

Geen betere traan dan levertraan?



<http://www.eetgoedvoeljegoed.nl>

Janneke de Ruiter
Josien Zeeman

(janneke.deruiter@student.hu.nl)
(josien.zeeman@student.hu.nl)

Uitvoeren van onderzoek
19 januari 2015
Hogeschool Utrecht
Opleiding Optometrie

Geen betere traan dan levertraan?

Samenvatting

Doel: Het adviseren van voedingssupplementen met omega-3 vetzuren of het veranderen van eetpatroon wordt steeds vaker aanbevolen als aanvullende therapie bij onder meer ontstekingsreacties en verhoogd cholesterolgehalte in het bloed. Ook bij de behandeling van dysfunctie van de meibomklieren wordt een aanvullende behandeling met omega-3 vetzuren genoemd. De aandoening droge ogen kan een scala aan klachten veroorzaken en een grote impact hebben op de kwaliteit van leven. In deze literatuurstudie wordt onderzocht in hoeverre het toedienen van omega-3 vetzuren de subjectieve klachten bij droge ogen kan doen verminderen.

Methode: Voor deze studie zijn publicaties gezocht in de elektronische databanken Pubmed en Web of Science en zijn inclusie- en exclusiecriteria opgesteld. In de artikelen dient de Ocular Surface Disease Index[®] of een vragenlijst hierop gelijkend als meetinstrument gebruikt te zijn voor de subjectieve klachten en is het hoofdbestanddeel omega-3 vetzuren in het voedingssupplement een vereiste. Zeven artikelen zijn gekozen voor analyse, alle gepubliceerd voor 1 oktober 2014.

Resultaten: In alle zeven artikelen wordt een vermindering van subjectieve klachten waargenomen. In vijf onderzoeken is deze vermindering statistisch significant. Opvallend is dat in één publicatie een statistisch significante toename van subjectieve klachten is geregistreerd in de placebogroep.

Conclusie: Inname van omega-3 vetzuren lijkt de subjectieve klachten bij droge ogen problematiek te kunnen doen verminderen. De klinische relevantie van deze vermindering is nog niet vastgesteld. Overigens dient de optometrist zich bij eventuele voedingsadviezen bewust te zijn van de contra-indicaties en mogelijke bijwerkingen van omega-3 vetzuren.

Abstract

Purpose: Advising dietary supplements containing omega-3 fatty acids or changing diet is recommended more frequently as an adjunctive therapy to e.g. inflammation and increased cholesterol levels. In the treatment of Meibomian Gland Dysfunction an additional treatment with omega-3 fatty acids is set as a treatment option. Dry eye disease can cause a variety of symptoms and have a major impact on quality of life. This literature study will examine how the administration of omega-3 fatty acids may reduce the subjective symptoms of dry eye.

Methods: Studies are found in the electronic databases PubMed and Web of Science and inclusion and exclusion criteria are applied. The Ocular Surface Disease Index® or a similar questionnaire should be used to measure the subjective symptoms. Furthermore omega-3 fatty acids in the dietary supplement as main component is required. Seven studies are selected for analysis, all published before October 1, 2014.

Results: All seven studies show a reduction in subjective symptoms. In five studies, this reduction is statistically significant. It is notable that in a single publication a statistically significant increase of subjective complaints is registered in the placebo group.

Conclusion: Intake of omega-3 fatty acids seem to possibly reduce subjective symptoms in dry eyes. The clinical relevance of this reduction has not been determined. If giving dietary advice, the optometrist should be aware of the contraindications and possible side effects of omega-3 fatty acids.

Keywords: omega-3 fatty acids, dry eye disease, dry eye disorder, dry eye symptoms

Inleiding

Omega-3 vetzuren worden steeds vaker aanbevolen of voorgeschreven als aanvullende therapie bij diverse aandoeningen zoals bijvoorbeeld ontstekingsreacties, trombose en bij het ontstaan en de groei van kankercellen (Surette 2008). In Nederland zijn voedingssupplementen met omega-3 vetzuren vrij verkrijgbaar en worden ze als lipidenverlagende middelen voorgeschreven door artsen. Ze worden ingezet als ondersteunende behandeling bij secundaire preventie van een recidief myocardinfarct en bij endogene hypertriglyceridemie (verhoogd gehalte aan vetten in het bloed) wanneer dieetmaatregelen niet afdoende zijn (Farmacotherapeutisch Kompas). Het is bekend dat deze vetzuren ook in de retina een belangrijke rol spelen; ze bepalen voor een groot deel het functioneren van de celmembranen van de fotoreceptieve cellen (Querques *et al.* 2011). Bij de behandeling van *Meibom Gland Dysfunction* (MGD) worden omega-3 vetzuren reeds als aanvullende behandeling genoemd (Geerling *et al.* 2011).

Wat is het droge oog

De aandoening droge ogen wordt op diverse manieren beschreven en gedefinieerd. De Dry Eye Workshop 2007 heeft de volgende definitie opgesteld: *“De aandoening droge ogen is een multifactoriële aandoening van de traan, cornea en conjunctiva, die resulteert in de klachten discomfort, visuele verstoring en traanfilminstabiliteit met potentiële schade aan het anteriore oogoppervlak. Het gaat vergezeld van verhoogde traanfilmsmolariteit en ontsteking van cornea en/of conjunctiva”* (DEW 2007). Perry (2008) noemt in een artikel van Pinazo-Durán uit 2013 dat droge ogen een conditie is waarin de traanklier, oogleden en traanfilm betrokken zijn, evenals epitheel van cornea en conjunctiva, ontstekings-, immuun- en gobletcellen.

Oorzaken en risicofactoren

De oorzaken van droge ogen zijn multifactorieel: Een tekort aan traanproductie, een teveel aan verdamping van het waterige deel van de traanlaag, extrinsieke factoren zoals vitamine A tekort of medicijngebruik, het dragen van contactlenzen of aandoeningen aan cornea en/of conjunctiva kunnen droge ogen veroorzaken (Friedman en Kaiser, 2012). Bhargava *et al.* (2013), Kangari *et al.* (2013) en Pinazo-Durán *et al.* (2013) benadrukken de rol van ontsteking van cornea en/of conjunctiva. Ook zou oxidatieve stress een oorzaak kunnen zijn (Pinazo-Durán *et al.* 2013). Oleňik *et al.* (2013) citeren Foulks en Bron (2003) die MGD als hoofdoorzaak voor droge ogen beschrijven en Miljanovic *et al.* (2005) beweren dat bepaalde voedingsstoffen betrokken zijn bij de pathogenese van droge ogen. Ook verhoogde cholesterolwaarden in het bloed wordt als risicofactor voor droge ogen gezien (Chun *et al.* 2013).

Pinazo-Durán *et al.* (2013) noemen leeftijd de grootste risicofactor en beschouwen droge ogen als een normaal verouderingsproces. Vooral vrouwen boven de 65 jaar leiden volgens deze auteurs aan droge ogen. Kawakita *et al.* (2013) verklaren het sekseverschil door de hormonale regulering van traan- en lipideproductie. Ook bij mensen met een lage inname van omega-3 vetzuren wordt significant vaker droge-ogen gediagnostiseerd (Miljanovic *et al.* 2005).

Prevalentie

De prevalentie van droge ogen varieert in diverse studies van 5% tot 57,5%. Kangari *et al.* (2013) wijten dit grote verschil aan het feit dat droge ogen op vele manieren gedefinieerd en gediagnostiseerd worden.

