

## **Ingezonden commentaren op het openbare concept van het achtergronddocument Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur**

De volgende personen/organisaties hebben commentaar ingestuurd:

- Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie
- MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten<sup>1</sup>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- Dhr. B. Smeenk, Purmerend
- Unilever

---

<sup>1</sup> Onderschreven door de Nederlandse tak van de International Margarine Association of the countries of Europe: Imace-NL

**Van:** Christine Grit

**Verzonden:** maandag 24 augustus 2015 15:55

**Aan:** GR\_RGV2015

**Onderwerp:** EGV-015 020 A Respons op vijfde serie achtergronddocumenten Gezondheidsraad RGV 2015 definitief

Geachte mevrouw/heer

Bijgaand doe ik u de respons namens de FNLI toekomen in reactie op de vijfde reeks achtergronddocumenten van de Gezondheidsraad ten behoeve van het opstellen van de Richtlijnen goede voeding 2015.

Wij hopen dat u de in de respons opgenomen informatie kunt gebruiken.

Met vriendelijke groet,

Christine Grit  
Manager Voeding & Gezondheid

FNLI

[fnli.nl](http://fnli.nl) | [voedingvooruit.nl](http://voedingvooruit.nl) | [duurzamereten.nl](http://duurzamereten.nl) | [Twitter](#) | [LinkedIn](#)

EGV 15 019 A

**Notitie**

Consultatierespons op 5 achtergronddocumenten

**Onderwerp**                   Achtergronddocumenten (1) Alcoholhoudende dranken, (2) Eiwit, (3) Kalium, (4) Transvetzuren en (5) Visvetzuren.

**Datum**                    | 24 augustus 2015

**Inleiding**

Als eerste willen we ook bij deze vijfde reeks achtergronddocumenten de Commissie bedanken voor het kunnen inzien van de Werkwijze en de achtergronddocumenten voor de Richtlijnen goede voeding (Rgv) 2015. Ook bij deze set documenten willen we graag de Commissie complimenteren met het vele werk dat hiertoe moet zijn uitgevoerd.

Het blijft voor ons lastig dat naarmate er meer documenten komen, het steeds onduidelijker wordt om overzicht te houden op de dwarsverbanden tussen voedingsstoffen, voedingssupplementen, voedingsmiddelen en voedingspatronen. Vaak duiken onderwerpen die (deels) al in een bepaald achtergronddocument zijn besproken ook op andere plaatsen op, soms wordt verwezen naar documenten en soms worden in het ene achtergronddocument andere getallen gehanteerd dan voor het andere terwijl deze gelijk zouden kunnen en moeten zijn.

Een ander punt dat ons zorgen blijft baren, is dat de keuze voor de top 10 van ziekten er toe bij kan dragen dat bepaalde voedingsgerelateerde aandoeningen niet of slechts heel beperkt zullen worden meegewogen bij het opstellen van de Richtlijnen. Terwijl hier sprake is van aandoeningen die weliswaar niet in de top 10 voorkomen maar wel degelijk grote gevolgen kunnen hebben voor de volksgezondheid en ook voor een deel kunnen worden voorkomen.

Terugkomend op de voedingsstoffen/levensmiddelen die in achtergronddocumenten überhaupt aan de orde komen (waarop wij dieper ingaan in onze respons op de eerste reeks achtergronddocumenten), is het onzes inziens een gemis dat er geen aandacht is voor plantensterolen en producten met toegevoegde plantensterolen. Zeker bij een exercitie waarin de preventie van hart- en vaatziekten en waarin het niveau van het LDL-cholesterol gehalte als een belangrijke intermediair is meegenomen, valt het op dat er geen aandacht voor is.

Los van deze algemene aandachtspunten die ons enige zorgen baren, maken we opnieuw graag van de gelegenheid gebruik om te reageren op de verschillende achtergronddocumenten die bij deze vijfde ronde zijn verspreid voor consultatie. Alle 5 de achtergronddocumenten zijn in onze achterban doorgenomen waarbij uiteraard de door de Commissie gestelde vragen zoveel mogelijk centraal hebben gestaan. De reacties op de verschillende documenten volgen vanaf pagina 3 van deze consultatierespons. De documenten worden in alfabetische volgorde behandeld, te beginnen bij 'Alcoholhoudende dranken' en eindigend bij 'Visvetzuren (Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur)'.

Voor de goede orde zij nog opgemerkt dat de aandachtspunten over de werkwijze die wij in de respons op de eerste reeks achtergronddocumenten hebben weergegeven, ook op deze reeks achtergronddocumenten van toepassing blijven.

## Eicosapentaenzuur en docosahexaenzuur (EPA en DHA, visvetzuren)

### Opmerkingen vooraf

Het is verheugend dat er behalve aan vis als voedingsmiddel tevens aandacht wordt besteed aan EPA en DHA waarvan vis de belangrijkste bron is. Het is dan wel jammer dat er opnieuw naar hetzelfde rijtje ziekten is gekeken, terwijl juist bij deze vetzuren een aanpak die ook de positieve gezondheidseffecten op de normale ontwikkeling belicht van grote betekenis is. Per slot van rekening gaat het om goede voeding door het leven heen, en eten mensen niet alleen om ziekten te voorkomen maar ook om zich zo gezond mogelijk te ontwikkelen (naast allerlei andere functies, waaronder sociale, van eten en drinken die überhaupt in deze richtlijnen geen aandacht zullen krijgen).

Tevens vinden we het bijzonder jammer dat de intermediaire risicofactor triglyceriden in het geheel niet is meegenomen. Daarmee is een deel van het bewijs voor de risico's op ziekte buiten beschouwing gebleven hetgeen met name de sterkte van de gevonden verbanden kan hebben aangetast. Daarnaast geldt ook hier dat een al eerder aangegeven tekortkoming (in onze ogen) weer naar voren komt: de verhouding tussen totaal/HDL en/of HDL/LDL cholesterol is niet meegenomen.

Ook hier hebben we enkele opmerkingen die terugslaan op de werkwijze. Wij zouden graag zien dat individuele RCT's ook kunnen worden beschreven als er wel voldoende meta-analyses beschikbaar zijn. In dit achtergronddocument heeft een dergelijke beschrijving plaatsgevonden maar we hebben nergens gezien dat de werkwijze zou zijn veranderd. Wij juichen een eventuele aanpassing toe maar zouden het wel graag geëxpliciteerd zien.

Het valt ons op dat daar waar er sprake is van meerdere meta-analyses er niet wordt gecorrigeerd voor het eenmaal of juist meermalen aanwezig zijn van één studie. De bevindingen van een studie die in meerdere analyses worden besproken, zullen zwaarder meetellen dan wanneer een studie in slechts één meta-analyse is opgenomen. We zouden het op prijs stellen als hier rekening mee wordt gehouden, en de Commissie toelicht hoe ze dat wenst te doen.

We vragen ons af waarom de Commissie niet ook onderzoek naar de onderlinge verhouding tussen EPA en DHA heeft meegenomen in dit document. Dit betekent ofwel dat deze verhouding klaarblijkelijk niet relevant is voor de uitkomsten dan wel dat het over het hoofd is gezien (wat wij niet werkelijk denken). Een toelichting hierop zou zeer worden verwelkomd.

Als laatste merken we op dat er noch in dit achtergronddocument, noch in een eerder verschenen achtergronddocument, aandacht is voor de onderlinge verhouding tussen omega 3 en omega 6 vetzuren. Dit is echter een thema dat maatschappelijk erg relevant is, in publieke discussies komt het regelmatig naar voren. Het zou worden toegejuicht als de Commissie er toch enige aandacht aan zou willen besteden.

*Gedetailleerde opmerkingen per pagina en regel.*

**Pagina 4, regels 9-10**

Wij vragen ons af hoe de Commissie tot de conclusie komt dat de bijdrage van verrijkte voedingsmiddelen met EPA en DHA aan de totale inname niet zo groot zal zijn. Als de bijdrage niet bekend is, zou ook het omgekeerde kunnen worden geconcludeerd.

**Pagina 4, regels 20-25**

Begrijpen wij het goed dat de meta-analyses waarbij het eindpunt bestond uit de combinatie fatale- en niet-fatale hartziekten niet zijn meegenomen? We hopen niet dat er hierdoor belangrijke bevindingen ontbreken in de afweging.

**Pagina 5, regel 27**

Er is na juli 2014 nog een RCT verschenen die niet is gebruikt om dit achtergronddocument op te stellen. Wij verwijzen er voor de volledigheid graag naar.

*Referentie*

- Bond D.E., et al., Effect of Long-Chain  $\omega$ -3 Fatty Acids and Lutein + Zeaxanthin Supplements on Cardiovascular Outcomes., J. Am. Med. Ass. Inten. Med., 174 (5): pp. 763-771, 2014.

**Pagina 6, regels 21-22**

Hier zou het goed passen om de verhoudingen tussen de hoeveelheden EPA en DHA toe te voegen.

**Pagina 6, regel 32 (voetnoot)**

De Commissie wijst slechts op één RCT waar naar eindpunten wordt gekeken ((VITAL)). Er lopen er echter nog een aantal, te weten de ASCEND, REDUCE-IT en STRENGTH studies.

**Pagina 7, regels 32-33**

Wij vragen ons af of de meest recente ontwikkelingen in de medicatie wel voldoende meegewogen zijn. Dit, omdat ook in recente meta-analyses resultaten van oudere studies worden meegeteld. Men kan echt niet stellen dat deze alleen de recente resultaten zullen hebben meegenomen.

**Pagina 7, regels 37-38**

Het is duidelijk en ook goed toegelicht wat de criteria zijn om een meta-analyse al dan niet mee te nemen. Het is echter jammer dat als één onderzochte studie in de analyse niet aan die criteria voldoet, daarmee de bevindingen van alle andere studies (die wel aan de inclusie criteria voldoen) evenmin zullen worden meegewogen. Dit is met name van belang bij de Kotwal studie (ref. 26) waarbij ook de bevindingen van 19 - van de totaal 20 - studies die wel voldoen, niet worden meegenomen. Onzes inziens zijn dergelijke interventies echter wel degelijk relevant.

**Pagina 20, regels 6-19**

Wij vragen ons af de verschillende uitkomsten die hier worden uitgelicht elkaar wel werkelijk bevestigen, dan wel dat er meerdere domeinen worden aangesproken. Immers, zoals de Commissie zelf ook heeft aangegeven bij de werkwijze: er zijn veel verschillende tests om cognitie te meten en het is moeilijk om de resultaten bijeen te voegen. Zou de Commissie kunnen toelichten over het hele veld 'cognitieve achteruitgang' is gedekt?

