

talt sett gir like hyppige bivirkninger som tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Vi mener dette ikke er kommet tydelig nok frem i omtalen av disse legemidlene.

Oslo

Pernille Harg  
Steinar Madsen  
Statens legemiddelverk

#### Litteratur

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
2. Silverstein FF, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
4. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee, møte 7.2. 2001. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm#arthritis](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm#arthritis) (17.12.2001).

## Metylmalonsyre i diagnostikk av vitamin B<sub>12</sub>-mangel

Anne-Mette Hvas & Ebba Nexø tar i Tidsskriftet nr. 27/2001 (1) opp sentrale deler av den pågående debatt om metyilmalonsyre (MMA) og vitamin B<sub>12</sub>-mangel (2, 3). Måling av totalhomocysteinnivå (tHcy) og metyilmalonsyre anvendes i dag rutinemessig for utredning av vitamin B<sub>12</sub>-status.

Hvas & Nexø argumenterer mot bruk av MMA-testen for screening av asymptomatiske pasienter. En gjennomgang av rekvi- rentkommentarer til ca. 3 000 MMA-analyser utført i februar 1998 ved Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Sykehus, viste at flertallet av norske leger rekvirerer MMA-testen hos pasienter med lave kobalaminverdier (30%), som behandlingskontroll (23%), ved neurologiske symptomer (23%) og anemi (6%) og ikke som screening (Schneede og medarbeidere, foreløpig upubliserte resultater).

Hvordan skal man tolke MMA-verdier omkring øvre referansegrense hos symptomatiske pasienter? MMA-testen rekvireres som regel sammen med måling av totalhomocysteinnivå. I vårt materiale var dette tilfellet ved 2 520 av 2 917 rekvisisjoner (86%). En pasient med normal nyrefunksjon og økte MMA- og tHcy-verdier har med stor sannsynlighet vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Vi mener at man i slike tilfeller bør gjøre substitusjonsforsøk.

Redusert nyrefunksjon kan gi forhøyede MMA- og tHcy-verdier. I vår undersøkelse fant vi en gjennomsnittlig økning i MMA-verdi på 0,08 µmol/l når man sammenliknet

den høyeste med den laveste kvartil av kreatinverdier hos individer med vitamin B<sub>12</sub>-verdier > 250 pmol/l. Vi anser derfor at «gråsonen» som ble nevnt i artikkelen til Hvas & Nexø (0,29–0,75 µmol/l), er for vid (1). Et intervall på 0,26–0,34/0,40 µmol/l er mer adekvat.

Når skal MMA-verdier rundt øvre referansegrense kontrolleres? Hvas & Nexø anbefaler et kontrollintervall på ett år. Det synes å være for lenge. Muligheten for reversering av neurologiske symptomer er tidsavhengig, og fullstendig restitusjon er ofte ikke mulig når symptomene har vart i mer enn ett år (4). Vi vil derfor heller anbefale et kontrollintervall på < 3–6 måneder, særlig hos pasienter med neurologiske symptomer.

Når bør behandlingsrespons evalueres? Intervensjonsstudien til Hvas og medarbeidere (2) viste begrenset klinisk effekt av vitamin B<sub>12</sub>-substitusjon hos pasienter med MMA-verdier > 0,40 µmol/l. Behandlingsintensiteten var trolig for lav (totalt fire injeksjoner), og observasjonstiden var for kort (kun tre måneder). Allikevel fant man signifikant bedring av neurologiske symptomer hos individer med MMA-verdier > 0,6 µmol/l (p = 0,014). Studier basert på MR-undersøkelser viser at spinallesjoner restitueres røntgenologisk først etter ca. tre måneder med intensiv (daglig) vitamin B<sub>12</sub>-supplementering, og at klinisk symptombedring ofte tar mye lengre tid (5). Vi mener derfor at den endelige kliniske behandlingsrespons ikke kan vurderes før etter 6–12 måneder. Daglige eller ukentlige vitamin B<sub>12</sub>-injeksjoner kan være nødvendig initialt.

Bergen

Jørn Schneede  
Institutt for farmakologi  
Haukeland Sykehus

#### Litteratur

1. Hvas A-M, Nexø E. Diagnostik af vitamin B<sub>12</sub>-mangel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3153.
2. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B<sub>12</sub> treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2001; 47: 1396–404.
3. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid level does not predict clinical manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1534–41.
4. Martin DC, Francis J, Protetch J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 168–72.
5. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 822–7.

### A.-M. Hvas & E. Nexø svarer:

Det er ikke hvem som helst, der har kommenteret vores leder. Schneede står som udbyder af de fleste, hvis ikke alle, analyser af plasma-methylmalonat (MMA), der udføres

i Norge, og han yder en omfattende rådgivning vedrørende diagnostik af vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Schneedes kommentar illustrerer tydeligt, at der fortsat er væsentlige uafklarede problemstillinger omkring brugen af MMA-analyser. Det diagnostiske problem er størst hos de patienter, der har sparsomme eller uklare kliniske tegn og moderat forhøjet MMA-værdi. Det er disse patienter, der typisk ses og udredes i almen praksis.

Schneede anfører, at mistanken om vitamin B<sub>12</sub>-mangel bør opretholdes hos patienter med MMA-værdi over 0,34 µmol/l og normal nyrefunktion, og han giver udtryk for, at sådanne patienter bør sættes i vitamin B<sub>12</sub>-behandling. Udsagnene bygger antageligt først og fremmest på personlige erfaringer og holdninger. Arbejderne af Martin og medarbejdere og Hemmer og medarbejdere, som Schneede henviser til, er små studier, hvor patienterne ikke fik målt plasma-methylmalonat, men blev inkluderet i et ukontrolleret behandlingsforsøg baseret på lave plasma-cobalaminer.

Vi foreslår, at patienter med MMA-værdi mellem 0,29 og 0,75 µmol/l og normal nyrefunktion kontrolleres en gang årligt, eller når de får kliniske tegn på vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Denne strategi har vi valgt, fordi vort randomiserede studium viste, at personer med ukarakteriske symptomer og en moderat forhøjet MMA-værdi ikke havde nævneværdig glæde af behandling med vitamin B<sub>12</sub>, og fordi vore studier viser, at et moderat forhøjet MMA-værdi ofte falder til en normal værdi i løbet af eet til fire år (1, 2).

Vi er helt enig med Schneede i, at der er behov for længerevarende interventionsstudier med kliniske endepunkter. Men indtil videre mener vi ikke, der er evidens for at anvende den af Schneede anbefalede grænse på 0,34 µmol/l. Vore anbefalinger for anvendelsen af plasma-cobalaminer og MMA-analyser til diagnostik af vitamin B<sub>12</sub>-mangel i almen praksis er fortsat:  
– Ved klinisk mistanke rekvireres primært plasma-cobalaminer  
– Såfremt plasma-cobalaminer er i grå-zonen (125–250 pmol/l), suppleres med MMA-analyse  
– Er MMA-værdi ligeledes i grå-zonen (0,29–0,75 µmol/l), gentages analysen efter cirka eet år

Århus

Anne-Mette Hvas  
Ebba Nexø  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Århus Universitetshospital

#### Litteratur

1. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid does not predict clinical manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1534–41.
2. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B<sub>12</sub> normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2001; 47: 1396–404.