

Het nut van vitamine D en omega 3-vetzuren bij auto-immuunziekten?

Referentie

Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452. DOI: 10.1136/bmj-2021-066452

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van supplementen met vitamine D en omega 3-vetzuren versus placebo op het voorkomen van auto-immuunziekten bij volwassen personen na een follow-up van 5 jaar?

Achtergrond

In Minerva kwamen vitamine D en poly-onverzadigde vetzuren herhaaldelijk aan bod. Een systematische review en meta-analyse toonde aan dat de inname van vitamine D3 op korte termijn tot een geringe daling van mortaliteit door kanker kan leiden (1,2). Twee andere systematische reviews en meta-analyses toonden aan dat het systematisch toedienen van vitamine D ten opzichte van placebo het aantal matige tot ernstige exacerbaties bij COPD-patiënten kan doen dalen (3,4), alsook acute luchtweginfecties kan voorkomen (5,6), allebei weliswaar bij personen met vitamine D-deficiëntie. Poly-onverzadigde vetzuren, al dan niet gecombineerd met vitamine D, bleken geen effect te hebben op bloeddruk, fysiek prestatievermogen, cognitieve functies, incidentie van niet-vertebrale fracturen en infecties bij gezonde 70-plussers (7,8). Poly-onverzadigde vetzuren hadden evenmin een positieve invloed op de cardiovasculaire mortaliteit en het voorkomen van cardio- en cerebrovasculaire gebeurtenissen (9,10). Ook over het nut van omega 3-vetzuren bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of met diabetes (11,12) of bij patiënten met symptomatisch hartfalen (13,14) bestaat nog veel onduidelijkheid. Verschillende studies toonden tegenstrijdige resultaten over het nut van vitamine D of omega 3-vetzuren in de behandeling van auto-immuunziekten. Bovendien ontbreekt er onderzoek over de preventieve rol van deze moleculen in het kader van auto-immuunziekten (15).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- brede rekrutering (onder andere via mailinglijsten en advertenties) in de Verenigde Staten van volwassen personen (mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 55 jaar), die dagelijks niet meer dan 800 IU vitamine D-supplementen innamen en geen visoliesupplementen gebruikten
- exclusiecriteria: nierfalen of -dialyse, levercirrose, hypercalciëmie, kanker (behalve niet-melanome huidkanker), cardiovasculaire aandoeningen, andere ernstige aandoeningen
- uiteindelijke inclusie van 25 871 deelnemers; 12 786 mannen met een gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar en 13 085 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar; 20,2% zwarte deelnemers en 8,5% andere niet-blanke deelnemers; 42,6% gebruikte dagelijks < 800 IU vitamine D-supplementen; de gemiddelde 25-OH-vitamine D-serumspiegel bedroeg 30,7 (SD 10) ng/ml; 12,9% had een 25-OH-vitamine D-serumspiegel < 20 ng/ml; de omega 3-index (verhouding eicosapentaëenzuur + docosahexaëenzuur-serumconcentratie op de totale lipidenconcentratie) was gemiddeld 2,6 (SD 0,9); de gemiddelde BMI bedroeg 28,1 (SD 5,7) kg/m²; er waren 7,2% rokers en 34,1% van de deelnemers had een familiale voorgeschiedenis van auto-immuunziekten.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie

