

Fortbildungsveranstaltung

Kloster Hornbach, 07. Oktober 2009

Aktuelle Studienlage zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren in der Kardiologie.



Klinik Wetterau

Th. Wendt
www.prof-wendt.de



Klinik Taunus

Kardiocentrum Frankfurt



Deutsche
Rentenversicherung
Bund



Reha
Zentrum
Bad Nauheim



J.W. Goethe
Universität
Frankfurt am Main

ω -3-FS außerhalb der Kardiologie

Bald auch Fischöl als Dieselerersatz?

Steigende Nitratreinträge in den Golf von Mexiko lassen dort immer mehr Algen gedeihen, die den Fischen jetzt reichlich Nahrung bieten.

Im nördlichen Golf von Mexiko gibt es als Folge von Schadstoff-Einträgen eine Region mit extrem sauerstoffarmem Wasser, die sogenannte „tote Zone“. Hochrechnungen zufolge dürfte sie sich erheblich vergrößern, wenn im kommenden Jahrzehnt – wie in Amerika gesetzlich gefordert – die Produktion von Bio-

sedimenten außerhalb des Mississippi-Deltas haben gezeigt, dass sich die jährliche Nitratfracht des Mississippi seit 1960 nahezu verdreifacht hat. Die Ozeanographen schätzen, dass etwa 60 Prozent des Nitrates im Golf von Mexiko aus seinem Flusssystem stammen. Das Nitrat hat seinen Ursprung in Dünger, der von Regen- und Grundwasser aus dem Ackerland ausgewaschen und in den Mississippi und seine Nebenflüsse gespült worden ist.

Im Meer wirken die Nitrate als Dünger für das Phytoplankton. Vor allem im Frühjahr und Sommer stimulieren sie das Wachstum von Kieselalgen und Fla-

schischen Anbaubereich für Mais in den Vereinigten Staaten. Eine Forschergruppe um Christine Costello von der Carnegie-Mellon-Universität in Pittsburgh (Pennsylvania) hat jetzt mit Computermodellen ausgerechnet, welchen Einfluss der verstärkte Anbau von Mais für die Herstellung von Äthanol und Sojabohnen für Biodiesel auf die Ausdehnung der hypoxischen Zone im Golf von Mexiko hat.

Die Gruppe hat, wie sie jetzt in der Zeitschrift „Environmental Science and Technology“ schreibt, verschiedene Szenarien modelliert. Danach könnte die hypoxische Zone eine Ausdehnung von bis zu 16 000 Quadratkilometern und damit

FAZ 30.09.09

3 Kasuistiken – Ihre Meinung ?

51-jähriger Mann

AHB wegen STEMI, Zust. n. DES-PTCA. EF 60%.

RF: Zig, LDL \uparrow , RR \uparrow , pos. FA. Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.

Th.: 4 biggies + Clopidogrel \rightarrow ω -3-FS ?

35-jährige Frau

MRA wegen RR \uparrow . RF: Zig, ÜG, Inaktivität.

Labor: LDL ok, TG $\uparrow\uparrow$. Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.

Th.: ACE-H \rightarrow ω -3-FS ?

65-jähriger Mann

Praxis wegen hypertensiver Herzkrankheit.

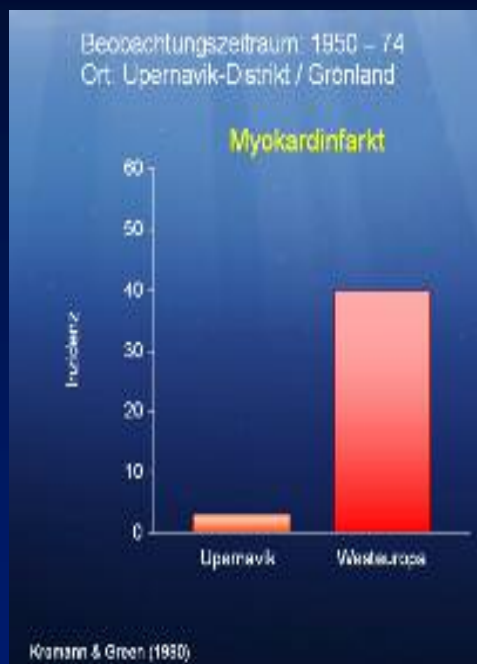
NYHA III, EF 35%, SR. Zust. n. stationärer Rekompensation.

Th.: ACE-H, β -Blocker, Spironolacton \rightarrow ω -3-FS ?

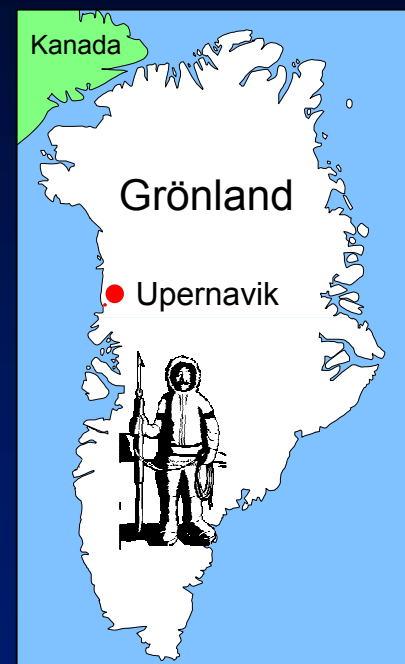
Gliederung

- **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- **Biochemische Vorbemerkungen**
- **Protektive Wirkmechanismen**
- **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
 - mit intermed. Endpunkten
 - mit klinischen Endpunkten
- **Leitlinien**
- **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

Das Inuit-Paradoxon



Bei Inuit in Upernavik fand sich zwischen 1959 und 1974 eine geringere KHK-Mortalität als in der dänischen Bevölkerung, obwohl Inuit sehr viel *fettreichen* Fisch verzehren.



Dyerberg J., Bang, H., Hjorne, N.:
Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos.
Am J Clin Nutr 28: 958-966 (1975)

Das Schweizer-Alpen-Paradoxon



Appenzeller



Bachthaler

Bei der Schweizer Bevölkerung wird trotz hoher Fettaufnahme eine geringere Mortalität beobachtet, was auf den viermal höheren Anteil an α -Linolensäure im Schweizer Bergkäse im Vergleich zu üblichem Käse zurückgeführt wird.

*Hauswirth, C., Scheeder, M., Beer, J.:
High omega-3-fatty acid content in alpine cheese.
The basis for alpine paradox.
Circulation 109: 103-107 (2004)*

ALA und Re-Infarkttrisiko (Costa Rica)

Editorial

Cardiovascular Risk and α -Linolenic Acid Can Costa Rica Clarify?

William S. Harris, PhD

Interest is increasing in the potential cardioprotective role of ω -3 (n-3) fatty acids (FAs). Most of the evidence supporting this hypothesis has been derived from studies of the longer-chain members of the n-3 family, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), found in fish oils.¹ The value of the shorter-chain cousin, α -linolenic acid (ALA), found in certain plant oils (flaxseed, soybean, canola, walnut) has been less clear.² If ALA were able to do the same "heavy lifting" that EPA and DHA do, this would be welcomed news because the capacity to produce ALA is essentially limitless, whereas there are only so many fish in the sea. Campos and colleagues report in this issue of *Circulation* the results of a major study conducted in Costa Rica that provided new evidence that higher ALA intakes are associated with reduced risk for nonfatal myocardial infarction.³

case status and adipose ALA than estimated ALA intake suggests (not surprisingly) that the biomarker is preferable to the dietary estimate for defining exposure. On the other hand, for EPA and DHA, adipose is a poorer biomarker of intake because the body avidly sequesters these FAs into phospholipid membranes, not triglyceride storage depots. Hence, erythrocytes (essentially pure phospholipids) are becoming the standard for assessing long-chain n-3 FA status.⁵

The fact that, in this study, adipose ALA correlated very poorly with either adipose EPA or erythrocyte EPA is telling. It suggests that whatever benefits may be conferred by ALA, they do not appear to be mediated by the conversion of ALA to EPA as the current hypothesis holds. Furthermore, the increased odds for myocardial infarction case status were independent of EPA and DHA intake. These suggest that there may be metabolic roles for ALA per se that do not involve conversion to EPA, but such roles remain to be demonstrated.

