



Retina Suisse

Stellungnahme zur Gabe von Vitamin A bei erblichen Netzhautdystrophien

Stellungnahme des AK klinische Fragen der Pro Retina e.V. und Retina Suisse
Stand 11. März 2016

Vorbemerkungen

Vitamin A ist essentiell für den Sehprozess. Als Teil des Sehpigmentes in den lichtempfindlichen Sinneszellen der Netzhaut des menschlichen Auges, den sogenannten Zapfen und Stäbchen, nimmt es unmittelbar an der Lichtverarbeitung teil. Bei einem Mangel an Vitamin A oder einer Störung des Vitamin A-Stoffwechsels in der Netzhaut kommt es zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens, wie z.B. ein gestörtes Sehen bei Dunkelheit.

Die Empfehlung einer zusätzlichen Einnahme von hochdosiertem Vitamin A bei dem Vorliegen der erblichen Netzhautdystrophie Retinitis pigmentosa mit dem Ziel einer Verlangsamung des Krankheitsprozesses geht auf die seit 1993 vorliegenden Ergebnisse einer Studie zurück. Berson und Kollegen hatten damals in einer großangelegten, 6 Jahre dauernden Studie untersucht, ob eine zur üblichen Tagesdosis zusätzliche Einnahme von Vitamin A oder E, alleine oder in Kombination, den natürlichen progredienten Verlauf der Retinitis pigmentosa stoppen bzw. verlangsamen könnte. Es wurden 601 Patienten mit einer klassischen Retinitis pigmentosa eingeschlossen. Als Hauptkriterium eines möglicherweise positiven Effektes von der Vitamin-Behandlung wurde festgelegt, ob es über die Jahre zu einer Verlangsamung der Amplitudenreduktion im Elektroretinogramm (ERG), speziell in der Zapfenantwort im 30Hz ERG, kommt oder nicht. Sehschärfe und Gesichtsfeld wurden auch bestimmt. Die Auswertung der Daten ergab, dass die Progression der Amplitudenreduktion im ERG als Zeichen der Funktionsabnahme der Sinneszellen in der Netzhaut, zwar bei allen Testpersonen nicht gestoppt werden konnte, aber in der Gruppe mit einer täglichen Einnahme von 15.000 Internationalen Einheiten (IE) Vitamin-A-Palmitat am langsamsten war (jährliche Rate der Amplitudenreduktion im



Retina Suisse

ERG: 6,1%), und in der Gruppe mit einer täglichen Einnahme von 400 IE Vitamin E am schnellsten war (jährliche Rate der Amplitudenreduktion im ERG: 7,9%). Einen signifikanten Unterschied in der Progression der Visusminderung bzw. der fortschreitenden Gesichtsfeldeinengung über die Jahre fand sich zwischen den Gruppen dagegen nicht. Aus den Studienergebnissen ableitend entstand die Empfehlung der zusätzlichen Gabe von 15.000 IE Vitamin-A-Palmitat bei Patienten mit Retinitis pigmentosa. Einschränkungen wurden jedoch gemacht: Schwangeren wurde die zusätzliche Einnahme wegen möglicher schädigender Wirkung auf das Ungeborene nicht empfohlen, ebenso gibt es keine Daten zu Kindern, da die Studie nur Patienten ab dem Alter von 18 Jahren eingeschlossen hatte.

Sibulesky und Kollegen veröffentlichten 1999 eine Studie bezüglich möglicher Nebenwirkungen einer langjährigen hochdosierten Einnahme von Vitamin A. 146 Patienten mit Retinitis pigmentosa im Alter von 18-54 Jahren und mit einer täglichen Einnahme von 15.000 IE Vitamin-A-Palmitat wurden eingeschlossen und ca. 12 Jahre lang beobachtet. In diesem Zeitraum wurden keine negativen Nebenwirkungen der Vitamin-A-Behandlung festgestellt.

