



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Update – MS und Vitamin D3

Dr. med. Andrea Viehöver
Neurologische Klinik

14.01.2017



Gliederung

Multiple Sklerose (MS) und Vitamin-D

- Hintergrund
 - zur Multiplen Sklerose
 - zu Vitamin D
- Studien zur Vitamin-D-Gabe bei MS
 - Ältere, nicht randomisierte Studien
 - SOLAR Studie





Multiple Sklerose

Epidemiologie

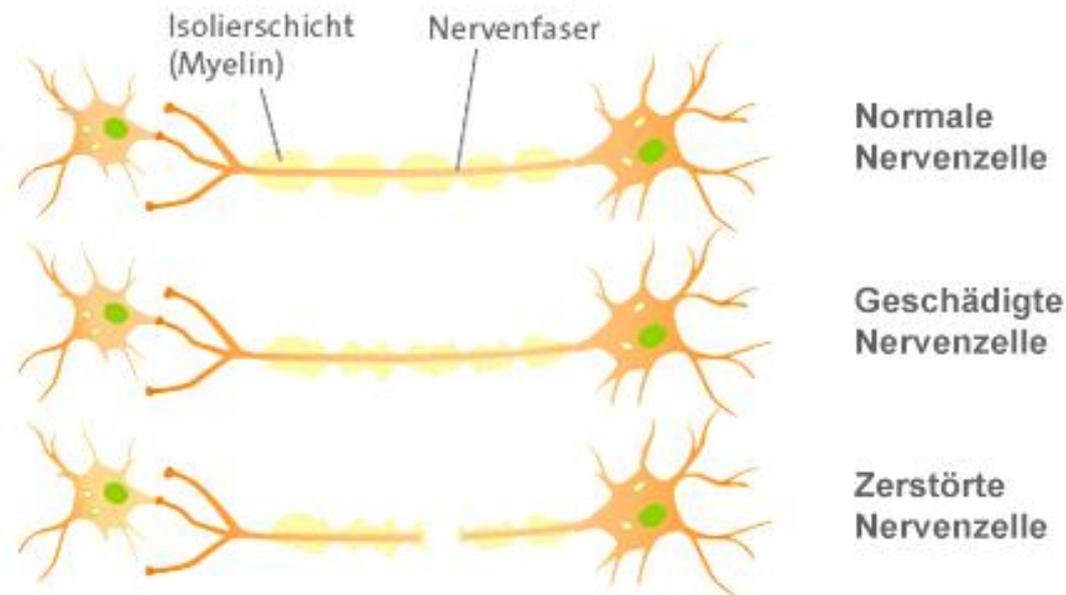
- Häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalter, führt oft zu bleibenden Defiziten
- Auftreten zw. 15.-40. Lebensjahr
- Ca. 2,5 Millionen Patienten weltweit
- Ca. 200.000 Patienten in Deutschland
- Neuerkrankungen (Inzidenz) 3,5-5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr
- Deutlich häufiger bei Frauen (70:30)



Multiple Sklerose

Pathologie

- Immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS (Zentralnervensystem: Gehirn und Rückenmark)
- Führt zu Demyelinisierung (Abnahme der Isolierschicht von Nervenfasern) und axonalem Schaden (Verlust von Nervenfasern)



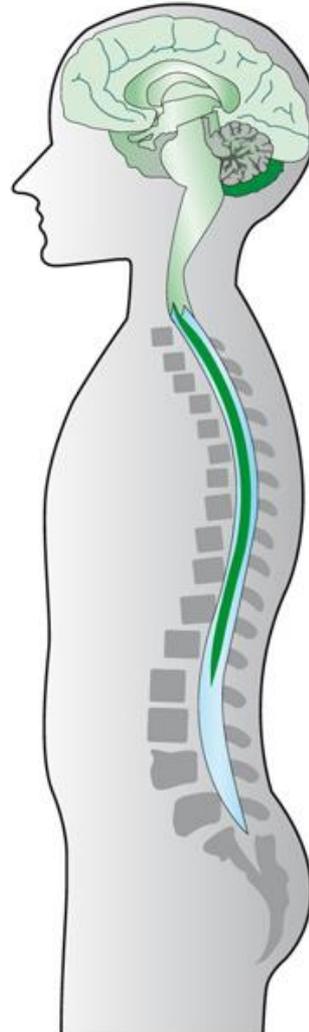
Multiple Sklerose

Häufige Symptome

- Sehstörungen
- Kognitive Einschränkungen

- Muskelschwäche

- Blasenstörungen



- Müdigkeit (Fatigue)
- Kribbeln/Ameisenlaufen
- Gehstörungen
- Sensibilitätsstörungen

