

Omega 3-vetzuren: meer nadelen dan voordelen?

Verschillende meta-analyses tonen een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie (VKF) bij gebruik van omega 3-vetzuurpreparaten. Op basis hiervan heeft het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) beslist VKF als vaak voorkomend ongewenst effect (1-10%) op te nemen in de SKP's van geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren.

Over de werkzaamheid van omega 3-vetzoursupplementen voor cardiovasculaire preventie werden de voorbije jaren 2 bijkomende grote negatieve studies gepubliceerd.

Na een nieuwe afweging van voor- en nadelen blijft het BCFI bij haar standpunt: op basis van de huidige beschikbare evidentie is er geen plaats voor de actueel in België beschikbare omega 3-vetzoursupplementen in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Een verhoogde inname van poly-onverzadigde vetzuren (waaronder de omega 3- en omega 6-vetzuren) heeft een gunstig effect op het lipidenprofiel in het bloed (daling van VLDL en triglyceriden)¹. Daarom wordt vervangen van verzadigde en mono-onverzadigde vetzuren in de voeding door poly-onverzadigde vetzuren door heel wat experts en richtlijnen voorgesteld als een niet-medicamenteuze maatregel om het cardiovasculaire risico gunstig te beïnvloeden²⁻⁴. Supplementen van omega 3-vetzuren (eicosapentaenzuur (EPA) en docosahexaenzuur (DHA)) worden in de richtlijnen daarentegen niet aanbevolen²⁻⁴, met uitzondering van icosapent ethyl (binnen de grenzen van de REDUCE-IT-studie, zie verder)^{3,4}.

Het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA waarschuwt nu voor een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie (VKF) bij gebruik van supplementen op basis van omega 3-vetzuren onder de vorm van ethylesters (zie website EMA en bericht FAGG). Aangezien er nog steeds onduidelijkheid is over de werkzaamheid van deze supplementen in cardiovasculaire preventie, dringt een nieuwe afweging van voor- en nadelen zich op.

In dit artikel maken we eerst een stand van zaken op van de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van omega 3-vetzoursupplementen. Daarna gaan we dieper in op het verhoogd risico van voorkamerfibrillatie met deze supplementen.

Werkzaamheid

Er is al enige tijd controversie over de werkzaamheid van omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie. Enkele oudere studies stelden met omega 3-vetzoursupplementen een beperkte winst vast op harde eindpunten in specifieke populaties (na acuut myocardinfarct of 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 myocardinfarct⁵. Sindsdien heeft het enige in België als geneesmiddel geregistreerde preparaat op basis van omega 3-vetzuren (Omacor®) enkel nog hypertriglyceridemie als indicatie.

In de Folia van september 2019 concludeerden we, naar aanleiding van de publicatie van 3 grote placebogecontroleerde gerandomiseerde studies met omega 3-vetzuren (de negatieve studies ASCEND⁶ en VITAL⁷ en de positieve, maar gecontesteerde, REDUCE-IT-studie⁸), dat er onvoldoende evidentie was voor een gunstig effect van omega 3-vetzuren op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Hoewel de resultaten van de REDUCE-IT studie met icosapent-ethyl (Vazkepa®) gecontesteerd worden vanwege het gebruik van minerale olie als placebo (met mogelijk nadelige effecten op de bloedlipiden in de placebogroep), werd het door de FDA en het EMA toch vergund voor cardiovasculaire preventie. De indicatie volgens de SKP is: cardiovasculaire preventie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (patiënten met bestaand cardiovasculair lijden of diabetes type 2 met minstens 1 andere cardiovasculaire risicofactor), reeds onder behandeling met een statine, en met verhoogde triglyceriden. In België is het

evenwel nog niet gecommmercialiseerd; in sommige ons omringende landen is het wel beschikbaar. Sinds de publicatie van dat Folia-artikel, werden nog 2 bijkomende negatieve studies met omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie gepubliceerd: OMEMI⁹ en STRENGTH¹⁰.



In de OMEMI-studie bij 1 027 oudere patiënten (70-82 jaar) met recent doorgemaakt myocardinfarct, werd na 2 jaar geen voordeel gezien van dagelijkse inname van 1,8 g omega 3-vetzuren ten opzichte van placebo op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit⁹.

