

# Rationel FARMAKOTERAPI

## Indikation for behandling med B-vitaminer?

B-vitaminer omfatter thiamin (B<sub>1</sub>), riboflavin (B<sub>2</sub>), nicotinamid (B<sub>3</sub>), pantothen-syre (B<sub>5</sub>), pyridoxin (B<sub>6</sub>), biotin, folsyre og cyanocobalamin (B<sub>12</sub>). Behandling med B-vitaminer har deres klare indikation, når der foreligger en mangel eller risiko for mangel, men vitaminerne benyttes i stigende grad enkeltvis eller i kombination over for en række sygdomme og tilstande, hvor en mangeltilstand er mindre sandsynlig.

Omkring 50 % af den voksne befolkning tager kosttilskud, heraf langt de fleste i form af en almindelig vitaminpille med et indhold af de enkelte B-vitaminer svarende til de anbefalede daglige tilførsler. Dette til trods for at undersøgelser viser, at indtaget af B-vitaminer gennem kosten er fuldt tilstrækkeligt til at dække behovet for stort set alle danskere. B-vitaminer indtages også i store doser for at bedre

en række uklare symptomer, som fx træthed, kraftsløshed og manglende energi, hvor der kun meget sjældent er tale om B-vitaminmangel, og hvor indikationen derfor er mangelfuld.

Nedenfor følger en gennemgang af de vigtigste kliniske tilstande, hvor effekten af tilskud med et eller flere B-vitaminer er undersøgt i klinisk kontrollerede studier (indikationer er samlet i Tabel 1). Vitaminernes biokemiske funktioner vil ikke blive omtalt. Bivirkninger ved indgift af store doser er sjældne. De vigtigste fremgår af Tabel 2.

### Thiamin (B<sub>1</sub>)

Den klassiske kostbetingede mangeltilstand viser sig ved hjerteinsufficiens og/eller en hurtigt fremadskridende nervebetændelse (beri-beri). Et længerevarende større alkoholforbrug er den hyppigste årsag til mangel, som skyl-

Tabel 1. Behandling med B-vitaminer ved tilstande, hvor sammenhængen med klassiske mangelsymptomer ikke er åbenlys.

Vitamin	Indikation*	Dosis
Thiamin	Forebyggelse og behandling af Wernicke-Korsakoff syndrom	500 mg parenteralt i 5-7 dage, herefter 300 mg peroralt dgl. Bør gives sammen med øvrige B-vitaminer
	Forebyggelse og behandling af perifer neuropati	100-300 mg dgl. Bør gives sammen med øvrige B-vitaminer
Pyridoxin	Præmenstruelt syndrom	100 mg dgl.
Folsyre	Nedsætter risikoen for neuralrørsdefekt	400 µg dgl. til alle kvinder, der planlægger graviditet; 5 mg dgl. som sekundær profylakse

\* Bedømt ud fra systematiske gennemgange eller meta-analyser, eller hvor kontrollerede undersøgelser (mindst 2) har vist positivt resultat.

Juni 2004

**Indikation for behandling med B-vitaminer? side 1**

**Nyere antipsykotika og nye bivirkninger side 3**

Udgivet af  
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21  
Man-tor 8.30-16.00  
Fre 8.30-15.30  
Fax: 44 88 91 22  
E-mail: IRF@dkma.dk  
<http://www.irf.dk>

Redaktion:  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:  
Lars Bjerrum  
Hanne Rolighed Christensen  
Michael Dupont  
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:  
Lægeforeningens forlag  
Tryk:  
Scanprint, Viby J.  
ISSN 1600-2555

Tabel 2. Bivirkninger ved B-vitaminer.

