

Nationale Fachtagung 2019
der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung SGE

Supplemente – Sinn und Nutzen

Atelier 3

Supplementierung von B12, Omega-3 und Protein
aus Sicht der Altersmedizin

Nahrung für Hirn, Herz und Muskulatur?

Dr. med. Simeon Schietzel

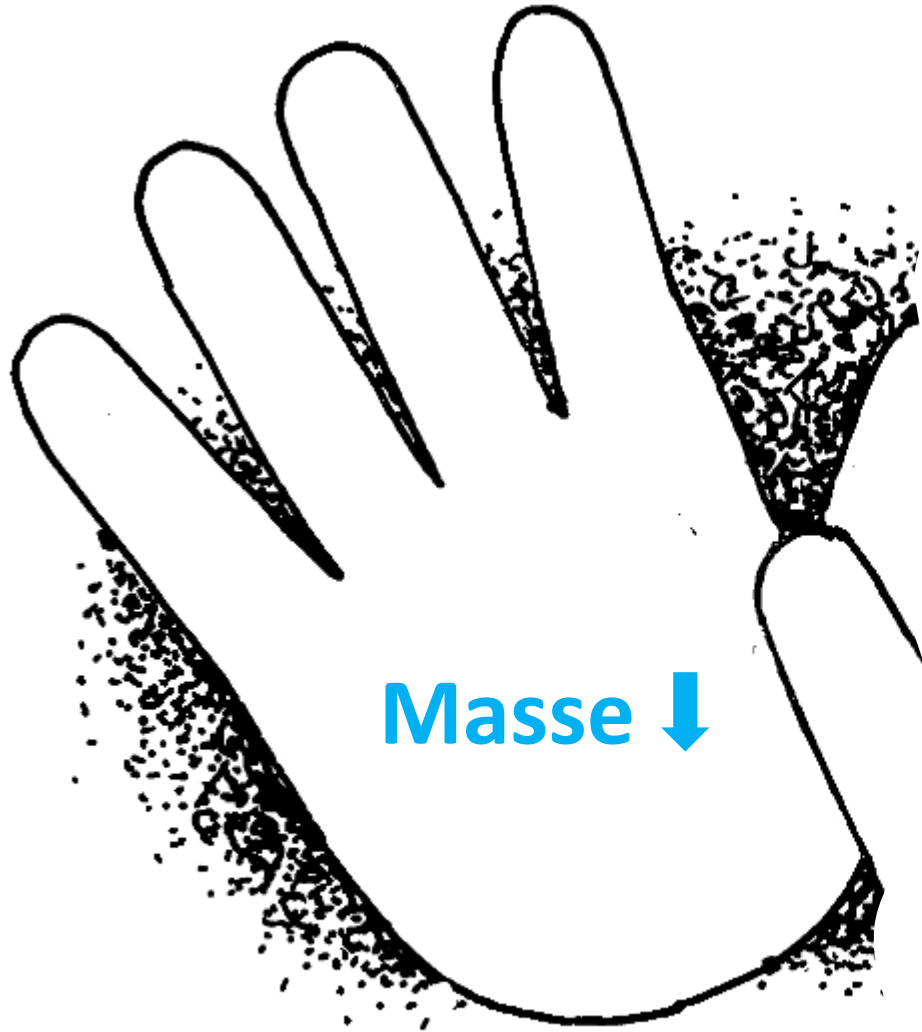
Protein



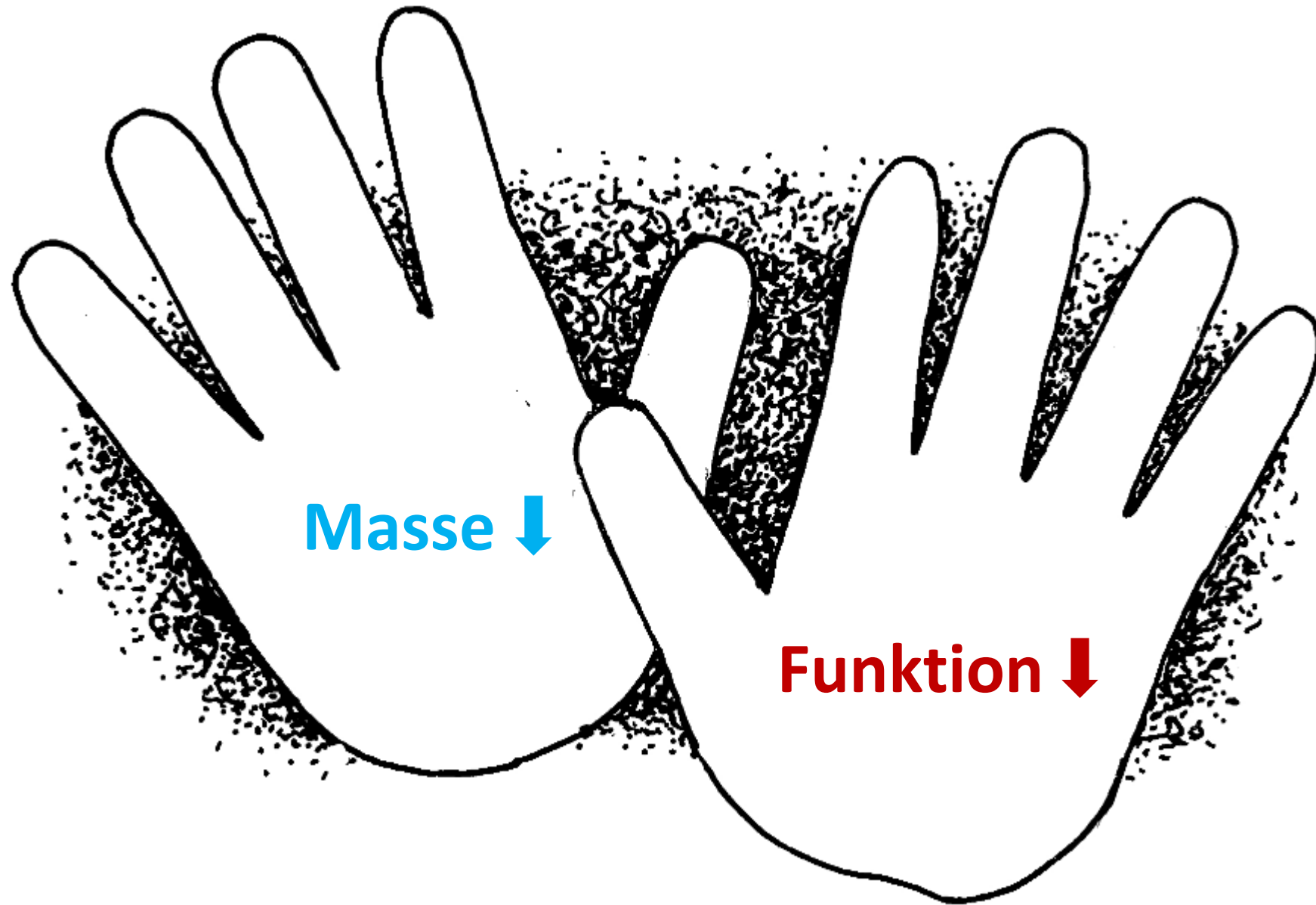
S a r k o p e n i e



Sarkopenie =

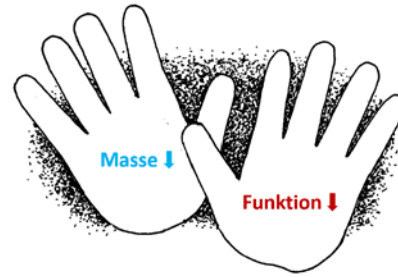


Sarkopenie =



Masse

DEXA



Funktion

Griffkraft



ALMI - Appendicular Lean Mass Index
(Muskelmasse, korrigiert durch m^2 oder BMI)

Männer:

- $\leq 7,25 \text{ Kg/m}^2$ [1]
- $< 0.789 \text{ Kg/BMI}$ [2]

Frauen:

- $\leq 5,5 \text{ Kg/m}^2$
- $< 0.512 \text{ Kg/BMI}$

Männer:

- $< 30 \text{ Kg}$ [3]
- $< 26 \text{ Kg}$ [2]; $< 20.$ Perztl. [4]

Frauen:

- $< 20 \text{ Kg}$
- $< 16 \text{ Kg}$; $< 20.$ Perztl.

[1] EWGSOP; Baumgartner RN. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998 Apr 15;147(8):755-63.

[2] FNIH; Studenski SA et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 May;69(5):547-58.

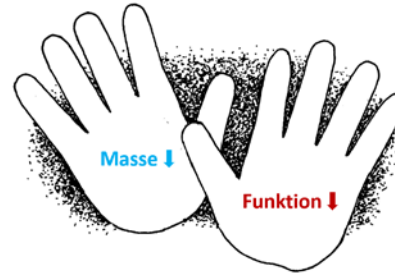
[3] EWGSOP; Laurentani F et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. J Appl Physiol 2003; 95: 1851-60.

[4] AWGS; Chen LK et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2014 Feb;15(2):95-101

Masse



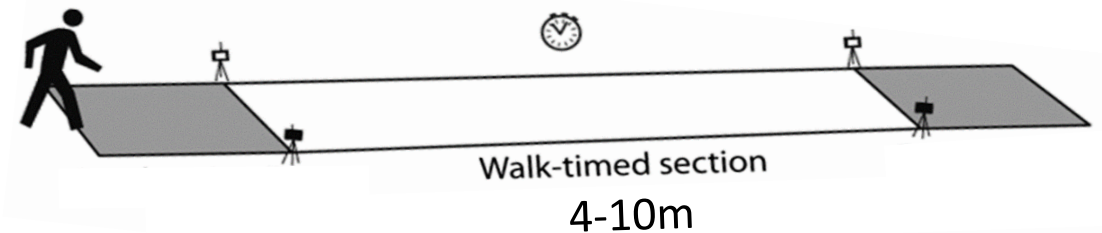
- Hypotropher Quadrizeps
- Gewichtsverlust
- Wadenumfang < 31cm [1]



Funktion



- Schwierigkeiten beim Transfer sitzen -> stehen
- Short Physical Performance Battery (SPPB)



- Reduzierte Gehgeschwindigkeit: < 0,8 m/s [2, 3, 4]
< 1 m/s [5, 6]

[1] Rolland Y et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1120-4.

[2] Cruz-Jentoft AJ et al. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39(4):412-423

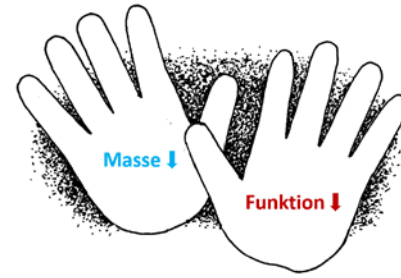
[3] Muscaritoli M et al. (2010) Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) Cachexia-anorexia in chronic wasting diseases and Malnutrition in geriatrics. Clin Nutr 29(2):154-159

[4] Studenski et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014 May;69(5):547-558

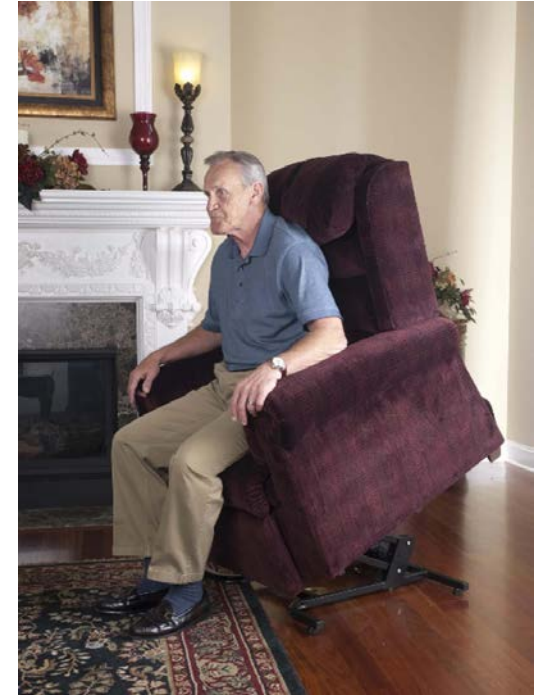
[5] Fielding RA et al. (2011) Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Assoc 306(2):279-286

[6] Kelly TL et al. (2009) Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One 4(9):e7038

