



Mehr als Nahrungsergänzung

# Therapiepotenzial von Omega-3-Fettsäuren

Aktuelle Studien zum kardiovaskulären Nutzen von Omega-3-Fettsäuren liefern kontroverse Ergebnisse. Es gibt Hinweise, dass es möglicherweise die Gabe besonders einer Omega-3-Fettsäure – der Eicosapentaensäure, EPA – ist, die das kardiovaskuläre Risiko reduziert. In Deutschland ist sie nicht mehr als Monopräparat verfügbar.

Der Markt der Nahrungsergänzungsmittel boomt, meist erhoffen sich diejenigen, die dafür viel Geld ausgeben, fälschlich zu viel von solchen Produkten. Eine aktuelle Studie aus den USA zeigt erneut, dass zahlreiche Nahrungsergänzungsmittel mit Fischölprodukten nicht halten, was deren Werbetexte versprechen (1). Allerdings sind in Deutschland Patientinnen und Patienten darauf angewiesen, sich selbst Omega-3-Fettsäure-Präparate zu besorgen. Denn hierzulande können sie als Medikament selbst dann nicht verordnet werden, wenn eine Indikation besteht.

Dabei sah es noch 2021 danach aus, dass sich die – als Monopräparat bereits seit den 1990er-Jahren in Japan verfügbare – Eicosapentaensäure (EPA) auf Basis der REDUCE-IT-Studie endlich als verschreibungspflichtiges Medikament in Deutschland etablieren würde (2). Damit wäre die Lücke, die durch den Wegfall der Verschreibungspflicht und Erstattungsfähigkeit für Präparate mit den Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) seit dem 1. April 2020 entstanden war, geschlossen worden.

Das EPA-Präparat war hierzulande jedoch nur für wenige Monate erhältlich. Denn nach initialer Zu-

lassung im Jahr 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Vazkepa<sup>®</sup> Anfang 2022 keinen Zusatznutzen zugebilligt (3). Nach gescheiterten Verhandlungen zur Erstattung hat der Hersteller das Präparat im September 2022 vom deutschen Markt zurückgezogen – obwohl die Zulassung weiter besteht.

## Weithin andernorts verfügbar

Vazkepa<sup>®</sup> ist seit 2022 auch in der Schweiz zugelassen, und aktuell in Schweden, Dänemark, Finnland und Österreich erhältlich. In Großbritannien erfolgte im Sommer 2022 eine positive Nutzenbewertung durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Auf dieser Basis erfolgt die Kostenerstattung durch den – insgesamt eher knauserig agierenden – britischen National Health Service (NHS) (4). Das Scottish Medicines Consortium (SMC) hat sich dem nun im August 2023 angeschlossen (5). Auch in den Niederlanden hat sich das Gesundheitsministerium dazu entschlossen, den Weg zur Kostenerstattung für Vazkepa<sup>®</sup> für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhten Triglyceriden frei zu machen (6). Hingegen ist die Zusage einer Erstattung in Italien trotz po-

sitiver wissenschaftlicher Empfehlung noch nicht erfolgt (6). In Japan ist diese Therapiemöglichkeit bereits seit den 1990er-Jahren zur Kardioprotektion etabliert (7). Nicht erst seit der Veröffentlichung der REDUCE-IT-Studie gibt es eine anhaltende Kontroverse um den Benefit der Omega-3-Fettsäuren in der kardiovaskulären Medizin. Viele werten die 2018 veröffentlichte Studie als klare Evidenz. Andere verweisen indes auf die negativen Ergebnisse der fast zeitgleich publizierten STRENGTH-Studie sowie auf die problematische Mineralöl-Plazebogruppe in der REDUCE-IT-Studie und bezweifeln den Nutzen von Omega-3-Fettsäuren für die kardiovaskuläre Risikoreduktion (8–10).

## Einordnung der Studienresultate

Um diese divergierenden Ergebnisse und Einschätzungen zu verstehen, sollte man auch die vorangegangenen Daten und Diskussionen kennen. 2002 empfahl die American Heart Association (AHA) aufgrund der frühen ermutigenden Studien (*Kasten*) bereits die Einnahme von 1 g EPA und DHA pro Tag – zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) und des plötzlichen Herztodes, zur Behandlung nach einem Herzinfarkt und zur Sekundärprävention von Herz-Kreis-

lauf-Erkrankungen. Zur Triglycerid-Senkung wurden 2–4 g EPA plus DHA pro Tag empfohlen (11).

