

**Effekte von Omega-3 und Omega-6 mehrfach ungesättigten  
Fettsäuren bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis oder  
Psoriasisarthritis: Eine randomisierte, placebokontrollierte,  
doppelblinde, monozentrische, vierarmige Studie**

**INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Aus der Abteilung für Naturheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von

Martin Viehweger

Berlin 2012

## **Gutachter**

I Prof. Dr. med. A. Michalsen

II Prof. Dr. med. G. Dobos

III PD Dr. med. R. Brenke

Tag der Disputation: 24.2.2012

# Inhaltsverzeichnis

DISSERTATION .....	1
Gutachter: .....	2
Bemerkung .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Anlagen .....	7
Kapitel 1 - Einleitung .....	9
1.1 Definition .....	9
1.2 Epidemiologie .....	10
1.3 Pathophysiologie und Erscheinungsbild .....	11
1.4 Konventionelle Therapie .....	14
1.5 Bedeutung der Ernährung und einzelner Nahrungsbestandteile .....	15
1.6 Klinische Studienlage mit Fettsäuren .....	17
1.7 Ziele der Studie .....	19
Kapitel 2 - Material und Methoden .....	20
2.1 Studiendesign .....	20
2.2 Parameter .....	20
2.3 Patienten .....	21
2.4 Rekrutierung .....	24
2.5 Studienablauf .....	24
2.6 Datenverarbeitung .....	25
2.7 DAS28 .....	25
2.8 SUE-Monitoring .....	27
2.9 Laborparameter .....	27
2.10 Biometrische Planung .....	28
2.11 Ethik und rechtliche Grundlagen .....	29
Kapitel 3 - Ergebnisse .....	31
3.1 Patienten .....	31
3.2 Ausgangswerte der Zielkriterien .....	35
3.3 Zusammenfassung .....	43
Kapitel 4 - Diskussion .....	45
4.1 Allgemein .....	45
4.2 EPA-Gruppe .....	46
4.3 GLA-Gruppe .....	47
4.4 EPA_GLA-Gruppe .....	48
4.5 Kontroll-Gruppe .....	49
4.6 Sicherheit der Therapie .....	50
4.7 Limitationen .....	50
4.8 Wirksamkeit .....	51

Kapitel 5 - Schlussfolgerungen .....	53
Kapitel 6 - Anhang .....	54
Kapitel 7 - Abstract .....	61

**Bemerkung:** Gemäß § 2 Landesgleichstellungsgesetz LGG ist bei allen Arten des Verwaltungshandelns Verwirklichung der Gleichstellung zu realisieren. Das bedeutet, dass Zielsetzung und Folgen einer fachpolitischen Maßnahme daraufhin zu untersuchen sind, ob sie die unterschiedlichen Lebenswirklichkeiten von Frauen, Männern, Transgendern, Transidentischen, Transsexuellen, Queeren sowie Unentschiedenen berücksichtigen. Die wesentlichen Weichenstellungen für einen Bericht werden mit den inhaltlichen Festlegungen der Schwerpunkte und der Erstellung und Abstimmung der ersten Grobgliederung bzw. des Inhaltsverzeichnisses getroffen. Daher möchte ich an dieser Stelle erwähnen, dass für alle Personenbezeichnungen im Folgenden alle Menschen angesprochen sind, obwohl teilweise die gebräuchliche Maskulinform benutzt wird.

## Abkürzungsverzeichnis

AA	– Arachidonic acid (Arachidonsäure)
ACR	– American College of Rheumatology
ANA	– antinukleäre Antikörper
BMI	– Body Mass Index
BSG	– Blutsenkungsgeschwindigkeit (nach Westergren)
CCP	– cyclische citrullinierte Peptide
CRF	– case report form
CRP	– C-reaktives Protein
DAS28	– disease activity score 28, klinische Aktivität
dG	– druckschmerzhaft Gelenke
gG	– geschwollene Gelenke
DGLA	– Dihomogammalinolensäure
DHA	– Docosahexaensäure
DMARD	– Disease-modifying antirheumatic drugs
EPA	– Eicosapentaensäure
ESSG	– European Spondylarthropathy Study Group
EULAR	– European League against Rheumatism
FS	– Fettsäure
GGO	– Grundgesetzordnung
GLA	– Gammalinolensäure

HLA	– Human leukocyte antigen
ICD	– International classification of diseases
IgG/M	– Immunglobulin G/M
IL	– Interleukin
INR	– International normalised ratio
ITT	– intent to treat
MCP	– Metacarpophalangealgelenke
MHC	– Major histocompatibility complex
MRT	– Magnetresonanztomografie
NEM	– Nahrungsergänzungsmittel
NHV	– Naturheilverfahren
NSAID	– nonsteroidal antiinflammatory drug
NSAR	– nichtsteroidale Antirheumatika
o.g.	– oben genannt
PA	– Psoriasisarthritis
PIP	– proximales Interphalangealgelenk
PP	– per protocol
PUFA	– poly unsaturated fatty acids
RA	– Rheumatoide Arthritis
RF	– Rheumafaktor
Tab.	– Tabelle
TNF- $\alpha$	– Tumornekrosefaktor- $\alpha$
SD	– Standardabweichung
Sig.	– Signifikanz
sog.	– sogenannt
s.u.	– siehe unten
(S)UE	– (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
u.a.	– unter anderem
v.a.	– vor allem
VAS	– visuelle Analogskala

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. 1 Flussdiagramm nach CONSORT .....	32
Abbildung 1. 2 Verteilung Alter.....	33
Abbildung 1. 3 Verteilung BMI .....	34
Abbildung 1. 4 Verteilung Anamnesedauer .....	34
Abbildung 3.2.1 1 Verteilung Morgensteifigkeit Zeitpunkt V0.....	36
Abbildung 3.2.1 2 Verteilung VAS-Schmerzskala Zeitpunkt V0 .....	36

Abbildung 3.2.2 1 Intragruppenvergleich Morgensteifigkeit*	37
Abbildung 3.2.2 2 Intragruppenvergleich VAS-Schmerzskala*	38
Abbildung 3.2.2 3 Intragruppenvergleich CRP*	38
Abbildung 3.2.2 4 Intragruppenvergleich DAS28*	39
Abbildung 3.2.2 5 Intragruppenvergleich dG	39
Abbildung 3.2.2 6 Intragruppenvergleich gG	40
Abbildung 3.2.2 7 Intragruppenvergleich Krankheitsaktivität*	40
Abbildung 3.2.2 8 Intragruppenvergleich BSG*	41
Abbildung 3.2.3 1 Intergruppenvergleich VAS	42
Abbildung 3.2.3 2 Intergruppenvergleich CRP	42
Abbildung 3.2.3 3 Intergruppenvergleich DAS28	43

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 DAS28 Ansprechverhalten	26
Tabelle 2 Demographie aller PP-Patienten zum Einschlussstermin	32
Tabelle 3 Medikation aller PP-Patienten zum Einschlussstermin	33
Tabelle 4 Verteilung nach Geschlecht	35
Tabelle 5 Medikation mit Kortikoiden zum Einschlussstermin	35
Tabelle 6 Tendenzen und Signifikanzen im prä-post-Vergleich	44
Tabelle 7 Tendenzen und Signifikanzen im prä-post-Vergleich der DAS28-Komponenten	44
Tabelle 8 Veränderungen der Medianwerte innerhalb der Kollektive	54
Tabelle 9 Medianwerte Alter (Jahre)	55
Tabelle 10 Medianwerte BMI (kg/m <sup>2</sup> )	55
Tabelle 11 Medianwerte Anamnesedauer (Jahre)	55
Tabelle 12 Medianwerte Morgensteifigkeit (Minuten)	55
Tabelle 13 Medianwerte Schmerz (Millimeter)	55
Tabelle 14 Medianwerte CRP (mg/l)	55
Tabelle 15 Medianwerte DAS28	56
Tabelle 16 Medianwerte dG (Anzahl)	56
Tabelle 17 Medianwerte gG (Anzahl)	56
Tabelle 18 Medianwerte Krankheitsaktivität (Millimeter)	56
Tabelle 19 Medianwerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h)	56
Tabelle 20 Medianwerte Morgensteifigkeit (Minuten) nach Intervention	56
Tabelle 21 Medianwerte VAS-Schmerzskala (Millimeter) nach Intervention	57
Tabelle 22 Medianwerte CRP (mg/l) nach Intervention	57
Tabelle 23 Medianwerte DAS28 nach Intervention	57
Tabelle 24 Medianwerte dG (Anzahl) nach Intervention	57

Tabelle 25 Medianwerte gG (Anzahl) nach Intervention.....	57
Tabelle 26 Medianwerte Krankheitsaktivität (Millimeter) nach Intervention.....	57
Tabelle 27 Medianwerte BSG (mm/h) nach Intervention .....	57
Tabelle 28 Medianwerte Differenz Morgensteifigkeit (Minuten).....	58
Tabelle 29 Medianwerte Differenz VAS-Schmerzskala (Millimeter).....	58
Tabelle 30 Medianwerte Differenz CRP (mg/l) .....	58
Tabelle 31 Medianwerte Differenz DAS28.....	58
Tabelle 32 Medianwerte Differenz dG (Anzahl).....	58
Tabelle 33 Medianwerte Differenz gG (Anzahl).....	58
Tabelle 34 Medianwerte Differenz Krankheitsaktivität (Millimeter) .....	59
Tabelle 35 Medianwerte Differenz BSG (mm/h).....	59
Tabelle 36 paarweise Tests Morgensteifigkeit V0 (Sig.p=0,008) .....	59
Tabelle 37 paarweise Tests VAS V0 (Sig.p=0,008).....	59
Tabelle 38 paarweise Tests Differenz VAS (Sig.p=0,008) .....	59
Tabelle 39 Regression Schmerz in mm nach Intervention.....	60
Tabelle 40 Skewness – Untersuchung auf Schiefe.....	60

<b>Anlagen:</b>	S. 68 – 72	Literaturverzeichnis
	S. 73	DAS28
	S. 74 – 92	CRF
	S. 93 – 94	Patienteninformation
	S. 95 – 96	Patienteneinwilligungserklärung
	S. 97 – 98	Lebenslauf
	S. 99	Eidesstattliche Erklärung
	S. 100	Danksagung

Meiner Familie



## **Kapitel 1 - Einleitung**

Rheumatoide Arthritis (RA, Synonym: chronische Polyarthritits) ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung mit jahrelangem Verlauf irreversibler Gelenkdestruktionen, die spät diagnostiziert wird, früh erkannt aber gut alternativ/komplementär behandelt werden kann. Durch frühzeitige Behandlung können Dosierungen allopathischer Therapien reduziert werden. Sie betrifft vorwiegend Menschen mittleren und höheren Lebensalters, deren Anzahl laut demografischem Wandel zunimmt, unter denen außerdem die Frage nach alternativen Behandlungen respektive Ernährungsverhalten steigt. Diese Studie belegt die wachsende Bedeutung der RA in der sich demografisch verändernden Bevölkerung mit wachsenden Ansprüchen an alternativen Therapien. Ihre Daten stellt sie in Kontext zu bislang bestehenden Untersuchungen wobei erstmalig zwei verschiedene Nahrungsergänzungsmittel (NEM) unmittelbar miteinander verglichen und mit einem bislang im Bereich der Naturheilverfahren (NHV) wenig etablierten Diagnostikum (DAS28) untersucht werden. Können Symptome durch NEM gelindert und Dosierungen bestehender Medikation gegen RA reduziert werden? Ergeben sich durch bewusste Ernährung und den Einsatz von NEM Möglichkeiten zur Prophylaxe?

### **1.1 Definition**

Die RA ist eine entzündliche Gelenkerkrankung und geht mit einer chronischen Entzündung der Gelenkinnenhäute einher, die je nach Schwere der Erkrankung rasch oder schleichend zu einer radiologisch sichtbaren Zerstörung des Knorpels und des angrenzenden Knochens führt. In der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) ist sie unter M0.5-, M0.6- verschlüsselt. Das American College of Rheumatology (ACR) gab 1987 sieben Kriterien vor, von denen vier für eine positive RA erfüllt sein müssen und ferner die ersten vier Kriterien für einen Zeitraum von sechs Wochen bestehen sollen<sup>1</sup>:

1. Morgensteifigkeit der Gelenke von mindestens einer Stunde;
2. Weichteilschwellung (Arthritis) an mindestens drei Gelenken gleichzeitig;
3. Druckschmerzen (Arthritis) von mindestens drei Gelenken (insbesondere im Hand- und Fingerbereich) gleichzeitig;
4. gleichzeitiger Befall desselben Gelenkbereiches bilateral (symmetrische Arthritis);
5. subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, Extensorenflächen oder juxtaartikulär (Rheumaknoten);
6. Rheumafaktornachweis;
7. radiologische Deformitäten betroffener Gelenke.

Die Psoriasisarthritis (PA) zählt zu den Spondyloarthritiden, entzündlich rheumatische Erkrankungen mit besonders charakteristischer Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze (Enthesien) sowie der gehäuften Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27.<sup>2</sup> Zur Klassifikation werden u.a. die European Spondylarthropathy Study Group-Kriterien<sup>3</sup> (ESSG) herangezogen: Wirbelsäulenschmerz vom entzündlichen Typ oder Arthritis (asymmetrisch oder vorwiegend in den unteren Extremitäten) und ein oder mehrere der folgenden Kriterien:

1. beidseits wechselnder Gesäßschmerz;
2. Sacroileitis;
3. Enthesiopathie;
4. positive Familienanamnese für ankylosierende Spondylitis, Psoriasis, reaktive Arthritis, M. Crohn oder Colitis ulcerosa;
5. Befund oder Anamnese einer Psoriasis;
6. chronische entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn oder Colitis ulcerosa);
7. Urethritis oder Cervicitis oder akute Diarrhoe auftretend innerhalb eines Monats vor dem Beginn der Arthritis.

## **1.2 Epidemiologie**

Für die RA und die PA findet sich in der Literatur eine Prävalenz von zusammen etwa 1% für die deutsche Bevölkerung, entsprechend 800.000 Erkrankten. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie beziffert dagegen die Prävalenz allein der RA auf ca. eine Million Menschen<sup>4</sup> in Deutschland. Mit einem Anteil von 60-70% erkranken überwiegend Frauen. Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn liegt bei 40 Jahren, sie betrifft also auch Frauen in der aktiven Phase ihres Lebens. Zwei Jahre nach Krankheitsbeginn sind fast 40% der RA-Patienten krankheitsbedingt berentet, nach fünf Jahren mehr als 60%. Nach 10 Jahren sind 17% der Patienten an großen Gelenken operiert, 10% sind schwerstbehindert. Die Erstvorstellung eines RA-Patienten beim Rheumatologen erfolgt in Deutschland durchschnittlich 1,8 Jahre nach Beschwerdebeginn. Das therapeutische Fenster („window of opportunity“) mit einem optimalen Behandlungsergebnis liegt aber bei 12-16 Wochen nach Krankheitsbeginn.<sup>5</sup>

Dabei sind deutliche Hinweise auf eine zunehmende Popularität von Naturheilmitteln und steigende Ansprüche der Patienten gegenüber alternativer Heilbehandlungen zu verzeichnen, wie in den letzten drei Jahrzehnten auf Grund von Umfragen des Instituts für Demoskopie Allensbach in den Jahren 1970, 1997 und 2002 mit einer einheitlichen Fragenformulierung in allen Erhebungen gezeigt werden kann.<sup>6</sup> Zuletzt (2002) wurden 2.172 Personen (repräsentativer Querschnitt der Bevölkerung ab 16 Jahre) befragt. Zentrale Befunde dieser Befragungen sind: Bei knapp drei

Vierteln aller Deutschen über 16 Jahre liegen heute Erfahrungen mit Naturheilmitteln vor (73%), ein deutlich höherer Anteil im Vergleich zu 1970, als dies nur für die Hälfte (52%) galt. Während in den 70er Jahren kein Anstieg der Inanspruchnahme zu beobachten war (1980: 51%), kam es in den 80er und 90er Jahren zu deutlichen Steigerungen (1989: 58%, 1997: 65%). Angestiegen ist in den letzten 30 Jahren auch die Intensität der Inanspruchnahme: der Anteil derjenigen, die auch »innerhalb des letzten Vierteljahrs« Naturheilmittel verwendeten, verdoppelte sich von 14% im Jahre 1970 auf 28% im Jahre 1997 und erhöhte sich weiter auf 34% im Jahre 2002. Dieser Trend dürfte sich fortsetzen, denn ein Großteil der Bevölkerung (47%) und mehr als die Hälfte der Verwender von Naturheilmitteln (54%) glauben, dass Naturheilmittel in 50 Jahren noch häufiger als heute in Anspruch genommen werden. Ähnliche Befunde zur Inanspruchnahme alternativer Heilmethoden liefern auch Daten des Bundesgesundheitsurvey 1998, der auf Befragungen und Untersuchungen von 7.124 Männern und Frauen im Alter von 18 bis 80 Jahren basiert. Frauen folgen dabei dem Trend mit 75% Verwender von Naturheilmitteln stärker als Männer (57%). Auch ein Blick ins benachbarte Ausland zeigt eine überraschend hohe Inanspruchnahme: In einer repräsentativen Bevölkerungs-Umfrage in der Deutsch- und Westschweiz wurden im Dezember 2000 insgesamt 702 Personen im Alter von 18 bis 74 Jahren nach ihren persönlichen Erfahrungen bei einem Arzt mit Akupunktur, Homöopathie, Neuraltherapie, Phytotherapie, Traditionell Chinesischer Medizin (TCM) oder anthroposophischer Medizin befragt. Die Befragung zeigt eine bei erstem Hinsehen überraschend hohe Inanspruchnahme-Quote: 33% aller Schweizer hatten schon »irgendwann einmal« einen alternativen Therapeuten aufgesucht, 80% von ihnen bewertet das Ergebnis positiv (»hat genützt«).<sup>7</sup>

Die Studie richtet sich folglich an eine demografisch wachsende Patientenpopulation mit steigenden Ansprüchen an differenzierte Behandlungsoptionen.

### **1.3 Pathophysiologie und Erscheinungsbild**

Die RA (auch chronische Polyarthritits) ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und beginnt oft plötzlich mit Schmerzen in den kleinen Finger- oder Zehengelenken. Dabei schwellen betroffene Gelenke auf Grund von Entzündungsreaktionen im Gelenk an und sind überwärmt. Eine Rötung der betroffenen Gelenke kann hinzukommen. Die charakteristische Morgensteife in den betroffenen Gelenken entsteht durch besonders morgens imponierende, exsudative Prozesse im Gelenk, welche erst nach Bewegung remittieren. Die Krankheit verläuft typischerweise schubförmig, wobei ein Schub zwischen Tagen, Wochen, bis hin zu einigen Monaten andauern kann. Mit zunehmender Krankheitsdauer werden meist weitere Gelenke befallen. Klinisch imponiert die RA zu Beginn vor allem in den Fingergrundgelenken (Metacarpophalangealgelenke MCP) in 58% der Frühfälle, den Handwurzelgelenken in 55% sowie den Fingermittelgelenken

(proximale Interphalangealgelenke PIP) in 54%. Der Befall großer Gelenke wie der Knie- (56%) oder Sprunggelenke (53%) tritt in der Regel erst im späteren, chronischen Verlauf auf.<sup>8</sup> Im Endstadium deformieren die entzündlichen Gelenkumbauten die Fingergelenke stark und versteifen sie dabei nach ca. 10 Jahren zu sogenannten „Schwanenhals-“ oder „Knopflochdeformitäten“. Als Komplikation können Baker-Zysten auftreten. Diese Hernien der Kniegelenkscapsel stellen, ähnlich den Rheumaknoten, fibrotische Wucherungen an den Sehnen dar. Erschwerend können ebenfalls extraartikuläre Organmanifestationen an Herz (Perikarditis, Herzklappenformitäten), Lunge (Pleuritis, Fibrose), Leber (Fibrose), Nieren (Glomerulopathien), Augen (Keratoconjunctivitis sicca), Nerven (Polyneuropathien) und an Gefäßen (Vaskulitis, Arteriosklerose) auftreten.

Diagnostiziert wird die RA v.a. durch die klinische Manifestation an Gelenken und Weichteilen (s.o.). Zusätzlich werden autoimmun assoziierte Autoantikörper wie Rheumafaktoren (RF) vom Typ IgG und IgM und cyclische citrullinierte Peptide (CCP) bestimmt. Insbesondere letztere können bei Positivität auf Grund ihrer im Vergleich zu RF wesentlich höheren Sensitivität und Spezifität (gute positive Prädiktion) die Diagnose zwar nahezu sichern, bei Negativität allerdings nur schlecht ausschließen (niedrige negative Prädiktion), da ca. 30% der RA-Fälle auch langfristig CCP-negativ bleiben. Des Weiteren können akute Gelenkentzündungen mit Skelettszintigraphie, Sonographie oder Magnetresonanztomografie MRT bildgebend nachgewiesen werden, spätere Gelenkdeformitäten und -destruktionen zusätzlich in konventioneller Röntgentechnik. Zur Verlaufsbeobachtung werden zusätzlich laborchemisch Entzündungsparameter der sog. akuten Phase, insbesondere das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren (BSG) hinzugezogen.

Die PA ist regelhaft, aber nicht zwingend mit der kutanen Manifestation einer Schuppenflechte verbunden. Zwischen zeitlichem Auftreten und Intensität von Haut- und Gelenkbefall bestehen keine Korrelationen. In Abgrenzung zur RA ist die Gelenkbeteiligung bei der PA als Spondylarthropathie oft auf das Achsenskelett betont. Weitere Gelenkregionen sind oft asymmetrisch betroffen. Im Unterschied zum Befallsmuster der RA, die hier eher gleiche Gelenkgruppen erfasst, werden kleine Finger- und Zehengelenke typischerweise strahlförmig befallen. Die Schwellung eines ganzen Fingers oder einer Zehe kann wegweisend für die Diagnose sein. Differentialdiagnostisch hilfreich ist die Frage nach Auftreten und Dauer von Morgensteifigkeit, die bei beginnender PA viel seltener auftritt als bei beginnender chronischer Polyarthrit. Die Erkrankung ist nicht nur auf Knochen, Gelenke und Wirbelsäule beschränkt, sondern kann auch die Weichteile befallen, insbesondere Sehnen und Sehnenansätze, Schleimbeutel oder Bandverbindungen. RF sind nur in ca. 13% der Fälle<sup>9</sup> nachweisbar, für CCP-Antikörper werden Anteile zwischen 7,5 und 17 % angegeben.

Als auslösende Faktoren der RA und PA werden dabei nicht nur genetische Disposition, sondern auch bakterielle oder virale Antigene sowie spezielle Nährstoffe und Umweltfaktoren diskutiert.<sup>10</sup> So hat beispielsweise der Anteil tierischer Fette und damit der Arachidonsäure (AA) in der Ernährung der westlichen Industrienationen in den letzten Jahrzehnten zugenommen, was neben verbesserter Diagnosestellung den Anstieg des Krankheitsbildes in derselben erklären könnte.<sup>11</sup> Da die genetische Disposition auf Grund des stabilen Erbgutes nur sehr wenige Veränderungen in so kurzen Zeiträumen zulässt, könnten Änderungen der Inzidenz der RA eher in sich verändernden Umweltfaktoren wie der Ernährung begründet sein.

Molekularpathologisch bestehen zwei Hypothesen zur Autoimmunreaktion. Der Entzündungsprozess geht gemäß der ersten Hypothese von autoreaktiven T-Zellen aus, welche durch bindewebige Autoantigene wie Kollagen oder Proteoglykane kreuzreaktiv stimuliert werden und proinflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], Interleukin 1 [IL-1]) produzieren. Durch die Wirkung dieser Zytokine entsteht aus den Synoviozyten der Gelenkinnenhaut (Synovialis) und den Gelenkchondrozyten ein geschwulstartiges Gewebe, der sogenannte Pannus, welcher nach einer gewissen Zeit Knorpel, Knochen und Halteapparat des betroffenen Gelenks zerstört. Die mitreagierende Lymphozytenaktivierung führt zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen, welche sowohl Substrat für die Bildung von AA sind als auch die AA-Kaskade aktivieren. Dabei wirken Phospholipasen durch Freisetzung von AA aus der Zellmembran mit. Mit Hilfe der Zyklooxygenase und der Lipoxygenase wird durch Abspaltung der freien AA die Entzündungsreaktion weiter aufrechterhalten. Gemäß der zweiten Hypothese werden primär die Synoviozyten direkt durch ein noch unbekanntes Agens transformiert und aktivieren wiederum Lymphozyten. In beiden Hypothesen akkumulieren einwandernde, weiße Blutkörperchen und versuchen abgestorbene Gewebeteile aufzulösen. Dabei setzen sie in einem entzündungsperpetuierenden Kreislauf wiederum Zytokine frei, die den Knorpel weiter schädigen und ihn daran hindern, neue Knorpelsubstanz zu bilden. Die Synovia und die entzündliche Wucherung des Synovialgewebes sind der eigentliche Ort des Krankheitsgeschehens. Die Immunpathogenese der Arthritis liegt damit vermutlich in genetisch prädisponierten Entzündungsreaktionen, die nach Erstkontakt mit einem auslösenden, arthritogenen Agens in Form eines autoimmunen Entzündungsprozesses an Strukturen wie der Synovialis der Gelenke, den Gefäßen oder dem kollagenen Gewebe stattfinden. Solche auslösenden Agenzien können Noxen wie z.B. Nährstoffe sein, wenn sie vergleichbare Epitope wie Erreger arthritogener Entzündungen aufweisen und in Form eines molekularen Mimikry als Antigen fungieren. Durch den chronischen Entzündungsprozess kommt es im Verlauf dieser Immunerkrankung zu einer Zerstörung der Gelenkknorpelschicht, der Gelenkinnenhaut und der angrenzenden Knochenteile. Klinisch zeigen sich charakteristische Sym-

ptome wie Rötung, Schwellung und druckschmerzhaft Infiltration bestimmter Gelenke in unterschiedlich starker Ausprägung, subjektiv jedoch im chronischen oder schubweisen Verlauf die Lebensqualität beeinträchtigend.

