

Kraftig hudreaksjon av melatonin-kosttilskudd med niacin

Et barn utviklet kraftig hudreaksjon med svie, stikninger og rødme i ansiktet kort tid etter inntak av et reseptfritt kosttilskudd med melatonin. Kosttilskuddet inneholdt i tillegg vitamin B3 i form av nikotinsyre, som kan gi kraftige hudreaksjoner (flushing) selv ved lave doser.

Gry Vibeke Bakken

Giftinformasjonen, Område for smittevern, Folkehelseinstituttet og Avdeling for legemiddelstatistikk, Område for helsedata og digitalisering, Folkehelseinstituttet

E-post: gry.vibeke.bakken@fhi.no

BAKGRUNN

Niacin brukes ofte som en fellesbetegnelse på de to vanligste formene av vitamin B3, nikotinsyre og nikotinamid. Hovedkilden til niacin er via kosten, men den ene formen, nikotinamid, kan også syntetiseres i leveren fra aminosyren tryptofan. Niacin omdannes til koenzymene nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) og nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADP) som er viktige i syntese og metabolisme av karbohydrater, fettsyrer og proteiner. Niacinmangel ses sjeldent i industrialiserte land, hvor de fleste får tilstrekkelig tilførsel av niacin via kosten. Alkoholisme, underernæring og ensidig eller proteinfattig kosthold gir økt risiko for niacinmangel. Niacinmangel kan forårsake sykdommen pellagra som i hovedtrekk er karakterisert av «de tre d-ene»: dermatitt, diaré og demens. Ubehandlet kan sykdommen føre til død. Både nikotinsyre og nikotinamid brukes som vitamin B3-kilde i kosttilskudd, men nikotinamid er mest brukt. Nikotinsyre og nikotinamid er begge effektive til forebygging og behandling av niacinmangel. Substansene har imidlertid forskjellig bivirkningsprofil, og de har ulike farmakologiske egenskaper ved høyere doser. Nikotinsyre brukes i høye doser til behandling av dyslipidemier og ved primær hyperkolesterolemi, ofte i kombinasjon med statiner (1). Vanlige doser til vedlikeholdsbehandling for disse tilstandene er 1000–3000 mg daglig (1, 2). Nikotinsyre reduserer totalt serum kolesterol, LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*) og triglyserider, og øker samtidig HDL (*high density lipoprotein*) kolesterol (1, 2). Til tross for god effekt er nikotinsyre sjelden førstevalg som lipidsenkende middel på grunn av den svært vanlige og ubehagelige bivirkningen flushing som innebærer varmfølelse, prikking,

kløe og rødme i huden (1, 2). Flushing kan også oppstå ved lave doser brukt i kosttilskudd. I tillegg gir høye doser nikotinsyre en mulig risiko for leverskade og gastrointestinale bivirkninger (1, 2). Nikotinamid gir ikke flushing, og har heller ikke gunstig effekt på blodlipidprofilen slik som nikotinsyre (2).

PASIENTHISTORIE

Et barn på 9 år har fått ordinert behandling med 3 mg melatonin daglig. Grunnet utgått resept ble det fra apoteket anbefalt å ta tre tablett av et kosttilskudd med 1 mg melatonin som en mellomløsning til ny resept forelå. Barnet utviklet flushing med svie, stikninger og rødmusset hud i ansiktet, samt kraftige magesmerter cirka 20 minutter etter inntak av første dose av kosttilskuddet. Foresatte oppdaget at kosttilskuddet også inneholdt 10 mg niacin (vitamin B3). Giftinformasjonen ble kontaktet for råd hvor det ble avdekket at niacin-kilden i kosttilskuddet var nikotinsyre. Nikotinsyre ble vurdert som sannsynlig årsak til symptomene siden både toksiske effekter og tidsforløp passet med en eksponering for nikotinsyre. Allmenntilstanden var ellers god, og barnet kunne observeres hjemme med råd om å kontakte legevaktdersom symptomene ikke gikk over i løpet av få timer eller ved forverring av allmenntilstanden. Barnet var symptomfritt 3–4 timer etter inntaket.

