

LANGKETTIGE OMEGA-3-FETTSÄUREN - EINE ÜBERSICHT AKTUELLER STUDIEN



Prof. Dr. Elke A. Trautwein

Trautwein Consulting, Hagen
Christian-Albrechts-Universität Kiel,
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde

uföp online Fachtagung

„Inhaltsstoffe von Raps und Körnerleguminosen für eine gesunde und vielseitige Ernährung“

2. Nov. 2021

DIE URSPRÜNGE

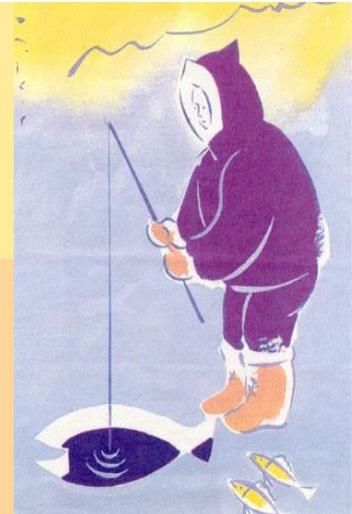
- Beobachtungen an Grönland Eskimos (Inuit) weisen auf eine inverse Assoziation zwischen KHK-Risiko und omega-3-Fettsäuren Aufnahme mit der Nahrung hin.

Dyerberg et al, Lancet 1978

*“Eskimos have high levels of EPA ... and they also have a low incidence of myocardial infarction and a tendency to bleed. It is possible that **dietary enrichment with EPA will protect against thrombosis.**”*

Bang et al, Am J Clin Nutr 1980

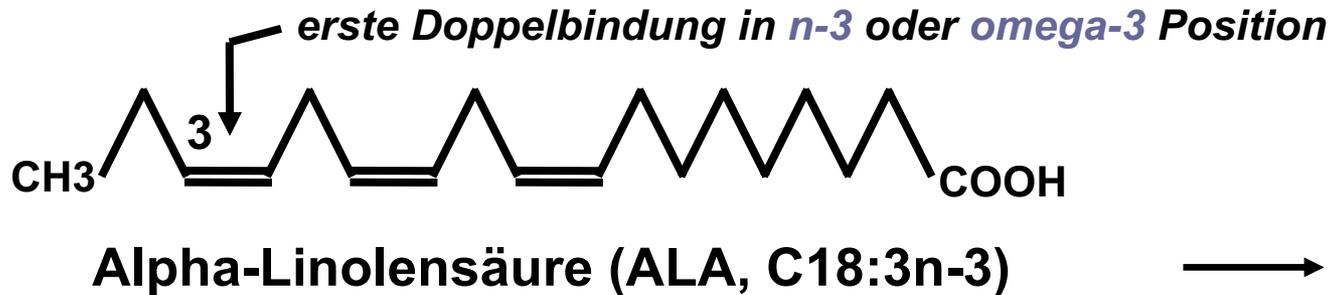
*“The rarity of ischemic heart disease in Greenland Eskimos may partly be explained by ... **long-chain polyunsaturated fatty acids ... in diets rich in marine oils.**”*



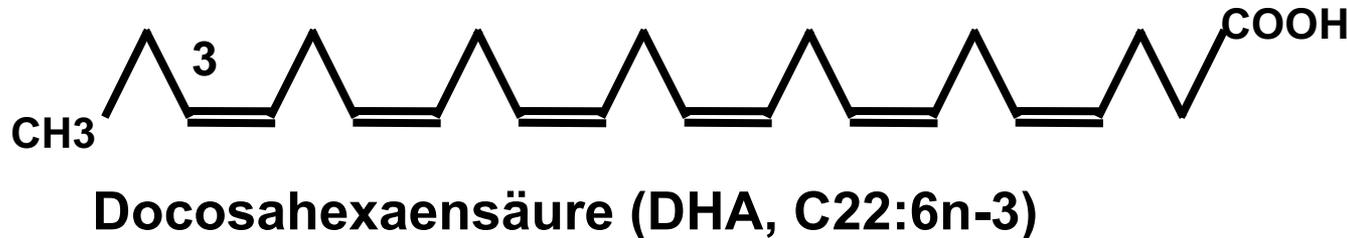
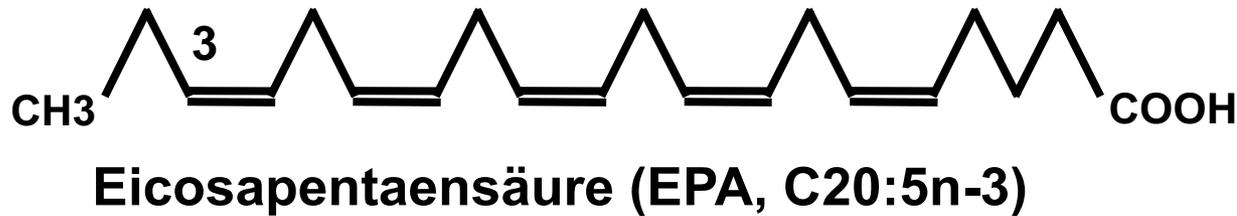
HEUTE

- Trotz jahrelanger Forschung zu den gesundheitlichen Wirkungen von omega-3-Fettsäuren und eindeutigen Hinweisen für eine Senkung des KHK-Risikos aus großen Beobachtungsstudien wird die Evidenz für eine protektive Wirkung kontrovers diskutiert.
- Insbesondere große Interventionsstudien mit omega-3-Fettsäuren Supplementierung liefern konträre Ergebnisse hinsichtlich eines Effekts auf das KHK-Risiko.
- Was bedeutet dies für evidenz-basierte Empfehlungen?

LANGKETTIGE OMEGA-3 (n-3, Ω-3) FETTSÄUREN



**Pflanzliche Öle
z.B. Rapsöl
1-2 g/Tag**



**Fetter Fisch,
Fischöl
0.1-0.2 g/Tag**

FOKUS DIESER PRÄSENTATION

- Derzeitiger Wissensstand zu marinen n-3-Fettsäuren und KHK Risiko
 - Evidenz aus Observationsstudien
 - Evidenz aus Interventionsstudien
 - Einfluss der Dosis (*low dose vs. high dose*)
 - Unterschiede zwischen den n-3-Fettsäuren EPA vs. DHA
- Effekte von pflanzlichen n-3-Fettsäuren (α -Linolensäure)
- Zugrundliegende Mechanismen
- Schlussfolgerungen



DIE AUFNAHME VON FISCH / n-3-FETTSÄUREN IST MIT EINER GERINGEREN GESAMT- BZW. KHK-MORTALITÄT ASSOZIIERT (OBSERVATIONSTUDIEN)

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality

Dong D. Wang, MD, MSc; Yanping Li, PhD; Stephanie E. Chiuve, ScD; Meir J. Stampfer, MD, DrPH; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Eric B. Rimm, ScD; Walter C. Willett, MD, DrPH; Frank B. Hu, MD, PhD

JAMA Intern Med. 2016;176(8):1134-1145

Marine n-3 PUFA Aufnahme mit einer **leicht niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert.**

(HR im Vergleich zu extremen Quintilen 0.96; 95%CI, 0.93-1.00; $P = .002$ für Trend)

JIM Original Article

doi: 10.1111/joim.12786

Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals

■ Y. Zhang¹ , P. Zhuang¹, W. He², J. N. Chen¹, W. Q. Wang³, N. D. Freedman⁴, C. C. Abnet⁴, J. B. Wang⁵  & J. J. Jiao³ 

Journal of Internal Medicine, 2018, 284; 399-417

Höhere Aufnahme von Fisch und n-3 PUFA signifikant mit geringerer Gesamt- und KHK-Mortalität assoziiert.