Prostaglandine sind Derivate ungesättigter Fettsäuren (FS). Sie werden aus Eicosanoiden mit Hilfe von Phospholipasen synthetisiert. Spezifische Enzyme wie die Peroxidase oder Cyclooxygenase synthetisieren ihrerseits aus der durch die Phospholipase gewonnenen Muttersubstanz spezifische Prostaglandine, Prostazykline und Thromboxane, welche diversifizierte Reaktionen im Körper katalysieren und damit verschiedene biologische Aktivitäten zeigen. Prostazyklin und Prostaglandin E<sub>2</sub> erhöhen beispielsweise die Gefäßpermeabilität (Gewebschwellung durch Ödembildung), sind an der Entstehung von Rötung (Rubor) beteiligt (erhöhte Durchblutung durch Vasodilatation), führen zu steigender Körpertemperatur (bis hin zum Fieber) und verstärken Schmerzen. Sie werden daher auch als proinflammatorisch bezeichnet. Außerdem verlängern sie durch Hemmung der Blutplättchenaggregation die Blutgerinnung und halten durch Aktivierung der Phospholipase A<sub>2</sub>, welche AA synthetisiert, die eigenen Funktionsweisen aufrecht. Andere Prostaglandine wirken antagonistisch. So zeigen Prostaglandin D<sub>2</sub> und F<sub>2a</sub> sowie Thromboxan A<sub>2</sub> vaso- und bronchokonstriktive Eigenschaften.<sup>12</sup>

Beide autoimmun chronischen Entzündungsprozesse verlaufen in der Konsequenz jahrelang, destruktiv. Es lohnen sich folglich Untersuchungen, ob deren progressiver Verlauf früh erkannt erfolgsversprechender therapiert sowie verlangsamt werden kann.

#### **1.4 Konventionelle Therapie**

Die Therapie setzt sich typischerweise aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen zusammen. Letztere erstrecken sich auf weite Bereiche der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin, insbesondere Bewegungs-, Thermo-, Hydro-, Balneo-, Elektro- und Ergotherapie. Zu den sog. first-line-Medikamenten zählen die antiinflammatorisch wirksamen, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und die Kortikosteroide. Zu den second-line-Medikamenten werden die Disease Modifying Antirheumatic Drugs DMARD gerechnet. Diese, früher auch Basistherapie genannt, haben jeweils spezifische Wirkungen auf den Krankheitsprozess mit insbesondere langfristig günstigem Einfluss, der nicht nur die Symptome bessert, sondern auch die Destruktivität aufhält. Meist werden second- und first-line-Wirkstoffe kombiniert.

Alternative Therapieansätze, die die Dosis allopatischer Mittel reduzieren, sprächen nicht nur die o.g. wachsenden Ansprüche der Betroffenen an, sondern mindern auch mögliche Nebenwirkungen. Es ist zu erwarten, dass die wachsender Zufriedenheit auf beiden Seiten, letztendlich die Compliance im Arzt-Patienten-Verhältnis erhöht.

## 1.5 Bedeutung der Ernährung und einzelner Nahrungsbestandteile

Die schon im 19. Jahrhundert spontan beobachtete auffällig geringe Inzidenz von Herzinfarkten bei Eskimos führte u.a. zur Erforschung protektiver Faktoren aus ihrer fischreichen Ernährung durch Dyerberg.<sup>13</sup> Nach dem Nachweis dieser protektiven Eigenschaften weitete Simopoulos diese Überlegungen später auch auf den Gelenkrheumatismus aus.<sup>14</sup>

Neben Formen konventioneller Therapie spielen demnach offenbar auch präventive Modalitäten des Lebensstils, insbesondere der Ernährung für die Promotion der Erkrankung eine entscheidende Rolle. Eine prospektive Kohortenstudie (Pedersen et al.<sup>15</sup>), die bei über 57000 gesunden Personen Ernährung und andere Lebensgewohnheiten über durchschnittlich 5,3 Jahre erfasste, beschrieb 69 Neuerkrankungen an RA. Dabei ließ sich eine Reduktion des Risikos der Manifestation einer RA um 49% ( $p \leq 0,06$ ) für einen gegenüber dem Mittel erhöhten Verzehr von 30g fettem Fisch/d ( $\geq 8$ g Fett/100g Fisch) errechnen. Hingegen konnte die Einnahme von mittelfettem Fisch (3-7g Fett/ 100g Fisch) keine Risikoreduktion zeigen, sondern war sogar mit einer Risikoerhöhung assoziiert.

Klinische Verbesserungen im Alltag gemessen am Auflesen von Gegenständen vom Boden, Öffnen der Autotüren und Schmerzintensität im Handgriff unter 3g Omega-3-Fettsäuren (Omega-3-FS) pro Tag, zeigten auch Berbert et al. bei 34 weiblichen und neun männlichen RA-Patienten (mittleres Alter = 49 +/- 19a).<sup>16</sup> Daraus lässt sich zunächst die Wichtigkeit diätetischer Faktoren Jahre vor klinischer Erstmanifestation der RA im Sinne einer Primär-, bzw. Sekundärprävention, möglicherweise aber auch Behandlungsmöglichkeiten mit bestimmten vielfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) erkennen.

Als Eicosanoide wird eine Gruppe von hydrophoben Substanzen bezeichnet, die als Immunmodulatoren und Neurotransmitter wirken und an entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt sind. Der Begriff leitet sich aus dem griechischen Wort für zwanzig (gr. εἴκοσι *eikosi*) ab und beschreibt die Gruppe mehrfach ungesättigter FS mit 20 Kohlenstoffatomen (C<sub>20</sub>), wozu u.a. die Eicosapentaensäure (EPA), die Gammalinolensäure (GLA) und die AA gehören. Das Präfix „Omega-“ bezieht sich dabei auf die letzte Doppelbindung in der mehrfach ungesättigten Kohlenstoffkette der FS und bedeutet, dass vom Carboxyl-Ende ausgehend gezählt, an der „Omega-x-“Position, eine C-C-Bindung als Doppelbindung vorliegt.

Die EPA ist eine langkettige, mehrfach ungesättigte, essentielle Omega-3-FS, wird aus der Alpha-Linolensäure synthetisiert und kann zur Decosahexaensäure (DHA), einer C-22-FS, verlängert werden, welche eine biologisch aktivere Form darstellt und im Folgenden in Verbindung mit der EPA als EPA/DHA genannt wird. Die EPA ist damit Vorstufe der Prostaglandine und Leuko-

triene, deren Funktion hinsichtlich inflammatorischer und immunologischer Prozesse auf Veränderung der Membranfluidität und Signaltransduktion zurückgeht. Ihr werden entzündungshemmende Effekte zugeschrieben<sup>17</sup>, ausgelöst durch die Reduktion proinflammatorisch wirkender T-Lymphozyten.<sup>18</sup> Gewonnen wird EPA/DHA insbesondere aus Fischölen, aber auch aus Leinöl.

Die GLA gehört zur Gruppe der Omega-6-FS und wird im Körper aus der Linolsäure synthetisiert. Sie liegt in ihrer dimeren Form als antiinflammatorisch wirksame Dihomogammalinolensäure (DGLA), aber auch als Vorstufe der proinflammatorischen AA.<sup>19</sup> Die wichtige Vorstufe GLA weist demnach sowohl entzündungshemmende als auch -fördernde Eigenschaften auf.<sup>20</sup> Die AA ist in veresterter (physiologisch inaktiver) Form als Lipidbestandteil vor allem in den Zellmembranen lokalisiert und wird durch Phospholipasen freigesetzt. Bei Entzündungsprozessen und der Entstehung von Schmerzsignalen spielt sie eine wichtige proinflammatorische Rolle als Vorläuferin derjenigen Eicosanoide, die diese proinflammatorischen Prozesse auslösen, erhalten und verstärken.<sup>21</sup>

Dieselben Enzyme befördern sowohl die Produktion von EPA/DHA aus alpha-Linolensäure als auch die Generierung von GLA und AA aus Linolsäure. Aus GLA und EPA/DHA werden entzündungshemmende, aus AA jedoch entzündungsfördernde Eicosanoide gebildet. Aus Linolsäure entstehen demnach sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eicosanoide, wohingegen aus alpha-Linolensäure Eicosanoide mit vorrangig antiinflammatorischen Eigenschaften gebildet werden.

Wie Calder et al.<sup>22</sup> bereits zeigten, hemmen EPA und DHA die AA-Synthese, erhöhen entzündungshemmende Mediatoren und wirken selber antiinflammatorisch, im Gegensatz zur GLA, welche u.a. Zwischenstufe für den proinflammatorischen AA-Zyklus ist. Auch Simopoulos et al.<sup>23</sup> wiesen einen Zusammenhang der Zunahme entzündlicher Reaktionen wie Atherosklerose oder RA unter Omega-6-FS gegenüber abgeschwächten entzündlichen Reaktionen unter Omega-3-FS nach. Remans et al.<sup>24</sup> wiesen bei 66 RA-Patienten keine signifikante, klinische Verbesserung der RA unter einer viermonatigen Supplementierung von 1,4g EPA/DHA oder 0,5g GLA nach. Allerdings konstatierten Kremer et al.<sup>25</sup> bereits 1990 eine Mindestdosis von 3g/d für klinische Verbesserungen hinsichtlich der RA. Weniger hohe Dosen zeigen dafür bereits eine Abnahme der Mortalität bei koronaren Herzerkrankungen<sup>26</sup> und die Abnahme von Beschwerden bei Reizdarmproblematik<sup>27</sup>. Auch die Insulinresistenz kann unter Reduktion der AA bei Erhöhung der EPA/DHA vermindert, die Insulinsensibilität erhöht werden.<sup>28</sup> Im Alltag lässt sich der klinische Verlauf mit diätetischen Maßnahmen zusätzlich verbessern. So haben Pedersen et al.<sup>29</sup> und Patisson et al.<sup>30</sup> gezeigt, dass diätetische Maßnahmen präventiven Einfluss auf RA haben, sofern diese



mehrere Jahre bestehen. Es ist wünschenswert, die Konversion von DGLA zur AA möglichst gering zu halten, um die Entstehung von AA und damit proinflammatorische Effekte zu verringern. Die Konversion von DGLA zur AA erfolgt durch das Enzym delta-5-Desaturase. Die Stoffe Sesamin, der in Sesamsamen vorkommt und Curcumin, der in Kurkuma vorkommt, hemmen diese Konversion und wirken dadurch entzündungshemmend und antiarteriosklerotisch. Die Omega-3-FS kommt in Leinöl und wenigen anderen Ölen vor. Gute Quellen von GLA sind Granatapfelsamenöl, Borretschöl, Nachtkerzenöl, Hanföl.<sup>31</sup>

Für eine Nahrungskarenz hat Darlington 1993 eine Reihe von Nährstoffen ermittelt, die bei Patienten mit RA eine akute Verschlechterung der Beschwerden verursachen können, wie z.B. Schweine-/Rinderfleisch, Mais, Weizen, Hafer, Milch.<sup>32</sup>

Vitamin E inhibiert die Phospholipase und kann so Entzündungsprozesse vor allem bei Gelenkerkrankungen wie der aktivierten Arthrose und weiterer Arthritis-Formen positiv beeinflussen. Allerdings zeigt die Metaanalyse von Miller et al.<sup>33</sup> bei neun von elf Studien eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtmortalität von > 39/10000 Patienten bei einer Vitamin-E-Dosis >150IU/d. Sauerstoffradikale sind Aktivatoren der Phospholipase und der Eicosanoid bildenden Enzyme. Sie initiieren die AA-Kaskade und wirken dadurch proinflammatorisch. Antioxidantien wie Vitamin E können damit prinzipiell die Auslösung der immunologischen Reaktion verhindern oder zumindest deutlich abschwächen.<sup>34</sup>

Wie Pederson et al.<sup>35</sup> in seiner 2005 veröffentlichten prospektiven Studie zeigten, gilt letztlich immer noch die Regel „fetten Fisch (reich an PUFA) magerem Fisch vorziehen“.

Nährstoffe mit Fettsäuren wirken entzündungsfördernd, wenn sie die Verfügbarkeit der AA steigern. Nährstoffe, welche die Verfügbarkeit der EPA fördern, wirken dagegen entzündungshemmend.<sup>36</sup>

Auf Grund dieser, hinsichtlich die RA betreffenden, günstigen Wirkung von EPA/DHA, aber der ambivalenten Wirkung der (Vorstufe!) der GLA, ist ein direkter Vergleich sinnvoll und wie im Folgenden dargestellt bislang nicht erfolgt.

## **1.6 Klinische Studienlage mit Fettsäuren**

Trotz großer Fortschritte in der Versorgung von RA-Patienten durch medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien oder therapeutische Interventionen der Rheumachirurgie und Rehabilitationsmedizin, besteht weiterhin immenser Bedarf für gut verträgliche Langzeittherapien, die, wie etwa NEM, möglichst additiv eingesetzt werden können. Klinische Erfahrungen sowie ein Modell zum Wirkungsmechanismus liegen hier vordergründig für die Omega-3-FS, insbesondere EPA und DHA, vor. Ein kürzlich publizierter Review (Calder et al.<sup>37</sup>) bewertete 18 placebokon-

trollierte Studien zu Effekten der Supplementierung von Omega-3-FS bei RA. In 17 Studien mit mittleren Therapieintervallen von 20 Monaten ließen sich signifikante Besserungen von Gelenkschmerzen und/oder Morgensteifigkeit evaluieren. Lediglich in einer waren die Ergebnisse in Therapie- und Kontrollgruppen nicht unterscheidbar. Die verabreichten Dosierungen, angegeben jeweils als Summe gering unterschiedlicher Anteile von EPA und DHA, betragen bis auf eine Ausnahme mehr als 3g Omega-3-FS/d und die Studiendauer mindestens zwölf Wochen.

Klinische Erfolge durch die Gabe von GLA, welche als Vorläufer der DGLA und der AA potentiell die Produktion von anti- wie proinflammatorischen Eicosanoiden induzieren kann, konnten bezüglich Gelenkschmerzen, Gelenkschwellung und Morgensteifigkeit trotz einer ähnlichen Zahl randomisierter Studien bislang nur selten beschrieben werden. Soeken et al.<sup>38</sup> führten in einem 2003 veröffentlichten Review für nur drei von 14 klinischen Studien signifikante Verbesserungen bezüglich Morgensteifigkeit und/oder Gelenkschmerzen unter Supplementierung von GLA bei RA an.

Bislang fehlen für jede Indikation randomisierte Studien, in denen die beiden Gruppen von FS direkt verglichen wurden. Simopoulos postulierte in seinem 2008 veröffentlichten Review die Verminderung des Risikos chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen mit sinkendem Quotienten aus Omega-6- / Omega-3-FS, wie er sich so leider ohne nicht in der alltäglich westlichen Ernährung zeigt.<sup>39</sup> Allerdings wird diese Hypothese nicht mit epidemiologischen Studien untermauert, sondern resultiert vielmehr aus den Verbesserungen der FS-Spiegel im Blut unter verschiedenen Diäten.

Zwei Studien legen einen grundsätzlich vergleichbaren Einfluss mehrfach ungesättigter FS zwischen RA und PA hinsichtlich Prävention und Verlauf nahe. Azzini et al.<sup>40</sup> konnten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 25 PA-Patienten und 25 Kontrollpersonen passenden Alters und Geschlechts, auf Grundlage serologischer und klinischer Untersuchungen, ein für entzündungshemmende FS ungünstiges FS-Verhältnis im Körper als Risikofaktor für die Entstehung einer PA nachweisen. Lassus' et al.<sup>41</sup> untersuchten bei 80 Psoriasis-Patienten die klinischen Erfolge durch die tägliche Gabe von 2g EPA/DHA über acht Wochen. Es konnten von 34 Patienten mit PA sieben mit kompletter Heilung und 13 mit Reduktion der psoriatischen Beschwerden nachgewiesen werden. Nahezu alle gaben eine Schmerzreduktion der geschwollenen Gelenke an.

Nicht nur direkte Vergleiche zwischen EPA/DHA und GLA fehlen bislang, auch das in anderen Studien (s.u. Kapitel 2.7) mittlerweile etablierte „Diagnostikum“ DAS28 ist in naturheilkundlichen, alternativ medizinischen Studien bislang unterrepräsentiert.

## 1.7 Ziele der Studie

Mit der vorliegenden Studie sollen nach unserer Kenntnis erstmalig Omega-3- und -6-FS in einer klinischen, randomisierten Studie jeweils allein und in Kombination verglichen werden. Damit sollten einerseits im randomisierten Vergleich Omega-6-FS mit dem als weitgehend gesicherten Effekt der Omega-3-FS verglichen sowie andererseits ein Einstieg in Studienmodelle mit der kombinierten Gabe erreicht werden.

Im Zentrum dieser Studie steht damit die Untersuchung der differentiellen Wirkungen entzündungshemmender FS Eicosapentaensäure (EPA, C20:5, n-3); Docosahexaensäure (DHA, C22:6, n-3) und Gammalinolensäure (GLA, C18:3, n-6) bei RA- und PA-Patienten in einer vierarmigen Studie:

- nur Omega-3-FS
- nur Omega-6-FS
- die Kombination von beiden
- eine Kontrollmedikation (Olivenöl)

Zu diesem Zweck wurden mehrere Haupt- und Nebenzielparameter ausgewählt.

Als Nebenzielparameter und damit Zielkriterien vorliegender Arbeit dienen

- Morgensteifigkeit der Gelenke
- Gelenkschmerzen anhand einer Visuellen Analogskala VAS
- CRP
- Disease Activity Score 28 (DAS28, s.u.)

Deskriptiv wurden anthropometrische Daten wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und Anamnesedauer in Bezug auf die Verteilung der vier Gruppen ausgewertet. Auch die Verteilung hinsichtlich der Medikationen mit NSAR, Kortikoiden als auch DMARD wurden betrachtet.

Als Hauptzielparameter und Gegenstand der Untersuchungen des Institutes für Ernährung der Friedrich Schiller Universität Jena unter Leitung Prof. Dr. G Jahreis wurde

- der Quotient Arachidonsäure/Omega-3-FS im Serum und in der Erythrocytenmembran gemessen und in einer eigenen Arbeit von Fr. Dawczynski betrachtet.

## **Kapitel 2 - Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine vierarmige, prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, monozentrische Studie, die entsprechend der GCP-Richtlinien durchgeführt wurde. Bei den Prüfpräparaten handelte es sich um äußerlich ununterscheidbare, ölgefüllte Kapseln. Die Therapiegruppen unterschieden sich in den Tagesdosierungen der einzelnen FS:

I 3150 mg Omega-3-FS (2100 mg EPA + 700 mg DHA) in sieben Kapseln

II 3150 mg GLA, in sechs Kapseln

III 1575 mg GLA + 1350 mg Omega-3-FS (1000 mg EPA + 300 mg DHA), verpackt in jeweils drei Kapseln GLA, bzw. EPA/DHA

IV 3 g Olivenöl in sechs Kapseln

Alle Kapseln wurden in einheitliche, neutrale Verpackungen abgepackt. Für die Tagesdosis von 3150 mg Omega-3-FS mussten sieben Kapseln gewählt werden, da diese Dosis derzeit von keinem Anbieter in sechs peroral einnehmbaren Kapseln realisiert werden kann. Die zusätzliche Gabe einer siebten Kapsel in den drei anderen Gruppe erfolgte aus zwei Gründen nicht: einerseits gibt es bezüglich pro-/antiinflammatorischer Eigenschaften keine ideal neutrale Fettsäure (s.u.), andererseits war aus früheren Studien die mit der Anzahl der zu schluckenden voluminösen Ölkapseln sinkende Compliance bekannt.

Ein Rückschluss durch den Prüfarzt auf die erste Gruppe mit Omega-3-FS (in dieser Gruppe werden täglich sieben statt sechs Kapseln eingenommen) war nicht möglich, da die Ausgabe der Kapseln durch eine Study Nurse erfolgte.

### **2.2 Parameter**

#### **2.2.1 Nebenzielparameter**

Zu den Nebenzielparametern zählen Darstellung und Beschreibung der unter 1.7 beschriebenen Zielkriterien. Ihre Auswertung ist Gegenstand vorliegender Arbeit.

#### **2.2.2 Hauptzielparameter**

In einer weiteren Arbeit des Forschungsprojektes unter Fr. Dawczynski (Universität Jena) wurde der Hauptzielparameter als Quotient der Konzentrationen von AA und Omega-3-FS (gemessen als Summe aus EPA und DHA) im Plasma vor und nach einem Behandlungszeitraum von zwölf

Wochen betrachtet. Veränderungen in den Gruppen sollten mit dem beidseitigen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf dem Signifikanz-Niveau  $p < 0,05$  getestet werden. Die Messungen dieser Parameter der FS-Verteilung im Plasma, in den Lipidfraktionen und in der Erythrozytenmembran erfolgten im Institut für Ernährung der Friedrich Schiller Universität Jena (Leiter: Prof. Dr. G Jahreis) und sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

### **2.2.3 Sicherheitsendpunkte**

Sicherheitsendpunkte stellen die Registrierung unerwünschter Ereignisse, Blutdruckmessung (RR) und Messung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes bestimmt als International Ratio INR bei den jeweiligen Visiten dar.

## **2.3 Patienten**

### **2.3.1 Fallzahl und Randomisierung**

Die deskriptive Auswertung erfolgte sowohl für das Intention to treat- (ITT) wie das Per-Protocol-Kollektiv (PP).

Zur Abschätzung der Patientenzahl wurde eine Poweranalyse mittels Program Assist Software System (PASS®) 6.0 unter Verwendung der Mittelwertdifferenzen und Standardabweichungen (SD) aus einer früheren Interventionsstudie an der F.S. Universität Jena durchgeführt (Dawczynski C<sup>42</sup>). Diese ergab eine notwendige Fallzahl von 28, bzw. unter Berücksichtigung von Abbrüchen eine notwendige Fallzahl von 30 Patienten pro Gruppe. Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studie, d.h. unmittelbar nach erfolgreichem Screening und Unterschrift der Teilnahmeerklärung, eine fortlaufende Patienten-Nummer. Die Zuordnung der Behandlung zur jeweiligen Gruppe erfolgte anhand einer computergenerierten Randomliste mit einer Blockgröße von vier.

### **2.3.2 Kriterien**

Als Einschlusskriterien galten:

- Freiwillige Teilnahme mit dokumentiertem Einverständnis
- Bereitschaft und Fähigkeit sich an das Studienprotokoll zu halten
- Geschäftsfähiger Patient im Alter  $> 18$  und  $< 80$  Jahre
- Geschlecht männlich oder weiblich
- Eindeutige Diagnose einer RA, bzw. PA
- mittlere Krankheitsaktivität (zwei von fünf Parametern, s.u.)
- Bereitschaft, im Rahmen der Studie nur die vom Prüfarzt verordneten Medikamente zu verwenden (z. B. NSAID und/oder Kortikosteroide mit stabiler Dosierung seit mindestens vier

Wochen vor Beginn der Studie und während der Studie musste abzusehen sein, dass die Dosis innerhalb definierter Grenzen bleibt

- Patienten mit disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) / Basismedikamenten sollten bereits über einen Zeitraum von acht Wochen vor der Studie sowie während der Studiendauer eine konstante Medikamentendosis einnehmen
- schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie
- schriftliche Einverständniserklärung zum Datenschutz

Die Diagnose einer RA sollten nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), die einer PA nach denen der ESSG (siehe Verweis auf Abschnitt „Definition“) gestellt werden. Die Krankheitsaktivität wurde nach folgenden Kriterien gemessen

1. Anzahl der schmerzenden Gelenke ( $\geq 3$  empfindliche/schmerzende Gelenke)
2. Anzahl der geschwollenen Gelenke ( $\geq 3$  geschwollene Gelenke)
3. Dauer der Morgensteifigkeit mind. 30 min
4. BSG  $> 12$  mm/h
5. CRP  $> 5$  mg/l

Als Ausschlusskriterien galten:

- Fehlende Bereitschaft, auf andere Behandlungen der RA oder PA als die vom Prüfarzt empfohlenen Medikamente zu verzichten
- Patienten mit Infektionen, gastrointestinalen, hepatischen, Pankreas- oder Dünndarmerkrankungen oder Erkrankungen, die eine Behandlung / Medikamente erfordern, die eventuell die Krankheitsaktivität der RA beeinflussen; Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Einnahme von Antikoagulantien
- Einnahme von NEM - insbesondere Fischölkapseln, wie GLA-haltige Kapseln (z. B. Nachtkerzen- oder Borretschöl)
- Wechselnde Lebensumstände sowie Therapiemaßnahmen, die eine Beobachtung über den angegebenen Zeitraum nicht zuließen; mangelnde Compliance
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch
- Teilnahme an anderen klinischen Studien während dieser Studie oder vier Wochen davor
- Schwere Verhaltensprobleme, emotionale oder psychiatrische Störungen, die nach Meinung des Prüfarztes zu einer mangelnden Compliance geführt hätten
- Schwangerschaft, Stillzeit und unsichere Kontrazeption
- Andere Gründe, die vom Untersucher als wichtig erachtet wurden

Die Studie konnte auf Wunsch des Patienten jederzeit abgebrochen werden. Bei ernsthaften Infektionen oder Erkrankungen während des Studienzeitraumes, bei Verschlechterung der Krankheits-Symptome der Probanden (Anstieg der schmerzhaften/geschwollenen Gelenke > 50 %) oder Anstieg der benötigten Medikamentendosis (zusätzlicher Kortikoidbedarf von > 10 mg Prednisolonäquivalent/d) konnte die Studie zu jeder Zeit vom Leiter der klinischen Prüfung mit dem Probanden abgebrochen werden.

### **2.3.3 Abbruch**

Die Studie konnte zu jedem Zeitpunkt bei Vorliegen folgender Kriterien zu jeder Zeit abgebrochen werden

- Patientenwunsch
- Ernsthafte Infektionen, Erkrankungen während des Studienzeitraumes
- Verschlechterung der RA-Symptome (Anstieg der schmerzhaften/geschwollenen Gelenke > 50 %)
- Anstieg der benötigten Medikamentendosis (zusätzlicher Kortikoidbedarf von > 10 mg Prednisolonäquivalent/d)
- Neuerkrankung, die eine unerlaubte Begleitmedikation oder eine Veränderung der zuvor bei Studieneinschluss bestehenden, in den Ausschlusskriterien erwähnten Medikation erfordert hätte
- nachträgliche Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt waren
- nachträgliche Feststellung eines Ausschlusskriteriums
- mangelnde Compliance des Studienteilnehmers
- schwerwiegender Prüfplanverstoß

Die Studie konnte insgesamt durch den Studienleiter zu jeder Zeit bei Vorliegen folgender Kriterien abgebrochen werden:

- Auftreten bisher nicht bekannter unerwünschter Ereignisse
- auffälliger Dauer, Schwere oder Häufung einer bekannten Nebenwirkung
- Erkenntnisse, die der Weiterführung der Studie entgegenstanden

Alle Gründe für den Abbruch eines Patienten oder der gesamten Studie waren dokumentationspflichtig.

