

# D-vitamin-förgiftning av preparat köpt på nätet

## Skyhögt daglig dos under ett halvår gav svår hyperkalcemi

**BUSTER MANNHEIMER**, med dr, bitr överläkare  
buster.mannheimer@sodersjukhuset.se

**OVE TÖRRING**, docent, överläkare

**DAVID NATHANSON**, med dr,

forskningsöverläkare; samtliga institutionen för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet; sektionen för endokrinologi och diabetologi, VO internmedicin Södersjukhuset

D-vitamin är centralt för kalciumomsättningen och för skelettets utveckling och mineralisering. Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol) bildas i huden från 7-dehydrokolesterol via solljusets UV-strålning. Födan utgör vår andra viktiga källa till D-vitamin. Via intag av mjölkprodukter, matfett, fisk och skaldjur tar vi upp vitamin D<sub>3</sub>. Via växtriket, främst kantareller och andra svampar, får vi i oss vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol).

D-vitamin säljs receptfritt som kosttillskott i affärer, men kan även enkelt hämtas hem över internet. I Sverige har det statliga apoteket uppgivit att försäljningen över disk av D-vitamintillskott har tredubblats sedan 2010 [1]. Försäljningsvolymerna av preparat som säljs över internet är dessvärre omöjliga att kvantifiera.

D-vitamin (som i denna artikel innefattar vitamin D<sub>2</sub> och D<sub>3</sub>) anses som relativt atoxiskt, men höga doser har associerats med symtomgivande hyperkalcemi, njursvikt och död [2].

Vi beskriver här hur en man i syfte att bota sin 88-åriges fars demenssjukdom via nätet hämtade hem och administrerade höga doser D-vitamin med allvarlig intoxikation som följd.

### FALLBESKRIVNING

Beskrivningen rör en 88-årig man som sedan tidigare behandlades för hypertoni och led av lindrig njursvikt (kreatinin 107–120 µmol/l). Han var sedan 20 år van att dricka en halv liter mjölk dagligen, men kalciumintaget därutöver var normalt. Under de två senaste åren hade patienten utretts på grund av tilltagande minnessvårigheter och fått diagnosen vaskulär demens. Patientens son hade läst en bok som föreslog höga doser D-vitamin som behandling vid demenssjukdom [3]. Sonen beställde därför över internet kapslar innehållande 25 000 IE 25-hydroxivitamin D<sub>3</sub> och började behandla

»Sonen beställde därför över internet kapslar innehållande 25 000 IE 25-hydroxivitamin D<sub>3</sub> och började behandla sin far med 50 000 IE D<sub>3</sub> dagligen ...«

»Patientens son hade läst en bok som föreslog höga doser D-vitamin som behandling vid demenssjukdom ...«

sin far med 50 000 IE D<sub>3</sub> dagligen i hopp om att bromsa demenssjukdomen.

Efter 6 månaders behandling drabbades patienten av nedsatt muskelkraft, gångsvårigheter och sluddrigt tal, och han lades in på strokeavdelning. Symtomen gick väsentligen i regress, och man bedömde tillståndet som betingat av en transitorisk ischemisk attack (TIA). Två datortomografiundersökningar av hjärnan genomfördes men visade ingen blödning eller infarkt, och den påföljande utredningen visade heller inte någon embolikälla.

I samband med detta vårdtillfälle analyserades P-kalcium med normalt resultat (Tabell I, 1:a vårdtillfället). Patienten skrevs ut till hemmet.

**5 veckor senare kom patienten** tillsammans med sonen på nytt till sjukhusets akutmottagning. Patienten hade urinretention (400 ml) med därtill associerad urinvägsinfektion som behandlades med antibiotikum. Patienten erhöll också urinkateter. Då framkom för första gången att patienten under 6 månader intagit dagliga doser D-vitamin på 50 000 IE. Kalciumnivåerna kontrollerades akut, men var fortfarande normala (Tabell I, 5 veckor). Eftersom patienten var väsentligen opåverkad och laboratoriedata inte påvisade något alarmerande, uppmanades patienten att sluta äta D-vitamin och skrevs sedan ut till hemmet. Man skickade prov för analys av S-25(OH)-vitamin D<sub>3</sub>.

**Efter 1 vecka återkom patienten** till akutmottagningen, eftersom han inte blivit bättre. Allmäntillståndet var nedsatt med försämrad aptit, törst, allmän sjukdomskänsla och fortsatta miktionsbesvär. På grund av patientens oförmåga att inta ordinerat antibiotikum riktat mot den urinvägspatogen som tidigare identifierats, lades han in för intravenös behandling på geriatrisk avdelning. Efter några dagar (Tabell I, vecka 7) noterades kraftigt förhöjda nivåer av albuminkorrigerat kalcium (3,9 mmol/l) och 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> (394 nmol/l).