Waarom is het droge oog een probleem

Droge ogen kunnen een grote impact hebben op de kwaliteit van leven (Uchino & Schaumberg 2013, Li *et al.* 2012, Friedman 2010, Larmo *et al.* 2010). Veel voorkomende klachten zijn onder andere verminderde visus en problemen met lezen, 's nachts autorijden en computerwerk (Bhargava *et al.* 2013). Kangari *et al.* (2013) noemen corpus alienum gevoel en roodheid, evenals schade aan cornea en conjunctiva. Dit alles leidt tot verslechterde visuele prestaties. Afgezien van de klachten voor de patiënt betekent het groot aantal consulten bij oogartsen en optometristen volgens Kangari *et al.* (2013) een grote druk op de gezondheidszorg. Kangari *et al.* (2013) halen Waduthantri *et al.* (2012) en Roncone *et al.* (2010) aan met de bewering dat *Dry Eye Disorder* één van de meest voorkomende aandoeningen is voor oogheelkundige consulten wereldwijd.

Reeds bekende therapieën

Conventionele therapieën bij droge ogen zijn ooglidhygiëne, kunsttranen, topische toediening van corticosteroïden, erythromycine (een antibioticum), of orale antibiotica tetracycline of doxycycline (Oleñik *et al.* 2013). Ook worden autologe serum oogdruppels voorgeschreven of punctum plugs geplaatst. Welder *et al.* (2011) en Parikh *et al.* (2010) benoemen de nadelen van bekende behandelingen: Kunsttranen hebben slechts een korte-termijn effect, ontstekingsremmers kunnen oculaire bijwerkingen veroorzaken, het toedienen van autologe serum oogdruppels heeft als risico bloedarmoede en door bloed overdraagbare infecties. Punctum plugs verhogen het risico van een secundaire ontsteking. Steeds vaker worden aanvullende therapieën onderzocht zoals beïnvloeding van de traanproductie en traanfilmstabiliteit door bepaalde voedingsstoffen. Met name de MGD Workshop 2011 besteedt aandacht aan de omega-3 vetzuren als mogelijk aanvullende behandeling bij MGD.

Wat is omega-3 en waar zit het in

Omega-3 vetzuren behoren tot de essentiële meervoudig onverzadigde vetzuren. Ze worden niet aangemaakt in het lichaam en zullen uit de voeding gehaald moeten worden. Genoemde vetzuren komen zowel in dierlijke als plantaardige producten voor. Vette vis zoals zalm, tonijn, sardines, makreel en haring zijn een bron van omega-3 vetzuren (Oleñik, 2014), evenals forel (Surette, 2008). Ook rundvlees, varkensvlees en gevogelte bevatten omega-3 vetzuren, zij het in geringere mate. Plantaardige omega-3 vetzuren zijn te vinden in onder meer lijnzaadolie en koolzaadolie (Surette, 2008).

De plantaardige omega-3 vetzuren, zoals alfa-linoleenzuur (ALA), zijn voorlopers van de dierlijke omega-3 vetzuren eicosapentaeenzuur (EPA), docosapentaeenzuur (DPA) en docosahexaeenzuur (DHA). Dit betekent dat ALA in een aantal stappen omgezet wordt in EPA, DPA en DHA. Alfa-linoleenzuur heeft een minder effectieve werking in het lichaam dan de dierlijke varianten (Surette, 2008). Derhalve zal in dit literatuuronderzoek de aandacht uitgaan naar EPA en DHA, de belangrijkste dierlijke varianten van omega-3 vetzuren.

Wat doet omega-3 in ons lichaam

Van uit vis verkregen omega-3 vetzuren zijn effecten beschreven op het gebied van bloeddruk, lipide- en glucosemetabolisme, ontsteking, endotheelfunctie, stolling en atherosclerose (Kris-Etherton 2002 in Iglesias del Sol & Smulders 2006).

Omega-3 vetzuren zijn met name te vinden in de celmembranen in het hele lichaam. De verrijking van celmembranen met omega-3 vetzuren kan zorgen voor modificatie van cellulaire signaleringsprocessen, celmembraanfunctie en gen-expressie (Surette, 2008). James *et al.* (2000) schrijven dat de ontstekingsremmende werking van omega-3 vetzuren het resultaat is van de synthese van prostaglandine E3 (PGE3) en leukotriene B5 (LTB5) uit EPA. Deze synthese voorkomt dat arachidonzuur (AA, een ontstekingsbevorderend omega-6 vetzuur) zich omzet in de potentieel schadelijke ontstekingsmediatoren prostaglandine E2 (PGE2) en leukotriene B4 (LTB4).

Voor het oog heeft volgens Roncone *et al.* (2010) de ontstekingsremmende werking betrekking op de traanklier en de klieren van Meibom. In de traanklier wordt apoptose (proces waarin een cel zichzelf doodt) van traanproducerende epitheelcellen voorkomen hetgeen leidt tot een betere traanproductie. De ontstekingsremmende werking op de klieren van Meibom kan zorgen voor het verdwijnen van meibomitis, waardoor een betere traanfilmstabiliteit kan ontstaan (Roncone *et al.* 2010). Kawakita *et al.* (2013) noemen ook de mogelijk betere lipideproductie en een mogelijk direct effect van omega-3 vetzuren op mucineproductie van de conjunctivale gobletcellen. Sapiaha *et al.* (2011) beweren dat omega-3 vetzuren een rol kunnen spelen als alternatieve of aanvullende behandeling bij de anti-groefactor-therapie bij proliferatieve retinopathie.

Waarom omega-3 supplementen

De ideale verhouding omega-3 staat tot omega-6 in het lichaam varieert in de literatuur van 1:1 tot 1:4 (Rand and Asbell 2011, Roncone *et al.* 2010). Momenteel is in geïndustrialiseerde landen de verhouding tussen omega-3 en omega-6 door opname uit de dagelijkse voeding 1:8 tot 1:20, in het voordeel van de omega-6 vetzuren (Querques *et al.* 2011). Om deze verstoorde verhouding in balans te krijgen wordt een verminderde inname van omega-6 vetzuren en een grotere inname van omega-3 vetzuren geadviseerd. De aanbevolen hoeveelheden omega-3 vetzuren variëren: Van 300-500 mg per dag volgens de World Health Organization tot 2000-4000 mg per dag door de European Food Safety Authority (EFSA). De EFSA adviseert omega-3 vetzuren bij het verlagen van cholesterolwaarden en bloeddruk. Een onderzoek van Burns *et al.* uit 1999 naar kanker en visolie spant de kroon met een dagelijkse hoeveelheid van 22.000 mg per dag (Querques *et al.* 2011).

Bijwerkingen

Een teveel aan omega-3 vetzuren in het lichaam kan volgens de US Food and Drug Administration (FDA) de suikerspiegel ontregelen en leiden tot meer bloedingen en verhoogd LDL cholesterol (de zogenaamde “verkeerde cholesterol”) (Surette 2008). De FDA adviseert daarom een maximale dagelijkse hoeveelheid omega-3 vetzuren uit vis van maximaal 3000 mg. Brasky *et al.* (2012) beweren dat een teveel aan omega-3 vetzuren het risico op prostaatkanker verhoogt. Het farmacotherapeutisch Kompas noemt als meest voorkomende bijwerkingen maag-darmstoornissen. Vanwege het bloedverdunnend effect van omega-3 vetzuren dienen patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken mogelijk bij het beginnen en staken van een therapie met omega-3 vetzuren de dosering van de anticoagulantia aan te passen. Ook wordt de waarschuwing gegeven voor een mogelijk langere bloedingstijd (www.farmacotherapeutischkompas.nl).

Rol van de optometrist

Als omega-3 vetzuren daadwerkelijk een bijdrage kunnen leveren in de therapie bij droge ogen, zou de optometrist dan een rol kunnen spelen in het geven van voedingsadvies of het adviseren van voedingssupplementen? Dat is waarom deze literatuurstudie zich richt op de volgende vraag: In hoeverre kan inname van voedingssupplementen met omega-3 vetzuren zorgen voor vermindering van subjectieve klachten bij patiënten met droge ogen problematiek?

