

Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen

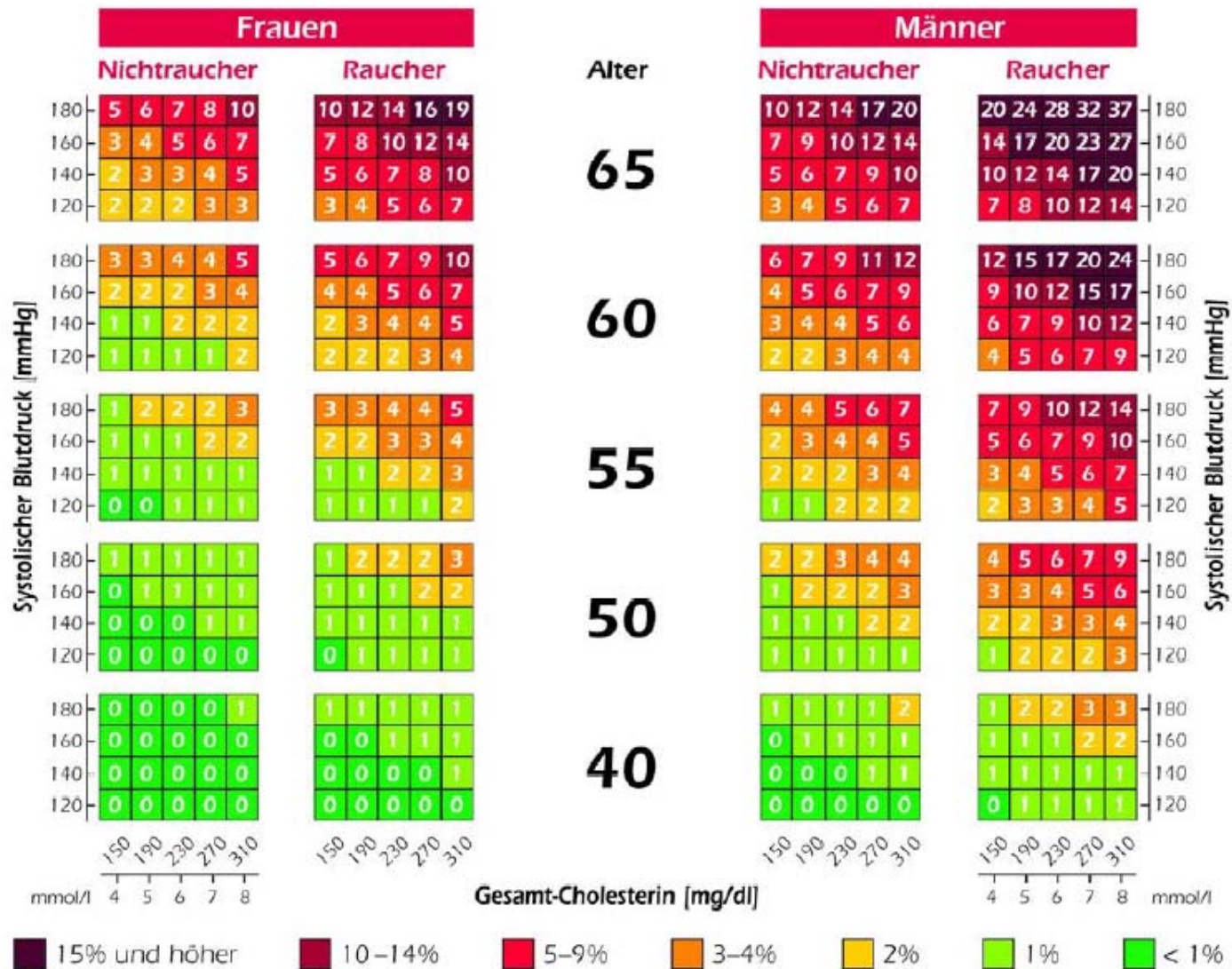
Koronare Herzerkrankung

Berlin, 15 November 2008

Prof. Dr. C. von Schacky, FAHA, FESC
Leiter, Präventive Kardiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik Innenstadt
Ludwig Maximilians-Universität München
Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de
und Omegamatrix, Martinsried, Germany
c.vonSchacky@omegamatrix.eu



Primäre / sekundäre Prävention vs. Kontinuum des Risikos



Zehn-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung in der deutschen Bevölkerung gemäß SCORE Deutschland nach Geschlecht, Alter, systolischem Blutdruck, Gesamt-Cholesterin und Raucherstatus

Risiko durch Krankheit

ABI \leq 0.9

Carotisstenose \geq 50%

Abd. Aortenaneurysma

Zn Myokardinfarkt

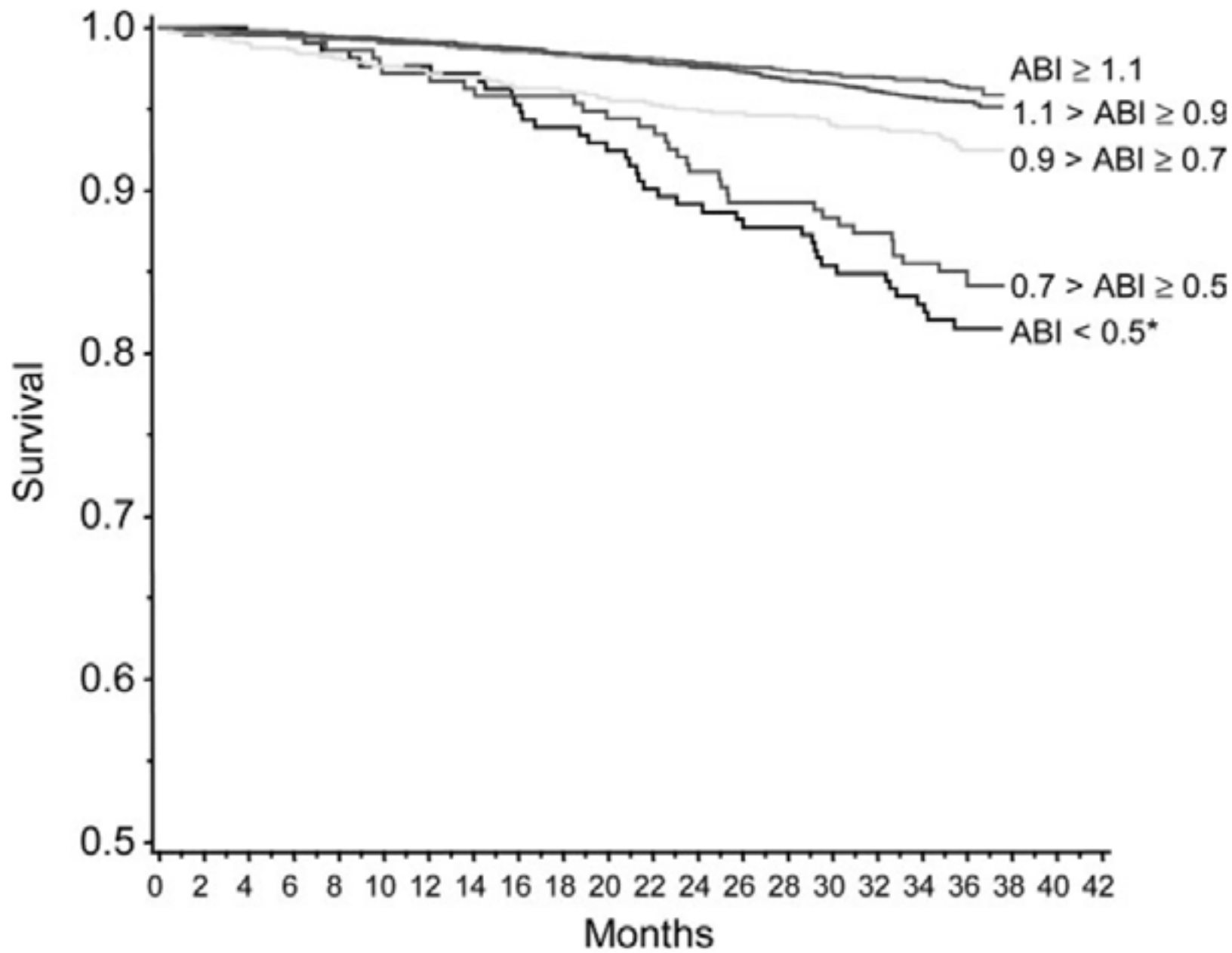
Diabetes mellitus

= in 10 Jahren

5 % kardiovaskuläre Mortalität

20 % MACE

⇒ Pflicht zur Prävention



Alles, was LDL senkt, ist gut.

Ach ja ?

LDL: Klinische Endpunktstudien

Senken mit Statin:	-15 % Gesamtmortalität
Senken mit low-fat:	-/+0 Gesamtmortalität
Senken mit HRT:	+ kardiovask Ereignisse
Senken mit Ezetimibe:	IMT eher schlechter, große Studie läuft
Heben mit n-3 FS:	-17 % Gesamtmortalität
Niacin, Plasmapherese	??

Sterole

Cheung et al, Br J Pharmacol 2004;57:640
Howard et al, JAMA 2006;295:655
Rossouw et al, JAMA 2007;297:1465
Kastelein et al, N Engl J Med 2008;358:1431
Mozaffarian, JAMA 2006;296:1885

Alles, was BZ senkt, ist gut.

Ach ja ?

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes



Blutzuckerkontrolle

Usual care: HbA1c 7.0 – 7.9

Intensive care: HbA1c < 6.0, früh Insulin

Cholesterin / Blutdruck

Langjährige Endpunkt-Studie, 10251 Teilnehmer,

06.02.08: Blutzuckerarm gestoppt nach 4 Jahren

Usual care: 203

Intensive care: 257

Warum ?

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION

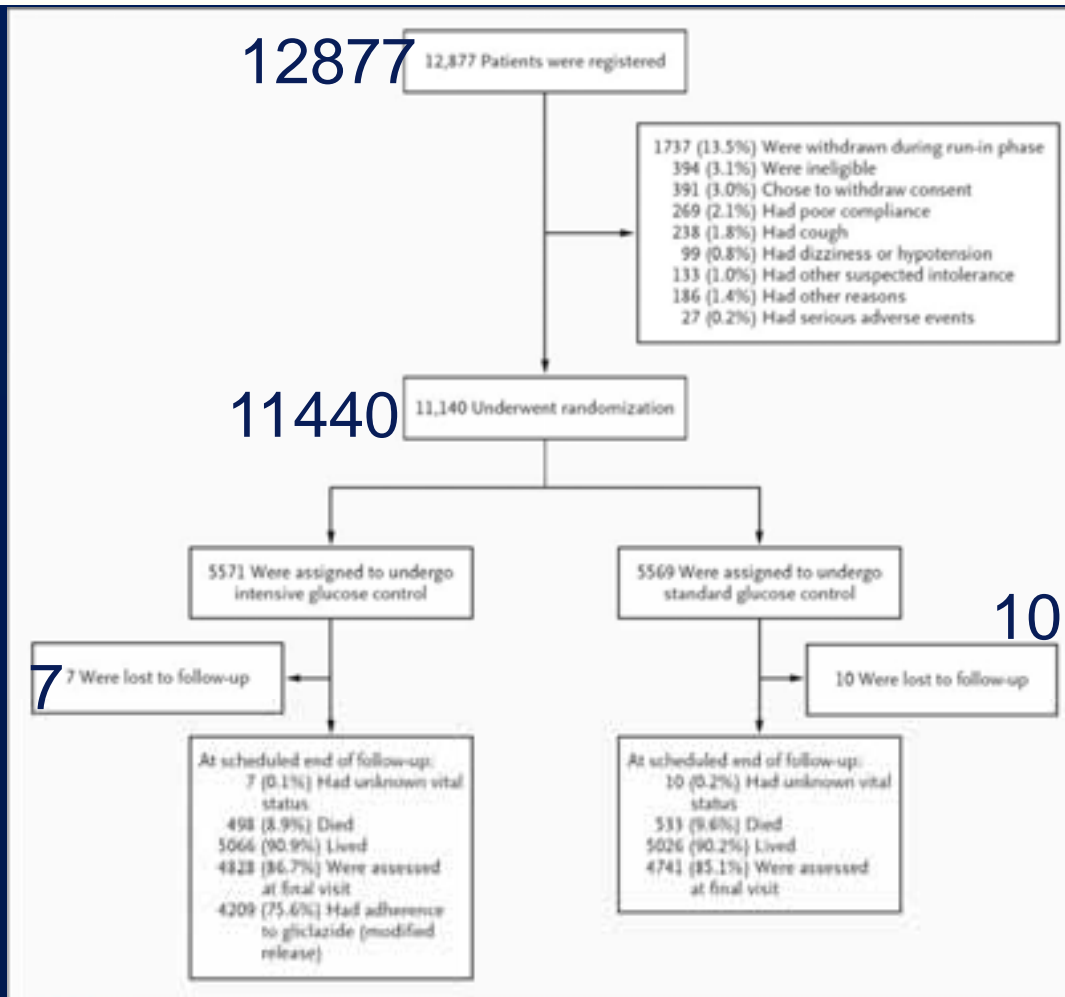
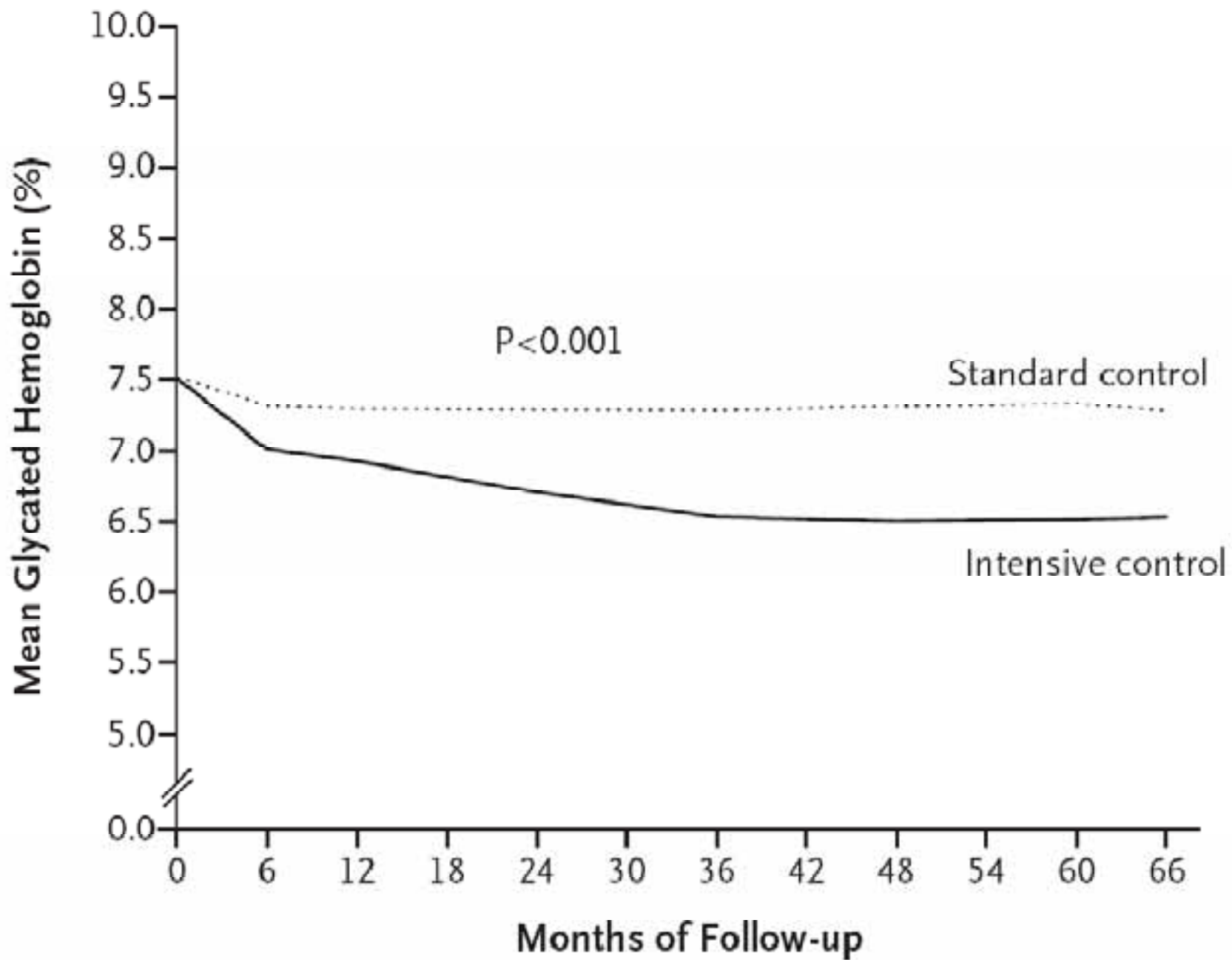
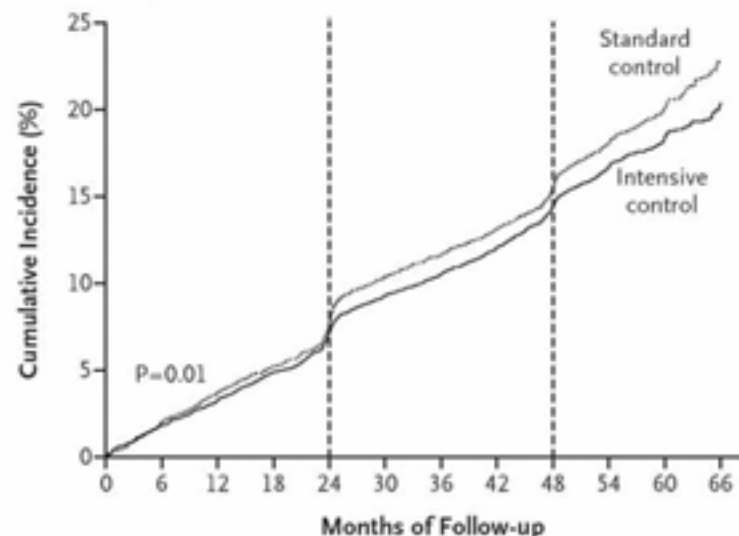


Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up of Study Participants.



