsäure über die Konversion zu AA proinflammatorisch wirkt. Die Studie ergab unter Leinöl zwar einen deutlichen Anstieg von ALA, EPA/DHA stiegen aber, wie oben postuliert, praktisch nicht an. Folgerichtig fand sich auch trotz des guten Anstiegs von ALA keinerlei Unterschied bei Schmerz, Schwellung, globalem Lebensqualitätsmarker, BSG oder CRP [7]. Neuere Studien mit Leinöl waren nicht zu finden – wahrscheinlich, weil Forscher sich hiervon bei Entzündungen mit Recht nichts erwarten. Dem entgegen steht die Erfahrung, dass viele Patienten aufgrund immer noch kursierender falscher Empfehlungen (häufig von vegetarischen bzw. veganen Internet- oder YoutubeRatgebern) vergeblich Leinöl als antiinflammatorische ω3-Quelle konsumieren. Wichtig: Ich rate all meinen Rheumapatienten auch zu Leinöl – aber nicht alternativ, sondern komplementär zu Fischöl!

# Mit guter Diagnostik zu besserer Therapie

Leider gibt es bisher nur wenige Studien (nicht nur bei Rheuma), die Fettsäureanalysen berücksichtigen. Immerhin existiert eine Untersuchung zum Rheuma: 60 Patienten mit mäßig aktivem Rheuma erhielten EPA/ DHA (1000mg EPA, 1500mg DHA), EPA/DHA plus Gammalinolensäure (GLA, 234mg) oder Placebo. In Gruppe 1 verbesserte sich der Rheumascore DAS28 hochsignifikant von 4,99 auf 3,91. In Gruppe 2 – mit GLA, aus dem antiinflammatorische Prostaglandine PGE1 gebildet werden – kam es

ebenfalls zu einer hochsignifikanten, aber nicht der Gruppe 1 überlegenen Verbesserung von 4,76 auf 3,79, während es unter Placebo zu einer nichtsignifikanten, nur tendenziellen Absenkung von 4,66 auf 4,23 kam. Die klinische Verbesserung erstaunt angesichts der nur marginalen Abnahme des für Entzündungen wichtigen ω-6/3-Quotienten. In den beiden ω-3-Gruppen kam es zu Senkungen von 15,47 auf 10,62 bzw. 18,15 auf 13,5, während es in der Placebogruppe zu keiner Änderung kam [8].

Quotienten von ca. 10 findet man in einer durchschnittlichen Population. Werte von 15–20 zeigen eine erhöhte Entzündungsprädisposition an und sind für Rheuma durchaus typisch. Es konnte also mit dieser Intervention eine Senkung in den normalen Bereich, aber nicht in einen solchen von ca. 2,5 erzielt werden, bei dem ich die besten klinischen Erfolge bei Entzündungen sehe. Bei solchen Patienten hätte ich nach der Kontrollmessung die Dosis noch einmal deutlich erhöht, um noch bessere klinische Effekte zu erzielen. Ich selbst führe bei all meinen chronischen Entzündungspatienten im Allgemeinen und bei allen Rheumapatienten im Besonderen eine subtile Fettsäureanalyse durch, anhand derer die voraussichtlich benötigte Fischölmenge (je nach Ernährung, Gewicht und AA/EPA-Quotient, meist 1 TL – 2 Esslöffel) abgeschätzt werden kann.

## Kasuistik manchmal eindrucksvoller als eine Studie

Vor einigen Jahren kam eine 23-jährige Frau in meine naturheilkundliche Ambulanz. Vor kurzem war bei ihr eine rheumatoide Arthritis diagnostiziert und mit Steroiden behandelt worden. Trotz Einnahme von 40 (!) mg Prednisolon seit einigen Wochen (!) wies sie eine immer noch hohe BSG von 40mm/h auf. Sie hatte eine deutliche und langanhaltende Morgensteifigkeit mit massiven Schmerzen in allen Fingern (VAS 6-7). Der Rheumatologe hatte daraufhin MTX-Spritzen vorgeschlagen, was von der jungen Patientin jedoch bislang abgelehnt worden war. Sie suchte vielmehr Alternativen zu der sie auch psychisch belastenden Dauermedikation. Die durchgeführte Labordiagnostik ergab einen AA/EPA-Quotienten von 71, den ich in dieser Höhe bis dato noch nie gesehen hatte. Auf einer Suche nach der Erklärung für diesen ungewöhnlichen Wert konnte anamnestisch eruiert werden, dass die Patientin keinen Fisch mochte und seit der Kindheit diesbezüglich eine strenge Karenz gepflegt hatte. Neben diesem für entzündliche Krankheiten prädisponierenden Faktor fand sich noch ein außergewöhnlich schlechter Vitamin-D-Wert von 23nmol/l (Labornormalwert 50–100, antientzündlicher Zielwert 100–150).