Materiaal en methode

Voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag is gekozen voor een literatuurstudie. De artikelen die gebruikt zijn voor analyse zijn gezocht in de elektronische databanken Pubmed en Web of Science. De volgende zoektermen zijn gebruikt: “tear film”, “treatment dry eye”, “dry eye”, “dry eye symptoms”, “dry eye disease” in combinatie met “nutrition”, “omega 3”, “n-3” en “fish oil”. Alle artikelen zijn gepubliceerd voor 1 oktober 2014. De complete zoekstrategie is te vinden als bijlage van dit artikel. De geanalyseerde artikelen en de literatuur die gebruikt is ter onderbouwing van dit artikel zijn te vinden in de literatuurlijst en bibliografie.

Inclusiecriteria

De inclusiecriteria zijn artikelen van maximaal vijf jaar oud, onderzoeken gedaan bij mensen, onderzoeken gedaan bij patiënten met droge ogen problematiek, Engelstalig en er moet gebruik gemaakt zijn van voedingssupplementen met omega-3 vetzuren. De subjectieve klachten dienen gemeten te zijn met behulp van de gevalideerde vragenlijst Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®]) of een vragenlijst hierop gelijkend.

Exclusiecriteria

De artikelen zijn niet ouder dan vijf jaar. Reviews, case-reports, laboratoriumonderzoeken en onderzoeken welke op dieren zijn uitgevoerd zijn geëxcludeerd.

In tabel 1 zijn de inclusie- en exclusiecriteria weergegeven.

Tabel 1: Inclusie- en exclusiecriteria van de te analyseren artikelen

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
- Artikelen 5 jaar oud of jonger - Onderzoek gedaan bij mensen - Onderzoek gedaan bij patiënten met droge ogen problematiek - Engelstalig - Meetinstrument subjectieve klachten: OSDI[®] of hierop gelijkend - Relevante inhoud voedingssupplement: Omega-3 vetzuren	- Artikelen ouder dan 5 jaar - Reviews - Case-reports - Laboratoriumonderzoek - Onderzoek gedaan bij dieren

De linker kolom geeft een opsomming van de inclusiecriteria die gekozen zijn voor het selecteren van de te analyseren artikelen, de rechterkolom bevat de exclusiecriteria. Afkortingen: OSDI[®] = Ocular Surface Disease Index[®]

Beide auteurs hebben alle relevante artikelen bestudeerd en geanalyseerd met behulp van door de Hogeschool Utrecht beschikbaar gestelde beoordelingsformulieren.

Resultaten

Kenmerken van de onderzoeken en demografische gegevens

In totaal zijn zeven artikelen geanalyseerd. De artikelen zijn gepubliceerd tussen 2011 en 2014. De onderzoeken zijn uitgevoerd in Spanje, India, Frankrijk, Italië, Iran en Japan. In totaal hebben 1778 patiënten deelgenomen aan deze onderzoeken. Zes van de zeven onderzoeken hebben een behandelingsduur van drie maanden; bij het onderzoek van Kawakita *et al.* (2013) sluit hier een zogenaamde “wash-out period” van vier weken op aan. Kangari *et al.* (2013) hanteren een onderzoeksperiode van één maand. De meerderheid van de deelnemers zijn vrouw en in zes van de zeven onderzoeken is de gemiddelde leeftijd 50 jaar of hoger. De specificaties zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Kenmerken van het onderzoek en demografische gegevens

Artikel	jaar van publicatie	Land van onderzoek	Aantal deelnemers	Tijdsduur	Gemiddelde leeftijd deelnemers		Geslacht deelnemers		Type onderzoek
Bhargava <i>et al.</i>	2013	India	n=518	3 mnd	Omega groep 39 jr	Placebo groep 40 jr	264 v 254 m		Prospective, interventional, randomized, double blind study
Brignole-Baudouin <i>et al.</i>	2011	Frankrijk en Italië	n=138	3 mnd	60 jr		97% v 3% m		Multicentre, double masked, randomized, controlled trial
Kangari <i>et al.</i>	2013	Iran	n=64	1 mnd	Omega groep 61,8 jr	Placebo groep 60,6 jr	Omega groep 54,5% v 45,5% m	Placebo groep 64,5% v 35,5% m	Randomized, double-blind, clinical trial
Kawakita <i>et al.</i>	2013	Japan	n=26	4 mnd	Omega groep 53 jr	Placebo groep 52 jr	20 v 6 m		Double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial
Oleñik	2014	Spanje	n=905	3 mnd	58,6 jr		72% v 28% m		Open-label, intervention, noncomparative study
Oleñik <i>et al.</i>	2013	Spanje	n=61	3 mnd	Omega groep 54 jr	Placebo groep 58 jr	Omega groep 73% v 27% m	Placebo groep 71% v 29% m	Randomized, double-masked study/trial
Pinazo-Durán <i>et al.</i>	2013	Spanje	n=66	3 mnd	DED groep 52 jr	Controle Groep 50 jr	DED groep 72% v 28% m	Controle groep 68% v 32% m	Prospective, open-label, randomized study

In deze tabel zijn het jaar van publicatie, het land van onderzoek en het aantal deelnemers per onderzoek te zien. De vijfde kolom geeft de tijdsduur aan waarin de patiënten onderzocht zijn. De gemiddelde leeftijd en de verdeling vrouw/man staan in kolom zes en zeven. Tot slot wordt het type onderzoek benoemd in de laatste kolom. Afkorting: n=aantal; mnd=maand(en); jr=jaar; v=vrouw; m=man; DED=Dry Eye Disorder

Meetinstrumenten

De subjectieve klachten zijn onderzocht met vragenlijsten en interviews. De Ocular Surface Disease Index® (OSDI®) is een gevalideerde vragenlijst (Schiffman *et al.* 2000), bestaande

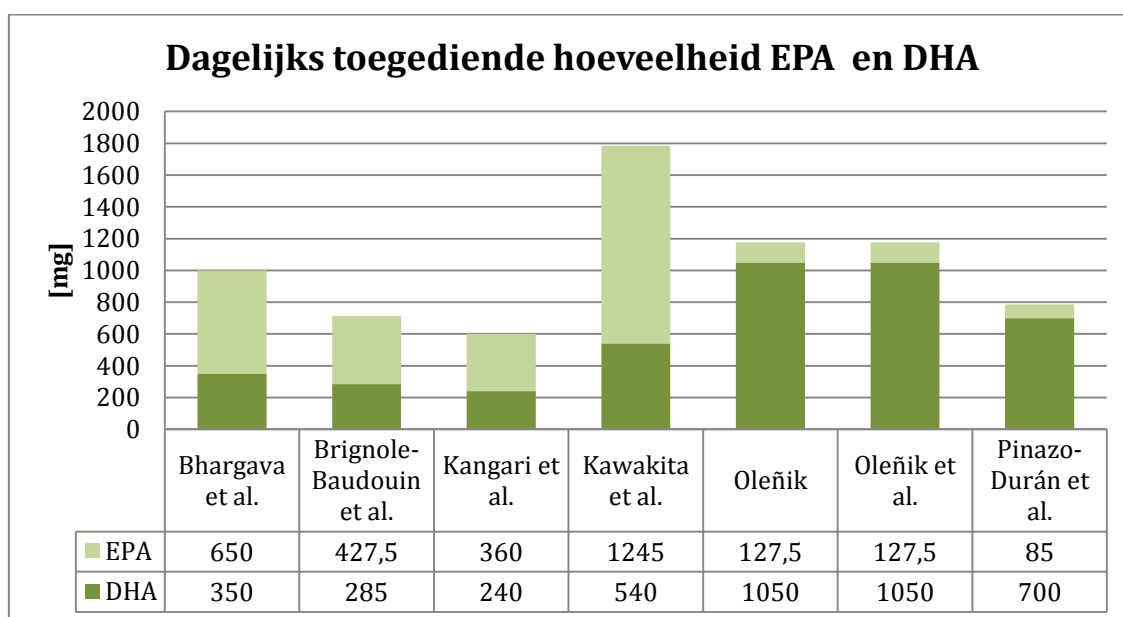
uit 12 vragen waarin klachten worden geïnventariseerd die zich de week voorafgaand aan het invullen van de vragenlijst hebben voorgedaan. De totaalscore loopt van nul tot honderd; hoe ernstiger de klachten, hoe hoger het getal van de totaalscore. De parameters die benoemd worden zijn: Lichtgevoeligheid, “*Eyes that feel gritty*”, “*Painful or sore eyes*”, wazig zicht en slecht zicht. Verder wordt gevraagd naar bezigheden waarbij de patiënt hinder ondervindt van de ogen. Deze activiteiten zijn lezen, verkeersdeelname in het donker, beeldschermwerk en televisie kijken. Tot slot wordt gevraagd of er oculair discomfort is onder bepaalde omstandigheden: Winderige condities, ruimtes met een lage luchtvochtigheidsgraad en ruimtes met air conditioning.