Gesamtmortalität*:

Männer: -9% (95 % CI 6-11%)

Frauen: -8% (95 % CI 5-12%)

KHK-Mortalität*:

Männer: -10% (95% CI 6-15%)

Frauen: -10% (95% CI 3-17%)

*Vergleich höchstes mit niedrigstem Quintil des Fischkonsums

GEPOOLTE ANALYSE ZEIGT n-3-FETTSÄUREN KONZENTRATION IM BLUT IST MIT EINER GERINGEREN GESAMT- BZW. KHK-MORTALITÄT ASSOZIIERT

n-3-Fettsäuren Konzentration im Blut und Gesamt- und erkrankungsspezifische Mortalität – **Daten aus 17 Kohortenstudien**

Table 2 Associations of circulating n-3 PUFA biomarkers with risk of total and cause-specific mortality in 17 cohorts: Fatty Acids and Outcomes Research Consortium.

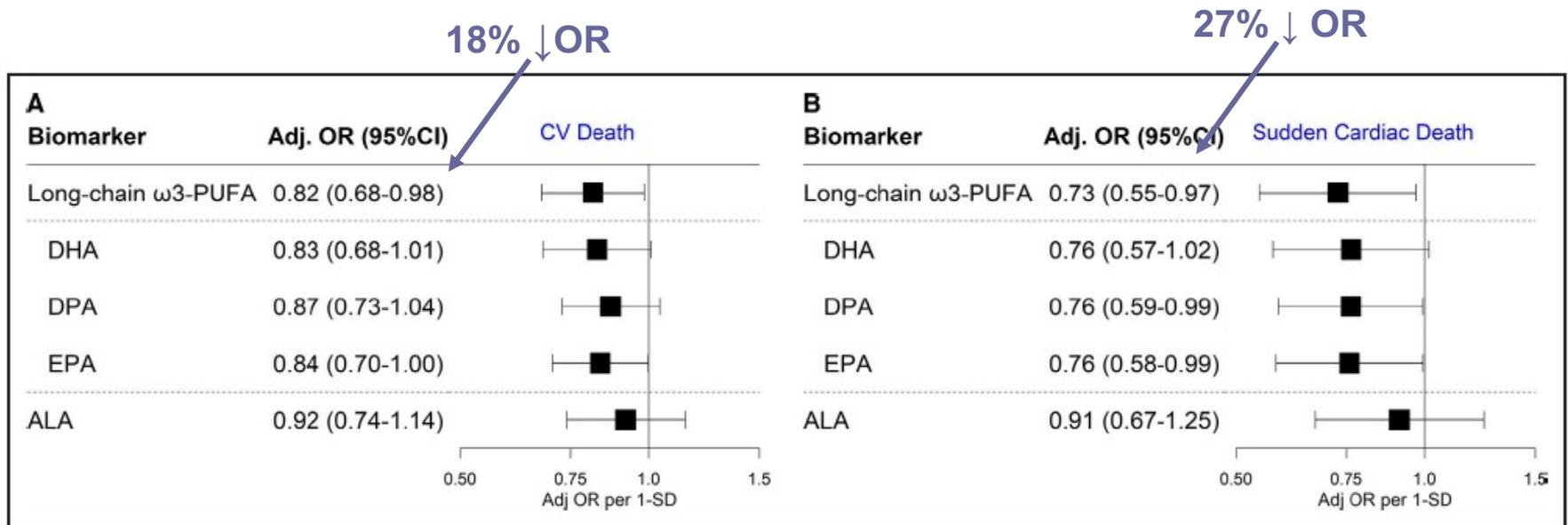
| Fatty acid | All-cause mortality HR (95% CI) (17 cohorts; 15,720 deaths) | CVD mortality HR (95% CI) (15 cohorts; 4571 deaths) | Cancer mortality HR (95% CI) (15 cohorts; 4284 deaths) | Other mortality HR (95% CI) (14 cohorts; 6022 deaths) |
|------------|---|---|--|---|
| ALA | 0.99 (0.96-1.02) | 1.01 (0.95-1.07) | 1.02 (0.96-1.08) | 0.99 (0.95-1.04) |
| EPA | 0.91 (0.88-0.94) | 0.88 (0.83-0.94) | 0.91 (0.85-0.96) | 0.92 (0.87-0.97) |
| DPA | 0.87 (0.84-0.91) | 0.91 (0.84-0.99) | 0.87 (0.81-0.95) | 0.88 (0.82-0.94) |
| DHA | 0.89 (0.85-0.92) | 0.86 (0.80-0.92) | 0.93 (0.86-1.00) | 0.90 (0.84-0.95) |
| EPA + DHA | 0.87 (0.83-0.90) | 0.85 (0.79-0.91) | 0.89 (0.83-0.96) | 0.88 (0.82-0.93) |

Hazard ratios (HRs) and 95% CIs expressed per cohort-specific inter-quintiles range comparing the midpoint of the top and bottom quintiles (see Supplementary Table 4 for cohort-specific n-3 PUFA values). All HRs are adjusted for age, sex, race, field center, body-mass index, education, occupation, marital status, smoking, physical activity, alcohol intake, prevalent diabetes, hypertension, and dyslipidemia, self-reported general health, and the sum of circulating n-6 PUFA (linoleic plus arachidonic acids). See Supplementary Table 4 for the 10th and 90th percentile values from each cohort for each PUFA of interest and the average PUFA values per lipid pool. *Abbreviations:* ALA alpha-linolenic acid, CI confidence interval, CVD cardiovascular disease, DHA docosahexaenoic acid, DPA docosapentaenoic acid, EPA eicosapentaenoic acid, HR hazard ratio.

- Für EPA, DPA; DHA und EPA+DHA
9-13% geringeres Gesamt-Mortalitätsrisiko*
9-15% geringeres KHK-Risiko*
*Vergleich erstes mit fünftem Quintil
- Für α-Linolensäure
Kein geringeres Risiko

ANTEIL LANGKETTIGER FETTSÄUREN IM PLASMA MIT GERINGEREM RISIKO FÜR PLÖTZLICHEN HERZTOD BEI PATIENTEN MIT ACS ASSOZIIERT (FALL-KONTROLL-STUDIE)

Relativer Anteil an n-3-Fettsäuren im Plasma und Risiko von kardio-
vaskulären Ereignissen in Patienten nach akutem Koronarsyndrom (ACS)
(Daten aus der MERLIN-TIMI 36 Studie)

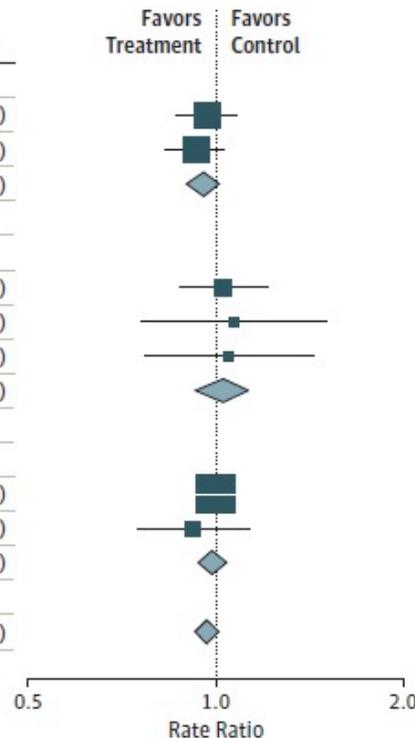


Multivariabel adjustiertes Odds Ratio pro 1-SD Erhöhung des n-3-Fettsäuren-Subtyp Gehalts für (A) kardiovaskulärem Tod und (B) plötzlicher Herztod

