



Daan Kromhout: 'Gewoon vis blijven eten.'

## 25 JAAR STUDIE NAAR VETZUREN UIT VIS

# ‘De cardiologie heeft ons ingehaald’

**Daan Kromhout kreeg volop publiciteit rond een grote studie naar de werking van visvetzuren bij hartziekten. Toch waren de uitkomsten enigszins teleurstellend. ‘De onderliggende conclusie is dat hartpatiënten in Nederland de laatste tien jaar heel goed worden behandeld.’**

TEKST ASTRID SMIT FOTOGRAFIE ROGIER VELDMAN

**E**ind augustus stond Daan Kromhout in het middelpunt van de belangstelling. In *The New England Journal of Medicine* maakte de hoogleraar Volksgezondheidsonderzoek aan Wageningen University, onderdeel van Wageningen UR, de lang verwachte resultaten bekend van de Alpha Omega Trial, een groot dubbelblind onderzoek naar de effecten van visvetzuren bij vijfduizend hartpatiënten. Een studie die tien jaar geduurd heeft en het definitieve bewijs zou moeten geven voor de heilzame werking van omega-3-vetzuren uit vis voor hart- en vaatziekten. Maar helaas, dat bewijs kwam niet. Althans niet helemaal. Alleen hartpatiënten die ook diabetes hebben, profiteren van de visvetzuren. Jammer, maar niet getreurd, vindt de hoogleraar. ‘Cardiologen behandelen hartpatiënten de laatste tien jaar zo goed dat wij een eventueel effect van de omega-3-vetzuren niet meer kunnen meten.’

Wie collega’s van Kromhout spreekt, krijgt veel positieve reacties. Er verrijst een beeld van iemand die anderen enorm kan motiveren, die goudmijnen ontdekt waar een ander louter rommel ziet, die jarenlang vol toewijding aan één onderwerp werkt en pas opgeeft als er geen lichtpuntje meer te zien is. ‘Dat laatste herken ik wel’, zegt Kromhout op zijn werkkamer in het Biotechnion. ‘Als ik eenmaal ergens door gegrepen ben, ga ik ervoor.

Kromhout werkt al ruim 25 jaar aan het verband tussen vis en hart- en vaatziekten. Bij de Universiteit Leiden ontdekte hij voor het eerst de meerwaarde van vis. Als wetenschappelijk medewerker en later als hoogleraar Voeding en Epidemiologie ontfermde hij zich over de Zutphen Studie, een onderzoek waarin de voedingsgewoontes en gezondheid van zo’n negenhonderd mannen van middelbare leeftijd jarenlang werden gevolgd. Met dit databestand – dat weliswaar niet modern is maar wel van hoge kwaliteit – kon ik mijn droom verwezenlijken: het verband onderzoeken tussen voeding en gezondheid.’

## VOOR DE GRAP

Voor het afscheidsymposium van een collega keek hij, min of meer voor de grap, of hij bij de Zutphense mannen een verband kon vinden tussen visconsumptie en hartziekten. En inderdaad. Zij die één keer per week een visje nuttigden, verlaagden hun kans om aan een hartinfarct te overlijden met maar liefst 50 procent ten opzichte van mannen die nooit vis aten. ‘Een prachtig effect’, zegt Kromhout, nog altijd enthousiast. We boden het artikel eerst aan bij *The Lancet*, maar die wilden het niet hebben. *The New England Journal of Medicine* wel; in 1985 werd het gepubliceerd. Het was meteen een hit. >

## OMEGA-3-VETZUREN UIT VIS

Waarom omega-3-vetzuren uit vis gezond kunnen zijn, is nog niet helemaal duidelijk. Er is wel een hypothese. Daan Kromhout denkt dat twee mechanismen een rol spelen: bij een lage consumptie – nul tot twintig gram vette vis per dag – verlagen de visvetzuren de kans op een ernstige hartritme stoornis. Ze worden opgenomen in de membranen van de hartcellen en bevorderen daarmee de souplesse. De prikkelgeleiding is daardoor beter waardoor de kans op een ernstige hartritme stoornis – vaak oorzaak van een plotse hartdood – kleiner is. Bij een hoge consumptie – honderd tot vierhonderd gram vette vis per dag – beïnvloeden de omega-3-vetzuren het dichtslibben van de slagaders en de kans op trombose. De visvetzuren verhogen de stabiliteit van de plaques die zich op de bloedvatwanden vormen. Daardoor breken die minder snel open. Gebeurt dat wel dan is de kans groot dat ter plekke een bloedprop wordt gevormd.



