

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Rationel brug af vitaminpræparater

Af Lars Ovesen*

Den forskningsmæssige opmærksomhed på vitaminerne har gennem de sidste årtier i nogen grad ændret retning fra deres funktion i forebyggelse og behandling af de klassiske mangeltilstande til deres mulige effekt på en række tilstande, som ikke er betinget af vitaminmangel i klassisk forstand. Denne artikel omhandler indikationen for anvendelsen af vitamintilskud ved sådanne tilstande og er primært baseret på meta-analyser af randomiserede studier.

Vitaminmangel kan forekomme ved utilstrækkeligt indtag (sygdom, ensidig kost), nedsat intestinal absorption (kronisk diarré, steatoré), nedsat udnyttelse (kroniske lever- og nyresygdomme), øget behov (hyperkatabolisme) og ved en kombination af disse faktorer. I disse situationer er tilskud af vitaminer selvklart altid indiceret.

Multivitamin tilskud

En svær mangel på vitaminer (og mineraler) nedsætter kognitiv funktion og udvikling. Meta-analyse af kontrollerede undersøgelser har imidlertid ikke givet holdepunkter for, at multivitamin-mineraltilskud (MVMT) kan bedre verbal eller non-verbal intelligens hos skolebørn, såvel i undersø-

gelsler udført i i-lande som i u-lande (hvor mangel må formodes at være hyppigere). Der er heller ikke holdepunkter for, at tilskud i op til 2 år har effekt på kognitive funktioner hos raske ældre. Gravide, der får MVMT, synes ikke at få børn, som har en bedre mental udvikling end kvinder, der får placebo. Undersøgelserne har imidlertid anvendt forskellige sammensætninger af vitaminer og i forskellige doser – dog sjældent højere end anbefalede daglige indtag – og er også svært sammenlignelige, fordi forskellige undersøgelsesmetoder er anvendt på forskellige tidspunkter i børnenes udvikling. Blandt børn i u-lande (de fleste undersøgelser er udført på skolebørn) har en meta-analyse vist, at tilskud af MVMT kan øge højde og vægt samt bedre den motoriske udvikling sammenlignet med placebo.

Graviditet øger behovet for næringsstoffer, og hvis det øgede behov ikke honoreres, kunne det tænkes at have negative effekter på moder og barn. En Cochrane-analyse baseret på 9 randomiserede undersøgelser blandt kvinder i u-lande viste, at multivitamin tilskud til gravide nedsætter risikoen for at føde børn med lav fødselsvægt og for, at den gravide udvikler anæmi sammenlignet med placebo eller ingen intervention, medens der

ikke var nogen effekt sammenlignet med kvinder, der fik tilskud af jern/foolsyre.

De fleste vitaminer og mange mineraler er nødvendige for et velfungerende immunsystem, og tilskud forbedrer visse immunologiske funktioner hos personer med nedsat ernæringsstatus. Der har derfor været forskningsmæssig interesse for, om tilskud kan nedsætte risikoen for infektioner specielt blandt ældre. Der er dog ingen sikker evidens for, at MVMT kan reducere antal infektioner, antal sygedage med infektion eller antibiotikaforbrug hos ældre raske hjemmeboende eller plejehjemsboende.

Blandt hiv-inficerede er der en høj forekomst af mangel på essentielle næringsstoffer, og mangel synes at være ledsaget af en hastigere sygdomsprogression. Enkelte randomiserede undersøgelser (udført på patienter i u-lande uden effektiv anti-retroviral behandling) har vist lavere dødelighed og sygelighed ved tilskud af MVMT til voksne (ingen undersøgelser har studeret effekten af MVMT hos hiv-smittede børn) i doser nogenlunde svarende til de anbefalede indtag).

Multiple B-vitaminer

Højdosis multipel B-vitaminbehandling er især blevet anvendt ved alkoholisk

* Medicinsk afdeling, Slagelse Sygehus

eller diabetisk neuropati, men en systematisk gennemgang fandt, at der ikke var tilstrækkelige data til sikkert at kunne vurdere, om højdosis B-vitamin kan bedre symptomer på perifer neuropati.