Die Menge von 1 g pro Tag ist mit fettreichem Kaltwasserfisch gut erreichbar, mit vielen der verfügbaren Omega-3-Supplemente allerdings nur durch Einnahme mehrerer Kapseln pro Tag. Die AHA-Empfehlung von 2002 wurde in einer zusammenfassenden Analyse unter Einbeziehung von neuen Daten im Jahr 2017 noch einmal angepasst (12): Die EPA/DHA-Supplementation wird darin zur Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit (KHK), des plötzlichen Herztodes bei KHK sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen.

Eine kürzlich publizierte gepoolte Analyse aus 17 prospektiven Kohortenstudien zeigte ein signifikant niedrigeres Risiko für Todesfälle im Vergleich der Probanden im höchsten vs. niedrigsten Quintil für die Omega-3-Fettsäuren EPA, Docosapentaensäure und DHA im Blut (13). In weiteren Studien wurde der Omega-3-Index etabliert, der ein verringertes kardiovaskuläres Risiko mit erhöhten Omega-3-Fettsäurespiegeln in Erythrozyten assoziierte (14). Die bisher durchgeführten Studien definierten als wünschenswert einen Omega-3-Index > 8 %, in einer kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie fanden sich allerdings nur in Populationen aus Alaska, Südkorea und Japan entsprechend hohe Mittelwerte für diesen Index (15).

Ein zuletzt 2020 aktualisierter Cochrane-Review zu Omega-3-Fettsäuren basiert auf 86 randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs), die die Effekte einer erhöhten Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren aus Fisch und Pflanzen auf die Gesamtmortalität, auf kardiovaskuläre Ereignisse, auf Adipositas und auf Lipide untersucht haben (16). Bei über 160 000 Teilnehmern zeigte sich mit Omega-3-Dosen von 500 mg bis 5 g pro Tag eine leichte Senkung der Sterblichkeit durch eine KHK mit einer Number Needed to Treat for an Additional Benefit Outcome (NNTB) von 334. Die NNTB für koronare Herzkrankheitsereignisse lag bei 167. Zudem fand sich eine dosisabhängige Senkung der Triglyceride.

Allerdings stellten Studien aus den letzten Jahren diese positiven Effekte in Frage. So zeigte ein RCT mit fast 5 000 Patienten im Alter von 60–80 Jahren nach Myokardinfarkt keinen Nutzen einer täglichen Einnahme von etwa 400 mg EPA+DHA über 40 Monate (17). In der STRENGTH-Studie erhielten 130 000 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hypertriglyzeridämie zusätzlich zu Statinen ein hoch dosiertes EPA+DHA-Präparat (4 g/d). Im Vergleich zur Maisöl-Placebogruppe zeigte sich keine signifikante Senkung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (8).

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hatte bereits 2018 die Schlussfolgerung gezogen, dass Omega-3-Fettsäure-Arzneien, die eine Kombination aus Ethylestern

der EPA und DHA in einer Dosis von 1 g pro Tag enthalten, in der Sekundärprävention bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben, nicht wirksam sind (18).

In einer Metastudie von randomisiert-kontrollierten Studien mit kardiovaskulären Endpunkten fand sich zudem ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern, besonders dort, wo die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mehr als 1 g/d betrug (19). Auch wenn der Mechanismus für diese Nebenwirkung unklar bleibt, hat die EMA auf Basis dieser Daten eine Ergänzung der Arzneimittel-Informationen für Omega-3-Ethylester beschlossen, um auf Vorhofflimmern als häufige Nebenwirkung hinzuweisen (20).

### Triglyceridsenkung unstrittig

Die Omega-3-Fettsäure-Präparate haben eine gut etablierte Triglycerid-senkende Wirkung. Das Kombipräparat von EPA und DHA (Omacor<sup>®</sup>) senkt die Triglyceride dabei um etwa 25 % (21). Vazkepa<sup>®</sup> als reines EPA-Präparat leistet das in ähnlichem Ausmaß (22). In einer doppelblinden, randomisierten Studie bei 399 Patientinnen und Patienten mit Triglyceriden zwischen 500 mg/dL und 2 000 mg/dL zeigte ein Vergleich eines Fischölpräparates mit freien Fettsäuren und hohem EPA-Gehalt im Vergleich zum Placebo eine signifikante Senkung der Triglyceride um bis zu 30 % in der Verumgruppe (4 g/d Omega-3-Fettsäuren), während die Senkung in der Kontrollgruppe (reines Olivenöl) nur 4–5 % betrug (23). Das wurde in einer weiteren Vergleichsstudie mit Olivenöl bestätigt (24).