Article p 339

Circulation
118: 323-324
(2008)

 **Reha**
Zentrum
Bad Nauheim

Metaanalyse zu Fischkonsum und KHK-Entwicklung

Design: 13 Kohortenstudien
N = 222.364 Personen
korrigiert nach weiteren cv-RF

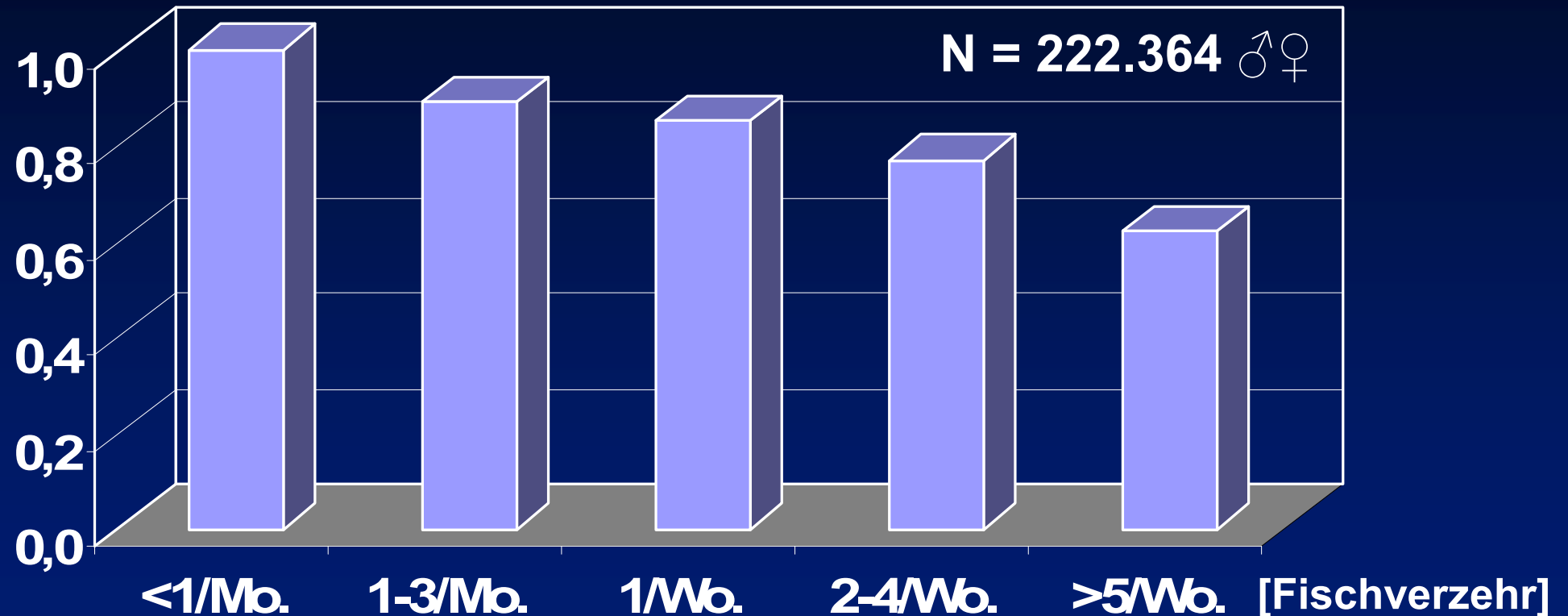
Beob.-Dauer: 11,8 Jahre

Endpunkt: KHK-Mortalität

*He, K., Song, Y., Daviglius, M., Liu, K., van Hort, L. et al:
Accumulated evidence on fish consumption and CHD mortality. A metaanalysis.
Circulation 109: 2705-2711 (2004)*

Metaanalyse zu Fischkonsum und KHK-Entwicklung

[KHK-Mortalität in 11,8 J. vs. Fischkonsum]



He et al, *Circulation* 109: 2705-2711 (2004)

Epidemiologie: Zusammenfassung cv-PP

- **Fischverzehr hat kardioprotektive Effekte**
- **Inverse, dosisabh. Beziehung zw. Häufigkeit des Fischverzehrs und:**
 - **KHK-Mortalität**
 - **nicht-tödl. Infarkt**
 - **plötzlichem Herztod.**
- **„Diese protektiven Effekte können durch eine Quecksilberbelastung des Fisches gemindert bis aufgehoben werden.“ (D. Strödter, Gießen, 2007),
cave langlebiger Raubfisch (Thunfisch, Schwertfisch)**

Gliederung

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- **Biochemische Vorbemerkungen**
 - **Protektive Wirkmechanismen**
 - **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
 - **mit intermed. Endpunkten**
 - **mit klinischen Endpunkten**
 - **Leitlinien**
 - **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

Worauf kommt es bei Fetten an ?

gesättigte Fette

ungesättigte Fette

→ C=C Doppelbindung

Tierische Fette

Butter

Schmalz

einfach ungesättigte FS

mehrfach ungesättigte FS,

Lokalisation der C=C,

C=C in gewinkelter cis-

oder gestreckter trans-Form

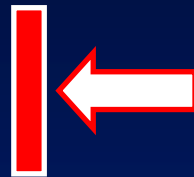
(= sog. „Transfette“)

Ungesättigte Fettsäuren (C=C Doppelbindung)

mehrfach
ungesättigt

ω -3-FS

pflanzl.: α -Linolensäure
marinen: EPA, DHA



ω -6-FS **?!?**

Gemüse
Maiskeimöl
Distelöl
Sonnenbl.-Öl

einfach
ungesättigt

?!?

ω -9-FS

Oliven **?!?**
Avocados
Erdnüsse
Mandeln

PUFA = poly unsaturated fatty acid

ω -3 und ω -6 in der Ernährung

„Das Verhältnis von ω -3 zu ω -6 sollte möglichst hoch sein, d.h. $> 1:1$.“

D. Strödter (2007)

Ungesättigte Fettsäuren: aktuelle Kritik (1)

Einfach ungesättigte Fettsäuren mit gesundheitsschädlicher Wirkung

Ist Olivenöl doch nicht so gesund, wie man immer dachte?

Seit Jahren preisen Ernährungswissenschaftler die Vorteile mediterraner Kost. Besonders Olivenöl gilt als gesundheitsfördernd und kann, so die „landläufige Meinung“ zur Senkung des Cholesterinspiegels und damit zur Herzinfarktprävention beitragen. Aktuelle Studienergebnisse von Prof. Susanne Klump, Münster, und dem Marburger Emeritus Prof. Josef Krieglstein konterkarieren jetzt diese Annahme.

auch in einem intakten Organismus ablaufen. Wurden beispielsweise gesunde Meerschweinchen vier Monate lang mit einer ölsäurereichen Diät gefüttert, konnte keine Arteriosklerose nachgewiesen werden. „Das kann aber auch daran liegen, dass Meerschweinchen grundsätzlich nur selten eine Arteriosklerose entwickeln“, meinte Krieglstein. Allerdings hatten die mit Oleat gefüt-



**Hohe
Konzentrationen
in vitro
induzieren
Apoptose.**

Kliniker 37: 59 (2008)

Ungesättigte, industrielle Transfette: aktuelle Kritik (2)

Idee: gesünder, weil ungesättigt

Vorteil: wird nicht ranzig, da gehärtet

Jedoch: Herzinfarkte ↑ , LDL ↑

Konsequenz: in USA Kennzeichnungspflicht,
in Dänemark in Backwaren > 2% verboten, EU prüft...

Früher in Nutella u. Margarine

Heute noch in fast food-Produkten,
Backwaren, Keksen, Chips,
Blätterteiggebäck, Frittieröl, ...



Ungesättigte, industrielle Transfette: aktuelle Kritik (2)

heute noch in Biskin, Palmin !



Cholesterinbewußt nach Herzenslust mit Omega-3-Fettsäuren

ΩMEGA[®]3

B R O T

100 g ΩMEGA-3-BROT enthalten folgende Werte:

Brennwert:	1064 kJ/254 kcal	Anmerkung:
Eiweiß:	8,5 g	Die Nährwertangaben unterliegen den natürlichen Schwankungsbereichen von Rohstoffen.
Kohlenhydrate:	43,5 g	
davon Zucker:	2,58 g	
Fett:	5,0 g	
-davon gesättigte Fettsäuren:	0,47 g	
-davon einfach ungesättigte Fettsäuren:	1,92 g	
-davon mehrfach ungesättigte Fettsäuren:	2,46 g	
-Omega-3-Fettsäuren:	90,0 mg	
Cholesterin:	1,5 mg	* 100g Brot decken 23% des empfohlenen Tagesbedarfs
Ballaststoffe:	6,2 g	
Natrium:	0,6 g	
Jod*	35,0 µg	
Proteinheiten (1 BE=98 g Backware)	3,5	



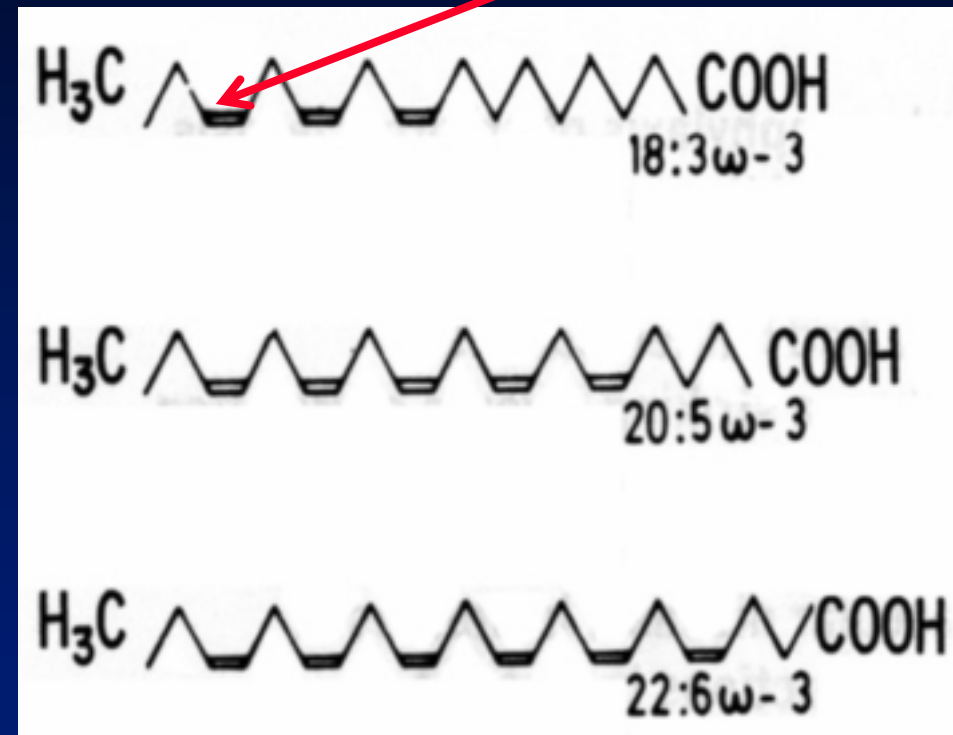
Was sind Omega-3-Fettsäuren ?

