Gezondheidsraad

Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de staatssecretaris van Economische Zaken

Nr. A15/17, Den Haag, 4 november 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt deze publicatie downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/17.

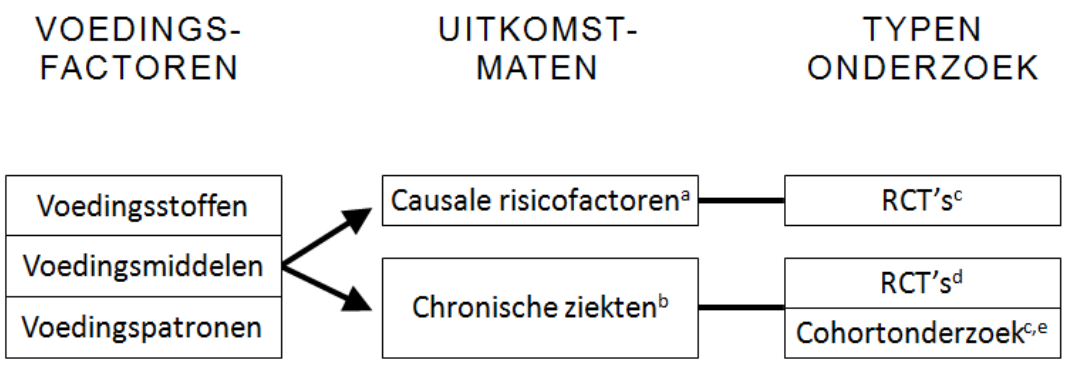
auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-045-7

Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur

Achtergronddocument Richtlijnen goede voeding 2015

Werkwijze in het kort



[a] De commissie neemt effecten op drie causale risicofactoren voor ziekten in beschouwing: systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht.
[b] De commissie evalueert de relatie met tien voedinggerelateerde chronische ziekten: coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructieve longziekten, borstkanker, darmkanker, longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang en depressie. Bij alcohol en voedingspatronen is ook het verband met het risico op sterfte ongeacht doodsoorzaak beschreven.
[c] De commissie richt zich primair op gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews.
[d] RCT's naar effecten op ziekten zijn schaars. Vanwege het belang van deze onderzoeken voor uitspraken over causaliteit, beschrijft de commissie ten aanzien van deze uitkomstmaten alle beschikbare RCT's, ongeacht of meta-analyses en systematische reviews beschikbaar zijn.
[e] De term cohortonderzoek wordt in dit advies gebruikt voor alle vormen van prospectief observationeel onderzoek.

Conclusies in de achtergronddocumenten zijn gebaseerd op de hoeveelheid onderzoek, aanwijzingen voor heterogeniteit, de sterkte van het verband, deelnemerskarakteristieken en specifieke afwegingen die in de toelichting zijn beschreven. De conclusie kan luiden dat er grote of geringe bewijskracht is voor een effect of verband, dat een effect of verband onwaarschijnlijk of niet eenduidig is, of dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect of verband.

Het achtergronddocument 'Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015' geeft een uitgebreide beschrijving en toelichting van de gehanteerde werkwijze.

Inhoud

Werkwijze in het kort 2

1 Inleiding 4
1.1 Inname van EPA en DHA in Nederland 4
1.2 Literatuuronderzoek 5
1.3 Methodologische aandachtspunten 5

2 Interventieonderzoek met EPA en DHA 9
2.1 Fatale coronaire hartziekten 9
2.2 Plotse (hart)dood 11
2.3 Niet-fatale myocardinfarcten 13
2.4 Interventieonderzoek naar beroerte 14
2.5 Interventieonderzoek naar hartfalen 17
2.6 Depressie 18
2.7 Cognitieve achteruitgang 21
2.8 Systolische bloeddruk 26
2.1 LDL-cholesterol 27
2.2 Lichaamsgewicht 30

3 Conclusies relevant voor de richtlijnen 31

Literatuur 32

A De commissie 39

1 Inleiding

In dit achtergronddocument beschrijft de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 (bijlage A) de relatie tussen de consumptie van de zeer-lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA) en het optreden van chronische ziekten.* EPA en DHA worden vanuit de voeding vooral (65%) geleverd door consumptie van vis. Daarom worden EPA en DHA ook wel visvetzuren genoemd. De rest van de EPA en DHA wordt vooral geleverd door vlees en eieren. 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. Ook visoliesupplementen leveren EPA en DHA. De dosis van EPA en DHA in supplementen is over het algemeen veel groter dan de bijdrage uit de voeding.

Visconsumptie, mits geen visoliesupplemententen worden gebruikt, beïnvloedt sterk het contrast tussen mensen met betrekking tot de inname van EPA en DHA, waardoor de correlatie tussen de inname van vis en EPA+DHA erg hoog is. Hierdoor zijn de conclusies van de cohortstudies naar vis meestal sterk vergelijkbaar met de cohortstudies naar EPA+DHA. Om die reden beperkt de commissie dit achtergrond-document tot gerandomiseerde interventiestudies naar EPA en DHA. Het cohortonderzoek naar vis komt aan de orde in het achtergronddocument 'Vis'.

Wat betreft coronaire hartziekten zijn er aanwijzingen dat vis en visvetzuren vooral beschermen tegen fatale coronaire hartziekten en plotse hartdood (cardiac arrest/ hartstilstand; zie ook het achtergronddocument 'Vis').[1-7] Daarom worden in dit achtergronddocument de eindpunten fatale coronaire hartziekten, plotse (hart)dood en niet-fatale coronaire hartziekten gepresenteerd in plaats van de combinatie van fatale en niet-fatale coronaire hartziekten.

1.1 Inname van EPA en DHA in Nederland

De Nederlandse Voedselconsumptiepeiling (VCP) geeft informatie over de inname van EPA en DHA[8-10] (tabel 1). De innames van nutriënten zijn berekend op basis van de NEVO-tabel 2013. Momenteel worden de gegevens over het EPA en DHA gehalte in kip herbeoordeeld. Aanleiding hiervoor was de hoge bijdrage van wit vlees aan de inname van met name DHA, zoals gerapporteerd in de VCP 2007-2010.† De gegevens over de inname van EPA en DHA moeten daarom met enige terughoudendheid

* Zie voor een beschrijving van de gehanteerde methodologie het achtergronddocument 'Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015'.

† Uit de herbeoordeling blijkt dat de gehaltes aan EPA+DHA in kip hoger zijn dan in andere vleessoorten (muv lever[producten]) in het NEVO-bestand. Deze gegevens voor kip zijn slechts gebaseerd op één wat oudere meting. Ook blijkt dat vooral het gehalte aan DHA in kip in NEVO aan de hoge kant is vergeleken met andere Europese voedingsmiddelentabellen. Deze constatering is aanleiding om in overleg met deskundige onderzoekers en producenten van kippenvlees te gaan kijken naar de meest gewenste aanpak om (actuele) gegevens over EPA en DHA in kip te verzamelen. Daarna wordt besloten of het gehalte dat nu vermeld staat in NEVO 2013 moet worden aangepast.

worden gehanteerd voor het trekken van conclusies over de gebruikelijke inname van Nederlanders.

De inname van EPA en DHA in Nederland is laag. De mediane inname van EPA was respectievelijk 50 mg/d voor vrouwen en 59 mg/d voor mannen.[9] De mediane en inname van DHA was respectievelijk 58 mg/d voor vrouwen en 54 mg/d voor mannen. Kinderen tot 18 jaar hadden een mediane inname van rond de 36 mg/d voor EPA en 31 voor DHA.

De inname is scheef verdeeld doordat veel mensen geen of weinig vis en dus visvetzuren eten. Volgens de VCP 2007-2010 gebruikt 10% van de mannen en 14% van de vrouwen wel eens een visoliesupplement.[10] Als ook supplementgebruik werd meegerekend bij de totale inname van EPA en DHA, dan nam de mediane inname over het algemeen iets toe en lag deze voor EPA en DHA samen tussen 75 en 133 mg per dag.[8]

Tabel 1 De gebruikelijke inname[ab] van EPA en DHA (mg/d) in Nederland op basis van de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling 2007-2010.[9]

		P10	P50	P90
Jongens 7-18 jaar	EPA	19	37	74
	DHA	10	30	90
Meisjes 7-18 jaar	EPA	19	35	64
	DHA	11	31	89
Mannen 19-69 jaar	EPA	30	59	115
	DHA	17	54	170
Vrouwen 19-69 jaar	EPA	26	50	93
	DHA	21	58	159

a Gewogen voor sociaaldemografische factoren, seizoen en dag van de week.
b Gebruikelijke inname o.b.v. een 24-uurs voedingsnavraagmethode op twee niet-opeenvolgende dagen.

1.2 Literatuuronderzoek

Literatuur (meta-analyses en systematische reviews) is gezocht met de volgende zoekopdracht in PubMed:

((“fatty acids, omega-3”[mesh terms] OR omega-3[tiab] OR “omega 3”[tiab] OR “n-3 PUFA”[tiab] OR “n-3 fatty acids”[tiab] OR “n-3 polyunsaturated”[tiab] OR “n3 polyunsaturated”[tiab] OR “n 3 polyunsaturated”[tiab]) AND (meta-analysis[ptyp] OR systematic[sb])) NOT (“animals”[MeSH Terms] NOT (“humans”[MeSH Terms] AND “animals”[MeSH Terms]))

1.3 Methodologische aandachtspunten

1.3.1 Overzicht RCT’s hart- en vaatziekten

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. Belangrijke grote RCT's met EPA+DHA zijn de Italiaanse GISSI-Prevenzione trial[4], de Duitse Omega trial[11], de Nederlandse Alpha Omega Trial[12] en de Franse SU-FOL-OM3 trial,[13] waarbij de deelnemers extra EPA+DHA in de vorm van visolie kregen. In navolging op de GISSI-Prevenzione trial is een vergelijkbare trial uitgevoerd bij patiënten met hartfalen (GISSI-HF).[14] Er is ook een serie trials uitgevoerd waarbij het hebben van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten een inclusiecriterium was. De Japanse JELIS trial[*,15] (alleen EPA) werd uitgevoerd bij mensen met een verhoogd cholesterol en de Canadese ORIGIN trial[16] richtte zich op mensen met een verhoogd nuchter glucoseniveau, glucose-intolerantie of diabetes mellitus type 2. In 2013 is de Italiaanse Risk and Prevention Study verschenen.[17] Ook voor deze RCT werden mensen geselecteerd die een verhoogd risico hadden op hart- en vaatziekten, maar die (nog) geen hartinfarct hadden doorgemaakt.[†] Daarnaast zijn er een drietal RCT's uitgevoerd bij mensen met een ICD ('implantable cardioverter defibrillator').[18-21] Een ICD is een inwendige defibrillator. Dit is een apparaatje dat een elektrische schok aan het hart kan geven in het geval van een levensbedreigende hartritmestoornis. Deze ICD studies hadden als primaire uitkomstmaat het optreden van de door de ICD geregistreerde hartritmestoornissen. Dit om de hypothese te onderzoeken of EPA en DHA invloed hebben op (nieuwe) ritmestoornissen.

