

Briefe an die Redaktion

Replik

Der Leserbrief «...und hatte Granny vielleicht doch recht (mit dem Lebertran)?» von Beer und Allemann [1] versucht darzulegen, dass es eine grosse Zahl an Evidenz gibt, die für vielfältige positive Wirkung und das Supplementieren unserer Nahrung mit marinen Omega-3-Fettsäuren spricht. Die in meiner Übersicht [2] zusammengestellte Evidenz aus grossen, nach neuesten Standards durchgeführten Interventionsstudien bezeichnen sie als «problematisch» und halten mit experimentellen Studien, Assoziationsstudien und mit nicht verblindeten, nicht placebokontrollierten Studien dagegen.

Die experimentellen Studien (zitierte Referenzen 4, 5, 7, 11, 13 des Leserbriefs) sind alle mit der pflanzlichen Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA) durchgeführt worden und suggerieren einen Nutzen von ALA. Da ALA in unserer Nahrung abundant vorhanden ist, würde dies bedeuten, dass eine Ergänzung unserer Nahrung mit marinen Omega-3-Fettsäuren nicht nötig ist. Die mittels einer Abbildung besprochene Studie an Mäusen scheint zu zeigen, dass eine Ernährung mit ALA die myokardiale Fibrose verhindert [3]. Wie die Autorin und der Autor selber angeben, beweist die Studie jedoch nicht, dass ALA ursächlich für die beobachteten Effekte ist. Der Studie fehlt die nötige Kontrollgruppe mit einem gleich hohen Fettanteil der Nahrung ohne Omega-3.

Ein Grossteil der von Beer und Allemann aufgeführten klinischen Evidenz besteht aus Assoziationsstudien (zitierte Referenzen 8, 9, 10, 12, 14, 20, 25 des Leserbriefs) und Metaanalysen von Assoziationsstudien [4, 5]. Assoziationsstudien beweisen keine Kausalität und erlauben höchstens, eine Hypothese aufzustellen.

Beer und Allemann zitieren einmal mehr die JELIS-Studie als Evidenz für die Wirkung der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) [6]. Die JELIS-Studie, wie die ebenfalls referenzierte RESPECT-EPA-Studie [7], ist eine nicht verblindete Studie ohne Placebokontrolle. In der JELIS-Studie waren die harten Endpunkte nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen, jedoch traten in der Kontrollgruppe mehr Symptome in Form von instabiler Angina pectoris auf. Inwieweit der Nutzen bezüglich Symptome auf den Placeboeffekt der Fischölkapseln zurückzuführen ist, bleibt offen. Wissenschaftlicher Standard jedenfalls ist, dass eine Medikamen-

tenwirkung in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht werden muss. Die als «differenzierte Metaanalyse» referenzierte Arbeit von Khan hat aus den vielen zur Verfügung stehenden Interventionsstudien 38 Studien, inklusive solcher nicht dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Standard entsprechenden Studien wie JELIS, ausgewählt [8]. In diesem selektiven Datensatz haben die Autoren, die von der Firma Amarin unterstützt werden, einen Nutzen von EPA gefunden [8], während Metaanalysen, die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien analysierten, keinen Nutzen nachweisen konnten [9].

Als Beispiel der «Problematik» des Übersichtsartikels [2] wird das Nichterwähnen der Studie über den positiven Effekt der Gabe der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) bei Frühgeburten während sieben Wochen nach der Geburt auf die Intelligenz im Alter von fünf Jahren [10] aufgeführt. Die Studie fand einen bescheiden höheren («modestly higher») Intelligenz-Quotienten bei den Kindern, die DHA erhielten. Das knapp positive Resultat dieser Substudie kontrastiert mit vier vorausgegangenen negativen Studien.

Die Studie ist zudem nicht, wie von Beer und Allemann irrtümlich angemerkt, eine Nachfolgestudie des grossen ORIP-Trials, den ich als fehlende Evidenz für die Auswirkung von Omega-3-Fettsäuren auf die Verminderung von Frühgeburten zitiert habe [11], sondern eine Substudie des N3RO-Trials [12]. Die N3RO-Studie fand bei 1273 Frühgeburten, dass die Omega-3-Fettsäure DHA schädlich war, weil sie nicht nur die bronchopulmonale Dysplasie verschlechterte, sondern auch zu mehr Todesfällen führte. Die von Beer und Allemann gelobte Substudie wurde bei 656 Überlebenden der N3RO-Studie durchgeführt.

Bei den vielen hundert Studien ist es nicht verwunderlich, dass sich immer wieder einzelne Studien oder sekundäre Endpunkte finden, die kontroverse Resultate liefern und scheinbar den Nutzen von marinen Omega-3-Fettsäuren bestätigen. Aber die Gesamtheit der Evidenz nach heutigen wissenschaftlichen Standards durchgeführter Studien zeigt keinen Vorteil von marinen Omega-3-Fettsäuren. Die Cochrane Database Reviewers haben bereits 2018 festgestellt: «No more RCTs are needed that compare omega-3 fatty acids against placebo or no intervention» [13]. Die Guidelines 2023 zur chronischen koronaren Herzkrankheit der «American Heart Associa-

tion» und weiterer fünf amerikanischer Fachgesellschaften empfehlen aufgrund der konklusiven Evidenz eines fehlenden Nutzens, keine Omega-3-Fettsäuren einzunehmen [14].