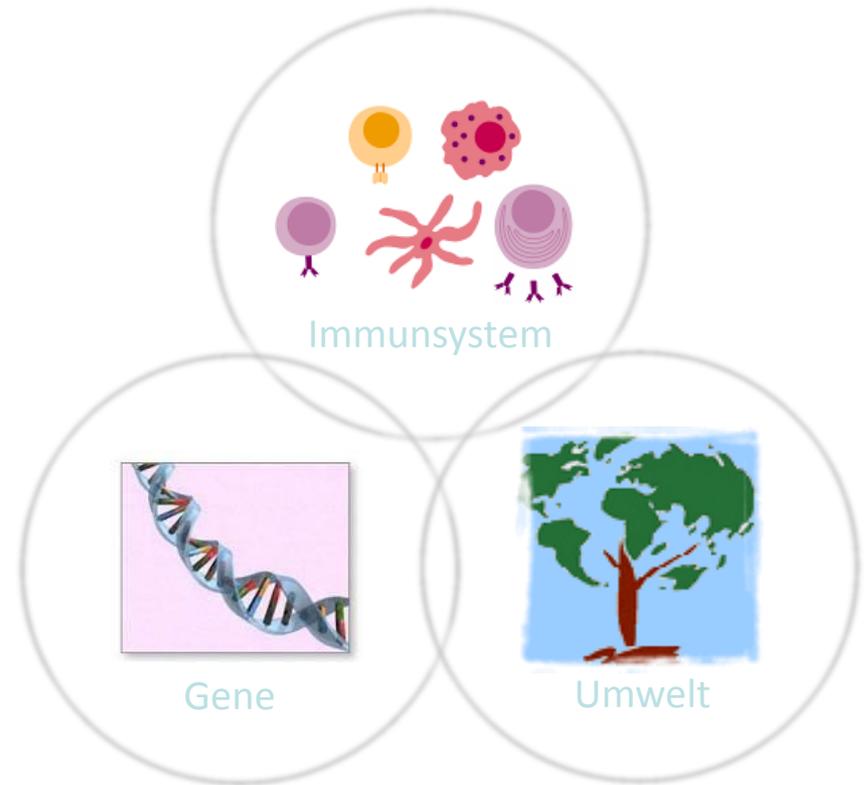
Quelle: www.ms-diagnose.ch



Multiple Sklerose

Ursache unbekannt

- Autoimmunerkrankung
- Genetische Faktoren
- Umwelteinflüsse





Multiple Sklerose und Vitamin D

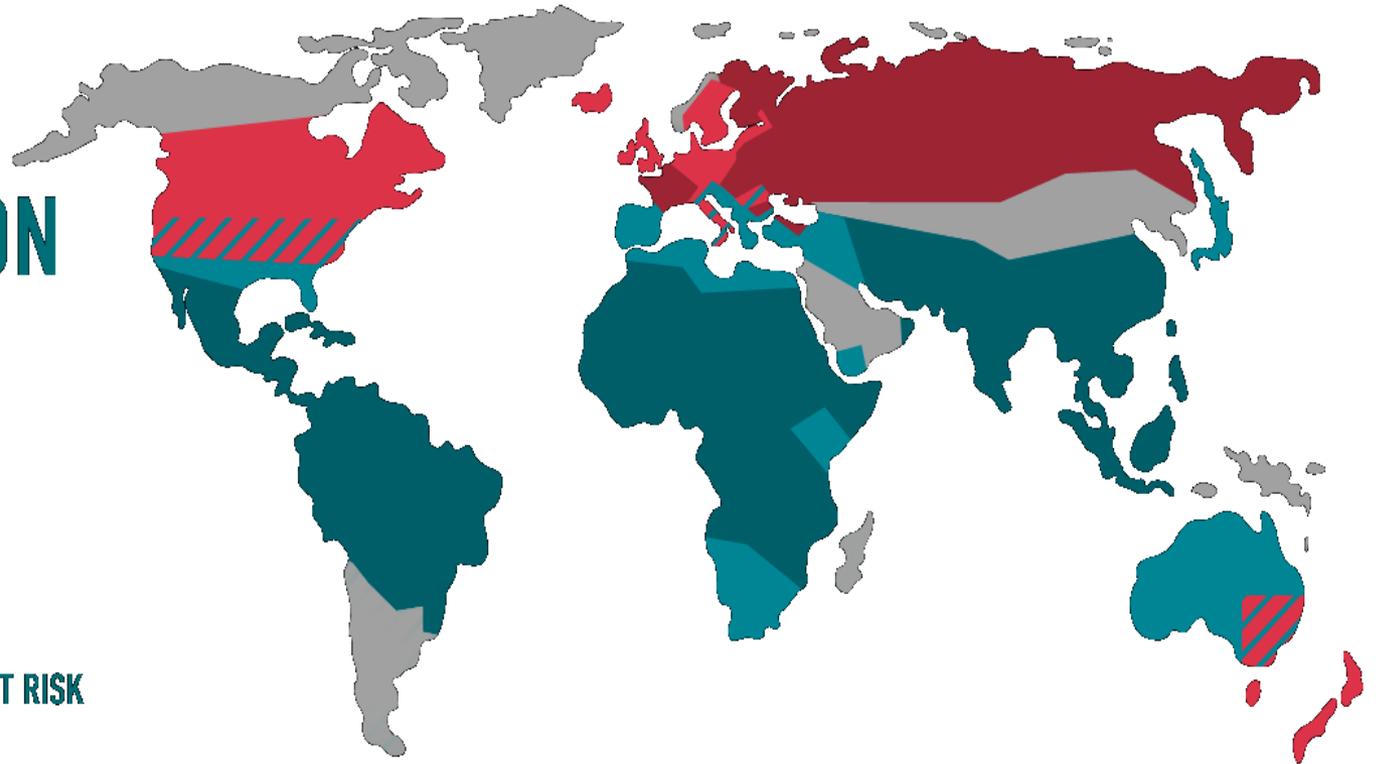
Wie kommt man auf einen Zusammenhang?