Dieser Triglycerid-senkende Effekt ist in Deutschland von großer klinischer Bedeutung. Denn nach dem Rückzug von Nikotinsäurepräparaten stehen hierzulande sonst nur noch Fibrate zur spezifischen Triglyceridsenkung zur Verfügung. In der Dyslipidämie-Leitlinie der der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) wird explizit auf die Omega-3-Fettsäuren zur Therapie bei Hypertriglyzeridämie verwiesen (25). Triglyceridspiegel zwischen 200 und 499 mg/dl fanden sich in

## Wie alles begann

Am Anfang aller Studien zu Omega-3-Fettsäuren standen Beobachtungen in den 1970er-Jahren, dass grönländische Inuit, die sich traditionell von Meerestieren ernähren, im Vergleich zu dänischen Kontrollpersonen, die sich vorwiegend „westlich“ ernähren, deutlich niedrigere Herzinfarkttraten aufwiesen. Dies stellte ein Paradoxon dar, wenn man bedenkt, dass der hauptsächlichste Verzehr von Fleisch und Fett eher als ungesund gilt und einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.

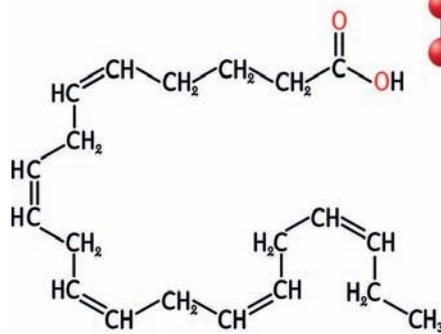
Die genaue Analyse der Fettzusammensetzung der Ernährung der grönländischen Inuit ergab jedoch, dass sie durch einen außergewöhnlich hohen Gehalt an langkettigen Omega-3-Fettsäuren gekennzeichnet ist. Das gilt insbesondere für Eicosapentaensäure (EPA; 20:5 n-3) und Docosahexaensäure (DHA; 22:6 n-3). Es kam zur Publikation von zahlreichen experimentellen und epidemiologischen Daten, die für EPA und DHA antiarrhythmische, entzündungshemmende, antithrombotische und Triglycerid-senkende Wirkungen zeigen konnten. Durch diese ließen sich insbesondere aufgrund der Kombination die kardiovaskulären Schutzeffekte gut erklären.

Vor allem die GISSI-Studien etablierten einen präventiven Effekt für das kardiovaskuläre Risiko. Bei Patientinnen und Patienten mit implantiertem Kardioverter/Defibrillator (ICD) fand sich in einer doppelblinden 12-monatigen Behandlung mit einem Fischöl- im Vergleich zu einem Olivenölpräparat ein Trend zu einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten ICD-Ereignis oder zum Tod aus jeglicher Ursache. Dieser Trend wurde signifikant bei der Betrachtung der tatsächlich für 11 oder mehr Monate mit den Omega-3-Fettsäuren behandelten Patienten.

Quelle: Lit. Verz. 32, 41–44

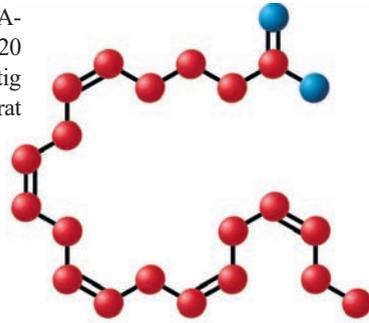
einer aktuellen Studie bei 19 %, solche über 499 mg/dl bei etwa 2 % einer großen Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes (26). Es handelt sich hier also um ein klinisch relevantes Problem. Und obwohl die EMA in ihrem Review den Nutzen von Omega-3-Präparaten zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt nicht aufrechterhält, bestätigt sie weiterhin den Nutzen zur Triglyceridsenkung (27).

