

# SMSS om sambandet mellan D-vitamin och MS

Skillnader i MS-förekomst inom och mellan världsdelar har sedan länge misstänkts ha ett samband med solexponering.[1] MS är extremt 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 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 (många sjukhuslaboratorier har  $\geq 75$  nmol/L som undre gräns för normal nivå, medan bla Svenska osteoporossällskapet anger  $\geq 50$  nmol/L som normal nivå/sufficiens).[2]

Experimentella data på försöksdjur tyder på att D-vitamin påverkar immunförsvaret i en anti-inflammatorisk riktning.[3] Flera studier har visat kopplingar mellan MS och gener knutna till D-vitamin.[4] Två studier i vilka Mendeliansk randomisering har används ger starkt stöd för att D-vitamin har en kausal roll i sambandet mellan D-vitaminnivåer och uppkomst av MS.[5, 6]

Observationsstudier:

D-vitaminnivåer:

Studier på friska där biobanksprover lämnade innan sjukdomsdebut använts har visat att låga D-vitaminnivåer är förknippade med ökad risk att utveckla MS.[7, 8] 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,[9-11] nya/kontrastladdande MR lesioner,[11-13] högre nivåer av neurofilament i likvor,[14] ökad risk att utveckla MS efter CIS,[11, 15] och försämring mätt med EDSS,[11] jämfört de med högre D-vitaminnivåer. Effekten är i storleken 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. [13] Att dessa samband finns även för CIS-patienter utgör ett argument mot omvänd kausalitet.[11] 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.[16]

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, däremot så var i denna studie intag av vitamin D via födan ej associerat med MS-risken, vilket gör att resultaten inte entydigt pekar på att vitamin D-intag påverkar MS-utvecklingen.[17] En svensk fall-kontrollstudie har analyserat intag av fet fisk (en källa till vitamin D) i relation till MS och

funnit en knappt 20% lägre risk för att utveckla MS för individer som brukade äta fet fisk minst 1g/vecka. Någon association med intag av mager fisk (med låg vitamin D-halt) sågs inte [18]. 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.[19]

Experimentella studier:

D-vitamintillskott:

Publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCTs) med D-vitamintillskott vid MS har varit små och därmed inkonklusiva.[20] I en finsk[21] respektive en norsk[22] 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. På ECTRIMS 2016 rapporterades data från en större RCT där 229 patienter som samtidigt stod på Rebif 44 ug sc tre ggr i veckan fick D-vitamintillskott eller placebo under 48 veckor. Patienter som erhöll aktiv behandling (14000 IE per dag) hade signifikant mindre inflammatorisk aktivitet (32% lägre risk för kumulativt antal nya unika lesioner) på MR gjord efter 48 veckor jämfört vid studiestarten och en icke-signifikant minskning av skov i samma omfattning. Effekten var mest påtaglig hos patienter i ålder 18-30 år där andelen patienter utan nya T1-lesioner var signifikant lägre hos den behandlade gruppen, vilket ej var fallet i hela studiepopulationen. Det är uppenbart att studien inte hade tillräcklig power att detektera signifikanta behandlingseffekter avseende skov eller EDSS. Trots den höga dosen sågs ingen ökad biverkningsfrekvens i behandlingsgruppen. Man rapporterade inte vilka vitamin D-nivåer som förelåg vid baseline eller vilka serum-nivåer av vitamin D som uppnåddes under studien. Ytterligare fem större RCTs pågår.

Summering hösten 2016:

Observationsdata enligt ovan pekar tydligt på att låga D-vitaminnivåer är associerade med ökad risk att utveckla MS samt även med ökad inflammatorisk aktivitet och sämre prognos vid MS. Två studier med mendeliansk randomisering omfattande tre stora populationer talar för att D-vitamin har en kausal roll för uppkomst av MS: att låga D-vitaminnivåer ökar risken för MS. Nu finns även stöd från en större RCT att D-vitamintillskott ger mindre radiologiskt påvisad inflammatorisk aktivitet hos patienter med MS.