- MS ist häufig in
 - Zentral-/Nordeuropa
 - Nordamerika
 - Südliche Region von Australien
- Also in Regionen mit gemäßigttem Klima
 - mit relativ geringer Sonneneinstrahlung
 - vor allem in den Wintermonaten
- Je näher ein Land zum Äquator, je intensiver die Sonneneinstrahlung, desto seltener MS

Multiple Sklerose

Globale Verteilung der MS-Häufigkeit

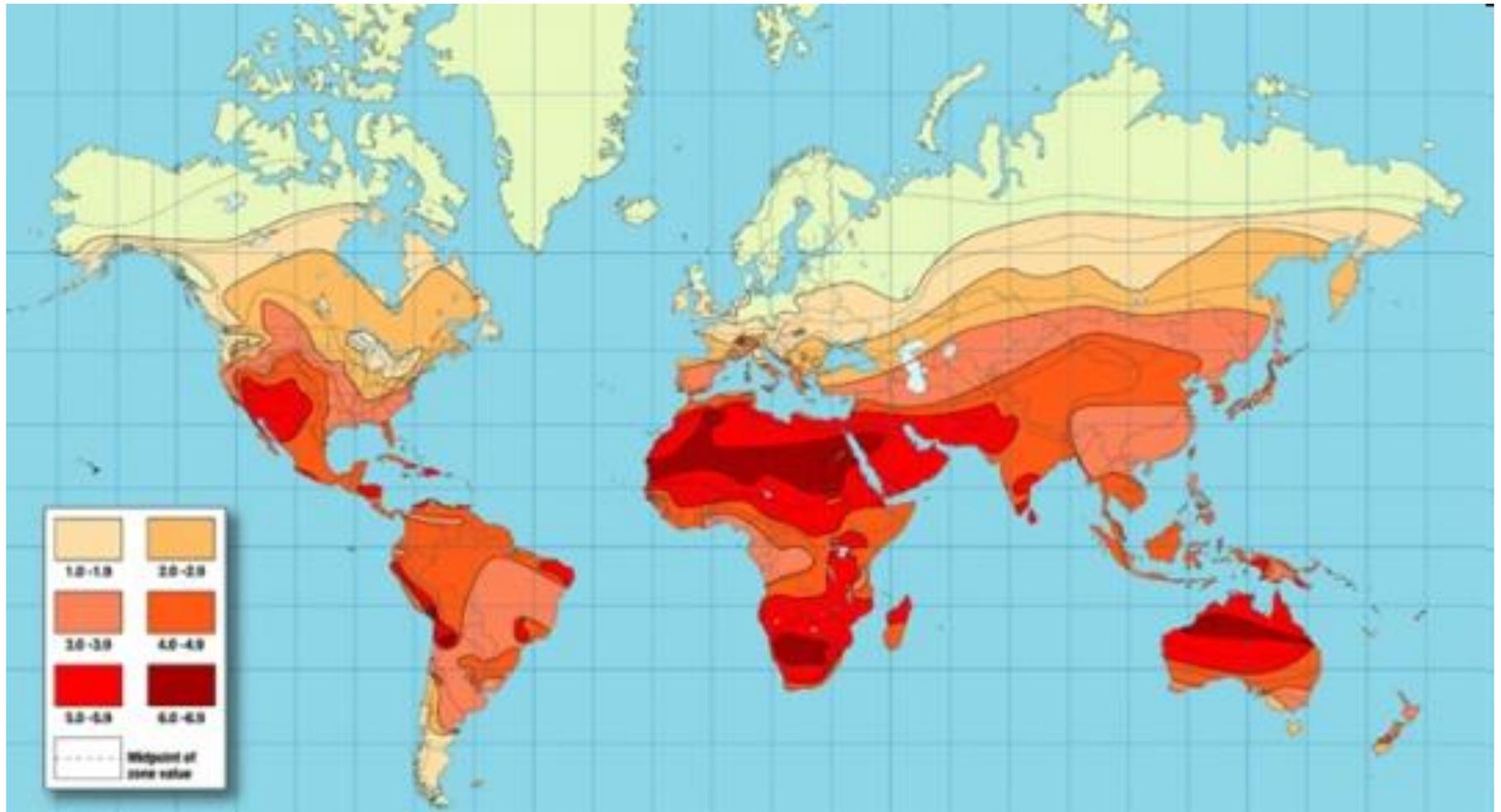
GLOBAL DISTRIBUTION OF MS





Vitamin D und Multiple Sklerose

Globale Sonnenscheindauer





