Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
Ministerie van Economische Zaken

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Mw. Drs. E.I. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Met afschrift aan de staatsecretaris van Economische Zaken
Dhr. M.H.P. van Dam

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Datum
29 november 2016

Betreft advies over een veilige inname van vitamine B6 uit voedingssupplementen

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Aanleiding

Bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) en het Bijwerkingencentrum Lareb komen met regelmaat klachten binnen die zijn gerelateerd aan een inname van vitamine B6 (pyridoxine) uit voedingssupplementen. Ook ontvangt de NVWA regelmatig Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF)-meldingen uit landen die de door EFSA vastgestelde aanvaardbare bovengrens van inname van 25 mg/dag (SCF/EFSA 2006) hanteren voor vitamine B6. De Gezondheidsraad hanteert ook deze norm (Gezondheidsraad 2003). Deze is echter nog niet vastgelegd in Europese of Nederlandse wetgeving. In de Gezondheidsgids van december 2014 wijdde de Consumentenbond aandacht aan vitamine B6-vergiftigingen en constateerde dat fabrikanten zich weinig aantrekken van de door EFSA vastgestelde veilige bovengrens van inname van vitamine B6. Het AVRO-TROS-programma Radar besteedde op 5 september 2016 aandacht aan vitamine B6-supplementen. Een onderzoek bij 39.099 leden van het Radar Testpanel wees uit dat 18 procent van de testpanelleden die vitamine B6 slikken, het idee had dat ze gezondheidsklachten hebben (gehad) die te linken zijn aan de supplementen.

Vitamine B6 is de collectieve term voor een familie van verwante chemische stoffen (vitameren), waaronder pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine en hun respectieve 5-fosfaatesters. Deze stoffen kunnen in elkaar worden omgezet en zijn wateroplosbaar. De biologisch actieve vorm van het vitamine is pyridoxal-5-fosfaat. Vitamine B6 is belangrijk voor de stofwisseling, afbraak en opbouw van aminozuren, werking van bepaalde hormonen, groei, bloedaanmaak, het immuunsysteem en zenuwstelsel. Vitamine B6 is in de handel als voedingssupplement; via internet zijn doseringen verkrijgbaar tot 500 mg vitamine B6 per tablet of capsule. Volgens bijlage II van Richtlijn 2002/46/EG mogen pyridoxine-hydrochloride, pyridoxine-5-fosfaat en pyridoxal-5-fosfaat als vitamine B6-vitameren worden toegepast in voedingssupplementen. Consumptie van hoge doseringen vitamine B6 kan leiden tot aantasting van het perifere zenuwstelsel en degeneratie van delen van het ruggenmerg en tot polyneuropathie. Andere uitingen van vitamine B6-toxiciteit zijn fotosensibilisatie, huidletsels en geheugenstoornissen. De brancheorganisatie voor gezondheidsproducten (NPN) heeft aangegeven dat de risico's en klachten mogelijk anders zijn wanneer een andere vitamine B6-vitameer dan pyridoxine-HCl, bijvoorbeeld pyridoxal-5-fosfaat, als supplement wordt gebruikt.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Er bestaan ook geneesmiddelen met vitamine B6. Deze hebben vaak hoge doseringen en worden voorgeschreven en gebruikt onder medische supervisie bij verschillende ziekten zoals het premenstrueel syndroom en genetische afwijkingen zoals cystathioninurie en homocystinurie, en verschillende andere aandoeningen zoals toevallen, carpale-tunnel syndroom en zwangerschapsmisselijkheid.

In EU-richtlijn 2002/46/EG[1] is aangekondigd dat maximale hoeveelheden voor vitamines en mineralen in voedingssupplementen in een dagelijkse portie zullen worden vastgelegd. Dat is tot nu toe niet gebeurd.

De directeur Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie van het ministerie van VWS en de hoofd-inspecteur van de divisie Consument & veiligheid van de NVWA hebben bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) de volgende vragen gesteld:
- Bij welke acute dagelijkse inname van vitamine B6 via voedingssupplementen kunnen gezondheidsproblemen worden verwacht?
- Bij welke chronische dagelijkse inname van vitamine B6 via voedingssupplementen kunnen gezondheidsproblemen worden verwacht?

Aanvullend heeft BuRO zich gebogen over de volgende vraag:
- Zijn de risico's en klachten anders wanneer een andere vitamine B6-vitameer dan pyridoxine-HCl, bijvoorbeeld pyridoxal-5-fosfaat (PLP), als supplement wordt gebruikt?

Aanpak
BuRO heeft RIVM gevraagd aan de hand van gegevens van verschillende voedselconsumptiepeilingen de inname van vitamine B6 uit de voeding van de Nederlandse bevolking, ingedeeld in leeftijdsgroepen, in kaart te brengen en te berekenen hoeveel ruimte er nog is voor vitamine B6-inname uit supplementen voordat een innameniveau wordt bereikt waarbij een gezondheidsrisico niet meer is uit te sluiten (de aanvaarbare bovengrens van inname) per leeftijdsgroep. Daarnaast is literatuuronderzoek uitgevoerd naar de veiligheid en het metabolisme van vitamine B6. Hiervoor is in PubMed onder andere gezocht met de trefwoorden: vitamin and B6 and metabolism toxicity. Ook heeft de NVWA experimenteel onderzoek laten uitvoeren bij de Universiteit Maastricht om de *in vitro*-toxiciteit in neuroblastomacellen van verschillende vitamine B6-vitameren te onderzoeken. De resultaten van dit onderzoek zijn verwerkt in het advies.

Onderzoeksresultaten
- Er zijn geen aanwijzingen dat er in Nederland leeftijdsgroepen zijn met een onvoldoende vitamine B6-inname. Er is dan ook geen reden om het gebruik van vitamine B6-supplementen te adviseren. Er is geen relatie tussen hoge vitamine B6-innames en gunstige gezondheidseffecten, anders dan de behandeling van bepaalde aandoeningen.
- De vitamine B6-inname uit de voeding leidt niet tot overschrijding van de aanvaardbare bovengrens van inname voor vitamine B6, die door EFSA is vastgesteld op 25 mg per dag voor volwassenen; voor jongere leeftijdsgroepen is de bovengrens aangepast op basis van lichaamsgewicht. De aanvaardbare bovengrens is afgeleid van onderzoek met vitamine B6 in de vorm van pyridoxine(-HCl).
- Hoog gedoseerde vitamine B6-supplementen (meer dan 25 mg pyridoxine per dag) zijn als voedingssupplement verkrijgbaar en bij langdurig dagelijks gebruik kunnen aandoeningen aan de zenuwen in de armen en benen ontstaan (perifere neuropathie). Hoge doseringen vitamine B6 kunnen worden voorgeschreven door een arts voor bepaalde aandoeningen; deze medicijnen

[1] Richtlijn 2002/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 10 juni 2002 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake voedingssupplementen

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

zijn als geneesmiddel geregistreerd bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).
- Een eiwitbeperkte voeding, leidend tot verlies van lichaamsgewicht, bepaalde medicijnen of een verminderde nierfunctie kunnen verantwoordelijk zijn voor een toename in neurotoxiciteit van pyridoxine.
- Nadelige gezondheidseffecten van inname van vitamine B6 in de vorm van pyridoxine kunnen niet worden uitgesloten bij gebruik van supplementen vanaf 100 mg per dag.
- Mensen met een verminderde nier- of leverfunctie en mensen met aangeboren afwijkingen van het vitamine B6-metabolisme behoren tot de hoog risicogroepen.
- De vitamine B6-vitameren (pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine) hebben een ongeveer gelijke biologische activiteit. Dit hoeft echter nog niet te betekenen dat de verschillende vitameren ook een zelfde toxische effect hebben in hoge doseringen. Hier is beperkt onderzoek naar gedaan. Er zijn aanwijzingen uit *in vitro*-onderzoek dat pyridoxine neuronale schade en effecten op sensoriek en motoriek kan veroorzaken terwijl pyridoxal-5-fosfaat deze klinische symptomen of aandoeningen niet veroorzaakt. Echter pyridoxal-5-fosfaat leidde in vergelijking met pyridoxine in lagere concentraties tot sterfte bij de rat. De verschillende onderzoeksresultaten zijn echter niet eenduidig. EFSA oordeelde dat voor de veiligheidsbeoordeling van pyridoxal-5-fosfaat dezelfde bovengrens als voor pyridoxine-HCl geldt.
- De berekende beschikbare ruimte tussen de aanvaardbare bovengrens en de inname uit de voeding van vitamine B6 is voor personen van 2-4 jaar, 4-7 jaar, 7-9 jaar, 9-14 jaar, 14-19 jaar, 19-31 jaar, 31-50 jaar, 51-70 jaar en vanaf 70 jaar, respectievelijk 3,7, 5,5, 8,8, 7,9, 13,1, 21,7, 22,4, 22,7 en 22,7 mg vitamine B6. Op basis van deze berekeningen is niet uit te sluiten dat er gezondheidsproblemen ontstaan bij volwassenen met een langdurige inname van vitamine B6-supplementen die meer dan 21 mg per dag bevatten. Voor kinderen gelden andere maximale hoeveelheden, afhankelijk van hun gewicht. Dit varieert van 3 mg voor 2-4-jarigen tot 13 mg voor 14-19-jarigen.

Conclusies
Gebaseerd op de onderzoeksresultaten luidt het concluderende antwoord op de onderzoeksvragen als volgt.

Bij welke acute dagelijkse inname van vitamine B6 via voedingssupplementen kunnen gezondheidsproblemen worden verwacht?
Nadelige gezondheidseffecten van inname van vitamine B6 in de vorm van pyridoxine kunnen niet worden uitgesloten bij gebruik van supplementen vanaf 100 mg per dag.