DISKUSJON

Barnet i kasuistikken utviklet flushing i ansiktet og magesmerter kort tid etter inntak av kosttilskudd med innhold av melatonin og nikotinsyre. Flushing er forårsaket av perifer vasodilatasjon og er en svært vanlig bivirkning etter inntak av nikotinsyre. Symptomene preges av varmfølelse, prikking, kløe og rødme

i huden. Vanligvis er kun ansiktet rammet, men hudreaksjonen kan også oppstå på hals og overkropp og kan i enkelte tilfeller spre seg over hele kroppen (3). Symptomene debuterer oftest innen 15–30 minutter etter inntak av vanlige tablett med nikotinsyre (3, 4) og effekten avtar normalt innen 1–2,5 timer (4). Flushing er ikke en kjent bivirkning ved inntak av melatonin, og barnet hadde brukt melatonin over tid uten en slik hudreaksjon. Den karakteristiske flushing-reaksjonen sammen med tidsforløpet viste at symptomene sannsynligvis var forårsaket av nikotinsyren fra kosttilskuddet. Flushing-reaksjonen er en doseavhengig bivirkning, men det er også stor individuell variasjon (5). Ved inntak av 50 mg nikotinsyre daglig hos voksne kan flushing-effekten være uttalt, og i enkelte tilfeller kan bivirkningen oppstå ved doser helt ned til 30 mg daglig (3). Hos barn kan denne bivirkningen antas å oppstå ved enda lavere doser. I kliniske studier hvor nikotinsyre brukes som lipidsenkende behandling, blir flushing rapportert hos inntil 92 % av pasientene (4). Flushing er relatert til absorpsjonshastigheten av nikotinsyre, hvor raskere absorpsjonshastighet er assosiert med økt forekomst av flushing. Samtidig matinntak gir redusert absorpsjonshastighet og kan derfor redusere graden av flushing (6).

Mekanismen for den nikotinsyreinduserte vasodilatasjonen er aktivering av den G-proteinkoblede reseptoren GPR109A i epidermale langerhansceller (6). Effekten antas hovedsakelig å være mediert via frigjøring av prostaglandin D₂ og E₂ som medfører vasodilatasjon av blodårer i huden (4, 6). Basert på vasodilatasjonen og bekymring rundt mulig forbigående hypotensive episoder, spesielt hos eldre, er 10 mg nikotinsyre foreslått som øvre daglige

inntaksnivå fra kosttilskudd for voksne i Norge (7). Kosttilskuddet som ble anbefalt i denne kasuistikken inneholdt 10 mg nikotinsyre per tablett. Barnet fikk en total dose av nikotinsyre på 30 mg, som er langt over det foreslåtte øvre daglige inntaksnivået for barn i aktuell aldersgruppe (< 8 mg/dag) (7). Den høye dosen nikotinsyre ga økt risiko for flushing. Flushing er en ikke-allergisk og forbigående bivirkning som sjeldent krever medisinsk oppfølging (4). For de som rammes kan bivirkningen oppleves svært ubehagelig, og kan ofte medføre kontakt med helsevesenet. For barnet og de pårørende var dette en skremmende opplevelse som kunne vært unngått ved vurdering av alle innholdstoffer i kosttilskuddet og økt kunnskap om bivirkninger av nikotinsyre på apoteket.

Kosttilskuddet er indisert for søvn og ved jetlag, og nikotinsyre er tilsatt for å «bidra til normal psykologisk funksjon og normal funksjon av nervesystemet», ifølge produsentens nettside. Basert på at de fleste i befolkningen får tilstrekkelig tilførsel av niacin via kosten synes denne kombinasjonen å være av begrenset terapeutisk betydning. Som kasuistikken viser, kan substanser med risiko for å gi uttalte bivirkninger være tilsatt i andre preparater med liten betydning for den terapeutiske effekten. Ved substitusjon av legemidler er det derfor viktig å vurdere alle innholdstoffer, også når det gjelder kosttilskudd. Spesielt viktig er dette når det angår barn.

Barnet i kasuistikken opplevde også kraftige magesmerter etter inntak av kosttilskuddet. Dette kan være relatert til innhold av nikotinsyre i kosttilskuddet, men kan også skyldes andre årsaker. Mageirritasjon er oppgitt å kunne oppstå ved inntak av moderate doser (> 35 mg daglig) nikotinsyre i kosttilskudd (7). Ved høyere doser, spesielt ved inntak av over cirka 1 g nikotinsyre daglig (3), er gastrointestinale effekter som dyspepsi, kvalme, oppkast og abdominale smerter vanlige (3).