Vitamin D und MS

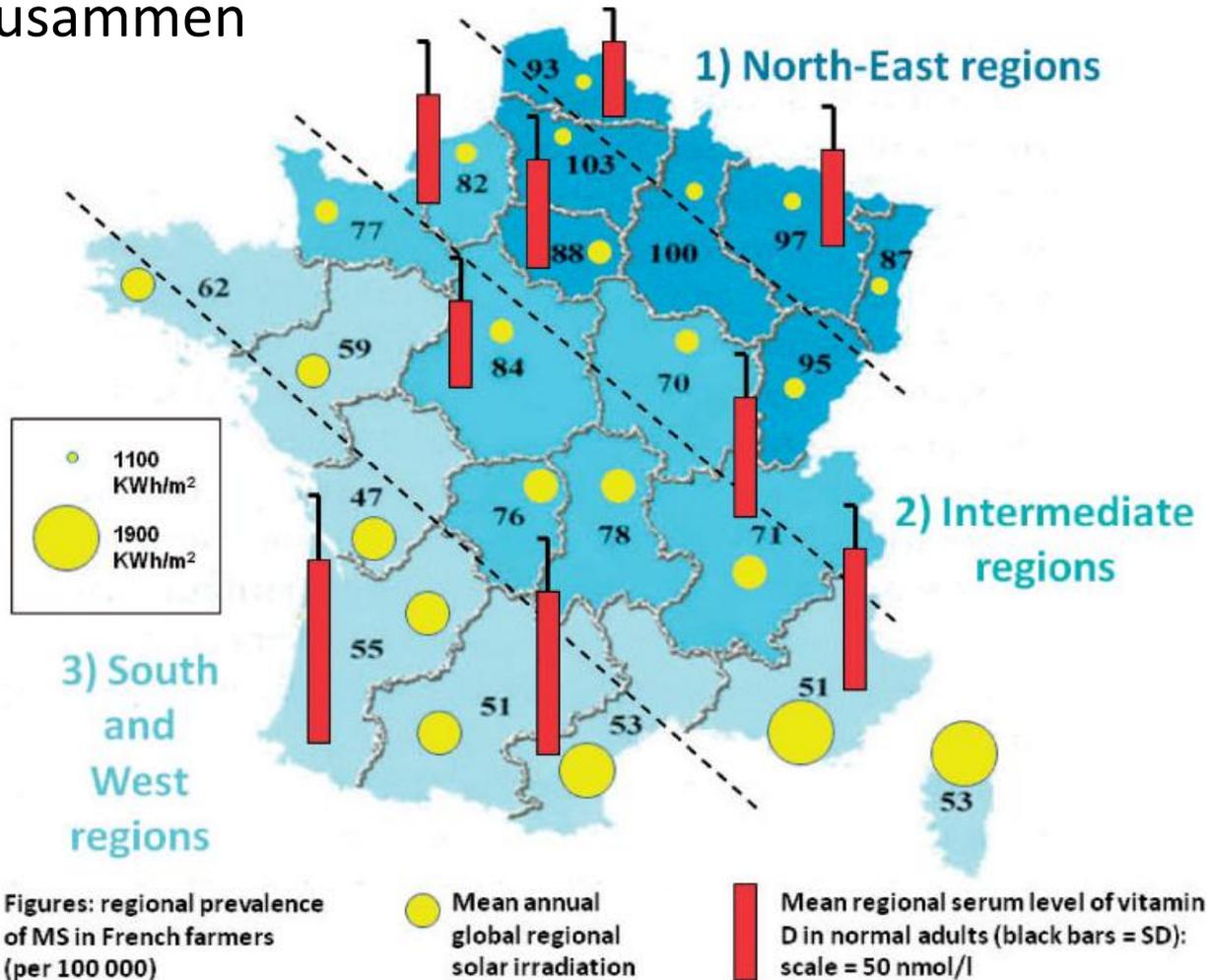
Beobachtungen

- Geographische Verteilung haben das „Sonnenvitamin“ in den Focus wissenschaftlicher Studien gerückt:
- z.B. in Frankreich Abnahme des Vitamin-D-Spiegel von Süden nach Norden und Zunahme der MS-Häufigkeit



Vitamin D und MS

Sonnenscheindauer, Vitamin-D-Spiegel, und MS-Häufigkeit hängen zusammen



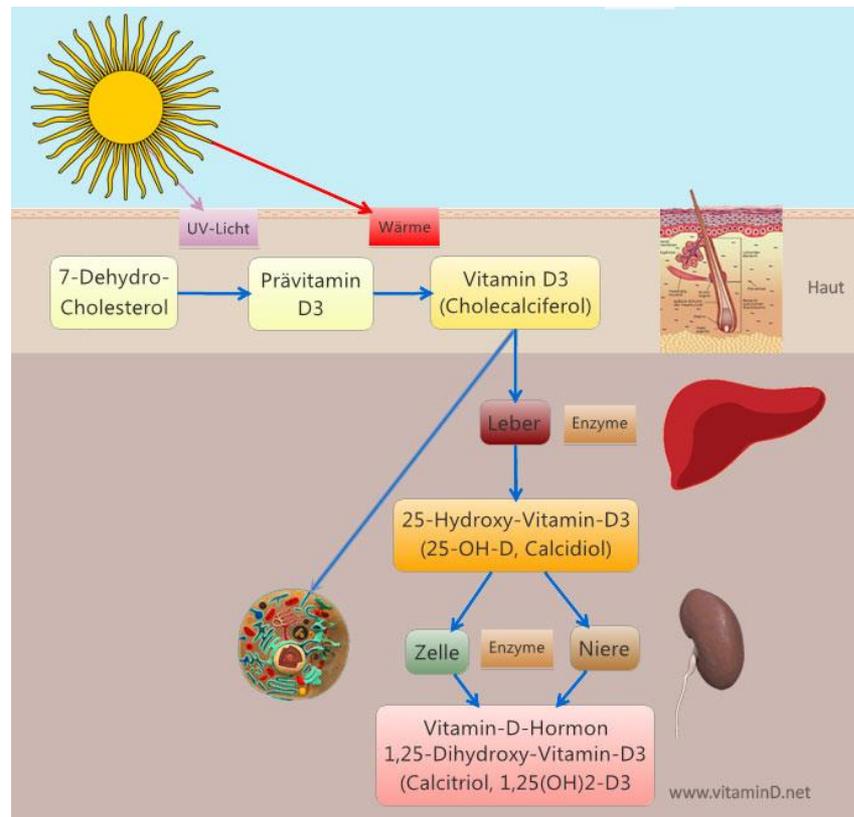
Pierrot-Deseilligny Ch. et al., Brain 2010