Langkettige n-3-Fettsäuren: Summe aus EPA, DPA + DHA (= 85.6% der gesamten n-3 PUFA)

INTERVENTIONSSTUDIEN ZEIGEN KEINE ASSOZIATION MIT DEM KHK RISIKO MIT NIEDRIGER N-3-FETTSÄUREN AUFNAHME

| Source | No. of Events (%) | | Rate Ratios (CI) |
|--------------------------------|-------------------|-------------|------------------|
| | Treatment | Control | |
| Coronary heart disease | | | |
| Nonfatal myocardial infarction | 1121 (2.9) | 1155 (3.0) | 0.97 (0.87-1.08) |
| Coronary heart disease death | 1301 (3.3) | 1394 (3.6) | 0.93 (0.83-1.03) |
| Any | 3085 (7.9) | 3188 (8.2) | 0.96 (0.90-1.01) |
| | | | P= .12 |
| Stroke | | | |
| Ischemic | 574 (1.9) | 554 (1.8) | 1.03 (0.88-1.21) |
| Hemorrhagic | 117 (0.4) | 109 (0.4) | 1.07 (0.76-1.51) |
| Unclassified/other | 142 (0.4) | 135 (0.3) | 1.05 (0.77-1.43) |
| Any | 870 (2.2) | 843 (2.2) | 1.03 (0.93-1.13) |
| | | | P= .60 |
| Revascularization | | | |
| Coronary | 3040 (9.3) | 3044 (9.3) | 1.00 (0.93-1.07) |
| Noncoronary | 305 (2.7) | 330 (2.9) | 0.92 (0.75-1.13) |
| Any | 3290 (10.0) | 3313 (10.2) | 0.99 (0.94-1.04) |
| | | | P= .60 |
| Any major vascular event | 5930 (15.2) | 6071 (15.6) | 0.97 (0.93-1.01) |
| | | | P= .10 |



- Meta-Analyse von **10 randomisierten klinischen Studien mit 77.917 Studienteilnehmern** und einer durchschnittlichen Intervention von 4,4 Jahren (1 - 6,2 Jahre)
- **n-3 FS Aufnahme:**
EPA: 226 - 1800 mg/Tag
DHA: 0 - 1700 mg/Tag
- **Ergebnisse:**
keine signifikante Wirkung auf KHK bedingte Todesfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Revaskularisierungen oder größere vaskuläre Ereignisse

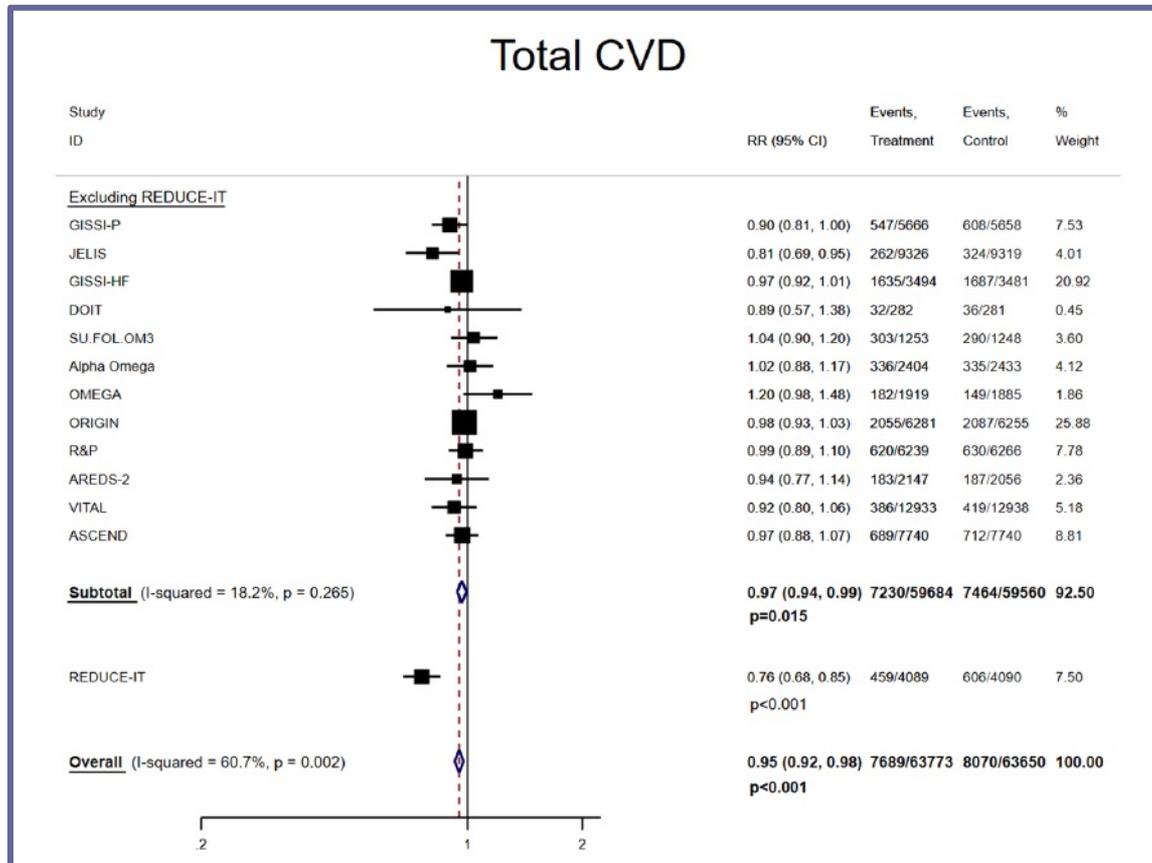
FÜNF GROSSEn-3-Fettsäuren INTERVENTIONSSTUDIEN NACH 2018 MIT KONTRÄREN ERGEBNISSEN

| Studie | Teilnehmer n = | Studien- Dauer | n-3 FS Dosis g/Tag | Hazard Ratio Primärer Endpunkt |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|---|
| ASCEND 2018 | 15,480 | 7,4 Jahre | 0,84 EPA+DHA | 0.97 95% CI 0.87-1.08; P=0.55 |
| VITAL 2018 | 25,871 | 5,3 Jahre | 0,84 EPA+DHA | 0.92 95% CI 0.80-1.06; P=0.24 |
| REDUCE-IT 2018 | 8,179 | 4,9 Jahre | 4 EPA Ethylester = 3,6 g EPA | 0.75 95% CI 0.68-0.83 ; P<0.001 |
| STRENGTH 2020 | 13,078 | 3,5 Jahre | 4 EPA+DHA | 0.99 95% CI, 0.90-1.09 ; P = 0.84 |
| OMEMI 2020 | 1027 | 2,0 Jahre | 1,8 EPA+DHA | 1.08 95% CI 0.82-1.41; P=0.60 |