**Pagina 25, regels 10-11**

Zijn de genoemde meta-analyses werkelijk gedateerd? Goed onderzoek blijft ook na langere tijd nog steeds goed onderzoek en kan relevant blijven. De scheidslijn van 2012 is hier niet van toepassing. Het betreft mensen met een onbehandelde aandoening (hoge bloeddruk).

**Pagina 28, regels 30-32**

Naar onze mening wordt het effect van DHA op het LDL-cholesterol overschat in deze conclusie. De resultaten van de meta-analyse van Bernstein (2012) komen wel met de conclusie overeen, de resultaten van de andere twee in veel mindere mate. Dit is terug te voeren op de gebruikte doses, waarbij er in een aantal onderliggende studies een hogere dosis werd gehanteerd om een vergelijkbaar effect (verhoging van ca. 0,20 mmol/l) teweeg te brengen. Daarenboven wordt er alleen over het effect van DHA iets vermeld en wordt er geen conclusie getrokken over het in sommige studies eveneens aanwezige EPA. In de praktijk worden deze vetzuren echter vaak gezamenlijk geconsumeerd. We zouden de Commissie willen verzoeken eens naar de overschatting te kijken en ook iets over EPA te vermelden in de uiteindelijke conclusie.

**Van:** Nicole Vervaet

**Verzonden:** donderdag 20 augustus 2015 14:28

**Aan:** GR\_RGV2015

**CC:** Frans Claassen

**Onderwerp:** Reactie van MVO op concept achtergronddocumenten, vijfde commentaarroude

Geachte leden van de Commissie Richtlijnen goede voeding van de Gezondheidsraad,

Als bijlage treft u de reactie aan van MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten op de concept achtergronddocumenten 'Transvetzuren' en 'EPA en DHA'.

MVO waardeert het zeer dat de Commissie de gelegenheid heeft gegeven om inhoudelijk commentaar te leveren. Hiervoor willen wij de Commissie hartelijk bedanken.

Als u nog vragen heeft dan kunt u uiteraard contact met ondergetekende opnemen. Mocht u het op prijs stellen dan zijn wij graag bereid om een en ander mondeling toe te lichten.

Wij wensen de Commissie veel succes bij het afronden van dit werk.

Met vriendelijke groet,  
**Nicole Vervaet**



[www.mvo.nl](http://www.mvo.nl)



---

**MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten**  
Louis Braillelaan 80, 2719 EK Zoetermeer

[Disclaimer](#)





## Woord vooraf

MVO – de ketenorganisatie voor oliën en vetten wil wederom de Commissie hartelijk bedanken voor de geboden mogelijkheid om een reactie te geven op de achtergronddocumenten voor de Richtlijnen goede voeding 2015 en voor inzage in de werkwijze. Wij waarderen het zeer dat de Commissie voor deze transparante aanpak heeft gekozen en bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar.

MVO wil daarbij wel aangeven het te betreuren dat de Commissie, voordat ze haar wetenschapsevaluaties begon, haar werkwijze niet ter informatie openbaar heeft gemaakt en niet de gelegenheid heeft gegeven om hierop commentaar te leveren. Die werkwijze bepaalt immers in belangrijke mate de argumenten waarop de Commissie haar conclusies baseert. Daarom willen we graag (wederom) de aandacht vestigen op onze visie op de werkwijze die we reeds ter overweging aan de Commissie hebben voorgelegd, door deze als **bijlage 1** toe te voegen bij dit document. We willen daarbij met name aandacht vragen voor de motivatie van onze opvatting dat bij de evaluatie van de studieresultaten ook het plasma HDL-cholesterol zou moeten worden meegenomen, bij voorkeur in relatie tot het LDL-cholesterol.

Onze reactie is opgesteld door MVO in samenwerking met haar leden en de wetenschappelijke adviescommissie. IMACE-NL onderschrijft het commentaar.

We wensen de Commissie succes bij het afronden van dit werk.

MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten  
Louis Braillelaan 80  
2719 EK Zoetermeer  
info@mvo.nl

## Commentaar Achtergronddocument 'EPA en DHA'

Algemeen - 1: Zoals in de aanhef aangegeven willen we onze eerdere opmerkingen met betrekking tot de werkwijze van de Commissie wederom onder de aandacht brengen, zie hiervoor bijlage 1. Een punt van aandacht hierbij: de Commissie vraagt om controle op de volledigheid van de gebruikte onderzoeken maar deze vereist een opgave van de afzonderlijke studies die in de verschillende meta analyses en systematische reviews gebruikt zijn.

Algemeen – 2 : Zoals wij eerder uiteenzetten dient naar onze mening ook in overweging te worden genomen het onderzoek naar de effecten op het HDL-cholesterol en op de ratio's totaal cholesterol:HDL-cholesterol en/of LDL-cholesterol:HDL-cholesterol. Uiteraard ondersteunen wij de aandacht voor het LDL-cholesterol, temeer daar recente studies uitwijzen dat de causaliteit van LDL met betrekking tot coronaire hartziekten niet meer voornamelijk berust op interventiestudies met statines, maar nu ook wordt ondersteund door interventies met andersoortige LDL-cholesterol verlagende middelen (PCSK9 remmers, ezetimibe).

Algemeen – 3: De Commissie laat het effect van EPA en DHA suppletie op diverse intermediaire risicofactoren zoals bijvoorbeeld het gehalte aan triglyceriden in het bloed buiten beschouwing. Het is jammer dat bewijsvoering vanuit RCT's met betrekking tot het effect van EPA en DHA suppletie op ziekte risico hierdoor gedeeltelijk wordt genegeerd.

Algemeen – 4: De Commissie spreekt veelal over de combinatie EPA+DHA, zonder dat verder aandacht wordt besteed aan de onderlinge verhouding waarin deze twee vetzuren voorkomen. Betekent dit dat de Commissie er van uitgaat dat beide vetzuren dezelfde effecten hebben ten aanzien van de beschouwde criteria? Wij verzoeken de Commissie hieraan enige aandacht te schenken.

Algemeen – 5: In de samenleving is veel discussie over de verhouding tussen omega 3 en omega 6 vetzuren. Helaas komt dit onderwerp niet terug in dit achtergronddocument over EPA en DHA, noch in een ander achtergronddocument. Hoewel logisch, daar deze vetzuren apart zijn behandeld en er geen gecombineerde zoekopdracht in PubMed is opgegeven, vinden we dit toch een gemis. Hopelijk kan de Commissie hier alsnog op reflecteren.

Algemeen – 6: In het document wordt veelal gesproken over het effect van EPA en DHA op bepaalde eindpunten. In de meeste gevallen gaat het echter om het effect van EPA en DHA suppletie op eindpunten. Een voorbeeld is pag. 17 regel 9. De argumentatie in het document wordt duidelijker wanneer hier consequent op gelet wordt.

4/9-10: Er staat: 'de precieze bijdrage van de inname aan EPA en DHA uit verrijkte voedingsmiddelen is onbekend maar zal op de totale inname van EPA en DHA waarschijnlijk niet zo groot zijn'. Wij zoeken de Commissie deze gevolgtrekking nader te specificeren.

4/11-12: Voor optimale duidelijkheid wordt gesuggereerd het begin van deze zin als volgt te herformuleren: "De EPA+DHA inname via deze supplementen is .... etc."

4/20-25: Wij begrijpen uit dit gedeelte dat meta-analyses met als eindpunt de combinatie fatale-en niet-fatale coronaire hartziekten niet door de Commissie zijn meegenomen. Wij vragen ons af in hoeverre hierdoor wellicht relevante informatie wordt gemist.

5/27: We willen de Commissie attenderen op de meeste recente RCT welke gerapporteerd is, de AREDS2 studie (Bond DE, Harrington et al., 2014).

6/1-2: Gesuggereerde toevoeging: ....voor het opnieuw optreden van klinische verschijnselen van ....

6/21-22: Wij stellen voor dat de Commissie hier toevoegt: de verhoudingen tussen de hoeveelheden EPA en DHA.

6/26-31: Wij begrijpen uit dit gedeelte dat de beide DART studies niet voldoen aan de inclusievoorwaarden van de Commissie, omdat in deze studies geen sprake is van interventie op basis van EPA+DHA suppletie alléén. Wij gaan er dan ook van uit dat meta-analyses waarin DART studies zijn opgenomen door de Commissie buiten beschouwing zullen worden gelaten. Niettemin is de meta-analyse van Delgado-Lista wel opgenomen in Tabel 2 (pagina 10), hoewel deze analyse mede gebaseerd is op de tweede DART studie.

6/32, bij de voetnoot met betrekking tot de VITAL trial: Naast deze genoemde RCT op het gebied van primaire preventie, willen we de commissie graag informeren over een drietal andere primaire preventie RCT's welke op dit moment lopen en waarbij naar eindpunten wordt gekeken. Dit zijn de REDUCE-IT, STRENGTH en ASCEND studies.

7/1: Suggestie voor herformulering: Bevindingen t.a.v. vis zijn beschreven in het achtergronddocument 'vis'.

7/32-33: 'De Commissie legt de nadruk op meta-analyses vanaf 2012 omdat deze het totaalbeeld geven van alle studies'. Hoewel dat an sich een goede benadering lijkt, geldt dat ook meta-analyses van na 2012 resultaten van oudere studies meenemen. Het is dus niet zo dat recente meta-analyses automatisch gebaseerd zijn op recente studies. De vraag is daarom of recente studies waarin moderne medicatie meegenomen is, hierdoor wel voldoende meegewogen zijn.

7/37-38: Als een meta-analyse niet door de Commissie wordt meegenomen omdat één of meerdere van de daarin geïnccludeerde studies niet aan de eisen van de Commissie voldoet, dan wordt hierdoor mogelijk informatie gemist van de andere studies uit deze meta-analyse. Zo wordt voor bepaalde eindpunten niet gerapporteerd in de Kotwal-studie (ref. 26), omdat in één van de daarin geïnccludeerde interventiestudies (de Lyon Diet Heart Studie) extra alfa-linoleenzuur werd verstrekt. Dat betekent echter wel, dat voor deze eindpunten de informatie uit de 19 andere voedingsinterventiestudies ook niet in de overwegingen wordt betrokken. Wij verzoeken de Commissie aan te geven hoe zij dit in haar conclusies heeft verdisconteerd.

10/2: Acht de Commissie een dergelijke correctie niettemin juist?

