

Vorhofflimmern unter parenteraler Kurzzeit-Zufuhr von ω 3-Fettsäuren bei kritisch Kranken: Eine aktuelle Bewertung des Risikos durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Short-term parenteral application of omega-3 fatty acids and risk of atrial fibrillation in critical illness: a current risk assessment by the German Society of Nutrition Medicine

C. von Loeffelholz¹ · C. Stoppe² · G. Elke³ · K. Mayer⁴ · M. Pirlich⁵ · P. Meybohm² · W. H. Hartl⁶

► **Zitierweise:** von Loeffelholz C, Stoppe C, Elke G, Mayer K, Pirlich M, Meybohm P et al: Vorhofflimmern unter parenteraler Kurzzeit-Zufuhr von ω 3-Fettsäuren bei kritisch Kranken: Eine aktuelle Bewertung des Risikos durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. *Anästh Intensivmed* 2026;67:137–151. DOI: 10.19224/ai2026.137

Zusammenfassung

Am 16. November 2023 warnten die Zulassungsinhaber von oral anwendbaren Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor einem dosisabhängigen, erhöhten Risiko für Vorhofflimmern (VHF) bei Patient*innen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) litten oder bei denen kardiovaskuläre Risikofaktoren bestanden und die über viele Monate mit Fischöl (FÖ) in einer Dosis von 4 g/Tag behandelt wurden. In die deutschen Warnhinweise wurden – im Gegensatz zu den Verlautbarungen auf europäischer Ebene – auch parenterale Applikationsformen von FÖ miteinbezogen. Grundlage dieser Warnungen waren Meta-Analysen, die für Patient*innen mit HKE reproduzierbar Hinweise auf eine Erhöhung des VHF-Risikos ergaben. Diese Meta-Analysen sind jedoch Gegenstand intensiver Kritik (informative Zensurierung, Erfassung von VHF-Ereignissen mit sehr unterschiedlichen Methoden, gemeinsamer Auswertung von Patient*innen mit Primär- und Sekundärprävention und einer Diskrepanz zwischen Effekten auf das Schlaganfallrisiko (sinkend) und VHF-Risiko (steigend). Nach Bewertung der vorliegenden Evidenz zu pathophysiologischen und pharmakokinetischen Mechanismen von Omega-3-Fettsäuren ist bei parenteraler FÖ-Zufuhr bei kritisch Kranken von einer nur geringen Wahrscheinlichkeit für eine relevante Auswirkung

auf das VHF-Risiko auszugehen (z. B. durch kurze Zufuhrdauer, begrenzte FÖ-Mengen bei üblichen Tagesdosen, begrenzte plasmatische und myokardiale FÖ-Konzentrationen, verkürzte Halbwertszeit). Ferner konnte bisher unter parenteraler FÖ-Zufuhr in den empfohlenen Dosen keine erhöhte Inzidenz von VHF gezeigt werden. Aus Sicht der Autoren lassen diese Analysen sowie die aktuelle klinische Evidenz den Schluss zu, dass eine temporäre (< vier Wochen) komplette parenterale Ernährung mit FÖ unter Beachtung der empfohlenen Dosis (etwa 0,1–0,2 g FÖ/kg und Tag) aus intensivmedizinischer Sicht in Bezug auf VHF als sicher einzustufen ist.

Summary

On 16 November 2023, the marketing authorisation holders of oral omega-3 fatty acid-containing drugs, in consultation with the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices, warned of a dose-related increased risk of atrial fibrillation (AF) in patients with cardiovascular disease (CVD) or cardiovascular risk factors treated with fish oil (FO) at a dose of 4 g/day. In contrast to the statements at European level, the German warnings also included FO-enriched intravenous lipid emulsions. These warnings were based on meta-analyses that provided reproducible evidence of an increased risk of AF in CVD patients. However, these meta-analyses have been subject to intense criticism due to informative censoring, recording of AF

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. M. Bauer)
- 2 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. P. Meybohm)
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin, St. Bernward Krankenhaus Hildesheim (Direktor: Prof. Dr. G. Elke)
- 4 Klinik für Pneumologie, Infektiologie und Schlafmedizin, Vincentius-Diakonissen-Kliniken, Christliche Kliniken Karlsruhe (Direktor: Prof. Dr. K. Meyer)
- 5 Praxis an der Kaisereiche, Berlin
- 6 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität München – Klinikum der Universität, Campus Großhadern, München (Direktor: Prof. Dr. J. Werner)

Schlüsselwörter

Fischöl – Docosahexaensäure – Eicosapentaensäure, Vorhofflimmern – Parenterale Ernährung – Intensivtherapie

Keywords

Fish Oil – Docosahexaenoic Acid – Eicosapentaenoic Acid – Atrial Fibrillation – Parenteral Nutrition – Intensive Care

events using very different methods, joint analysis of primary and secondary prevention patients, and a discrepancy between effects on stroke risk (decreasing) and AF risk (increasing). After evaluating the available evidence on the pathophysiological and pharmacokinetic mechanisms of omega-3 fatty acids, it can be assumed that their administration to critically ill patients is unlikely to have a significant impact on the potential AF risk (due to the short duration of administration, the limited amounts of FO in normal daily doses, the moderate plasmatic FO concentration/myocardial FO content, and the shortened half-life). Furthermore, no increased incidence of AF has been demonstrated to date with parenteral FO administration at recommended doses. According to the authors, pathophysiological/pharmacological considerations and currently available clinical evidence suggest that short-term parenteral FO-based medical nutrition therapy (<four weeks) can be considered safe from an intensive care point of view in relation to AF, taking into account the recommended dose (approximately 0.1–0.2 g FO/kg/day).

Aktuelle Sicherheitsbedenken einer oralen Langzeit-Fischöl-Pharmakotherapie

Am 29. September 2023 gab das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) einen neuen Sicherheitshinweis für Fischöl (FÖ) heraus [1]. Die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen der Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human wurden am 30. September publiziert [2]. Das PRAC hielt nach Wertung der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz einen kausalen Zusammenhang zwischen oralem FÖ und neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF) zumindest für eine begründete Möglichkeit und stellte ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für VHF bei den Patient*innen fest, bei denen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachgewiesen waren oder kardiovaskuläre Risikofaktoren bestanden und

die mit oralem FÖ behandelt wurden (Langzeit-Pharmakotherapie). Das beobachtete Risiko war bei einer Dosis von 4 g FÖ/Tag am höchsten. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee kam ferner zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von oralen Arzneimitteln, die FÖ enthalten, entsprechend geändert werden sollten („häufige Nebenwirkung“, bei 1–10 % der Patient*innen). Es wurde jedoch auch festgestellt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die FÖ enthält/enhalten, unverändert ist.

In der Folge wurden am 16. November 2023 in Deutschland entsprechende Warnhinweise („Rote-Hand-Brief“) durch die Zulassungsinhaber von oral anwendbaren Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bekannt gemacht [3]. In diese Warnhinweise wurden – im Gegensatz zu den Verlautbarungen des PRAC – auch parenterale Applikationsformen von FÖ miteinbezogen. Am 6. Januar 2024 erfolgte schließlich auch eine entsprechende Warnung („Drug Safety Update“) durch die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency des Vereinigten Königreichs (ohne jedoch parenterale Applikationsformen miteinzubeziehen) [4]. In den USA (Food and Drug Administration) und Kanada (Health Products and Food Branch) wurden entsprechende Warnhinweise bisher jedoch nicht herausgegeben.

Inwieweit die Risiken einer oralen Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie tatsächlich auf mit FÖ angereicherte intravenöse Lipid-Emulsionen (ILE) extrapoliert werden können und ob diese auch für spezielle andere Patient*innen-Kollektive (wie kritisch Kranke mit therapiepflichtiger Organdysfunktion und Notwendigkeit einer medizinischen Ernährungstherapie, MNT) relevant sind, ist bisher nicht bekannt. In den letzten Monaten hat diese Wissenslücke zu erheblichen Unsicherheiten bei der Gestaltung von Protokollen für die MNT kritisch Kranker geführt. Da bis zu 20 % der kritisch kranken Patient*innen

in den ersten ein bis zwei Wochen nach der Aufnahme auf die Intensivstation ausschließlich parenteral ernährt werden können [5], wollten die Autoren eine aktuelle Risikobewertung von mit FÖ angereicherten ILE vornehmen (Tab. 1–3).

