

Abstracts

Seminar der GD Task Force
„Licht.Hautkrebs.Prävention“
„Vitamin D versus Lichtschutz - Pro und Kontra“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. Thomas L. Diepgen, Heidelberg

Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Seminar der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“: Vitamin D versus Lichtschutz – Pro und Kontra

Evidenzbasierte Gesundheitsrisiken durch Vitamin D-Mangel

*Priv.-Doz. Dr. med. habil. Stephan H. Scharla,
Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall*

Vitamin D beziehungsweise seine Metabolite sind Regulatoren des Calcium- und Knochenstoffwechsels. Vitamin D wird in der Leber zum 25-Hydroxyvitamin D umgewandelt, welches die Speicherform darstellt. In der Niere wird mittels der 1α -Hydroxylase das $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D (=Calcitriol, auch als D-Hormon bezeichnet) hergestellt, die biologisch aktivste Form. D-Hormon stimuliert die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption, hemmt die Parathormonsekretion, fördert die Differenzierung von Knochenzellen und die Knochenmineralisierung.

Klassische durch klinischen Vitamin D-Mangel verursachte Erkrankungen sind die Rachitis und die Osteomalazie, die unter anderem durch Hypocalciämie, Mineralisationsstörungen der Knochenmatrix, Knochendeformierungen und Frakturen gekennzeichnet sind.

Bereits seit langem ist bekannt, dass das D-Hormon auch außerhalb des Knochen- und Mineralstoffwechsel vielfältige, pleiotrope Wirkungen hat. Eine Vielzahl von Organen und Geweben besitzt Rezeptoren für D-Hormon, und auf lokaler Ebene kann D-Hormon durch extrarenale 1α -Hydroxylasen in autokriner und parakriner Weise gebildet werden. Wichtige Wirkungen von Vitamin D betreffen Muskulatur, kardiovaskuläres System, Immunsystem und Zelldifferenzierung.

Vitamin D-Mangel ist epidemiologisch mit erhöhtem Risiko für eine Reihe von Erkrankungen assoziiert: Autoimmunerkrankungen (Rheumatologie, Neurologie, Diabetes mellitus Typ 1), maligne Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Infekte. Vitamin D-Mangel wird auch mit schlechteren Erfolgsraten bei der In-vitro-Fertilisation, Zyklusunregelmäßigkeiten, verminderter Fertilität, und Gestationsdiabetes in Verbindung gebracht. Eine kausale Beziehung ist damit aber noch nicht belegt. So besteht zum Beispiel eine Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und Depression, in einer Interventionsstudie hatte Vitamin D aber keinerlei Effekt auf die Symptomatik der Depression.

Belegt ist der Nutzen von Vitamin D für die Behandlung von Rachitis/Osteomalazie und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Kontrollierte Interventionsstudien belegten auch einen Nutzen für die Sturz- und Frakturprophylaxe bei Risikopopulationen (ältere Menschen mit Vitamin D-Mangel). Beachtenswert ist aber, dass hochdosierte Supplemente und hohe 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen auch wieder mit einem Anstieg von Frakturen assoziiert sind.

Für die extraossären Indikationen ist die Datenlage derzeit noch kontrovers. Bei japanischen Kindern konnte mit Vitamin D (1200 IE tgl) das Auftreten von Influenza A vermindert werden. Für andere Infektionskrankheiten wurde aber kein präventiver Effekt von Vitamin D nachgewiesen. Vitamin D-Mangel ist auch mit erhöhter Mortalität assoziiert. Umgekehrt sind aber auch hohe



25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen wieder mit einem Anstieg der Mortalität assoziiert.
Fazit: Die beste Evidenz für Auswirkungen eines Vitamin D-Mangels liegt für den Knochen- und Mineralstoffwechsel vor (Rachitis, Osteomalazie, Hypocalciämie).