10/7 De Italiaanse Risk and Prevention Study (PRS, ref 17) is geen meta-analyse maar een afzonderlijke RCT. Volgens de 'Werkwijze' beschrijft de Commissie originele RCT's 'wanneer geen (goede) meta-analyses beschikbaar zijn' (Achtergronddocument 'Werkwijze', 24/5.3: Onderzoekstypen). Aan deze voorwaarde wordt niet voldaan (Tabel 2 vermeldt 7 meta-analyses) en dus zou dit betekenen dat deze RCT niet kan worden meegenomen in de besluitvorming van de Commissie. Wij verzoeken de Commissie uit te leggen waarom aan deze RCT wel aandacht geschonken wordt.

10/21-11/4, Tabel 2: De 7 meta-analyses vermeld in deze tabel zijn gebaseerd op 5 tot 14 interventiestudies. Sommige van deze studies maakten deel uit van slechts één meta-analyse. Dit geldt bijvoorbeeld voor de relatief recente ORIGIN studie, waarvan het (niet-significante) resultaat alleen in de meta-analyse van Rizos is opgenomen. Daarentegen wordt de zeer positief uitvallende (maar sterk bekritiseerde) interventiestudie van Singh uit 1997 in 6 van de 7 meta-analyses meegenomen. Wij vrezen dat hierdoor een vertekend beeld kan ontstaan van de effectiviteit van de interventie en wij verzoeken de Commissie dan ook aan te geven in hoeverre zij hiermee rekening heeft gehouden in haar overwegingen en conclusies. Zo zijn wij ook van mening dat de studie van Sachs uit 1995, die deel uitmaakt van alle 7 meta-analyses, hierin helemaal niet had moeten worden geïnccludeerd, omdat deze kleine, relatief

kortdurende, angiografische studie gericht was op de regressie van coronair-atherosclerose en niet op fatale coronaire hartziekten.

NB: De Italiaans RPS studie wordt in Tabel 2 (laatste regels) onder referentie 16 vermeld, in plaats van referentie 17.

11/5 -13/5: Zoals de Commissie zelf al opmerkt is 'plotse hartdood' niet als eindpunt gedefinieerd maar als een categorie binnen 'fatale coronaire hartziekten'. Niettemin vindt de Commissie een aparte bespreking ervan relevant 'vanwege de hypothese over het werkingsmechanisme van vetzuren'. Wij menen echter dat voedingsrichtlijnen niet dienen om werkingshypothese te ondersteunen. Evenmin dienen werkingshypothese primair ter ondersteuning van voedingsrichtlijnen. Zie ook onze opmerking bij het achtergronddocument 'werkwijze', 17/4.2 Ziekte en sterfte. Door 'plotse hartdood' als apart item te behandelen, terwijl het in feite een onderdeel is van 'fatale coronaire hartziekten' vindt een duplicering plaats van het vorige hoofdstuk (deels ook op basis van dezelfde meta-analyses). Wij stellen daarom voor de hoofdstukken 2.1 en 2.2 te integreren, waarbij de veronderstelling op basis van de Italiaanse RPS (12/21-27) achterwege kan blijven.

11/7: Samenvatting bewijsvoering

Hoewel in deze samenvatting 3 RCT's betrokken zijn, wordt slechts één RR gegeven, gebaseerd op 'de meest volledige meta-analyse van 7 RCT's' (de analyse van Rizos). De andere twee meta-analyses hebben resultaten die niet significant zijn. Mogelijk mede hierom concludeert de Commissie over het effect van EPA en DHA suppletie op plotselinge hartdood met een geringe bewijskracht. Omdat ook de recente Italiaanse RPS geen significant effect waarneemt, achten wij de conclusie van de Commissie dat de interventie het risico op plotse (hart)dood verlaagt (11/9 en 12/28-30) te sterk geformuleerd. De commissie geeft aan dat deze studie waarschijnlijk een te laag onderscheidingsvermogen heeft om een effect te vinden en dat het toevoegen van deze studie aan de totale hoeveelheid bewijs niet veel invloed zal hebben op de risicoschatter. Echter het betreft hier wel een recente studie, die relatief zwaar zou moeten wegen. Daarom verzoeken wij de Commissie deze conclusie (11/8-11) met betrekking van het effect van EPA en DHA suppletie op plotse (hart)dood te heroverwegen.

12/33-13/5, Tabel 3: Met betrekking tot de studie van Marik (ref. 5) , hoewel daterend van voor 2012, vragen wij ons af of deze studie niet óók in Hoofdstuk 2.1 had moeten worden opgenomen.

13/16: Wij menen dat niet drie, maar vier studies in beide meta-analyses zijn geïncludeerd (de studies van Sachs, Singh, Leng, en von Schacky).

14/19: Het is niet zonder meer duidelijk welk deel van de tekst slaat op Conclusie 1 en welk deel op Conclusie 2. Uit de toelichtende tekst wordt ook niet duidelijk op welke meta-analyses beide conclusies zijn gebaseerd. Wij verzoeken de Commissie deze informatie toe te voegen of een opzet te kiezen zoals dat bij 2.5. Depressies is toegepast.

16/6: Medisch gezien lijkt het ons niet logisch het interventieonderzoek naar hartfalen (paragraaf 2.4.1) te scharen onder de paragraaf met het interventieonderzoek naar beroerte (paragraaf 2.4).

20/6+: Zoals de Commissie al aangeeft in haar werkwijzedocument (pag 16, onderaan) zijn er voor cognitieve veel verschillende tests, waardoor het moeilijk is de resultaten samen te voegen. Het is dan ook onduidelijk in hoeverre de verschillende uitkomsten die hier gepresenteerd worden elkaar bevestigen, dan wel betrekking hebben op verschillende cognitieve domeinen. Wij verzoeken de Commissie om hierover enige informatie toe te voegen, zodat het duidelijk wordt of met de aspecten die onderzocht zijn het hele veld van 'cognitieve achteruitgang' is afgedekt is. Mocht dat niet het geval zijn, dan geven wij de Commissie in overweging in haar conclusies niet te spreken over 'cognitieve achteruitgang' maar over 'de onderzochte aspecten van cognitieve achteruitgang'. Bovendien is het van belang te weten in hoeverre de gerefereerde resultaten

elkaar bevestigen dan wel 'slechts' aanvullen. Bij bevestiging lijkt ons de conclusie 'onwaarschijnlijk' (20/19) terecht. Indien de resultaten elkaar voornamelijk aanvullen, zouden wij kiezen voor de conclusie dat er te weinig onderzoek beschikbaar is op dit vlak.

20/22-24: Onze suggestie is om in regel 24 het woordje 'gunstig' weg te laten.

25/5-7 en 26/26-32: Omdat de genoemde dosis (4 gram EPA+DHA per dag) fors is, vragen wij ons af of er in dit dosis-gebied kans is op bijwerkingen die besproken moeten worden.

25/10: Incorrect referentienummer. '68,71' moet '67,68' zijn.

25/10-11: Wij zijn het oneens met de Commissie dat meta-analyses buiten beschouwing kunnen worden gelaten 'omdat deze inmiddels gedateerd zijn'. Goed onderzoek, hoe oud ook, blijft z'n waarde behouden. De scheidslijn tussen voor en na 2012 is hier immers niet van toepassing omdat het onderzoek personen betreft met onbehandelde bloeddruk. Wij verzoeken de Commissie dan ook deze meta-analyses in haar overwegingen te betrekken of andere plausibele redenen aan te voeren als ze besluit om dat niet te doen. In dat geval is het ook van belang te melden of de interventiestudies waarop deze analyses waren gebaseerd wel zijn opgenomen in de latere meta-analyses, of dat deze informatie mét de meta-analyses verloren is gegaan.

26/15: Referentienummer niet juist: 72 moet 71 zijn.

26/22-23: De opmerking van de Commissie 'Er was geen effect op basis van de voedingsinterventies (11 datapunten)' vertoont duidelijk discrepantie met het gestelde door de auteurs: 'Although less data are available that examine EPA+DHA-rich or -fortified food and BP outcomes (n = 8 studies in this meta-analysis), EPA+DHA-rich or -fortified foods were less effective than supplements with regards to lowering BP'. Wij verzoeken de Commissie haar formulering aan te passen.

27/5+: 2.8 LDL-cholesterol

Ook in dit achtergronddocument beperkt de Commissie zich tot een beperking van het LDL-cholesterol, en laat zij de effecten van visvetzuren op andere serumlipoproteïnen geheel ongenoemd. Zoals reeds eerder uiteengezet (zie Algemeen -2) vinden we dit teleurstellend en onjuist. Uiteraard ondersteunen wij de aandacht voor LDL - cholesterol, maar door zonder meer voorbij te gaan aan de effecten van visvetzuren op de plasma gehalten van HDL-cholesterol en triacylglycerol (zoals eerder in de achtergronddocumenten over oliën en vetten en andere vetzuren het geval was) ontkent de Commissie in het feite het potentiële belang van deze additionele lipoproteïnen voor met name coronaire hartziekten.

Resultaten van grootschalige interventiestudies gericht op verhoging van het HDL-cholesterol en verlaging van het plasma triacylglycerol zijn binnenkort beschikbaar (Zie Kastelein JJ. 'Dyslipidaemia in perspective'. Lancet 2014; 384: 566-568).

27/14: Graag vernemen wij van de Commissie waarom deze analyse niet besproken wordt (zie ook ons commentaar bij 25/10-11).

28/30-32: Deze conclusie lijkt redelijk te kloppen met de meta-analyse van Bernstein (2012), echter minder met de meta-analyses van Balk (2006) en Wei en Jacobson (2011). Balk rapporteert een duidelijk kleiner effect van DHA op LDL. In de meta-analyse van Wei en Jacobson werd voor DHA versus placebo studies inderdaad een range in dosering van 0,7-3,0 g/d gerapporteerd welke overeenkomt met de tabel waarin zij de 11 studies samenvatten waarbij alleen DHA werd vergeleken met placebo. Echter, volgens de beschrijving van de resultaten werd het gerapporteerde effect van 0,19 mmol/l gebaseerd op 16 studies, dit is inclusief de studies

waarin naast DHA ook naar EPA werd gekeken en waarin DHA in grotere doses voorkwam. Daarom zijn wij van mening dat de Commissie met deze conclusie het effect van DHA op LDL-cholesterol overschat.

Daarnaast concludeert de Commissie enkel over het effect van DHA op LDL-cholesterol, terwijl er geen conclusie wordt getrokken omtrent het (ogenschijnlijk neutrale) effect van EPA op LDL-cholesterol. Dit terwijl consumptie van EPA en DHA vaak gepaard gaan.