Verfügbarkeit und Indikation von Fischöl-haltigen Arzneimitteln

In Deutschland sind zur oralen Pharmakotherapie FÖ-Kapseln auf Ethylester-Basis mit 1 g FÖ (Tagesdosis 2 g) rezeptpflichtig erhältlich (Zodin[®], Omacor[®]). Ferner stehen mit FÖ angereicherten ILE auf der Basis von natürlichem bzw. gereinigtem FÖ/Triglyzeriden (Tab. 1–3) sowie enterale, mit FÖ-angereicherte Sonden-Nahrungen zur Verfügung. Die wichtigsten in FÖ enthaltenen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren sind Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), wobei in FÖ-Ethylester der Anteil an EPA und DHA bei über 80 % liegt, bei parenteralen FÖ-Lösungen je nach Hersteller/Herstellungsprozess jedoch stark schwanken kann. Der Gehalt an FÖ/Omega-3-Fettsäure-Triglyzeriden in 100 ml jedes Produkts variiert zwischen 2 g (Lipoplus[®] [6]), 3 g (SMOFLipid[®] [7]) und 10 g (Omegaven-Fresenius[®] [8]). Innerhalb dieser Mengen machen EPA und DHA 13–45 % (SMOFLipid[®] [7]), 27–53 % (Omegaven-Fresenius[®] [8]) und 43–86 % (Lipoplus[®] [6]) des gesamten FÖ-/Omega-3-Fettsäuregehalts aus. Orale EPA ist ferner konzentriert als Icosapent-Ethyl (Vazkepa[®]) (EPA-Ethylester) rezeptpflichtig verfügbar. Bei den oralen FÖ-Ethylester liegt das Verhältnis von EPA zu DHA bei 1,2:1, bei mit FÖ angereicherten ILE kann es zwischen 1,2:1 und 1,5:1 variieren [9–11].

Der Nutzen einer oralen FÖ-Pharmakotherapie ist auf wenige Krankheiten/Konstellationen beschränkt. Bereits 2019 bewertete ein Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis von oralen Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt nicht als positiv [12]. 2022

Tabelle 1

Dreikammerbeutel (zentral) mit Lipiden der 3. Generation, fischöhlhaltig (Auswahl).

	SmofKabiven® zentral				SmofKabiven® Ntense zentral		Finomel®			NuTriflex® Omega special novo			NuTriflex® Omega plus novo		
Anbieter	Fresenius Kabi				Fresenius Kabi		Baxter			B. Braun			B. Braun		
Volumen pro Beutel [ml]	493	986	1.477	1.970	1.012	1.518	1.085	1.435	1.820	625	1.250	1.875	1.250	1.875	2.500
Gesamtenergie [kcal]	550	1.100	1.600	2.200	900	1.350	1.184	1.567	1.988	740	1.475	2.215	1.265	1.900	2.530
Lipide pro Beutel [g]	19	38	56	75	29	44	44	58	73	25	50	75	50	75	100
Lipide pro 1.000 ml [g]	39				29		41			40			40		
Sojaöl (LCT-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	30				30		30			40			40		
Mittelkettige Triglyzeride (MCT), Anteil an Lipidfraktion [%]	30				30		25			50			50		
Omega-3-Säuren-Triglyzeride aus Fischöl, Anteil an Lipidfraktion [%]	0				0		0			10			10		
Fischöl (Omega-3-FS-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	15				15		20			0			0		
Olivenöl (Omega-9-FS-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	25				25		25			0			0		
Fischöl pro Beutel [g]	2,9	5,7	8,4	11,3	4,4	6,6	8,1	10,9	13,8	2,5	5,0	7,5	5,0	7,5	10,0

FS: Fettsäure; LCT: Long Chain Triacylglycerides (Langkettige Triglyzeride); MCT: Medium Chain Triacylglycerides (Mittelkettige Triglyzeride).

Tabelle 2

Dreikammerbeutel (peripher) mit Lipiden der 3. Generation, fischöhlhaltig (Auswahl).

Anbieter	SmofKabiven® Low Osmo peripher				SmofKabiven® peripher			Finomel Peri®			NuTriflex® Omega peri novo		
	Fresenius Kabi				Fresenius Kabi			Baxter			B. Braun		
Volumen pro Beutel [ml]	850	1.400	1.950	2.500	1.206	1.448	1.904	1.085	1.450	2.020	1.250	1.875	2.500
Gesamtenergie [kcal]	600	1.000	1.400	1.800	800	1.000	1.300	751	1.003	1.398	955	1.435	1.910
Lipide pro Beutel [g]	30	49	68	88	34	41	54	32	43	60	50	75	100
Lipide pro 1000 ml [g]	35				28			30			40		
Sojaöl (LCT-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	30				30			30			40		
Mittelkettige Triglyzeride (MCT), Anteil an Lipidfraktion [%]	30				30			25			50		
Omega-3-Säuren-Triglyzeride aus Fischöl, Anteil an Lipidfraktion [%]	0				0			0			10		
Fischöl (Omega-3-FS-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	15				15			20			0		
Olivenöl (Omega-9-FS-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	25				25			25			0		
Fischöl pro Beutel [g]	4,5	7,4	10,2	13,2	5,1	6,2	8,1	6,1	8,2	11,4	5,0	7,5	10,0

FS: Fettsäure; LCT: Long Chain Triacylglycerides (Langkettige Triglyzeride); MCT: Medium Chain Triacylglycerides (Mittelkettige Triglyzeride).

Tabelle 3

Monopräparate mit Lipiden der 3. Generation, fischöhlhaltig (Auswahl).

Anbieter	SMOFLipid®	Omegaven-Fresenius®	Lipoplus®		
	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	B. Braun		
Volumen pro Flasche [ml]	500	100	100	250	500
Gesamtenergie [kcal]	1.000	112	191	478	955
Lipide pro Flasche [g]	100	10	20	50	100
Lipide pro 1000 ml [g]	200	100	200		
Sojaöl (LCT-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	30	0	40		
Mittelkettige Triglyzeride (MCT), Anteil an Lipidfraktion [%]	30	0	50		
Omega-3-Säuren-Triglyzeride aus Fischöl, Anteil an Lipidfraktion [%]	0	0	10		
Fischöl (Omega-3-FS-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	15	100	0		
Olivenöl (Omega-9-FS-haltig), Anteil an Lipidfraktion [%]	25	0	0		
Fischöl pro Flasche [g]	15¹⁾	10²⁾	2³⁾	5⁴⁾	10⁵⁾

1) entsprechend 1,0–3,5 g Eicosapentaensäure und 1,0–3,5 g Docosahexaensäure [8]

2) entsprechend 1,3–2,6 g Eicosapentaensäure und 1,4–2,7 g Docosahexaensäure (im Verhältnis 1,0:0,96) [8]

3) entsprechend 0,9–1,7 g Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure [8]

4) entsprechend 2,2–4,3 g Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure [8]

5) entsprechend 4,3–8,6 g Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure [8]

FS: Fettsäure; LCT: Long Chain Triacylglycerides (Langkettige Triglyzeride); MCT: Medium Chain Triacylglycerides (Mittelkettige Triglyzeride).

stellten die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e. V. in ihren Leitlinien fest, dass auch bei Patient*innen nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke für

den Einsatz von FÖ bzw. Omega-3-Fettsäuren zur Sekundärprophylaxe keine eindeutige Evidenz besteht [13]. Die Bundesärztekammer, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen

Medizinischen Fachgesellschaften e. V. stellten 2024 in der nationalen Versorgungsleitlinie „Chronische Koronare Herzkrankheit“ (KHK) fest, dass orale Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der KHK wegen fehlender Evidenz nicht

angewendet werden sollen [14]. Ähnlich äußerten sich die European Heart Rhythm Association), European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Heart Rhythm Society und Asia Pacific Heart Rhythm Society im Hinblick auf den Nutzen von oralem FÖ zur Primär- oder Sekundärprävention von VHF [15].

Explizit empfohlen werden orale Omega-3-Fettsäure-haltige Arzneimittel in Deutschland derzeit nur zur Senkung bestimmter Blutfette. Dabei besteht aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) für eine längerfristige Einnahme von Fischölkapseln nur eine schwache Indikation („kann“) zur Senkung der VLDL-Triglyzeridkonzentration (unter ärztlicher Verordnung und Überwachung) [16]. In den USA (Food and Drug Administration) wird die Indikation aktuell konkreter definiert: bis zu 4 g FÖ oder EPA (Ethylester) täglich bei schwerer Hypertriglyzeridämie (≥ 500 mg/dl), bzw. 4 g EPA tgl. als Additiv bei Hypertriglyzeridämie (≥ 150 mg/dl) und gleichzeitig ausgereizter Statintherapie (Ziel: Sekundärprävention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Primärprävention bei Hochrisiko-Patient*innen (Diabetes mellitus etc.)) [17]. Letztere Empfehlung ist fast deckungsgleich mit den entsprechenden Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) von 2020 [18].

Mit FÖ angereicherte ILE stehen für die parenterale MNT kritisch Kranker zur Verfügung und werden aktuell stark diskutiert, da sie zur Auflösung und „Modulation“ der regelhaft beobachteten Hyperinflammation bei kritisch Kranken beitragen können (Tab. 1–3) [19]). Für diese Patient*innen lassen die aktuellen Leitlinien der DGEM, der European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) und der American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) eine Verwendung von mit FÖ angereicherten ILE grundsätzlich zu [20–22].

Die DGEM-Leitlinie empfiehlt dabei den Einsatz von mit FÖ angereicherten ILE als eine der Möglichkeiten, die Zufuhr von Fettlösungen ausschließlich auf Sojabohnen-Basis zu vermeiden [21]. Die ESPEN-Leitlinie lässt darüber hinaus auch die Verwendung FÖ-haltiger enteraler Standard-Ernährungslösungen zu, empfiehlt jedoch keine hochdosierte Pharmakotherapie mit enteralem FÖ [22].

