

# Extra Vitamine D3 bij Multiple Sclerose (MS)

De Rode Hoed, 10 juni 2010, Amsterdam

## dr. Barbara M. van Amerongen, tandarts

Afdeling Moleculaire Cel Biologie and Immunologie, VU University Medical Center, Amsterdam

Afdeling Cariologie, Endodontologie, Pedodontologie, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

Multiple sclerosis and vitamin D: an update.

Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Aug;58(8):1095-109. Review.

Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women.

Kragt J, van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman Ch, Lips P. *Mult Scler.* 2009 Jan;15(1):9-15.

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

Wie ben ik?

Ik ben Barbara van Amerongen, ik ben tandarts en heb ruim 10 jaar geleden mijn tandartspraktijk wegens MS moeten neerleggen.

Nu ben ik verbonden aan het VUmc, afdeling Moleculaire Celbiologie en Immunologie. Ik ben coauteur van twee publicaties over MS en Vitamine D.

Deze presentatie geef ik op persoonlijke titel.

Ik vraag me af hoe u mij gaat zien: een zeer gemotiveerde patiënt met MS of als een serieuze onderzoeker met kennis over Vitamine D.

Er worden grafieken op het scherm vertoond.  
De lijnen gaan steeds naar beneden. Net zoals bij dalende beurskoersen.  
Zij vertonen het verloop van de ziekte.  
Je kunt het stadium waarin de ziekte verkeert ook een punt geven.

Stenen trap met 10 genummerde treden. De professor legt uit dat je bij de punten 1 tot en met 3 nog niet veel last hebt.

Bij 4 kun je er niet meer onderuit, maar is het leven nog steeds draaglijk. Je wordt wel gauw moe, en moet veel plassen.

Bij 5 wordt het lopen moeilijk. Je krijgt wat last van je armen.

Bij 6 heb je een rollator nodig. Je ogen worden wat minder.

Bij 7 kun je nog maar een klein eindje vooruitkomen.

Als je volledig op een rolstoel bent aangewezen krijg je een 8.

Bij 9 wordt het spreken moeilijk en is je geheugen aangetast.

Een 10 is voor degenen die bijna dood zijn weggelegd.

De professor legt het allemaal duidelijk uit op het symposium. In de zaal zitten ruim 100 mensen, waarvan de helft met MS.

Ik geef mijzelf een 8.

(c) Chris Veraart, 13 april 2003

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

## Wat is MS?

Chris Veraart heeft dat verwoord.

Er worden getallen toegekend aan elk stadium van MS.

Bij 6 heb je een rollator nodig.

Bij 8 zit je in een rolstoel.

Het is dus net andersom dan op school. Hoe hoger het cijfer hoe slechter je eraan toe bent.

## Het klinisch onderzoek naar MS en Vitamine D

### 1. Observationale studies

Het verband tussen vitamine D gehalte en onderstaande uitkomstmaten:

- a. MS Risico
- b. MS Aanvallen - Relapse Rate (RR)
- c. MS Progressie - Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- d. Botverlies bij MS - Bone Mineral Density (BMD)

### 2. Interventie studies

Het causaal verband tussen extra vitamine D en uitkomstmaten.

- a. Gepubliceerde studies
- b. Lopende studies
- c. Voorstel: Eerste interventie studie herhalen

### 3. MS Preventie met Extra Vitamine D3

### 4. MS Behandeling met Extra Vitamine D3

Wat ga ik met u bespreken?

Ik ga u de belangrijkste bevindingen uit het klinisch onderzoek naar MS en vitamine D, dat wereldwijd plaats vindt, met u doornemen. Daarbij ga ik niet in op de verschillende vormen van MS.

Eerst het observationele onderzoek. Dat is onderzoek waarbij er juist geen extra vitamine D wordt gegeven. Hierbij wordt gekeken naar de verschillen tussen patiënten en gezonde controles. Zo wordt er al dan niet een significant verband gelegd tussen het vitamine D gehalte en a. het risico op MS, b. MS aanvallen, c. MS progressie of d. het botverlies bij MS. De uitkomsten zijn niet noodzakelijkerwijs causaal. Daarvoor heb je interventiestudies nodig.

