

Vitamin E-mikstur til barn – behandling i blinde?

Sammendrag

Bakgrunn. Vitamin E brukes i behandlingen av barn med forskjellige sykdomstilstander. Det er ikke noe egnet preparat til barn på markedet i Norge, og man er derfor henvist til magistrell produksjon eller bruk av uregistrert preparat. Det finnes to oppskrifter – én beregnet til veterinært bruk og én med et E-vitamin med spesielle absorpsjonsegenskaper.

Materiale og metode. Samtlige norske sykehusapotek ble bedt om å delta i en kartlegging av hva slags E-vitaminmikstur som var produsert eller utlevert siden 1.1. 2003. De fikk tilsendt et spørreskjema der de ble bedt om å oppgi preparatnavn, fremstillingsforskrift, form av E-vitamin, styrke m.m.

Resultater. 27 (90 %) av 30 sykehusapotek besvarte skjemaet. Av disse hadde 18 (66,6 %) skaffet til veie E-vitaminmikstur. 11 sykehusapotek (40,7 %) hadde levert ut et preparat med innhold tilsvarende vitamin E 50 mg/ml dråper til veterinært bruk. Ni sykehusapotek (33,3 %) hadde levert ut tilsvarende preparat som «Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn».

Fortolkning. Det er uklareheter knyttet til valg av preparat, navn, egnet styrke, dosering og bivirkningsrisiko. Mangelfulle data gjør at utsatte grupper som syke barn kan bli utsatt for underbehandling, uønskede effekter eller overdose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Tone Westergren

tone.westergren@rikshospitalet.no
RELIS Sør
Rikshospitalet
0027 Oslo

Betty Kalikstad

Universitetet i Oslo, Barneklubben,
Rikshospitalet

Oralt vitamin E inngår i behandlingen av flere pasientgrupper og gis blant annet til barn med lever-/gallesykdom, til premature og til syke nyfødte. Det forskrives gjerne vitamin E-dråper 50 mg/ml, også kalt vitamin E-mikstur, som ikke er på markedet i Norge. Apotekene er henvist til enten å produsere preparatet selv eller til å bestille et uregistrert eller spesialprodusert preparat. Det foreligger to fremstillingsforskrifter, en for veterinærpreparat og en for preparat til premature barn (tab 1) (1). Begge ble beskrevet i et rundskriv til apotekene fra Norges Apotekerforening i 1987. Henvendelser fra apotek har indikert at det hersker usikkerhet med henblikk på valg av preparat, at forskrivningen ikke er entydig, at det lages preparater med forskjellige egenskaper og at det er liten kommunikasjon mellom forskriverne og apotekene angående valg av preparat, formulering og dosering. Det finnes ingen oversikt over hvilket preparat som brukes til norske barn. Hensikten med vår studie var å kartlegge hva slags vitamin E-dråper som fremskaffes fra sykehusapotek i Norge.

Formuleringer

Formuleringen til veterinær bruk kalles «Vitamin E 50 mg/ml dråper vet» i rundskrevet og er tilgjengelig for apotekene ved sentral serviceproduksjon med navnet «Vitamin E NAF 50 mg/ml dråper til dyr». Det inneholder dl- α -tokoferylacetat, polysorbat og etanol. Midlet er ikke ment brukt til mennesker. Serviceprodusert preparat er merket «legemiddel til dyr» på etiketten og gir doseringsinformasjon for flere dyrearter.

Formuleringen som kalles «Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn» inneholder tokofersolan, men ikke hjelpestoffer som polysorbat og etanol.

Materiale og metode

Sykehusapotekene i Norge (n = 30) fikk tilsendt et skjema med spørsmål om de hadde produsert eller utlevert E-vitaminmikstur i

perioden 1.1. 2003–august 2004. De ble bedt om å oppgi preparatnavn, form av E-vitamin, styrke som angitt på etiketten, antall milligram av stoffet per 100 ml, andre innholdsstoffer og kilde for fremstillingsforskriften. Det ble sendt én purring med nytt registreringsskjema.

Resultater

Det ble mottatt svar fra 27 av 30 sykehusapotek (90 %) (tab 2). Fra 18 av 27 sykehusapotek (66,6 %) ble det oppgitt at de hadde produsert selv eller utlevert E-vitaminmikstur etter 1.1. 2003. Av disse var det ved to apotek produsert eller utlevert to forskjellige preparater. Ved seks (33,3 %) hadde man produsert selv, mens 11 (61,1 %) hadde bestilt fra serviceproduksjonsordning eller grossist. Ett apotek gav ikke nærmere opplysninger. Ingen av sykehusapotekene hadde tatt inn preparat på registreringsfritak.