Nicotinsyre kan gi toksiske effekter ved inntak, og alvorlighetsgraden avhenger av dose. Hos barn medfører enkeltinntak av lave doser nikotinsyre i kosttilskudd sjeldent forgiftningsfare utover forbigående flushing og eventuelt mageubehag. Disse eksponeringene kan van-

ligvis håndteres hjemme. Ved inntak av nikotinsyre i høye doser (over 2 g nikotinsyre) hos barn anbefales observasjon på legevakst eller sykehus (5). Det er få publiserte kaser på akutte forgiftningstilfeller forårsaket av nikotinsyre hos barn, men enkelte tilfeller hos tenåringer og voksne er beskrevet i litteraturen. Større inntak av nikotinsyre har gitt alvorlig hypotensjon, svimmelhet, forhøyede levertransaminaser, metabolsk acidose, koagulopati og hypo- og hyperglykemi (8–10). Ved høye terapeutiske doser er bivirkninger som nedsatt glukosetoleranse, hyperglykemi, forhøyet urinsrenivå, okulære forstyrrelser, hypotensjon, palpitasjoner, takykardi og leverskade rapportert (2, 3, 10). Basert på de rapporterte toksiske effektene og bivirkningene anbefales derfor oppfølging på legevakst eller sykehus ved store inntak av nikotinsyre hos barn.

Nikotinamid er den vanligste vitamin B3-formen i kosttilskudd. Til sammenlikning med nikotinsyre, har nikotinamid ingen vasodilaterende effekt og gir generelt lite bivirkninger, selv ved høye doser. Det foreslåtte øvre inntaksnivået for voksne i Norge er 900 mg nikotinamid per dag (7). For barn (2–9 år) vil daglig inntak av 100 mg nikotinamid anses som trygt, mens 500 mg nikotinamid daglig vil overskride øvre inntaksnivå (7). Nikotinamid har også svært lav akutt toksisitet, og selv store inntak hos barn kan vanligvis håndteres hjemme (5).

KONKLUSJON

Kosttilskudd med vitamin B3 i form av nikotinsyre kan medføre vasodilatasjon og gi kraftige hudreaksjoner som varmfølelse, prikking, kløe og rødme, selv ved lave doser. Flushingreaksjonen er relativt kortvarig og medfører i de fleste tilfeller kun perifer vasodilatasjon. Samtidig matinntak kan lindre symptomene. Nikotinamid, som er den vanligste vitamin B3-formen i kosttilskudd, gir ikke flushing. Kasuistikken viser at det er viktig å vurdere alle innholdstoffer ved substitusjon av legemidler, og spesielt viktig når det gjelder barn. Substanser med risiko for å gi uttalte bivirkninger kan inngå i andre preparater. Ved salg av kosttilskudd med nikotinsyre er det viktig å informere kunden om flushing som en svært

vanlig bivirkning. Økt kunnskap om nikotinsyre på apotekene vil kunne begrense unødvendige eksponeringer for nikotinsyre og redusere behov for kontakt med helsevesenet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhandboka for helsepersonell. Nikotinsyre. www.legemiddelhandboka.no/. (Publisert: 25. januar 2017).
2. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. [Internett]. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Tilgjengelig fra: www.micromedexsolutions.com/. (Hentet 15. mars 2022).
3. Mackay D, Hathcock J, Guarneri E. Niacin: Chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutr Rev* 2012; 70: 357–66.
4. Jacobson TA. A «hot» topic in dyslipidemia management--«how to beat a flush»: optimizing niacin tolerability to promote long-term treatment adherence and coronary disease prevention. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 365–79.
5. Felleskatalogen. Forgiftninger. www.felleskatalogen.no/medisin/. (Lest 15. mars 2022).
6. Davidson MH. Niacin use and cutaneous flushing: mechanisms and strategies for prevention. *Am J Cardiol* 2008; 101: 14b–9b.
7. Assessment of dietary intake of nicotinic acid and nicotinamide in relation to tolerable upper intake levels. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. VKM Report 2017: 27, ISBN: 978-82-8259-284-0. Oslo: Vitenskapskomiteen for mat og miljø, 2017. Tilgjengelig fra: www.vkm.no.
8. Niacin And Related Agents. In: IBM Micromedex® POISINDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Tilgjengelig fra: www.micromedexsolutions.com/. (Hentet 15. mars 2022).
9. Mittal MK, Florin T, Perrone J et al. Toxicity from the use of niacin to beat urine drug screening. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 587–90.
10. Mularski RA, Grazer RE, Santoni L et al. Treatment advice on the internet leads to a life-threatening adverse reaction: hypotension associated with Niacin overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 81–4.

Manuskriptet ble mottatt 29. april 2022 og godkjent 2. september 2022. ■

ANNONSE

VI KAN ULTRA-RENHET!

Alt av renroms-utstyr, f.eks:

- Renromsbekledning
- Desinfeksjonsmidler
- Renromskluter
- Rengjøringsutstyr
- Klebematter
- Nedvask av renrom
- Kurs i renromsteknikk



Tlf: + 47 23 06 73 30
aet.no

