

Zusatztherapie bei Multipler Sklerose

Vitamin D₃ als Add-on zu Interferon beta ohne nachweisbaren klinischen Benefit bei MS

Fragestellung: Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin D₃ bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) als Ergänzung zu einer Standardbasistherapie mit subkutanem Interferon beta-1a (IFN β-1a).

Hintergrund: Bei Gesunden sind niedrige Serumspiegel von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (< 100 nmol/l) mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet, eine MS zu entwickeln; bei MS-Patienten in der frühen Erkrankungsphase sind sie mit einer erhöhten Schubaktivität und Behinderungsprogression assoziiert. Mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien konnten Effekte auf die paraklinische MRT-Aktivität, jedoch keinen klinischen Benefit nachweisen.

Patienten und Methodik: In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde eine Basistherapie mit IFN β-1a s. c. bei RRMS-Patienten um Vigantolöl oder Placebo ergänzt. Eingeschlossen wurden 229 Patienten, die bereits mindestens drei und höchstens 18 Monate mit IFN β-1a behandelt wurden, und einen 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumspiegel < 150 nmol/l aufwie-

Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D₃ in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β-1a. *Neurology* 2019;93:e1906–16

sen. Sie wurden auf IFN-β 1a plus Placebo (n = 116) oder IFN β-1a plus orales Vitamin D₃ (14.007 IE/d; n = 113) randomisiert. Der im Studienverlauf angepasste primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer klinischen oder paraklinischen Krankheitsaktivität (NEDA-3) in Woche 48.

Ergebnisse: Aufgrund einer Abbruchrate von 19,8 % standen 98 Patienten in der Vitamin-D₃- und 88 in der Placebogruppe zur Auswertung zur Verfügung. Nach 48 Wochen hatten 36,3 % der Patienten, die hochdosiertes Vitamin D₃ erhielten, einen NEDA-3-Status versus 35,3 % der Patienten der Placebogruppe (Odds Ratio: 0,93; 95%-Konfidenzintervall: 0,53 – 1,63; p = 0,80). Im Vergleich zu Placebo hatte die Vitamin-D₃-Gruppe signifikant bessere MRT-Ergebnisse für aktive Läsionen (neue Kontrastmittel aufnehmende Läsionen und/oder neue oder sich vergrößern- de T2-Läsionen) und für die Veränderung des Gesamtvolumens der T2-Läsionen gegenüber dem Ausgangswert. Sicherheit und Nebenwirkungsprofile waren in den Gruppen vergleichbar.

Schlussfolgerung: Die Studie konnte keinen Nutzen für hochdosiertes Vitamin D₃ als Add-on-Behandlung zu IFN β-1a s. c. belegen, da der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde. Die Analyse der sekundären Endpunkte deutet aber auf eine protektive Wirkung der Vitamin-D₃-Gabe auf die Entwicklung neuer MRT-Läsionen bei Patienten mit RRMS hin.

– Kommentar von Til Menge, Düsseldorf

Negatives Studienergebnis – vielleicht zu viel gewollt?

Der primäre Endpunkt der Studie wurde nicht erreicht, wahrscheinlich weil die Studie beziehungsweise das Studienziel zu ambitioniert waren, wie die Autoren selbstkritisch in ihrer Diskussion feststellten. Denn eingeschlossen wurden Patienten, die mehr oder minder gut auf IFN β-1a eingestellt waren: (1) nur 7 % der Patienten hatten im Baseline-MRT Kontrastmittelaufnehmende Läsionen; (2) die mittlere Schubaktivität in den zwei Jahren vor Studienbeginn lag bei 1,75 Schüben; (3) die letzten Schübe lagen im Mittel 7,7 Monate zurück. Das Studienkomitee hatte zudem antizipiert, dass es durch die Vitamin-D₃-Behandlung zu einer 20%igen Zunahme der krankheitsfreien Patienten kommen würde. Und schließlich war mit einer Studienabbruchrate von 10 % gerechnet worden. Die Abbruchrate war schließlich doppelt so hoch – mutmaßlich weil genau während der Studienphase die ersten oralen Therapieoptionen als Alternativen zur Verfügung standen. Das war auch der Grund, warum die Studienrekrutierung so schleppend verlief, dass der primäre Endpunkt geändert und die Beobachtungszeit von 96 auf 48 Wochen verkürzt wurde. Die Kombination dieser Faktoren hat dann wahrscheinlich den

ohnehin ambitionierten primären Endpunkt des NEDA-3-Status nach einjähriger Vitamin-D₃-Substitution in unerreichbare Ferne rücken lassen.

Aber immerhin: Die Studie repliziert die positiven Effekte von Vitamin D₃ auf die (subklinische) MRT-Aktivität, die schon in anderen Studien gesehen wurden. So gesehen, spricht nichts gegen Vitamin D₃, nur der klinische Effekt lässt sich nicht nachweisen.



Prof. Dr. med. Til Menge, Düsseldorf

Leitender Oberarzt am Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum Düsseldorf
E-Mail: menge@uni-duesseldorf.de