

Technische Universität München
Medizinische Fakultät
Klinik für Innere Medizin und Kardiologie

**Auswirkung der Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention
des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt bei Diabetikern und
Nichtdiabetikern**

Yeshewalul Workneh

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Conrad Pfafferott
2. Prof. Dr. Karl -Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 09.01.2017 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 21.02.2018 angenommen.

Inhalt

1. EINLEITUNG	1
1.1. Omega-3-Fettsäuren und die kardiovaskuläre Mortalität	1
1.1.1. Historischer Rückblick	1
1.1.2. Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren	2
1.1.3. Klinisch-physiologische Auswirkungen von EPA und DHA	3
1.1.4. Zum molekularen Wirkmechanismus der Omega-3-Fettsäuren	4
1.1.5. Therapie des akuten Myokardinfarktes	6
1.1.6. Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprophylaxe	7
1.1.7. Omega-3-Fettsäuren und Depression	9
2. FRAGESTELLUNG DER VORGELEGTEN ARBEIT	10
2.1. Ziele der Studie	10
3. MATERIAL UND METHODEN DER OMEGA-3-STUDIE	11
3.1. Studiendesign	11
3.2. Studienkollektiv	11
3.3. Prüfsubstanz	13
3.4. Begleitende Therapie	13
3.5. Studienprotokoll	13
3.6. Langzeit-EKG	14
3.7. Beck Depression Inventar	15
3.8. Ethische Aspekte	15
3.9. Statistische Verfahren	16
3.9.1. Statistische Analyse	16
3.9.2. Randomisierung	17
3.9.3. Auswertung der Daten	18
4. RESULTATE	19
4.1. Biographische Daten und klinischer Zustand des gesamten Patientenkollektivs	19
4.2. Zuteilung der Patienten zur Placebo- bzw. Verumgruppe	24

4.3. Diabetiker: Placebo vs. Verum in der frühen Studienphase-signifikante Unterschiede	24
4.3.1. Systolischer Blutdruck.....	25
4.3.2. Akutmaßnahme: Thrombolyse	26
4.3.3. NYHA-Kategorien.....	26
4.3.4. Bypass-Operation.....	26
4.3.5. Herzfrequenzvariabilität	26
4.3.6. Triglyzeride.....	26
4.3.7. Apoplex/TIA in Anamnese.....	27
4.4. Nichtdiabetiker: Placebo vs. Verum in der frühen Studienphase- signifikante Unterschiede..	27
4.4.1. Hypercholesterinämie.....	27
4.4.2. Begleittherapie	28
4.4.3. Diagnosestellung.....	28
4.4.4. Echokardiographie	28
4.4.5. Medikation bei Entlassung aus der Klinik	28
4.4.6. Langzeit-EKG	29
4.4.7. Fazit zum Zeitpunkt der Klinikentlassung	30
4.5. Nach 365 Tagen: Placebo vs. Verum bei Diabetikern.....	30
4.5.1. Braunwald-Klassifizierung der IAP	30
4.5.2. Aktuelle Medikation	31
4.5.3. NYHA-Kategorien.....	31
4.5.4. ICD-terminierte VT/VF.....	31
4.5.5. Depression	32
4.6. Nach 365 Tagen: Placebo vs. Verum bei Nichtdiabetikern	32
4.6.1. Braunwald-Klassifizierung der IAP.....	32
4.6.2. Aktuelle Medikation	32
4.6.3. Triglyzeride.....	33
4.6.4. Depression	33
4.7. Studienendpunkte: Placebo vs. Verum bei Diabetikern	33
4.7.1. Primäre Endpunkte.....	33
4.7.2. Sekundäre Endpunkte.....	33

4.8. Studienendpunkte: Placebo vs. Verum bei Nichtdiabetikern.....	34
4.8.1. Primäre Endpunkte.....	34
4.8.2. Sekundäre Endpunkte.....	34
4.9. Diabetiker vs. Nichtdiabetiker – frühe Studienphase	35
4.9.1. Biographische Daten des Gesamtkollektivs.....	36
4.9.2. Befunde bei Klinikaufnahme	36
4.9.3. Akuttherapie	37
4.9.4. Diagnostische Verfahren	37
4.9.5. Langzeit-EKG	38
4.10. Diabetiker vs. Nichtdiabetiker: Follow-up nach 12 Monaten.....	38
4.10.1. Signifikante Unterschiede in klinischen Merkmalen	38
4.10.2. Aktuelle Therapie	41
4.10.3. Depression	42
4.11. Endpunkte der Studie	42
4.11.1. Primäre Endpunkte.....	42
4.11.2. Sekundäre Endpunkte.....	42
5. Diskussion	44
5.1. Nach 12 Monaten: Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Diabetikern	44
5.1.1. Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Diabetikern	44
5.1.1.1. Braunwald-Klassifikation	44
5.1.1.2. Aktuelle Medikation	45
5.1.1.3. Nicht-plötzlicher kardialer Tod innerhalb von 365 Tagen bei Diabetikern	45
5.1.1.4. ICD-terminierte Kammertachykardien bzw. -flimmern	46
5.1.2. Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Nichtdiabetikern.....	46
5.1.2.1. Braunwald-Klassifikation	46
5.1.2.2. Aktuelle Medikation	46
5.1.2.3. Triglyzeridwerte	46
5.1.3. Wird die Reaktion auf die Prüfsubstanz vom Diabetes mitbestimmt?	47
5.1.3.1. Kein Einfluss auf Triglyzeride bei Diabetikern	47
5.1.3.2. Trend: Höheres Arrhythmierisiko bei Diabetes mellitus	47
5.2. Omega-3-Fettsäuren zur MI-Prävention – ja oder nein?	48

5.3. Depressionsrate nach Myokardinfarkt	50
6. ZUSAMMENFASSUNG	51
7. LITERATURNACHWEIS.....	52

1. EINLEITUNG

1.1. Omega-3-Fettsäuren und die kardiovaskuläre Mortalität

1.1.1. Historischer Rückblick

Seit Bang und Dyeberg vor bereits über vier Jahrzehnten ihre Vermutung veröffentlichten, hoher Fischkonsum und damit die Einnahme großer Mengen von Omega-3-Fettsäuren könne die Erklärung für die geringe kardiovaskuläre Mortalität bei grönländischen Inuit liefern (Bang & Dyeberg, 1971), ist das Interesse der Wissenschaft und Forschung, aber auch der breiten Öffentlichkeit an den essentiellen Fettsäuren ungebrochen. Ungezählte Studien belegten seither die kardioprotektive Wirkung von Fischöl bzw. der darin enthaltenen Omega-3-Fettsäuren; insbesondere konnte gezeigt werden, dass regelmäßiger Konsum von Fischöl bzw. die Gabe von Omega-3-Fettsäuren die Rate tödlicher kardialer Ereignisse reduziert (Albert et al., 1998; Daviglius et al., 1997; Dolecek, 1992; Hu et al., 2002; Mozaffarian et al., 2003; Rissanen et al., 2000). In zwei großen randomisierten Studien wurde dargelegt, dass die Gabe von Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren auch im Rahmen einer Sekundärprävention die Rate kardialer Todesfälle reduzieren kann (Burr et al., 1989; GISSI-Studie, 1999; Marchioli et al., 2002; Wang et al., 2006).

1999 wurden die ersten Resultate der GISSI-Studie (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico) veröffentlicht, in die mehr als 11.000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt aufgenommen wurden. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert Omega-3-Säurenethylester 90, Vitamin E oder Omega-3-Säurenethylester 90 plus Vitamin E; eine weitere Gruppe diente als Kontrolle. Nach 3,5-jähriger Beobachtungsphase wurde in der mit Omega-3-Säurenethylester 90 behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität sowie eine geringere Rate des plötzlichen Herztodes nachgewiesen (GISSI-Studie, 1999; Marchioli et al.; 2002).

Seither konnte in zahlreichen weiteren epidemiologischen sowie randomisierten Untersuchungen belegt werden, dass die Einnahme von Fischöl die Rate schwerer

kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des plötzlichen Herztodes, zu senken vermag (Anand et al., 2008; Streppel et al., 2008).

1.1.2. Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren gehören der Gruppe der ungesättigten Fettsäuren („polyunsaturated fatty acids“, häufig kurz PUFAs bezeichnet) an und haben mehr als eine Doppelbindung. Die Klassifikation und die Bezeichnung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren richtet sich nach der Lokalisation der ersten Doppelbindung (gezählt vom Methyl-Ende aus).

Der Begriff Omega-3-Fettsäuren (gleichwertige Bezeichnung: n-3-Fettsäuren) signalisiert, dass die erste Doppelbindung in der mehrfach ungesättigten Kohlenstoffkette der Fettsäure bei der von dem Methyl-Ende aus gesehen drittletzten C-C-Bindung liegt. Zu den Omega-3-Fettsäuren zählt die alpha-Linolensäure (ALA), die insbesondere in grünem Blattgemüse, aber auch in einigen pflanzlichen Ölen (zum Beispiel in Soja- oder Leinöl) vorkommt. Im menschlichen Organismus wird ALA zu Eicosapentaensäure (EPA) und zur Docosahexaensäure (DHA) umgewandelt.

Die beiden letztgenannten Omega-3-Fettsäuren kommen in Fischen (z.B. Lachs, Makrele, Hering, Heilbutt, Hai), in Fischöl, sowie in Meeresfrüchten vor. Die Omega-3-Fettsäuren sind für den Menschen essentiell, da der menschliche Organismus sie nicht selbst herstellen kann, diese Fettsäuren jedoch zentrale biochemische und physiologische Funktionen im menschlichen Organismus ausüben und deshalb benötigt werden (Abb. 1-3).

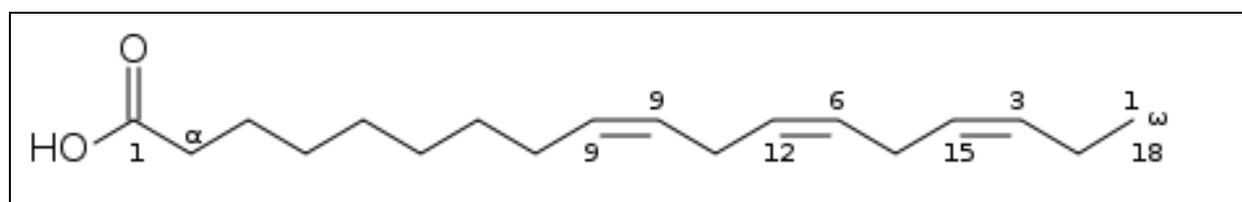


Abb. Nr. 1: ALA (Alpha-Linolensäure; alpha-linolenic acid)

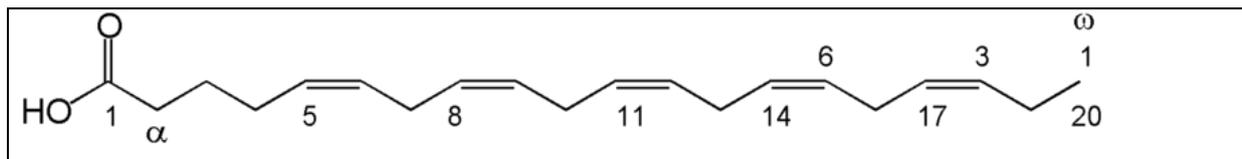


Abb. Nr. 2: EPA (Eicosapentaensäure; eicosapentaenoic acid)

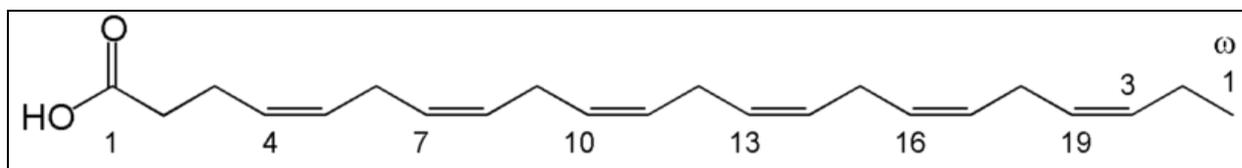


Abb. Nr. 3: DHA (Docosahexaensäure; docosahexaenoic acid)

1.1.3. Klinisch-physiologische Auswirkungen von EPA und DHA

Die große klinische Bedeutung der beiden Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA liegt wohl in erster Linie darin, dass sie in die Zellmembranen eingebaut werden. Das Verhältnis der beiden Omega-3-Fettsäuren ist vermutlich auch für die physikalischen Eigenschaften der Plasmamembran mitentscheidend (Pauwels & Kostkiewicz, 2008).

Aus den Plasmamembranen können die beiden Omega-3-Fettsäuren durch die Aktivität der Phospholipasen freigesetzt werden, was zur Bildung antiinflammatorisch wirksamer Eicosanoide führt. Diese Umwandlung ist für die Signaltransduktion, aber auch für Ligandenbindungen an nukleare Rezeptoren von großer Bedeutung.

Eine weitere wichtige Eigenschaft von EPA und DHA ist der Umstand, dass sie die Gen-Expression des proinflammatorischen Enzyms Cyclooxygenase-2 unterdrücken, was sich ebenfalls in antiinflammatorischer Wirkung niederschlägt. Eine höhere EPA/DHA-Konzentration hat darüber hinaus eine Steigerung diverser antiinflammatorischer Mediatoren zur Folge.

Zusätzlich zählen Omega-3-Fettsäuren zu potenten Radikalfängern. In dieser Eigenschaft wirken sie der Oxidation von Lipoproteinen entgegen einem Prozess, der der Atherosklerose zu Grunde liegt. Nicht zuletzt in dieser Eigenschaft beruhen die kardioprotektiven und antiarrhythmischen Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren, was sich in der Summe präventiv auf die Entstehung der koronaren Herzkrankheit, aber auch das Auftreten des plötzlichen Herztodes auswirken kann. Mit den biochemischen Umwandlungen hängt auch die beobachtete Senkung von Triglyzeriden, des Blutdrucks und der Plättchenaggregation durch Omega-3-

Fettsäuren zusammen (Pauwels & Kostkiewicz, 2008; Juturu, 2008; Cheng & Santoni, 2008; Saremi & Arora, 2009).

1.1.4. Zum molekularen Wirkmechanismus der Omega-3-Fettsäuren

Trotz aller bisherigen Erkenntnisse ist das Verständnis der dem klinischen Effekt von Omega-3-Fettsäuren zu Grunde liegenden molekularen und zellulären Mechanismen nach wie vor unzureichend. Um die Vorteile der klinischen Auswirkungen besser verstehen zu können und damit auch jene Patienten identifizieren zu können, die von der Einnahme bzw. Therapie mit Omega-3-Fettsäuren am meisten profitieren könnten, ist eine tiefer gehende Kenntnis der Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf molekularer und zellulärer Ebene erforderlich.

Der größte angenommene Nutzen der Therapie mit Omega-3-Fettsäuren wird auf deren potenzielle antiarrhythmische Wirkung zurückgeführt (Billman et al. 1999; Dhein et al. 2005; McLennan et al. 1985). In experimentellen Studien mit HEK293t-Zellen (Xiao et al., 2001), isolierten adulten Meerschweinchen- und Rattenzellen (Xiao et al., 2001; Macleod et al., 1998) und isolierten, spontan schlagenden Kaninchenherzen (Dhein et al., 2005) konnte belegt werden, dass sowohl die Docosahexaensäure (DHA) als auch die Eicosapentaensäure (EPA) elektrophysiologische und antiarrhythmische Wirkungen entfalten. Dies scheint jedoch nur für die freie, nicht-esterifizierte Form der Omega-3-Fettsäuren zuzutreffen (Kang & Leaf, 1996) und ist vermutlich auf direkte Wechselwirkungen mit schnellen Natriumkanälen (Kang & Leaf, 1996a; Kang & Leaf, 1996b), L-Typ-Kalziumkanälen (Macleod et al., 1998; Hallaq et al., 1990; Hallaq et al., 1992), membrangebundenen Kaliumkanälen (Honore et al., 1994) und gesteigerter Vagus-Aktivität (Okeefe et al., 2006) zurückzuführen.