Ik bespreek de a. gepubliceerde en b. de lopende interventie studies. Bij deze studies wordt er juist wel extra vitamine D aan een groep gegeven. De uitkomsten worden dan vergeleken met die van de andere groep.

Tenslotte stel ik voor om de eerste interventie studie te herhalen.

Uit al dit onderzoek blijkt dat er evidence is voor de preventie en de behandeling van MS met extra vitamine D.

Deze indeling houd ik aan bij de rest van mijn presentatie.

## 1a. Observationele studies, MS Risico

Mensen met een vitamine D gehalte

- > 99,2 nmol/L hadden 62% minder kans op MS dan diegene met een vitamine D gehalte
- < 63,3 nmol/L

Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.  
Munger et al. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8.  
Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.  
Munger et al. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60-5.  
Vitamin D status as a predictor of MS outcome following an initial paediatric demyelinating event.  
Hanwell et al. *Mult. Scler*. 2009; 15:S40.

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

### 1a. Observationele studies, MS risico

Uit epidemiologisch onderzoek kwam naar voren dat jong volwassenen met een vitamine D gehalte groter dan 99 nmol/L 62% minder kans hadden op MS dan mensen met een vitamine D gehalte lager dan 63 nmol/L.

Dit beeld zien we niet alleen bij jong volwassenen, maar ook bij kinderen.

**Een hoger vitamine D gehalte maakt de kans op MS kleiner, beschermt tegen MS.**

## 1b. Observationele studies, MS aanvallen

Geen MS aanvallen bij:

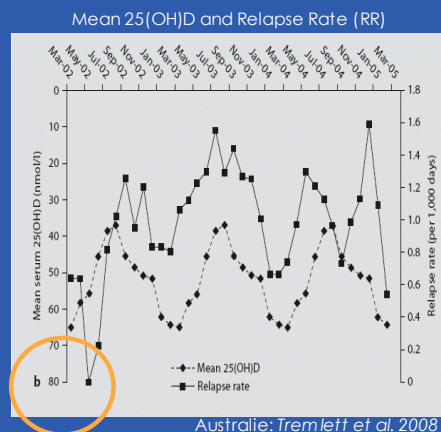
- Vitamine D gehalte > 85 nmol/L
- PTH < 2,2 pmol/L
- *Soilu-Hanninen et al. 2007*

Tijdens MS aanval daalt 25(OH)D

- *Soilu-Hanninen et al. 2005*
- *Soilu-Hanninen et al. 2007*
- *Correale et al. 2009*

MS aanvallen zijn seizoensgebonden

- *Tremlett et al. 2008*



A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis.  
*Soilu-Hänninen et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Feb;79(2):152-7.*

### 1b. Observationele Studies, MS aanvallen

Uit een kleine Finse studie bleek dat er geen MS aanvallen optraden bij een vitamine D gehalte van tenminste 85 nmol/L.

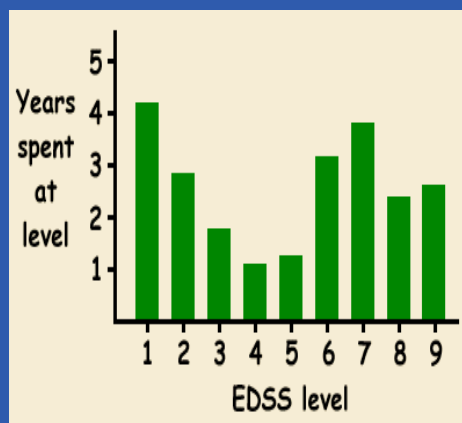
Een aantal onderzoekers hebben gevonden dat het vitamine D gehalte tijdens een MS aanval lager is dan voor of na die aanval.