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 hoger is dan de gemiddelde Nederlandse inname met de voeding.[9] 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.

1.3.2 Methodologische aandachtspunten RCT's met hart- en vaatziekten als eindpunt

De meta-analyses die zijn verschenen op dit terrein, bevatten soms naast de RCT's die supplementen van EPA+DHA verstrekten ook de twee DART studies.[3,22] Deze Engelse studies hadden een visadvies als interventie in plaats van suppletie met EPA+DHA. 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 beschreven in het achtergronddocument 'Vis'.

RCT's met vis kunnen niet dubbelblind worden uitgevoerd. Maar ook RCT's met EPA+DHA zijn niet altijd dubbelblind uitgevoerd. Twee grote RCT's, de GISSI trial[4] en

[*] Een deel van de deelnemers van de JELIS trial had een myocardinfarct doorgemaakt, maar dit was geen inclusiecriterium.

[†] De deelnemers moesten voldoen aan tenminste één van de volgende voorwaarden: 1.) ze moesten tenminste vier (diabetespatiënten ten minste één) risicofactoren voor hart- en vaatziekten hebben. 2.) Er moest klinisch bewijs zijn van vasculaire complicaties (angina pectoris, perifere arteriële ziekte, een doorgemaakte beroerte of TIA of een dotteroperatie of bypass), of 3.) een andere reden op basis waarvan de huisarts vond dat de patiënt een hoog risico op hart- en vaatziekten had. Het oorspronkelijke eindpunt was de combinatie van sterfte, een niet-fataal MI, of een niet-fatale beroerte, maar na een jaar bleek dat het aantal gevallen lager was dan verwacht. Het eindpunt werd aangepast naar sterfte aan hart- en vaatzieken plus ziekenhuisopnames als gevolg van hart- en vaatziekten.

de JELIS trial[15] hadden een 'open label design': de controlegroep kreeg geen placebo voor visolie. In sommige meta-analyses is alleen dubbelblind onderzoek geselecteerd, waardoor deze twee grote RCT's buiten de meta-analyse vallen. Sommige meta-analyses nemen de RCT van Singh[23] mee, wat opvallend is omdat deze auteur sinds 2005 sterk verdacht wordt van onderzoeksfraude.[24] Echter, 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.

Vanaf 2012 is een serie meta-analyses verschenen van RCT's,[25-31] met allemaal een net iets andere aanpak en een variatie aan eindpunten (tabel 2). Er is een tweedeling te maken tussen de resultaten van de meta-analyses van voor en na 2012. De meta-analyses van voor 2012 reflecteren vooral de RCT's uit de tijdsperiode tot en met de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw. In die tijdsperiode werd nog weinig gebruik gemaakt van medicatie zoals statines en anti-hypertensiva. In de 21^{e} eeuw is het gebruik van medicatie zoals statines en bloeddrukverlagers sterk toegenomen bij hart- en vaatpatiënten. De risico's voor het opnieuw krijgen van een hart- en vaatziekte zijn hierdoor verlaagd wat het lastiger maakt om een effect van EPA+DHA aan te tonen bovenop effecten van adequate medicatie.[32] Er zijn vanaf 2010 verschillende (grote) RCT's verschenen bij hartpatiënten of hoog-risico patiënten. De meta-analyses vanaf 2012 bevatten daardoor veel meer personen die behandeld werden met medicatie voor hart- en vaatziekten. Een post-hoc analyse van de Alpha Omega Trial[12] heeft zich specifiek gericht op het gebruik van medicatie.[33] Bij de myocardinfarctpatiënten die statines gebruikten had 400 mg/d EPA+DHA gedurende 40 maanden geen effect op het risico op een nieuw geval van hart- en vaatziekten. Echter, bij de patiënten die geen statines gebruikten, verlaagden EPA+DHA het relatieve risico van hart- en vaatziekten tot 0,46 (95% bt: 0,21-1,01). 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 deze hypothese hebben getoetst. Daarom legt de commissie de nadruk op de meta-analyses vanaf 2012, omdat deze het totaalbeeld geven van alle studies.

De ORIGIN trial[16] verscheen in 2012 en is niet bij alle meta-analyses uit 2012 meegenomen. De meta-analyse van Kotwal e.a.*[26]* bevat ook de Lyon Diet Heart Study,[34] een RCT met een voeding die een extra hoeveelheid van het plantaardige omega-3 vetzuur alfa-linoleenzuur. Deze meta-analyse wordt daarom buiten beschouwing gelaten voor de eindpunten waar dit het geval is.

De meeste meta-analyses bevatten diverse subgroepanalyses, maar deze beperken zich normaal gesproken tot de primaire uitkomstmaat van de meta-analyse. Verder bevatten de meta-analyses vaak alleen voor de primaire uitkomstmaat een visuele weergave van de individuele en gecombineerde effecten van alle studies, waardoor de uitkomsten en relatieve invloed van individuele studies voor secundaire uitkomstmaten niet altijd inzichtelijk zijn. Overigens is een primaire uitkomstmaat van een meta-analyse niet automatisch ook een primaire uitkomstmaat van alle onderliggende trials.

1.3.3 Methodologische aandachtspunten interventieonderzoek naar cognitie en depressie

Voor het onderzoek op het gebied van cognitieve achteruitgang geldt dat het aantal binnen het veld gebruikte cognitieve testen erg groot is en dat ze sterk verschillen tussen studies, wat de vergelijkbaarheid tussen studies lastig maakt.[35] Kwantitatieve meta-analyses zijn dus lastig.

Een deel van het interventieonderzoek naar cognitieve achteruitgang is uitgevoerd bij populaties die al een bepaalde mate van cognitieve achteruitgang hebben. Dit kunnen demente personen zijn, maar ook mensen met 'mild cognitive impairment' (MCI). MCI wordt gedefinieerd als 'tekenen van cognitieve achteruitgang die groter zijn dan je op basis van de leeftijd en opleidingsniveau zou verwachten', zonder dat dit duidelijk leidt tot problemen in het dagelijks functioneren.[36] De prevalentie van MCI in prospectief cohortonderzoek in algemene populaties varieert bij mensen vanaf 65 jaar tussen 3 en 19%. Een deel van de mensen met MCI gaat niet verder achteruit of gaat soms weer vooruit, maar meer dan de helft wordt dement binnen vijf jaar.[36] Naast MCI bestaat ook leeftijdsgerelateerde cognitieve achtergang ('age related cognitive decline'). Soms wordt cognitieve functie of achteruitgang gemeten met de MMSE test (de "Mini Mental State Examination"), wat een globale maat is voor cognitief functioneren. Idealiter wordt een set aan cognitieve testen gebruikt, die een uitspraak kunnen doen over verschillende domeinen van cognitie (zoals geheugen, taalvaardigheid etc.).

Depressie wordt klinisch vastgesteld door psychiaters of getrainde onderzoeksassistenten op basis van testen zoals beschreven in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). RCT's zijn veelal uitgevoerd met depressieve personen geclassificeerd op basis van deze DSM. Een ander deel van het onderzoek betreft zelfgerapporteerde symptomen van depressie, waarbij bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van de 'Geriatric Depression Scale' (GDS).

2 Interventieonderzoek met EPA en DHA

Aan de orde komt interventieonderzoek naar het effect van EPA en DHA op hart- en vaatziekten, fatale coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, dementie en cognitieve achteruitgang, depressie, LDL-cholesterol, bloeddruk, gewichtbeheersing. De commissie in niet bekend met interventieonderzoek naar diabetes mellitus type 2, kanker en COPD.

2.1 Fatale coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op fatale coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 meta-analyses met elk 10-14 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	O.b.v. 4 meta-analyses vanaf 2012: RR=0,88 (0,80-0,96) tot 0,91 (0,83-0,99) voor een mediane inname van 1 gram EPA+DHA per dag. De meta-analyses van voor 2012 bevatten studies uit de periode voordat intensieve behandeling met medicatie gangbaar werd. De meta-analyses vanaf 2012 geven een totaalbeeld van RCT's
Onderzochte populaties	Combinaties van uiteenlopende volwassen personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten uit Noord-Amerika, Europa en Azië

Conclusie: Het gebruik van 1 gram/dag EPA+DHA verlaagt het risico op sterfte aan coronaire hartziekten met ongeveer 10% bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten.
Bewijskracht: groot

Toelichting
De commissie is bekend met negen meta-analyses naar het effect van EPA+DHA op fatale coronaire harziekten.[6,7,25,27-31,37] De meta-analyse van Chowdhury e.a. (2014)[30] rapporteert over coronaire hartziekten (de combinatie van fataal en niet-fataal). Deze resultaten vallen daarom buiten het bestek van dit achtergronddocument. De meta-analyse van Casula[31] e.a. wordt buiten beschouwing gelaten omdat de auteurs studies korter dan een jaar en met een dosis van minder dan 1 g/d bij voorbaat buiten beschouwing laten. Daarnaast stellen zij alleen dubbelblinde RCT's te gebruiken, maar is dit niet het geval. De meta-analyse van Zhao (2009)[38] laat de commissie buiten beschouwing omdat RCT's naar alfa-linoleenzuur ook zijn meegenomen.

De twee meta-analyses van vóór 2012[6,7] komen uit op een ongeveer 20% lager risico op fatale coronaire hartziekten als gevolg van het gebruik van visvetzuren. De vier meta-analyses vanaf 2012[27-29,37] komen tot een ongeveer 10% lager risico voor de groepen die extra visvetzuren kregen (tabel 2). Ondanks dat het betrouwbaarheidsinterval van Rizos e.a.[28] de 1 niet insluit, beschouwen zij 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. Kwak e.a.[25] hadden fataal MI als subgroep van fatale coronaire hartziekten geselecteerd en kwamen tot een vergelijkbare effectschatter van een 10% lager risico, maar deze was niet significant. Dit komt waarschijnlijk doordat het aantal onderliggende studies voor een fataal MI veel kleiner was dan voor fatale coronaire hartziekten.

De recente Risk and Prevention Study vindt geen effect op fatale coronaire hartziekten.[17] Hoewel het onderscheidingsvermogen om hierop een effect te vinden waarschijnlijk te laag was, wijst de risicoschatter niet op een beschermend effect. Waarschijnlijk zal het toevoegen van deze studie aan het de totale hoeveelheid bewijs niet veel invloed hebben op de risicoschatter. De meest recente meta-analyse van Wen e.a. heeft de Risk and Prevention Study geëxcludeerd omdat het geen hartpatiënten waren. León e.a.,[7] Rizos e.a.[28] en Trikalinos e.a.[29] vonden in hun meta-analyse geen bewijs voor een dosisresponsrelatie van EPA+DHA. Kwak e.a.,[25] Delgado-Lista e.a.[27] en Wen e.a.[37] geven hier geen informatie over. De mediane inname in de RCT's ligt ongeveer rond de 1 g/d.