Langkettige (18-22) PUFAs mit cis-C=C ab dem **3.** C-Atom

α -Linolensäure (ALA)

Eicosapentaensäure (EPA)

Docosahexaensäure (DHA)



von Schacky, *Ann Int Med* 107: 890 (1987)

Was sind natürliche Omega-3-Fettsäure-Quellen ?

α -Linolensäure (ALA)

↓ 10%

Eicosapentaensäure (EPA)

Docosahexaensäure (DHA)

„essentiell“ für
Mensch und Fisch



Pflanzliche Quellen:
Leinsamen, Raps, Soja,
Walnuß, Schweizer Bergkäse



Marine Quellen:
Fetter Salzwasserfisch,
wie z.B.: Makrele, Hering,
Lachs, Thunfisch
(aus kalten Gewässern)



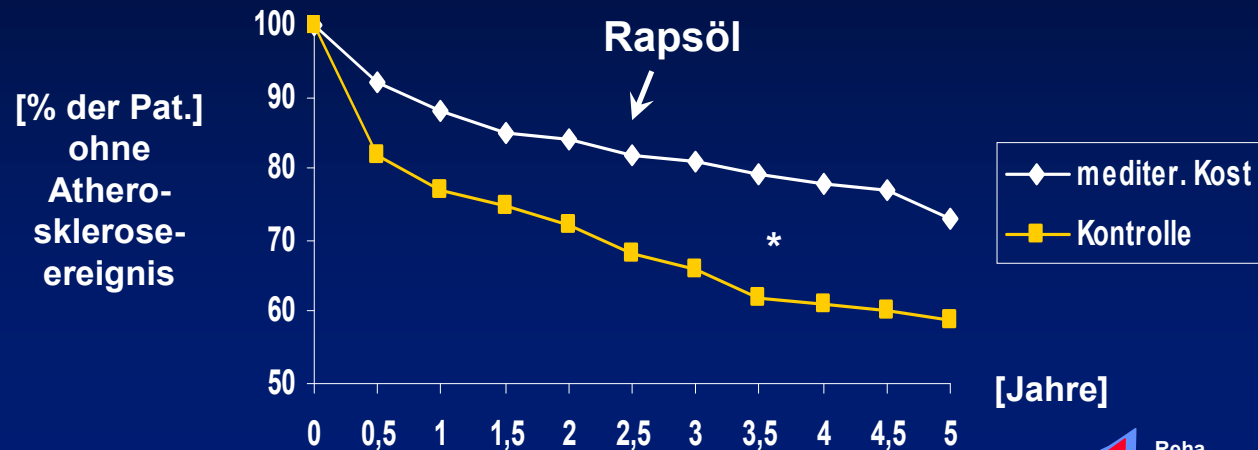
Das Geheimnis des Bergkäses und von Kreta

- Hoher Rapsölanteil der Kreta-Diät (= hoher ALA-Anteil)

Lyon Diet Heart Study

Design: 423 Infarktpatienten, randomisiert

- 219 mediter. Kost (18% Raucher, 76% ASS, 27% Lipidsenker)
- 204 „westl. Ernährung“ (18% Raucher, 70% ASS, 34% Lipids.)



De Lorgeril et al Circulation 99: 779-785 (1999)

Das eigentliche Geheimnis von Kreta

- Hoher Rapsölanteil der Kreta-Diät (= hoher ALA-Anteil)
- *Albinaria cretensis rodakinensis*:
eine auf Südkreta vorkommende Weinbergschneckenart,
(erst 1991 durch Wiese als neue
Subspezies beschrieben), die
sich wegen ihrer Vorliebe für
einen ALA-reichen Salat durch
einen hohen Gehalt an ALA auszeichnet und auf Kreta
als Delikatesse gilt.



Wiese, V.:
Die Gattung Albinaria auf Kreta.
VIII Albinaria cretensis rodakinensis.
Schriften zur Malakozologie 4: 94 (1991)

Primäre Omega-3-Fettsäure-Quellen

z.B. Raps



z.B. atlantischer Lachs



Fisch- „Öl“



billig, frei verkäuflich,
an Triglyceride gebunden

z.B. Kabeljau



1 € / die, auf Rp, hoch
gereinigt, verestert

Produktionsschritte zur Veresterung

Fischköpfe
und -schwänze



Biochemie: Zusammenfassung

- Omega-3-Fettsäuren: ALA, EPA, DHA
- Marine EPA und DHA für den Menschen essentiell
- Quellen: ALA EPA und DHA in fettem



in Pflanzenölen

(Leinsamen, Raps, Soja, Walnuß)



Salzwasserrfisch

(Makrele, Hering, Lachs, Thunfisch)



Omega-3-Fettsäuren: Wieviel worin ?

ALA		marine (EPA und DHA)	
Gehalt in g / Esslöffel		Gehalt in g / 100g Fisch	
Leinsamenöl	8,5	Hering	1,7 – 1,8
Leinsamen	2,2	Sardinen	1,0 – 1,7
Walnussöl	1,4	Lachs	1,0 – 1,8
Rapsöl	1,3	Makrelen	0,3 – 1,6
Sojaöl	0,9	Heilbutt	0,4 – 1,0
Walnüsse	0,7	Thunfisch	0,3 – 0,7
Olivenöl	0,1	Muscheln	0,2 – 0,3
		Kabeljau	0,1 – 0,2



Gliederung

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- **Protektive Wirkmechanismen**
 - **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
 - **mit intermed. Endpunkten**
 - **mit klinischen Endpunkten**
 - **Leitlinien**
 - **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

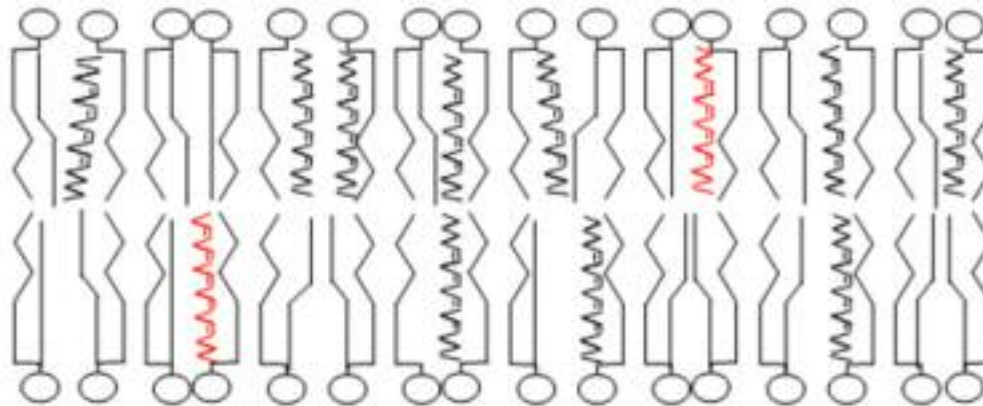
Wozu braucht der Organismus marine (= langkettige) ω -3-Fettsäuren ?