MS aanvallen zijn bovendien seizoensgebonden. In de zomer is de zon krachtig genoeg om vitamine D in de huid aan te maken, dan is het vitamine D gehalte hoger dan in de winter en treden er minder MS aanvallen op.

## 1c. Observationele studies, MS progressie

Bij EDSS > 3 was  
het vitamine D gehalte  $\leq 40$  nmol/L

- *van de Mei et al. 2007*
- *Smolders et al. 2009*
- *Kragt et al. 2009*



Expanded Disability Status Scale (EDSS)

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

### 1c. Observationele Studies, MS progressie

Mensen met MS die nog goed kunnen lopen hebben een hoger vitamine D gehalte dan de mensen met MS die dat niet meer zo goed kunnen, zo blijkt niet alleen uit Australisch onderzoek, maar ook uit Nederlands onderzoek gedaan in Amsterdam en Maastricht.

## 1d. Observationele studies, Botverlies bij MS

Vragenlijst 2007 NARCOMS (n=14397)  
Respondenten 64,9% (n=9346) waarvan

botverlies	27 %
botbreuken	16 %
falls last year	50 %
BMD test	51 %
Vitamine D3	66 %
Calcium	50 %

MS is een risicofactor voor osteoporose  
*Nieves et al. 1994, Cosman et al. 1998, Weinstock-Guttman et al. 2004, Ozgocmen et al. 2005*



A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis.  
Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. *Neurology*. 2009 Oct  
27;73(17):1394-8.

 [www.vitaminebandms.org](http://www.vitaminebandms.org)

### 1d. Observationele studies, Botverlies bij MS

Uit observationele studies komt ook naar voren dat MS een risicofactor is voor osteoporose.

Van Noord Amerikaanse MS patiënten met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar, die in 2007 een vragenlijst over bone health beantwoordde, rapporteerde 27% botverlies, 16% een fractuur na het 13<sup>de</sup> jaar en 50% was in het afgelopen jaar gevallen. Dus de kans op fracturen bij MS is vrij groot.

Slechts bij 51% van deze MS patiënten is naar eigen zeggen een botdichtheidmeting gedaan. Indien dit bij alle patienten zou hebben plaatsgevonden dan zou het percentage botverlies wellicht groter zijn.

De onderzoekers concluderen dat veel MS patiënten met botverlies of botbreuken geen extra vitamine D of calcium innemen, en stellen dat de zorg op dit punt verbeterd kan worden.

Het zou zinvol zijn om ook in Nederland te beschikken over dergelijke gegevens.

## 2a. Interventie studies, gepubliceerd

1. Goldberg P, *Med Hypotheses*. 1986 (USA): n=16/10, 5000 IE D3, Ca, Mg, 1-2y: RR < 59%
2. Flemming JO, *Neurology*. 2000 (USA): n= Analoge verbinding vitamine 1,25D
3. Mahon BD, *J Neuroimmunol*. 2003 (USA): n=39, 1000 IE D3, 6m: > anti-inflammatory TGFβ
4. Achiron A, *Clin Neuropharmacol*. 2003 (Israel): n= 5, 1,5μg 1αhydroxyD3, 6m:
5. Wingerchuk DM, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 (USA): n=15, 2,5μg 1,25D, 12m: RR < 27%
6. Kimball SM *Am J Clin Nutr*. 2007 (Canada): n=12, 28 000 - 280 000 D3, 1200 mg Ca, 7m: Safety
7. Kimball S *Ann Clin Biochem*. 2008 (Canada): n=2, High-dose D3, 5-6y: biochemical parameters
8. Hiremath GS *Mult Scler*. 2009 (USA): n=40, 800 IE/d D3, 50 000 IE/w D2, 4-12m: <40% ≥100 nmol/L 25D
9. Burton JM, *Neurology*. 2010 (Canada): n=25, 40 000 IE/d D3, 1200 mg/d Ca 52w: phase I/II dose-escalation

### 2a. Gepubliceerde interventie studies

Nu de interventie studies, eerst het gepubliceerde en dan het lopende onderzoek. En tenslotte het voorstel om het allereerste onderzoek te herhalen.