De STRENGTH-studie bij 13 078 patiënten met hoog cardiovasculair risico, hypertriglyceridemie en laag HDL-C, onder behandeling met een statine, werd vroegtijdig stopgezet: na een mediane follow up van 42 maanden was er geen verschil tussen de groep behandeld met een hoge dosis omega 3-vetzuren (4 g/dag) en de placebo-groep op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit¹⁰.

Een meta-analyse (15 RCT's, 141 164 patiënten) die zowel de oudere als de meer recente studies groepeert, toont een zeer beperkt maar statistisch significant voordeel voor omega 3-vetzoursupplementen ten opzichte van placebo op het vlak van *major adverse cardiovascular events* (MACE) (RR: 0,95; 95%BI: 0,91 tot 0,99) en cardiovasculaire mortaliteit (RR: 0,94; 95%BI: 0,88 tot 0,99)¹¹. Op vlak van globale mortaliteit werd geen verschil gezien tussen beide groepen (RR: 0,98; 95%BI: 0,93 tot 1,02).

De studies in deze meta-analyse waren zeer heterogeen, zowel voor wat betreft de patiëntenpopulatie (cardiovasculair risico, cardiovasculaire voorgeschiedenis, comorbiditeiten) als voor wat betreft de gebruikte supplementen (dosis, samenstelling). Bij de interpretatie van de resultaten dient men er ook rekening mee te houden dat de resultaten van de meta-analyse sterk beïnvloed worden door de gecontesteerde REDUCE-IT-studie. Wanneer de REDUCE-IT-studie werd weggelaten uit de analyses, was er geen voordeel meer voor omega 3-vetzoursupplementen ten opzichte van placebo op het MACE-eindpunt.

Verhoogd risico van voorkamerfibrillatie

Een verband tussen het gebruik van omega 3-vetzuren en een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie werd al eerder vermoed: in enkele oudere studies en ook in de ASCEND- en de VITAL-studies werd een trend gezien naar een hogere incidentie van voorkamerfibrillatie in de groepen behandeld met omega 3-vetzuren ten opzichte van de placebogroepen, maar de verschillen waren nooit significant^{6,7}. In de Folia van september 2019 signaleerden we reeds het significant verhoogde risico van VKF in de REDUCE-IT-studie met icosapent ethyl ten opzichte van placebo⁸.

Nu bleek ook in de STRENGTH-studie het risico van VKF significant hoger in de omega 3-vetzuurgroep dan in de placebogroep¹⁰. In de OMEMI-studie was het risico op VKF eveneens groter in de interventiegroep, maar het verschil was net niet significant⁹.

Verschillende meta-analyses¹¹⁻¹³ op basis van bovenstaande studies toonden de voorbije jaren dan ook een significant hogere incidentie van VKF bij patiënten behandeld met omega 3-vetzuren ten opzichte van placebo (HR: 1,25; 95%BI: 1,07 tot 1,46)¹². De incidentie van VKF was vrij laag (4,0% in de omega 3-groep, 3,3% in de placebogroep)¹³. Het risico van VKF lijkt groter met hogere doses (≥ 1 g per dag) ten opzichte van lagere doses (< 1 g per dag) (HR: 1,49; 95%BI: 1,04 tot 2,15)¹². Ook in deze meta-analyses gaat het om zeer heterogene studies (voor wat betreft studiepopulatie en gebruikte supplementen, maar ook voor wat betreft de definitie van het VKF-eindpunt).

Op basis van bovenstaande gegevens besliste het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) van het EMA dat voorkamerfibrillatie opgenomen moet worden als vaak voorkomend (1-10%) ongewenst effect in de SKP van geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren onder de vorm van ethylesters (zie website EMA en bericht FAGG). Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) hierover is beschikbaar op de website van het FAGG.

Commentaar van het BCFI

Omega 3-vetzuren kunnen toegediend worden onder de vorm van triglyceriden, ethylesters of vrije vetzuren. Het is niet altijd eenvoudig te achterhalen onder welke vorm omega 3-vetzuren aanwezig zijn in de preparaten, zeker niet voor de talrijke beschikbare voedingssupplementen.