Vitamin D

Stoffwechsel

- Über 90% wird in der Haut gebildet
- Maßgeblich ist die UV-B Strahlung



Vitamin D

Aufnahme über Nahrungsmittel

- Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin
- Leber, fettreichen Fisch (z.B. Aal, Sardinen, Lachs, Hering), Eigelb, Butter, Käse, auch einige Pilze

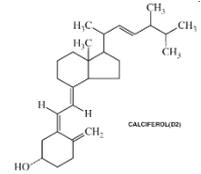


Copyright 2014, by Emily Hein



Vitamin D

Produktion durch Sonnenlicht abhängig von

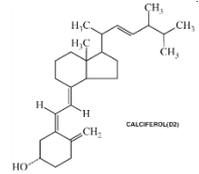


- Tages- und Jahreszeit
- Wetter
- Hauttyp
- Umgebung
- Kleidung
 - Sonnenschutz reduziert die Vitamin D Synthese
- Aktivität im Freien

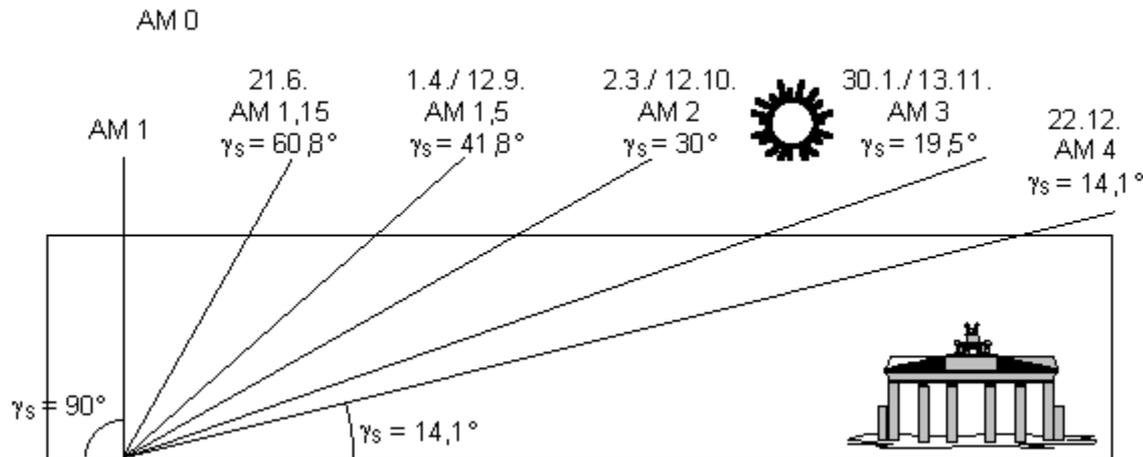


Vitamin D

Warum ist die Produktion ortsabhängig?

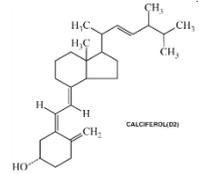


- Abhängig vom Winkel der Sonneneinstrahlung
- Je flacher der Winkel, desto länger ist der Weg der Sonnenstrahlen durch die Ozonschicht, desto mehr UV Strahlung wird absorbiert



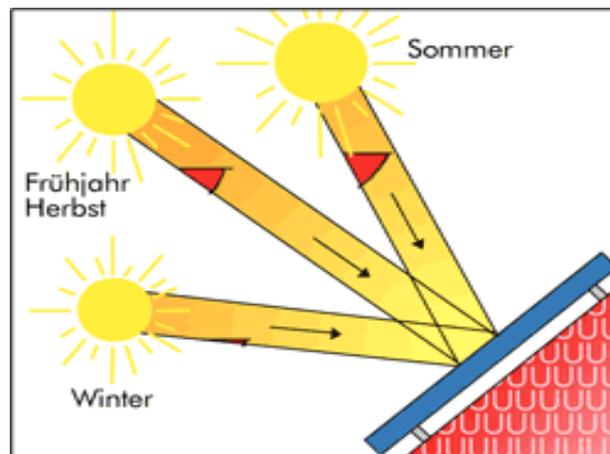


Vitamin D



Warum ist die Produktion ortsabhängig?