Bei kritisch Kranken liegt der pharmakologisch empfohlene Dosisbereich für mit FÖ angereicherte ILE zwischen 0,1 bis 0,2 g FÖ/kg und Tag (etwa entsprechend 7 bis 14 g FÖ/Tag) bzw. zwischen 4 und 6 g EPA plus DHA pro Tag [12,23]. Bei isokalorischer kompletter parenteraler Ernährung können, je nach Produkt, bis zu 8,6 g EPA plus DHA am Tag (z. B. NuTRIflex® Omega peri novo), bzw. körpermassabhängig auch größere Mengen zugeführt werden [6]. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn sich bei einem BMI >25 kg/m² die parenterale Kalorien- und damit auch Fettzufuhr nicht – wie von der ESPEN empfohlen [22] – nach dem adjustierten Körpergewicht richtet. Unter Verwendung des adjustierten Körpergewichtes (welches auf dem Idealgewicht basiert) im Rahmen der MNT bei Übergewichtigen/Adipösen kann eine Überdosierung von EPA plus DHA vermieden werden. Bei kalorisch vergleichbarer enteraler Standardernährung (Sondenkost) ist die Zufuhrmenge deutlich geringer (je nach Produkt und unter Ausschluss der „Immunonutrition“ bis zu 3 g FÖ/Tag).

Auswirkungen einer oralen Langzeit-Fischöl-Pharmakotherapie auf die Häufigkeit von Vorhofflimmern

Die Möglichkeit, dass eine orale Omega-3-Fettsäure-Pharmakotherapie bei Patient*innen mit kardiovaskulärer Morbidität das Risiko für neu aufgetretenes VHF erhöht, wird spätestens seit 2019 in Betracht gezogen. In die in diesem Jahr publizierte REDUCE-IT-Studie (eine

kontrollierte Sekundärpräventionsstudie) wurden insgesamt 8179 Patient*innen mit nachgewiesenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und mit begleitender Statin-Therapie eingeschlossen [23]. Die Teilnehmer*innen erhielten entweder 4 g EPA (als Ethylester)/Tag oder ein Placebo über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 4,9 Jahren. EPA reduzierte die Häufigkeit des primären Endpunkts (Kombination aus Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankung, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina) signifikant um 25 %. Gleichzeitig erhöhte jedoch die EPA-Therapie die Häufigkeit eines tertiären Endpunktes (hospitalisierungspflichtiges, neu aufgetretenes VHF oder -flattern >24 h) signifikant (von 2,1 auf 3,1 %, $p = 0,004$).

In der Folge erschienen rasch mehrere Meta-Analysen, die unter Einschluss auch deutlich kleinerer kontrollierter Studien (Patient*innenzahl <1.000) zeigten, dass eine orale Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie bei Patient*innen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung (bzw. mit entsprechenden Risikofaktoren) das Risiko für neu aufgetretene Arrhythmien (ventrikulär und supraventrikulär) signifikant erhöhte (speziell in Verbindung mit einer Therapiedauer ≥ 4 Jahren) [24,25]. Aktuell liegen neun große kontrollierte Studien vor, die bei kardiovaskulär erkrankten Patient*innen die Auswirkung einer oralen Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie u. a. auf die Inzidenz von VHF untersuchten (DO-HEALTH, neue Ergebnisse der ASCEND-Studie, RISK and PREVENTION, VITAL Rhythm, STRENGTH, REDUCE-IT, GISSI-HF, OMEMI, RESPECT-EPA). Acht dieser Studien wurden inzwischen in fünf Meta-Analysen weiter ausgewertet [26–30], welche alle einen Effekt von oralem FÖ auf das Risiko zeigten, unter Therapie ein VHF zu entwickeln.

Dieser Effekt war unabhängig von der Art der Endpunkt-Klassifikation (neues VHF explizit als prädefinierter Endpunkt oder nur als Nebenwirkung) [26,28],

der Art der Endpunkt-Definition (hospitalisierungspflichtiges und/oder nicht hospitalisierungspflichtiges VHF) [28], der Höhe der verwendeten Dosis (<1 g vs. >1 g FÖ/Tag) [28,29], der rhythmologischen Anamnese (neu aufgetretenes und/oder vorbestehendes VHF) [28], der Zusammensetzung der Therapie (EPA oder EPA + DHA) [27,28], der Art der Begleitmedikation (mit oder ohne zusätzliche Vitamin-D-Therapie) [30], der Art der pharmakologischen Zubereitung (Ethylester (EPA oder EPA + DHA) oder diätetische Supplemente oder Omega-3-Carboxylsäuren) [27] sowie dem Ausmaß der Vorerkrankung (Patient*innen nach Herzinfarkt oder Patient*innen mit kardiovaskulärer Erkrankung (CVD)/Risikofaktoren bzw. ohne CVD) [27]. Zwei Meta-Analysen fanden eine direkte Korrelation zwischen der FÖ-Dosis und der Häufigkeit von VHF [28,29]. In einer Meta-Analyse konnte jedoch ein derartiger Effekt nicht identifiziert werden, wenn eine FÖ-Dosis <1 g/Tag untersucht und wenn gleichzeitig als Endpunkt nur ein neu aufgetretenes VHF verwendet wurden [29]. Ob das VHF-Risiko geschlechtsspezifisch ist, wurde bisher nicht untersucht.

Nicht in diesen älteren Meta-Analysen berücksichtigt wurde die im August 2024 publizierte RESPECT-EPA-Studie [31]. Diese Studie randomisierte 2506 Patient*innen mit niedrigem Serum-EPA-/Arachidonsäure-Verhältnis. Im Interventionsarm wurde nur EPA als Ethylester verabreicht (1,8 g/Tag). Die EPA-Therapie erhöhte die Häufigkeit von neu aufgetretenem VHF im Nachbeobachtungszeitraum (Median fünf Jahre) signifikant von 1,6 % auf 3,1 %. Gleichzeitig sank jedoch auch die Häufigkeit von kardialen Ereignissen (plötzlicher Herztod, tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit konsekutiver Notfall-Krankenhauseinweisung und koronare Revaskularisierung oder elektive koronare Revaskularisierung) signifikant. Limitierender Faktor war die hohe Drop-out-Rate (65 % im Interventionsarm, 23 % im Kontrollarm).

Kritikpunkte bzgl. der kontrollierten Studien / Meta-Analysen zur Langzeit-Fischöl-Pharmakotherapie

Die Frage nach der Validität dieser Ergebnisse und nach deren klinischer Relevanz ist derzeit Gegenstand intensiver Diskussion. Fünf Kritikpunkte sind maßgeblich anzuführen:

1. In keiner kontrollierten Studie erfolgte in den Studienarmen eine systematische Suche nach VHF. VHF-Ereignisse wurden mit unterschiedlichen Methoden erfasst, die auf Fragebögen, Dokumentationen in Krankenakten, Diagnosecodes (ICD-10 oder OPCS), Auswertung von Versicherungsdaten oder nur punktuell Rhythmus-Screening mittels EKG oder anderen portablen Überwachungsverfahren beruhen. Somit ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien untereinander nicht gegeben und eine unkritische Kombination in Meta-Analysen fragwürdig. Sensitivitätsanalysen bzgl. der verwendeten diagnostischen Verfahren wurden in den Meta-Analysen bisher nicht durchgeführt.
2. Die in den Meta-Analysen ausgewerteten Studien setzten FÖ sowohl zur Primärprävention als auch zusätzlich zur Sekundärprävention ein, wobei der jeweilige Anteil in den einzelnen Studien stark variierte. Erneut ist damit die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien untereinander nicht gegeben und spezielle Analysen (wie eine Individual Participant Data Meta-Analysis), die diesen Aspekt mitberücksichtigt hätten, liegen nicht vor.
3. Bis auf zwei Ausnahmen [31,32] besteht bei allen kontrollierten Studien eine große Wahrscheinlichkeit für einen hohen statistischen Bias (informative Zensierung). Der Bias besteht darin, dass – falls FÖ die Sterblichkeitsrate senkte oder den Todeszeitpunkt verzögerte – die mit FÖ behandelten Patient*innen mehr Zeit oder Gelegenheit gehabt hät-

ten, ein VHF zu entwickeln, als die Kontrollgruppe. Da in praktisch allen Studien die Sterberate deutlich höher war als die Rate von VHF und da in den Meta-Analysen als einzige Studie nur die STRENGTH-Studie [32] diesen Bias berücksichtigte, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die Meta-Analysen den Effekt von FÖ auf das Risiko, ein VHF zu entwickeln, überschätzten [33]. Inwieweit die RESPECT-EPA-Studie [31] diesen Bias tatsächlich berücksichtigte, ist unklar. Die Autor*innen erwähnen im Methodik-Teil ihrer Arbeit diesen Bias nicht und verweisen nur im Ergebnisteil kurz darauf, ohne aber ausführlicher auf Details des statistischen Verfahrens einzugehen oder konkrete Ergebnisse darzustellen („data not shown“).