Die klinische Bedeutung der unter experimentellen Bedingungen beobachteten elektrophysiologischen Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren, konnte durch Studien untermauert werden: So wurden durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren ischämisch bedingte ventrikuläre Tachykardien beim Hund verhindert (Billman et al. 1999); bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion wurde ein Anstieg der Herzfrequenzvariabilität verzeichnet (Christensen et al., 1996; Christensen et al., 1997; Christensen et al., 1999). Zusätzlich wurde eine Verminderung der ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit implantierten Defibrillatoren (ICD) und

mit koronarer Herzkrankheit beobachtet (Schrepf et al., 2004). Bei Hochrisikopatienten wurde eine Verlängerung des Intervalls von der ICD-Implantation bis zum Auftreten des ersten arrhythmischen Ereignisses berichtet (Leaf et al., 2005).

Die aufgezählten Erkenntnisse bieten eine mögliche Erklärung für die günstigen klinischen Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren. Dennoch bleiben einige zentrale Aspekte offen, die es zu klären bzw. zu berücksichtigen gilt.

So ist seit langem bekannt, dass freie, nicht esterifizierte, ungesättigte langkettige Fettsäuren auf zellulärer Ebene auf unterschiedliche Art und in unterschiedlichem Ausmaß mit der Funktion einer ganzen Reihe membrangebundener Proteine interferieren können. Zu diesen Proteinen zählen unter anderem Ionenkanäle, Enzyme und Rezeptoren (Ahmed & Thomas., 1971; Corr et al., 1984; Fiehn & Hhasselbach, 1970; Lamers & Hulsmann, 1977; Messineo et al.; 1984; Rauch et al., 1989; Rauch et al.; 1994).

Es kann deshalb angenommen werden, dass es sich bei den beobachteten klinischen Effekten nach der Gabe von Omega-3-Fettsäuren stets um Summationseffekte dieser unterschiedlichen Wirkungen auf molekularer bzw. zellulärer Ebene handelt, die zu einer günstigen, einer neutralen oder einer unerwünschten Wirkung führen können. Auf zellulärer Ebene ist es jedoch geradezu unmöglich, die Summe dieser Effekte zu bestimmen, da diese von einer ganzen Reihe von Begleitumständen abhängig sein können beispielsweise von der aktuellen Aktivität der membrangebundenen Proteine, von einer unterschiedlichen Empfindlichkeit dieser Proteine gegenüber ungesättigten Fettsäuren in unterschiedlichen Regionen des Myokards; von (evtl. vorliegenden) Schädigungen des Myokards infolge einer Ischämie oder inflammatorischer Prozesse, oder von der Aktivität zellulärer Phospholipasen, welche die Phospholipide in der direkten Umgebung der membrangebundenen Proteine verändern.

Zusätzlich ist zu bedenken, dass die molekularen und zellulären Auswirkungen unterschiedlicher mehrfach ungesättigter Fettsäuren ebenfalls verschieden sind dies betrifft auch die EPA und die DHA (Dhein et al., 2005). So gesehen ist auch in Betracht ziehen, dass die Wechselwirkungen der EPA und der DHA mit unterschiedlichen membrangebundenen Ionenkanälen nicht unbedingt in einer

verbesserten elektrischen Stabilität resultieren müssen. Die Interaktionen führen auch zu einer reduzierten Leitgeschwindigkeit und können zumindest potentiell eine Erhöhung der negativen Inotropie bewirken. Letztendlich ist auch eine Steigerung der elektrischen Inhomogenität infolge einer Dispersion des QT/QTc-Intervalls (EPA) in unterschiedlichen Regionen des Ventrikels denkbar, was unter bestimmten Voraussetzungen eine proarrhythmische Wirkung haben könnte (Dhein et al., 2005).

Die potenzielle Bedeutung dieser Verhältnisse auf zellulärer und molekularer Ebene für die klinischen Auswirkungen der Omega-3-Fettsäuren könnte die sich zum Teil widersprechender Resultate einiger einleitend zitierter Studien erklären (Raitt et al., 2005; Schrepf et al., 2004; Leaf et al., 2005; Brouwer et al., 2006; Wilhelm et al., 2008; Cheng & Santoni, 2008; Aarsetoey et al., 2009; Zhao et al., 2009; Mangat & Andere, 2009).

Diese Überlegungen unterstreichen die Notwendigkeit einer Neubewertung der klinischen Auswirkungen der Omega-3-Fettsäuren in einem gut definierten klinischen Studiendesign, welches den klinischen Alltag wiedergibt und berücksichtigt. Unter diesen Voraussetzungen ist es von Interesse zu prüfen, ob unter den Bedingungen moderner Therapieverfahren z.B. bereits die Erstellung eines Langzeit-EKG vor der Entlassung eines Myokardinfarktpatienten aus der Klinik von prognostischer Bedeutung ist ob mit oder ohne Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren. Es liegen Berichte vor, wonach unter Statintherapie Episoden nicht anhaltender Kammertachykardien nach STEMI prognostisch ohne Bedeutung sind (Lorenz et al., 2005).

1.1.5. Therapie des akuten Myokardinfarktes

In die Überlegungen ist mit einzubeziehen, dass die Therapie des akuten Myokardinfarktes, aber auch die Sekundärprävention nach Myokardinfarkt in den vergangenen Jahren kontinuierlich verbessert wurde zu erwähnen sind insbesondere die häufigere akute oder frühe Revaskularisation und der konsequente Einsatz von Statinen was an und für sich eine fortlaufende Reduktion der Mortalität zur Folge hat (de Vreede et al., 1991; Hasdai et al., 2002; Tunstall-Pedoe et al., 1999).

So wurde während der GISSI-Studie innerhalb der ersten sechs Monate nach einem Herzinfarkt nur bei 15.7% der aufgenommenen Patienten eine koronare Revaskularisation vorgenommen. Dieser Anteil ist bis zum heutigen Tag auf mehr als 50% angestiegen (Tunstall-Pedoe et al., 1999; ACOS-Study Group, 2005). Darüber hinaus wurden in der GISSI-Studie ein halbes Jahr nach der Randomisierung nur 28.8% der Patienten mit Lipidsenkern versorgt. Nach 42 Monaten stieg der Anteil der damit versorgten Patienten bereits auf 45.5% an (GISSI-Studie, 1999). Dabei ist die Gabe von Statinen nach einem Myokardinfarkt bezüglich der Senkung der Mortalitätsrate sehr effektiv und sollte noch konsequenter vorgenommen werden.

Jüngere Studien lassen vermuten, dass Statine aufgrund ihrer pleiotropen Effekte auch protektive Wirkungen bezüglich des plötzlichen Herztodes haben (Lorenz et al., 2005). Inwieweit vor diesem Hintergrund die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren tatsächlich eine eigenständige signifikante Schutzwirkung entfaltet, bleibt daher noch offen.

Abgesehen von diesen Überlegungen gilt es die Erkenntnisse aus der GISSI-Studie zu validieren, da es sich bei dieser Studie um ein "Open-label-Design" handelte und darüber hinaus die primären Endpunkte kombiniert waren (Mortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte und nicht tödliche Schlaganfälle).

1.1.6. Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprophylaxe

Mozzafarian stellte fest, dass bei mäßigem Fischkonsum (eine bis zwei Fischmahlzeiten in der Woche) bzw. bei entsprechender Einnahme von Fischöl das Risiko des plötzlichen Herztodes bzw. kardial bedingter Todesfälle dosisabhängig reduziert wird: Personen, die überhaupt keine Omega-3-Fettsäuren zu sich nahmen, hatten im Vergleich zu jenen, die im Schnitt täglich 250 mg Omega-3-Fettsäuren einnahmen, ein um 36% höheres Risiko ($p < 0.001$). Jenseits der 250 mg pro Tag wurde kein zusätzlicher Benefit beobachtet (Mozzafarian, 2008).

Saremi und Arora und unabhängig von ihnen Gowani et al. bestätigten, dass die Gabe von Omega-3-Fettsäuren eine signifikante Reduktion der koronaren Mortalität und der Rate des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen bewirkte sowie eine Senkung der Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität (Saremi & Arora, 2009; Gowani et al., 2009).

Italienische Kardiologen prüften den Einfluss der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren auf das Arrhythmie-Risiko bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie. Sie konnten eine antiarrhythmische Wirkung der Omega-3-Fettsäuren belegen (Nodari et al., 2009).

Aus Pennsylvanien kommt eine dezidierte Empfehlung der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren insbesondere im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Autoren stützen sich hierbei auf eine Metaanalyse von Daten aus elf Studien mit insgesamt 39.044 Patienten (nach akutem Myokardinfarkt, implantiertem Kardioverter-Defibrillator (ICD), mit Herzinsuffizienz, peripheren Gefäßerkrankungen und Hypercholesterinämie). Die Gabe von Omega-3-Fettsäuren führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse: des plötzlichen Herztodes ($p=0.04$), der Gesamtsterblichkeit ($p=0.02$) und der Rate nicht fataler kardiovaskulärer Ereignisse ($p=0.02$) (Marik & Varon. 2009).

Aufgrund dieser Studien empfahl die American Heart Association (AHA) den regelmäßigen Konsum von Fischöl oder eine entsprechende Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren zur Vorbeugung von Arrhythmien, plötzlichem Herztod, zur Senkung der Rate der Atherosklerose und zur Blutdrucksenkung (Bays et al., 2008). Demnach werden wöchentlich vier Mahlzeiten mit fettem Fisch empfohlen; Personen, die Fisch nicht vertragen, sollten mit geeigneten Zubereitungen von Fischöl versorgt werden (Anand et al., 2008). Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Jahre 2004 Omega-3-Fettsäureethylester (P-OM3) zur Senkung erhöhter Triglyzeridspiegel zugelassen (Bays et al., 2008).

Da die Konzentration der Omega-3-Fettsäuren im Blut die Aufnahme der essentiellen Fettsäuren über die Nahrung widerspiegelt, wurde die Berechnung eines „Omega-3 Index“ vorgeschlagen, der über das aktuelle kardiale Risiko und insbesondere über das Risiko des plötzlichen Herztodes des einzelnen Individuums informieren könne. Es wurden Grenzwerte vorgeschlagen, um einheitliche Bewertungen des Risikos vornehmen zu können. Omega-3 Index Werte $<4\%$ stehen demnach für ein hohes Risiko; $4-8\%$ für ein mittleres und $>8\%$ für ein geringes Risiko (Harris, 2008; Harris, 2009).

1.1.7. Omega-3-Fettsäuren und Depression

In Anbetracht der spezifischen Auswirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf die Membrankanäle und das Aktionspotenzial ist es keineswegs überraschend, dass Omega-3-Fettsäuren auch das zentrale Nervensystem beeinflussen. So geht eine Reduktion der Konzentration der Omega-3-Fettsäuren innerhalb des zentralen Nervensystems mit einer Depression einher (Adams et al., 1996; Edwards et al., 1998; Horrobin, 2001; Maes et al., 1999; Peet et al., 1998). Jüngere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Depressionen durch Gabe von Omega-3-Fettsäuren günstig zu beeinflussen sind (Mischouulon & Fava, 2000; Puri et al., 2001; Stoll et al., 1999). Diese Beobachtungen sind durchaus von klinischer Bedeutung, da bekannt ist, dass Depressionen nach akutem Myokardinfarkt mit einem ungünstigen klinischen Verlauf einhergehen (Frasure-Smith et al., 1993; Frasure-Smith et al., 1999; Kaufmann et al., 1999; Ladwig et al., 1994). Die Komorbidität zwischen Myokardinfarkt und Depression ist hoch. Nach einem Herzinfarkt treten bei 15 bis 23 % aller Patienten depressive Symptome bzw. eine klinisch relevante Depression auf (Frasure-Smith et al., 1993; Bush et al., 2001; Carney et al., 1987).

2. FRAGESTELLUNG DER VORGELEGTEN ARBEIT

2.1. Ziele der Studie

Die hier vorgelegte Studie ist Teil der OMEGA Studie. Ihr Ziel war es, die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren bei Diabetikern und Nichtdiabetikern zu untersuchen, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten.

Das primäre Ziel der OMEGA Studie war die Beurteilung der Auswirkungen der Gabe von Omega-3-Fettsäureethylester 90 auf die Rate des plötzlichen Herztodes bei Patienten nach überlebtem akuten Myokardinfarkt (ST-Hebungsinfarkt: STEMI oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt: NSTEMI), die eine gängige Standardtherapie erhielten inklusive einer hohen Rate früher Revaskularisation und Statintherapie.

Die Patienten wurden über 12 Monate hinweg nachbeobachtet. Die sekundären Ziele der Studie waren die Evaluation der Gesamtmortalität, nicht-fataler Reinfarkte oder Schlaganfälle, erfolgreicher Reanimationen, ICD-aufgezeichnete Episoden ventrikulärer Tachykardien oder von Kammerflimmern, Rehospitalisierungen, Revaskularisierungen (PCI und/oder Koronararterien-Bypass) und letztendlich auf die Medikation zurückzuführende unerwünschte Wirkungen (Rauch et al.,2006).

Folgende Ziele wurden während der laufenden OMEGA Studie hinzugefügt:

1. Die Bestimmung eines potenziellen antiarrhythmischen Effekts der Omega-3-Fettsäureethylester innerhalb eines kurzen Zeitraums nach Beginn der Medikation.
2. Die Beurteilung der Auswirkungen der Omega-3-Fettsäureethylester auf den prognostischen Wert des Langzeit-EKG vor Entlassung aus der Klinik.
3. Die Evaluierung der Wirkung der Omega-3-Fettsäureethylester 90 auf die durchschnittlichen BDI-II-Scorewerte Werte (Beck Depression Inventory, 2. Ausgabe) ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt und die Bestimmung der Zahl der Patienten (in beiden Studienarmen) mit einem BDI-II-Score > 14.

3. MATERIAL UND METHODEN DER OMEGA-3-STUDIE

3.1. Studiendesign

In dieser Arbeit soll als Teil der OMEGA Studie ein Vergleich der Auswirkung der Behandlung bei Diabetikern und Nichtdiabetikern untersucht werden. Die OMEGA Studie ist eine prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie zur Erforschung der Effizienz und der Sicherheit der 1-Gramm-Gabe von Omega-3-Fettsäureethylester 90 an Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI). Insgesamt wurden 3.800 Patienten innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach Einweisung in die Klinik randomisiert und entweder der Verumgruppe (n = 1.900) oder der Placebogruppe (n = 1.900) zugeteilt.

Die Studie startete am 1. Oktober 2003, die Randomisierung wurde Ende 2006 beendet. Insgesamt beteiligten sich 91 Studienzentren aus Deutschland an der Studie. Alle Daten wurden zentral am Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen ausgewertet.

Abgesehen vom ersten Patientenkontakt zum Screening und zur Randomisierung der Patienten und der Dokumentation der Patientenmerkmale wurden zwei weitere Termine im Rahmen des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums wahrgenommen. Der zweite Termin wurde 3 ± 1 Monate nach der Randomisierung telefonisch vom Institut für Herzinfarktforschung wahrgenommen. Der dritte, abschließende Termin fand 11-12 Monate nach der Randomisierung im jeweiligen Studienzentrum statt.