C20:5 ω -3 Eicosapentaenoic

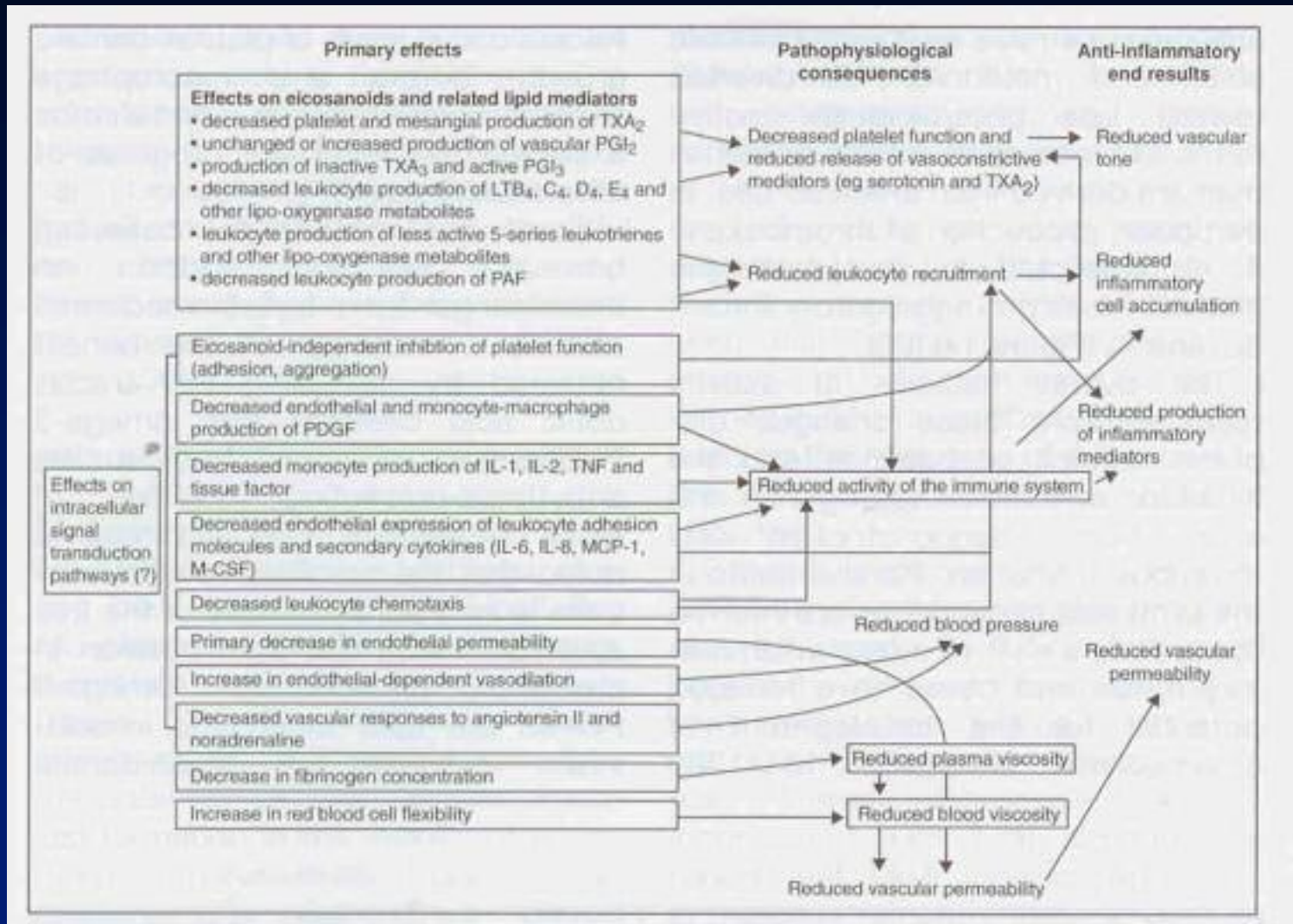


C22:6 ω -3 Docosahexaenoic



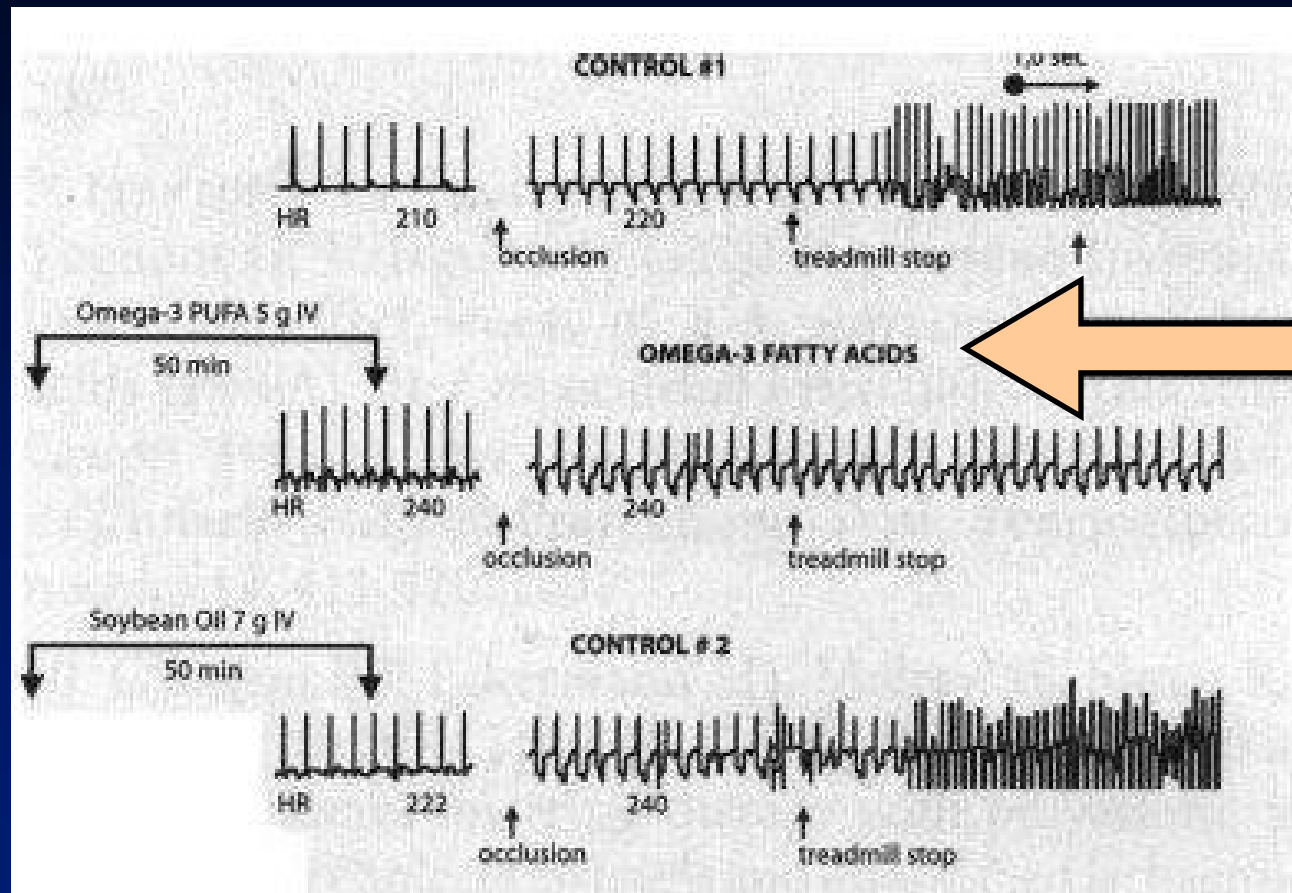
...zum Einbau in die Phospholipidmembranen

Biologische Effekte der Omega-3-Fettsäuren



De Caterina et al, Eur Heart J (Suppl D): 42-49 (2001)

Prävention von ischämieinduzierten VTs beim Hund



Kang, J., Leaf, A.:
Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids.
Circulation 94: 1774-1780 (1996)

Zusammenfassung protektive Wirkmechanismen

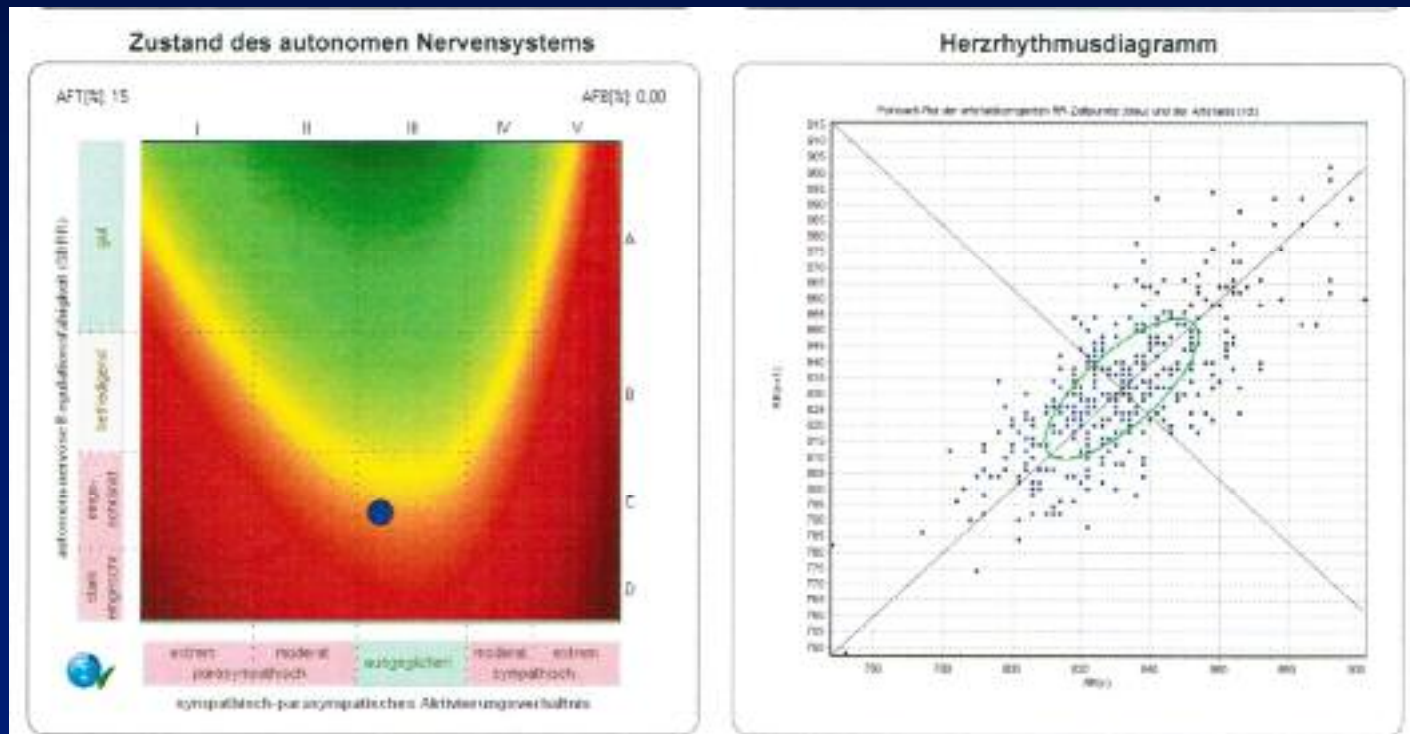
- **Steigerung der Herzfrequenzvariabilität**
- **Rhythmusstabilisierend (akut und chronisch)**
- **Antiaggregativ**
- **Antiatherosklerotisch (TG ↓↓, HDL ↑, RR ↓)**
- **Antiinflammatorisch**

Gliederung

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
 - **mit intermed. Endpunkten**
 - **mit klinischen Endpunkten**
 - **Leitlinien**
 - **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

Zusammenfassung: Wirkmechanismen, Surrogatparameter

- dämpft die ventrikuläre Ektopieneigung
- steigert die Herzfrequenzvariabilität →



Arrhythmia/Electrophysiology

Dietary Fish and ω -3 Fatty Acid Consumption and Heart Rate Variability in US Adults

Dariusz Mozaffarian, MD, DrPH; Phyllis K. Stein, PhD;
Ronald J. Prineas, MD, PhD; David S. Siscovick, MD, MPH

Background—Fish and ω -3 fatty acid consumption reduce risk of cardiac death, but mechanisms are not well established. Heart rate variability (HRV) predicts cardiac death and reflects specific electrophysiological pathways and influences. We hypothesized that habitual consumption of fish and marine ω -3 fatty acids would be associated with more favorable HRV, elucidating electrophysiological influences and supporting effects on clinical risk.