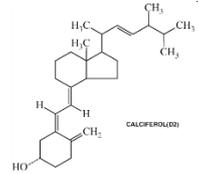
- Steht die Sonne tiefer als 45 Grad (morgens, abends und v.a. im Winter) ist keine ausreichende Vitamin D Produktion möglich
- In allen Ländern nördlich des 40. Breitengrades (Höhe von Rom) ist von Oktober bis März keine genügende Vit. D Produktion möglich, da Sonneneinstrahlung zu flach





Vitamin D

Einfluss der Sonnenscheindauer



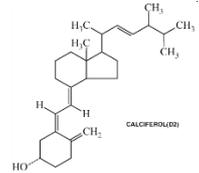
- Ca. 20 Minuten in der Sonne mit freiem Gesicht und freien Armen führt zur Bildung von ca. 10.000 – 20.000 IE
- Produktion über die Sonne sehr viel nachhaltiger als Vitamin-D-Aufnahme über Lebensmittel oder Präparate!
- Vitamin-D Referenzwert*:
 - Säuglinge (0-1 J.): $10\mu\text{g} \cong 400$ IE pro Tag
 - Kinder (1-15 J.): $15\mu\text{g} \cong 800$ IE pro Tag
 - Erwachsene: $15\mu\text{g} \cong 800$ IE pro Tag

* Gemäß EFSA (europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit), Okt 2016



Vitamin D

Bedeutung des Hauttyps und Alters



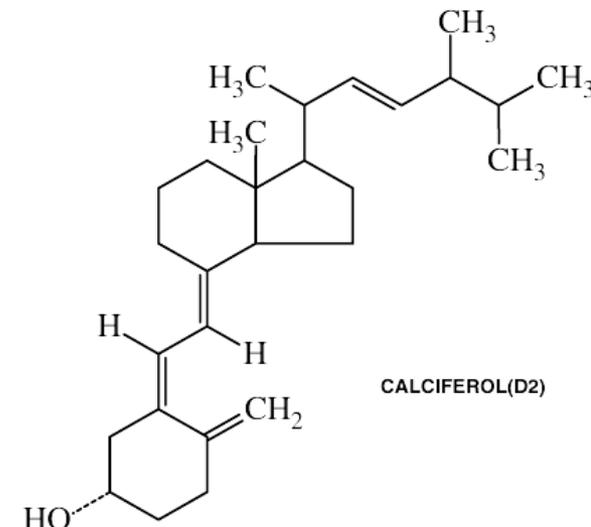
- Höhe der Vitamin D Produktion auch vom Hauttyp abhängig:
 - Hellhäutige Menschen bilden mehr Vitamin D als dunkelhäutige Menschen
- Die Haut älterer Menschen verliert die Fähigkeit Vit.-D zu bilden (Kapazität der Vitamin D Bildung bei über 70-jährigen um 75% reduziert)
 - durch Beschaffenheit der Haut
 - durch Reduktion des Ausgangsstoffes (7- Dehydrocholesterol)



Vitamin D

Wirkung

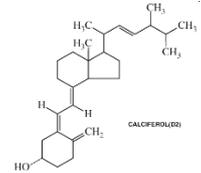
- Vermittelt über einen Vitamin-D-Rezeptor
- Hauptaufgabe: Steuerung der Aufnahme von Calcium und Phosphat aus dem Darm zur Härtung der Knochen
- Ist notwendig für die Wirkung des Parathormons
- Zudem Wirkung auf:
 - Herz-Kreislauf
 - Muskulatur
 - Immunsystem !
 - Gegen Erkältungen
 - Krebsverlauf





Vitamin D

Wirkungen auf das Immunsystem



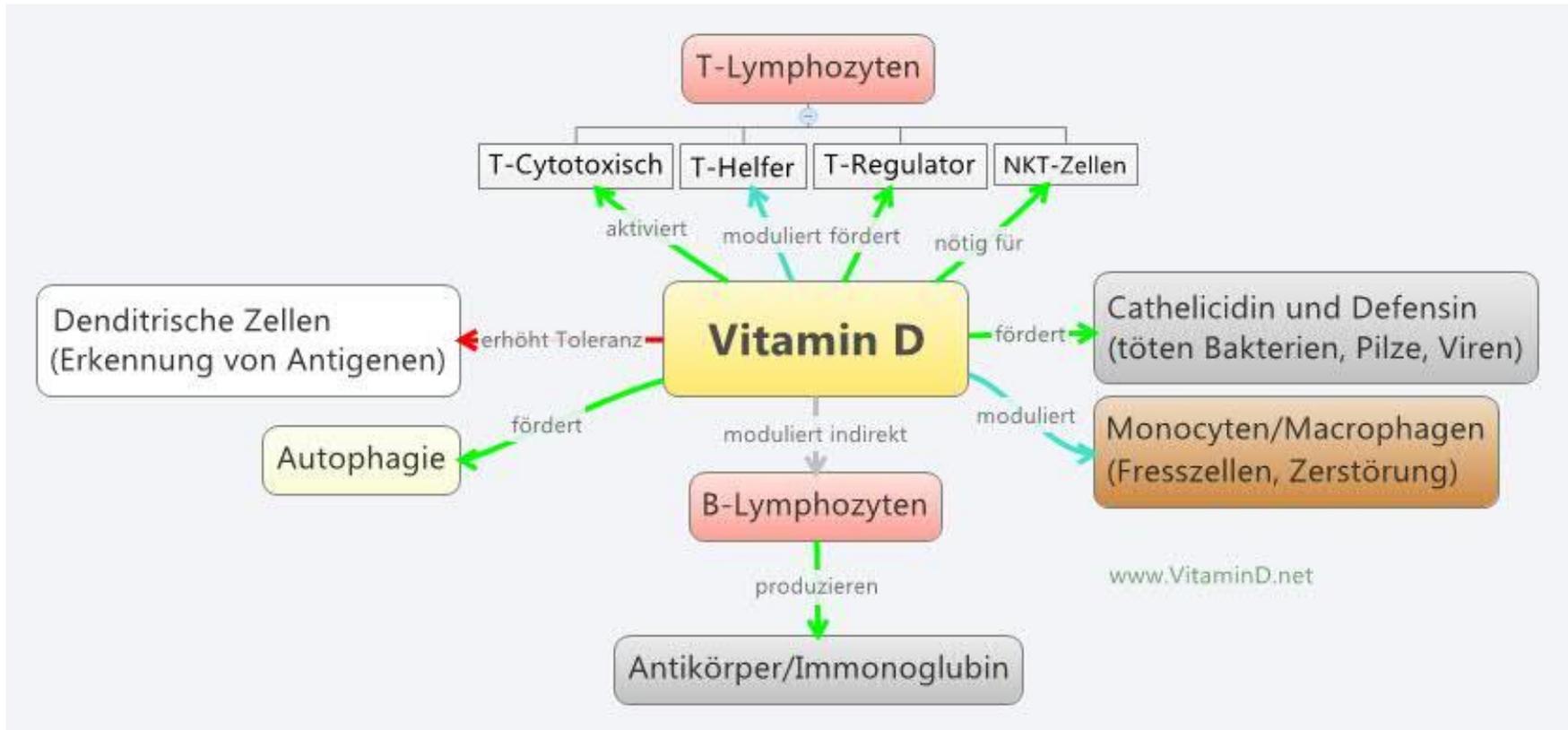
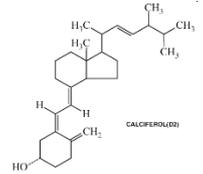
- Vielfältige immunregulatorische Eigenschaften
- Genaue Zusammenhänge noch nicht endgültig klar
- Einfluss auf die Produktion von Botenstoffen
- Stimulation regulatorischer T-Lymphozyten