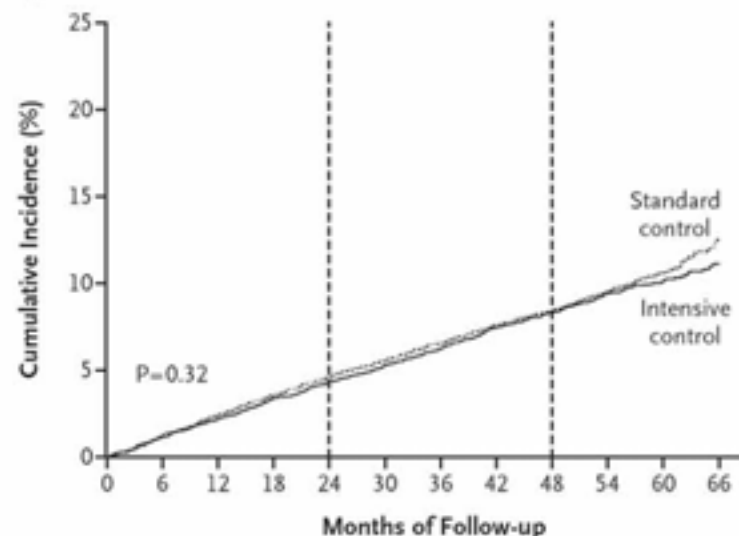
A Combined Major Macrovascular and Microvascular Events



No. at Risk

Intensive	5570	5457	5369	5256	5100	4957	4867	4756	4599	4044	1883	447
Standard	5569	5448	5342	5240	5065	4903	4808	4703	4545	3992	1921	470

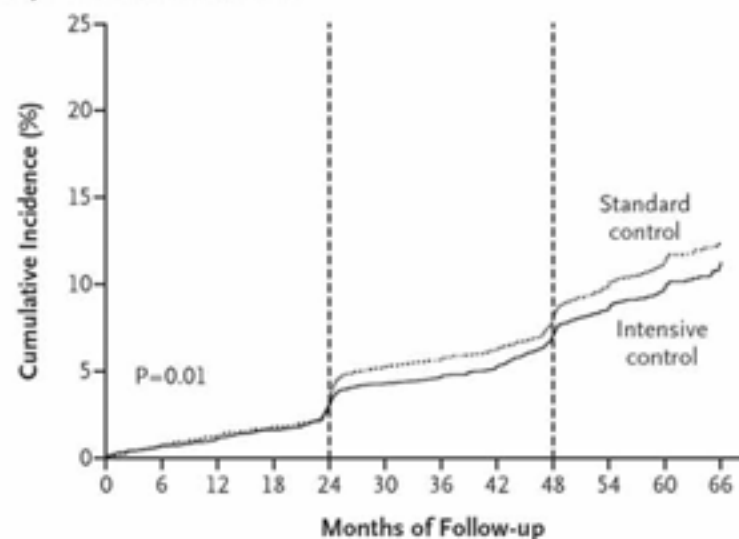
B Major Macrovascular Events



No. at Risk

Intensive	5570	5494	5428	5338	5256	5176	5097	5005	4927	4396	2071	486
Standard	5569	5486	5413	5330	5237	5163	5084	4995	4922	4385	2108	509

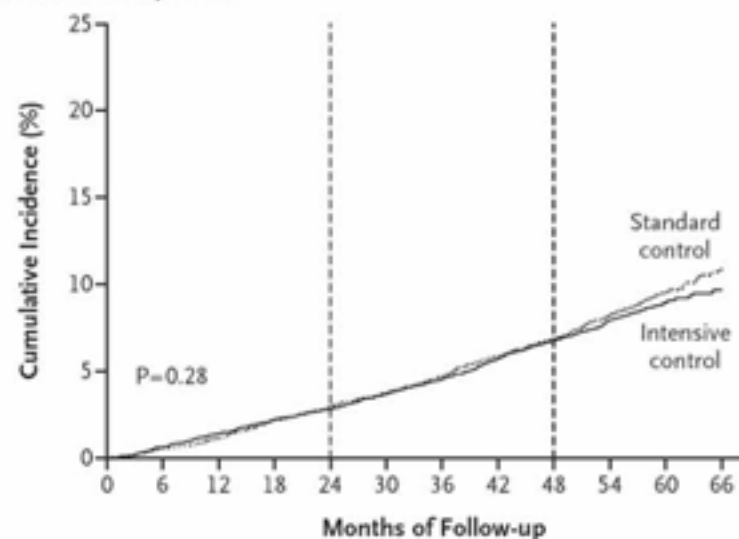
C Major Microvascular Events



No. at Risk

Intensive	5571	5495	5430	5358	5233	5120	5055	4968	4824	4258	1992	473
Standard	5569	5498	5431	5353	5207	5069	4995	4911	4764	4204	2024	494

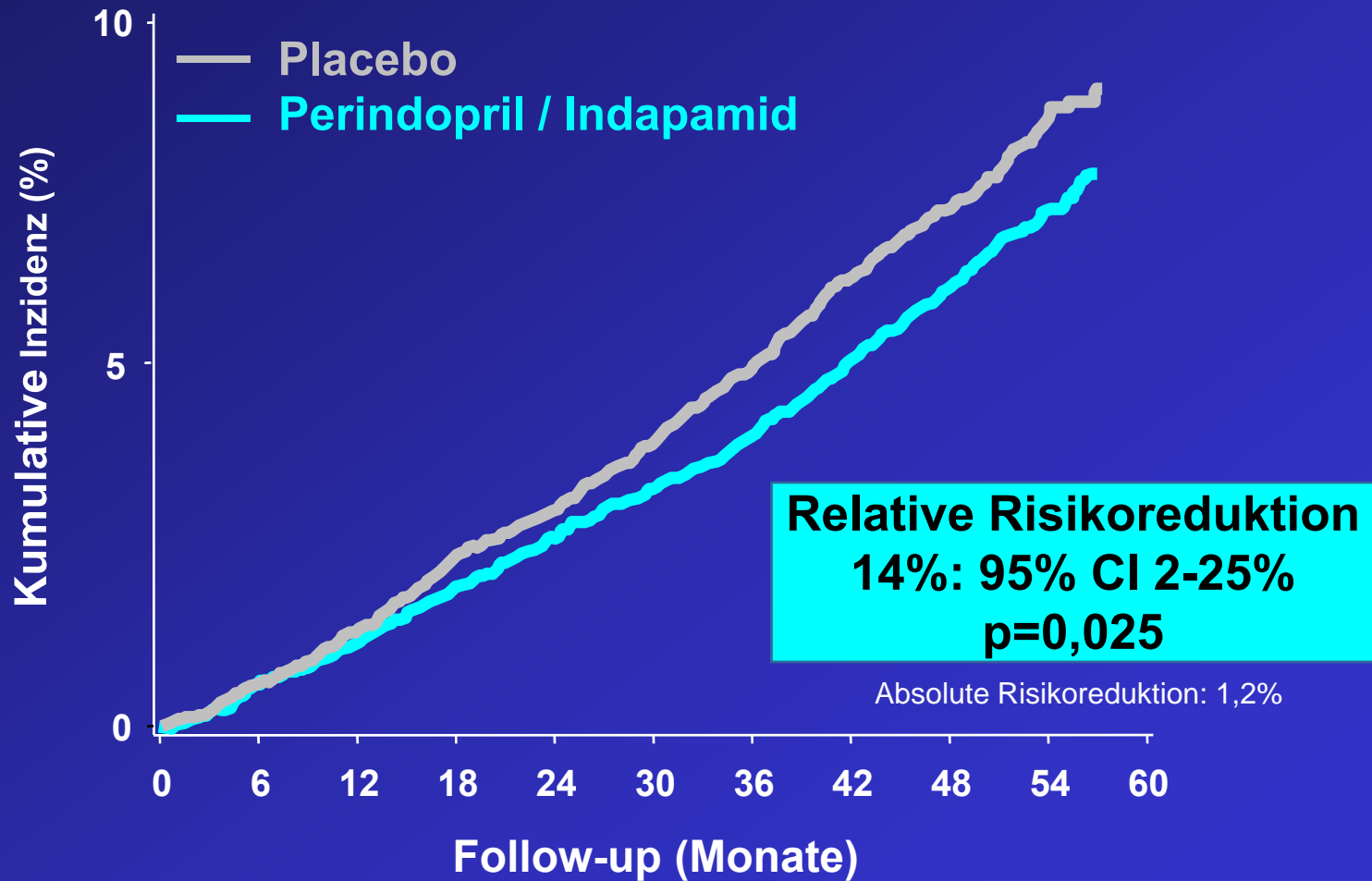
D Death from Any Cause



No. at Risk

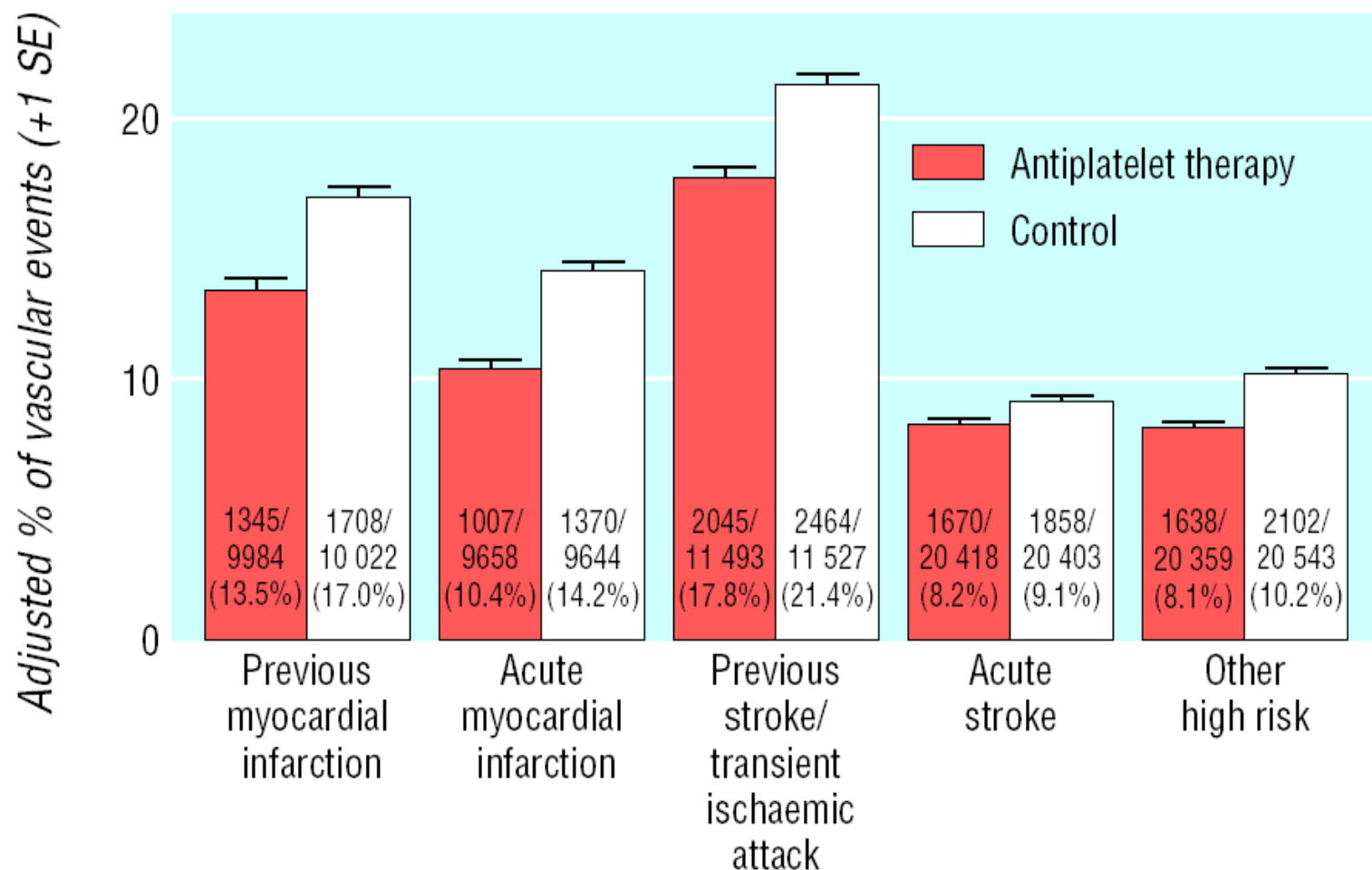
Intensive	5571	5533	5490	5444	5411	5361	5312	5246	5189	4653	2211	523
Standard	5569	5537	5503	5445	5399	5354	5301	5237	5178	4643	2240	544

Gesamtmortalität

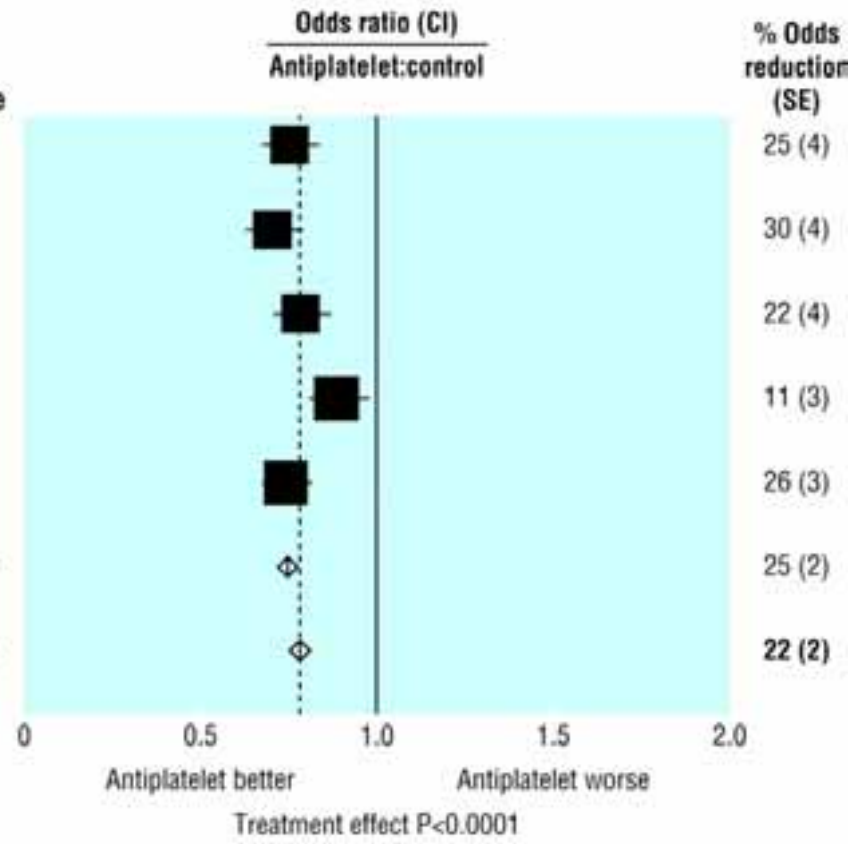


Thrombozytenaggregationshemmer

Benefit per 1000 patients (SE):	36 (5)	38 (5)	36 (6)	9 (3)	22 (3)
Mean months of treatment:	27	1	29	0.7	22
P value:	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0009	<0.0001



