

- <sup>2</sup> Warren RA, Ferguson DG. Why do accident and emergency doctors request x-rays? *Arch Emerg Med* 1984; 3: 143-50.
- <sup>3</sup> Lacey GJ de, Bradbrooke S. Rationalising requests for x-ray examination of acute ankle injuries. *Br Med J* 1979; i: 1597-8.
- <sup>4</sup> Broström L. Sprained ankles. V. Treatment and prognosis in recent ligament ruptures. *Acta Chir Scand* 1966; 132: 537-50.
- <sup>5</sup> Brink PRG, Runne WC, Wever J. De functionele behandeling van rupturen van de laterale enkelband. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 672-6.

- <sup>6</sup> Moppes FI van, Hoogenband CR van den. Diagnostic and therapeutic aspects of inversion trauma of the ankle joint. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1982.
- <sup>7</sup> Prins JG. Diagnosis and treatment of injury to the lateral ligament of the ankle. *Acta Chir Scand* 1978; (Suppl) 486: 3-149.

Aanvaard op 1 februari 1988

## Toxiciteit van hoge doses vitamine B<sub>6</sub> en nicotinezuur

M. B. KATAN EN M. VAN DUSSELDORP

Hoewel het gebruik van vitaminen en andere voedings-supplementen in ons land nog niet dezelfde vlucht heeft genomen als in de Verenigde Staten, neemt de belangstelling ervoor toe. De mogelijke bijwerkingen van dergelijke preparaten worden vaak niet onderkend. Van Dusseldorp<sup>1</sup> geeft een opsomming van in Nederland verkrijgbare vitaminepreparaten en hun mogelijke bijwerkingen. In dit commentaar willen wij vooral de bijwerkingen benadrukken van vitamine B<sub>6</sub> en van nicotinezuur ('vitamine B<sub>3</sub>') wanneer deze middelen in zogenaamde megadoses worden geconsumeerd.

De minimumbehoefte aan vitamine B<sub>6</sub> (pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine) bedraagt voor de gemiddelde volwassene 1,25 tot 2 mg per dag.<sup>2</sup> Aan de aanbevolen hoeveelheid van 1½ tot 3 mg per dag heeft praktisch iedereen dan ook voldoende.<sup>3-5</sup> Farmacologische doses van 50 tot 100 mg per dag zijn mogelijk effectief bij de behandeling van een aantal zeldzame aandoeningen, waaronder hypochrome sideroblastische anemie.<sup>4,6</sup> Daarnaast zijn er suggesties geuit dat hoge doses vitamine B<sub>6</sub> van nut zijn bij de bestrijding van het 'premenstruele syndroom'. De doeltreffendheid van deze behandeling is echter omstreden, mede omdat de klachten veelal ook verdwijnen na behandeling met placebo.<sup>6,7</sup> Andere gebruikte indicaties zijn zwangerschapsbraken en bijwerkingen van orale anticonceptiva; in geen van beide gevallen is echter pyridoxinetekort een bewezen oorzakelijke factor. In de zogenoemde orthomoleculaire geneeskunde worden doses vitamine B<sub>6</sub> van 250 tot 750 mg per dag aanbevolen voor de behandeling van autisme bij kinderen.<sup>8</sup>

Vitamine B<sub>6</sub> is in Nederland zonder recept verkrijgbaar in doseringen tot 250 mg per tablet.<sup>1</sup> In de gebruiksaanwijzing van deze tabletten wordt een dagelijkse dosis van 2 à 4 tabletten of meer aangegeven. Het lijkt dan ook aannemelijk dat er in Nederland, net als in de Verenigde

Zie ook het artikel op bl. 667.

Staten, personen zijn die al dan niet op doktersvoorschrift per dag 1 g vitamine B<sub>6</sub> of meer gebruiken.<sup>9</sup>

Vaak wordt gedacht dat wateroplosbare vitaminen ook in hoge doses geen schade kunnen aanrichten. Dit is althans in het geval van vitamine B<sub>6</sub> pertinent onjuist. Zowel bij mensen als bij verschillende soorten proefdieren is aangetoond dat consumptie van hoge doseringen vitamine B<sub>6</sub> leidt tot aantasting van het perifere zenuwstelsel. Al in 1942 werd gemeld dat toediening van grote hoeveelheden vitamine B<sub>6</sub> aan ratten en honden leidt tot degeneratie van delen van het ruggemerg en van perifere zenuwen,<sup>10</sup> en deze waarneming is sindsdien uitgebreid bevestigd.<sup>11-15</sup> Het effect lijkt los te staan van de activiteit van pyridoxine als vitamine, want bij intraperitoneale toediening bij ratten veroorzaakte pyridoxine wel, maar het als vitamine even actieve pyridoxamine geen neuromusculaire afwijkingen. Frater-Schröder et al. suggererden dat de neurologische schade veroorzaakt werd door de alkylerende activiteit van een pyridoxinemetabooliet – een goed voorbeeld van hoe bij megadoses effecten kunnen optreden die niets te maken hebben met de vitamine-activiteit van de verbinding in kwestie.<sup>16</sup>