Det vetenskapliga stödet för att låga vitamin D-nivåer bidrar till att MS uppkommer får nu anses vara så stort att sambandet kan anses säkerställt. Dock får man beakta att faktorer som bidrar till uppkomst av MS också kan påverka sjukdomens progress – men inte med säkerhet gör det. Angående sjukdomsaktivitet vid MS så utgör den senaste studien beskriven ovan ett visst underlag för att vitamin D-tillskott kan påverka den inflammatoriska aktiviteten.

Inför ställningstagande att behandla MS-patienter med vitamin D-tillskott med målet att minska den inflammatoriska aktiviteten radiologiskt/kliniskt får man beakta följande:

-det är väl känt att MS-patienter har låga vitamin D-nivåer, men kanske mindre känt att även befolkningen i allmänhet i Sverige och övriga Norden har nivåer som kan uppfattas som låga, på ca 50-60 nmol/l.[23-26] Det är en diskussionsfråga om gränsen för "normal" nivå ska ligga på 75 nmol/l, vilket skulle innebära att större delen av befolkningen skulle vara deficianta, eller på 50 nmol/l. Skillnaden i vitamin D-nivå mellan MS-patienter och personer utan MS har i en svensk studie (totalt ca 2000 individer) varit signifikant men i absoluta tal endast 3.4 nmol/L.[27]

-evidensen för att vitamin D-tillskott minskar den inflammatoriska aktiviteten gäller enbart den studerade dosen 14000 IE/dag, en påfallande hög dos, och endast i kombination med interferoner. Det är ej studerat i vilken mån vitamin D tillför antiinflammatorisk effekt i kombination med mera kraftfulla immunomodulerande/immunosuppressiva läkemedel (fingolimod, dimetylfumarat, natalizumab, rituximab mfl).

-vitamin D-substitution anses vanligen ofarlig (se nedan) men man bör samtidigt beakta att en insatt substitution rimligen kommer att fortgå under lång tid. Då vitamin D är ett hormon med påverkan på ett stort antal av kroppens celler, och med immunomodulerande effekt, är det inte omöjligt att mångårig substitution kan ge oväntade långtidseffekter, i analogi med ex vis långtidssubstitution med östrogen eller med antioxidanter (WHO-rapporten "Vitamin D and cancer", kapitel 5).[28]

Dos och optimala nivåer:

I nuläget går det inte att ge väl underbyggda råd om dosering och målnivåer eftersom stora randomiserade studier saknas. Enligt en definition är D-vitamnivåer, S-25(OH) vitamin D, under 75 nmol/l otillräckliga [29] och för MS-patienter har 100-150 nmol/l föreslagits.[30] Det finns idag två förskrivningsbara preparat med högre styrka, Divisun® och Detremin®, som bägge innehåller vitamin D3 (kolekalciferol). Erfarenhetsmässigt når de flesta D-vitamnivåer över 75-100 nmol/l med dosen 2000 (2400) IE per dag. Divisun kan doseras som 800 IE tre tabletter dagligen alt 2000 IE en tablett dagligen. Detremin 20000 IE/ml kan doseras som 28 droppar en gång i veckan. Vid högt BMI kan högre dos (4-5000 IE per dag) behövas. Vid substitution bör S-25(OH) vitamin D kontrolleras i samband med årliga återbesök.

Tillskott av D-vitamin ska vara ofarligt i dessa doser (toxicitet påvisad vid regelbundet intag av 50000 IE/dag). Studier i befolkningen där man mätt allmänna hälsoeffekter av D-vitamintillskott har sammantaget inte tydligt visat på några negativa effekter samtidigt som risken för oväntade långtidseffekter inte är klarlagd [28]. Det har också noterats en möjlig U-formad kurva för sambandet mellan vitamin D-nivå och ökad morbiditet och mortalitet vid vissa sjukdomar där högre nivåer alltså inte är av godo (Institute of Medicine, rapport om vitamin D, sammanfattad i Ross et al.[31])

