

## 1.1. Pyridoxine in (multi)vitamine preparaten en neuropathie

### Introductie

Vitamine B6 is een mengsel van 6-interverwante vormen van pyridoxine (of pyridoxol), pyridoxaal, pyridoxamine en hun 5'-fosfaten [1]. De actieve vorm van vitamine B6 is pyridoxaal- fosfaat, een co-enzym in meer dan 60 enzymen die betrokken zijn bij transaminering, deaminering, decarboxylatie of desulfuratie van aminozuren [2]. Door haar rol in de aminozuurstofwisseling wordt de behoefte aan vitamine B6 mede bepaald door de inname van eiwitten [3]. Pyridoxine is aanwezig in voedsel in de vrije vorm en als glucoside. De glucoside kan in darmen gedeeltelijk worden gehydrolyseerd of kan intact worden geabsorbeerd, waarna wordt het grotendeels onveranderd uitgescheiden in de urine [4]. Overtollige pyridoxine wordt gemetaboliseerd tot 4-pyridoxinezuur, dat wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine [2].

De gemiddelde Nederlander krijgt met zijn voeding per dag 1-2 mg vitamine B6 binnen en dat voldoet aan de behoefte, die gemiddeld 1,1-1,3 mg per dag bedraagt. Hoewel een gezonde voeding voor de meeste mensen in alle nutriënten zou moeten voorzien, gebruikte een kwart tot de helft van de Nederlandse bevolking tussen 2007 en 2010 voedingssupplementen. Multivitaminen zijn de meest gebruikte supplementen, gevolgd door vitamine [5].

Nederlandse vitaminepreparaten kunnen echter hoge doseringen vitamine B6 per tablet bevatten, en via internet en sommige vitaminewinkels zijn (Amerikaanse) preparaten van 100 mg per tablet te koop [6].

Bij langdurig dagelijks gebruik van hoog gedoseerde supplementen met vitamine B6 (>25 mg/dag) kunnen aandoeningen aan de zenuwen in de armen en benen ontstaan. Dit heet perifere (poly)neuropathie [7]. Een polyneuropathie is een symmetrische, veelal chronische aandoening van de perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig is. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken. Dit leidt tot (soms pijnlijke)gevoelstoornissen en/of verlamingsverschijnselen. Sommige patiënten hebben ernstige vermoeidheidsverschijnselen en een verminderd uithoudingsvermogen. Veel patiënten kunnen hun gewone werkzaamheden niet (goed) verrichten. Polyneuropathieën komen vaak voor bij 'interne' aandoeningen zoals diabetes, maar kunnen ook geïsoleerd voorkomen [8].

### Meldingen

In de periode van 03-08-2007 t/m 27-11-2014 ontving Lareb 31 meldingen van neuropathie na gebruik van (multi)vitaminepreparaten die onder andere ook vitamine B6 bevatten.

Bij deze 31 meldingen op diverse vrij verkrijgbare vitaminepreparaten is bij 18 gebruikte preparaten de hoeveelheid vitamine B6 bekend en deze varieerde van 1,8mg tot 100mg; bij 5 preparaten was hoeveelheid van B6 aangeduid in % ADH (Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid) en die varieerde van 200% tot 4000%. De meldingen betreffen 26 vrouwen en 5 mannen. De latentietijden lagen tussen 3 weken tot 38 jaar (niet altijd bekend of de patiënt vitaminen aaneengesloten geeft gebruikt). De gemiddelde latentietijd is 50 maanden en de mediane latentietijd is 12 maanden. Bij 14 meldingen was de patiënt hersteld/herstellende na staken van supplement en 1 patiënt rapporteerde herstel na de dosisvermindering. Bij 12 patiënten was er op het moment van melden nog geen verbetering van de klachten gezien, waarbij 9 keer vitaminepreparaat gestaakt is, 1 keer is de

dosering verlaagd en 2x is de inname onveranderd gebleven. Van 4 patiënten is de uitkomst onbekend. Bij 13 patiënten werden de gemeten bloedwaarden van B6 gerapporteerd.