### **2.3.4 Medikation**

Die Dosierung der Medikamente für die Behandlung der RA und/oder PA sollte für Kortikoide über vier und für DMARD über acht Wochen vor Beginn sowie während des gesamten Zeit-

raums der Studie konstant bleiben. Lediglich ein zusätzlicher Kortikoidbedarf von  $< 10$  mg Prednisolonäquivalent/d war zulässig. Jede Medikation für andere Erkrankungen war erlaubt. Die Einnahme und Dosierung aller Medikamente wurde von den Patienten in einer mitgegebenen Liste zur Erfassung des Schmerzmittel- und Kortikoidverbrauchs notiert. Patienten, bei denen, selbst nach Abschluss der Studie, Verstöße auftreten, wurden als Drop-out bezeichnet und für die weiteren statistischen Berechnungen nicht mit einbezogen. Der Studienleiter konnte die Studie bei gehäuftem Auftreten bis dahin unbekannter UE, bei auffälliger Dauer, Schwere oder Häufung einer bekannten unerwünschten Wirkung oder bei Vorliegen von Erkenntnissen, die der Weiterführung der Studie entgegenstehen zu jeder Zeit abbrechen. Gründe für den Abbruch der gesamten Studie waren dokumentationspflichtig.

## **2.4 Rekrutierung**

Für die Rekrutierung wurden Patienten aus dem Prüfzentrum der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin ausgewählt, sowie Annoncen in lokalen Printmedien wie „Märkische Allgemeine Zeitung“, dem „Berliner Abendblatt“ und im „Tagespiegel“ aufgegeben. Außerdem wurde Informationsmaterial in der Rheumaliga Berlin e.V. und bei öffentlichen Veranstaltungen zum Thema RA ausgelegt.

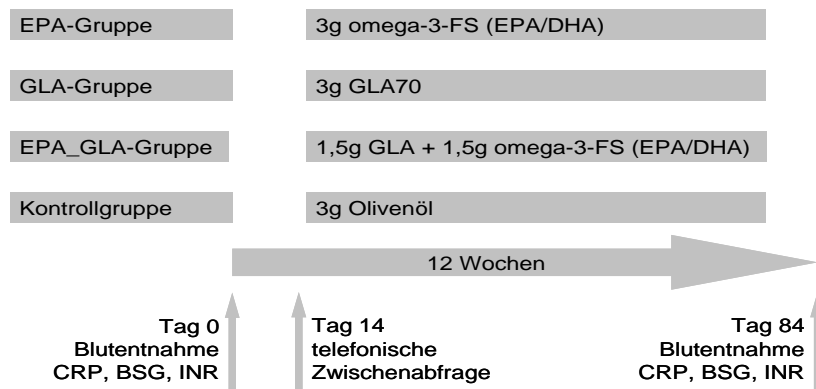
## **2.5 Studienablauf**

Bei der Einschlussuntersuchung kontrollierte der Prüfarzt nach Vorstellung der Studie bei interessierten und geeigneten Patienten mit gesicherter RA oder PA die Ein- und Ausschlusskriterien. Hierzu erhob er die Anamnese einschließlich einer standardisierten Ernährungsanamnese durch einen Fragebogen, nahm die klinischen Untersuchungen für den Disease Activity Score 28 (DAS28), eine Blutdruckmessung (Methode Riva-Rocci) und eine venöse Blutentnahme zur Untersuchung der Laborparameter vor. Außerdem gaben die Probanden ihre über die letzten sieben Tage gemittelten Schmerzen sowie die Krankheitsaktivität nach genauer Einweisung mit einer visuellen Analogskala (VAS) an. Dann wurde die schriftlich unterzeichnete Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und die schriftlich unterzeichnete Einverständniserklärung zum Datenschutz nach AMG eingeholt. Dadurch war der Studieneinschluss erfolgt. Der Patient wurde nach dem Randomplan einer der vier Gruppen zugeordnet und erhielt seine Prüfmedikation für den gesamten Studienzeitraum, ferner eine Liste, in welcher die während der Studie ggf. zusätzlich eingenommenen Schmerzmedikamente und Kortikosteroide eingetragen werden sollten.

Am Tag 14 +/- 2 erfolgte eine telefonische Zwischenabfrage insbesondere bezüglich Praktikabilität der Einnahme der Studienmedikation, eventuell eingetretener unerwünschter Ereignisse (UE) und Änderungen der Begleitmedikation. Bei Verletzung des Prüfprotokolls, schweren uner-



wünschten Ereignissen oder einem Abbruch der Studie wurde ein vorzeitiger Termin zur Abschlussuntersuchung vereinbart. Die routinemäßige Abschlussuntersuchung erfolgte am Tag 84 +/-2. Es wurden eventuell aufgetretene UE und Änderungen der Begleitmedikation abgefragt sowie eine erneute klinische Untersuchung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität gemäß DAS 28, eine Blutdruckmessung und eine venöse Blutentnahme vorgenommen. Der Patient gab die Blister zurück. Die folgende Grafik zeigt einen entsprechenden chronologischen Überblick:



## 2.6. Datenverarbeitung

Nach Überprüfung der CRF auf Vollständigkeit erfolgte die Datenverarbeitung. Zunächst erstellten zwei Personen voneinander unabhängig mit der gleichen Maske (Microsoft Access) zwei Versionen der vollständigen Studien-Datenbank. Nach Abgleich dieser Datenbanken wurden nicht übereinstimmende Einträge anhand der Original-CRF vom Studienleiter eindeutig geklärt. Anschließend wurde die Datenbank mit Schreib- und Kopierschutz geschlossen. Jeweils eine Kopie wurde der kooperierenden Einrichtung der F. S. Universität Jena (s.o.) und dem Doktoranden (M.V.) übermittelt. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 15.0, bzw. Microsoft Excel 2003.

## 2.7 DAS28

Der Disease Activity Score (DAS 28) ist ein klinischer Score, der verschiedene objektive und subjektive Parameter der Krankheitsaktivität bei RA einschließt.<sup>43</sup> Ein vergleichbares Konstrukt ist explizit für die PA bisher nicht angegeben worden, weshalb in Studien mit beiden Entitäten i.d.R. der DAS28 auch auf die PA angewandt wird. Auf Grund der unterschiedlichen Befallsmuster der Gelenke bei RA und PA ist dies nicht ohne weiteres möglich. Es erscheint jedoch insbesondere dann gerechtfertigt, wenn wie im vorliegenden Fall auf intraindividuelle Veränderungen im Verlauf einer Therapie, weniger auf den absoluten Wert des DAS28 abgehoben wird. Dessen exakte Kenntnis wäre dagegen z.B. vor einer Entscheidung zu einer grundlegend neuen Therapie wichtiger.

Die Klinische Relevanz des DAS28 konnte in mehreren Studien validiert werden.<sup>44</sup> Der Score wird bestimmt durch:

1. Anzahl druckschmerzhafter Gelenke dG
2. Anzahl geschwollener Gelenke gG
3. BSG nach einer Stunde [mm]
4. Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Skalenwert 1–100)

Die Gelenke wurden dabei einzeln nach Schmerzhaftigkeit, entzündlicher Gelenkkapselschwellung und Überwärmung untersucht. Die mittlere Krankheitsaktivität über die letzten sieben Tage wurde vom Patienten auf einer 100 mm messenden Skala mit einem senkrechten Strich zwischen 0 cm (keine Krankheitsaktivität) und 100 mm (stärkste Krankheitsaktivität) vom Patienten eingetragen. Der dimensionslose DAS28 errechnet sich nach der Formel<sup>45</sup>

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{(dG)} + 0,28 \times \sqrt{(gG)} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{KA}$$

und gilt derzeit als ein reliables und validiertes Maß für die Krankheitsaktivität. Dabei gelten Werte < 3,2 als niedrige, zwischen 3,2 und 5,1 als mittlere und > 5,1 als hohe Krankheitsaktivität.<sup>46</sup>

Die European League against Rheumatism (EULAR) hat neben diesen Zuordnungen des DAS28 zur semi-quantitativen Abschätzung der Aktivität auch Kriterien für das Ansprechen einer Therapie anhand der Reduktion des DAS28 und in Abhängigkeit vom Ausgangswert angegeben. Tabelle 1 zeigt die entsprechenden Kriterien<sup>47</sup>, wobei „Verbesserung“ die Differenz der Bestimmungen des DAS28 vor und nach einer Therapie bedeutet. Patienten, die ein moderates oder gutes Ansprechen aufweisen, werden üblicherweise als ‚Responder‘ bezeichnet.

**Tabelle 1 DAS28 Ansprechverhalten**

DAS28 Verbesserung			
DAS28 Ausgang	> 1,2	0,6 – 1,2	< 0,6
< 3,2	gutes Ansprechen	moderates Ansprechen	kein Ansprechen
3,2 – 5,1	moderates Ansprechen	moderates Ansprechen	kein Ansprechen
> 5,1	moderates Ansprechen	kein Ansprechen	kein Ansprechen

Die Ermittlung der Schmerzen erfolgte über eine visuelle Analogskala (VAS). Die Patienten wurden einmal am Einschlusstag (V0) und einmal am Abschlusstag (V2) der Studie gebeten, den über die letzten sieben Tage gemittelten Schmerz auf einer entsprechenden Schablone anzugeben. Bei akuten Schmerzen jeglicher Art, unabhängig von RA und PA, kann eine Differenz von 13mm als eine klinisch signifikante Veränderung interpretiert werden.<sup>48</sup>

## **2.8 SUE-Monitoring**

Ein unerwünschtes Ereignis umfasst alle nicht erwünschten, durch Noxen, pathologische Vorgänge und Unfälle hervorgerufenen Veränderungen des gesundheitlichen Zustandes des Studienteilnehmers während der laufenden Untersuchung. Diese sind unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz. Schwerwiegend sind unerwünschte Ereignisse (SUE), wenn sie (gemäß ICH GCP) die Einweisung ins Krankenhaus erfordern, die stationäre Verweildauer verlängern, einen bleibenden, signifikanten Schaden oder eine Behinderung riskieren, lebensbedrohlich sind oder den Tod zur Folge haben. Alle unerwünschten Ereignisse (UE), die nicht der vorgenannten Definition eines SUE entsprechen, werden als „nicht schwerwiegend“ klassifiziert. Jeder Teilnehmer der Studie wurde hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen befragt und ggf. untersucht. Die Beschreibung unerwünschter Ereignisse schloss die Zeit des Auftretens, die Persistenz, die Gefährlichkeit, die Intensität, die Prognose und die Beziehung des Ereignisses mit der Prüfsubstanz bzw. jeder anderen Behandlung ein. Dabei wäre die Intensität des Ereignisses als „leicht“, „mittel“ oder „schwer“ klassifiziert worden. Kausalitäten zwischen einem UE und der Studienintervention wären mit „kein Zusammenhang“ zwischen UE und Studienintervention, „unwahrscheinlich“, „möglich kausal“, „wahrscheinlich“ oder „nicht einschätzbar“ zusammenhängend dargestellt worden. Die Dokumentation erfolgte in entsprechende Formblätter des Fall-Berichts-Bogen (CRF) des individuellen Patienten. Gleichzeitig wurden die Patienten angehalten, bei Befindlichkeitsstörungen den eigenen Haus- oder Prüfarzt zu kontaktieren. Die Anzahl an unerwünschten Ereignissen wurden deskriptiv bewertet und mit 95% Konfidenzintervallen beschrieben.

## **2.9 Laborparameter**

Die Untersuchung der Entzündungsparameter CRP und BSG sowie der Gerinnungsparameter erfolgte im Labor des Studienzentrums.<sup>49</sup> Das CRP wurde mit dem immunturbidimetrischen Test mit Reaktionsverstärkung durch Latexpartikel bestimmt. Latex-Mikropartikel Antikörper reagieren mit dem Antigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen/Antikörper-Komplexes. Dieser wird nach Agglutination turbidimetrisch gemessen. Die Messgröße BSG lässt sich definieren als die Höhendifferenz (Länge) zwischen Blutsäulenoberfläche und Sedimentationsoberfläche der

roten Blutkörperchen in einer mit Citrat versehenen Blutprobe, die bei vorgegebener Temperatur innerhalb einer (Blut-) Flüssigkeitssäule mit definierter Höhe und definiertem Durchmesser für eine vorgegebene Zeitspanne (nach einer und zwei Stunden) nur dem äußeren Einfluss der Schwerkraft ausgesetzt ist. Die Messwerte werden in WESTERGREN-Werte (mm nach Westergren) umgerechnet. Der INR-Wert errechnet sich aus dem Quick-Wert und der Zeit, die bis zur Bildung des Fibringerinnsels gemessen wird.

## **2.10 Biometrische Planung**

Mit der hier vorliegenden Forschungsarbeit wurde parallel eine weitere Fragestellung bearbeitet und Auswertungen durch eine andere Arbeitsgruppe erhoben. Für diese weitere Arbeit wurde für den primären Zielparameter der Quotient aus den Konzentrationen AA/EPA + DHA als konfirmatorisch mit der Nullhypothese  $H_0$  „Die Verläufe der vier Behandlungsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zielparameter nicht“, bzw. der Alternativhypothese  $H_1$  „Die Verläufe der vier Behandlungsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zielparameter signifikant“ geplant.

Die Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit wurden nicht konfirmatorisch getestet, sondern als sekundäre Parameter innerhalb eines eigenständigen Forschungsprojektes deskriptiv beschrieben und explorativ ausgewertet.

Alle Zielkriterien sowie demographische und prognostisch wichtige Baseline-Variablen wurden beschrieben und zwischen den Therapiegruppen anhand wesentlicher Kenngrößen verglichen. Kategoriale Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Bei stetigen Variablen wurden in Abhängigkeit von der Verteilung bei annähernd normal verteilten Variablen Mittelwerte und Standardabweichung, bei nichtnormal verteilten Größen Median, 25. und 75. Perzentil angegeben. Hinsichtlich der anthropometrischen Parameter Alter, Geschlecht, Body Mass Index BMI, Anamnesedauer (Zeit seit der Diagnosestellung der RA oder PA) wurden Unterschiede der Verteilungen in den vier Gruppen mittels Kruskal-Wallis (K-W, für stetige Variablen), bzw. Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen) getestet. Die Baselinewerte der Zielkriterien wurden ebenfalls beschrieben und auf Gruppenunterschiede mittels Kruskal-Wallis K-W (stetige Variablen) getestet und außerdem mittels Skewness auf ihre Schiefe und damit Normalverteilung innerhalb einer Gruppe für jeweilige Parameter berechnet. Die statistischen Vergleiche der Zielgrößen erfolgten jeweils innerhalb (im Folgenden auch Intragruppenvergleich genannt) sowie zwischen (Intergruppenvergleich) den Gruppen I-IV. Ziel der Intragruppenvergleiche war die Analyse von zeitlichen Veränderungen der Zielgrößen innerhalb der einzelnen Gruppen. Hierfür wurde jeweils der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben und nichtparametrische

Verteilungen verwendet. Um Gruppenunterschiede bei den zeitlichen Veränderungen der Zielgrößen zu analysieren, wurden die zeitlichen Differenzen bezüglich der einzelnen Zielgrößen ermittelt und auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet (Intergruppenvergleich). Der Intergruppenvergleich basierte auf dem Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben und nichtparametrische Verteilungen. Für alle Tests war das Fehlerniveau für den Fehler erster Art  $\alpha$  auf 5 % festgelegt (Signifikanzniveau). Im Falle eines signifikanten Ergebnisses ( $p < 0,05$ ) beim Intergruppenvergleich mussten weitere paarweise Tests erfolgen, um die Gruppenunterschiede zu spezifizieren. Dabei bildeten sich die gegeneinander zu testenden Paare mit 1 (EPA), 2 (GLA), 3 (EPA\_GLA), 4 (Olivenöl) aus den Gruppen 1+2, 2+3, 3+4, 1+3, 1+4 sowie 2+4. Um ein globales Signifikanzniveau von 5% einzuhalten, musste bei den einzelnen Tests (6) jeweils ein Signifikanzniveau von  $0,05/6 = 0,0083$  zu Grunde gelegt werden (Korrektur nach Bonferroni für multiples Testen). Die resultierenden p-Werte der paarweisen Tests wurden daher nur explorativ verwendet. Die grafische Darstellung erfolgte im SPSS-Format, wobei das erste Quartil die untere und das dritte Quartil die obere Boxgrenze markieren. Die Whiskers (= Katzenbarthaare) ober- und unterhalb der Boxen geben die Standardabweichung wieder. Die Querbalken innerhalb der Boxen entsprechen dem Median, die Kreise den Ausreißern. Im Falle von signifikanten Gruppenunterschieden bei den zeitlichen Differenzen der Zielgrößen wurden lineare Regressionsmodelle verwendet, deren abhängige Variable jeweils der Endwert der Zielgröße war. Als unabhängige Variable gingen Alter, Geschlecht, BMI, Anamnesedauer, Wert der Zielgröße zu Beginn (Baselinewert) und Gruppenzugehörigkeit in das Modell ein. Auf diese Weise sollte geprüft werden, ob die gefundenen Gruppenunterschiede auch adjustiert für die genannten unabhängigen Variablen nachweisbar waren.

## **2.11 Ethik und rechtliche Grundlagen**

Die rechtliche Grundlage dieser klinischen Studie bilden die revidierte Fassung der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Edinburgh 2000) zusammen mit der Satzung für die Ethikkommission, den Grundsätzen zur Durchführung klinischer Studien (International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practice (GCP)-Leitlinien) und der Berufsordnung für Ärzte. Der Prüfplan, die Patienteninformation und die Einverständniserklärung wurden der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und nach Beratung und Anhörung genehmigt. Die Ethikkommission wäre über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse informiert worden. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie ausführlich schriftlich und mündlich über medizinischen Nutzen, wissenschaftliche Bedeutung und mögliche Gefahren aufgeklärt und bestätigten schriftlich nach einer angemessenen Bedenkzeit ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Prüfung und zum Datenschutz. Jeder Patient hatte jederzeit

das Recht, die Studie ohne Angabe von Gründen abzubrechen, ohne dass ihm dadurch ein Nachteil entstand. Ein Exemplar der ausgefüllten und unterschriebenen Einwilligungen wurde den Prüfunterlagen des Patienten beigelegt, sowie als Doppel (Kopien) dem jeweiligen Patienten mitgegeben. Alle Prüfarzte haben Prüfprotokoll und Fallberichtsbogen (case report form - CRF) sowie die ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen gemäß EU-Empfehlungen zur Good Clinical Practice besprochen und vereinbart. Ausgenommen davon waren Notfallsituationen, in denen die Gesundheit und Sicherheit der Patienten garantiert werden mussten. Die Ergebnisse der medizinischen Untersuchung wurden für jeden Patienten gesondert in Fall-Berichts-Bögen (case report form - CRF) eingetragen. Alle Proben und Daten der Patienten wurden mit Identifikationsnummer und Initialen kodiert. Die Unterlagen, aus denen eine Zuordnung zwischen Code und Identität des Patienten hervorging (etwa den unterschriebenen Einverständniserklärungen) sind verschlossen im Prüfzentrum für den Zeitraum von 15 Jahren aufbewahrt und nur den Studienleitern und dem von diesem beauftragten Vertreter zugänglich. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben waren die Prüfarzte verantwortlich. Jede nicht zu beantwortende Frage oder jeder fehlende numerische Wert war durch „ND“ (not done) zu kennzeichnen.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten waren über die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin versichert. Für die Patienten war im Rahmen der Studie keine Aufwandsentschädigung vorgesehen.

Sponsor der Studie sowie Hersteller der Kapseln war das Institut für Lebensmittel- und Umweltforschung e.v. (ILU).<sup>50</sup>

## **Kapitel 3 - Ergebnisse**

Die Beschreibung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hat generell deskriptiven und explorativen Charakter begründet durch die nicht konfirmatorische Statistik und multiple, bis auf eine Ausnahme (Abb.3.2.3.1), nicht adjustierte Testungen. Da die p-Werte somit eingeschränkt zu bewerten sind, unterbleibt im Folgenden eine Formulierung durch „signifikant“. Für eine dennoch einheitliche Semiotik, werden p-Werte  $\leq 0,01$  mit „deutlich“ sowie p-Werte  $\leq 0,05$  mit „erkennbar“ beschrieben.

### **3.1. Patienten**

#### **3.1.1 Patientenzahlen**

Während der Rekrutierung wurden im Labor des Sponsors in regelmäßigen Abständen Konzentrationsbestimmungen für EPA/DHA und GLA in den jeweiligen Kapseln durchgeführt, um einen Konzentrationsverlust insbesondere durch Oxidierung auszuschließen. Als die hierfür gesetzten Toleranzgrenzen unterschritten wurden, waren 60 Patienten eingeschlossen. Da der Sponsor trotz Aufforderung durch das Zentrum der Prüfung nicht bereit war neue Chargen herstellen zu lassen und zur Verfügung zu stellen, musste die Studie bei diesem Stand beendet werden.

Die 60 Patienten waren zu je 15 gleichmäßig auf die vier Gruppen randomisiert worden, davon 52 mit gesicherter RA, acht mit PA. Von den 60 randomisierten Studienteilnehmern (ITT) beendeten 47 (78,3%) die Studie protokollgemäß (PP) und verteilen sich hinsichtlich ihrer Diagnose auf 43 mit RA und vier mit PA. 13 Patienten beendeten die Studie dagegen vorzeitig, davon sieben in der GLA-Gruppe, einer in der EPA-Gruppe, zwei in der EPA\_GLA-Gruppe und drei in der Kontrollgruppe. Die mittlere Krankheitsaktivität laut DAS28 lag für die 47 (PP) Patienten initial bei 4,46 und entsprach dabei einer mittelschweren Verlaufsform der RA. Neun Patienten brachen wegen der als zu hoch empfundenen Aufwändigkeit der täglichen Einnahme von sechs, bzw. sieben Kapseln ab, drei wegen des missfallenden Ölgeschmacks, ein Patient wurde wegen unzulässiger Erhöhung des Kortikoidbedarfs um mehr als 10 mg/d während der Studie ausgeschlossen. Dabei verteilten sich die Abbruchgründe auf die vier Gruppen wie folgt:

- n=1 in der EPA-Gruppe (Aufwand)
- n=7 in der GLA-Gruppe (n=3 Ölgeschmack, n=4 Aufwand)
- n=2 in der EPA\_GLA -Gruppe (Aufwand)

- n=3 in der Kontrollgruppe (n=1 unzulässige Erhöhung des Kortikoidbedarfes, n=2 Aufwand)

Die Compliance wurde mit Abgabe der (teilweise oder ganz entleerten) Blister zur Abschlussuntersuchung geprüft.

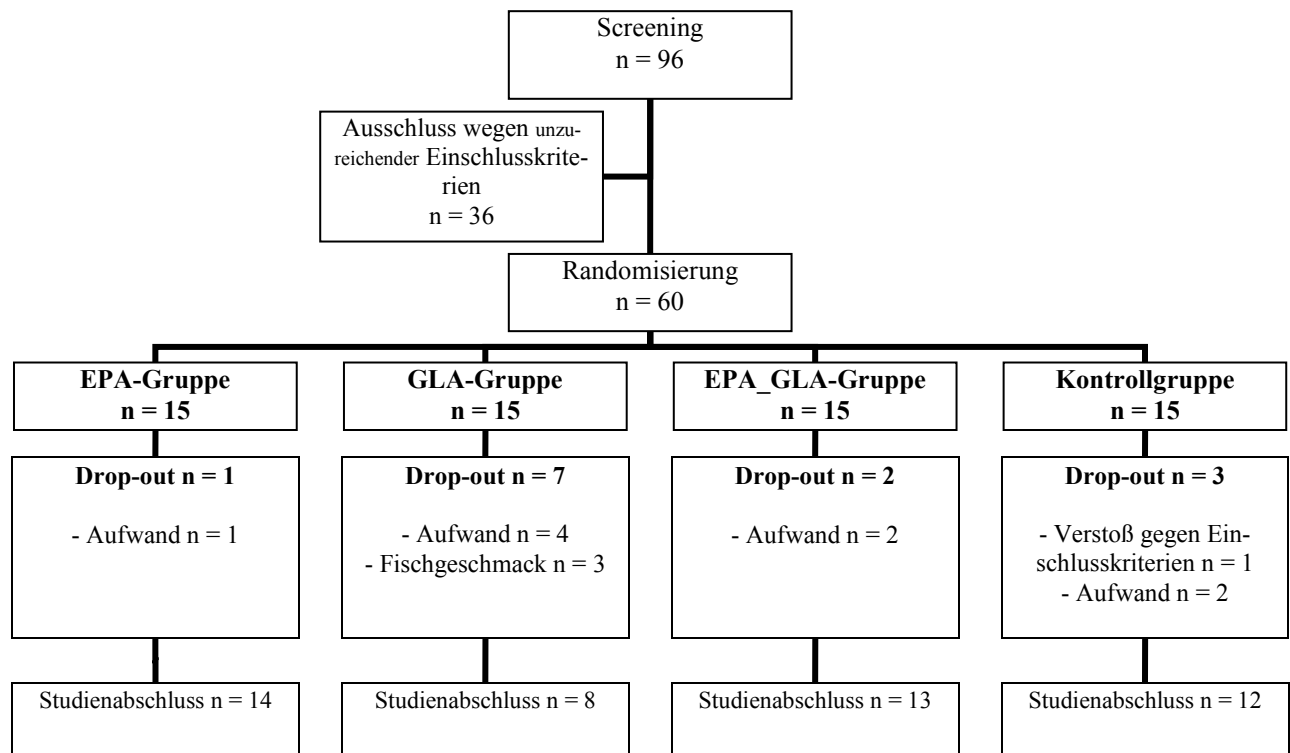


Abbildung 1. 1 Flussdiagramm nach CONSORT

Es wurden im Folgenden für die EPA-Gruppe 14, für die GLA-Gruppe 8, die EPA\_GLA-Gruppe 13 und für die Kontrollgruppe 12 Personen dargestellt (Per-protocol). Demografische und anthropometrische Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt, die Medikation in Tabelle 3.