Folsyre, B₁₂-vitamin og pyridoxin

Øget koncentration i blodet af homocystein er ledsaget af øget risiko for hjertekarsygdom. Dette og det forhold, at homocystinuri (en autosomal recessiv sygdom med stærkt forhøjet homocystein) øger risikoen for hjertekarsygdom markant, udløste en række kontrollerede interventionsstudier om folsyretilskud, ofte i kombination med B₁₂-vitamin og/eller pyridoxin. Man undersøgte, om det kunne nedsætte risikoen for hjerte-karsygdom.

Fleere meta-analyser af disse studier har desværre vist, at dagligt tilskud af folsyre enten alene eller i kombination med de 2 øvrige B-vitaminer ikke nedsætter risikoen for eller dødeligheden af hjerte-karsygdom, herunder myokardieinfarkt, total stroke, inkompenaseret hjertesygdom, eller total dødelighed hos personer med øget risiko for hjerte-karsygdom til trods for markante fald i homocystein. Der synes heller ikke at være effekt på progression af subklinisk aterosklerose vurderet ud fra billeddiagnostiske undersøgelser.

Øget homocystein forekommer med større hyppighed blandt patienter med demenssygdomme herunder Alzheimers sygdom. Der er imidlertid i placebokontrollerede studier ikke evidens for, at tilskud nedsætter udviklingen af kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre med eller uden demens. Sammenligningen mellem forskellige studier besværliggøres imidlertid af, at de kognitive test og deltest, der er benyttet, måler forskellige og ofte overlappende kognitive funktionsdomæner.

Folsyre

Risikoen for neuralrørsdefekt (encefalocèle, spina bifida), en ofte alvorlig

Fakta

Tilskud af multivitaminer indtages af omkring halvdelen af den danske befolkning. Der er ingen evidens for, at et tilskud har nogen gavnlig effekt, medmindre der foreligger mangel. På den anden side er der heller ingen bivirkninger ved indtag af multivitaminer i doser inden for de anbefalede tilførsler.

medfødt misdannelse opstået som følge af mangelfuld tillukning af neuralrøret, kan nedsættes ved perikonceptionel folsyretilskud. Systematiske gennemgange af randomiserede undersøgelser af i alt godt 6.000 kvinder (både med og uden en tidligere graviditet med et neuralrørsdefekt barn) har vist, at tilskud i daglige doser på 360 µg til 4.000 µg kan reducere risikoen med omkring 70 % sammenlignet med placebo eller multivitamin. Det er usikkert, om tilskud af folsyre kan forebygge andre medfødte misdannelser, herunder læbe-ganespalte. Sundhedsstyrelsen anbefaler folsyretilskud på 5 mg dagligt til kvinder, der tidligere har født et barn med neuralrørsdefekt, medens øvrige kvinder anbefales et tilskud på 400 µg dagligt. Tilskuddet bør gives, fra graviditet planlægges, eller ved uplanlagte graviditeter fra graviditet opdages, til 2-3 måneder ind i graviditeten.

Som følge af folats betydning for nukleotidsyntesen og metylering er vitaminet sat i forbindelse med risiko for kræftudvikling (specielt mave- og brystkræft). Placebokontrollerede undersøgelser har dog ikke givet holdpunkter for nogen effekt.

Antioxidative vitaminer

Oxidative beskadigelser menes at være impliceret i udviklingen af en række sygdomme, primært hjertekarsygdomme og kræft. Et øget indtag af de antioxidative vitaminer, E-vitamin, C-vitamin og beta-caroten skulle således i teorien kunne nedsætte risikoen for disse sygdomme.

De efterhånden mange randomiserede interventionsundersøgelser, der er publiceret, har imidlertid ikke kunnet vise, at tilskud alene eller i for-

skellige kombinationer har effekt i såvel primær som sekundær forebyggelse af hjerte-karsygdom. En systematisk gennemgang af kontrollerede undersøgelser, hvor E-vitamin er anvendt i behandling af claudicatio intermittens, konkluderede, at der ikke var tilstrækkelig evidens for nogen gavnlig effekt. En meta-analyse, som inkluderede 9 randomiserede undersøgelser, fandt dog en signifikant nedsat risiko for iskæmisk stroke (men øget risiko for hæmoragisk stroke) ved tilskud af E-vitamin sammenlignet med placebo. Tilskud af antioxidanter nedsætter ikke sygeligheden eller dødeligheden af total kræft eller specifikke kræftsygdomme.