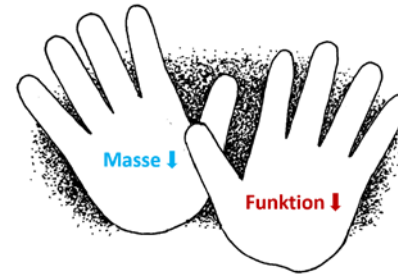
Masse



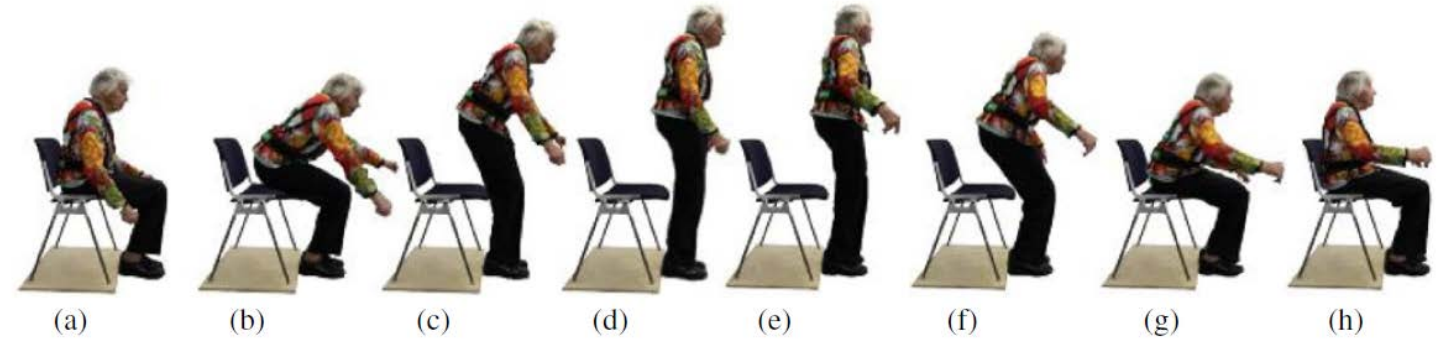
Funktion



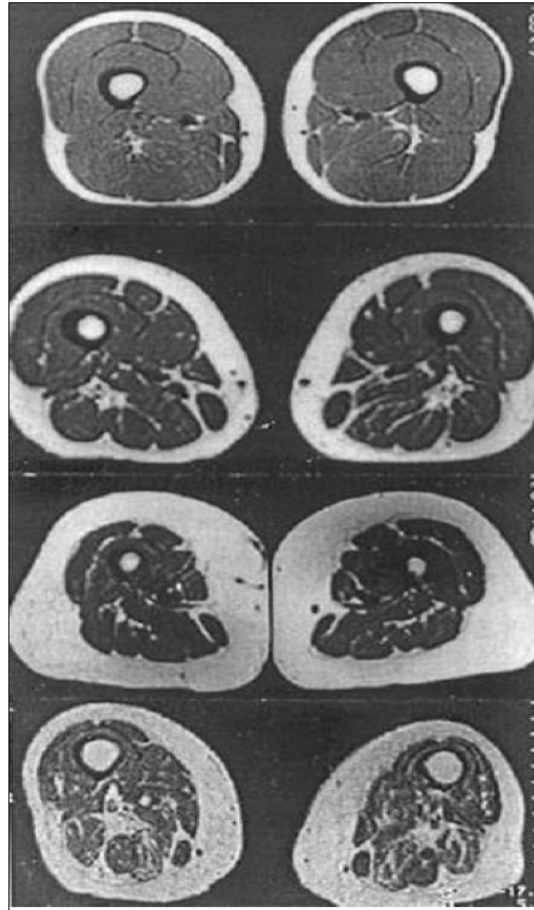
Masse



Funktion



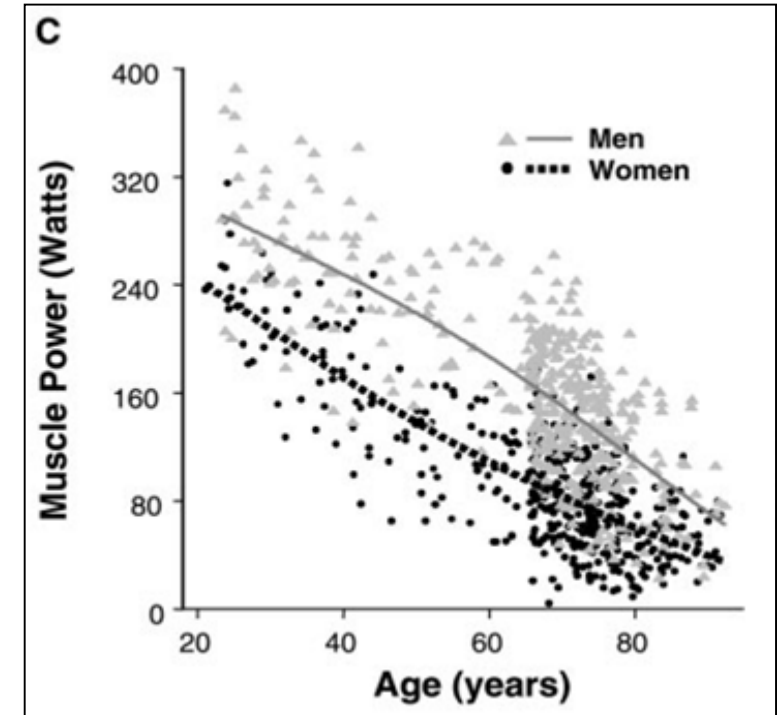
Masse



Masse
1-2%
pro Jahr

Kraft
1,5-3%
pro Jahr

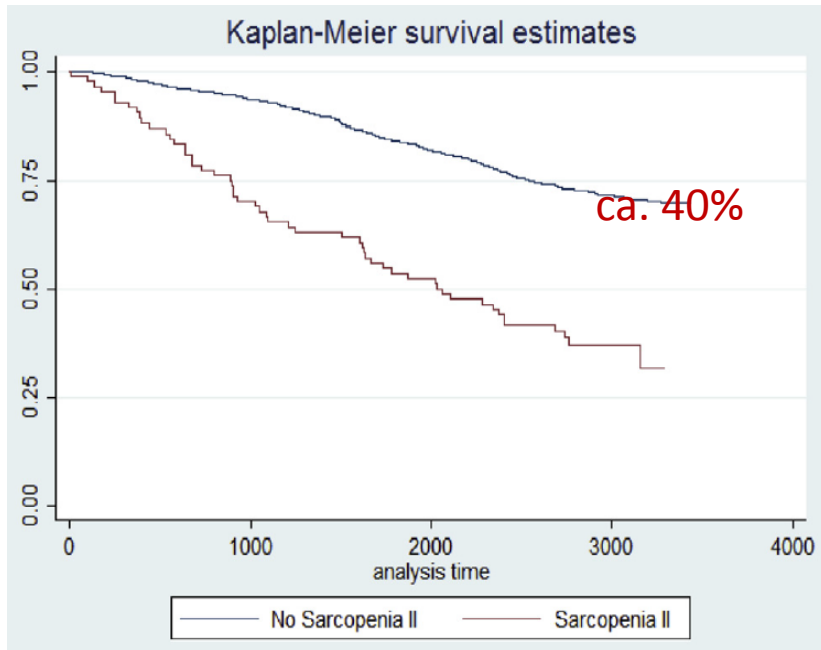
Funktion



Folgen der Sarkopenie

- **Mortalität**

1678 Männer, 77 Jahre (70-97)
Follow-up 7 Jahre (4,0-9,4)
Sarkopenie (Masse + Kraft), DEXA



- **Selbständigkeit**

Behinderungen: **HR 3.78** (95% CI 1.23 - 11.64)
Pflegeheim: **HR 2.53** (95% CI 1.31 - 4.90)

- **Stürze**

iLSIRENTE, n=280
2 Jahre, Alter 80+ **HR 3.23** (95% CI 1.25 - 8.29)

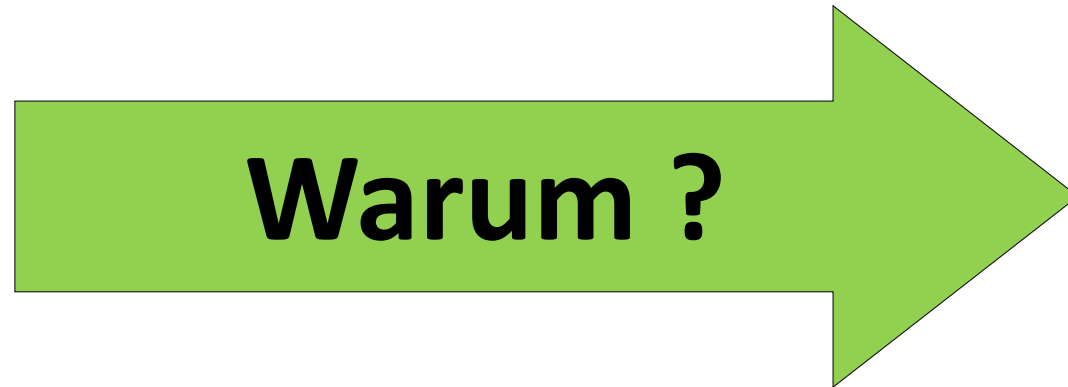
- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**

1578 Senioren aus KNHANES, 65+

Variables	OR (95% CI)	P
Hyperlipidemia with medication	3.026 (1.509–6.067)	0.002
Sarcopenia	1.768 (1.075–2.909)	0.025

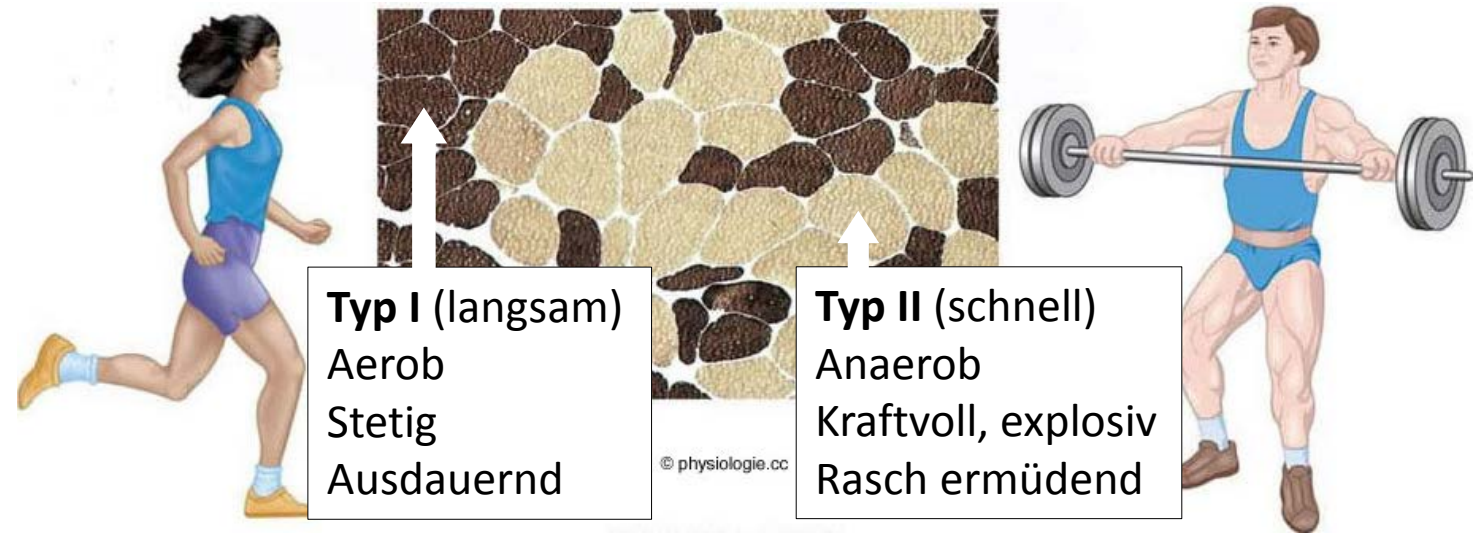


S a r k o p e n i e



Normaler Alterungsprozess

Muskelfasern!



Verlust:

Typ I und Typ II Fasern!

Mit 90 Jahren sind etwa die **Hälfte aller Muskelfasern verloren gegangen**

Atrophie:

Querschnitt der Muskelfasern reduziert sich!

- 1-20% bei Typ I
- 20-50% bei Typ II, im Verhältnis b:a = 2:1

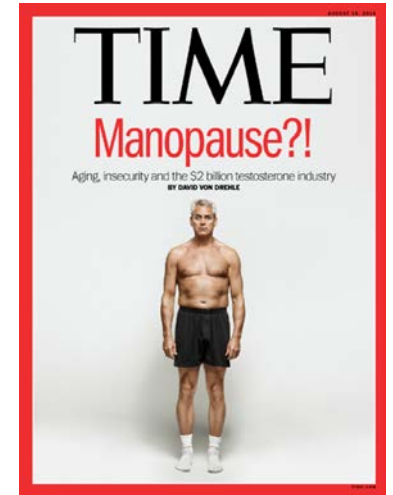
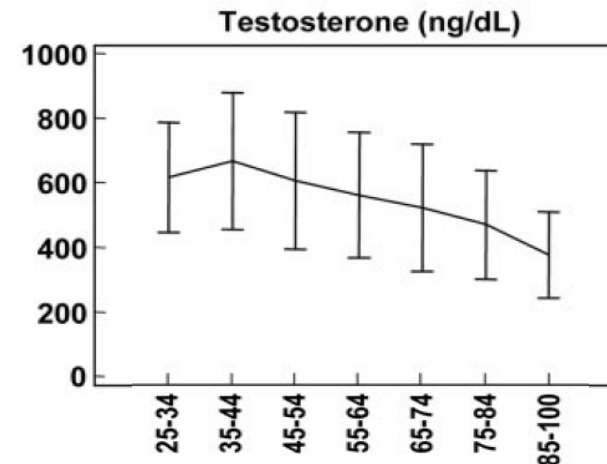
→ Überproportionale **Schwächung der schnellen und starken Typ IIb Fasern**

