



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Algemeen

Vitamine D speelt een essentiële rol in de opname van calcium uit de voeding en daarmee voor de groei en de ontwikkeling van onder andere botweefsel. Het Voedingscentrum adviseert vitamine D suppletie voor kinderen tot 4 jaar en voor ouderen (vrouwen boven de 50 jaar en mannen boven de 70 jaar), zwangere vrouwen, mensen met een getinte huidskleur en voor mensen die weinig buiten komen.

Bij kinderen is de vitamine D intoxicatie de meest frequent voorkomende vergiftiging met humane geneesmiddelen, met een frequentie van ongeveer 900 per jaar. Aangezien Vitamine D2 alleen intraveneus gebruikt wordt, zullen wij ons in deze monografie richten op de vitamine D3, welke op de consumentenmarkt verkrijgbaar is.

Preparaten:

Vitamine D3 komt van nature voor in een aantal voedingsmiddelen (met name dierlijke producten). Daarnaast wordt in de huid, onder invloed van UV licht, provitamine D3 geactiveerd tot actief vitamine D3.

Monopreparaten met vitamine D3 zijn beschikbaar in de vorm van o.a (bruis)tabletten, kauwtabletten, capsules, bruisgranulaat, suspensie voor oraal gebruik, oplossing en poeder voor injectievloeistof. Er worden hierbij verschillende concentratie gebruikt, bijvoorbeeld: de concentratie Vitamine D3 in Vibovit® is 5x hoger dan in de bij kinderen veelgebruikte Davitamon D®.

Daarnaast is vitamine D ook aanwezig in multivitaminen- en mineralenpreparaten en zijn er combinatiepreparaten van vitamine D3 met farmaceutische calciumzouten of natriumalendronaat.

Synoniemen

Vitamine D3:

- Colecalciferol
- Cholecalciferol
- (5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-beta-ol
- Oleovitamine D3
- Geactiveerde 7-dehydrocholesterol
- Vitamin D3 (Engels)

Toxische dosis

De exacte dosering waarin vitamine D3 tot intoxicatie leidt, is onbekend. Er wordt geschat dat een **chronische** inname van ongeveer 40.000 IU per dag (= 1 mg) leidt tot toxiciteit (Vieth et al 2006). Omdat vitamine D3 accumuleert in weefsels, worden chronische intoxicaties frequent beschreven. Recent werd een case-report gepubliceerd van een 4 maanden oud meisje met een ernstige vitamine D3 intoxicatie ten gevolge van een driemaal hogere dosering gedurende 2 maanden. De toxische dosis voor **acute** intoxicatie is (ook) niet bekend.



Kinetiek

Absorptie

Vitamine D3 uit voedsel en uit preparaten (hierna vitamine D3 supplement genoemd) wordt na ingestie geabsorbeerd in de dunne darm en komt, gebonden aan chylomicronen, in de bloedbaan. Vitamine D3 wordt vanaf de chylomicronen gedeeltelijk en langzaam afgestaan aan het vitamine D bindend eiwit (DBP). Door de binding van vitamine D3 aan chylomicronen is opname mogelijk in het vet- en spierweefsel.

Het in de huid gesynthetiseerde vitamine D draagt onder fysiologische omstandigheden voor een belangrijk deel bij aan de vitamine D-status in het lichaam.

Om in het lichaam actief te zijn, moet vitamine D3 geactiveerd worden. De eerste stap, naar het weinig actieve 25-hydroxy-vitamine D (25OHD) vindt plaats in de lever op basis van de beschikbaarheid van substraat. De omzetting tot actieve vorm van vitamine D (1,25,hydroxy-vitamine D (1,25OHD)) vindt plaats in de nier en is strikt gereguleerd door PTH. Actief vitamine D zorgt onder andere voor verhoogde absorptie van calcium en fosfaat uit de darm, verhoogde botresorptie, verminderde excretie van calcium en fosfaat door de nier. Bij intoxicaties kunnen dus hoge 25OHD en normale 1,25OHD spiegels verwacht worden (Vogiatzi et al 2014). Het mechanisme achter de toxiciteit van hoge (inactieve) 25OHD en normale (actieve) 1,25OHD spiegels is nog niet opgehelderd.

Vd

De belangrijkste opslagplaats voor vitamine D3 is het leverparenchym. Vitamine D3 wordt ook voor langere perioden opgeslagen in vet- en spierweefsel.

eiwitbinding

Vitamine D3 en de metabolieten zijn voor een groot deel in de circulatie gebonden aan een specifiek alfa-globuline, het vitamine D bindend eiwit (DBP).

eliminatie

Vitamine D3 en de metabolieten worden voornamelijk via de gal met de feces uitgescheiden. Een klein gedeelte wordt via de urine uitgescheiden. Vitamine D ondergaat een enterohepatische kringloop.