Category of trial	No of trials with data	No (%) of vascular events		Observed-expected	Variance	Odds ratio (CI)		% Odds reduction (SE)
		Allocated antiplatelet	Adjusted control			Antiplatelet:control		
Previous myocardial infarction	12	1345/9984 (13.5)	1708/10 022 (17.0)	-159.8	567.6			25 (4)
Acute myocardial infarction	15	1007/9658 (10.4)	1370/9644 (14.2)	-181.5	519.2			30 (4)
Previous stroke/transient ischaemic attack	21	2045/11 493 (17.8)	2464/11 527 (21.4)	-152.1	625.8			22 (4)
Acute stroke	7	1670/20 418 (8.2)	1858/20 403 (9.1)	-94.6	795.3			11 (3)
Other high risk	140	1638/20 359 (8.0)	2102/20 543 (10.2)	-222.3	737.0			26 (3)
Subtotal: all except acute stroke	188	6035/51 494 (11.7)	7644/51 736 (14.8)	-715.7	2449.6			25 (2)
All trials	195	7705/71 912 (10.7)	9502/72 139 (13.2)	-810.3	3244.9			22 (2)

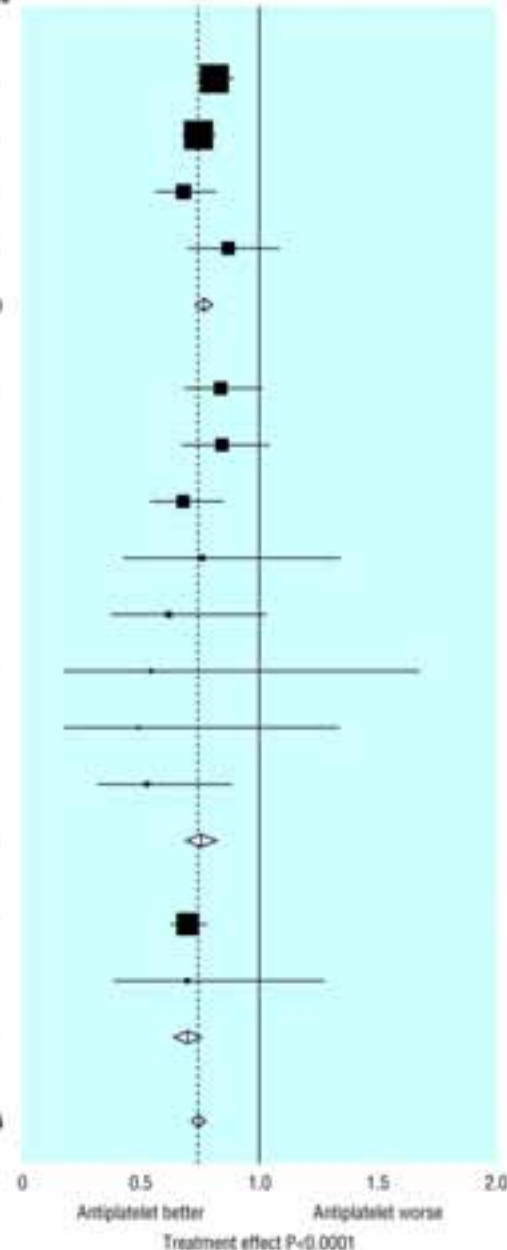


Heterogeneity of odds reductions between:
5 categories of trial: $\chi^2=21.4$, $df=4$; $P=0.0003$
Acute stroke v other: $\chi^2=18.0$, $df=1$; $P=0.00002$

Collaboration, A. T. BMJ 2002;324:71-86

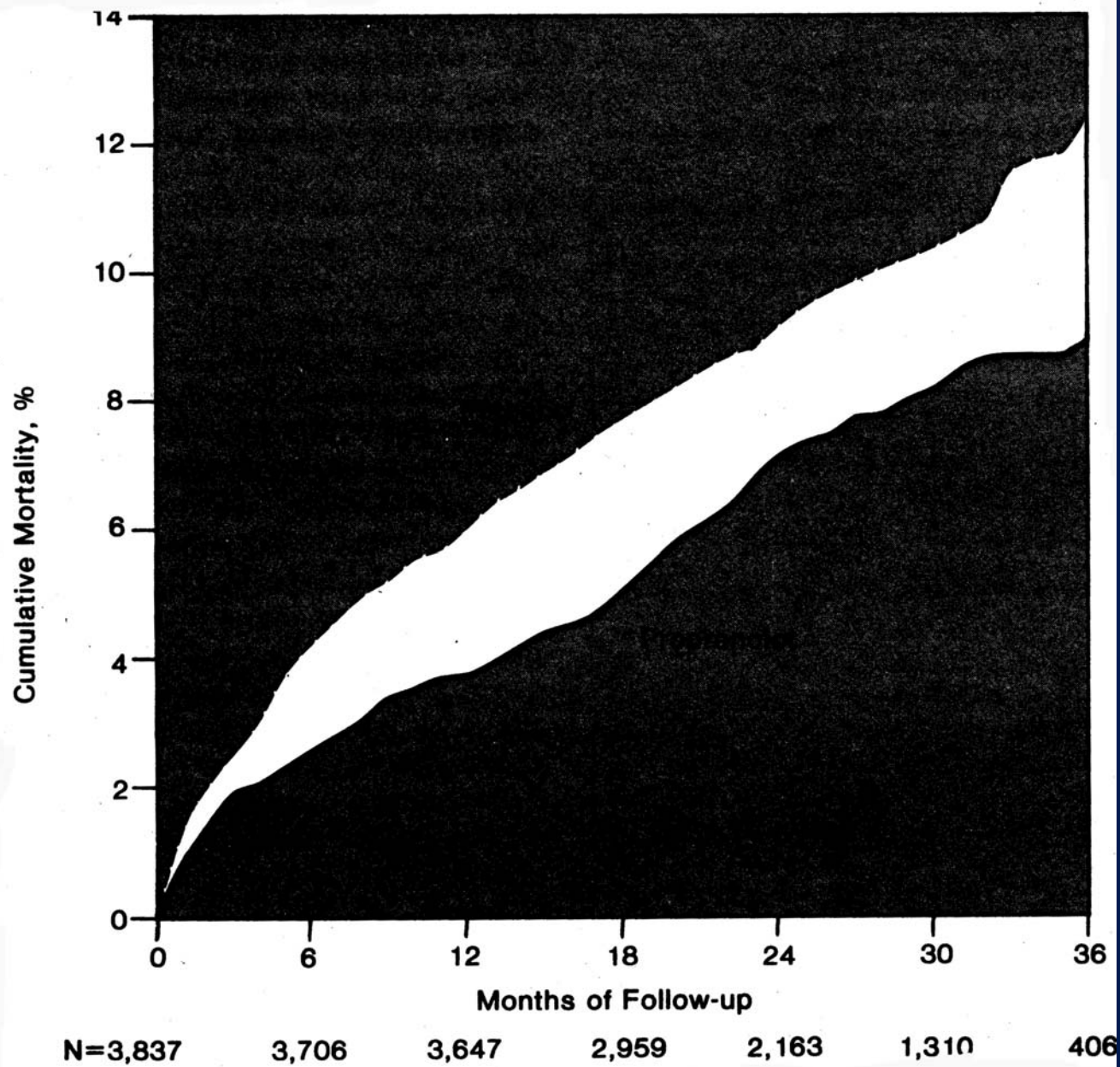


Category of trial	No of trials with data	No (%) of vascular events		Observed-expected	Variance	Odds ratio (CI)		% Odds reduction (SE)
		Allocated antiplatelet	Adjusted control			Antiplatelet : control		
Aspirin alone (mg daily):								
500-1500	34	1621/11 215 (14.5)	1939/11 236 (17.2)	-147.1	707.8			19 (3)
160-325	19	1526/13 240 (11.5)	1963/13 273 (14.8)	-219.9	742.6			26 (3)
75-150	12	366/3370 (10.9)	517/3406 (15.2)	-72.0	183.8			32 (6)
<75	3	316/1827 (17.3)	354/1828 (19.4)	-18.9	136.5			13 (8)
Any aspirin*	65	3829/29 652 (12.9)	4764/29 743 (16.0)	-452.3	1717.0			23 (2)
Other antiplatelet drugs:								
Dipyridamole	15	392/2696 (14.5)	458/2734 (16.8)	-30.9	173.0			16 (7)
Sulfapyrazone	19	315/2411 (13.1)	361/2416 (14.9)	-23.8	140.7			16 (8)
Ticlopidine	42	278/3435 (8.1)	385/3475 (11.1)	-50.5	132.3			32 (7)
Suloctid	6	47/364 (12.9)	59/367 (16.1)	-5.6	20.5			24 (19)
Picotamide	4	41/1583 (2.6)	66/1602 (4.1)	-12.2	25.8			38 (16)
Sulotroban	4	8/406 (2.0)	14/409 (3.4)	-3.2	5.3			45 (33)
Tiflusal	2	10/314 (3.2)	19/309 (6.1)	-4.7	6.7			50 (28)
Other†	9	41/647 (6.3)	73/641 (11.4)	-16.1	25.6			47 (15)
Any other single agent	101	1132/11 856 (9.5)	1435/11 953 (12.0)	-147.0	529.9			24 (4)
Aspirin + another antiplatelet drug:								
Aspirin + dipyridamole	40	1036/9703 (10.7)	1393/9738 (14.3)	-172.6	488.7			30 (4)
Aspirin + sulfapyrazone	2	38/283 (13.4)	50/278 (18.0)	-6.5	18.5			30 (20)
Any combination	48	1074/9986 (10.8)	1443/10 016 (14.4)	-179.1	507.2			30 (4)
All trials	188	6035/51 494 (11.7)	7644/51 738 (14.8)	-715.7	2449.6			25 (2)

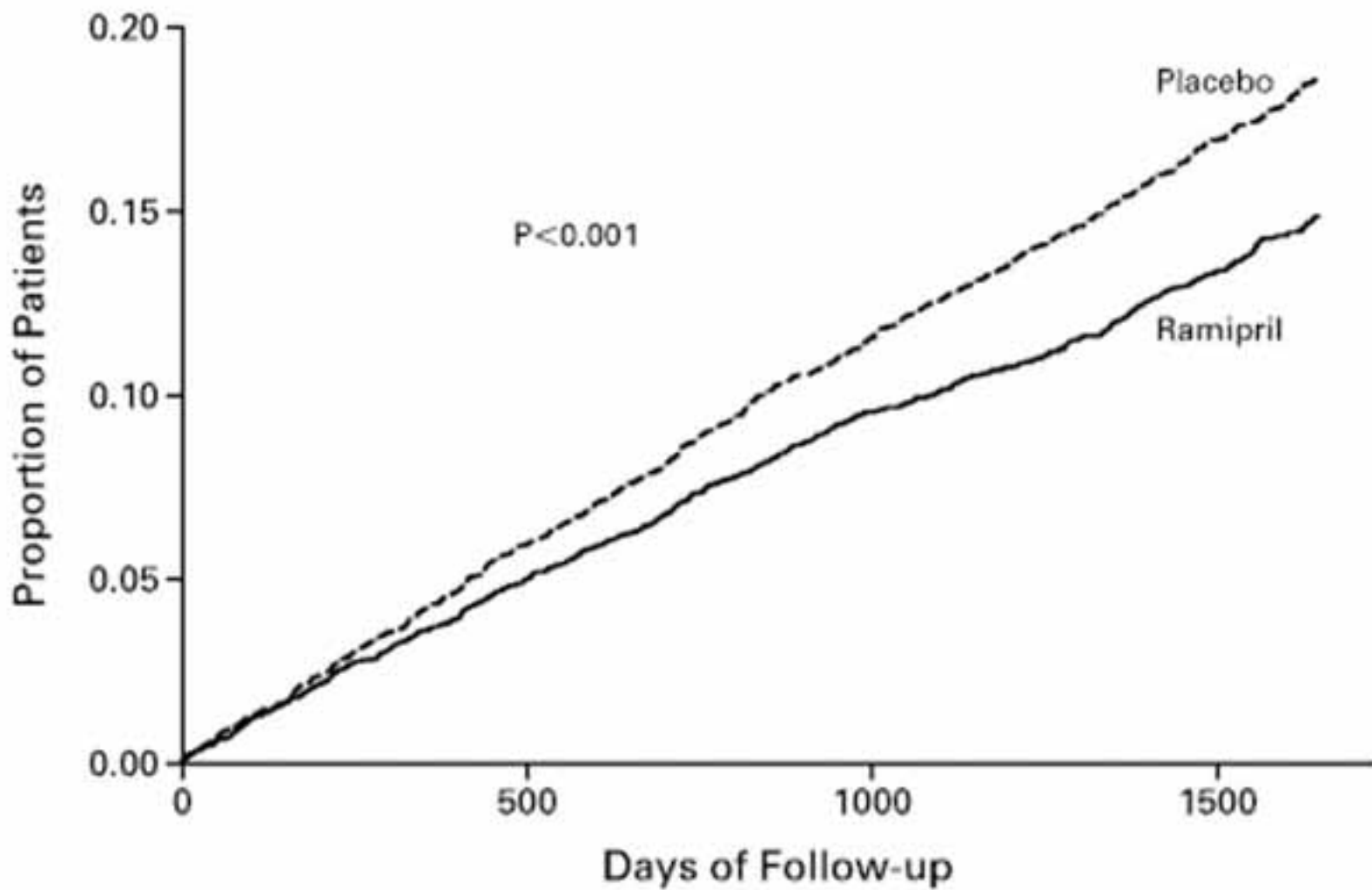


Heterogeneity of odds reductions between:
 Different aspirin doses: $\chi^2=7.7$, $df=3$; $P=0.05$
 Other antiplatelet v any aspirin: $\chi^2=10.8$, $df=8$; $P>0.1$