3.2. Studienkollektiv

In die vorliegende Studie wurden weibliche und männliche Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren aufgenommen, die wegen eines STEMI oder eines NSTEMI in ein Krankenhaus eingewiesen wurden. Alle Studienteilnehmer gaben eine schriftliche Erklärung ab, in der sie ihr Einverständnis zur Teilnahme an der geplanten Studie bestätigten.

Alle Studienteilnehmer erhielten entsprechend den Leitlinien eine Standardtherapie. Nur Patienten, bei denen weder Risiken für die Gabe der Omega-3-Fettsäuren noch allergische Reaktionen auf Omega-3-Fettsäuren oder Olivenöl bekannt waren, wurden in die Randomisierung einbezogen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

1. Pämenopausale schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die keine Geburtskontrolle ausübten. Ebenso wurden Frauen, die einem Schwangerschaftstest vor Studienteilnahme nicht zustimmten, von der Studie ausgeschlossen.
2. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil der in der Studie getesteten Wirkstoffe.
3. Patienten mit haemorrhagischer Diathese.
4. Patienten, die nicht bereit waren, andere Fischöl enthaltende Medikationen vorübergehend abzusetzen.
5. Bekannte oder angenommene Noncompliance.
6. Unmündigkeit des Patienten oder andere Begleitumstände, die eine Unfähigkeit des Patienten, den Sinn der Studie zu verstehen, bedingten.
7. Ablehnung oder Rücknahme der Zustimmung zur Studienteilnahme.
8. Alkohol- oder Medikamentenabusus in der persönlichen Anamnese in den vorausgehenden 6 Monaten.
9. Jeder andere klinische Zustand, der einen sicheren Abschluss des Protokolls und der Gabe der untersuchten Wirkstoffe verhindern könnte.

Eines der Hauptziele der vorliegenden Studie war die Bestimmung der primären und sekundären Endpunkte unter der aktuell gängigen klinischen Praxis in der Therapie des Myokardinfarkts. Aus diesem Grunde war es von großer Bedeutung, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten möglichst exakt die Population repräsentierten, die auch im klinischen Alltag therapiert wird. Daher wurden die persönlichen Daten der Patienten, die für die Aufnahme in die Studie vorgesehen waren, im April 2005 von der Leitenden Kommission (Steering Committee) überprüft. Um der gängigen „Myokardinfarkt-Population“ zu entsprechen, sollten bei 75% der in die Studie aufgenommenen Patienten ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorliegen: Alter >70Jahre; Ejektionsfraktion <40%; Diabetes oder keine Reperfusionstherapie. Die wissenschaftliche Grundlage dieser Vorgaben bildeten die Charakteristika der Patienten, die in die ACOS-Studie aufgenommen worden waren (Lorenz et al., 2005; Puri et al., 2001).

3.3. Prüfsubstanz

Der geprüfte Wirkstoff – ein Gramm Omega-3-Fettsäureethylester 90 (d. h. 460 mg Eicosapentaensäure und 380 mg Docosahexaensäure) befand sich in einer weichen Gelatinekapsel. Das Placebo stellte eine weiche Gelatinekapsel mit einem Gramm Olivenöl dar. Beide Wirkstoffe wurden von Pronova Biocare, Norwegen, geliefert. Die Patienten nahmen die Prüfsubstanz bzw. das Placebo einmal täglich morgens ein. Es wurde den Patienten empfohlen, die Kapsel täglich etwa zur gleichen Zeit einzunehmen.

Die Patientencompliance wurde über Telefonkontakt sowie über Bestimmung der übrig gebliebenen Kapseln beim 3. Untersuchungstermin überprüft. Am Ende der Studie, anlässlich des 3. Untersuchungstermins, wurde der Blutspiegel von DHA und EPA bestimmt und somit die Compliance auch auf diesem Wege geprüft.

3.4. Begleitende Therapie

Alle Patienten wurden entsprechend den gängigen Leitlinien behandelt, wobei die akute und die weiterführende Therapie individuell entsprechend der Entscheidung des behandelnden Arztes angepasst wurde. Die akute und die weiterführende Therapie wurden, ebenso wie die Lebensgewohnheiten des Patienten, in einer eigenen Fallbeschreibung festgehalten.

3.5. Studienprotokoll

Während des ersten Patientenkontakts wurden die Patienten auf Eignung zur Studienteilnahme beurteilt. Nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Studienteilnehmer innerhalb von 3–14 Tagen nach Klinikeinweisung randomisiert entweder der Verum- oder der Placebogruppe zugeteilt. Die nachfolgenden Daten wurden in eigenen Fallberichtsakten festgehalten:

1. Demographische Daten, Vitalzeichen, klinische Präsentation (Anzeichen und Symptome bei Klinikeinweisung), 12-Kanal- EKG, routinemäßige Laborwerte und klinische Diagnose.
2. Patienten-Anamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, Medikation vor Klinikeinweisung, Lebensgewohnheiten.

3. Akute diagnostische Maßnahmen im Krankenhaus, Interventionstherapie und Medikation.
4. Klinischer Verlauf im Krankenhaus incl. diagnostischer Parameter, therapeutischer Interventionen, Vorfälle in der Klinik und Medikation bei Entlassung aus der Klinik.

Während des zweiten Patientenkontakts (3 ± 1 Monat nach Randomisierung) wurden die Patienten von einer Krankenschwester telefonisch befragt. Der Telefonkontakt wurde zentral über das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen durchgeführt. Während des Gesprächs wurden die Patienten nach evtl. weiteren Revaskularisationen oder anderen klinischen Begebenheiten nach Entlassung aus dem Krankenhaus, aber auch nach ihrem gegenwärtigen Lebensstil befragt. Auch wurden die Patienten aufgefordert, über eventuell beobachtete Wirkungen, die mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang stehen könnten, zu berichten. Ferner wurden die Patienten daran erinnert, einen Termin zum dritten und, letzten Patientenkontakt am Ende der Studie wahrzunehmen.

Bei Studienabschluss erschienen die Patienten zum dritten Kontakt (11 - 12 Monate nach Randomisierung) in ihrem jeweiligen Studienzentrum. Bei dieser Gelegenheit wurden die Studien-Endpunkte, die aktuelle Medikation, weitere therapeutische Interventionen, der Lebensstil des Patienten, seine Vitalzeichen, die Patientencompliance (anhand der Zahl der übrig gebliebenen Kapseln und der EPA- und DHA-Blutspiegel), eventuelle Nebenwirkungen der Prüfsubstanz und die Laborwerte der Patienten beurteilt.

3.6. Langzeit-EKG

Vor der Entlassung der Studienteilnehmer aus dem Akutkrankenhaus wurde ein Langzeit-EKG (mindestens über 18 Stunden) angefertigt. Die Langzeitaufzeichnungen wurden in den beteiligten Studienzentren ausgewertet. Ermittelt wurde die Dauer der Registrierung, der Grundrhythmus, das Vorkommen ventrikulärer Extrasystolen, ventrikulärer Tachykardien, evtl. auftretender Leitungsverzögerungen sowie die Herzfrequenzvariabilität (SDNN, rSDNN (Standard und relative Abweichung aller NN-Intervalle, entsprechend dem Abstand der aufeinander folgenden QRS-Intervalle). Therapeutische Konsequenzen des

Langzeit-EKG-Befunde wurden vom behandelnden Arzt vorgenommen, diese wurden in einem speziellen Fallbericht dokumentiert (zusätzliche antiarrhythmische Medikation, Unterbrechung der antiarrhythmischen Therapie, Herzschrittmacher-Implantation, ICD-Implantation).

3.7. Beck Depression Inventar

Die Fragebogen des BDI-II Beck-Depression-Inventars (deutsche Version, 2. Auflage) wurden während des 3. Patientenkontakts ausgefüllt (Beck et al., 1996; Hautzinger et al., 2005). Beim BDI-II handelt es sich um ein Selbsteinschätzungsinstrument zur Beurteilung des Schweregrades depressiver Symptome. Es besteht aus 21 Fragen, die sich auf unterschiedliche Emotionen und Symptome beziehen. Die Teilnahme der Patienten des Studienkollektivs an diesem Teil der Studie war freiwillig, eine separate Einverständnis-Erklärung wurde von den Patienten vor der Aushändigung des BDI-II Fragebogens eingeholt.

3.8. Ethische Aspekte

Die Studie orientierte sich strikt an den Leitlinien der World Medical Association's Declaration von Helsinki, den Leitlinien der Good Clinical Practice, sowie an den Anforderungen der eingebundenen nationalen Behörden und des Datenschutzes. Vor Beginn der Studie erhielten sowohl der Sponsor als auch die wissenschaftliche Leitung und die entsprechenden Institutionen eine schriftliche Genehmigung der lokalen Ethikkommission bezüglich des Studienprotokolls, der Patienteninformation, der schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten und aller weiterer schriftlicher Informationen, die die Teilnahme der Patienten an der Studie betrafen. Alle Änderungen wurden von den lokalen Ethikkommissionen genehmigt.

Wenn gewünscht, wurde der Ethikkommission Bericht erstattet. Auf Wunsch reichte das Studienzentrum bei der zuständigen Ethikkommission jährlich eine schriftliche Zusammenfassung zum Stand der Studie ein. Bei Studienabschluss ließen die an der Studie beteiligten Forscher den Ethikkommissionen einen kurzen Bericht über den Studienausgang zukommen.

Vor Teilnahme an der Studie wurden alle Patienten ausführlich schriftlich und mündlich über die Studie informiert. Sie hatten die Möglichkeit, Fragen zu stellen.

Anschließend unterzeichneten die Patienten die schriftliche Patienteninformation. Entsprechend den Gesetzesvorgaben wurde, wie bereits erwähnt, zusätzlich von jedem Patienten eine schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme abgegeben. Diese wurde als Teil der Studienaufzeichnungen zusammen mit den Patientenakten aufbewahrt, eine Kopie wurde dem Patienten ausgehändigt.

3.9. Statistische Verfahren

3.9.1. Statistische Analyse

Hauptziel der vorliegenden Studie war ein statistischer Vergleich der Frequenz des plötzlichen Herztodes im Laufe der 12-monatigen Studie in Gruppe A (Verum) und Gruppe B (Placebo). Die Nullhypothese (Arbeitshypothese) ging davon aus, dass die zu erwartenden Raten des plötzlichen Herztodes in beiden Gruppen gleich sind. Die alternative Hypothese setzte voraus, dass die Rate der plötzlichen Herztodesfälle in Gruppe A niedriger ist, als in Gruppe B.

Das Auftreten des plötzlichen Herztodes im Laufe von 12 Monaten kann als Zufallsvariable 0/1 definiert werden. In einer homogenen Population ist anzunehmen, dass die Summe dieser Variablen in einer einfachen randomisierten Probe, deren Größe n ist, nicht als eine binominale Zufallsvariable formuliert (modelled) werden kann. Die Verteilung dieser Zufallsvariablen wird durch den Parameter p beschrieben. Demnach können die Hypothesen wie folgt formuliert werden:

Nullhypothese: $p_A = p_B$

Alternative Hypothese: $p_A < p_B$

Das globale α -Niveau sollte bei 2.5% liegen, da das Testproblem einseitig war. Der statistische Test für den primären Zielparameter wurde unter Annahme annähernd normal verteilter Daten durchgeführt (Fleiss, 1981). Die entsprechenden Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Populationen nach der Intention-to-treat- und der Per-Protocol-Analyse wurden einer statistischen Analyse unterzogen.

Die sekundären Zielparameter wurden anhand deskriptiver und explorativer statistischer Verfahren ausgewertet. In die Beurteilung der Sicherheit der

Prüfsubstanz wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz erhalten hatten. Die Sicherheits-Endpunkte sämtliche unerwünschten Ereignisse oder Anlässe, die zum Studienabbruch führten, schwerwiegende Nebenwirkungen, Arzneimittel-bezogene Nebenwirkungen wurden deskriptiv dargestellt. Vitalfunktionen wurden anhand der Statistik dargestellt; die Resultate von Labortests wurden deskriptiv und anhand von shift-tables evaluiert.

Die Bestimmung der für eine statistisch korrekte Analyse erforderlichen Stichprobengröße erfolgte auf Basis bekannter bzw. angenommener Daten zur Rate des plötzlichen Herztodes in einem Zeitraum von 12 Monaten nach akutem Myokardinfarkt: 1.9% in der Gruppe, die mit Omega-3-Fettsäuren behandelt wurde und 3.5% in der Placebogruppe. Beim Vergleich dieser Raten sollte die Teststärke bei einem Alphaniveau von 2.5% größer als 80% sein. Aufgrund dieser Vorgaben wurde eine Stichprobengröße von $n=3.466$ ($n=1.733$ für jede Gruppe) ermittelt. Unter Berücksichtigung einer Abbruchrate von 8.8% wurde eine Stichprobengröße von $n=3.800$ Patienten festgelegt.

3.9.2. Randomisierung

Der Randomisierungscode wurde von der Firma allphamed PHARBIL, Göttingen, Deutschland, entwickelt. Die Randomisierung wurde in jedem beteiligten Studienzentrum ausbalanciert (Patientenblocks mit jeweils 8 Personen). Der Randomisierungscode war im Laufe der gesamten Studie für sämtliche an der Studie beteiligten Personen inklusive Wissenschaftler, Studienärzte, Studienbeobachter und Kommission für klinische Studien unzugänglich. Die Forscher erhielten für jeden in die Studie aufgenommenen Patienten einen verschlossenen Briefumschlag, in dem die Zuordnung zur Verum -oder Placebogruppe vermerkt war. Diese Briefumschläge wurden nach Ablauf der Studie an den Sponsor zurückgeführt. Lediglich im Falle eines medizinischen Notfalls oder schwerwiegender Nebenwirkungen war eine Öffnung des Briefumschlags gestattet, da die Kenntnis der Zugehörigkeit zur Verum- bzw. Placebogruppe evtl. für das Management akuter klinischer Situationen hätte von Bedeutung sein können. Eine solche Situation war in jedem Fall umgehend dem Sponsor zu melden und zu dokumentieren.

3.9.3. Auswertung der Daten

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde zentral am Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen vorgenommen. Biographische Daten der Patienten sowie deren persönliche Anamnesen, Behandlungsverfahren und Outcome wurden, wie bereits erwähnt, in speziellen Fallberichtsformblättern vermerkt.

4. RESULTATE

4.1. Biographische Daten und klinischer Zustand des gesamten Patientenkollektivs

Das der vorgelegten Arbeit zu Grunde liegende Patientenkollektiv umfasst insgesamt 3.818 Patienten, mehrheitlich männlichen Geschlechts (74.4%). Das Durchschnittsalter liegt bei 64 Jahren. Die Studienteilnehmer wurden abhängig von der Diagnose „Diabetes“ bzw. „Nicht-Diabetes“ in zwei Teilkollektive aufgeteilt. Das Teilkollektiv „Diabetes“ umfasst 1.032 Patienten, durchschnittlich 68 Jahre alt, 67.8% sind männlich. Im Teilkollektiv „Nicht-Diabetes“ befinden sich 2.786, durchschnittlich 63 Jahre alte Studienteilnehmer, 76.8% davon sind Männer.