11 av 27 sykehusapotek (40,7 %) hadde kjøpt inn preparat tilsvarende vitamin E 50 mg/ml dråper til veterinært bruk. Enkelte sykehusapotek bekreftet at dette preparatet er blitt utlevert til pasienter. Det er indikasjoner på at sykehusapotekets etikett kan avvike fra serviceprodusert preparat ved at ordene «legemiddel til dyr» og doseringsanbefalingene til forskjellige dyrearter utelates. De 11 sykehusapotekene oppgav til sammen ni forskjellige navnevarianter på dette preparatet, men det er uklart hvor reelt dette er ettersom det er innkjøpt fra samme leverandør.

Ved ni av 27 sykehusapotek (33,3 %) hadde man produsert eller utlevert preparat med formulering som «Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn». Preparatet gikk un-



Hovedbudskap

- Det markedsføres ikke noe egnet vitamin E-preparat til barn i Norge
- Det benyttes to ulike preparater som har forskjellige egenskaper med henblikk på virkestoff, styrke og biotilgjengelighet. Reell dosering kan avvike fra forordnet dose
- Preparatet til humant bruk betegnes som egnet «til premature barn», uten at dette er dokumentert
- Et av preparatene er til veterinært bruk
- Like preparater kan ha forskjellige navn og ulike opplysninger på etiketten

der to forskjellige navn: «Vitamin E 50 mg/ml dråper» (sju apotek) og «Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn» (to apotek), til tross for at preparatene var identiske. Seks sykehusapotek hadde en etikettekst som beskrev bruk til premature barn, enten som del av preparatnavnet (to apotek) eller som doseringsinformasjon (fire apotek). To sykehusapotek hadde ikke noe om premature barn i teksten på etiketten. Ett apotek gav ikke nærmere opplysninger (tab 3). Det var stor variasjon i etikettes utseende. Eksempler er gitt i figur 1.

Diskusjon

Spesialproduksjon av legemidler er i mange tilfeller viktig og nødvendig for å kunne tilby et preparat som er egnet for barn (2). Potensielle problemer er manglende entydighet, varierende sammensetning og navn, dårlig datagrunnlag og manglende evaluering fra myndighetenes side. Preparat godkjent av annet lands myndighet kan være å foretrekke fremfor apotekpreparater på grunn av bedre dokumentasjon.

Vi fant at norske sykehusapotek baserer seg på to forskjellige produksjonsforskrifter for E-vitaminråper. Forskrivningen er ikke entydig når det gjelder preparatvalg, innholdsstoff og styrke. Begge preparatene er beheftet med usikkerhet med henblikk på absorpsjon, optimal dosering og mulig toksisitet.

Det ene preparatet er til veterinært bruk. Det inneholder fettløselig tokoferylacetat, og hjelpestoffer som polysorbat og etanol er nødvendige for å få til et egnet preparat (3, 4). Hjelpestoffene kan gi bivirkninger, avhengig av dose og administrasjonsform. Det er rapportert flere tilfeller der hjelpestoffer i E-vitaminpreparater har bidratt til alvorlige symptomer og død hos syke nyfødte (4, 5). Dette gjelder spesielt polysorbat i parenterale preparater, mens det er mindre data for orale preparater (4, 6–9).

Veterinærdråpene inneholder en relativt stor mengde alkohol: 200 mg/ml etanol 96 %. Gitt til premature barn vil en dose på 15 mg vitamin E medføre inntak av 60 mg 96 % etanol. For et spedbarn med fødselsvekt 1 000 g vil dette tilsvare 1 cl 45 % alkohol til en voksen på 70 kg. Hos et barn med fødselsvekt 3 500 g vil en dose på 100 mg vitamin E tilsvare ca. 2 cl 45 % alkohol til en voksen.

Etiketten angir at preparatet skal brukes til dyr og gir doseringsanbefalinger for forskjellige dyrearter. Denne miksturen kjøpes inn av flere sykehusapotek. Enkelte har oppgitt at veterinærpreparatet er blitt ekspedert til pasienter, deriblant barn, men omfanget er ikke kjent. Vi har fått opplysninger om at man i noen tilfeller gjør en ometikettering før utlevering og fjerner teksten om bruk til dyr. Det er grunn til å drøfte en praksis der preparatet kommer inn på apoteket som veterinærpreparat og forlater det som humanpreparat.