Methods and Results—In a population-based cohort of older US adults, we evaluated cross-sectional associations of usual dietary fish and ω -3 consumption during the prior year and ECG-derived ($n=4263$) and 24-hour Holter monitor–derived ($n=1152$) HRV. After multivariable adjustment, consumption of tuna or other broiled/baked fish was associated with specific HRV components, including indices suggesting greater vagal predominance and moderated baroreceptor responses (eg, higher root mean square successive differences of normal-to-normal intervals [$P=0.001$]; higher normalized high-frequency power [$P=0.008$]; and lower low-frequency/high-frequency ratio [$P=0.03$]) and less erratic sinoatrial node firing (eg, lower Poincaré ratio [$P=0.02$] and higher short-term fractal scaling exponent [$P=0.005$]) but not measures of circadian fluctuations (eg, 24-hour standard deviation of normal-to-normal intervals). Findings were similar for estimated dietary consumption of marine ω -3 fatty acids. For magnitudes of observed differences in HRV comparing the highest to lowest category of fish intake, differences in relative risk of cardiac death during 10.8 years of follow-up ranged from 1.1% (for difference in standard deviation of normal-to-normal intervals) to 5.9% and 8.4% (for differences in Poincaré ratio and short-term fractal scaling exponent) lower risk.

Conclusions—Habitual tuna/other fish and marine ω -3 consumption are associated with specific HRV components in older adults, particularly indices of vagal activity, baroreceptor responses, and sinoatrial node function. Cellular mechanisms and implications for clinical risk deserve further investigation. (*Circulation*. 2008;117:1130-1137.)

Zusammenfassung: Wirkmechanismen, Surrogatparameter

- dämpft die ventrikuläre Ektopieneigung
- steigert die Herzfrequenzvariabilität →
- behebt eine endotheliale Dysfunktion
- stabilisiert Carotisplaques
- senkt inflammatorische Marker
- senkt mittels Supplementierung in hoher Dosierung erhöhte Triglyceride um bis zu 38%².

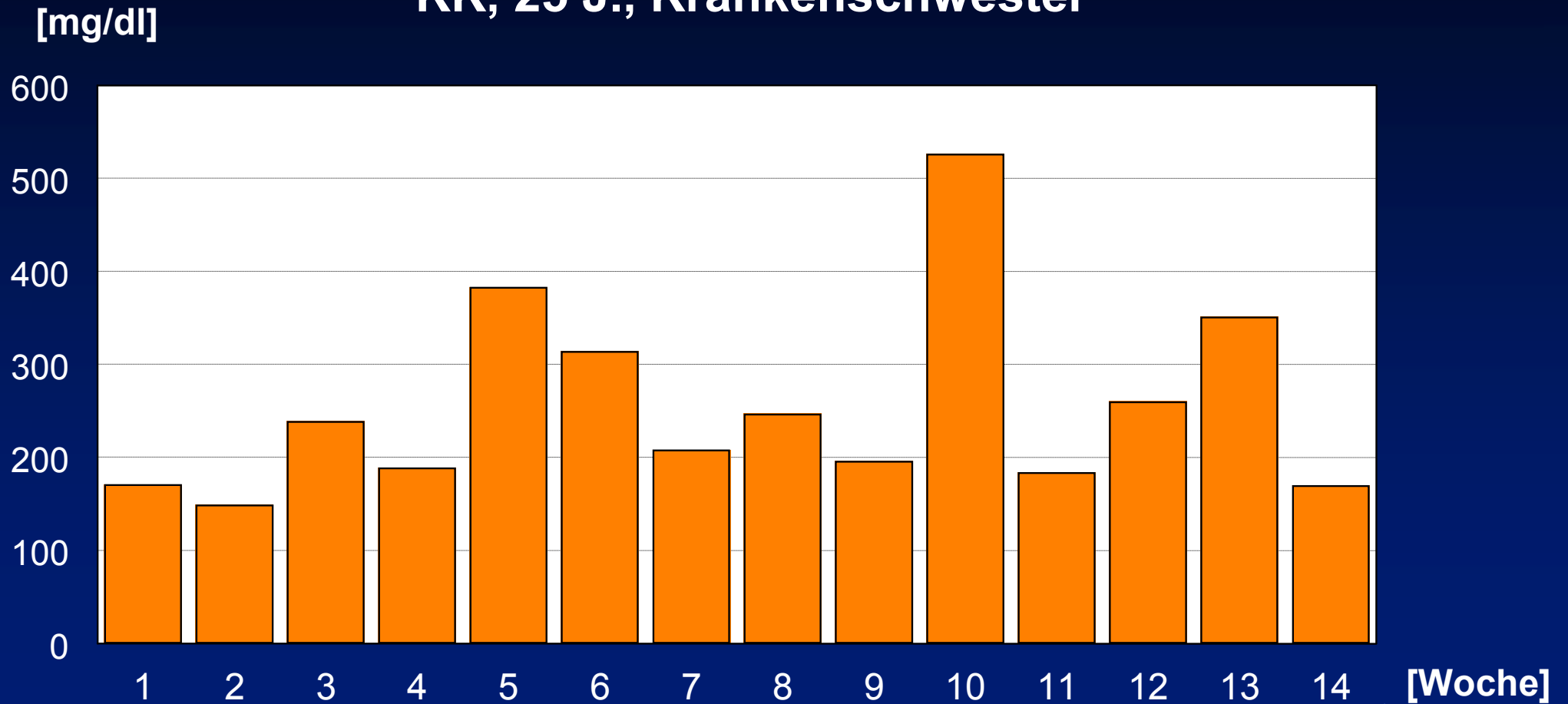


1) *Mozzafarian et al, Circulation 117: 1130-37 (2008)*

2) *Bhatnagar et al, Eur Heart J (Suppl. D): 53-58 (2001)*

Verlauf der Triglyceride bei wöchentlicher Abnahme ohne jede Intervention

KK, 25 J., Krankenschwester



übernommen von W. O. Richter (2007)

Omega-3-Fettsäuren zur Triglyceridsenkung

- ✓ Triglyceridspiegel weisen eine hohe Variabilität auf.
- Wichtig ist der postprandiale Triglyceridspiegel (Maximum nach 6 Stunden).
- Alkohol-/Süßigkeitenkarenz ausgeschöpft?
- TG-Ziel < 150 mg/dl
- Max. Dosis: 4 g ω -3-FS / Tag \rightarrow TG – 25% (bis – 38%*)
- Omega-3-Fettsäuren sind Fibraten bei TG > 500 überlegen und mit anderen Lipidsenkern kombinierbar.
- Indikation zugelassen

* *Bhatnagar D et al: Treatment of mixed hyperlipidaemia...
Eur Heart J (Suppl D): 53-58 (2001)*

Gliederung

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- ✓ **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
 - **mit intermed. Endpunkten**
 - **mit klinischen Endpunkten**
- **Leitlinien**
- **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

ω -3-FS und antiarrhythmische Effekte (supraventr.)