Bowman et al ASCEND trial N Engl J Med 2018;379(16):1540-50; Manson et al. VITAL trial N Engl J Med 2019;380(1):23-32; Bhatt et al . REDUCE IT N Engl J Med 2019;380(1):11-22; Nicholls et al. STRENGTH trial. JAMA 2020;324(22):2268-80; Kalstad et al OMENI trial Circulation 2021;143(6):528–39

META-ANALYSE-1: MARINEN n-3-FETTSÄUREN SENKEN DAS RISIKO FÜR KARDIOVASKULÄRE ENDPUNKTE (AUCH NACH AUSSCHLUSS EINER STUDIE MIT HOCHDOSIERTE SUPPLEMENTIERUNG)

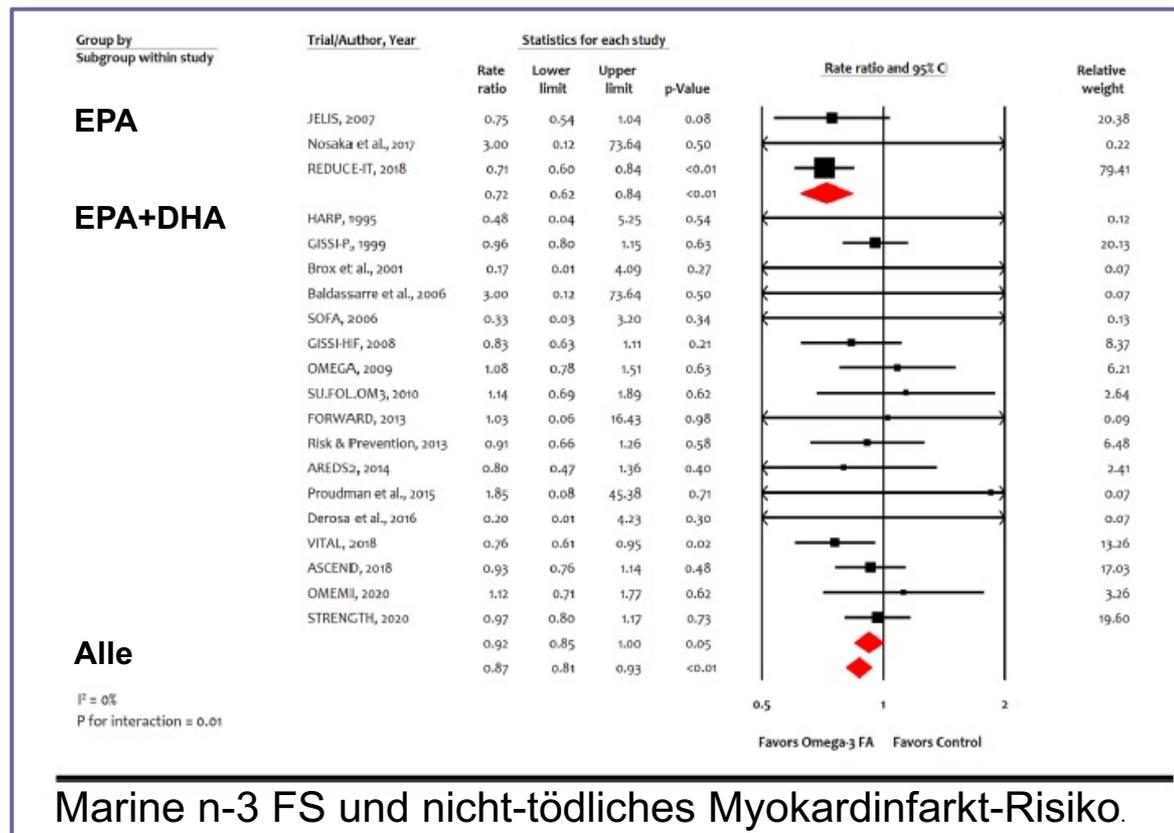
Marine n-3-Fettsäuren Supplementierung und KHK: Meta-Analyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien mit 127,477 Teilnehmern



- Supplementierung mit marinen n-3-Fettsäuren senkt das Risiko für Myokardinfarkt, KHK-Tod, und Gesamt-KHK auch nach Ausschluss der REDUCE-IT Studie.
- Die Risikoreduktion scheint linear mit der n-3-Fettsäuren Dosis zusammenzuhängen.

META-ANALYSE-2: MARINE n-3-FETTSÄUREN SENKEN DAS KHK RISIKO - EFFEKTE SIND AUSGEPRÄGTER FÜR EPA MONOTHERAPIE ALS FÜR EPA+DHA THERAPIE

n-3-Fettsäuren und KHK-Ereignisse: Meta-Analyse von 38 randomisierten kontrollierten Studien mit 149,051 Teilnehmern; stratifiziert nach EPA und EPA+DHA Supplementierung

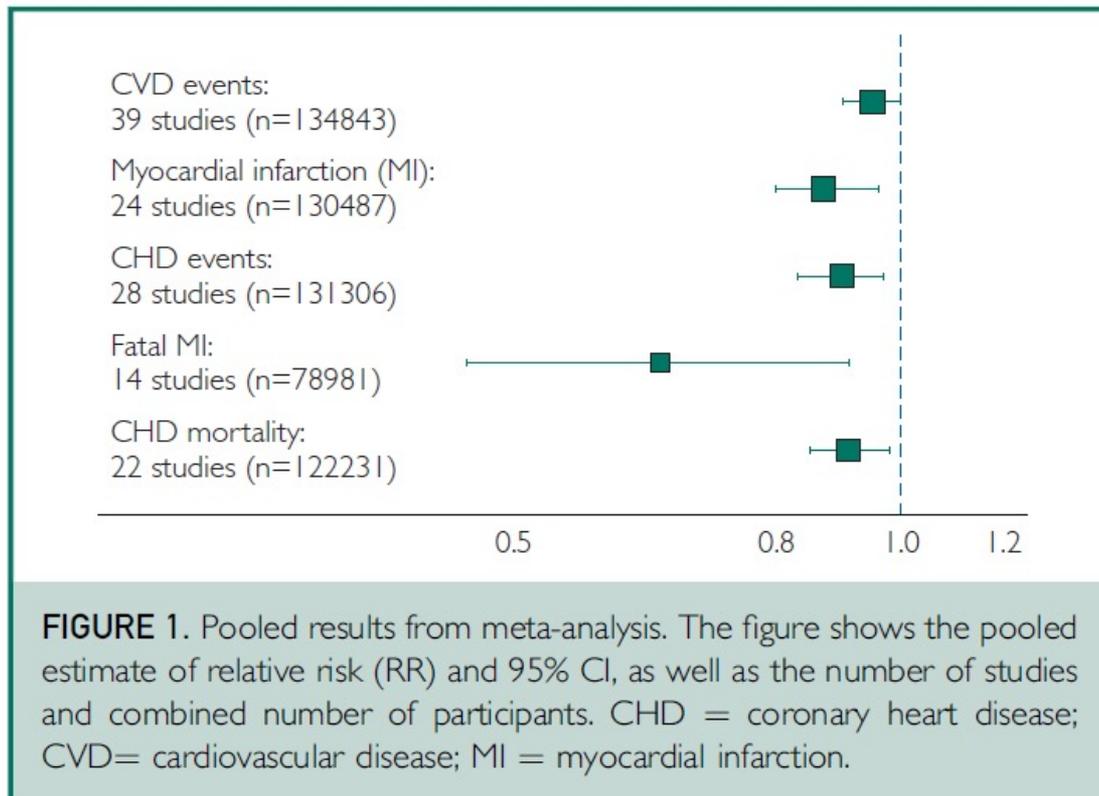


- n-3 FS verringern signifikant die KHK-Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte und koronare Ereignisse
RR: 0.87-0.95
- **Größere Risiko Reduzierung für EPA Monotherapie im Vergleich zur EPA+DHA Therapie festgestellt**
RR für EPA: **0.73-0.82**
RR für EPA+DHA: **0.92-0.94**

Marine n-3 FS und nicht-tödliches Myokardinfarkt-Risiko.