4. Trotz der Beobachtung, dass eine hochdosierte FÖ-Behandlung das Risiko für VHF möglicherweise erhöht, und trotz der Tatsache, dass Schlaganfälle die Hauptkomplikation bei VHF sind, ist es überraschend, dass hohe Plasmakonzentrationen von marinen Omega-3-Fettsäuren mit einem geringeren Risiko für einen ischämischen Schlaganfall assoziiert waren. In einzelnen Studien (REDUCE-IT) verringerte eine hochdosierte EPA-Gabe das relative Schlaganfallrisiko signifikant, obwohl sich das relative Risiko für VHF gleichzeitig deutlich erhöhte. Das Risiko für Schlaganfälle und schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse war selbst bei den Patient*innen, die unter FÖ-Therapie VHF entwickelten, geringer als in der Placebo-Gruppe [34]. Allerdings wird dieser Kritikpunkt dadurch abgeschwächt, dass VHF nur für ca. ein Viertel der Schlaganfälle verantwortlich ist und somit selbst eine mögliche Erhöhung des Risikos für VHF nicht zwingend zu einer höheren Rate an Schlaganfällen führen muss.
5. Die Ergebnisse der Meta-Analysen/RESPECT-EPA-Studie decken sich nicht mit den Ergebnissen von kontrollierten Studien, bei denen VHF

der primäre Endpunkt war und die bei Patient*innen mit paroxysmalem oder persistierendem VHF den Effekt einer Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie auf die Häufigkeit von VHF-Rezidiven untersuchten. Diese Studien waren nicht Teil der obigen Meta-Analysen und keine dieser Studien zeigte einen Anstieg der VHF-Rezidivrate [35,36], obwohl überwiegend sehr präzise Methoden zur Erfassung von VHF eingesetzt wurden (portable Geräte zur transtelephonischen elektrokardiographischen Überwachung mit routinemäßiger Datenübermittlung alle zwei Wochen bzw. zusätzlich bei akuten Symptomen, die auf eine Arrhythmie hindeuteten) [35].

Unter Berücksichtigung dieser Limitierungen kann derzeit nicht als gesichert gelten, dass eine Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie die Inzidenz von neuem VHF bei kardiovaskulären Risikopatient*innen erhöht (oder ob dies vor allem nur ein statistisches Artefakt ist).

Fischöl und Herzrhythmus: putative pathophysiologische/pathobiochemische Mechanismen

Der genaue pro-arrhythmische Mechanismus, durch den eine orale Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie möglicherweise die Inzidenz von VHF bei kardiovaskulär vorerkrankten Patient*innen erhöhte, wird intensiv diskutiert [17,34,37]. Kardiale Wirkungen von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren wurden in vorklinischen und klinischen Studien umfassend untersucht. EPA, DHA und ihre Metaboliten besitzen zahlreiche pleiotrope kardiometabolische sowie pro- und anti-arrhythmische Wirkungen (autonome repolarisierende/depolarisierende Effekte), die auf Veränderungen der Lipid-Raft-Mikroumgebung, der Zellmembranstruktur und -fluidität, der Modulation von Natrium-, Kalium- und Kalziumströmen und der Regulierung der Gentranskription, der Zellproliferation und der systemischen/lokalen Entzündungsaktivität beruhen (Tab. 4).

Tabelle 4

Potentielle pro- and anti-arrhythmische Effekte von EPA and DHA (nach [17,34,37]).

EPA (20:5 [n-3])	DHA (22:6 [n-3])
Effekte auf die Zellmembran	
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung von Biegsamkeit, Fluidität und hydrophober Dicke, veränderte Aktivität des mechano-sensitiven Kanalproteins 	
<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Lipidoxidation und der Bildung von Cholesterinkristallen, Beeinflussung der Signalübertragungswege im Zusammenhang mit Entzündung und Vasodilatation 	<ul style="list-style-type: none"> Veränderungen der Lipid-Domäne, verringerte anti-oxidative Wirkung
<ul style="list-style-type: none"> Erhalt der Membranstabilität, Förderung der normalen Verteilung von Cholesterin, möglicherweise abgeschwächte Wirkung bei Verabreichung in Kombination mit DHA 	<ul style="list-style-type: none"> Dosisabhängige Erhöhung der Membranfluidität und Membranelastizität
<ul style="list-style-type: none"> Verringerung von pulmonal-venös induzierten Arrhythmien durch mechano-elektrische Rückkopplung 	
Entzündungshemmende Wirkungen	
<ul style="list-style-type: none"> Erhöhung der Expression von Hämoxigenase-1 und der Stickoxidspiegel; EPA > DHA 	
<ul style="list-style-type: none"> Abschwächung von systemischen Entzündungen und oxidativem Stress; reduzierte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die an der Aufrechterhaltung von VHF beteiligt sind 	
<ul style="list-style-type: none"> Verringerte Expression des Cyclooxygenase-2-Gens mit konsekutiv reduzierter Expression proinflammatorischer Moleküle, welche Herzfrequenz, ektopische Aktivität und kardiale Reizleitung modulieren; Aktivierung von PPAR-γ mit konsekutiver Unterdrückung der NF-kB-Synthese und der NF-kB-induzierten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen 	
<ul style="list-style-type: none"> Umwandlung in Prostaglandine, Thromboxan, Leukotriene und Resolvine 	<ul style="list-style-type: none"> Umwandlung in Resolvine der D-Serie, Protectine und Maresine
Autonome repolarisierende/depolarisierende Effekte	
<ul style="list-style-type: none"> Geringe bis keine Veränderung der Herzfrequenz 	<ul style="list-style-type: none"> Verringerung der Herzfrequenz
<ul style="list-style-type: none"> Keine Auswirkungen auf Vorhoffibrose und -vergrößerung 	<ul style="list-style-type: none"> Verringerung der Vorhoffibrose und -vergrößerung sowie Hemmung von VHF im Hundemodell
<ul style="list-style-type: none"> Konzentrationsabhängige Hemmung des zellulären Natrium-Einstroms und der Kaliumströme (transienter Auswärtsstrom und ultraschnelle Kaliumströme), verringerter Kalzium-Einstrom via Kalziumkanäle vom L- oder T-Typ (mit konsekutiver Absenkung des Plateaus des Aktionspotentials); jedoch unterschiedliche Effekte bei chronischer bzw. akuter n-3-PUFA-Pharmakotherapie 	
<ul style="list-style-type: none"> Verlangsamung der Vorhof-Überleitung, verringerte Induzierbarkeit von VHF und Vorhofflattern mit minimaler Auswirkung auf die Refraktärzeit der Vorhöfe; Assoziation von erhöhten DHA-Werten (jedoch nicht EPA-Werten) mit einem geringeren Risiko für ein erneutes Auftreten von VHF bei strukturell bedingtem VHF 	
<ul style="list-style-type: none"> Dosis-abhängige Erhöhung des Vagustonus und/oder Verlangsamung der intra-atrialen und AV-Reiz-Überleitung (verlängertes PR-Intervall und P-Welle), erhöhte Variabilität der Herzfrequenz 	
<ul style="list-style-type: none"> Verringerte Expression von Connexin und verringerter Connexin-Gehalt im Vorhofgewebe (mit konsekutiv geringerer Häufigkeit von supraventrikulären Arrhythmien); verringerter Gehalt an Matrix-Metalloproteinase und Kollagen I und III 	
<ul style="list-style-type: none"> Verringerte Reaktionsfähigkeit des β-adrenergen Rezeptors; Hemmung der Aktivität der Proteinkinase A und der Calmodulin-Kinase II, wodurch möglicherweise die Anfälligkeit für Arrhythmien beeinflusst wird 	
<ul style="list-style-type: none"> Verringerte Anfälligkeit für VHF als Reaktion auf Dehnung und vagale Stimulation 	
<ul style="list-style-type: none"> Verlängerung der PIEZO1-Inaktivierungszeit durch DHA, jedoch Verkürzung durch EPA; PIEZO1-Kanäle können auch die Signalwege modulieren, welche durch mechanische Belastung in verschiedenen Arten von Vorhofzellen, einschließlich Fibroblasten, aktiviert werden. 	

DHA: Docosahexaensäure; **EPA:** Eicosapentaensäure; **NF-kB:** nuclear transcription factor kB; **PPAR:** peroxisome proliferator-activated receptor; **PUFA:** mehrfach ungesättigte Fettsäuren; **VHF:** Vorhofflimmern.

Formal sind direkte (primär kardiale) Wirkungen von indirekten (sekundären) Effekten zu unterscheiden, die das myokardiale Reizleitungssystem beeinflussen können. Direkte Effekte beruhen entweder auf einer Interaktion von EPA plus DHA mit der Zellmembran (z. B. durch Veränderungen des Elektrolyt-Einstroms/-Ausstroms), oder werden durch einen erhöhten EPA- plus DHA-Gehalt in der Zellmembran vermittelt oder beinhalten beide Mechanismen. Indirekte Effekte beinhalten z. B. eine veränderte myokardiale Exposition gegenüber proarrhythmisch wirksamen plasmatischen Peptiden (Zytokinen).

