

Vitamine D3

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	6
Literatuur.....	6
Bijlagen	8
Revisie	8

Algemeen

Vitamine D is een vetoplosbaar vitamine en speelt een essentiële rol in calcium en fosfaat homeostase. Het zorgt voor de opname van calcium uit de voeding en daarmee voor de groei en de ontwikkeling van onder andere botweefsel. Vitamine D zit van nature in vette vis, zoals haring, zalm en makreel. Vlees en eieren bevatten ook vitamine D, maar minder dan vette vis. Vitamine D3 wordt ook in de huid gesynthetiseerd. Het provitamine D3 (7-dehydrocholesterol) wordt onder invloed van UV licht omgezet in vitamine D3. Het in de huid gesynthetiseerde vitamine D draagt voor een belangrijk deel bij aan de vitamine D status in het lichaam bij de mens.

In Nederland wordt vitamine D ook toegevoegd aan halvarine, margarine en bak- en braadproducten, maar niet aan olie. 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. Voor doseringen zie het farmacotherapeutisch kompas en/of het kinderformularium.

Bij kinderen is de vitamine D intoxicatie de meest frequent voorkomende vergiftiging met humane geneesmiddelen, met een frequentie van ongeveer 900 gevallen per jaar. Wij richten ons in deze monografie op de vitamine D3, welke op de consumentenmarkt verkrijgbaar is.

Preparaten

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 zijn verschillende sterktes en concentraties beschikbaar.

Daarnaast is vitamine D ook aanwezig in multivitaminen- en mineralenpreparaten en zijn er combinatiepreparaten van vitamine D3 met calcium 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 symptomen die bij een vitamine D intoxicatie kunnen ontstaan, worden toegeschreven aan de gevolgen van hypercalciëmie. De exacte dosering waarin vitamine D3 tot intoxicatie leidt, is onbekend. Dit geldt voor zowel langdurig gebruik, als een eenmalige (meestal hoge) dosering. Desalniettemin hebben de meeste studies aangetoond dat het risico op hypercalciëmie optreedt wanneer de serum 25(OH)D3-concentratie hoger is dan 375 nmol/L (150 ng/mL). Hieronder een overzicht per leeftijdsgroep vanaf welke inname er een risico bestaat op een vitamine D intoxicatie. Naast de hoogte van de vitamine D dosering, zijn ook andere factoren zoals leeftijd, co-morbiditeit en gebruik van geneesmiddelen van invloed op het risico voor het ontwikkelen van hypercalciëmie.

Kinderen ≤ 1 jaar

Dagelijks inname van >25 microgram (>0,025 mg) (>1.000 IE) vitamine D, gedurende weken tot maanden.

Kinderen 1 jaar - 10 jaar

Dagelijks inname van >50 microgram (>0,05 mg) (>2.000 IE) vitamine D, gedurende weken tot maanden.

Volwassenen

Dagelijks inname vanaf 1000-2500 microgram (1 mg-2,5 mg) (40.000-100.000 IE) vitamine D, gedurende 1-2 maanden.

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Absorptie

Vitamine D3 uit voedsel en uit preparaten 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.

Vitamine D3 wordt ook in de huid gesynthetiseerd. Het provitamine D3 (7-dehydrocholesterol) wordt onder invloed van UV licht omgezet in vitamine D3. Bij het transport in de bloedbaan wordt vitamine D3 uit de huid, in tegenstelling tot vitamine D3 uit voedsel en supplementen, direct gebonden aan DBP. Het in de huid gesynthetiseerde vitamine D draagt voor een belangrijk deel bij aan de vitamine D status in het lichaam bij de mens.

Distributie

Vitamine D en zijn metabolieten hebben een sterke binding met plasma-eiwitten, zoals DBP, dat hun circulerende niveaus reguleert. DBP fungeert als een reservoir voor vitamine D-metabolieten en wordt voornamelijk door de lever en nieren uit de circulatie verwijderd. Ongeveer 85% van de circulerende vitamine D-metabolieten is gebonden aan DBP. Vitamine D-metabolieten worden intensief gerecycled in het lichaam, waarbij vrije vormen voornamelijk door weefsels worden opgenomen, terwijl de nieren gebonden vormen kunnen opnemen via een actief transportmechanisme. Obesitas kan de niveaus van serum vitamine D-metabolieten beïnvloeden, waarbij een hogere body mass index geassocieerd wordt met lagere piekserumconcentraties, voornamelijk als gevolg van een groter distributievolume.

