



Ansvarig för avsnitten bakgrund och klinisk effekt: Peter Sundström (20130317), uppdaterat av Peter Sundström (20160407)

Ansvarig för SMS-rekommendationer: SMS läkemedelsutskott/Joakim Hambreus

Läkemedel: D-vitamin (Divisun[®], Detremin[®])

Datum för godkännande inom EU: Ej godkänt på indikation MS.

SMS rekommendation till användning: Tillräckligt vetenskapligt stöd från större randomiserade studier för att rekommendera D-vitamin tillskott vid MS saknas.

Dosering: I nuläget kan inga doseringsanvisningar ges (se ovan).

Bakgrund

Skillnader i MS-förekomst inom och mellan världsdelar har sedan länge misstänkts ha ett samband med solexponering.(1) MS är ovanlig kring ekvatorn, men förekomsten ökar med växande avstånd från ekvatorn. För flertalet människor på jordklotet är vistelse i solen den viktigaste källan till D-vitamin. Andra källor är kost (t ex fet fisk som lax, D-vitamin-berikade mjölkprodukter) eller kosttillskott. Samband har påvisats mellan låga D-vitamin-nivåer och ett stort antal sjukdomar, vilket dock inte innebär att ett orsakssamband behöver finnas. Gränsvärde för normala D-vitamin-nivåer är kontroversiellt.

Djurförsök tyder på att D-vitamin påverkar immunförsvaret i en anti-inflammatorisk riktning.(2) Flera studier har visat kopplingar mellan MS och gener knutna till D-vitamin.(3) En studie där Mendeliansk randomisering använts har givit starkt stöd för att D-vitamin har en kausal roll i sambandet mellan D-vitaminnivåer och risk för MS.(4)

Klinisk effekt

D-vitaminnivåer: Studier där biobanksprover lämnade innan sjukdomsdebut av MS har visat att låga D-vitaminnivåer är förknippade med ökad risk att utveckla MS.(5, 6) För MS-patienter och de som haft ett första MS-skov (CIS) finns tydliga samband där lägre D-vitaminnivåer förknippas med högre inflammatorisk sjukdomsaktivitet i form av skov,(7-9) nya/kontrastladdande MR lesioner, (9-11) högre nivåer av neurofilament i likvor,(12) ökad risk att utveckla MS efter CIS,(9, 13) och försämring mätt med EDSS,(9) jämfört de med högre D-vitaminnivåer. D-vitamin beräknas ge ca 10% minskning av inflammatorisk aktivitet för varje 10 nmol/l högre nivåer av D-vitamin. Ett sådant samband sågs även inom den grupp som hade nivåer över 50 nmol/l.(11) Att dessa samband finns även för CIS-patienter utgör ett argument mot omvänd kausalitet.(9) I en studie undersöktes skovfrekvens i relation till D-vitaminnivå i en grupp MS-patienter före och efter D-vitamintillskott (cirka 3000 IE vitamin D3/dag). Även hos dessa, som p g a D-vitaminsubstitution hade högre D-vitaminnivåer, sågs ett likartat samband med högre risk för skov vid lägre D-vitaminnivåer.(14).



Intag av D-vitamin: En prospektiv (enkätdata insamlade innan sjukdomsdebut) studie har visat att kvinnor som tagit D-vitamintillskott hade en signifikant minskad risk att utveckla MS.(15) Intag av D-vitamintillskott minskar risk för barndiabetes, som också är en autoimmun sjukdom; barn som fått tillskott 2000 IE/dag hade 78% minskad risk att utveckla diabetes.(16)

Studier av D-vitamintillskott: Hittills publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCTs) med D-vitamintillskott vid MS har varit små och därmed inkonklusiva.(17) I den hittills största studien lottades 158 MS-patienter till att under 6 månader få placebo eller en syntetisk D-vitaminanalog. Studien hade som primärt mål att studera effekten på trötthet. Här liksom för skov sågs en signifikant minskning i behandlingsgruppen.(18) I en finsk(19) respektive en norsk(20) studie (n=66 respektive 68) såg man ingen effekt på skov (1 respektive 2 års behandling). Endast i den finska studien användes MR som effektmått och där sågs en signifikant minskning av kontrastladdande lesioner på MR i behandlingsgruppen. För närvarande pågår sex större RCTs med totalt drygt 1000 patienter och resultaten av den första studien ska presenteras under 2016.

Biverkningar

D-vitamin i substitutionsdoser har inte uppvisat allvarliga biverkningar.

Graviditet och amning:

Inga kända risker vid D-vitaminsubstitution under graviditet eller amning.

Monitorering

D-vitaminnivåer kan mätas, men målnivåer vid MS kan inte anges.

Referenser:

- (1) ASCHERIO A, MUNGER KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61: 504-13.
- (2) SMOLDERS J, DAMOISEAUX J, MENHEERE P, HUPPERTS R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 7-17.
- (3) SUNDSTROM P, SALZER J. Vitamin D and multiple sclerosis-from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 56-61.
- (4) MOKRY LE, ROSS S, AHMAD OS, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS medicine* 2015; 12: e1001866.
- (5) MUNGER KL, LEVIN LI, HOLLIS BW, HOWARD NS, ASCHERIO A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama* 2006; 296: 2832-8.
- (6) SALZER J, HALLMANS G, NYSTROM M, STENLUND H, WADELL G, SUNDSTROM P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79: 2140-5.
- (7) SIMPSON S, JR., TAYLOR B, BLIZZARD L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 193-203.
- (8) MOWRY EM, KRUPP LB, MILAZZO M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 618-24.
- (9) ASCHERIO A, MUNGER KL, WHITE R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology* 2014; 71: 306-14.



MS-sällskapet rekommenderar

- (10) MOWRY EM, WAUBANT E, MCCULLOCH CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72: 234-40.
- (11) 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 neurology* 2015; 72: 1458-65.
- (12) SANDBERG L, BISTROM M, SALZER J, VAGBERG M, SVENNINGSSON A, SUNDSTROM P. Vitamin D and axonal injury in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015.
- (13) BANWELL B, BAR-OR A, ARNOLD DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet neurology* 2011; 10: 436-45.
- (14) PIERROT-DESEILLIGNY C, RIVAUD-PECHOUX S, CLERSON P, DE PAZ R, SOUBERBIELE JC. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2012; 5: 187-98.
- (15) MUNGER KL, ZHANG SM, O'REILLY E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
- (16) HYPONEN E, LAARA E, REUNANEN A, JARVELIN MR, VIRTANEN SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
- (17) POZUELO-MOYANO B, BENITO-LEON J, MITCHELL AJ, HERNANDEZ-GALLEGO J. A Systematic Review of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials Examining the Clinical Efficacy of Vitamin D in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology* 2012; 40: 147-53.
- (18) ACHIRON A, GIVON U, MAGALASHVILI D, et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler* 2014.
- (19) SOILU-HANNINEN M, AIVO J, LINDSTROM BM, 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 565-71.
- (20) KAMPMAN MT, STEFFENSEN LH, MELLGREN SI, 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: 1144-51.



SVENSKA MS-SÄLLSKAPET
THE SWEDISH MS-ASSOCIATION

MS-sällskapet rekommenderar