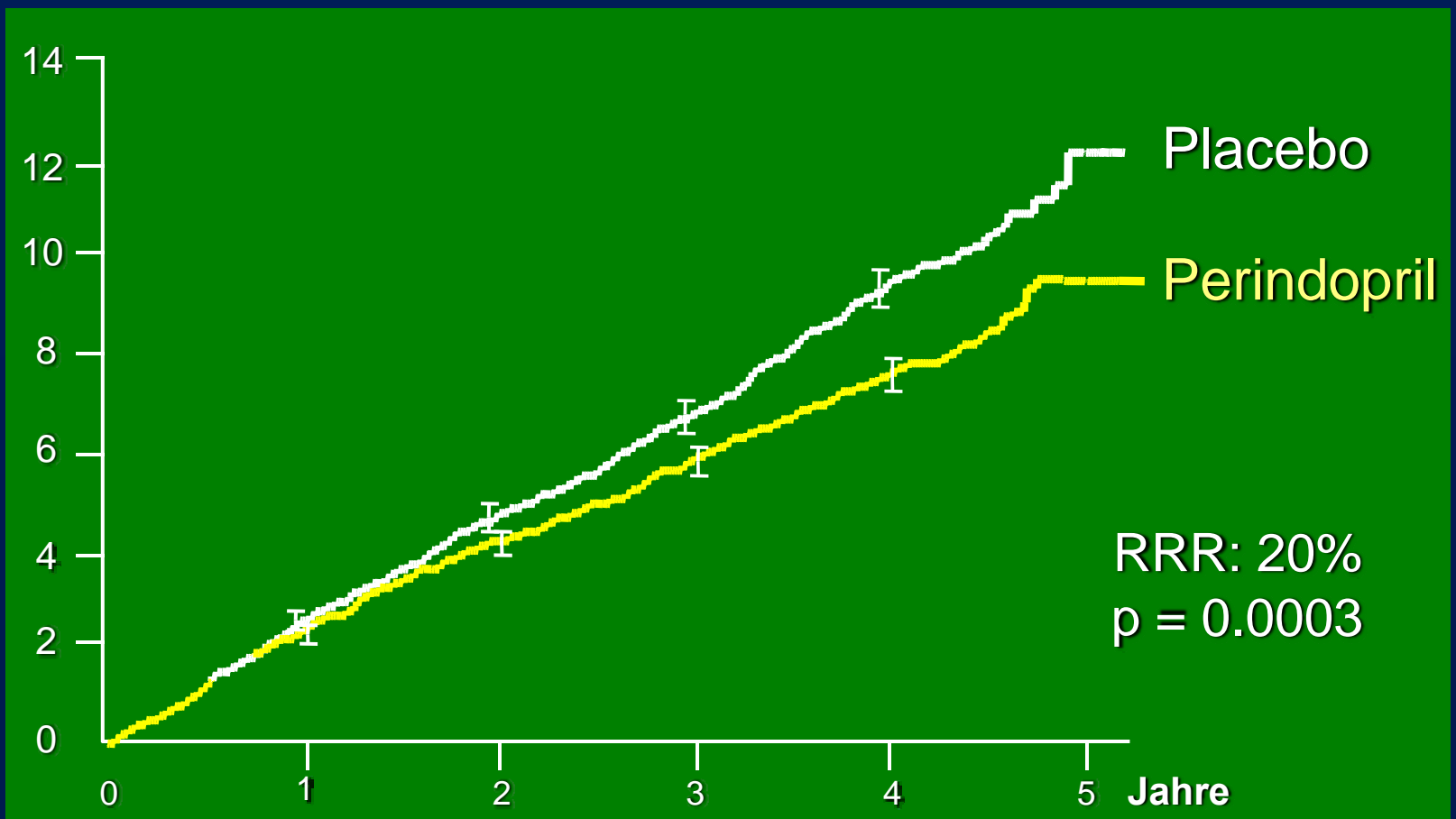
Beta-Blocker



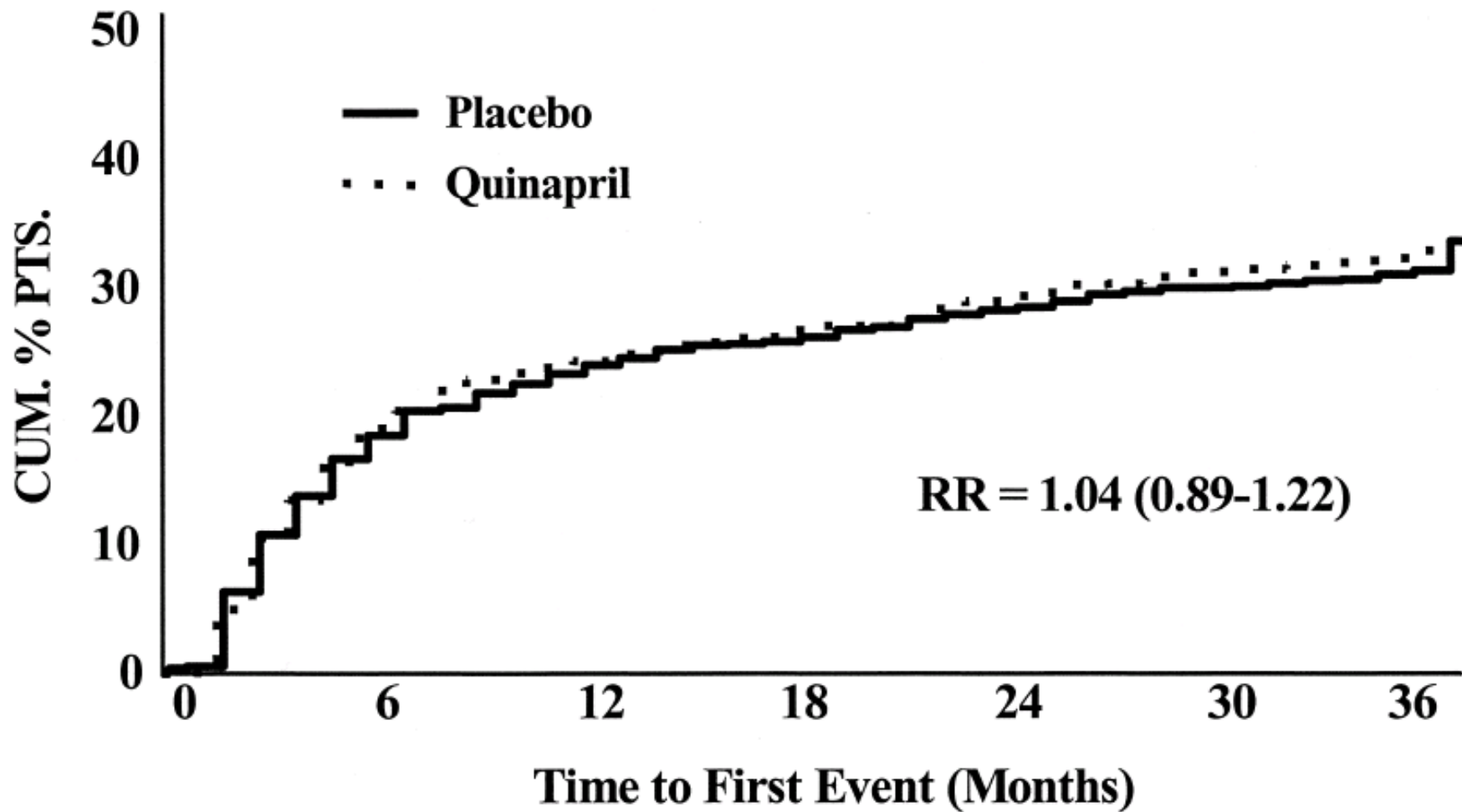
ACE-Hemmer, ARB's

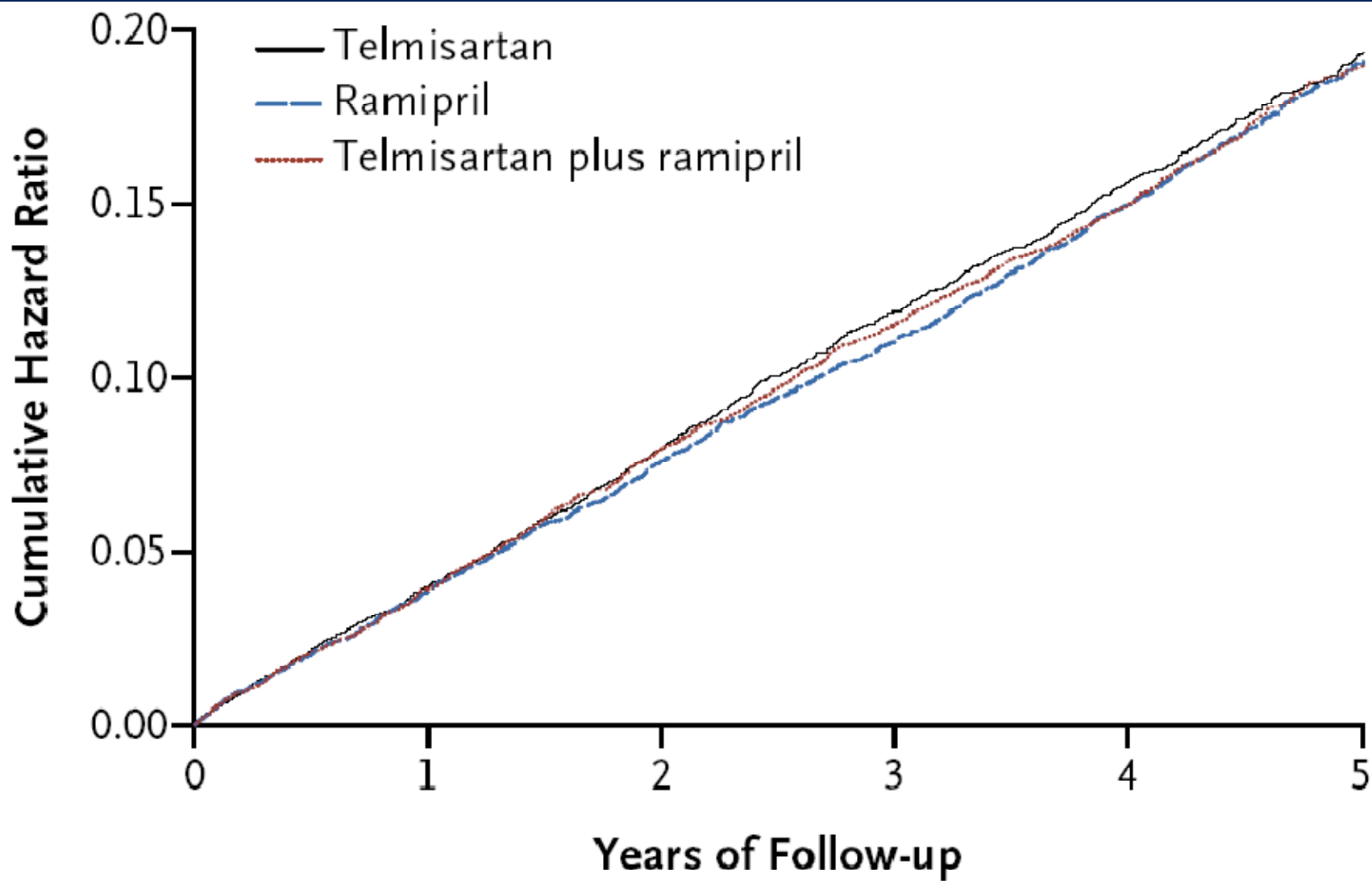


% CV -Mortalität, MI or Reanimation



Placebo jährliche Ereignisrate: 2.4%





Omega-3 Fettsäuren

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico

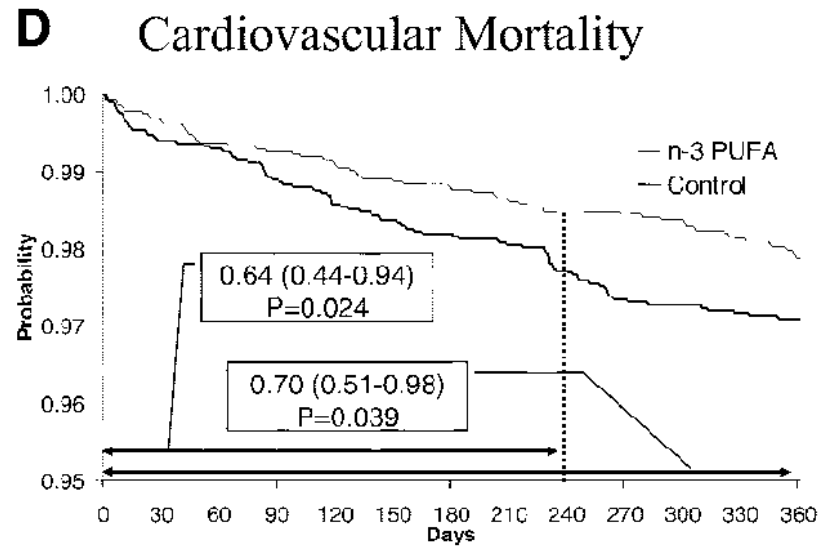
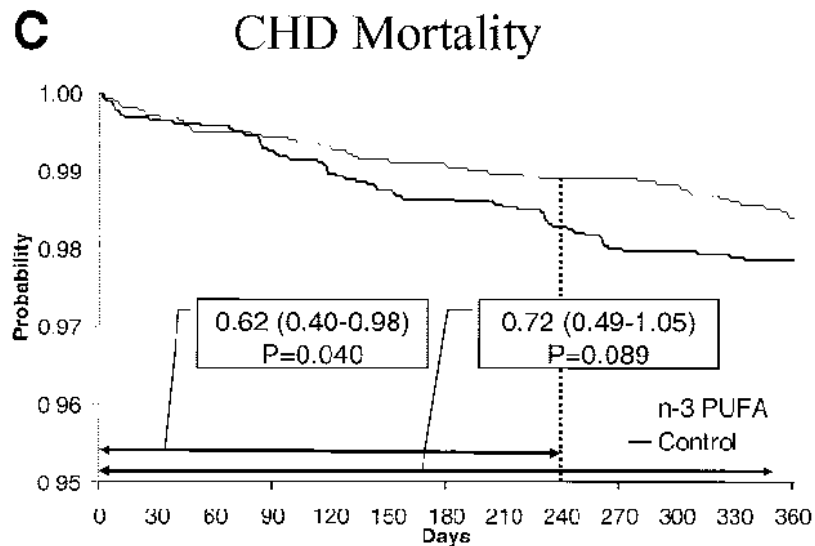
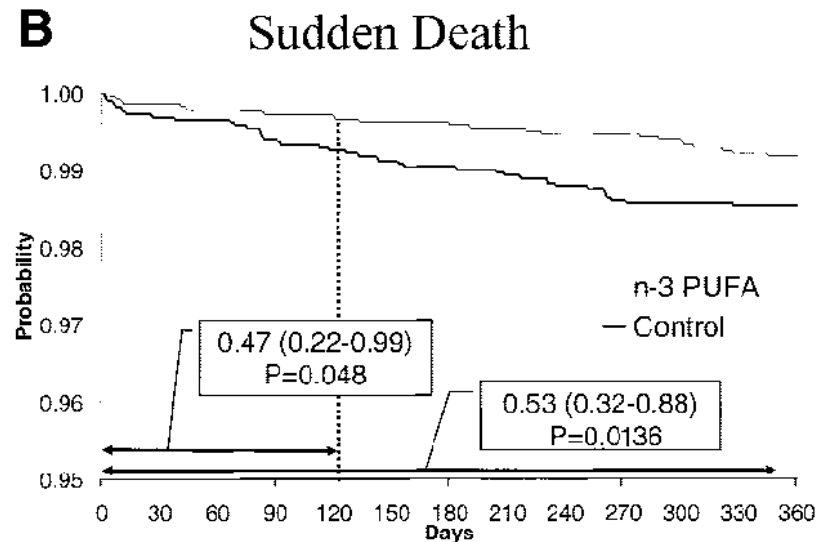
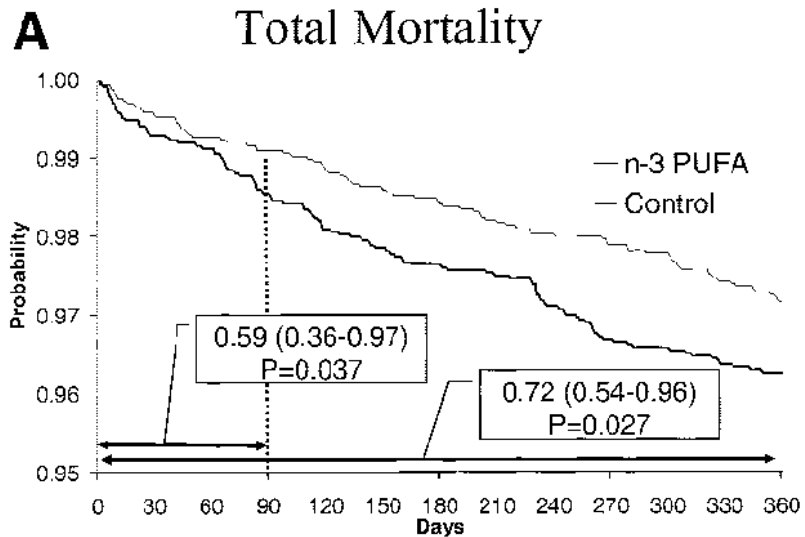
3.5 Jahre randomisiert, offen, multi-zentrisch,
faktorielles Design, 11324 Pat kurz nach erstem MI