Tabell 1 Sammensetning av vitamin E-dråper (1)

Preparat A Vitamin E 50 mg/ml dråper vet.		Preparat B Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn	
α-tocopheroli acetat	5 g	D-α-tocopheryl polyetylglykol 1000 succ. (TPGS, tokofersolan)	12,9 g
Polysorbatum 80	30 g	Methylis p-hydroxybenzoas	0,25 g
Kalii sorbas	0,2 g	Aqua purificata	86,85 g
Spiritus fortis	20 g		
Aqua purificata	ad 100 g		

Tabell 2 E-vitaminråper produsert eller innkjøpt av norske sykehusapotek

	Preparat A Vitamin E 50 mg/ml dråper vet.	Preparat B Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn
Egen produksjon	0	7
Innkjøpt fra andre	10	2
Ikke oppgitt	1	0
Totalt ¹	11	9

¹ 27 av 30 sykehusapotek deltok i studien. Av disse hadde 18 produsert eller kjøpt inn E-vitaminråper etter 1.1. 2003. To apotek hadde produsert eller kjøpt inn begge preparater

Tabell 3 Preparat B, Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn. Navn, styrke og doseringsanvisning på etikett

Etikett	Preparatnavn og styrke		
	Vitamin E 50 mg/ml dråper	Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn	Totalt
Med normaldosering til premature barn	4	0	4
Uten dosering til premature barn	2	2	4
Ikke opplysninger om etikett	1	0	1
Totalt	7	2	9

Det andre preparatet kalles «Vitamin E 50 IE/ml dråper til premature barn». Det inneholder en vannløselig forbindelse, tokofersolan, som er utviklet ved pegylering av d-α-tokoferol (10). Tokofersolan er også kalt d-α-tokoferyl-PEG 1 000-suksinat, d-α-tokoferylpolyetylglykolsuksinat, TPGS eller vitamin E-TPGS. Pegylering øker absorpsjonen uavhengig av galleproduksjonen, og tokofersolan kan ha en vesentlig høyere biotilgjengelighet enn tokoferylacetat. Dette kan være gunstig ved malabsorpsjonstilstander, men det finnes lite kliniske data. Eldre barn med gallestase og E-vitaminmangel som har byttet behandling fra tokoferylacetat/suksinat til tokofersolan har trent dose-reduksjoner på gjennomsnittlig 83 % (64,3–93,5 %). Det er ikke kjent om slike differanser kan oppstå i andre pasient- og aldersgrupper (11, 12).

Tokofersolan er knapt undersøkt hos barn, og vi har ikke funnet biotilgjengelighetsdata for det norske preparatet. Det finnes svært lite data både for klinisk ekvivalente doser og for serumkonsentrasjon av vitamin E etter inntak av tokofersolan hos premature og fullbårne nyfødte (13, 14).

Vitamin E har et relativt smalt terapeutisk vindu hos spedbarn. Forhøyede nivåer redu-

serer risikoen for alvorlig retinopati, men er assosiert med økt risiko for nekrotiserende enterokolitt og sepsis, hvor forekomsten øker med doser over 30 IE/kg/dag og serumkonsentrasjoner over 3,5 mg/100 ml (35 µg/ml) (15).

Biotilgjengeligheten kan ha konsekvenser for norske doseringsanbefalinger. Pasienter risikerer å få mikstur med forskjellig biotilgjengelighet, avhengig av hvilken apotek de oppsøker eller hvilken formulering som velges. Det er grunn til å spørre om forskrivende leger har vært klar over problematikken eller har diskutert kliniske konsekvenser av nye formuleringer.

Produksjonsforskriften angir styrken som 50 IE/ml, men et fåtall bruker denne styrkebetegnelsen. De fleste oppgir styrken til 50 mg/ml. Dette blir misvisende, fordi E-vitaminer har forskjellig biologisk aktivitet i dyremodeller. Sammenheng mellom vekt og internasjonale enheter for E-vitaminer varierer. For dl-α-tokoferylacetat er 1 mg ekvivalent med 1 IE. For d-α-tokoferol er forholdet 1 mg: 1,49 IE. For tokofersolan er forholdet 1 mg: 0,39–0,45 IE. Preparatnavnet indikerer godkjenning til bruk hos premature barn, men det finnes ikke data eller tillatelser som underbygger dette.