- Vitamin D Mangel kann sich daher bei Patienten mit Autoimmunerkrankung ungünstig auswirken



Vitamin D

Wirkungen auf das Immunsystem



www.VitaminD.net



Vitamin D Mangel

Ursachen eines Mangels

- Wert unter 20nmol/L (= 12ng/ml) können als Mangel bezeichnet werden
- Verminderte Sonnenlichtexposition
- Nieren-, Leberfunktionsstörungen sowie Darmerkrankungen
- Ältere Menschen
- Übergewicht
- Medikamente
- Dunkelhäutige Person



Vitamin D Mangel

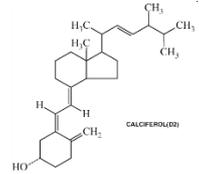
Häufige Symptome eines Vitaminmangels

- Rachitis: im frühen Kindesalter mit typischen Knochenverkrümmungen, Knochenerweichungen, Gang- und Bewegungsstörungen sowie Wachstumsverzögerung, Krämpfen und Schmerzen
- Osteomalazie: schmerzhafte Knochenerweichung
- Osteoporose: Knochenschwund, erhöhte Bruchgefahr
- Muskelschwäche
- Infektanfälligkeit
- Müdigkeit
- Antriebslosigkeit



Vitamin D

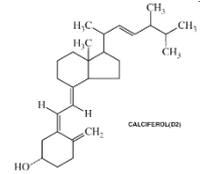
Überdosierung



- Ab einem Wert von >150 ng/ml kann von einer Überdosierung gesprochen werden
- Ist durch überhöhte Zufuhr (>40.000 IE/Tag) möglich
- Steigert Aufnahme von Calcium aus der Nahrung
- Hypercalcämie (zu viel Calcium im Blut) mit möglichen Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Obstipation, Polyurie, Antriebslosigkeit, Müdigkeit
- Hypercalciurie (vermehrte Calciumausscheidung im Urin)
 - Bildung von z.B. Calciumoxalatsteinen (Harnsteine)



Studien zu MS und Sonne / Vitamin D



- Epidemiologische Studien und Assoziationsstudien konnten überwiegend einen Zusammenhang zwischen Sonneneinstrahlung sowie Vit.-D-Spiegeln und MS Risiko zeigen
- Retrospektive Studien: Untersuchung von Daten aus der Vergangenheit
- Prospektive Studien: geplante , fortlaufende Datensammlung in die Zukunft



Studien zu Sonnen-Exposition und MS

Retrospektive Kohortenstudien

- 😊 Tasmanien (2003): bei mehr Sonne, geringeres MS-Risiko, aber mehr Hautveränderungen
- ☹️ Israel (1965): bei mehr Sonne, MS-Risiko nicht verringert
- 😊 Norwegen (2007): bei mehr Freizeit im Freien reduziertes MS-Risiko, auch bei 3 Fischmalzeiten pro Woche
- ☹️ Polen (1969): mehr Freizeit im Freien reduziert MS-Risiko nicht
- ☹️ Kanada (1998): Fischkonsum ohne Einfluss auf MS-Risiko
- 😊 USA (2007): bei eineiigen Zwillingen hatte der mit MS weniger Zeit im Freien oder mit Sonnenbaden verbracht als der ohne MS



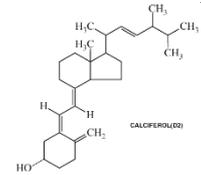
Studien zu Vitamin-D und MS

Kohortenstudien

- Retrospektiv:
 - 😊 USA (2004): bei $>400\text{IE}/\text{Tag}$ MS-Risiko von Mutter und Kindern reduziert
- Prospektiv:
 - 😊 USA (2006): je höher Vit-D-Spiegel, desto geringer MS-Risiko; Spiegel $>30\text{ng}/\text{ml}$ vorteilhaft
 - 😊 USA (2010): je höher Vit-D-Spiegel bei Kindern, desto geringer war die Schubrate
 - 😊 Tasmanien (2007): je höher der Vit-D-Spiegel bei Erwachsenen, desto geringer war die Schubrate