Die wichtigsten biographischen und biometrischen Daten des gesamten Kollektivs finden sich in folgenden Tabellen (Tab.1 Patienten mit Diabetes mellitus, Tab. 2 Patienten ohne Diabetes mellitus). Patienten mit NYHA II waren in der Verum Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo Gruppe vertreten

Tabelle 1. Biographische und biometrische Daten, Patienten mit Diabetes

	Diabetes	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
Männlich	67.8 % (700/1032)	66 % (330/500)	69.5 % (370/532)	n.s.	0.85 (0.65-1.10)
Alter [Jahre]	68 (59-75)	67 (59-74)	68 (59-75)	n.s.	
Größe [cm]	170 (165-176)	171 (165-178)	170 (165-176)	n.s.	
Gewicht [kg]	84 (73-95)	83.5 (73-95)	84 (74-95)	n.s.	
BMI [kg/m ²]	28.4 (25.8-32)	28.4 (25.8-32.3)	28.4 (25.8-32)	n.s.	
Reanimation bei Aufnahme in die Klinik	0.7 % (7/1032)	0.4 % (2/500)	0.9 % (5/532)	n.s.	0.42 (0.08-2.19)
Systolischer Blutdruck [mmHg]	140 (125-160)	140 (120-160)	142 (130-163)	<0.01	
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)	n.s.	

	Diabetes	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
Keine Angina pectoris vor dem Myokardinfarkt (MI)	43.8 % (452/1032)	45.4 % (227/500)	42.3 % (225/532)	n.s.	1.13 (0.89-1.45)
Angina pectoris <= 48 Std vor dem MI	25 % (258/1032)	22.8 % (114/500)	27.1 % (144/532)	n.s.	0.8 (0.60-1.06)
Angina > 48 Std bis 4 Wochen vor dem MI	31.2 % (322/1032)	31.8 % (159/500)	30.6 % (163/532)	n.s.	1.06 (0.81-1.37)
None / NYHA I	58.1 % (598/1029)	60.1 % (300/499)	56.2 % (298/530)	n.s.	1.17 (0.92-1.50)
NYHA II	20.5 % (211/1029)	17.2 % (86/499)	23.6 % (125/530)	<0.05	0.67 (0.50-0.92)
NYHA III	13.3 % (137/1029)	14 % (70/499)	12.6 % (67/530)	n.s.	1.13 (0.79-1.62)
NYHA IV	8.1 % (83/1029)	8.6 % (43/499)	7.5 % (40/530)	n.s.	1.16 (0.74-1.81)
Cholesterin gesamt (mg/dl)	185 (156-217)	185 (155-218)	185.6 (157-216.6)	n.s.	
HDL (mg/dl)	44 (36-53)	43.3 (35-54)	44 (36-53)	n.s.	
LDL (mg/dl)	113 (88-140)	113 (86-139)	114 (89-143.9)	n.s.	
Triglyceride (mg/dl)	144.5 (105-212)	149 (108-224)	142 (102-205)	n.s.	
Cholesterin > 200 mg/dl (%)	36.2% (341/942)	38.1% (177/465)	34.4% (164/477)	n.s.	1.17 (0.90-1.53)
HDL < 40 mg/dl (%)	37.9% (318/840)	38.4% (160/417)	37.4% (158/423)	n.s.	1.04 (0.79-1.38)
LDL > 100 mg/dl (%)	64% (536/837)	63.3% (262/414)	64.8% (274/423)	n.s.	0.94 (0.71-1.24)
Triglyceride > 150 mg/dl (%)	47.1% (426/904)	48.7% (214/439)	45.6% (212/465)	n.s.	1.14 (0.87-1.47)
Herzfrequenz	80 (68-92.5)	80 (69-94)	79 (67-92)	n.s.	
Sinusrhythmus	88.2% (910/1032)	88.6% (443/500)	87.8% (467/532)	n.s.	1.08 (0.74-1.58)
Vorhofflimmern	7.8% (81/1032)	7.6% (38/500)	8.1% (43/532)	n.s.	0.94 (0.59-1.47)
Schrittmacher	1.9% (20/1032)	2.2% (11/500)	1.7% (9/532)	n.s.	1.31 (0.54-3.18)

	Diabetes	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
LSB	4.8% (50/1032)	4.4% (22/500)	5.3% (28/532)	n.s.	0.83 (0.47-1.47)
RSB	4.5% (46/1032)	4.8% (24/500)	4.1% (55/532)	n.s.	1.17 (0.65-2.11)
AV-Block II/III	0.8 (8/1032)	1% (5/500)	0.6% (3/532)	n.s.	1.78 (0.42-7.49)
ST-Hebung	47.6% (491/1032)	48.4% (242/500)	46.8% (249/532)	n.s.	1.07 (0.83-1.36)
ST-Senkung	25.9% (267/1032)	25.2 (126/500)	26.5% (141/532)	n.s.	0.93 (0.71- 1.23)
T-Inversion	18.7% (193/1032)	18.2% (91/500)	19.2% (102/532)	n.s.	0.94 (0.69- 1.28)
Path. Q-Zacke	11.7% (121/1032)	11.8% (59/500)	11.7% (62/532)	n.s.	1.01 (0.69-1.48)

* n.s. = nicht signifikant

Tabelle 2. Biographische und biometrische Daten, Patienten ohne Diabetes

	Kein Diabetes	Placebo	Verum	P- Value	OR (95% CI)
Männlich	76.8 % (2141/2786)	76.5 % (1066/1393)	77.2 % (1075/1393)	n.s.	0.96 (0.81-1.15)
Alter [Jahre]	63 (52-71)	63 (52-71)	63 (52-71)	n.s.	
Größe [cm]	172.5 (167-178)	172 (168-178)	173 (167-178)	n.s.	
Gewicht [kg]	80 (72-90)	80 (72-90)	81 (72-90)	n.s.	
BMI [kg/m ²]	27.1 (24.8-29.6)	27 (24.8-29.4)	27.2 (24.9-29.9)	n.s.	
Reanimation bei Aufnahme in die Klinik	2 % (57/2786)	2.2 % (31/1393)	1.9 % (26/1393)	n.s.	1.2 (0.71-2.03)
Systolischer Blutdruck [mmHg]	140 (120-160)	140 (120-160)	140 (120-159)	n.s.	
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)	n.s.	
Keine Angina pectoris vor dem Myokardinfarkt (MI)	46.5 % (1294/2784)	46.3 % (645/1392)	46.6 % (649/1392)	n.s.	0.99 (0.85-1.15)

	Kein Diabetes	Placebo	Verum	P- Value	OR (95% CI)
Angina pectoris <= 48 Std vor dem MI	25.6 % (712/2784)	25.5 % (355/1392)	25.6 % (357/1392)	n.s.	0.99 (0.84-1.18)
Angina > 48 Std bis 4 Wochen vor dem MI	27.9 % (778/2784)	28.2 % (392/1392)	27.7 % (386/1392)	n.s.	1.02 (0.87-1.21)
None / NYHA I	74.5 % (2072/2782)	74.1 % (1032/1392)	74.8 % (1040/1390)	n.s.	0.96 (0.81-1.14)
NYHA II	15.2 % (422/2782)	15.7 % (218/1392)	14.7 % (204/1390)	n.s.	1.08 (0.88-1.33)
NYHA III	5.6 % (157/2782)	5.7 % (80/1392)	5.5 % (77/1390)	n.s.	1.04 (0.75-1.43)
NYHA IV	4.7 % (131/2782)	4.5 % (62/1392)	5 % (69/1390)	n.s.	0.89 (0.63-1.27)
Cholesterin gesamt (mg/dl)	200 (169-229)	200 (169-231)	200 (170-228)	n.s.	
HDL (mg/dl)	46 (38-56)	46.2 (38-55)	46 (37-56)	n.s.	
LDL (mg/dl)	128 (100-155)	128 (100-156)	127 (100-153)	n.s.	
Triglyceride (mg/dl)	127 (91-179)	128 (92-184)	126 (90-177)	n.s.	
Cholesterin > 200 mg/dl (%)	49.8% (1274/2558)	49.9% (642/1287)	49.7% (632/1271)	n.s.	1.01 (0.86-1.18)
HDL < 40 mg/dl (%)	30.2% (676/2237)	28.6% (317/1110)	31.9% (359/1127)	n.s.	0.86 (0.71-1.02)
LDL > 100 mg/dl (%)	74.9% (1673/2234)	75% (824/1099)	74.8% (849/1135)	n.s.	1.01 (0.83-1.22)
Triglyceride > 150 mg/dl (%)	37.9% (915/2416)	38.5% (468/1215)	37.2% (447/1201)	n.s.	1.06 (0.90-1.25)
Herzfrequenz	73 (63-85)	72 (63-85)	73 (63-86)	n.s.	
Sinusrhythmus	92.1% (2566/2786)	92.2% (1285/1393)	92% (1281/1393)	n.s.	1.04 (0.79-1.37)
Vorhofflimmern	4.8% (133/2786)	4.5% (62/1393)	5.1% (71/1393)	n.s.	0.87 (0.61-1.23)
Schrittmacher	0.8% (23/2786)	0.8% (11/1393)	0.9% (12/1393)	n.s.	0.92 (0.4-2.08)
LSB	2.5% (69/2786)	1.9% (27/1393)	3% (42/1393)	n.s.	0.64 (0.39-1.04)

	Kein Diabetes	Placebo	Verum	P- Value	OR (95% CI)
RSB	3.6% (99/2786)	3.7% (51/1393)	3.4% (48/1393)	n.s.	1.06 (0.71-1.59)
AV-Block II/III	1.3 (37/2786)	1.3% (18/1393)	1.4% (19/1393)	n.s.	0.95 (0.49-1.81)
ST-Hebung	57.6% (1604/2786)	57.4% (799/1393)	57.8% (805/1393)	n.s.	0.98 (0.85-1.14)
ST-Senkung	19.3% (539/2786)	20.2% (282/1393)	18.4% (257/1393)	n.s.	1.12 (0.93- 1.35)
T-Inversion	18.2% (506/2786)	17.2% (239/1393)	19.2% (267/1393)	n.s.	0.87 (0.72- 1.06)
Path. Q-Zacke	10.8% (301/2786)	11.3% (158/1393)	10.3% (143/1393)	n.s.	1.12 (0.88-1.42)

Eine Auflistung von Ereignissen, die im Laufe der 12-monatigen Studiendauer erhoben und dokumentiert wurden zeigen die Tabelle 3 (Patienten mit Diabetes mellitus) und Tabelle 4 (Patienten ohne Diabetes mellitus).

Tabelle 3. Ereignisse während der Studiendauer, Diabetes Patienten

	Diabetes	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
PCI %	73.3% (756/1032)	72.4% (362/500)	74.1% (394/532)	n.s.	0.92 (0.70-1.21)
Thrombolyse %	6.7% (69/1032)	5 % (25/500)	8.3% (44/532)	<0.05	0.58 (0.25- 0.97)
Keine akute Revaskularisation %	24.4% (252/1032)	26.2% (131/500)	22.7% (121/532)	n.s.	1.21 (0.91- 1.60)
Bypass-Operation%	1.6% (16/1032)	2.4% (12/500)	0.8% (4/532)	<0.05	3.25 (1.04- 10.13)

Tabelle 4. Ereignisse während der Studiendauer, Patienten ohne Diabetes

	Kein Diabetes	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
PCI %	79.4% (2212/2785)	79.5% (1107/1392)	79.3% (1105/1393)	n.s.	1.01 (0.84-1.22)
Thrombolyse %	9% (250/2784)	9.6% (134/1392)	8.3% (116/1392)	n.s.	1.17 (0.90- 1.52)
Keine akute Revaskularisation%	17.5% (488/2785)	16.9% (235/1392)	18.2% (253/1393)	n.s.	0.92 (0.75- 1.11)
Bypass-Operation%	1.1% (30/2780)	1.1% (15/1389)	1.1% (15/1391)	n.s.	1.00 (0.49-2.06)

4.2. Zuteilung der Patienten zur Placebo- bzw. Verumgruppe

Innerhalb von 3 Tagen nach der Klinikaufnahme wurden die Studienteilnehmer sowohl das Teilkollektiv der Diabetiker als auch jenes der Nichtdiabetiker randomisiert in jeweils eine Placebo -und eine Verumgruppe aufgeteilt, die im Laufe der nachfolgenden 365 Tage entsprechend dem Studienprotokoll (s. Kapitel „Material und Methoden“) mit Placebo bzw. der Prüfsubstanz (Omega-3-Säurenethylester) behandelt wurden.

Von den 1032 Teilnehmern mit Diabetes mellitus wurden auf diese Weise 500 Patienten der Placebo -und 532 der Verumgruppe zugeteilt. Von den insgesamt 2786 Teilnehmern des Teilkollektivs der Nichtdiabetiker wurden jeweils 1393 Patienten in die Placebo- und in die Verumgruppe aufgenommen.

Die bei sämtlichen Studienteilnehmern in vergleichbaren Abständen erhobenen Daten und Messwerte wurden erst nach der Entblindung nach Ablauf der Studie getrennt in den Placebo -und Verumgruppen ausgewertet.

4.3. Diabetiker: Placebo vs. Verum in der frühen Studienphase- signifikante Unterschiede

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme sowie während des durchschnittlich rund eine Woche dauernden Klinikaufenthaltes wurden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Placebo -und der Verumgruppen erwartet, da in diesem Zeitraum die

Randomisierung und somit die Behandlung mit Placebo bzw. der Prüfsubstanz erst eingeleitet wurde.

Bei Diabetespatienten nach akutem Myokardinfarkt wurden zwischen der Verum- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei den Werten, die zu Beginn der Studie (bei Einweisung, nach Randomisierung) ermittelt wurden, war dies naturgemäß wünschenswert, um einen verlässlichen Vergleich der Wirksamkeit der Prüfsubstanz vornehmen zu können.

Entsprechend fanden sich bei den Diabetikern keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe in folgenden früh erhobenen Werten bzw. Merkmalen: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und BMI, Killip-Klassifikation der linksventrikulären Insuffizienz, den Werten des ersten EKG nach Klinikaufnahme, der Diagnose, den frühen Laborwerten, den Begleiterkrankungen, Risikofaktoren, der adjuvanten Akuttherapie, der Häufigkeit der PTCA im Rahmen der geleisteten Akutmaßnahmen, den Resultaten der Koronarangiographie, der geschätzten linksventrikulären Pumpfunktion, dem Ischämietest und der Echokardiographie.

Ebenso bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen oder Komplikationen während der Hospitalisierung. Die durchschnittliche Dauer des Klinikaufenthaltes war in der Placebo -und der Verumgruppe der Diabetiker gleich. Bei Entlassung aus der Klinik bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Medikation der Patienten beider Gruppen, ebensowenig lagen Unterschiede bezüglich der Zahl der Risikofaktoren bzw. klinisch relevanter pathologischer Laborbefunde vor.

4.3.1. Systolischer Blutdruck

Bei der Klinikaufnahme wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe hinsichtlich des systolischen Blutdrucks festgestellt (die Studienteilnehmer in der Verumgruppe hatten einen durchschnittlich um zwei mmHg höheren Wert). Dieser Unterschied ist aus klinischer Sicht nicht relevant.

4.3.2. Akutmaßnahme: Thrombolyse

Bezüglich der Akutmaßnahmen zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme trat ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der durchgeführten Thrombolyse auf. Demnach war diese Maßnahme bei den Diabetikern signifikant häufiger in der Verumgruppe (bei 8.3% der Patienten), als in der Placebogruppe (5.0%) vorgenommen worden.

