

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
Einsteinstraße 1
81675 München

Ansprechpartner für die Medien:

Claudia Borsanyi
Tel.: +49 89 4140-7973
Fax: +49 89 4140-4655
E-Mail: claudia.borsanyi@kkn-ms.de
Internet: www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de

Medien: Alle Medien
Ressort: Medizin/Gesundheit/Wissenschaft
Datum: 28. September 2017



PRESSEINFORMATION

DMSG Bundesverband e. V. und KKNMS

Hochdosiertes Vitamin D als Zusatztherapie in der Behandlung der Multiplen Sklerose? – Ein Update zur Fachliteratur

Mainz/Hannover/München, 28.09.2017 Jüngste Berichte über Therapieerfolge in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) mit ultrahochdosiertem Vitamin D („Coimbra-Protokoll“) wecken hohes Interesse in Patienten, die an der Autoimmunerkrankung leiden. Das Behandlungskonzept suggeriert nach derzeit noch unpublizierten Angaben des brasilianischen Arztes Dr. Coimbra in ca. 95% aller Fälle einen Übergang in dauerhafte Remission sowie den Rückgang aller jüngeren Symptome. Was ist bekannt über die Wirkung von Vitamin D als Therapie der Multiplen Sklerose? Was muss beim Coimbra-Protokoll beachtet werden? Diese Fragen sollen hier kurz beleuchtet werden.

Bei Personen **ohne die Diagnose MS** wird die Zusatztherapie mit Vitamin D noch sehr kontrovers diskutiert. Es besteht eine Abwägung zwischen positiven Effekten und potentiellen Nebenwirkungen (1), manche Ärzte sprechen hier auch von der „Pseudokrkrankheit Vitamin D-Mangel“ und einer potentiellen Übertherapie bei nicht gesicherter Studienlage hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber bestimmten Erkrankungen (2).

Bei Patienten mit MS ist die Lage etwas anders: es konnte mehrfach gezeigt werden, dass die meisten MS-Patienten einen Vitamin D-Mangel aufweisen, oftmals sogar schon bei der Geburt (3). Mehrere Studien berichten einstimmig, dass Menschen mit einem hohen Vitamin-D-Spiegel, vor allem in der frühen Kindheit und der Jugend, ein geringeres Risiko haben, später im Leben an

Multiple Sklerose zu erkranken (3-5). Darüber hinaus konnte eine Korrelation des Vitamin-D-Spiegels mit dem Krankheitsverlauf/dem Fortschreiten der Multiplen Sklerose gezeigt werden: eine geringere MS-Aktivität (geringere Schubrate; weniger schwere Schübe) wurde bei höheren Vitamin-D-Spiegeln beobachtet (6-8).

Die Einnahme von normal oder hochdosiertem Vitamin D scheint von daher eine Möglichkeit zu sein, der Krankheit einen ihrer potentiellen Beeinflussungsfaktoren zu nehmen.

Es sei hier vorsichtshalber erwähnt, dass (fast) alle diese Beobachtungen nicht klären konnten, ob der Vitamin D-Mangel eine Folge/Begleiterscheinung oder wirklich eine Ursache der MS ist und es bleibt daher unklar, ob man mit der Einnahme von Vitamin D die Krankheit ursächlich bekämpft oder nur eine Begleiterscheinung lindert. Dennoch werfen diese Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Auftreten sowie dem klinischen Verlauf der Multiplen Sklerose natürlich die Frage nach dem Einsatz von Vitamin D als Therapie der Autoimmunerkrankung auf. In der Tat konnte in verschiedenen Studien sowohl eine immun-modulatorische als auch eine entzündungshemmende Wirkung von Vitamin D nachgewiesen werden (9, 10). Andere Studien konnten in tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, dass Vitamin D auch eine positive Wirkung auf die sogenannte Remyelinisierung, Reparaturvorgänge im geschädigten Nervensystem, hat (11, 12). Analog dazu wurde auch in einer humanen Studie gezeigt, dass höhere Vitamin-D-Level zu geringeren Schäden im Nervensystem von Patienten, die an Multiple Sklerose leiden, führen (13).

Studien, die den therapeutischen Effekt von Vitamin D als Ergänzungstherapie zu konventionellen Behandlungsmethoden untersucht haben, lieferten erste Hinweise auf einen tatsächlichen Behandlungseffekt durch Vitamin-D-Supplementierung und konnten zeigen, dass eine Zusatztherapie mit Vitamin D (eine durchschnittliche Tagesdosis von 14.000 IE) in einer geringeren MS-Aktivität (weniger Läsionen im MRT; geringere Schubrate) und in messbaren immunologischen Veränderungen resultiert (z. B. (14-16)). Allerdings war die Therapiedauer der Studien mit einem Jahr relativ kurz, so dass keine Aussagen zu möglichen schädlichen Auswirkungen sehr hoher Vitamin-D-Dosen über längere als die bisher untersuchten Zeiträume getroffen werden können. An dieser Stelle sei erwähnt, dass der allgemein als „Vitamin D“ bezeichnete Stoff ein Steroidhormon ist und man Effekte durch Langzeitbehandlung daher nicht ausschließen kann, wie sie auch durch die Behandlung mit anderen Hormonen entstehen können (z. B. Hormonersatztherapie bei Frauen in den Wechseljahren (17)).