De commissie concludeert dat het gebruik van EPA+DHA van ongeveer 1 gram per dag bij patiëntengroepen en hoogrisicogroepen het risico op sterfte aan coronaire hartziekten met ongeveer 10% verlaagt. De bewijskracht hiervoor is groot.

Tabel 2 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA+DHA op het risico op fatale coronaire hartziekten (myocardinfarct bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten.

	Uitkomstmaat	Blootstelling	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Bucher, 2002[6]	Sterfte MI[ac]	EPA+DHA supplementen Dosis n.g.	6	n.g.	n.g.	0,80	0,70-0,90
León, 2008[7]	Sterfte CHZ[bc]	EPA+DHA supplementen Dosis EPA: 18,2 tot 2.800 Dosis DHA: 0 tot 2.361					
		Incl ICD trials	11	32.519	806	0,80[c]	0,69-0,92
		Excl ICD trials	8	16.390	762	0,80[c]	0,69-0,93
Delgado-Lista, 2012[27]	Sterfte CHZ[b]	EPA-DHA supplementen of voeding. Dosis: 0,32-10g/d	13	46.737	2.306	0,91	0,83-0,99
Trikalinos, 2012[29]	Sterfte CHZ[a]	EPA-DHA supplementen Dosis: 0,27-6g/d	14	48.500	n.g.	0,89	0,83-0,96
Kwak, 2012[25]	Sterfte MI[b]	EPA-DHA supplementen, dubbel-blind Dosis 0,4-4,8 g/d	5	n.g.	n.g.	0,87	0,67-1,13

[*] Hierbij wordt de gekozen p-waarde (meestal 0,05) gedeeld door het aantal te testen hypotheses, om de kans op een toevallig, niet-werkelijk bestaand, significant effect te verkleinen.

	Uitkomstmaat	Blootstelling	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Rizos, 2012[28]	Sterfte CHZ[a]	EPA-DHA supplementen Dosis: 0,27-6 g/d	13	56.407	3.480	0,91	0,85-0,98
Wen 2014[37]	Sterfte CHZ[b]	EPA-DHA supplementen Dosis: 0,27-6 g/d	10	28.079	n.g.	0,88	0,80-0,96
RCT's							
Risk and Prevention Study, 2013[16]	Sterfte CHZ[b]	1 g/d EPA-DHA of olijfolie (placebo) 5 jr	1	12.513	158	1,07	0,78-1,46

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, CHZ: coronaire hartziekten, ICD: implantable cardioverter defibrillator, MI: myocardinfarct, n.g.: niet gerapporteerd.

[a] Primair eindpunt van de meta-analyse.

[b] Secundair eindpunt van de meta-analyse.

[c] Het gepoolde effect wordt voor 87% bepaald door de GISSI Prevenzione trial.

2.2 Plotse (hart)dood

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op plotse (hart)dood.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses met elk 4-7 RCT's (vanaf 2012)
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	0,87 (0,75-1,01) o.b.v. de meest volledige meta-analyse van 7 RCT's
Onderzochte populaties	Combinaties van uiteenlopende volwassen patiëntengroepen en hoogrisicogroepen voor hart- en vaatziekten

Conclusie: Het effect van het gebruik van supplementen EPA+DHA verlaagt het risico op plotse (hart)dood bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten.
Bewijskracht: gering.

Toelichting

Plotse hartdood is een categorie binnen coronaire hartziekten. Hoewel plotse (hart)dood door de commissie niet als eindpunt is gedefinieerd, vindt de commissie plotse hartdood in dit achtergronddocument een relevant eindpunt vanwege de hypothese over het werkingsmechanisme van visvetzuren. De sterkste gunstige effecten van EPA en DHA binnen de GISSI-Prevenzione trial werden gevonden voor het eindpunt plotse dood, met een 45% lager risico in de interventiegroep. Plotse dood wordt vaak voorafgegaan door ernstige hartritmestoornissen.[39] Daarom wordt gedacht dat de preventieve werking op fatale coronaire hartziekten zou verlopen via een anti-aritmisch effect van EPA en DHA. Een probleem is echter wel dat de power om een effect te detecteren op plotse hartdood vanwege kleine aantallen gevallen vaak laag is. Ook is het vaststellen van dit eindpunt niet altijd goed mogelijk.

De commissie is bekend met tien meta-analyses naar het effect van EPA en DHA op plotse hartdood (tabel 3).[6,7,25,27-29,31,37,38,40] De meta-analyse van Zhao (2009)[38] laat

de commissie buiten beschouwing omdat RCT's naar alfa-linoleenzuur zijn meegenomen. Khoueiry (2013)[40] laat de commissie ook buiten beschouwing, omdat het eindpunt zowel plotse dood als ventrikelfibrilleren insluit en bovendien RCT's naar alfa-linoleenzuur ook zijn meegenomen.[40] De meta-analyse van Casula (2013) e.a.[31] wordt buiten beschouwing gelaten omdat de auteurs studies korter dan een jaar en met een dosis van minder dan 1 g/d bij voorbaat buiten beschouwing laten. Daarnaast stellen zij alleen dubbelblinde RCT's te gebruiken, maar is dit niet het geval. De schattingen van de drie meta-analyses van vóór 2012[5-7] lopen, van minst tot meest recent, van een 30% lager risico tot een 13% lager risico op plotse hartdood als gevolg van het gebruik van visvetzuren. Er zit relatief veel variatie in de schattingen tussen de drie meta-analyses doordat onderliggende studies verschillen.

De drie meta-analyses vanaf 2012[25,28,37] komen wat betreft effectschatter tot een ongeveer 10% lager risico voor de groepen die extra visvetzuren kregen (er was geen sprake van statistische heterogeniteit), maar de betrouwbaarheidsintervallen verschillen sterk. Dit wordt (deels) verklaard door verschillen in selectie van onderliggende studies. Rizos e.a.[28] vinden een bijna-significante effectschatter van 0,87 (bi: 0,75-1,01).[28] De risicoschatter van Kwak e.a.[25] ligt wat hoger, maar hier ontbreekt de voor dit eindpunt invloedrijke GISSI-Prevenzione trial. De meta-analyse van Wen e.a. (2014) bevat 2 RCT's minder dan Rizos e.a., maar dit zijn twee kleine RCT's[19,41] die samen minder dan 1,5% van het gewicht van de meta-analyse van Rizos leveren. De resultaten van de Rizos e.a.[28] en Wen e.a.[37] lijken dus sterk op elkaar met een ongeveer 15% lager risico op plotse hartdood bij gebruik van visvetzuren, waarbij de ene meta-analyse net wel en de andere net niet significant is. De Risk and Prevention Study, die (nog) in geen meta-analyse naar plotse dood zit, vindt geen effect op plotse hartdood, met in totaal 89 gevallen (~1,5% van het aantal deelnemers).[17] Hoewel het onderscheidingsvermogen om hierop een effect te vinden waarschijnlijk te laag was, wijst de risicoschatter niet op een beschermend effect. Waarschijnlijk zal het toevoegen van deze studie aan het de totale hoeveelheid bewijs niet veel invloed hebben op de risicoschatter.

De commissie concludeert dat EPA+DHA het risico op plotse hartdood verlagen bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten. De bewijskracht is gering omdat twee van de drie meta-analyses geen statistisch effect vinden.

Tabel 3 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op plotse (hart)dood) bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

	Eindpunt	Blootstelling	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Bucher, 2002[6]	Plotse hartdood[ad]	EPA+DHA supplementen	4	12.455	299	0,70	0,60-0,90
León, 2008[7]	Plotse hartdood[ac]	EPA+DHA supplementen	6	31.111	338	0,81	0,52-1,25
Marik, 2009[5]	Plotse hartdood[b]	EPA+DHA supplementen	6	37.796	969	0,87	0,76-0,99

	Eindpunt	Blootstelling	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Kwak, 2012[25]	Plotse hartdood[b]	EPA-DHA supplementen, Dubbel-blind	5	n.g.	n.g.	0,93	0,66-1,30
Rizos, 2012[28]	Plotse dood[a]	EPA-DHA supplementen	7	41.751	1.030	0,87	0,75-1,01
Wen 2014[37]	Plotse hartdood[b]	EPA-DHA supplementatie	5	n.g.	n.g.	0,86	0,76-0,98
RCT's							
Risk and Prevention Study, 2013[16]	Plotse hartdood[b]	1 g/d EPA-DHA of olijfolie (placebo)	1	12.513	89	1,22	0,80-1,85

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, n.g.: niet gerapporteerd.

[a] Primair eindpunt.

[b] Secundair eindpunt.

[c] Het gepoolde effect wordt voor 61% bepaald door de GISSI Prevenzione trial.

[d] Schatter is exclusief trials met voeding.

2.3 Niet-fatale myocardinfarcten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op niet-fatale myocardinfarcten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses met elk 7 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	0,80 (0,55-1,20) en 0,86 (0,65-1,14)
Onderzochte populaties	Combinaties van uiteenlopende volwassen patiëntengroepen en hoogrisicogroepen voor hart- en vaatziekten

Conclusie: Een verband tussen het gebruik van supplementen EPA+DHA en het risico op niet-fatale myocardinfarcten bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten is onwaarschijnlijk.

Toelichting

Twee meta-analyses (tabel 4) rapporteren over het effect van EPA+DHA op niet-fatale myocardinfarcten (als subgroep van niet-fatale coronaire hartziekten) als primair of secundair eindpunt. Het gaat om een relatief oude meta-analyse van Bucher e.a.[6] en een recente van Kwak e.a.[25] In totaal zijn er elf RCT's gebruikt bij de twee meta-analyses. Vier studies overlappen. Beide meta-analyses laten geen effect zien van EPA en DHA op een niet-fataal myocardinfarct. Er was geen sprake van statistische heterogeniteit bij Kwak e.a., wel bij Bucher e.a. en deze werd niet verklaard door type en duur van de interventie, blindering van het onderzoek en het vaststellen van de eindpunten.

De commissie concludeert dat een effect van EPA+DHA op het risico op niet-fatale myocardinfarcten onwaarschijnlijk is bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

Tabel 4 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op niet-fatale myocardinfarcten bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

	Eindpunt	Blootstelling	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Bucher, 2002[6]	Niet-fataal MI[a]	EPA-DHA mbt supplementen	7	12.277	496	0,80[c]	0,55-1,20
Kwak, 2012[25]	Niet-fataal MI[b]	EPA-DHA suppletie, dubbel-blind	7	n.g.	n.g.	0,86	0,65-1,14

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, n.g.: niet gerapporteerd.

[a] Primair eindpunt van de meta-analyse.

[b] Secundair eindpunt van de meta-analyse.

[c] Er was sprake van statistisch significante heterogeniteit (o.b.v. Breslow-Day test; geen I^2 beschikbaar).