4.3.3. NYHA-Kategorien

Ein weiterer signifikanter Unterschied trat in Bezug auf den bei der Erstuntersuchung diagnostizierten Dyspnoe-Schweregrad auf: In der NYHA-II-Kategorie fanden sich in der Verumgruppe signifikant mehr Patienten als in der Placebogruppe (23.6% vs. 17.2%). Die Zugehörigkeit zu den anderen NYHA-Kategorien zwischen der Placebo- und der Verumgruppe war nicht signifikant unterschiedlich.

4.3.4. Bypass-Operation

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe der Diabetiker trat bezüglich der Häufigkeit einer Bypass-Operation im Laufe der Hospitalisation auf: diese Maßnahme wurde bei dreimal so vielen Patienten der Placebogruppe (2.4%) als der Verumgruppe (mit 0.8%) vorgenommen ($p < 0.05$).

4.3.5. Herzfrequenzvariabilität

Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bei 466 (26.4%) Patienten ein Langzeit-EKG angefertigt. Hierbei fand sich bei den Diabetikern ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen der Placebo -und der Verumgruppe bezüglich des rSDNN-Werts, der in der Verumgruppe durchschnittlich bei einem rSDNN-Wert von 80.0 ms und in der Placebogruppe bei einem Wert von 21.0 ms lag.

4.3.6. Triglyzeride

Bezüglich einiger weiterer Merkmale wurden bei den Diabetikern grenzwertige Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Gruppen gefunden. Wie in der Tabelle 5 aufgelistet, hatten die Patienten der Placebogruppe zu Beginn der Studie

leicht höhere Triglyceridwerte (im Mittel 149.0 mg/dl) im Vergleich zur Verumgruppe (im Mittel 142.0 mg/dl) ($p < 0.08$).

Tabelle 5. Laborwerte zu Beginn der Studie, Patienten mit Diabetes

Laborwerte (mg/dl)	Placebo	Verum	P-Value
Gesamt	500 (48.4%)	532 (51.6%)	
Cholesterin	185 (155-210)	185.6 (157-216.6)	n.s.
HDL-Cholesterin	43.3 (35-54)	44 (36-53)	n.s.
LDL-Cholesterin	113 (86-139)	114 (89-143.9)	n.s.
Triglyceride	149 (108-224)	142 (102-205)	n.s.

4.3.7. Apoplex/TIA in Anamnese

Kein signifikanter Unterschied fand sich in Bezug auf cerebrale Ischämien zwischen der Placebo- und der Verumgruppe: 10% der Patienten der Verumgruppe hatten vor dem aktuellen Herzinfarkt bereits einmal einen Apoplex/TIA erlitten, in der Placebogruppe traf dies für 7% der Teilnehmer zu. Dieser Unterschied lag bei $p < 0.08$. Diese Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe hatten keine Auswirkungen auf die Dauer des Klinikaufenthalts oder therapeutische Entscheidungen.

4.4. Nichtdiabetiker: Placebo vs. Verum in der frühen Studienphase-signifikante Unterschiede

Bei den Nichtdiabetikern wurden nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe im frühen Studienzeitraum festgestellt.

4.4.1. Hypercholesterinämie

Bei der Bestimmung der Laborwerte innerhalb von 24 Stunden nach Klinikeinweisung war bei 46.4% der Nichtdiabetiker, die der Placebogruppe zugeordnet wurden, und bei 50.2% der Patienten der Verumgruppe eine

Hypercholesterinämie festgestellt worden. Dieser Unterschied war auf einem Niveau von $p < 0.05$ signifikant.

4.4.2. Begleittherapie

Nach der Randomisierung wurden im Rahmen der Begleittherapie bei den Nichtdiabetikern die Teilnehmer der Placebogruppe seltener (1.4%) auf Amiodaron eingestellt als Patienten der Verumgruppe (2.4%). Auch dieser Unterschied war mit $p < 0.05$ signifikant.

4.4.3. Diagnosestellung

Im Rahmen der Diagnosestellung wurde eine echokardiographische Messung der linksventrikulären (LV) Funktion bei 92.6% der Nichtdiabetiker in der Placebogruppe und bei 94.9% in der Verumgruppe vorgenommen. Der Unterschied in der Häufigkeit der Messungen zwischen den beiden Gruppen war auf einem Niveau von $p < 0.05$ signifikant, die LV-Funktion unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (21.2% vs. 23.3%, $p < 0.2$).

4.4.4. Echokardiographie

Bei der Mehrzahl der Patienten beider Gruppen wurde während der Hospitalisierung eine Echokardiographie vorgenommen. Hierbei wurde ein nicht signifikanter Unterschied in der LVEDD (mm) zwischen der Placebogruppe mit 51.0 (46.0 – 54.0) und der Verumgruppe mit 52.0 (47.0 – 55.0) festgestellt. Die übrigen echokardiographischen Parameter wie die LV-Wanddicke und LV-EF zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

4.4.5. Medikation bei Entlassung aus der Klinik

Es gab Unterschiede bezüglich der Begleitmedikation bei der Entlassung der Patienten aus der Klinik. Amiodaron wurde insgesamt seltener in der Placebogruppe der Nichtdiabetiker verordnet als in der Verumgruppe (0.7% vs. 1.6%). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

Auch Diuretika wurden in der Placebogruppe seltener verordnet (26.3%) als bei den Patienten, die Verum erhielten (31.1%). Dieser Unterschied ist signifikant auf einem Niveau von $p < 0.01$ (Tabelle 6).

Tabelle 6. Akuttherapie: Begleittherapie (in %)

	Kein DM	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
Betablocker	94.6 %	95.2 %	94.1 %	n.s.	1.24 (0.89-1.73)
ACE-Hemmer	84.4 %	84.8 %	84.0 %	n.s.	1.06 (0.86-1.30)
Statine	94.9 %	94.4 %	95.4 %	n.s.	0.81 (0.58-1.14)
ASS	95.7%	95.5%	95.9%	n.s.	0.90 (0.63-1.30)
Clopidogrel	89.4%	89.6%	89.2	n.s.	1.05 (0.82-1.34)
GP IIb/IIIa-Inhibitor	43.4 %	43.4 %	43.4 %	n.s.	1.00 (0.86-1.16)
Unfraktioniertes Heparin	69.1 %	69.7 %	68.6 %	n.s.	1.01 (0.90-1.24)
Ca-antagonisten	6.2%	6.1%	6.3%	n.s.	0.96 (0.71-1.31)
AT1-Rezeptoren- blocker	6.1%	5.6%	6.6%	n.s.	0.83 (0.60-1.13)
Amiodaron	1.2%	0.7%	1.6%	<0.05	0.45 (0.21-0.95)
Sotalol	0.1%	0.1%	0.1%	n.s.	0.50 (0.05-5.50)
Diuretika	28.7%	26.3%	31.1%	<0.01	0.79 (0.67-0.93)

4.4.6. Langzeit-EKG

Vor der Entlassung aus der Klinik wurde bei etwa der Hälfte der Nichtdiabetiker (50,2% in der Verumgruppe und 49,8% in der Placebogruppe) ein Langzeit-EKG durchgeführt. Hierbei ergaben sich Unterschiede zwischen den Teilnehmern der Placebo- und der Verumgruppe: in der Placebogruppe wurden im Langzeit-EKG bei 2.6% mindestens einmal ventrikuläre Tachykardien (VT) registriert, in der Verumgruppe war dies bei 5.5.% der Patienten der Fall. Auch bei der Zahl der Herzschläge innerhalb der längsten VT gab es unterschiedliche Werte in der Placebogruppe waren es durchschnittlich 4.0 (3.0 – 5.5) und in der Verumgruppe durchschnittlich 6.0 (4.0 bis 11.0). Dieser Unterschied ist mit $p < 0.05$ signifikant.

4.4.7. Fazit zum Zeitpunkt der Klinikentlassung

In der ersten Phase der Studie von der Randomisierung bis zur Entlassung aus der Klinik nach durchschnittlich 8 Tagen bestanden bei den Diabetikern zwischen den Placebo –und Verumgruppen (Tabelle 1 und 3) signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der durchgeführten Thrombolyse (5.0% vs. 8.3%), der NYHA-II-Kategorie (23.6% vs. 17.2%) und bei Bypass-Operationen (2.4% vs. 0.8%). Bei den Nichtdiabetikern wurden zwischen den Placebo -und Verumgruppen (Tabelle 6) signifikante Unterschiede bei der Begleittherapie (1.4% vs. 2.4%) und der Medikation bei Entlassung (0.7% vs. 1.6%) beobachtet.

4.5. Nach 365 Tagen: Placebo vs. Verum bei Diabetikern

Bei Studienende – 365 Tagen nach Randomisierung wurde erneut eine Erhebung vorgenommen. Neben den primären und sekundären Endpunkten wurden insbesondere der systolische und diastolische Blutdruck, die aktuelle Diagnose (stabile oder instabile Angina pectoris), die NYHA-Klassifikation, Routinelaborwerte, die aktuelle Medikation sowie eine mögliche vorhandene Depression bewertet.

Bei den diabetischen Patienten wurden erneut weitestgehend keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo -und der Verumgruppe festgestellt. Nur in der Braunwald-Klassifizierung der instabilen Angina pectoris und bei der aktuellen Medikation fanden sich statistisch signifikante Unterschiede.

4.5.1. Braunwald-Klassifizierung der IAP

Es fand sich ein Unterschied in der Klassifizierung der Patienten, bei denen eine instabile Angina pectoris vorlag: demnach gehörten bei den Diabetikern aus der Placebogruppe 1.2% der Teilnehmer der Klasse Braunwald II an. Aus der Verumgruppe war kein Patient in dieser Klasse vertreten ($p < 0.05$).

In Klasse Braunwald III (akute Ruheangina) fanden sich 0.2% der Diabetikerpatienten aus der Placebo -und 1.6% aus der Verumgruppe. Dieser Unterschied ist signifikant mit $p < 0.05$.

4.5.2. Aktuelle Medikation

Der zweite signifikante Unterschied bei Studienende bezieht sich auf die aktuelle Medikation der diabetischen Studienteilnehmer: insgesamt waren die Verordnungen weitestgehend vergleichbar, lediglich ACE-Hemmer wurden bei Patienten der Placebogruppe häufiger (76.2%) als in der Verumgruppe (69.0%) verordnet. Sotalol kam in der Placebogruppe bei 4, in der Verumgruppe bei keinem Patienten zum Einsatz. Diese Unterschiede waren jeweils auf einem Niveau von $p < 0.05$ signifikant (Tabelle.7). Zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus fand sich jedoch kein Unterschied bei der Gabe von ACE-Hemmern und Sotalol (siehe Tabelle 6).

Tabelle 7. Relevanter Unterschied der Medikation

	Diabetes	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
ACE-Hemmer	72.5 % (635/876)	76.2 % (326/428)	69.0 % (309/448)	<0.05	1.44 (1.07-1.94)
Sotalol	0.5 % (4/876)	0.9 % (4/428)	0.0 % (0/448)	<0.05	

4.5.3. NYHA-Kategorien

Bei den Diabetikern fanden sich in der Placebogruppe mehr Patienten (27.6%) in der NYHA Klasse II als in der Verumgruppe (22.3%). Der Unterschied war nicht signifikant. In der NYHA Klasse III war ein umgekehrter Trend zu beobachten: in dieser fanden sich weniger Patienten der Placebogruppe (4.2%) als der Verumgruppe (6.6%). Dieser Unterschied ist mit $p < 0.11$ ebenfalls nicht signifikant.

4.5.4. ICD-terminierte VT/VF

Ebenfalls nicht signifikant ($p < 0.11$) war bei den Diabetikern der Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe bezüglich des Anteils von Patienten, bei denen eine Terminierung ventrikulärer Tachykardien bzw. von Kammerflimmern durch den ICD festgestellt wurde. Dies war mit 0.2% in der Placebogruppe seltener eingetreten als in der Verumgruppe (1.1%).

4.5.5. Depression

Bezüglich des Auftretens von Depressionen vor bzw. nach dem akuten Myokardinfarkt wurden zwischen der Placebo -und der Verumgruppe im Teilkollektiv der Diabetiker keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

4.6. Nach 365 Tagen: Placebo vs. Verum bei Nichtdiabetikern

Auch in den Teilkollektiven der Patienten ohne Diabetes mellitus ergaben sich nach Ablauf der einjährigen Nachbeobachtungszeit nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Placebo -und der Verumgruppe, die jedoch ohne klinische Bedeutung waren.

4.6.1. Braunwald-Klassifizierung der IAP

Wie bei den Diabetikern wurde auch bei den Nichtdiabetikern ein Unterschied in der Zugehörigkeit der Patienten in die Braunwald-Klasse II festgestellt. Wenn auch der Anteil der Studienteilnehmer in dieser Klasse insgesamt gering war (0.5% des gesamten Kollektivs der Nichtdiabetiker), fand sich dennoch ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebogruppe (0.7%) und der Verumgruppe (0.2%). Dieser Unterschied ist auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant. In der Braunwald-Klasse III bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.18$).

4.6.2. Aktuelle Medikation

Bezüglich der aktuellen Medikation der nicht-diabetischen Studienteilnehmer nach einem Jahr wurden ebenfalls bezüglich einiger Wirkstoffe signifikante Unterschiede festgestellt. Bei den Nichtdiabetikern wurden mehr Patienten der Placebogruppe (90.6%) mit Betablockern behandelt als in der Verumgruppe (87.0%; $p < 0.01$). Sotalol wurde in der Placebogruppe nicht verordnet; in der Verumgruppe bei 0.3% der Patienten ($p < 0.05$). Bezüglich der Verordnung weiterer Medikamente wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Der Unterschied in der Häufigkeit des Einsatzes von Amiodaron, das in der Placebogruppe seltener (0.9%) als in der Verumgruppe (1.7%) eingesetzt wurde, erreichte nicht das Signifikanzniveau ($p < 0.07$).

4.6.3. Triglyzeride

Ferner wurde bei den Nichtdiabetikern ein signifikanter Unterschied in den Triglyzeridwerten zwischen den mit Placebo und den mit der Prüfsubstanz behandelten Studienteilnehmern festgestellt. Patienten aus der Placebogruppe hatten im Schnitt höhere Triglyzeridwerte (124.91 mg/dl – 182 mg/dl) als Patienten der Verumgruppe, bei denen der Mittelwert (116.86 mg/dl – 168 mg/dl) betrug. Der Unterschied ist mit $p < 0.01$ signifikant.

Ebenfalls signifikant war der Unterschied zwischen der Placebo -und der Verumgruppe in Bezug auf den Anteil von Patienten mit Triglyzeridwerten > 150 mg/dl. Davon waren in der Placebogruppe mit 36.7% signifikant mehr Patienten betroffen als in der Verumgruppe (31.8%; $p < 0.05$).

4.6.4. Depression

Ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und Verumgruppe der Nichtdiabetiker fand sich in der Beurteilung der Depressionen. Es zeigte sich, dass in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe ein höherer Anteil von Patienten bereits vor dem Myokardinfarkt an einer Depression gelitten hatte (6.9% vs. 4.6%). Dieser Unterschied war mit $p < 0.05$ signifikant. Nach dem akuten Myokardinfarkt bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied in der Häufigkeit der diagnostizierten Depressionen ($p < 0.09$).

4.7. Studienendpunkte: Placebo vs. Verum bei Diabetikern

4.7.1. Primäre Endpunkte

Bezüglich des primären Endpunktes der Studie der Frequenz des plötzlichen Herztodes innerhalb der Studiendauer von 365 Tagen wurde im Teilkollektiv der Diabetiker zwischen der Placebo- und der Verumgruppe kein signifikanter Unterschied gefunden (2.6% in der Placebo- und 1.9% in der Verumgruppe; $p < 0.42$).