Trotzdem sind die EPA+DHA-Präparate in Deutschland seit 2020 nicht mehr verschreibungspflichtig erhältlich. Auch das EPA-Präparat



kulären Risikoreduktion zusätzlich zu Statinen durch EMA und FDA.

Die Interpretation der REDUCE-IT-Studienergebnisse wird aber leider durch die nachteiligen Effekte des als Placebosubstanz verwendeten Mineralöls erschwert (28). Im Juni 2022 wurde eine Biomarker-Substudie von REDUCE-IT veröffentlicht, die den nachteiligen Effekt des Mineralölplacebos auf kardio-



Die Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA): Unser Körper kann sie lediglich in geringen Mengen aus ALA (Alpha-Linolenensäure) herstellen. Lachs, Hering, Makrele und Sardelle enthalten besonders viel EPA.

Foto: Benshar/Stock

Vazkepa® war nur für ein kurzes Zeitfenster verfügbar. Dies führt zu einem Mangel an verschreibungsfähigen pharmakologischen Therapieoptionen gerade bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Hypertriglyceridämie – und dem damit einhergehenden erhöhten kardiovaskulären Risiko. Bei den Betroffenen mit sehr hohen Triglyceridspiegeln besteht zudem ein höheres Pankreatitis-Risiko.

**Überzeugende EPA-Daten**

Es gibt gute Hinweise, dass EPA allein für protektive Effekte sowohl zur Triglycerid-Senkung als auch zur Senkung des kardiovaskulären Risikos genügt und daher verschreibungspflichtig verfügbar sein sollte. Die große, placebokontrollierte REDUCE-IT-Studie bescheinigte EPA eine 25%ige kardiovaskuläre Risikoreduktion (2): Bei Teilnehmenden mit Hypertriglyceridämie ließ sich sekundärpräventiv durch Gabe von EPA (4 g/d) zusätzlich zu einer Statintherapie die kardiovaskuläre Mortalität signifikant reduzieren. Entsprechend erfolgte die Zulassung des EPA-Ethylesters Icosapent-Ethyl (IPE) zur kardiovas-

kuläre Risikofaktoren während des Studienverlaufs klar zeigte, während diese Marker unter der EPA-Therapie gleichgeblieben waren.

Dennoch ließ sich auch durch andere Studien ein Nutzen der EPA nachweisen. Schon 2007 belegte die JELIS-Studie aus Japan eine signifikante Senkung kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Einnahme von 1,8g EPA pro Tag zusätzlich zu einer Statintherapie (7). In dieser nicht verblindeten und überwiegend primärpräventiven Studie mit über 18 000 Teilnehmenden wurde die Rate nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse über einen Zeitraum von 4,6 Jahren um 19 % gesenkt.

Vor diesem Hintergrund wurde in Japan eine weitere randomisierte Open-label-Studie zur Bewertung einer Kombinationstherapie aus Statin und EPA in der Sekundärprävention (RESPECT-EPA) durchgeführt (29). Einschlusskriterium war ein niedriges EPA/Arachidonsäure-Verhältnis von unter 0,4 und die Probanden wurden entweder mit EPA (1,8 g/d) behandelt oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Ende 2022