Studien zu MS und Sonne / Vitamin D



- Epidemiologische Studien und Assoziationsstudien konnten überwiegend einen Zusammenhang zwischen Sonneneinstrahlung sowie Vit.-D-Spiegeln und MS Risiko zeigen
- Da die Ursache-Wirkungs-Beziehung aus solchen Studien nicht abgelesen werden kann, sind randomisierte Studien zur Klärung des Zusammenhangs notwendig





SOLAR Studie

Orale Vitamin D Substitution bei schubförmiger MS

- Phase II Studie
- Wirkung von Vit. D in Ergänzung zu einer immunmodulatorischen Therapie mit Interferon- β -1a (Rebif®)
3x44 μ g/Woche s.c.
- Einschlusskriterien:
 - Vitamin D3 Spiegel < 150 μ mol/l (< 15nmol/ml)
 - schubförmiger MS
- Veröffentlichung bisher nur als Kongressbericht und einer immunologischen Substudie !



SOLAR Studie

Studienstruktur

- Randomisierung 1:1
 - Interferon + Vitamin3 oder Interferon + Placebo
- 229 Patienten
- Gruppen bzgl. Basisparameter homogen
- Aber:
 - Patienten der Interferon + Placebo Gruppe länger erkrankt: 14,8 Monate vs. 10,4 Monate



SOLAR Studie

Vitamin D Therapie

- Täglich 6.670 IE über 4 Wochen,
danach
- 14.007 IE täglich für den Rest des Studienzeitraums
- geplante Dauer 2 Jahre
- Wegen Rekrutierungsproblemen auf 48 Wochen reduziert



SOLAR Studie

Endpunkte

- Primärer Endpunkt: NEDA (no evidence of disease activity)
 - Kein Hinweis auf klinische Krankheitsaktivität, d.h.
 - keine Schübe und
 - keine Behinderungsprogression (EDSS) und
 - keine neuen Herde im MRT
- Sekundäre Endpunkte
 - Jährliche Schubrate
 - Krankheitsprogression (EDSS)
 - Verschiedene MRT Parameter



SOLAR Studie

Ergebnisse

- Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht
- Kein Unterschied bei Pat. mit/ohne Vitamin D
- NEDA (no evidence of disease activity):
 - Vitamin D Gruppe: 37,2%
 - Placebo Gruppe: 35,3%
- Somit ist die Studie – aus wissenschaftlicher Sicht - negativ



SOLAR Studie

Sekundäre Endpunkte

- Kein Hinweis auf Verzögerung der Behinderungsprogression anhand der EDSS
- Schubrate reduziert (0,28/Jahr in der Behandlungsgruppe vs. 0,41/Jahr in der Placebogruppe)
 - statistisch jedoch nicht signifikant, nur ein Trend
- Signifikanter Unterschied hinsichtlich der MRT Aktivität
 - Signifikante 32%-ige Reduktion in der Anzahl aktiver Läsionen



SOLAR Studie

Zusammenfassung

- Primärer Endpunkt wurde verfehlt – Studie aus wissenschaftlichen Erwägungen negativ
- Somit gibt es keine eindeutige Evidenz für den routinemäßigen Einsatz von Vit. D bei (schubförmiger) MS
- Signifikant weniger MR-Aktivität (objektiver Endpunkt) und ein Trend zu weniger Schüben



SOLAR Studie

Kritik

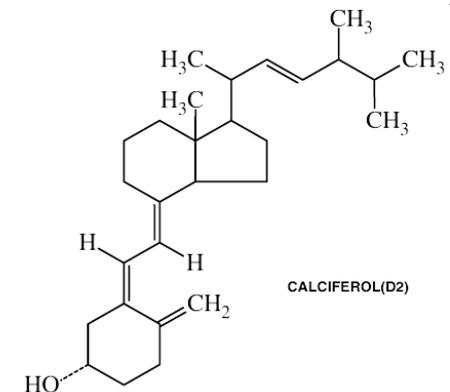
- Studie sehr kurz
- Geringe Teilnehmerzahl



Vitamin D und MS

Empfehlungen

- Bisher keine einheitlichen Empfehlungen
 - Studien konnten bisher keinen eindeutigen Nutzen nachweisen
 - aber eben auch keinen Schaden
- Weitere Studienergebnisse stehen aus
- Bis dahin kann gelten
 - Spiegel sollte $>50\text{nmol/l}$ (20ng/ml) betragen
 - wenn Wert niedriger, dann Substitution





Vitamin D und MS

Vorläufige Empfehlung

- Täglich 1000-2000 IE Vitamin D oder 20.000 IE 1x pro Woche
- Aufenthalt im Freien: 20 Minuten in der Sonne mit freiem Gesicht und freien Unterarmen (entspricht ca. 10.000 IE Vitamin D)
- Wir machen keinen Unterschied bzgl. der Empfehlung zur Vitamin-D-Substitution in Abhängigkeit der MS-Form
- Jährliche Kontrollen des Vitamin-D-Spiegels sind anzuraten



Vitamin D und MS



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !