

Omega-3 vetzuren en chronisch hartfalen (GISSI-HF-studie)

- **Klinische vraag** Kunnen omega-3 vetzuren de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met symptomatisch hartfalen door eender welke oorzaak reduceren?
- **Achtergrond** In sommige studies is een gunstig effect aangetoond van omega-3 vetzuren op atherotrombotische cardiovasculaire aandoeningen: na myocardinfarct verminderden de cardiovasculaire mortaliteit en het aantal gevallen van plotse dood^{1,2}. Omega-3 vetzuren hebben een gunstig effect op de inflammatoire processen, de plaatjesaggregatie, de bloeddruk, de hartfrequentie en de sympathische tonus³. In een systematisch literatuuroverzicht is er echter geen preventief (primair en secundair samen) effect aangetoond op het vlak van mortaliteit en het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen⁴. Wat is het effect op de morbi-mortaliteit bij patiënten met symptomatisch hartfalen?

Analyse
C. Brohet

Referentie

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. 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;372:1223–30.

Bestudeerde populatie

- 7046 personen (≥18 jaar) gerandomiseerd na rekrutering in medische centra in Italië; analyse van 6975 deelnemers (22% vrouwen); gemiddelde leeftijd 67 jaar (42% >70 jaar)
- inclusie: symptomatisch hartfalen (**NYHA-klasse II tot IV**, 37% klasse III of IV), eender welke oorzaak van hartfalen (ongeveer 50% van ischemische aard, 29% gedilateerde cardiomyopathie), eender welke linkerventrikel-ejectiefraction (gemiddelde ejectiefraction: 33%; 9,4% >40%); gebruik van ACE-inhibitor of sartaan (94%), β-blokker (65%) en spironolacton (39%)
- exclusie: o.a. specifieke indicaties of contra-indicaties voor de toediening van omega-3 vetzuren, korte levensverwachting (kanker, leveraandoening), acuut coronair syndroom of revascularisatieprocedure tijdens de afgelopen maand of hartchirurgie gepland binnen drie maanden na de randomisatie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met **factorieel opzet** (voor de behandeling met rosuvastatine: zie andere publicatie⁵)
- interventie: omega-3 vetzuren (n=3494) 1 g per dag (850 tot 882 mg eicosapentaenzuur en docosahexaenzuur) versus placebo (n=3481)
- opvolging: na één, drie, zes en twaalf maanden; nadien om de zes maanden; gemiddelde opvolging van 3,9 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: tijd tot overlijden en tijd tot overlijden of hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie, plotse dood, hospitalisatie om eender welke reden, hospitalisatie voor hartfalen of om cardiovasculaire redenen, myocardinfarct en CVA
- **intention to treat-** en **per protocolanalyse**

- stratificatie volgens leeftijd, linkerventrikel-functie, oorzaak van hartfalen, functionele capaciteit, diabetes en initiële totale cholesterolwaarde.

Resultaten

- stopzetten van de behandeling: 29% in de actieve interventiegroep en 30% in de placebogroep (p=0,45 voor het verschil; in beide groepen stopten evenveel patiënten (3%) omwille van ongewenste effecten, in hoofdzaak gastro-intestinale)
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil voor totale mortaliteit, noch voor totale mortaliteit of hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak; na correctie voor drie variabelen (hospitalisatie voor hartfalen gedurende het voorbije jaar, gebruik van pacemaker en aanwezigheid van aortastenose), zijn beide uitkomstmaten significant gedaald in de groep behandeld met omega-3 vetzuren in vergelijking met placebo
- secundaire uitkomstmaten: alleen een significant verschil voor het aantal hospitalisaties omwille van ventriculaire aritmie: 3% in de omega-3 vetzurengroep versus 4% in de placebogroep (gecorrigeerde HR 0,72; 95% BI van 0,55 tot 0,93; p=0,013)
- per protocolanalyse voor totale mortaliteit: gecorrigeerde HR 0,86; 95% BI van 0,77 tot 0,95; p=0,004.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat omega-3 vetzuren een eenvoudige en veilige behandeling zijn. Ze bieden een geringe winst op het vlak van mortaliteit en hospitalisatie door een cardiovasculaire oorzaak bij patiënten met hartfalen die hiervoor reeds optimaal behandeld worden.

Financiering: SPA (Società Prodotti Antibiotici), Pfizer, Sigma Tau en AstraZeneca, die in geen enkel stadium van het onderzoek zijn tussengekomen.

Belangenvermenging: de meeste auteurs ontvingen van verschillende firma's financiering voor onderzoek en honoraria voor lezingen.

1. 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;354:447-55.
2. Marchioli R, on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Treatment with polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Eur Heart J* 2001;3:D85-96.
3. London B, Albert C, Anderson ME, et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research. *Circulation* 2007;116:e-320-35.

4. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-60.
5. Lemiengre M. Effect van rosuvastatine bij patiënten met chronisch hartfalen. *Minerva* 2009;8(1):4-5.
6. Poelman T. Bevordert een mediterrane voedingspatroon de gezondheid? *Minerva* 2009;8(4):48-9.