Selen, das ich bei Rheuma ebenfalls oft erniedrigt vorfinde, befand sich dagegen im Normbereich. Die Therapie bestand in der Gabe von 4000 I. E. Vitamin D sowie 2 EL Fischöl. Das hört sich sehr einfach an. Ich habe mich aber kaum getraut, einer "Fischphobikerin" die Einnahme von 2 EL (!) Fischöl am Tag vorzuschlagen. Die Patientin war aufgrund ihres Leidensdrucks aber ohne Zögern bereit, das Fischöl pur zu probieren. Es hat ihr keine Beschwerden bereitet, da ein frisches, qualitativ hochwertiges Fischöl praktisch

nicht nach Fisch schmeckt. Die 2 EL konnte sie auf zwei Mahlzeiten verteilt gut im Essen einnehmen. Nach 3 Monaten lag die BSG nur noch bei guten 10mm/h und sie gab lediglich an etwa einem Tag in der Woche eine leichte Morgensteifigkeit an. Die Prednisolondosis konnte sie selbst in diesen 3 Monaten stufenweise auf 2,5mg absenken. Drei weitere Monate später war die BSG normal bei 6mm/h bei völliger Schmerzfreiheit und ohne Steroide. Der Rheumatologe bestand trotzdem weiterhin auf seine vorgeschlagene MTX-Therapie, was von der Patientin entschieden abgelehnt wurde. Hierfür gab es nunmehr auch keine klinische Indikation, da die Hauptursachen der entzündlichen Erkrankung bei dieser Patientin (eine extrem schlechte Versorgung mit den antientzündlichen Nährstoffen ω-3-Fettsäuren und Vitamin D) beseitigt war. Bei weiterhin guter Zufuhr dieser Substanzen ist mit einem Rezidiv kaum zu rechnen.

# Fazit: ω-3-Fettsäuren helfen präventiv und kurativ

Epidemiologische Studien zeigen klar eine Schutzwirkung von  $\omega$ -3-Fettsäureninder Vermeidung vonrheumatischen Erkrankungen. Studien belegen weniger Schmerzen und andere Symptome wie geschwollene Gelenke oder Morgensteifigkeit bei Einsparung von NSAR unter  $\omega$ -3Fettsäuren. Die Erfolge sind umso besser, je länger die Therapie dauert, je höher die gewählte  $\omega$ -3-Dosis ist und je mehr EPA im Verhältnis zu DPA eingesetzt wird. Auch Rheumatiker mit einem schweren Verlauf und unter nahezu maximaler Medikation können noch von der Einnahme sehrhoher Dosierungen profitieren.

Nach meiner eigenen Erfahrung sollte eine Therapie mit weniger als 2 g EPA/DHA gar nicht erst begonnen werden. Diese Menge ist in einem Esslöffel Fischöl enthalten.

Dorschleberöl enthält mehr DHA als EPA. Wird dieses eingesetzt, sollten daher 1,5 EL genommen werden. Die vegane Alternative Algenöl ist ebenfalls eher DHA-lastig. Es enthält doppelt so viel EPA/DHA wie Fischöl, weshalb ich üblicherweise nur 1 TL empfehle. Um auf die gleiche Menge EPA wie in 1 EL Fischöl zu kommen, reichen 1,5 TL Algenöl aus. Die Menge von 2 g EPA/DHA ist in 15 üblichen Fischölkapseln (mit 500mg Fischöl) oder 20–30 Krillölkapseln enthalten. Bei diesen Mengen stößt die Therapieadhärenz rasch an ihre Grenzen. Es gibt größere oder aufkonzentrierte Kapseln, von denen dann 4–8 täglich verzehrt werden sollten. Das ist noch realisierbar, aber deutlich kostenintensiver als eine Therapie mit dem flüssigen Fischöl, das bei einem guten Preis-LeistungsQualitäts-Verhältnis etwa 1 Euro am Tag als Therapie kostet. Billige Fischölkapseln aus dem Supermarkt weisen teilweise ein besseres Preis-Leistungs-Verhältnis, in der Regel aber auch eine nicht akzeptable Qualität auf. Ich lasse meine Patienten immer auf die Kapsel beißen. Schmeckt diese deutlich und unangenehm nach Fisch, so ist das Fischöl ranzig und verdorben und sollte auf keinen Fall konsumiert werden. Eine Rheuma-Therapie – ob mit oder ohne NSAR oder anderen Antirheumatika – ohne Fischöl ist für mich nicht mehr vorstellbar. Ich

wünsche mir, dass diese nebenwirkungsarme, preiswerte und effektive Therapieoption Standard in der naturheilkundlichen (und vielleicht sogar einmal in der rheumatologischen) Therapie wird.

#### Literatur:

- 1. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol 2013; 75 (3): 645–662
- 2. Jiang J, Li K, Wang F et al. Effect of Marine-Derived n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Major Eicosanoids: A Systematic Review and Meta-Analysis from 18 Randomized Controlled Trials. PLoS One 2016; 11 (1): e0147351
- 3. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. Arthritis Res Ther 2014;16 (5): 446
- **4.** Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR et al. Marine Oil Supplements for Arthritis Pain: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Trials. Nutrients 2017; 9 (1). pii: E42
- **5.** Lee YH, Bae SC, Song GG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arch Med Res 2012; 356–36
- **6.** Rajaei E, Mowla K, Ghorbani A et al. The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. Glob J Health Sci 2015; 8 (7): 18–25
- 7. Nordström DC, Honkanen VE, Nasu Y et al. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. Rheumatol Int 1995; 14 (6): 231–234
- **8.** Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic Vet al. Clinical Benefits of n-3 PUFA and γ-Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis.Nutrients 2017; 9 (4).pii: E325
- 9. Schmiedel V. Omega-3 Öl des Lebens. Lenzburg: FONA; 2019
- **10.** Schmiedel V. Nährstofftherapie Orthomolekulare Medizin in Prävention, Diagnostik und Therapie. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2019