Direkte EPA- plus DHA-Effekte auf das Reizleitungssystem von myokardial vorerkrankten Patient*innen wurden bei einer relativen plasmatischen EPA- plus DHA-Konzentration von 10–15 % beobachtet (bezogen auf die Gesamtmenge an freien Fettsäuren) [38]. Als Pathomechanismus der direkten FÖ-Effekte wichtiger scheinen jedoch Veränderungen des myokardialen Gehalts an EPA plus DHA zu sein. Derartige Veränderungen sind auch die Grundlage für die derzeit zentrale Hypothese zum Mechanismus der VHF-Induktion durch FÖ. Bei kardiovaskulär vorerkrankten Patient*innen sind proarrhythmische Effekte von FÖ ab einem erythrozytären EPA- plus DHA-Gehalt von ebenfalls mehr als 10 % beobachtet worden, wobei wegen der engen Korrelation zwischen erythrozytärer und myokardialer Fettsäurenkomposition und somit EPA- plus DHA-Gehalt eine Extrapolation auf den myokardialen Gehalt (rechter Vorhof) möglich ist [39,40]. Es gibt zusätzlich Hinweise auf eine U-förmige Assoziation zwischen myokardialen FÖ-Angebot und dem Risiko, ein VHF zu entwickeln [41,42]. Das geringste Risiko besteht möglicherweise bei einem myokardialen/erythrozytären FÖ-Gehalt zwischen 6 und 10 % und wäre sowohl bei niedrigerem als auch höherem FÖ-Gehalt höher [39].

Auf Ebene der Reizleitung findet diese U-förmige Assoziation ihren Ausdruck z. B. in unterschiedlichen Graden der Vagus-Stimulierung. EPA plus DHA erhöhen den Tonus des N. Vagus, wobei

eine spezifische Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Bei starker vagus-Stimulation (Senkung der Herzfrequenz um mehr als 40 %) überwiegen proarrhythmische Effekte, während antiarrhythmische Wirkungen überwiegen, wenn die Vagus-Stimulation geringer ausfällt (und die Herzfrequenz um weniger als 40 % fällt). Unter weitgehend abwesender Vagus-Stimulation würden dann wieder die proarrhythmischen Basis-Effekte überwiegen [43].

Mit Fischöl angereicherte intravenöse Lipid-Emulsionen zur medizinischen Ernährungstherapie bei kritisch Kranken („intravenöse Kurzzeit-Fischöl-Pharmakotherapie“): Besteht ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern?

Meta-Analysen, die bei kritisch Kranken ernährungsmedizinische Standardtherapien oder reine Sojabohnenöl-haltige ILE mit ILE verglichen, bei denen Sojabohnen-Öl teilweise durch FÖ ersetzt wurde, fanden unter kurzzeitiger intravenöser FÖ-Zufuhr (im Wochenbereich) keine Hinweise für eine erhöhte allgemeine Morbidität oder erhöhte Sicherheitsrisiken [44–46]. Die Häufigkeit von neu aufgetretenem VHF wurde dabei jedoch nicht untersucht und die Wahrscheinlichkeit, mit der auch bei kritisch Kranken unter Zufuhr von mit FÖ angereicherten ILE mit einem erhöhten Risiko für ein neu auftretendes VHF zu rechnen ist, ist somit nicht bekannt. Eine grobe Abschätzung dieses Risikos ist jedoch auf der Basis von pathophysiologischen/pharmakologischen Überlegungen möglich. Diese Abschätzung soll exemplarisch illustriert werden.

In Dreikammerbeuteln zur intravenösen Applikation (z. B. SmofKabiven® zentral) sind beispielsweise 2.200 kcal und ungefähr 75 g Fett enthalten. Der FÖ-Anteil am gesamten Fettgehalt liegt dabei bei 15 %. Bei einer Zufuhr von 2.200 kcal/Tag (isokalorische Ernährung entsprechend dem durchschnittlichen Bedarf) werden somit 11,3 g FÖ/Tag zugeführt (Tab. 1). Diese Zufuhr entspricht bei diesem Produkt approximativ (unter Berücksichtigung des variablen EPA-plus DHA-Gehalts) einer maximalen intravenösen Zufuhr von etwa 5,3 g EPA

plus DHA pro Tag. Diese Mengenangaben beruhen auf Untersuchungen von Fresenius Kabi (Daten in Dokumenten, welche zur Zulassung von SMOFLipid® bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration eingereicht wurden und frei zugänglich sind [7]).

Diese Dosis ist in Bezug zu setzen zu den dabei zu erwartenden Veränderungen der plasmatischen EPA- plus DHA-Konzentration und des myokardialen EPA- plus DHA-Gehalts (ggfs. mit proarrhythmischen Wirkungen bei einer Konzentration/einem Gehalt von > 10 % [38,40]).

Klinische Studien lassen erkennen, dass es unwahrscheinlich ist, dass mit FÖ angereicherte ILE in der empfohlenen Dosis bei kritisch Kranken die plasmatische EPA- plus DHA-Konzentration auf Werte > 10 % erhöhen (und damit das Risiko für VHF auf der Basis erhöhter EPA- plus DHA-Konzentrationen im Plasma). Unter Steady-State-Bedingungen und bei einer intravenösen Zufuhr von 4 bis 8 g EPA plus DHA pro Tag wurden bei kritisch Kranken in keinem Fall Konzentrationen > 10 % beobachtet [9].

Ebenfalls unwahrscheinlich ist eine Erhöhung des myokardialen EPA- plus DHA-Gehalts auf Werte > 10 % unter kurzzeitiger intravenöser FÖ-Zufuhr in der empfohlenen Dosis. Bei nicht kritisch kranken Patient*innen dauert es unter oraler Verabreichung von 6 g EPA plus DHA pro Tag etwa vier Wochen, bis im Myokard dauerhaft Werte zwischen 10 und 14 % (steady state) erreicht werden [40]. Aus klinischen Studien zur parenteralen Langzeitzufuhr von EPA plus DHA an nicht kritisch Kranken lässt sich ferner ableiten, dass eine tägliche parenterale EPA- plus DHA-Zufuhr von 1,5–5,1 g/Tag über vier bis acht Wochen den erythrozytären (und damit mutmaßlich myokardialen) EPA- plus DHA-Gehalt um etwa 3 % erhöht [47,48]. Geht man in diesen Studien von einer mittleren EPA- plus DHA-Zufuhr von 3 g/Tag aus und nimmt man eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung an, so würde die Zufuhr der doppelten EPA-plus DHA-Menge (6 g/Tag) über entsprechende Zeiträume den erythrozytären/myokardialen EPA- plus DHA-Ge-

halt um etwa 6 % erhöhen. Geht man ferner von einem durchschnittlichen erythrozytären/myokardialen EPA- plus DHA-Gehalt von 5–6 % vor Infusionsbeginn aus [49], so bestünde unter der Annahme eines maximalen EPA- plus DHA-Gehaltes in allen applizierten Produkten (Worst-Case-Szenario) für eine Vielzahl von nicht kritisch kranken Patient*innen das Risiko, dass der myokardiale EPA- plus DHA-Gehalt spätestens nach vierwöchiger parenteraler EPA- plus DHA-Applikation die 10 %-Schwelle überschreiten würde. Tierexperimentelle Studien zeigen ferner, dass unter dosisgleicher Zufuhr von mit FÖ angereicherten ILE – im Vergleich zu vier Wochen unter oraler FÖ-Zufuhr – ein vergleichbarer FÖ-Gehalt (steady state) im Myokard jedoch bereits nach zwei Wochen erreicht werden kann [50]. Somit besteht die Möglichkeit, dass bei vielen nicht kritisch kranken Patient*innen unter parenteraler (Maximal-)Zufuhr von 5–6 g EPA plus DHA pro Tag etwa nur 14 Tage vergehen könnten, bis ein relativer EPA- plus DHA-Gehalt von mindestens 10 % im Myokard erreicht wäre.

Im Vergleich zu nicht kritisch Kranken kann jedoch angenommen werden, dass bei kritisch Kranken in der Akutphase der Erkrankung die Halbwertszeit von FÖ um etwa 40–50 % verkürzt ist [51]. Ursächlich dafür ist a) eine deutliche gesteigerte Fettsäureoxidation im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels (mit Einbeziehung von FÖ), die auch unter aggressiver Nahrungszufuhr nicht normalisiert werden kann [52–55] und b) ein gesteigerter leukozytärer FÖ-Verbrauch durch Erhöhung der Leukozyten-Zahl/-Aktivität [51]. Relevant dabei ist, dass die Studien, die bei kritisch Kranken eine erhöhte Fettsäureoxidation zeigten, in der späten Akutphase (Tag 3 bis 8 nach Homöostasestörung) durchgeführt wurden. Frühestens am Ende dieser Phase empfiehlt die ESPEN aktuell den Beginn einer isokalorischen Ernährung (mit der Möglichkeit einer hohen parenteralen EPA- plus DHA-Zufuhr) bei Kontraindikationen für eine enterale Ernährung) [22]. Somit ist in diesem

Krankheitsstadium von einer weitgehenden Zeitgleichheit von intensivierter Fettsäureoxidation und möglicherweise erhöhter parenteraler EPA- plus DHA-Zufuhr auszugehen.