### **Referentie**

Bond DE, Harrington M et al. "Effect of Long-Chain  $\omega$ -3 Fatty Acids and Lutein + Zeaxanthin Supplements on Cardiovascular Outcomes" JAMA Intern Med, 174(5):763-771, 2014.

**Van:** Caroline van Rossum  
**Verzonden:** maandag 24 augustus 2015 17:25  
**Aan:** GR\_RGV2015  
**CC:** Elly Buurma; Daphne van der A  
**Onderwerp:** reactie vijfde ronde vanuit RIVM

Beste collega's van de GR,  
Hierbij de reactie vanuit het RIVM op de 5de ronde van de achtergronddocumenten RGV

Groetjes Caroline

Caroline van Rossum, PhD  
Centre for Nutrition, Prevention and Health Services  
National Institute for Public Health and the Environment  
PO Box 1  
3720 BA Bilthoven  
The Netherlands

See <http://www.voedselconsumptiepeiling.nl> for information on the Dutch food consumption surveys  
See <http://www.rivm.nl/nevo> for information on the Dutch food composition database

# Reactie RIVM op concept-achtergrondrapporten RGV ronde 5

---

*dd 24-8-2015*

## **Visvetzuren**

- Regel 9, pagina 5: Volgens VCP 2011 moet zijn: Volgens VCP 2007-2010.
- Regel 9: inhoudelijk tussen 2 en 19% is altijd lastig te interpreteren. Eventueel zou je ook kunnen verwijzen naar de aanvullende memo. Paragraaf 2.8 waarin we de supplementen voor de mannen en vrouwen rapporteren. Dan gebruik 10% van de mannen en 14% van de vrouwen visoliesupplementen.



Van: B. Smeenk

Aan: RGV2015@GR.NL

23 augustus 2015

Geachte Gezondheidsraad,

In het concept (15/7/2015)  
„Achtergronddocument Richtlijnen goede voeding 2015  
Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur”  
las ik, dat de lezer per e-mail commentaar kan inzenden.

Hieronder vindt u enige opmerkingen over:

- A ) RATIO OF RATES: the LEVEL OF THE RATES is LOST
- B ) Hartfalen
- C ) Tikfout
- D ) Conclusies

Met vriendelijke groet

B. Smeenk

A ) RATIO OF RATES: the LEVEL OF the RATES IS LOST

In het achtergronddocument wordt vaak de RR vermeld.

Ik las over de ratio of rates in een boek over statistiek, dat speciaal gaat over "RATES and PROPORTIONS". Het gaat om de derde druk van "Statistical Methods for Rates and Proportions".

De drie auteurs zijn J.L. Fleiss, B. Levin, M.C Paik. Alle drie waren hoogleraar aan de Columbia University in New York. De derde druk is gepubliceerd door Wiley in 2003.

Op pagina 122 en 123 staat het volgende [ geaccentueerd door de lezer.

"However, Brekson (1958) and Feinstein (1973) strongly criticized taking the RATIO of RATES as a measure of association, pointing out that the LEVEL OF THE RATES IS LOST.

Thus a tenfold increase over a rate of one per million would be considered equivalent to a tenfold increase over a rate of one per thousand, even though the latter increase is far more serious than the former."

Dit geldt ook de veel RR's in het concept van het achtergronddocument.

Het is van veel belang of een RR van 0,80 betrekking heeft op een kans van 0,80 op 100 t.o.v van een kans van 1,00 op 100, of dat het gaat om een kans van 0,80 op 10.000 t.o.v van een kans van 1,00 op 10.000.

In beide situaties is de verhouding van deze kansen 0,80. Echter voor de meeste lezers is een kans van een onbehandeld risico (placebo) van 1 op 100 van veel groter praktisch belang dan een kans van een onbehandeld risico van 1 op 10.000.

Daarom is het nuttig om ook (globaal) weer te geven, wat de grootte van de kans is bij een onbehandeld risico.

Dat kan het nut van het achtergronddocument duidelijk verhogen.

VRAAG

Hoe ziet u dit ?

B ) HARTFALEN ?

- Pagina 9 onder 2.1 gaat over sterfte aan coronaire hartziekten.
- Pagina 11 onder 2.2 gaat over plotse (hart)dood.
- Pagina 13 onder 2.3 gaat over niet-fatale myocardinfarcten.
- Pagina 16 onder 2.4.1 gaat over hartfalen.

Nu zou een lezer zich kunnen afvragen of onder HARTFALEN ook valt:

- sterfte aan coronaire hartziekten,
- plotse hartdood,
- niet fatale myocardinfarcten.

Wellicht is het zinvol om de verschillen tussen deze groepen zo helder mogelijk te formuleren ?

C ) TIKFOUT ?

Pagina 23 regel 5 meldt het kopje "Deelnemers met dementie".  
Op pagina 24 staat de bijbehorende tabel 10,  
met de toelichting (regel 30):  
"... bij cognitief gezonde deelnemers".

Waarschijnlijk is hier een tikfout,  
en moet de toelichting zijn:  
" bij deelnemers met dementie" ?

D ) CONCLUSIES ?

Op pagina 30 staan enige conclusies (regel 5 t/m 10)  
[ geaccentueerd door de lezer ].

- Het gebruik van 1 g/d EPA+DHA verlaagt het risico op fatale coronaire hartziekten met 10% bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten.
- Het gebruik van ongeveer 4 g/d EPA+DHA verlaagt de systolische bloeddruk 4,5 mmHg bij mensen met een onbehandelde verhoogde bloeddruk.
- Het gebruik van ongeveer 1,5 g DHA verhoogt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,2 mmol/l.

VRAGEN

De 1 gram per dag EPA+DHA en de 4 gram per dag EPA+DHA zijn niet gesplitst in welk deel EPA en welk deel DHA.

- 1 ) Maakt het dan niet uit of de 1 gram EPA+DHA en de 4 gram EPA+DHA worden ingenomen als:
  - geheel EPA
  - of geheel DHA
  - of 30 procent EPA
  - of 80 procent EPA
  - of anderszins ?
- 2 ) Wanneer deze drie effecten uit de conclusies worden nagestreefd, is het dan verstandig om
  - 1,5 gram per dag DHA te nemen en 2,5 gram EPA (samen 4 gram)
  - of is het beter om te kiezen voor een andere hoeveelheid DHA en een andere hoeveelheid EPA ?

Met vriendelijke groet

B. Smeenk

**Van:** Elk, Kathelijn-van

**Verzonden:** donderdag 20 augustus 2015 19:34

**Aan:** GR\_Webmaster; Javanmardi, M. (Mitra)

**Onderwerp:** Unilever commentaar vijfde batch achtergronddocumenten Richtlijnen goede voeding 2015

Beste commissie van de Gezondheidsraad, beste Mitra,

Bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar op de verschillende achtergronddocumenten van de vijfde batch. In de bijlage vindt u het Unilever commentaar op de achtergronddocumenten 'Kalium', 'EPA en DHA' en 'transvetzuren'.

Daarnaast is het in onze ogen een gemis dat plantensterolen en producten met toegevoegde plantensterolen niet inhoudelijk in de achtergronddocumenten zijn besproken.

De producten waaraan plantensterolen zijn toegevoegd, passen allen in een gezond voedingspatroon en het vergt van een persoon met een verhoogd cholesterol slechts een kleine aanpassing in het dieet, waardoor het een erg gemakkelijke manier is om het LDL-cholesterol te verlagen (wat toch door de commissie als één van de drie intermediaire uitkomstmaten voor ziekten is aangemerkt). Het gunstige effect wordt verkregen bij een dagelijkse inname van 1,5-3g plantensterolen. De inname van 1,5-2,4 g plantensterolen per dag kan het cholesterol met 7-10% verlagen, de inname van 2,5-3 g plantensterolen per dag kan het cholesterol met 10-12,5% verlagen, beide na 2-3 weken als onderdeel van een gezonde voeding met voldoende groente en fruit en een gezonde leefstijl.

Er is een duidelijke consensus omtrent het wetenschappelijke bewijs dat plantensterolen een LDL-cholesterolverlagend effect hebben, bewijs wat onder andere bestaat uit meta-analyses en systematische reviews. Zo is er in 2013 een EAS (European Atherosclerosis Society) consensus review artikel (Gylling et al, 2013) verschenen met daarin een uitgebreide analyse van de huidige kennis omtrent het cholesterolverlagende effect van plantensterolen (en plantenstanolen) en de implicaties daarvan voor de preventie van hart- en vaatziekten. Mocht u meer studies willen ontvangen, dan hoor ik het graag.

Wij hopen dat de commissie producten met toegevoegde plantensterolen in haar richtlijnen meeneemt, wensen de commissie veel succes met deze laatste afrondende fase en we kijken uit naar de finale richtlijnen.

Met vriendelijke groet,

Kathelijn van Elk



*Unilever*

**Kathelijn van Elk** Nutrition and Health Manager

Nassaukade 5

Postbus 120, 3000 AD Rotterdam

[www.unilever.nl](http://www.unilever.nl) | [www.facebook.com/unilever](https://www.facebook.com/unilever)

**INTRODUCTIE:**

Wij danken de commissie voor de inzage in de werkwijze en achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding 2015. Bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar op het achtergronddocument eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur (EPA en DHA).

We complimenteren de commissie met de systematische en uitgebreide werkwijze voor de nieuwe richtlijnen. Het is in onze ogen erg belangrijk dat voedingsadviezen breed worden gedragen. Internationale eenduidigheid in adviezen voor de bevolking verschaft ook de voedingsmiddelenindustrie duidelijke richtingen voor het verbeteren van producten.

De grondige evaluatie en weging van verschenen literatuur tot juli 2014 waarderen wij. Dit in acht nemend, hebben we opgemerkt dat er in het literatuuronderzoek wellicht toch een aantal studies aan de aandacht zijn ontgaan. Omdat de commissie aan volledigheid hecht, brengen wij deze graag onder uw aandacht. Daarnaast willen we de commissie graag meegeven, dat door het buiten beschouwing laten van de intermediaire risicofactor triglyceriden, het bewijs van RCT's met betrekking tot het effect van EPA en DHA op ziekte risico gedeeltelijk wordt genegeerd.

Wij wensen de commissie veel succes met de laatste fase van dit belangrijke werk, en kijken met belangstelling uit naar de nieuwe richtlijnen.