Tabelle 2 Demographie aller PP-Patienten zum Einschlussstermin

	Gruppen			
	EPA (14)	GLA (8)	EPA_GLA (13)	Olivenöl (12)
weiblich/männlich	14/0	6/2	12/1	11/1
Alter* [Jahre]	60,5 (31-73)	61,0 (47-67)	51,0 (36-89)	58,5 (37-73)
Anamnesedauer* [Jahre]	9,0 (1-28)	4,5 (1-39)	6,0 (1-20)	9,0 (1-14)
BMI* [kg/m <sup>2</sup> ]	25,8 (20-35,5)	23,9 (20,4-33,7)	24,7 (19,9-48,3)	23,5 (19-38)
* Median (min-max)				



**Tabelle 3 Medikation aller PP-Patienten zum Einschlussstermin**

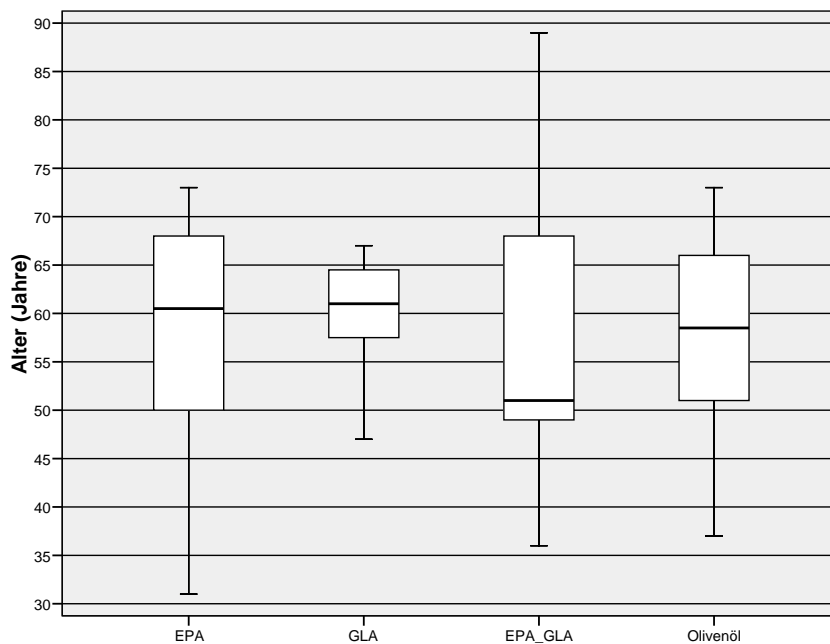
	Gruppen			
	EPA (14)	GLA (8)	EPA GLA (13)	Olivenöl (12)
DMARD	8 (57,1%)	5 (62,5%)	10 (76,9%)	7 (58,3%)
Kortikoide	4 (28,6%)	5 (62,5%)	5 (38,5%)	5 (41,7%)
NSAID	13 (92,9%)	5 (62,5%)	10 (76,9%)	6 (50,0%)

Mit Chi-Quadrat-Test für die Geschlechterverteilung und Kruskal-Wallis-Test für die übrigen unabhängigen Variablen waren für die demographischen und anthropometrischen Daten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar.

### 3.1.2 Anthropometrie

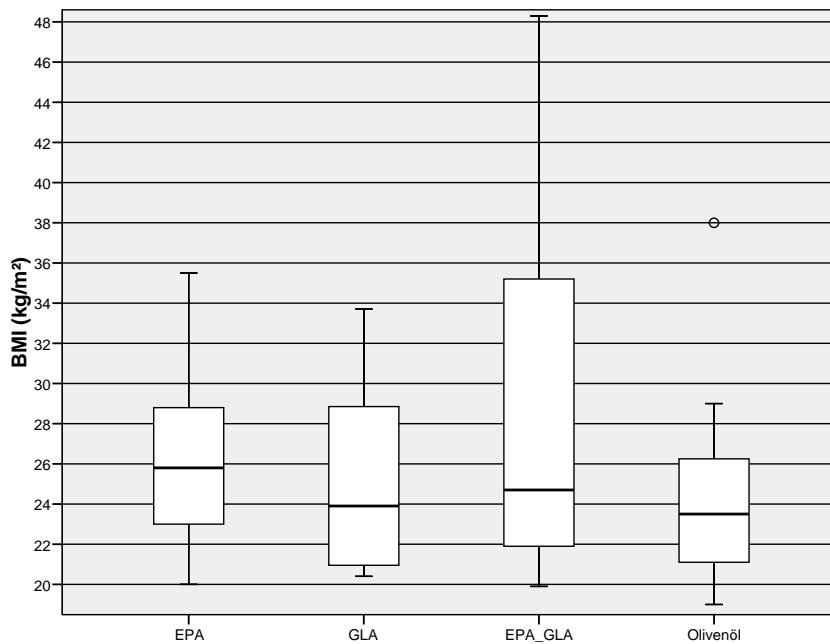
Die Grafiken 1.2 – 1.4 zeigen die Verteilung der anthropometrischen Parameter vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt V0. Unterschiede der Parameter hinsichtlich der Verteilung wurden mittels Kruskal-Wallis geprüft, um die Parameter als Einflussfaktoren ausschließen zu können.

**Abbildung 1. 2 Verteilung Alter (Werte in Tab. 9 im Anhang)**



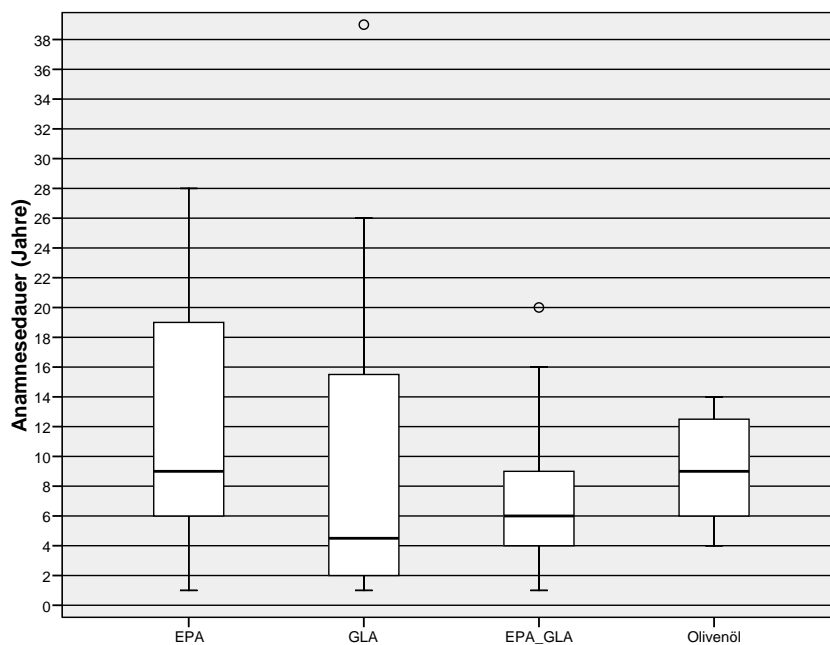
Das mediane Alter in der EPA\_GLA-Gruppe lag bei insgesamt großer Variabilität niedriger als in den Vergleichsgruppen, (K-W  $p=0,997$ ).

Abbildung 1. 3 Verteilung BMI (Werte in Tab. 10 im Anhang)



In der EPA\_GLA-Gruppe war der BMI der Patienten bei auffallender Variabilitätsbreite größer als in den anderen drei Gruppen (K-W  $p \leq 0,57$ ).

Abbildung 1. 4 Verteilung Anamnesedauer (Werte in Tab. 11 im Anhang)



In der EPA- und in der GLA-Gruppe waren bei größerer Streubreite Patienten mit längerer Erkrankungsdauer vertreten (K-W  $p = 0,25$ ). Die Geschlechterverteilung war zwar in allen Gruppen deutlich zugunsten weiblicher Patienten verschoben, von insgesamt 47 pp Patienten waren vier männlich, im  $\chi^2$ -Test zwischen den

Gruppen jedoch nicht eindeutig verschieden (s.Tab. 4).

**Tabelle 4 Verteilung nach Geschlecht**

	Fälle n	Prozentual %
	m / w	m / w
EPA (14)	0 / 14	0 / 100,0
GLA (8)	2 / 6	25,0 / 75,0
EPA_GLA (13)	1 / 12	7,7 / 92,3
Olivenöl (12)	1 / 11	8,5 / 91,5

chi<sup>2</sup> p≤0,25

### 3.1.3 Medikation

Die medikamentöse Therapie der Patienten aus DMARD, Kortikoiden und NSAID blieb während des Studienablaufes unverändert. Darüber hinaus sollten die Kortikoid- und NSAID-Therapie für vier und die DMARD-Therapie für acht Wochen vor Einschluss konstant sein. Da die Dosierungen für die NSAID und DMARD sehr variabel waren und es keine allgemein anerkannten Dosisäquivalenzfaktoren zwischen den zahlreichen üblichen NSAID und DMARD gibt, wird auf eine explizite Darstellung verzichtet. 22 Patienten nahmen täglich NSAID ein, die übrigen bei Bedarf. 30 Patienten nahmen regelmäßig DMARD ein. Lediglich die Therapie mit Kortikoiden ließ sich durch die Prednisolonäquivalenz quantitativ zwischen den Gruppen vergleichen, es bestanden keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 5).

**Tabelle 5 Medikation mit Kortikoiden (ausgedrückt als Prednisolonäquivalent) zum Einschlussstermin**

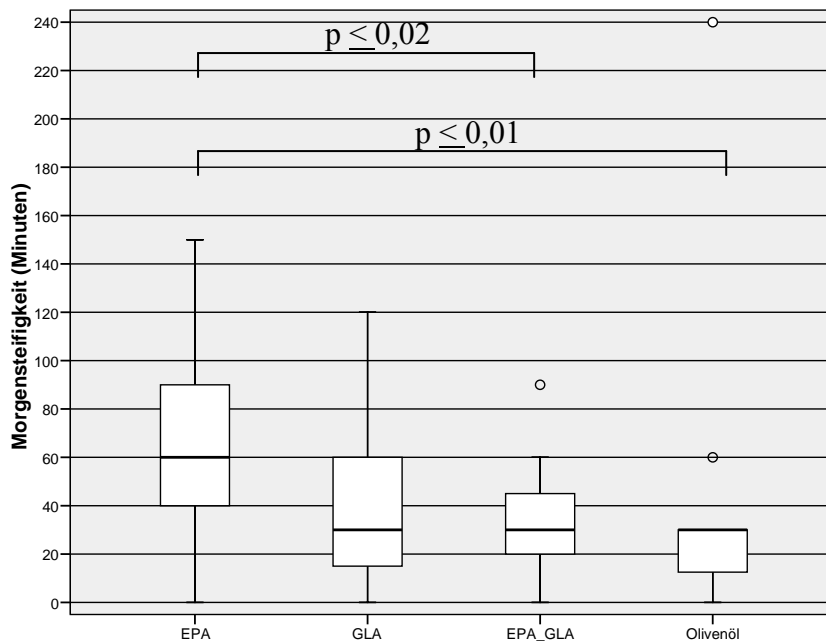
	Gruppen				K-W p≤0.877
	EPA	GLA	EPA_GLA	Placebo	
n	3	4	3	5	
mg/d	11.7	8.3	6	6.7	
SD	11.6	5.1	3.6	3.4	

## 3.2 Ausgangswerte der Zielkriterien

### 3.2.1 Zielkriterien

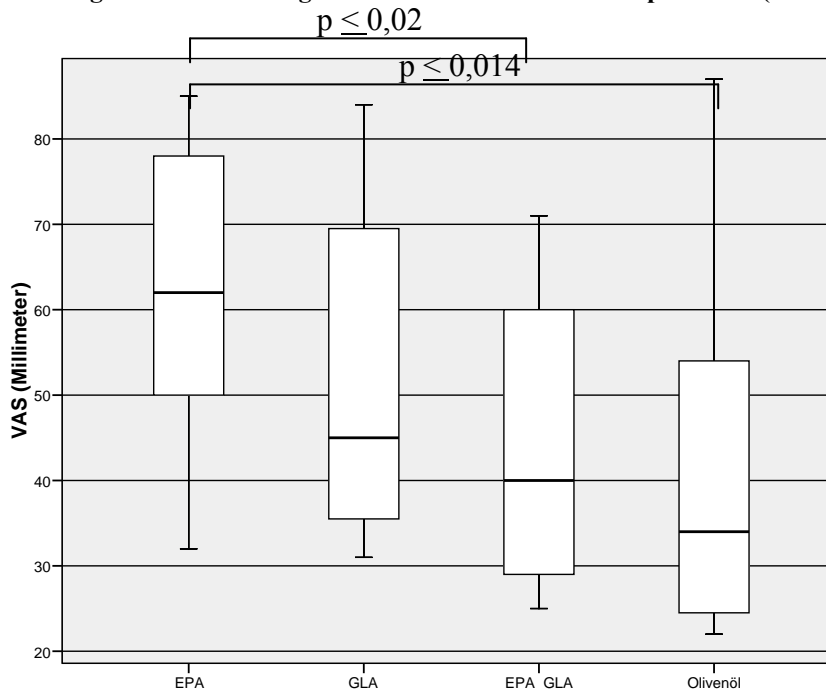
Die Grafiken 3.2.1.1 – 3.2.1.8 zeigen die Verteilung der Parameter vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt V0. Unterschiede der Parameter hinsichtlich der Verteilung wurden mittels Kruskal-Wallis geprüft, um die Parameter als Einflussfaktoren ausschließen zu können.

Abbildung 3.2.1 1 Verteilung Morgensteifigkeit zum Zeitpunkt V0 (Werte in Tab. 12+36 im Anhang)



Es zeigen sich im Kruskal-Wallis-Test erkennbare Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p \leq 0,04$ ). Insbesondere war die Morgensteifigkeit in der EPA-Gruppe deutlich länger als in den Übrigen (Gruppe 1 vs. 3  $p \leq 0,02$ , Gruppe 1 vs. 4  $p \leq 0,01$ ).

Abbildung 3.2.1 2 Verteilung VAS-Schmerzskala zum Zeitpunkt V0 (Werte in Tab.13+37 im Anhang)



Auch diese Variable ähnelt in ihrer Verteilung auf die vier Gruppen der Dauer der Morgensteifigkeit (s. Abb. 3.2.1.1). Wiederum waren in der EPA-Gruppe die Patienten mit stärkeren, in den weiteren Gruppen (1 vs 3  $p < 0,02$  und 1 vs. 4  $p < 0,014$ ) Patienten mit sukzessiv weniger Schmerzen zu finden ( $p < 0,04$ ).

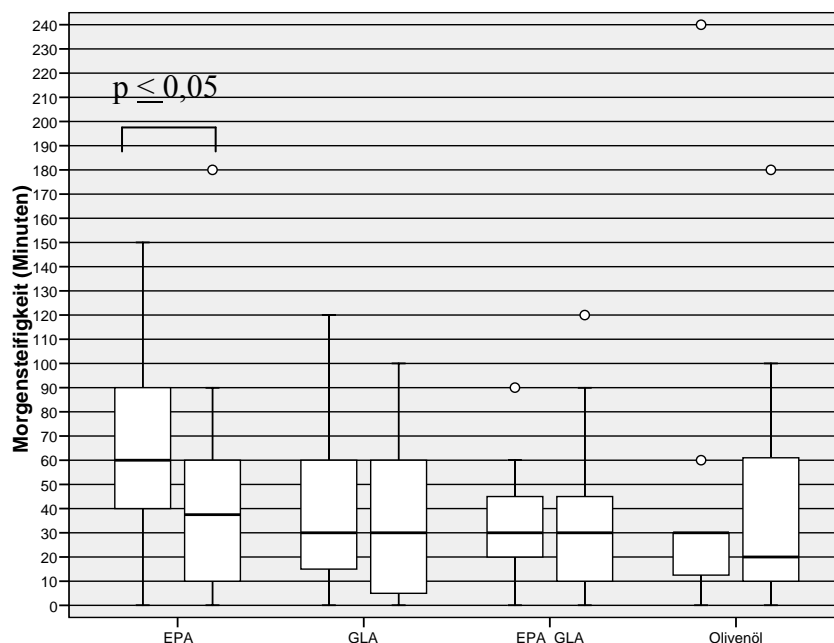
Für die übrigen Parameter (CRP, DAS28, dG, gG, Krankheitsaktivität, BSG) waren zusammenfassend keine eindeutigen Gruppenunterschiede feststellbar. Die Werte sind in den Tab. 14-19 im Anhang dargestellt.

Außerdem wurde die „Skewness“ berechnet. Sie berechnet als Schiefe, ob annähernde Normalverteilung der Patienten innerhalb einer Gruppe für jeweilige Parameter vorliegt. Ihre Richtwerte liegen zwischen -1 und +1 und deuten auf annähernde Normalverteilung. Unter dieser ist ein parametrischer (und damit der t-) Test anwendbar. Werte außerhalb weisen auf Nichtnormalverteilung hin, weswegen konsekutiv der Wilcoxon-Test zur weiteren Berechnung von Wahrscheinlichkeiten anzuwenden ist. Die Tabelle 40 im Anhang zeigt dabei lediglich annähernde Normalverteilung für die Parameter Patientenurteil sowie DAS28. Da sonst Nichtnormalverteilung vorliegt und auch sonst die Gruppengröße eher klein ist, gehen wir insgesamt von Nichtnormalverteilung aus und wenden im Folgenden den Wilcoxon-Test zur weiteren Berechnung an.

### 3.2.2 Zielkriterien im Verlauf

Im Folgenden zeigen die Grafiken 3.2.2.1 bis 3.2.2.8 die Parameter zu Beginn (linker Boxplot) und am Ende (rechter Boxplot) der Studie innerhalb der vier Gruppen („Intragruppenvergleich“). Signifikanzberechnungen erfolgten innerhalb der Gruppen mithilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben bei Nichtnormalverteilung. Die Extrema erscheinen auf Grund der geringen Fallzahl als „Ausreißer“.

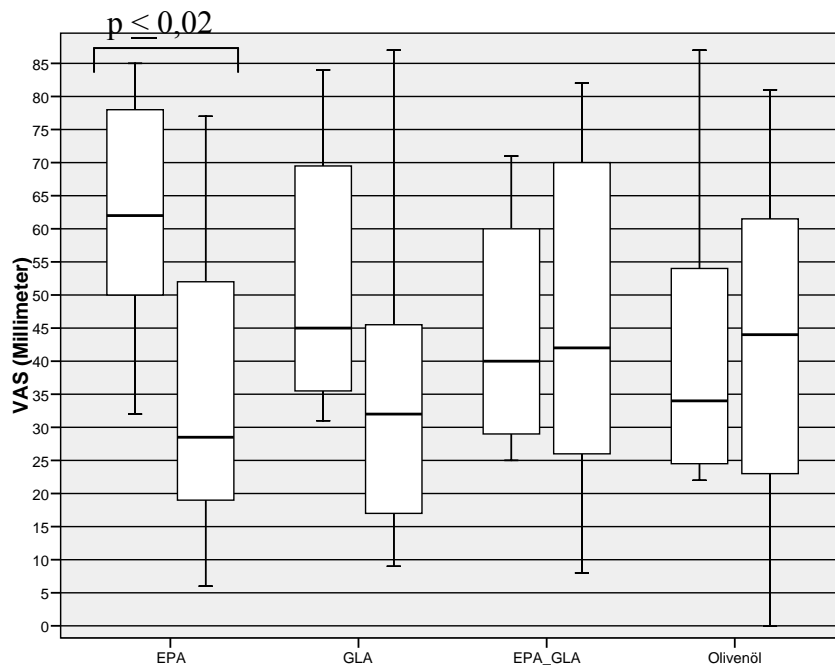
Abbildung 3.2.2 1 Intragruppenvergleich Morgensteifigkeit\* (Werte in Tab. 20 im Anhang)



\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

Erkennbar sind die Reduktionen von Median und Streuung innerhalb der EPA-Gruppe ( $p \leq 0,05$ ). In den anderen Verumgruppen ist der Median unverändert, in der Kontrollgruppe geringfügig erniedrigt.

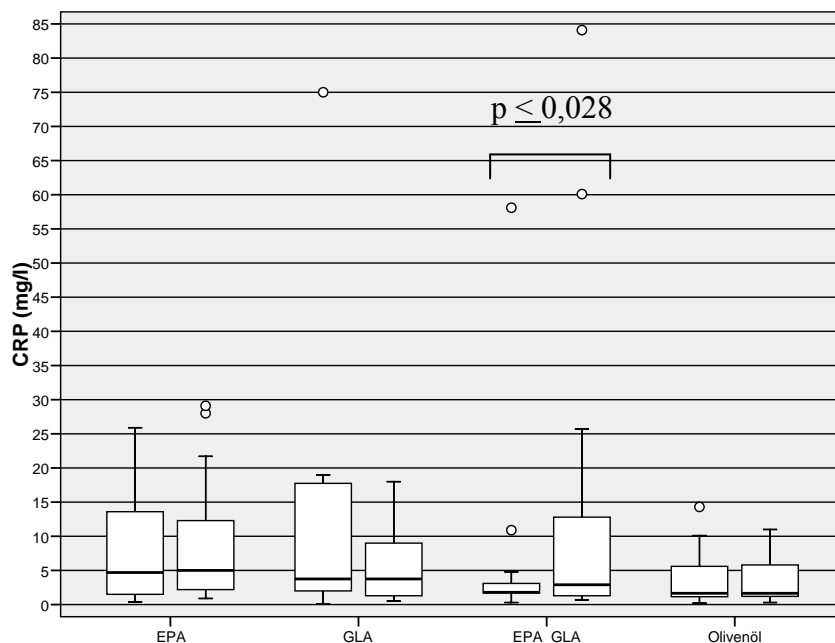
Abbildung 3.2.2 2 Intragruppenvergleich VAS-Schmerzskala\* (Werte in Tab. 21 im Anhang)



\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

Mediane Verbesserungen zeigen sich in den Gruppen 1 und 2, in der ersteren sogar eindeutig ( $p < 0,02$ ). In der Kontrollgruppe lässt sich dagegen tendenziell eine Verschlechterung registrieren, allerdings bei erheblicher Zunahme der Streuung ( $p = 0,754$ ).

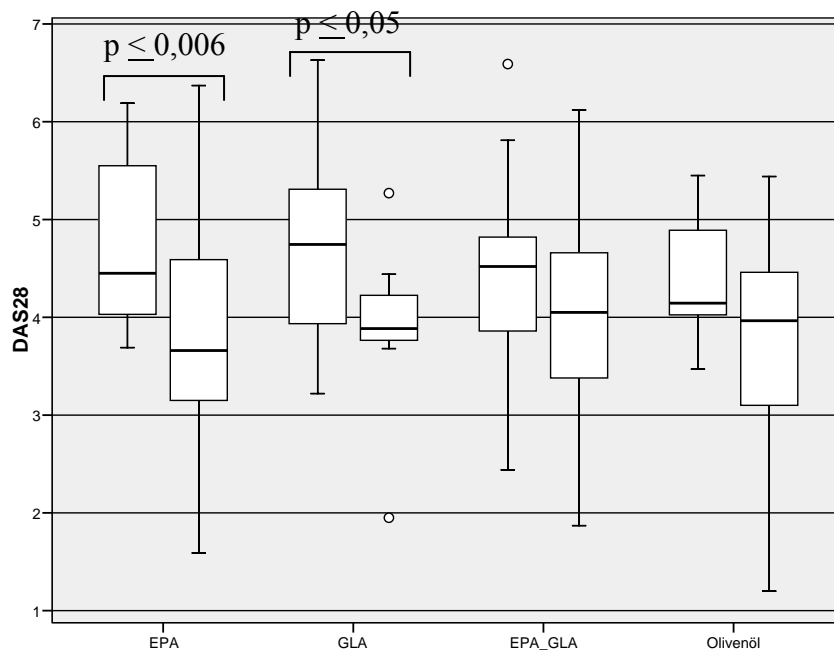
Abbildung 3.2.2 3 Intragruppenvergleich CRP\* (Werte in Tab. 22 im Anhang)



\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

In der EPA\_GLA Gruppe steigt der Entzündungsparameter nach zwölf Wochen eindeutig ( $p = 0,028$ ) an. Auch in Gruppe 1 steigt der CRP-Wert tendenziell ( $p = 0,09$ ).

**Abbildung 3.2.2 4 Intragruppenvergleich DAS28\* (Werte in Tab. 23 im Anhang)**

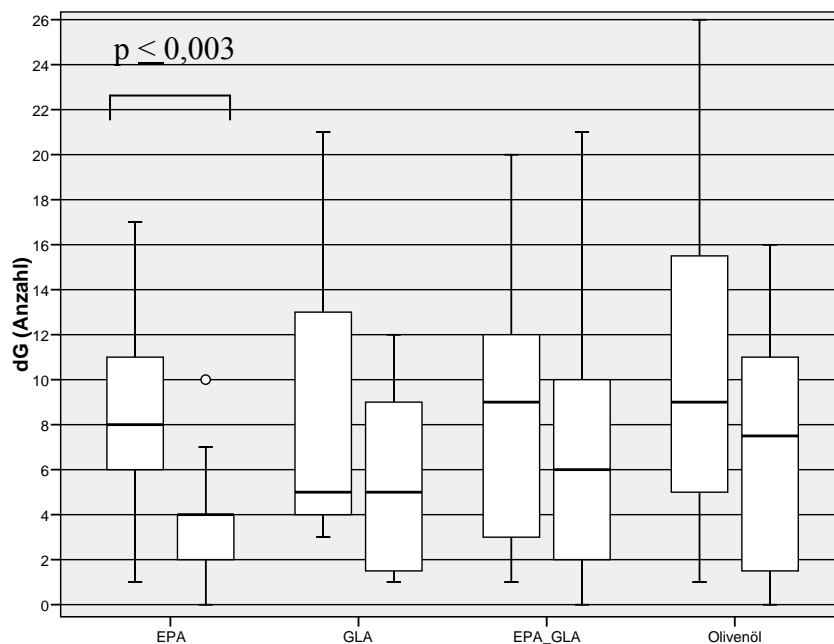


\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

Deutlich ( $p \leq 0,006$ ) verbessert sich der mediane DAS28 in der EPA-Gruppe unter Zunahme der Streuung. Genauer betrachtet, sinkt in der ersten Gruppe bei fünf Patienten die Krankheitsaktivität von mittel ( $> 3,2$ ) auf gering ( $< 3,2$ ) und bei drei von hoher ( $> 5,1$ ) zu mittlerer Krank-

heitsaktivität ( $< 5,1$ ). Acht von 14 Patienten waren in Gruppe 1 Responder (siehe Kap. DAS28). Auch in der zweiten Gruppe sinkt der mediane DAS28 erkennbar ( $p \leq 0,05$ ). Allerdings zeigt sich hier nur ein Responder bei Abnahme der Krankheitsaktivität von mittel auf gering und zwei von hoch zu mittel (insgesamt demnach drei von acht). In den anderen Gruppen sind keine deutlichen Veränderungen.