Zudem muss die bislang größte durchgeführte Studie zum therapeutischen Effekt von Vitamin-D-Supplementation, die sogenannte **SOLAR-Studie**, aus wissenschaftlicher Sicht als negativ betrachtet werden: das Studienziel einer völligen Remission (kein Hinweis auf klinische Krankheitsaktivität) wurde nicht

erreicht (18) (ECTRIMS 2016). Die Bildgebung zeigte zwar weniger Läsionen und auch ein Rückgang der jährlichen Schubrate konnte unter Vitamin-D-Supplementation beobachtet werden, da der primäre Endpunkt jedoch verfehlt wurde und die Studie damit negativ ist, gibt es für den Einsatz von Vitamin D als Intervention bei MS momentan keine klare schulmedizinische Evidenz. Die Therapiedauer von knapp einem Jahr war auch bei der SOLAR-Studie relativ kurz um Aussagen über langfristige Wirkungen von Vitamin D treffen zu können und es ist zudem unklar, ob Vitamin D ähnlich günstige Effekte hat, wenn es mit anderen Immuntherapeutika als Interferon-Beta kombiniert wird.

Mehrere andere Studien, die Effekte von Vitamin D als Ergänzungstherapie untersucht haben, haben zudem keinen Effekt der Vitamin-D-Supplementation beobachten können (z. B. (19)), so dass sich zusammenfassend sagen lässt, dass Studien mit Dosierungsbereichen von bis zu 14.000 IE pro Tag und Therapiedauern von bis zu 96 Wochen bislang keinen eindeutigen Nutzen, aber auch keinen Schaden von Vitamin D als Ergänzungstherapie nachweisen konnten. Randomisierte kontrollierte Studien sind daher notwendig um die Wirkung von Vitamin D in der Therapie der MS zu klären.

Was ist nun der Unterschied des „Coimbra-Protokolls“ zu anderen Studien? Wodurch lässt sich der behauptete Therapieeffekt des Protokolls durch Vitamin D erklären?

Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem „Coimbra-Protokoll“ und anderen Studien, die den therapeutischen Effekt von Vitamin D als Ergänzungstherapie zu konventionellen MS-Therapien untersucht haben, ist die Dosierung: im „Coimbra-Protokoll“ wird ultrahochdosiertes Vitamin D von bis zu 60.000 IE pro Tag verabreicht. Das Behandlungskonzept von Dr. Coimbra basiert auf der Annahme, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose eine Resistenz gegen Vitamin D haben; d.h. es können keine ausreichenden Mengen an aktivem Vitamin D hergestellt werden oder die hergestellten Mengen erzielen eine zu geringe Wirkung, so dass große Dosen an Vitamin D benötigt werden. Die notwendige Tagesdosis an Vitamin D wird individuell für jeden Patienten anhand seines Parathormons (PTH)-Spiegels ermittelt. Die Freisetzung von PTH, einem Hormon, das von den Nebenschilddrüsen gebildet wird, wird von Vitamin D gehemmt, so dass der PTH-Spiegel als Indikator für die biologische Aktivität von Vitamin D genutzt werden kann. Ziel ist es, den PTH-Spiegel mittels Vitamin D Verabreichung so einzustellen, dass er nahe der unteren Grenze des Normalbereichs liegt. Ein zu niedriger PTH-Spiegel wiederum würde zu einem toxischen Effekt von Vitamin D führen. Für die Einstellung der optimalen, individuellen Tagesdosis ist also eine regelmäßige, ärztliche Überwachung des PTH-Spiegels notwendig. Patienten, die mit „Ultrahochdosen Vitamin D“ therapiert werden, müssen zudem strikt eine calciumarme Diät (unter anderem Verzicht auf Milchprodukte) einhalten um Nierenschäden zu vermeiden.

Hohe Vitamin-D-Dosen führen zu einer übermäßigen Calcium-Aufnahme aus der Nahrung und eine tägliche Mindest-Trinkmenge von 2,5 Litern ist notwendig, um die Calcium-Ausscheidung über die Nieren zu gewährleisten. Ein weiterer wichtiger Bestandteil des „Coimbra-Protokolls“ ist laut Angabe regelmäßiger Sport, um den Abbau von Knochensubstanz zu verhindern. Die Zusammenhänge zwischen Vitamin D und der Knochensubstanz ist der Grund, warum in Vitamin-D-Studien Knochenbrüche und Stürze immer besonders intensiv beobachtet werden.