0.85 g ω -3 Fettsäuren / Tag

300 mg Vitamin E / Tag

Kombination

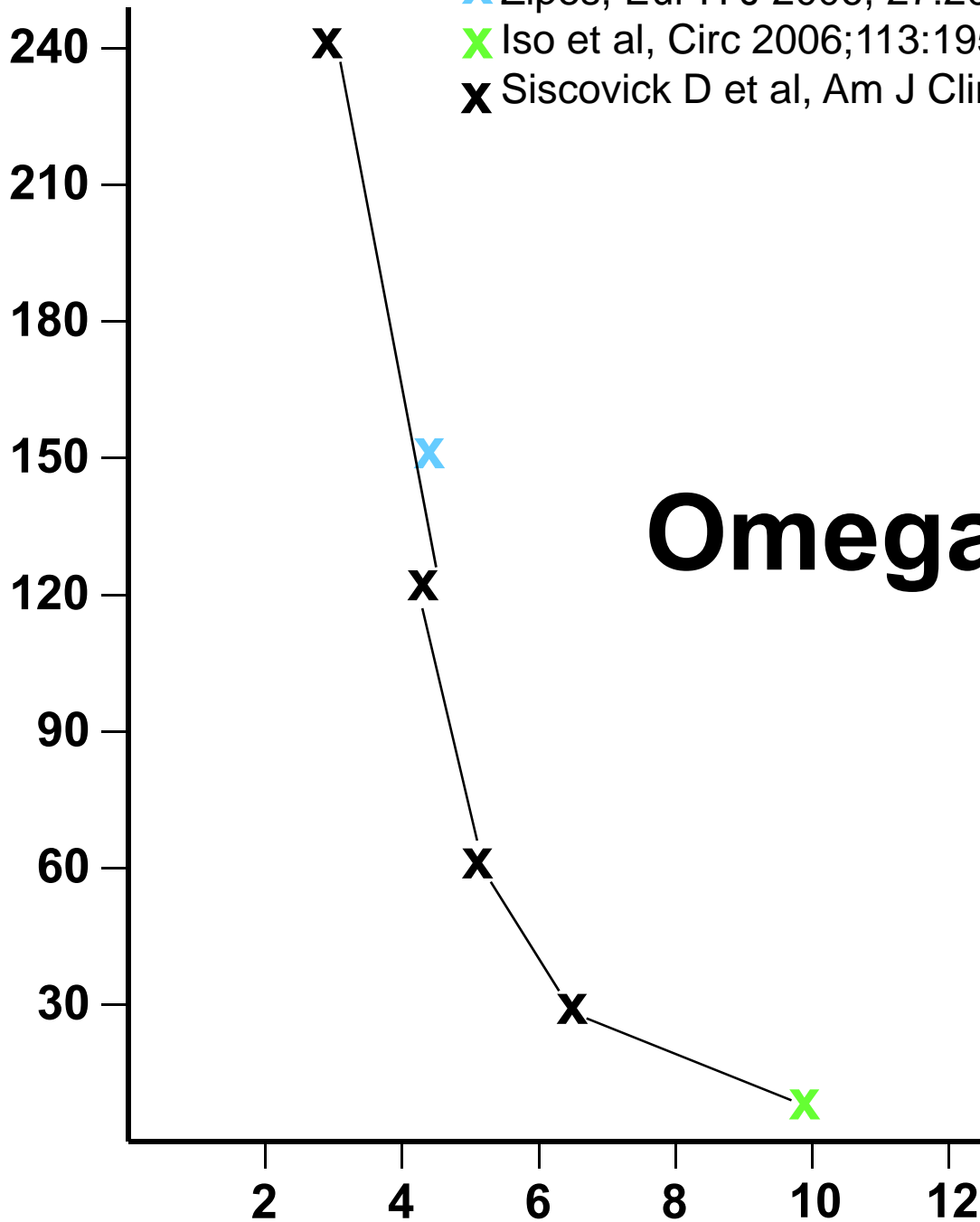
weder noch



Incidenz plötzlicher Herztod
/ 100 000 Personenjahre

- X** Zipes, Eur H J 2006, 27:2099 , Sands, Lipids 2005;40:343
- X** Iso et al, Circ 2006;113:195, Itomura, In vivo 2008;22:131
- X** Siscovick D et al, Am J Clin Nutr 2000; 71:208S

Omega-3 Index



Meta-Analysen zu ω -3 Fettsäuren

Bucher

Mortalität 0.81 CI 0.73-0.90*

Cochrane

Mortalität a 0.86 CI 0.70-1.04

Mortalität b 0.83 CI 0.75-0.91*

Wang

Kein Effekt von α -Linolensäure

Mozaffarian

Mortalität 0.83 CI 0.68-1.00*

*p < oder <<0.05

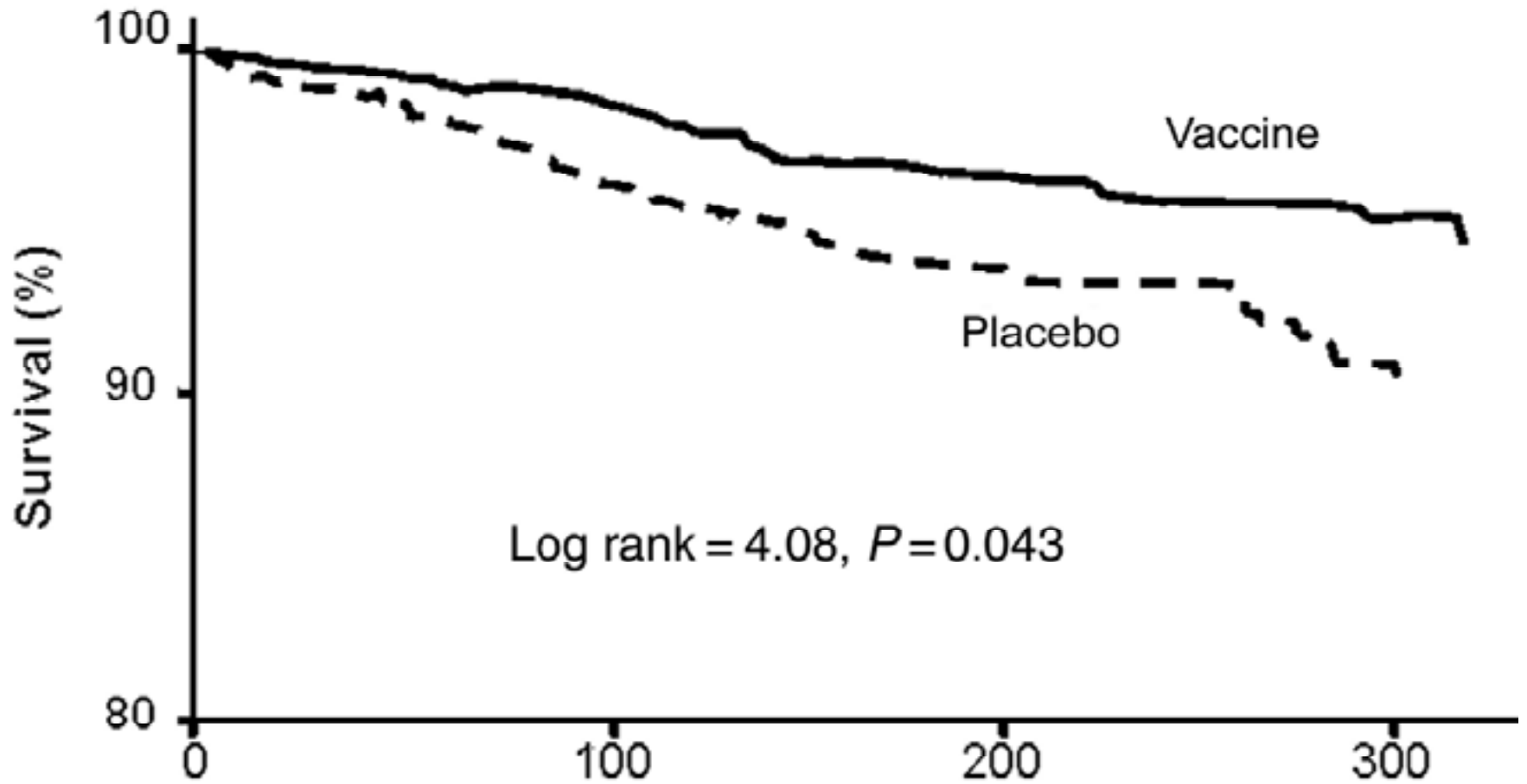
Bucher HC, Am J Med 2002;112:298

Hooper L Br Med J 2006;332:752

Wang C Am J Clin Nutr 2006;84:5

Mozaffarian D JAMA 2006;296:1885

Grippeschutzimpfung



658 KHE Pat, 59.9+10.3 J, randomisiert, 12 Monate, MACE, Krankenhaus

Zusammenfassung KHE

Lebensstil

Rauchen aufgeben

Training

Übergewicht

Blutdruckeinstellung

Diabeteseinstellung

Grippeimpfung

Ernährung

Med. Kost

Moderat Alkohol

Omega-3 Fettsäuren

Pharmaka

ASS

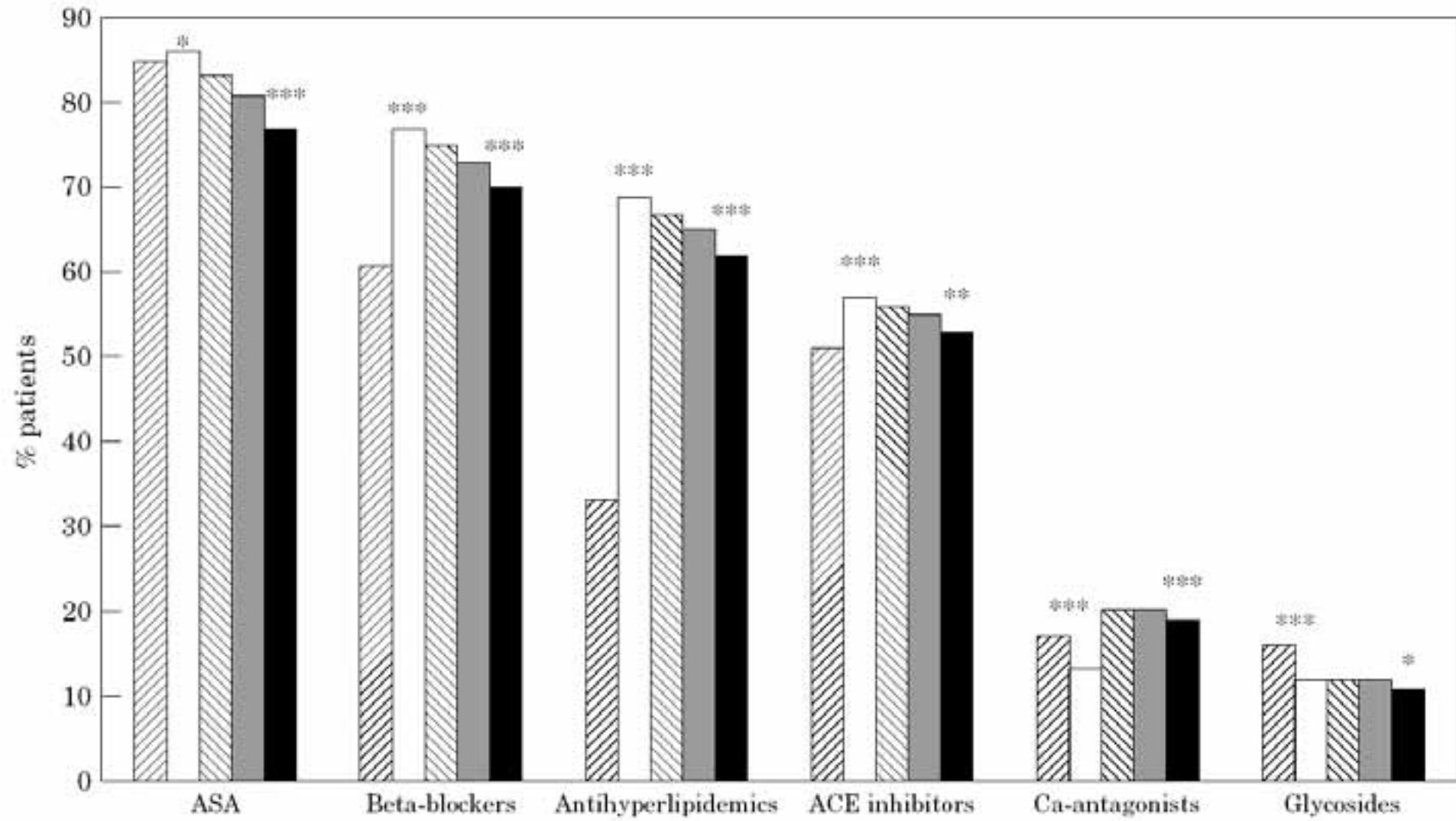
Statine

β-Blocker

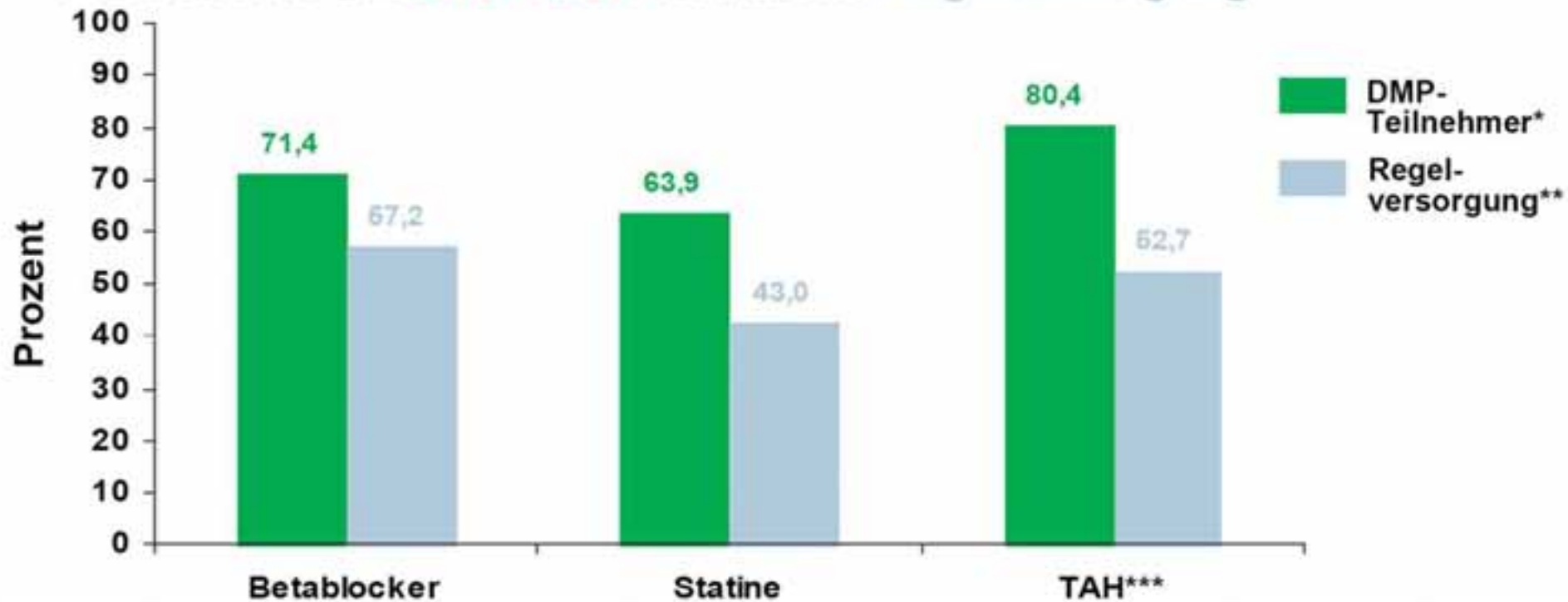
ACE-Hemmer

Implementation ?