Bereits kurz nach Erscheinen der Studienergebnisse von Berson und Kollegen im Jahre 1993 (u.a. Norton 1993, Marmor 1993) und erneut vor einigen Jahren (Massof und Fishman 2010) gab es kritische Stimmen zu den Studiendaten und der daraus abgeleiteten Empfehlung einer hochdosierten Vitamin-A-Gabe bei Retinitis pigmentosa. Die Kritiker bemängeln die Art und Weise der statistischen Auswertung der Daten und sehen selber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Daten der Vitamin-A-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Des weiteren sei zu der Studie von Berson und Kollegen angemerkt, dass die Gruppe der 601 Betroffenen mit Retinitis pigmentosa aus genetischer Sicht sehr heterogen war, d.h. dass die krankheitsauslösenden Mutationen sehr vielfältig waren, diesbezüglich ein genetisch sehr inhomogenes Patientenkollektiv untersucht wurde.

Die Frage nach einer vermutlich unterschiedlich starken Wirkung von Vitamin A auf die Progression der Retinitis pigmentosa je nach zugrundeliegender Mutation lag daher nahe. Li und Kollegen gingen 1998 dieser Fragestellung nach und unternahmen Fütterungsversuche an



Retina Suisse

Mäusen mit unterschiedlichen Rhodopsin- Mutationen, d.h. genetischen Defekte, die auch bei Menschen eine häufige Ursache für eine autosomal dominant verlaufende Retinitis pigmentosa ist. Eine Mäusegruppe wies die Mutation T17M und eine andere Gruppe die Mutation P347S auf. Beide Gruppen wurden in Untergruppen separiert und erhielten jeweils niedrig oder hochdosiertes Vitamin A über mehrere Monate. Die Untersuchungen zeigten, dass die Mäuse mit der T17M Mutation und der gleichzeitig hochdosierten Vitamin-A-Gabe im Verlauf eine geringere Progression in der Amplitudenreduktion im ERG aufwiesen und die Photorezeptoren in der Netzhaut besser erhalten waren als bei den T17M- Mäusen mit der niedrigen Vitamin-A-Dosis. Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei allen Mäusen mit der P347S Mutation die zusätzliche Vitamin-A-Gabe keinerlei Effekt auf das ERG oder die Netzhautstruktur hatte.

Dies bedeutet, dass die zusätzliche Gabe von Vitamin A nur beim Vorliegen von bestimmten Mutationen einen positiven Effekt erzielt, bei anderen Mutationen dagegen wohl keinen Nutzen erzielt.

Eine weitere tierexperimentelle Studie zeigte sogar die Tendenz einer möglicherweise negativen Wirkung von einer zusätzlichen Gabe von Vitamin A bei dem Vorliegen einer Mutation im ABCA4-Gen auf. ABCA4-Mutationen, die autosomal rezessiv vererbt werden, liegen dem Morbus Stargardt zugrunde, finden sich bei Zapfen-Stäbchendystrophien und in ca. 3% der Fälle der autosomal rezessiv vererbten Retinitis pigmentosa. Radu und Kollegen führten 2008 Untersuchungen mit Mäusen durch, die Mutationen im ABCA4-Gen aufwiesen und hochdosiert Vitamin A erhielten. In der Netzhaut der Mäuse, speziell im retinalen Pigmentepithel, kam es zu einer signifikanten Zunahme des Lipofusins. Bei dem Lipofuszin handelt es sich um ein Abbauprodukt, welches u.a. A2E, eine toxische Unterform des Vitamin A enthält und, in großen Mengen vorkommend, am Augenhintergrund sichtbar wird in Form von gelblichen Ablagerungen. Eine vermehrte Ansammlung von Lipofuszin kann zu einer Störung bzw. zu einem Verlust der Zapfen und Stäbchen in der Netzhaut führen und somit den Sehverlust beschleunigen.

Anzumerken sei, dass es bisher zu diesem Thema (Vitamin A und ABCA4-Mutationen) nur tierexperimentelle Untersuchungen und keine Daten von Patienten mit ABCA4-Mutationen gibt.