Bij mensen is vele malen beschreven dat bij doses vanaf 500 mg/dag sensorische neuropathie kan ontstaan.<sup>9,17</sup> Bij patiënten die 2 g per dag gebruiken, was in zenuwbiopten ook histologisch wijdverspreide axonale degeneratie zichtbaar.<sup>9</sup> Ook bij lagere doses, van 50 tot 300 mg, is het vóórkomen van neurologische aandoeningen beschreven;<sup>18</sup> deze waarnemingen zijn echter omstreden.<sup>17</sup> Dat dagdoses van 500 mg of meer schadelijk kunnen zijn, staat echter buiten kijf. Medewerkers van Hoffmann-La Roche concluderen dan ook in een recent overzichtsartikel: 'The human data suggest that doses of pyridoxine greater than 500 mg/day for prolonged periods of time can result in sensory nerve damage.'<sup>17</sup>

In Nederland is vitamine B<sub>6</sub> in zeer hoge doses verkrijgbaar, en in de bijsluiters van deze preparaten wordt niet gewaarschuwd voor de mogelijke risico's. Ook zijn veel artsen zich – blijkens onze ervaring – van de toxiciteit van

Landbouwwuniversiteit, Vakgroep Humane Voeding, Bomenweg 2, 6703 HD Wageningen.

Prof. dr. M. B. Katan, biochemicus.

Sint Radboudziekenhuis, Kliniek voor Inwendige Ziekten, afd. Voedingsleer van de mens, Nijmegen.

Mw. ir. M. van Dusseldorp, voedingskundige.

Correspondentie-adres: prof. dr. M. B. Katan.

vitamine B<sub>6</sub> niet bewust. Wij achten het dan ook aan te bevelen dat de bijsluiters van preparaten die farmacologische doses vitamine B<sub>6</sub> bevatten, worden voorzien van een waarschuwing tegen chronisch gebruik. Daarnaast zou terughoudendheid bij gebruik door zwangeren moeten worden aanbevolen, zolang de vragen rond de eventuele teratogene effecten van hoge doses vitamine B<sub>6</sub> nog niet zijn opgelost.<sup>19,20</sup> Ter voorkoming van overdosering zou het voorts aanbeveling verdienen de maximale hoeveelheid per tablet of capsule terug te brengen van 250 mg naar 50 mg. Een dergelijk beleid dient niet alleen het belang van de patiënt of de consument, maar ook dat van de fabrikant, die anders wellicht met schadeclaims geconfronteerd zou kunnen worden.

Het ontstaan van tekorten van vitamine 'B<sub>3</sub>' (nicotinezuur en nicotinamide; in het Engels 'niacin') is in Nederland onwaarschijnlijk, en de Nederlandse Voedingsmiddelentabel vermeldt er geen aanbevolen hoeveelheid meer voor.<sup>3</sup> De Wereldgezondheidsorganisatie beveelt voor volwassenen een opname van 15 tot 20 mg per dag aan.<sup>5</sup> De nicotinezuurgebreksziekte pellagra wordt daarmee afdoende voorkomen. In megadoses van 3 tot maximaal 8 g per dag heeft nicotinezuur een geheel andere werking; het is dan namelijk een zeer krachtig lipidenverlagend geneesmiddel.<sup>21</sup> Net als in het geval van vitamine B<sub>6</sub> hebben de effecten van dit soort doseringen niets te maken met de rol van nicotinezuur als vitamine, en ze worden dan ook niet gedeeld door het als vitamine eveneens actieve nicotinamide.

Langdurige behandeling van patiënten met een hartinfarct met nicotinezuur (3 g/d) leidde niet alleen tot een daling van het cholesterolgehalte in het serum en van de incidentie van ischemische hartziekten, maar ook tot een significante afname van de totale sterfte.<sup>22</sup> Voor het gebruik van megadoses nicotinezuur kan dus een duidelijke indicatie bestaan. Ook nicotinezuur kan echter in megadoseringen ernstige toxiciteit veroorzaken. Naast onaangename bijwerkingen, zoals 'flushing', jeuk en pijn in de maag, worden vaak verhoogde spiegels van leverenzymen in het plasma waargenomen. Verder worden als complicaties o.a. gezien: geelzucht, peptische ulcera, verhoogde glucose- en uraatspiegels in het bloed – deze laatste gepaard met jicht –, en toxische amblyopie.<sup>21,23</sup> Megadoses van dit vitamine dienen dan ook uitsluitend gebruikt te worden onder deskundige medische begeleiding en controle.