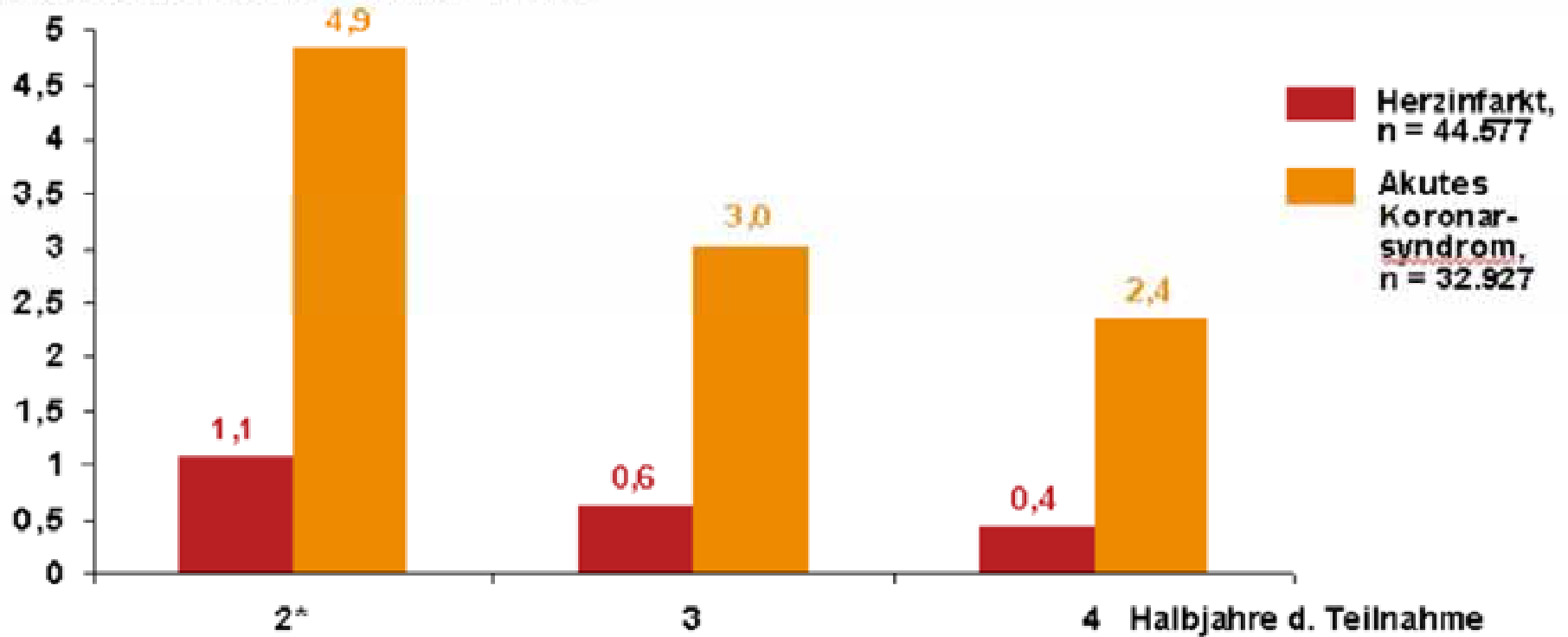
Post-Infarkt Nachsorge (PIN)



Vergleich zwischen medikamentöser Versorgung bei den Teilnehmern des **DMP KHK*** und in der **Regelversorgung****



Durchschnittlich neu aufgetretene Krankheitsfälle bei den Teilnehmern des DMP KHK*



Implementation und DMP ?

DMP- regionale und organisatorische Zersplitterung
Keine Einbindung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Unvollständig ACE-Hemmer ?, omega-3 FS ?
Substanzgruppe vs. Substanz, Dosis ???
Lebensstil ? Ernährung ? Usw

Nur Post-Infarkt, **andere Risikopersonen ausgegrenzt** (Budget)
Verhindert effektive kardiovaskuläre Prävention

Förderung der Selbstverantwortung !



•Vielen Dank

•für die Aufmerksamkeit

Prof. Dr. C. von Schacky, FAHA, FESC
Leiter Präventive Kardiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik Innenstadt
Universität München
Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de
und Omegamatrix, Martinsried
C.vonschacky@omegamatrix.eu



Omega-3 Index

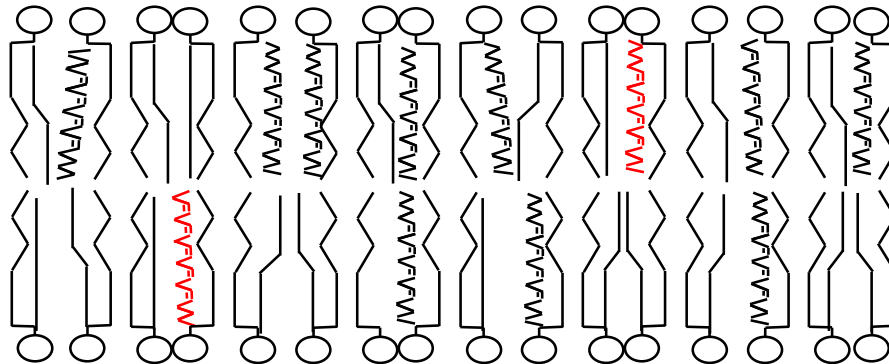
- Gemessen in Erythrozyten
- % EPA+DHA der Gesamtfettsäuren



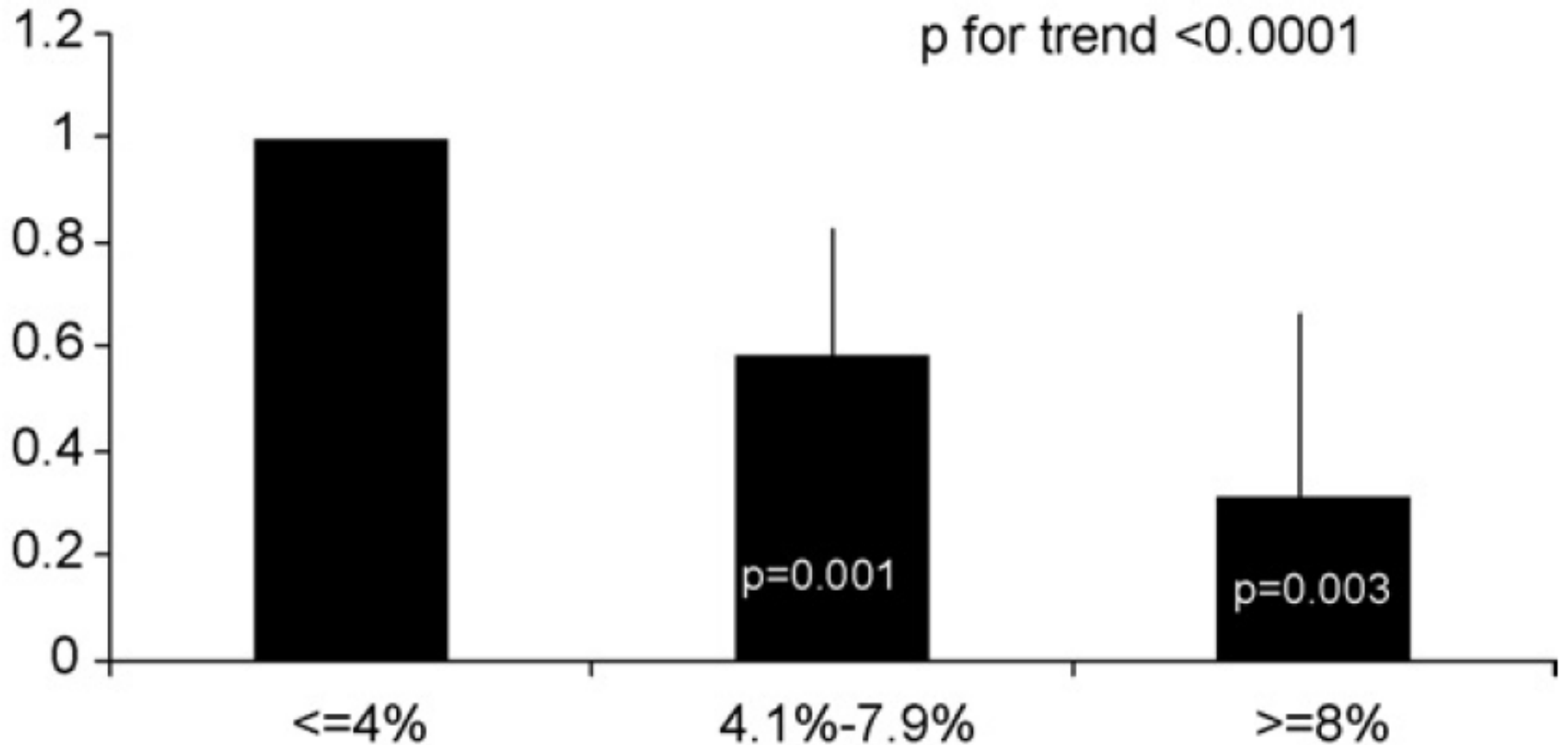
C20:5 ω-3 Eicosapentaenoic



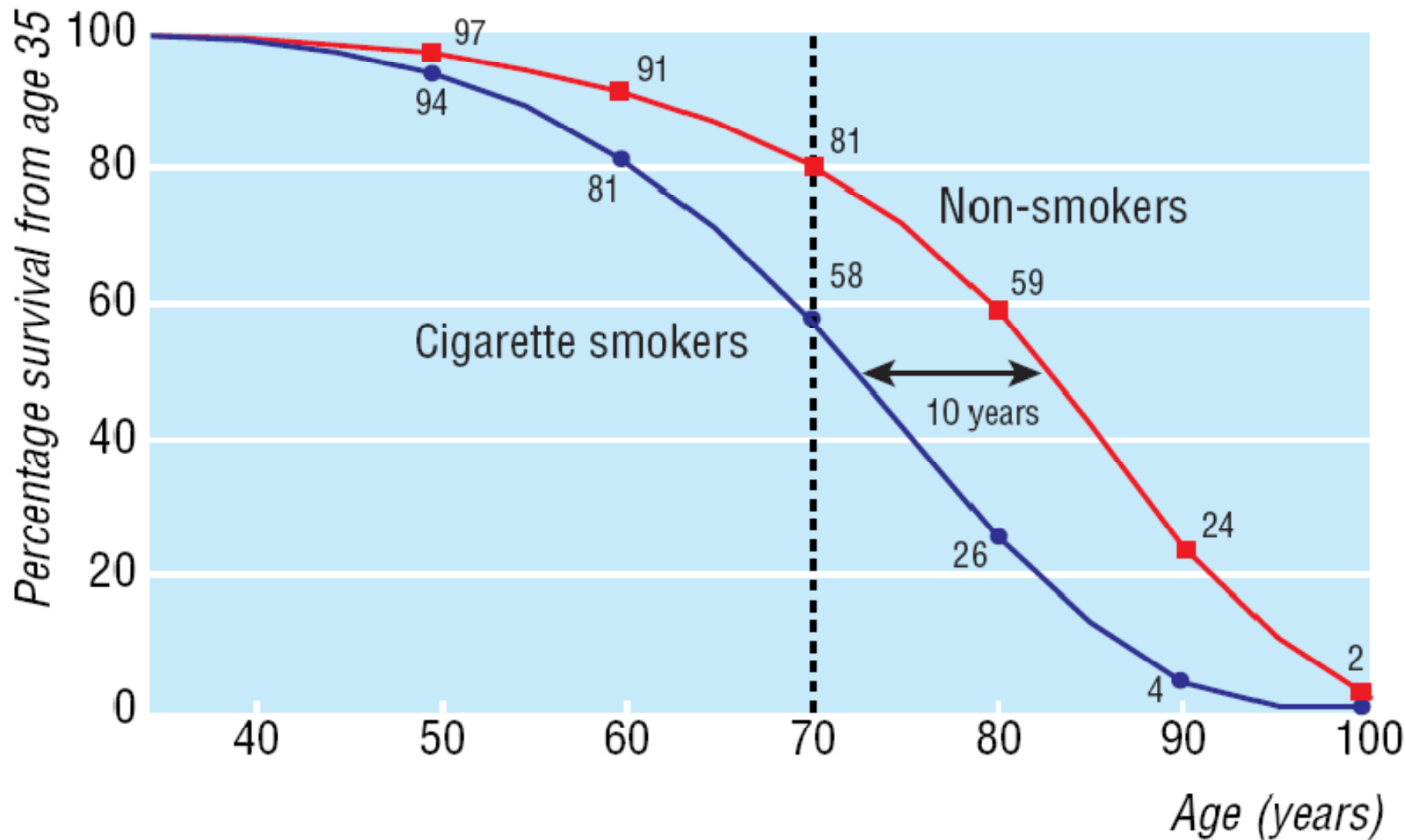
C22:6 ω-3 Docosahexaenoic



Omega-3 Index und ACS



Doctors born 1900-1930



Stent vs Training bei stabiler AP

101 pts, randomisiert, 1 Jahr, Standard med Therapie

	Training	Stent	
CCS	- 1.1 ± 0.1	- 1.0 ± 0.2	
Ereignis-freies Überleben (Tod, MI, cerebr. Isch., revask, AP)	88 %	70 %	p<0.05
Kosten \$	3708 ± 156	6068 ± 370	p<0.001