Tabel 1: Meldingen van neuropathie bij vitamine B6 bevattende preparaten

Patiënt Number Geslacht Leeftijd Melder	Preparaat Dag dosering Indicatie	B6 mg of %ADH	Co- medicatie	Bijwerking (MedDRA term)	Lab- waarde B6 nmol/l*	Latentietijd Actie Uitkomst
A 66726 F, 33 Apotheker	Supradyn weight smart 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering		Medroxypro gesteron azitromycine	paraesthesia headache		? dagen Gestopt Hersteld (+de) (+ re)
B 115457 F, 28 Specialist	Orthica prena fem 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	10mg	salbutamol aerosol hydroxocoba lamine	neuropathy peripheral		1 jaar Gestopt Onbekend
C 127354 F, 68 Apotheker	Kruidvat huid haar nagels tabletten Niet bekend		simvastatine oxazepam	hypoaesthes ia	800	2 maanden Gestopt Herstellende (+de)
D 153456 F, 65 Patiënt	Supradyn vital 50+ 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering Eerder Supradyn Forte	2,5mg	bisoprolol carbasalaatc alcium omeprazol	neuropathy peripheral	230	22 jaar Gestopt Herstellende (+de)
E 158296 F, 47 Apotheker	Vitamine b complex forte tablet (Phital) 1 DF, 2 keer per dag 1 dosering	100mg		myalgia neuropathy peripheral		7 maanden Gestopt Herstellende (+de)
F 159066 M, 36 Patiënt	Dutch vit-min caps 1 DF, 2 keer per dag, 1 dosering	37,5m g	magnesium balans van Bloem	neuropathy peripheral	>1000	16 maanden Gestopt Niet hersteld
G 165006 F, 65 Patiënt	Vitamine b 200 procent adh van Kruitvat., 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	200%		neuralgia	268	3 jaar Gestopt Niet hersteld
H 165120 F, 57 Patiënt	vitamine B 200% adh 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	200%		burning sensation		? maanden Gestopt Onbekend

I 65566 F, 53 Patiënt	Multi max time released De tuinen, 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	4000 %ADH	visolie	fatigue respiratory disorder muscular weakness muscular weakness hypoaesthesia muscle spasms neuralgic amyotrophy		2 maanden Gestopt Herstellende (+de)
J 165676 F, 56 Huisarts	Super meno fem capsules It's pure, 2 DF, 1 keer per dag, 1 dosering , Rhodiola extract capsules It's pure, 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	20mg		memory impairment neuropathy peripheral	>1052	8 maanden Gestopt Hersteld (+de) maand Gestopt Hersteld met rest
K 166545 F, 52 Patiënt	Quotiz vitamine b50 complex 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	25mg	metoprolol	hypoaesthesia		2 maanden Gestopt Herstellende (+de)
L 167142 F, 58 Patiënt	Solgar multi vitamine formula v vm-75 2 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	75mg	agomelatine atorvastatine budesonide/f ormoterol salbutamol aerosol	neuralgia		3 maanden Gestopt Herstellende (+de)
M 169837 M, 70 Patiënt	Vitamine b 100 complex Kruidvat, 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering Vitamine b 100 complex Hema 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	25mg	esomeprazol metoprolol diclofenac-natrium simvastatine	neuropathy peripheral	1118	4 jaar Gestopt Hersteld met rest 4jaar Gestopt Hersteld met rest (+de)
N 172774 M, 44 Patiënt	Symbion forte 3 DF, 1 keer per dag, dosering Candiplex, 3 DF, 1 keer per dag, dosering		imunofit ,q10 met thyrosine magnesium complex arthofit	neuropathy peripheral		3 jaar Gestopt Niet hersteld 3 jaar Gestopt, Niet hersteld
O 176177 F, 50, Patiënt	Supradyn vital 50+ 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	2mg	ramipril hydrochloort hiazide	neuropathy peripheral		1 jaar Gestopt Niet hersteld