Literatur:

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. N Engl J Med 2012;367:40 – 49

Dachverband Osteologie. S3-Leitlinie Osteoporose 2009; www.dv-osteologie.org

De Koning L, Henne D, Hemmelgarn BR et al. Nonlinear relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent hip fracture. Osteoporos Int 2012;Dec 19

Ensrud KE, Ewing SK, Fredman et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5266-5273

März W, Pilz S, Tomaschitz A, Grammer TB. Gynäkologie + Geburtshilfe 2010;6:28 – 30
Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Liisa Byberg, Sundström J, Berglund L, Årnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk, A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community –based prospective cohort study. Am J Clin Nutr 2010;92:841-848

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpston JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson G. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2010;303:1815-1822

Scharla S. Sturzrisiko bei älteren Menschen. Einfluss von Niereninsuffizienz und Vitamin D-Stoffwechsel. Osteologie 2008;17:135-141

Scharla S. Diagnosis of Disorders of Vitamin D-Metabolism and Osteomalacia. Clin Lab 2008;54:451-459

Scharla S. Vitamin D und Muskel. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011;40:473-476

Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010;91:1255-1260



Seminar der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“: Vitamin D versus Lichtschutz – Pro und Kontra

Neue Forschungsergebnisse zur Funktion von Vitamin D bei menschlichen Immunantworten

*Dr. med. Mario Fabri,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Universität Köln*

In den letzten Jahren haben zahlreiche Forschungsergebnisse zu einem verbesserten Verständnis über die Rolle von Vitamin D, einem Steroid-Hormon, bei der Regulation von Immunprozessen im menschlichen Körper beigetragen. So wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass Vitamin D die angeborene Immunantwort unterstützt, während es einen hemmenden Effekt auf die erworbene Immunität hat. Im Kontext der angeborenen Immunität hat man zum Beispiel Mechanismen charakterisiert, über die Vitamin D in humanen Makrophagen und Dendritischen Zellen metabolisiert wird, um Krankheits-erreger, wie Mycobacterium tuberculosis oder das Humane Immundefizienz-Virus, zu eliminieren. Zentrale Effektor-Mechanismen, die über diesen Vitamin D-Stoffwechsel induziert werden, sind die Bildung von antimikrobiellen Peptiden und die Hochregulation von Autophagie. Der Einfluss von Vitamin D auf die erworbene Immunität ist ebenso komplex. Eine von mehreren Hauptwirkungen ist die Regulation von Dendritischen Zellen in ihrer Funktion, T-Zellen zu instruieren, was in einer Reduktion der inflammatorischen Th1/Th17-Zellantwort zugunsten einer Th2/regulatorischen T-Zellantwort führt. Diese molekularen Erkenntnisse werden von einer enormen Menge an epidemiologischen Daten ergänzt, welche eine signifikante Korrelation eines Vitamin D-Mangels, definiert als ein Mangel an 25D-hydroxy-Vitamin D, mit dem Auftreten sowie dem Verlauf verschiedenster Erkrankungen zeigen. Hierzu gehören Autoimmun-erkrankun-gen und Infektionen. Aktuell werden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, welche untersuchen, ob eine Vitamin D-Substitution einen Vorteil für den Verlauf bei diesen Erkrankungen bringen kann.



Seminar der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“: Vitamin D versus Lichtschutz – Pro und Kontra

Zusammenhang zwischen Sonnenlicht, Vitamin D und Hautkrebs – Update 2013

*Prof. Dr. med. Jörg Reichrath,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar*