De OSDI[®] is gebruikt in de onderzoeken van Kangari *et al.* (2013), Oleñik *et al.* (2013) en Pinazo-Durán (2013). De overige vier artikelen hebben zelf ontworpen vragenlijsten gebruikt, gelijkend op de OSDI[®].

In zes van de zeven artikelen worden ook de traanfilmstabiliteit en traankwantiteit gemeten. Dit wordt gedaan met behulp van de Tear Break Up Test (TBUT) en Schirmer test.

Interventie

De hoofdbestanddelen van alle gebruikte voedingssupplementen zijn EPA en DHA. Brignole-Baudouin *et al.* (2011) gebruiken Medilar[™] capsules, Kawakita *et al.* (2013) gebruiken capsules van Nippon Suisan Kaisha. Oleñik (2014), Oleñik *et al.* (2013) en Pinazo-Durán *et al.* (2013) gebruiken Brudysec 1,5g[®] capsules. Bhargava *et al.* (2013) en Kangari *et al.* (2013) beschrijven niet welk merk voedingssupplement toegediend is. Het aantal milligram EPA en DHA dat per dag is toegediend is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Dagelijks toegediende hoeveelheid omega-3 bestaand uit EPA en DHA weergegeven in milligrammen. Afkortingen: DHA = *docosahexaenoic acid*; EPA = *eicosapentaenoic acid*

Resultaten subjectieve klachten

Bhargava *et al.* (2013), Kangari *et al.* (2013), Kawakita *et al.* (2013), Oleñik (2014) en Pinazo-Durán *et al.* (2013) tonen in hun studies significante vermindering van subjectieve klachten aan bij gebruik van omega-3 vetzuren. Opvallend bij het onderzoek van Kangari *et al.* (2013) is de toename van klachten bij de placebogroep na één maand met 4%.

Brignole-Baudouin *et al.* (2011) vinden in zowel de omegagroep als de placebogroep een vermindering van subjectieve klachten, maar deze is niet significant.

Oleñik *et al.* (2013) vinden bij de omegagroep een significante vermindering van subjectieve klachten na één maand ($p=0,01$) en een niet-significante vermindering van subjectieve klachten na drie maanden ($p=0,09$). De placebogroep laat juist een niet-significante vermindering van subjectieve klachten na één maand ($p=0,09$) zien en een significante vermindering van subjectieve klachten na drie maanden ($p=0,003$). De gespecificeerde en algemene resultaten zijn te zien in figuur 2.

Van de objectieve testen TBUT en Schirmer kan gezegd worden dat een trend zichtbaar lijkt van een positief effect van omega-3 vetzuren op de traanfilmstabiliteit en traankwantiteit.

Echter niet alle uitslagen zijn significant.

Artikel	Gemiddelde leeftijd		Duur	Dagelijkse EPA/DHA		Onderzochte subjectieve klachten	Resultaten			Subjectieve klachten verminderd		Statistische significantie				
							Omegagroep			Placebogroep						
Bhargava <i>et al.</i> (2013)	OG 39 jr	PG 40 jr	3 mnd	EPA 650 mg DHA 350 mg Totaal 1000 mg	Itching or burning Sandy or gritty sensation Redness Blurring of vision Ocular fatigue or excessive blinking		65% klachtenvrij 35% ‘moderate improvement’			33% klachtenvrij 67% ‘moderate improvement’			Ja		P=0,005*	
Brignole-Baudouin <i>et al.</i> (2011)	60 jr		3 mnd	EPA 427,5 mg DHA 285 mg Totaal 712,5 mg	Burning Dryness Foreign body sensation Photophobia Stinging Gemiddeld totaal		Dag 0 44,8	3 mnd 22,4	-50%	Dag 0 52,4	3 mnd 34,9	-33%	Ja		P=0,662	
							56,9	34,5	-39%	58,7	41,3	-30%				
							56,9	27,6	-51%	49,2	22,2	-55%				
							62,1	55,2	-11%	61,9	55,6	-10%				
							29,3	15,5	-47%	28,6	22,2	-22%				
							7,22	5,57	-23%	7,62	5,84	-23%				
Kangari <i>et al.</i> (2013)	OG 61,8 jr	PG 60,6 jr	1 mnd	EPA 360 mg DHA 240 mg Totaal 600 mg	OSDI® parameters		Dag 0 38,7	1 mnd 29,3	-26%	Dag 0 36,4	1 mnd 37,6	+4%	OG Ja	PG Nee	OG P<0,001*	PG P=0,049*
Kawakita <i>et al.</i> (2103)	OG 53 jr	PG 52 jr	3 mnd	EPA 1245 mg DHA 540 mg Totaal 1785 mg	Eye pain Dry sensation		Dag 0 58/100	Week 12 23/100	-60%	Dag 0 59/100	Week 12 42/100	-29%	Eyepain Ja	Dry sensation Ja	Eyepain P<0,05*	Dry sensation Niet significant; geen numerieke waarden
							58/100	28/100	-52%	60/100	39/100	-35%				
Oleñik (2014)	58,6 jaar		3 mnd	EPA 127,5 mg DHA 1050 mg Totaal 1177,5 mg	Scratchy Stinging sensation Eye redness Grittiness Painful eyes Tired eyes Grating sensation Blurry vision Gemiddeld totaal		Dag 0 1.5	Week 12 0.9	-40%	n.v.t.			Ja		P<0,001*	
							1.7	1.0	-41%							
							1.6	0.9	-44%							
							2.0	1.1	-45%							
							1.1	0.7	-36%							
							1.4	0.8	-43%							
							1.6	0.9	-44%							
							1.2	0.7	-42%							
							11,9	6,8	-42%							
					Klachten “Nearly all day”		53,3	34,1	-36%							
Oleñik <i>et al.</i> (2013)	OG 54 jr	PG 58 jr	3 mnd	EPA 127,5 mg DHA 1050 mg Totaal 1177,5 mg	OSDI® parameters		Geen numerieke waarden beschikbaar			Geen numerieke waarden beschikbaar			OG Ja	PG Ja	OG P=0,09	PG P=0,003*
Pinazo-Durán <i>et al.</i> (2013)	DEDG 52 jr	CG 50 jr	3 mnd	EPA 85 mg DHA 700 mg Totaal 785 mg	OSDI® parameters		DEDG+S groep: Afname klachten 36%						DEDG+S Ja	DEDG-NS Ja	Significant*; geen numerieke waarden	

Figuur 2: Overzicht van de veranderingen in subjectieve klachten van de zeven geanalyseerde artikelen. *Statistisch significant ($p<0,05$).