**GEDETAILEERD COMMENTAAR:**

- Pagina 5, regel 27  
*"Overzicht RCT's hart- en vaatziekten"*

Naast de genoemde RCT's, attenderen we de commissie graag op de laatste RCT welke gerapporteerd is. Dit is de AREDS2 studie, waarbij gekeken werd naar de effecten van EPA + DHA, luteine + zeaxanthin en de combinatie van beide of placebo op hart- en vaatziekten.

**Referentie:**

- Bond DE, Harrington M et al. "Effect of Long-Chain  $\omega$ -3 Fatty Acids and Lutein + Zeaxanthin Supplements on Cardiovascular Outcomes" *JAMA Intern Med*, 174(5):763-771, 2014.
- Pagina 6, voetnoot behorende bij regel 1  
*"Momenteel wordt binnen het domein van primaire preventie een RCT uitgevoerd bij 20.000 gezonde Amerikanen boven de 50 (mannen) en 55 (vrouwen) jaar (de VITAL trial), waarvan de resultaten en in 2016 verwacht worden."*

Naast deze genoemde RCT op het gebied van primaire preventie, willen we de commissie graag informeren over een drietal andere primaire preventie RCT's welke op dit moment lopen en waarbij naar eindpunten wordt gekeken. Dit zijn de REDUCE-IT, STRENGTH en ASCEND studies.

- Pagina 28, regel 30-32

*"De commissie concludeert op basis van deze drie meta-analyses dat ongeveer 1,5 g/d DHA het LDL-cholesterol verhoogt met ongeveer 0,20 mmol/l."*

Deze conclusie lijkt redelijk te kloppen met de meta-analyse van Bernstein (2012), echter minder met de meta-analyses van Balk (2006) en Wei en Jacobson (2011). De meeste studies welke geïnccludeerd werden in de meta-analyse van Balk gebruikten doseringen van 3 of meer gram per dag terwijl het gemiddelde gerapporteerde effect op LDL-cholesterol 0,16 mmol/l bedroeg. In de meta-analyse van Wei en Jacobson werd voor DHA versus placebo studies inderdaad een range in dosering van 0,7-3,0 g/d gerapporteerd welke ook overeenkomt met de tabel waarin zij de 11 studies samenvatten waarbij alleen DHA werd vergeleken met placebo. Echter, volgens de beschrijving van de resultaten werd het gerapporteerde effect van 0,19 mmol/l gebaseerd op 16 studies, dus inclusief de studies waar naast DHA ook naar EPA werd gekeken. Deze studies gebruikten DHA doseringen van 2,3 tot 4,0 g/d. Op basis van de doseringen gebruikt in alle 16 studies, zou een toename in LDL cholesterol van 0,20 mmol/l per 1,5 g DHA een overschatting zijn van het effect, aangezien in 5 van de 16 studies de dosering DHA hoger dan 1,5 g per dag was.

Vandaar dat wij van mening zijn dat deze conclusie het effect van DHA op LDL-cholesterol overschat.

Daarnaast concludeert de commissie enkel over het effect van DHA op LDL-cholesterol, terwijl er geen conclusie wordt getrokken omtrent het (ogenschijnlijk neutrale) effect van EPA op LDL-cholesterol. Dit terwijl consumptie van EPA en DHA vaak gepaard gaan.

We vragen de commissie om nogmaals naar bovenstaande punten te kijken.



## **Reactie van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 op het achtergronddocument over eicosapentaëenzuur (EPA) en docosahexaëenzuur (DHA)**

De commissie heeft op het achtergronddocument “Eicosapentaëenzuur en docosahexaëenzuur” reacties ontvangen van het MVO – de ketenorganisatie voor oliën en vetten, het RIVM, Unilever, de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI) en B. Smeenk.

De commissie heeft de inhoudelijke reacties betrokken bij het opstellen van het definitieve achtergronddocument en over het algemeen de tekstuele suggesties overgenomen.

De commentaren hebben geresulteerd in de wijziging van één conclusie:

Het gebruik van ongeveer 1,5 g/d DHA verhoogt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,2 mmol/l. Bewijskracht groot.

Deze is aangepast naar: Het gebruik van ongeveer 2 g/d DHA verhoogt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,2 mmol/l. Bewijskracht groot.

De volgende conclusie is toegevoegd:

Het is onwaarschijnlijk dat er een effect is van EPA suppletie op het LDL-cholesterol.

Op de volgende pagina's beschrijft de commissie in een tabel alle inhoudelijke commentaren en wat zij daarmee heeft gedaan.

Tabel Overzicht ontvangen **inhoudelijke** commentaren op achtergronddocument over EPA en DHA en reactie van de commissie.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI	Het is verheugend dat er behalve aan vis als voedingsmiddel tevens aandacht wordt besteed aan EPA en DHA waarvan vis de belangrijkste bron is. Het is dan wel jammer dat er opnieuw naar hetzelfde rijtje ziekten is gekeken, terwijl juist bij deze vetzuren een aanpak die ook de positieve gezondheidseffecten op de normale ontwikkeling belicht van grote betekenis is. Per slot van rekening gaat het om goede voeding door het leven heen, en eten mensen niet alleen om ziekten te voorkomen maar ook om zich zo gezond mogelijk te ontwikkelen (naast allerlei andere functies, waaronder sociale, van eten en drinken die überhaupt in deze richtlijnen geen aandacht zullen krijgen).	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
FNLI / Unilever / MVO	Het is een beperking dat triglyceriden niet zijn meegenomen als intermediaire risicofactor.	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
FNLI / MVO	De verhouding tussen totaal/HDL en/of HDL/LDL cholesterol zou moeten worden meegenomen.	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
FNLI	Wij zouden graag zien dat individuele RCT's ook kunnen worden beschreven als er wel voldoende meta-analyses beschikbaar zijn. In dit achtergronddocument heeft een dergelijke beschrijving plaatsgevonden maar we hebben nergens gezien dat de werkwijze zou zijn veranderd. Wij juichen een eventuele aanpassing toe maar zouden het wel graag geëxpliciteerd zien.	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie. De commissie baseert zich primair op systematische reviews en meta-analyses. Als er geen goede meta-analyses beschikbaar waren, zijn individuele studies vermeld. In dit document is de Risk and Prevention Study apart beschreven, omdat deze studie (nog) niet in een meta-analyse was opgenomen. Verder staat er in een inleidende paragraaf een toelichting op wat er in dit veld aan RCT's is gepubliceerd.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI	Het valt ons op dat daar waar er sprake is van meerdere meta-analyses er niet wordt gecorrigeerd voor het eenmaal of juist meermalen aanwezig zijn van één studie. De bevindingen van een studie die in meerdere analyses worden besproken, zullen zwaarder meetellen dan wanneer een studie in slechts één meta-analyse is opgenomen. We zouden het op prijs stellen als hier rekening mee wordt gehouden, en de Commissie toelicht hoe ze dat wenst te doen.	Niet verwerkt. Een 'correctie' voor overlap in statistische zin is onmogelijk, maar de commissie heeft wel degelijk rekening gehouden met overlap in meta-analyses. De meest volledige meta-analyses tellen 'zwaarder' mee dan oudere, minder volledige meta-analyses, tenzij recentere meta-analyses van minder goede methodologische kwaliteit zijn. Verder is in dit achtergronddocument speciale aandacht besteed aan de tijdsperiode waarbinnen de RCT's werden uitgevoerd, aangezien de medicatie bij hartpatiënten sterk is toegenomen (zie verder het achtergronddocument).
FNLI / MVO	We vragen ons af waarom de Commissie niet ook onderzoek naar de onderlinge verhouding tussen EPA en DHA heeft meegenomen in dit document. Dit betekent ofwel dat deze verhouding klaarblijkelijk niet relevant is voor de uitkomsten dan wel dat het over het hoofd is gezien (wat wij niet werkelijk denken). Een toelichting hierop zou zeer worden verwelkomd.	Niet verwerkt. Het beschreven onderzoek betreft veelal een combinatie van EPA en DHA met verschillende verhoudingen. Alleen in relatie tot het effect op LDL-cholesterol was een opsplitsing van EPA en DHA mogelijk.
FNLI / MVO	Als laatste merken we op dat er noch in dit achtergronddocument, noch in een eerder verschenen achtergronddocument, aandacht is voor de onderlinge verhouding tussen omega 3 en omega 6 vetzuren. Dit is echter een thema dat maatschappelijk erg relevant is, in publieke discussies komt het regelmatig naar voren. Het zou worden toegejuicht als de Commissie er toch enige aandacht aan zou willen besteden.	Niet verwerkt. Er zijn separate achtergronddocumenten opgesteld voor verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren, en voor de n-3 vetzuren ALA, EPA en DHA. Het is een bewuste keuze van de commissie geweest om geen ratio's te bespreken omdat de interpretatie van uitkomsten over ratio's niet duidelijk is.
FNLI / MVO	Pagina 4, regels 9-10. Wij vragen ons af hoe de Commissie tot de conclusie komt dat de bijdrage van verrijkte voedingsmiddelen met EPA en DHA aan de totale inname niet zo groot zal zijn. Als de bijdrage niet bekend is, zou ook het omgekeerde kunnen worden geconcludeerd.	Verwerkt. De zin luidt nu als volgt: "Sommige voedingsmiddelen zijn verrijkt met EPA en DHA, zoals specifieke soorten margarine, brood, eieren en vleeswaren. De inname van EPA en DHA via deze voedingsmiddelen is onbekend."