P 179473 F, 67 Patiënt	Vitamine b complex dragee (1), 1 DF, 1 keer per dag 1 dosering	25mg	venlafaxine	neuropathy peripheral		3 jaar Gestopt Hersteld met rest (+de)
Q 185545 F, 39 Patiënt	Multivital forte Bonusan 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	20mg	budesonide	nerve injury	2780	3 maanden Gestopt Herstellende (+de)
R 185550 F, 55 Patiënt	Davitamon compleet met visolie en Davitamon 50+ met visolie 1 DF, 1 keer per dag 1 dosering	1,5mg 2,1mg		paraesthesia	260	1 jaar Gestopt Niet hersteld
S 185555 F, 40 Patiënt	Vitamine b complex Kruidvat 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	25mg	Methotrexate levothyroxine	polyneuropathy		3 jaar Dosering niet aangepast Niet hersteld
T 185559 M, 52 Patiënt	Multi a-z 50+ vitaal Kruidvat 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	1,8mg	tramadol simvastatine omeprazole losartan	pain in extremity		? weken Dosering niet aangepast Niet hersteld
U 185579 F, 69 Patiënt	Multivitaminen 1 DF, 1 keer per dag 1 dosering	16mg		neuritis		?Jaren Dosering verlaagd Niet hersteld
V 185680 F, 52, Patiënt	Multivitaminen 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	129% en 357%	lisinopril	neuropathy peripheral	158	3 Month Gestopt herstellende(+de)
W 185687 F, 72 Patiënt	Pyridoxine hydrochloride 1 DF, 2 keer per dag, 1 dosering			hypoaesthesia paraesthesia arthralgia hypertension	684	10 weken Gestopt Hersteld met rest 10 weken Gestopt Hersteld met rest (+de)
X 185693 F, 47 Patiënt	Vitamine b complex forte tablet 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering		oxazepam temazepam	neuropathy peripheral		38 jaar Gestopt Niet hersteld
Y 185695 M, 38 Patiënt	Axium multivitamin 1 DF, 4 keer per week, 1 dosering	25mg		Paraesthesia dizziness		3 maanden Gestopt Niet hersteld

Z 185699 F, 60 Patiënt	Phital b complex 1 DF, 1 keer per Dag, 1 dosering Vitamine b complex forte tablet 1 DF, 1 keer per dag 1 dosering			paraesthesia		15 jaar Gestopt Niet hersteld Gestopt Niet hersteld
AA185797 F, 29 Patiënt	Rhodiola complex 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering	20mg		pain in extremity		3 weken Gestopt Herstellende (+de)
BB185958 F, 45 Patiënt	Magnesiumcitr aat met b6 1 DF, 2 keer per dag, 1 dosering  Stress b- complex met 5 mg b6 1 DF, 2 keer per , 1 dosering  Pyridoxine tablet 20mg	eerst 20mg dan 35mg	chlorella spirulina	neuropathy peripheral	>500	4 jaar Gestopt Herstellende Gestopt Herstellende maanden Gestopt Herstellende (+de)
CC185970 F, 63 Huisarts	Vitamine b complex forte tablet 1 DF, 1 keer per dag, 1 dosering		Niet specifeerd multivitamin en venlafaxine metoprolol (simvastatin e omeprazol acenocouma rol glucosamine	neuropathy peripheral	3480	7 maanden Gestopt Onbekend
DD185985 F, 6 Patiënt	Vitamine b complex tablet (diverse fabrikanten) 1 DF, 5 keer per week 1dosering	1750 %	calciumcarb onaat/coleca liciferol	polyneuropa thy	336	6 jaar Gestopt Niet hersteld
EE186106 F, 71 Patiënt	Dagravit Becoforte dragee 1 DF, keer per		metformine	hypoaesthes ia pain in extremity		Onbekend Onbekend