2.4 Interventieonderzoek naar beroerte

2.4.1 Interventieonderzoek naar beroerte bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op beroerte bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses met elk 7-12 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	1,03 (0,92-1,16) tot 1,05 (0,93-1,18)
Onderzochte populaties	Combinaties van uiteenlopende volwassen patiëntengroepen en hoogrisicogroepen voor hart- en vaatziekten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van supplementen met EPA+DHA op het risico op beroerte bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

Toelichting

Het eindpunt beroerte is vaak geregistreerd binnen RCT's op het gebied van hart- en vaatziekten, maar het was nooit een primaire uitkomstmaat in RCT's. Vanaf 2012 zijn er vijf meta-analyses[25,26,28,31,42] verschenen naar het effect van EPA en DHA op beroerte, waarvan Chowdhury e.a.[42] de meest volledige combinatie van studies geeft (tabel 5). De meta-analyse van Casula e.a.[31] wordt buiten beschouwing gelaten omdat de auteurs studies korter dan een jaar en met een dosis van minder dan 1 g/d bij voorbaat uitsluiten. Daarnaast stellen zij alleen dubbelblinde RCT's te gebruiken, maar is dit niet het geval.

Van de 12 primaire en secundaire preventietrials die Chowdhury e.a. hebben gecombineerd, telden er zeven minder dan 15 gevallen van beroerte. Geen van de trials vond een significant effect van EPA en DHA op beroerte.

Drie meta-analyses combineren primaire en secundaire trials.[26,28,42] De ingesloten studies verschillen iets (Kotwal e.a.[26] missen t.o.v. de andere twee meta-analyses

enkele studies), maar geen van de meta-analyses vindt een effect van EPA+DHA op beroerte. De relatieve risico lopen van 1,03 tot 1,05. Er was geen sprake van statistische heterogeniteit. Chowdhury e.a. beschouwen twee (grote) RCT's als primaire preventietrials: (een deel van) de Japanse JELIS trial[15] bij ruim 18.000 mensen met een verhoogd cholesterol en de ORIGIN trial[16] bij ruim 12.000 mensen met een verhoogde glucosespiegel, glucose-intolerantie of diabetes mellitus type 2. In beide studiepopulaties was er geen effect van EPA en DHA op beroerte. Rizos e.a. beschouwen de JELIS trial, de ORIGIN trial en de GISSI-HF trial als een combinatie van primaire en secundaire preventie. Samen geven deze drie trials een relatief risico van 1,01 (95% bi: 0,89-1,14).

Er zijn geen RCT's die primair zijn opgezet om het effect van visvetzuren op het risico op beroerte te onderzoeken. De studies die er zijn, bevatten voor het grootste deel een gering aantal gevallen van beroerte. De commissie concludeert daarom dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van EPA en DHA op beroerte bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

Tabel 5 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op beroerte bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten.

	Eindpunt	Blootstelling en karakteristieken	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Chowdhury, 2012[42]	Beroerte inclusief TIA[a]	EPA-DHA supplementen of voeding					
		P+S	12	62.040	E:800 C:763	1,03	0,94-1,12
		P (JELIS,ORIGIN)	2	n.g.	n.g.	0,98	0,89-1,08
Rizos, 2012[28]	Beroerte[a]	EPA-DHA supplementen					
		P+S	9	52.589	1.490	1,05	0,93-1,18
		P+mix P en S (JELIS, ORIGIN, GISSI-HF)	3			1,01	0,89-1,14
Kotwal, 2012[26]	Beroerte[b]	EPA-DHA supplementen of voeding P+S	7	46.750	1.369	1,03	0,92-1,16

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, C: controlegroep, E: experimentele groep, n.g.: niet gegeven, P: primaire preventie, S: secundaire preventie, TIA: 'transient ischemic attack'.

[a] Primair eindpunt van de meta-analyse.

[b] Secundair eindpunt van de meta-analyse.

2.4.2 Interventieonderzoek naar beroerte bij personen met hart- en vaatziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op beroerte bij hart- en vaatpatiënten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses met elk 6-10 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	1,13 (0,77-1,66) tot 1,17 (0,99-1,38)
Onderzochte populaties	Combinaties van uiteenlopende volwassen patiëntengroepen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van supplementen met EPA+DHA op het risico op beroerte bij hart- en vaatpatiënten.

Toelichting

Zoals eerder opgemerkt geldt dat het eindpunt beroerte vaak is geregistreerd binnen RCT's op het gebied van hart- en vaatziekten, maar dat het nooit een primaire uitkomstmaat in RCT's was. Vanaf 2012 zijn er vijf meta-analyses[25,26,28,31,42] verschenen naar het effect van EPA en DHA op beroerte, waarvan Chowdhury e.a.[42] de meest volledige combinatie van studies geeft (tabel 6). De meta-analyse van Casula e.a.[31] wordt buiten beschouwing gelaten omdat de auteurs studies korter dan een jaar en met een dosis van minder dan 1 g/d bij voorbaat buiten beschouwing laten. Daarnaast stellen zij alleen dubbelblinde RCT's te gebruiken, maar is dit niet het geval. De meeste RCT's rapporteren weinig gevallen van beroerte (zie 2.4.1).

Bij RCT's met hart- en vaatpatiënten gaat de risicoschatter in de ongunstige richting in drie meta-analyses.[25,28,42] Op basis van tien trials binnen het domein van secundaire preventie, rapporteren Chowdhury e.a.[42] een relatief risico van 1,17 op beroerte door suppletie van EPA en DHA, welke bijna significant was (bi: 0,99-1,38). Deze risicoschatter wordt sterk beïnvloed door twee grote Italiaanse studies bij personen die recent een myocardinfarct hadden doorgemaakt (GISSI-Prevenzione)[4] en bij hartfalenpatiënten (GISSI-HF).[14] In beide trials lag het risico op beroerte hoger bij de groep die EPA+DHA per dag verstrekt kreeg ten opzichte van de placebogroep. De effectschatter van Kwak e.a.[25] voor secundaire preventietrials is ook zonder de (niet-dubbelblinde) GISSI-Prevenzione trial, vergelijkbaar. Echter, het betrouwbaarheidsinterval is veel breder (RR:1,13; 95% bi: 0,77-1,66). Ook Rizos e.a.[28] komen op basis van zes secundaire preventietrials zonder de DART studies en zonder de GISSI-HF trial[*] tot een vergelijkbare risicoschatter van 1,17 (95% bi: 0,90-1,53). Rizos e.a. beschouwen de JELIS trial, de ORIGIN trial en de GISSI-HF trial als een combinatie van primaire en secundaire preventie. Deze trials zitten dus niet in subgroep van zes RCT's bij hart- en vaatpatiënten. Samen geven deze drie trials een relatief risico van 1,05 (95% bi: 0,93-1,18).

Er zijn geen RCT's die primair zijn opgezet om het effect van visvetzuren op het risico op beroerte te onderzoeken. De studies die er zijn, bevatten voor het grootste deel een gering aantal gevallen van beroerte. De commissie concludeert daarom dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van EPA en DHA op beroerte bij personen met hart- en vaatziekten.

[*] Rizos e.a. beschouwen de GISSI-HF trial, in tegenstelling tot Chowdhury e.a. en Kwak e.a. niet tot een secundaire preventietrial.

Tabel 6 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op beroerte bij personen met hart- en vaatziekten.

	Eindpunt	Blootstelling en karakteristieken	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Chowdhury, 2012[42]	Beroerte inclusief TIA[a]	EPA-DHA supplementen of voeding					
		S	10	n.g.	n.g.	1,17	0,99-1,38
Kwak, 2012[25]	Beroerte inclusief TIA[b]	EPA-DHA suppletie, Dubbelblind					
		S	7	n.g.	n.g.	1,13	0,77-1,66
Rizos, 2012[28]	Beroerte[a]	EPA-DHA supplementen					
		S	6			1,17	0,90-1,53

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, C: controlegroep, E: experimentele groep, n.g.: niet gegeven, S: secundaire preventie, TIA: 'transient ischemic attack'.

[a] Primair eindpunt van de meta-analyse.

[b] Secundair eindpunt van de meta-analyse.

2.5 Interventieonderzoek naar hartfalen

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op hartfalen bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses met 3-6 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	0,92 (95%bi: 0,73-1,17) en 0,99 (95% bi: 0,93-1,06)
Onderzochte populaties	Combinaties van uiteenlopende volwassen patiëntengroepen en hoogrisicogroepen voor hart- en vaatziekten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van supplementen EPA+DHA op het risico op hartfalen bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten.

Toelichting

Er zijn geen RCT's naar het effect van EPA+DHA op het risico op hartfalen bij gezonde mensen. Er zijn ook geen RCT's bij personen met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten die hartfalen als primaire uitkomstmaat hadden geselecteerd. Twee meta-analyses van RCT's hebben de incidentie van hartfalen bestudeerd in relatie tot EPA en DHA (tabel 7).[25,26] Kotwal e.a. vinden geen effect van EPA+DHA bij hartfalenpatiënten (GISSI-HF[14]), mensen met een ICD,[19] of mensen met een verstoorde glucosespiegel, glucose-intolerantie of diabetes mellitus type 2.[16] Kwak e.a.[25] vonden ook geen effect van EPA en DHA op het risico op hartfalen op basis van zes trials in ICD-patiënten, hartfalen-patiënten en hartpatiënten.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van EPA en DHA op hartfalen bij personen met (een verhoogd risico op)

hart- en vaatziekten omdat er geen RCT's zijn die primair zijn opgezet om het effect van EPA+DHA op hartfalen te onderzoeken.

Tabel 7 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op hartfalen.

	Eindpunt	Blootstelling en karakteristieken	Aantal studies	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Kwak, 2012[25]	Hartfalen[a]	EPA-DHA supplementen; dubbel-blinde studies	6	n.g.	n.g.	0,92	0,73-1,17
Kotwal, 2012[26]	Hartfalen[a]	EPA-DHA supplementen of voeding	3	19.711	2.650	0,99	0,93-1,06

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, n.g.: niet gerapporteerd.
[a] Secundair eindpunt van de meta-analyse.

2.6 Depressie

De commissie is bekend met zeven meta-analyses naar het effect van EPA-DHA op depressieve symptomen.[43-49] Appleton e.a. 2010 publiceerden een update van de beschikbare RCT's in navolging op enkele oudere meta-analyses, die verder buiten beschouwing blijven.[43-46] De resultaten van de meta-analyses worden achtereenvolgens beschreven voor mensen zonder en mensen met depressie (tabel 7).

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op het ontstaan van depressie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses (n=4 en n=6)
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% bi): -0,01 (-0,22 tot 0,19) en 0,00 (-0,13 tot 0,13)
Onderzochte populaties	Niet gerapporteerd in meta-analyses

Conclusie 1: Een effect van EPA+DHA suppletie op het ontstaan van depressie is onwaarschijnlijk.