- na een run-inperiode van 3 maanden met placebo randomiseerde men de deelnemers volgens een 2x2-**factorieel protocol** in 4 groepen:
 - vitamine D3 (cholecalciferol 2000 IU/dag) + omega 3-vetzuren (1g visolie/dag, bestaande uit 460 mg eicosapentaenzuur + 380 mg docosahexaeenzuur) (n=6 463)
 - vitamine D3 + placebo omega 3-vetzuren (n=6 464)
 - omega 3-vetzuren + placebo vitamine D3 (n=6 470)
 - placebo omega 3-vetzuren + placebo vitamine D3 (n=6474)
- aan de deelnemers werd gevraagd om via een jaarlijkse vragenlijst therapietrouw, ongewenste effecten en nieuwe diagnoses (door een arts vastgesteld) van auto-immuunziekten te rapporteren; elke nieuwe diagnose werd op basis van het medisch dossier van de deelnemer bevestigd of ontkracht door twee geblindeerde artsen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van bevestigde auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, reumatische polymyalgie, auto-immuunziekten van de schildklier, psoriasis
- **Cox proportional hazards model** gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en ras
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- met vitamine D-suppletie zag men in vergelijking met placebo-vitamine D statistisch significant minder gevallen van bevestigde auto-immuunziekten (respectievelijk 123/12 927 en 155/12 944 deelnemers; HR 0,78 met 95% BI van 0,61 tot 0,99; p=0,05)
- er was geen statistisch significant verschil in incidentie van bevestigde auto-immuunziekten tussen suppletie met omega 3-vetzuren en placebo-omega 3-vetzuren (respectievelijk 130/12 933 en 148/12 938 deelnemers; HR 0,85 met 95% BI van 0,67 tot 1,08; p=0,19)
- vergeleken met de groep die alleen placebo kreeg waren er statistisch significant minder bevestigde auto-immuunziekten in de groep met vitamine D-suppletie, al dan niet met gelijktijdige toediening van omega 3-vetzuren (respectievelijk HR 0,69 met 95% BI van 0,49 tot 0,96; p=0,03; HR 0,68 met 95% BI van 0,48 tot 0,94; p=0,02), maar niet in de groep die alleen omega 3-vetzuren (zonder vitamine D) als supplement kreeg.

Besluit van de auteurs

Suppletie van vitamine D met of zonder omega 3-vetzuren gedurende 5 jaar verminderde de incidentie van auto-immuunziekten met 22%. Ook de suppletie met omega 3-vetzuren met of zonder vitamine D verminderde de incidentie van auto-immuunziekten met 15% maar deze daling was statistisch niet significant. Het effect was groter in beide behandelingsarmen dan in de referentiearm (placebo-vitamine D en placebo-omega 3-vetzuren).

Financiering van de studie

National Institutes of Health grants; de sponsors speelden geen rol in het design van de studie, het verzamelen en analyseren van de gegevens, de interpretatie van de data, het schrijven van het studierapport en de beslissing om al dan niet te publiceren.

Belangenconflicten van de auteurs

Financiële steun voor deze studie; verder geen belangenvermenging.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers rekruteerden een grote en diverse studiepopulatie. Met een power van 80% had men een verschil van 30% in de incidentie van auto-immuunziekten tussen de groepen kunnen aantonen. Er wordt echter niet duidelijk gerapporteerd hoeveel deelnemers hiervoor vereist waren en hoe de daling van 30% als richtpunt bepaald werd. Het gebruik van placebopillen enerzijds voor vitamine D en anderzijds voor omega 3-vetzuren liet toe om deze RCT dubbelblind uit te voeren. Ook de artsen die de auto-immuunziekten moesten bevestigen, wisten niet tot welke groep de patiënten behoorden. In sommige gevallen (zoals bij schildklierlijden) waren er te weinig dossiergegevens om te bevestigen dat het om een auto-immuunziekte ging. In een sensitiviteitsanalyse werd het effect van suppletie op zowel bevestigde als vermoedelijke auto-immuunziekten berekend.

Patiënten waren trouw aan het protocol: 93,1% beantwoordde de vragenlijsten en 81% nam minstens 2/3 van de voorgeschreven studiemedicatie in. Deze uitstekende therapietrouw werd bevestigd door een stijging van de serumspiegels met gemiddeld 40% voor 25-OH-vitamine D en met gemiddeld 55% voor de omega 3-index in de actieve groepen tegenover een nagenoeg ongewijzigde serumspiegel in de placebogroepen. Door het gebruik van een 2x2-factorieel protocol konden de auteurs ook het synergetisch effect van vitamine D en omega 3-vetzuren onderzoeken.

