Multiple Sklerose: Krankheitsaktivität unter der Therapie mit Interferon beta-1b

Korrelation mit dem Vitamin-D-Spiegel?

Fragestellung: Korrelieren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel mit der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS), die mit Interferon (IFN) beta-1b behandelt werden?

Hintergrund: Mehrere Studien legen für die frühe MS und das klinisch isolierte Syndrom (KIS) eine Assoziation niedriger 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel mit einem höheren Erkrankungsrisiko und einer verstärkten Krankheitsaktivität nahe.

Patienten und Methodik: Die Datenauswertung basiert auf der ergänzenden Auswertung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel in Korrelation zu den bereits vor längerem prospektiv erhobenen klinischen Endpunkten sowie MRT-Daten von 1.428 mit IFN beta-1b behandelten Teilnehmern der BEYOND-Kohorte. Hier handelt es sich um eine große, randomisierte, klinische

Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K et al. Association of vitamin D levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon beta-1b. JAMA Neurol 2015; 72: 1458–65

Phase-III-Studie zur vergleichenden Wirksamkeit von 250 versus 500 µg IFN beta-1b jeden zweiten Tag bei schubförmiger MS, die von 2003 bis 2005 lief. Klinische Endpunkte sind Schübe und EDSS-Progression, die MRT-Analysen schließen das Auftreten neuer aktiver Läsionen (T2-Läsionen bzw. Gadolinium-aufnehmende Läsionen) sowie die Veränderung des normalisierten Hirnvolumens ein.

Ergebnisse: Der mittlere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel zeigt eine inverse Korrelation mit der kumulativen Anzahl neuer aktiver Läsionen zwischen Baseline und letzter Studien-MRT. Eine Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels um 50 nmol/l im Serum ist mit einer 31 % niedrigeren Anzahl neuer Läsionen in der MRT verknüpft. Die niedrigste Anzahl neuer MRT-Läsionen findet sich in der Gruppe der Patienten mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegeln > 100 nmol/l. In der Analyse von Hirnatrophie, Schubraten oder EDSS ergibt sich dagegen keine Korrelation.

Schlussfolgerungen: Bei IFN beta-1b behandelten MS-Patienten korrelieren höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel im Serum mit einer niedrigeren Entzündungsaktivität in der MRT.

– Kommentar von Ralf Linker, Erlangen

Assoziation klar, klinische Konsequenz noch nicht

Die Assoziation von Vitamin D und MRT-Aktivität gilt neben früher MS und KIS offensichtlich auch für mit IFN beta-1b behandelte Patienten mit etablierter Erkrankung. Interessanterweise korrelierten in dieser Studie nur die sensitiven MRT-Entzündungsparameter signifikant, während das für klinisch relevante Effekte oder die Hirnatrophie nicht abzubilden war.

Trotz umfassender Berücksichtigung vieler wichtiger Faktoren in der statistischen Analyse wie zum Beispiel dem HLA-DRB1*15-Status berichtet die Studie nicht über eine Adjustierung für Breitengrade. Es ist aber bekannt, dass die regional unterschiedliche UV-Lichtexposition die Vitamin-D-Spiegel beeinflussen kann. Hier verwundert es etwas, dass sich für einige Auswertungen Israel und die Mittelmeerländer in derselben Analysegruppe wie Mitteleuropa wiederfinden. Auch eine Adjustierung für den Monat der Probenentnahme scheint aufgrund der Jahresrhythmik von Vitamin-D-Spiegeln sinnvoll: In den gemäßigten Breiten der Nordhalbkugel werden die niedrigsten Calcidiol-Spiegel in den Monaten Februar und März gemessen und die höchsten Werte im August und September erreicht. In der Studie erbrachten Analysen mit Grenzwerten von 50 und 100 ng/ml 25-Hydroxy-Vitamin D besonders eindrucksvolle Ergebnisse. Dennoch stellen diese Werte zunächst einmal arbiträre Grenzen dar. Welcher Wert einen immunologisch relevanten Vitamin-D-Mangel anzeigt, ist nicht endgültig geklärt.

Die in dieser Studie nachgewiesenen Assoziationen belegen keine kausale Verknüpfung. Neben direkten Effekten wäre auch denkbar, dass Vitamin D bei MS-Patienten nur als indi-

rekter Parameter für körperliche Aktivität oder die UV-Lichtexposition eine Rolle spielt. Für UVB-Licht konnte kürzlich ein modulierender Effekt auf dendritische Zellen bei MS-Patienten gezeigt werden [1].

Zusammenfassend bleibt die Studie für die klinischen Endpunkte negativ und verpasst ein wenig, dieses wichtige Ergebnis auch als solches herauszustellen. Letztlich sind korrelierende Ansätze ein Schritt zu einem ersten Verständnis der Zusammenhänge, klären jedoch die wichtige Frage nach dem tatsächlichen Nutzen einer (niedrig versus hoch dosierten) Vitamin-D-Substitution als Add-on-Behandlung zu etablierten Immuntherapien nicht. Daher kann hierzu weiterhin keine generelle Therapieempfehlung abgegeben werden.

Referenz:

1. Breuer J et al. Ann Neurol 2014; 75: 739–58

Prof. Dr. med. Ralf Linker, Erlangen

Neurologie, Neuromuskuläres Zentrum,
Universitätsklinikum Erlangen
E-Mail: ralf.linker@uk-erlangen.de