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op depressie bij depressieve personen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	Meta-analyses met 11-13 RCT's
Heterogeniteit	Ja, mogelijk verklaard door EPA vs. DHA
Sterkte effect	0,11 (-0,04 tot 0,26) tot 0,56 (0,20 tot 0,92)
Onderzochte populaties	Niet gerapporteerd in meta-analyses

Conclusie 2: Een effect van EPA+DHA suppletie op depressieve klachten bij depressieve personen is niet eenduidig.

Toelichting

Personen zonder depressie

De commissie is bekend met twee relevante meta-analyses.[47,49] Appleton e.a. concluderen in hun meta-analyse (2010) dat er geen bewijs is dat EPA en DHA een effect hebben op depressieve symptomen bij personen zonder gediagnosticeerde depressie.[47] Deze uitspraak is gebaseerd op vier RCT's bij niet-depressieve personen met een interventiedosis variërend tussen 200 mg DHA tot 1600 mg EPA+800 mg DHA. In deze meta-analyse zaten ook twee trials naar postnatale depressie. In een recentere meta-analyse van Grosso e.a. (2014)[49] zijn resultaten gestratificeerd op basis van eigenschappen van de populaties. Voor gezonde populaties (zonder depressie of andere ziekten) werd op basis van zes RCT's geen effect gevonden van EPA en DHA op depressieve symptomen. RCT's bij vrouwen in relatie tot postnatale depressies (n=3) werden in deze meta-analyse apart beoordeeld. Ook in deze subgroep werd geen effect gevonden van EPA en DHA op depressieve symptomen. Zowel bij Appleton e.a. als Grosso e.a. was geen sprake van statistische heterogeniteit in de resultaten.

Personen met depressie

Door Appleton e.a.[47] wordt geconcludeerd op basis van 16 trials dat EPA en DHA gunstige effecten kunnen hebben op depressieve klachten bij mensen met depressie. Er was echter sprake van aanzienlijke onverklaarde statistische heterogeniteit (I^2=71%, p<0,01).

Bloch e.a.[48] (2012) hebben een meta-analyses uitgevoerd van 13 trials van personen met depressie (MDD: major depressive disorder), of personen met depressieve klachten binnen de eerstelijnszorg (huisartsenpraktijk). Mensen met andere psychiatrische aandoeningen zoals manische-depressiviteit, schizofrenie, dwangneuroses, persoonlijkheidsstoornissen of chronisch vermoeidheidssyndroom, waarbij depressie vaak een secundair eindpunt was, werden uitgesloten. Deze restrictie gold niet bij de meta-analyse van Appleton.[47] Zwangerschap of comorbiditeit met de ziekte van Parkinson of coronaire hartziekten was wél toegestaan. De meta-analyse van Bloch e.a.[48] liet een bijna statistisch significant effect zien van EPA en DHA (SMD: 0,11; 95% bi: -0,04 tot 0,26). Er was echter sprake van publicatiebias. Als hiervoor statistisch werd gecorrigeerd, dan verdween het gunstige effect vrijwel geheel. Ook was er heterogeniteit aanwezig (I^2=73%, p<0,001), die niet geheel verklaard kon worden. Het weglaten van twee studies met mensen formele diagnose voor depressie veranderde de resultaten niet. Ook de dosis EPA of DHA was niet van belang voor de resultaten. Comorbiditeit of zwangerschap maakte niet uit en ook maakte het niet uit of de EPA en DHA alleen werden gegeven, of in combinatie met andere therapieën. Wel was het effect van visolie sterker in mensen met ernstigere depressieve klachten op baseline. Ook waren de effecten vooral aanwezig in studies met een korte duur en bij studies van minder goede kwaliteit. In studies met een 'intention-to-treat' analyse (n=7), was het gecombineerde effect neutraal, terwijl de twee studies met een analyse van alleen de mensen die de interventie volledig hadden afgemaakt een positief effect van EPA en DHA lieten zien. Ook bij alle subgroepanalyses

was sprake van statistische heterogeniteit. De auteurs concluderen dat er geen statistisch significant bewijs is dat EPA en DHA helpen bij het behandelen van depressie en dat eerder gerapporteerde gunstige effecten mogelijk te wijten zijn aan publicatiebias.

In een recentere meta-analyse van Grosso e.a. (2014) zijn resultaten gestratificeerd op basis van eigenschappen van de populaties en de nadruk lag op het eindpunt ernstige depressie (MDD: major depressive disorder) vastgesteld op basis van de DSM. Op basis van 11 RCT's werd een gunstig effect gevonden van EPA en DHA op depressie binnen patiënten met MDD met een effectgrootte (SMD) van 0,56 (95% bi: 0,20-0,92). Ook hier was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit (I^2=71%, p<0,001). De ernst van de depressie op baseline speelde geen rol.

Het effect was kleiner voor 8 RCT's met depressieve personen zonder een met de DSM vastgestelde diagnose (SMD: 0,22; 95% bi: 0,01-0,43). Er waren aanwijzingen dat EPA een sterker effect had dan DHA. Het effect (SMD) in de studies die alleen EPA suppleerden was 0,43 (95% bi: 0,18-0,68) op basis van 7 RCT's. De heterogeniteit was hierbij teruggebracht naar 28%, p=0,19. RCT's waarin EPA direct wordt vergeleken met DHA ontbreken. Studiegrootte, -duur, ernst van de depressie op baseline, leeftijd van de deelnemers en studiekwaliteit hadden geen invloed op de resultaten.

De commissie concludeert dat het effect van EPA+DHA op depressieve symptomen bij mensen met depressie niet eenduidig is.

Tabel 8 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op depressie.

	Eindpunt	Blootstelling en karakteristieken	Aantal studies	N	N cases	SMD	95% bi
Meta-analyses in personen zonder depressie							
Appleton 2010[47]	Depressieve symptomen	EPA-DHA supplementen	4	490	nvt	-0,01 SD	-0,22 tot 0,19
Grosso 2014[49]	Depressieve symptomen	EPA-DHA supplementen; dubbel-blinde studies	6	456	nvt	0,00 SD	-0,13 tot 0,13
Meta-analyses in patiënten met depressie							
Appleton 2010	Depresieve symptomen	EPA-DHA supplementen	16	n.g.	nvt	0,41 SD[a]	0,26 tot 0,55
Bloch 2012	Depressieve symptomen	EPA-DHA	13	731	nvt	0,11[a]	-0,04 tot 0,26
	Gecorrigeerd voor publicatie-bias[b]		13	731	nvt	0,01[c]	-0,13 tot 0,15
Grosso 2014	Depressie bij mensen met MDD	EPA-DHA supplementen	11	246	nvt	SMD: 0,56[a]	0,20 tot 0,92

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, MDD: major depressive disorder, SMD: gestandaardiseerd gemiddeld verschil ('standardized mean difference').

[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

[b] Op basis van de 'trim and fill method'.

[c] Heterogeniteit niet bekend.

2.7 Cognitieve achteruitgang

In het onderzoeksveld cognitieve achteruitgang zijn interventietrials in drie groepen te verdelen: trials met cognitief gezonde mensen, trials met personen met cognitieve achteruitgang zonder dementie (CIND (zie afkortingen op blz. 28): 'cognitive impaired not demented'). Dit kan leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang zijn, of milde cognitieve achteruitgang (MCI), wat wordt gedefinieerd als 'tekenen van cognitieve achteruitgang die groter zijn dan je op basis van de leeftijd en opleidingsniveau zou verwachten'.[36] De derde groep betreft trials met demente personen.

Deelnemers met een goede cognitieve gezondheid

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op cognitieve achtergang bij mensen met een goede cognitieve gezondheid.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 RCT's
Heterogeniteit	Ja
Sterkte effect	Niet mogelijk vanwege uiteenlopende uitkomstmaten
Onderzochte populaties	Gezonde populaties en hartpatiënten, Europese en Noord-Amerikaanse populaties.

Conclusie: Een effect van EPA+DHA suppletie op cognitieve achteruitgang bij mensen met een goede cognitieve gezondheid is onwaarschijnlijk.

Toelichting

Een Cochrane review[50] op basis van drie[51-53] dubbelblinde interventiestudies met een minimale duur van zes maanden bij mensen van 60 jaar en ouder zonder dementie op baseline, vond geen bewijs voor een effect van extra EPA en DHA op verschillende testen voor cognitieve achteruitgang. Een van de drie onderliggende publicaties was een secundaire analyse binnen hartpatiënten.[53] In deze trials bij op baseline cognitief gezonde personen was cognitieve achteruitgang gering of afwezig, wat het oppikken van een effect bemoeilijkt. Ook Mazereeuw e.a.[54] concluderen in hun meta-analyse van drie interventiestudies,[51,52,55] waarvan twee van de drie overlappen met de Cochrane meta-analyse, dat er geen bewijs is dat visvetzuren effect hebben op cognitieve achteruitgang bij mensen die cognitief gezond zijn (tabel 8). Ook binnen de SU.FOL.OM3 trial met hart- en vaatpatiënten werd geen effect gevonden op de secundaire uitkomstmaat cognitieve functie. Omdat er bij deze RCT geen baselinemeting (en dus geen cognitieve achteruitgang) gemeten is, laat de commissie deze publicatie buiten beschouwing.[56]

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 concludeert dat een effect van EPA+DHA suppletie op cognitieve achteruitgang bij personen met een goede cognitieve gezondheid onwaarschijnlijk is.

Tabel 9 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op cognitieve achteruitgang bij cognitief gezonde deelnemers.

	Blootstelling en karakteristieken	Deelnemers	Eindpunten	Resultaten t.o.v. controlegroep
Van de Rest (MEMO), 2008[51] Nederland	Parallelle RCT, Dosis EPA+DHA: 400 mg/d of 1800 mg/d of 'high oleic sunflower oil'(placebo) Duur: 26 wk	N=302 cognitief gezonde mensen (MMSE>21), ≥65 jr	Neuropsychologische testbatterij op sensomotorische snelheid, geheugen, 'executive function', aandacht	Geen effecten
Johnson, 2008,[55] VS	Drankjes: 800 mg DHA, luteine, DHA+ luteine, of placebo Duur: 16 wk	N=49 gezonde vrouwen 60-80 jr	Cognitieve testbatterij: geheugen, processing speed, stemming Primaire eindpunten: lipiden en maculaire pigmentatie	Effect van DHA op 'verbal fluency' (geheugen), maar niet op de andere 5 uitkomst maten voor geheugen of de andere domeinen
Dangour, OPAL studie, 2010[58] Verenigd Koninkrijk	Parallelle RCT; Dosis: 200 mg EPA + 500 mg DHA of olijfolie (placebo) Duur: 104 wk	N=748 cognitief gezonde mensen (MMSE ≥ 24), 70-79 jr	Neuropsychologische testbatterij op 5 domeinen op 'global cogntive function', geheugen, verwerkingsnelheid, 'executive function', 'global delay score'; Primaire eindpunt: California Verbal Learning Test	Geen effecten
Geleijnse, AOT, 2012[53] Nederland	Margarine met 400 mg EPA +DHA of placebo-margarine Duur: 160 wk	2.911 Post-MI patiënten (MMSE >21), 60-80 jr	MMSE Primaire eindpunt: HVZ	Geen effecten

(zie afkortingen op blz. 28).