Bij welke chronische dagelijkse inname van vitamine B6 kunnen gezondheidsproblemen worden verwacht?
EFSA heeft een veilige bovengrens voor vitamine B6 afgeleid van 25 mg/dag. Gezien de inname uit de voeding betekent dit dat de berekende beschikbare ruimte tussen de aanvaardbare bovengrens en de inname uit de voeding, 21 mg/dag is voor volwassenen. Voor kinderen gelden lagere maximale hoeveelheden, afhankelijk van hun gewicht. Bij hogere innames is niet uit te sluiten dat gezondheidsproblemen ontstaan bij langdurige inname. Er zijn slechts beperkte, niet eenduidige gegevens over nadelige gezondheidseffecten bij lagere doseringen (onder de 100 mg/dag); echter de kans op negatieve gezondheidseffecten bij chronische inname tot maximaal 25 mg/dag is klein. Hogere doseringen zouden alleen onder begeleiding en op voorschrift van een arts moeten worden ingenomen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Zijn de risico's en klachten anders wanneer een andere vitamine B6-vitameer dan pyridoxine-HCl, bijvoorbeeld pyridoxal-5-fosfaat (PLP), als supplement wordt gebruikt?
Deze vraag is lastig te beantwoorden omdat er beperkt onderzoek naar is gedaan. Er zijn aanwijzingen dat de andere vitamine B6-vitameren in hoge doses net zo toxisch of zelfs toxischer zouden kunnen zijn.

Advies

Aan de Minister van VWS
BuRO adviseert de Minister van VWS het volgende.

- Leg, tot het moment dat er Europese wetgeving is over maximale hoeveelheden vitamines en mineralen in supplementen, in nationale wetgeving de maximale dagdosering vitamine B6 in voedingssupplementen vast en stel het opnemen van een waarschuwing dat supplementen bedoeld voor volwassenen niet geschikt zijn voor kinderen, verplicht. Laat ook middels een waarschuwing opnemen dat vitamine B6 in de vorm van een supplement niet kan worden gebruikt in combinatie met andere medicijnen zonder een arts te raadplegen. De maximale inname van vitamine B6 uit supplementen is 21 mg per dag. Voor kinderen gelden lagere maximale hoeveelheden, afhankelijk van hun gewicht. Dit varieert van 3 mg voor 2-4-jarigen tot 13 mg voor 14-19-jarigen.
- Deze maximale hoeveelheid geldt voor (de totale dosering van) alle vitamine B6-vitameren. Volgens bijlage II van Richtlijn 2002/46/EG mogen de volgende vormen van vitamine B6 worden gebruikt bij de vervaardiging van voedingssupplementen: pyridoxine-hydrochloride, pyridoxine-5-fosfaat en pyridoxal-5-fosfaat.
- Dring bij de Europese Commissie aan op het vastleggen van maximale hoeveelheden voor vitamines en mineralen in een dagelijkse portie, zoals is vastgelegd in EU-richtlijn 2002/46/EG. Het berekenen van de beschikbare ruimte voor inname op basis van het verschil tussen de aanvaardbare bovengrens en de gebruikelijke inname van een vitamine of mineraal, zoals in dit advies is uitgewerkt voor vitamine B6, is een adequate aanpak.
- Informeer het Voedingscentrum over dit advies zodat ook het Voedingscentrum aandacht kan besteden aan de gezondheidsrisico's van hoog gedoseerde vitamine B6-supplementen. Daar een hoge inname van vitamine B6-supplementen geen aantoonbaar positief effect heeft op de gezondheid, zou een hoeveelheid toegevoegd aan een supplement niet hoger moeten zijn dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid. Mensen met een verminderde nier- of leverfunctie en kinderen vormen risicogroepen en moeten vitamine B6-supplementen niet of in overleg met een arts gebruiken. Het is raadzaam om bij het optreden van klachten contact op te nemen met een arts.

Hoogachtend,

Prof. dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Bijlage 1. Onderbouwing

Vitamine B6

Vitamine B6 is de algemene naam voor alle 3-hydroxy-2-methylpyridinederivativen. Vitamines bestaan vaak uit verschillende actieve chemische verbindingen, vitameren genoemd. Vitamine B6 is wateroplosbaar en bestaat uit drie, aan elkaar gerelateerde en in elkaar om te zetten, vitameren: pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine en hun fosfaten. Vitamine B6 is van nature aanwezig in een groot aantal voedingsmiddelen. In dierlijke producten komt voornamelijk pyridoxal-5-fosfaat (PLP) en pyridoxamine-5-fosfaat (PMP) voor, terwijl plantaardige producten vooral pyridoxine(-5-fosfaat) (PN(P)) bevatten (Albersen et al. 2013). De vitamine B6-activiteit is het totaal van de drie pyridineverbindingen; pyridoxal en pyridoxamine hebben dezelfde biologische activiteit als pyridoxine. Vitamine B6 is belangrijk voor de stofwisseling, de afbraak en opbouw van aminozuren en is betrokken bij het metabolisme van stikstof bevattende stoffen. Het is betrokken bij de aanmaak van hormonen en neurotransmitters, waaronder serotonine, dopamine, adrenaline en norepinefrine en speelt een belangrijke rol bij de aanmaak van hemoglobine. Pyridoxine-5-fosfaat speelt een belangrijke rol bij de conversie van tryptofaan in nicotinezuur (vitamine B3) (Hathcock 2014). Langdurige ernstige tekorten kunnen leiden tot bloedarmoede, zenuwaandoeningen en een verminderde weerstand.

Voedingsnormen voor inname van vitamine B6

Door de rol in de aminozuurstofwisseling wordt de behoefte aan vitamine B6 mede bepaald door de inname van eiwitten. Vitamine B6-concentraties in het bloed nemen sneller af in individuen met een hogere eiwitinname. Dit verband is niet lineair (Gezondheidsraad 2003). Zodoende is de dagelijkse behoefte van vitamine B6 gerelateerd aan eiwitinname en niet aan lichaamsgewicht. Het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding van de Europese Unie (SCF 2000) leidde een aanbevolen hoeveelheid vitamine B6 af van 15 µg/g voedingseiwit voor volwassenen. De Gezondheidsraad heeft in 2003 voedingsnormen voor vitamine B6 vastgesteld. Voor vier groepen (de leeftijdsgroepen van 19 tot en met 50 jaar en vanaf 51 jaar, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven) kon de gemiddelde behoefte aan vitamine B6 en dus ook de aanbevolen hoeveelheid worden afgeleid (1,5-1,9 mg/dag). Voor alle overige groepen is de adequate inneming bepaald. De Commissie Voedingsnormen van de Gezondheidsraad stelde dat de biobeschikbaarheid van vitamine B6 uit de voeding - zowel het van nature aanwezige, als het aan sommige voedingsmiddelen toegevoegde vitamine B6 - naar schatting 75% is van de biobeschikbaarheid van vitamine B6 uit een supplement. Op basis hiervan zijn bij het vaststellen van de voedingsnormen alle hoeveelheden omgerekend naar de hoeveelheid vitamine B6 in de voeding. De voedingsnormen zijn van toepassing bij een dagelijkse eiwitinneming tot 150 gram (zie tabel 1. Bij een hogere consumptie van eiwit wordt per gram extra eiwit 0,01-0,02 mg extra vitamine B6 geadviseerd (Gezondheidsraad 2003).

Het EFSA-Panel leidde voor baby's van 6 tot en met 11 maanden en jonge kinderen van 1 tot 4 jaar iets hogere adequate innemingen af, respectievelijk 0,4 en 0,7 mg/dag (EFSA 2013).

Het EFSA-Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) stelde onlangs 'daily population reference intakes (PRIs)' voor vitamine B6 vast als volgt (EFSA 2016): 0,3 mg voor baby's van 7-12 maanden; 0,6-1,4 mg voor kinderen van 1-15 jaar; 1,7 en 1,6 mg voor respectievelijk jongens en meisjes van 15-18 jaar; 1,8 en 1,7 mg voor respectievelijk zwangere en lacterende vrouwen; 1,7 en 1,6 mg voor respectievelijk volwassen mannen en vrouwen. Deze PRI's zijn gebaseerd op het handhaven van de plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentraties boven 30 nmol/l en verschillen iets van de door de Gezondheidsraad in 2003 vastgestelde aanbevolen hoeveelheden voor vitamine B6.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

De Hoge Gezondheidsraad van België heeft in september 2016 aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor vitamine B6 gepubliceerd. Voor volwassenen van 19-70 jaar is de aanbevolen hoeveelheid respectievelijk 3,0 en 2,0 mg voor mannen en vrouwen. Gelet op de toxiciteit van een overmatige inname van vitamine B6 is een maximale toelaatbare inname (MTI) vastgelegd van 25 mg/dag voor volwassenen. De Hoge Gezondheidsraad merkt hierbij op dat een dergelijke overmatige inname van pyridoxine geen enkel gunstig effect op de gezondheid heeft zodat het toevoegen van dit vitamine aan voedingssupplementen zou moeten beperkt blijven tot een dosis overeenkomend met een dagdosis van 5 mg/dag (Hoge Gezondheidsraad 2016).

Tabel 1. Voedingsnormen voor vitamine B6 in de voeding[a] in milligram per dag (Gezondheidsraad 2003)[2]

(Leeftijds)groep	Gemiddelde behoefte		Aanbevolen hoeveelheid		Adequate inneming	Aanvaard-bare bovengrens
	man	vrouw	man	vrouw		
0 t/m 5 maanden	-	-	-	-	0,12[b]/0,20[c]	2
6 t/m 11 maanden	-	-	-	-	0,2	3
1 t/m 3 jaar	-	-	-	-	0,4	5
4 t/m 8 jaar	-	-	-	-	0,7	8,5
9 t/m 13 jaar	-	-	-	-	1,1	15
14 t/m 18 jaar	-	-	-	-	1,5	23
19 t/m 50 jaar	1,1	1,1	1,5	1,5	-	25
>51 jaar	1,3	1,1	1,8	1,5	-	25
zwangere vrouwen	-	1,35	-	1,9	-	25
lacterende vrouwen	-	1,35	-	1,9	-	25

[a] zowel het van nature aanwezige vitamine B6 als het aan verrijkte voedingsmiddelen toegevoegde vitamine B6
[b] bij volledige borstvoeding: 0,12 mg/dag
[c] bij flesvoeding (in verband met het hogere eiwitgehalte): 0,20 mg/dag

Met nadruk dient te worden vermeld dat voor een gezond individu er geen aanleiding is om een hogere inname van vitamine B6 na te streven dan de aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming. Zowel de aanbevolen hoeveelheid als de adequate inneming zijn kwantificeringen van de inneming die de Gezondheidsraadcommissie om gezondheidskundige redenen wenselijk acht. Voor zover bekend is er geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar waaruit kan worden afgeleid dat een hogere inname van vitamine B6 tot gezondheidswinst leidt.