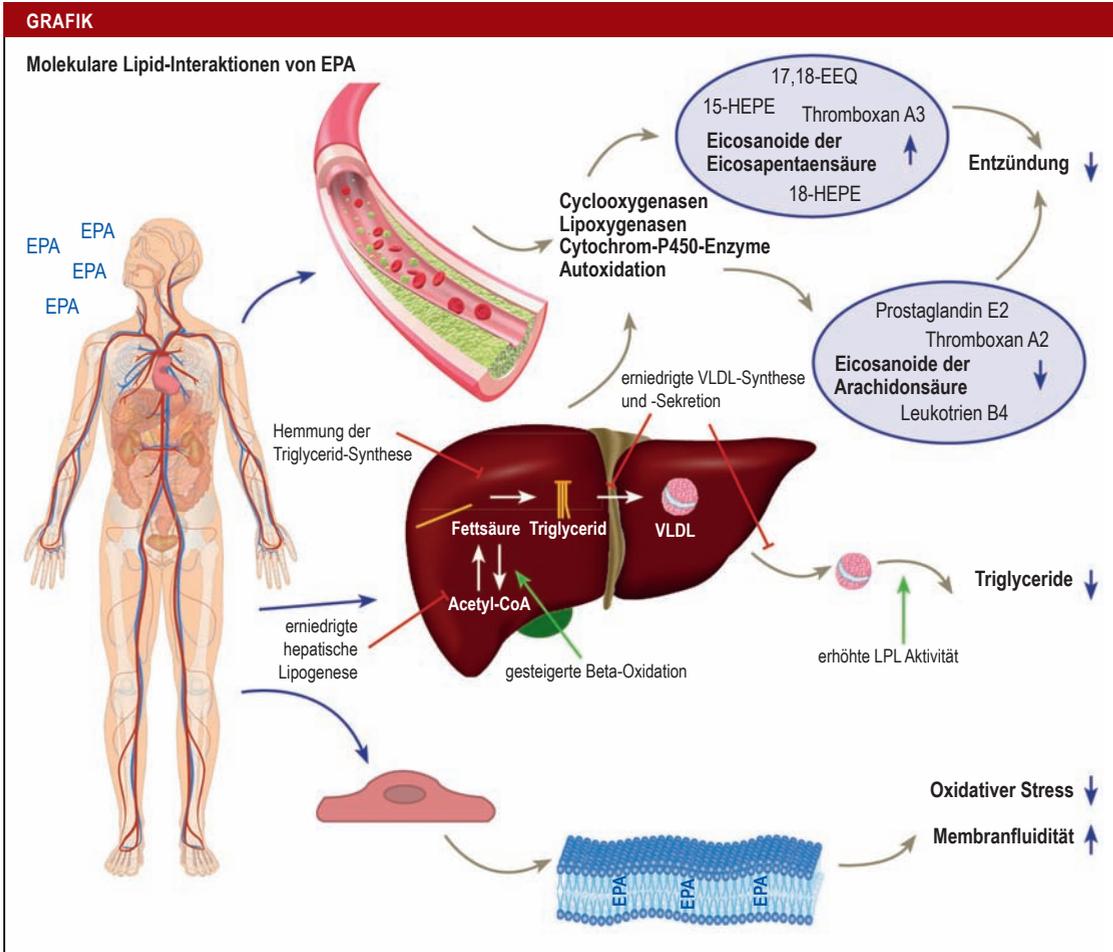
beim AHA-Kongress in Chicago vorgestellten Ergebnisse zeigen nun bei insgesamt über 2 400 Probanden 6 Jahre nach Beginn der Randomisierung eine Reduktion des primären Endpunkts bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall, instabiler Angina und koronarer Revaskularisation (10,9 % versus 14,9 %, Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,055). Dieser Unterschied war knapp nicht signifikant.

Es fand sich jedoch eine signifikante Reduktion des kombinierten sekundären Endpunkts plötzlicher Herztod, Herzinfarkte, instabile Angina pectoris und koronare Revaskularisation (8,0 % versus 11,3 %; HR 0,73; p = 0,031). In puncto Nebenwirkungen ist wichtig zu erwähnen, dass auch in dieser Studie neu auftretendes Vorhofflimmern unter hoch dosierter EPA-Gabe signifikant häufiger war als unter Placebo (30).

**Besondere EPA-Eigenschaften**

Bereits seit den 1970er-Jahren zeigten Studien, dass EPA über spezifische Stoffwechselprodukte, über Modulation des Lipidstoffwechsels und der Zellmembranen kardioprotektiv wirken kann (Grafik): Anders als das aus der Omega-6-Arachidonsäure gebildete Thromboxan A2 scheint das aus der EPA entstehende Thromboxan A3 keine plättchenaggregierenden Eigenschaften zu haben und damit vor Gerinnselbildung zu schützen (31). Zudem können spezifisch protektive Metabolite vor allem aus der EPA durch die Enzyme der Arachidonsäurekaskade, die Cyclooxygenasen, Lipoxygenasen und Cytochrom P 450 Enzyme gebildet werden (32–35).