De interventie studies waarbij extra vitamine D wordt gegeven zijn nog beperkt in omvang en duren meestal niet langer dan 2 jaar. Ze zijn veelal gericht op dosering en bijwerkingen.

Door de beperkte looptijd kan geen uitspraak worden gedaan over het lange termijn effect op MS.

Het meest recente onderzoek van Jodie Burton is een doorbraak: hoge dosis extra vitamine D bij MS gaven gedurende de duur van het onderzoek geen bijwerkingen. Deze bevinding maakt de weg vrij voor verder onderzoek.

Van deze kleine studies valt veel te leren.



## 2b. Interventie studies, lopend

- a) Margitta Kampman (Noorwegen) - RTC, n =69, D3 20 000 IE/w en Ca 500 mg/d, 96w: bijwerkingen, 25(OH)D  $\geq$  75 nmol/L, BMD
- b) Jonathan O'Riordan (Scotland) - n=11/11, Best Bet Diet D3, Ca, Mg 1y:
- c) Peter Calabresi (USA) - D3 10 000 v 400 IE/d 6m:
- d) Joost Smolders (Nederland) - D3 20 000 IE/d (IFN $\beta$ ) 3m : Th1/2
- e) Ariel Miller (Israel) - D3 100 000 IE/m and 800 IE/d (IFN $\beta$ ): bijwerkingen IFN $\beta$
- f) Merja Soilu (Finland) - D3 (IFN $\beta$ ):
- g) Ingrid van der Mei (Australie) - D3: RR, EDSS
- h) Colleen E. Hayes ( USA) - D3, 1,25D pulse dose:

### 2b. Lopende interventie studies

Hier een overzicht van de mij bekende lopende interventie studies.

Margitta Kampman, een Nederlandse neuroloog, werkzaam in Noorwegen heeft haar MS patiënten al dan niet 20 000 IE vitamine D3 per week gegeven in combinatie met 500 mg calcium. Dit onderzoek naar botverlies bij MS heeft 96 weken geduurd.

Gedurende de deze periode zijn er geen bijwerkingen opgetreden. Na 48 weken was het percentage MS patiënten met een vitamine D gehalte van tenminste 75 nmol/L van 17 naar 61% gestegen. Verwacht wordt dat de veranderingen in botdichtheid zo rond de kerst worden gepubliceerd.

## 2c. Voorstel: Eerste interventie studie herhalen

Vitamine D3	5000 IE/day in 20 g levertraan
Calcium	16 mg/kg/d
Magnesium	10 mg/kg/d

MS aanvallen namen af met 59%

kanttekeningen:

- n=16/10
- 20 g levertraan bevat echter ook 15850 IE vitamine A, dit is een toxische dosis
- Calcium beïnvloedt de therapietrouw 16% (n=4/25) Burton et al. 2010
- Magnesium: MS patiënten in Nederland hebben een tekort

Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D.  
Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. *Med Hypotheses*. 1986 Oct;21(2):193-200.  
Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study.  
Ramsaransing GS, Mellema SA, De Keyser J. *Nutr J*. 2009 Aug 10;8:36.

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

Ik sluit dit onderdeel af met een voorstel om het eerste onderzoek van Goldberg te herhalen.

Het aantal MS aanvallen nam bij dit onderzoek af met 59%. Vitamine D werd echter gegeven in de vorm van 20 gram levertraan per dag. Het was destijds nog niet bekend dat de hoeveelheid vitamine A in 20 gram levertraan toxisch is.

6 van de 16 proefpersonen hield het slikken van die hoeveelheid levertraan dan ook geen 2 jaar vol.