Normaler Alterungsprozess

- Abnahme α -Motoneurone

Funktioneller drop-out von 25-50% der Motoneurone

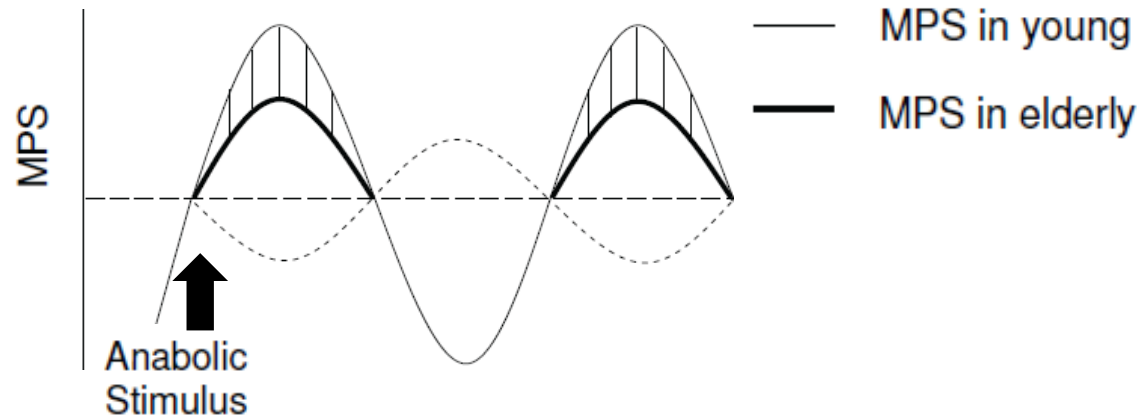
- Hormoneller Decline
(GH, IGF-1, DHEA, Testosteron)



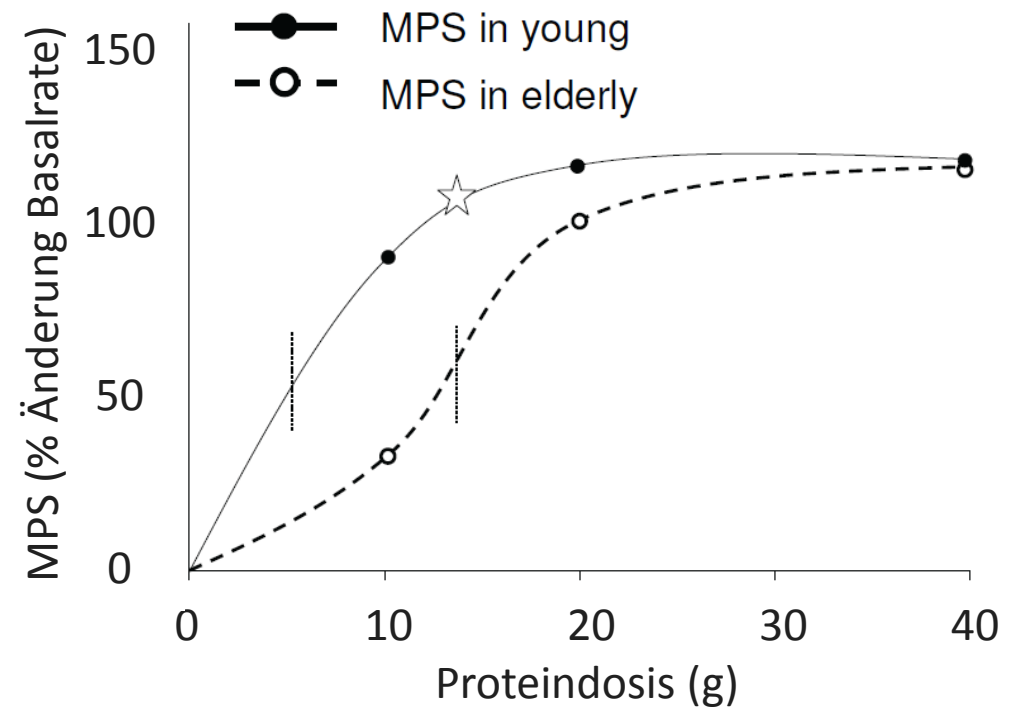
- Kapillarisation und oxidative Kapazität sinkt
- Oxidative Schäden und low-grade inflammation

Deutlich abhängig von Aktivitätsniveau

Normaler Alterungsprozess



- **Anabole Resistenz**



Aggravationsfaktoren

Normales Altern

Plus/minus:

Inaktivität (non-use)

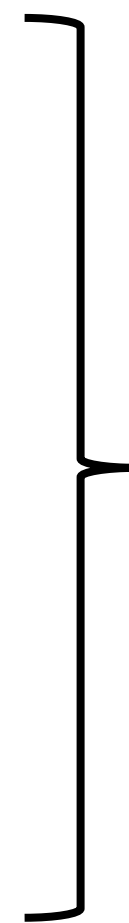
Malnutrition

Genetische Suszeptibilität

Massenverlust ab Geburt

Vitamin D-Mangel

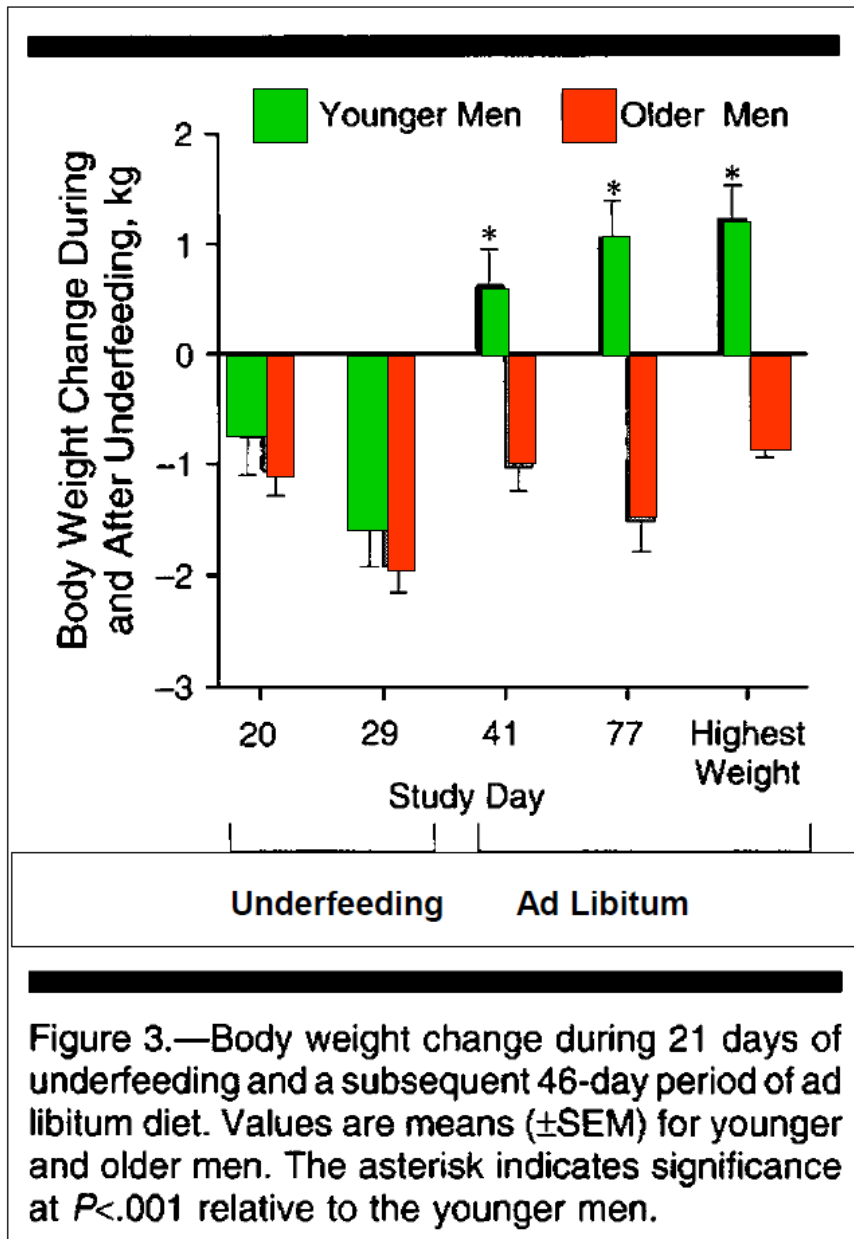
**Akute und chronische Krankheiten
(Kachexie, Anstrengung, Katabolie)**



Masse ↓

Kraft ↓

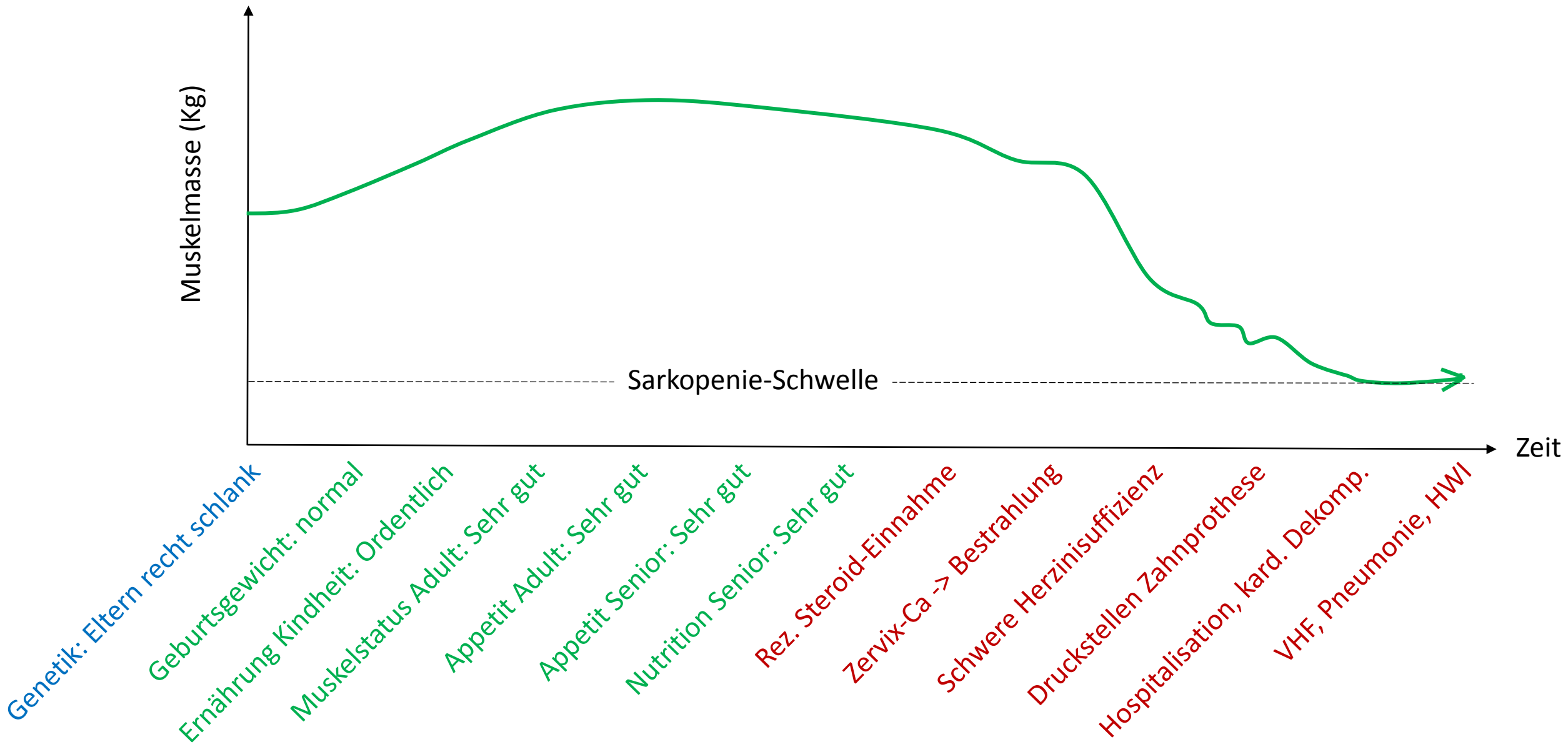
Qualität (K/M) ↓



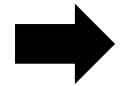
Gewichtsverlust bei Nahrungskarenz

-> Wird i.d.R. nicht wieder aufgeholt.

“Muskelkurve” von Frau Frau G.



Multiple Ursachen von Muskel- und Funktionsverlust im Alter!



Alle suchen,

hierarchisieren,

und behandeln.

Darüber hinaus:

Sollen wir Proteine substituieren ???

Guideline	Protein-Empfehlungen für Menschen ≥65 Jahre in g/KgKG/Tag
DACH 2017	- 1,0
EEK-Bericht 2018	- Robust: 1,0 - 1,2 - Vulnerabel oder chronisch krank: 1,2 - 1,5. Schwerer Stress: 1,5 - 2,0 - GFR <60: 0,8 – 1,0; GFR <30: 0,8; Dialyse: 1,2 - 1,5
ESPEN Expert Group 2014	- Healthy: at least 1.0 - 1.2 - Malnourished or at risk (because acute or chronic illness) 1.2 - 1.5. With severe illness or injury even higher
EUGMS PROT-Age Study Group 2013	- Maintain and regain lean body mass and function of healthy seniors: At least in the range of 1.0 - 1.2 - Individual amount (dietary/supplemental): Consider disease, severity, prior nutritional status, disease impact - Exercising or active ie, >1.2 - Acute or chronic diseases, most need ie, 1.2-1.5. Severe illness or injury or marked malnutrition may need 2.0 - To meet per-meal anabolic threshold ie, 25 to 30 g protein, containing about 2.5 to 2.8 g leucine - GFR <30 but not on dialysis may need to limit protein intake - Protein quality, timing, other supplements: Evidence not yet sufficient to support specific recommendations
NICE 2012	- Bei Malnutrition 0,8-1,5 (Keine Differenzierung zwischen Erwachsenen und Senioren)

Proteinwirkung gesunde junge Senioren

1,1 g/Kg/Tag versus 1,3 g/Kg/Tag

- 100 Seniorinnen, 60-90 Jahre, 15 Retirement Villages, Australien
- Alle Krafttraining 2x/Woche + 1000 IU D3

+ Mageres Fleisch (=1.3 g Protein/Kg)
versus
+ Pasta/Reis-Gericht (=1,1g Protein/Kg)

Resultate: In der 1,3g/Kg-Gruppe

450 g mehr Muskelmasse
18% mehr Kraft

Proteinwirkung sarkopene Senioren?