Halfwaardetijd

Na ingestie van een therapeutische dosis vitamine D3 is de plasma halfwaardetijd 4-6 uur. Deze halfwaardetijd representeert niet de eliminatie van vitamine D3, maar met name de distributie naar DBP en de opname in vet- en spierweefsel. De totale lichaams-halfwaardetijd van radioactief gelabeld vitamine D3 (en de metabolieten van vitamine D3) is ongeveer 2 maanden. In de circulatie komt vitamine D3 voornamelijk voor in de vorm van calcidiol (25OHD). De plasma halfwaardetijd van 25OHD is 2-6 weken. De plasma halfwaardetijd van de actieve metaboliet calcitriol (1,25OHD) is 4-15 uur.



Klinisch beeld

Het ontstaan van hypercalciëmie is het meest waarschijnlijk bij een chronische vitamine D3 intoxicatie, dus inname van een te hoge dagelijkse dosis vitamine D3 gedurende weken tot maanden. Ook een eenmalige (veel te) hoge dosis van vitamine D3 kan leiden tot een hypercalciëmie (van den Ouweland et al 2014).

De symptomen die optreden bij een vitamine D intoxicatie, kunnen worden toegeschreven aan de gevolgen van hypercalciëmie. De vroege symptomen (2-8 dagen na ingestie) van hypercalciëmie zijn met name neurologische en gastrointestinale verschijnselen zoals lethargie, hoofdpijn, duizeligheid, slechte eetlust, misselijkheid, braken, diarree of obstipatie. Daarnaast kunnen polyurie en polydipsie (of dehydratie) ontstaan.

Bij ernstige hypercalciëmie worden neurologische symptomen en ECG-afwijkingen gezien. Minder frequent voorkomende symptomen zijn smaakstoornissen (dysgeuse), metaalsmaak, gewrichtspijn, botpijn, slapeloosheid, nerveusheid, jeuk en hartkloppingen.

Omdat de klachten specifiek zijn, kan het lang duren voordat de diagnose hypercalciëmie (en vitamine D intoxicatie) gesteld is.

Bij ernstige hypercalciëmie kunnen ook neurologische symptomen ontstaan zoals ataxie, verwardheid, psychose, convulsies, bewustzijnsdaling en coma. Ook zijn aritmieën en ECG-afwijkingen beschreven (verhoogd PR interval, verbreed QRS complex, verkorte QT tijd en afgeplatte T golven).

Chronische (ernstige) hypercalciëmie kan leiden tot nephrocalcinosis (met ernstige nierschade tot gevolg). Vasculaire calcificaties kunnen leiden tot hypertensie. Ten slotte zijn ook calcificaties in het myocard, longen, spieren en huid beschreven.

Differentiaaldiagnose van hypercalciëmie

Toxicologisch:

Thiazides, lithium, systemische retinoïde derivaten, theofylline, aspirine, vitamine A intoxicatie)

Overige:

- Bot resorptie
 - Hyperparathyroidie
 - Primair
 - Secundair
 - Maligniteit
 - Immobilisatie
 - Overige aandoeningen die leiden tot een verhoogde botresorptie
- Calcium absorptie
 - Verhoogde calcium intake (mn calciumcarbonaat of melk)
 - Mn in combinatie met chronisch nierfalen (verminderde excretie)



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Milk-alkali syndroom (metabole acidose stimuleert reabsorptie van calcium in de nier)
- Verhoogde endogene productie van calcitriol (1,25OHD)
 - Maligne lymfoom
 - Chronische granulomateuze aandoeningen (met name sarcoidose)
- Overig
 - Familiäre hypocalciuretische hypercalciëmie (mutatie in calcium sensor gen)

Bloedspiegelbepaling

1 IE (IU) = 0,025 µg cholecalciferol (exact 1/40 µg)

Kwalitatief

medium

Serum

methode

Immunoassays (snel en high-throughput, maar minder gevoelig en specifiek in het bijzonder bij patiënten met nierfalen, IC-patiënten en zwangere vrouwen)

Liquid chromatography-tandem mass spectrometrie (gouden standaard)

duur

Afhankelijk van de logistiek van het laboratorium

ther. waarden

De hoogte van de referentiewaarden kan per laboratorium verschillen. In de internationale literatuur wordt een waarde van 25-250 nmol/L (10-100 ng/mL) gerapporteerd. Ook varieert de aanbevolen 25OHD-concentratie per leeftijdscategorie:

- tot 70 jaar (inclusief kinderen) 30 nmol/L (12 ng/mL)
- vanaf 70 jaar 50 nmol/L (20 ng/mL)

toxische waarden

375-500 nmol/L (150-200 ng/mL)

Toxische concentratie in plasma

Hypercalciëmie als gevolg van een vitamine D intoxicatie kan ontstaan bij serumspiegels van calcidiol (25OHD) van meer dan 375-500 nmol/L (150-200 ng/mL), wat mogelijk een voorzichtige schatting is.