(+de) = positieve dechallenge

(+re)= positieve rechallenge

\* Referentiewaarde vit. B6: 51-183nmol/l

Vanaf januari 2013 zijn de referentiewaarden voor vitamine B6 aangepast naar

51-183 nmol/l (was 35-110nmol/l) [9]. Hoge vitamine-B6-waarden werden gevonden bij patiënten die vitamine-B6-bevattende supplementen gebruikten of overmatig gebruik maakten van vitamine-B6-rijke voedingsmiddelen (zoals bier). Toch bleek dat ook een groep die niet veel vitamine B6 innam ook 'hogere' vitamine-B6-waarden had [10]. Onderzoek heeft uitgewezen dat 50% van de patiënten buiten het oude referentiewaardegebied viel (35-110nmol/l). Op grond van statistische gegevens zou dit veel lager moeten zijn. Tevens werd gezien dat ondanks dat patiënten geen supplementen gebruiken er waarden gevonden werden welke net boven de oude bovengrens (110 nmol/L) vielen. Uit de patiënten data en literatuuronderzoek is gebleken dat 80 % van de patiënten vitamine B6 waarden hebben onder 183 nmol/L [11].

## **Andere bronnen van informatie**

### *Literatuur*

De gemiddelde aanbevolen hoeveelheid vitamine B6 in de voeding voor mannen en vrouwen is door de Commissie Voedingsnormen van de Gezondheidsraad vastgesteld op 1,5 mg per dag en als aanvaardbare bovengrens voor volwassenen 25 mg per dag [3]. In de literatuur worden verschillende onderzoeken beschreven waarin de toxische waarden van B6 sterk uiteenlopen. Bij lagere doseringen vitamine B6 zijn de bevindingen tegenstrijdig; in de meeste onderzoeken werd volgens de Gezondheidsraad geen toxisch effect gevonden [3].

Er zijn echter wel studies die tonen dat lagere doseringen vitamine B6 reversibele sensorische neuropathie kunnen veroorzaken [12-14].

Een (niet placebo-gecontroleerd) onderzoek van Dalton en Dalton toonde dat neurotoxische effecten zoals paresthesie en hyperesthesie al kunnen optreden bij doseringen van 50 mg per dag. Deze klachten verdwenen binnen zes maanden na staken van het vitaminepreparaat [12].

Hoge doseringen vitamine B6, van 500 mg/dag of meer, kunnen leiden tot neurologische afwijkingen (sensorische en motorische neuropathie) [15].

De Kruijk en Notermans beschreven bij twee patiënten een polyneuropathie die leek samen te hangen met een verhoogde pyridoxineconcentratie in het bloed, veroorzaakt door het gebruik van multivitaminenpreparaten [13].

### *Mechanisme*

Mechanisme van de toxiciteit van vitamine B6 is nog niet helemaal opgehelderd. Lewis (1995) suggereerde dat pyridoxine-gerelateerde neurotoxiciteit mogelijk berust op het overschreden vermogen van de lever om pyridoxine tot de actieve pyridoxal fosfaat te fosforileren, en dat de hoge circulerende concentraties van pyridoxal aanleiding geven tot toxiciteit [2].

## **Discussie**

Er blijft onduidelijkheid bestaan over de vraag vanaf welke dosis toxiciteit optreedt bij gebruik van vitamine B6. In de literatuur zijn diverse studies beschreven waar de toxische doseringen sterk uiteen lopen. Hiervoor worden 3 mogelijke verklaringen geopperd: vitamine B6 veroorzaakt neuropathie bij veel lagere doses dan tot nu toe gedacht; de (niet geregistreerde) preparaten bevatten meer vitamine B6 dan aan- gegeven op het etiket en onverklaarde neuropathie ging toevallig samen met het gebruik van multivitaminen [6].