Meta-Analyse von RCTs und Cross-over Trials

16 Studien, 999 Senioren (gesund und sarkopen)

Leucin-reiche Proteinsupplemente versus Kontrolle

2 Wochen bis 2 Jahre

Ergebnisse:

Alle Senioren: **Körpergewicht** **+1,02 Kg** (0,19-1,85)
 Lean Body Mass **+0,99 Kg** (0,43-1,55) (d.h. reine Muskelzunahme)

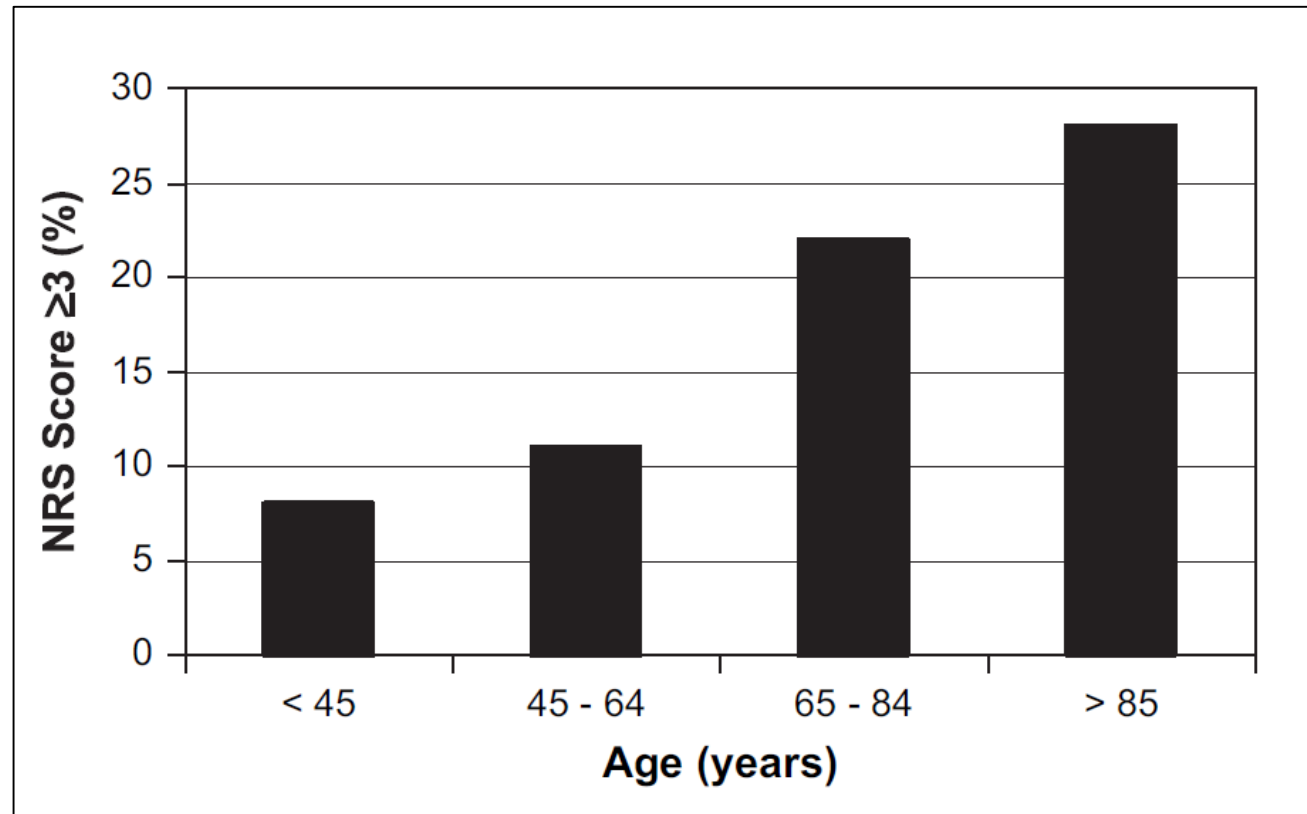
Gesunde: **Lean Body Mass** **-0.05 kg** (-1.55-1.46), p=0.95 (Kein Effekt!)

Sarkopene: **Lean Body Mass** **+1,14 Kg** (0,55-1,74), p=0.0002 (Deutlicher Effekt)

MERKE: Funktionsparameter: Hand Grip und leg strength NICHT signifikant.

Situation im Spital

7 Schweizer Spitäler
32.837 internistische Patienten



THE LANCET

EFFORT Trial - 2019

RCT: 1050 versus 1038 Patienten

NRS ≥ 3

Intervention:

- Individueller Ernährungsplan
- Spitalküche inklusive Anpassungen nach Präferenz, Anreicherung und Snacks
- Supplemente

→ Protein **1,2 – 1,5 g/kg** (bei AKI 0,8 g/kg)

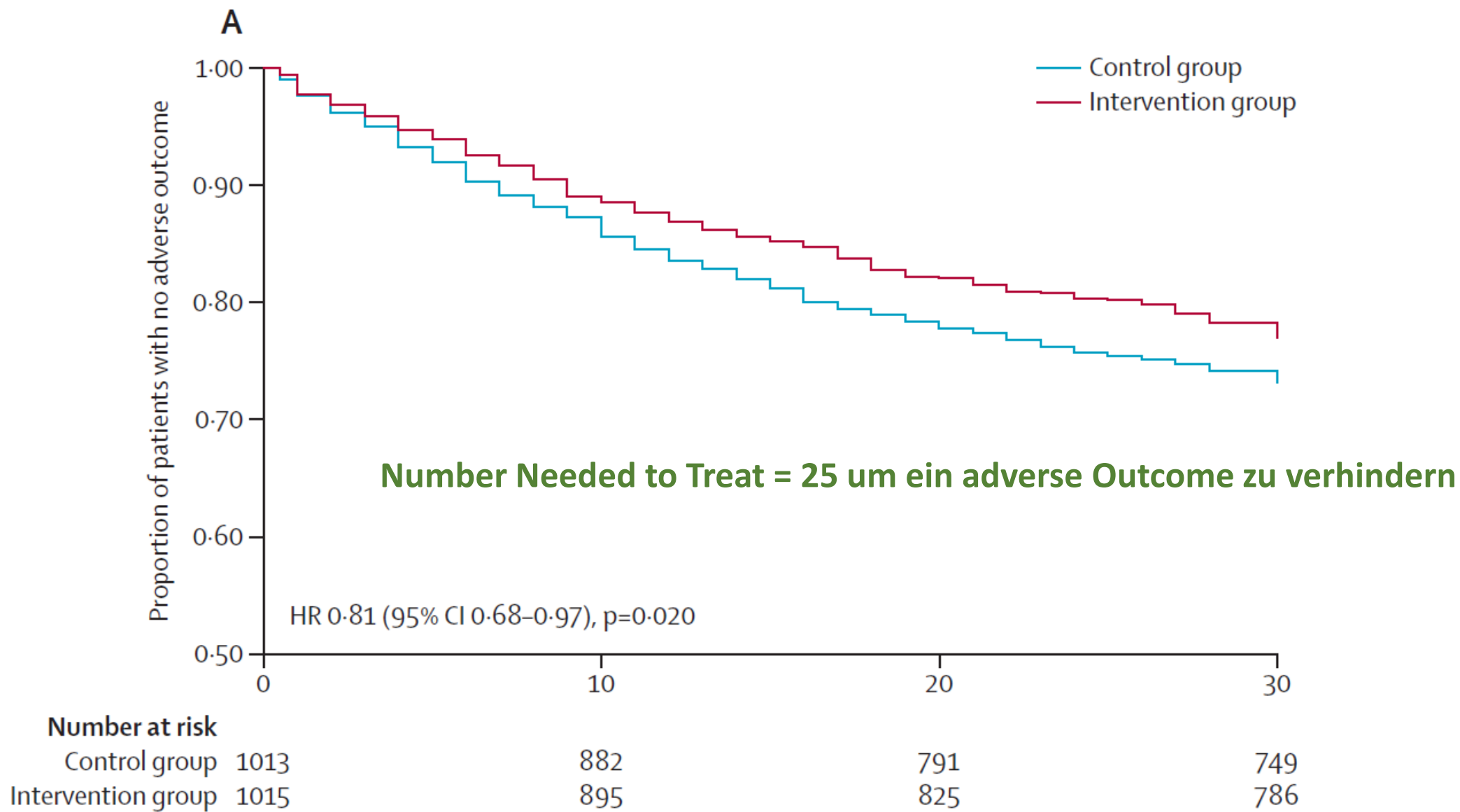
Versus normale Spitalkost.

Primärer Endpunkt nach 30 Tagen

Adverse outcome:

- All-cause Mortalität
- ICU-Verlegung
- Re-Hospitalisation
- Major complications
 - Nosokomiale Infektion
 - Luftnot
 - Major CV-Event
 - AKI
 - GI-Blutung/Perf./Pankreatitis
- Decline in functional status >10%

Adverse Outcome in 30 Tagen



Welches Protein ist günstig?

- Mit jedem hochwertigen Proteinangebot ist Muskelaufbau möglich
- Das, was im individuellen Fall in adäquater Menge langfristig funktioniert
- Gilt auch für Anreicherung und Supplemente
- Verteilung, MPS-Threshold, anabolic window, Kalorien, Appetit bedenken
- Häufig günstig: Nahrung und Supplemente mit hoher Anabolie (MPS pro Volumen)

Welches Protein ist günstig?

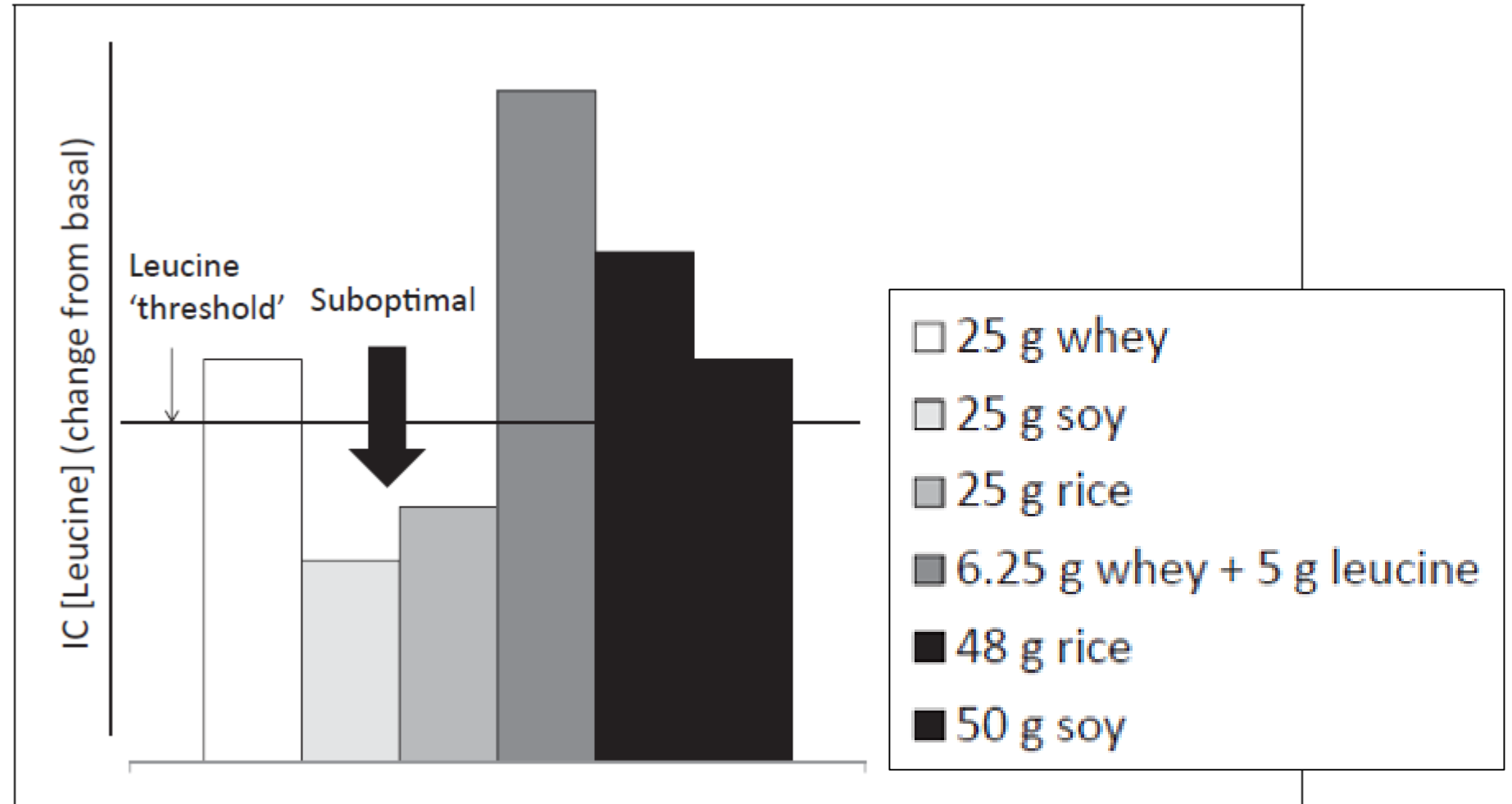
	Whey	Casein	Soy
Complete protein?	Yes	Yes	Yes
Digestibility	Fast	Slow	Fast
Amino acid content (g/25 g protein)			
Leucine	3.0	2.3	1.5
Σ EAA	12.4	11.0	9.0
Σ BCAA	5.6	4.9	3.4
Splanchnic AA extraction	Low	Low	High
PDCAAS	1.0	1.0	1.0

Welches Protein ist günstig?