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI / MVO	Pagina 4, regels 20-25 Begrijpen wij het goed dat de meta-analyses waarbij het eindpunt bestond uit de combinatie fatale- en niet-fatale hartziekten niet zijn meegenomen? We hopen niet dat er hierdoor belangrijke bevindingen ontbreken in de afweging.	Niet verwerkt. In dit hoofdstuk was er specifieke aanleiding vanuit de wetenschappelijke literatuur om het eindpunt coronaire hartziekten specifiek te definiëren (de aanpak in dit achtergronddocument is in overeenstemming met de aanpak in het achtergronddocument over vis.). De presentatie van beschikbaar onderzoek wordt hierdoor juist vollediger in plaats van minder volledig. Er zijn overigens vrijwel geen meta-analyses om deze reden buiten beschouwing gelaten, omdat de meta-analyses bijna allemaal meerdere eindpunten rapporten. Een uitzondering hierop zijn de meta-analyse van Chowdhury 2012 <sup>1</sup> en Marik 2009 <sup>2</sup> . Echter, de onderliggende studies in die meta-analyse zijn geborgd in andere meta-analyses.
FNLI / Unilever / MVO	Pagina 5, regel 27 Er is na juli 2014 nog een RCT verschenen die niet is gebruikt om dit achtergronddocument op te stellen. <sup>3</sup>	Niet verwerkt. Deze RCT <sup>3</sup> rapporteert over het samengestelde eindpunt van myocardial infarction, stroke, and cardiovascular sterfte en 4 secundaire eindpunten (het primaire eindpunt plus ziekenhuisopname voor hartfalen, revascularisatie, of instabiele angina pectoris. Deze eindpunten vallen buiten de werkwijze van de commissie.
FNLI / MVO	Pagina 6, regels 21-22 Hier zou het goed passen om de verhoudingen tussen de hoeveelheden EPA en DHA toe te voegen.	Deels verwerkt. In de paragraaf 'methodologische aandachtspunten' staat nu het volgende: "De doses van de EPA+DHA in de trials naar hart- en vaatziekten variëren tussen 0,27 en 10 gram EPA+DHA per dag. De mediaan ligt rond de 1 gram per dag. Dat is een dosis die veel keer hoger is dan de gemiddelde Nederlandse inname met de voeding. Het beschreven onderzoek betreft veelal een combinatie van EPA en DHA met verschillende verhoudingen. Opsplitsing naar individuele effecten van EPA en DHA is om die reden meestal niet mogelijk."
FNLI / Unilever / MVO	Pagina 6, regel 32 (voetnoot) De Commissie wijst slechts op één RCT waar naar eindpunten wordt gekeken ((VITAL). Er lopen er echter nog een aantal, te weten de ASCEND, REDUCE-IT en STRENGTH studies.	Deels verwerkt. De commissie verwees in een voetnoot naar een nog lopende RCT. Deze voetnoot heeft de commissie nu verwijderd.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI / MVO	<p>Pagina 7, regels 32-33</p> <p>Wij vragen ons af of de meest recente ontwikkelingen in de medicatie wel voldoende meegewogen zijn. Dit, omdat ook in recente meta-analyses resultaten van oudere studies worden meegeteld.</p>	<p>Niet verwerkt.</p> <p>Zoals de commissie opmerkt in het achtergronddocument: "De hypothese rondom de mogelijk verschillende effecten van EPA+DHA bij wel en niet-medicatiegebruikers staat wetenschappelijk in de belangstelling, maar op dit moment zijn er nog onvoldoende studies beschikbaar die de hypothese hebben getoetst."</p>
FNLI / MVO	<p>Pagina 7, regels 37-38</p> <p>Het is duidelijk en ook goed toegelicht wat de criteria zijn om een meta-analyse al dan niet mee te nemen. Het is echter jammer dat als één onderzochte studie in de analyse niet aan die criteria voldoet, daarmee de bevindingen van alle andere studies (die wel aan de inclusie criteria voldoen) evenmin zullen worden meegewogen. Dit is met name van belang bij de Kotwal studie (ref. 26) waarbij ook de bevindingen van 19 – van de totaal 20 – studies die wel voldoen, niet worden meegenomen. Onzes inziens zijn dergelijke interventies echter wel degelijk relevant.</p>	<p>Niet verwerkt.</p> <p>De commissie heeft de meta-analyse van Kotwal e.a. hier buiten beschouwing gelaten, omdat de Lyon Diet Heart Study onderdeel was van de meta-analyse; dit is geen RCT naar EPA en DHA. De uitkomsten voor vasculaire sterfte, waar door FNLI/MVO naar wordt verwezen bestond uit 13 (en niet 20) studies, waarvan de Lyon Diet Study er één was. Afgezien van het eerder genoemde bezwaar is de meta-analyse zeer beperkt met betrekking tot detailgegevens over de geïnccludeerde studies. Er zijn geen forest plots beschikbaar per eindpunt, en daarmee is ook niet duidelijk welke gewichten de studies hebben op de resultaten. Het is dus niet in te schatten in hoeverre de Lyon Diet Heart Study de resultaten heeft verstoord. Wel bleek uit de publicatie dat de heterogeniteit in de analyse naar vasculaire sterfte zeer hoog was (<math>I^2=61\%</math>).</p> <p>Er waren voldoende andere meta-analyses beschikbaar die het beschikbare onderzoek naar EPA en DHA in relatie tot coronaire sterfte borgen. Overigens is de meta-analyse van Kotwal e.a. wel meegenomen bij het eindpunt beroerte. Daar was de Lyon Diet Heart Study geen onderdeel van de set RCT's.</p>

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie												
Unilever / FNLI / MVO	<p>Pagina 28, regel 30-32</p> <p>Deze conclusie lijkt redelijk te kloppen met de meta-analyse van Bernstein (2012), echter minder met de meta-analyses van Balk (2006) en Wei en Jacobson (2011). De meeste studies welke geïnccludeerd werden in de meta-analyse van Balk gebruikten doseringen van 3 of meer gram per dag terwijl het gemiddelde gerapporteerde effect op LDL-cholesterol 0,16 mmol/l bedroeg. In de meta-analyse van Wei en Jacobson werd voor DHA versus placebo studies inderdaad een range in dosering van 0,7-3,0 g/d gerapporteerd welke ook overeenkomt met de tabel waarin zij de 11 studies samenvatten waarbij alleen DHA werd vergeleken met placebo. Echter, volgens de beschrijving van de resultaten werd het gerapporteerde effect van 0,19 mmol/l gebaseerd op 16 studies, dus inclusief de studies waar naast DHA ook naar EPA werd gekeken. Deze studies gebruikten DHA doseringen van 2,3 tot 4,0 g/d. Op basis van de doseringen gebruikt in alle 16 studies, zou een toename in LDL cholesterol van 0,20 mmol/l per 1,5 g DHA een overschatting zijn van het effect, aangezien in 5 van de 16 studies de dosering DHA hoger dan 1,5 g per dag was. Vandaar dat wij van mening zijn dat deze conclusie het effect van DHA op LDL-cholesterol overschat. Daarnaast concludeert de commissie enkel over het effect van DHA op LDL-cholesterol, terwijl er geen conclusie wordt getrokken omtrent het (ogenschijnlijk neutrale) effect van EPA op LDL-cholesterol. Dit terwijl consumptie van EPA en DHA vaak gepaard gaan. We vragen de commissie om nogmaals naar bovenstaande punten te kijken.</p>	<p>Verwerkt.</p> <p>Dit betreft de conclusie: "De commissie concludeert op basis van deze drie meta-analyses dat 1,5 g/d DHA het LDL-cholesterol verhoogt met ongeveer 0,20 mmol/l. De bewijskracht hiervoor is groot."</p> <p>Bernstein e.a.<sup>4</sup> rapporteert een LDL-verhoging van 0,23 mmol/l obv een mediane dosis van 1,5 g/d DHA.</p> <p>Balk e.a.<sup>5</sup> rapporteren geen mediane of gemiddelde dosis m.b.t. het effect van <u>EPA+DHA</u> op het LDL-cholesterol. Als echter een dosisgemiddelde wordt geschat (gewogen voor het aantal deelnemers per studie), dan bedraagt dit ~1,4 g/d. Een onbekend percentage hiervan is DHA.</p> <p>De commissie heeft de range van de DHA (en EPA) doseringen van Wei en Jacobson gecorrigeerd; de bovengrens komt nu voor DHA (en EPA) inderdaad hoger uit.<sup>6</sup> Informatie over de mediane doses worden niet verstrekt, de commissie heeft deze daarom ook hier een gemiddelde dosis DHA geschat, gewogen voor het aantal deelnemers per studie.</p> <p>Een samenvatting van de gegevens in relatie tot het LDL-cholesterol:</p> <table border="0"> <tr> <td>Balk (EPA+DHA vs placebo):</td> <td>1,4 g/d EPA+DHA</td> <td>→ +0,16 mmol/l (n=13)</td> </tr> <tr> <td>Bernstein (DHA uit algen vs placebo):</td> <td>1,7 g/d DHA</td> <td>→ +0,23 mmol/l (n=11)</td> </tr> <tr> <td>Wei (DHA vs placebo):</td> <td>2,2 g/d DHA</td> <td>→ +0,19 mmol/l (n=16)</td> </tr> <tr> <td>Wei (EPA vs placebo):</td> <td>1,8 g/d EPA</td> <td>→ +0,05 mmol/l (ns; n=9)</td> </tr> </table> <p>Op basis van bovenstaande samenvatting heeft de commissie de dosis in de conclusie aangepast. De conclusie luidt nu: 2 g/d DHA verhoogt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,20 mmol/l. Bewijskracht: groot.</p> <p>Daarnaast is er een conclusie voor EPA geformuleerd: Het is onwaarschijnlijk dat er een effect is van EPA suppletie op het LDL-cholesterol.</p>	Balk (EPA+DHA vs placebo):	1,4 g/d EPA+DHA	→ +0,16 mmol/l (n=13)	Bernstein (DHA uit algen vs placebo):	1,7 g/d DHA	→ +0,23 mmol/l (n=11)	Wei (DHA vs placebo):	2,2 g/d DHA	→ +0,19 mmol/l (n=16)	Wei (EPA vs placebo):	1,8 g/d EPA	→ +0,05 mmol/l (ns; n=9)
Balk (EPA+DHA vs placebo):	1,4 g/d EPA+DHA	→ +0,16 mmol/l (n=13)												
Bernstein (DHA uit algen vs placebo):	1,7 g/d DHA	→ +0,23 mmol/l (n=11)												
Wei (DHA vs placebo):	2,2 g/d DHA	→ +0,19 mmol/l (n=16)												
Wei (EPA vs placebo):	1,8 g/d EPA	→ +0,05 mmol/l (ns; n=9)												

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
RIVM	Regel 9: inhoudelijk tussen 2 en 19% is altijd lastig te interpreteren. Eventueel kan worden verwezen naar de aanvullende memo. Dan gebruikt 10% van de mannen en 14% van de vrouwen visoliesupplementen.	Verwerkt. De getallen percentage gebruikers van visoliesupplementen zijn aangepast.
MVO	De Commissie vraagt om controle op de volledigheid van de gebruikte onderzoeken maar deze vereist een opgave van de afzonderlijke studies die in de verschillende meta analyses en systematische reviews gebruikt zijn.	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie. De commissie baseert zich op systematische reviews en meta-analyses. Individuele studies zijn hierin terug te vinden.
MVO	In het document wordt veelal gesproken over het effect van EPA en DHA op bepaalde eindpunten. In de meeste gevallen gaat het echter om het effect van EPA en DHA suppletie op eindpunten. Een voorbeeld is pag. 17 regel 9. De argumentatie in het document wordt duidelijker wanneer hier consequent op gelet wordt.	Verwerkt.
MVO	4/11-12: Voor optimale duidelijkheid wordt gesuggereerd het begin van deze zin als volgt te herformuleren: "De EPA+DHA inname via deze supplementen is .... etc."	Deels verwerkt. De zin luidt nu als volgt: "De dosis van EPA en DHA in supplementen is over het algemeen veel groter dan de bijdrage uit de voeding." De door MVO gesuggereerde aanvulling zou betekenen dat in algemene zin de bijdrage van supplementen met visolie de inname via de voeding overstijgt. Dit is niet het geval, want dit geldt alleen voor mensen die de visoliesupplementen gebruiken.
MVO	6/1-2: Gesuggereerde toevoeging voor het opnieuw optreden van klinische verschijnselen van..	Verwerkt. De paragraaf luidt nu: "De gerandomiseerde interventiestudies (RCT's) die het effect van EPA+DHA op hart- en vaatziekten bestuderen, betreffen grotendeels secundaire preventie, dus onderzoek bij mensen met coronaire hartziekten of andere hart- en vaatziekten. Dit omdat zij een hoger risico hebben voor het (opnieuw) optreden van klinische verschijnselen van hart- en vaatziekten."