META-ANALYSE-3a: EPA+DHA SIND EINE EFFEKTIVE STRATEGIE ZUR KHK PRÄVENTION

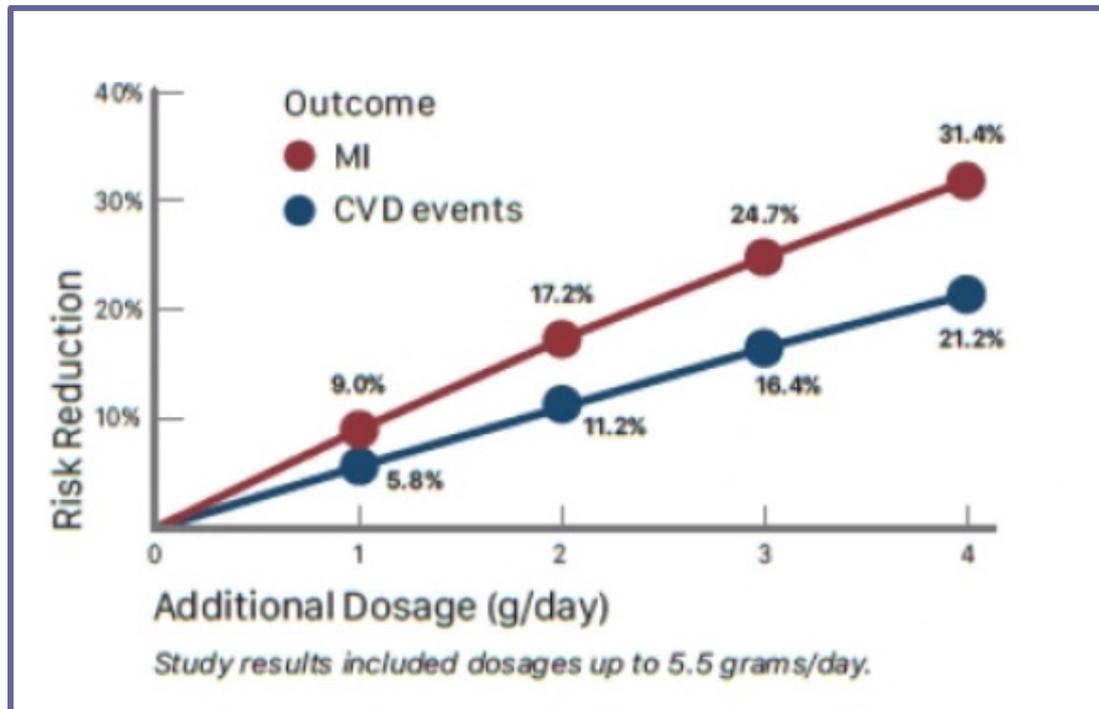
Gepoolte Ergebnisse der Meta-Analyse



- Meta-Analyse und Meta-Regression Analyse von RCT mit EPA/DHA Supplementierung
- 40 Studien mit insgesamt 135,267 Teilnehmern
- **EPA+DHA 400 - 5500 mg/Tag**
- Keine Risiko-Reduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (RR: 0.95 (95% CI, 0.9-1.0))
- **Signifikante Risikoreduktion für Myokardinfarkte, tödlicher Infarkte, koronare Ereignisse und KHK-Mortalität**
- Effekte Dosis abhängig für MI und kardiovaskuläre Ereignisse

META-ANALYSE-3b: PRÄVENTIVE WIRKUNG VON n-3-FETTSÄUREN NIMMT MIT HÖHERER DOSIERUNG ZU

Der protektive Effekt von EPA+DHA nimmt mit höherer Dosierung zu



Zusätzliche EPA+DHA Zufuhr von 1 g/Tag führt zu einer statistisch signifikanten

- 9.0% Senkung des Risikos für einen Myokardinfarkt
- 5.8% Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse

ZWISCHENFAZIT



© www.ClipartsFree.de

Einfluss der n-3-Fettsäuren Dosis auf die KHK-Risiko Senkung

- *Low dose* (~1 g/Tag) EPA+DHA: **offenbar keine signifikante Evidenz**
- *Intermediate to high dose* (1.8-4 g/Tag) EPA+DHA: **gemischte Evidenz**
- *High (and intermediate) dose* EPA (Icosapent Ethylsäure): **deutliche Evidenz**

Primär- vs. Sekundärprävention

- **Keine Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse**, z.B. in der VITAL Studie mit primärpräventiver Anwendung von üblich dosierten Fischölkapseln (1 g/Tag)
- **Deutliche Risikosenkung** in der REDUCE-IT Studie mit überwiegend sekundärpräventive Anwendung des hochdosierten EPA-Ethylester-Supplements (4 g/Tag)

Unterschiedliche Wirkung EPA vs. DHA?

- **Hebt DHA die Wirkung von EPA auf?**
- **Sind marine n-3-Fettsäuren nur wirksam bei hoher Dosierung?**
- **Spielt die EPA-Konzentration im Plasma eine Rolle?**

WIE LASSEN SICH DIE KONTRÄREN ERGEBNISSE DER ‚REDUCE-IT‘ UND ‚STRENGTH‘ STUDIEN ERKLÄREN?