Ab hier robuste
Muskel- Biosynthese



[Merke: Threshold
bei Alten höher! Und
bei Training tiefer]



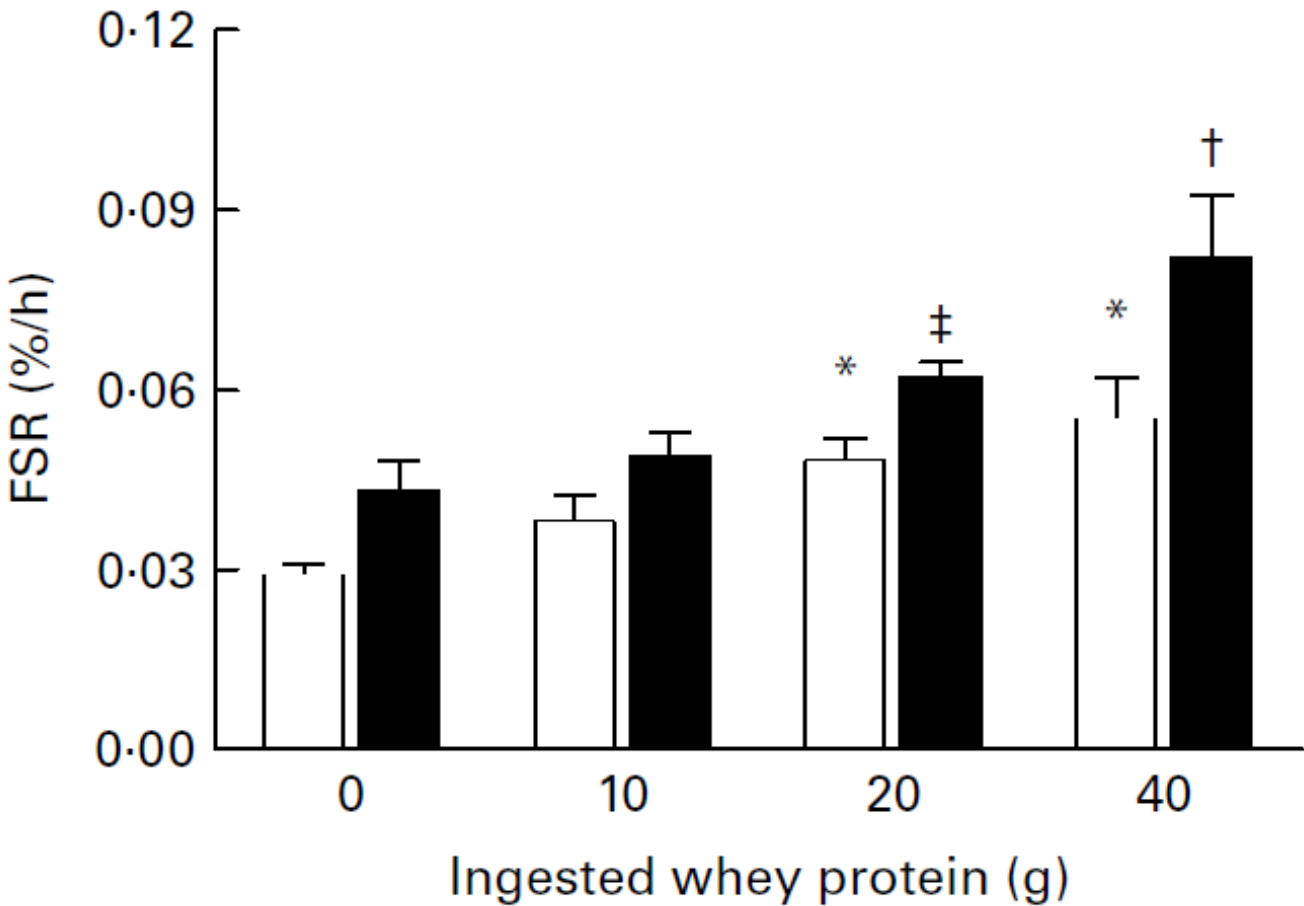
Wieviel Protein?

Dosis-Wirkungs-Studie: Fraktionelle Muskel Synthese Rate bei aufsteigenden Mengen Whey

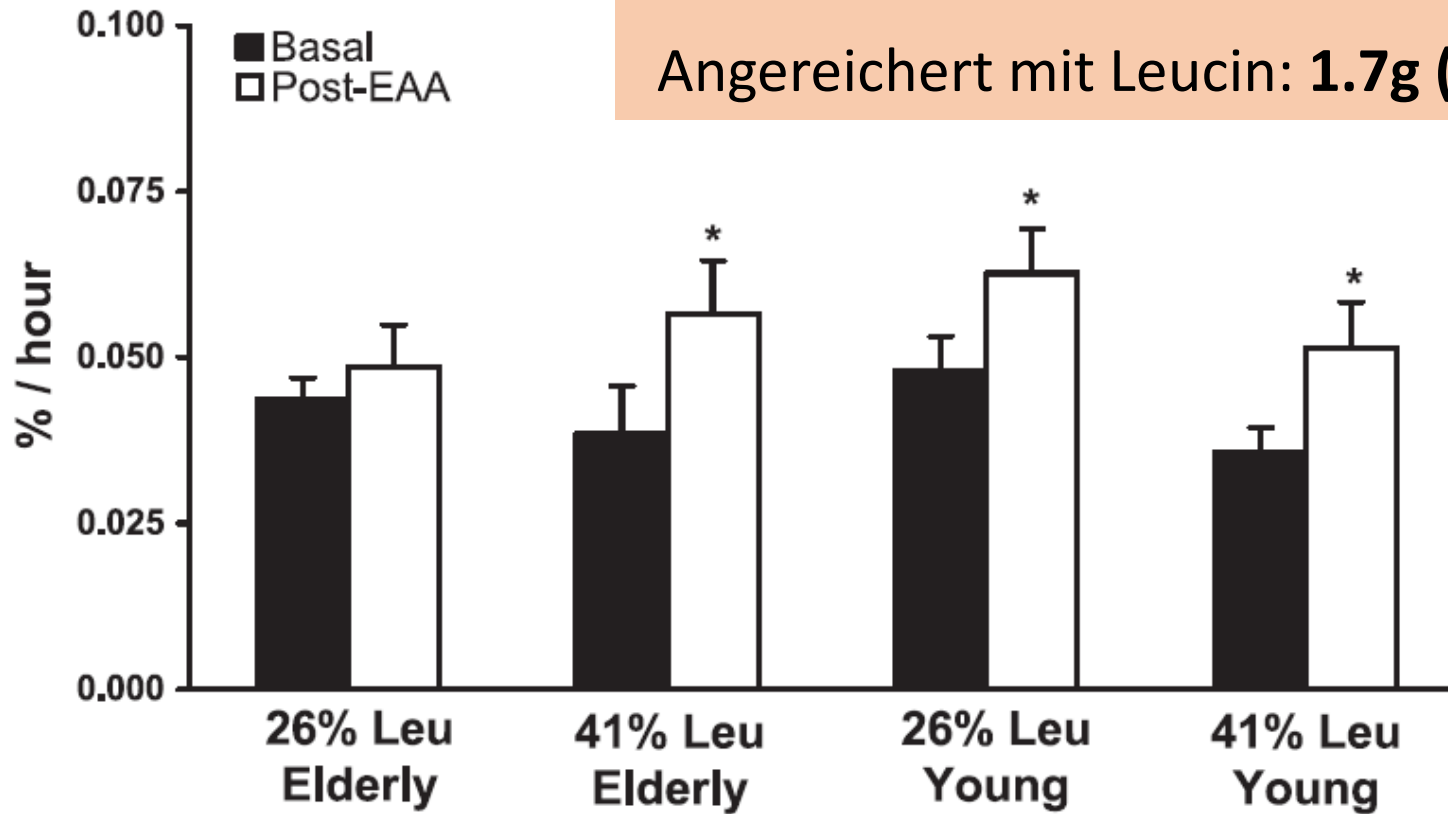
Alter: 71 (± 4) Jahre

Non-exercised leg 

Exercised leg 



Wieviel Protein?



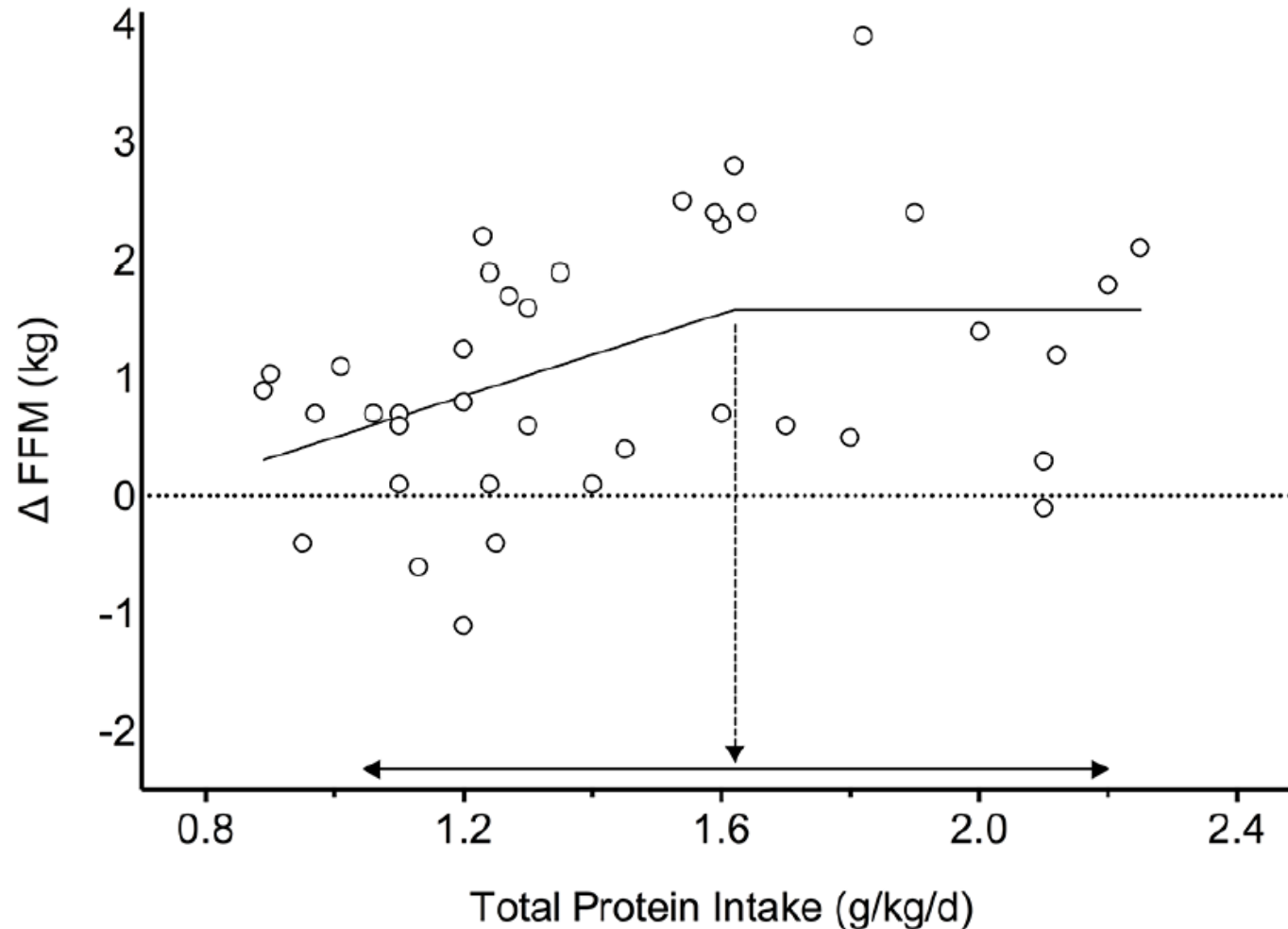
Fraktionelle Muskel Syntheserate durch **6.7 g EAA**

Angereichert mit Leucin: **1.7g (26%)** versus **2.8g (41%)**

-> 2.0 - 3.5g = für Senioren ggf. adequate Leucin-Menge für effective Stimulation der Muskelbiosynthese.

Wieviel Protein?