Vitamin	Fund	Toksisk dosis
Thiamin	Allergiske reaktioner ved gentagen parenteral tilførsel	
Nicotinamid	Abnorm leverfunktion Insulinresistens?	> 3 g dgl.
Pyridoxin	Perifer sensorisk neuropati	> 200 mg dgl.
Folsyre	Sen diagnosticering af B <sub>12</sub> -vitaminmangel og derfor mulighed for progression af neuropati som følge af normalisering af megaloblastære forandringer	> 1 mg dgl. (total folat)

des en kombination af nedsat indtag og nedsat biotilgængelighed. Ved thiaminmangel i forbindelse med alkoholmisbrug er nervebetændelse og encefalopati med konfusion, ataksi og/eller øjenmuskelparese almindelig (Wernicke), undertiden i kombination med psykose (Korsakoff). En række andre tilstande, herunder hyperemesis gravidarum og anorexia nervosa, kan også provokere manifest thiaminmangel.

Godt 10 % af patienter med kronisk alkoholisme har eller udvikler Wernicke-Korsakoff syndrom i forbindelse med indlæggelse. Intensiv parenteral thiaminbehandling bør derfor altid påbegyndes, da mortaliteten, som uden behandling er høj (20 %), kan nedsættes i væsentlig grad ved behandlingen. Det er vigtigt at give thiamin inden infusion af glucoseholdige væsker. Initialt gives parenteral thiamin, 500 mg i døgnet fordelt på 2 doser i 1 uge. Herefter fortsættes med peroral tilførsel af 300 mg thiamin dgl. Behandlingen skal gives sammen med indgift af øvrige B-vitaminer. Trods hurtig behandling vil mere end halvdelen få blivende symptomer, oftest ataksi og hukommelsesforstyrrelser. Dosis-respons-effekt er ikke undersøgt. Optimal dosis samt behandlingsvarighed er derfor usikker.

Der findes ingen prospektive studier, hvor en eventuel forebyggende effekt af tilskud af thiamin er undersøgt, men i lande, hvor man har påbegyndt obligatorisk berigelse af mel med thiamin, har man observeret et fald i dødeligheden af encefalopati.

Effekten af tilskud af thiamin på alkoholisk neuropati er kun sparsomt undersøgt, men marginale forbedringer af nervefunktionen kan forventes. Alkohol er i sig selv toksisk for nervesystemet.

Der er ikke tilstrækkelig videnskabelig evidens for behandling af diabetisk polyneuropati med tilskud af thiamin.

### Nicotinamid (B<sub>3</sub>)

Der er holdpunkter for, at nicotinamid i doser på mere end 100 gange sædvanligt indtag kan bevare restfunktion af bugspytkirtlens  $\beta$ -celler bedre end placebo hos patienter med nydiagnosticeret diabetes mellitus type 1. I dyreeksperimentelle modeller kan tilskud af nicotinamid forhindre eller forsinke udvikling af manifest diabetes. Om vitaminet har en tilsvarende effekt hos mennesket undersøges for tiden i store internationale undersøgelser, men foreløbige resultater tyder ikke på det.

### Pyridoxin (B<sub>6</sub>)

En systematisk gennemgang af randomiserede undersøgelser viste en signifikant bedring af symptomerne ved præmenstruelt syndrom ved indtag af 100 mg pyridoxin daglig. Den videnskabelige kvalitet af de udførte undersøgelser var dog ringe.

Systematiske gennemgange baseret på få undersøgelser har ikke fundet effekt af pyridoxin ved carpaltunnelsyndrom, på den kognitive udvikling hos patienter med Downs syndrom, på adfærdsmæssige symptomer ved autisme eller en mulig effekt ved graviditets-

kvalme. Der er nogen, men utilstrækkelig evidens for symptombedring af høj dosis behandling med pyridoxin ved diabetisk neuropati. En enkelt randomiseret undersøgelse har ikke vist effekt af pyridoxin i forebyggelsen af febrile kramper.