Die Rolle vieler spezialisierter proresolvierender Lipidmediatoren (SPMs) aus EPA und DHA ist bisher unklar. Dies ist noch nicht verstandenen Rezeptorwirkungen geschuldet, aber auch auf die äußerst geringen beschriebenen Konzentrationen dieser Substanzen mit daraus resultierenden Nachweisproblemen zurückzuführen (36). Schützende Effekte der EPA leiten sich auch aus ihrer möglicherweise antioxidativen und membranstabilisierenden Wirkung her (37).



modifiziert nach: Lit. Verzeichnis Nr. 38, 45

EPA wirkt über verschiedene Mechanismen. Als Substrat für verschiedene Enzyme wird sie zu einer Vielzahl von Eicosanoid-Lipidmediatoren verstoffwechselt, die protektive Wirkungen haben. Durch Modulation des Fettstoffwechsels senkt sie die Triglyceride im Blut. Infolge des Einbaus in Zellmembranen verändert sie die Membraneigenschaften.

Der Triglycerid-senkende Effekt der EPA resultiert aus verschiedenen Mechanismen, zentral ist die Reduktion der Aktivität des Sterolrezeptor-Element-bindenden Proteins 1c (SREBP-1c). Dies führt zu einer Steigerung der beta-Oxidation, zu einer verminderten Triglycerid-Produktion in der Leber und einer verminderten Bildung und reduzierten Sekretion von very low density lipoproteins (VLDL) (38–40).

**Fazit**

Vor dem Hintergrund dieser Evidenz ist es bedauerlich, dass die hoch dosierten Kombinationspräparate aus EPA und DHA seit 4/2020 in Deutschland nicht mehr verschreibungspflichtig erhältlich sind. Die Verschreibungspflicht erscheint für hoch dosierte Fischöl-Ethylester bereits im Kontext der kürzlichen

EMA-Stellungnahme hinsichtlich des erhöhten Vorhofflimmer-Risikos geboten. Weil es keine Möglichkeit gibt, das EPA-Präparat Vazkepa<sup>®</sup> verschreiben zu können, ist in Deutschland zudem ein Mangel an der Verfügbarkeit der besseren Omega-3-Therapieoption entstanden. Dies wird im Vergleich zu europäischen Nachbarländern und Japan besonders eklatant deutlich.

**Prof. Dr. Dr. med. Karsten-Henrich Weylandt**  
 Medizinische Klinik B (Gastroenterologie, Endokrinologie/Diabetologie, Onkologie), Universitätsklinikum Ruppin-Brandenburg, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Hochschule Brandenburg

**Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner**  
 Klinik für Innere Medizin I (Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum Jena

**Prof. Dr. rer. nat. Nils Helge Schebb**  
 Lehrstuhl für Lebensmittelchemie, Bergische Universität Wuppertal

**Dr. rer. nat. Wolf-Hagen Schunck**  
 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin  
**Prof. Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen**  
 Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Interessenkonflikte:** K.-H. Weylandt erklärt, Vortragshonorare von Medpoint GmbH Berlin und der Lipidliga (DGFF) sowie Drittmittel von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Omeicos und dem Land Brandenburg erhalten zu haben. O. Weingärtner erklärt, Berater- und Vortragshonorare von Amarin Germany erhalten zu haben. N. H. Schebb erklärt, Drittmittel von der DFG erhalten zu haben. W.-H. Schunck erklärt, Mitgründer der Omeicos Therapeutics GmbH und Patentinhaber für synthetische EPA-Analoga zu sein sowie Honorare von Omeicos und DFG-Drittmittel erhalten zu haben. E. Steinhagen-Thiessen erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Dieser Artikel unterliegt keinem Peer-Review.

Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit4623](http://www.aerzteblatt.de/lit4623)  
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 46/2023, zu:

Mehr als Nahrungsergänzung

# Therapiepotenzial von Omega-3-Fettsäuren

Aktuelle Studien zum kardiovaskulären Nutzen von Omega-3-Fettsäuren liefern kontroverse Ergebnisse. Es gibt Hinweise, dass es möglicherweise die Gabe besonders einer Omega-3-Fettsäure – der Eicosapentaensäure, EPA – ist, die das kardiovaskuläre Risiko reduziert. In Deutschland ist sie nicht mehr als Monopräparat verfügbar.