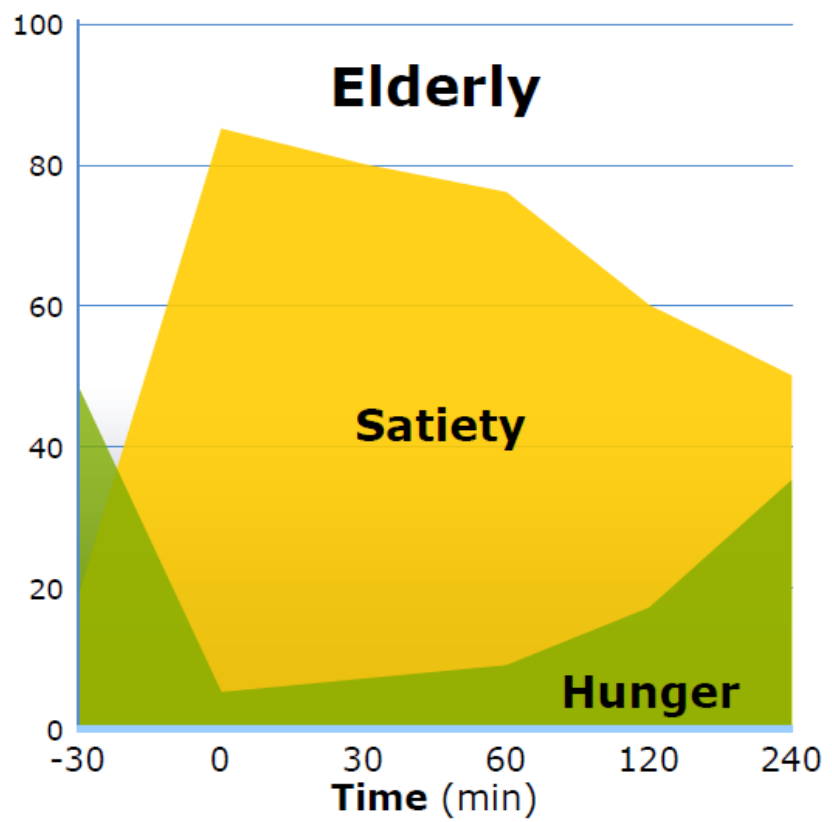
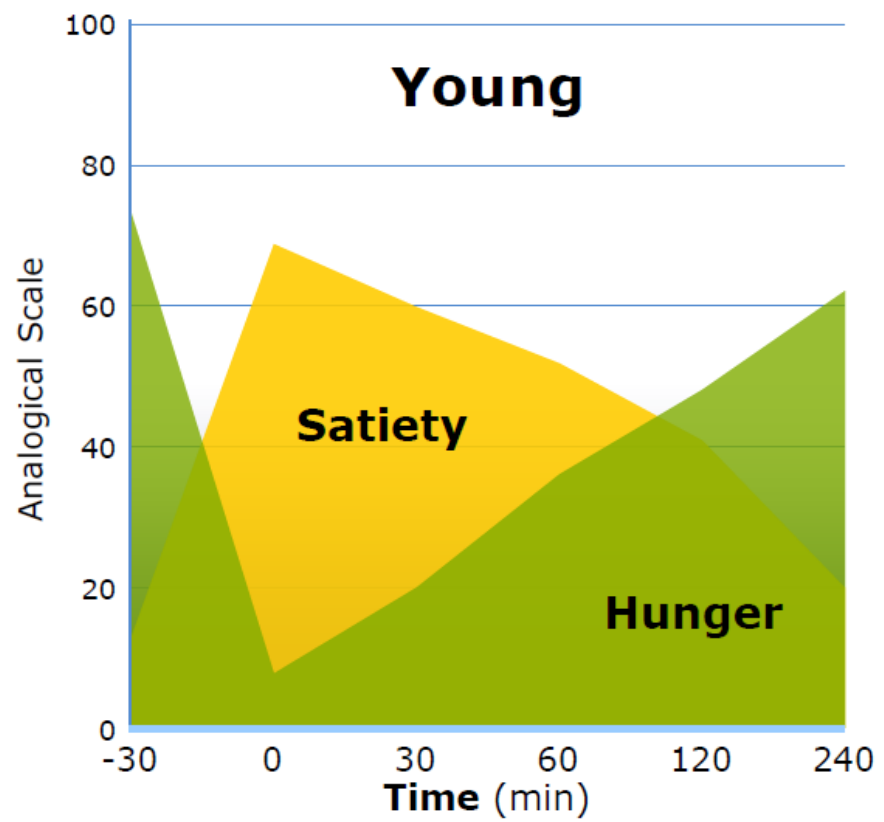
Meta-Analyse 2018 - 49 RCTs, n=1863 (gesunde Erwachsene und Senioren)



1.6 g/Kg/d (95% CI: 1.03 - 2.20)

1. Viel hilft viel hat Grenze. Aber gemischte und gesunde Population.
2. Immense Streuung. Effekt Individuell evaluieren! (Alter, Aktivität, Muskelstatus, Katabolie, etc.)

Immer satt...immer satt.



Können Proteine im Alter Trainingseffekte verstärken?

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

Volume 330

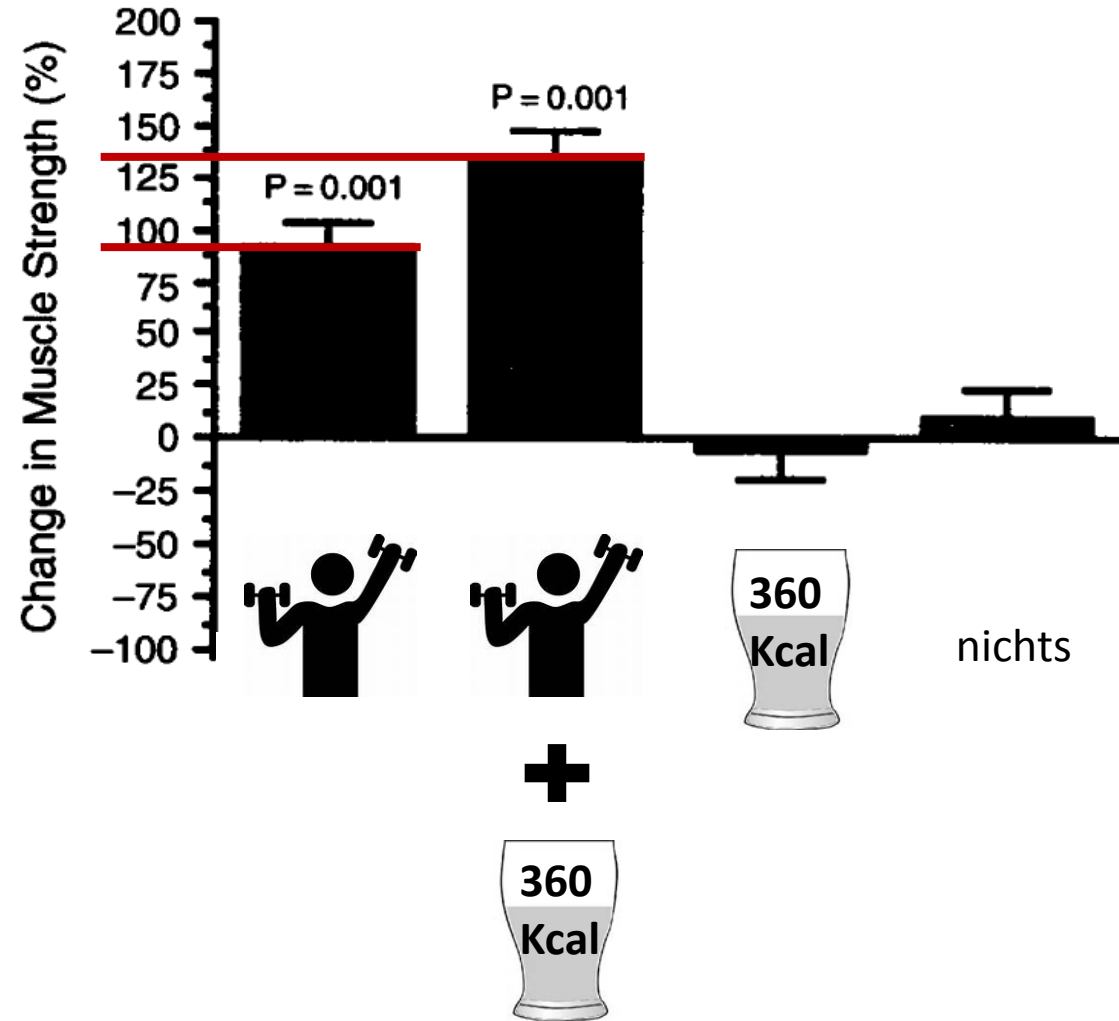
JUNE 23, 1994

Number 25

EXERCISE TRAINING AND NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION FOR PHYSICAL FRAILTY
IN VERY ELDERLY PEOPLE

100 Pflegeheimbewohner
Alter = $87,1 \pm 0,6$ Jahre!

- 3x/Woche 45 Minuten
- Pro Übung 3 Sätze à 8 Wdhlg.
- Hüft- und Knie-Extensoren
- 80% 1-RM (stetig angepasst)

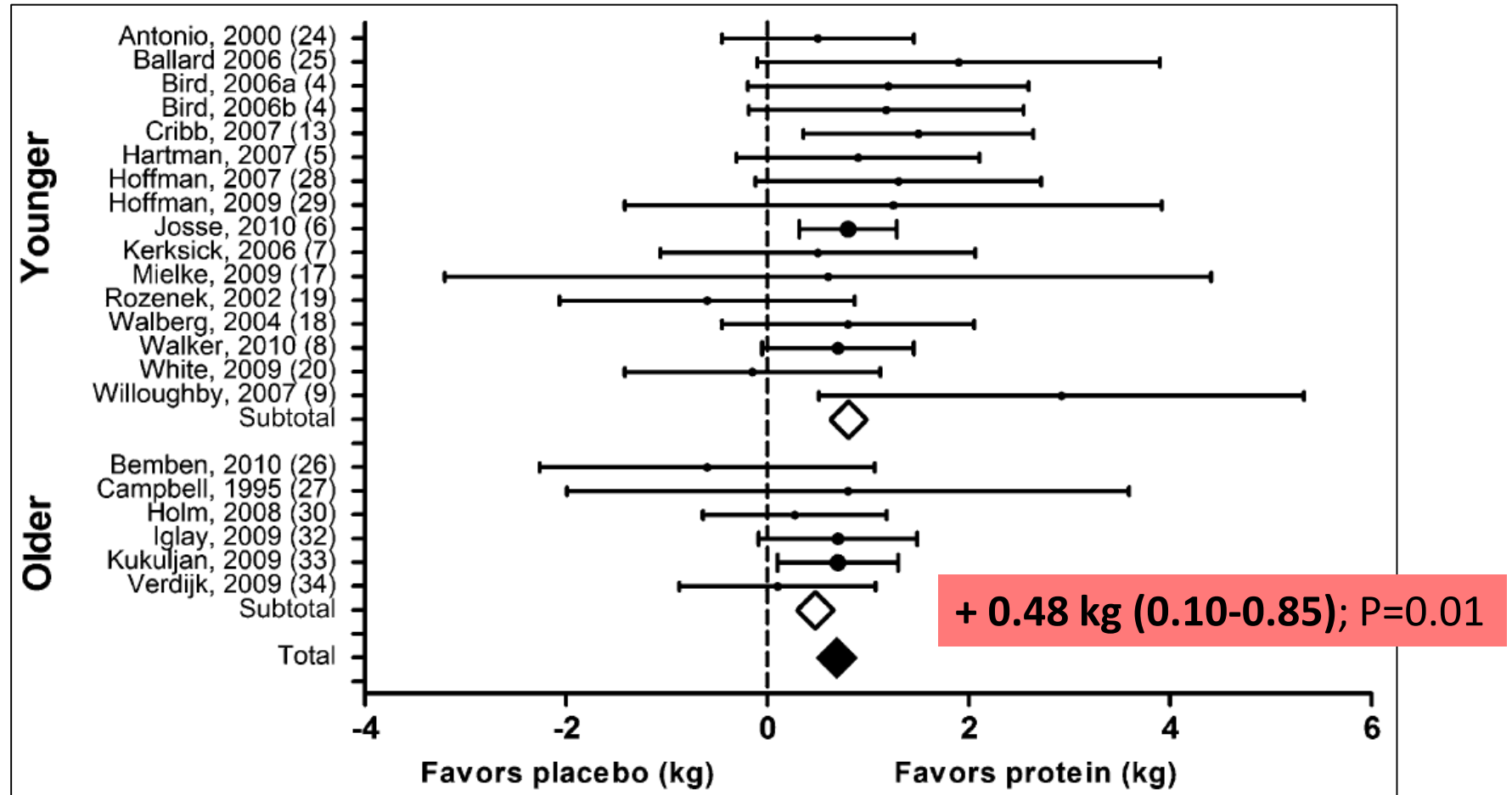


Entsprach + 20% Kalorien
60% KH, 23% Fett, 17% Protein (Soja)

Können Proteine im Alter Trainingseffekte verstärken?