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	<p>6/26-31: Wij begrijpen uit dit gedeelte dat de beide DART studies niet voldoen aan de inclusie voorwaarden van de Commissie, omdat in deze studies geen sprake is van interventie op basis van EPA+DHA suppletie alléén. Wij gaan er dan ook van uit dat meta-analyses waarin DART studies zijn opgenomen door de Commissie buiten beschouwing zullen worden gelaten. Niettemin is de meta-analyse van Delgado-Lista wel opgenomen in Tabel 2 (pagina 10), hoewel deze analyse mede gebaseerd is op de tweede DART studie.</p>	<p>Niet verwerkt.</p> <p>Binnen de werkwijze van de commissie horen studies met een visinterventie thuis in het achtergronddocument over vis. Daarin staan de beide DART studies dan ook vermeld. Echter, in veel meta-analyses naar EPA en DHA zijn de DART studies meegenomen. Dit is niet vreemd, want de correlatie tussen de inname van vis en EPA+DHA is zeer hoog (mits geen supplementen worden gebruikt), zoals ook vermeld in de inleiding. De commissie vindt het te ver gaan om alle meta-analyses die de DART studies bevatten bij voorbaat uit te sluiten. De commissie zegt dan ook: "Als meta-analyses zowel rapporteren over de effecten van EPA+DHA (supplementen) als ook over de combinatie van de effecten van vis en EPA+DHA, dan worden in dit achtergronddocument de resultaten van alleen de supplementenstudies gepresenteerd. Bevindingen t.a.v. vis zijn in een ander achtergronddocument beschreven."</p> <p>De commissie is bij de conclusies van de verschillende eindpunten nagegaan welke meta-analyses het meest volledig zijn en de beste set aan studies hebben geïnccludeerd. De verschillende meta-analyses naar fatale coronaire hartziekten geven ondanks hun verschillende aanpak en beperkingen hetzelfde beeld.</p> <p>Het is opmerkelijk dat Delgado-Lista e.a.<sup>7</sup> de DART-I studie niet hebben geïnccludeerd, maar de DART-II studie wel. In de DART-II studie was het risico op sterfte aan coronaire hartziekten hoger bij de groep die het advies kreeg om vis te eten dan in de groep die geen visadvies kreeg. Ondanks de afwijkende resultaten van de DART-II studie laat de meta-analyse een beschermend effect zien van visvetzuren op coronaire sterfte, waarbij de statistische heterogeniteit beperkt was.</p>



Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	10/2: Acht de Commissie een dergelijke correctie niettemin juist?	Deels verwerkt. Deze opmerking betreft de volgende passage: "Ondanks dat het betrouwbaarheidsinterval van Rizos e.a. de 1 niet insluit, beschouwen Rizos e.a. dit resultaat niet als statistisch significant vanwege een correctie van hun p-waarde voor multiple testing. Een dergelijke correctie wordt bij meta-analyses niet vaak toegepast." De commissie beschouwt de resultaten van deze meta-analyse <sup>8</sup> op basis van een 95% betrouwbaarheidsinterval, zoals zij dit voor al het gepresenteerde onderzoek in alle achtergronddocumenten doet.
MVO	10/7 De Italiaanse Risk and Prevention Study (PRS, ref 17) <sup>9</sup> is geen meta-analyse maar een afzonderlijke RCT. Volgens de 'Werkwijze' beschrijft de Commissie originele RCT's 'wanneer geen (goede) meta-analyses beschikbaar zijn' (Achtergronddocument 'Werkwijze', 24/5.3: Onderzoekstypen). Aan deze voorwaarde wordt niet voldaan (Tabel 2 vermeldt 7 meta-analyses) en dus zou dit betekenen dat deze RCT niet kan worden meegenomen in de besluitvorming van de Commissie. Wij verzoeken de Commissie uit te leggen waarom aan deze RCT wel aandacht geschonken wordt.	Niet verwerkt. Individuele RCT's worden ook beschreven als deze nog niet in meta-analyses zijn opgenomen.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	<p>10/21-11/4, Tabel 2: De 7 meta-analyses vermeld in deze tabel zijn gebaseerd op 5 tot 14 interventiestudies. Sommige van deze studies maakten deel uit van slechts één meta-analyse. Dit geldt bijvoorbeeld voor de relatief recente ORIGIN studie, waarvan het (niet-significante) resultaat alleen in de meta-analyse van Rizos is opgenomen. Daarentegen wordt De zeer positief uitvallende (maar sterk bekritiseerde) interventiestudie van Singh<sup>10</sup> uit 1997 in 6 van de 7 meta-analyses meegenomen. Wij vrezen dat hierdoor een vertekend beeld kan ontstaan van de effectiviteit van de interventie en wij verzoeken de Commissie dan ook aan te geven in hoeverre zij hiermee rekening heeft gehouden in haar overwegingen en conclusies. Zo zijn wij ook van mening dat de studie van Sachs uit 1995, die deel uitmaakt van alle 7 meta-analyses, hierin helemaal niet had moeten worden geïncludeerd, omdat deze kleine, relatief kortdurende, angiografische studie gericht was op de regressie van coronair-atherosclerose en niet op fatale coronaire hartziekten.</p>	<p>Niet verwerkt. Logischerwijs zijn recente RCT's niet opgenomen in meta-analyses van voor die tijd. Indien mogelijk baseert de commissie zich op meta-analyses die zo compleet mogelijk zijn. Echter, zoals de commissie concludeert: "Vanaf 2012 is een serie meta-analyses verschenen van RCT's, met allemaal een net iets andere aanpak en een variatie aan eindpunten." Het is dan zaak om na te gaan welke meta-analyses het meest volledig zijn en de beste set aan studies hebben geïncludeerd, maar bijna alle meta-analyses hebben wel een beperking. In zo'n geval heeft de commissie gekeken naar het gewicht van de individuele studies in de meta-analyse en in hoeverre deze de conclusies zouden kunnen hebben beïnvloed. Daarnaast kan de robuustheid van resultaten beoordeeld worden door te kijken of verschillende meta-analyses ondanks hun verschillende aanpak toch hetzelfde overall beeld geven.</p> <p>Inderdaad nemen sommige, ook recente, meta-analyses de studie van Singh<sup>10</sup> mee, wat een tekortkoming is. Echter, de commissie geeft hierover aan: "Het effect van individuele studies zoals deze, is binnen de oudere meta-analyses met minder RCT's logischerwijs groter dan binnen de recentere meta-analyses."</p> <p>De studie van Sacks<sup>11</sup> is zoals opgemerkt een kleine studie. Deze had dan ook weinig gewicht op het totaal aan gegevens. Bijvoorbeeld in de publicatie van Rizos<sup>12</sup> droeg deze studie slechts 0,04% bij aan het gewicht in de meta-analyse naar sterfte aan coronaire hartziekten.</p>

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	<p>11/5 -13/5: Zoals de Commissie zelf al opmerkt is plotse hartdood' niet als eindpunt gedefinieerd maar als een categorie binnen 'fatale coronaire hartziekten'. Niettemin vindt de Commissie een aparte bespreking ervan relevant 'vanwege de hypothese over het werkingsmechanisme van vetzuren'. Wij menen echter dat voedingsrichtlijnen niet dienen om werkingshypothesen te ondersteunen. Evenmin dienen werkingshypothesen primair ter ondersteuning van voedingsrichtlijnen. Zie ook onze opmerking bij het achtergronddocument 'werkwijze', 17/4.2 Ziekte en sterfte. Door 'plotse hartdood' als apart item te behandelen, terwijl het in feite een onderdeel is van 'fatale coronaire hartziekten' vindt een duplicering plaats van het vorige hoofdstuk (deels ook op basis van dezelfde meta-analyses). Wij stellen daarom voor de hoofdstukken 2.1 en 2.2 te integreren, waarbij de veronderstelling op basis van de Italiaanse RPS (12/21-27) achterwege kan blijven.</p>	<p>Niet verwerkt.</p> <p>Meta-analyses op dit terrein rapporteren inderdaad meestal meerdere eindpunten waarvan sommige eindpunten subcategorieën zijn van andere. De aandacht voor plotse hartdood als subcategorie van coronaire hartziekten (zoals reeds vermeld door de commissie) m.b.t. EPA en DHA is grotendeels gedreven door de resultaten van het GISSI-Preventione onderzoek<sup>13</sup> en dient als verfijning van de beschikbare bewijsvoering over coronaire hartziekten. In de afzonderlijke achtergronddocumenten wordt per onderwerp de beschikbare literatuur beschreven, volgens de werkwijze van de commissie. In het eindadvies worden alle conclusies per deelonderwerp vervolgens geïntegreerd. Het afleiden van richtlijnen of ondersteunen van richtlijnen is in dit achtergronddocument dus niet aan de orde.</p>