Een voorbeeld van hoe het niet moet, is het 'afkick'-programma van de aan de Scientology-kerk gelieerde 'Narconon'-organisatie (R.A.Huisman, Nederlandse Vereniging van Consultatiebureaus voor Alcohol en Drugs; schriftelijke mededeling 1987). In dit programma worden aan drugverslaafden hoeveelheden nicotinezuur tot 6,8 g per dag voorgeschreven zonder dat voldoende gecontroleerd wordt hoe het niveau van leverenzymen in het bloed zich ontwikkelt. Juist bij drugverslaafden zou men gezien het veelvuldig optreden van hepatitis B-infecties extra waakzaam moeten zijn voor de hepatotoxische effecten van nicotinezuur.

Wij hopen hiermee te hebben geïllustreerd dat ook wateroplosbare vitaminen geen middelen zijn die men

zonder gevaar in iedere hoeveelheid kan gebruiken. Als de hausse in vitaminepreparaten uit de Verenigde Staten onze kant opwaait – en alle tekenen wijzen daarop –, dan is betere voorlichting over de bijwerkingen van deze preparaten voor zowel artsen als patiënten dringend gewenst.

Wij danken Monica Schaeffer, Ph.D., USDA Western Human Nutrition Research Center, San Francisco, voor haar waardevolle adviezen over de toxiciteit van vitamine B<sub>6</sub>.

#### LITERATUUR

- Dusseldorp M van. Is vitaminesuppletie bij bejaarden zinvol? Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 667-72.
- Pike RL, Brown ML. Nutrition: an integrated approach. New York: Wiley, 1975.
- Nederlandse Voedingsmiddelentabel. Aanbevolen hoeveelheden energie en voedingsstoffen. 5e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
- Trusswell AS. ABC of nutrition. London: British Medical Association, 1986.
- Passmore R, Eastwood MA. Human nutrition and dietetics. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
- Merrill AH, Henderson JM. Diseases associated with defects in vitamin B<sub>6</sub> metabolism or utilization. Annu Rev Nutr 1987; 7: 137-56.
- Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. J Int Med Res 1985; 13: 174-9.
- Rimland B. Autisme, vitamine B<sub>6</sub> en magnesium. Orthomoleculair 1987; 4: 16-8.
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. N Engl J Med 1983; 309: 445-8.
- Antopol W, Tarlov IM. Experimental study of the effects produced by large doses of vitamin B<sub>6</sub>. J Neuropathol Exp Neurol 1942; 1: 330-6.
- Phillips WEJ, Mills JHL, Charbonneau SM, et al. Subacute toxicity of pyridoxine hydrochloride in the beagle dog. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 44: 323-33.
- Krinke G, Heid J, Bittiger H, Hess R. Sensory denervation of the plantar lumbrical muscle spindles in pyridoxine neuropathy. Acta Neuropathol (Berl) 1978; 43: 213-6.
- Hoover DM, Carlton WW, Hendikson CK. Ultrastructural lesions of pyridoxine toxicity in beagle dogs. Vet Pathol 1981; 18: 769-77.
- Windebank AJ, Low PA, Blexrud MD, Schmelzer JD, Schaumburg HH. Pyridoxine neuropathy in rats: specific degeneration of sensory axons. Neurology 1985; 35: 1617-22.
- Krinke G, Naylor DC, Skorpil V. Pyridoxine megavitaminosis: an analysis of the early changes induced with massive doses of vitamine B<sub>6</sub> in rat primary sensory neurons. J Neuropathol Exp Neurol 1985; 117: 117-29.
- Frater-Schröder M, Alder S, Zbinden G. Neurotoxic effects of pyridoxine and analog in rats. Proc Eur Soc Toxicol 1975; 17: 277-84.
- Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine. A review of human and animal studies. Toxicol Lett 1986; 34: 129-39.
- Dalton K, Dalton MJT. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. Acta Neurol Scand 1987; 76: 8-11.
- Orme ML'E. The Debendox saga. Br Med J 1985; 291: 918-9.
- Gardner LI, Welsh-Sloan J, Cady RB. Phocomelia in infant whose mother took large doses of pyridoxine during pregnancy. Lancet 1985; i: 636.
- Stuyt PMJ. Geneesmiddelen bij hyperlipidemieën. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 1554-8.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-55.
- Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan, 1980: 839.

Aanvaard op 15 februari 1988