In tabel 2 is de verdeling van de gebruikelijke vitamine B6-inname uit de voeding, exclusief uit supplementen, weergegeven.

[2] Definities van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2003): gemiddelde behoefte is het niveau van inneming dat bij een normale verdeling van de behoefte toereikend is voor de helft van een populatie; aanbevolen hoeveelheid is het niveau van inneming dat toereikend is voor vrijwel de gehele populatie, afgeleid van de gemiddelde behoefte; adequate inneming is het niveau van inneming dat toereikend is voor vrijwel de gehele populatie, afgeleid van andere gegevens dan de gemiddelde behoefte; aanvaardbare bovengrens van inneming is het niveau van inneming waarboven de kans bestaat dat ongewenste effecten optreden.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Tabel 2. Verdeling van de gebruikelijke vitamine B6-inname volgens Voedselconsumptiepeilingen (VCP) 2005-2006 (2-7 jaar), VCP 2007-2010 (7-70 jaar) en VCP 2010-2012 (≥ 70 jaar), in milligram per dag, naar leeftijd en geslacht (m=man, v=vrouw) (Front Office Voedsel- en Productveiligheid 2015)

Leeftijd	Voedingsnorm, mg/dag	Inname uit voedingsmiddelen, mg/dag					
		P5		P50		P95	
		m	v	m	v	m	v
2 t/m 3 jaar	0,4	0,6	0,6	1,0	1,0	1,7	1,5
4 t/m 6 jaar	0,7	0,9	1,0	1,2	1,0	2,0	1,4
7 t/m 8 jaar	0,7	1,3	1,3	1,3	1,3	1,7	1,7
9 t/m 13 jaar	1,1	1,0	1,0	1,8	1,6	3,3	2,5
14 t/m 18 jaar	1,5	1,1	1,2	2,1	1,8	3,4	2,7
19 t/m 30 jaar	1,5	1,3	1,3	2,4	2,0	4,3	2,9
31 t/m 50 jaar	1,5	1,4	1,0	2,2	1,8	3,5	3,0
51 t/m 69 jaar	1,8;1,5 (m;v)	1,4	1,0	2,1	1,7	3,0	2,7
≥ 70 jaar	1,8;1,5 (m;v)	1,3	1,0	2,0	1,6	3,0	2,4

De mediane, gebruikelijke vitamine B6-inname uit de voeding varieerde van 1,0 mg/dag voor jongens en meisjes van 2-4 jaar tot 2,4 mg/dag voor mannen van 19-31 jaar (Front Office Voedsel- en Productveiligheid 2015). Er waren geen statistisch significante verschillen in de gebruikelijke vitamine B6-inname uit de voeding voor gebruikers en niet-gebruikers van vitamine B6-bevattende supplementen. De prevalentie van onvoldoende inname was voor kinderen van 2-19 jaar laag. Voor de volwassenen lag de mediane inname voor alle bevolkingsgroepen boven de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid. Het percentage mensen met een inname onder de gemiddelde behoefte was het hoogst onder vrouwen van 51-70 jaar, namelijk 12% (van Rossum et al. 2011).

In de Nederlandse voeding waren vlees en vleesproducten de belangrijkste bron van vitamine B6, gevolgd door melk en melkproducten, graan en graanproducten, aardappels en andere knolgewassen en niet-alcoholische dranken.

Vitamine B6-inname uit supplementen

Pyridoxine gebonden aan HCl (hydrochloride) wordt meestal gebruikt als voedingssupplement en bij het verrijken van voedingsmiddelen. Pyridoxine is hittestabieler dan pyridoxal en pyridoxamine. Multivitaminepreparaten bevatten meestal een hoeveelheid vitamine B6 die overeenkomt met of iets hoger is dan de aanbevolen hoeveelheid voor vitamine B6 van 1,5-1,8 mg/dag voor volwassenen (EFSA 2016, Gezondheidsraad 2003). Maar er zijn ook supplementen te koop met veel hogere doseringen. Via internet kunnen supplementen worden besteld tot 500 mg vitamine B6 per tablet of capsule.

De bijdrage van supplementen aan de totale vitamine B6-inname was 9% (van Rossum et al. 2011). De mediane geobserveerde dagdoseringen (niet gecorrigeerd voor dag-tot-dag variatie) van gebruikers van vitamine B6-supplementen zoals gerapporteerd op een van beide onderzoeksdagen van de voedselconsumptiepeilingen, lagen in de orde van 0,5 mg voor kinderen van 7-8 jaar tot 2,1 mg voor vrouwen van 70 jaar en ouder. De hoogste geobserveerde doseringen (P99) waren 25 mg voor jongens van 4-7 jaar, 96 mg voor kinderen van 7-8 jaar, 75 mg voor meisjes van 14-18 jaar en vrouwen van 19-30 jaar, 50 mg voor vrouwen van 31-50 jaar, 37,5 mg voor vrouwen van 51-70 jaar en 52,1 mg voor vrouwen van 70 jaar en ouder. Voor de overige leeftijdsgroepen was de hoogste geobserveerde dosering minder dan 25 mg. Een vitamine B6-houdend supplement werd door 7-27% van de personen op minimaal één van de onderzoeksdagen gebruikt; 3-17% gebruikte een supplement op beide onderzoeksdagen (Front Office Voedsel- en Productveiligheid 2015).

Het AVRO-TROS-programma Radar besteedde op 5 september 2016 aandacht aan vitamine B6-supplementen. Een onderzoek bij 39.099 leden van het Radar Testpanel tussen 5 en 10 augustus 2016 wees uit[3] "... dat een kleine helft van de respondenten op regelmatige basis vitaminesupplementen gebruikt, waarvan 36 procent dagelijks. ... De helft van de regelmatige vitamineslikkers slikt vitamine B6, waarvan 1 op de 10 via middeltjes die alléén B6 bevatten."
Het percentage mensen dat vitamine B6-bevattende supplementen slikte in het Radar Testpanel en de VCP komt overeen.

Vitamine B6-supplementen en negatieve gezondheidseffecten
Consumptie van hoge doseringen vitamine B6 kan leiden tot aantasting van het perifere zenuwstelsel en degeneratie van delen van het ruggenmerg en tot polyneuropathie. Andere uitingen van vitamine B6-toxiciteit zijn fotosensibilisatie, huidaandoeningen en geheugenstoornissen (EFSA 2006). Polyneuropathie omvat een groep van aandoeningen met verschillende verschijningsvormen. De definitie in de richtlijn Polyneuropathie luidt: "een symmetrische aandoening van perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensorische en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig zijn. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken" (in de Kruijk en Notermans 2005). Een acute sensorische neuropathie kan optreden bij een totale dosis van 180 g in dagen tot weken, of in een chronische neuropathie bij inname van 0,2-10 g per dag, op basis van secundaire distale axonale schade (de Kruijk en Notermans 2005). Vaak verdwijnen de symptomen na stoppen met de suppletie maar niet altijd.

SCF/EFSA (2006) rapporteerde dat gevallen van klinische neuropathie optreden na ongeveer twaalf maanden of langere behandeling met doses van 2 g vitamine B6 (pyridoxine)/dag of minder, terwijl neuropathie kan ontwikkelen in minder dan twaalf maanden bij doses hoger dan 2 g/dag (SCF/EFSA 2006). Milde neurologische verschijnselen werden al bij lagere doseringen waargenomen (ongeveer 100 mg/dag) bij inname gedurende een langere periode. Op grond van de beschikbare literatuur concludeerde het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding van de Europese Unie (SCF) dat doseringen vanaf 500 mg pyridoxine per dag als potentieel (neuro)toxisch moeten worden beschouwd voor volwassenen, maar dat voor doseringen tussen 100-500 mg pyridoxine per dag onvoldoende resultaten van gecontroleerd onderzoek beschikbaar waren om een conclusie te kunnen trekken. Verder concludeerde het Comité dat de kans op neurologische complicaties bij langdurig gebruik (langer dan een jaar) van 50 mg/dag klein was, maar niet geheel kon worden uitgesloten. Alleen in het onderzoek van Dalton en Dalton uit 1987 werden effecten gerapporteerd bij een dosering van 50 mg/dag. De opzet van dit onderzoek vertoonde tekortkomingen. Echter een herhaling van de klachten werd gerapporteerd na hervatting van de suppletie met 50 mg/dag en de klachten verdwenen na stoppen met de suppletie. Gezien de onzekerheid in de achterliggende gegevens en de benodigde lange tijd voordat de effecten na dagelijkse blootstelling aan 100 mg vitamine B6 (gebaseerd op pyridoxine-innames) optraden, werd de aanvaardbare bovengrens voor vitamine B6 vastgesteld op 25 mg/dag voor volwassenen, waarbij een relatief grote onzekerheidsfactor van vier is toegepast (Gezondheidsraad 2003, SCF 2000, SCF/EFSA 2006). Voor de jongere leeftijdsgroepen is de aanvaardbare bovengrens aangepast op basis van het lichaamsgewicht (zie tabel 1 en tabel 3 voor de verschillende leeftijdsindelingen). EFSA gebruikt een iets andere leeftijdsindeling dan de Gezondheidsraad (tabel 3). De grenswaarde van 25 mg per dag voor volwassenen is overgenomen door de Commissie Voedingsnormen van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2003) en nogmaals beschreven in een recente opinie van EFSA (EFSA 2016).