### Folsyre

Den aktive coenzymform er tetrahydrofolsyre, som overfører methylgrupper fra et stof til et andet, og er bl.a. (sammen med B<sub>12</sub>-vitamin) nødvendig for remetyleringen af homocystein til methionin. Tilskud af folsyre har sin klare indikation ved megaloblastær anæmi. Folatmangel ses ofte ved længerevarende større alkoholforbrug som følge af en nedsat optagelse og øget nedbrydning af folat.

Kontrollerede undersøgelser har vist, at risikoen for at få et barn med neuralrørsdefekt kan nedsættes med op til 75 % ved tilskud af folsyre. Der anbefales derfor i dag tilskud på 400  $\mu$ g daglig til alle kvinder fra graviditet planlægges, eller ved uplanlagte graviditeter fra graviditeten opdages, til 2-3 måneder ind i graviditeten. Kvinder, der tidligere har født et barn med neuralrørsdefekt, bør tage et folsyretilskud på 5 mg daglig.

Mange befolkningsundersøgelser har samstemmende vist, at risikoen for hjerte-kar-sygdom øges ved stigende plasmahomocystein. Sammenhængen er lineær, og et nedre normalt niveau for plasmahomocystein kan ikke angives. Plasmahomocystein nedsættes ved stigende indtag af folsyre (op til omkring 400  $\mu$ g per dag). Berettigelsen af tilskud med folsyre ved sædvanlige homocysteinniveauer må afvente igangværende interventionsundersøgelser.

Forhøjet plasmahomocystein og nedsat folatstatus (og nedsat status af øvrige B-vitaminer) forekommer med øget hyppighed blandt ældre og er forbundet med kognitiv

dysfunktion i denne aldersgruppe. Der er imidlertid ikke evidens for, at tilskud af folsyre i doser på op til 750 µg om dagen (kombineret med vitamin B<sub>12</sub>) bedrer den kognitive funktion. Enkelte kontrollerede undersøgelser har vist, at folsyretilskud kan bedre de depressive symptomer ved endogen depression, hvis vitaminet gives som supplement til konventionel antidepressiv behandling.

### Cyanocobalamin (B<sub>12</sub>)

B<sub>12</sub>-vitamin er indiceret ved forebyggelse og behandling af pernicios anæmi. Ved pernicios anæmi anvendes initialt parenterale depotpræparater. Vedligeholdelsesbehandling af pernicios anæmi og korrektion af lave blodkoncentrationer (uden hæmatologiske forandringer) kan foregå med tabletter (1 mg daglig).

Lavt serumcobalamin er fundet hos 10 % af ældre, og en hypotese går ud på, at dette kan forårsage en kognitiv funktionsnedsættelse som følge af hæmmet B<sub>12</sub>-vitaminafhængig metylering af flere kompo-

nenter i CNS, bl.a. myelin og neurotransmittere. Dette er undersøgt i adskillige observationelle studier, hvoraf nogle sandsynliggør hypotesen, andre afkræfter den. Randomiserede og kontrollerede undersøgelser har imidlertid ikke vist gavnlig effekt på den kognitive funktion ved tilskud af vitaminet hos patienter med demens eller på den fysiske og mentale funktions-evne hos normalt fungerende ældre. Der er i øjeblikket ingen indikation for at anvende B<sub>12</sub>-vitamin for at forebygge eller helbrede kognitive forstyrrelser, herunder demens.

### B-vitaminkompleks

Mangel på et enkelt B-vitamin optræder sjældent isoleret. Der vil

næsten altid være tale om en mangeltilstand af flere af B-gruppens vitaminer, undertiden også af C-vitamin, hvorfor kombinationsbehandling vil være at foretrække. En enkelt kontrolleret undersøgelse har vist remission af lægkramper hos patienter med hypertension ved tilskud af B-vitaminkompleks. Anvendelsen af B-vitamin som tonikum savner videnskabeligt grundlag.

Der er ingen indikation for behandling med henholdsvis riboflavin, panthotsyre eller biotin, medmindre der foreligger en isoleret mangeltilstand (meget sjælden).