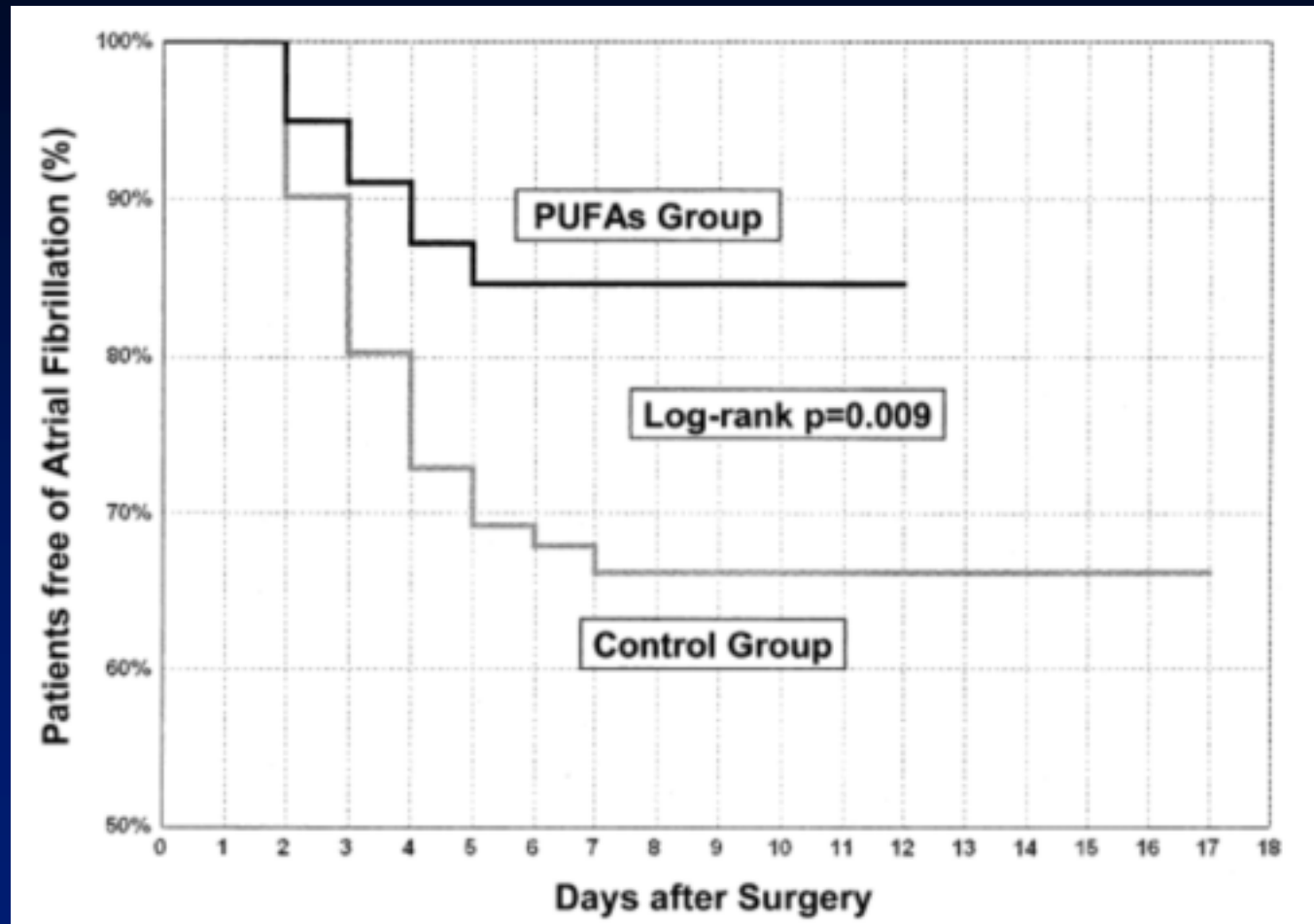
Design: N = 160 Patienten vor CABG
n = 81 Kontrolle
n = 79 Patienten 2g PUFA/Tag
5 Tage prä-OP bis zur Entlassung

Parameter: postoperatives Vorhofflimmern

Ergebnis: keine unterschiedliche Komplikationsrate

*Calo, L. Bianconi, L., Colivicchi, F., Lamberti, F., et al:
N-3-fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after CABG:
a randomized, controlled trial.
JACC 45: 1723-1728 (2005)*

ω -3-FS und antiarrhythmische Effekte (supraventr.)



Calo et al, JACC 45: 1723-1728 (2005)

Zusammenfassung: Intermediäre Endpunkte

- Senkt die Rate postoperativen Vorhofflimmerns (CALO).
- Dämpft die ventrikuläre Ektopienseigung (FAAT).
- Weniger Progression, mehr Regression (SCIMO).
- PTCA-Restenoserate teils unbeeinflusst (CART), teils gesenkt (ESPRIT).

CALO: Calo et al, JACC 45: 1723-1728 (2005)

FAAT: Leaf et al, Circulation 12: 2762-2768 (2005)

SCIMO: von Schacky et al, Ann Int Med 130: 554 (1999)

CART: Johansen et al, JACC 33: 1619-1626 (1999)

ESPRIT: Maresta et al, Am Heart J 143: E5 (2002)

Gliederung

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- ✓ **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
 - ✓ mit intermed. Endpunkten
 - mit klinischen Endpunkten
- **Leitlinien**
- **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten

abgeschlossen:

- DART (1989)
- GISSI-P (1999 bis 2005)
- DART 2 (2003)
- JELIS (2003)
- GISSI-HF (ESC 8/2008)
- OMEGA (ACC 3/2009)

laufend:

- Weltweit derzeit ca. 40 Studien in unterschiedlichen Indikationen

ω -3-FS und Mortalität bei KHK

Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI)

Design: **N = 11324 akuter MI**
on top der übl.* sek.-prä v. Therapie:

n = 2836: 0,85 g ω -3-FS/Tag

n = 2830: 300 mg Vit. E/Tag

n = 2830: Kombination

n = 2828: Plazebo

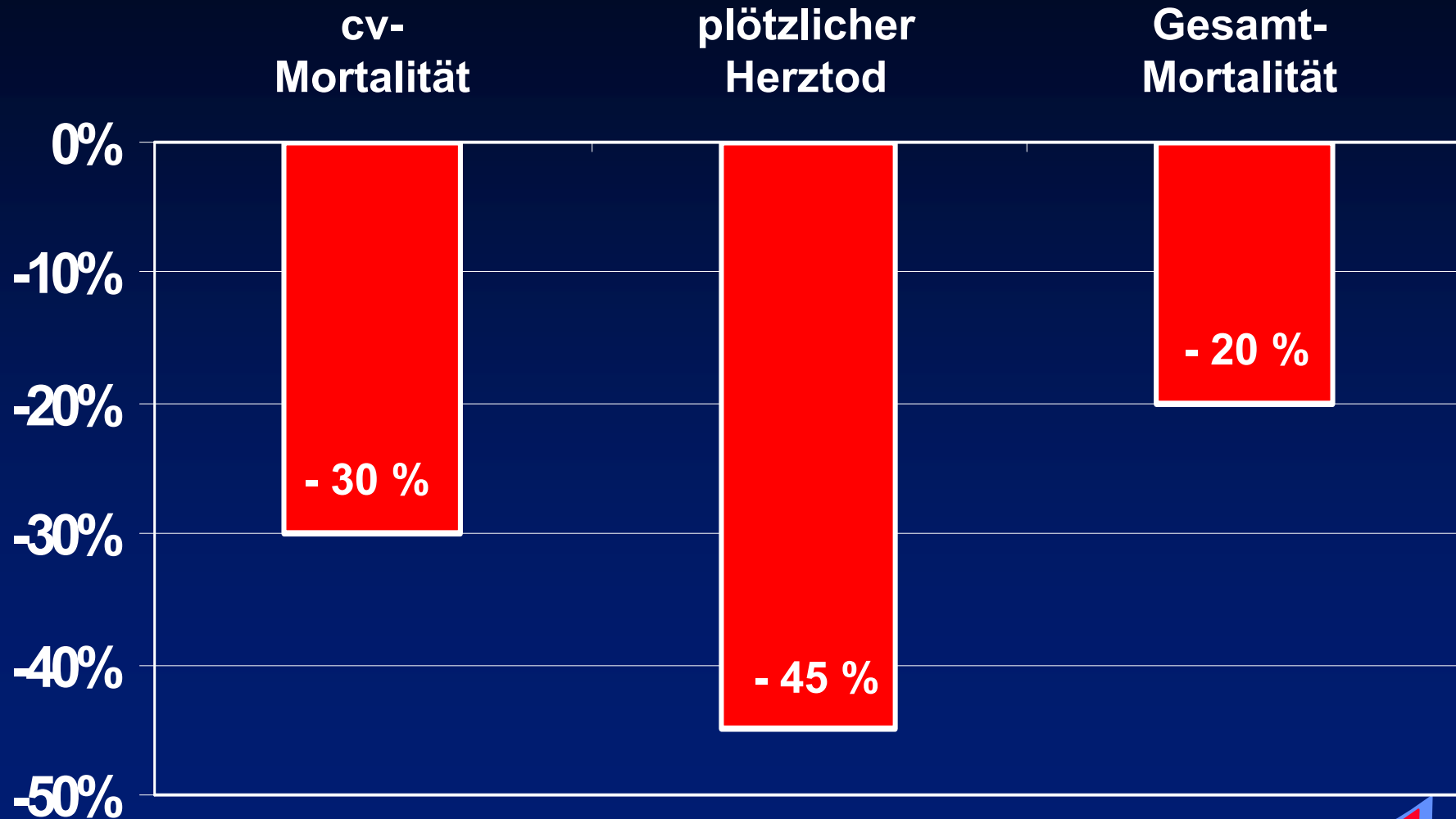
Beh.-Dauer: **3,5 Jahre**

Parameter: **Mortalität**

Lancet 354: 447-455 (1999)

Gruppo Italiano Studio Sopravvivenza Infarto (GISSI)

Lancet 354: 447- 455 (1999)



Omega-3-Fettsäuren vs. Plazebo

Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI)

Lancet 354: 447- 455 (1999)

Zusammenfassung der GISSI-P-Ergebnisse:

- Omega-3-Fettsäuren post MI allein oder in Kombination senken cv- und Gesamtmortalität signifikant.
- Diese Effekte werden vor allem der antiarrhythmischen Wirkung zugeschrieben.
- Zeitverlaufsanalyse (Marchioli): Effekte bereits nach 3 Monaten sichtbar.
- NNT bei red. LV-Funktion: 20 (Macchia → GISSI-HF)

Marchioli et al, Circulation 105: 1897-1903 (2002)

Macchia et al, Eur J Heart Fail 7: 904-909 (2005)