Afkortingen: OG = omegagroep; PG = placebogroep; DHA = *docosahexaenoic acid*; EPA = *eicosapentaenoic acid*; DEDG = *Dry Eye Disorder* groep; CG = controlegroep; +S = met supplement; -NS = geen supplement; OSDI® = Ocular Surface Disease Index®

Discussie

Deze literatuurstudie laat in zowel de omegagroep als in de placebogroep een vermindering van subjectieve klachten zien na inname van omega-3 vetzuren. In vijf van de zeven geanalyseerde artikelen is de klachtenvermindering in de omegagroep significant.

Liu and Ji publiceerden in september 2014 een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin ze concluderen dat er geen significante veranderingen in de OSDI[®] werden waargenomen na inname van omega-3 vetzuren. Ondanks dit gegeven zijn ze optimistisch gestemd over het toedienen van omega-3 vetzuren, aangezien de objectieve parameters traanfilmstabiliteit en traankwantiteit (gemeten met TBUT en Schirmer) wel een positieve correlatie lijken te hebben met omega-3 vetzuren.

De richtlijnen van de American Academy of Ophthalmology (2013) vermelden dat omega-3 vetzuren een gunstig effect kunnen hebben bij de behandeling van droge ogen, maar noemen het bewijs van de effectiviteit hier van onvoldoende sterk. De richtlijnen betreffen primair de behandeling van droge ogen, terwijl deze literatuurstudie zich specifiek richt op de subjectieve klachten.

Galbis-Estrada *et al.* (2013) onderzochten de integriteit van cornea en conjunctiva en het effect van omega-3 vetzuren hierop bij patiënten met droge ogen en patiënten met de diagnose primair open kamerhoek glaucoom (POAG). Toediening van omega-3 vetzuren zorgen zowel in de droge ogen groep als in de POAG groep voor een significante vermindering van klachten en een verbetering van objectieve factoren, vergeleken met de groepen die geen omega-3 vetzuren toegediend kregen. Behalve vermindering van droge-ogen klachten melden patiënten ook een opmerkelijke verbetering in kwaliteit van wimpers, haar, nagels en huid. De studie van Galbis-Estrada *et al.* (2013) duurde net als de meeste artikelen in dit literatuuronderzoek drie maanden en er werden Brudysec 1,5[®] capsules toegediend in de omega groepen. Deze capsules zijn ook gebruikt bij de studies van Oleňik (2014), Oleňik *et al.* (2013) en Pinazo-Durán *et al.* (2013).

Inclusie- en exclusiecriteria / Etiologie droge ogen

De inclusie- en exclusiecriteria voor deelname aan het onderzoek verschillen per artikel. De belangrijkste overeenkomst in alle studies is dat de patiënten milde tot matige droge ogen klachten hebben. De diagnose droge ogen is in de geanalyseerde artikelen op diverse wijzen vastgesteld. Volgens Bhargava *et al.* (2013) zijn de meeste diagnostische tests voor droge ogen slecht gestandariseerd, wat het vergelijken van studies bemoeilijkt. Een algemeen geaccepteerde “gouden standaard” bestaat nog niet. Bovendien zijn sommige van de tests nauwelijks in verband te brengen met subjectieve klachten (Bhargava *et al.* 2013).

Oleňik *et al.* (2013) onderzoeken specifiek patiënten met MGD en ook Bhargava *et al.* (2013) includeren patiënten met verstopte meibomklieren. Pinazo-Durán *et al.* (2013) excluseren

patiënten met meibomitis. De overige vier artikelen besteden geen speciale aandacht aan de functionaliteit van de klieren van Meibom. In de studies van Bhargava *et al.* (2013) en Brignole-Baudouin *et al.* (2011) lijdt een deel van de patiënten aan het syndroom van Sjögren terwijl deze groep in het onderzoek van Pinazo-Durán *et al.* (2013) niet deel mag nemen. Oleňik (2014) onderzoekt een groep die kunsttranen gebruikt en includeert zowel contactlensdragers als niet contactlensdrager. In de studie van Oleňik *et al.* (2013) worden de contactlensdragers juist geëxcludeerd, evenals in de studie van Pinazo-Durán *et al.* (2013).

Afgezien van de studie van Oleňik *et al.* (2013) wordt in de eindresultaten geen onderscheid gemaakt in de etiologie van het droge oog. Bhargava *et al.* (2013) specificeren de oorzaken wel, maar werken deze niet apart uit in de resultaten. Kort gezegd worden alle typen droge ogen als gelijk beschouwd, terwijl omega-3 vetzuren mogelijk bij iedere etiologie een groter of juist kleiner effect teweegbrengen.

Kenmerken van het onderzoek en demografische gegevens

Het aantal deelnemers per onderzoek varieert van 26 tot 905 patiënten. Het onderzoek met 905 patiënten is een open-label interventie onderzoek zonder controlegroep. Het hoge aantal patiënten moet de afwezigheid van een controlegroep compenseren (Oleňik, 2014). Vier van de zeven onderzoeken hebben een deelnemersaantal variërend van 26 tot 64 patiënten. Dit is een relatief laag aantal en zorgt voor een lagere betrouwbaarheid.

Pinazo-Durán *et al.* (2013) hebben als enige van de zeven onderzoeken een droge-ogen-groep en een controlegroep die beide worden opgesplitst in een omegagroep en een niet-omegagroep. Hier wordt dus bestudeerd of omega-3 vetzuren effect hebben bij patiënten met droge ogen en bij gezonde patiënten.

Zes van de zeven geanalyseerde studies hebben een behandelingsduur van drie maanden. Kangari *et al.* (2013) hebben een behandelingsduur van één maand. Deze periode is gebaseerd op vorige studies die aangeven dat het één maand duurt voordat omega-3 vetzuren veranderingen laten zien in symptomen en klachten bij droge ogen (Aragona *et al.* 2005). Onderzoeken met een langere behandelingsduur zouden waardevol kunnen zijn om te beoordelen of het toedienen van omega-3 vetzuren de subjectieve klachten blijvend kunnen verminderen.

De onderzoeken hebben in diverse landen plaats gevonden met in ieder land verschillende eetgewoonten. Deze kunnen mogelijk de resultaten beïnvloeden. Behalve in het artikel van Bhargava *et al.* (2013), waar bewust gekozen is voor een inlandse streek waar minder vis wordt gegeten dan aan de kust, is er in de overige geanalyseerde studies niet onderzocht wat de eetgewoonten en de daarmee de waarschijnlijke hoeveelheid ingenomen omega-3 vetzuren zijn, voorafgaand aan en tijdens de behandelingsperiode. Ook is niet bekend of

extra inname van omega-3 vetzuren meer of juist minder effect heeft bij mensen die normaal gesproken een relatief hoge of juist relatief lage hoeveelheid omega-3 vetzuren via hun dagelijkse voeding binnen krijgen.

