

unntak er feil i hjertets utløpssystem, fordi en forholdsvis stor andel av disse feil skyldes en slik kromosom 22-delesjon. Laboratoriemessig syndromscreening for å utelukke et syndrom (som del22q11-syndrom, fragil X-syndrom mfl.) kan bli en sovepute fordi man gjerne tror at den årvåkne kliniske observasjonsevne kan erstattes av laboratorietester. Det er også dårlig samfunnsøkonomi å utføre dårlig begrunnede tester (trygderefusjonen for en del22q11-test er 1489 kroner).

Leger som er i tvil om en genetisk undersøkelse bør gjøres eller ikke, oppfordres til å ta en telefon til den regionale genetiske avdeling på forhånd. I mange tilfeller vil legen da få forslag til videre utredning.

Bergen

*Gunnar Houge*

Senter for medisinsk genetik  
og molekylærmedisin  
Haukeland Sykehus

#### Litteratur

1. Klingenberg C, Fossen K, Tranebjærg L. Sticklers syndrom – en underdiagnostisert tilstand? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3172–5.
2. Græsdal A, Surén P, Vadstrup S. DiGeorges syndrom – en underdiagnostisert sykdomsgruppe med mange fremtredelsesformer. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3177–9.

#### A. Græsdal og medarbeidere svarer:

Vi er enig i at terskelen for å teste for DiGeorges syndrom bør være lav, og at mistanken om syndromet bør være begrunnet før genetisk test rekvireres. De fleste pasienter med DiGeorges syndrom vil ha kombinasjoner av symptomer og funn som gir grunnlag for å mistenke diagnosen. Det kan derfor diskuteres i hvilken grad enkeltfunn bør medføre gentest. Hvis diagnosen mistenkes, bør det uansett foretas en klinisk totalvurdering før gentest rekvireres. Blant de vanligste funn som leder til diagnosen, er hjerte-feil, utviklingshemning og øre-nese-hals-sykdommer og -defekter. Hos pasienten vi omtalte i vår artikkel, var det hypokalsemi og påfølgende epileptiske anfall som var presenterende symptom, og dette er en lite vanlig årsak til at diagnosen stilles (2).

Hovedhensikten med artikkelen var å øke bevisstheten om DiGeorges syndrom som diagnostisk mulighet, slik at best mulig behandling kan gis til denne pasientgruppen. Når syndromet er aktuelt som differensialdiagnose, er det, som Gunnar Houge anfører, fornuftig å ta kontakt med regional genetisk avdeling for videre veiledning.

Oslo/Namsos/Slagelse

*Asgeir Græsdal*

*Pål Surén*

*Steen Vadstrup*

#### Litteratur

1. Græsdal A, Surén P, Vadstrup S. DiGeorges syndrom – en underdiagnostisert sykdomsgruppe med mange fremtredelsesformer. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3177–9.

2. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. Genet Couns 1999; 10: 3–9.

#### Bivirkninger av COX-2-hemmere

I en kort kommentar om selektive COX-2-hemmere (coxiber) i Tidsskriftet nr. 27/2001 (1) omtaler Pernille Harg & Steinar Madsen de kardiovaskulære bivirkningene av COX-2-hemmere. Denne gruppen medikamenter har fått betydelig anvendelse ved artrose og leddgikt, men kan også komme til å få en anvendelse som kreftforebyggende medikamenter, i alle fall hos høyrisikopasienter (2). Artikkelen som Harg & Madsen baserer seg på, ble nylig publisert i JAMA (3). Innlegget til Harg & Madsen inneholder en del feil og misforståelser.