Lareb ontving 31 meldingen over zenuwklachten zoals gevoelsstoornissen aan de ledematen, met of zonder pijn. Deze klachten berusten mogelijk op een ziekte van zenuwvezels of hun neuronen, ook wel 'polyneuropathie' genoemd. Van de 31 meldingen van neuropatische klachten bij vrij verkrijgbare vitaminesupplementen was bij 18 preparaten de hoeveelheid vitamine B6 bekend. De laagste hoeveelheid per tablet/capsule was 1,5mg en de hoogste was 100mg. Van de gerapporteerde vitamine B6 bloedwaarden lagen er 12 boven de (nieuwe) referentie waarde, de hoogst gemeten waarde was 3480 nmol/l. Van alle patiënten gebruikten er 21 co-medicatie, waarvan 5 patiënten (C,L,M,CC en EE) een HMC $\alpha$ - reductase remmer (statine) gebruikten, patiënt S had reumatoïde artritis en werd behandeld met methotrexaat, patiënt DD had diabetes mellitus en bij patiënt CC was de indicatie voor vitaminegebruik alcohol abuse. Bij deze meldingen spelen dus ook de- comediatie of de onderliggende aandoening mogelijk een rol bij het optreden van de zenuwklachten. Echter, patiënten C, L en M zijn na staken met vitaminepreparaat hersteld.

Hoewel een gezonde voeding voor de meeste mensen in alle nutriënten zou moeten voorzien, gebruiken veel mensen regelmatig multivitaminen bevattende supplementen. Omdat deze soms hoge doseringen vitamine B6 bevatten wordt de door de Commissie Voedingsnormen van de Gezondheidsraad vastgestelde veilige bovengrens van 25mg/dag (volwassenen >19 jaar ) regelmatig overschreden. Dit kan leiden tot het ontstaan van neuropathieën. Lareb adviseert om te overwegen een maximale toegestane hoeveelheid vitamine B6 in de vrij verkrijgbare supplementen vast te stellen.

#### References

1. Bender DA. Vitamin B6 requirements and recommendations. Eur J Clin Nutr. 1989; 43 289-309.
2. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B6 (expressed on 19 October 2000). (version date: 2000, access date: 17-12-2014).
3. Gezondheidsraad. Voedingsnormen vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12.2003/04 ed. (version date: 2003, access date:17-12-2014) <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkerrein/gezonde-voeding/voedingsnormen-vitamine-b6-foliumzuur-en-vitamine-b12>.
4. Gregory JF. The bioavailability of vitamin B6 . Ann NY Acad Sci. 1990; 585(86). 95.
5. Rossum et al. Hoeveel mensen voldoen aan de Richtlijn goede voeding? (version date: 2011, access date:17-12-2014) Nationaal Kompas Volksgezondheid, RIVM.
6. Katan MB and Dusseldorp van M. Toxiciteit van hoge doses vitamine B6 en nicotinezuur. Ned Tijdschr Geneesk. 1988. 2014; 132(662). 3.
7. <http://www.voedingcentrum.nl/encyclopedie/vitamine-b6.aspx>. ( access date17-12-2014)
8. Richtlijn Polyneuropathie, [www.diliguide.nl/document/3388/file/pdf/](http://www.diliguide.nl/document/3388/file/pdf/) . (version date: 2005, access date:17-12-2014) Nederlandse Vereniging voor Neurologie en Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie.
9. Vlasveld A, Castel AJMC, and Steen G. Onderzoek naar referentiewaarden van laboratoriumonderzoek in een algemeen ziekenhuis: kanttekeningen en aanbevelingen. NedTijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2009; 34(44). 48.
10. <http://www.voedingonline.nl/page/Nieuws/Bericht/825/Wijziging-referentiewaarden-vitamine-B6>. (version date: 2014, access date: 17-12-2014)
11. [www.geldersevallei.nl/uploads/.../Aanpassing%20referentiewaarde.pdf](http://www.geldersevallei.nl/uploads/.../Aanpassing%20referentiewaarde.pdf). (version date: 2014, access date: 17-12-2014)
12. Dalton K and Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. Acta Neurol Scand. 1987; 76(1). 8-11.
13. De Kruijk JR and Notermans NC. Sensory disturbances caused by multivitamin preparations. Ned Tijdschr Geneesk. 2005; 149(46). 2541-2544.
14. Parry GJ and Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. Neurology 1985;35(10):1466-8. 1895; 35(10). 1466-1468.
15. Bendich A and Cohen M. Vitamin B6 safety issues. Ann NY Acad Sci. 1990; 585(321). 330.