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	11/7: Samenvatting bewijsvoering Hoewel in deze samenvatting 3 RCT's betrokken zijn, wordt slechts één RR gegeven, gebaseerd op 'de meest volledige meta-analyse van 7 RCT's' (de analyse van Rizos <sup>12</sup> ). De andere twee meta-analyses hebben resultaten die niet significant zijn. Mogelijk mede hierom concludeert de Commissie over het effect van EPA en DHA suppletie op plotselinge hartdood met een geringe bewijskracht. Omdat ook de recente Italiaanse RPS geen significant effect waarneemt, achten wij de conclusie van de Commissie dat de interventie het risico op plotse (hart)dood verlaagt (11/9 en 12/28-30) te sterk geformuleerd. De commissie geeft aan dat deze studie waarschijnlijk een te laag onderscheidingsvermogen heeft om een effect te vinden en dat het toevoegen van deze studie aan de totale hoeveelheid bewijs niet veel invloed zal hebben op de risicoschatter. Echter het betreft hier wel een recente studie, die relatief zwaar zou moeten wegen. Daarom verzoeken wij de Commissie deze conclusie (1 1/8-11) met betrekking van het effect van EPA en DHA suppletie op plotse (hart)dood te heroverwegen.	Niet verwerkt. De meta-analyse die de commissie primair gebruikt voor de conclusie was net niet significant. Om die reden, en vanwege de resultaten van de Risk and Prevention Study is gekozen voor een geringe bewijskracht. Van de andere twee beschikbare meta-analyses was er één wel en één niet significant. De Risk and Prevention Study is inderdaad een recente studie, maar deze weegt vanwege de kleine power uiteindelijk niet zwaar mee in de totale bewijsvoering. Het betreft slechts 89 gevallen ten opzichte van de 1000 uit de andere studies.
MVO	12/33-13/5, Tabel 3: Met betrekking tot de studie van Marik (ref. 5), hoewel daterend van voor 2012, vragen wij ons af of deze studie niet ook in Hoofdstuk 2.1 had moeten worden opgenomen.	Niet verwerkt. Deze meta-analyse <sup>2</sup> heeft niet gerapporteerd over fatale coronaire hartziekten (wel over fatale hart- en vaatziekten, plotse dood en totale sterfte).
MVO	13/16: Wij menen dat niet drie, maar vier studies in beide meta-analyses zijn geïncludeerd (de studies van Sachs, Singh, Leng, en von Schacky).	Verwerkt. Inderdaad overlappen vier RCT's uit de meta-analyses van Bucher <sup>14</sup> en Kwak <sup>8</sup> .

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	14/19: Het is niet zonder meer duidelijk welk deel van de tekst slaat op Conclusie 1 en welk deel op Conclusie 2. Uit de toelichtende tekst wordt ook niet duidelijk op welke meta-analyses beide conclusies zijn gebaseerd. Wij verzoeken de Commissie deze informatie toe te voegen of een opzet te kiezen zoals dat bij 2.5. Depressies is toegepast.	Verwerkt. De commissie heeft de tekst en tabel gesplitst.
MVO	16/6: Medisch gezien lijkt het ons niet logisch het interventieonderzoek naar hartfalen (paragraaf 2.4.1) te scharen onder de paragraaf met het interventieonderzoek naar beroerte (paragraaf 2.4).	Verwerkt. Het onderzoek naar hartfalen was onbedoeld in een subparagraaf terecht gekomen.
MVO / FNLI	20/6+: Zoals de Commissie al aangeeft in haar werkwijzedocument (pag 16, onderaan) zijn er voor cognitie veel verschillende tests, waardoor het moeilijk is de resultaten samen te voegen. Het is dan ook onduidelijk in hoeverre de verschillende uitkomsten die hier gepresenteerd worden elkaar bevestigen, dan wel betrekking hebben op verschillende cognitieve domeinen. Wij verzoeken de Commissie om hierover enige informatie toe te voegen, zodat het duidelijk wordt of met de aspecten die onderzocht zijn het hele veld van 'cognitieve achteruitgang' is afgedekt is. Mocht dat niet het geval zijn, dan geven wij de Commissie in overweging in haar conclusies niet te spreken over 'cognitieve achteruitgang' maar over 'de onderzochte aspecten van cognitieve achteruitgang'. Bovendien is het van belang te weten in hoeverre de gerefereerde resultaten elkaar bevestigen dan wel 'slechts' aanvullen. Bij bevestiging lijkt ons de conclusie 'onwaarschijnlijk' (20/19) terecht. Indien de resultaten elkaar voornamelijk aanvullen, zouden wij kiezen voor de conclusie dat er te weinig onderzoek beschikbaar is op dit vlak.	Deels verwerkt. De conclusie onwaarschijnlijk betreft de subgroep van RCT's bij gezonde personen zonder tekenen van cognitieve achteruitgang. In drie van de vier beschreven RCT's werd een cognitieve testbatterij gebruikt met als doel om verschillende domeinen van cognitieve functie te onderzoeken. Op een enkele uitzondering na werden geen effecten gevonden. De commissie heeft een aanvullende opmerking hierover toegevoegd aan het achtergronddocument.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	20/22-24: Onze suggestie is om in regel 24 het woordje 'gunstig' weg te laten.	Verwerkt.
MVO	25/5-7 en 26/26-32: Omdat de genoemde dosis (4 gram EPA+DHA per dag) fors is, vragen wij ons af of er in dit dosis-gebied kans is op bijwerkingen die besproken moeten worden.	Niet verwerkt. Dit is niet opgenomen in dit achtergronddocument. In het advies wordt enige aandacht besteed aan mogelijke bijwerkingen in het domein van de inname via de voeding.
MVO / FNLI	25/10-11: Wij zijn het oneens met de Commissie dat meta-analyses buiten beschouwing kunnen worden gelaten 'omdat deze inmiddels gedateerd zijn'. Goed onderzoek, hoe oud ook, blijft z'n waarde behouden. De scheidslijn tussen voor en na 2012 is hier immers niet van toepassing omdat het onderzoek personen betreft met onbehandelde bloeddruk. Wij verzoeken de Commissie dan ook deze meta-analyses in haar overwegingen te betrekken of andere plausibele redenen aan te voeren als ze besluit om dat niet te doen. In dat geval is het ook van belang te melden of de interventiestudies waarop deze analyses waren gebaseerd wel zijn opgenomen in de latere meta-analyses, of dat deze informatie mét de meta-analyses verloren is gegaan.	Niet verwerkt. De individuele onderzoeken zijn op zichzelf niet gedateerd of van ondergeschikte waarde, maar de meta-analyses zijn gedateerd, omdat er inmiddels veel meer onderzoek beschikbaar is en ook (recentere) meta-analyses die het totaal aan onderzoeken hebben meegenomen.
MVO	26/22-23: De opmerking van de Commissie 'Er was effect op basis van de voedingsinterventies (11 datapunten)' vertoont duidelijk discrepantie met het gestelde door de auteurs: 'Although less data are available that examine EPA+DHA – rich or – fortified food and BP outcomes (n 8 studies in this meta-analysis), EPA+DHA – rich or – fortified foods were less effective than supplements with regards to lowering BP'. Wij verzoeken de Commissie haar formulering aan te passen.	Niet verwerkt. De formulering in het achtergronddocument luidt als volgt: "Er was <u>geen</u> effect op basis van de voedingsinterventies (11 datapunten); wel bij de subgroep van supplementenstudies (82 datapunten). De uitspraak is afgeleid van het feit dat er geen effect van 'food only' was op de systolische bloeddruk op basis van 11 datapunten, zoals vermeld in tabel 3 van de meta-analyse. <sup>15</sup>

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	Uiteraard ondersteunen wij de aandacht voor LDL-cholesterol, maar door zonder meer voorbij te gaan aan de effecten van visvetzuren op de plasma gehalten van HDL-cholesterol en triacylglycerol (zoals eerder in de achtergronddocumenten over oliën en vetten en andere vetzuren het geval was) ontkent de Commissie in het feite het potentiële belang van deze additionele lipoproteïnen voor met name coronaire hartziekten. Resultaten van grootschalige interventiestudies gericht op verhoging van het HDL-cholesterol en verlaging van het plasma triacylglycerol zijn binnenkort beschikbaar (Zie Kastelein JJ. 'Dyslipidaemia in perspective'. Lancet 2014; 384: 566-568).	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
MVO	27/14: Graag vernemen wij van de Commissie waarom deze analyse niet besproken wordt (zie ook ons commentaar bij 25/10-11).	Verwerkt. Deze meta-analyse van bijna 20 jaar geleden <sup>16</sup> wordt niet besproken omdat er recentere meta-analyses beschikbaar zijn met veel meer studies.
B. Smeenk	Het is van belang wat het absolute risico is in plaats van alleen het relatieve risico.	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
B. Smeenk	Het is nuttig om (globaal) weer te geven wat de grootte van een kans is bij een onbehandeld risico.	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
B. Smeenk	De lezer zou zich kunnen afvragen of onder hartfalen ook valt: sterfte aan coronaire hartziekten, plotse hartdood, niet-fatale myocardinfarcten. Wellicht is het zinvol om de verschillen tussen deze groepen ziekten zo helder mogelijk te definiëren?	Niet verwerkt. Hartfalen en coronaire hartziekten zijn twee verschillende ziekten. Deze worden beide in het achtergronddocument geselecteerd als ziekten waar de commissie zicht op richt. Myocardinfarct en plotse hartdood vallen onder coronaire hartziekten. Zie ook de laatste alinea van de inleiding, waar plotse hartdood staat vermeld als subcategorie van coronaire hartziekten. In de paragraaf over niet-fatale myocardinfarcten staat vermeld dat niet-fatale myocardinfarcten een subgroep zijn van niet-fatale coronaire hartziekten.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
B. Smeenk	M.b.t. de conclusies: EPA en DHA zijn niet gesplitst in de conclusies. Maakt het dan niet uit wat de individuele hoeveelheden zijn? Wanneer de hoeveelheden uit de conclusies worden nagestreeft is het dan verstandig om 1,5 gram EPA en 2,5 gram DHA te nemen of toch een andere hoeveelheid?	Niet verwerkt: Het beschreven onderzoek betreft veelal een combinatie van EPA en DHA met verschillende verhoudingen. Opsplitsing van EPA en DHA in de conclusies is om die reden niet mogelijk.



**Literatuur**

- 1 Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6698.
- 2 Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32(7): 365-372.
- 3 Bonds DE, Harrington M, Worrall BB, Bertoni AG, Eaton CB, Hsia J et al. Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(5): 763-771.
- 4 Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr* 2012; 142(1): 99-104.
- 5 Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 19-30.
- 6 Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13(6): 474-483.
- 7 Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012; 107 Suppl 2: S201-S213.
- 8 Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(9): 686-694.
- 9 Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368(19): 1800-1808.
- 10 Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11(3): 485-491.

- 11 Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(7): 1492-1498.
- 12 Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(10): 1024-1033.
- 13 Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177): 447-455.
- 14 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112(4): 298-304.
- 15 Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 2014; 27(7): 885-896.
- 16 Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(5 Suppl): 1645S-1654S.