FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2019

Focus

Onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van supplementen van poly-onverzadigde vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit

Experts en richtlijnen raden de inname van poly-onverzadigde vetzuren aan voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Enkele oudere studies stelden met omega-3-vetzuursupplementen een beperkte winst vast op harde eindpunten in specifieke populaties (na acuut myocardinfarct, bij patiënten met hartfalen), maar dit kon in recentere studies en meta-analyses niet bevestigd worden.
Twee grote studies, gepubliceerd eind 2018, met omega 3-vetzuursupplementen (combinatie van eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA)) in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen kunnen geen voordeel aantonen van omega 3-vetzuursupplementen ten opzichte van placebo. In een derde studie, in een populatie met een hoger cardiovasculair risico, toonde een hoger gedoseerd monopreparaat op basis van een EPA-derivaat (icosapent ethyl, niet in België beschikbaar) wel een statistisch significant voordeel ten opzichte van placebo op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Dit ging wel ten koste van een net niet significante toename van ernstige bloedingen en een significant hogere incidentie van nieuw ontstane voorkamerfibrillatie in de groep behandeld met het omega 3-vetzuursupplement. De totale mortaliteit werd niet beïnvloed.
Drie *Cochrane Reviews* over respectievelijk omega 3-vetzuren, omega 6-vetzuren en poly-onverzadigde vetzuren in het algemeen vonden geen bewijs voor een gunstig effect van poly-onverzadigde vetzuren in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie is er geen plaats voor supplementen van poly-onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren (waaronder omega 3- en omega 6-vetzuren) heeft een gunstig effect op het lipidenprofiel in het bloed. Experts en richtlijnen raden de inname van poly-onverzadigde vetzuren aan voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Ze verduidelijken zelden of deze inname enkel via de voeding of ook via supplementen dient te gebeuren. Enkele oudere studies stelden met omega 3-vetzuursupplementen een beperkte winst vast op harde eindpunten in specifieke populaties (na acuut myocardinfarct, bij patiënten met hartfalen), maar dit kon in recentere studies en meta-analyses niet bevestigd worden (zie Folia juni 2013). In december 2018 besliste het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) daarom dat geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren niet langer kunnen beschouwd worden als doeltreffend in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen na doorgemaakt myocardinfarct (beslissing bevestigd in maart 2019 na heroverweging op vraag van enkele producenten).[1]

Nieuwe studies

Eind 2018 werden twee nieuwe grote gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies gepubliceerd met omega 3-vetzuursupplementen met een identieke samenstelling als het enige in België als geneesmiddel geregistreerde preparaat (Omacor®: 1 g omega 3-vetzuren waaronder 460 mg eicosapentaeenzuur (EPA) en 340 mg docosahexaeenzuur (DHA), 1 maal daags in te nemen). Zij tonen geen voordeel aan van omega 3-vetzuursupplementen ten opzichte van placebo in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de algemene populatie (VITAL-studie)[2] of bij personen met diabetes (ASCEND-studie)[3].

Een derde dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie[4] gebeurde in een populatie met een hoger cardiovasculair risico (patiënten met bestaande cardiovasculaire aandoeningen (70% van de studiepopulatie) of patiënten met diabetes en extra cardiovasculaire risicofactoren), reeds onder behandeling met een statine. Daarin kon met een hoger gedoseerd preparaat op basis van een derivaat van EPA alleen (2 g icosapent ethyl (Vascepa®), 2 maal daags, niet in België

beschikbaar) ten opzichte van placebo wel een statistisch significant voordeel aangetoond worden op een samengesteld primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (absolute risicoreductie van 4,8%; NNT: 21 over de gemiddelde studieduur van 4,9 jaar). De totale mortaliteit werd niet beïnvloed. Er was een net niet significante toename van majeure bloedingen (2,7% in de icosapent ethyl-groep vs. 2,1% in de placebogroep, p = 0,06) en een significante toename van hospitalisaties voor nieuw ontstane voorkamerfibrillatie en -flutter (NNH: 100 over de gemiddelde studieduur van 4,9 jaar) in de groep behandeld met het omega 3-vetzuursupplement ten opzichte van de placebogroep. Het gebruik van minerale olie als placebo zou de opname van geneesmiddelen en het lipidenprofiel in de placebogroep nadelig kunnen beïnvloed hebben en de studieresultaten enigszins kunnen vertekend hebben in het voordeel van icosapent ethyl[5].

Drie *Cochrane Reviews* over respectievelijk omega 3-vetzuren[6], omega 6-vetzuren[7] en poly-onverzadigde vetzuren in het algemeen[8] (vooral ingenomen als supplement, maar ook via de voeding) vonden eind 2018 geen bewijs voor een gunstig effect van deze poly-onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. De geïncludeerde studies vertoonden echter een belangrijke heterogeniteit op vlak van studiepopulatie en de duur van de meeste studies was eerder kort (zie ook de uitgebreide bespreking in Minerva[9]).

Standpunt van het BCFI

Gerandomiseerde onderzoeken leveren nauwelijks evidentie voor een gunstig effect van een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. De meeste onderzoeken werden uitgevoerd met supplementen van poly-onverzadigde vetzuren. Onderzoek naar een verhoogde inname via de voeding is niet eenvoudig. Aangezien bepaalde omega-3 vetzuren essentiële vetzuren zijn (ze kunnen niet door het lichaam zelf aangemaakt worden) en er aanwijzingen zijn dat de inname ervan door de gemiddelde Belg te gering is, blijven de voedingsadviezen rond inname van poly-onverzadigde vetzuren behouden.
Voor wat betreft supplementen blijft het standpunt van het BCFI ongewijzigd: op basis van de momenteel beschikbare evidentie is er geen plaats voor de actueel in België beschikbare supplementen van poly-onverzadigde vetzuren in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Verder onderzoek is noodzakelijk om de werkzaamheid en veiligheid van hoger gedoseerde preparaten, zoals deze op basis van icosapent ethyl, en de plaats ervan in de cardiovasculaire preventie te bepalen.

Specifieke bronnen

1 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medecines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. Via: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines (Last updated: 29/03/2019).

2 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med 2019;380:23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403

3 Bowman L, Matham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989

4 Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792

5 Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. N Engl J Med 2019;380:89-90. doi:10.1056/NEJMe1814004

6 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub4

7 Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, Rees K, Brainard JS et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD011094. doi: 10.1002/14651858.CD011094.pub4

8 Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD012345. doi: 10.1002/14651858.CD012345.pub3

9 Claus B, Laekeman G. De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega-3 en omega-6) in preventie van cardiovasculaire aandoeningen: facts en fiction. Minerva 2019;18:24-6. https://www.minerva-ebp.be/NL/Analysis/20434

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.