Deelnemers met verminderde cognitieve gezondheid zonder dementie

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op cognitieve achtergang bij mensen met verminderde cognitieve gezondheid

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 RCT's
Heterogeniteit	Ja
Sterkte effect	Niet mogelijk vanwege uiteenlopende uitkomstmaten
Onderzochte populaties	Australië, VS, Israel

Conclusie: Het effect van EPA+DHA op cognitieve achteruitgang bij mensen met (milde) cognitieve achteruitgang zonder dementie is niet eenduidig.

Toelichting

Mazereeuw e.a.[54] vermelden in hun meta-analyse vier RCT's bij mensen met cognitieve achteruitgang zonder dementie. Eén van de vier betrof echter een interventie met zowel arachidonzuur als DHA. Deze studie laat de commissie daarom buiten beschouwing.[59] Sinn e.a.[60] includeerden 50 mensen van 65 jaar of ouder met zelfgerapporteerd geheugenverlies. De deelnemers kregen 1670 mg EPA+160 mg DHA (EPA-groep), 1550 mg DHA+400 mg EPA (DHA-groep) of 2.200 mg linolzuur

(controlegroep) gedurende zes maanden. Van de negen gerapporteerde uitkomstmaten, werd op één uitkomstmaat 'initial letter fluency' een gunstig effect gevonden in de DHA groep ten opzichte van de controlegroep.

In de MIDAS trial van Yurku-Mauro e.a. [61] kregen 485 gezonde mensen van 55 jaar of ouder met geheugenklachten gedurende 24 weken een supplement met 900 mg DHA of een placebo. Er werden acht cognitieve uitkomsten gerapporteerd. In de DHA-groep werden minder 'PAL six pattern errors' (zie afkortingen op blz. 28) gerapporteerd en ook verbeterde de 'immediate and delayed verbal recognition memory scores'. Er werden geen verbeteringen gevonden op 'working memory' en 'executive function' of algemene indruk.

In de RCT van Vakhapova [62] kregen 157 (131 maakten de studie af) mensen tussen 50 en 90 jaar zonder dementie maar met zelfgerapporteerd geheugenverlies (MMSE≥27) aan phosphatidylserine gekoppeld EPA+DHA. De dosis was: 79 mg/d EPA+DHA, met een DHA-EPA ratio van 1:3 of placebo (cellulose). De studie duurde met 15 weken relatief kort. Er werden acht cognitieve uitkomsten gerapporteerd en een arts scoorde de algemene indruk. Bij 122 mensen (per protocol analyse) werd voor de uitkomst 'verbal immediate recall' verbeteringen gevonden, maar niet op de andere cognitieve domeinen. In een subgroep van 78 mensen met een relatief goede cognitieve gezondheid op baseline waren meer effecten van DHA te zien (op 4 van de 9 uitkomsten). Echter, omdat dit een post-hoc analyse was hecht de commissie hier minder waarde aan.

Vanwege de uiteenlopende uitkomstmaten en resultaten daarvan, concludeert de commissie dat het effect van EPA+DHA op cognitieve achteruitgang bij mensen met een verminderde cognitieve gezondheid zonder dementie niet eenduidig is.

Tabel 10 Gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudies (RCT) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op cognitieve achteruitgang bij mensen met cognitieve achteruitgang zonder dementie.

	Blootstelling en karakteristieken	Deelnemers	Eindpunten	Resultaten t.o.v. controlegroep
RCT's				
Sinn, 2011,[60] Australië	EPA arm: 1670 mg/d EPA+160 mg/d DHA; DHA arm: 400 mg/d EPA+1550 mg/d DHA; Saffloerolie (placebo) Duur: 26 wk	N=50 mensen met MCI (Zelfgerap-porteerd geheugen-verlies) MMSE≥22	4 geheugentesten, 5 testen voor 'executive function'	DHA interventie had effect (p=0.04) op 'initial letter fluency', maar niet op andere testen
Yurku-Mauro, MIDAS, 2010[61], VS	900 mg/d DHA of tarwe/sojaolie (placebo) Duur: 24 wk	N=485 gezonde deelnemers met ARCD >55 jr (MMSE>26)	Primaire uitkomst: CANTAB PAL (leer- en geheugenfunctie) Secundaire uitkomsten: CANTAB (PRM, VRM, SOC, SWM) MMSE; In totaal 8 gepresenteerde uitkomsten	Verbetering van primaire uitkomstmaat (leer- en geheugenfunctie), en op 3 andere testen

	Blootstelling en karakteristieken	Deelnemers	Eindpunten	Resultaten t.o.v. controlegroep
Vakhapova, 2010[62] Israel	Phosphatidylserine met 20 mg/d EPA en 60 mg/d DHA of cellulose (placebo), 15 wk	N=157 (131 maakten studie af) zonder dementie, met geheugen-klachten	Rey Auditory Verbal Learning Test (met 4 uitkomsten) Rey Complex Figure Test (met 4 uitkomsten) Clinicians' Global Impression of Change	Effect op 1 van de 9 uitkomsten ('Verbal immediate recall'). Een post-hoc analyse (n=78) liet zien dat een subgroep van deelnemers met een relatief goede cognitieve functie op baseline significant verbeterden op 4 van de 9 uitkomsten.

(zie afkortingen op blz. 28).

Deelnemers met dementie

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op cognitieve achtergang bij mensen met dementie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 RCT's
Heterogeniteit	Ja
Sterkte effect	Niet mogelijk
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische populaties

Conclusie: Het effect van EPA+DHA suppletie op cognitieve achteruitgang bij mensen met dementie is niet eenduidig.

Toelichting

In 1999 verscheen een RCT[63] met 20 personen die leden aan dementie als gevolg van een beroerte. Bij de 10 personen die gedurende een jaar dagelijks 720 mg DHA kregen, verbeterde de score op de MMSE (zie afkortingen op blz. 28) test en de "Hasegawa Dementia Ratings scale" (na 3 en 6 maanden, maar niet na 12 maanden), terwijl de scores van de controlegroep gelijk bleven. De verschillen tussen de groepen waren niet statistisch getest. Belangrijkste methodologische bezwaar van deze kleine trial is dat de controlegroep geen placebo kreeg.

In de Zweedse OmegAD trial,[64] kregen Alzheimer patiënten gedurende 26 weken EPA (600 mg/d) +DHA (1700 mg/d) of placebo (linolzuur). Er werden geen effecten van EPA+DHA gevonden op MMSE, ADAS-COG of CDRS, behalve een gunstig effect op de MMSE bij een subgroep van mensen met een MMSE-score van >27, dus juist de groep met een betere cognitieve score.

Chiu e.a.[65] voerde een RCT uit van 24 weken bij 23 personen met dementie en 23 personen met MCI. De interventiegroep kreeg 1080 mg EPA en 720 mg DHA per dag, gedurende 24 weken. De CIBIC score verbeterde in de groep die EPA en DHA kreeg

(p=0,008). Er werden geen effecten aangetoond op delta-MMSE en ADAS-COG. Echter, de CIBIC verbeterde binnen de subgroep van personen met MCI.

In de trial van Quinn e.a.[66] namen 295 deelnemers met de ziekte van Alzheimer een supplement met 2000 mg DHA per dag of placebo. Na 18 maanden waren er geen verschillen in prestaties van MMSE (zie afkortingen op blz. 28), ADAS-COG of CDR, ook niet in subgroepen van MMSE-scores (afkappunt mediane score van 21).

Bij mensen met dementie wordt in enkele van de in de vier beschikbare RCT's gerapporteerde cognitieve domeinen of subgroepen een significant effect gevonden van EPA en DHA. Vanwege de uiteenlopende studiepopulaties en uitkomstmaten concludeert de commissie dat een effect van EPA en/of DHA suppletie bij mensen met dementie niet eenduidig is.

Tabel 11 Gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudies (RCT) naar het effect van EPA en DHA suppletie op het risico op cognitieve achteruitgang bij mensen met dementie

	Blootstelling en karakteristieken	Deelnemers	Eindpunten	Resultaten t.o.v. controlegroep
RCT's				
Terano, 1999, Japan	Parallelle RCT 720 mg DHA; geen placebo Duur 26 wk	N=20 Dementie als gevolg van beroerte	MMSE, HDS-R	MMSE en HDS-R verbeterde in de DHA groep na 3 en 6 mnd maar niet meer na 12 mnd. In de placebogroep was geen verschil. Het verschil tussen de groepen werd niet getest.
Freund-Levi, OmegAD, 2006[64] Zweden	Parallelle RCT Dosis: 0.6 g/d EPA + 1.7 DHA of tarweolie met 0.6 g linolzuur (placebo) Duur: 26 wk	N=174 mensen met AD, met mild tot matige symptomen (MMSE >15)	Primaire eindpunten: MMSE	Geen effecten, behalve op MMSE achteruitgang bij een subgroep van 32 mensen met MMSE >27
			ADAS-COG Secundair eindpunt: CDRS	Geen effecten Geen effecten
Chiu, 2008[65] Taiwan	Parallelle RCT dosis: 1080 mg/d EPA+720 mg/d DHA of olijfolie (placebo); Duur: 24 wk	N=23 met MCI en 23 met AD (MMSE 10-26) 29 maakten studie af	Primaire eindpunten: ADAS-COG	Geen effect op totale groep, wel binnen groep met MCI
			CIBIC	Interventie verbeterde CIBIC (p=0,008)
			Secundair eindpunt: MMSE	Geen effect
Quinn 2010[66], VS	Parallele RCT Dosis: 2000 mg DHA/d; Duur: 78 wk	N=402 (295 maakten RCT af) personen met mild-to-moderate AD (MMSE: 14-26)	Primaire eindpunten: ADAS-COG; CDR;	Geen effect Geen effect
			Secundaire eindpunten: MMSE	Geen effect

(zie afkortingen op blz. 28).

2.8 Systolische bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses met 17-70 RCT's
Heterogeniteit	Ja, bij
Schatter effect	Systolische bloeddruk: 2,29 mmHg per 4100 mg EPA en DHA
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Australische populaties

Conclusie: Ongeveer 4 g/d EPA+DHA suppletie verlaagt de systolische bloeddruk met ongeveer 4,5 mm Hg bij mensen met een onbehandelde verhoogde bloeddruk.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

De commissie is bekend met vijf meta-analyses naar het effect van visolie op bloeddruk.[67-71] (tabel 12) De twee meta-analyses van 1993[67,68] worden niet verder besproken, omdat deze inmiddels gedateerd zijn.