4.7.2. Sekundäre Endpunkte

Auch bezüglich der sekundären Endpunkte fanden sich zwischen den Diabetes-Patienten, die mit der Scheinmedikation behandelt worden waren und den Patienten,

die Omega-3-Fettsäurenethyl ester 90 eingenommen hatten, keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Diabetikern zeigte sich ein Unterschied in der Häufigkeit des nicht-plötzlichen Herztodes (2.0% in der Placebogruppe, 3.8% in der Verumgruppe; $p < 0.10$; OR= 0.53 (CI: 0.24-1.13)). Die Zahl der ICD-terminierten ventrikulären Tachykardien im jeweiligen Gesamtkollektiv lag bei den Diabetikern bei 7 von 905 Teilnehmern und bei den Nichtdiabetikern bei 13 von 2492 Teilnehmern.

4.8. Studienendpunkte: Placebo vs. Verum bei Nichtdiabetikern

4.8.1. Primäre Endpunkte

Auch im Teilkollektiv der Nichtdiabetiker fanden sich bezüglich der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes keine relevanten Unterschiede zwischen der Placebo -und der Verumgruppe (Placebo: 1.2%; Verum: 1.3%; $p < 0.73$).

4.8.2. Sekundäre Endpunkte

Das Gleiche traf bei den Nichtdiabetikern auch für die sekundären Endpunkte zu.

Der einzige, jedoch nicht signifikante Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen lag in der Häufigkeit der im Laufe des Beobachtungszeitraumes vorgenommenen PTCA. Dies war bei den Teilnehmern der Placebogruppe häufiger der Fall (23.4%) als bei den Teilnehmern der Verumgruppe (20.6%; $p < 0.10$).

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der Unterschiede zwischen den Placebo- bzw. Verumgruppen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern. Bei den primären und sekundären Endpunkten bestehen weder bei Diabetikern noch bei Nichtdiabetikern signifikante Unterschiede zwischen Placebo -und Verumgruppen. Lediglich die Zahl depressiver Patienten vor dem Myokardinfarkt war bei den Nichtdiabetikern zwischen Placebo- und Verumgruppe unterschiedlich.

Tabelle 8. Endpunkte: Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

	Diabetes (Placebo vs. Verum)	Kein Diabetes (Placebo vs. Verum)
Primäre Endpunkte		
Plötzlicher Herztod	n.s.	n.s.
Tod	n.s.	n.s.
Kardialer Tod	n.s.	n.s.
Nicht-plötzlicher Herztod	n.s.	n.s.
Nichtkardialer Tod	n.s.	n.s.
Sekundäre Endpunkte		
Apoplex	n.s.	n.s.
Reinfarkt	n.s.	n.s.
MACCE	n.s.	n.s.
Lebensbedrohliche Arrhythmien	n.s.	n.s.
Reanimation oder DC-Schock	n.s.	n.s.
ICD-terminierte VT/VF	n.s.	n.s.
PCTA	n.s.	n.s.
Bypass-Op	n.s.	n.s.
Revaskularisation	n.s.	n.s.
Rehospitalisierung	n.s.	n.s.
Depression vor MI	n.s.	p<0.05
Depression aktuell BDI-Sc. ≥ 14	n.s.	n.s.

4.9. Diabetiker vs. Nichtdiabetiker – frühe Studienphase

Angesichts der nicht signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern wurden diese Gruppen in beiden Teilkollektiven jeweils zusammengefasst und erneut einer statistischen Analyse zugeführt.

4.9.1. Biographische Daten des Gesamtkollektivs

Im gesamten Kollektiv lagen von Anbeginn der Studie und über die verschiedenen erhobenen Merkmale hinweg beinahe durchwegs signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern vor und zwar bezüglich Alter (die Diabetiker waren zum Zeitpunkt der Studienaufnahme und somit zum Zeitpunkt des erlittenen akuten Myokardinfarkts im Durchschnitt jünger als die Nichtdiabetiker) und im Geschlecht (unter den Diabetikern fanden sich mit 32.2% mehr Frauen, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, als unter den Nichtdiabetikern (23.3%).

4.9.2. Befunde bei Klinikaufnahme

Die Herzinfarktpatienten mit Diabetes hatten einen höheren Body-Mass-Index. Sie hatten längere pektanginöse Beschwerden, litten häufiger Dyspnoe, hatten häufiger Herzrhythmusstörungen (Tabelle 9). Unter den Diabetikern fanden sich signifikant weniger Patienten mit STEMI (51.4% vs. 61.7%). Bei den Nicht-Diabetikern fand sich kein Unterschied zwischen den Placebo –und Verumgruppen.

Tabelle 9. Befunde bei Klinikaufnahme

Symptome	Diabetes gesamt	Placebo	Verum	P-Value	OR (95% CI)
Reanimation bei Aufnahme in die Klinik	0.7% (7/1032)	0.4% (2/500)	0.9% (5/532)	n.s.	0.42 (0.08-2.19)
Systolischer Blutdruck [mmHg]	140 (125-160)	140 (120-160)	142 (130-163)	< 0.01	
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)	n.s.	
Keine Angina pectoris vor dem Myokardinfarkt (MI)	43.8% (452/1032)	45.4% (227/500)	42.3% (225/532)	n.s.	1.13 (0.89-1.45)
Angina pectoris <= 48 Std vor dem MI	25% (258/1032)	22.8% (114/500)	27.1% (144/532)	n.s.	0.8 (0.60-1.06)

4.9.3. Akuttherapie

Bei Diabetikern wurde im Rahmen der Akuttherapie insgesamt seltener eine PCI oder Thrombolyse durchgeführt, mit 17.5% vs. 24.4% und insgesamt seltener eine Revaskularisation vorgenommen ($p < 0.0001$) als bei den Nichtdiabetikern.

4.9.4. Diagnostische Verfahren

Bei Diabetikern wurde im Vergleich zu Nichtdiabetikern signifikant seltener eine Koronarangiographie durchgeführt (90.3% vs. 95.1%. $p < 0.0001$) (Tabelle 10). Bei den Diabetikern lag insgesamt signifikant häufiger eine Dreifäßerkrankung vor (31.8% vs. 20.7%; $p < 0.0001$).

Auch die Ischämietestung mittels Belastungs-EKG, Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie wurde bei Diabetikern seltener durchgeführt (16.6% vs. 19.5%). Dabei wurde ein Ischämienachweis häufiger bei Diabetikern (16.5%) als bei Nichtdiabetikern (14.3%) erbracht. Eine Angina pectoris lag bei 8.3% der Diabetiker und 5.6% der Nichtdiabetiker vor.

Bei der Bestimmung der linksventrikulären Funktion schnitten die Diabetiker schlechter ab: bei ihnen wurde in 29.0% eine mäßige bis schwere EF-Reduktion festgestellt (bei Nichtdiabetikern in 22.2%; $p < 0.0001$). Die durchschnittliche echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion (EF) betrug bei Diabetikern 51.0%, bei Nichtdiabetikern 55.0%. Trotz der allgemein schwierigeren klinischen Ausgangssituation der Diabetiker ergaben sich während des Klinikaufenthaltes keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern bezüglich der Häufigkeit von Komplikationen bzw. Todesfällen. Diabetiker wurden signifikant seltener in Reha-Kliniken überwiesen bzw. es wurden für sie seltener Reha-Maßnahmen geplant (34.0% vs. 39.9%; $p < 0.001$).

Tabelle 10. Diagnostik, alle Patienten

	Gesamt	DM	Kein DM	P-Value
Koronarangio %)	93.8	90.3	95.1	<0.0001
Ischämie	18.7	16.6	19.5	<0.05
Dagnostik(%)	(713/3815)	(171/1032)	(542/2783)	
LV-EF (%)	55	51	55	<0.01
	(45-64)	(42-62)	(45-64)	

4.9.5. Langzeit-EKG

Als Grundrhythmus lag bei Diabetikern seltener Sinusrhythmus vor (91.2% vs. 95.5%; $p < 0.001$). Dementsprechend wurde Vorhofflimmern bei Diabetikern häufiger verzeichnet (8.8% vs. 4.5%; $p < 0.001$). Bei Diabetikern fanden sich signifikant häufiger ventrikuläre Extrasystolen (VES). Die maximale Zahl der VES pro Stunde war bei Diabetikern höher ($p < 0.05$). Signifikant häufiger wurden bei Diabetikern auch ventrikuläre Tachykardien registriert ($p < 0.05$) (Tabelle 11).

Tabelle 11. Rhythmusdiagnostik

	Gesamt	DM	Kein DM	P-Value
EKG – 24 Stunden	1763	466 (26.4%)	1297 (73.6%)	
Sinus-Rhythmus (%)	94.3% (1663/1763)	91.2% (425/466)	95.5% (1239/1297)	<0.001
VHF (%)	5.7% (100/1763)	8.8% (41/466)	4.5% (59/1297)	<0.001
VES max/1Stunde	6 (1-30)	7 (2-41)	6 (1-28)	<0.05

4.10. Diabetiker vs. Nichtdiabetiker: Follow-up nach 12 Monaten

4.10.1. Signifikante Unterschiede in klinischen Merkmalen

Bei der Nachuntersuchung nach 12 Monaten wurde zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern ein signifikanter, jedoch klinisch kaum relevanter Unterschied in der Herzfrequenz gefunden (68/min bei Diabetikern und 66/min bei Nichtdiabetikern $p < 0.0001$). Der systolische Blutdruck bei Diabetikern war im Vergleich zu den Nichtdiabetikern höher (140.0 mmHg vs. 130.0 mmHg; $p < 0.0001$) (Tabelle 12).

Tabelle 12. Diabetiker vs. Nichtdiabetiker: Unterschiede in klinischen Merkmalen nach 12 Monaten

	Gesamt	DM	Kein DM	P-Value
Herzfrequenz [/min)	68 (60-74)	68 (64-76)	66 (60-72)	<0.0001
Systolischer Blutdruck [mmHg]	130 (120-147)	140 (126.5-150)	130 (120-145)	<0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 (75-90)	80 (74.5-88.5)	80 (75-90)	n.s.
Instabile Angina (%)	1.4 (46/3312)	1.8 (16/878)	1.2 (30/2434)	n.s.
IAP Braunwald I (%)	0.5 (17/3312)	0.3 (3/878)	0.6 (14/2434)	n.s.
IAP Braunwald II (%)	0.5 (16/3312)	0.6 (5/878)	0.5 (11/2434)	n.s.
IAP Braunwald III (%)	0.4 (13/3312)	0.9 (8/878)	0.2 (5/2434)	<0.01

Ein signifikant höherer Anteil der Diabetiker gehörte bei Studienende der Braunwald-III-Kategorie (IAP) an (0.9% vs. 0.2%; $p < 0.01$). Signifikante Unterschiede fanden sich zudem in der Verteilung der Diabetiker und Nichtdiabetiker in den vier NYHA-Kategorien: 77.7% der Nichtdiabetiker, aber nur 69.3% der Diabetiker waren frei von Dyspnoe (NYHA-Klasse I); mehr Patienten aus den Reihen der Diabetiker zählten zur Kategorie NYHA III oder IV (5.7% vs. 3.1% der Nichtdiabetiker). Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum von 365 Tagen mehr als doppelt so viele Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes (6.9% vs. 3.1%; $p < 0.0001$) (Tabelle 13). Auch Reinfarkte traten bei Diabetikern signifikant

häufiger auf (6.0% vs. 3.7%. $p < 0.01$). Eine Herzinsuffizienz lag bei 30.8% der Diabetiker und 23.2% der Nichtdiabetiker vor ($p < 0.0001$). ICD-terminierte Kammertachykardien bzw. Kammerflimmern traten insgesamt nur selten auf, bei Diabetikern jedoch signifikant häufiger als bei Nichtdiabetikern (0.7% vs. 0.2%; $p < 0.05$). Bei den Diabetikern musste im Laufe des Studienzeitraums signifikant häufiger eine Bypass-Operation durchgeführt werden (9.6% vs. 6.5%; $p < 0.01$).

Bei 4.1% der Diabetiker und 2.4% der Nichtdiabetiker wurden am Ende der Studie klinisch relevante pathologische Laborbefunde verzeichnet ($p < 0.05$). Die Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin -und Triglyzeridwerte waren bei den Diabetikern signifikant (jeweils auf $p < 0.0001$ -Niveau) höher als bei den Nichtdiabetikern.

Tabelle 13. Endpunkte: Diabetiker und Nichtdiabetiker nach 12 Monaten

	Diabetes (%)	Kein Diabetes (%)	P-Value
Primäre Endpunkte			
Plötzlicher Herztod	2.2	1.2	<0.05
Tod	6.9	3.1	<0.0001
Kardialer Tod	5.2	2.3	<0.0001
Nicht-plötzlicher Herztod	2.9	1.1	<0.0001
Nichtkardialer Tod	1.7%	0.8	<0.05
Sekundäre Endpunkte			
Apoplex	1.2	1.0	n.s.
Reinfarkt	6.0	3.7	<0.01
MACCE	14.2	7.9	<0.0001
CPR oder DC-Schock	0.8	0.5	n.s.
ICD-terminierte VT/VF	0.7	0.2	<0.05
MI oder Revaskularisierung	33.2	27.9	<0.01
PTCA	23.3	22.0	n.s.
Bypass-Op	9.6	6.5	<0.01
Revaskularisation	31.7	27.2	<0.05
Herzinsuffizienz	30.8	23.2	<0.0001
Schwere Blutungen	2.9	1.4	<0.01
Rehospitalisation	53.7	46.0	<0.0001
Depression vor MI	6.5	5.7	n. s.
Aktuell Antidepressiva	7.4	5.0	<0.05
Depression aktuell BDI-Score ≥ 14	18.5	12.9	<0.01

4.10.2. Aktuelle Therapie

Statine wurden signifikant häufiger bei Nichtdiabetikern eingesetzt (88.2% vs. 85.2%; $p < 0.05$) ebenso Acetylsalizylsäure (90.0% bei Nichtdiabetes, 85% bei Diabetes; $p < 0.0001$), wohingegen Clopidogrel (30.8% vs. 24.3%; $p < 0.001$) bzw. Marcumar (9.2% vs. 6.4%. $p < 0.01$) häufiger bei Diabetikern eingesetzt wurden. Das Gleiche galt für eine Reihe weiterer Medikamente: niedermolekulares Heparin (1.0% bei Diabetikern vs. 0.2% bei Nichtdiabetikern; $p < 0.01$), Kalzium-Antagonisten (18.4% vs. 10.7%; $p < 0.0001$), Amiodaron (2.6% vs. 1.3%; $p < 0.01$), Digitalis (4.6% vs. 2.3%; $p < 0.001$), Diuretika (49.5% vs. 30.7%; $p < 0.0001$) sowie, erkrankungsbedingt Insulin und orale Antidiabetika. Betablocker und ACE-Hemmer wurden in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich eingesetzt (Betablocker bei 89.5% der Diabetiker und 88.8% der Nichtdiabetiker; $p < 0.59$; ACE-Hemmer bei 72.5% der Diabetiker und bei 72.7% der Nichtdiabetiker; $p < 0.92$).