Retina Suisse

Das zu diesem Thema weitere klärende Untersuchungen erforderlich sind, zeigen die Ergebnisse neuerer Studien, die 2011 und 2015 veröffentlicht wurden. Ma und Kollegen (2011) sowie Charbel Issa und Kollegen (2015) untersuchten in Mäusen mit Morbus Stargardt den Effekt von C20-D3-Vitamin A auf die Ansammlung von Lipofuszin im retinalen Pigmentepithel. Bei dieser speziellen Vitamin-A-Form handelt es sich um Vitamin A, welches im Molekül an der Kohlenstoffposition 20 mit Deuterium angereichert wurde und bestimmte Abbauprozesse im eigentlichen Vitamin-A-Abbau in der Netzhaut verlangsamt. Die Mäuse mit dieser speziellen Vitamin-A-Diät wiesen eine deutlich geringere Ansammlung von Lipofuszin im retinalen Pigmentepithel auf im Vergleich zur Kontrollgruppe und zeigten auch im ERG eine positive Wirkung auf im Sinne einer verbesserten Zellfunktion. Diese Studien liefern demnach Hinweise auf eine möglicherweise positive Wirkung auf die Netzhaut bei Gabe von Deuterium-angereichertem Vitamin A bei Vorliegen von ABCA4-Mutationen. Doch auch hierbei handelt es sich um tierexperimentelle Daten und es liegen bisher noch keine Daten von Patienten vor.

In den letzten Jahren wurden weitere Nahrungsergänzungsmittel hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Progression bei vorliegender Retinitis pigmentosa untersucht, vor allem hinsichtlich Sehschärfe, Gesichtsfeld und ERG Amplituden. Berson und Kollegen (2012) berichteten von einer langsameren Sehminderung in der Patientengruppe, welche zusätzlich zu hochdosiertem Vitamin A auch Omega-3 (Docosahexaensäure (DHA)) (>0,20 g/d) einnahmen. Durchführung und Datenauswertung dieser Studie wurden jedoch recht bald von anderen Wissenschaftlern scharf kritisiert und die Ergebnisse in Frage gestellt. In Studien anderer Autoren wurde kein signifikanter Benefit auf Sehschärfe, Gesichtsfeld und ERG Amplituden bei Patienten mit Retinitis pigmentosa bei Einnahme von Docosahexaensäure gefunden (Übersichten bei Rayapudi und Kollegen 2014; Sacchetti und Kollegen 2015).



Empfehlungen

Basierend auf diesen derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Daten zu Vitamin A- Gabe bei erblichen Netzhautdystrophien hat der Arbeitskreis Klinische Fragen des Wissenschaftlich-Medizinischen Beirats der Pro Retina Deutschland und Retina Suisse seine zuletzt von Zrenner und Kollegen im Jahre 2009 aktualisierten Empfehlungen erneut überarbeitet. Markante Änderungen gibt es nicht. Die Empfehlungen sind in der aktuellen Form hier aufgeführt:

Die vorliegenden Daten zur Wirkung und Sicherheit der Vitamin-A-Einnahme bei Retinitis pigmentosa erlauben die Einschätzung, dass der Krankheitsverlauf durch die tägliche Einnahme von 15.000 IE Vitamin-A-Palmitat möglicherweise bei einigen Formen der Retinitis pigmentosa günstig beeinflusst wird, ohne dass mit negativen Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Allerdings bestehen Kontraindikationen wie Schwangerschaft und Leberschäden, bei denen keine zusätzliche Vitamin-A-Einnahme erfolgen sollte. Ebenso sollte bei Vorliegen von ABCA4-Mutationen (bei Morbus Stargardt, oft bei autosomal rezessiven Zapfen-Stäbchendystrophien und seltener bei autosomal rezessiver Retinitis pigmentosa) kein hochdosiertes Vitamin A eingenommen werden, d.h. die Betroffenen sollten nicht mehr als die allgemein empfohlene tägliche Menge an Vitamin A zu sich nehmen. Des weiteren muß darauf hingewiesen werden, dass für Kinder bisher keine entsprechenden Studiendaten vorliegen. Es ist hervorzuheben, dass bei der jetzigen Erkenntnislage Patienten mit Retinitis pigmentosa, die kein zusätzliches Vitamin A einnehmen, nicht fürchten müssen, etwas zu verpassen. Aufgrund der genetischen Vielfältigkeit der Retinitis pigmentosa kann nicht gesagt werden, bei welcher Retinitis pigmentosa-Form eine bestimmte Wirkung von Vitamin A zu erwarten ist.

- Patienten mit Retinitis pigmentosa sollten sich zunächst mit ihrem Augenarzt beraten, ob die Behandlung mit Vitamin-A-Palmitat im Einzelfall sinnvoll erscheint. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass in der Studie von Berson und Kollegen (1993) die häufigen Formen der Retinitis pigmentosa und des Usher-Syndroms Typ II untersucht wurden, nicht jedoch untypische Formen, Makuladystrophien oder die altersabhängige Makuladegeneration.