Mukherjee og medarbeidere fant ingen økt tendens til kardiovaskulære bivirkninger for celecoxib (hjerterinfarkt, cerebrovaskulære hendelser eller hjerterestans) eller til plutselig uventet død sammenliknet med ibuprofen/diklofenak (3). Derimot forelå det en statistisk signifikant forskjell mellom rofecoxib og naproksen når det gjelder forekomst av hjerterinfarkt. Hvorvidt dette skyldes en bivirkning av rofecoxib eller en gunstig effekt av naproksen, er ikke endelig avklart. «Kontrollgruppen» som Harg & Madsen omtaler, er fra en tredje studie – en metaanalyse av fire randomiserte studier (4), hvorav to blant annet er karakterisert av en begrenset andel røykere. Å sammenlikne behandlingsgruppene i CLASS-studien (5) og VIGOR-studien (6) med placebogruppene i fire andre studier, hvor sammensetning av pasienter og endepunkter er forskjellig, kan neppe forsvares fra et statistisk synspunkt.

Når man tar i betraktning det store forskrivningsvolumet coxiber har fått de siste to årene, og den forholdsvis korte perioden disse medikamentene har vært i utbredt klinisk bruk, er det all grunn til å være på vakt mot kardiovaskulære, nefrotoksiske og andre bivirkninger. Det er for eksempel grunn til å trekke i tvil riktigheten av den utbredte oppfatningen at COX-2 stort sett ikke er konstitutivt uttrykt, men bare til stede i patologisk endrede vev. For å få en klarere forståelse av hvorvidt og eventuelt i hvilken grad slike bivirkninger forekommer, kreves det bedre utførte studier enn det Mukherjee og medarbeidere rapporterer i JAMA.

Oslo

*Jon Sudbø*

Avdeling for onkologi  
Det Norske Radiumhospital

#### Litteratur

1. Harg P, Madsen S. COX-2 hemmere og kardiovaskulære bivirkninger. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 27: 3190.
2. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace

- MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946–52.

3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954–9.

4. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. Heart 2001; 85: 265–71.

5. Silverstein FE, 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.

6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. 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.

#### P. Harg & S. Madsen svarer:

Vår korte kommentar bygger på artikkelen til Mukherjee og medarbeidere (1) og de originale publikasjonene (2, 3), samt tilleggsdata som er mindre kjent (4). Vi summerer kort følgende:

I både CLASS-studien (2) og VIGOR-studien (3) er det en reduksjon i gastrointestinale bivirkninger, men ingen reduksjon i totalt antall bivirkninger. Ergo: Når forekomsten av én type bivirkninger er redusert, er forekomsten av andre økt. En av de typer bivirkninger som øker er – som vi helt korrekt har anført i vår kommentar – de kardiovaskulære. Økningen er signifikant i VIGOR-studien, men ikke i CLASS-studien.

Sudbø er kanskje ikke klar over følgende: De publiserte data fra CLASS-studien (2) er ikke komplette. Publikasjonen inneholder data fra de første seks måneder, mens det foreligger data også etter ca. ett år. Publisert forekomst av alvorlige bivirkninger i CLASS-studien er 4,3 % og 4,2 % (celecoxib og tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler), for hele materialet 6,7 % og 5,8 %. Tendensen til overhyppighet av bivirkninger forsterkes med tiden i denne studien, på samme måte som i VIGOR-studien.

«Kontrollgruppen» Sudbø refererer til, omtales i artikkelen i JAMA (1). Om man kan gjøre en pasient-kontroll-studie på dette grunnlag, kan selvsagt diskuteres. Artikkelen har vært gjennom den vanlige granskingsprosess i JAMA, og resultatene er blitt funnet publiseringsverdige. Kritikkk må i så fall rettes mot JAMA og ikke oss.

Sudbø mener til slutt at det er grunn til å være på vakt mot kardiovaskulære og nefrotoksiske bivirkninger av COX-2-hemmere – noe vi er helt enige i.

Budskapet vårt er at det i to store kliniske studier er vist at celecoxib og rofecoxib to-

talt sett gir like hyppige bivirkninger som tradisjonelle ikke-steroidale 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 rekvirentkommentarer 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 ening 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.