Von der **Eigenmedikation** mit Ultrahochdosen Vitamin D und außerhalb von kontrollierten Studien ist daher in jedem Fall und eindeutig abzuraten, da das Behandlungsprotokoll eine sehr sorgfältige Überwachung der individuellen Vitamin-D-Dosierung beinhaltet, um eine Toxizität zu vermeiden.

Zudem gibt es bislang keine veröffentlichten Studien von Dr. Coimbra zur Behandlung mit Ultrahochdosen Vitamin D. Auch wenn die Berichte und auch die Ergebnisse aus anderen Studien mit Vitamin D als Ergänzungstherapie sehr vielversprechend sind und Mut machen, sollten Vitamin-D-Präparate nur nach Rücksprache und unter Aufsicht eines Arztes eingenommen werden.

Eine Behandlung nach dem Coimbra-Protokolls als Zusatztherapie für MS-Patienten ist nach unserer Ansicht nur im Rahmen eines Studienprotokolls zu rechtfertigen, um weitere Erkenntnisse über diesen Ansatz zu erlangen. Bislang gibt es aus wissenschaftlicher Sicht jedoch noch keine Erkenntnisse, die den Einsatz des Coimbra-Protokolls befürworten: randomisierte kontrollierte Studien sind ganz klar notwendig, um den Einsatz von ultrahochdosiertem Vitamin D zu rechtfertigen und um mögliche schädliche Auswirkungen sehr hoher Vitamin D-Dosen ausschließen zu können.

Wer dennoch eigenständig seinen Vitamin-D-Speicher auffüllen möchte, der sollte sich gesund ernähren (viele Lebensmittel enthalten Vitamin D und seine Vorläuferstufen), sich viel an der frischen Luft aufhalten und durch umsichtiges Sonnen seine Vitamin-D-Synthese aktivieren. Neben Vitamin D werden durch Sonnenlicht noch andere Photoprodukte in der Haut aktiviert, die förderlich für die Gesundheit sind und im Vergleich zu oral verabreichten Vitamin-D-Präparaten bleibt über die Haut gebildetes Vitamin D länger im Blut. Eine Überdosierung von Vitamin D durch Sonnenlicht ist nicht möglich, jedoch steigt mit zunehmender Sonnenexposition die UV-Belastung und damit das Hautkrebsrisiko. Daher sollte man auf keinen Fall einen Sonnenbrand riskieren, um seinen Vitamin-D-Spiegel zu erhöhen. Abschließend sind darüber hinaus regelmäßige Kontrollen des Vitamin D-Spiegels anzuraten.

Literatur:

1. Spector TD, and Levy L. Should healthy people take a vitamin D supplement in winter months? *Bmj*. 2016;355(i6183).
2. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, and Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj*. 2014;348(g2035).
3. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jorgensen KT, Lundqvist M, Simonsen J, Jess T, Cohen A, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*. 2017;88(1):44-51.
4. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, and Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*. 2006;296(23):2832-8.
5. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, and Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(21):2140-5.
6. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*. 2014;71(3):306-14.
7. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, Gourraud PA, Brenneman D, Owen MC, Qualley P, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2012;72(2):234-40.
8. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, and Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(3):261-6.
9. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, and Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21.
10. Fawaz L, Mrad MF, Kazan JM, Sayegh S, Akika R, and Khoury SJ. Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on Th17 cell differentiation. *Clinical immunology*. 2016;166-167(59-71).
11. Mashayekhi F, and Salehi Z. Administration of vitamin D3 induces CNPase and myelin oligodendrocyte glycoprotein expression in the cerebral cortex of the murine model of cuprizone-induced demyelination. *Folia neuropathologica*. 2016;54(3):259-64.
12. Matias-Guiu J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, and Gomez-Pinedo U. Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2016.
13. Sandberg L, Bistrom M, Salzer J, Vagberg M, Svenningsson A, and Sundstrom P. Vitamin D and axonal injury in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2016;22(8):1027-31.
14. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, and O'Connor P. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(23):1852-9.
15. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M, Tienari P, Atula S, Sarasoja T, Herrala L, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple

- sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012;83(5):565-71.
16. Laursen JH, Sondergaard HB, Sorensen PS, Sellebjerg F, and Oturai AB. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2016;10(169-73).
 17. Williams BR, and Cho JS. Hormone Replacement: The Fountain of Youth? *Primary care*. 2017;44(3):481-98.
 18. Muris AH, Smolders J, Rolf L, Thewissen M, Hupperts R, Damoiseaux J, and group Ss. Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFNbeta; the SOLARIUM study. *J Neuroimmunol*. 2016;300(47-56).
 19. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, and Jorgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2012;18(8):1144-51.

* * *

Der Abdruck ist frei.

* * *

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ist eines von bundesweit 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zu spezifischen Krankheitsbildern bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen.

Der Fokus der aktuellen KKNMS-Projekte liegt auf der langfristigen Verbesserung der MS-Diagnose, -Therapie und -Versorgung. Die Geschäftsstelle ist am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angesiedelt.