De waarschuwing van het EMA slaat enkel op geneesmiddelen op basis van omega 3-vetzuren onder de vorm van ethylesters, omdat deze het specifieke onderwerp waren van een periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag (Periodic Safety Update Report, PSUR); het zijn immers de enige vormen van omega 3-vetzuren die in Europa als geneesmiddel geregistreerd zijn. Concreet gaat het om Omacor® (DHA+EPA) en Vazkepa® (monopreparaat EPA (icosapent ethyl), niet beschikbaar in België).

Er zijn echter ook veel omega 3-vetzuurpreparaten beschikbaar als voedingssupplement (uitsluitend DHA+EPA). Navraag bij de producenten leert dat de meeste hooggedoseerde voedingssupplementen op basis van omega 3-vetzuren eveneens ethylesters bevatten, hoewel dit niet steeds blijkt uit de op de verpakking vermelde samenstelling. Ook bij gebruik van (hooggedoseerde) voedingssupplementen moet men dus rekening houden met een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie.

De meta-analyses waarop EMA zich baseert, bevatten ook studies met andere vormen van omega 3-vetzuren en in de STRENGTH-studie werd ook bij gebruik van omega 3-vetzuren als vrije vetzuren een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie vastgesteld¹⁰. Wellicht zou deze waarschuwing dus voor alle vormen van omega 3-vetzuren moeten gelden.

Conclusie

De werkzaamheid van omega 3-vetzuren voor cardiovasculaire preventie is onzeker. De voorbije 5 jaar werden 5 grote gerandomiseerde studies gepubliceerd, waarvan er slechts één studie, die evenwel ter discussie staat, een gunstig resultaat kon aantonen. Daartegenover staat een nu duidelijk aangetoond verhoogd risico van voorkamerfibrillatie, zeker met de hogere doses

(≥ 1 g/dag). Hierdoor lijkt de risico-baten balans van deze producten momenteel negatief.

Het BCFI blijft bij haar standpunt dat er op basis van de huidige beschikbare evidentie geen plaats is voor de actueel in België beschikbare omega 3-vetzuur supplementen (DHA+EPA) in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Voor EPA-monopreparaten, en meer specifiek voor icosapent ethyl (dat evenwel nog steeds niet beschikbaar is in België), dringt bijkomend onderzoek met een betrouwbare, indifferente placebo zich op om de werkzaamheid ervan te verduidelijken en een correcte afweging van voor- en nadelen mogelijk te maken^{14,15}.

Specialiteitsnamen (enkel als geneesmiddel geregistreerde preparaten)

- Omega 3-vetzuren (DHA+EPA): Omacor®
- Icosapent ethyl (EPA alleen, nog niet gecommmercialiseerd in België): Vazkepa®

Bronnen

1 Omega-3 fatty acids. Martindale: the complete drug reference. Geraadpleegd op 12/01/2024.

2 Nederlands Huisartsengenootschap. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard M84. Published: juni 2019.

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement>

3 National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Nice Guideline NG238. Published: 14 December 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238>

4 European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

5 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medicines 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: 13/06/2019).

6 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

7 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

8 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/NEJMoa1812792s

9 Kallstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After

- Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021;143:528-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
- 10** Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-80. doi: 10.1001/jama.2020.22258
- 11** Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022 Sep 14. doi: 10.1007/s10557-022-07379-z
- 12** Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2021;144:1981-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654
- 13** Jia X, Gao F, Pickett JK, Al Rifai M, Birnbaum Y et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Treatment and Atrial Fibrillation in Cardiovascular Outcome Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:793-800. doi: 10.1007/s10557-021-07204-z
- 14** Curfman G. Do omega-3 fatty acids benefit health? *JAMA* 2020;324:2280-1. doi: 10.1001/jama.2020.22898
- 15** Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of omega-3 fatty acids on major adverse cardiovascular events. What matters most: the drug, the dose or the placebo? *JAMA* 2020;324:2262-4. doi: 10.1001/jama.2020.22387

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.