Interventie

De samenstelling van de voedingssupplementen die zijn gebruikt voor de zeven geanalyseerde artikelen zijn niet allemaal aan elkaar gelijk. Het belangrijkste element in alle supplementen is omega-3 in de vorm van EPA en DHA, maar de doseringen en toevoegingen verschillen. Alleen de onderzoeken van Oleñik (2014) en Oleñik *et al.* (2013) gebruiken beide drie Brudysec 1,5g[®]-capsules per dag. Ook Pinazo-Durán *et al.* (2013) hebben gekozen voor Brudysec 1,5g[®]-capsules, maar dan twee capsules per dag. De doseringen variëren van 600 mg EPA plus DHA per dag in de studie van Kangari *et al.* (2013) tot 1785 mg EPA plus DHA per dag in de studie van Kawakita *et al.* (2013). Bij de verdeling valt op dat de capsules van Brudysec meer DHA bevatten dan EPA en de overige supplementen meer EPA dan DHA.

Behalve verschil in dosering zijn ook de toevoegingen per supplement verschillend. Hierdoor is niet per definitie te zeggen wat nu precies het effect van verandering in subjectieve klachten kan verklaren.

Compliance

Een onzekere factor bij patiënten die over een langere periode zelfstandig medicatie of andere middelen dienen in te nemen is de therapietrouw ofwel *compliance*. Deze bedraagt ongeveer 50% (Stewart, 1987). Deze factor is moeilijk te controleren en zal de onderzoeksresultaten in ongewisse mate kunnen beïnvloeden. Pinazo-Durán *et al.* (2013) proberen dit probleem te ondervangen door iedere maand een *follow-up* afspraak in te plannen en door in de gesprekken met de patiënt te benadrukken dat compliance belangrijk is. Oleñik (2014) heeft de compliance gemeten door vragenlijsten te laten invullen door de patiënt. Hierop wordt aangegeven of de patiënt de drie capsules alle dagen ingenomen heeft, of er sprake is van enige vergeetachtigheid of van veel vergeetachtigheid. In het onderzoek van Oleñik *et al.* (2013) wordt aan de patiënten gevraagd de aanwijzingen van de oogartsen strikt op te volgen. Bovendien wordt van de patiënten verwacht dat ze bij iedere *follow-up* afspraak de lege verpakkingen van de meegegeven capsules meebrengen. Mogelijk hebben onderzoeken waar geen aandacht wordt besteed aan de compliance een lagere betrouwbaarheid.

Onderzochte parameters

In de geanalyseerde studies zijn zowel subjectieve – als objectieve parameters onderzocht bij patiënten met droge ogen problematiek. Ook deze droge ogen problematiek is, voorafgaand aan het onderzoek, gediagnostiseerd. Daar de meeste diagnostische tests voor droge ogen slecht gestandariseerd zijn, is het niet eenvoudig om dergelijke artikelen met elkaar te vergelijken (Bhargava *et al.* 2013). De subjectieve parameters zijn niet cijfermatig met elkaar te vergelijken. Ze zijn gemeten met vragenlijsten met ieder zijn eigen numerieke waarden. In drie van de zeven onderzoeken is de gevalideerde OSDI[®] gebruikt, de overige vier onderzoeken hebben zelf een vragenlijst ontworpen.

Objectieve en subjectieve uitkomsten

Deze literatuurstudie richt zich op subjectieve klachten. Bij de interpretatie van de resultaten dient rekening gehouden te worden met het placebo- en Hawthorne effect. De grootte van invloed van genoemde effecten op de resultaten is op basis van de geanalyseerde artikelen niet vast te stellen.

Bij een vermindering van subjectieve klachten is de verwachting al snel gewekt dat de objectieve parameters een verbetering laten zien en vice versa. Brignole-Baudouin *et al.* (2011) schrijven dat Johnson (2009) en Smith *et al.* (2008) beweren dat een discrepantie tussen verschijnselen en klachten en biologische markeringscellen een bekend fenomeen is bij aandoeningen aan cornea en conjunctiva. Of dit ook geldt voor tests als Schirmer en TBUT, vergeleken met subjectieve klachten, is bij de auteurs van deze literatuurstudie niet bekend. Het lijkt raadzaam om bij een verbeterd resultaat van objectieve parameters niet de conclusie te trekken dat de subjectieve parameters gelijkwaardig meeveranderen en andersom.

Statistisch significant en klinisch relevant

Diverse onderzoeken beweren een statistisch significante vermindering van subjectieve klachten te hebben gerealiseerd door de toediening van omega-3 vetzuren. Dit klinkt veelbelovend, maar het is belangrijk om in het vizier te houden of deze resultaten ook klinisch significant zijn.

Bijwerkingen

Zoals in de inleiding beschreven wordt kan het consumeren van omega-3 vetzuren ook ongewenste bijwerkingen tot gevolg hebben. Bovendien hebben alle stoffen die in het lichaam komen op ieder individu een unieke uitwerking. Farmacokinetiek beschrijft welke processen stoffen in het lichaam doorlopen (www.farmacotherapeutischkompas.nl). Het gaat om absorptie, distributie en eliminatie. Met formules wordt geprobeerd inzage te geven in het

gedrag van een zogenaamde werkzame stof. Rekening wordt gehouden met de dosis, toedieningsvorm, doseerfrequentie en de conditie van het lichaam. Daarnaast dient de interactie met overige medicatie in acht genomen te worden (www.farmacotherapeutischkompas.nl). In de artikelen die in deze literatuurstudie zijn geanalyseerd wordt geen rekening gehouden met bovenstaande factoren hetgeen onnauwkeurigheid van de eindresultaten in de hand kan werken.

De artikelen die gebruikt zijn voor analyse zijn recente artikelen. Zodoende worden de laatste ontwikkelingen gevolgd en is geprobeerd een overzicht te geven van de huidige stand van zaken op het gebied van omega-3 vetzuren in relatie tot het droge oog.

Een beperking van deze literatuurstudie is dat het niet mogelijk is om de artikelen één op één met elkaar te vergelijken omdat ieder onderzoek verschillende eigenschappen heeft.

Deze studie is gebaseerd op gepubliceerde studies. De studies die niet gepubliceerd zijn maar wellicht interessante en zelfs nieuwe informatie hadden kunnen geven zijn niet meegenomen in dit literatuuronderzoek. Ook door de taalrestrictie – alleen Engelstalige artikelen – wordt mogelijk informatie uit anderstalige onderzoeken gemist.

Conclusie

Het bewijs lijkt zich op te stapelen dat inname van omega-3 vetzuren de subjectieve klachten van patiënten met droge ogen kan doen verminderen. Bij MGD worden omega-3 vetzuren reeds als aanvullende behandeling geadviseerd. Benadrukt moet worden dat de optometrist zich terdege bewust moet zijn van mogelijke bijwerkingen van omega-3 vetzuren.

Aanbevelingen

Onderzoeken met een langere behandelingsduur zouden waardevol kunnen zijn om te beoordelen of het toedienen van omega-3 vetzuren de subjectieve klachten blijvend kan verminderen. Deze onderzoeken zouden zich dan specifiek op één type droog oog kunnen richten. Tevens zouden studies naar dosering en farmacokinetiek aangaande omega-3 vetzuren een constructieve waarde kunnen hebben.