Retina Suisse

- Wird die Behandlung durchgeführt, sollte zunächst der Blutspiegel von Vitamin A und die Leberfunktion geprüft werden. Es sollte nicht allein das Retinol im Serum bestimmt werden, sondern das Verhältnis des Retinols zum Retinol-bindenden Protein (RBP) beachtet werden. Grundsätzlich wäre die Bestimmung der Retinylester im Serum am sinnvollsten; die Untersuchung ist jedoch bisher nur an wenigen Spezialinstituten durchführbar. Patienten mit besonders hohem Retinol-Blutspiegel ($>1\text{mg/l}$) oder Lebererkrankungen sollten die Vitamin-A-Einnahme unterlassen oder in Absprache mit dem behandelnden Internisten oder Hausarzt entsprechend reduzieren.
- Die tägliche Dosis sollte grundsätzlich höchstens 15.000 IE Vitamin A (in der Retinyl-Palmitat-Form) betragen, da nur hierfür die Studienergebnisse von Berson und Kollegen (1993) und Sibulesky und Kollegen (1999) herangezogen werden können.
- Bei der täglichen Verabreichung von über 10.000 IE Vitamin A an Kinder ist Zurückhaltung geboten, da mögliche schädliche Nebenwirkungen in dieser Altersgruppe noch nicht hinreichend geklärt sind. Sollte man sich zu einer Vitamin-A-Gabe an Kindern dennoch entschließen, so sollte die Dosis entsprechend dem Gewicht reduziert werden.
- Vitamin E in höheren Dosen von z.B. 400 IE sollte vermieden werden. Gegen die Einnahme geringer Mengen ist jedoch nichts einzuwenden, da das Vitamin E die Verstoffwechslung des Vitamin A begünstigt. Denkbar ist z.B. die international empfohlene tägliche Einnahme von 36 mg (54 IE) als Ergänzungsgabe.
- Nimmt der Retinitis pigmentosa-Patient noch andere Arzneimittel ein, soll dies dem Haus- oder Augenarzt mitgeteilt werden, weil sich die Wirkungen gegenseitig beeinflussen können. Da es Wechselwirkungen zwischen Vitamin A und Alkohol gibt, sollte man übermäßigen Alkoholkonsum meiden. Völlige Alkoholabstinenz ist aber nicht notwendig.
- Es sollten keine anderen Vitamin-A-Formen, wie z.B. Beta-Carotin (wie es in Möhren vorkommt), verwendet werden. Beta-Carotin ist keine geeignete Alternative, da es nicht in der gleichen Weise wie Vitamin-A-Palmitat im Körper verstoffwechselt wird. Deshalb sollten nicht einfach



Retina Suisse

die in den Drogerien, Reformhäusern und Selbstbedienungsläden erhältlichen Formen von Vitamin A benutzt werden, da es sich dabei in der Regel nicht um die Palmitat-Form handelt.