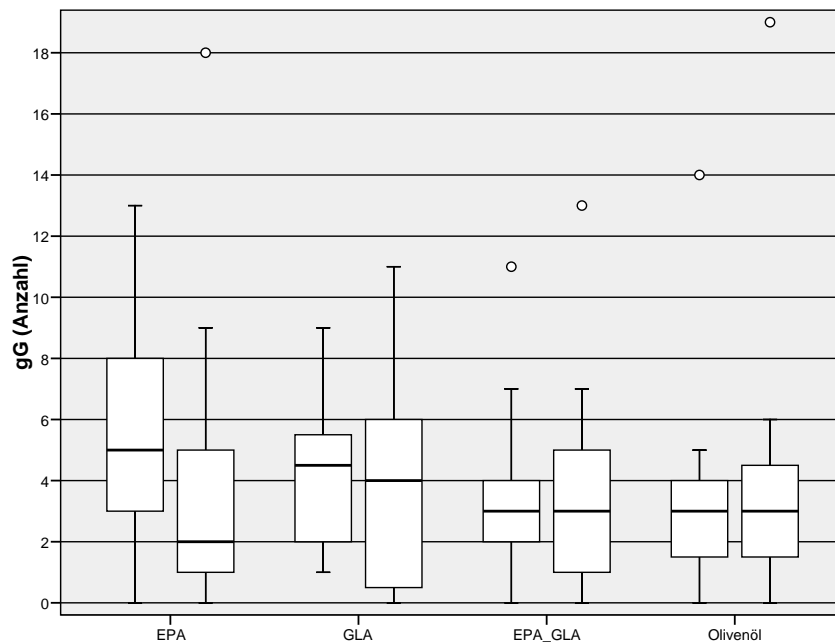
**Abbildung 3.2.2 5 Intragruppenvergleich dG (Werte in Tab. 24 im Anhang)**



\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

Deutliche erkennbar ist die mediane Verbesserung druckschmerzhafter Gelenke in der ersten Gruppe ( $p \leq 0,003$ ).

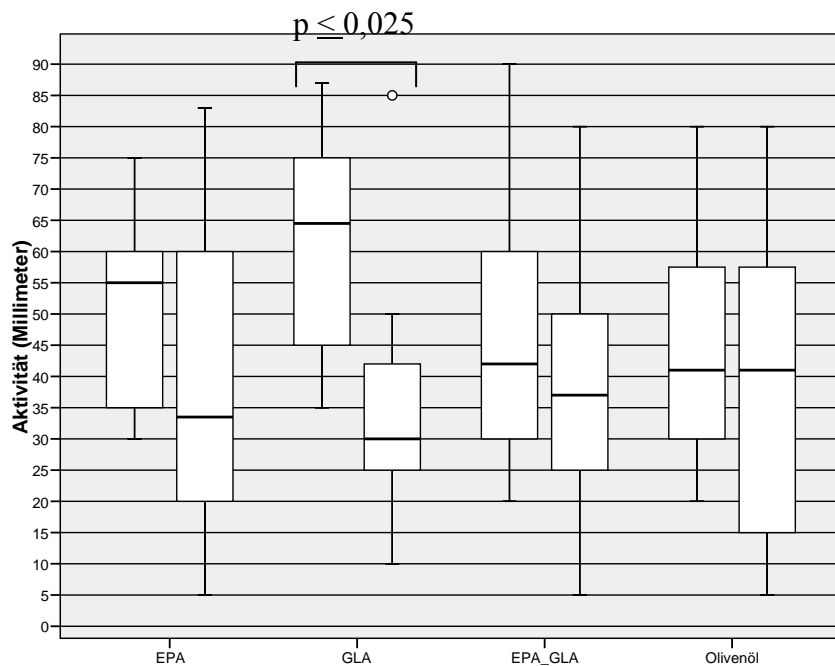
Abbildung 3.2.2 6 Intragruppenvergleich gG (Werte in Tab. 25 im Anhang)



\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

Nach Studienablauf zeigen die Patienten in der EPA-Gruppe im Median weniger geschwollene Gelenke als zuvor ( $p = 0,138$ ).

Abbildung 3.2.2 7 Intragruppenvergleich Krankheitsaktivität\* (Werte in Tab. 26 im Anhang)

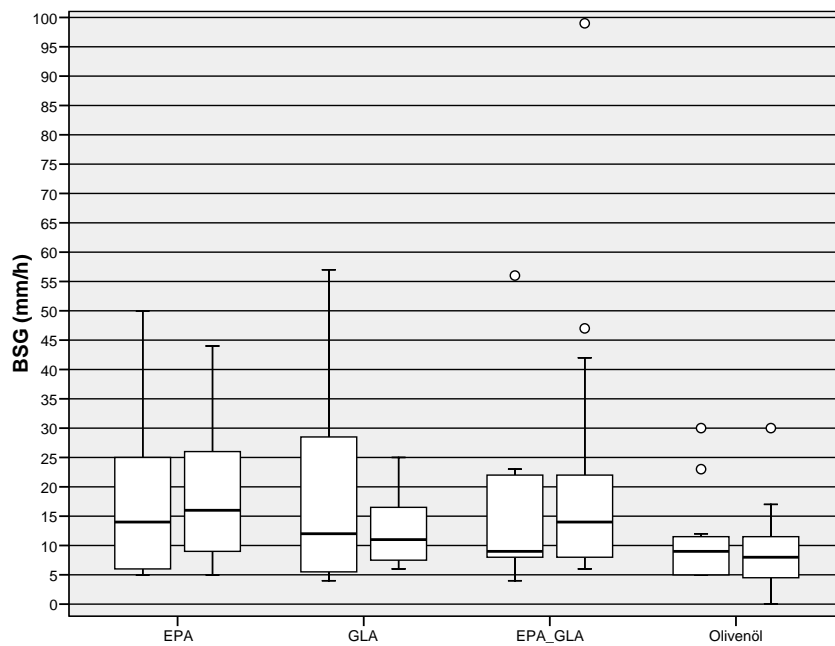


\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

In der ersten Gruppe reduziert sich die subjektive Krankheitsaktivität tendenziell ( $p = 0,090$ ) unter EPA/DHA unter Zunahme der Streuung. Erkennbarer ist die mediane Verbesserung in Gruppe 2 ( $p = 0,025$ ) bei Reduktion der Variabilität.



**Abbildung 3.2.2 8 Intragruppenvergleich BSG\* (Werte in Tab. 27 im Anhang)**



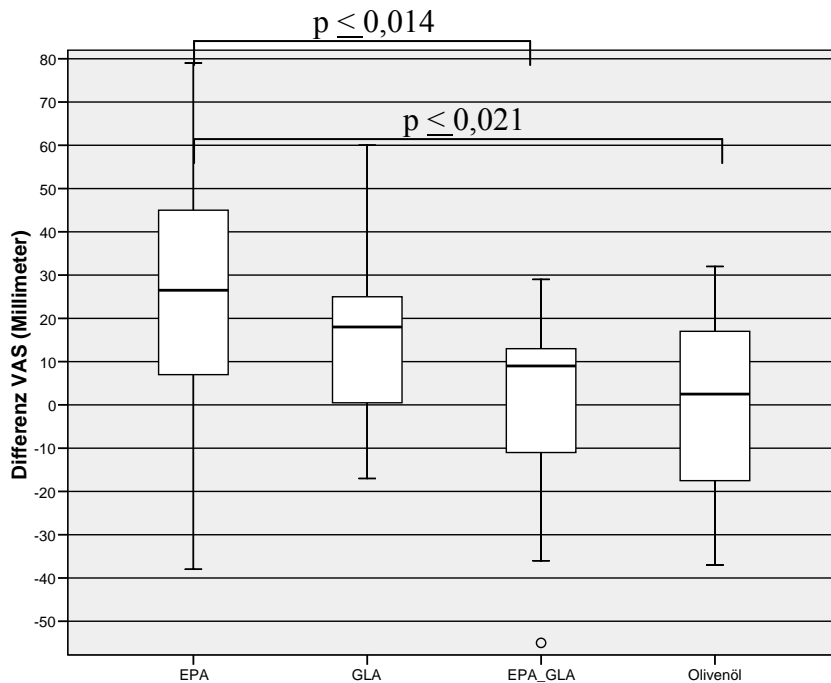
\* linker Boxplot: Zeitpunkt V0/Studienbeginn; rechter Boxplot: Zeitpunkt V2/Studienende

Bei der BSG sind außer einer moderaten Verschiebung des Median für die EPA\_GLA-Gruppe nach oben kaum Veränderungen bzw. Gruppenunterschiede feststellbar.

### 3.2.3 Darstellung der Zielkriterien als Differenzen

Folgend werden Intergruppenvergleiche angestellt und mit dem Kruskal-Wallis-Test Verteilungsunterschiede analysiert. Für die einzelnen Parameter wurden dazu die Differenzen aus den Vorher- minus Nachherwerten gebildet und mittels K-W getestet. Somit wurden Entwicklungen zwischen den vier Gruppen gezeigt. Drei anschauliche Grafiken (3.2.3.1 – 3.2.3.3) werden dabei dargestellt, die übrigen Parameter erläutert.

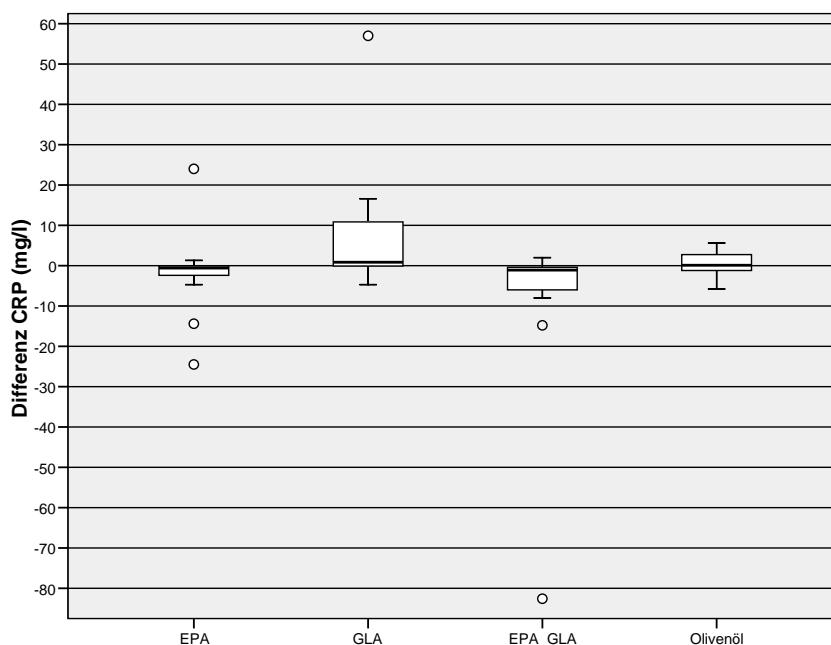
Abbildung 3.2.3 1 Intergruppenvergleich VAS (Werte in Tab. 29+38 im Anhang)



Es zeigt sich eine im K-W-Test erkennbar sukzessive Abnahme der Mediane zwischen den Gruppen ( $p = 0,028$ ). Die Schmerzen nahmen unter EPH/DHA in Gruppe 1 stärker ab als in den anderen (1 vs. 3  $p = 0,014$ ; 1 vs. 4  $p = 0,021$ ). Auf Grund dieses Unterschiedes wurden lineare Regressionsmodelle verwendet. Zwischen Gruppe

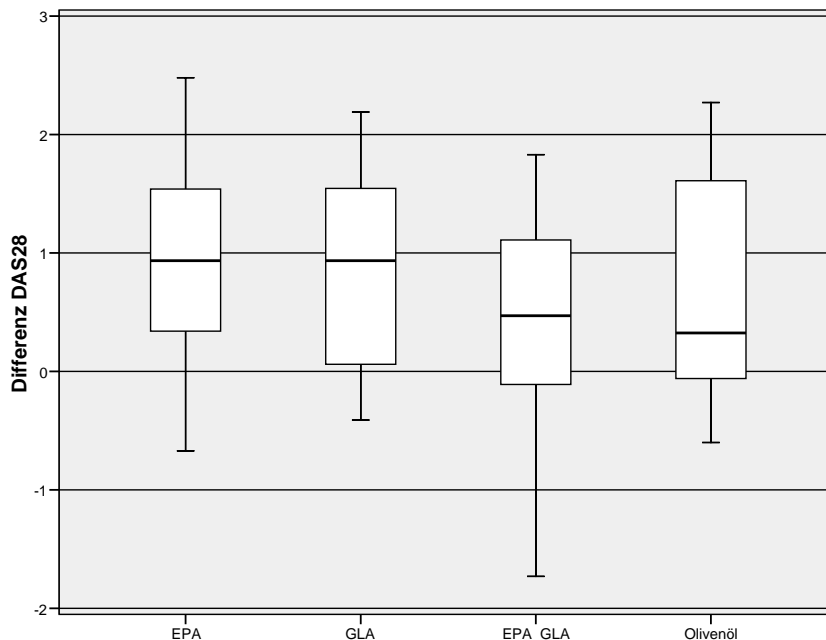
1 und 3 kann durch multivariate Analyse eine mittlere Differenz von 19,07 (Konfidenzintervall - 1,72/39,87; siehe Tab. 39 im Anhang) adjustiert für die Variablen Alter, Anamnesedauer, BMI, Baselinewerte der Schmerzen ermittelt werden. Dies unterstützt die Vermutung, dass ein Gruppenunterschied zwischen beiden Gruppen besteht.

Abbildung 3.2.3 2 Intergruppenvergleich CRP (Werte in Tab. 30 im Anhang)



Bei Patienten der zweiten Gruppe sinken die CRP-Werte im Vergleich zu den übrigen Gruppen. Im K-W zeichnet sich dabei erkennbar eine ungleiche Verteilung zwischen ihnen ab ( $p \leq 0,042$ ).

Abbildung 3.2.3 3 Intergruppenvergleich DAS28 (Werte in Tab. 31 im Anhang)



Bei Patienten mit zwölfmonatiger Einnahme von 1,5g EPA und 1,5g GLA in Kombination steigen trotzdem die Werte für den DAS28 im Gegensatz zu den übrigen Gruppen!

In der EPA-Gruppe befanden sich Patienten mit stärkerer Reduktion der Morgensteifigkeit ihrer Gelenke (Werte in Tab. 28 im Anhang). Des Weiteren sank die Anzahl druckschmerzhafter sowie geschwollener Gelenke im Median stärker als in den Vergleichsgruppen (Werte in Tab. 32 + 33 im Anhang). Dagegen stieg die BSG stärker im Vergleich (Werte in Tab. 35 im Anhang).

In der GLA-Gruppe empfanden weniger Patienten ihre Krankheitsaktivität als zunehmend, verglichen mit den anderen Gruppen (Werte in Tab. 34 im Anhang).

### 3.3 Zusammenfassung

Im Intergruppenvergleich verbessern sich unter EPA/DHA die Werte hinsichtlich der Morgensteifigkeit, VAS, druckschmerzhafter sowie geschwollener Gelenk stärker als in den übrigen Gruppen. In gleicher Gruppe (Gruppe 1, EPA-Gruppe) stellen sich im DAS28 des Weiteren acht Patienten als Responder heraus. Für die GLA-Gruppe (Gruppe 2) verbessern sich die persönliche Krankheitsaktivität sowie der CRP am stärksten. In der Kombinationsgruppe (Gruppe 3) dagegen steigen die Werte im DAS28 und auch im CRP am stärksten an.

Im Einzelnen sanken relevant in der EPA-Gruppe die Mediane aller Parameter bis auf die Entzündungswerte BSG und CRP. Darunter ließ sich in den Parametern Morgensteifigkeit, Schmerz

und DAS28 statistisch eine erkennbare Verbesserung dieser Werte nachweisen. Auch die Senkung der subjektiven Krankheitsaktivität zeichnete sich erkennbar ab.

In der GLA-Gruppe ließen sich relevante Verbesserungen in den Parametern Schmerz, DAS28 und Krankheitsaktivität erkennbar abzeichnen, wobei sich nur drei Responder im DAS28 zeigten.

In der EPA\_GLA-Gruppe waren keine relevanten Verbesserungen nachweisbar.

Tendenziell ließ sich auch eine Verbesserung in der Kontrollgruppe im Parameter DAS28 vermuten. Ansteigende Entzündungswerte und damit einhergehende Verschlechterungen waren im CRP auch für die EPA-Gruppe zu beobachten. Sinkende CRP-Werte waren generell nicht erkennbar. Sinkende Werte in der BSG bestanden lediglich für die GLA- und die Kontrollgruppe.

**Tabelle 6 Übersicht Tendenzen und Signifikanzen im prä-post-Vergleich**

	Gruppen			
	EPA	GLA	EPA_GLA	Olivenöl
Morgensteifigkeit	↓*	→	→	↓
VAS	↓*	↓*	↑	↑
CRP	↑+	→	↑*	→
DAS28	↓*	↓*	↓	↓+

↑ = Anstieg des Median (entspricht klinisch einer Verschlechterung)

↓ = Abfall des Median (entspricht klinisch einer Verbesserung)

→ kein erkennbarer Trend

\*  $p \leq 0.05$

+  $p \leq 0.1$

**Tabelle 7 Übersicht Tendenzen und Signifikanzen im prä-post-Vergleich der DAS28-Komponenten**

	Gruppen			
	EPA	GLA	EPA_GLA	Olivenöl
dG	↓*	→	↓	↓
gG	↓	↓	→	→
Krankheitsaktivität	↓+	↓*	↓	→
BSG	↑	↓	↑	↓

↑ = Anstieg des Median (entspricht klinisch einer Verschlechterung)

↓ = Abfall des Median (entspricht klinisch einer Verbesserung)

→ kein erkennbarer Trend

\*  $p \leq 0.05$

+  $p \leq 0.1$

## Kapitel 4 - Diskussion

### 4.1 Allgemein

Die vorliegende Arbeit stellt den klinischen Anteil einer vierarmigen Studie mit zwölfwöchiger Einnahme von Omega-3-, Omega-6-FS, ihrem Gemisch und Olivenöl als Kontrolle bei Patienten mit RA oder PA dar. Ergebnisse des primären Zielparameters aus dem Lipidstoffwechsel der beteiligten FS sind an anderer Stelle angegeben und diskutiert [Dawczynski<sup>51</sup>] worden.

Eine zwölfwöchige Behandlung ausschließlich mit Omega-3-FS (EPA/DHA) verkürzt die Morgensteifigkeit der betroffenen Gelenke, lindert Schmerzen (VAS), zeigt eine deutliche Reduktion der Zahl druckschmerzhafter Gelenke, subjektiv empfundener Krankheitsaktivität (VAS) und eine deutliche Verbesserung des DAS28. Unter der ausschließlichen Einnahme von Omega-6-FS (GLA) lassen sich Abnahmen des Schmerzempfindens (VAS), der subjektiven Krankheitsaktivität (VAS) und des DAS28, nicht jedoch der Morgensteifigkeit und der Zahl druckschmerzhafter Gelenke nachweisen. Zudem ist in der EPA-Gruppe eine stärkere Reduktion des Schmerzempfindens nachweisbar als gegenüber der gemischten und der Kontrollgruppe. In der gemischten Gruppe finden sich für keinen Parameter eindeutige Verbesserungen für ein gutes Ansprechen.

Olivenöl zeigte nur im DAS28 eine tendenzielle, sonst aber keine relevante Verbesserung. Damit erwies sich Olivenöl als ausreichend inerte Kontrollsubstanz.

Die einzige Verschlechterung eines Parameters zeigte sich in der gemischten Gruppe in Form eines Anstiegs des CRP.

Der DAS28 wurde ab 1985 in die klinisch-rheumatologische Forschung als komplexer Parameter aus Patienten- und Arzteinschätzung, Arztuntersuchung sowie der BSG eingeführt. Er hat sich mittlerweile als wichtigstes Maß der klinischen Erfolgsbeurteilung für die RA als Goldstandard durchgesetzt. Allerdings wurde er bislang erst in zwei von hier referierten 17 Studien mit Omega-3- bzw. Omega-6-FS als Zielparameter angegeben. So können sowohl bei Proudman et al.<sup>52</sup> als auch bei Leeb et al.<sup>53</sup> deutliche Verbesserungen nachgewiesen werden. Die 61 Patienten der ersten Studie [Proudman] wiesen zu Studienbeginn einen mittleren DAS28 von 5,3 +/- 1,1 auf, die größte Abnahme war nach 12 Wochen zu verzeichnen. In der zweiten Studie [Leeb] wurden bislang einmalig Fischöle intravenös appliziert, und zwar bei 33 Patienten mit 2 ml/kg Körpergewicht (entsprechend 0,1-0,2 g Fischöl/kg) an sieben aufeinanderfolgenden Tagen. Der mittlere DAS28 besserte sich um 0,93 von 5,45 nach sieben Tagen auf 4,52 ( $p \leq 0,001$ ) und war nach weiteren 35 Tagen immer noch bei 4,73 ( $p \leq 0,001$ ) (-0,72, dieser Wiederanstieg ist nicht signifi-

kant). In vorliegender Studie sank der mediane DAS28 um 0,79 von 4,45 auf 3,66 bei acht Respondern (Absinken von  $> 0,6$  entspricht einem moderaten und damit gutem Ansprechen) von 14 Patienten unter EPA/DHA ( $p \leq 0,006$ ) und von 4,75 auf 3,89 (-0,86) bei drei Respondern von acht Patienten unter GLA ( $p = 0,05$ ). Reduzierungen der klinischen Aktivität (DAS28) ließen sich in allen drei aktiven Gruppen nachweisen, am deutlichsten für EPA/DHA, dann für GLA, zuletzt für die Kombination. Dass sich verschiedene Parameter (Morgensteifigkeit, VAS, DAS28) zur Beschreibung der klinischen Aktivität der RA in dieser Therapiegruppe gleichsinnig verhalten haben, spricht für die grundsätzliche Anwendbarkeit des DAS28 auch für NEM.

## 4.2 EPA-Gruppe

Die deutliche Verbesserung der Morgensteifigkeit unter EPA/DHA konnte auch in früheren Untersuchungen nachgewiesen werden.<sup>54</sup> Eine Vergleichbarkeit dieser Daten ist insoweit gegeben, als in diesen Studien PUFA-Dosen  $\geq 3\text{g/d}$  über eine Einnahmedauer von vier bis 16 Wochen gegeben wurden. Die Abnahme der Morgensteifigkeit ist in der EPA-Gruppe am stärksten, im direkten Vergleich zwischen den Differenzwerten der vier Gruppen aber nicht eindeutig nachweisbar. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass hier die Ausgangswerte tendenziell am höchsten/schlechtesten sind. Patienten der EPA-Gruppe wiesen eine klinisch schlechtere Ausgangslage auf. Die starke Abnahme kann an einer generell verstärkten Motivation von Patienten mit erhöhtem Leidensdruck liegen. Patienten mit erhöhtem Leidensdruck nehmen ihre Krankheit ausgeprägter wahr, bemerken kleine Veränderungen dadurch schneller und geben diese übersteigert wieder. Da hohe Ausgangswerte signifikante Veränderungen deutlicher darstellen, sind chronische, subakute Krankheitsverläufe dagegen eingeschränkt beurteilbar. Hier wäre zu überprüfen, ob die Morgensteifigkeits- und Schmerzreduktion abhängig vom Ausprägungsgrad sind.

Auch das Schmerzempfinden reduzierte sich deutlich unter EPA/DHA. In anderen Studien konnte die Schmerzmedikation unter Einnahme von Omega-3-FS signifikant gesenkt werden.<sup>55</sup> Goldberg und Katz et al.<sup>56</sup> schlossen in ihren Cochrane-Review 16 Studien mit insgesamt 823 auswertbaren Patienten ein. Die Dosierungen betragen im Mittel 2,7g Omega-3-FS/d über drei bis vier Monate. In neun von 13 Studien traten signifikante Verbesserungen hinsichtlich der subjektiven Schmerzintensität auf, in sechs von acht eine signifikante Abnahme der Morgensteifigkeit. Die stärkste Schmerzreduktion zeichnet sich unter Einnahme von EPA/DHA ab, darauf folgt die GLA-Gruppe, dann die EPA-GLA-Gruppe. Die Differenzwerte zeigen die Überlegenheit der Supplementierung von EPA/DHA. Auch die lineare Regressionsanalyse unter Abschnitt 3.2.3.2 (Intergruppenvergleich VAS) zeigt, dass die verbesserte Schmerzreduktion durch eine Supplementierung mit EPA/DHA unabhängig der übrigen Parameter ist. Auch Berbert et al.<sup>57</sup> zeigen deutliche Schmerzreduktion unter EPA gegenüber Placebo (Sojaöl) und einer Mischung aus EPA

mit Sojaöl. Ein direkter Vergleich zwischen EPA/DHA und GLA ließ sich in der Literatur bislang nicht finden. Diese Lücke zu füllen, stand im Mittelpunkt vorliegender Studie.

Für den Entzündungsparameter CRP lassen sich in den Arbeiten von Kidd et al.<sup>58</sup> und Faarvang et al.<sup>59</sup> Reduktionen unter Omega-3-FS-Supplementierung erkennen. Diese Abnahme der Entzündungswerte konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht reproduziert werden. Vielmehr zog die Einnahme von EPA/DHA einen leichten Anstieg des CRP gegenüber den übrigen Gruppen nach sich.

In der EPA-Gruppe der vorliegenden Studie sind deutliche Verbesserungen für den DAS28 erkennbar. Der DAS28 sinkt v.a. wegen der deutlichen Abnahme ( $p \leq 0,003$ ) der druckschmerzhaften Gelenke, während sich die übrigen Subparameter nicht eindeutig ändern. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch in anderen Studien mit EPA.<sup>60</sup> Eine eindeutige Reduktion druckschmerzhafter Gelenke ist nur noch in der EPA\_DHA Gruppe nachweisbar und auch in der Differenz zeigt sich die Abnahme der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke unter EPA/DHA stärker als gegenüber den anderen Gruppen. Im Kruskal-Wallis Test zeigt sich für die Parameter dG ( $p = 0,89$ ) als auch gG ( $p = 0,361$ ) jedoch kein Unterschied in der Verteilung.

### 4.3 GLA-Gruppe

Die Studienlage bezüglich der Supplementierung mit GLA bei RA ist mit 14 randomisierten Studien, die in ihren Dosierungen, Ein- und Ausschlusskriterien, und Therapiedauer untereinander zwar stark variieren, dennoch relativ günstig.<sup>61</sup> Dabei kommt eine Studie von Zurier et al.<sup>62</sup> mit  $n=56$  und Supplementierung von 2,6g GLA/d in Dosierung und Dauer der hier vorliegenden Untersuchung am nächsten und zeigt mit signifikanten Erfolgen in VAS, gG und dG auch vergleichbare Ergebnisse. Die übrigen Studien bleiben insbesondere in ihren Dosierungen  $< 1g$  und sind deshalb nicht vergleichbar.