De meta-analyse van Geleijnse e.a.[69] omvatte 36 placebo-gecontroleerde RCT's met EPA en DHA met een minimale duur van twee weken bij mensen zonder diabetes of nierziekten. Vijftig procent van de deelnemers had overgewicht en 74% had een te hoge bloeddruk. De dosis EPA en DHA lag tussen 200 en 15.000 mg/d (mediaan: 3.700 mg/d) en de interventieduur was 3-52 weken. Visolie verlaagde de systolische (-2,09 mmHg) en diastolische (-1,63 mmHg) bloeddruk significant bij een gemiddelde gewogen dosis EPA en DHA van 4.100 mg/d ten opzichte van een placebo. Bij mensen boven de 45 jaar en bij mensen met een verhoogde bloeddruk was het effect van visolie op de bloeddruk groter dan bij jongeren en mensen met een normale bloeddruk. De duur en dosis van de interventie waren niet gerelateerd aan de bloeddrukrespons (tabel 11).

In een recente meta-analyse van Campbell e.a.(2013)[70] van RCT's met visoliesupplementen (dus geen voedingsinterventies) die tenminste acht weken duurden, werd een verlaging van de systolische bloeddruk gevonden van 2,56 mmHg (95% bi: 0,58-4,53) bij hypertensieve personen. Er was geen effect bij normotensieve personen. Deze meta-analyse betrof slechts acht studies met hypertensieve personen en negen met normotensieve personen. De doses visolie liepen uiteen van 13 mg tot 13 g/d bij hypertensieve personen en 0,8 tot 4,9 gram per dag bij mensen met een normale bloeddruk. Er waren geen aanwijzingen voor een effect van de dosis. Er was geen sprake van statistische heterogeniteit.

Miller e.a. (2014)[71] voerden een meta-analyse uit op basis van 70 studies van tenminste drie weken (inclusief interventies met voedingsmiddelen), waarbij patiëntgroepen werden uitgesloten en ook mensen met een hoge bloeddruk die daarvoor medicatie gebruikten. Ook in deze meta-analyse werd een verlaging van de bloeddruk gevonden, waarbij de grootste verlaging werd gevonden in mensen met een onbehandelde verhoogde bloeddruk. Er was sprake van aanzienlijke

heterogeniteit bij de groep mensen met een normale bloeddruk en niet bij de mensen met een verhoogde bloeddruk. Er was geen effect op basis van de voedings-interventies (11 datapunten); wel bij de subgroep van supplementenstudies (82 datapunten). Het effect van de dosis EPA en DHA werd onderzocht door gestratificeerde analyse per gram per dag op basis van alle studies. Een duidelijk dosisreponseffect was afwezig.

De commissie concludeert op basis van de meest complete meta-analyse van Miller 2014 dat ongeveer 4 g/d EPA+DHA de systolische bloeddruk verlaagt met ongeveer 4,5 mmHg bij mensen die een onbehandelde verhoogde bloeddruk hebben. De bewijskracht is groot. De bloeddruk wordt ook verlaagd bij mensen met een normale bloeddruk, maar dit is effect is minder groot en er is sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit, waardoor de grootte van het effect lastiger te kwantificeren is.

Tabel 12 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA suppletie op bloeddruk.

	Inclusie-criteria	Blootstelling	Subgroep, Aantal studies (datapunten)	Aantal deelnemers	Effect-grootte (mm Hg)	95% bi (mm Hg)
Meta-analyses						
Geleijnse 2002[69]	RCT's ≥2 wk	200-15.000 mg/d, gem: 4.100 mg/d	Totale groep 36 (50)	2.114	-2,29[a]	-3,58 tot -1,00
			Normotensieven (27)	1.354	-1,03	-2,40 tot 0,14
			Hypertensieven (23)	760	-3,97	-5,66 tot -2,15
Campbell 2013[70]	RCT's ≥8 wk Alleen supplementen	13-13.000 mg/d 800-4.860 mg/d	Normotensieven 9	n.g.	-1,47	-2,57 tot 0,19
			Hypertensieven 8	n.g.	-2,56	-4,53 tot -0,58
Miller 2014[71]	RCT's ≥3 wk, gezonde volwassenen, geen bloeddruk-medicatie, Supplementen en voedings-middelen	100-15.000 mg/d; gem: 3.800 mg/d Supplementen en voedings-middelen	Totale groep, 70 (93)	n.g.	-1,52	-2,25 tot -0,79
			Normotensieven (73)		-1,25[b]	-2,02 tot -0,46
			Hypertensieven (15)		-4,51	-6,12 tot -2,83

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; n.g.: niet gerapporteerd.

[a] Er was sprake van statistische interactie voor leeftijd en wel/niet hypertensief.

[b] Er was sprake van statistische heterogeniteit.

2.1 LDL-cholesterol

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van EPA+DHA suppletie op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses met 6-16 RCT's
Heterogeniteit	Alleen bij Balk e.a.: niet verklaard
Schatter effect	0,16 (+0,08 tot 0,21) mmol/l
Onderzochte populaties	Niet gespecificeerd in de meta-analyse

Conclusie: 2 g/d DHA verhoogt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,20 mmol/l. Bewijskracht: groot.

Afkortingen behorend bij 'Cognitieve achteruitgang' (paragraaf 2.6)
ADAS-COG: Cognitieve deel van de 'Alzheimers Disease Assessment Scale', ARCD: Age Related Cognitive Decline, CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CDRS: Clinical Dementia Rating Scale, CIBIC: Clinician's Interview-Based Impression of Change Scale, CIND: Cognitive Impaired not demented, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HDS-R: Hasegawa Dementia Rating scale, MCI: Mild Cognitive Decline, MMSE: Mini Mental State Examination, PAL: Paired Associate Learning: visuospatial learning and episodic memory test, PRM: Pattern Recognition Memory: a test of immediate and delayed verbal memory, SOC: Stockings of Cambridge: a test of executive function, SWM: Spatial Working Memory, VRM: Verbal Recognition Memory.

Toelichting

De commissie is bekend met zes meta-analyses naar het effect van EPA en DHA op het LDL-cholesterol.[72-77] De meta-analyse van Harris e.a. dateert al van 1996 en baseert zich op RCT's die tenminste twee weken duurden en een maximumdosis van 7 g EPA+DHA hadden.[72] Deze meta-analyse wordt verder niet besproken omdat er recentere meta-analyses beschikbaar zijn met veel meer studies. De meta-analyse van Eslick (2009)[74] laat de commissie ook buiten beschouwing, omdat in die meta-analyse alle cross-overstudies zijn geëxcludeerd. De auteurs doen dit bewust om carry-overeffecten te vermijden, maar missen hierdoor potentieel goede studies. Cross-overstudies zijn over het algemeen preciezer doordat binnenpersoonsvariatie kan worden ondervangen. Daarnaast betreft deze meta-analyse een subgroep van personen met een verhoogd cholesterolgehalte.

In 2006 verscheen een systematisch review en meta-analyse naar de effecten van visolie of vis op serummarkers van cardiovasculair risico van Balk e.a.[73] (tabel 12). Voor inclusie in de meta-analyse van Balk e.a. moest de studieduur tenminste vier weken bedragen en studies met een dosis van meer dan 6 gram EPA en DHA werden uitgesloten. Het ging in de 13 studies zowel om supplementen als voedingsinterventies (specifieke aantallen niet gegeven). De doses varieerden tussen 45 mg en 5.900 mg EPA en DHA per dag (mediaan niet gegeven), maar lagen grotendeels boven 1 g/d. Op basis van een gemiddelde, gewogen voor het aantal deelnemers per studie, komt de commissie uit op 1,4 g/d EPA+DHA. In de meerderheid van de studies was het effect van EPA en DHA ten opzichte van placebo op het LDL-cholesterol klein (<5%). Na het combineren van de studies, werd een LDL-cholesterolverhogend effect gevonden van 0,16 mmol/l (95% bi: 0,08-0,25 mmol/l). Er was sprake van statistische heterogeniteit, waarvoor geen verklaring werd gevonden (tabel 13). Tweederde van de deelnemers werd geleverd door de GISSI-Prevenzione trial,[4] maar het weglaten van deze studie veranderde de conclusies niet.

In 2012 is een meta-analyse verschenen naar DHA in algen en het effect op LDL-cholesterol in personen zonder coronaire hartziekten.[75] Op basis van 11 RCT's met in

totaal 485 gezonde mensen werd een significant LDL-verhogend effect gevonden van 0,23 mmol/l (I^2=41%, p onbekend). De mediane dosis DHA was 1,68 gram per dag (range: 0,7-3 g/d). Op één studie na kreeg de controlegroep maisolie, sojaolie of olijfolie. Er was geen sprake van een duidelijke dosisresponsrelatie.*

Jacobson e.a. (2011)[76,77†] hebben effecten zowel naar effecten van EPA ten opzichte van placebo, DHA ten opzichte van placebo als van EPA ten opzichte van DHA bekeken. De twee reviews bevatten, op één na, dezelfde RCT's, maar de commissie verkiest het review van Wei en Jacobsen omdat deze rapporteert in absolute niveaus van LDL-cholesterol (i.t.t in percentages in Jacobson e.a.). Verder is het aantal studies dat meegenomen wordt voor de vergelijking EPA vs. controle veel groter (9 i.p.v. 4) bij Wei en Jacobson. DHA verhoogde het LDL-cholesterol met 0,19 mmol/l (0,10-0,27) mmol/l ten opzichte van placebo op basis van 16 studies. Er werd geen mediane of gemiddelde dosis gegeven, maar op basis van een gemiddelde, gewogen voor het aantal deelnemers per studie, komt de commissie uit op 2,2 g/d. Het effect van EPA ten opzichte van placebo was niet significant (0,05; 95% bi: -0,05 tot 0,14) op basis van 9 RCT's (dosisrange EPA: 1,8-4 g/d). Er was geen sprake van statistische heterogeniteit. De commissie betrekt drie meta-analyses bij haar conclusie m.b.t. DHA en er is er één beschikbaar m.b.t. EPA.

De commissie concludeert dat 2 g/d DHA-suppletie het LDL-cholesterol verhoogt met ongeveer 0,20 mmol/l. De bewijskracht hiervoor is groot. Het is onwaarschijnlijk dat EPA suppletie het LDL-cholesterol verhoogt.

Tabel 13 Interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van EPA en DHA op het LDL-cholesterol.

	Blootstelling en karakteristieken	Aantal studies	Aantal deelnemers	Effectgrootte t.o.v. placebo (mmol/l)	95% bi (mmol/l)
Balk e.a., 2006[73]	EPA+DHA<6 g/d, min 4 wk 45-5400 mg/d	13	6.969	0,16[a]	+0,08 tot 0,21
Bernstein e.a., 2012[75]	DHA: 0,7 tot 3 g/d Mediaan: 1,68 g/d	11	485	0,23	0,16 tot 0,30
Wei en Jacobson 2011[76]	EPA vs placebo Dosis: 1,8-4 g/d	9	n.g.	0,05	-0,05 tot 0,14
	DHA vs placebo Dosis: 0,7 tot 4 g/d	16	n.g.	0,19	0,10 tot 0,27
	DHA vs EPA Dosis: 2,2 tot 4,0 g/d Gewogen gem: 3,5 g/d	6	n.g.	0,12	0,06 tot 0,18

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; n.g.: niet gerapporteerd.