Diagnostik

Lebensstil

Fettstoffwechsel

Ernährung

Medikamente

Blutzuckereinstellung

Grippeschutzimpfung

Zusammenfassung

Women's Health Initiative

Randomisiert, kontrolliert

48835 Frauen, 8.1 Jahre, low-fat diet

Intervention: Intensive Schulungen

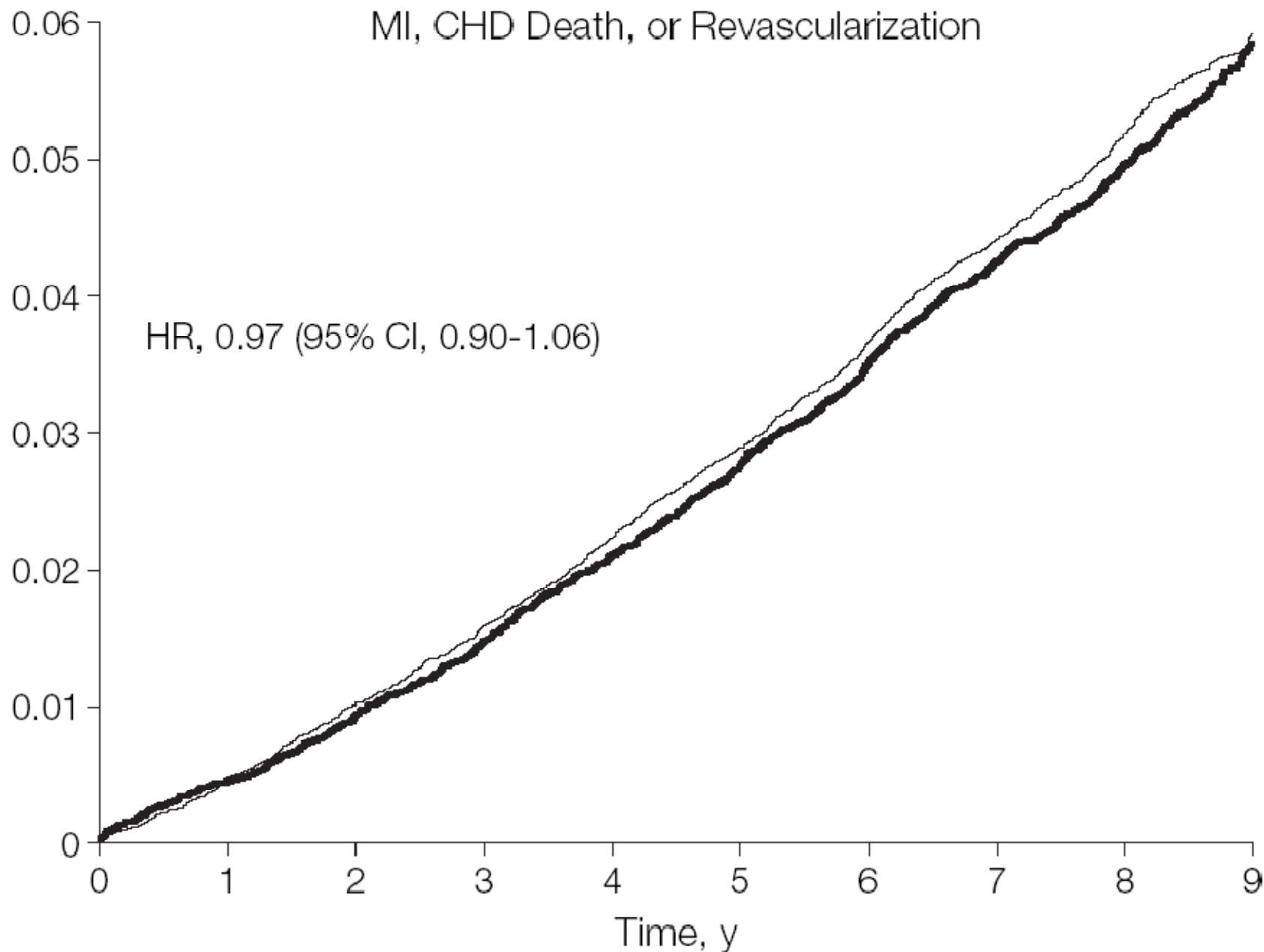
-8.1 Energie % Fett

1.1 "servings" mehr Gemüse

LDL Intervention: 123,2 mg/dl

LDL Kontrolle: 127,0 mg/dl

MI, CHD Death, or Revascularization



Auch kein Effekt hinsichtlich

- Brustkrebs

- Colonicarcinom

- Evtl. Ovarialcarcinom

ENHANCE

720 HeFH, Intima-Media Studie, mean IMT
2 Jahre, randomisiert, doppel-blind

80 mg Simva
10 mg Ezetimibe

80 mg Simva
Placebo

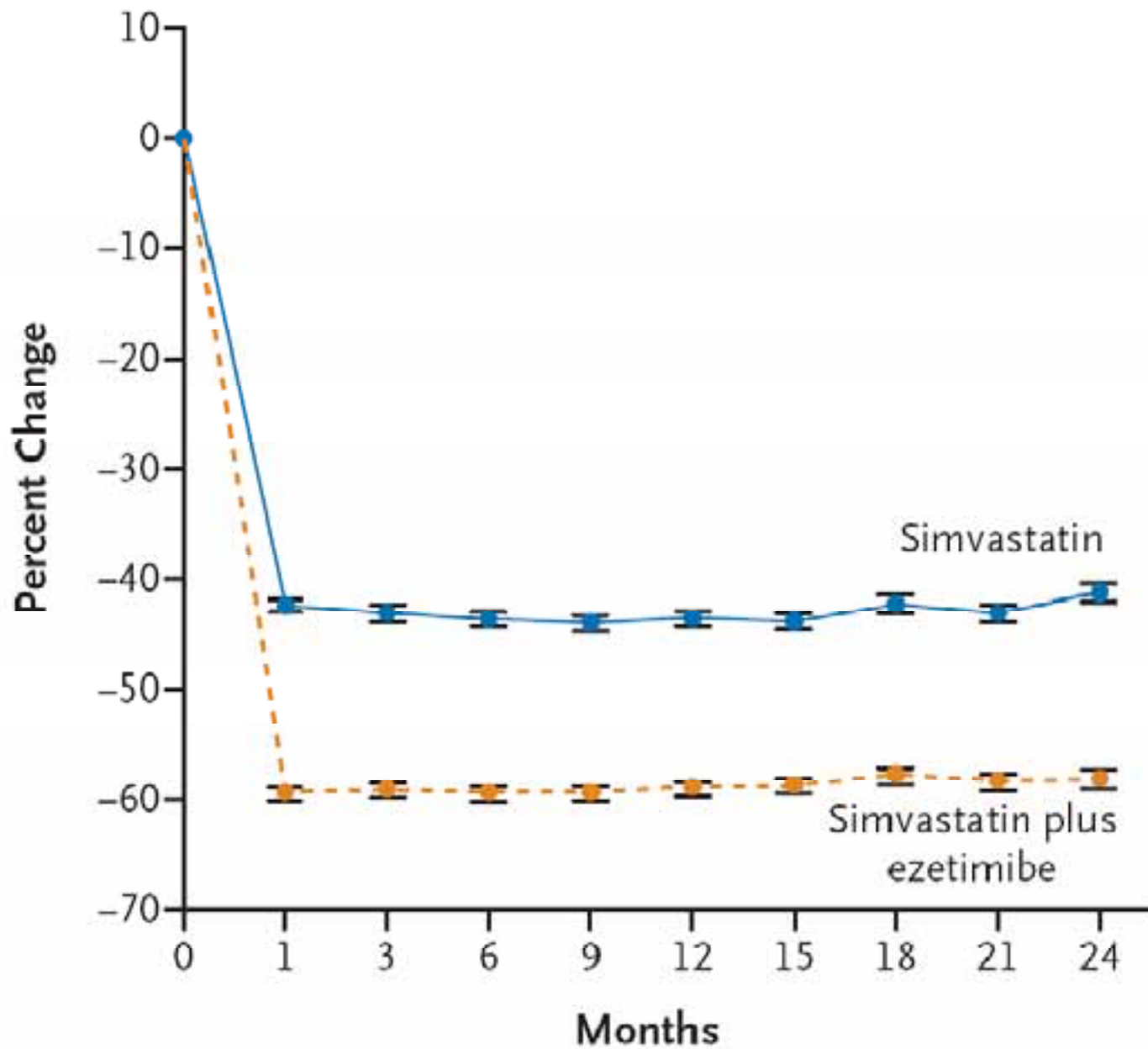
MACE

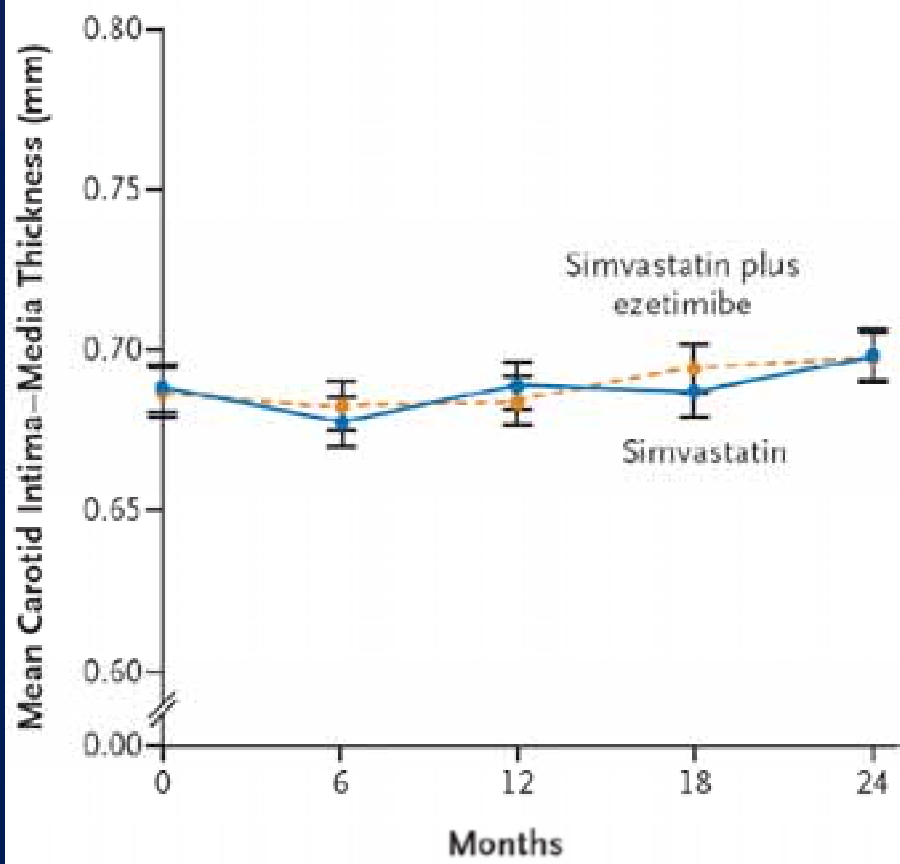
Mitteilung	12	9	n.s.
NEJM	10	7	n.s.

Merck/Schering-Plough 14.01.08

Kastelein et al, ENHANCE, N Engl J Med 2008;358:1431

LDL Cholesterol





Difference from baseline at 24 mo¶

Mean intima-media thickness of carotid artery (mm)

80 mg Simva

**80 mg Simva
10 Ezetimibe**

Average of 6 segments†	0.0058±0.0037	0.0111±0.0038	0.29
Common carotid artery	0.0024±0.0043	0.0019±0.0044	0.93
Carotid bulb	0.0062±0.0069	0.0144±0.0070	0.37
Internal carotid artery	-0.0007±0.0064	0.0099±0.0065	0.21
Maximum‡	0.0103±0.0049	0.0175±0.0049	0.27

Sterol-Margarine ?

Niacin ?

Fibrate ?

Plasmapherese ?

**Ziel: 30-40 % LDL Reduktion, < 100,
<70 mg vernünftig**

Wenn ≥ 2 RF, dann LDL < 130

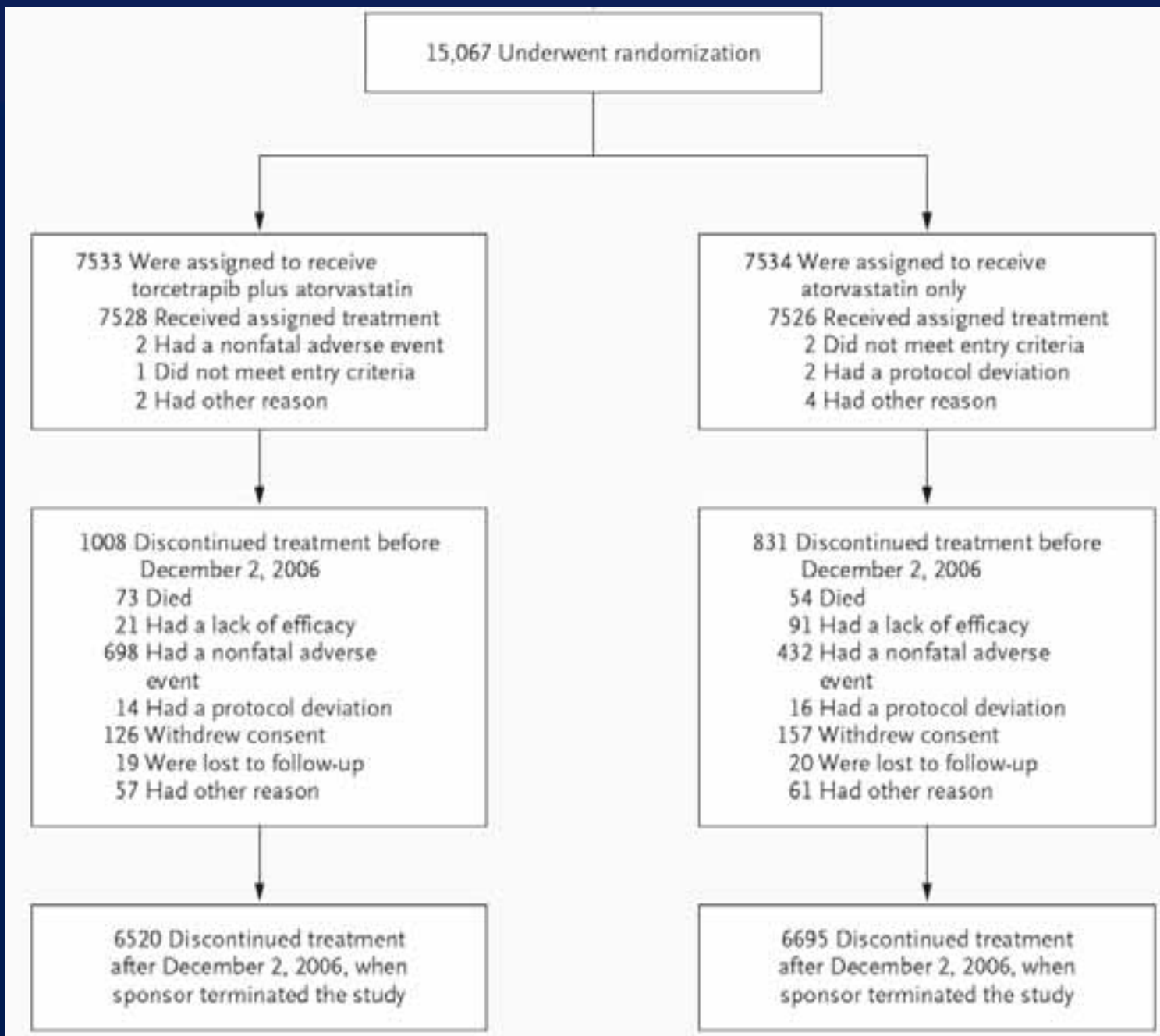
0 – 1 RF, dann LDL \leq 160

Primat Lebensstiländerung (?)

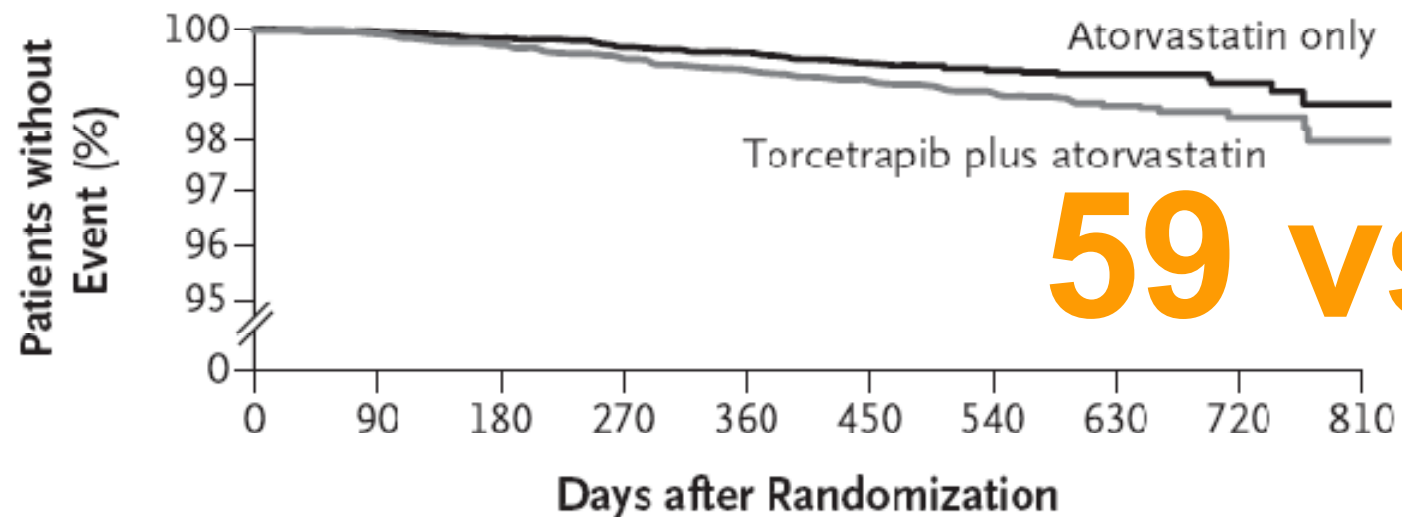
HDL

Alles, was HDL hebt, ist gut.

Ach ja ?

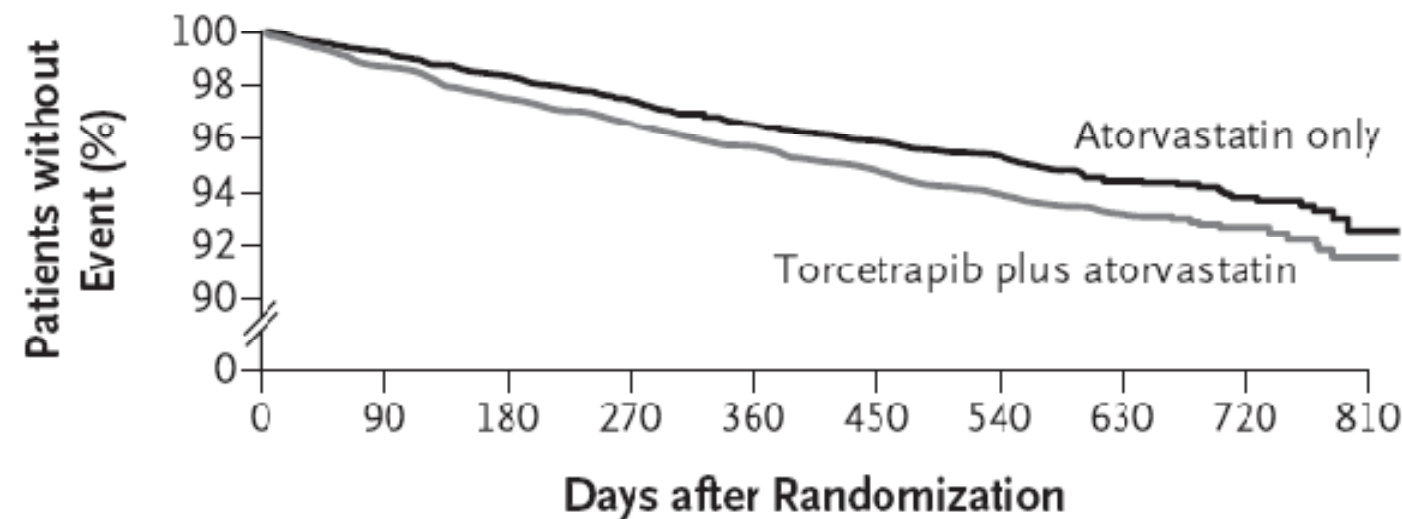


Death from Any Cause



59 vs 93

Major Cardiovascular Events



HDL: Epidemiologie vs Interventionsstudien

Heben mit CETP-Inh.: + 57 % Gesamtmort.