Tabelle 14 Aktuelle Therapie Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

	Gesamt	Diabetes	Kein DM	P-Value	OR (95% CI)
Betablocker	89.0 %	89.5 %	88.8 %	n.s.	1.07 (0.83-1.38)
ACE-Hemmer	72.6 %	72.5 %	72.7 %	n.s.	0.99 (0.83-1.38)
Statine	87.4 %	85.2 %	88.2 %	< 0.05	0.77 (0.61-0.96)
ASS	88.7%	85.2%	90.0%	< 0.001	0.64 (0.51-0.80)
Clopidogrel	26.1%	30.8%	24.3%	< 0.001	1.38 (1.17-1.64)
Marcumar	7.2 %	9.2 %	6.4 %	< 0.01	1.48 (1.12-1.96)
NM Heparin	0.5 %	1.0 %	0.2 %	< 0.01	4.20 (1.49-11.85)
Ca-Antagonisten	12.7%	18.4%	10.7%	< 0.0001	1.88 (1.52-2.33)
AT1-Rezeptorenblocker	12.3%	15.3%	11.2%	< 0.01	1.43 (1.14-1.79)
Amiodaron	1.7%	2.6%	1.3%	< 0.01	2.03 (1.18-3.48)
Digitalis	2.9%	4.6%	2.3%	< 0.001	2.03 (1.35-3.07)

	Gesamt	Diabetes	Kein DM	P-Value	OR (95% CI)
Sotalol	0.2%	0.5%	0.2%	n.s.	2.79 (0.70-11.18)
Diuretika	35.7%	49.5%	30.7%	<0.0001	2.22 (1.90-2.60)
Insulin	8.6%	31.8%	0.2%	<0.0001	189.3 (83.89-427.0)

4.10.3. Depression

Der durchschnittliche BDI-Score war bei Diabetikern mit 6.0% höher als bei Nichtdiabetikern (5.0%; $p < 0.001$). Signifikant mehr Diabetiker hatten einen BDI-Score-Werte ≥ 14 (18.5% vs. 12.9%; $p < 0.01$). Auch erhielten signifikant mehr Diabetiker Antidepressiva (7.4% vs. 5.0%; $p < 0.05$).

4.11. Endpunkte der Studie

Bezüglich der Endpunkte der Studie lagen vielfach hochsignifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern vor.

4.11.1. Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt, die Rate des plötzlichen Herztodes war bei Diabetikern mit 2.2% signifikant höher als bei Nichtdiabetikern (1.2%; $p < 0.05$) (Tabelle 13). Die Sterblichkeitsrate innerhalb der 365 Tage dauernden Studie war bei Diabetikern mehr als doppelt so hoch als bei Nichtdiabetikern (6.9% vs. 3.1%; $p < 0.0001$). Auch die Rate des kardialen Todes war in der Gruppe der Diabetiker mehr als doppelt so hoch (5.2% vs. 2.3%; $p < 0.0001$). Das Gleiche traf für den nicht-plötzlichen Herztod zu (2.9% vs. 1.1%; $p < 0.0001$). Nicht kardial bedingte Todesfälle wurden bei den Diabetikern mehr als doppelt so oft verzeichnet (1.7% vs. 0.8%; $p < 0.05$).

4.11.2. Sekundäre Endpunkte

Reinfarkte stellten sich bei 6.0% der Diabetiker und 3.7% der Nichtdiabetiker ein ($p < 0.01$). MACCE (Tod, Re-Infarkt, Apoplex in weniger bzw. 365 Tagen) traten insgesamt bei 14.2% der Diabetiker und 7.9% der Nichtdiabetiker auf ($p < 0.0001$). Im Laufe der 365 Tage dauernden Beobachtung musste bei 9.6% der Diabetiker und bei 6.5% der Nichtdiabetiker eine Bypass-Operation vorgenommen werden ($p < 0.01$).

Insgesamt war eine Revaskularisation bei 31.7% der Diabetiker und bei 27.1% der Nichtdiabetiker erforderlich ($p < 0.05$).

Hoch signifikant war der Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz (30.8% bei Diabetikern vs. 23.2% der Nichtdiabetiker. $p < 0.0001$). 53.7% der Diabetiker mussten rehospitalisiert werden, von den Nichtdiabetikern traf dies für 46.0% zu ($p < 0.0001$).

5. Diskussion

Im Rahmen der OMEGA-Studie hatte die hier vorgelegte Arbeit zum Ziel, zu untersuchen, ob und wenn ja welche Auswirkungen die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus hatte, die nach einem akuten Myokardinfarkt zur Standardtherapie entweder Omega-3-Fettsäuren oder Placebo einnahmen. Primär Endpunkt der Untersuchung war das Auftreten des plötzlichen Herztodes, sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, nicht-fataler Reinfarkte oder Schlaganfälle, erfolgreiche Reanimationen, ICD-aufgezeichnete Episoden von ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern, Rehospitalisierungen, Revaskularisierungen (PCI und/oder Koronararterien-Bypass) und unerwünschte Nebenwirkungen der Medikation.

5.1. Nach 12 Monaten: Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Diabetikern

Für eine Beurteilung des Effekts der Therapie mit der Prüfsubstanz Omega-3-Fettsäurenethylester 90 sind insbesondere die Resultate nach 12-monatiger Studienlaufzeit und die Auswertung der Studienendpunkte von Interesse. Bei Diabetikern, wie im Kapitel Resultate bereits dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede der Klassen Braunwald II und Braunwald III.

5.1.1. Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Diabetikern

5.1.1.1. Braunwald-Klassifikation

Anlässlich der Abschluss-Untersuchung nach 12 Monaten fanden sich im Teilkollektiv der Diabetiker bei der Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris (IAP) zwei signifikante Unterschiede: so befanden sich in der Klasse Braunwald II 1.2% der Patienten aus der Placebogruppe und keiner aus der Verumgruppe ($p < 0.05$). In Klasse Braunwald III befanden sich 0.2% der Patienten der Placebo- und 1.6% der Patienten der Verumgruppe. Die Signifikanz des Unterschieds liegt ebenfalls bei $p < 0.05$.

Bei näherer Betrachtung der Verteilung der Patienten in den beiden Gruppen zeigt sich, dass in der Placebogruppe die meisten Patienten in der Braunwald-Klasse II, in

der Verumgruppe jedoch in der Braunwald Klasse III befanden bei insgesamt beinahe gleich häufigem Auftreten der instabilen Angina pectoris in den beiden verglichenen Gruppen.

5.1.1.2. Aktuelle Medikation

Signifikante Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe der Diabetiker fanden sich bezüglich der aktuellen Medikation bei Studienende (ACE-Hemmer und Sotalol kamen in unterschiedlichem Maß zum Einsatz). Diese Unterschiede waren jeweils auf einem Niveau von $p < 0.05$ signifikant, sind jedoch insbesondere aus Sicht der primären und sekundären Endpunkte der vorliegenden Studien kaum von Relevanz.

Im Teilkollektiv der Diabetiker fanden sich einige Unterschiede zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe, die zwar nicht signifikant waren, wegen ihrer klinischen Bedeutung jedoch erwähnt werden müssen.

5.1.1.3. Nicht-plötzlicher kardialer Tod innerhalb von 365 Tagen bei Diabetikern

Bemerkenswert erscheint die grenzwertig unterschiedliche Häufigkeit des nicht-plötzlichen kardialen Todes innerhalb von 365 Tagen zwischen der Placebogruppe und der mit der Prüfsubstanz behandelten Gruppe. Dieses Ereignis ist in der mit dem Scheinpräparat behandelten Gruppe insgesamt in 10 (2.0%), in der mit Omega-3-Fettsäurenethylester in 20 Fällen (3.8%) aufgetreten. Der Unterschied zwischen den beiden Werten ist jedoch nicht signifikant. Die GISSI-Studie hatte keine Kontrollgruppe. Die Patienten nahmen ein Gramm Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA pro Tag ein, über die Dauer von 3,5 Jahren. Die Teilnehmer der GISSI-Studie erhielten nicht die gleiche medizinische Versorgung wie die Patienten der OMEGA-Studie. Die Therapie des Myokardinfarkts war während der GISSI-Studie weniger aggressiv. Dies dürfte den Unterschied des Resultates bezüglich des kardialen plötzlichen Todes zwischen den beiden Studien begründen (siehe Teil 1.1.1.). Ob angesichts des seltenen Auftretens dieses Ereignisses eine größere Stichprobe und längere Beobachtungszeit mehr Klarheit schaffen könnte bleibt zu diskutieren.

5.1.1.4. ICD-terminierte Kammertachykardien bzw. -flimmern

Mit $p < 0.11$ bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe des Diabetikerteilkollektivs auch bei einem anderen sekundären Endpunkt, den lebensbedrohlichen Arrhythmien. Die Rate ICD-terminierter ventrikulärer Tachykardien bzw. von Kammerflimmern liegt bei den Patienten der Placebogruppe bei 0.2% (ein Patient), in der mit der Prüfsubstanz behandelten Verumgruppe bei 1.1% (fünf Patienten). Das gleiche Resultat zeigte sich in der Studie von Raitt et al., 2005; Schrepf et al., 2004; Leaf et al., 2005; Brouwer et al., 2006.

5.1.2. Unterschiede zwischen Placebo und Verum bei Nichtdiabetikern

Auch bei Nichtdiabetikern fanden sich bei Studienabschluss einige signifikante Unterschiede zwischen der Placebo -und der Verumgruppe.

5.1.2.1. Braunwald-Klassifikation

Ähnlich wie bei den Diabetikern ergaben sich Unterschiede in der Verteilung der IAP-Patienten nach der Braunwald-Klassifikation was für die Fragestellung und die Endpunkte der Studie jedoch nicht von größerer Bedeutung ist (zumal der signifikante Unterschied auf die Braunwald-Klasse II beschränkt blieb und somit ein allgemeiner signifikanter Trend unter dem Einfluss der Medikation nicht erkennbar wird).

5.1.2.2. Aktuelle Medikation

Ebenso sind die signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Verordnungen diverser Medikationen für die Beurteilung der Endpunkte der Studie ohne relevante Bedeutung.

5.1.2.3. Triglyzeridwerte

Bezüglich der Triglyzeridwerte gab es signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) bei den Nichtdiabetikern, die auf einen günstigen Effekt des verabreichten Omega-3-Fettsäurenethylesters hinweisen. Sowohl die durchschnittlichen Triglyzeridwerte, als auch die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanten Erhöhungen der

Triglyzeridwerte (>150 mg/dl) war in der mit der Prüfsubstanz behandelten Verumgruppe geringer als bei den Teilnehmern der Placebogruppe.

An dieser Stelle kann daher ein signifikanter positiver Einfluss der Prüfsubstanz auf einen der Risikofaktoren für die Atherosklerose und den Myokardinfarkt und andere kardiocerebrovaskuläre Erkrankungen festgestellt werden. Das hat sich auch in den Studien von Pauwels & Kostkiewicz, 2008; Juturu, 2008; Cheng & Santoni, 2008; Saremi & Arora, 2009 nachweisen lassen.

5.1.3. Wird die Reaktion auf die Prüfsubstanz vom Diabetes mitbestimmt?

Es bleibt festzuhalten, dass Diabetiker und Nichtdiabetiker nicht einheitlich auf die Prüfsubstanz reagierten.

5.1.3.1. Kein Einfluss auf Triglyzeride bei Diabetikern

Der bei den Nichtdiabetikern beobachtete günstige positive Einfluss auf die Triglyzeride nach der einjährigen Behandlung mit Omega-3-Fettsäureethylestern hat sich bei Diabetikern nicht bestätigt. Bei den Triglyzeridwerten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Verumgruppe gefunden.

5.1.3.2. Trend: Höheres Arrhythmierisiko bei Diabetes mellitus

Weder bei den Diabetikern, noch bei den Nichtdiabetikern konnten signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Placebo- und Verumgruppen im Bezug auf schwere Arrhythmien nachgewiesen werden. Insbesondere bezieht sich diese Feststellung auf den plötzlichen Herztod im Laufe von 365 Tagen dem primären Endpunkt der vorgelegten Studie.

Bei den Diabetikern lag bezüglich des nicht-plötzlichen Herztodes die Häufigkeit dieses Endpunktes an der Signifikanzgrenze. Der nicht-plötzliche Herztod war in der mit den Omega-3-Fettsäuren behandelten Teilnehmergruppe häufiger aufgetreten als in der Placebogruppe. Bei Nichtdiabetikern war eine entsprechende Tendenz nicht zu beobachten.

Auf ähnliche Weise ist auch ein sekundärer Endpunkt zu diskutieren. Die Häufigkeit lebensbedrohlicher Arrhythmien war bei den Diabetikern in der Verumgruppe höher als in der Placebogruppe. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Bei der Anzahl der Fälle, bei denen der ICD lebensbedrohliche Kammertachykardien bzw. Kammerflimmern terminierte, war der Unterschied zwischen Placebo- und Verumgruppe nicht signifikant mit einer Tendenz zu Gunsten der Placebogruppe.

Bei den Nichtdiabetikern fanden sich diesbezüglich keine Unterschiede, was darauf hinweisen könnte, dass sich hier ein unterschiedliches Ansprechen zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern auf eine Therapie mit Omega-3-Fettsäuren andeutet. Das gleiche Resultat zeigte sich in den Studien von Raitt et al., 2005; Schrepf et al., 2004; Leaf et al., 2005; Brouwer et al., 2006.

5.2. Omega-3-Fettsäuren zur MI-Prävention – ja oder nein?

Im der Omega-3 Studie waren das Follow-up und die Untersuchung der Patienten auf 1 Jahr begrenzt. Im Untersuchungszeitraum ist bezüglich der zu beantwortenden Fragen keine Aussage möglich. In einer der umfangreichsten Studien zur präventiven Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäureestern, der GISSI-Studie, wurde eine Reduktion der Gesamtmortalität sowie der Rate des plötzlichen Herztodes festgestellt. Die GISSI-Studie hatte eine Laufzeit von 3.5 Jahren (GISSI-Studie, 1999; Marchioli et al., 2002). Ob eine Verlängerung des Follow-up auch in unserem Patientenkollektiv eine Aussage ermöglichen hätte, ist nicht zu beantworten.

Burr und Kollegen berichteten über einen Anstieg der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes nach Gabe von Fischöl bei Patienten mit stabiler Angina pectoris (Burr et al., 2003). Ähnliches meldeten kürzlich Zhao und Mitarbeiter. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren nach einem Myokardinfarkt hätte eine Reduktion der Rate des plötzlichen Herztodes bewirkt, jedoch nicht bei Patienten mit lediglich Angina pectoris, bei denen die Letalität erhöht gewesen sei (Zhao et al., 2009).

Aus Japan wurde berichtet, dass die primäre Prävention über Fischkonsum nur eine signifikante Reduktion nicht fataler Myokardinfarkte, nicht jedoch eine Reduktion der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes bewirkte (Iso et al., 2006). Andere Autoren berichteten über die Senkung des Risikos für den plötzlichen Herztod durch vermehrte Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren. Dies treffe jedoch nicht für Patienten

mit ventrikulären Arrhythmien zu, bei diesen sei eher eine proarrhythmische Wirkung aufgefallen (Cheng & Santoni, 2008).

Wilhelm und Kollegen beobachteten ein signifikant höheres Risiko ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit höheren Omega-3 Indexwerten, allerdings betraf diese Beobachtung nur Patienten mit ICD (Wilhelm et al., 2008). Gegenteiliges berichteten Nodari und Kollegen: sie beobachteten eine antiarrhythmische Wirkung von Omega-3-Fettsäuren, allerdings umfasste das von ihnen untersuchte Kollektiv nur Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (Nodari et al., 2009).