[a] Er was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit.

[b] Lichaamsgewicht.

* Alle studies in deze meta-analyse ontvingen de algenolie als gift van een industriële partner of de studie werd in zijn geheel betaald door de industrie.

† De publicaties van Jacobson e.a. en Wei en Jacobson betreffen dezelfde studies

2.2 Lichaamsgewicht

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van EPA+DHA suppletie op het lichaamsgewicht.

Toelichting

De commissie is bekend met één systematisch review[78] en één meta-analyse[79] naar het effect van EPA+DHA op lichaamsgewicht. Het aantal studies dat heeft onderzocht of EPA en DHA effect hebben op het lichaamsgewicht is beperkt.[78] Twee van de drie studies[80-82] die vermeld staan in het review gaan over de toegevoegde waarde van EPA+DHA op een eet- en/of beweegprogramma met betrekking tot gewichtsverlies. Deze studies worden voor dit advies daarom buiten beschouwing gelaten. De commissie is niet bekend met interventiestudies naar het effect van visolie op het voorkómen van gewichtstoename of het handhaven van een gezond gewicht. De meta-analyse van Bender combineert studies naar vis en visvetzuren, en bevat ook studies die gericht zijn op gewichtsverlies m.b.v. een energiebeperkte voeding.[79] Deze meta-analyse wordt daarom niet verder besproken.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een conclusie te trekken over het effect van EPA+DHA op het lichaamsgewicht.

3 Conclusies relevant voor de richtlijnen

Bij de afleiding van de Richtlijnen goede voeding stelt de commissie effecten en verbanden met een grote bewijskracht centraal. Hierbinnen vallen de volgende conclusies:

- 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 2 g/d DHA verhoogt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,2 mmol/l.

Het is onwaarschijnlijk dat er een effect is van EPA+DHA suppletie op:

- Niet-fatale coronaire hartziekten bij personen met (een hoog risico op) hart- en vaatziekten.
- Cognitieve achteruitgang bij mensen met een goede cognitieve gezondheid.
- Depressieve symptomen bij mensen zonder depressie.

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

Literatuur

1 He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van HL, Dyer AR e.a. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation 2004; 109(22): 2705-2711.

2 Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. Public Health Nutr 2012; 15(4): 725-737.

3 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM e.a. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989; 2(8666): 757-761.

4 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.

5 Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol 2009; 32(7): 365-372.

6 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.

7 Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. BMJ 2008; 337: a2931.

8 Van Rossum CTM, Fransen HP, Verkaik-Kloosterman J, Buurma-Rethans EJM, Ocke MC. Dutch National Food Consumption Survey 2007-2011. Diet of children and adults aged 7 to 69 years. Bilthoven: RIVM; 2011: 350050006/2011.

9 Geurts M, Beukers M, Buurma-Rethans E, Van Rossum CTM. Memo: Consumptie van een aantal voedingsmiddelengroepen en nutriënten door de Nederlandse bevolking. Resultaten van VCP 2007-2010. Bilthoven: RIVM; 2015.

10 Geurts M, Buurma-Rethans EJM, Van der A D, Van Rossum CTM. Memo: Aanvullende gegevens ter ondersteuning van de Richtlijnen goede voeding 2015. Resultaten van VCP 2007-2010 en voedingsstatusonderzoek. Bilthoven: RIVM; 2015.

11 Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H e.a. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation 2010; 122(21): 2152-2159.

12 Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 363(21): 2015-2026.

13 Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. BMJ 2010; 341: c6273.

14 Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R e.a. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372(9645): 1223-1230.

15 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y e.a. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007; 369(9567): 1090-1098.

16 Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H e.a. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367(4): 309-318.

17 Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P e.a. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. N Engl J Med 2013; 368(19): 1800-1808.

18 Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX e.a. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. Circulation 2005; 112(18): 2762-2768.

19 Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS e.a. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293(23): 2884-2891.

20 Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, Kraemer DF, Zock PL, Morris C e.a. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. Eur Heart J 2009; 30(7): 820-826.

21 Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Bocker D, Hauer RN, Wever EF e.a. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. JAMA 2006; 295(22): 2613-2619.

22 Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T e.a. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. Eur J Clin Nutr 2003; 57(2): 193-200.

23 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.

24 White C. Suspected research fraud: difficulties of getting at the truth. BMJ 2005; 331(7511): 281-288.

25 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.

26 Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5(6): 808-818.

27 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.

28 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.

29 Trikalinos TA, Moorthy D, Yu WW, Lau J, Lichtenstein AH, Chung M. Nutritional Research Series. Volume 4: Effects of eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid on mortality across diverse settings: systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective cohorts. 2012.

30 Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L e.a. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 160(6): 398-406.

31 Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. Atheroscler Suppl 2013; 14(2): 243-251.

32 Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet 2010; 376(9740): 540-550.

33 Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ, Rompelberg CJ, Klungel OH, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33(13): 1582-1588.

34 de Lorgeril M., Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99(6): 779-785.

35 Dangour AD, Allen E. Do omega-3 fats boost brain function in adults? Are we any closer to an answer? Am J Clin Nutr 2013; 97(5): 909-910.

36 Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K e.a. Mild cognitive impairment. Lancet 2006; 367(9518): 1262-1270.

37 Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24(5): 470-475.

38 Zhao YT, Chen Q, Sun YX, Li XB, Zhang P, Xu Y e.a. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Medicine 2009; 41: 301-310.

39 Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345(20): 1473-1482.

40 Khoueiry G, Abi RN, Sullivan E, Saiful F, Jaffery Z, Kenigsberg DN e.a. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. Heart Lung 2013; 42(4): 251-256.

41 Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L, Hjerkinn EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17(5): 588-592.

42 Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S e.a. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 345: e6698.

43 Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D e.a. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. Am J Clin Nutr 2006; 84(6): 1308-1316.

44 Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M e.a. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. J Clin Psychiatry 2006; 67(12): 1954-1967.

45 Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. J Clin Psychiatry 2007; 68(7): 1056-1061.

46 Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Nutr 2009; 28(5): 525-542.

47 Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. Am J Clin Nutr 2010; 91(3): 757-770.

48 Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry 2012; 17(12): 1272-1282.

49 Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C e.a. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One 2014; 9(5): e96905.

50 Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2012; 6: CD005379.

51 van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olderikkert MG e.a. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. Neurology 2008; 71(6): 430-438.

52 Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P e.a. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. Am J Clin Nutr 2010; 91(6): 1725-1732.

53 Geleijnse JM, Giltay EJ, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. Alzheimers Dement 2012; 8(4): 278-287.

54 Mazereeuw G, Lanctot KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. Neurobiol Aging 2012; 33(7): 1482-29.

55 Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. Nutr Neurosci 2008; 11(2): 75-83.

56 Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Barberger-Gateau P, Fezeu L, Hercberg S, Galan P. Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. Am J Clin Nutr 2011; 94(1): 278-286.

57 Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, Dartigues JF, Touchon J, Vellas B. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2009; 5(2): 114-121.

58 Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S e.a. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. J Alzheimers Dis 2010; 22(1): 205-224.

59 Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y e.a. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. Neurosci Res 2006; 56(2): 159-164.

60 Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J e.a. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. Br J Nutr 2012; 107(11): 1682-1693.

61 Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A e.a. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement 2010; 6(6): 456-464.

62 Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 29(5): 467-474.

63 Terano T, Fujishiro S, Ban T, Yamamoto K, Tanaka T, Noguchi Y e.a. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. Lipids 1999; 34 Suppl: S345-S346.

64 Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A e.a. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. Arch Neurol 2006; 63(10): 1402-1408.

65 Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME e.a. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32(6): 1538-1544.

66 Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van DC e.a. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2010; 304(17): 1903-1911.

67 Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation 1993; 88(2): 523-533.

68 Appel LJ, Miller ERI, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Intern Med 1993; 153(12): 1429-1438.

69 Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. J Hypertens 2002; 20(8): 1493-1499.

70 Campbell F, Dickinson HO, Critchley JA, Ford GA, Bradburn M. A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension. Eur J Prev Cardiol 2013; 20(1): 107-120.

71 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.

72 Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997; 65(5 Suppl): 1645S-1654S.

73 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.

74 Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2009; 136(1): 4-16.

75 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.

76 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.

77 Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. J Clin Lipidol 2012; 6(1): 5-18.

78 Martinez-Victoria E, Yago MD. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and body weight. Br J Nutr 2012; 107 Suppl 2: S107-S116.

79 Bender N, Portmann M, Heg Z, Hofmann K, Zwahlen M, Egger M. Fish or n3-PUFA intake and body composition: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2014; 15(8): 657-665.

80 DeFina LF, Marcoux LG, Devers SM, Cleaver JP, Willis BL. Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. Am J Clin Nutr 2011; 93(2): 455-462.

81 Krebs JD, Browning LM, McLean NK, Rothwell JL, Mishra GD, Moore CS e.a. Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. Int J Obes (Lond) 2006; 30(10): 1535-1544.

82 Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S e.a. Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. Am J Clin Nutr 2007; 86(6): 1670-1679.

A De commissie

- prof. dr. ir. D. Kromhout, vicevoorzitter Gezondheidsraad (*tot 1 januari 2015*), Den Haag, *voorzitter*
- prof. dr. ir. J. Brug, hoogleraar epidemiologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.W. Hoes, hoogleraar klinische epidemiologie en huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. J.A. Iestra, voedingskundige, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. H. Pijl, hoogleraar diabetologie, Leids Universitair Medisch Centrum, *lid (tot 1 april 2015), adviseur (vanaf 1 april 2015)*
- prof. dr. J.A. Romijn, hoogleraar inwendige geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. ir. J.C. Seidell, hoogleraar voeding en gezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr. ir. P. van 't Veer, hoogleraar voeding, volksgezondheid en duurzaamheid, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *lid (tot 1 juni 2015), adviseur (vanaf 1 juni 2015)*
- prof. dr. ir. M. Visser, hoogleraar gezond ouder worden, Vrije Universiteit en VU medisch centrum, Amsterdam
- prof. dr. J.M. Geleijnse, hoogleraar voeding en cardiovasculaire ziekten, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *adviseur*
- prof. dr. J.B van Goudoever, hoogleraar kindergeneeskunde, VU medisch centrum en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, *adviseur*
- prof. dr. M.T.E. Hopman, hoogleraar integratieve fysiologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen, *adviseur*
- prof. dr. ir. R.P. Mensink, hoogleraar moleculaire voedingskunde, Universiteit Maastricht, *adviseur*
- prof. dr. ir. A.M.W.J. Schols, hoogleraar voeding en metabolisme bij chronische ziekten, Universiteit Maastricht, *adviseur*
- prof. dr. ir. M.H. Zwietering, hoogleraar levensmiddelenmicrobiologie, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *adviseur*
- ir. C.A. Boot, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag, *waarnemer*
- dr. ir. J. de Goede, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. ir. C.J.K. Spaaij, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. ir. R.M. Weggemans, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewindslieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden

Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?

Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?

Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?

Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?

Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?

Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

www.gezondheidsraad.nl