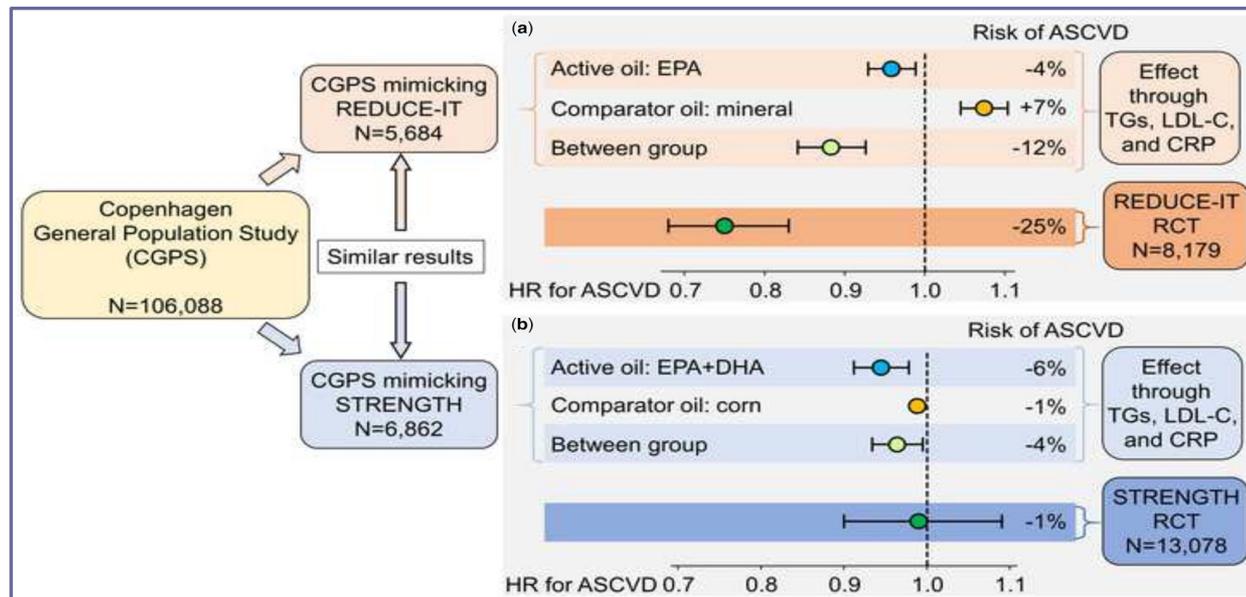
| Studie | Gruppen | Patienten mit KHK-Ereignis / Gesamtzahl, % | | Hazard Ratio (95% CI) |
|---|--------------------|--|-------------------|-------------------------|
| | | n-3 FS | Placebo | |
| | | Icosapent-Ethyl | Mineralöl | |
| REDUCE-IT 71% Patienten mit bestehender KHK | Alle | 17.2% | 22.0% | 0.75 (0.68-0.83) |
| | Primärprävention | 12.2% | 13.6% | 0.88 (0.70-1.10) |
| | Sekundärprävention | 19.3% | 25.5% | 0.73 (0.65-0.81) |
| | | EPA+DHA | Maiskeimöl | |
| STRENGTH 56% Patienten mit bestehender KHK | Alle | 12% | 12.2% | 0.99 (0.90-1.09) |
| | Primärprävention | 7.4% | 6.5% | 1.16 (0.95-1.41) |
| | Sekundärprävention | 15.6% | 16.6% | 0.94 (0.84-1.05) |

4 g/Tag Icosapent-Ethyl (VAZKEPA) vs. Mineralöl; 4 g/Tag EPA+DHA (Eponova) vs. Maiskeimöl

- **Rolle des Mineralöls?**
- **Rolle des höheren Anteils an Patienten mit Sekundärprävention?**
- **Rolle der EPA-Plasmaspiegel?**

DÄNISCHE KOHORTSTUDIE SIMULIERT ‚REDUCE-IT‘ STUDIE UM MÖGLICHEN EINFLUSS VON MINERALÖL ALS PLACEBO AUF DIE ERGEBNISSE AUFZUZEIGEN?

- Nutzung der *Copenhagen General Population Study* (Kohortenstudie) und Nachahmung der Studiendesigns als Erklärungsansatz für die konträren Ergebnisse der REDUCE-IT vs. STRENGTH Studie



- Die konträren Ergebnisse der REDUCE-IT vs. STRENGTH Studie können zum Teil mit unterschiedlichen Effekten der Vergleichs Öle Mineralöl vs. Maiskeimöl, auf Blutlipide und C-reaktives Protein (CRP) erklärt werden

MECHANISMEN: (MARINE) n-3-FETTSÄUREN SENKEN TRIGLYCERIDE UND BLUTDRUCK UND HABEN WEITERE KARDIOPROTEKTIVE WIRKUNGEN

Senkung des
Blutdrucks

Senkung der Triglyceride (TG)
bzw. TG-reicher Lipoproteine

antiinflammatorische
Wirkung

Antithrombotische
Wirkung

Bildung entzündungs-
auflösenden Mediatoren

Membran stabilisierende
Wirkung (EPA >DHA)

veränderte Prostaglandin
Synthese



Antiarrhythmische
Wirkung

GIBT ES DISTINKTE KARDIOPROTEKTIVE EFFEKTE VON EPA VS. DHA?

- Die marinen n-3-Fettsäuren EPA und DHA haben vielfältige Wirkungen
ABER: EPA und DHA unterscheiden sich hinsichtlich ihrer kardioprotektiven Wirkung u.a.
 - auf Membranstruktur (membranstabilisierende Eigenschaften)
 - Blutlipide (EPA: +/- bzw. ↓ des LDL-C; DHA: ↑ LDL- C)
 - Rate der Lipidoxidation (antioxidative Wirkung)
 - Bildung antiinflammatorischer Biomarker
 - Endothelfunktion
 - Antithrombotische Effekte (Blutgerinnung)
- Diese Wirkungen von EPA werden in Gegenwart von DHA offenbar unterdrückt

Mehr Kenntnisse über Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung von EPA und DHA sind erforderlich

AUSWIRKUNGEN EINER ERHÖHTE α -LINOLENSÄURE ZUFUHR UND KHK RISIKO

(BASIEREND AUF INTERVENTIONSSTUDIEN)

| Endpunkt | Effektstärke | | Evidenz |
|----------------------------|--------------------------------|---|---------|
| Gesamt-Mortalität | gering/ kein Effekt | RR 1,01; 95 % CI 0,84–1,20; n = 19.327; 459 Todesfälle in 5 RCTs | moderat |
| kardiovaskuläre Mortalität | gering/ kein Effekt | RR 0,96; 95 % CI 0,74–1,25; n = 18.619; 219 kardiovaskuläre Todesfälle in 4 RCTs | moderat |
| kardiovaskuläre Ereignisse | gering | RR 0,95; 95 % CI 0,83–1,07; n = 19.327; 884 kardiovaskuläre Ereignisse in 5 RCTs | gering |
| KHK-Mortalität | gering | RR 0,95; 95 % CI 0,72–1,26; n = 18.353; 193 KHK-Todesfälle in 3 RCTs | gering |
| Schlaganfall | unklar | | - |
| Arrhythmien | gering | RR 0,79; 95 % CI 0,57–1,10; n = 4.837; 141 Teilnehmer mit Arrhythmien in 1 RCT | gering |

*Basierend auf einem Cochrane Review mit 79 Studien mit >112.000 Teilnehmern; Studiendauer zwischen 12 und 72 Monaten; Intervention: n-3-PUFA Supplemente, n-3-PUFA angereicherten Lebensmittel oder Ernährungsinterventionen zur Steigerung der n-3-PUFA Zufuhr

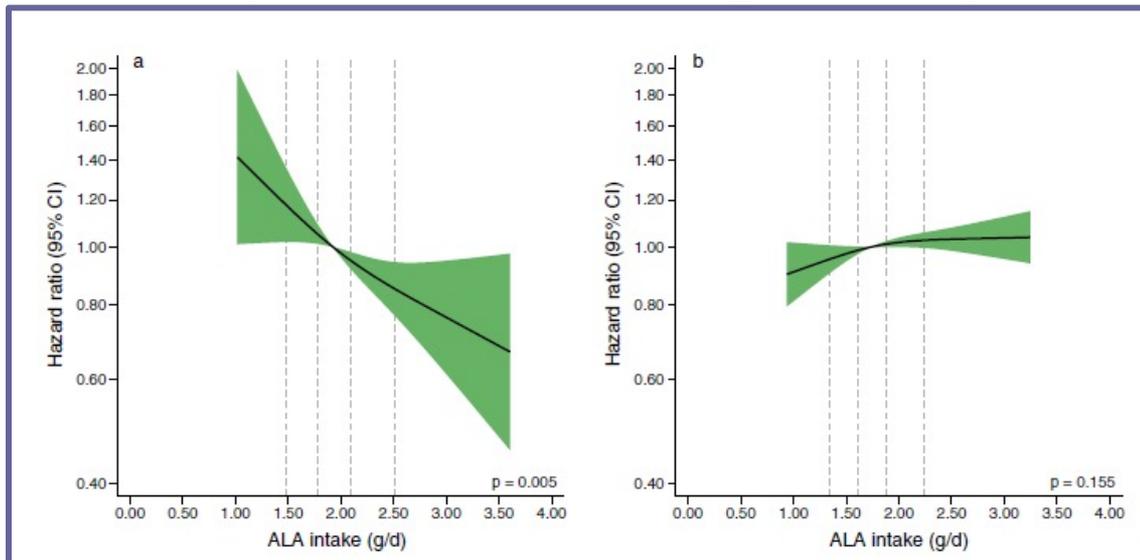
α -LINOLENSÄURE (ALA) SENKT KHK RISIKO OFFENBAR NUR BEI PERSONEN MIT GERINGER AUFNAHME VON MARINEN N-3-FETTSÄUREN