Lars Ovesen

Hjerteforeningen, København

Litteraturreferencer kan fås ved henvendelse til Institutet eller på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

#### Nøglebudskaber

Behandling med B-vitaminer er indiceret ved forebyggelse og behandling af mangel, primært ved kronisk alkoholmisbrug. Desuden er folsyre indiceret i den primære og sekundære profylakse af neuralrørsdefekt. Der er få øvrige indikationer, men højdosis pyridoxin kan forsøges ved præmenstruelt syndrom. Bivirkninger ved tilskud af store doser er sjældne, men forekommer.

## Nyere antipsykotika og nye bivirkninger

Den 25. februar 2004 udsendte det Europæiske Lægemiddelagentur EMEA en pressemeddelelse om nogle hidtil ukendte bivirkninger ved det centralt godkendte middel olanzapin (Zyprexa): I en række undersøgelser hos ældre (> 65 år) demente patienter medførte behandling med Zyprexa en overdødelighed (3,5 % på et år) i forhold til placebo (1,5 %) og samtidig et øget antal cerebrovaskulære hændelser som apopleksi og TCI (1,3 % versus 0,4 %).

Ved senere undersøgelser er omtrent de samme tal – specielt for de cerebrovaskulære begivenheder som apopleksi – fundet for risperidon (Risperdal). Der er foreløbig ingen offentliggjorte tal for de nyeste antipsykotika som quetapin (Sero-

quel), ziprasidon (Zeldox) og amisulprid (Solian) eller for clozapin (Leponex). Foreløbige – retrospektive – opgørelser synes endvidere at vise, at haloperidol er forbundet med samme og måske endnu større risiko for apopleksi, hvilket peger i retning af – men ikke beviser – en klasseeffekt. Endvidere antyder disse undersøgelser, at de nyere antipsykotika har en gunstig effekt på ældre patienter med demens, så længe det drejer sig om lindring af psykotiske symptomer og agitation i betydning af stærkt emotionelt oprør og ikke i betydningen motorisk uro. Derimod er midlerne ikke velegnede til bare »at skaffe ro«, til fx patienter, der er sengeflygtige, dørsøgende og råbende.

Den nu påviste overdødelighed ved nogle nyere antipsykotika kan være en konsekvens af en bedre dokumentation, og det er ikke usandsynligt, at de ældre antipsykotika, som har været anvendt ved demens i 30-40 år, er gået fri for mistanke på baggrund af mangel på valide kontrollerede undersøgelser. Årsagerne til død og øget forekomst af cerebrovaskulære tilfælde kendes ikke med sikkerhed, men intet tyder på, at alderen i sig selv spiller nogen afgørende rolle. Fænomenet er altovervejende set hos patienter med middelsvært til svær demens. Det vides ikke, om hyppigheden af død og apopleksi falder til baggrundsværdierne efter seponering. I olanzapinforsøgene fandtes ingen dosis-respons-sam-

## Nyere antipsykotika og nye bivirkninger, fortsat

menhæng, men risperidon gav flere bivirkninger, hvis der blev givet 2 end 1 mg om dagen.

### Ingen grund til stærke reaktioner

Hvordan skal man reagere på disse oplysninger? Der er først og fremmest ingen grund til stærke reaktioner, hverken i den ene eller anden retning. Alle lægemidler har bivirkninger, og disse skal altid vurderes i forhold til den sygelige tilstand, som de gives imod. Når beslutningsgrundlaget på mange måder endnu står svagt, maner dette til ekstra påpasselighed.

### Behov for opstramning af ordinationspraksis

Først og fremmest skal indikationerne overholdes – både for ældre og nyere antipsykotika – dvs. opstrammes i forhold til den nuværende praksis. Forbrugstallene (Fig. 1) viser, at der i mange tilfælde er behov for at revurdere patienten. Antipsykotika skal ikke gives til »bare« urolige patienter, kun hvis der samtidig er klare psykotiske symptomer og agitation. På den anden side er dette en så pinefuld situation, at behandlingen her synes berettiget, også selv om der er bivirkninger.