Bei parenteraler Verabreichung von z. B. SmofKabiven® zentral (2.200-kcal-Beutel, mit ILE und angereichert mit FÖ) ist gemäß der Information des Herstellers maximal eine EPA- plus DHA-Zufuhr von etwa 5,3 g pro Tag möglich [7]. Unter Berücksichtigung der deutlich verkürzten Halbwertszeit lässt sich approximativ abschätzen, dass es bei kritisch Kranken mehr als drei Wochen dauern würde, bis bei einer solchen (maximalen) Zufuhr ein EPA- plus DHA-Gehalt von 10 % im Myokard erreicht wäre (und damit zumindest theoretisch unter kompletter parenteraler Ernährung das Risiko für VHF ansteigen würde). Unter Verwendung alternativer, mit FÖ angereicherter ILE zur kompletten isokalorischen MNT (Tabelle 1–3) sind allerdings Zufuhrraten von bis zu 8–9 g EPA plus DHA pro Tag möglich, so dass sich die Zeitspanne bis zum Erreichen der 10 %-Grenze entsprechend verringern würde (auf unter drei Wochen).

Bei weniger als 10 % der kritisch Kranken liegt jedoch die Dauer einer isokalorischen kompletten parenteralen Ernährung über drei Wochen [56]. Somit ist aus pharmakologischen Gründen davon auszugehen, dass auch bei den empfohlenen maximalen Zufuhrraten (bis zu 6 g EPA plus DHA pro Tag), konzeptionell entsprechend einer intravenösen Kurzzeit-FÖ-Pharmakotherapie mit einer Dauer von weniger als drei Wochen im Rahmen einer MNT mehrheitlich kein myokardialer EPA- plus DHA-Gehalt >10 % erreicht wird.

Aussagen zu den potentiellen klinischen Auswirkungen einer länger applizierten parenteralen FÖ-Pharmakotherapie sind für kritisch Kranke aktuell nicht möglich. Es existieren derzeit drei kontrollierte Studien zur Auswirkung einer parenteralen Langzeiternährung (>4 Wochen) unter Einbeziehung FÖ-haltiger Präparate (SMOFLipid®, Lipoplus®/Lipidem®) [47,48,57]. Die Studien wurden unter isokalorischer Ernährung an nicht

kritisch kranken Patient*innen ohne spezifische kardiovaskuläre Vorerkrankungen durchgeführt, wobei teilweise bis zu 75 % der gesamten Fettmenge (1,5–5,1 g EPA plus DHA) pro Tag bei einem Körpergewicht von um die 55 kg verabreicht wurden. In keiner Studie konnte bis zu acht Wochen nach Studienbeginn ein Anstieg des mittleren erythrozytären/myokardialen EPA- plus DHA-Gehaltes auf Werte > 10 % gezeigt werden. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden in keiner Studie beobachtet. Aufgrund der berichteten Wertestreuung (Standardabweichungen des EPA- plus DHA-Gehaltes), der Nichteinbeziehung von (intermittierendem) VHF in die Liste der Komplikationen und der kleinen Fallzahlen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die parenterale Applikation FÖ-haltiger Präparate in Einzelfällen den erythrozytären/myokardialen EPA-plus DHA- Gehalt auf Werte > 10 % erhöhte und somit das Risiko für ein neu aufgetretenes VHF.

Ein solches Szenario hätte u. U. auch besondere Relevanz für die chronische Phase einer kritischen Erkrankung mit Wiederanstieg der FÖ-Halbwertszeit und zunehmender FÖ-Bioverfügbarkeit. Bei besonderen Konstellationen (bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung oder entsprechend hohes Risikoprofil) und persistierender Notwendigkeit einer deutlich prolongierten kompletten parenteralen Ernährung ist in dieser Krankheitsphase aus Sicherheitsgründen spätestens ab der vierten Woche ein Wechsel zu (kostengünstigeren) ILE nur bestehend aus z. B. Olivenöl (80 %) und Sojaöl (20 %) (ClinOleic® 20 %) sinnvoll.

Zusätzlich bedingen die pathophysiologischen (hormonellen) Veränderungen im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels zumindest aus theoretischer Sicht eine weitere Risikoreduktion. Bei kritisch Kranken besteht sowohl akut [53] als auch – speziell bei schwerer Homöostasestörung – über den Aufenthalt auf der Intensivstation hinaus [58] ein deutlich erhöhter Sympathikotonus mit Sinustachykardie etc. Diese prolongierte sympathische Stimulation ant-

agonisiert hypothetisch eine etwaige FÖ-vermittelte parasympathische Stimulation und damit auch einen der Mechanismen, die möglicherweise auf Ebene des kardialen Reizleitungssystems für die FÖ-assozierte Erhöhung des VHF-Risikos verantwortlich sind [34]. Bislang gibt es allerdings keine klinischen Studien, die diese Hypothese bestätigen würden.

Für die Sicherheit einer zeitlich limitierten, parenteralen und FÖ-basierten MNT bei kritisch Kranken sprechen jedoch v. a. auch die Ergebnisse von kontrollierten Studien, die die Auswirkung einer perioperativen oralen/parenteralen FÖ-Pharmakotherapie bei intensivpflichtigen kardiochirurgischen Patient*innen untersuchten. Bei einer Therapiedauer von nur wenigen Tagen bzw. Wochen wurde in keiner Studie eine erhöhte postoperative Inzidenz von VHF beobachtet, sondern – je nach Ausgangssituation/Studiendesign – sogar eine verringerte VHF-Häufigkeit [59,60].

Eine Ursache für diesen vorteilhaften Effekt ist möglicherweise die kurze Therapiedauer. Unter Kurzzeit-FÖ-Pharmakotherapie ist nur von einer mäßigen Erhöhung des myokardialen EPA- plus DHA-Gehaltes auszugehen und gemäß der skizzierten U-förmigen Dosis-Wirkungs-Beziehung damit von einem Überwiegen der direkten anti-arrhythmischen FÖ-Effekte. Dabei könnte insbesondere der variable EPA- plus DHA-Gehalt bereits vor Studienbeginn von Bedeutung sein. Es kann davon ausgegangen werden, dass in altersadjustierten gesunden Populationen etwa 50 % der Individuen einen erythrozytären/myokardialen EPA- plus DHA-Gehalt von < 6 % aufweisen [49] und damit – unter der Annahme einer U-förmigen Assoziation zwischen myokardialen EPA-plus DHA-Gehalt und VHF-Risiko – möglicherweise bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation (bzw. vor FÖ-Applikation) ein erhöhtes VHF-Risiko besäßen. Diese Individuen würden speziell von einer zeitlich begrenzten parenteralen FÖ-Applikation profitieren. Unter Berücksichtigung der obigen pathophysiologischen Überlegungen und

des variablen EPA- plus DHA-Gehaltes kommerzieller Produkte würde es bei einer maximalen parenteralen Zufuhr von etwa 5,3 g EPA plus DHA pro Tag (z. B. SmofKabiven® zentral) knapp eine Woche dauern, bis ein Gehalt von 6 % überschritten wäre (mit konsekutiver Reduktion des VHF-Risikos). Bei einer minimalen Zufuhr von etwa 1,5 g EPA plus DHA pro Tag würde sich allerdings dieser Zeitraum auf drei bis vier Wochen verlängern. Ob sich aus diesem Zusammenhang eine Indikation für eine Bestimmung des erythrozytären EPA-plus DHA-Gehaltes präoperativ oder bei Aufnahme auf die Intensivstation, und – je nach Resultat – auch eine Indikation für eine selektive frühzeitige (und ggfs. auch intensivierte) Applikation von FÖ-haltigen Fettlösungen ergäbe, muss jedoch hypothetisch bleiben.

Auch bei kurzer Therapiedauer sind jedoch zusätzliche indirekte FÖ-Effekte möglich. Bei kritisch Kranken verdoppelt die intravenöse Zufuhr von 6–7 g EPA plus DHA pro Tag den EPA-plus DHA-Gehalt in mononukleären Zellen des peripheren Blutes – in deutlichem Gegensatz zum Myokard – bereits innerhalb von 48 h [9]. Diese Veränderungen dämpfen somit in kurzer Zeit systemische pro-inflammatorische Reaktionen im Rahmen des Postaggressionssyndroms und reduzieren damit möglicherweise rasch die myokardiale Exposition gegenüber pro-arrhythmisch wirkenden Peptiden (Zytokinen) [19].

In der Summe besteht aus pharmakologischer Sicht und unter vergleichsweise kurzer Zufuhr der für die parenterale Applikation empfohlenen Dosis (zwischen 4 und 6 g EPA plus DHA pro Tag, entsprechend – je nach Produkt – etwa 9 bis 14 g FÖ/Tag) [11,22] kein Grund, anzunehmen, dass eine MNT auf der Basis von mit FÖ angereicherten ILE das Risiko für ein FÖ-induziertes VHF bei kritisch Kranken relevant bzw. faktisch erhöht. Tabelle 5 zeigt für einige kommerzielle Produkte konkrete Applikations-Szenarien (einschließlich der damit verbundenen minimalen/maximalen EPA- plus DHA-Zufuhr-Raten).

Tabelle 5

Maximal und minimal mögliche Zufuhrraten an EPA plus DHA unter exklusiver parenteraler Ernährungstherapie mittels fischölmhaltiger Dreikammerbeutel (zentral) im Rahmen der praktischen Anwendung bei 70 kg und 100 kg aktuellem Körpergewicht (Produktauswahl).