Literatuurlijst

American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Dry Eye Syndrome. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013. Beschikbaar op: www.aao.org/ppp. [laatst geraadpleegd 06-01-2015]

Aragona, P., Bucolo, C., Spinella, R., Giuffrida, S., Ferreri, G. (2005) Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 46: p.4474-4479

Bhargava, R., Kumar, P., Kumar, M., Namrata, M., Anurag, M. (2013) A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *International Journal of Ophthalmology*; Vol.6, No.6: p.811-816

Brasky, T.M., Darke, A.K., Song, X., Tangen, C.M., Goodman, P.J., Thompson, I.M., Meyskens Jr, F.L., Goodman, G.E., Minasian, L.M., Parnes, H.L., Klein, E.A., Kristal, A.R. (2013) Plasma Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk in the SELECTTrial. *Journal of the National Cancer Institute*; Vol.105, Issue 15, p.1132-1141

Brignole-Baudouin, F., Baudouin, C., Aragona, P., Rolando, M., Labetoulle, M., Pisella, P.J., Barabino, S., Siou-Mermet, R., Creuzot-Garcher, C. (2011) A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmologica*; 89(7): e591-e597

Burns, C.P., Halabi, S., Clamon, G.H., Hars, V., Wagner, B.A., Hohl, R.J., Lester, E., Kirshner, J.J., Vinciguerra, V., Paskett, E. (1999) Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B study 9473. *Clinical Cancer Research*, Vol. 5, No.12: p. 3942–3947

Chun, Y.H., Kim, H.R., Han, K., Park, Y.G., Song, H.J., Na, K.S. (2013) Total cholesterol and lipoprotein composition are associated with dry eye disease in Korean women. *Lipids in Health and Disease*; (12)84: p.1-8 Beschikbaar op <http://www.lipidworld.com/content/12/1/84> [laatst geraadpleegd 06-01-2015]

Farmacotherapeutisch Kompas; bijgewerkt tot 1 oktober 2014. Beschikbaar op <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/o/omega-3-vetzuren.asp> [laatst geraadpleegd 06-01-2015]

Foulks, G.N., Bron, A.J. (2003) Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocular Surface*; 1(3): p.107-126

Friedman, N.J. (2010) Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Current Opinion in Ophthalmology*; 21: p.310-316

Friedman, N.J., Kaiser, P.K. (2012) *The Massachusetts Eye And Ear Infirmary Illustrated Manual Of Ophthalmology*. 3rd edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company: p.136-138

Galbis-Estrada, C., Pinazo-Durán, M.D., Cantú-Dibildox, J., Marco-Ramírez, C., Díaz-Llópis, M., Benítez-del-Castillo, J. (2013) Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clinical Interventions in Aging*; 8: p.711-719

Geerling, G., Tauber, J., Baudouin, C., Goto, E., Matsumoto, Y., O'Brien, T., Rolando, M., Tsubota, K., Nichols, K. (2011) The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue*; Vol.52, No.4: p.2050-2064

Iglesias del Sol, A., Smulders, Y.M. (2006) Gezondheidseffecten van visolie en visoliepreparaten: gebruiksadvies gehandhaafd. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*; 150(38): p.2069-2071

James, M.J., Gibson, R.A., Cleland, L.G. (2000) Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *American Journal of Clinical Nutrition*; 71: p.343-348

Johnson, M.E. (2009) The association between symptoms of discomfort and signs in dry eye. *Ocular Surface*; 7: p.199-211

Kangari, H., Eftekhari, M.H., Sardari, S., Hashemi, H., Salamzadeh, J., Ghassemi-Broumand, M., Khabazkhoob, M. (2013) Short-term Consumption of Oral Omega-3 and Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology*; Vol.120, Nr.11: p.2191-2196

- Kawakita, T., Kawabata, F., Tsuji T., Kawashima, M., Shimmura, S., Tsubota, K. (2013) Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects: randomized controlled trial. *Biomedical Research*; 34(5): p.215-220
- Kris-Etherton P.M., Harris, W.S., Appel, L.J (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *American Heart Association. Nutrition Committee. Circulation*;106: p.2747-2757
- Larmo, P.S., Järvinen, R.L., Setälä, N.L., Yang, B., Viitanen, M.H., Engblom, J.R., Tahvonen, R.L., Kallio, H.P. (2010) Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *The Journal of Nutrition and Disease*; Aug; 140(8): p.1462-1468
- Li, M., Gong, L., Chapin, W.J., Zhu, M. (2012) Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 53: p.5722-5227
- Liu, A. and Ji, J. (2014) Omega-3 Essential Fatty Acids Therapy for Dry Eye Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Medical Science Monitor*; Vol.20: p.1583-1589, beschikbaar op <http://www.medscimonit.com/download/index/idArt/891364> [laatst geraadpleegd 08-01-2015]
- Miljanović, B., Trivedi, K.A., Dana, M.R., Gilbard, J.P., Buring, J.E., Schaumberg, D.A. (2005) Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *American Journal of Clinical Nutrition*; 82: p.887-893
- Oleñik, A., (2014) Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clinical Ophthalmology*; 8: p.169-176
- Oleñik, A., Jiménez-Alfaro, I., Alejandre-Alba, N., Mahillo-Fernández, I. (2013) A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clinical Interventions in Aging*; 8: p.1133-1138
- Parhik, N.B., Francis, J.H., Latkany, R.A. (2010) Retention rate of silicone punctal plugs placed by residents in a general clinic setting. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*; 26: p.400-402

Perry, H.D. (2008) Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *American Journal of Managed Care*; 14(Suppl 3): p.79-87

Pinazo-Durán, M.D., Galbis-Estrada, C., Pons-Vázquez, S., Cantú-Dibildox, J., Marco-Ramírez, C., Benítez-del-Castillo, J. (2013) Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clinical Interventions in Aging*; 8: p.139-148

Querques, G., Forte, R., Souied, E.H. (2011) Retina and Omega-3. *Journal of Nutrition and Metabolism*; Vol.2011: p.1-12

Rand, A.L., Asbell, P.A. (2011) Current Opinion in Ophthalmology Nutritional Supplements for Dry Eye Syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology*; 22(4): p.279-282

2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS), A peer-reviewed journal. *The Ocular Surface*; Vol.5; No.2: p.61-204

Roncone, M., Bartlett, H., Eperjesi, F. (2010) Essential fatty acids for dry eye: A review. *Contact Lens & Anterior Eye*; 33: p.49–54

Sapieha, P., Stahl, A., Cheng, J., Seaward, M.R., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Connor, K.M., Aderman, C.M., Liclican, E., Carughi, A., Perelman, D., Kanaoka, Y., SanGiovanni, J.P., Gronert, K., Smith, L.E.H. (2011) 5-Lipoxygenase Metabolite 4-HDHA Is a Mediator of the Antiangiogenic Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Science Translational Medicine*; Vol.3, Issue 69: p.69ra12

Schiffman, R.M., Christianson, M.D., Jacobsen, G., Hirsch, J.D., Reis, B.L. (2000) Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of Ophthalmology*; 118: p.615-621

Smith, J., Nichols, K.K., Baldwin, E.K. (2008) Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea*; 27: p.656-662

Stewart, M. (1987) The validity of an interview to assess a patient's drug taking. *American Journal of Preventive Medicine*; 3(2): p.95-100

Surette, M.E. (2008) The science behind dietary omega-3 fatty acids. *Canadian Medical Association Journal*; 178(2): p.177-180

Uchino, M., Schaumberg, D.A. (2013) Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Current Ophthalmology Reports* 1(2): p.51-57

Waduthantri, S., Yong, S.S., Tan, C.H., Shen, L., Lee, M.X., Nagarajan, Hla, M.H.m Tong, L. (2012) Cost of dry eye treatment in an Asian clinic setting. *PloS ONE* 7(6): e37711

Welder, J.D., Badhtiari, P., Djalilian, A.R. (2011) Limbitis secondary to autologous serum eye drops in a patient with atopic kerato-conjunctivitis. *Case Report in Ophthalmological Medicine*; Article ID 576521. Beschikbaar op <http://www.hindawi.com/journals/criopm/2011/576521/> [laatst geraadpleegd 06-01-2015]

Bibliografie

Cortina, M.S., Haydee, E.P. (2011) Docosahexaenoic Acid, Protectins and Dry Eye. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*; 14(2): p.132-137

Erdinest, N., Shmueli, O., Grossman, Y., Ovadia, H., Solomon, A. (2012) Anti-Inflammatory Effects of Alpha Linolenic Acid on Human Corneal Epithelial Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; Vol.53, No.8, p.4396-4406