[3] http://radar.avrotros.nl/testpanel/uitslagen/detail/gezondheidsklachten-door-vitamine-b6/

De Amerikaanse Food and Nutrition Board stelde op grond van het onderzoek bij mensen het innameniveau waarbij geen afwijkingen werden waargenomen ('no observed adverse effect level') op 200 mg per dag, en als 'tolerable upper intake level' (veilige bovengrens) hanteerde de Board 100 mg pyridoxine per dag voor volwassenen (IOM 1998). De gegevens van het onderzoek van Dalton en Dalton (1987) zijn niet meegenomen in de afleiding. Het Britse Committee on Toxicity (COT 1997) adviseerde in 1997 dat de maximale dagelijkse inname van vitamine B6 uit voedingssupplementen 10 mg per dag mag zijn. De Expert Group on Vitamins and Minerals leidde in 2003 op basis van onderzoek bij honden een veilig niveau voor mensen van 3000 mg per dag af. Vanwege de onzekerheden in deze afleiding werd dit getal vervolgens gedeeld door 300 en leverde zo een veilige bovengrens op van 10 mg vitamine B6 per dag voor een volwassene van 60 kg.

De Belgische Hoge Gezondheidsraad stelt dat een hoge inname van pyridoxine (op het niveau van de maximale toelaatbare inname van 25 mg/dag) geen enkel gunstig effect heeft op de gezondheid zodat het toevoegen van dit vitamine aan voedingssupplementen zou moeten worden beperkt tot een dosis overeenkomend met een dagdosis van 5 mg/dag (Hoge Gezondheidsraad 2016).

Tabel 3. Aanvaardbare bovengrens ('tolerable upper intake level') van vitamine B6 volgens EFSA (EFSA 2006)

Leeftijdsgroep	Aanvaardbare bovengrens (mg/dag)
1-4 jaar	5
4-7 jaar	7
7-11 jaar	10
11-15 jaar	15
15-18 jaar	20
Volwassenen	25

Onderzoek naar vitamine B6-gehalte van supplementen

De Voedsel- en Warenautoriteit (de huidige NVWA) heeft in 2004 het vitamine B6-gehalte onderzocht van 28 in Nederland verkrijgbare preparaten en vond geen grote afwijkingen in de gedeclareerde hoeveelheden. Het hoogste gevonden gehalte was 69,4 mg per tablet, in plaats van de op het etiket vermelde 50 mg (Katan 2005). In 2008 zijn 29 mono- en multivitaminepreparaten bemonsterd en de hoeveelheden vitamine B6 geanalyseerd (VWA interne rapportage). In één monster kon geen vitamine B6 worden aangetoond terwijl op het etiket werd vermeld dat een capsule 50 mg vitamine B6 bevatte. Het gemiddelde geanalyseerde gehalte vitamine B6 ten opzichte van de gedeclareerde gehaltes was 120%. Negentien van de 29 onderzochte supplementen (66%) bevatten volgens het etiket meer dan 25 mg vitamine B6 per dagdosering. In 2009 bleek geen van de 31 supplementen die werden geanalyseerd op hoeveelheden vitamine B6, minder dan 80% of meer dan 200% van de gedeclareerde waarde te bevatten. Van de 31 onderzochte producten, bevatten 21 (68%) volgens het etiket meer dan 25 mg vitamine B6 per dagdosering (VWA interne rapportage). De onderzochte supplementen waren gericht bemonsterd op hoge(re) doseringen.

Meldingen bij Bijwerkingencentrum Lareb

In het verleden zijn met enige regelmaat gevallen effecten van een hoge vitamine B6-inname gerapporteerd (onder andere Parry en Bredesen 1985); voor het eerst zijn de effecten van hoge doseringen vitamine B6 beschreven door Schaumburg et al. in 1983. Lareb heeft begin 2014[4] een overzicht gemaakt van meldingen van

[4] Zie ook http://www.lareb.nl/Publicaties/2014_1_alertheid_vitaminepillen_PW

gevoelsstoornissen (paresthesie en neuropathie) na inname van vitamine B6-preparaten. Een goed gedocumenteerde casus van een vrouw met onder andere een gevoelsstoornis liet bijvoorbeeld zien dat een inname van 25 mg vitamine B6 per dag na dertien jaar had geleid tot vitamine B6-bloedconcentraties die ver boven de referentiewaarden voor vitamine B6 lagen. Na het stoppen met het gebruik van het voedingssupplement daalde de vitamine B6-bloedspiegel en verdwenen de klachten. Begin juli 2016 heeft Lareb het overzicht geactualiseerd; van augustus 2007 tot april 2016 heeft Lareb 54 meldingen ontvangen waarin een associatie tussen het gebruik van vitamine B6 bevattende supplementen en neuropathie werd gelegd. Van deze 54 meldingen zijn er 13 afkomstig van een zorgverlener en 41 van de consument zelf. De meldingen betroffen 42 vrouwen en 12 mannen. Lareb geeft aan dat bij 26 meldingen comedicatie en/of een onderliggende aandoening waarschijnlijk geen rol hebben gespeeld. De meldingen bij Lareb laten zien dat suppletie met lage doseringen vitamine B6 mogelijk bij sommige mensen klachten zoals neuropathieën kunnen veroorzaken. Echter wanneer alleen die meldingen worden geselecteerd die betrekking hebben op innames van 25 mg vitamine B6 of minder en geen (co)medicatie dan blijven een beperkt aantal meldingen over die voornamelijk door consumenten zelf zijn gemeld. Deze meldingen zijn in lijn met de resultaten van bovengenoemd onderzoek maar ontoereikend om een oorzakelijk verband te kunnen vaststellen tussen de klachten en de vitamine B6-innames. Het maakt echter wel duidelijk dat in de Nederlandse situatie hoog gedoseerde vitamine B6-supplementen een serieus probleem vormen.

In de Gezondheidsgids van december 2014 wijdde de Consumentenbond aandacht aan vitamine B6-vergiftigingen en constateert dat fabrikanten zich weinig aantrekken van de veilige bovengrens van inname van vitamine B6. Het AVRO-TROS-programma Radar besteedde op 5 september 2016 aandacht aan vitamine B6-supplementen. Een onderzoek bij 39.099 leden van het Radar Testpanel tussen 5 en 10 augustus 2016 wees uit[5] "... dat een kleine helft van de respondenten op regelmatige basis vitaminesupplementen gebruikt, waarvan 36 procent dagelijks. ... De helft van de regelmatige vitamineslikkers slikt vitamine B6, waarvan 1 op de 10 via middeltjes die alléén B6 bevatten. Wie vitamine B6 slikt, heeft veelal geen idee hoeveel hij/zij dagelijks binnenkrijgt (43%). ... 18 procent van de Testpanelleden die vitamine B6 slikken, heeft het idee dat ze gezondheidsklachten hebben (gehad) die te linken zijn aan de supplementen die zij slikken. ... In 61 procent van de gevallen traden de klachten op nadat de vitaminesupplementen langer dan een half jaar werden gebruikt. Bij twee derde hiervan gaat het om meerdere jaren gebruik. De overige 40 procent kreeg binnen een half jaar na het beginnen met vitaminesupplementen klachten. Bij ruim een derde van deze groep begonnen de klachten nagenoeg direct na gebruik."

Relatie tussen hoge doseringen vitamine B6 en positieve of preventieve gezondheidseffecten

Het EFSA Panel concludeerde uit de beschikbare gegevens dat de relatie tussen vitamine B6-inname of plasmapyridoxal-5-fosfaat en cardiovasculaire ziekten inconsistent is, dat er geen overeenstemming bestaat tussen verschillende onderzoeken naar de relatie tussen vitamine B6-inname of de plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentratie en het risico voor verschillende typen kanker en dat de gegevens van vitamine B6-inname of plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentratie en cognitieve kenmerken of depressie beperkt en inconsistent zijn. Dat zelfde geldt ook voor de relatie met het risico voor botbreuken en mortaliteit (alle oorzaken) (EFSA 2016).

[5] http://radar.avrotros.nl/testpanel/uitslagen/detail/gezondheidsklachten-door-vitamine-b6/

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Wetgeving

De toevoeging van vitamine B6 aan levensmiddelen is geregeld in het Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen (1996) en de Europese verordening (EG) 1925/2006 betreffende de toevoeging van vitaminen en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen. In het Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen staat vermeld (artikel 6, lid 1) dat vitamines (dus ook vitamine B6) slechts in een zodanige hoeveelheid mag worden toegevoegd aan een verrijkte eet- of drinkwaar, dat het totaal aanwezige gehalte in een redelijk geachte dagconsumptie van die waar tenminste 15% en ten hoogste 100% van de in bijlage vermelde aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (i.e. in het besluit 1,4 mg voor vitamine B6) bedraagt. Er bestaat geen wettelijk vastgelegde, maximale limiet voor de hoeveelheid vitamine B6 in supplementen in Nederland of Europa. Wel is er een aanvaardbare bovengrens van inname voor vitamine B6 afgeleid van 25 mg/dag (SCF/EFSA 2006). Deze is echter nog niet vastgelegd in Europese of Nederlandse wetgeving[6].

De Europese Richtlijn 2002/46/EG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake voedingssupplementen, regelt welke vitamines in voedingssupplementen mogen voorkomen maar niet in welke minimale en maximale hoeveelheden. In Artikel 5 wordt gesteld dat voor vitamines en mineralen in voedingssupplementen maximum hoeveelheden worden vastgesteld, uitgedrukt in een door de fabrikant aanbevolen dagelijkse portie, met inachtneming van het volgende:

a) de veilige maximumgehalten voor vitaminen en mineralen die aan de hand van een wetenschappelijke risicobeoordeling op basis van algemeen aanvaarde wetenschappelijke gegevens zijn vastgesteld, waarbij in voorkomend geval rekening wordt gehouden met de variërende mate van gevoeligheid van verschillende groepen consumenten;
b) de inname van vitaminen en mineralen uit andere voedingsbronnen.

Tevens dient bij de vaststelling van de maximum hoeveelheden rekening te worden gehouden met de referentie-innames. Tot heden zijn de maximale en minimale waarden nog niet vastgesteld voor voedingssupplementen.