Anmerkung zu Icasopent-Ethylester (Vazkepa®)

Als einzige grosse, den heutigen Standards entsprechende Studie fand die REDUCE-IT-Studie einen Vorteil von EPA in Form des Icasopent-Ethylesters in der Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen [15] und war von Anfang an umstritten wegen des metabolisch aktiven Mineralöls als Placebo. Beer und Allemann unterstützen aufgrund dieser Studie die Verschreibung von Vazkepa®. Es ist richtig, dass Vazkepa® der Firma Amarin von der «Food and Drug Administration» (FDA) und der europäischen Behörde (EMA) zugelassen wurde, nachdem die Firma als Beantwortung der Fragen der FDA zum Einfluss des Placebos auf das Resultat diesen mit 0,3–3% berechnet hatte. Das Zulassungsverfahren fand aber vor der Publikation neuer Daten, welche die viel schädlichere Rolle des Placebos zeigten, statt [16, 17]. Diese neuen Studien lösten eine heftige Debatte über die Validität der Resultate der REDUCE-IT-Studie aus [18–20]. Es wäre wünschenswert, wenn die Zulassungsbehörden aufgrund dieser neuen Evidenz auf ihre Entscheidung zurückkommen würden. In Deutschland wurde Vazkepa® im März 2021 zugelassen, aber am 1. September 2023 von der Firma wieder vom Markt genommen, da die Preisverhandlungen scheiterten und weil die Zulassungsbehörden im Zuge einer Neubewertung den Nutzen des Medikamentes als nicht bewiesen ansahen.

Aufgrund der Beurteilung durch die EMA wurde Vazkepa® am 22.11.2022 von der Swissmedic ohne Bewertung der klinischen Daten im so genannten SwissPAR-Verfahren in der Schweiz zugelassen. Der äusserst umstrittene Nutzen von Vazkepa® könnte für die Krankenkassen eine teure Angelegenheit werden. Der Verkaufspreis für eine 3-Monatspackung beträgt CHF 996, das heisst die Behandlung für ein Jahr kostet CHF 3984. Laut Bundesamt für Statistik haben 13% der Bevölkerung (=1 157 000 Personen) eine Arteriosklerose oder zu hohe Cholesterinspiegel. Ein beträchtlicher Anteil davon hat erhöhte Triglyzeride (>1,7 mmol/l) und würde für Vazkepa® qualifizieren. Sollten «nur» 100 000 Patientinnen und Patienten Vazkepa® erhalten, ergeben

sich Kosten von 398 Mio. Schweizer Franken pro Jahr. Im Vergleich dazu: Die Gesamtkosten für Statine in der Schweiz im Jahr 2021 betrugen 199.6 Mio. Schweizer Franken [21].

Ich bin erfreut, dass Beer und Allemann mit mir bezüglich des ökologischen Schadens der gegenwärtigen Omega-3-Industrie einig sind. Ihre Hoffnung auf eine überwiegend Algen-basierte Produktion der marinen Omega-3-Fettsäuren ist aber nicht realistisch. Zu gross sind die ökonomischen Anreize für die Fischindustrie. So bleibt zum Schluss festzuhalten: Omega-3-Fettsäuren-Supplemente bringen keinen gesundheitlichen Nutzen und trotzdem werden für deren Produktion grosse Ökosysteme vernichtet.

*Prof. Dr. med. Franz Eberli,
Klinik für Kardiologie, Stadtspital Triemli
Zürich, Zürich*

Conflict of Interest Statement

Der Autor hat deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Beer JH, Allemann M. ... und hatte Granny vielleicht doch recht (mit dem Lebertran)? Swiss Med Forum. 2023;23(49):1492–3.
- 2 Eberli F. Omega-3 Fettsäuren: chronischer Hype ohne Evidenz? Swiss Med Forum. 2023;23:1026–30.
- 3 Saeedi Saravi SS, Bonetti NR, Vukolic A, et al. Long-term dietary n3 fatty acid prevents aging-related cardiac diastolic and vascular dysfunction. Vascular pharmacology. 2023;150:107175.
- 4 Ong KL, Marklund M, Huang L, et al. Association of omega 3 polyunsaturated fatty acids with incident chronic kidney disease: pooled analysis of 19 cohorts. BMJ (Clinical research ed). 2023;380:e072909.
- 5 Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;96:1262–73.
- 6 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet (London, England). 2007;369:1090–8.
- 7 AA B. Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy -Statin and Eicosapentaenoic Acid - RESPECT-EPA. J Am Coll Cardiol. 2022; Abstrat, AHA Annual Scientific Sessions.
- 8 Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;38:100997.
- 9 Markozannes G, Ntzani EE, Tsapas A, et al. Dose-related meta-analysis for Omega-3 fatty acids supplementation on major adverse cardiovascular events. Clin Nutr. 2022;41:923–30.
- 10 Gould JF, Makrides M, Gibson RA, et al. Neonatal Docosahexaenoic Acid in Preterm Infants and Intelligence at 5 Years. N Engl J Med. 2022;387:1579–88.
- 11 Makrides M, Best K, Yelland L, et al. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. N Engl J Med. 2019;381:1035–45.
- 12 Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, et al. Docosa-

- hexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. N Engl J Med. 2017;376:1245–55.
- 13 Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11:CD003402.
- 14 Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;148:e9–e119.
- 15 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.
- 16 Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020;41:3925–32.
- 17 Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1beta, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. Circulation. 2022;101161CIRCULATIONAHA122059410.
- 18 Curfman G, Shehada E. Icosapent ethyl: scientific and legal controversies. Open heart. 2021;8(1):e001616.
- 19 Wendling P. Final EVAPORATE Results for Vascepa Raise Eyebrows - Medscape - Sep 04, 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/936924?form=fpf>
- 20 Hughes S. New Biomarker Data Add to Concerns Over REDUCE-IT Trial - Medscape - Jul 01, 2022. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/976490?form=fpf>
- 21 Versorgungsatlas Schweiz: Statine. 2023.

Briefe einreichen

Briefe an die Redaktion reichen Sie online ein unter:

<https://smf.manuscriptmanager.net/>