Heben mit HRT: + kardiovask Ereignisse

Heben mit n-3 FA: -17 % Gesamtmortalität

Heben mit Sport: - kardiovask Ereignisse

Barter et al, Torcetrapib NEJM 2007;357:2109

Howard et al, JAMA 2006;295:655

Mozaffarian, JAMA 2006;296:1885

Davidson, Clin Ther 2007;29:1354

Yamamoto, Arch Int Med 2007;167:999

HDL

♂ <40, ♀ <45: Risikomarker

Keine Behandlungsindikation

Triglyceride

Eigenständiger Risikoindikator ?

Keine eigenständige Behandlungsindikation

Wenn > 500, dann omega-3 Fettsäuren

Diagnostik

Lebensstil

Fettstoffwechsel

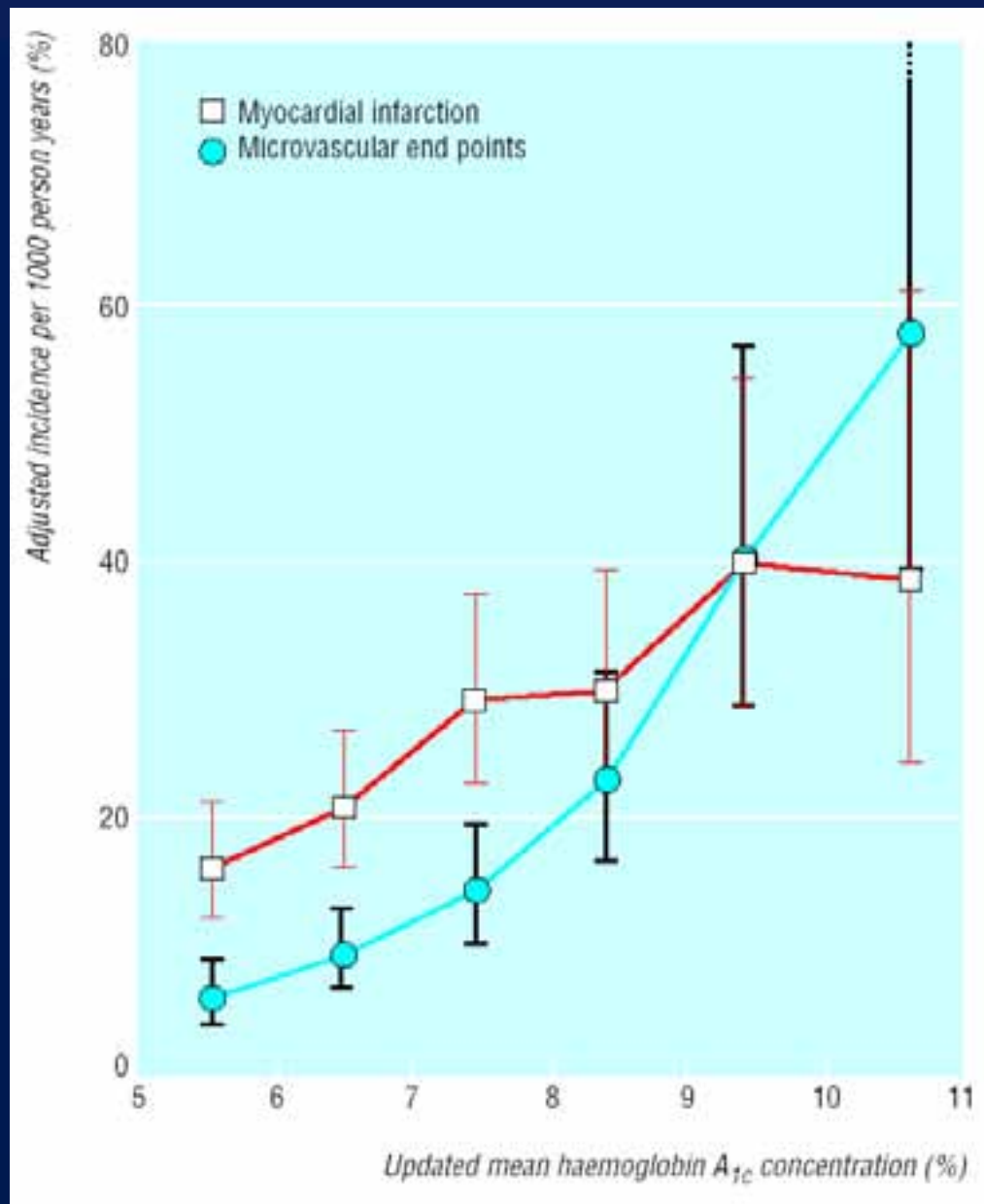
Ernährung

Medikamente

Blutzuckereinstellung

Gripeschutzimpfung

Zusammenfassung



Stratton et al
BMJ; 2000;321:405

Diagnostik

Lebensstil

Fettstoffwechsel

Ernährung

Medikamente

Blutzuckereinstellung

Grippeschutzimpfung

Zusammenfassung

Alkohol

**7697 Nicht-Trinker ohne kardiovaskuläre Erkrankung, 54 J
6 Jahre follow-up**

**6 % (422) haben angefangen moderat zu trinken
(♂ 30 g, ♀ 15 g /Tag)**

Nach 4 Jahren:

**38 % weniger kardiovaskuläre Erkrankungen, Mortalität n.s.
im Vergleich zu weiter Nicht-Trinkern**

Gesättigte FS / Trans FS

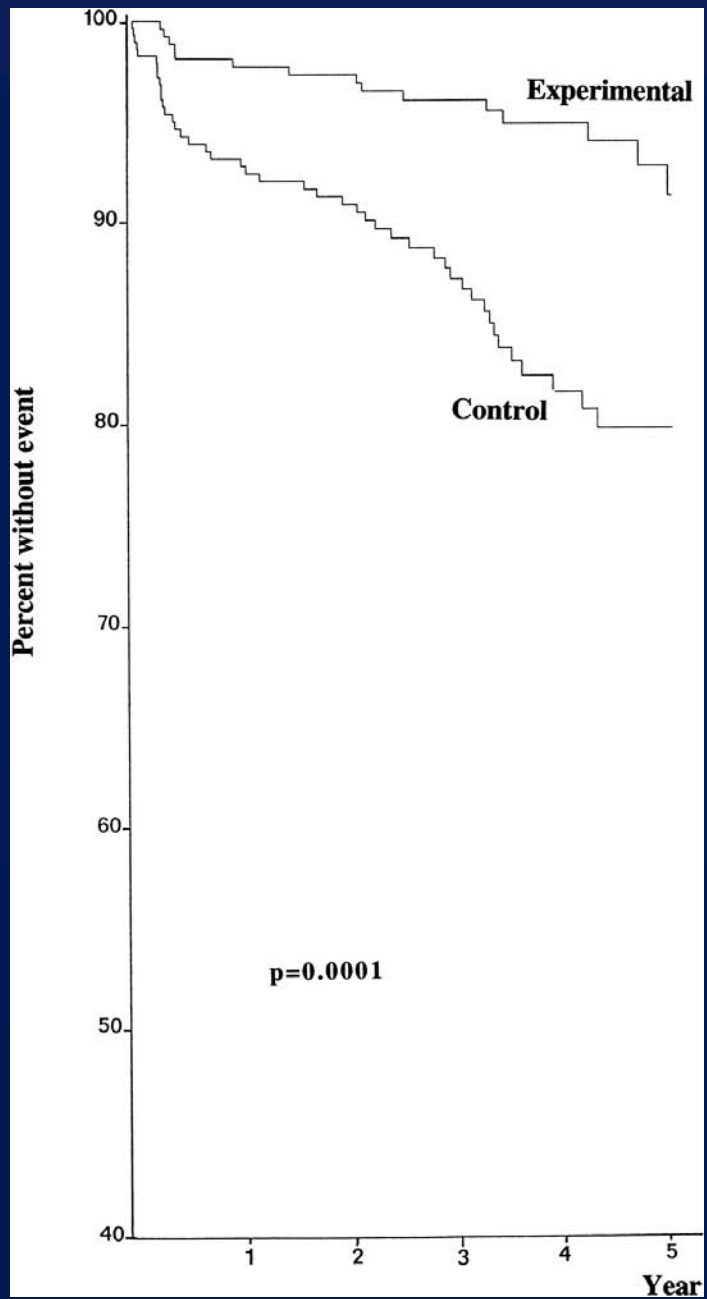


Epidemiologie: negativ

Surrogatendpunkte: negativ

Intermediärendpunkte: negativ

Klinische Endpunkte: ?

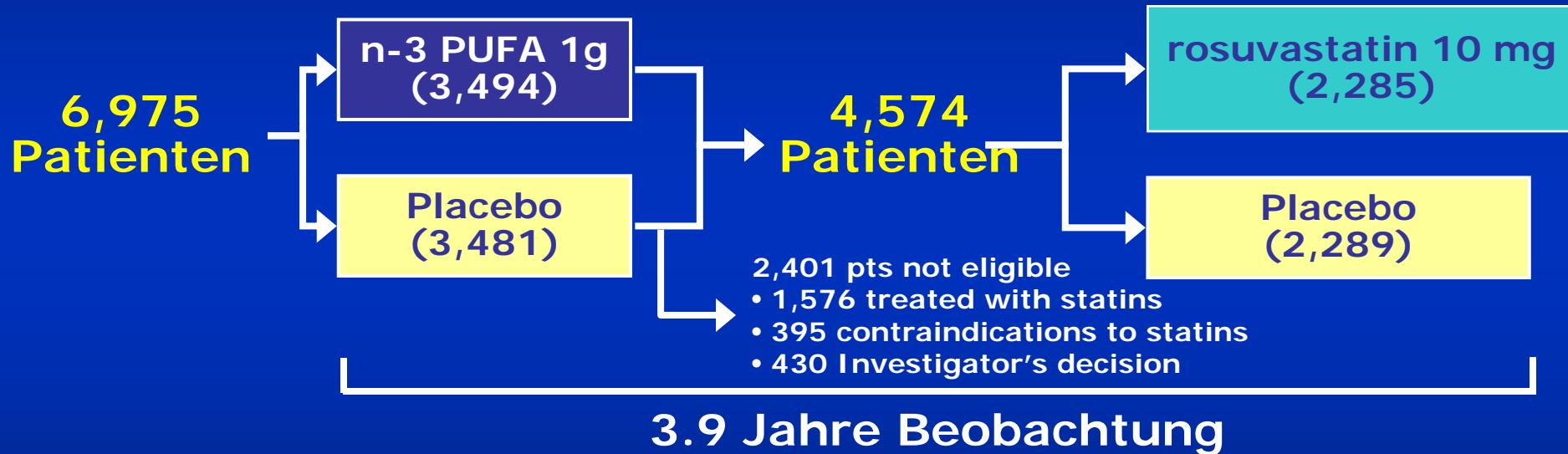




GISSI – Heart Failure

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico

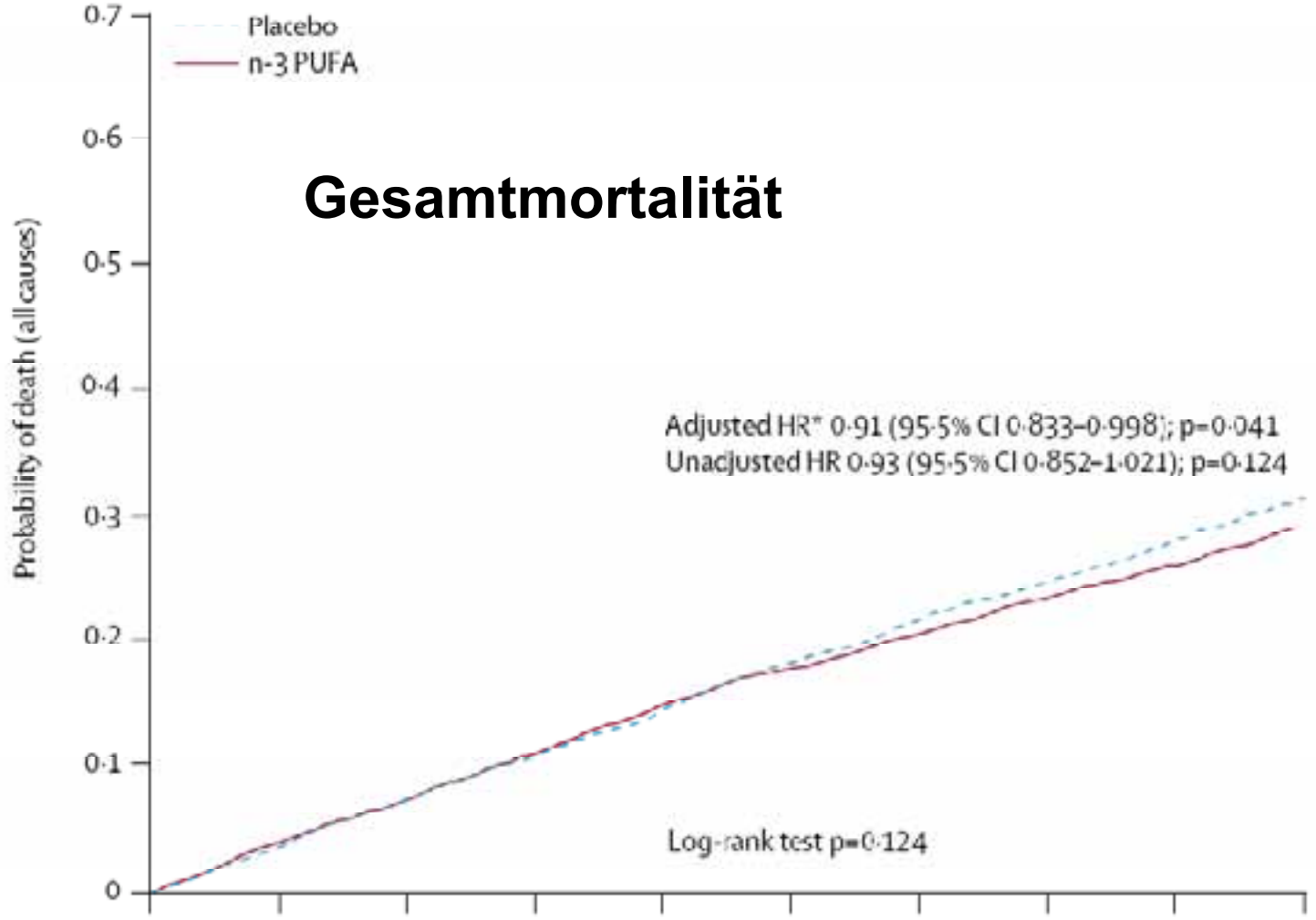
Leitlinien-gerechte Herzinsuffizienztherapie (e.g., ACE-inhibitors, beta-blockers, diuretics, digitalis, spironolactone) wurde angeraten.



Primärer Endpunkt

- 15% Reduktion Gesamtmortalität ($p < 0.045$)
- 20% Reduktion Gesamtmort oder Herz-Hospitalaufnahmen ($p < 0.01$)

A



Patients at risk

n-3 PUFA	3494	3336	3215	3080	2947	2844	2680	2164	1588	844
Placebo	3481	3344	3209	3083	2941	2805	2631	2122	1558	816

Japanese Platelet Aggregation Inhibition in Diabetes

	HR (95% CI)	p
Klinische Endpunkte		
Primärer Endpunkt*	0.80 (0.58–1.10)	0.16
Tödliche koronare oder cerebrovaskuläre Ereignisse	0.10 (0.01–0.79)	0.003
Gesamtmortalität	0.90 (0.57–1.14)	0.67
Atherosclerotic events* (among age >65 y)	0.68 (0.46–0.99)	0.047