De etikettering kent volgens Richtlijn 2002/46/EG een aantal verplichte elementen waaronder de volgende waarschuwingen:

- een voedingssupplement niet mag worden gebruikt als substituut voor een gevarieerde voeding;
- de aanbevolen dagelijkse dosis dient niet te worden overschreden;
- voedingssupplementen moeten buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Volgens bijlage II van Richtlijn 2002/46/EG en Verordening (EC) nr. 1170/2009 over de lijst van vitamines en mineralen en hun vormen die mogen worden toegevoegd aan voedingsmiddelen, inclusief voedingssupplementen, mogen de volgende vormen van vitamine B6 worden gebruikt bij de vervaardiging van voedingssupplementen: pyridoxine-hydrochloride, pyridoxine-5-fosfaat en pyridoxal-5-fosfaat.

Volgens Verordening (EG) nr. 1169/2011 betreffende de verstrekking van voedselinformatie aan consumenten is de dagelijkse referentie-inname van vitamine B6 voor volwassenen 1,4 mg. Een supplement met 25 mg vitamine B6 bevat 1786% van de dagelijks aanbevolen hoeveelheid.

[6] De Zweedse rechtbank oordeelde onlangs dat een aanbeveling van EFSA niet bindend is en een EFSA-rapport geen legale status heeft in Zweden (NutraIngredients, 20 September 2016). De producent is verantwoordelijk voor de veiligheid van zijn producten voor de gebruiker.

Initiatieven in andere Europese landen

Het is lastig om te achterhalen wat er in nationale wetgevingen in Europa is geregeld. Op basis van een rapport van Lex Mundi uit 2012 kan worden geconcludeerd dat er geen specifieke nationale wetgeving is met betrekking tot maximale hoeveelheden van vitamine B6 in voedingssupplementen in Europese landen. In de TRIS-database van de Europese Commissie[7], waarin notificaties zijn vastgelegd in het kader van Richtlijn (EU) 2015/1535 van voorschriften die lidstaten voornemens zijn te introduceren, wordt geen melding gemaakt van voorschriften voor vitamine B6.

Op 18 maart 2013 meldde NutraIngredient[8] dat Italië de maximaal toegestane concentratie vitamine B6 in voedingssupplementen had verhoogd van 6 naar 9,5 mg.

Een aantal landen, waaronder Oostenrijk en België kennen aanbevolen maximale hoeveelheden; voor België is dit bijvoorbeeld 300% de aanbevolen hoeveelheid voor vitamine B6. In Finland wordt een dagdosis van 2,2 mg vitamine B6 geclassificeerd als medicijn; in Ierland is dit 50 mg. In Frankrijk regelt Besluit No. 2006-352 een maximale dagdosering voor vitamine B6 in supplementen van 2 mg. Zwitserland hanteert een maximale hoeveelheid van drie keer de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamines. Ook Noorwegen heeft nationale wetgeving met een maximale concentratie voor vitamine B6 in supplementen van 4,2 mg/dag.

Fysiologie en metabolisme

Vitamine B6 wordt opgenomen in de darm en via het bloed afgegeven aan weefsels en cellen. In het verleden zijn veel onderzoeken gepubliceerd die concludeerden dat vitamine B6 de darmcellen binnenkwam door passieve diffusie. Er werd geen verzadiging waargenomen en aangenomen dat vitamine B6 werd vastgehouden in de cel door fosforylering en eiwitbinding. In 2003 werd een drager gemedieerd, verzadigbaar en pH-afhankelijk mechanisme voor de opname van pyridoxine in epitheel van Caco-2-darmcellen van de mens gerapporteerd. De opname werd geremd door pyridoxamine maar niet door pyridoxal of pyridoxal-5-fosfaat (Said et al. 2003). Dit suggereert dat het transporteiwit selectief is voor twee van de drie ongefosforyleerde vitamine B6-vitameren (Albersen et al. 2013). Vitamine B6 wordt opgenomen in de darmcellen en omgezet in pyridoxal en vervolgens getransporteerd naar de lever om omgezet te worden in pyridoxal-5-fosfaat (Albersen et al. 2013). Pyridoxal-5-fosfaat wordt door de lever uitgescheiden in het bloed waar het wordt gebonden aan albumine en ongeveer 60% van het circulerende vitamine B6 vormt. Alleen de vrije vitaminebasen kunnen de bloed-hersenbarrière passeren (Surtees et al. 2006). Anderson et al. (1989) toonden aan dat ook in rode bloedcellen omzetting plaatsvindt van pyridoxine-5-fosfaat in pyridoxal-5-fosfaat en vervolgens in pyridoxal dat wordt afgegeven aan het plasma. In plasma is vitamine B6 alleen aanwezig als pyridoxal en pyridoxal-5-fosfaat (Albersen et al. 2013). Hydrolyse van pyridoxal-5-fosfaat tot pyridoxal door een intracellulair, specifiek fosfatase (pyridoxalfosfaatfosfatase) en oxidatie van pyridoxal door pyridoxaloxidase vormen de afbraakroute van vitamine B6, waarvan het belangrijkste product, pyridoxinezuur, wordt uitgescheiden in de urine. Riboflavine-afhankelijke enzymen zijn betrokken bij de omzetting van pyridoxine in pyridoxal-5-fosfaat en bij de oxidatie van pyridoxal naar 4-pyridoxinezuur. Bij innames in de orde van de behoefte, is de uitscheiding van 4-pyridoxinezuur met de urine, evenals het pyridoxal-5-fosfaatgehalte in het plasma, recht evenredig met de vitamine B6-inneming. Uit onderzoek blijkt dat

[7] http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/nl/

[8] http://www.nutraingredients.com/Suppliers2/Italy-ups-maximum-levels-for-vitamin-D-B6-and-iron-in-food-supplements

een slechte riboflavinestatus de uitscheidingssnelheid van 4-pyridoxinezuur met de urine vermindert, ongeacht de inneming van vitamine B6 (Gezondheidsraad 2003). Een groot aantal enzymen is afhankelijk van pyridoxal-5-fosfaat. Vitamine B6 komt dan ook voor in alle weefsels, voornamelijk als pyridoxal-5-fosfaat en pyridoxamine-5-fosfaat. Van de totale voorraad vitamine B6 in het lichaam bevindt zich 70-80% als pyridoxal-5-fosfaat in het spierweefsel. Dit pyridoxal-5-fosfaat is gebonden aan glycogeenfosforylase, dat glycogeen omzet in energie (Schaeffer et al. 1995). Ongeveer 60% van het pyridoxal-5-fosfaat in volbloed bevindt zich in de rode bloedcellen (Gezondheidsraad 2003). De hoeveelheid vitamine B6 in bloedplasma verschilt significant van dat in volbloed. Volbloed bevat (equimolaire) hoeveelheden pyridoxal-5-fosfaat en pyridoxamine-5-fosfaat. Pyridoxamine-5-fosfaat is voornamelijk een intracellulaire vitamine B6-vitameer. Pyridoxal-5-fosfaat is de belangrijkste vitameer in bloedplasma. Pyridoxal-5-fosfaat en pyridoxal zijn de transportvormen van vitamine B6: pyridoxal-5-fosfaat bindt aan albumine evenals pyridoxal (maar deze laatste in mindere mate). Beide verbindingen worden snel verwijderd uit plasma en opgenomen in de weefsels (Lumeng et al. 1980). De ongefosforyleerde vormen van vitamine B6 worden gemakkelijker getransporteerd door celmembranen dan de gefosforyleerde vormen (Coburn et al. 2003). Niet duidelijk is uit de literatuur of gefosforyleerde vormen wel kunnen worden opgenomen. Eerdere *in vitro*-experimenten met gelabelde levercellen lieten zien dat de opname van ongefosforyleerde vitamine B6-vitameren in ieder geval een verzadigbaar proces is (Kozik en McCormick 1984).

De omzetting van pyridoxine naar pyridoxal-5-fosfaat kan gebeuren via twee verschillende routes: via pyridoxal of via pyridoxine-5-fosfaat (Johansson 1974). Onderzoek heeft aangetoond dat er een snelle omzetting is van pyridoxine naar pyridoxine-5-fosfaat en vervolgens naar pyridoxal-5-fosfaat. De snelheid van het verschijnen van gelabeld pyridoxal-5-fosfaat was gelijk wanneer pyridoxine of pyridoxamine werd toegediend (Johansson 1974). Pyridoxine- en pyridoxamin-5-fosfaat worden omgezet in pyridoxal-5-fosfaat via een fosfaatoxidase dat alleen beschikbaar is in de lever, nier en hersenen (Kazarinoff en McCormick 1975).

Bij innames onder of dicht bij de behoefte correleert de inname van vitamine B6 goed met plasmaconcentraties van pyridoxal-5-fosfaat (Bode en van den Berg 1991). De pyridoxal-5-fosfaatconcentratie in het plasma neemt lineair toe bij verhoging van de vitamine B6-inneming. Eenzelfde lineair verband is vastgesteld tussen het pyridoxal-5-fosfaatgehalte in het plasma en de vitamine B6-inneming per gram eiwit in de voeding (IOM 2000). De vitamine B6-behoefte is hoger naarmate de voeding meer eiwit bevat (Gezondheidsraad 2003). IOM en Gezondheidsraad geven aan dat de relatie tussen de vitamine B6-behoefte en de eiwitinneming niet lineair is en dat binnen de gebruikelijke range van eiwitinneming kan worden volstaan met een absolute aanbeveling die voldoende is voor een adequaat verloop van alle fysiologische processen. In een recente opinie van EFSA (EFSA 2016) merkt het Panel op dat er geen consistente relatie bestaat tussen plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentratie en eiwitinname en dus geen bewijs dat de vitamine B6-behoefte wijzigt met de eiwitinname.