Behandling i form av parenteral rehydrering och prednison 20 mg dagligen initierades. Kalciumnivåerna sjönk efter hand, och patienten förbättrades kliniskt. Han skrevs ut efter 3 veckors vård, normokalcemisk (2,41 mmol/l) och med sin habituella njurfunktionsnivå (P-kreatinin 107 µmol/l).

**3 veckor senare remitterades dock** patienten återigen på grund av tilltagande trötthet, njursvikt och kraftigt stigande kalciumnivåer i plasma (3,8 mmol/l). Patienten lades in igen, och man inledde på nytt behandling med parenteral rehydrering samt intensifierade steroidbehandlingen. Patientens allmäntillstånd förbättrades sakta, och efter 4 veckors behand-

### ■ SAMMANFATTAT

**D-vitaminintoxikation** är ett ovanligt tillstånd som kan ge upphov till uttalad hyperkalcemi, njursvikt, muskelsvaghet och i sällsynta fall död.

**D-vitamintillskott** säljs receptfritt, både över disk och på internet, i en omfattning som är svår att överblicka och kontrollera.

**Vid oförklarad** hyperkalcemi associerad med höga nivåer

25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> bör behandlande läkare vara uppmärksam på och undersöka möjligheten att patienten intagit icke-receptförskrivet D-vitamin.

**Vid identifierad** D-vitaminintoxikation bör kalcium monitoreras under åtminstone flera månader för att man ska kunna identifiera och reagera på en eventuell stegring.

## KLINIK &amp; VETENSKAP FALLBESKRIVNING

TABELL I. Tidsmässigt förlopp för laboratoriedata.

	1:a vårdtillfället	5 veckor	7 veckor	12 veckor	13 veckor	16 veckor	19 veckor	33 veckor
S-kalciumjon, fri, mmol/l	1,30	1,30	–	1,74	1,51	–	–	2,4
Albuminkorrigerat kalcium, Ca + 0,02 × (40 – Alb), mmol/l	2,5	3,9	2,7	3,9	2,8	2,3	2,6	2,4
Parathormon, pmol/l	–	–	1,6	1,4	–	–	–	–
Fosfat, mmol/l	–	1,1	1,1	1,1	–	–	–	–
25(OH)-vitamin D <sub>3</sub> , nmol/l	–	394	–	304	206	–	–	–
1,25-dihydroxivitamin D <sub>3</sub> , ng/l	–	–	–	–	26	–	–	–
P-kreatinin, µmol/l	115	141	122	284	170	125	125	122

## Referensintervall:

S-kalciumjon: 1,15–1,33 nmol/l

albuminkorrigerat kalcium: 2,15–2,50 mmol/l

Parathormon: 1,1–6,9 pmol/l

Fosfat: 0,8–1,5 mmol/l

25(OH)-vitamin D<sub>3</sub>: 75–250 nmol/l1,25-dihydroxivitamin D<sub>3</sub>: 10–60 ng/l

P-kreatinin: &lt;100 µmol/l.

ling normaliserades kalciumnivåerna, och njurfunktionen återgick till hans habituella.

Man kompletterade utredningen med serumproteinelektroforens som inte visade vare sig någon M-komponent tydande på myelom eller ökade immunglobulinnivåer som tecken på bakomliggande sarkoidos. På grund av pågående behandling med ACE-hämmare bedömdes analys av S-ACE inte meningsfull. Dock genomfördes röntgen av lungorna, vilken inte visade några hilusnära infiltrat eller andra avvikande fynd. Vid fördjupad anamnes framkom inget kalciumintag förutom redan uppgiven daglig mjölkkonsumtion. Patienten skrevs ut till ett äldreboende.

Man fortsatte att monitorera plasmakalcium och noterade ytterligare en kort övergående lätt stegring av kalcium (2,65 mmol/l) 20 veckor efter avslutat intag av vitamin D<sub>3</sub>-tillskott. Först mer än 7 månader (33 veckor) efter avslutat D-vitaminintag var patienten piggar och kalknivåerna normaliserade (Tabell I, vecka 33), och prednisolonbehandlingen som hade pågått under flera månader var under uttrappning.

## DISKUSSION

Vi beskriver här hur en man via nätet, i välmenande syfte, hämtade hem och administrerade höga doser D-vitamin till sin far. Följden blev flera långvariga sjukhusvistelser och hyperkalcemi som varade i över 6 månader.