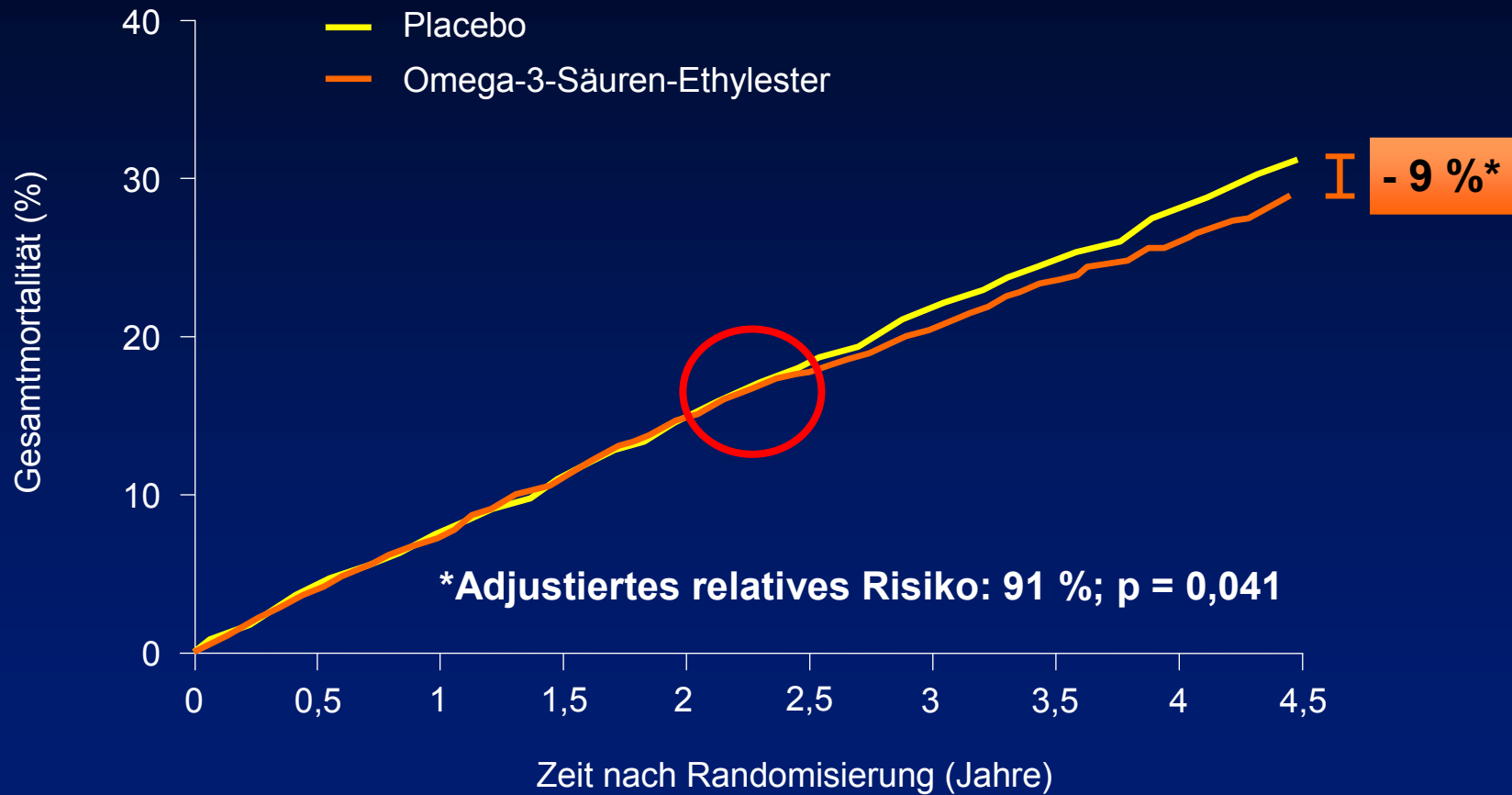
ω -3-FS und Mortalität bei CHF

Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)

- Design:** prospektiv, randomisiert, multicenter, doppelblind, plazebokontrolliert.
N = 7046 Pat. mit CHF NYHA II bis IV, jegl. Ätiologie → 6975 ausgewertet.
on top der übl. CHF-Therapie:
- n = 3494: 1 g ω -3-FS/Tag
 - n = 3481: Plazebo
- (zweiter Arm: Rosuvastatin vs. Plazebo)
- Beh.-Dauer:** medianer follow-up 3,9 Jahre
- Parameter:** Mortalität, Hospitalisierung
- Tavazzi et al, Lancet (August 2008)*

ω -3-FS und Mortalität bei CHF

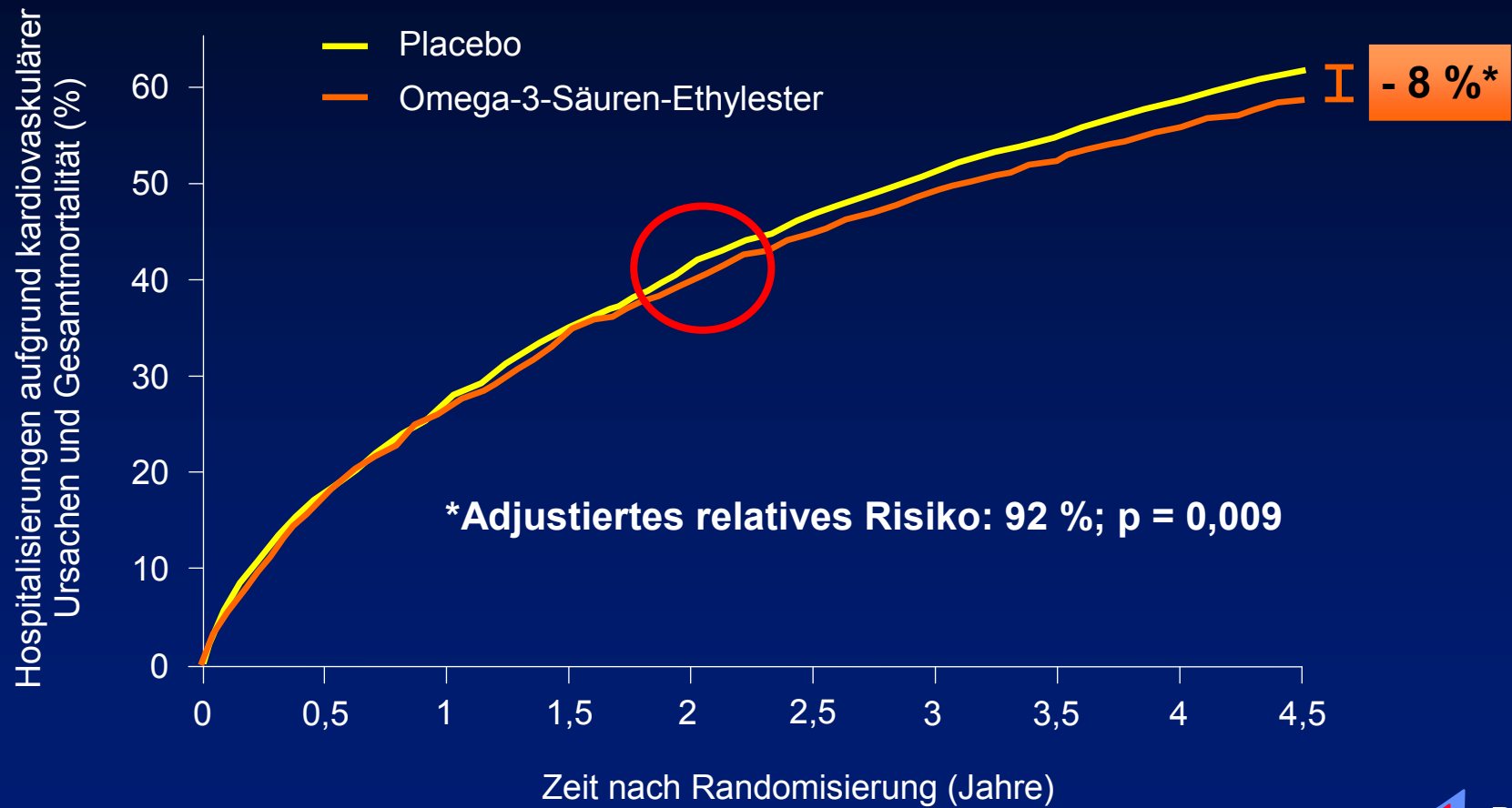
Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)



Tavazzi et al, Lancet (August 2008)

ω -3-FS und Mortalität bei CHF

Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)



Tavazzi et al, Lancet (August 2008)

Studien zur kardiovaskulären Risikoreduktion

Studie	Behandlung	Absolute Reduktion der Mortalität (%)	Jahre	Gerettete Leben pro Jahr
1.000 Patienten mit hohem Risiko durch KHK				
GISSI-P	Omega-3-Säuren-Ethylester	2,0	3,5	5,7
4S	Simvastatin	4,0	5,4	7,4
CARE	Pravastatin	0,8	5,0	1,6
1.000 Patienten mit mittlerem Risiko durch KHK				
HPS	Simvastatin	1,8	5,0	3,6
1.000 Patienten mit mittlerem Risiko durch HI				
GISSI-HF	Omega-3-Säuren-Ethylester	1,8	3,9	4,6
STAT-CHF	Amiodaron	1,4	2,0	7,0
EMIAT + CAMIAT	Amiodaron	0,83	2,0	4,2
SCD-HeFT	Konventionelle Therapie vs. Amiodaron vs. ICD	A vs. P = 1,9	5,0	3,8
		ICD vs. P = 7,2	5,0	14,8
		ICD vs. A = 5,1	5,0	12

Marchioli, ESC München, August 2008

ω -3-FS und Mortalität bei CHF

Gruppo Italiano Studio Sopravivenza Infarto (GISSI-HF)

Omega-3-Säuren-Ethylester wirken nachweislich gegen Herzinsuffizienz.