Meestal wordt calcium zonder magnesium gegeven. In het zojuist genoemde onderzoek van Jodie Burton bleek de hoge dosis calcium voor 16% van de MS patiënten onverteerbaar. Dat beïnvloedt dan de therapietrouw.

Extra magnesium zorgt voor de opname van calcium en voorkomt obstipatie.

Het zou mi zeer waardevol zijn om dit onderzoek te herhalen, maar dan zonder die levertraan.

### 3. MS Preventie met Extra Vitamine D3

Er is nu genoeg evidence voor een grote internationale studie met extra vitamine D

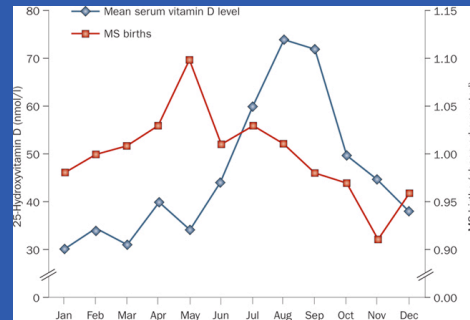
- tijdens de zwangerschap,
- bij kinderen,
- tieners en
- jong volwassenen.

Alberto Ascherio, *Neurology*. June 2010

Jodie Burton adviseert Extra Vitamine D3 aan

- zwangeren met MS,
- kinderen en
- familieleden van MS patiënten

Gemiddelde Vitamine D gehalte van de bevolking en het aantal babies dat later MS ontwikkelt



Handel et al. *Nat. Rev. Neurol.* 2010

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

### 3. MS Preventie met Extra Vitamine D3

Nu ga ik in op de preventie met vitamine D.

Volgens een vooraanstaand Amerikaanse epidemioloog is er nu voldoende evidence voor het opzetten van grote internationale studie met extra vitamine D tijdens de zwangerschap, bij kinderen, tieners en jong volwassenen ter preventie van MS.

Mogelijk gaat Scotland het voortouw nemen met het verstrekken van gratis vitamine D aan kinderen en zwangeren.

Volgens berekeningen zou Europa jaarlijks €187 billion kunnen besparen met het aanpakken van het vitamine D tekort.

De Canadese neuroloog Jodie Burton adviseert haar zwangere MS patiënten extra vitamine D, zo ook de kinderen en familieleden van haar MS patiënten.

## 4. MS Behandelen met Extra Vitamine D3

1. Behandeling van Vitamine D tekort  
*van Groningen et al. 2010*
  2. Hoge dosis Vitamine D3 geven geen bijwerkingen bij MS  
*Burton et al. 2010*
  3. Behandeling Osteoporose  
*Kampman et al. 2010*
- MS patienten screenen:
    - Vitamine D gehalte meten liefst in jan, feb, mrt
    - PTH gehalte meten
    - Botdichtheid meten
  - Streefwaarde vitamine D gehalte in overleg met patient
  - Dosis extra Vitamine D3 individueel aanpassen

Dank voor uw aandacht

[info.vitamind@gmail.com](mailto:info.vitamind@gmail.com)

 [www.vitamindandms.org](http://www.vitamindandms.org)

## 4. MS Behandelen met Extra Vitamine D3

Ik sluit af met de behandeling van MS met extra vitamine D.

1. Vandaag heeft u gehoord hoe u snel vitamine D tekort kan corrigeren.
2. Uit het onderzoek van Jodie Burton en Margitta Kampman blijkt dat bij hoge dosis extra vitamine D bij MS geen bijwerkingen optreden.
3. Nog dit jaar wordt de vraag :  
“Can Vitamin D Supplementation Prevent Bone Loss in Persons With Multiple Sclerosis”  
beantwoord.

Onvoldoende wetenschappelijk bewijs mag niet worden gebruikt als argument om individuele MS patiënten extra vitamine D te ontzeggen. Dat is momenteel wel de praktijk.

Ik dank de organisatoren dat ik vandaag mocht spreken en ik dank u voor uw aandacht.