Överskott av D-vitamin lagras i lever och fettväv, vilket förklarar den relativt långa halveringstiden på 2 månader [4]. En äldre människas behov av D-vitamin uppgår till 400 IE (10 µg) per dygn. Den absolut dominerande effekten av D-vitamin medieras via dess aktiva form 1,25-dihydroxivitamin-D, vars bildning kräver hydroxylering i lever och njure. Dock har vitamin D<sub>3</sub> administrerat i suprafysiologiska doser rapportrats kunna binda till vitamin D-receptorn och orsaka hyperkalcemi [5]. Risken torde vara särskilt stor hos en patient med (som i det aktuella fallet) ett relativt stort dagligt kalciumintag och därtill nedsatt njurfunktion.

De högsta dygnsdoserna D-vitamin som rekommenderas utan medicinsk övervakning är därför 4 000 IE för individer >8 år [6]. Doser upp till 10 000 IE/dag kan ibland ges under kortare behandlingsperioder men då under sträng medicinsk övervakning [6].

## Hyperkalcemi ger symtomen och ska behandlas

Symtomen vid D-vitaminintoxikation orsakas av den påföljande hyperkalcemin med eventuellt associerad hyperfosfatemi (vilken dock uteblev hos den beskrivna patienten) och utgörs av illamående/kräkningar, förvirring, ökad törst och polyuri. Hyperfosfatemi kan uppkomma till följd av D-vitaminindrivna ökad fosfatabsorption i tunntarmen i kombination

med minskad reabsorption i njurarna till följd av en nedpressad nivå av parathormon (PTH). Deposition av kalciumfosfatkristaller i leder och muskulatur kan orsaka nefrokalcinos, njursvikt, periartikulär kalcinos och hörselnedsättning [7-10]. Detta kan inträffa när kalciumfosfatprodukten är >60 [7].

Granulomatösa sjukdomar och malignitet som orsak bör alltid uteslutas vid förekomst av svårförklarad hyperkalcemi i kombination med normala eller låga PTH-nivåer. Även om hyperkalcemi till följd av malignitet eller granulomatösa sjukdomar ibland drivs av ökade nivåer aktivt D-vitamin, finns så vitt vi vet ingen känd koppling till ökade nivåer av 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> [11-13].

Behandling av hyperkalcemi till följd av D-vitaminintoxikation utgörs av vätskesubstitution, perorala steroider och, i frånvaro av kontraindikationer, bisfosfonater [14]. Med tanke på njursvikten var den aktuella patienten inte aktuell för behandling med bisfosfonater.

Behandlingen bör monitoreras genom att följa serumkalcium. Andra variabler som bör följas är njurfunktion (kreatininclearance), fosfat, albumin och kalciumfosfatprodukt [7-10]. Med tanke på den långa halveringstiden för D-vitamin bör kalcium monitoreras under åtminstone flera månader för att man ska kunna identifiera och reagera på en eventuell försämring.

## Ovanligt tillstånd – beskrivet endast i fallrapporter

Symtomgivande D-vitaminintoxikation är ett mycket ovanligt tillstånd, och det vetenskapliga underlaget är begränsat till fallrapporter [2, 15-17]. I en fallserie beskrivs tio patienter med symtomgivande D-vitaminintoxikation som diagnostiserats i Kashmirdalen under 2000–2010 [7]. Kashmirdalen är ett område där ca 70 procent av befolkningen lider av D-vitaminbrist, vilket leder till att många patienter behandlas med höga doser D-vitamin som ibland vida överstiger behoven. De aktuella patienterna hade fått mycket höga kumulativa doser (3,6–210 miljoner IE) under 1–4 månader och uppvisade symptom på matthetskänsla (n = 3), kräkningar (n = 4), polyuri/polydipsi (n = 5), förändrad känslighet (n = 4), anorexi (n = 3) och oliguri (n = 5). Alla patienter utvecklade förhöjda nivåer serumkalcium och kreatinin. PTH-nivåerna var normala eller låga.

I en annan artikel har beskrivits hur tio sydafrikanska familjemedlemmar och en hushållerska, 9–66 år gamla, sjukhusvårdats ett tiotal dagar till följd av att man under en tid

»En äldre människas behov av D-vitamin uppgår till 400 IE (10 µg) per dygn.«

## KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

förväxlat ordinarie matfett med koncentrat av D-vitamin (vitamin D<sub>3</sub> i jordnötssolja, 2 miljoner IE/g) avsett för veterinärt bruk. Samtliga individer kom in med kräkningar, kramper och neurologiska bortfallssymtom med skyhöga nivåer av kalcium (medelvärde 3,99 mmol/l; referensintervall 2,20–2,65 mmol/l) och 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> (variationsvidd 847–1 652 nmol/l; referensintervall 25–100 nmol/l). Trots att patienterna behandlades med intravenös vätskesubstitution, diuretika, kortikosteroider och kalcitonin, dog fyra av dem till följd av komplikationer [2].