Unter der Einnahme von GLA lassen sich in der Literatur Verbesserungen für die Morgensteifigkeit finden, deren Effektstärke allerdings mit Äußerungen wie „moderate Unterstützung durch GLA“<sup>63</sup> und „Assoziation mit klinischer Verbesserung [...] von Morgensteifigkeit“<sup>64</sup> eher vorsichtig bewertet wird. In der vorliegenden Studie können deutliche Verbesserungen der Morgensteifigkeit unter GLA-Gabe nicht nachgewiesen werden. In seinem systematischen Review finden Soeken et al.<sup>65</sup> zwar einen deutlichen Hinweis auf Schmerzreduktion unter GLA, welcher im Vergleich allerdings nur bedingt nachvollzogen werden kann. Auch das CRP wird durch die GLA-Einnahme kaum beeinflusst. Besonders fällt die deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität unter GLA auf. Ähnliche konnte zuvor bereits eine Studie unter Einnahme von schwarzem Johannisbeersamenöl nachweisen.<sup>66</sup> Dabei wurden randomisiert 14 von 27 Patienten über 24

Wochen mit 1,4g/d GLA supplementiert und mit einer Kontrollgruppe (Baumwollsaamenöl) verglichen. Johannisbeersaamenöl selbst enthält sowohl Omega-6- als auch Omega-3-FS. In einer chromatografischen Analyse wurden die Anteile von GLA zu 47,1% und EPA zu 13,1% (entsprechend 0,38g/d) gemessen<sup>67</sup>, so dass der Effekt nicht allein auf den GLA-Anteil zurückgeföhrt werden kann, sondern somit auch der beinhaltete EPA-Anteil von 0,38g/d berücksichtigt werden muss.

Es fällt in der GLA-Gruppe zu Beginn der Untersuchung ein herausfallend hoher CRP-Wert auf, der auf Grund der besonders kleinen GLA-Population (8) mit seiner Reduktion starke Schwankungen hervorruft. Dagegen bleibt die EPA-Gruppe in den Werten und ihrer Variabilität relativ stabil.

Auch in der GLA-Gruppe konnten deutlich sinkende Werte im DAS28 nachgewiesen werden. Die Anzahl an Responder liegt allerdings hinter der der EPA-Gruppe (s.o.).

Einen Vorteil scheint die Supplementierung mit GLA für die Reduktion der subjektiven Krankheitsaktivität zu zeigen. Ebenfalls zeigt die Behandlung mit EPA/DHA in vorliegender Arbeit tendenziell eine subjektive Abnahme der Krankheitsaktivität, welche aber etwas geringer als bei GLA ausfällt.

Die Vorzüge einer EPA/DHA-Behandlung gegenüber der GLA- und der EPA\_GLA-Gruppe könnten darin begründet sein, dass unter GLA neben Omega-3 auch die Omega-6 reiche AA entsteht und der antientzündliche Effekt und damit die klinische Verbesserung unter GLA nicht so stark wie unter der Omega-3 reichen EPA/DHA sind [siehe Kap.1.5].

#### **4.4 EPA\_GLA-Gruppe**

Unter der gleichzeitigen Einnahme von 1,5g EPA und 1,5g GLA zeigen sich für die klinischen Parameter in vorliegender Studie keine relevanten Verbesserungen. Im Gegenteil zeigt sich eine deutliche Zunahme des C-reaktiven Proteins über den Zeitraum der Intervention. Für eine Erklärung hilfreich sind hier die Betrachtungen von Ahlers et al.<sup>68</sup>, aus denen die stark zeitversetzte Reaktion des CRP auf Entzündungsprozesse hervorgeht und die von Hansen et al.<sup>69</sup>, welche den CRP-Messungen in sequentiellen Intervallen diagnostisch größeren Nutzen zuschreiben als einer Einzelmessung. In der dritten Gruppe zeigt sich die Unterlegenheit der Kombination aus Omega-3-/6-FS hinsichtlich ihrer Dosierung, da sogar ansteigende DAS28-Werte verzeichnet wurden (3.2.3.4 Intergruppenvergleich DAS28). Es stellt sich die Frage, ob mit höherer Dosierung beider FS nicht auch im DAS28 bessere Erfolge erzielt werden könnten und wenn ja, ob man in einem neuen Design die Dosierung absolut oder in Relation zueinander verändert.



Dass die Ergebnisse in dieser Gruppe deutlich hinter den Verbesserungen mit EPA/DHA und GLA liegen, könnte darin begründet sein, dass die Dosen der einzelnen FS in der gemischten Gruppe nicht hoch genug waren[siehe Kap.1.5].

#### **4.5 Kontroll-Gruppe**

Für die Kontrollgruppe können nur geringfügige Verbesserungen des DAS28 nachgewiesen werden.

Olivenöl als Kontrollgruppe zu wählen, bei welcher die eigene Wirkung so gering wie möglich sein soll, kann allerdings ebenfalls einen Einfluss auf das Ergebnis ausüben. So zeigen einige Studien<sup>70</sup> eine Verminderung des Krankheitsprogresses der RA unter erhöhter Supplementierung von Olivenöl oder zumindest einer Mixtur aus Olivenöl und Omega-3-FS. Dies kann ein Erklärungsansatz sein, weswegen in der vorliegenden Arbeit Unterschiede zwischen den PUFA-Gruppen und der Kontrollgruppe weniger stark ausfallen. Damit lässt sich auch erklären, warum eine tendenzielle Abnahme für den DAS28 in der Kontrollgruppe erkennbar ist. Offensichtlich scheinen in dieser Studie die Probanden hinsichtlich des DAS28 von einer begleitenden Supplementierung mit Olivenöl zu profitieren. Dadurch fallen allerdings direkte, statistische Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen weniger eindeutig aus. Dass Oliven dennoch ein aprobares, weitestgehend inertes Mittel als Kontrollsubstanz ist, zeigt nicht zuletzt die häufige Anwendung. So erscheinen in den Reviews von Calder et al.<sup>71</sup> fünf Kontrollgruppen mit Olivenöl von 17 Studien und bei Soeken et al.<sup>72</sup> drei von 14. Alternativen zu Olivenöl als Kontrollgruppe zu diskutieren erscheint angebracht: So zeigen Macadamianuss-, Erdnuss-, Haselnuss- oder Mandelöl weit weniger Gehalt an mehrfach ungesättigten FS. Andere Studien bei Calder und Soeken et al. supplementieren Kokusnuss-, Paraffin-, Sojabohnen-, Baumwollsamensamen- oder Distelöl.

Einige Patienten geben einen fischigen oder zumindest öligen Geschmack nach Einnahme der Kapseln an. Hier könnte ebenfalls ein nicht unbedeutender Einflussfaktor für die Ergebnisse liegen, da eine Versuchsperson aus einer bestimmten Situation (hier deutet der Fischölgeschmack darauf hin, in die Verumgruppe zugelost worden zu sein = Entblindung) heraus erahnen kann, wie das erwünschte Verhalten aussehen könnte (Besserung der Rheumabeschwerden) und sie daraufhin ihr Verhalten möglicherweise in die gewünschte Richtung ändert (Hawthorne-Effekt oder auch Versuchspersonenfehler). Allerdings ist eine Herstellung von Fischölkapseln ohne Fischgeschmack bislang nicht durchführbar, weswegen dieses Risiko auch in ähnlichen Studien vorerst nicht zu verhindern ist.

## 4.6 Sicherheit der Therapie

Im Vergleich zu früheren Studien kam es bei keinem Patienten zu einem Abbruch der Studie auf Grund eines SUE. Die INR blieb weitestgehend konstant bei 1, während in anderen Arbeiten<sup>73</sup> immer wieder von einer fibrinolytisch antikoagulatorischen Eigenschaft, einer Abnahme der Plättchenaggregation und reduzierter Plasmaviskosität von Omega-3- als auch Omega-6-FS berichtet wird. Darunter wurden auch extreme Einzelfälle<sup>74</sup> mit Verdopplung der INR unter Omega-3-Gabe beschrieben, welche nach Absetzen des Supplementes respektive deutlicher Reduktion wieder vollständig remittierten.

## 4.7 Limitationen

Die Aussagekraft dieser Studie findet ihre größte Einschränkung in der ursprünglich avisierten Fallzahl von 120 Probanden, deren Fallzahl in der Untersuchung jedoch lediglich 60 Patienten (ITT) bzw. 47 Patienten (PP) bei vier Armen beträgt. Eine größere Fallzahl hätte unter Umständen signifikante Ergebnisse belegt. Zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie konnten keine anderen Untersuchungen mit randomisiertem Vergleich der drei als aktiv unterstellten Fettsäuren, bzw. Fettsäuregemische publiziert vorgefunden werden. Insbesondere wiesen die Fallzahlab-schätzung sowie die Einschätzungen der möglichen Einflüsse von Anamnesedauer, akuter Krankheitsaktivität und rheumatologischen Paralleltherapien auf die Therapieeffekte große Unsicherheiten auf. Die Abbruchrate war relativ asymmetrisch auf die vier Gruppen verteilt und ist überwiegend der mangelnden Compliance geschuldet.

Der Mangel an Patienten dar, die gleichzeitig Biologicals genommen haben, stellt eine weitere Begrenzung dieser Studie dar. Dieses Merkmal teilt sie allerdings mit allen anderen bisher vorliegenden Studien hinsichtlich dieser Fragestellung. Es erscheint fraglich, ob die nicht sehr drastischen Effekte von NEM wie EPA/DHA oder GLA dann noch zum Tragen kommen könnten. Die Studie wurde 2004 geplant und von 2005 bis 2008 durchgeführt. In dieser Zeit wurden in Deutschland etwa 8 % der RA-Patienten mit Biologicals behandelt, in diesem Kollektiv zufallsbedingt keiner. Dies mag an den individuell weniger aggressiven Verläufen, aber auch der geringeren Bereitschaft zu einer ihnen angebotenen Therapie mit Biologicals liegen. Verstärkt insbesondere bei Patienten, die sich für Ernährung bzw. Nahrungssupplemente interessieren. Umgekehrt ist dadurch aber eine bessere Vergleichbarkeit zu den vorliegenden Studien mit Omega-3- bzw. Omega-6-FS gegeben, da hier in keinem Fall eine Paralleltherapie mit einem Biological beschrieben ist. Ein Nachweis der schwachen positiven Effekte von Omega-3- und Omega-6-FS auf das rheumatische Geschehen in einem Kollektiv mit einem größeren Anteil von mit Biologicals behandelten Patienten ist denkbar, steht aber noch aus.

Patienten, die im Rahmen der Studie eine Behandlung in einem universitären naturheilkundlichen Zentrum aufsuchen, sind zudem vermutlich eher unspezifischen Reaktionen oder Placeboeffekten durch NEM zugänglich. Eine Selektion kann auch dahingehend stattfinden, dass sie mit ihren bislang eingegangenen konventionellen Therapien schlechtere Verläufe aufweisen. Die selbst für die Erfahrungen dieses Zentrums ungewohnt lange Anamnesedauer in zumindest einigen Fällen spräche wiederum für eine hohe Prävalenz von Folgeschäden und weniger akut entzündlicher Aktivität.

Fischölpräparate und Präparate mit GLA werden im Allgemeinen gut vertragen.<sup>75</sup> Gelegentlich traten gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Aufstoßen oder Übelkeit auf.

#### **4.8 Wirksamkeit**

Neben den möglichen spezifischen Effekten der eingesetzten Fettsäuren sind auch unspezifische bzw. Placeboeffekte für die Gesamtbewertung der Effektivität zu diskutieren. Die Mittelmeerdiät zeigt deutliche Verbesserungen der inflammatorischen Aktivität, physikalischen Funktionsfähigkeit und Vitalität der Gelenke gegenüber denen entsprechender Placebogruppen<sup>76</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass nicht die Gewichtsabnahme unter der Diät diese Effekte ursächlich hervorruft.<sup>77</sup> Da Olivenöl per se als integraler Hauptbestandteil der Mittelmeerdiät positive Effekte im Fett- sowie Inflammationsstoffwechsel zugeschrieben werden können<sup>78</sup>, spricht man vom Olivenöl in der Kontrollgruppe in vorliegender Arbeit nicht von einem reinen Placebo sondern vielmehr von einem Pseudo-Placebo: Es ist eine aktive Substanz ohne spezifische Effekte für die entsprechende Indikation.<sup>79</sup> In vorliegender Studie konnte die Wirksamkeit des Verums gegenüber der Olivenölkontrollgruppe hinsichtlich der Verbesserung mehrerer Zielkriterien eindeutig gezeigt und damit bestätigt werden. Diese haben sich nicht allein durch einen Placeboeffekt verbessert, dennoch spielt in jeder Therapie der Placeboeffekt eine Rolle und ist nicht nur ein Epiphänomen, da er auf anatomische (neurobiologische) Korrelate basiert.<sup>80</sup> Somit können die Veränderungen in der Kontrollgruppe der Addition von unspezifischen und (Pseudo-) Placeboeffekten zugeschrieben werden, die auf Erwartung und klassischer Konditionierung basieren.<sup>81</sup> In den ersten beiden Verumgruppen treten zu diesen positiven Effekten die pharmakologischen Effekte der Intervention hinzu.<sup>82</sup> Vorliegende Ergebnisse sollten folglich für weitere Studien genutzt werden, zumal die Motivation des Patienten durch Antizipation an neuen Untersuchungen gesteigert und die eigene Weiterbildung Möglichkeiten für neue zukünftige Strategien offenbart.<sup>83</sup> Denkbar wäre auch eine Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit der PUFA gegenüber der Standardtherapie (Kortison, NSAID) da die Fallzahl für das Aufzeigen etwaiger Zusatzeffekte offensichtlich wesentlich größer sein muss als es in dieser Studie der Fall war und das Vorenthal-

ten einer gut wirksamen Standardtherapie für eine reine Placebogruppe ethisch nicht vertretbar wäre.

## **Kapitel 5 - Schlussfolgerungen**

1. Die aus 17 randomisierten Studien bekannte Wirksamkeit von EPA/DHA, welche in ihrer Datenlage bislang inhomogen und schwer zusammenfassbar war, konnte in dieser Studie innerhalb einer deskriptiven Statistik bestätigt und bezogen auf klinische Verbesserungen im Score des DAS28 für Patienten mit RA und PA nachgewiesen werden.
2. Dabei ließ sich die Verwendung des DAS28 auch für Studien mit NEM validieren.
3. Die Gabe von EPA/DHA erzielt klinisch günstigere Effekte als GLA, während die Kombination beider Fettsäuregruppen in dieser Dosierung kaum klinischen Nutzen aufweist.
4. Die Verträglichkeit war in allen drei aktiven Armen gut, Langzeittherapien erscheinen möglich.
5. Weitere, größer Studien sollten die theoretisch denkbar erhöhte Wirksamkeit der gleichzeitigen Gabe von EPA und GLA in anderen Dosierungen und insbesondere Dosisrelationen untersuchen.
6. Einschränkung findet diese Studie in ihrer kleinen Fallzahl.

## Kapitel 6 - Anhang

**Tabelle 8 Veränderungen der Medianwerte innerhalb der Kollektive**  
 mediane Veränderungen

	mediane Veränderungen		KW	p
	Beginn	Ende		
Morgensteifigkeit			0,041	
EPA (14)	60 (0-150)	37,5 (0-180)*		,05
GLA (8)	30 (0-120)	30 (0-100)		
EPA_GLA (13)	30 (0-90)	30 (0-120)		
Placebo (12)	30 (0-240)	20 (0-180)		
VAS			0,041	
EPA (14)	62 (32-85)	28,5 (6-77)*		,016
GLA (8)	45 (31-84)	32 (9-87)*		,058
EPA_GLA (13)	40 (25-71)	42 (8-82)		
Placebo (12)	34 (22-87)	44 (0-81)		
CRP			0,288	
EPA (14)	4,7 (0,4-25,9)	5,0 (0,9-29,1)+		,09
GLA (8)	3,75 (0,1-75)	3,75 (0,5-18)		
EPA_GLA (13)	1,8 (0,3-58,1)	2,9 (0,7-84,1)*		,028
Placebo (12)	1,65 (0,2-14,3)	1,65 (0,3-11)		
DAS28			0,805	
EPA (14)	4,45 (3,69-6,19)	3,66 (1,59-6,37)*		,006
GLA (8)	4,75 (3,22-6,63)	3,89 (1,95-5,27)*		,05
EPA_GLA (13)	4,52 (2,44-6,59)	4,05 (1,87-6,12)		
Placebo (12)	4,15 (3,47-5,45)	3,97 (1,2-5,44)+		,07
dG			0,890	
EPA (14)	8 (1-17)	4,0 (0-10)*		,003
GLA (8)	5 (3-21)	5,0 (1-12)		
EPA_GLA (13)	9 (1-20)	6,0 (0-21)		
Placebo (12)	9 (1-26)	7,5 (0-16)		
gG			0,361	
EPA (14)	5,0 (0-13)	2 (0-18)		
GLA (8)	4,5 (1-9)	4 (0-11)		
EPA_GLA (13)	3,0 (0-11)	3 (0-13)		
Placebo (12)	3,0 (0-14)	3 (0-19)		
Krankheitsaktivität			0,184	
EPA (14)	55 (30-75)	33,5 (5-83)+		,09
GLA (8)	64,5 (35-87)	30 (10-85)*		,025
EPA_GLA (13)	42 (20-90)	37 (5-80)		
Placebo (12)	41 (20-80)	41 (5-80)		
BSG			0,604	
EPA (14)	14 (5-50)	16 (5-44)		
GLA (8)	12 (4-57)	11 (6-25)		
EPA_GLA (13)	9 (4-56)	14 (6-99)		
Placebo (12)	9 (5-30)	8 (0-30)		

\*  $p \leq 0,05$

+  $p < 0,1$

**Tabelle 9 Medianwerte Alter (Jahre)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	60,5	31,0 / 73,0	47,4 I 60,5 I 68,0
GLA	61,0	47,0 / 67,0	57,3 I 61,0 I 65,3
EPA_GLA	51,0	36,0 / 89,0	45,5 I 51,0 I 68,0
Olivenöl	58,5	37,0 / 73,0	50,5 I 58,5 I 66,5

K-W p=0,997

**Tabelle 10 Medianwerte BMI (kg/m<sup>2</sup>)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	25,8	20,0 / 35,5	22,9 I 25,8 I 29,0
GLA	23,9	20,4 / 33,7	20,7 I 23,9 I 28,9
EPA_GLA	24,7	19,9 / 48,3	21,9 I 24,7 I 35,3
Olivenöl	23,5	19,0 / 38,0	21,0 I 23,5 I 27,0

K-W p=0,569

**Tabelle 11 Medianwerte Anamnesedauer (Jahre)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	9,0	1,0 / 28,0	5,5 I 9,0 I 19,3
GLA	4,5	1,0 / 39,0	2,0 I 4,5 I 20,8
EPA_GLA	6,0	1,0 / 20,0	4,0 I 6,0 I 9,5
Olivenöl	9,0	1,0 / 14,0	6,0 I 9,0 I 12,3

K-W p=0,250

**Tabelle 12 Medianwerte Morgensteifigkeit (Minuten)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	60	0 / 150	37,5 I 60,0 I 90,0
GLA	30	0 / 120	12,5 I 30,0 I 60,0
EPA_GLA	30	0 / 90	15,0 I 30,0 I 52,5
Olivenöl	30	0 / 240	11,3 I 30,0 I 30,0

K-W p=0,041

**Tabelle 13 Medianwerte Schmerz (Millimeter)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	62	32 / 85	37,3 I 62,0 I 78,0
GLA	45	31 / 84	34,8 I 45,0 I 75,8
EPA_GLA	40	25 / 71	28,5 I 40,0 I 62,0
Olivenöl	34	22 / 87	24,3 I 34,0 I 57,5

K-W p=0,041

**Tabelle 14 Medianwerte CRP (mg/l)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	4,7	0,4 / 25,9	1,4 I 4,7 I 13,6
GLA	3,8	0,1 / 75,0	2,0 I 3,8 I 18,4
EPA_GLA	1,8	0,3 / 58,1	1,6 I 1,8 I 4,0
Olivenöl	1,7	0,2 / 14,3	1,1 I 1,7 I 5,8

K-W p=0,288

**Tabelle 15 Medianwerte DAS28**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	4,45	3,69 / 6,19	4,01 I 4,45 I 5,57
GLA	4,75	3,22 / 6,63	3,71 I 4,75 I 5,38
EPA_GLA	4,52	2,44 / 6,59	3,64 I 4,52 I 5,02
Olivenöl	4,15	3,47 / 5,45	4,00 I 4,15 I 4,93

K-W p=0,805

**Tabelle 16 Medianwerte dG (Anzahl)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	8,0	1 / 17	5,75 I 8,00 I 11,50
GLA	5,0	3 / 21	4,00 I 5,00 I 14,50
EPA_GLA	9,0	1 / 20	3,00 I 9,00 I 12,00
Placebo	9,0	1 / 26	4,50 I 9,00 I 17,25

K-W p=0,890

**Tabelle 17 Medianwerte gG (Anzahl)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	5,0	0 / 13	2,50 I 5,00 I 8,25
GLA	4,5	1 / 9	2,00 I 4,50 I 5,75
EPA_GLA	3,0	0 / 11	1,50 I 3,00 I 5,00
Placebo	3,0	0 / 14	1,25 I 3,00 I 4,00

K-W p=0,361

**Tabelle 18 Medianwerte Krankheitsaktivität (Millimeter)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	55,0	30 / 75	34,3 I 55,0 I 62,5
GLA	64,5	35 / 87	42,5 I 64,5 I 75,0
EPA_GLA	42,0	20 / 90	30,0 I 42,0 I 62,5
Olivenöl	41,0	20 / 80	30,0 I 41,0 I 61,3

K-W p=0,184

**Tabelle 19 Medianwerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	14	5 / 50	6,0 I 14,0 I 25,3
GLA	12	4 / 57	5,3 I 12,0 I 30,3
EPA_GLA	9	4 / 56	7,5 I 9,0 I 22,0
Olivenöl	9	5 / 30	5,0 I 9,0 I 11,8

K-W p=0,604

**Tabelle 20 Medianwerte Morgensteifigkeit (Minuten) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	37,5	0 / 180	9,3 I 37,5 I 60,0	=0,050
GLA	30,0	0 / 100	2,5 I 30,0 I 75,0	=0,680
EPA_GLA	30,0	0 / 120	7,5 I 30,0 I 52,5	=0,918
Olivenöl	20,0	0 / 180	7,5 I 20,0 I 61,5	=0,844



**Tabelle 21 Medianwerte VAS-Schmerzskala (Millimeter) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	28,5	6 / 77	17,5 I 28,5 I 53,5	=0,016
GLA	32,0	9 / 87	14,5 I 32,0 I 48,3	=0,058
EPA_GLA	42,0	8 / 82	25,0 I 42,0 I 73,0	=0,701
Olivenöl	44,0	0 / 81	23,0 I 44,0 I 62,8	=0,754

**Tabelle 22 Medianwerte CRP (mg/l) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	5,00	0,9 / 29,1	2,1 I 5,0 I 14,7	=0,090
GLA	3,75	0,5 / 18,0	1,0 I 3,8 I 10,2	=0,161
EPA_GLA	2,90	0,7 / 84,1	1,2 I 2,9 I 19,3	=0,028
Olivenöl	1,65	0,3 / 11,0	1,1 I 1,7 I 5,9	=0,906

**Tabelle 23 Medianwerte DAS28 nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	3,66	1,59 / 6,37	3,11 I 3,66 I 4,60	=0,006
GLA	3,89	1,95 / 5,27	3,72 I 3,89 I 4,33	=0,050
EPA_GLA	4,05	1,87 / 6,12	3,18 I 4,05 I 5,13	=0,152
Olivenöl	3,97	1,20 / 5,44	2,82 I 3,97 I 4,50	=0,077

**Tabelle 24 Medianwerte dG (Anzahl) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	4,0	0 / 10	2,0 I 4,0, I 4,5	=0,003
GLA	5,0	1 / 12	1,3 I 5,0, I 10,0	=0,236
EPA_GLA	6,0	0 / 21	1,5 I 6,0 I 10,5	=0,238
Placebo	7,5	0 / 16	1,3 I 7,5 I 12,0	=0,100

**Tabelle 25 Medianwerte gG (Anzahl) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	2	0 / 18	0,8 I 2,0, I 5,8	=0,138
GLA	4	0 / 11	0,3 I 4,0, I 6,0	=0,832
EPA_GLA	3	0 / 13	0,5 I 3,0 I 5,5	=0,273
Placebo	3	0 / 19	1,3 I 3,0 I 4,8	=0,723

**Tabelle 26 Medianwerte Krankheitsaktivität (Millimeter) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	33,5	5 / 83	17,5 I 33,5 I 62,5	=0,090
GLA	30,0	10 / 85	35,0 I 30,0 I 46,0	=0,025
EPA_GLA	37,0	5 / 80	20,0 I 37,0 I 57,5	=0,133
Olivenöl	41,0	5 / 80	12,5 I 41,0 I 61,3	=0,327

**Tabelle 27 Medianwerte BSG (mm/h) nach Intervention**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)	Signifikanz p
EPA	16	5 / 44	8,8 I 16,0 I 29,3	=0,875
GLA	11	6 / 25	7,3 I 11,0 I 16,8	=0,344
EPA_GLA	14	6 / 99	7,5 I 14,0 I 32,0	=0,388
Olivenöl	8	0 / 30	4,3 I 8,0 I 11,8	=0,959

**Tabelle 28 Medianwerte Differenz Morgensteifigkeit (Minuten)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	17,5	-130 / 105	0,0 I 17,5 I 48,8
GLA	0,0	-40 / 30	-7,5 I 0,0 I 30,0
EPA_GLA	0,0	-60 / 60	-35,0 I 0,0 I 32,5
Olivenöl	1,5	-150 / 240	-28,8 I 1,5 I 10,0

K-W p=0,164

**Tabelle 29 Medianwerte Differenz VAS-Schmerzskala (Millimeter)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	26,5	-38 / 79	5,0 I 26,5 I 46,0
GLA	18,0	-17 / 60	-1,3 I 18,0 I 26,5
EPA_GLA	9,0	-55 / 29	-13,5 I 9,0 I 14,0
Olivenöl	2,5	-37 / 32	-22,3 I 2,5 I 17,0

K-W p=0,028

**Tabelle 30 Medianwerte Differenz CRP (mg/l)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	-0,6	-24,5 / 24,0	-3,0 I -0,6 I 0,1
GLA	0,9	-4,7 / 57,0	-0,3 I 0,9 I 13,7
EPA_GLA	-1,1	-82,6 / 2,0	-7,0 I -1,1 I -0,4
Olivenöl	0,1	-5,8 / 5,6	-1,3 I 0,1 I 3,6

K-W p=0,042

**Tabelle 31 Medianwerte Differenz DAS28**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	0,94	-0,67 / 2,48	0,21 I 0,94 I 1,56
GLA	0,94	-0,41 / 2,19	-0,10 I 0,94 I 1,57
EPA_GLA	0,47	-1,73 / 1,83	-0,27 I 0,47 I 1,18
Olivenöl	0,33	-0,60 / 2,27	-0,08 I 0,33 I 1,70