Vanwege de onderlinge metabole uitwisselbaarheid van de verschillende vormen van vitamine B6, wordt aangenomen dat ze een ongeveer gelijke vitamineactiviteit bezitten. Een aantal onderzoeken liet een iets lagere bioactiviteit zien van pyridoxal en pyridoxamine; ze waren in vergelijking met pyridoxine circa 10% minder effectief in het verhogen van de pyridoxal-5-fosfaatconcentratie in het plasma (Gezondheidsraad 2003). Dit kan het gevolg zijn van een verschil in vitamineactiviteit of in biobeschikbaarheid en heeft geen voedingskundig belang (Gregory 2012). De biobeschikbaarheid van de 5-fosfaatvitameren is gelijk aan die van de niet-gefosforyleerde vitameren (Gregory 2012). In plantaardige producten komt een deel van het vitamine B6 voor als pyridoxine-5-D-glucoside, dat slechts gedeeltelijk kan worden benut en waarvan de gemiddelde

biobeschikbaarheid voor de mens wordt geschat op ongeveer 50% (Gregory 2012). De Gezondheidsraad gaat uit van een biobeschikbaarheid van vitamine B6 uit de voeding - zowel het van nature aanwezige als het aan sommige voedingsmiddelen toegevoegde vitamine B6 - van 75% van de biobeschikbaarheid van vitamine B6 uit een supplement (Gezondheidsraad 2003). De biobeschikbaarheid van pyridoxine toegevoegd aan voedingsmiddelen verschilt niet van die uit een supplement (IOM 2000); pyridoxine wordt nagenoeg volledig geabsorbeerd.

EFSA onderschrijft in haar recente opinie dat de biobeschikbaarheden van pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine gelijk zijn en dat de biobeschikbaarheid van vitamine B6 uit de voeding ongeveer 75% is. Het EFSA-Panel gaat uit van een biobeschikbaarheid van pyridoxine uit supplementen van 95% (EFSA 2016).

Metabolisme bij hoge doseringen van vitamine B6

Wozenski et al. (1980) gaven vijf mannen een keer per week een dosis pyridoxine, pyridoxal of pyridoxamine tot 10 mg. Het verschil in uitscheiding in de urine van totaal vitamine B6 en de AUC (area under the curve) voor plasmapyridoxal-5-fosfaat na inname van equimolaire doses pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine schreven de onderzoekers toe aan de variabiliteit van de verschillende metabole routes en niet aan verschillen in biobeschikbaarheid. Het EFSA-Panel onderschreef deze conclusie (EFSA 2016).

Ubbink et al. 1987 onderzochten het effect van pyridoxinesupplementen (10, 25, 50 en 100 mg, twee maal per week oraal ingenomen) op pyridoxalconcentraties van het bloedplasma bij negen vrouwelijke vrijwilligers gedurende acht weken. Een dosis van 25 mg verhoogde de pyridoxalconcentraties significant vergeleken met een dosis van 10 mg. Een dosis van 50 mg verhoogde plasmapyridoxalconcentraties significant vergeleken met een dosis van 25 mg. Echter een dosis van 100 mg pyridoxine leidde niet tot een significante verhoging van de plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentratie vergeleken met die van een 50 mg dosis voor alle bestudeerde tijdsintervallen. Deze dosis resulteerde wel in hoge plasmapyridoxalconcentraties na drie uur, echter na 24 uur was het verschil niet meer significant (Ubbink et al 1987). De uitscheiding van 4-pyridoxinezuur in de urine was een constante fractie van de toegediende dosis tot 50 mg. Na toediening van 100 mg pyridoxine werd een iets hoger percentage uitgescheiden als 4-pyridoxinezuur (van 3% bij een dosis van 10 mg tot 9% bij een dosis pyridoxine van 100 mg); de pyridoxaluitscheiding bleef kleiner dan 2%. De lage uitscheiding van pyridoxal in de urine is gedeeltelijk het resultaat van het binden van pyridoxal aan albumine maar ook een actieve reabsorptie van pyridoxal kan niet worden uitgesloten (Ubbink et al. 1987).

In het onderzoek van Lumeng et al. (1980) kregen vijf mannen en een vrouw, 23-38 jaar oud, 100 mg pyrodoxine-HCl per dag gedurende één tot vier weken. Het aandeel in plasma was voor pyridoxal-5-fosfaat, pyridoxamine-5-fosfaat, pyridoxal, pyridoxine en pyridoxamine respectievelijk 54, 3, 11, 27 en 5%. Gedurende de suppletie steeg de plasmaconcentratie van het totaal aan vitamine B6-vitameren en pyridoxinezuur, met uitzondering van pyridoxine.

In een onderzoek met 90 patiënten met een coronaire arterieziekte (38-80 jaar) leidde een vitamine B6-inname van 40 mg/dag gedurende twaalf weken tot een tien keer hogere gemiddelde plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentratie drie dagen na de suppletie, en een 50-voudige concentratie van 4-pyridoxinezuur en 100-voudige concentraties van pyridoxal en pyridoxine (Bor et al. 2003). Op de latere tijdstippen (tot 84 dagen) werden geen significante toenamen meer gezien. Alleen de pyridoxal en 4-pyridoxineconcentraties correleerden voor en na behandeling. In dit onderzoek met 40 mg pyridoxine per dag werd een onmiddellijk effect op de concentraties van de vitamine B6-vitameren in plasma gezien die niet veranderden gedurende de hele behandeling van 84 dagen. De onderzoekers

speculeerden dat slechts een kleine hoeveelheid pyridoxal-5-fosfaat kon worden gebonden door albumine in plasma en dat het surplus, hoewel (extra) opname in de weefsels alspyridoxal-5-fosfaat niet kon worden uitgesloten afhankelijk van de hoeveelheid enzymeiwit, werd omgezet in pyridoxal en 4-pyridoxinezuur. Voor de behandeling werd pyridoxal-5-fosfaat, 4-pyridoxinezuur en, in mindere mate, pyridoxal in plasma gemeten. Na behandeling was ook pyridoxine detecteerbaar en vertoonden pyridoxine en pyridoxal de grootste toenamen.

Schaeffer et al. (1995) onderzochten in jonge, volwassen, vrouwelijke ratten hoe weefselconcentraties van de belangrijkste vitamine B6-vitameren werden beïnvloed door een vitamine B6-inname die hoger was dan de behoefte. De plasmaconcentraties van 4-pyridoxinezuur en pyridoxal namen toe na inname van pyridoxine. De plasmaconcentratie van pyridoxal-5-fosfaat was geen weerspiegeling van de inname van pyridoxine in dit onderzoek. In ratten is de plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentratie het resultaat van een evenwicht tussen de synthese van pyridoxal-5-fosfaat in de lever en extractie en degradatie door andere weefsels. Bij de mens nemen concentraties van pyridoxal-5-fosfaat en andere vitamine B6-vitameren in het plasma toe bij inname van pyridoxinesupplementen (ruim) boven de behoefte (Coburn et al. 1991, Kang-Yoon en Kirksey 1992, Lumeng et al. 1974). Echter, er is bewijs van onderzoek bij de mens dat na zeer hoge doses pyridoxine, plasmapyridoxal-5-fosfaatconcentraties een plateau bereiken (Coburn et al. 1983, Ubbink et al. 1987). De fosforyleringssnelheid voor pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine en de bindingscapaciteit van pyridoxal-5-fosfaat en pyridoxamine-5-fosfaat aan eiwit is beperkend en bij hoge doseringen accumuleren de niet-gefosforyleerde vormen van pyridoxal en worden in de lever omgezet4 in 4-pryidoxinezuur uitgescheiden in de urine.

Een onderzoek met leverbiopten van mensen zonder leverziekte liet zien dat (Merrill et al. 1984): de fosforylatiesnelheid van vitamine B6-vitameren hoger was dan die van defosforylering, de snelheid van omzetting van pyridoxal in 4-pyridoxinezuur vergelijkbaar was met de mate van fosforylering van pyridoxal, de snelheid van fosforylering van pyridoxal naar pyridoxal-5-fosfaat via pyridoxalkinase was langzamer dan de snelheid van productie van pyridoxal-5-fosfaat via pyridoxine/pyridoxamine-fosfaatoxidase, en het fosfaatoxidase werd geremd door het omzettingsproduct pyridoxal-5-fosfaat. Dit onderzoek liet zien dat het vitamine B6-metabolisme zorgt voor voldoende hoeveelheden van de actieve metaboliet pyridoxal-5-fosfaat in de lever en andere weefsels en tegelijkertijd de stapeling voorkomt van pyridoxal-5-fosfaat in de cellen.
De eiwitbinding speelt een belangrijke rol in de verdeling en eliminatie van vitamine B6-metabolieten. Pyridoxal-5-fosfaat is vrijwel volledig gebonden aan eiwit in plasma, terwijl pyridoxal slechts gedeeltelijk is gebonden en pyridoxine en 4-pyridoxinezuur ongebonden zijn (Bor et al. 2003). Bij de mens is 90% van het vitamine B6 dat wordt uitgescheiden in de vorm van 4-pyridoxinezuur.

Bode en van den Berg (1991) vonden dat plasmaconcentraties van pyridoxal-5-fosfaat significant hoger waren in vrouwelijke dan in mannelijke ratten en in jongere dan in oudere ratten. Zestig jong-volwassen (twaalf weken oude), vrouwelijke ratten (vijf groepen van twaalf ratten) kregen gedurende tien weken een voeding met 1, 10, 100, 175 en 250 keer de aanbevolen hoeveelheid pyridoxine-HCl (7 mg/kg). De concentraties vitamine B6-vitameren in lever, hersenen en nier werden niet beïnvloed door toediening van hoge concentraties vitamine B6. Cohen et al (1973) vonden geen verschil in bloedvitameren, inclusief pyridoxal-5-fosfaat, tussen groepen ratten die 50 of 500 mg pyridoxine-HCl/kg voeder kregen.

Brin (1978) vermeldde ongepubliceerde observaties van Hoffmann-La Roche over LD50-waarden bij oraal gebruik van vitamine B6 voor muizen, te weten voor

pyridoxine-HCl: 6000 mg/kg (ook voor de rat), voor pyridoxal-5-fosfaat: 2000 mg/kg en voor pyridoxamine: 5000 mg/kg.

