



16.11.2023

## **Omega-3-Fettsäure-haltige Arzneimittel: Dosisabhängig erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### ***Zusammenfassung***

**Systematische Übersichten und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zeigten ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden im Vergleich zu Placebo.**

- **Das beobachtete Risiko für Vorhofflimmern war bei einer Dosis von 4 g/Tag am höchsten.**
- **Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Patienten raten, einen Arzt oder eine Ärztin aufzusuchen, wenn sie Symptome von Vorhofflimmern entwickeln.**
- **Wenn sich Vorhofflimmern entwickelt, sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln dauerhaft abgesetzt werden.**

### ***Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken***

Omega-3-Fettsäure-haltige Arzneimittel sind in unterschiedlichen Formulierungen zugelassen und enthalten vorwiegend die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) Eicosapentaensäure (EPA) und

Docosahexaensäure (DPA). Omega-3-Säure-Ethylester 60 und 90 Ph. Eur. sind Ethylester von PUFAs mit EPA und DHA als Hauptbestandteil des Wirkstoffs.

Arzneimittel, die Omega-3-Säure-Ethylester enthalten, sind zur Senkung des Triglyceridspiegels (Hypertriglyceridämie) indiziert, wenn sich das Ansprechen auf Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen als unzureichend erwiesen hat.

Arzneimittel, die Omega-3-Fettsäuren z.B. als Omega-3-Fettsäuren reiches Fischöl oder in Form von Triglyceriden enthalten, sind für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Einerseits zur Senkung stark erhöhter Blutfett-(Triglycerid-) Spiegel, wenn Diät allein zur Senkung der Blutfettspiegel nicht ausreicht. Andererseits auch in verschiedenen Arzneimitteln für die parenterale Ernährung, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

Das BfArM weist darauf hin, dass zudem Omega-3-Fettsäure-haltige Nahrungsergänzungsmittel (z.B. „Fischöl-Kapseln“) auf dem deutschen Markt erhältlich sind, u.a. zur Aufrechterhaltung einer normalen Herzfunktion.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), bewertete Daten aus mehreren systematischen Überprüfungen und Metaanalysen großer randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), in die insgesamt mehr als 80.000 Patienten zumeist mit kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, eingeschlossen waren und untersuchte die Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren hinsichtlich kardiovaskulärem Outcome im Vergleich zu Placebo.

Die Daten aus diesen Studien zeigten ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (VHF) bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Das beobachtete Risiko war bei einer Dosis von 4 g/Tag am höchsten.

Die relevanteste Evidenz für ein erhöhtes VHF-Risiko mit Omega-3-Fettsäuren- stammt aus drei Metaanalysen:

- Eine Metaanalyse von Lombardi et al. (1) zeigte, dass die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo mit einem erhöhten Risiko für Vorfälle von VHF assoziiert war [IRR 1,37, 95%-KI (1,22-1,54),  $P < 0,001$ ].
- Eine systematische Übersichts- und Metaanalyse von Gencer et al. (2) zeigte, dass Omega-3-Fettsäurepräparate mit einem erhöhten VHF-Risiko assoziiert sind (HR 1,25, 95 %-KI 1,07–1,46,  $P=0,013$ ). Die HR war in den Studien, die mehr als 1 g/Tag an Omega-3-Fettsäuren testeten (HR 1,49, 95 %-KI 1,04–2,15,  $P = 0,042$ ), höher als bei den Tests  $\leq 1$  g/Tag (HR 1,12, 95 %-KI 1,03–1,22,  $P = 0,024$ ,  $P$  für Interaktion  $< 0,001$ ).
- Eine Meta-Analyse von Yan et al. (3), die den klinischen Nutzen einer Omega-3-Fettsäuren Supplementierung untersuchte, zeigte, dass die Omega-3-Fettsäureergänzung mit einem erhöhten Risiko für VHF assoziiert ist (RR 1,32 95 % CI 1,11-1,58;  $P = 0,002$ ).

Auf der Grundlage einer Überprüfung dieser Daten empfahl die EMA, die Produktinformationen von Omega-3-Fettsäure-Ethylester-haltigen Arzneimitteln zu aktualisieren, um Daten zum Risiko von Vorhofflimmern aus diesen Studien widerzuspiegeln und auch Vorhofflimmern als häufige Nebenwirkung einzubeziehen. Analog hierzu empfahl das BfArM auch die Produktinformationen von weiteren Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln entsprechend zu aktualisieren.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Patienten raten, bei Symptomen von Vorhofflimmern wie Benommenheit, Asthenie, Herzklopfen oder Kurzatmigkeit einen Arzt oder eine Ärztin aufzusuchen. Wenn sich Vorhofflimmern entwickelt, sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den <Verlag> unter: <Name, Adresse – Internetadresse>

## **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **Omega-3-Fettsäure- haltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

BASF AS P. O. Box 420 NO-1327 Lysaker Norwegen; Mitvertrieb: Trommsdorff GmbH & Co. KG, Trommsdorffstr. 2 – 6, 52477 Alsdorf, Deutschland, <https://www.trommsdorff.de/> Und Viatris Healthcare GmbH, Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf, [www.viatris.de](http://www.viatris.de)

axicorp Pharma GmbH, Marie-Curie-Str. 11, 61381 Friedrichsdorf [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de)

Baxter Deutschland GmbH, Edisonstraße 4 , 85716 Unterschleißheim, [www.baxter.de](http://www.baxter.de)

CC Pharma GmbH, In den Feldern 2, 54570 Densborn, [www.cc-pharma.de](http://www.cc-pharma.de)

EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurimpharm.com](http://www.eurimpharm.com)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

Med Pharma Service GmbH, Neuköllnische Allee 146, 12057 Berlin, [www.medpharmaservice.de](http://www.medpharmaservice.de)

### **Literaturverzeichnis**

- (1) Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M, Montone RA, Vergallo R, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Dixon DL, Crea F. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Jul 23;7(4):e69-e70. Doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008. PMID: 33910233; PMCID: PMC8302253.
- (2) 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 Dec 21;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.
- (3) J Yan, M Liu, D Yang, Y Zhang, F An, The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 29, Issue Supplement\_1, May 2022, zwac056.186, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186>

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den <Verlag> unter: <Name, Adresse – Internetadresse>