Beoordeling van de resultaten

Met vitamine D-suppletie werd een statistisch significante daling in de incidentie van auto-immuunziekten aangetoond. Met omega 3-vetzuren zag men geen statistisch significante daling in auto-immuunziekten. Dat heeft volgens de auteurs te maken met een tekort aan power want in een sensitiviteitsanalyse waarin men ook vermoedelijke gevallen meetelde zag men wel een statistisch significant voordeel met omega 3-vetzuren (HR 0,82 met 95% BI van 0,68 tot 0,99; $p=0,04$). Verder onderzoek met omega 3-vetzuren kan dus nuttig zijn. Over een mediane duur van 5,3 jaar zouden dus 400 volwassen patiënten gedurende 5,3 jaar extra vitamine D moeten innemen om één bevestigde auto-immuunziekte te vermijden. Deze NNT daalt tot 333 wanneer ook de vermoedelijke immunologische aandoeningen zouden worden meegeteld. Er kon geen statistisch significante **multiplicatieve interactie** tussen vitamine D en omega 3-vetzuren worden vastgesteld. Gezien de leeftijd van de patiënten mogen de resultaten niet doorgetrokken worden naar jongere patiënten. Bovendien moeten we ook opmerken dat de gemiddelde 25-OH-vitamine D-serumspiegel bij aanvang van de studie 30,7 (SD10) ng/ml bedroeg. Een dosis-effectrelatie kon met deze studie niet onderzocht worden omdat in beide actieve groepen slechts één dosis werd genomen. Zowel de dosis van vitamine D (2 000 IU per dag) als deze van omega 3-vetzuren (1 g visolie per dag) lagen relatief hoog. Deze doses vallen evenwel nog binnen de maximale dagdosis, zoals gedefinieerd in het KB van 3 maart 1992 (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Vitamine D-suppletie wordt alleen aanbevolen voor sommige risicogroepen. Zo wordt een dagelijkse dosis vitamine D van 800 IU in combinatie met calcium aanbevolen om botbreuken te voorkomen bij vrouwen boven 60 jaar met een verhoogd risico van osteoporose (17). Hoewel het gebruik van omega 3-vetzuren het lipidenprofiel, waaronder TG-, TC-, LDL- en HDL-waarden, significant verbeterde bij personen met type 2-diabetes, blijft het bewijs over het nut ervan bij de preventie of behandeling van type 2-diabetes onduidelijk en hangt het gebruik af van het klinisch oordeel van de arts. (GRADE B) (18).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 2x2-factorieel opzet wijst op een statistisch significante gedaalde incidentie van auto-

immuunziekten met vitamine D-suppletie al dan niet aangevuld met omega 3-vetzuren bij volwassenen na een follow-up van minstens 5 jaar. De klinische relevantie van dit effect is echter nog onduidelijk.

Referenties

1. Laekeman G. Met vitamine D lagere mortaliteit door kanker? *Minerva Duiding* 16/10/2020.
2. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:14673. DOI: 10.1136/bmj.l4673
3. Laekeman G. Vitamine D nuttig om COPD-exacerbaties te voorkomen? *Minerva Duiding* 16/10/2020.
4. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092
5. Laekeman G. Voorkomt men acute luchtweginfecties met vitamine D-supplementen? *Minerva* 2017;16(6):154-7.
6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
7. Laekeman G. Vitamine D, omega-3-vetzuren en spierversterkende oefeningen: een maat voor niets bij gezonde 70-plussers? *Minerva Duiding* 15/10/2021.
8. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1855-68. DOI: 10.1001/jama.2020.16909
9. Claus B, Laekeman G. De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega-3 en omega-6) in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen: facts en fiction. *Minerva Duiding* 01/03/2019.
10. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012345.pub3
11. Chevalier P. Omega-3-vetzuren en cardiovasculair risico. *Minerva Duiding* 25/11/2010.
12. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24. DOI: 10.1186/1471-2261-10-24
13. Brohet C. Omega-3-vetzuren en chronisch hartfalen (GISSI-HF-studie). *Minerva* 2009;8(5):58-9.
14. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
15. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452. DOI: 10.1136/bmj-2021-066452
16. Koninklijk Besluit van 3 maart 1992 betreffende het in de handel brengen van nutriënten en van voedingsmiddelen waaraan nutriënten werden toegevoegd. *Belgisch Staatsblad* 15/04/1992. Pdf available: url: https://etaamb.openjustice.be/nl/koninklijk-besluit-van-19-september-2017_n2017013412.html
17. Klinisch gebruik van vitaminen. *Ebpracticenet* 19/03/2014. Gescreend door *Ebpracticenet*: 2018.
18. Diabetes mellitus type 2: meervoudig onverzadigde omega 3-vetzuren. *Ebpracticenet*. *JB* 12/12/2022.