Methodologische beschouwingen

Het effect op de primaire uitkomstmaten is slechts aangegeven na correctie voor drie variabelen. Deze waren na randomisatie niet helemaal gelijk verdeeld tussen beide groepen ($p < 0,1$). We kunnen dit echter niet verifiëren omdat de auteurs in hun tabel met initiële patiëntkenmerken geen p-waarden vermelden. Enerzijds erkennen de auteurs zelf dat correctie voor initieel ongelijk verdeelde co-variabelen geen aanbevolen statistische techniek is. Anderzijds verantwoorden ze deze correctie door te stellen dat er geen consensus bestaat over de prognostische factoren van deze pathologie. Deze verantwoording lijkt ons onvoldoende om conclusies te kunnen trekken die niet louter hypothesevormend zijn.

Resultaten in perspectief

Het effect van de behandeling met omega-3 vetzuren is minder groot dan wat voorzien was bij de opzet van de studie. De werkhypothese was gebaseerd op een relatieve risicoreductie (RRR) van 15% voor totale mortaliteit in de groep behandeld met omega-3 vetzuren. Deze RRR bedraagt in de studie slechts 9%. Bij de interpretatie van dit matige en lager dan voorziene effect moeten we rekening houden met meerdere elementen, zoals het feit dat de geïncludeerde patiënten reeds alle aanbevolen behandelingen kregen. Het effect blijft aanwezig in de verschillende vooraf vastgelegde subgroepen en wordt bevestigd door de resultaten van de per protocolanalyse. Bij deze analyse hadden omega-3 vetzuren meer effect bij patiënten die 100% therapietrouw waren.

Na correctie voor drie variabelen (hospitalisatie voor hartfalen gedurende het voorbije jaar, gebruik van pacemaker en aanwezigheid van aortastenose), bedraagt met omega-3 vetzuren de absolute risicoreductie voor mortaliteit 1,8% (95% BI van 0,3 tot 3,9) en voor mortaliteit of hospitalisatie 2,3% (95% BI van 0,0 tot 4,6). De auteurs berekenen een NNT van 56 voor mortaliteit en een NNT van 44 voor mortaliteit of hospitalisatie, maar geven geen betrouwbaarheidsintervallen. Dit betrouwbaarheidsinterval zou tot in het oneindige uitmonden voor mortaliteit en hospitalisatie, waardoor elk klinisch relevant voordeel verdwijnt.

De auteurs betwisten de meerwaarde van een dosis omega-3 vetzuren hoger dan 1 g. Ze verantwoorden hun keuze van 1 g door het feit dat deze dosis effectief bleek in een vroegere studie¹ en omdat ze met deze dosis de therapietrouw konden verbeteren (één inname per dag). Dat er geen

significant verschil was in plotse dood hadden de auteurs niet verwacht. Eén van de belangrijkste werkingsmechanismen van de omega-3 vetzuren is immers het anti-aritmische effect met reductie van potentieel fatale ventriculaire ritmestoornissen. Dat is reeds aangetoond in talrijke experimentele studies en in de GISSI-PREVENZIONE-studie bij patiënten die een myocardinfarct doormaakten^{1,2}.

Hieruit zouden we kunnen veronderstellen dat het actiemechanisme waarop het klinische nut van de omega-3 vetzuren gebaseerd is, verschilt naargelang het type pathologie. Tijdens een periode van cellulaire elektrische instabiliteit, zoals na een acuut coronair syndroom, speelt vooral het anti-aritmische effect een rol. In andere gevallen vervult het effect op de factoren die leiden tot verergering van hartfalen een prominente rol, zoals bij de patiënten van de hier besproken studie³. Dat zou ook kunnen verklaren waarom de overlevingscurves pas na twee jaar uiteen begonnen te lopen. In tegenstelling tot slachtoffers van een infarct, is er bij patiënten met hartfalen geen verhoogde vroegtijdige mortaliteit door ventriculaire aritmie. Ook al was er geen reductie in mortaliteit door ventriculaire aritmie, toch verminderde de toediening van omega-3 vetzuren het aantal hospitalisaties omwille van ventriculaire aritmie.

Bij de patiënten van deze studie, die reeds optimaal behandeld worden met meerdere geneesmiddelen, is enerzijds het positieve effect van 1 g omega-3 vetzuren matig, maar zijn er anderzijds geen ongewenste effecten. Voor de indicatie van chronisch hartfalen beschikken we niet over een vergelijking met het effect van een mediterrane voedingspatroon. Een dergelijk voedingspatroon heeft een bewezen preventief effect op het cardiovasculaire gebied (en ook op andere vlakken)⁶.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met symptomatisch hartfalen, het gebruik van 1 g omega-3 vetzuren slechts een matig effect heeft op de primaire uitkomstmaten (enerzijds mortaliteit en anderzijds mortaliteit of hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak). Deze resultaten sluiten aan bij de resultaten van een meta-analyse over zowel primaire als secundaire cardiovasculaire preventie.