Metabolisme

Vitamine D3 wordt gebonden aan het vitamine D-bindend eiwit (DBP) en naar de lever getransporteerd, waar het voornamelijk door enzymen zoals CYP2R1 wordt gehydroxyleerd tot 25-hydroxy-D3 (calcifediol of calcidiol). Daarna wordt calcidiol opnieuw aan DBP gebonden en naar de nieren getransporteerd. In de nieren vindt, onder invloed van parathyroïdhormoon (PTH), 1-alfa-hydroxylering plaats door het enzym CYP27B1-1-alfa-hydroxylase, waarbij de actieve metaboliet 1,25-dihydroxy-D3 (calcitriol) wordt gevormd. Studies suggereren dat 1-alfa-hydroxylatie ook buiten de nieren kan plaatsvinden, zoals in alveolaire macrofagen, lymfklieren, colon en osteoblasten. Calcitriol wordt vervolgens gebonden aan DBP en getransporteerd naar de doelcellen, waar het zich bindt aan de vitamine D-receptor (VDR). In de nieren vindt ook 24-hydroxylatie (CYP24A1) van calcitriol en calcidiol plaats, wat resulteert in de vorming van de nauwelijks actieve metaboliet 24,25-dihydroxy D3.

Eliminatie

Vitamine D3 en zijn 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

De symptomen die optreden bij een vitamine D intoxicatie, kunnen worden toegeschreven aan de gevolgen van hypercalciëmie, als gevolg van verhoogde calcium opname vanuit de darm en botresorptie waardoor calcium vrijkomt.

De vroege symptomen (2-8 dagen na ingestie) van hypercalciëmie:

- neurologische verschijnselen; lethargie, hoofdpijn, duizeligheid. Bij ernstige hypercalciëmie: ataxie, verwardheid, psychose, convulsies, bewustzijnsdaling, coma
- gastro-intestinale verschijnselen: slechte eetlust, misselijkheid, braken, diarree of obstipatie.

- polyurie en polydipsie (met eventueel dehydratie)
- Aritmieën (bradycardie, ventriculaire aritmieën) en ECGafwijkingen (verlengd PR interval, verbreed QRS complex, verkorte QT tijd en afgeplatte T golven)
- Minder frequent voorkomend zijn: smaakstoornissen (metaalsmaak), gewrichtspijn, botpijn, slapeloosheid, nerveusheid, jeuk en hartkloppingen.
- Chronische (ernstige) hypercalciëmie kan leiden tot hypercalciurie en daarmee tot nephrocalcinosis (met ernstige nierschade tot gevolg). Ten slotte zijn ook calcificaties in het myocard, longen, spieren en huid beschreven.

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

Differentiaal diagnose

Aangezien een vitamine D intoxicatie kan leiden tot een hypercalciëmie, wordt hier de differentiaal diagnose van hypercalciëmie besproken. Deze is als volgt:

Toxicologisch:

thiazidediuretica, lithium, calciumpreparaten, vitamine A, tamoxifen, theofylline

Niet toxicologisch:

- Bot resorptie

- Hyperparathyroidie

- Primair

- Secundair

- Maligniteit (botmetastasen, sommige hematologische aandoeningen zoals multipole myeloom veroorzaken verhoogde botafbraak

- 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)

- Milk-alkali syndroom (metabole alkalose stimuleert reabsorptie van calcium in de nier)

- Verhoogde endogene productie van calcitriol (1,25OHD)

- Maligne lymfoom

- Chronische granulomateuze aandoeningen (met name sarcoïdose)

- Overig

- Familiaire hypocalciuretische hypercalciëmie (mutatie in calcium sensor gen)

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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), en Liquid chromatography-tandem mass spectrometrie (gouden standaard)

Duur: Afhankelijk van de logistiek van het laboratorium

Therapeutische 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

Overige diagnostiek

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

- hypercalciëmie
- hyperfosfatemie
- verlaagd parathyroidhormoon
- hypercalciurie

Daarom wordt geadviseerd bij elke patiënt met een vermoeden op een vitamine D3 intoxicatie het serum calcium te controleren. Indien calcium is verhoogd, is het advies om een ECG te maken, in het bloed fosfaat en nierfunctie te bepalen, en in de urine de calcium/creatinine verhouding te meten.

De referentie waarden voor calcium verschillen per laboratorium. Calcium in bloed is gedeeltelijk gebonden aan eiwitten (m.n. aan albumine) en gedeeltelijk ongebonden. Alleen het ongebonden calcium is fysiologisch actief en wordt ook wel geïoniseerd calcium genoemd.