Figur 1 Eksempler på etiketter for vitamin E-dråper

Enkelte E-vitaminmiksturer er tilgjengelige i utlandet. Et dansk preparat, «Tokoferolacetat «SAD» oral oppløsning», er godkjent til profylaktisk bruk ved hemolytisk anemi, retrolental fibroplasi og lungefibrose ved fødselsvekt under 2 000 g. Etanolinnholdet i denne miksturen er 40 mg/ml, dvs. en femdel av innholdet i det norske veterinærpreparatet (16). En engelsk mikstur med tokoferyllacetat uten etanol, «Vitamin E Suspension», er godkjent til voksne og barn over ett år ved forskjellige malabsorpsjonstilstander (17). Tokoferolsolannmiksturer omsettes som kosttilskudd i USA med henvisning til forbedret absorpsjon.

Omfanget av reseptekspedisjon av forskjellige typer vitamin E-dråper til pasienter er ikke kartlagt i vår studie. Det er bekreftet utlevering av ulike preparattyper, men det ble ikke spurt systematisk om pasientkategori (dyr/menneske). Der det var egenproduksjon, fikk vi fremstillingsforskriftene, men det ble ikke spurt om omarbeiding av

etiketter ved innkjøp av ferdig preparat. Opplysningene fra sykehusapotekene er ikke kontrollert eller etterprøvd og praksis ved øvrige apotek er ikke undersøkt.

Konklusjon

Det finnes ingen konsensus om eller undersøkelser av optimal formulering av vitamin E til barn. Det finnes ikke noe preparat med markedsføringstillatelse i Norge, og apotekene må produsere selv, bestille spesialproduksjon eller benytte uregistrert preparat. Studien avdekket bruk av to forskjellige preparater, det ene et veterinærpreparat og det andre et preparat som er lite undersøkt klinisk. Manglende entydighet kan resultere i feil, usikkerhet og utilsiktede kliniske konsekvenser. Myndighetene og fagmiljøene bør gå sammen om å komme frem til standardpreparater og/eller fremstillingsforskrifter som er entydige for leger og apotek.

Manuskriptet ble godkjent 20.1. 2006.

Vi takker sykehusapotekene som deltok i undersøkelsen og som stilte materiale til disposisjon.

Oppgitte interessekonflikter: Tone Westergren har i løpet av de siste fem år vært ansatt ved Rikshospitalets apotek, som er med i undersøkelsen.

Litteratur

1. E-vitamin-dråper. Rundskriv nr. 3/87. Oslo: Norges Apotekerforening, 1987.
2. Conroy S. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 2003; 92: 408–10.
3. Eitenmiller R, Lee J. Vitamin E. Food chemistry, composition and analysis. New York: Marcel Dekker, 2004: 2–5.
4. Mino M. Use and safety of elevated dosages of vitamin E in infants and children. *Int J Vitamin Nutr Res* 1989; 30: 69–80.
5. «Inactive» ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics* 1997; 99: 268–78.
6. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. *Pediatrics* 1986; 78: 503–5.
7. Alade SL, Brown RE, Paquet A. Polysorbate 80 and E-Ferol toxicity. *Pediatrics* 1986; 77: 593–7.
8. Hittner H. Vitamin E toxicity. *Pediatrics* 1984; 74: 565–9.
9. Finer NN, Peters KL, Hayek Z et al. Vitamin E and necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1984; 73: 387–93.
10. Eastman Vitamin E TPGS. (d-Alpha-Tocopheryl Polyethylene Glycol-1000 Succinate). www.eastman.com (20.5.2005).
11. Vitamin E/Alpha-tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS). PDR Health. www.pdrhealth.com (27.1.2006).
12. Sokol RJ, Heubi JE, Butler-Simon N et al. Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral d-α-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate. *Gastroenterology* 1987; 93: 975–85.
13. Fischer AF, Inguillo D, Martin DM et al. Carboxy-hemoglobin concentration as an index of bilirubin production in neonates with birth weight less than 1,500 grams: a randomized double-blind comparison of supplemental oral vitamin E and placebo. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 748–51.
14. Smith DW, Cohen RS, Vreman HJ et al. Bilirubin production after supplemental oral vitamin E therapy in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 38–44.
15. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, vol. 2.
16. Produktresumé. Tokoferolacetat «SAD» oral oppløsning. www.produktresume.dk (27.1.2006).
17. Vitamin E Suspension 100 mg/ml. Cambridge laboratories. www.emc.medicines.org.uk (27.1.2006).