Halliwell, B. (2012) Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews*; Vol.70(5): p.257-265

Jonkers, I.J.A.M., Smelt, A.H.M., Ledeboer, M., Hollum, M.E., Biemond, I., Kuipers, F., Stellaard, F., Boverhof, R., Meinders, A.E., Lamers, C.H.B.V., Masclee, A.A.M. (2004) Verminderde galblaasmotoriek: een risicofactor voor galsteenvorming bij hypertriglyceridemie; herstel door triglycerideverlagende therapie met bezafibraat en visolie. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*;148(8): p.382-387

Knop, E., Knop, N., Millar, T., Obata, H., Sullivan, D.A. (2011) The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue*; 52(4): p.1938-1978

Nichols, K.K., Foulks, G.N., Bron, A.J., Glasgow, B.J., Dogru, M., Tsubota, K., Lemp, M.A., Sullivan, D.A. (2011) The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue*; 52(4): p.1922-1929

Ong, N.H., Purcell, T.L., Roch-Levecq, A.C., Wang, D., Isidro, M.A., Bottos, K.M., Heichel, C.W., Schanzlin, D.J. (2013) Epithelial healing and visual outcomes of patients using omega-3 oral nutritional supplements before and after photorefractive keratectomy: a pilot study. *Cornea*; 32(6): p.761-765

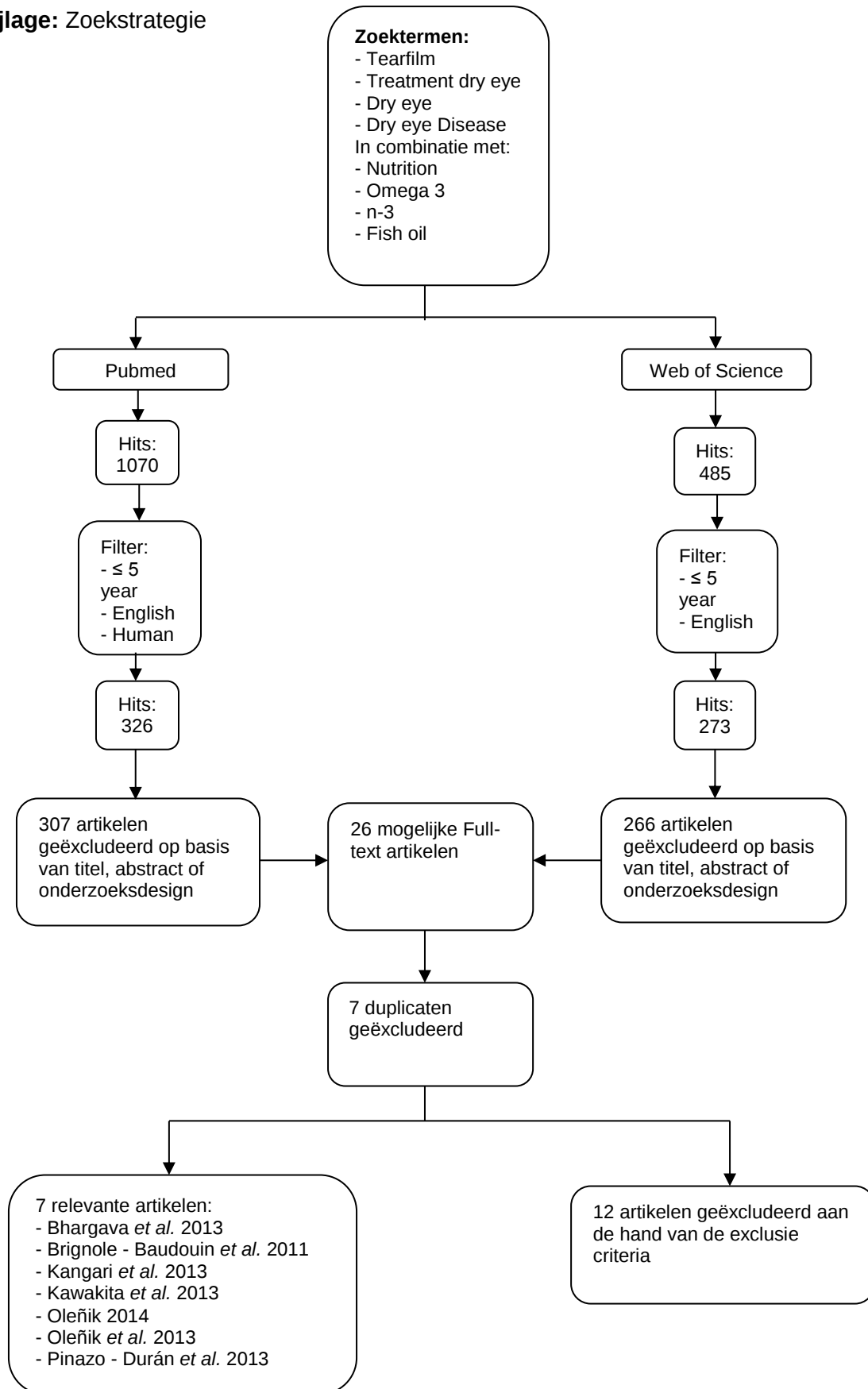
Srinivasan, S. (2007) Is there a role for nutritional supplements in dry eye? *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*; 36: p.45-49

Wojtowitz, J.C., Butovich, I., Uchiyama, E., Aronowicz, J., Agee, S., McCulley, J.P. (2010) Pilot, Prospective, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Clinical Trial of an Omega-3 Supplement for Dry Eye. *Cornea*; Vol.0, Number 00: p.1-7

Auteursrechten

De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op haar werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.

Bijlage: Zoekstrategie



Pubmed			
Zoekterm	AND zoekterm	Hits	Hits met filter
Tearfilm	Nutrition	19	5
Tearfilm	Omega 3	6	4
Tearfilm	n-3	14	2
Tearfilm	Fish oil	5	4
Treatment Dry eye	Nutrition	115	14
Treatment Dry eye	Omega 3	52	25
Treatment Dry eye	n-3	35	15
Treatment Dry eye	Fish oil	40	23
Dry eye	Nutrition	237	24
Dry eye	Omega 3	63	30
Dry eye	n-3	55	20
Dry eye	Fish oil	48	28
Dry eye symptoms	Nutrition	113	16
Dry eye symptoms	Omega 3	46	25
Dry eye symptoms	n-3	43	17
Dry eye symptoms	Fish oil	37	22
Dry eye disease	Nutrition	57	10
Dry eye disease	Omega 3	32	17
Dry eye disease	n-3	32	12
Dry eye disease	Fish oil	21	13
	Totaal	1070	326

Web of Science			
Zoekterm	AND zoekterm	Hits	Hits met filter
Tearfilm	Nutrition	15	6
Tearfilm	Omega 3	17	10
Tearfilm	n-3	13	6
Tearfilm	Fish oil	2	2
Treatment Dry eye	Nutrition	19	5
Treatment Dry eye	Omega 3	35	22
Treatment Dry eye	n-3	23	11
Treatment Dry eye	Fish oil	6	5
Dry eye	Nutrition	53	20
Dry eye	Omega 3	60	37
Dry eye	n-3	50	25
Dry eye	Fish oil	18	14
Dry eye symptoms	Nutrition	13	7
Dry eye symptoms	Omega 3	29	21
Dry eye symptoms	n-3	17	10
Dry eye symptoms	Fish oil	7	7
Dry eye disease	Nutrition	27	13
Dry eye disease	Omega 3	38	26
Dry eye disease	n-3	35	18
Dry eye disease	Fish oil	8	8
	Totaal	485	273