- Nicht nur bei Beginn der Vitamin-A-Einnahme, sondern auch während der Einnahme ist mindestens einmal jährlich der Vitamin-A-Spiegel im Blut zu bestimmen. Darüber hinaus sollten die Leber- und die Nierenwerte untersucht werden. Auch wenn alles in Ordnung ist, ist bei Auftreten ungewöhnlicher Erscheinungen, die mit der Einnahme des Vitamin A zeitlich verbunden sind, der behandelnde Arzt um Rat zu fragen.
- Sollte bei der regelmäßigen Kontrolle des Vitamin-A-Spiegels (Retinol/RBP- Verhältnis oder Retinylester im Blut) ein erhöhter Wert gemessen werden, so ist eine Einnahmepause angebracht. Der Patient sollte im Falle der Überdosis das weitere Vorgehen mit seinem Haus- und Augenarzt besprechen.
- Als wichtig wird bei der Vitamin A-Einnahme angesehen, dass es sich um Retinol-Palmitat handelt. Als Präparat steht das VITADRAL zur Verfügung, von dem 7 Tropfen täglich eingenommen werden sollten. (VITADRAL Tropfen zum Einnehmen, Anbieter: Aristo Pharma GmbH, Wirkstoff: Retinol palmitat 30,2 mg/ml).
- Sollte jemand mit den Tropfen nicht zurechtkommen, so wären Vitamin A 30.000 i.E. JENAPHARM Kapseln alle 2 Tage denkbar, was jedoch im engeren Sinne nicht den Studienkriterien entspricht.
In der Schweiz kann 15000 iU. Vitamin A palmitate mit ärztlichem Rezept bezogen werden bei Daldini Romano farmacista dipl. fed., Bozzoreda, via Ceresio 43, 6963 Pregassona TI, Tel. 091 942 68 21, Fax 091 940 45 46, E-Mail: rdaldini@swisspharmacy.com
- Vitamin A sollte keinesfalls während der Schwangerschaft eingenommen werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist gegen eine Kombination von Vitamin A mit Antikonzeptiva u. E. nichts einzuwenden. Auf dem Hintergrund der nicht abschließend gesicherten Wirksamkeit des Vitamin A raten wir allerdings allen Retinitis pigmentosa-Patientinnen mit jetzt oder in Zukunft evtl. bestehendem Kinderwunsch von der Einnahme ab. Über eine Einnahme von Vitamin A während der Stillzeit sollte mit dem



Retina Suisse

betreuenden Arzt beraten werden.

- Basierend auf tierexperimentellen Daten sollten alle Patienten mit autosomal rezessivem Morbus Stargardt oder Zapfen-Stäbchendystrophie, verursacht durch Mutationen im ABCA4-Gen, daraufhin gewiesen werden, dass eine zusätzliche Einnahme von Vitamin A über der empfohlenen Tagesdosis hinaus möglicherweise die Sehfähigkeit schädigen kann.
- Patienten mit Morbus Stargardt oder Zapfen-Stäbchendystrophien, die noch nicht molekulargenetisch untersucht wurden, sollten in Erwägung ziehen, durch einen genetischen Test klären zu lassen, ob bei ihnen Mutationen im ABCA4-Gen vorliegen. Kann keine ABCA4-Mutation identifiziert werden, empfehlen wir dennoch, von einer Vitamin-A-Einnahme abzusehen, da eine vollständige Aufdeckung aller ABCA4-Mutationen technisch derzeit nicht möglich ist.
- Patienten mit Morbus Stargardt oder Zapfen-Stäbchendystrophien sollten darauf achten, ihre Augen mit einem effektiven Lichtschutz vor exzessivem Sonnenlicht zu schützen.

Für den Arbeitskreis Klinische Fragen des Wissenschaftlich-Medizinischen Beirats der Pro Retina Deutschland e.V. und der Retina Suisse

Prof. Dr. med. U. Kellner
Vorsitzender des Arbeitskreises



Referenzen

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willet WC. A randomized trial of vitamin A and vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993;111:671-772.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Willet WC. ω -3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol* 2012;130:707-711.
- Charbel Issa P, Barnard AR, Herrmann P, Washington I, MacLaren RE. Rescue of the Stargardt phenotype in *Abca4* knockout mice through inhibition of vitamin A dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:8415-8420.
- Li T, Sandberg MA, Pawlyk BS, Rosner B, Hayes KC, Dryja TP, Berson EL. Effect of vitamin A supplementation on rhodopsin mutants threonine-17 \rightarrow methionine and proline-347 \rightarrow serine in transgenic mice and in cell culture. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:11933-11938.
- Ma L, Kaufman Y, Zhang J, Washington I. C20-D3-vitamin A slows lipofuscin accumulation and electrophysiological retinal degeneration in a mouse model of Stargardt disease. *J Bio Chem* 2011;286:7966-7974.
- Marmor MF. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa [letter to the editor]. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1460-1461.
- Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa?. *Arch Ophthalmol* 2010;128:493-495.
- Norton EWD. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa [letter to the editor]. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1460.



Retina Suisse

Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis GH. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3821-3829.

Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 19;12:CD008428. doi: 10.1002/14651858.CD008428.pub2.

Sacchetti M, Mantelli F, Merlo D, Lambiase A. Systematic review of randomized clinical trials on safety and efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol* 2015; 2015:737053. Epub 2015 Aug 3.

Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr* 1999;69:656-663.