Overige diagnostiek

Bij patiënten met een vitamine D3 intoxicatie, naast een verhoogd calcidiol (25OHD), worden de volgende afwijkingen frequent geobserveerd:

- verhoogd calcium,
- normaal of verhoogd fosfaat,
- verlaagd parathyroidhormoon (PTH) en
- een verhoogde ratio calcium/creatinine in de urine.



Daarom wordt geadviseerd bij elke patiënt met een vermoeden op een vitamine D3 intoxicatie het calcium te controleren. Indien calcium is verhoogd, is het advies om een ECG (verhoogd PR interval, verbreed QRS complex, verkorte QT tijd en afgeplatte T golven) te maken en de nierfunctie te controleren.

Therapie

1. Absorptievermindering

Overweeg geactiveerde kool (alleen bij een acute intoxicatie, binnen 1 uur na inname bij een coöperatieve patiënt aangezien toediening aan een niet coöperatieve patiënt niet zonder risico's is).

2. Eliminatieversnelling

-

3. Symptoombestrijding

Zo nodig symptomatisch handelen bij hypercalciëmie (rehydratie, pijnstilling, laxeren).

4. Overig

Voor behandeling hypercalciëmie bij volwassenen: zie acute boekje.

Behandeling van (ernstige) hypercalciëmie bij kinderen (Vogiatzi et al 2014)

- Hyperhydratie (1,5-2,5x de onderhoudsdosering (basisinfuus) zoutoplossing; om de glomerulaire filtratie snelheid te verhogen en excretie van calcium te bevorderen)
- Lisdiuretica zoals furosemide (dosering 1-2 mg/kg/dag; om de calcium excretie te verhogen; cave: geen thiazidediuretica!)

Overwegen bij persisterende hypercalciëmie ondanks hyperhydratie en lisdiuretica

- Glucocorticoiden (verminderen calcium reabsorptie en verminderen werking van calcitriol (1,25OHD))
- Calcitonine (verlaagt resorptie van calcium uit het bot, snel effect op serum calcium)

Overwegen bij ernstige hypercalciëmie:

- Bisfosfonaten zoals pamidroninezuur en alendroninezuur (verlagen de resorptie van calcium uit het bot)
- Hemodialyse, indien bovenstaande behandelingen niet afdoende zijn en sprake is van acuut of chronisch nierfalen of levensbedreigende hypercalciëmie (weinig toegepast bij kinderen)

Verlagen van de vitamine D spiegel

Bij een intoxicatie met vitamine D3, dient de chronische toediening met vitamine D3 en calcium supplementen gestaakt te worden.

Aangezien vitamine D3 accumuleert in vetweefsel en hieruit langzaam vrijkomt, hoeft gedurende enige tijd geen vitamine D3 gesuppleerd te worden. Op basis van halfwaardetijd en casuïstiek wordt het volgende geadviseerd:



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- vanaf 8000 IE/kg, lichte intoxicatie -> 1 maand geen suppletie
- vanaf 20.000 IE/kg, matig/ ernstige intoxicatie -> 3 maanden geen suppletie

Monitoring

Monitor dagelijks het serum calcium en het ontstaan van klachten ook bij asymptomatisch patiënten met hoge 25OHD spiegels. Houd er rekening mee dat het maximale effect pas bereikt is na 2-8 dagen (Romagnoli et al 2008). Gezien de spreiding in tmax en de lange halfwaardetijd in het begin dagelijks te meten (de spiegel zal bij een acute intoxicatie eerst stijgen) tot de spiegel en het calcium weer gaan dalen (na ongeveer een halve tot 1 week).

Auteurs

S. Koene, klinisch farmacoloog i.o., Radboudumc , Nijmegen
Dr. C. Kramers, internist - klinisch farmacoloog, Radboudumc , Nijmegen
Dr. J. van den Ouweland, klinische chemicus, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Literatuur

<http://www.uptodate.com>; Etiology of hypercalcemia

<http://www.vergiftigingen.info>; Stofmonografie vitamine D3

<http://www.voedingscentrum.nl>; Vitamine D

Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):582S-586S. Review.

Ketha H, Wadams H, Lteif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant--a case report and review of literature. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015 Apr;148:14-8.

Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in Children and Adolescents. Curr Opin Pediatr. 2010 Aug; 22(4): 508-515.

Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum, Jaarverslag 2013.

Van den Ouweland J, Fleuren H, Drabbe M, Vollaard H. Pharmacokinetics and safety issues of an accidental overdose of 2,000,000 IU of vitamin D3 in two nursing home patients: a case report. BMC Pharmacology and Toxicology 2014, 15:57.

Van den Ouweland J, Analysis of vitamin D metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, accepted for publication in Trends in Analytical Chemistry

Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. Nutr Clin Pract. 2013 Apr;28(2):194-208.



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Romagnoli E, Mascia ML, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocaliferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93(8): 3015-3020.

Vieth, R. Critique of the consideration for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: Critical need for revision upwards. *J. Nutr.* 2006, 136, 1117-1122.

Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1132-41.

Bijlagen
Geen

Revisie
-