	SmofKabiven® zentral		SmofKabiven® Ntense zentral		NuTriflex® Omega special novo		NuTriflex® Omega plus novo	
Gesamtenergiekonzentration [kcal/ml]	0,89		1,09		1,01		0,89	
Fischölgehalt [mg/ml]	5,9	4,3	4,0	4,0				
Realkörpergewicht Patient*in [kg]	70	100	70	100	70	100	70	100
Gesamtvolumen bei Energieziel								
24 kcal pro kg KG und Tag [ml], nicht idealgewichtsadjustiert	1.888	2.697	1.541	2.202	1.663	2.376	1.888	2.697
Lauftrate der Ernährungspumpe für Energieziel 24 kcal pro kg KG und Tag [ml/h], nicht idealgewichtsadjustiert	78,7	112,4	64,2	91,7	69,3	99,0	78,7	112,4
Fischölaufuhr pro Tag [g], nicht idealgewichtsadjustiert	11,3	16,2	6,2	8,8	6,6	9,5	7,5	10,8
Maximale tägliche EPA-plus DHA-Zufuhr, ausgehend von einem Maximalgehalt des Produktes (vgl. Legende zu Tab. 3)	EPA plus DHA: 5,3 g	EPA plus DHA: 7,6 g	EPA plus DHA: 2,9 g	EPA plus DHA: 4,1 g	EPA plus DHA: 3,0 g	EPA plus DHA: 8,1 g	EPA plus DHA: 6,4 g	EPA plus DHA: 4,9 g
Minimale tägliche EPA- plus DHA-Zufuhr, ausgehend von einem Minimalgehalt des Produktes (vgl. Legende zu Tab. 3)	EPA plus DHA: 1,5 g	EPA plus DHA: 2,1 g	EPA plus DHA: 0,8 g	EPA plus DHA: 1,1 g	EPA plus DHA: 5,6 g	EPA plus DHA: 4,3 g	EPA plus DHA: 3,4 g	EPA plus DHA: 9,2 g

DHA: Docosahexaensäure; **EPA:** Eicosapentaensäure; **KG:** Körpergewicht.

Beeinflussen Cofaktoren das Risiko für Vorhofflimmern?

Besondere Vorsicht ist bei Patient*innen geboten, die weiterhin komplett parenteral ernährt werden müssen und deren adaptive metabolische und hormonelle Stressreaktion jedoch während der Genesung gleichzeitig abnimmt. Diese Abnahme ist in der Regel in dieser Krankheitsphase mit einer verminderten Fettsäureoxidation und FÖ-Verwertung durch immunkompetente Zellen assoziiert, wodurch vermutlich zeitgleich die FÖ-Bioverfügbarkeit zunimmt. Auch ältere Patient*innen sollten intensiver überwacht werden, da bei diesen möglicherweise bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation der erythrozytäre/myokardiale EPA- plus DHA-Gehalt auf Werte >6 % erhöht ist [49,61]. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Schwellenwert von 10 % bei einer längeren Verabreichung von FÖ-haltigen ILEs früher überschritten wird. Umgekehrt gibt es derzeit keine Hinweise darauf, dass Männer und postmenopausale Frauen einen unterschiedlichen

FÖ-Stoffwechsel aufweisen oder unterschiedlich auf exogenes FÖ reagieren [49,62]. Schließlich könnte bei adipösen Patient*innen aufgrund ihres geringeren EPA- plus DHA-Gehalts in den Membranen der roten Blutkörperchen/des Myokards das VHF-Risiko unter Zufuhr von FÖ-haltigen ILEs generell niedriger sein [61].

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz kann derzeit nicht als gesichert gelten, dass eine orale Langzeit-FÖ-Pharmakotherapie (d. h. >1 Jahr, bis zu 4 g EPA plus DHA pro Tag) die Inzidenz von VHF bei kardiovaskulär vorerkrankten Patient*innen/Risiko-Patient*innen signifikant erhöht. Nach Einschätzung der Autoren ist – unter Berücksichtigung von Pathophysiologie/Pharmakologie und der aktuell zur Verfügung stehenden klinischen Evidenz – eine kurzzeitige (<4 Wochen) MNT mit Einbeziehung von mit FÖ angereicherten ILE in der empfohlenen Dosierung (4–6 g EPA plus DHA pro Tag) aus intensivmedizinischer Sicht in Bezug auf VHF als sicher

einestufen. Unter Zufuhr sehr hoher parenteraler FÖ-Dosen, insbesondere über lange Zeiträume (>4 Wochen) und in Verbindung mit einer kardiovaskulären Komorbidität, ist zum jetzigen Zeitpunkt keine Einschätzung des VHF-Risikos möglich.

Erklärungen der Autoren

Anteil der Autoren

Konzept: CvL, WH, CS; Recherche: WH, KM, MP, CvL; Text – Entwurf/Vorbereitung: WH, CvL, CS, KM; Text – Review und Korrektur: WH, CvL, CS, GE, KM, MP, PM

Zustimmung zur Publikation

Alle Autoren haben die eingereichte Endfassung des Manuskripts kritisch geprüft und dem Inhalt zugestimmt. Alle Autoren haben ferner zugestimmt, sowohl persönlich für ihre eigenen Beiträge verantwortlich zu sein als auch Verantwortung für Sorgfalt und Richtigkeit der Beiträge zu übernehmen, an denen sie nicht persönlich beteiligt waren.

Interessenkonflikte

CS erhielt Beratungshonorare, Reisekostenerstattungen und Honorare für Vorträge, Präsentationen oder Weiterbildungsveranstaltungen von Fresenius Kabi, Baxter, Abiomed und B. Braun, die alle in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen. CS erhielt weitere finanzielle Unterstützung von Fresenius Kabi für Studien, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen (DOI: 10.1186/s13054-024-05053-4. DOI: 10.1096/fj.202400619R).

WH erhielt von Fresenius Kabi Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen und/oder Reisen, die in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit steht. WHs Institution erhielt weitere finanzielle Unterstützung für eine von Fresenius Kabi initiierte Studie, die ebenfalls in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit steht.

GE erhielt Vortragshonorare und Reiseunterstützung von Fresenius Kabi und Baxter, die alle in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen.

MP und PM geben keinen Interessenkonflikt an.

KM erhielt Vortragshonorare von Abbot, Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi, Meet The Experts Academy, Novartis und Nestlé, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen. KM erhielt ferner Vortragshonorare von Astellas, AstraZeneca, Berlin-Chemie, GSK, MSD und Pfizer, die alle in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen.

CvL erhielt Vortragshonorare und Reisekosten von Fresenius Kabi, die in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen.

Abkürzungsverzeichnis

APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BMI	Body-Mass-Index
DGEM	Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin

DHA	Docosahexaensäure
DO-HEALTH	Vitamin D3 – Omega 3 – Home Exercise – Healthy Ageing and Longevity Trial
EACPR	European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
EAS	European Atherosclerosis Society
EKG	Elektrokardiogramm
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMA	European Medicines Agency
EPA	Eicosapentaensäure
ESC	European Society of Cardiology
ESPEN	European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
FÖ	Fischöl
GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca – Heart Failure
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankung
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILE	Intravenöse Lipidemulsion
MNT	Medizinische Ernährungstherapie
OMEMI	Omega-3 Fatty Acids in Elderly Patients With Myocardial Infarction
OPCS	Operating Procedure Codes Supplement
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RESPECT-EPA	Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy – Statin and Eicosapentaenoic Acid
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events With EPA – Intervention Trial

SMOF	Soya oil, medium-chain triglycerides, olive oil and fish oil
STRENGTH	STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk PatientS With Hypertriglyceridemia
UK	United Kingdom
US	United Stateskhk
VHF	Vorhofflimmern
VITAL	Vitamin D and Omega-3 Trial

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie unter **ai-online.info** in der frei verfügbaren PDF-Version des Artikels.



Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christian von Loeffelholz



Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena, Deutschland
E-Mail: Christian.von_Loeffelholz@med.uni-jena.de
ORCID-ID: 0000-0001-9495-1912