Meta-Analyse 2012, 22 RCTs, n=680

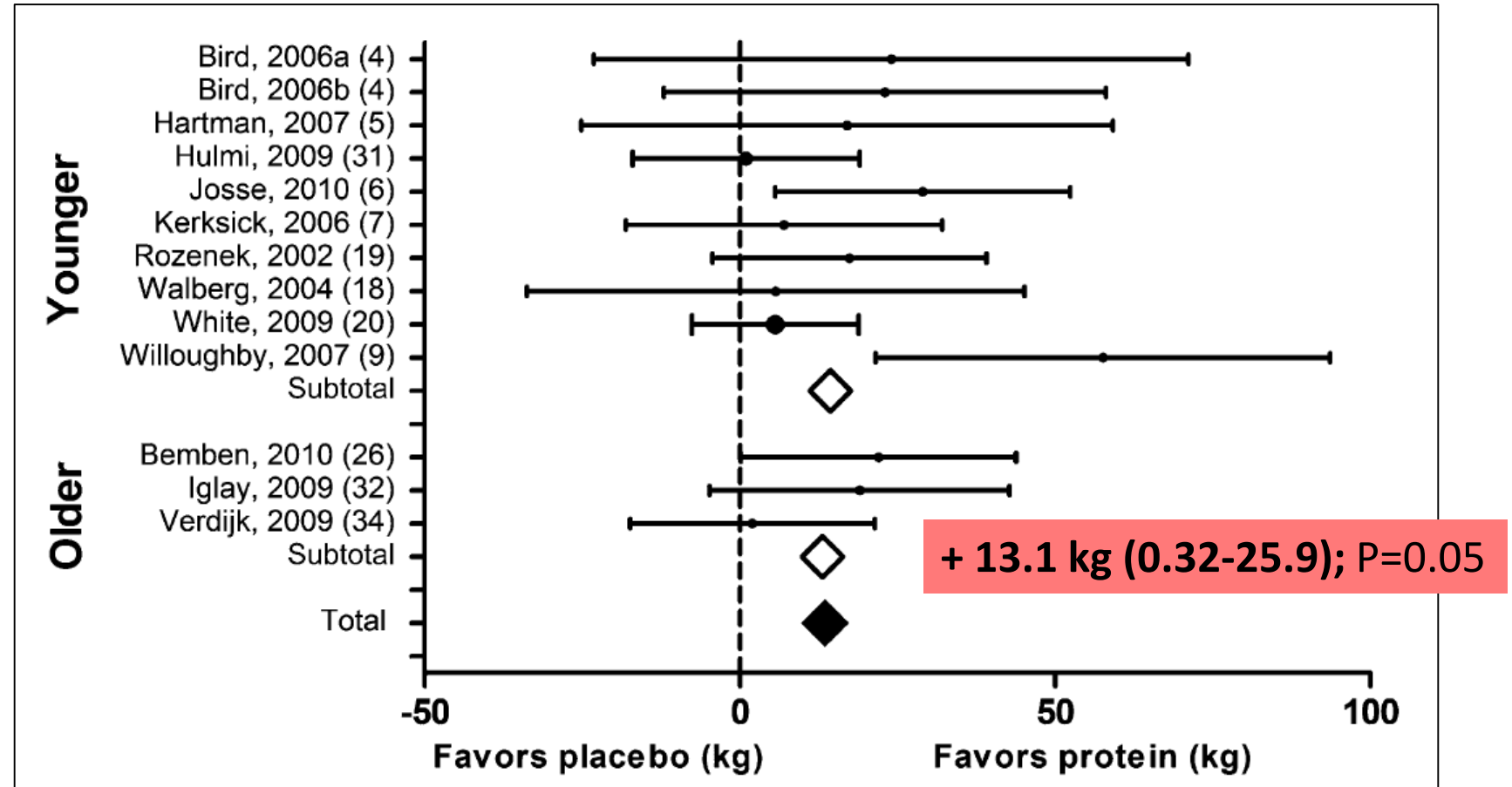
Fat Free Massin Kg



Können Proteine im Alter Trainingseffekte verstärken?

Meta-Analyse 2012, 22 RCTs, n=680

1 Repetition
Maximum in Kg



«Ich habe gar kein Hunger!»

- Bewegung
- Gesellschaft
- Umgebung
- Gewohnheiten
- Zeitpunkt

«Warum soll ich mir das antun?»

- Wo ist der Sinn?
- Was wäre eine wirkliche individuelle Motivation?
Wieder alleine einkaufen
Die Treppen schaffen, mit Tochter ins Restaurant
Sturz verhindern, Autonomie behalten

«Es schmeckt schrecklich!»

- Gekühlt
- Geschmacksrichtungen
- Abwechslung
- Geschmacksneutrales
- Als Medikament betrachten

Wer macht`s?

- Wer besorgt es?
- Wer bezahlt es?
- Wer kontrolliert es?
- Wer re-evaluiert es?

...und **immer mal wieder** nach dem «warum?» von Appetitlosigkeit und Malnutrition fanden.

- Unmet needs?!
- Schmerzen?
- Gastrointestinale Problematik (Zähne, Soor, Ulkus, Obstipation, etc.)?
- Neue / exazerbierte Erkrankung (Herzinsuffizienz mit geschwollenen Magendarmwänden, etc.)?
- Kognitionsstörung (objektivieren! Man vertut sich)?
- Psyche (Depression, Angst, Misstrauen, etc.)?
- ...
- ...

Immer mal wieder abwägen: **Krankheitslast versus Behandlungslast**

Ja - Es gibt eine Reihe überzeugender Studien zur Proteinsubstitution.

Ja - Proteine können im individuellen Fall sehr hilfreich sein.

Ja - die Patientin sollte doch etwa 3x tgl. 30g einnehmen.

Ja - wir wollen nur das Beste.

...und auch:

Ja - Sie kann keine Proteine mehr sehen, riechen, schmecken oder hören.

Ja - Warum muss ich die letzten Monate meines Lebens die Bedürfnisse der Anderen erfüllen?

Ja - Die Prognose hängt von sehr vielen Dingen ab.

Ja - Die Lebensqualität und die individuellen reellen Bedürfnisse haben Vorrang (und sind oft unbekannt).

Vielen Dank.

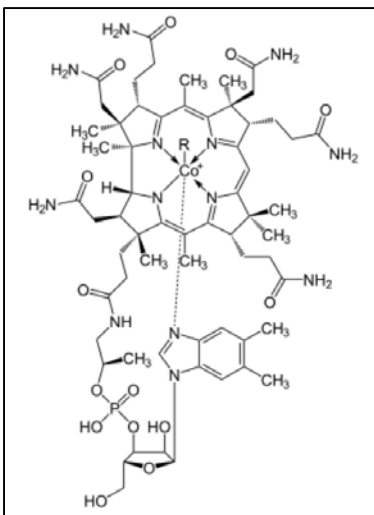
Vitamin B12

Diet: 550 grams cooked beef liver

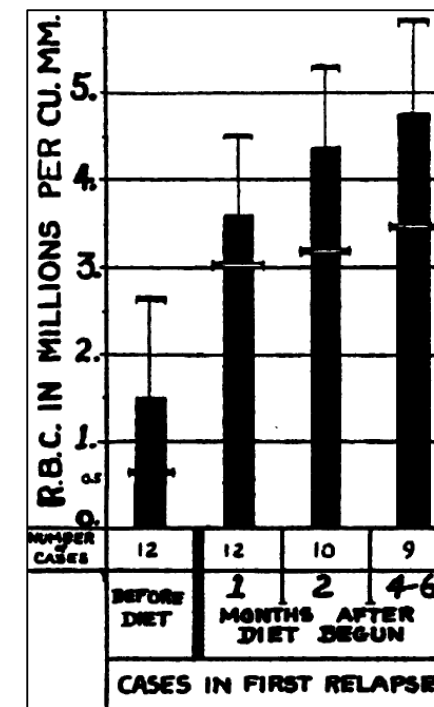
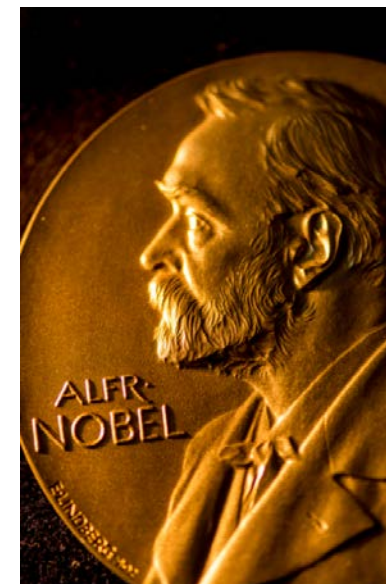
DATE, 1918-1919

Hb.

12 /9	61
12 /16	96
12 /23	100
12 /30	118



DOROTHY CROWFOOT-HODGKIN
Die Röntgen-Strukturanalyse
einiger biochemisch interessanter Moleküle



G. H. WHIPPLE

Received for publication April 3, 1920

George R. Minot and William P. Murphy

Journal of the American Medical Association 87:470-476, 1926.

Symptome

Blutbildung

- Blutarmut (hyperchrom, makrozytär)
- Perniziöse Anämie

Gastro-intestinal

- Rhagaden
- (Hunter) Glossitis
- Diarrhoe, Obstipation (Achlorhydrie)

Auf dezente Zeichen achten - z.T. VOR Anämie!

- Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schwindel
- Unspezifische neuropsychiatrische Symptome
- Reduzierte Belastbarkeit
- Parästhesien, Pallhypästhesie, Muskelschmerzen
- Appetitlosigkeit, trockene Mundwinkel

Nervenschäden (zentral und peripher)

Demyelinisierung

- Kognitiven Defizite (potentiell reversible «Demenz»!)
- Ataxie, Gefühlsstörungen, Muskelschwäche, Paraplegie
- Polyneuropathie, Gangunsicherheit
- Depressionen
- Organische Psychosen («megaloblastic madness»)
Neuropsychiatrische Symptome auch ohne Anämie!

→ Häufig unerkannt

→ Rechtzeitige Diagnose!

→ Neurologischen Symptome teilweise irreversibel

B12-Mangel

Ein «Wegbereiter» geriatrischer Syndrome

Malnutrition
Failure to thrive
Sarkopenie
Gang- und Balancestörungen
Stürze
Autonomieverluste
Kognitionsstörungen

Voraussetzungen für einen adäquaten Vitamin-B12-Spiegel

1. Ausreichende Zufuhr

2. Gesunde Magenschleimhaut

Magensäure (Befreiung aus Proteinbindung)

Intrinsic Factor (Co-Faktor für Aufnahme im Ileum)

3. Gesunder terminaler Dünndarm (Aufnahme B12- IF-Komplex)

1. Ausreichende Zufuhr

- Notwenige Menge klein, Speicherkapazität hoch
- Aber: Malnutrition im Alter häufig (Schweiz 6-50%), Proteinbedarf oft nicht gedeckt

2. Gesunde Magenschleimhaut (Säure, IF)

- Atrophische Gastritis: Peak 70.-80. Lj. (4%) -> Säure-, IF-Mangel
Mildere Formen: Bis 20% älterer Menschen! (Hypochlorhydrie)
- Säureblocker (PPI): Für kurze Zeiträume gut gezeigt, für Längere heterogene Daten
-> Bislang keine Rechtfertigung für B12-Messung unter PPI
- Magen(teil)resektion

3. Gesunder terminaler Dünndarm (Aufnahme B12- IF-Komplex)

- Jede Störung der Absorbtion
- Metformin induziert Malabsorbtion B12-IF-Komplexes
RCT, n=390, 4,3 Jahre -> 20% geringere B12-Spiegel, absolutes Risiko +7%

Bei alten Menschen oft multifaktoriell

- Erniedrigte Zufuhr
- Reduzierter Speichel (R-Proteine)
- Reduzierte Pankreasfunktion
- Milde atrophische Gastritis
- Medikamentös (Säureblocker, Metformin)
- Bacterial overgrowth

Die Problematik des Graubereiches

Prospektive Kohortenstudie mit 1143
gesunden Schweizer SeniorInnen.

	B12 Mangel	Grauzone	Suffiziente Konzentration
Vitamin B12 (pmol/L)	<131	131-315	≥316
Holo-Transcobalamin (pmol/L)	<25.8	25,8-56,9	≥57,0pmol

Holo-Transcobalamin: Sehr gut für Stufen- und Erstdiagnostik.

Methylmalonsäure und Homocystein: Abhängig von Nierenfunktion, daher im Alter oft schwierig.

Vitamin B12

p.o. versus i.m.

RCT - 60 Erwachsene mit makrozytärer Anämie

10 Tage-----

- p.o. 1000-µg tgl.
- i.m. 1000-µg tgl.

4 Wochen-----

- 1x / Woche

Dauerhaft-----90 Tage

- 1x / Monat

	B12-Spiegel (pmol/l)	Hb	Kognition ↑	PNP ↓	n.s.	Preis	P<.001
p.o.	72.9 (54.8) -> 213.8 (30.2)	8.4 (2.1) -> 13.8 (0.7)	11.5%	50%		\$ 80	
i.m.	70.2 (59.1) -> 225.5 (40.2)	8.3 (2.3) -> 13.7 (0.9)	11.8%	60%		\$ 220	

CLINICAL PRACTICE

Vitamin B₁₂ Deficiency

KEY CLINICAL POINTS

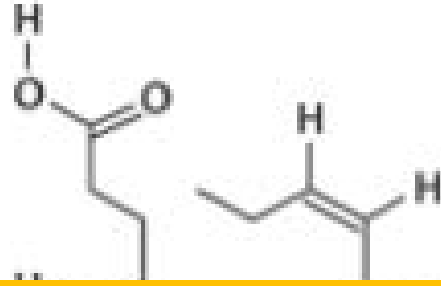
- High-dose oral vitamin B₁₂ tablets (1000 to 2000 μ g) taken daily are as effective as intramuscular monthly injections in correcting blood and neurologic abnormalities.

Vitamin B12

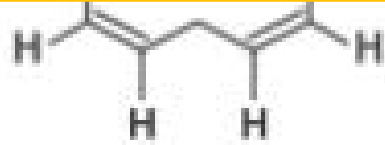
p.o. versus i.m.

