

HET GEBRUIK VAN OMEGA-3-VETZUREN IN DE PREVENTIE VAN CARDIOVASCULAIRE EVENTS

Er is enige evidentie van een beperkt gunstig effect van preparaten op basis van omega-3-vetzuren op de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met chronisch hartfalen. Er blijven echter nog veel onzekerheden. Prioriteit dient te worden gegeven aan geneesmiddelen met bewezen effect op mortaliteit (bv. statines, ACE-inhibitoren, β -blokkers); hun effect op de mortaliteit is duidelijk groter dan wat in de studies gezien werd met de omega-3-vetzuren. Er is op dit ogenblik geen evidentie om supplementen op basis van omega-3-vetzuren aan te moedigen bij patiënten die niet tot bovenvermelde populaties behoren.

Achtergrond

Omega-3-vetzuren zijn meervoudig-onverzadigde vetzuren. Ze worden via de voeding ingenomen. De belangrijkste omega-3-vetzuren in voedsel zijn docosahexa-eenzuur (DHA) en eicosapenta-eenzuur (EPA), beide vooral aanwezig in vette vis (o.a. makreel, haring, witte tonijn, sardines, zalm). De interesse voor omega-3-vetzuren komt onder andere voort uit de observatie dat de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen laag is in populaties die veel vette vis eten, bv. bepaalde Eskimostammen.

Evidentie

Op basis van *farmacodynamische studies*, *epidemiologische studies* en *studies met intermediaire eindpunten* is gesuggereerd dat omega-3-vetzuren, in de vorm van vette vis, in de vorm van aangerijkte voeding, of in de vorm van een supplement (meestal gezuiverde DHA en/of EPA, vaak onder vorm van ethylesters), een gunstig effect hebben in de cardiovasculaire preventie.

Wat tonen de *gerandomiseerde studies* met klinische eindpunten, uitgevoerd met supplementen op basis van omega-3-vetzuren? De grote gerandomiseerde *studies* tot nu toe zijn:

- De GISSI-prevenzione-studie [*Lancet* 1999;354:447-55] en de GISSI-HF-studie [*Lancet* 2008;372:1223-30], beiden met gebruik van 850 à 882 mg p.d. EPA/DHA in verhouding 1,2:1, overeenkomend met de samenstelling van Omacor®.
- De JELIS-studie [*Lancet* 2007;369:1090-8], met gebruik van EPA 1,8 g p.d.

In deze drie studies werd t.o.v. de klassieke behandeling een gering, bijkomend voordeel gezien van omega-3-vetzuren op de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit. De verschillen waren statistisch significant.

- GISSI-prevenzione-studie (studie over 3,5 jaar bij patiënten na recent myocardinfarct, de meesten met behouden linkerventriekelfunctie). Optreden van het primair eindpunt (combinatie van overlijden, en niet-fataal myocardinfarct en cerebrovasculair accident): 12,6% (omega-3-vetzuren) versus 13,9% (placebo) [*Number Needed to Treat* of NNT = 81].
- GISSI-HF-studie (studie over 4 jaar bij patiënten met chronisch hartfalen door eender welke oorzaak die reeds optimaal werden behandeld, zie Folia februari 2009). Optreden van de primaire eindpunten:

- overlijden door eender welke oorzaak: 27% (omega-3-vetzuren) versus 29% (placebo) [NNT = 56];
 - overlijden door eender welke oorzaak of hospitalisatie om cardiovasculaire redenen: 57% (omega-3-vetzuren) versus 59% (placebo) [NNT = 44].
- JELIS-studie (studie over 4,6 jaar, vooral bij patiënten in primaire preventie, Japanse populatie). Optreden van het primair eindpunt (combinatie van plotse cardiale dood, fataal en niet-fataal myocardinfarct, onstabiele angor, angio-plastie, stent, coronaire bypass): 2,8% (omega-3-vetzuren + statine) versus 3,5% (statine alleen) [NNT = 150].

Het is op basis van de GISSI-prevenzione-studie dat de specialiteit op basis van omega-3-vetzuren (Omacor®) is geregistreerd als aanvullende behandeling in de secundaire preventie van myocardinfarct.

Daarnaast zijn er meerdere kleinschaliger gerandomiseerde studies, met wisselende resultaten.

Er verschenen ook *systematische overzichten* van gerandomiseerde gecontroleerde studies, o.a. van de *Cochrane Collaboration*, en in de *British Medical Journal*.