K-W p=0,703

**Tabelle 32 Medianwerte Differenz dG (Anzahl)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	5,5	-3 / 13	1,75 I 5,50 I 7,50
GLA	2,5	-6 / 14	-1,55 I 2,50 I 7,75
EPA_GLA	1,0	-6 / 10	-2,00 I 1,00 I 8,00
Placebo	2,5	-6 / 18	-1,75 I 2,50 I 9,75

K-W p=0,534

**Tabelle 33 Medianwerte Differenz gG (Anzahl)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	2,0	-5 / 5	0,0 I 2,0 I 3,0
GLA	0,0	-5 / 5	-2,5 I 0,0 I 3,0
EPA_GLA	1,0	-11 / 5	-0,5 I 1,0 I 1,5
Placebo	0,0	-19 / 10	-1,0 I 0,0 I 2,0

K-W p=0,456

**Tabelle 34 Medianwerte Differenz Krankheitsaktivität (Millimeter)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	15,0	-43 / 55	-4,0 I 15,0 I 36,3
GLA	27,5	-16 / 62	5,8 I 27,5 I 42,5
EPA_GLA	18,0	-50 / 30	-10,0 I 18,0 I 25,0
Olivenöl	5,0	-30 / 34	-13,8 I 5,0 I 27,3

K-W p=0,291

**Tabelle 35 Medianwerte Differenz BSG (mm/h)**

	Median	Minimum / Maximum	Perzentile (25 I 50 I 75)
EPA	-1,0	-33 / 10	-5,5 I -1,0 I 6,3
GLA	0,0	-4 / 40	-1,0 I 0,0 I 10,0
EPA_GLA	-1,0	-91 / 9	-5,5 I -1,0 I 3,0
Olivenöl	0,5	-12 / 30	-2,8 I 0,5 I 1,0

K-W p=0,526

**Tabelle 36 paarweise Tests Morgensteifigkeit V0 (Sig.p=0,008)**

	K-W
1 + 2	p=0,111
2 + 3	p=0,941
3 + 4	p=0,541
1 + 3	p=0,022
1 + 4	p=0,011
2 + 4	p=0,607

1 (EPA), 2 (GLA), 3 (EPA\_GLA), 4 (Olivenöl)

**Tabelle 37 paarweise Tests VAS V0 (Sig.p=0,008)**

	K-W
1 + 2	p=0,322
2 + 3	p=0,405
3 + 4	p=0,479
1 + 3	p=0,020
1 + 4	p=0,014
2 + 4	p=0,190

1 (EPA), 2 (GLA), 3 (EPA\_GLA), 4 (Olivenöl)

**Tabelle 38 paarweise Tests Differenz VAS (Sig.p=0,008)**

	K-W
1 + 2	p=0,246
2 + 3	p=0,147
3 + 4	p=0,913
1 + 3	p=0,014
1 + 4	p=0,021
2 + 4	p=0,122

1 (EPA), 2 (GLA), 3 (EPA\_GLA), 4 (Olivenöl)

**Tabelle 39 Regression Schmerz in mm nach Intervention**

	Koeffizient B	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall für B	
Alter	0,04	0,89	-0,59	0,67
Anamnesedauer	0,14	0,78	-0,86	1,14
BMI	-0,18	0,78	-1,43	1,08
Sex	7,25	0,62	-21,83	36,34
@5_VAS_Schmerz_in_mm	0,50	0,02	0,10	0,90
Olivenöl_gr vs. EPA	15,69	0,14	-5,31	36,68
GLA_gr vs. EPA	5,70	0,39	-17,42	28,81
EPA_GLA_gr vs. EPA	19,07	0,74	-1,72	39,87

**Tabelle 40 Skewness – Untersuchung auf Schiefe**

Skewness	EPA+DHA	GLA	EPA_GLA	Olive
Morgensteifigkeit	0,686	1,313	0,747	3,126
VAS	-0,281	0,84	0,42	1,152
Patientenurteil	-0,236	-0,222	0,81	0,701
CRP	1,323	2,41	3,432	1,636
DAS28	0,484	0,284	0,101	0,512
gG	0,443	0,606	1,388	2,514
dG	0,132	1,256	0,292	0,79
BSG	1,416	1,43	2,272	1,791

Richtwert: Werte zw. -1 und +1 bedeuten annähernde Normalverteilung [symmetrisch], womit parametrische (t-) Tests anwendbar sind

## Kapitel 7 - Abstract

**Objective:** Rheumatoide arthritis and Psoriatis arthritis are inflammatory, autoimmune diseases. Proper medication in clinical practice contains DMARD, anti-inflammatory NSAID and cortisone. Former studies showed additional constitutional influences in arthritis under polyunsaturated fatty acids PUFA. That is why subject of this study is the experimentally comparison between Omega-3- and Omega-6-fatty acids, as well as a mixture of both against a control group (olive oil). **Methods:** This is an prospective, randomised, placebo controlled, double-blind, mono centrally pilot study. The proven supplements are oil-filled capsules. The first clinic contains 3150 mg Omega-3-FA/d (2100 mg EPA + 700 mg DHA), second clinic contains 3150 mg GLA, third clinic contains 1575 mg GLA + 1350 mg Omega-3-FS (900 mg EPA + 300 mg DHA), fourth clinic contains 3 g olive oil. Parameters are morning stiffness, reduction of pain, CRP, Disease Activity Score (DAS28) and the DAS28 composing criteria joint pain under pressure, swollen joints, subjective disease activity and BSR. **Results:** Treatment with Omega-3-FA (EPA+DHA) within 12 weeks shortens morning stiffness, reduces subjective pains with precisely reduction of joint pain and shows distinct advance of the DAS28. Also the subjective disease activity decreases. Treatment with Omega-6-FA (GLA) within 12 weeks decreases subjective pain, subjective disease activity and shows advance of the DAS28. Additionally the calculated difference of the values for subjective pain before and after the treatment are elevated for the EPA-group compared to the EPA\_GLA- and the control group. Within the mixed group of both EPA+DHA and GLA no severe clinical improvement could be shown. The only verifiable aggravation shows the EPA\_GLA-group within the increase of the CRP. **Conclusion:** The directly comparison shows quantitative and qualitative more clinical improvement for the EPA-group, which obviously should be preferred supplemented. Further analysis between EPA+DHA and GLA with higher number of cases are eligible.

- <sup>1</sup> Arnett FC et al: **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1998;31:315-24.
- <sup>2</sup> Braun J, Sieper J: **Ankylosing spondylitis.** *Lancet* 2007;369:1379-90.
- <sup>3</sup> Dougados M et al: **The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.** *Arthritis Rheum* 1991;Oct.34(10):1218-27.
- <sup>4</sup> Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie; Memorandum 2008, Epidemiologie.
- <sup>5</sup> Langer HE: **TNF-alpha.** *InformationsZentrumÖsterreich.* 2006.  
<http://www.rheuma-online.de/krankheitsbilder/chronische-polyarthritis/rheumatoide-arthritis-zahlen-und-fakten-im-ueberblick.html> 19.06.2011.
- <sup>6</sup> Piel E: **Naturheilmittel im Spiegel der Demoskopie - Einstellungen und Verbraucherverhalten im Trend.** *Allensbacher Archiv IfDUmfrage* 10004; Mai 2007.
- <sup>7</sup> Marstedt G, Moebus S: **Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin.** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2002;9:14.
- <sup>8</sup> Langenegger T: **Klinische Beschreibung der rheumatoiden Arthritis.**  
<http://www.cempurio.de/rheumathoide-arthritis-allgemeines> 19.06.2011.
- <sup>9</sup> Feyertag J: **Arthritis psoriatica.** *J Miner Stoffwechs* 2005;12(4):105–9.
- <sup>10</sup> Adam O: **Ernährung und Immunsystem.** *Rheuma Akt Ernähr Med* 2002;27:245-9.
- <sup>11</sup> Adam O: **Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis.** *Rheumatol Int.* 2003;Jan.23(1):27-36.
- <sup>12</sup> Löffler P: *Biochemie und Pathobiochemie.* Springer 2007;8:418,554-80.
- <sup>13</sup> Singer P: **Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren?** *uZv* 2000;3.
- <sup>14</sup> Simopoulos AP: **The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases.** *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;Jun 233(6):674-88.
- <sup>15</sup> Pedersen et al.: **Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort.** *J.Rheumatol* 2005;32(7):1249-52.
- <sup>16</sup> Berbert AA: **Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.** *Nutrition* 2005;Feb.21(2):131-6.
- <sup>17</sup> Kremer et al: **Effects of high dose fish oil.** *Arthritis rheum* 1995;38:1107-14.
- Belch J: **Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 1988;47:96-104.

- <sup>18</sup> Zurier RB: **Human peripheral blood T lymphocyte proliferation after activation of the T cell receptor: effects of unsaturated fatty acids.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;May-Jun60(5-6):371-5.
- <sup>19</sup> Calder P: **Dietary modification of inflammation with lipids.** *Proceedings of the Nutrition Society* 2002;61:345–58.
- <sup>20</sup> Zurier RB: **Alteration of the cellular fatty acid profile and the production of eicosanoids in monocytes by GLA.** *Arthritis rheum* 1990;33:1526-33.
- <sup>21</sup> Lassus A: **Effects of dietary supplementation with polyunsaturated ethyl ester lipids in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.** *J Int Med Res* 1990;Jan-Feb 18(1):68-73.
- <sup>22</sup> Calder PC: **Proceedings of the Nutrition Society. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on ‘Nutrition and autoimmune disease’ PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis.** *Cambridge University Press* 2008;67:409-18.
- <sup>23</sup> Simopoulos AP: **The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease.** *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:131-4.
- <sup>24</sup> Remans PH: **Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects.** *Eur J Clin Nutr* 2004;Jun 58(6):839-45.
- <sup>25</sup> Kremer et al: **Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1990;33(6):810-21.
- <sup>26</sup> Covington MB: **omega-3 fatty acids.** *Am Fam Physician* 2004;Jul 1 70(1):133-40.
- <sup>27</sup> Calder PC: **Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases.** *Mol Nutr Food Res* 2008;Aug 52(8):885-97.
- <sup>28</sup> Keane D: **Saturated and unsaturated (including arachidonic acid) non-esterified fatty acid modulation of insulin secretion from pancreatic beta-cells.** *Biochem Soc Trans* 2008;Oct 36(Pt 5):955-8.
- Dubnov G: **Polyunsaturated Fatty acids, insulin resistance, and atherosclerosis: is inflammation the connecting link?** *Metab Syndr Relat Disord* 2004;Jun 2(2):124-8.
- <sup>29</sup> Pedersen M: **Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort.** *J Rheumatol* 2005;Jul 32(7):1249-52.
- <sup>30</sup> Pattison DJ: **The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review.** *J Rheumatol* 2004;Jul 31(7):1310-9.
- <sup>31</sup> Bäumler S: **Heilpflanzen Praxis Heute.** *Elsevier* 2007;1.
- <sup>32</sup> Adam O: **Ernährungstherapie bei Rheuma.** *Berliner Ärzte* 2005;1 42:15-18.

- <sup>33</sup> Miller III ER et al: **Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality.** *Ann Intern Med* 2005;142;37-46.
- <sup>34</sup> Adam O: **Diät und Rat bei Rheuma und Osteoporose.** *Walter Hädecke Verlag* 2001.
- <sup>35</sup> Pedersen et al.: **Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort.** *J.Rheumatol* 2005;32(7):1249-52.
- <sup>36</sup> Gillian EC: **The effect on human tumor necrosis factor a interleukin 1b of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil.** *Am J Clin Nutr* 1996;63:116-22.
- <sup>37</sup> Calder P: **n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory disease.** *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1505-1519.
- <sup>38</sup> Soeken KL: **Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.** *Rheumatology Oxford* 2003;May 42(5):652-9.
- <sup>39</sup> Simopoulos AP: **The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases.** *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;Jun 233(6):674-88.
- <sup>40</sup> Azzini M: **Fatty acids and antioxidant micronutrients in psoriatic arthritis.** *J Rheumatol.* 1995;Jan 22(1):103-8.
- <sup>41</sup> Lassus A: **Effects of dietary supplementation with polyunsaturated ethyl ester lipids in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.** *J Int Med Res* 1990;Jan-Feb 18(1):68-73.
- <sup>42</sup> Schubert R, Jahreis G: **Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis.** *Br J Nutr* 2009;Feb 27:1-10.
- <sup>43</sup> Welsing PMJ: **The relation between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2009-17.
- <sup>44</sup> Van Riel PLCM, Schumacher HR: **How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice?** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):67-76.
- <sup>45</sup> Hettenkofer H-J: **Rheumatologie, Diagnostik – Klinik – Therapie.** *Thieme* 2003;5:72.
- <sup>46</sup> Gallagher et al.: **Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale.** *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633-8.
- <sup>47</sup> <http://www.das-score.nl/index.html> 19.06.2011.
- <sup>48</sup> Gallagher et al.: **Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale.** *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633-8.
- <sup>49</sup> hospital GmbH, Leiter Dr. Lange, Bernau.
- <sup>50</sup> Arthur-Scheunert-Allee 40-41 14558 Nuthetal OT Bergholz-Rehbrücke
- <sup>51</sup> Institutes für Ernährung der Friedrich Schiller Universität Jena unter Leitung Prof. Dr. G Jahreis; Dissertation C. Dawczynski in Arbeit.



<sup>52</sup> Proudman SM: **Response-driven combination therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs can achieve high response rates in early rheumatoid arthritis with minimal glucocorticoid and nonsteroidal anti-inflammatory drug use.** *Semin Arthritis Rheum* 2007; Oct 37(2):99-111.

<sup>53</sup> Leeb BF: **Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study.** *Lipids* 2006;Jan 41(1):29-34.

<sup>54</sup> Vermeil AE: **Clinical application of omega-3-fatty acids (cod-liver oil).** *Klin Med (Mosk)* 2005;83(10):51-7.

Kjeldsen-Kragh J: **Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis.** *J Rheumatol* 1992;Oct 19(10):1531-6.

Faarvang KL: **Fish oils and rheumatoid arthritis. A randomized and double-blind study.** *Ugeskr Laeger* 1994;Jun 6 156(23):3495-8.

<sup>55</sup> Vermeil AE: **Clinical application of omega-3-fatty acids (cod-liver oil).** *Klin Med (Mosk)* 2005;83(10):51-7.

Simopoulos AP: **omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development.** *Am J Clin Nutr* 1991;Sep 54(3):438-63.

Simopoulos AP: **omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development.** *Am J Clin Nutr* 1991;Sep 54(3):438-63.

Maroon JC: **Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain.** *Surg Neurol* 2006;Apr 65(4):326-31.

<sup>56</sup> Goldberg RJ, Katz J: **A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain.** *Pain* 2007;May 129(1-2):210-23.

<sup>57</sup> Berbert AA: **Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.** *Nutrition* 2005;Feb 21(2):131-6.

<sup>58</sup> Kidd PM: **omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids.** *Altern Med Rev* 2007;Sep 12(3):207-27.

<sup>59</sup> Faarvang KL: **Fish oils and rheumatoid arthritis. A randomized and double-blind study.** *Ugeskr Laeger* 1994;Jun 6 156(23):3495-8.

<sup>60</sup> Goldberg RJ, Katz J: **A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain.** *Pain* 2007;May 129(1-2):210-23.

Sperling RI: **The effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on neutrophils.** *Proc Nutr Soc* 1998;Nov 57(4):527-34.

- <sup>61</sup> Simopoulos AP: **The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases.** *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;Jun 233(6):674-88.
- <sup>62</sup> Zurier et al: **Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1996;39:1808-17.
- <sup>63</sup> Simopoulos AP: **The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases.** *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;Jun 233(6):674-88.
- <sup>64</sup> Rothman D: **Botanical lipids: effects on inflammation, immune responses, and rheumatoid arthritis.** *Semin Arthritis Rheum* 1995;Oct 25(2):87-96.
- <sup>65</sup> Soeken KL: **Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.** *Rheumatology Oxford* 2003;May 42(5):652-9.
- <sup>66</sup> Leventhal LJ: **Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil.** *Br J Rheumatol* 1994;Sep 33(9):847-52.
- <sup>67</sup> Restek, Applications note: <http://www.restek.com> 19.06.2011.
- <sup>68</sup> Ahlers AA: **C-reactive protein in patients with infection.** *Ugeskr Laeger* 1990;Dec 31 153(1):13-6.
- <sup>69</sup> Hansen JG: **C-reactive protein and infections in general practice.** *Ugeskr Laeger* 2000;Apr 24 162(17):2457-60.
- <sup>70</sup> Berbert AA: **Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.** *Nutrition* 2005;Feb 21(2):131-6.
- Zamora Ardoy MA: **Olive oil: influence and benefits on some pathologies.** *An Med Interna* 2004;Mar 21(3):138-42.
- <sup>71</sup> Calder P: **n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory disease.** *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1505-19.
- <sup>72</sup> Soeken KL: **Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.** *Rheumatology Oxford* 2003;May 42(5):652-9.
- <sup>73</sup> Reiner E: **The role of omega-3 fatty acids from fish in prevention of cardiovascular diseases.** *Lijec Vjesn* 2007;Oct-Nov 129(10-11):350-5.
- Simopoulos AP: **The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease.** *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:131-4.
- <sup>74</sup> Jalili M: **Extremely prolonged INR associated with warfarin in combination with both trazodone and omega-3 fatty acids.** *Arch Med Res* 2007;Nov 38(8):901-4.
- Buckley MS: **Fish oil interaction with warfarin.** *Ann Pharmacother* 2004;Jan 38(1):50-2.

- <sup>75</sup> Conklin SM: **Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers.** *Psychiatry Res* 2007;Jul 30 152(1):1-10.
- Little C: **Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002948.
- <sup>76</sup> Sköldstam L: **An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2003;Mar 62(3):208-14.
- <sup>77</sup> Sköldstam L: **Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets.** *Nutr J* 2005;May 4:15.
- <sup>78</sup> Waterman E: **Active components and clinical applications of olive oil.** *Altern Med Rev* 2007;Dec 12(4):331-42.
- <sup>79</sup> Schomburg G (Dezernat): **Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, „Placebo in der Medizin“.** *Deutsches Ärzteblatt* 2010;Juli 107 28–29:2.
- <sup>80</sup> Schomburg G (Dezernat): **Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, „Placebo in der Medizin“.** *Deutsches Ärzteblatt* 2010;Juli 107 28–29:5.
- <sup>81</sup> Jütte R: **Stellungnahme ‚Placebo in der Medizin‘.** *Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer* 2010:42ff.
- <sup>82</sup> Jütte R: **Stellungnahme ‚Placebo in der Medizin‘.** *Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer* 2010:60.
- <sup>83</sup> Udrea G: **Patients' perspectives and motivators to participate in clinical trials with novel therapies for rheumatoid arthritis.** *J Med Life* 2009;Apr-Jun 2(2):227-31.

## Literaturverzeichnis

- Adam O: **Diät und Rat bei Rheuma und Osteoporose.** *Walter Hädecke Verlag* 2001.
- Adam O: **Ernährung und Immunsystem.** *Rheuma Akt Ernähr Med* 2002;27:245-9.
- Adam O: **Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis.** *Rheumatol Int.* 2003;Jan.23(1):27-36.
- Adam O: **Ernährungstherapie bei Rheuma.** *Berliner Ärzte* 2005;1 42:15-18.
- Ahlers AA: **C-reactive protein in patients with infection.** *Ugeskr Laeger* 1990;Dec 31 153(1):13-6.
- Arnett FC et al: **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1998;31:315-24.
- Azzini M: **Fatty acids and antioxidant micronutrients in psoriatic arthritis.** *J Rheumatol.* 1995;Jan 22(1):103-8.
- Bäumler S: **Heilpflanzen Praxis Heute.** *Elsevier* 2007;1.
- Belch J: **Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 1988;47:96-104.
- Berbert AA: **Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.** *Nutrition* 2005;Feb.21(2):131-6.
- Braun J, Sieper J: **Ankylosing spondylitis.** *Lancet* 2007;369:1379-90.
- Buckley MS: **Fish oil interaction with warfarin.** *Ann Pharmacother* 2004;Jan 38(1):50-2.
- Calder P: **Dietary modification of inflammation with lipids.** *Proceedings of the Nutrition Society* 2002;61:345–58.
- Calder P: **n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory disease.** *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1505-19.
- Calder PC: **Proceedings of the Nutrition Society. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on ‘Nutrition and autoimmune disease’ PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis.** *Cambridge University Press* 2008;67:409-18.
- Calder P: **Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases.** *Mol Nutr Food Res* 2008;Aug 52(8):885-97.
- Conklin SM: **Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers.** *Psychiatry Res* 2007;Jul 30 152(1):1-10.

Covington MB: **omega-3 fatty acids**. *Am Fam Physician* 2004;Jul 1 70(1):133-40.  
<http://www.das-score.nl/index.html> 19.06.2011.

Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie; Memorandum 2008, Epidemiologie.

Dougados M et al: **The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy**. *Arthritis Rheum* 1991;Oct.34(10):1218-27.

Dubnov G: **Polyunsaturated Fatty acids, insulin resistance, and atherosclerosis: is inflammation the connecting link?** *Metab Syndr Relat Disord* 2004;Jun 2(2):124-8.

Faarvang KL: **Fish oils and rheumatoid arthritis. A randomized and double-blind study**. *Ugeskr Laeger* 1994;Jun 6 156(23):3495-8.

Feyertag J: **Arthritis psoriatica**. *J Miner Stoffwechs* 2005;12(4):105–9.

Gallagher et al: **Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale**. *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633-8.

Gillian EC: **The effect on human tumor necrosis factor a interleukin 1b of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil**. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116-22.

Hansen JG: **C-reactive protein and infections in general practice**. *Ugeskr Laeger* 2000;Apr 24 162(17):2457-60.

Keane D: **Saturated and unsaturated (including arachidonic acid) non-esterified fatty acid modulation of insulin secretion from pancreatic beta-cells**. *Biochem Soc Trans* 2008;Oct 36(Pt 5):955-8.

Goldberg RJ, Katz J: **A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain**. *Pain* 2007;May 129(1-2):210-23.

Hettenkofer H-J: **Rheumatologie, Diagnostik – Klinik – Therapie**. *Thieme* 2003;5:72.

Jalili M: **Extremely prolonged INR associated with warfarin in combination with both trazodone and omega-3 fatty acids**. *Arch Med Res* 2007;Nov 38(8):901-4.

Jütte R: **Stellungnahme ‚Placebo in der Medizin‘**. *Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer* 2010:42ff;60.

Kidd PM: **omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids**. *Altern Med Rev* 2007;Sep 12(3):207-27.

Kjeldsen-Kragh J: **Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis**. *J Rheumatol* 1992;Oct 19(10):1531-6.

Kremer et al: **Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis**. *Arthritis Rheum* 1990;33(6):810-21.

Kremer et al: **Effects of high dose fish oil**. *Arthritis rheum* 1995;38:1107-14.

Langenegger T: **Klinische Beschreibung der rheumatoiden Arthritis.** <http://www.cempurio.de/rheumathoide-arthritis-allgemeines> 19.06.2011.

Langer HE: **TNF-alpha.** *InformationsZentrumÖsterreich.* 2006.  
<http://www.rheuma-online.de/krankheitsbilder/chronische-polyarthritis/rheumatoide-arthritis-zahlen-und-fakten-im-ueberblick.html> 19.06.2011.

Lassus A: **Effects of dietary supplementation with polyunsaturated ethyl ester lipids in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.** *J Int Med Res* 1990;Jan-Feb 18(1):68-73.

Leeb BF: **Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study.** *Lipids* 2006;Jan 41(1):29-34.

Leventhal LJ: **Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil.** *Br J Rheumatol* 1994;Sep 33(9):847-52.

Little C: **Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002948.

Löffler P: *Biochemie und Pathobiochemie.* Springer 2007;8:418,554-80.

Maroon JC: **Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain.** *Surg Neurol* 2006;Apr 65(4):326-31.

Marstedt G, Moebus S: **Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin.** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2002;9:14.

Miller III ER et al: **Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality.** *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.

Pattison DJ: **The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review.** *J Rheumatol* 2004;Jul 31(7):1310-9.

Pedersen et al.: **Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort.** *J.Rheumatol* 2005;32(7):1249-52.

Piel E: **Naturheilmittel im Spiegel der Demoskopie - Einstellungen und Verbraucherverhalten im Trend.** *Allensbacher Archiv IfDUmfrage* 10004; Mai 2007.

Proudman SM: **Response-driven combination therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs can achieve high response rates in early rheumatoid arthritis with minimal glucocorticoid and nonsteroidal anti-inflammatory drug use.** *Semin Arthritis Rheum* 2007; Oct 37(2):99-111.

Reiner E: **The role of omega-3 fatty acids from fish in prevention of cardiovascular diseases.** *Lijec Vjesn* 2007;Oct-Nov 129(10-11):350-5.

Remans PH: **Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects.** *Eur J Clin Nutr* 2004;Jun 58(6):839-45.

Restek, Applications note: <http://www.restek.com> 19.06.2011.

Rothman D: **Botanical lipids: effects on inflammation, immune responses, and rheumatoid arthritis.** *Semin Arthritis Rheum* 1995;Oct 25(2):87-96.

Schomburg G (Dezernat): **Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“.** *Deutsches Ärzteblatt* 2010;Juli 107 28–29:2;5.

Schubert R, Jahreis G: **Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis.** *Br J Nutr* 2009;Feb 27:1-10.

Simopoulos AP: **omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development.** *Am J Clin Nutr* 1991;Sep 54(3):438-63.

Simopoulos AP: **The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases.** *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;Jun 233(6):674-88.

Simopoulos AP: **The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease.** *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:131-4.

Singer P: **Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren?** *uZv* 2000;3.

Sköldstam L: **An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2003;Mar 62(3):208-14.

Sköldstam L: **Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets.** *Nutr J* 2005;May 4:15.

Soeken KL: **Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.** *Rheumatology Oxford* 2003;May 42(5):652-9.

Sperling RI: **The effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on neutrophils.** *Proc Nutr Soc* 1998;Nov 57(4):527-34.

Udrea G: **Patients' perspectives and motivators to participate in clinical trials with novel therapies for rheumatoid arthritis.** *J Med Life* 2009;Apr-Jun 2(2):227-31.

Van Riel PLCM, Schumacher HR: **How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice?** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):67-76.

Vermel' AE: **Clinical application of omega-3-fatty acids (cod-liver oil).** *Klin Med (Mosk)* 2005;83(10):51-7.

Waterman E: **Active components and clinical applications of olive oil.** *Altern Med Rev* 2007;Dec 12(4):331-42.

Welsing PMJ: **The relation between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2009-17.

Zamora Ardoy MA: **Olive oil: influence and benefits on some pathologies.** *An Med Interna* 2004;Mar 21(3):138-42.