Sammanfattningsvis finns underlag i form av en RCT med god power för att dra slutsatsen att vitamin D-substitution tillsammans med interferonpreparat minskar risken för nya lesioner med 30%, särskilt i yngre åldersgrupper. Ännu saknas dock tillräckligt vetenskapligt stöd för att ge en generell rekommendation om vitamin D substitution vid MS. Den terapeutiska dosen är inte säkert klarlagd och indikationen inte fastställd. Behandlande läkare får således i samråd med patienten bedöma om skäl finns till s-25(OH) vitamin D substitution. Det bör poängteras att flertalet patienter sannolikt har vitamin D nivåer under 75 nmol/l. Behovet av substitution bör omvärderas årligen, utifrån kommande resultat från pågående RCT, och med tanke på eventuella risken för långtidsbiverkningar.

#### Referenser:

1. Ascherio, A. and K.L. Munger, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*, 2007. 61(6): p. 504-13.
2. Lorentzon, M., et al., D-vitaminbehandling och skeletthälsa - svenska riktlinjer behövs. Rekommendationer från Svenska Osteoporossällskapetets kliniska expertgrupp. *Läkartidningen*, 2014(37/2014).
3. Smolders, J., et al., Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*, 2008. 194(1-2): p. 7-17.
4. Sundstrom, P. and J. Salzer, Vitamin D and multiple sclerosis-from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand*, 2015. 132(199): p. 56-61.
5. Mokry, L.E., et al., Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*, 2015. 12(8): p. e1001866.
6. Rhead, B., et al., Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurology: Genetics*, 2016. 2(5): p. e97.
7. Munger, K.L., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006. 296(23): p. 2832-8.
8. Salzer, J., et al., Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(21): p. 2140-5.
9. Simpson, S., Jr., et al., Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010. 68(2): p. 193-203.
10. Mowry, E.M., et al., Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010. 67(5): p. 618-24.
11. Ascherio, A., et al., Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3): p. 306-14.
12. Mowry, E.M., et al., Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2012. 72(2): p. 234-40.
13. Fitzgerald, K.C., et al., Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*, 2015. 72(12): p. 1458-65.
14. Sandberg, L., et al., Vitamin D and axonal injury in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015.
15. Banwell, B., et al., Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*, 2011. 10(5): p. 436-45.
16. Pierrot-Deseilligny, C., et al., Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord*, 2012. 5(4): p. 187-98.
17. Munger, K.L., et al., Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 62(1): p. 60-5.

18. Baarnhielm, M., T. Olsson, and L. Alfredsson, Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014. 20(6): p. 726-32.
19. Hypponen, E., et al., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001. 358(9292): p. 1500-3.
20. Pozuelo-Moyano, B., et al., A Systematic Review of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials Examining the Clinical Efficacy of Vitamin D in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2012. 40(3): p. 147-153.
21. Soilu-Hanninen, M., 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(5): p. 565-71.
22. Kampman, M.T., et al., 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): p. 1144-51.
23. Bjork, A., et al., Evaluation of sun holiday, diet habits, origin and other factors as determinants of vitamin D status in Swedish primary health care patients: a cross-sectional study with regression analysis of ethnic Swedish and immigrant women. *BMC Fam Pract*, 2013. 14: p. 129.
24. Husemoen, L.L., et al., Serum 25(OH)D and incident type 2 diabetes: a cohort study. *Eur J Clin Nutr*, 2012. 66(12): p. 1309-14.
25. Ramnemark, A., et al., Adequate vitamin D levels in a Swedish population living above latitude 63 degrees N: The 2009 Northern Sweden MONICA study. *Int J Circumpolar Health*, 2015. 74: p. 27963.
26. Tuohimaa, P., et al., Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer*, 2004. 108(1): p. 104-8.
27. Baarnhielm, M., et al., Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1\*15. *Eur J Neurol*, 2012. 19(7): p. 955-62.
28. IARC, Vitamin D and Cancer, in IARC Working Group Reports. 2008, International Agency for research on Cancer: Lyon.
29. Lee, J.M., et al., Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 2007. 46(1): p. 42-4.
30. Ascherio, A., K.L. Munger, and K.C. Simon, Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2010. 9(6): p. 599-612.
31. Ross, A.C., et al., The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(1): p. 53-8.