- Het besluit in het overzicht van de *Cochrane Collaboration* (met inclusie van de GISSI-prevenzione-studie en van gerandomiseerde studies over *dieet* op basis van vis, bv. de DART-studies) is dat het niet duidelijk is dat omega-3-vetzuren de totale mortaliteit of het risico van cardiovasculaire events beïnvloeden.
- Het besluit in de *British Medical Journal* (met inclusie van de GISSI-prevenzione-studie en de JELIS-studie) is dat supplementen op basis van omega-3-vetzuren geassocieerd waren met een daling van de cardiale sterfte, maar niet met een daling van de totale mortaliteit of van het risico van aritmie-gerelateerde

events (nood voor implanteerbare defibrillator, plotse cardiale dood).

Enkele opmerkingen bij de studies

- Gezien de wisselende samenstelling van de preparaten op basis van omega-3-vetzuren in de studies, is de optimale formulering (hoeveelheid EPA en/of DHA) niet duidelijk.
- Er is momenteel geen evidentie dat het gunstig effect dat in sommige studies wordt gezien, dosis-afhankelijk is.
- Er zijn aanwijzingen van publicatiebias, d.w.z. dat vooral studies met gunstige resultaten gepubliceerd werden.
- Het is niet duidelijk in hoeverre omega-3-vetzuren bijkomende voordelen bieden bij patiënten na recent myocardinfarct die reeds optimaal worden behandeld (in de GISSI-Prevenzione-studie kregen bijvoorbeeld slechts weinig patiënten een statine), of bij patiënten die reeds geruime tijd geleden een myocardinfarct hebben doorgemaakt.
- Er is vooropgesteld dat het effect van omega-3-vetzuren te verklaren zou zijn door een anti-aritmisch effect. De resultaten van het systematisch overzicht in de *British Medical Journal* en van een recente placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie, de OMEGA-studie - waarin geen effect werd gezien van omega-3-vetzuren op de incidentie van plotse cardiale dood - doen twijfel rijzen over deze hypothese.

Wat zeggen de aanbevelingen?

- In de richtlijn van de *European Society of Cardiology* (ESC, 2007) over cardiovasculaire preventie wordt aanbevolen om in primaire en secundaire preventie “het eten van vis (bij voorkeur vette vis) aan te moedigen”, en wordt besloten dat “vette vis en omega-3-vetzuren het risico van fatale cardiovasculaire events mogelijk verminderen”. In de ESC-

richtlijn over myocardinfarct (2008) wordt aanbevolen bij patiënten na acuut myocardinfarct “de consumptie van omega-3-vetzuren (vette vis) te verhogen”, en wordt “een supplement van 1 g visolie per dag aanbevolen bij patiënten die weinig vette vis eten.”

- In de aanbevelingen van NICE over secundaire preventie na myocardinfarct is het advies als volgt. “Inname van minstens 7 g omega-3-vetzuren per week (2 tot 4 porties vette vis per week) is aanbevolen. Bij patiënten die binnen de 3 maanden een myocardinfarct hebben doorgemaakt en die geen

vette vis wensen te eten, kan een preparaat op basis van omega-3-vetzuren (zoals gebruikt in de GISSI-Prevenzione-studie) overwogen worden. Bij patiënten die meer dan 3 maanden tevoren een myocardinfarct hebben doorgemaakt is routinematig starten van een supplement op basis van omega-3-vetzuren niet aanbevolen.”

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

Flash

- In de Folia van juni 2008 werd aandacht besteed aan de **antibiotische profylaxis van infectieuze endocarditis**, gebaseerd op de aanbevelingen van de *American Heart Association* en de aanbevelingen van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (“Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee” of BAPCOC). Enkele maanden geleden verschenen in de *European Heart Journal* [2009;30:2369-413] de **herziene aanbevelingen van de European Society of Cardiology** (www.escardio.org). In deze aanbevelingen worden de patiënten-

groepen bij wie in bepaalde situaties antibacteriële profylaxis wordt aanbevolen verder beperkt: zo bijvoorbeeld zijn “patiënten die valvulopathie ontwikkelden na harttransplantatie” weggevallen. Verder worden ook de ingrepen waarbij antibacteriële profylaxis wordt aanbevolen beperkt. Met deze aanbevelingen wordt de trend naar restrictievere toepassing van endocarditisprofylaxis nog meer doorgetrokken. We houden u op de hoogte van eventuele aanpassingen van de Belgische aanbevelingen.