Wanneer grote hoeveelheden pyridoxine worden ingenomen is de capaciteit van de darm (van mens en dier) onvoldoende om alle pyridoxine te metaboliseren. Het onderzoek van Ubbink et al. (1987) liet zien dat het mechanisme in de lever om pyridoxal-5-fosfaat af te geven kan worden verzadigd bij toediening van meer dan 50 mg pyridoxine. Pyridoxine is dan detecteerbaar in plasma en weefsels (Albersen et al. 2013). Ook in cerebrospinale vloeistof werden hoge concentraties pyridoxine aangetroffen in met pyridoxine gesuppleerde patiënten (van der Ham et al. 2012). Een hypothese is dat toxiciteit wordt veroorzaakt door het overschrijden van het vermogen van de lever om pyridoxine om te zetten in pyridoxal-5-fosfaat waardoor hoge bloedconcentraties pyridoxine ontstaan (Hathcock 2014, Parry 1985), die leiden tot beschadiging van zenuwcellen (Albersen et al. 2013). Pyridoxal-5-fosfaat lijkt niet verantwoordelijk voor neuropathische schade.

Het belangrijkste toxische effect van te hoge innames van vitamine B6 (als pyridoxine-HCl) is neuronale schade en effecten op sensoriek en motoriek. Geen van deze effecten zijn specifiek gerelateerd aan de pyridoxal-5-fosfaatvorm van het vitamine. Pyridoxal-5-fosfaat veroorzaakt geen klinische symptomen of aandoeningen die vergelijkbaar zijn met die die door pyridoxine worden veroorzaakt, zelfs niet wanneer het wordt geïnjecteerd in hoge doses (EFSA 2008). Het EFSA-Panel concludeerde dat de biobeschikbaarheid en veiligheid van pyridoxal-5-fosfaat niet significant verschillend zijn dan van de andere vormen van vitamine B6 en oordeelde dat voor de veiligheidsbeoordeling van pyridoxal-5-fosfaat dezelfde bovengrens als voor vitamine B6 geldt (EFSA 2008).

Door de NVWA gefinancierd *in vitro*-onderzoek laat zien dat neuronale cellen anders reageren op toediening van pyridoxine dan pyridoxal-5-fosfaat. De neurotoxiciteit van vitamine B6-vitameren is onderzocht in SHSY5Y- en Caco-cellen. Pyridoxine, maar niet pyridoxamine, pyridoxal, pyridoxal-5-fosfaat of pyridoxamine-5-fosfaat, veroorzaakte celdood in de SHSY5Y-cellen. Verschillende concentraties pyridoxine hadden geen effect op de Caco-2-cellen (Vrolijk et al. ingediend). Onderzoeken met pyridoxal- of pyridoxaminesupplementen of pyridoxal-5-fosfaat bij gezonde personen zijn niet gevonden in de publiek toegankelijke literatuur. In de VS heeft de Food and Drug Administration (FDA) in januari 2009[9] geoordeeld dat pyridoxamine farmacologische activiteit heeft en moet worden beschouwd als medicijn en niet als voedingssupplement.

Loeb en Anderson (1981) bestudeerden het effect van vitamine B6-suppletie van 5 mg/dag bij ratten gedurende drie weken. Het verlies van lichaamsgewicht bleek te correleren met een toegenomen neurotoxiciteit van pyridoxine.

Levine en Saltzman (2004) vonden dat bij ratten pyridoxal en pyridoxal-5-fosfaat toxischer waren dan pyridoxine, hoewel de ratten geen klinische tekenen of laesies produceerden in ganglia die wel optraden na toediening van pyridoxine. De niet-letale dosis (gedurende vier dagen, variërend van 0,3 tot 11,6 mmol/kg lichaamsgewicht) lag ruim hoger voor pyridoxine-HCl dan voor pyridoxal-HCl, pyridoxal-5-fosfaat of pyrodoxamine-2HCl. Dus de ratten verdroegen hogere doses pyridoxine maar kregen wel klinische symptomen en histologische laesies. Deze symptomen en laesies traden niet op bij toediening van de andere vitameren. Voedingsrestricties (eiwitdeficiënte voedingen) waardoor

[9] zie http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2009/01/fda-determines-that-pyridoxamine-is-excluded-from-the-definition-of-dietary-supplement-under-fdc-act.html en http://www.nutraingredients-usa.com/Regulation/FDA-finds-vitamin-B6-form-not-legal-in-supplements

gewichtsverlies optrad, leidden tot verhoging van de door pyridoxine veroorzaakte neurotoxiciteit.
Waarschijnlijk is het vrije pyridoxine toxischer dan eiwitgebonden pyridoxine en ook voeding, medicijnen, een afgenomen nierfunctie of verlies van lichaamsgewicht kunnen verantwoordelijk zijn voor een toename in neurotoxiciteit van pyridoxine (Levine en Saltzman 2004). Windebank vond in 1985 dat pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine een ongeveer gelijke toxiciteit hadden in culturen van dorsale wortelganglianeuronen. Deze resultaten worden echter weerlegd door het *in vivo*-onderzoek bij ratten.

Hoog risicogroepen

Verhoogde behoefte aan vitamine B6
Een aantal geneesmiddelen kan het vitamine B6-metabolisme en daardoor de vitamine B6-behoefte verhogen (Gezondheidsraad 2003). Dit is vooral vastgesteld voor isoniazide (isonicotinezuurhydrazide), dat wordt toegepast bij de behandeling van tuberculose en een binding aangaat met vitamine B6 waardoor dit vitamine niet meer beschikbaar is voor de stofwisseling. Patiënten met aangeboren afwijkingen van het vitamine B6-metabolisme hebben meestal enzymdeficiënties die leiden tot karakteristieke vitamine B6-profielen (Footitt et al. 2013).

Interactie met medicijnen en effecten van hoge doseringen
Een deficiëntie van het enzym alkalinefosfatase leidt tot een verhoogde pyridoxal-5-fosfaatconcentratie in bloed. Een verminderde leverfunctie kan het vermogen om pyridoxal-5-fosfaat te vormen uit pyridoxine duidelijk verminderen. Ook een ernstig verminderde nierfunctie kan leiden tot een stijging van de hoeveelheid vitamine B6 in bloed. Mensen met een verminderde nierfunctie lopen een hoger risico van bijwerkingen en dienen voorzichtig te zijn met het gebruik van vitamine B6-supplementen; hetzelfde geldt voor mensen met een sterk verminderde leverfunctie, zoals bij levercirrose.

Hoge doseringen vitamine B6 in de vorm van medicijnen worden voorgeschreven door een arts voor vrouwen met het premenstrueel syndroom en bij ziekten, waaronder genetische afwijkingen zoals cystathioninurie en homocystinurie, pyridoxine-afhankelijke syndromen (bepaalde gevallen van sideroblastische anemie) en verschillende andere aandoeningen zoals toevallen, carpale-tunnel syndroom en zwangerschapsmisselijkheid (Bor et al. 2003, Geneesmiddeleninformatiebank). In de Nederlandse Geneesmiddeleninformatiedatabank[10] zijn elf geneesmiddelen geregistreerd die pyridoxine-hydrochloride bevatten. Het betreft poeders of injectievloeistoffen voor injectie of intraveneuze infusie maar ook tabletten pyridoxine HCl van 20, 50 en 100 mg en als onderdeel van Emesafene (25 mg pyridoxine in combinatie met meclozinedihydrochloride) als tablet of zetpil.
In de bijsluiters is opgenomen dat bij het berekenen van de dagelijkse ingenomen dosis vitamine B6 rekening dient te worden gehouden met het mogelijk gebruik van vrij verkrijgbare vitaminepreparaten. Ook is in de bijsluiters te lezen dat pyridoxine al in kleine doses de perifere omzetting van levodopa versnelt, waardoor de dopaminerge werking van levodopa wordt geantagoneerd. Het antagonisme wordt opgeheven door combinatie met een decarboxylaseremmer. Isoniazide, penicillamine, cycloserine en hydralazine zijn vitamine B6 antagonisten. Het vitamine B6 antagonistische effect berust bij deze stoffen op een chemische inactivering. Hoge oestrogeenspiegels (bij zwangerschap of bij gebruik van orale anticonceptiva) kunnen leiden tot een verandering in het vitamine B6 afhankelijke tryptofaanmetabolisme en daarom kan een aangepaste dosering van pyridoxine noodzakelijk zijn, omdat deze middelen de werkzaamheid

[10] http://www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank, geraadpleegd op 21 september 2016.

van pyridoxine verminderen. Serumspiegels van fenobarbital en fenytoïne kunnen verlaagd worden bij gelijktijdige toediening van pyridoxine.

Berekening van de maximale hoeveelheid vitamine B6 in voedingssupplementen

Zowel via de voeding als via supplementen worden voedingsstoffen ingenomen. Om nadelige gezondheidseffecten te voorkomen, moet de totale vitamine B6-inname de vastgestelde aanvaarbare bovengrens van inname niet overschrijden. Bij een inname boven de aanvaardbare bovengrens zijn nadelige gezondheidseffecten niet uit te sluiten. Ongewenste gezondheidseffecten bij eenmalige overschrijding zijn onwaarschijnlijk maar kunnen niet worden uitgesloten bij langdurige suppletie, zelfs al na enige weken. Tijdsduur van blootstelling, dosering en individuele gevoeligheid zijn hierbij van belang.

De ruimte voor de inname van vitamine B6 uit supplementen kan worden bepaald door het verschil tussen de aanvaardbare bovengrens en de inname uit de voeding te berekenen. Voor het schatten van de ruimte is rekening gehouden met de biobeschikbaarheid van vitamine B6 uit de voeding van 75% (Front Office Voedsel- en Productveiligheid 2015).