Åtta individer som drabbats av hyperkalcemi till följd av intag av bristfälligt kontrollerad D-vitaminberikning av mjölk i Massachusetts resulterade i koncentrationer på upp till 232 565 IE/l. Samtliga individer uppvisade förhöjda nivåer 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> (medelvärde ± SD 731 ± 434 nmol/l [15]). Incidenten resulterade i att man på nationell nivå följde upp effekterna och utredde hur man bäst skulle förhindra att olyckan upprepades.

### Råd på internet och evidensbaserade medicinska riktlinjer

Det fall vi beskrivit här illustrerar den utmaning som den ökande tillgängligheten av bioaktiva substanser utgör. D-vitamin kan saluföras och säljas som kosttillskott och regleras under livsmedelslagen och står då helt fritt att distribuera i Sverige även av annan part än godkända apotek.

Vi har sökt och funnit webbplatsen [18] där det preparat som vår patient blev utsatt för säljs. Här står att läsa att man

kan medicinera med 25 000 IE/dag under 3–7 dagar vid »stor brist«; vidare rekommenderas kunden att »följa upp med en lägre underhållsdos«. Information om behovet att följa upp sådana doser med monitorering av serumkalcium lyser med sin frånvaro.

Vidare anges det här att optimala nivåer för D-vitamin är 120–150 (enhet saknas). Riktlinjer anger nivåer >50 nmol/l som acceptabla [19, 20], och således föreligger stor diskrepans mellan råden på denna webbplats och medicinska evidensbaserade riktlinjer.

När vi via Google söker på »D-vitamin hög dos försäljning«, »D-vitamin 25 000 IE« och »vitamin d order online« får vi sammanlagt mer än 11 700 000 träffar. Vi har bland dessa sökt vidare och funnit ett antal andra beredningar som innehåller högre dygnsdos än den högsta rekommenderade och som säljs över internet.

### KONKLUSION

Sammanfattningsvis finner vi det troligt att substanser, däribland D-vitamin, som säljs utanför Läkemedelsverkets kontroll administreras i betydligt högre doser än de som rekommenderas. Vid förklarad hyperkalcemi associerad med höga nivåer 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> bör behandlande läkare vara uppmärksam på och undersöka möjligheten att patienten intagit icke-receptförskrivet D-vitamin.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Delin M. »Onödigt att köpa d-vitamin«. Dagens Nyheter. 24 jan 2014.
- Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, et al. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med.* 1995;122:511-3.
- Bowles JT. The miraculous results of extremely high doses of the sunshine hormone vitamin D3. My experiment with huge doses of D3 from 25 000 to 50 000 to 100 000 IU a day over a one-year period. Jeff T Bowles Publishing LLC; 2013.
- Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:252-6.
- Deluca HF, Prahl JM, Plum LA. 1,25-dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2011;505:226-30.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
- Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, et al. Vitamin d toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis d. *Oman Med J.* 2011;26:201-4.
- Joshi R. Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *J Trop Pediatr.* 2009;55:396-8.
- Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, et al (editors). *Williams Textbook of endocrinology.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010. p. 1237-304.
- Allen SH, Shah JH. Calcinosi and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. A case report and review. *Horm Res.* 1992;37:68-77.
- Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6316-22.
- Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1983;72:1856-60.
- Adams JS, Singer FR, Gacad MA, et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:960-6.
- Selby PL, Davies M, Marks JS, et al. Vitamin D intoxication causes hypercalcemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:531-6.
- Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med.* 1992;326:1173-7.
- Howard JE, Meyer RJ. Intoxication with vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 1948;8:895-910.
- Freeman S, Rhoads PS, Yeager LB. Toxic manifestations associated with prolonged ertron ingestion. *J Am Med Assoc.* 1946;130:197-202.
- Husapoteket.eu. Thorne D3 25 000. <http://www.husapoteket.eu/fabrikat/d3-25-000>.
- Lorentzon M, Åkesson K, Mellström D, et al. D-vitaminbehandling och skeletthälsa – svenska riktlinjer behövs. *Läkartidningen.* 2014;111:CW6C.
- Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al (editors). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press, National Academy of Sciences; 2011.

### SUMMARY

Intoxication with vitamin D may lead to severe hypercalcemia, renal failure and occasionally to death. An increasing amount of vitamin D supplement is sold over-the-counter (OTC) or over the internet. Here we present a case where a person obtained vitamin D over the internet and administered 50 000 IE daily to his father for a period of six months, in the pursuit to stop or reverse the progression of a vascular dementia. The treatment resulted in a severe hypercalcemia and recurrent hospitalizations. In cases with an unexplained hypercalcemia, being associated with high levels of 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> the possibility of intake of D-vitamin sold without a doctor's prescription should be investigated.