Vier jaar later bevestigden Engelse epidemiologen dit verband in een interventiestudie. Hartpatiënten die het advies kregen om minimaal twee maal per week vette vis te eten, hadden na twee jaar een 30 procent kleinere kans om aan een hartinfarct te overlijden. En ook in de Zeven Landen Studie – waarvan de Zutphen Studie deel uitmaakt – werd eind jaren negentig een verband gevonden. Zowel in Finland, Nederland als Italië ging consumptie van vette vis samen met een lagere kans op hartsterfte.

### GLAASJE WIJN BIJ DE VIS

Maar dit zijn allemaal verbanden, geen keiharde bewijzen. In de Engelse studie wist de patiënt tot welke groep – wel of geen visadvies – hij behoorde. Dat kan de resultaten hebben beïnvloed. Iemand die het advies kreeg om gezonde vis te eten, is zich mogelijk ook op ander terrein gezonder gaan gedragen. Dat kan het effect van vette vis hebben overschaduwd. Ook de artsen wisten te veel en konden medische resultaten daardoor verkeerd interpreteren. En wat betreft de Zeven Landen Studie: nog steeds kan een andere factor de oorzaak zijn van de lagere hartsterfte. Bijvoorbeeld het glaasje witte wijn dat veel mensen bij de vis nuttigden.

Om dergelijke vertroebelende effecten uit te sluiten, besloot Kromhout tot de Alpha Omega Trial: een dubbelblinde voedingsinterventiestudie waarbij hartpatiënten niet weten tot welke groep van het onderzoek ze horen. Hij vroeg Unilever vier margarines te ontwikkelen: één met omega-3-vetzuren uit vis (EPA en DHA), één met alfa-linoleenzuur (ALA) een voorloper van de visvetzuren, één met zowel EPA, DHA als ALA én een margarine

waaraan niets is toegevoegd, de placebo. Die werden veertig maanden lang gegeven aan bijna vijfduizend patiënten met een eerste hartinfarct.

‘Het is de eerste dubbelblinde voedingsinterventiestudie op het gebied van de omega-3-vetzuren met zogeheten harde eindpunten’, aldus Kromhout. ‘We registreerden precies wanneer mensen in het ziekenhuis belandden, wat voor behandeling ze kregen of waaraan ze stierven.’ De studie kostte zeven miljoen euro, een bedrag dat pas na lang lobbyen op tafel kwam, dankzij de Nederlandse Hartstichting, de Amerikaanse National Institutes of Health en Unilever, dat bereid was de margarines drie jaar lang gratis bij de patiënten thuis af te leveren.

### NIET BEWEZEN

Dit jaar kwam er een eind aan het tienjarige project. Toen Kromhout de gegevens van de trial begin april inkeek, kwam de klap: de hoofdhypothese – omega-3-vetzuren uit vis verlagen de kans op hart- en vaatziekten – werd niet bewezen. Tussen de margarinegroepen bleek geen verschil te bestaan. ‘Ik was enigszins teleurgesteld, ja’, lacht Kromhout nu. ‘Later ben ik daar anders tegenaan gaan kijken. De onderliggende conclusie is namelijk heel positief: cardiologen behandelen hartpatiënten de laatste tien jaar zo goed dat wij een eventueel effect van de omega-3-vetzuren niet meer kunnen meten. De cardiologie heeft ons ingehaald.’