- Cave: p.o. funktioniert gut, aber individuell stark unterschiedliche Absorption!
-> Spiegel kontrollieren. Bei Malabsorption oder wenn sichere Wirkung notwendig immer i.m.
- p.o. Standard = 1000µg/d. 1x100 bis 2x1000µg/d problemlos.
- i.m. 1000µg/ml. Schemata unterschiedlich.
Akut bis täglich 1000ug -> Reduktion -> Erhalt nach Spiegel (z.B. alle 3 Monate)
Vitarubin auch tief s.c. möglich, Vitarubin Depot[®] nur i.m.
- Cave: Substrate bei wieder vermehrter Blutbildung.
- p.o. und i.m. nicht teuer.

Vielen Dank.



Omega-3-FS



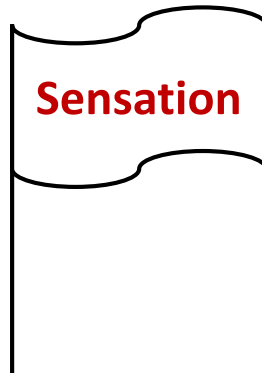


Der Weg der Omega-3-Fettsäuren

**PLASMA LIPID AND LIPOPROTEIN
PATTERN IN GREENLANDIC WEST-COAST
ESKIMOS ***

H. O. BANG J. DYERBERG
AASE BRØNDUM NIELSEN

* Praktisch frei von CV Erkrankungen.



Meerstier-basierte Ernährung!

250g tierisches Protein 135g Fett

«Eskimo» = «people eating raw meat»

Age (yr.)	Eski- mos (n)	Total lipid		
		Eskimos	Danes	Sign. of diff. (P)
<i>Females:</i>				
31-40	19	5.71 ± 0.93	6.57 ± 1.24	< 0.02
41-50	16	6.18 ± 0.91	6.81 ± 0.97	< 0.05
51-60	15	6.50 ± 0.89	7.77 ± 1.27	< 0.001
≥ 61	19	6.21 ± 0.86	7.94 ± 1.23	< 0.001
All	69	6.13 ± 0.88	7.29 ± 1.16	< 0.001

TABLE III—PLASMA-LIPIDS (g./l. ± S.D.) IN GREENLANDIC ESKIMOS COMPARED WITH ESKIMOS LIVING IN DENMARK			
Component	Eskimoic women		Statistical comparison (P) (GE/DE)
	Greenland (GE) (n = 35, 31-50 yr. x̄ = 40.5 yr.)	Denmark (DE) (n = 25, 27-51 yr. x̄ = 38.0 yr.)	
Total lipids ..	5.93 ± 0.94	7.32 ± 1.33	< 0.001
Cholesterol ..	2.16 ± 0.54	2.82 ± 0.48	< 0.001
Triglycerides ..	0.38 ± 0.13	0.99 ± 0.44	< 0.001



Der Weg der Omega-3-Fettsäuren

4 riesige RCTs: DART, GISSI, JELIS, GISSI-HF

- Insgesamt 40.000 Patienten
- Mit kürzlichem Myokardinfarkt, bestehender Herzerkrankung od. Herzinsuffizienz
- 2 bis 4,6 Jahre
- 500-1800mg EPA+DHA

Relative Risikoreduktion:

- > Koronare Mortalität **-29%** (DART)
- > Allg. Mortalität, Myokardinfarkt oder Stroke **-14%** (GISSI)
- > Schweres CV-Ereignis **-19%** (JELIS)
- > Allg. Mortalität bei Herzinsuffizienz **-9%** (GISSI-HF)



Burr, M.L., et al., Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet, 1989. 2(8666): p. 757-61.

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(9177): p. 447-55.

Yokoyama, 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(9567): p. 1090-8.

Tavazzi, L., 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(9645): p. 1223-30.



Der Weg der Omega-3-Fettsäuren

5 moderne grosse RCTs: Alpha-OMEGA, SU.FIL, OM3, R&P, AREDS2

- 50.000 kardialen Hochrisikopatienten (multiple CvRF oder manifeste KHK)
- 4,8 bis 6,2-Jahre
- 376-1000mg EPA+DHA

-> Keinerlei sekundärpräventive Benefits!



Kromhout, D., E.J. Giltay, and J.M. Geleijnse, n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med, 2010. 363(21): p. 2015-26.
Galan, P., et al., Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. BMJ, 2010. 341.
Bosch, J., et al., n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med, 2012. 367(4): p. 309-18.
Roncaglioni, M.C., et al., n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. N Engl J Med, 2013. 368(19): p. 1800-8.
Bonds, D.E., et al., Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA Intern Med, 2014. 174(5): p. 763-71.



Der Weg der Omega-3-Fettsäuren

9 Meta-Analysen ausschliesslich randomisierter Trials

Untersuchte **sekundärpräventive** Endpunkte

- Vorhofflimmern (3)
- Kardiovaskuläre Ereignisse (4)
- Herztod (1)
- Herzinsuffizienz (1)

-> **6** Meta-Analysen: **Kein Benefit** durch Omega-3-FS

-> **3** Meta-Analysen:

-> **Moderate Risikoreduktion für kardiale Todesfälle**

-> **Möglicher Schutz vor vaskulären Ereignissen**

und schlechterem Outcome bei **Herzinsuffizienz** (beides explizit unsicher)

American Heart Association 2017	
Indikation	Therapie-Empfehlung
KHK - Primärprävention, generelle Population - Primärprävention, Hochrisiko Patienten (auch Diabetes) - Sekundärprävention bei bestehender KHK Bzgl. Progress KHK und plötzlicher Herztod	Bislang unklar Nicht indiziert «reasonable» (angemessen, sinnvoll, akzeptabel)
Herzinsuffizienz - Primärprävention - Sekundärprävention (outcome bei Herzinsuffizienz)	Bislang unklar «reasonable»
Schlaganfall - Primärprävention bei Hochrisiko Patienten - Sekundärprävention	Nicht indiziert Bislang unklar
Vorhofflimmern - Primärprävention - Sekundärprävention - Nach Herzchirurgie	Bislang unklar Nicht indiziert Nicht indiziert

Europäische Gesellschaft für Kardiologie / Atherosklerose, ESC/EAS 2016

- «Es braucht mehr Evidenz für die präventive Wirksamkeit, um eine Verschreibung von Omega-3-FS zu rechtfertigen»
- «Omega-3-FS haben keinen Cholesterinsenkenden Effekt»

Europäische Leitlinie zur kardiovaskulären Krankheitsprävention in der klinischen Praxis 2016

- «Mit aktuell verfügbaren kardioprotektiven Therapien ist es «debatable» (diskutierbar, umstritten) ob Omega-3-FS einen protektiven Effekt haben»
- «EPA und DHA verändern den Serum Cholesterolspiegel nicht»

Catapano, A.L., et al., 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J, 2016. 37(39): p. 2999-3058.

Piepoli, M.F., et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J, 2016. 37(29): p. 2315-81.



Der Weg der Omega-3-Fettsäuren

Medical News & Perspectives

Another Nail in the Coffin for Fish Oil Supplements ???



Abbasi J. Another Nail in the Coffin for Fish Oil Supplements.
JAMA. 2018 May 8;319(18):1851-1852.

1/2019

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Marine n-3 Fatty Acids and Prevention
of Cardiovascular Disease and Cancer

Primärprävention
Normalbevölkerung

CV-Ereignisse
Malignität

n=25.770

Nicht signifikant

10/2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of n-3 Fatty Acid Supplements
in Diabetes Mellitus

The ASCEND Study Collaborative Group*

Primärprävention
Diabetes

CV-Ereignisse

n=15.480

Nicht signifikant

3/2019

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 3, 2019

VOL. 380 NO. 1

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl
for Hypertriglyceridemia

Sekundärprävention
bei Hypertriglyceridämie

CV-Ereignisse

n=8179

Bei >65 nicht signifikant

American Heart Association 2017

Indikation

Therapie-Empfehlung

KHK

- Primärprävention, generelle Population
- Primärprävention, Hochrisiko Patienten (auch Diabetiker)
- Sekundärprävention bei bestehender KHK (auch Diabetiker)
Bzgl. Progress KHK und plötzliche Todesursache: Nutzen, sinnvoll,

Herzinsuffizienz

- Primärprävention
- Sekundärprävention (auch bei Herzinsuffizienz)
Bislang unklar
«reasonable»

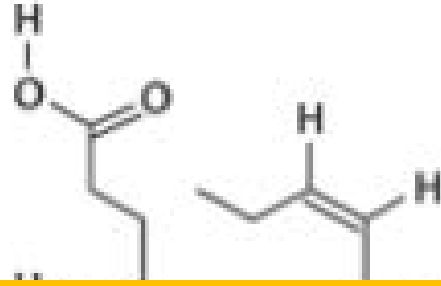
SCH

- Primärprävention
- Sekundärprävention (auch bei Hochrisiko Patienten)
Nicht indiziert
Bislang unklar

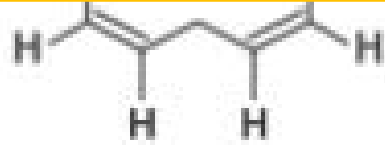
Vorhofflimmern

- Primärprävention
Bislang unklar
- Sekundärprävention
Nicht indiziert
- Nach Herzchirurgie
Nicht indiziert

Es bleibt spannend.
Unterdessen ist ein evidenz-basierter Umgang mit dem Thema
Omega-3-FS empfehlenswert.



Omega-3-FS



Kognition

Kaum wirkungsvolle Langzeit-Therapien -> Fokus auf Primär- und frühe Sekundärprävention (SCI, MCI, Window of opportunity)

Überwiegende Zahl hochwertiger RCTs, letzte 12 Jahre

- n = 57-3501
- Gesund oder kognitions-eingeschränkt
- 3-36 Monaten
- EPA+DHA 90+50 bis 1093+847mg

Keine Wirkung

Primärprävention gesunde Erwachsene:

Keine Wirkung

Senioren mit MCI oder mildem Alzheimer:

Einzelne RCTs mit klinisch relevanter Kognitionsverbesserungen

3 von 4 Meta-Analysen (Senioren +- Kognitionsstörung):

Mögliche Wirkung

Was sagen die Guidelines?

Omega-3-Gabe zur Prävention oder Therapie von Demenzerkrankungen?

- | | |
|--|-------|
| • Schweizerische Alzheimergesellschaft (2018): | Nein. |
| • Deutsche AWMF S3-Leitlinie (2016): | Nein. |
| • Amerikanische Alzheimer Association (2018): | Nein. |
| • ESPEN (2015): | Nein. |
| • EFNS-ENS (2012): | Nein. |

Kapitel aber noch
nicht geschlossen!

Beispiele:

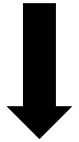
Meta-Analyse 2016

6 Doppelblind-RCTs

Daten von 2013 Senioren

3 - 40 Monate

DHA + EPA: 400 - 1800 mg pro Tag



MMSE + 0.15 [0.05, 0.25]; $p = 0.003$

-> Schwer zu beurteilen

- Hohe Dosisunterschiede
- Stark gemischte Populationen:
Grosse Altersunterschiede, gesund,
MCI, Myokardinfarkt, Alzheimer

2017

THE LANCET **Neurology**

- 1680 Senioren (70+) mit Gedächtnisproblemen (SCI)
- Placebo kontrollierter Trial
- Multizentrisch (13 Memory Kliniken)
- 3 Jahre
- EPA 225mg + DHA 800mg täglich versus Placebo

Endpunkt: MMSE, Gedächtnis, Sprache, Exekutive



Kein Effekt auf kognitiven Decline

Wieviel?

Täglicher Bedarf: 250mg EPA+DHA = 1-2 Portionen (150-300g) fettreicher Fisch pro Woche

Zur kardiovaskulären Sekundäreprävention: Täglich 250-500mg EPA+DHA (unsichere Evidenz)

Schweizerischen Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (*BLV, 2017*)

Deutschen Gesellschaft für Ernährung (*DEG, 2016*)

Europäische Behörden für Lebensmittelsicherheit (*EFSA, 2017*)

WHO (2010)

Nationales Institut für Gesundheit (*NIH*) des US Departement of Health & Human Services (*2017*):

Explizit keine Angabe der täglichen Mindestmengen für EPA+DHA da «nicht etablierte Expertenempfehlungen»

Soll man Omega-3-FS supplementieren?

Generell nicht. Nur falls Bedarf nicht gedeckt.

Wenn Supplementierung, dann täglich

250mg EPA+DHA

250-500mg zur möglichen kardiovaskulären Sekundärprävention

Ausnahme: Therapierefraktäre Hypertriglyzeridämie

-> 2-4g EPA+DHA / Tag = empfohlener Add-on-Behandlungsversuch

Wieviel Omega-3-FS sind zu viel?

Unbedenkliche tägliche Maximaldosis (Summe EPA+DHA)

- 3g (FDA 2017)
- 2-5g (BLV 2017)
- 5g (EFSA 2012)

Bei Supplementen zu beachten

- Ist Supplementierung wirklich sinnvoll?
(primär alimentäre Deckung empfohlen, Evidenz uneindeutig)
- Entscheidend ist Menge «EPA+DHA»
nicht Fischöl, Omega-3-Fettsäuren, mehrfach ungesättigten FS, Krill oder Lebertran
- Konzentrationsunterschiede sind erheblich
- Orientierung an renommierten Organisationen und Guidelines
- Bei störendem Frischgeschmack: Zur Nahrung, aromatisierte Produkten, verschiedenen Krill- und Algenpräparate, synthetischen Herstellungsverfahren

Vielen Dank.

simeon.schietzel@ksw.ch