Zusammenhang zwischen ALA-Aufnahme und KHK-Risiko unter Berücksichtigung der marinen n-3-Fettsäuren Aufnahme

Studie mit Teilnehmern der *Danish Diet, Cancer and Health Cohort Study* (13,4 Jahre follow-up)

ALA-Aufnahme und KHK-Rate stratifiziert nach Aufnahme von marine n-3 PUFA

(a) unterhalb und (b) über halb dem 10. Perzentile der EPA+DHA-Aufnahme (<252 mg/Tag). Hazard Ratio (schwarze Linie und 95% CI (grüne Bereich))



- **ALA Aufnahme offenbar mit geringerem KHK-Risiko assoziiert aber nur bei Personen mit niedriger EPA+DHA Aufnahme**
- **Wäre eine höhere ALA Aufnahme vorteilhaft?**

ALA Aufnahme auf den 2.5.-97.5. Perzentil-Bereich beschränkt. Mittlere ALA Aufnahme als Referenz. Gestrichelten Linien repräsentieren 20., 40., 60. und 80. Perzentile der ALA Aufnahme

EMPFEHLUNGEN (*GUIDELINES*) FÜR EINE n-3 FETT-SÄUREN SUPPLEMENTIERUNG ZUR KHK PRÄVENTION

ESC/EAS*

- n-3-Fettsäuren, d.h. Icosapent-Ethyl (2 x 2 g/Tag) zur zusätzlichen Therapie für Patienten mit hohem KHK Risiko und Hypertriglyceridämie

AHA**

- Verschreibungspflichtige n-3-Fettsäuren (EPA+DHA oder nur EPA) mit einer Dosierung von 4 g/Tag (>3 g/Tag EPA+DHA) als wirksame und sichere Option zur Reduzierung von TG als Monotherapie oder Ergänzung zu anderen lipidsenkende Mitteln**

EFSA***

- EPA+DHA Aufnahme von 2 - 4 g/Tag zur Senkung des Blutdrucks und der Triglyceride
- 250 mg/Tag für Aufrechterhaltung der normalen Herzfunktion
- 250 mg/Tag zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei gesunden Erwachsenen und Kindern als Referenzwert.

➤ Fokus Senkung der Triglyceride (TG)



*Visseren et al European Heart Journal (2021) 00, 1-111; doi:10.1093/eurheartj/ehab484

Mach et al European Heart Journal (2019) 00, 1-78; doi:10.1093/eurheartj/ehz455

**Skulas-Ray et al Circulation. 2019;140:e673–e691. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000709

***EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); EFSA J. 2010, 8, 1796.

ZUSAMMENFASSUNG-1



BEOBACHTUNGSSTUDIEN (PROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIEN)

- Hinreichende Evidenz für protektive Wirkung auf KHK-Risiko
- Inverse Assoziation zwischen KHK Risiko und n-3-Fettsäuren Aufnahme bzw. n-3-Fettsäuren Konzentration im Blut, insbesondere für EPA+DHA
- Kardioprotektive Wirkung erscheint plausibel aufgrund positiver Effekten auf KHK Risikofaktoren (Plasmatriglyceride, Blutdruck, Thrombozytenaggregation, Endothelfunktion und Inflammation)



PRIMÄRPRÄVENTION DER KHK

- Keine eindeutige Evidenz für protektive Wirkung aus Interventionsstudien z.B. keine Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse in der VITAL-Studie mit 1 g/Tag Fischölkapseln (0.84 g EPA+DHA/Tag)
Aber: Signifikante Senkung des Myokardinfarkt Risikos

ZUSAMMENFASSUNG-2



SEKUNDÄRPRÄVENTION DER KHK

- Inkonsistente Evidenz aus großen Interventionsstudien
- Deutliche Risikosenkung mit hochdosiertem EPA-Ethylester-Supplement
- Keine einheitliche Risikosenkung mit intermediärer-hoher Dosierung EPA+DHA



META-ANALYSEN MIT INTERVENTIONSSTUDIEN

- 2018: keine protektive Wirkung auf das KHK Risiko, insbes. bei niedriger EPA+DHA Dosierung (~1 g/Tag)
- 2019-2021: Inverse, dosis-abhängige Wirkung von EPA+DHA auf KHK-Risiko
größere Risikosenkung mit EPA Monotherapie vs. EPA+DHA Therapie
- Gibt es unterschiedliche Effekte von EPA vs. DHA?
- Zur endgültigen Klärung wären direkte Vergleichsstudien notwendig

SCHLUSSFOLGERUNG

- Die Einnahme von n-3-Fettsäure Supplementen zur präventiven Senkung des KHK Risikos kann derzeit nicht empfohlen werden.
- Die Einnahme hochdosierter n-3-Fettsäuren zur Senkung des Triglycerid Spiegels wird empfohlen (2019/2021 ESC/EAS Guidelines)
- Aufgrund zahlreicher gesundheitsfördernder Wirkungen von n-3-Fettsäuren ist es sinnvoll, für eine gesunde Ernährung den Anteil von n-3-Fettsäuren zu erhöhen.

Durch Verzehr von fettreichem Fisch (1-2 mal pro Woche) und Verwendung von pflanzlichen Ölen, die reich an n-3-Fettsäuren sind, z.B. Rapsöl, sowie Walnuss-, Lein- und Sojaöl (10 Regeln der DGE)



VIELVERSPRECHENDE EFFEKTE VON n-3-FETTSÄUREN (EPA+DHA) BEI COVID-19 ERKRANKUNG

- Covid-19 Behandlung konzentrieren sich u.a. auf die Behandlung von Entzündungen und Thrombosen
- n-3-Fettsäuren (EPA und DHA) wirken entzündungshemmend und regulieren Thrombozytenaggregation und Thrombose
→ daher könnten EPA+DHA für die Covid-19 Behandlung nützlich sein

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 166 (2021) 102250



Contents lists available at ScienceDirect

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/plefa

Short communication

Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A pilot study

Arash Asher^a, Nathan L. Tintle^{b,c}, Michael Myers^d, Laura Lockshon^a, Heribert Bacareza^e, William S. Harris^{b,f,*}

Doaei et al. *J Transl Med* (2021) 19:128
<https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>

Journal of
Translational Medicine

RESEARCH

Open Access



The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial

Saeid Doaei^{1,2}, Somayeh Gholami³, Samira Rastgoo⁴, Maryam Gholamalizadeh⁵, Fatemeh Bourbour⁴, Seyedeh Elaheh Bagheri⁶, Forough Samipoor³, Mohammad Esmail Akbari², Mahdi Shadnough⁷, Fereshteh Ghorat⁸, Seyed Alireza Mosavi Jarrahi², Narjes Ashouri Mirsadeghi⁴, Azadeh Hajipour⁹, Parvin Joola¹⁰, Alireza Moslem^{11*} and Mark O. Goodarzi¹²

Patienten mit omega-3 Index >5.7% hatten ~75% niedriges Mortalitäts-Risiko im Vergleich zu denen mit niedrigerem omega-3 Index.