### Ingen skift til ældre antipsykotika eller benzodiazepiner

De ældre antipsykotika – som fx haloperidol (Serenase m.v.), zuklopentixol (Cisordinol), melperon (Buronil) og perfenazin (Trilafon) – har så mange andre bivirkninger, at de ikke bør bruges rutinemæssigt hos ældre med demens, og benzodiazepiner virker nok på uro,

men giver ofte paradokseffekt hos ældre og kan forværre uroen og aggressiviteten. Herudover virker benzodiazepiner ikke på den psykotiske tilstand og har desuden en række ubehagelige bivirkninger hos ældre som sedation, balanceforstyrrelser med faldtendens, pseudodemens og afhængighed. Benzodiazepiner bør derfor kun anvendes undtagelsesvist.

### Konklusion

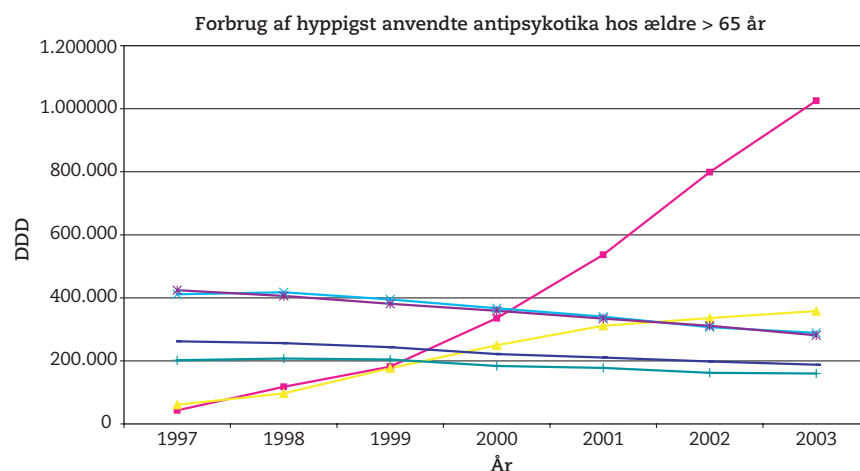
Hvis patienten i forvejen får Zyprexa – eller et andet nyere antipsykotikum – på god indikation, kan man fortsætte hermed, eventuelt søge at reducere dosis, forudsat der gives relevant oplysning til familien og – i det omfang, det er muligt – til patienten. Drejer det sig om »nye« patienter, bør Zyprexa og doser af risperidon større end 1 mg dgl. undgås. Med den nuværende viden kan derimod frit vælges mel-

lem lavdosisrisperidon og et af de andre nyere antipsykotika – igen efter solid information til pårørende og patient.

Dette er i øjeblikket IRF's behandlingsforslag til psykotiske, ældre, demente patienter udarbejdet i samråd med Lægemiddelstyrelsen og bestyrelsen for Interessegruppen for Gerontopsykiatri under Dansk Psykiatrisk Selskab. Lægemiddelstyrelsen har endvidere nedsat en arbejdsgruppe, der skal se nærmere på årsagerne til det stigende forbrug af antipsykotika hos ældre. Situationen er fortsat flydende, og retningslinjerne kan hurtigt ændres. IRF vil fortsat holde alle orienteret om udviklingen.

Jens P. Kampmann  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Steffen Thirstrup  
Lægemiddelstyrelsen, Lægemiddelgodkendelse

Figur 1. Forbruget af antipsykotika til ældre over 65 år er steget fra 2,9 mill. DDD i 1997 til 3,5 mill. DDD i 2003. Specielt er et øget forbrug af Zyprexa – og i mindre grad af Risperdal – årsag til stigningen. Forbruget af ældre antipsykotika er derimod faldende.



Kilde: Lægemiddelstyrelsens køns- og aldersstatistik.