Hohe UV-Exposition bewirkt vorzeitige Hautalterung und ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von „hellem“ (epitheliale) Hautkrebs (Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome der Haut). Unabhängige Untersuchungen haben übereinstimmend auch einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung des malignen Melanoms und kurzzeitiger, intensiver UV-Exposition gezeigt, insbesondere nach Sonnenbränden in der Kindheit. Im Gegensatz zu kurzzeitiger intensiver Sonnenlichtexposition konnte weniger intensive, chronische Sonnenlichtexposition allerdings nicht als Risikofaktor für die Entwicklung des malignen Melanoms identifiziert werden, in einigen Studien wurde hier sogar ein protektiver Effekt gefunden. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen UV-Exposition und Hautkrebsentstehung stellt der UV-Schutz heute einen essentiellen Bestandteil von Hautkrebs-Präventionsprogrammen dar. Allerdings müssen unter unseren Lebensbedingungen ca. 90 % des vom menschlichen Organismus benötigten Vitamin D in der Haut unter UV-B-Einwirkung gebildet werden – ein ernsthaftes Problem, da ein Vitamin D-Mangel entgegen der früheren Ansicht nicht ausschließlich für den Kalzium- und Knochenstoffwechsel von Bedeutung ist. Neben zahlreichen weiteren positiven Effekten (unter anderem auf Muskulatur und Herz-Kreislaufsystem; protektive Wirkung gegen Infektions- und Autoimmunerkrankungen) wird der kutanen Vitamin D-Synthese inzwischen auch eine krebsprotektive Wirkung zugeschrieben. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass mit zunehmender Entfernung des Wohnorts vom Äquator das Risiko ansteigt, an verschiedenen malignen Tumoren (unter anderem Mamma-, Ovarial-, Kolon- und Prostatakarzinom) zu versterben. Ein Zusammenhang dieser Beobachtung mit niedrigen Vitamin D-Serumspiegeln wurde nachgewiesen. Die Entwicklung unseres Verständnisses über die Rolle von Vitamin D bei Krebserkrankungen zeigt auffällige Parallelen zu der Entwicklung unseres Verständnisses von der Rolle von Vitamin D bei der Rachitis. Bei beiden Erkrankungen gingen epidemiologische Beobachtungen zur Sonnenlichtexposition weiteren experimentellen und klinischen Studien voran und wurden schließlich durch diese bestätigt. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu früheren Annahmen Haut, Kolon, Mamma, Prostata und zahlreiche weitere Gewebe die enzymatische Maschinerie besitzen, um 25(OH)D zu seinem aktiven Metaboliten 1,25(OH)2D zu konvertieren. Heute wird 1,25(OH)2D deshalb als ein in zahlreichen Geweben ortsständig zur lokalen Wachstumskontrolle produzierter Faktor angesehen. Konsequenterweise spricht eine große Anzahl von kürzlich publizierten Studien für einen protektiven Effekt von lokal produziertem 1,25(OH)2D bei der Pathogenese unterschiedlicher Malignome. Zusammengefasst kann nach dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand davon ausgegangen werden, dass bei einer maßvollen, nicht intensiven Sonnenlichteinstrahlung die protektiven gegenüber den mutagenen Effekten überwiegen. Es wurde postuliert, dass in letzter Konsequenz auch die Zahl



der Krebstodesfälle durch vorsichtige Sonnenlichtexposition oder sicherer durch orale Gabe von Vitamin D reduziert werden könnte. Deshalb sollten die dermatologischen Empfehlungen zum Sonnenschutz modifiziert werden. Wir wissen heute, dass in den meisten Regionen kurzzeitige und begrenzte Sonnenlichtexposition genügt, um ausreichende Vitamin D-Spiegel zu erzielen. Die Exposition des Körpers in Badekleidung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) Sonnenlicht entspricht mindestens der oralen Einnahme von 10.000 IU Vitamin D. Deshalb wurde von einigen Autoren die Exposition von weniger als 18 % der Körperoberfläche (zum Beispiel Hände, Arme und Gesicht) 2 - 3x/Woche mit einer Dosis von bis zu 1/3 oder 1/2 MED im Frühjahr, Sommer und Herbst als ausreichend angesehen (etwa 5 min für Personen mit Hauttyp II in Boston im Juli zur Mittagszeit). Bei längerer Sonnenlichtexposition sollte unbedingt ein ausreichender Sonnenschutz erfolgen, um einem Sonnenbrand und anderen schädlichen Folgen exzessiver Sonnenlicht-exposition vorzubeugen. In diesem Vortrag wird das Spannungsfeld zwischen positiven und negativen Effekten der UV-Strahlung unter Berücksichtigung aktueller Forschungsergebnisse dargestellt und die Frage erörtert: wieviel Sonnenlicht braucht der Mensch?