Literatur

- European Medicines Agency: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment committee (PRAC) 25-28 September 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023> (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Europäische Kommission: Duchführungsbeschluss der Kommission vom 21.08.2025 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Stiripentol“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates – Anhang I – Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen. https://www.ema.europa.eu/de/documents/psusa/omega-3-acid-ethyl-esters-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00010312-202301_de.pdf (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Rote-Hand-Brief zu Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln: Dosisabhängig erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren. Risikoinformationen 2023. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-omega-3-fettsaeure.html> (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- GOV.UK: Omega-3-acid ethyl ester medicines (Omacor/Teromeg 1000mg capsules): dose-dependent increased risk of atrial fibrillation in patients with established cardiovascular diseases or cardiovascular risk factors. Drug Safety Update 2024. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/omega-3-acid-ethyl-ester-medicines-omacor-slash-teromeg-1000mg-capsules-dose-dependent-increased-risk-of-atrial-fibrillation-in-patients-with-established-cardiovascular-diseases-or-cardiovascular-risk-factors> (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Matejovic M, Huet O, Dams K, Elke G, Vaquerizo Alonso C, Csomos A, et al: Medical nutrition therapy and clinical outcomes in critically ill adults: a European multinational, prospective observational cohort study (EuroPN). *Crit Care* 2022;26:143
- Lipoplus 200 mg/ml emulsion for infusion – Summary of Product Characteristics 2023. https://docetp.mpa.se/LMF/Lipoplus%20emulsion%20for%20infusion%20ENG%20SmPC_09001bee807a5a8a.pdf (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- SMOFLIPID® – Highlights of Prescribing Information 2022: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207648s0051bl.pdf (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- OMEGAVEN – Highlights of Prescribing Information 2023: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210589s0031bl.pdf (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Hall TC, Bilku DK, Neal CP, Cooke J, Fisk HL, Calder PC, et al: The impact of an omega-3 fatty acid rich lipid emulsion on fatty acid profiles in critically ill septic patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;112:1–11
- Donoghue V, Schleicher GK, Spruyt MGL, Malan L, Nel DG, Calder PC, et al: Four-oil intravenous lipid emulsion effect on plasma fatty acid composition, inflammatory markers and clinical outcomes in acutely ill patients: A randomised control trial (Foil fact). *Clin Nutr* 2019;38:2583–2591
- Driscoll DF, Welty FK, Bistrian BR: Omega-3 Fatty Acids as Antiarrhythmic Drugs: Upstream Target Modulators Affecting Acute and Long-Term Pathological Alterations in Cardiac Structure and Function. *Crit Care Explor* 2023;5:e0977
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Omega-3-Fettsäuren: EMA bewertet die Anwendung nach Herzinfarkt. Risikoinformationen 2019. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/omega-3-fettsaeuren.html (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e. V. (DSG): S2k-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2: Lebensstil, arterielle Stenosen, andere Antithrombotika-Indikationen, Hormone, Diabetes mellitus, Schlafapnoe. Registernummer 030 – 143, Version 1.1 (2022). https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-143_S2k_Sekundaerprophylaxe-ischaeischer-Schlaganfall-transitorische-ischaeische-Attacke-Teil-2_2023-01.pdf (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK (Langfassung). AWMF-Register-Nr. nvl-004, Version 7.0 (2024). https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf (Zugriffsdatum: 03.02.2025)
- Gorenec B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, et al: European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:4–40
- Hauner H, Beyer-Reiners E, Bischoff G, Breidenassel C, Ferschke M, Gebhardt A, et al: Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP). *Aktuel Ernährungsmed* 2019;44:384–419
- Marcus MD, Link MS: Omega-3 Fatty Acids and Arrhythmias. *Circulation* 2024;150:488–503
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188
- Stoppe C, Martindale RG, Klek S, Calder PC, Wischmeyer PE, Patel JJ: The role of lipid emulsions containing omega-3 fatty acids for medical and surgical critical care patients. *Crit Care* 2024;28:271
- Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al: Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12–41
- Elke G, Hartl WH, Kreyman KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, et al: Clinical Nutrition in Critical Care Medicine – Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM). *Clin Nutr ESPEN* 2019;33:220–275
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al: ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671–1689
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al:

- Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22
24. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD003177
 25. Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al: Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;38:100997
 26. Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F: The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis? *Eur J Prev Cardiol* 2022;29.
 27. Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F: Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2024;38:799–817
 28. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM: Effect of long-term marine Omega-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;144:1981–1990
 29. Jia X, Gao F, Pickett JK, Al Rifai M, Birnbaum Y, Nambi V, et al: Association Between Omega-3 Fatty Acid Treatment and Atrial Fibrillation in Cardiovascular Outcome Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:793–800
 30. Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M, et al: Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:e69–e70
 31. Miyauchi K, Iwata H, Nishizaki Y, Inoue T, Hirayama A, Kimura K, et al: Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statins and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA). *Circulation* 2024;150:425–434
 32. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, 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;324:2268–2280
 33. Samuel M, Nattel S: Fish Oil Supplements May Increase the Risk for Atrial Fibrillation: What Does This Mean? *Circulation* 2021;144:1991–1994
 34. O’Keefe EL, O’Keefe JH, Abuissa H, Metzinger M, Murray E, Franco G, et al: Omega-3 and Risk of atrial fibrillation: Vagally-mediated double-edged sword. *Prog Cardiovasc Dis* 2025;91:3–9
 35. Vanderbilt C, Free M, Li J, Gebretsadik T, Bian A, Shintani A, et al: Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:196–201
 36. Jiang Y, Tan HC, Tam WWS, Lim TW, Wang W: A meta-analysis on Omega-3 supplements in preventing recurrence of atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017;9:6586–6594
 37. Salvador-Montañés O, Gómez-Gallanti A, Garofalo D, Noujaim SF, Peinado R, Filgueiras-Rama D: Polyunsaturated Fatty acids in atrial fibrillation: looking for the proper candidates. *Front Physiol* 2012;3:370
 38. Kumar S, Sutherland F, Lee JMS, Robinson T, Heck PM, Wong MCG, et al: Effects of high dose intravenous fish oil on human atrial electrophysiology: implications for possible anti- and pro-arrhythmic mechanisms in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;168:2754–2760
 39. Metcalf RG, Skuladottir GV, Indridason OS, Sullivan TR, Bjorgvinsdottir L, Sanders P, et al: U-shaped relationship between tissue docosahexaenoic acid and atrial fibrillation following cardiac surgery. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:114–118
 40. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, et al: Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1222–1228
 41. Fatkin D, Cox CD, Martinac B: Fishing for Links Between Omega-3 Fatty Acids and Atrial Fibrillation. *Circulation* 2022;145:1037–1039
 42. Rix TA, Joensen AM, Riahi S, Lundbye-Christensen S, Tjønneland A, Schmidt EB, et al: A U-shaped association between consumption of marine n-3 fatty acids and development of atrial fibrillation/atrial flutter—a Danish cohort study. *Europace* 2014;16:1554–1561
 43. O’Keefe JH, Tintle NL, Harris WS, O’Keefe EL, Sala-Vila A, Attia J, et al: Omega-3 Blood Levels and Stroke Risk: A Pooled and Harmonized Analysis of 183 291 Participants From 29 Prospective Studies. *Stroke* 2024;55:50–58
 44. Tseng PT, Zeng BY, Zeng BS, Yeh PY, Stubbs B, Kuo JS, et al: The efficacy and acceptability of anti-inflammatory omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements in sepsis management: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2024;202:102633
 45. Notz Q, Lee Z-Y, Menger J, Elke G, Hill A, Kranke P, et al: Omega-6 sparing effects of parenteral lipid emulsions – an updated systematic review and meta-analysis on clinical outcomes in critically ill patients. *Crit Care* 2022;26:23
 46. Pradelli L, Klek S, Mayer K, Omar Alsaleh AJ, Rosenthal MD, Heller AR, et al: Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Crit Care* 2020;24:634
 47. Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, et al: Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid) – a double-blind, randomised, multi-centre study in adults. *Clin Nutr* 2013;32:224–231
 48. Klek S, Chambrier C, Szczepanek K, Kunecki M, Sobocki J, Wanten G, et al: Safe and well-tolerated long-term parenteral nutrition regimen: Omega-3-fatty-acid-enriched medium chained/long chained triglycerides emulsion. *Clin Nutr* 2024;43:415–424
 49. Harris WS, Pottala JV, Varvel SA, Borowski JJ, Ward JN, McConnell JP: Erythrocyte omega-3 fatty acids increase and linoleic acid decreases with age: observations from 160,000 patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013;88:257–263
 50. Barros KV, Carvalho PO, Cassulino AP, Andrade I, West AL, Miles EA, et al: Fatty acids in plasma, white and red blood cells, and tissues after oral or intravenous administration of fish oil in rats. *Clin Nutr* 2013;32:993–998
 51. Parikh R, Bates JHT, Poynter ME, Suratt BT, Parsons PE, Kien CL, et al: Pharmacokinetics of omega-3 fatty acids in patients with severe sepsis compared with healthy volunteers: A prospective cohort study. *Clin Nutr* 2020;39:958–965
 52. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E: The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70:32–35
 53. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR: Influence of parenteral nutrition on

- rates of net substrate oxidation in severe trauma patients. *Crit Care Med* 1990;18:467–473
54. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenström J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, et al: Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg* 1980;191:40–46
55. Nordenström J, Carpentier YA, Askanazi J, Robin AP, Elwyn DH, Hensle TW, et al: Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1982;196:221–231
56. Pontes-Arruda A, Dos Santos MCF, Martins LF, González ERR, Kliger RG, Maia M, et al: Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:574–586
57. Bohnert H, Maurer M, Calder PC, Pratschke J, Thul P, Müller V: Efficacy of a long-term home parenteral nutrition regimen containing fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids: a single-centre, randomized, double blind study. *Nutr J* 2018;17:113
58. Williams FN, Herndon DN, Suman OE, Lee JO, Norbury WB, Branski LK, et al: Changes in cardiac physiology after severe burn injury. *J Burn Care Res* 2011;32:269–274
59. Wang H, Chen J, Zhao L: N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;51:105–115
60. Langlois PL, Hardy G, Manzanares W: Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2017;36:737–746
61. Sands SA, Reid KJ, Windsor SL, Harris WS: The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids* 2005;40:343–347
62. Hall WL: Long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake across the life span for cardiovascular disease prevention in women. *Proc Nutr Soc* 2025;84:98–109.