Tabel 4. Ruimte voor inname van vitamine B6 uit supplementen op basis van de verdeling van de gebruikelijke inname van vitamine B6 uit VCP 2005-2006 (kinderen), VCP 2007-2010 (7-70 jaar) en VCP 2010-2012 (ouderen) voor verschillende leeftijdsgroepen (vrije ruimte = aanvaardbare bovengrens minus 0,75 x gebruikelijke inname uit de voeding)

Leeftijd	Ruimte tot aanvaardbare bovengrens (mg/dag)			
	P5		P50	
	man	vrouw	man	vrouw
2-4 jaar	3,7	3,8	4,2	4,3
4-7 jaar	5,5	6,0	6,1	6,2
7-9 jaar	8,8		9,0	
9-14 jaar	7,9	8,4	13,1	13,6
14-19 jaar	13,1	13,4	18,4	18,6
19-31 jaar	21,7	22,8	23,2	23,5
31-51 jaar	22,4	22,7	23,3	23,6
51-70 jaar	22,7	23,0	23,4	23,8
≥ 70 jaar	22,7	23,2	23,5	23,8

Op basis van het 5e percentiel van de verdeling van de ruimte (P5) ligt de berekende ruimte voor kinderen tussen 3,7 mg/dag (2-4-jarige jongens) en 13,4 mg voor 14-19 jarige meisjes. Voor volwassenen is dit tussen 21,7 mg/dag voor 19-31-jarige mannen en 23,2 mg/dag voor volwassen vrouwen van 70 jaar en ouder.
Voor volwassenen betekent dit dat een maximale veilige ruimte voor inname van vitamine B6-supplementen 21 mg/dag is. Voor kinderen varieert de maximale veilige ruimte tussen 3 mg/dag voor 2-4-jarigen en 13 mg/dag voor 14-19-jarigen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
29 november 2016

Onze referentie
NVWA/BuRO/2016/163

Literatuur

- Albersen M, Bosma M, Knoers NVVAM, de Ruiter BHB, Diekman EF, de Ruijter J, Visser WF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM. The intestine plays a substantial role in human vitamin B6 metabolism: A Caco-2 cell model PLOS One 2013;8(1):e54113.
- Anderson BB, Perry GM, Clements JE, Greany MF. Rapid uptake and clearance of pyridoxine by red blood cells in vivo. Am J Clin Nutr 1989;50:1059-1063.
- Bode W, van den Berg H. Pyridoxal-5'-phosphate and pyridoxal biokinetics in male Wistar rats fed graded levels of vitamin B-6. J Nutr 1991;121:1738-1745.
- Bor MV, Refsum H, Bisp MR, Bleie Ø, Schneede J, Nordrehaug JE, Ueland PM, Nygard OK, Nexø E. Plasma vitamin B6 vitamers before and after oral vitamin B6 treatment: a randomized placebo-controlled study. Clin Chem 2003;49(1):155-161.
- Brin M. Vitamin B6: Chemistry, absorption, metabolism, catabolism, and toxicity. In: National Research Council (U.S.). Committee on Dietary Allowances. Food and Nutrition Board. Vitamin B6 requirements: proceedings of a workshop : Letterman Army Institute of Research, Presidio of San Francisco, California, June 11-12, 1976. Washington D.C.: National Academy of Sciences, 1978.
- Coburn SP, Ziegler PJ, Costill DL, Mahuren JD, Fink WJ, Schaltenbrand WE, Pauly TA, Pearson DR, Conn PS, Guilante TR. Response of vitamin B6 content of muscle to change in vitamin B-6 intake in men. Am J Clin Nutr 1991;53:1436-1442.
- Coburn SP, Slominski,A, Mahuren JD, Wortsman J, Hessle L, Millany JP. Cutaneous metabolism of vitamin B6. J Invest Dermatol 2003;120:293-300.
- Cohen PA, Schneidman K, Ginsberg-Fellner F, Sturman JA, Knittle J, Gaull GE. High pyridoxine diet in the rat: possible implications for megavitamin therapy. J Nutr 1973;103(1):143-151.
- Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT). Statement on vitamin B6 (pyridoxine) toxicity. London: Department of Health, June 1997.
- Consumentenbond. Houmes A (tekst). Vitamine B6: Baat het niet dan schaadt het vaak wel (test). Consumentenbond: Gezondheidsgids 6, 12 december 2014.
- Dalton K, Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. Acta Neurol Scand 1987;76(1):8-11.
- EFSA. NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA J 2013;11(10):3408, 103 pp. Doi:10.2903/j.efsa.2013.3408.
- EFSA. Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. Opinion on pyridoxal 5'-phosphate as a source for vitamin B6 added for nutritional purposes in food supplements. Adopted on 8 July 2008. The EFSA J 2008;760:1-13.
- EFSA. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values: advice on vitamin B6. Scientific Opinion Dietary Reference Values for vitamin B6. Adopted 21 April 2016. EFSA J, 24 June 2016.
- Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals: report of the expert group on vitamins and minerals. UK, May 2003. ISBN 1-904026-11-7.
- Footitt EJ, Clayton PT, Mills K, Heales SJ, Neergheen V, Oppenheim M, Mills PB. Measurement of plasma B6 vitamer profiles in children with inborn errors of vitamin B6 metabolism using an LC-MS/MS method. J Inherit Metab Dis 2013;36(1):139-145.
- Front Office Voedsel- en Productveiligheid. Risicobeoordeling inzake veilige maximale ruimte voor inname van vitamine B6 uit supplementen naast voeding. Risicobeoordeling opgesteld door RIVM, 30-11-2015. Projectnummer V/090130 (bijlage 2).

- Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003. Publicatienr 2003/04.
- Gregory JF III. Accounting for differences in the bioactivity and bioavailability of vitamers. Food Nutr Res 2012;56:5809- DOI 10.3402/fnrv56i0.5809.
- Ham M van der, Albersen M, de Koning TJ, Visser G, Middendorp A, Bosma M, Verhoeven-Duif NM, de Sain-van der Velden MG. Quantification of vitamin B6 vitamers in human cerebrospinal fluid by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Chim Acta 2012;712:108-114.
- Hathcock JN. Vitamin and Mineral Safety, 3rd Edition. Washington D.C.: Council for Responsible Nutrition (CRN), 2014. www.crnusa.org.
- Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. HGR nR. 9285. Brussel: Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, Hoge Gezondheidsraad, september 2016.
- Institute of Medicin (IOM), Food and Nutrition Board. DRI – Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B_6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington DC: National Academy Press, 1998.
- Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press, 2000.
- Johansson S, Lindstedt S, Tiselius H-G. Metabolic interconversions of different forms of vitamin B6. J Biol Chem 1974;249:6040-6046.
- Kang-Yoon SA, Kirksey A. Relation of short-term pyridoxine-HCl supplementation to plasma vitamin B-6 vitamers and amino acid concentrations in young women. Am J Clin Nutr. 1992;55(4):865-872.
- Katan MB. Hoeveel vitamine B6 is toxisch? Commentaar. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:2545-2546.
- Kazarinoff MN, McCormick DB. Rabbit liver pyridoxamine (pyridoxine) 5'-phosphate oxidase. Purification and properties. J Biol Chem 1975;250(9):3436-3442.
- Kozik A, McCormick DB. Mechanism of pyridoxine uptake by isolated rat liver cells. Arch Biochem Biophys 1984;229:187-193.
- Kruijk JR de, Notermans NC. Gevoelsstoornissen veroorzaakt door multivitaminepreparaten. Klinische les. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:2541-2544.
- Levine S, Saltzman A. Pyridoxine (vitamin B6) neurotoxicity: Enhancement by protein-deficient diet. J Appl Toxicol 2004;24:497-500.
- Lex Mundi. Differences and similarities in food supplement regulations. A global guide prepared by the Lex Mundi Life Sciences Practice Group, 2012.
- Loeb AL, Anderson RJ. Antagonism of acrylamide neurotoxicity by supplementation with vitamin B6. Neurotoxicol 1981;2(4):625-633.
- Lumeng L, Li T-K. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. J Clin Invest 1974;53:693-704.
- Lumeng L, Lui A, Li T-K. Plasma content of B6 vitamers and its relationship to hepatic vitamin B6 metabolism. J Clin Invest 1980;66:688-695.
- Merrill AH Jr, Henderson JM, Wang E, McDonald BW and Millikan WJ. Metabolism of vitamin B-6 by human liver. J Nutr 1984;114:1664-1674.
- Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. Neurology 1985;35(10):1466-1468.
- Rossum CTM van, Fransen HP, Verkaik-Kloostermen J, Buurma-Rethans EJM, Ocke MC. Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010: Diet of children and adults aged 7 to 69 years. RIVM: Bilthoven, 2011. RIVM Rapport 350050006.

- Said HM, Ortiz A, Ma TY. A carrier-mediated mechanism for pyridoxine uptake by human intestinal epithelial Caco-2 cells: regulation by a PKA-mediated pathway. Am J Physiol Cell Physiol 2003;285(5):C1219-1225.
- Schaeffer MC, Gretz D, Mahuren JD, Coburn SP. Tissue B-6 vitamer concentrations in rats fed excess vitamin B-6. J Nutr 1995;125:2370-2378.
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse - A new megavitamin syndrome. N Engl J Med 1983;309:445-448.
- Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin B6. Brussel: SCF, 2000. Rapportnr SCF/CSINUT/ IJPPLEV/16.
- SCF/EFSA. Scientific Committee on Food and EFSA Scientific Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority, 2006.
- Surtees R, Mills P, Clayton P. Inborn errors affecting vitamin B6 metabolism. Future Neurol 2006;1(5):615-620.
- Ubbink JB, Serfontein WJ, Becker PJ, de Villiers LS. Effect of different levels of oral pyridoxine supplementation on plasma pyridoxal-5'-phosphate and pyridoxal levels and urinary vitamin B-6 excretion. Am J Clin Nutr 1987;46:78-85.
- Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: supplementation of high doses pyridoxine leads to symptoms of vitamin B6 deficiency. Ingediend voor publicatie.
- Windebank AJ. Neurotoxicity of pyridoxine analogs is related to coenzyme structure. Neurochem Pathol 1985;3(3):159-167.
- Wozenski JR, Leklem JE, Miller LT. The metabolism of small doses of vitamin B-6 in men. J Nutr 1980;110:275-285.