Vermeht werden Zweifel an der Schutzwirkung der Omega-3-Fettsäuren geäußert, die kardioprotektive Wirkung sei lediglich als Trend zu beobachten (Hooper et al. 2006); der Omega-3 Index habe sich nicht wie erhofft als brauchbarer Prognosemarker bei akutem Koronarsyndrom erwiesen (Aarsetoey et al., 2009); die bisherige Kenntnislage sei unzureichend, um allgemeine Empfehlungen zur Einnahme von Omega-3-Fettsäuren auszusprechen (Mangat, 2009).

Vor dem Hintergrund dieser Berichte aus jüngster Zeit lässt sich das Verfehlen signifikanter Resultate in der vorliegenden Studie auf verschiedene Weise deuten. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv umfasste Patienten mit und ohne Angina pectoris. Es wurden Patienten mit ICD zusammengefasst mit Patienten, die keine solchen Implantate trugen. Patienten mit ventrikulären Arrhythmien waren ebenso vertreten wie Patienten ohne Herzrhythmusstörungen.

Insgesamt deutet sich in Übereinstimmung mit Cheng & Santoni, 2008, sowie Wilhelm et al., 2008 an, dass bereits vorliegende Rhythmusstörungen mitentscheidend dafür sein können, ob eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren kardioprotektive Wirkungen entwickelt oder nicht.

Angesichts der von uns vorgestellten Resultate erscheint es möglich, dass Diabetiker anfälliger für lebensbedrohliche Arrhythmien sein könnten insbesondere unter Gabe von Omega-3-Fettsäuren. Da der Diabetes mellitus eine häufige Komorbidität bei Myokardinfarktpatienten darstellt, könnte dieser Aspekt mitverantwortlich sein für die widersprüchlichen Resultate bezüglich der Rhythmusstörungen unter der Gabe von Omega-3-Fettsäuren.

Diese Überlegung wird durch z. T. schon seit längerer Zeit bekannte molekularbiologische Erkenntnisse untermauert: Freie ungesättigte langkettige Fettsäuren gehen auf zellulärer Ebene Wechselwirkungen mit einer großen Zahl unterschiedlicher membrangebundener Proteine ein, so auch mit diversen Rezeptoren und Ionenkanälen (Ahmed & Thomas, 1971; Corr et al., 1984; Fiehn & Hasselbach, 1970; Lamers & Hulsmann, 1977; Messineo et al., 1984; Rauch et al., 1989; Rauch et al., 1994).

Die elektrophysiologischen Effekte sind darüber hinaus nicht bei allen Omega-3-Fettsäuren in gleicher Weise ausgeprägt, sondern vielmehr von der Struktur der einzelnen Omega-3-Fettsäuren abhängig. So gehen die EPA und die DHA differenzierte Wechselwirkungen mit membrangebundenen Ionenkanälen ein, was sich evtl. auch in einer verminderten elektrischen Stabilität niederschlagen kann (Dhein et al., 2005).

Allerdings scheinen diese Erkenntnisse gegenwärtig auf freie, nicht esterifizierte Formen der Omega-3-Fettsäuren beschränkt zu sein (Kang & Leaf, 1996). Ob bzw. welche Wechselwirkungen die Kombination zweier unterschiedlicher esterifizierter Omega-3-Fettsäuren auf zellulärer Ebene auslösen kann, ist gegenwärtig noch Gegenstand der Forschung.

5.3. Depressionsrate nach Myokardinfarkt

Der Anteil von Patienten mit mäßiger bis schwerer Depression (BDI-Score ≥ 14) ist in den beiden Studienarmen vergleichbar (20.1% in der Placebogruppe und 17.1% in der Verumgruppe). Die Rate liegt durchaus im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit depressiver Symptome bei Patienten nach Myokardinfarkt (Frasure-Smith et al., 1993; Bush et al., 2001; Carney et al., 1987). Wie das Resultat in Tabelle 13 zeigt, hat die Gabe von Omega-3-Säurenethylester einen signifikanten Einfluss ($p < 0.01$) auf die Entstehung bzw. den Schweregrad von Depressionen bei Diabetikern im Vergleich zu den Nichtdiabetikern.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Als Teil der OMEGA Studie wurde in dieser Arbeit die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren bei Diabetikern und Nichtdiabetikern in der Prävention des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt untersucht. Ein positiver Effekt bezüglich des primären Endpunkts zeigte sich wie auch bei der OMEGA Studie nicht (Rauch et al., 2010).

Zwischen den in eine Placebogruppe und eine Verumgruppe randomisierten Patienten bestanden sowohl zu Beginn als auch am Ende des Beobachtungszeitraums weitestgehend keine signifikanten Unterschiede.

Der plötzliche Herztod war bei den Diabetikern häufiger als bei Nichtdiabetikern. Bei den sekundären Endpunkten wurden statistisch gering signifikante Unterschiede gefunden. Grenzwertige Unterschiede wurden im Laufe der 365 Tage andauernden Studie bei der Rate nicht-plötzlicher kardialer Todesfälle (in der Verumgruppe höher) und bei der Rate ICD-terminierter ventrikulärer Tachykardien bzw. Kammerflimmern (in der Verumgruppe höher) insbesondere bei Diabetikern festgestellt. Die Gabe von Omega-3-Säurenethylester hatte bei diesen einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung bzw. den Schweregrad von Depressionen.

Insgesamt reihen sich die in der vorgelegten Studie gewonnenen Resultate in die Reihe jüngster Mitteilungen anderer Forscherteams ein, in denen über noch ungeklärte, eher ungünstige Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren bei Myokardinfarkt-Patienten insbesondere im Zusammenhang mit Arrhythmien, aber auch mit unterschiedlichen Formen kardiovaskulärer Vorerkrankungen berichtet wird.

7. LITERATURNACHWEIS

1. Aarsetøy H, Aarsetøy R, Lindner T, Staines H, Harris WS, Nilsen DWT (n-3) Fatty acid content of red blood cells does not predict risk of future cardiovascular events following an acute coronary syndrome. *J Nutr* 2009; 139:507-13.
2. ACOS-study group. Acute Coronary Syndrome Registry (ACOS). Unpublished results 2005.
3. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31 Suppl:S157-61.
4. Ahmed K, Thomas S. The effects of long chain fatty acids on sodium plus potassium ion-stimulated adenosine triphosphatase of rat brain. *J Biol Chem* 1971; 246:103-9.
5. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279:23-8.
6. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Anand RG, O'Keefe JH, Ventura HO. The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28:92-8.
7. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971; 1:1143-5.
8. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:391-409.
9. Beck AT, Brown GK, Steer RA. Beck Depression Inventory - II (BDI-II). San Antonio: The Psychological Corporation. 1996.

10. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99:2452-7.
11. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators - The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmias (SOFA) randomized Trial. *JAMA* 2006; 295:2613-9.
12. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57:193-200.
13. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-61.
14. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, Fauerbach JA. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88:337-41.
15. Carney RM, Rich MW, Tevelde AJ, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:1273-5.
16. Cheng JW, Santoni F. Omega-3 fatty acid: a role in the management of cardiac arrhythmias? *J Altern Complement Med* 2008; 14:965-74.
17. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:331-7.
18. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, Aarøe J, Toft E, Møller J, Rasmussen K, Dyerberg J, Schmidt EB. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312:677-8.

- 19.Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, Aarøe J, Toft E, Møller JM, Rasmussen K, Dyerberg J, Schmidt EB. Fish consumption. n-3 fatty acids in cell membranes. and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79:1670-3.
- 20.Corr PB. Gross RW. Sobel BE. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ Res* 1984; 55:135-54.
- 21.Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1046-53.
- 22.De Vreede JJ. Gorgels AP. Verstraaten GM. Vermeer F. Dassen WR. Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:698-706.
- 23.Dhein S. Michaelis B. Mohr FW. Antiarrhythmic and electrophysiological effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Naunyn Schmeidebergs Arch Pharmacol* 2005; 371:202-11.
- 24.Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200:177-82.
- 25.Edwards R. Peet M. Shay J. Horrobin D. Depletion of docosahexaenoic acid in red blood cell membranes of depressive patients. *Biochem Soc Trans* 1998; 26:142.
- 26.Fiehn W. Hasselbach W. The effect of phospholipase A on the calcium transport and the role of unsaturated fatty acids in ATPase activity of sarcoplasmic vesicles. *Eur J Biochem* 1970; 13:510-8.
- 27.Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Weinheim: Wiley. 1981; 38-42.
- 28.Frasure-Smith N. Lesperance F. Juneau M. Talajic M. Bourassa MG. Gender. Depression and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999; 61:26-37.

29. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819-25.
30. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary Supplementierung with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
31. Gowani SA, Shoukat S, Taqui AM, Bhulani N, Khalid S, Sheikh A, Halim MS, Samreen S, Jafary FH. Secondary prevention of heart disease – knowledge among cardiologists and omega-3 (omega-3) fatty acid prescribing behaviors in Karachi. Pakistan. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9:4.
32. Hallaq H, Sellmayer A, Smith TW, Leaf A. Protective effect of eicosapentaenoic acid on ouabain toxicity in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:7834-8.
33. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:1760-4.
34. Harris WS: The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1997-2002.
35. Harris WS: The omega-3 index: from biomarker to risk marker to risk factor. *Curr Atherosclero Rep* 2009; 11: 411-7.
36. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, Treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
37. Hautzinger M, Keller F, Kühner C, Bürger C. Beck Depression Inventar II (BDI 2). Bern: Hans Huber Verlag. 2005.

38. Honore E, Barhanin J, Attali B, Lesage F, Lazdunski M. External blockade of the major cardiac delayed-rectifier K⁺ channel (Kv1.5) by polyunsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:1937-41.
39. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality. Cardiovascular disease and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332:752-60.
40. Horrobin DF. Phospholipid-metabolism and depression: the possible roles of phospholipase A₂ and coenzyme A-independent transacylase. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:45-52.
41. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287:1815-21.
42. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S, JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113:195-202.
43. Juturu V. Omega-3 fatty acids and the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2008 Fall; 3:244-53.
44. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-80.
45. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na⁺ channels by directly binding to the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:3542-6.
46. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, Reed JF 3rd, Einfalt JM, Rodgers JK, Fricchione GL. Relation between myocardial infarction. Depression. Hostility and death. *Am Heart J* 1999; 138:549-54.

47. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:20-3.
48. Lamers JM, Hulsmann WC. Inhibition of (Na⁺ + K⁺)-stimulated ATPase of heart by fatty acids. *J Mol Cell Cardiol* 1977; 9:343-6.
49. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D. Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-8.
50. Lorenz H, Jünger C, Seidl K, Gitt A, Schneider S, Schiele R, Wienbergen H, Winkler R, Gottwik M, Delius W, Senges J, Rauch B. Do statins influence the prognostic impact of non-sustained ventricular tachycardia after ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26:1078-85.
51. Macleod JC, Macknight AD, Rodrigo GC. The electrical and mechanical response of adult guinea pig and rat ventricular myocytes to omega3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pharmacol* 1998; 356:261-70.
52. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85:275-91.
53. Mangat I. Do vegetarians have to eat fish for optimal cardiovascular protection? *Am j Clin Nutr* 2009; 89:1597S-1601. Epub 2009 Mar 25.
54. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-903.

55. Marik PE. Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32:365-72.
56. McLennan PL. Abeywardena MY. Charnock JS. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63:1411-7.
57. Messineo FC. Rathier M. Favreau C. Watras J. Takenaka H. Mechanisms of fatty acid effects on sarcoplasmic reticulum. III. The effects of palmitic and oleic acids on sarcoplasmic reticulum function - a model for fatty acid membrane interactions. *J Biol Chem* 1984; 259:1336-43.
58. Mischoulon D. Fava M. Docosahexaenoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23:785-94.
59. Mozaffarian D. Lemaitre RN. Kuller LH. Burke GL. Tracy RP. Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107:1372-77.
60. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1991-6.
61. Nodari S, Metra M, Milesi G, Manerba A, Cesana BM, Gheorghide M, Dei Cas L. The role of n-3 PUFAs in preventing the arrhythmic risk in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009 Feb; 23:5-15. Epub 2008 Nov 4.
62. O'Keefe JH Jr. Abuissa H. Sastre A. Steinhaus DM. Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate. Heart rate recovery after exercise. and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97:1127-30.
63. Pauwels EK. Kostkiewicz. M: Fatty acid facts. Part III: Cardiovascular disease. or. a fish diet is not fishy. *Drug News Perspect* 2008; 21:552-61.
64. Peet M. Murphy B. Shay J. Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43:315-9.

65. Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission structural brain changes and reduced neuronal phospholipid-turnover. *Int J Clin Pract* 2001; 55:560-3.
66. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McAnulty J. Fish oil Supplementierung and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2884-91.
67. Rauch B, Colvin RA, Messineo FC. Inhibition of 3H-quinuclidinyl benzylate binding to cardiac muscarinic receptor by long chain fatty acids can be attenuated by ligand occupation of the receptor. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:495-506.
68. Rauch B, Niroomand F, Messineo FC, Weis A, Kubler W, Hasselbach W. Effect of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 on the kinetics of antagonist binding to cardiac muscarinic receptors. *Biochem Pharmacol* 1994; 48:1289-96.
69. Rauch Bernhard, MD; Rudolf Schiele, MD; Steffen Schneider, PhD; Helmut Gohlke, MD; Frank Diller; Martin Gottwik, MD; Gerhard Steinbeck, MD; Tobias Heer, MD; Hugo Katus, MD; Reinhilde Zimmer, MD; Ali Erdogan, MD; Conrad Pfafferott, MD; Jochen Senges, MD for the Omega-Study Group. Highly Purified Omega-3 Fatty Acids for Secondary Prevention of Sudden Cardiac Death after Myocardial Infarction Aims and Methods of the OMEGA-Study *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20: 365-375
70. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation* 2010; 122:2152-2159.

71. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000; 102:2677-9.
72. Saremi A, Arora R. The Utility of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *Am J Ther*. 2009; 16(5): 421-36
73. Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363:1441-2.
74. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:407-12.
75. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, Kok FJ, Kromhout D. Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: the Zutphen study. *Eur Heart J* 2008; 29:2024-30. Epub 2008 Jul 18.
76. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353:1547-57.
77. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements but not alpha-linolenic acid benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:5-17.
78. Wilhelm M, Tobias R, Asskali F, Kraehner R, Kuly S, Klinghammer L, Boehles H, Daniel WG. Red blood omega-3 fatty acids and the risk of ventricular arrhythmias in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:971-7. Epub 2008 Apr 23.

- 79.Xiao YF, Ke Q, Wang SY, Auktor K, Yang Y, Wang GK, Morgan JP, Leaf A. Single point mutations affect fatty acid block of human myocardial sodium channel alpha-subunit Na⁺ channels. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:3606-11.
- 80.Zhao YT, Chen Q, Sun YX, Li XB, Zhang P, Xu Y, Guo JH. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med 2009; 41:301-10.

Meinen Töchtern Seraphia und Aurelia gewidmet

Danksagung:

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Conrad Pfafferott, meinem Doktorvater, für die intensive Betreuung Gestaltung dieser Arbeit sowie der vielfältigen freundlichen Beratungen, die mir einen kritischen Blick zu der Thematik eröffneten. Die zahlreichen Gespräche auf persönliche Ebene werden mir immer als bereichernder und bildender Austausch in Erinnerung bleiben.

Ferner danke ich Herren Prof. Dr. med. Bernhard Rauch und Dr. med. Steffen Schneider für die Überlassung der notwendigen Quellen und statistischen Daten aus der OMEGA-Studie.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Bernhard Mödl bedanken der mir mit seinen Erfahrungen immer tatkräftig zur Seite stand.

Bei meiner Familie möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dieser Zeit.