14-tägige EPA+DHA Intervention (400+200 mg/Tag zur enteraler Nahrung zugesetzt) → signifikant besseres Überleben nach 1 Monat im Vergleich zur Kontrollgruppe (21% vs. 3%).

Vielen Dank



BEDEUTUNG DER PLASMASPIEGEL VON n-3-FETT-SÄUREN

- Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln von EPA+DHA und kardiovaskulären Ereignissen in der STRENGTH Studie (post-hoc Analyse) untersucht.
- Plasmaspiegel von EPA+DHA wurden zu Beginn und 12 Monate nach Randomisierung in 10,382 Patienten gemessen.
- Keine Assoziation zwischen erreichten Spiegeln oder Veränderung der Plasmaspiegel für EPA oder DHA und kardiovaskulärer Ereignisse gefunden!

Table 4. Association Between Tertiles of Change in Plasma EPA and DHA Levels and Cardiovascular Events^a

| Variable | Plasma, µg/mL | No. with events/total No. (%) | Adjusted HR (95% CI) ^b | P value |
|----------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Change in plasma EPA | | | | |
| Corn oil | NA | 574/5207 (11.0) | 1 [Reference] | NA |
| Tertiles of change in plasma EPA | <38.0 | 173/1727 (10.0) | 0.98 (0.82-1.16) | 0.77 |
| | 38.1-88.5 | 200/1724 (11.6) | 1.06 (0.90-1.24) | 0.49 |
| | >88.6 | 202/1724 (11.7) | 1.03 (0.88-1.21) | 0.69 |
| Change in plasma DHA | | | | |
| Corn oil | NA | 574/5207 (11.0) | 1 [Reference] | NA |
| Tertiles of change in plasma DHA | <11.2 | 191/1724 (11.1) | 1.02 (0.86-1.2) | 0.87 |
| | 11.2-38.4 | 176/1726 (10.2) | 0.94 (0.79-1.11) | 0.45 |
| | >38.5 | 208/1725 (12.1) | 1.12 (0.96-1.32) | 0.16 |

Abbreviations:
DHA, docosahexaenoic acid;
EPA, eicosapentaenoic acid;
HR, hazard ratio; NA, not applicable.

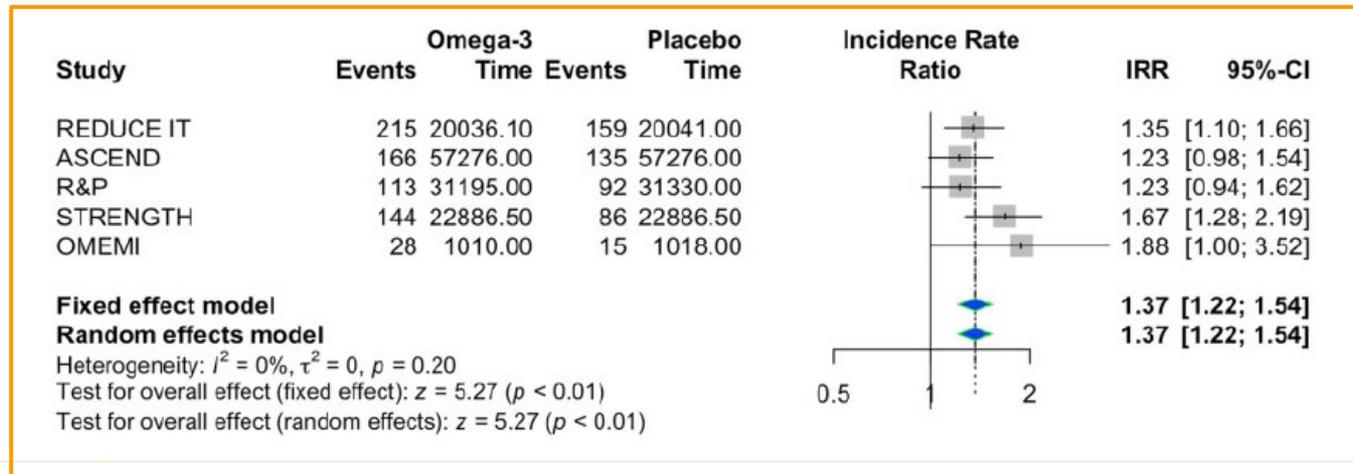
^a Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, and revascularization.

^b Adjusted for baseline fatty acid levels, region, cardiovascular disease, age, gender, diabetes, creatinine, non-high-density lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, antiplatelets agents, β-blockers, and renin angiotensin inhibitors.

- Ergebnisse stützen nicht die Hypothese, dass höhere EPA-Plasmaspiegel das Risiko für adverser kardiovaskuläre Ergebnisse verringern, oder dass höhere DHA-Spiegel zu negativen Effekten führen.

ADVERSE EFFEKTE: EPA UND DHA SCHÜTZEN NICHT VOR VORHOFFLIMMERN

- Meta-Analyse aus 2021 zeigt:
in mehreren Interventionsstudien Mit EPA bzw. EPA+DHA Supplementierung (0.84 - 4.0 g/Tag) wurde ein **signifikant erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern** festgestellt insbesondere bei Patienten mit erhöhten Plasmatriglyceriden und erhöhtem KHK-Risiko.



Forest-Plot für Vorhofflimmern; IRR = Inzidenz Risiko Rate

GEHALT AN EPA UND DHA IN FISCH, FISCHÖL-SUPPLEMENTEN UND PHARMACEUTICALS

| Fisch | pro Portion | Anmerkungen |
|---|--|--|
| Fettfisch, z.B. Lachs Makrele, Sardinen, Hering | 1-3.5 g | üblicherweise mehr EPA als DHA; |
| Magerfisch, z.B. Kabeljau, Seelachs, Scholle, Schellfisch | 0.1-0.3 g | üblicherweise mehr EPA als DHA |
| Fischöl-Supplemente | pro g Öl | |
| „Standard“ (See)-Fischöl | 300 mg | üblicherweise mehr EPA als DHA |
| Fischöl Konzentrat | 450–600 mg | üblicherweise mehr EPA als DHA |
| Krill Öl | 205 mg | mehr EPA als DHA, zum Teil als Phospholipide |
| Algen Öl | 400 mg | überwiegend DHA |
| Pharmaceuticals | pro Kapsel | |
| Omacor® | 460 mg EPA + 380 mg DHA | Ethylester |
| Eicosan®/Eicpsapen®® | 750 mg mind. 13% EPA + 9% DHA | Ethylester |
| Epanova | 550 mg EPA + 200 mg DHA | als freie Fettsäuren |
| Vascepa/Vazpepa/Icosapent-Ethyl | 998 mg Icosapent-Ethyl (900 mg EPA) | Ethylester |