Therapie

Overweeg bepalen calciumconcentratie bij patiënten met klinische verschijnselen, waarbij het vermoeden bestaat van een mogelijke vitamine D intoxicatie.

Overweeg bepalen calciumconcentratie bij een mogelijke matig/ ernstige intoxicatie met vitamine D3

Bij zowel een chronische als acute vitamine D intoxicatie kunnen de volgende stappen ondernomen worden.

Stap 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).

Stap 2

Adviseer inname van voedingsmiddelen met calcium te verminderen (zuivel)

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:

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

Stap 3

Behandeling van hypercalciëmie indien aanwezig:

TOXICOLOGIE.ORG

- Dien isotone intraveneuze vloeistoffen toe om uitdroging te corrigeren en de nierfunctie te herstellen.
- Lisdiuretica (bijvoorbeeld furosemide) kunnen worden toegevoegd om de uitscheiding van calcium te verhogen; deze aanpak heeft echter zijn beperkingen vanwege mogelijke bijwerkingen (hypokaliëmie).
- Bij ernstige hypercalciëmie kunnen calcitonine- en bisfosfonaattherapieën (bijvoorbeeld pamidronaat en alendronaat) overwogen worden om de calciumserumspiegels te verlagen door de botresorptie te remmen. In sommige rapporten worden bisfosfonaten beschreven als de meest effectieve behandeling van vitamine D-toxiciteit bij kinderen. In geval van nierfunctiestoornissen kan denosumab gegeven worden ipv bisfosfonaten.
- Hemodialyse kan overwogen worden om de calciumspiegels snel te verlagen wanneer geen andere behandeling succesvol is geweest, of in ernstige gevallen waarbij er acuut nierfalen of cardiale ritmeproblematiek aanwezig is.

Stap 4

Monitoring

Monitor dagelijks het serum calcium en het ontstaan van klachten ook bij aanvankelijk asymptomatisch patiënten met hoge vitamine D spiegels. Houd er rekening mee dat het maximale effect pas bereikt is na 2-8 dagen. Gezien de spreiding in t_{max} en de lange halfwaardetijd zullen de spiegel vitamine D en het serum calcium bij een acute intoxicatie eerst stijgen, en later (na ongeveer een halve tot 1 week) weer gaan dalen.

Patiënten met verhoogd risico:

Zwangere vrouwen: sommige van de beschikbare geneesmiddelen zijn niet geïndiceerd of gecontra-indiceerd; focussen op calciumbeperking en hydratatie.

Patiënten met aanzienlijk gewichtsverlies: Belangrijk is dat vitamine D zich ophoopt, vooral na megadoses, in vetweefsel vanwege zijn lipofiliciteit. Als gevolg hiervan wordt vitamine D bij aanzienlijk gewichtsverlies gemobiliseerd uit vet en langzaam vrijgegeven in de circulatie, waarbij toxiciteitssymptomen zoals hypercalciëmie langdurig aanhouden, van enkele weken tot wel 18 maanden, zelfs na stopzetting van vitamine D. Daarom is het verstandig om dergelijke patiënten regelmatig te volgen, met name met aandacht voor serumcalciumspiegels.

Voor patiënten met granulomateuze aandoeningen en lymfoom wordt blootstelling aan zonlicht en andere UV-B-lichtbronnen afgeraden.

Auteurs

A.T.M. Dittrich, klinisch farmacoloog i.o., kinderarts, Radboudumc Nijmegen
S. de Wildt, Prof. klinische farmacologie, kinderintensivist, Radboudumc Nijmegen

Literatuur

www.uptodate.com; Etiology of hypercalcemia

www.voedingscentrum.nl; vitamine D

www.vergiftigingen.info – monografie vitamine D3 (versie 1-01-2024)

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

Çağlar A, Tuğçe Çağlar H. Vitamin D intoxication due to misuse: 5-year experience. *Arch Pediatr.* 2021; 28(3):222-225.

Farnaghi F, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Gholami N, Gachkar L, Hosseini Yazdi M. Vitamin D toxicity in a pediatric toxicological referral center; a cross-sectional study from Iran. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):350.

Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016; 35(6):1354-1358.

Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DDD, Remião F, Saso L, Malá-Ládová K, Malý J, Nováková L, Mladěnka P. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;16:1-38.

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.

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, monografie Vitamine D3.

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.

Romagnoli E, Mascia ML, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic 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

Versie 1: 18 april 2016

1^e revisie: 18 februari 2024