Op basis van interventieonderzoeken uit de jaren negentig – waarbij mensen na een eerste hartinfarct al dan niet het advies kregen om twee keer per week vette vis te eten – rekende hij in de Alpha Omega Trial op 360 sterfgeval-

len ten gevolge van een hartinfarct. Het werden er slechts 138. Kromhout: 'Het risico op sterfte door een hartinfarct nam af, van een verwachte 80 procent naar 30 procent.' Oorzaak: Nederlandse cardiologen zijn meer medicijnen gaan voorschrijven. Circa 90 procent van de hartpatiënten slikt bloeddrukverlagers, 85 procent statines – cholesterolverlagers – en 98 procent anti-trombotica, zoals aspirines. Terwijl de hartpatiënten in de Engelse studie – we spreken over de jaren tachtig – bijna geen medicijnen gebruikten.

De kennis over die medicijnen is dan ook enorm toenomen. 'Vroeger schreef de arts duizend tot tweeduizend milligram aspirine per dag voor. Daarmee bescherm je hart en vaten, maar induceer je ook maag- en hersenbloedingen. We weten nu dat het optimum bij ongeveer honderd milligram ligt', aldus Kromhout. En zo is het ook met statines. Uit een onderzoek van 1994 werd duidelijk hoe effectief deze medicijnen cholesterol verlagen. 'Toen ons onderzoek startte, begonnen cardiologen volop statines voor te schrijven. Onze trial is eigenlijk tien jaar te laat uitgevoerd. Maar ja, eerder kregen wij de financiering niet rond.'

#### AARDIGE VERBANDEN

Hoewel de hoofdhypothese van de Alpha Omega Trial niet is bewezen, zijn er zijdelings toch aardige verbanden gevonden. Diabeten profiteerden wel van de omega-3-vetzuren. In de groep met visvetzuren daalde hun sterfte als gevolg van een hartinfarct met 50 procent. Bij degenen die visvetzuren of alfa-linoleenzuur kregen, nam

**‘Als je je hypothese niet helemaal kunt bewijzen, heb je gewoon even pech’**

het aantal ernstige ritmestoornissen eveneens met 50 procent af. Uit deze subgroep analyses kunnen echter geen stevige conclusies worden getrokken. 'In Oxford loopt nu een groot onderzoek naar de relatie tussen visvetzuren en hart- en vaatziekten bij diabetespatiënten. Als die onderzoekers onze resultaten bevestigen, kan de vlag wat mij betreft alsnog uit.'

De Alpha Omega Trial is niet de beoogde kroon op het werk geworden van 25 jaar onderzoek naar vetzuren uit vis, erkent Kromhout. Maar hij is allerminst een teleurgesteld wetenschapper. 'Daar ben ik te optimistisch voor. Als je een echte onderzoeker bent, toets je de hypothese waarin je gelooft. En als je die dan niet helemaal kunt bewijzen, heb je gewoon even pech.'

Maar wat moet de gewone sterveling met het advies om twee keer per week vis te eten? Gewoon blijven opvolgen, zegt Kromhout. Het bewijs uit epidemiologische studies dat vette vis hart- en vaatziekten kan voorkomen is en blijft behoorlijk sterk. 'Er zit veel meer in vis dan alleen maar vetzuren. Er zitten ook andere gezonde stoffen in zoals vitamine D en seleen, misschien gaat het wel om het totaalpakket.' Toch weer een lichtpuntje. ■

#### DAAN KROMHOUT (1950)

Daan Kromhout is hoogleraar Volksgezondheidsonderzoek aan Wageningen University, vice-voorzitter van de Gezondheidsraad in Den Haag en deeltijdhoogleraar aan de Universiteit van Minnesota in Minneapolis (VS). Daarnaast is hij akademiehoogleraar bij de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen in Amsterdam. Zijn onderzoek richt zich op hart- en vaatziekten, leefstijl, voeding en gezond oud worden.

De loopbaan van Kromhout begon in Wageningen, waar hij humane voeding

studeerde en promoveerde. Daarna vertrok hij naar de Universiteit Leiden waar hij van 1984 tot 1994 hoogleraar Voeding en Epidemiologie was. Na vier jaar kreeg hij ook een baan bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Daar werd hij uiteindelijk directeur van de sector Volksgezondheids-onderzoek en later de sector Voeding en Consumenten-veiligheid. In 1994 verruilde hij Leiden voor Wageningen. Toen hij in 2005 werd gevraagd door de Gezondheidsraad, verliet hij het RIVM.