## Literatur

- Assadourian JN, Peterson ED, McDonald SA, et al.: Health Claims and Doses of Fish Oil Supplements in the US. *JAMA Cardiol* 2023; 8 (10): 984–8.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.: Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.
- <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/> (last accessed on 16 November 2023).
- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta805> (last accessed on 16 November 2023).
- <https://amarincorp.com/news-and-media/scottish-medicines-consortium-accepts-vazkepar-icosapent-ethyl> (last accessed on 16 November 2023).
- <https://amarincorp.com/news-and-media/amarin-provides-pricing-reimbursement-updates-vazkepa-icosapent> (last accessed on 16 November 2023).
- 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* 2007; 369: 1090–8.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al.: Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268–80.
- 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; 146: 372–9.
- [https://www.arznei-telegramm.de/html/2020\\_12/2012421\\_01.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/2020_12/2012421_01.html) (last accessed on 16 November 2023).
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002; 106: 2747–57.
- Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al.: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(15): e867–e884.
- Harris WS, Tintle NL, Imamura F, et al.: Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. *Nat Commun* 2021; 12: 2329.
- von Schacky C, Harris WS: Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovascular Research* 2007; 73: 310–5.
- Schuchardt JP, Cerrato M, Ceseri M, et al.: Red blood cell fatty acid patterns from 7 countries: Focus on the Omega-3 index. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022; 179: 102418.
- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al.: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD003177.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM: n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–26.
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-acid-ethyl-esters-ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-acid-ethyl-esters-ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing_en.pdf)
- Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, et al.: Effect of Long-Term Marine-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2021; 144: 1981–90.
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023> (last accessed on 16 November 2023).
- [https://www.accessdata.fda.gov/drug\\_safda\\_docs/nda/2004/21-654\\_Omacor\\_Medr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug_safda_docs/nda/2004/21-654_Omacor_Medr.pdf) (last accessed on 16 November 2023).
- [https://www.accessdata.fda.gov/drug\\_safda\\_docs/label/2019/202057s035lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug_safda_docs/label/2019/202057s035lbl.pdf) (last accessed on 16 November 2023).
- Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al.: Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the Epanova fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 94–106.
- Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, et al.: Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 321–30.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
- Barrera Echegoyen FX, Szeto A, Mendez AJ, et al.: The nature and characteristics of hypertriglyceridemia in a large cohort with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2022; 37: 108387.
- [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/omega-3-fettsaeuren.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/omega-3-fettsaeuren.html) (last accessed on 16 November 2023).
- Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, et al.: Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: J34–48.
- Nishizaki Y, Miyauchi K, Iwata H, et al.: Study protocol and baseline characteristics of Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statins and Eicosapentaenoic Acid: RE-SPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study. *Am Heart J* 2022; 257: 1–8.
- Abstracts AHA: Late-Breaking Science Abstracts and Featured Science Abstracts From the American Heart Association's Scientific Sessions 2022 and Late-Breaking Abstracts in Resuscitation Science From the Resuscitation Science Symposium 2022. *Circulation* 2022; 146: e569–605.
- Dyerberg J, Bang HO, Stoffensen E, et al.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117–9.
- Schunck WH, Konkol A, Fischer R: Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol Ther* 2018; 183: 177–204.
- Fischer R, Konkol A, Mehling H, et al.: Dietary omega-3 fatty acids modulate the eicosanoid profile in man primarily via the CYP-epoxygenase pathway. *J Lipid Res* 2014; 55: 1150–64.
- Arita M, Bianchini F, Aliberti J, et al.: Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*. 2005; 201(5): 713–22.
- Rohwer N, Chiu CY, Huang D, et al.: (2021)

- Omega-3 fatty acids protect from colitis via an Alox15-derived eicosanoid. *FASEB J* 2021; 35 (4): e21491.
36. Schebb NH, Kuhn H, Kahnt AS, et al.: Formation, Signaling and Occurrence of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators-What is the Evidence so far? *Front Pharmacol* 2022; 13: 838782.
  37. O'Connell TD, Mason RP, Budoff MJ, et al.: Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: J3–20.
  38. Backes J, Anzalone D, Hilleman D, et al.: The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis* 2016; 15 (1): 118.
  39. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, et al.: Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (3): 391–409.
  40. Shibabaw T: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: anti-inflammatory and anti-hypertriglyceridemia mechanisms in cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem* 2021; 476 (2): 993–1003.
  41. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958–66.
  42. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al.: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–30.
  43. GISSI-Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet* 1999; 354: 447–55.
  44. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al.: Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762–8.
  45. O'Connell TD, Mason RP, Budoff MJ, et al.: Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites. *Eur Heart J Suppl* 6. Oktober 2020; 22 (Suppl J): J3–20.