Zurier RB: **Alteration of the cellular fatty acid profile and the production of eicosanoids in monocytes by GLA.** *Arthritis rheum* 1990;33:1526-33.

Zurier et al: **Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1996;39:1808-17.

Zurier RB: **Human peripheral blood T lymphocyte proliferation after activation of the T cell receptor: effects of unsaturated fatty acids.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;May-Jun60(5-6):371-5.



# Disease Activity Score (DAS 28)

Patient \_\_\_\_\_

geb.: \_\_\_\_\_

(TT.MM.JJ)

## Gelenkstatus – 28 Joint Count

### druckschmerzhaft Gelenke

1 Anzahl dG

3 BSG (nach 1 Std. in mm)

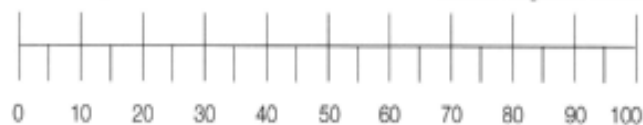
4 PATIENTENURTEIL  
zur Krankheitsaktivität

Wie aktiv ist Ihre rheumatoide Arthritis in den letzten 7 Tagen gewesen?\*

keine Aktivität

stärkst mögliche Aktivität

Patientenurteil in mm




Datum:

DAS 28:

\*Bitte lassen Sie dies Ihren Patienten mit einem senkrechten Strich beurteilen.

Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit  
spezieller Fettsäuren ( $\omega$ -3 LC-PUFA, GLA)  
bei Patient/innen mit Rheumatoider Arthritis und  
Psoriasis-Arthritis

# CRF

Patienten-Nr.: |\_\_|\_\_|\_\_|      Initialen: |\_\_|\_\_|

Abteilung für Naturheilkunde Charité Campus Benjamin Franklin  
im Immanuel-Krankenhaus, Berlin

Untersuchungsdatum:

_	_	_	_	_	_	_	_
T	T	M	M	J	J	J	J

### Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien:</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
1. Freiwillige Teilnahme mit dokumentiertem Einverständnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bereitschaft und Fähigkeit sich an das Studienprotokoll zu halten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Geschäftsfähiger Patient im Alter > 18 Jahre und < 80 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gesicherte Diagnose einer RA, bzw. einer PA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mittlere Krankheitsaktivität (mindestens 2 von 5 Parametern)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Klinische Kriterien:</u>		
<input type="checkbox"/> Anzahl der schmerzenden Gelenke ( $\geq 3$ empfindl./schmerzende Gelenke)		
<input type="checkbox"/> Anzahl der geschwollenen Gelenke ( $\geq 3$ geschwollene Gelenke)		
<input type="checkbox"/> Dauer der Morgensteifigkeit (mind. 30 min)		
<u>Serologische Kriterien:</u>		
<input type="checkbox"/> Westgren-ESR > 11 mm/h		
<input type="checkbox"/> CRP > 5,1 mg/l		
6. Bereitschaft, im Rahmen der Studie nur die vom Prüfarzt verordneten Medikamente zu verwenden (z. B. NSAID und/oder Kortikosteroide mit stabiler Dosierung seit mind. 4 Wochen vor Beginn der Studie und während der Studie muss abzusehen sein, dass die Dosis unterhalb dieser Grenze liegt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Patienten mit disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) sollten bereits über einen Zeitraum von 8 Wochen eine konstante Medikamentendosis einnehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Schriftliche Einverständniserklärung zum Datenschutz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Der Patient ist nur einzuschließen, wenn bei allen o.g.Kriterien „Ja“ angekreuzt ist.

<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
1 Fehlende Bereitschaft, auf andere Behandlungen der RA, bzw. PA als die vom Prüfarzt empfohlenen Medikamente zu verzichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Patienten mit Infektionen, gastrointestinalen, hepatischen, Pankreas- oder Dünndarmerkrankungen oder Erkrankungen die eine Behandlungen/Medikamente erfordern, die evtl. die Krankheitsaktivität der RA, bzw. PA beeinflussen. Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Einnahme von Antikoagulantien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ( <u>insbesondere Fischölkapseln, GLA-reiche Kapseln (z. B. Nachtkerzen- oder Borretschöl)</u> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Wechselnde Lebensumstände bzw. Therapiemaßnahmen, die eine Beobachtung über den angegebenen Zeitraum nicht zulassen bzw. mangelnde Compliance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Teilnahme an anderen klinischen Studien während oder 4 Wochen vor dieser Studie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Schwere Verhaltensprobleme, emotionale Probleme oder psychiatrische Probleme, die nach Meinung des Prüfarztes zu einer mangelnden Compliance führen würden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Schwangerschaft, Stillzeit und unsichere Kontrazeption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Andere Gründe, die vom Untersucher als wichtig erachtet werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Der Patient ist nur einzuschließen, wenn bei allen Kriterien „Nein“ angekreuzt ist.



## Begleit- und Vorerkrankungen, Operationen

Bitte in der folgenden Tabelle Begleit- und Vorerkrankungen und OP`s eintragen

Code	Name der Erkrankung	Beginn	Ende	noch andauernd
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>
		_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>

### DMARD-Therapie der Rheumatoiden Arthritis, bzw. Psoriasis-Arthritis in den letzten 6 Monaten

keine DMARD-Therapie

Präparat (Handelsname)	Dosis (z.B. 50 mg)	Häufig- keit (z.B. 1x/Tag)	Applika- tionsart (z.B. p.o.)	Beginn	Ende	noch andauernd
				T T M M J J	T T M M J J	<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>

### Korticooidtherapie in den letzten 6 Monaten:

keine Korticooidtherapie

Präparat (Handelsname)	Dosis (z.B. 50 mg)	Häufig- keit (z.B. 1x/Tag)	Applika- tionsart (z.B. p.o.)	Beginn	Ende	noch andauernd
				T T M M J J	T T M M J J	<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>





### Medikamentöse Therapie der Begleiterkrankungen (1):

keine medikamentöse Therapie

Präparat (Handelsname)	Dosis (z.B. 50 mg)	Häufigkeit (z.B. 1x/Tag)	Applikationsart (z.B. p.o.)	Beginn T T M M J J	Ende T T M M J J	noch andauernd
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>
						<input type="checkbox"/>

## Körperliche Untersuchung

Herzfrequenz pro Minute |\_|\_|\_|

Blutdruck mmHg |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|  
syst. diast

Bauchumfang: |\_|\_|\_|,|\_| cm

## Patientenselbstbeurteilung

Wie stark waren Ihre Schmerzen in den letzten 7 Tagen?

VAS-Schmerz: |\_|\_|\_| mm

## Gelenkstatus – 28 Joint Count

### druckschmerzhaftes Gelenke

1 Anzahl dG

3 BSG (nach 1 Std. in mm)

4 PATIENTENURTEIL  
zur Krankheitsaktivität

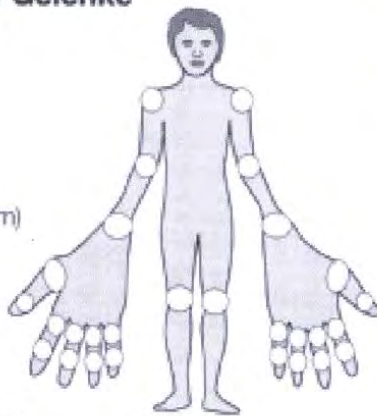
Wie aktiv ist Ihre rheumatoide Arthritis in den letzten 7 Tagen gewesen?\*

keine Aktivität

stärkst mögliche Aktivität

Patientenurteil in mm





### geschwollene Gelenke

2 Anzahl gG



Komplikationslose venöse Blutentnahme

ja

nein

Kommentar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



**Unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen und neue Begleiterkrankungen)?**

- Nein
- Ja      Dokumentation: UE Seite 25 - 27.

**Regelmäßige Einnahme?**

- Nein      Kommentar: \_\_\_\_\_
- Ja

**Änderung der Begleitmedikation?**

- Nein
- Ja      Dokumentation Seite 28

**Abbruch der Studie?**

- Nein
- Ja      Dokumentation Seite 24

**Bemerkungen:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Datum

\_\_\_\_\_ Unterschrift

Datum: |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|  
T T M M J J

Datum der ersten Einnahme

|\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|  
T T M M J J

**Unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen und neue Begleiterkrankungen)?**

- Nein  
 Ja Dokumentation: UE Seite 25 - 27.

**Regelmäßige Einnahme?**

- Nein Kommentar: \_\_\_\_\_  
 Ja

**Änderung der Begleitmedikation?**

- Nein  
 Ja Dokumentation S. 28

**Abbruch der Studie?**

- Nein  
 Ja Dokumentation S. 24

**Bemerkungen:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Körperliche Untersuchung

Herzfrequenz pro Minute |\_\_|\_\_|\_\_|

Blutdruck mmHg |\_\_|\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|  
syst. diast

Bauchumfang: |\_\_|\_\_|\_\_| cm

## Patientenselbstbeurteilung

Wie stark waren Ihre Schmerzen in den letzten 7 Tagen?

VAS-Schmerz: |\_\_|\_\_|\_\_| mm

Dauer der Morgensteifigkeit: |\_\_|\_\_|\_\_| min

## Gelenkstatus – 28 Joint Count

### druckschmerzhaftes Gelenke

1 Anzahl dG

3 BSG (nach 1 Std. in mm)

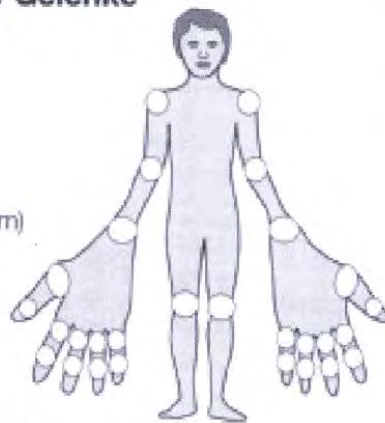
4 PATIENTENURTEIL  
zur Krankheitsaktivität

Wie aktiv ist Ihre rheumatoide Arthritis in den letzten 7 Tagen gewesen?\*

keine Aktivität

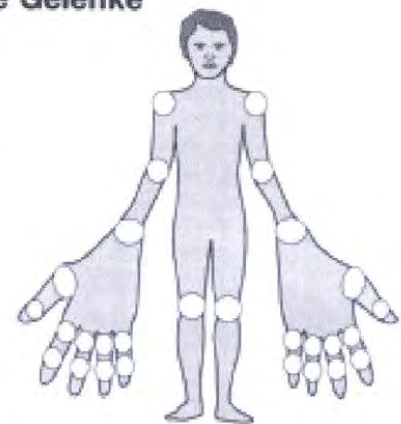
stärkst mögliche Aktivität

Patientenurteil in mm



### geschwollene Gelenke

2 Anzahl gG



Komplikationslose venöse Blutentnahme

ja

nein

Kommentar: \_\_\_\_\_

Datum

Unterschrift

**Laborergebnisse:**

**Datum:**    |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|  
                  T T    M M    J J

<b>Parameter</b>	<b>Wert</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>Einheit</b>
<b>CRP</b>		<b>&lt; 5,1</b>	<b>mg/l</b>
<b>BSG</b>		<b>&lt; 11</b>	<b>mm/1.h</b>
<b>PTT</b>		<b>26-36</b>	<b>sec</b>
<b>INR</b>		<b>0,8-1,2</b>	

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Studienabschluss

**Untersuchungsdatum:**

|\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|  
T T M M J J

(planmäßiges Ende oder Datum des letzten Kontaktes)

**Datum der letzten Einnahme:**

|\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|  
T T M M J J

**Hat der Patient die Studie protokollgemäß beendet?**

ja  nein\*

**\*Falls nein, bitte im folgenden Abschnitt die Gründe für den Abbruch dokumentieren.**

**Der Patient hat die Studie abgebrochen weil:**

- Ohne Angabe von Gründen
- Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen Screening und Tag 1
- Auftreten von unerwünschten Ereignissen
- Auftreten von schweren interkurrenten Erkrankungen oder Infektionen
- Aufgrund fehlender Wirksamkeit
- Beschwerdefreiheit seit: \_\_\_\_\_
- Klinische Situation, die eine weitere Behandlung nicht zulässt, bitte spezifizieren:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- andere Gründe: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Zusätzlicher Corticoidbedarf > 10 mg Prednisolonäquivalent/d
- Verschlechterung der RA-, bzw. PA-Symptome (Anstieg der geschwollenen Gelenke >50%)

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



Unerwünschtes Ereignis/ Symptom ( <i>einzelne aufführen</i> )	1. Ereignis	2. Ereignis
Datum des erstmaligen Auftretens		
Dauert das Ereignis noch an? <i>Falls nein: Datum des letzten Auftretens</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Intensität	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark
Verlauf	<input type="checkbox"/> einmalig <input type="checkbox"/> intermittierend <input type="checkbox"/> dauernd	<input type="checkbox"/> einmalig <input type="checkbox"/> intermittierend <input type="checkbox"/> dauernd
War das Ereignis schwerwiegend?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
War das Ereignis unerwartet?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation	<input type="checkbox"/> keiner <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> keiner <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> gesichert
Veränderung der Einnahme der Studienmedikation	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Häufigkeit reduziert <input type="checkbox"/> verändert <input type="checkbox"/> abgesetzt	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Häufigkeit reduziert <input type="checkbox"/> verändert <input type="checkbox"/> abgesetzt
Gegenmaßnahme  <i>bitte spezifizieren</i>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> medikamentös <input type="checkbox"/> sonstige	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> medikamentös <input type="checkbox"/> sonstige
Hospitalisierung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Ausgang	<input type="checkbox"/> vollständig wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit Nachwirkungen <input type="checkbox"/> UE besteht noch/ wird noch therapiert <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> vollständig wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit Nachwirkungen <input type="checkbox"/> UE besteht noch/ wird noch therapiert <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> unbekannt

Unerwünschtes Ereignis/ Symptom ( <i>einzelne aufführen</i> )	3. Ereignis	4. Ereignis
Datum des erstmaligen Auftretens		
Dauert das Ereignis noch an? <i>Falls nein: Datum des letzten Auftretens</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Intensität	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark
Verlauf	<input type="checkbox"/> einmalig <input type="checkbox"/> intermittierend <input type="checkbox"/> dauernd	<input type="checkbox"/> einmalig <input type="checkbox"/> intermittierend <input type="checkbox"/> dauernd
War das Ereignis schwerwiegend?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
War das Ereignis unerwartet?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation	<input type="checkbox"/> keiner <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> gesichert	<input type="checkbox"/> keiner <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> gesichert
Veränderung der Einnahme der Studienmedikation	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Häufigkeit reduziert <input type="checkbox"/> verändert <input type="checkbox"/> abgesetzt	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Häufigkeit reduziert <input type="checkbox"/> verändert <input type="checkbox"/> abgesetzt
Gegenmaßnahme  <i>bitte spezifizieren</i>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> medikamentös <input type="checkbox"/> sonstige	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> medikamentös <input type="checkbox"/> sonstige
Hospitalisierung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Ausgang	<input type="checkbox"/> vollständig wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit Nachwirkungen <input type="checkbox"/> UE besteht noch/ wird noch therapiert <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> vollständig wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit Nachwirkungen <input type="checkbox"/> UE besteht noch/ wird noch therapiert <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> unbekannt

**Schwerwiegendes UE:**

**Beginn:** |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| **Ende:** |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Dauer:** |\_|\_|\_|\_| Minuten  Stunden  Tage  Wochen

**Ereignis:** \_\_\_\_\_

Beschreibende **Zusammenfassung:** \_\_\_\_\_

Relevante **Laborparameter:** \_\_\_\_\_

Relevante

**Krankengeschichte:** \_\_\_\_\_

**Schweregrad:** Tod  lebensbedrohend  Stat. Beh./ Verl. Stat. Beh.

Welche Studienmedikation?: \_\_\_\_\_

Studienmedikation abgesetzt  Frequenz reduziert  erhöht  unverändert

Tägliche Frequenz: \_\_\_\_\_ Beginn: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| Ende: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Therapie des unerwünschten Ereignisses:** Keine  Stat. Einw.  Andere Med./Beh.   
welche \_\_\_\_\_ Weitere Diagnostik erford.  welche \_\_\_\_\_

**Ausgang:** Wiederherg.  noch nicht wiederherg.  bleibender Schaden  tödlich  unbek.

**Todestag:** |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| **Primäre Todesursache:** \_\_\_\_\_

Weitere Todesursache(n): \_\_\_\_\_

Autopsiebericht vorhanden: Ja  Nein  folgt

Ließ die **Reaktion** nach Absetzen der Studienmedikation nach? Ja  Nein  nicht zutreffend

Gab es eine Reaktion bei erneuter Gabe der Studienmedikation? Ja  Nein  nicht zutreffend

**Zusammenhang** mit der Studienmedikation: sicher  wahrscheinl.  möglich  unwahrsch.  keiner

**Begleitmedikation** (außer Med. zur Beh. des unerwünschten Ereignisses)

Medikament	tgl. Dosis	Applikation	Beginn	beibehalten	Ende	ursächl. Zus
				ja <input type="checkbox"/>		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
				ja <input type="checkbox"/>		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
				ja <input type="checkbox"/>		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Name und Unterschrift \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_



Postanschrift:  
Immanuel-Krankenhaus  
Abteilung für Naturheilkunde  
Königstr. 63  
D-14109 Berlin

Leitender Oberarzt: Dr. med. Rainer Stange  
Forschungskordinator: Dr. med. R. Stange  
Prüfärztin: Sylvia Schaper  
Telefon: 030 / 80 505 - 696  
Fax: 030 / 80 505 - 692  
email: naturheilkunde@immanuel.de

## Information über die

### **Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von speziellen Fettsäuren ( GLA; $\omega$ -3 LC-PUFA) versus Placebo (Olivenöl) bei Patient/innen mit Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis**

Hiermit möchten wir Ihnen unsere Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von speziellen Fettsäuren, die in unserer Ernährung in Fischöl oder Borretschöl natürlich vorkommen vorstellen.

#### **Ziel der Studie:**

Diese Studie wird durchgeführt um herauszufinden, ob sich durch die Einnahme von bestimmten Fettsäuren das Verhältnis von in Bezug auf die Rheumaerkrankung schädlichen und nützlichen Fettsäuren im Blut verändert und ob dies zur Folge hat, dass sich auch die Gelenkbeschwerden bessern.

#### **Hintergrund und Wirkungsweise von Gamma-Linolensäure und Fischöl**

In Fischöl enthaltenen, langkettigen, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren ( $\omega$ -3 LC-PUFA) werden positive physiologische Wirkungen zugeschrieben, wobei in Bezug auf rheumatische Erkrankungen insbesondere die entzündungshemmenden Effekte dieser Fettsäuren eine Rolle spielen.

Durch den chronischen Entzündungsprozess bei der Rheumatoiden Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis kommt es im Verlauf zu einer Zerstörung der Gelenkknorpelschicht und der angrenzenden Knochenanteile. Seit dem 2. Weltkrieg liegt die Steigerungsrate für das Auftreten dieser Krankheiten bei 90%. In diesem Zeitraum hat sich auch der Anteil der tierischen Fette (reich an Arachidonsäure) in der Ernährung der westlichen Industrienationen erhöht und könnte möglicherweise mit dem Anstieg des Krankheitsbildes im Zusammenhang stehen. Eine arachidonsäurearme Ernährung wirkt sich nachweislich positiv auf die Entzündungsaktivität bei der RA aus. Fischölsäuren werden entzündungshemmende Effekte zugeschrieben. Dies geht auf ihre Rolle als Vorstufe der Prostaglandine und Leukotriene und somit ihre Funktion hinsichtlich entzündlicher und immunologischer Prozesse zurück. Klinische Beobachtungsstudien belegen die Wirksamkeit der Fischölfettsäuren bei der Rheumatoiden Arthritis, die auch für die Psoriasis-Arthritis anzunehmen ist. In einer vor kurzem durchgeführten Studie an der Universität Jena wurde eine Senkung des Verhältnisses von Arachidonsäure zu Fischölfettsäuren im Plasma nach Fischöleinnahme beobachtet. In dieser Studie soll untersucht werden, ob die reine Gabe von Omega-3-Fettsäuren, Gamma-Linolensäure oder die Kombination aus beiden wirkungsvoller ist.

## **Bedeutung und möglicher Nutzen der Studie**

Die Rheumatoide Arthritis und die Psoriasis-Arthritis stellen chronische Erkrankungen dar, die sich meist nur mit Schmerzmedikamenten, Kortison und/oder Basistherapeutika kontrollieren lassen.

Da diese Medikamente mit starken Nebenwirkungen behaftet sind, sollen sie möglichst sparsam verwendet werden. Die mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren und die Gamma-Linolensäure können als Nahrungsergänzungsmittel einen Beitrag zur Senkung der Entzündungsaktivität der Rheumatoiden Arthritis, bzw. der Psoriasis-Arthritis leisten und so zur Einsparung von Medikamenten beitragen. Über den Einfluss auf den Gesamtverlauf der Erkrankung ist bislang noch nichts bekannt.

## **Ablauf**

Die Studie wird in der Abteilung für Naturheilkunde mit Hochschulambulanz der Charité, Campus Benjamin Franklin im Immanuel-Krankenhaus mit insgesamt 120 Patienten durchgeführt. Diese werden per Zufallsliste in vier Gruppen eingeteilt. Die Patienten erhalten als Prüfpräparat -ohne zu wissen welches (verblindet)- in Form von 5-6 Kapseln pro Tag:

- ▶ in der ersten Gruppe: 3,15 g Fischölsäuren
- ▶ in der zweiten Gruppe 3,15 g gamma-Linolensäure
- ▶ in der dritten Gruppe 1,57 g gamma-Linolensäure und 1,35 g Fischölsäuren
- ▶ in der vierten Gruppe 3 g Olivenöl.

Bei der ersten Untersuchung prüfen wir Ihre Eignung für die Studie anhand von Ein- und Ausschlusskriterien. Dann werden Ihre Krankheitsgeschichte, Ihre Begleiterkrankungen und Medikamente erfragt und eine Untersuchung der Gelenke sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Eine Erhebung Ihres Ernährungsverhaltens erfolgt mit einem Fragebogen und Sie sollen anhand einer Skala Ihre Schmerzen und die gesamte Krankheitsaktivität beurteilen. Nach zwei Wochen Behandlung erhalten Sie einen Anruf von der Prüffärztin, die sich nach Ihrem Befinden, evtl. Nebenwirkungen und Medikamentenänderungen erkundigt. Die Abschlussuntersuchung findet nach 12 Wochen statt mit Gelenkuntersuchung, Blutentnahme und Fragebogen.

## **Mögliche Risiken**

Die Einnahme von Fischölsäuren- oder Gamma-Linolensäurekapseln wird im allgemeinen gut vertragen. Gelegentlich kommt es zu Aufstoßen oder Übelkeit. Eine geringe Hemmung Thrombozytenaggregation wird in der Literatur als Nebenwirkung beschrieben. Es gibt jedoch Erkrankungen, wie z.B. Gallen- und Pankreaserkrankungen, bei denen man diese nicht einnehmen sollte, welche im Gespräch mit der Ärztin erfragt und ausgeschlossen werden.

**Wenn Sie jetzt oder irgendwann im Verlauf der Teilnahme Fragen zu dieser Studie haben, wird Ihnen die betreuende Prüffärztin diese gerne beantworten.**

**Tel.: 030 / 80505-696**

**e-mail: naturheilkunde@immanuel.de**

Postanschrift:  
Immanuel-Krankenhaus  
Abteilung für Naturheilkunde  
Königstr. 63  
D-14109 Berlin

Abteilung für Naturheilkunde mit Hochschulambulanz

Leitender Oberarzt: Dr. med. Rainer Stange  
Forschungskordinator: Dr. med. Dr. rer.nat. Bernhard Uehleke  
Prüfärztin: Ursula Hackermeier  
Telefon: 030/80 505 - 659/ - 658  
Fax: 030/80 505 - 692  
email: naturheilkunde@immanuel.de

## Patienteneinwilligungserklärung

für die Teilnahme an der

### **Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von speziellen Fettsäuren (GLA; n-3 LC-PUFA) versus Placebo (Olivenöl) bei Patienten und Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis**

Hiermit erkläre ich,

\_\_\_\_\_  
(Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum des/der Untersuchungsteilnehmer/in)

\_\_\_\_\_  
(Patienten Nr.)

dass ich durch die Prüfärztin Frau Ursula Hackermeier mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von speziellen Fettsäuren (GLA; n-3 LC-PUFA) versus Placebo (Olivenöl) bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die von der wissenschaftlichen Einrichtung Abteilung für Naturheilkunde Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, durchgeführt wird, informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der Prüfärztin zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Patienteninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen kann.

Ich wurde über den bestehenden Versicherungsschutz und die damit für mich verbundenen Verpflichtungen informiert.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

## Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) weitergegeben werden an:

- a) den Auftraggeber (\*)der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung, Bewertung von unerwünschten Ereignissen und/oder oder Beantragung der Zulassung;
- b) die zuständige Bundesoberbehörde (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn*) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschter Ereignisse.

**\*Anschrift des Auftraggebers::**

**IGV Institut für Getreideverarbeitung GmbH**

**Arthur- Scheunert- Allee 40-41**

**14558 Nuthetal OT Bergholz- Rehbrücke**

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers und der zuständigen Behörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Darüber hinaus bin ich einverstanden mit der Entnahme, Verschlüsselung und Untersuchung meines im Rahmen dieser klinischen Studie und für den Zweck der Studie entnommenen Blutes durch die Prüffärztin bzw. das Labor *hospital Dienstleistung und Beratung GmbH Laborverbund Ladeburgerstr.17, 16321 Bernau* und das Kliniklabor der FSU Jena Lehrstuhl Ernährungsphysiologie, Dornburgerstr. 24, 07743 Jena.

Berlin, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Teilnehmer/in

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Versuchsteilnehmer/in am .... über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Berlin, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der aufklärenden Prüffärztin



## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## *Eidesstattliche Erklärung*

„Ich, Martin Viehweger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

**„Effekte von Omega-3 und Omega-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis oder Psoriasisarthritis: Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, monozentrische, vierarmige Studie“** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

---

Martin Viehweger

Juni 2011

### ***Danksagung***

Danke meiner ärztlichen Betreuerinnen, dem Initiator Dr. Stange und prüfenden Augen Prof. Michalsens. Danke an ausgewählte, zwischenprüfende Professoren, für Rat, Fürsprache und Anteilnahme, die sich hoffentlich an dieser Stelle angesprochen fühlen. Danke der ewig hilfsbereiten Sekretärin Fr. Täubert. Besonderen Dank der ausdauernden Mühen meiner Statistikerin A. Ernert. Treuen Dank meiner ersten Lektorin S. Ihlow und den feinschleifenden Mühen S. Donaths. Dies war erst der Anfang, jetzt weiß ich, wie es geht!