„[...] supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids should join the short list of evidence-based life-prolonging therapies for heart failure.“

Omega-3-Säuren-Ethylester sollten bei allen Herzinsuffizienzpatienten ohne Kontraindikation eingesetzt werden.

„[...] every effort should be made to apply those therapies which are evidenced-based to all eligible patients with heart failure.“

Fonarow GC, Lancet (August 2008)

Zusammenfassung: Klinische Endpunkte in kontrollierten Interventionsstudien (bis 2008)

- **Marine ω -3-Fettsäuren post MI senken MACE, insbes. die kardiovaskuläre sowie die Gesamtmortalität.**
- **Sie senken zudem signifikant die Mortalität und Hospitalisierungsrate bei CHF.**
- **Die Effekte auf die Mortalität werden vor allem der antiarrhythmischen Wirkung zugeschrieben.**
- **Ob dies auch für pflanzliche ω -3-FS gilt, wird die Alpha-Omega-Studie Ende 2009 beantworten.**

Überraschung 2009: ACC (März) DGK (April)

Pressemitteilung

Deutsche Studie: Omega-3-Fettsäuren nach Herzinfarkt ohne Wirkung

Christiane Limberg, Pressestelle

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

17.04.2009 14:29



75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 16. bis 18. 4. 2009, Mannheim

Mannheim, Freitag, 17. April 2009 - Die Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren nach einem Herzinfarkt bringt keinen messbaren Nutzen. Das ist das Ergebnis einer wissenschaftlichen Studie von Prof. Dr. Jochen Senges (Ludwigshafen) zum Thema "Fischöl und die Prognose nach einem Herzinfarkt", die auf der 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) vorgestellt wurde.

Die Doppelblind-Studie untersuchte 3827 Herzinfarkt-Patienten aus 104 Zentren in Deutschland. Die Studienteilnehmer erhielten eine Leitlinien-gerechte Infarkttherapie, eine Gruppe wurde zusätzlich mit hochgereinigten Omega-3-Fettsäuren behandelt. Fazit: Bezüglich plötzlichem Herztod (primärer Endpunkt), Gesamtsterblichkeit, nicht-tödlichem neuerlichem Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzrhythmus-Störungen und Bypass oder Katheter-Intervention (sekundäre Endpunkte) ließ sich kein signifikanter Einfluss der Omega-3-Fettsäuren feststellen.

In Mannheim werden von 16. bis 18. April 2009 mehr als 7000 aktive Teilnehmer aus 25 Ländern erwartet.

OMEGA-Studie

Senges et al, Mannheim, 17.04.09

Design: prospektiv, randomisiert, multicenter (104),
doppelblind, plazebokontrolliert.
N = 3827 Pat. mit STEMI / NSTEMI (\bar{x} = 64 J.),
ab Tag 3-14 on top der übl.* KHK-Therapie:

n = 1919: 1 g ω -3-FS/Tag
n = 1885: Plazebo (1g Olivenöl)

Beh.-Dauer: 1 Jahr

Parameter: primärer Endpunkt: plötzl. Herztod
sek. Endpunkte: Ges.-Sterblichkeit, nicht-
tödl. ReMI, „Herzrhythmusstörungen“,
Schlaganfall, CABG, PCI.

OMEGA-Studie

Ergebnisse:

- **Keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen !**
- **Insgesamt niedrigere Ereignisraten als in GISSI.**
- **Nebenwirkungsrate auf Plazeboniveau.**

OMEGA-Studie

Schlußfolgerung:

- In der Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt bringt die zusätzliche Einnahme von Omega-3-Fettsäuren on top einer optimalen, leitliniengerechten Therapie über 1 Jahr keinen signifikanten Zusatznutzen...
- Die Empfehlungen zur Primärprävention bleiben davon unberührt.

Senges et al, Mannheim, 17.04.09

Gliederung

- ✓ **Epidemiologische Daten zum Fischverzehr (PP)**
- ✓ **Biochemische Vorbemerkungen**
- ✓ **Protektive Wirkmechanismen**
- ✓ **Interventionsstudien (SP): mit Surrogatparametern**
- ✓ **mit intermed. Endpunkten**
- ✓ **mit klinischen Endpunkten**
- **Leitlinien**
- **Fazit - Praktisches - Auflösung der 3 Kasuistiken**

AHA / ACC Guideline Secondary Prevention

- Patienten mit koronarer oder anderer Atherosklerose 1g/Tag Omega-3-Fettsäuren als Fisch oder Kapsel zur Risikoreduktion (IIb).
- Bei erhöhten Triglyceriden höhere Dosierungen erforderlich (IIb).

Smith et al, Circulation 113: 2363 (2006)

ESC Guidelines

- Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen: „Öliger Fisch und ω -3-FS haben besondere protektive Wirkungen.“
- Leitlinien STEMI/sek. Präv.: Supplementierung mit 1 g ω -3-FS /Tag (I).
- Leitlinien zur Prävention des plötzlichen Herztodes: ω -3-FS (IIa).

De Backer et al. Eur Heart J 24: 1601 (2003)

Van de Werf et al. Eur Heart J 24: 28 (2003)

Priori SG et al. Eur Heart J, 24: 13 (2003)

DGK Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention

- Ernährung: „... etwa 1% der Kalorien in vorwiegend fettem Fisch.“

Gohlke et al, Z Kardiol 94 (Suppl. III): 15 (2005)

Fisch, Fischöl, Lebertran, Rapsöl (= ALA) oder ω -3-Kapseln ?

- Fisch:** nur Salzwasserfisch aus kalten Gewässern, cave Kontamination, täglicher Verzehr (in 100 g Lachs ca. 125mg ω -3-FS \rightarrow GISSI-P-Ziel: 850mg) gesichert?
- Fischöl:** ω -3-FS an TG gebunden \rightarrow Konzentration 25-35%, mehr sinnlose Kalorien, mehr Aufstoßen
- Lebertran:** ω -3-FS Konzentration 20%, mehr Vit. A und D (früher zur Rachitisprophylaxe \rightarrow cave Verkalkung)
- Rapsöl:** nur 10% werden in ω -3-FS umgebaut, Costa Rica zeigt positive Effekte bei 2 Teelöffeln/die
- ω -3-Kps.:** Konzentration 90%, gereinigt, tägl. Einnahme möglich \rightarrow konstante Blutspiegel, einzige als wirksam getestete Darreichungsform (GISSI)

Seelachs oder Meerlachs ?



**Köhler (Familie der Dorsche)
= Alaska-Seelachs,
rot eingefärbt = Lachsersatz**



Fazit bezüglich der marinen ω -3-FS

- Primärprävention: 2 Salzwasserfischmahlzeiten/Wo.
- Sekundärprävention: 1 g ω -3-FS / Tag verbessert bei suboptimal eingestellten KHK-Patienten die Prognose sowie bei Herzinsuffizienz.
- 2-4 g ω -3-FS / Tag senken erhöhte Triglyceridspiegel (4g: -25%). Sie sind Fibraten überlegen und können mit anderen Lipidsenkern kombiniert werden.
- Wegen der aktuellen Datenlage klare Empfehlungen der Fachgesellschaften pro Omega-3-Fettsäuren, wo indiziert: antiarrhythmisch post Infarkt, TG ↓

Cave

Kontraindikationen:

- Schwere Leberschäden, Blutungsdiathese

Nebenwirkungen:

- Verlängerung der Blutungszeit (cave Marcumar®)
- Völlegefühl, Meteorismus
- Fischiger Nachgeschmack
- Geringer LDL-Anstieg
- Geringer BZ-Anstieg

Optionen für ω -3-FS-Kps.

Rhythmus

**STEMI,
NSTEMI
(= 5. biggie)**

**Zust. n. CPR,
BAA, TIA, PRIND,
PTCA, CABG, AVK,
Herzinsuffizienz !!!**

Vorhofflimmern

**LL-abgesichert,
verordnungsfähig**

Off-label in D

Zukunft

Triglyceride

**endogene
Hypertri-
glyceridämie**

**alimentäre
Hyper-
triglyceridämie**

Pankreatitis

Endogene Depression

3 Kasuistiken – Ihre Meinung ?

51-jähriger Mann

Ja, als Antiarrhythmikum post Infarkt: 1x1

AHB wegen STEMI, Zust. n. DES-PTCA. EF 60%.

RF: Zig, LDL \uparrow , RR \uparrow , pos. FA. Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.

Th.: 4 biggies + Clopidogrel \rightarrow ω -3-FS ?

35-jährige Frau

Ja, zur Triglyceridsenkung: maximal 4x1

MRA wegen RR \uparrow . RF: Zig, ÜG, Inaktivität.

Labor: LDL ok, TG $\uparrow\uparrow$. Reha: RF-Kontrolle, GT, ET.

Th.: ACE-H \rightarrow ω -3-FS ?

65-jähriger Mann

Ja, zur Prognoseverbesserung bei CHF: 1x1

Praxis wegen hypertensiver Herzkrankheit.

NYHA III, EF 35%, SR. Zust. n. stationärer Rekompensation

Th.: ACE-H, β -Blocker, Spironolacton \rightarrow ω -3-FS ?

Fortbildungsveranstaltung

Kloster Hornbach, 07. Oktober 2009

Aktuelle Studienlage zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren in der Kardiologie.



Klinik Wetterau

Th. Wendt
www.prof-wendt.de



Klinik Taunus

Kardiocentrum Frankfurt



Deutsche
Rentenversicherung
Bund



Reha
Zentrum
Bad Nauheim



J.W. Goethe
Universität
Frankfurt am Main