Tilskud af antioxidanter har ikke haft effekt ved mange andre sygdomme, hvor oxidativ vævsskade menes at spille ind. Det drejer sig om kroniske leversygdomme, maculadegeneration, præeklamsi og Alzheimers sygdom. Om antioxidanter har en plads i forebyggelsen og behandlingen af Huntingtons eller Parkinsons sygdom, eller om tilskud kan dæmpe kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre, er uvis, men foreløbige undersøgelser tyder ikke på det. E-vitamin har også været anvendt til præmature for at forhindre de oxidative skader, der fører til intrakraniell hæmoragi og retinopati. Et Cochrane-studie kunne konkludere, at E-vitamin kunne nedsætte forekomsten af disse sygdomme, men øgede risikoen for sepsis.

C-vitamin har en langvarig tradition for anvendelse ved øvre luftvejsinfektioner. Meta-analyse af placebokontrollerede undersøgelser har vist, at regelmæssigt indtag af C-vitamin i doser på 0,2 g/dag eller mere i beskedent grad kan nedsætte varighed (med

½ dag) og sværhedsgrad af forkølelssymptomer, medens hyppigheden af infektioner ikke påvirkes. Kontrolrede undersøgelser, hvor C-vitamin først blev taget ved debut af forkølelssymptomer, viste ingen effekt på varighed eller sværhedsgrad af symptomer.

A-vitamin

A-vitaminmangel er en almindelig mangeltilstand blandt børn i u-lande, og ud over at være den væsentligste årsag til blindhed øger mangel på A-vitamin også sygelighed og dødelighed af svære infektioner bl.a. diarré og mæslinger. Flere randomiserede undersøgelser i u-lande har vist, at profylaktisk tilskud til børn op til 5-årsalderen kan forebygge blindhed, øge modstandskraften mod infektioner og nedsætte dødeligheden. Der er ingen holdepunkter for, at sufficient ernærede børn kan have gavn af tilskud.

K-vitamin

Vitaminet er nødvendigt for γ -karboxylering af glutaminsyre i koagulationsfaktorernes proteinkæde, så aminosyren kan binde calcium, som er en forudsætning for faktorernes aktivering.

K-vitamin er også nødvendig for karboxylering af andre calciumbindende proteiner, som bl.a. menes at have betydning for mineralisering af knogler (osteocalcin) og af kar (matrix-GLA-protein).

Osteocalcin, der produceres fra osteoblaster, synes at være involveret i knoglemineralisering. Lavt K-vitaminindtag og nedsat K-vitaminstatus (fx ved behandling med K-vitaminantagonister) er i nogle undersøgelser forbundet med nedsat knoglemasse og øget frakturrisiko. En meta-analyse har vist nedsat risiko for fraktur i columna og hofte ved tilskud af menakinon i doser på 45 mg/dag, som er omkring 500 gange mere end anbefalede tilførsler. Det skal dog anføres, at der er tale om små undersøgelser af ringe kvalitet, hvor det primære for-

mål ikke var at undersøge frakturrisiko. Om mindre doser K-vitamin – nogenlunde svarende til dem, der kan opnås i en kost med højt indhold af grøntsager (500 mikrogram/dag) – nedsætter frakturrisiko, er uvist. Randomiserede undersøgelser har ikke vist konsistente effekter på post-menopausalt knogletab ved tilskud af store doser K-vitamin såvel i form af fytomenadion som menakinon.

Matrix-GLA-protein nedsætter kalcifikationen og kan derfor have betydning for mineralisering af karrene. Enkelte randomiserede undersøgelser har vist nedsat kalcifikation i koronar- og øget elasticitet af halsarterier ved tilskud af K-vitamin, men ingen studier har undersøgt, om risikoen for hjerte-karsygdom nedsættes ved tilskud.

D-vitamin

Det er velkendt, at D-vitamin har betydning for knogleomsætning, og at mangel kan medføre rachitis hos børn og osteomalaci hos voksne (ved serum-25-hydroxyvitamin-D (25OHD) <10 nmol/l). En mindre udtalt D-vitaminmangel (25OHD <50 nmol/l) kan bidrage til udvikling af osteoporose. Ved nedsat D-vitaminstatus nedsættes calciumoptagelsen fra tarmen, og der indtræder en kompensatorisk stigning i niveauet af parathyroideahormon, som medfører stimulering af knogleresorptionen og et accelereret knogletab. Især gangbesværede ældre har en øget risiko for D-vitaminmangel som følge af nedsat udsættelse for sollys (UVB ~295-320 nm). Evnen til at syntetisere D-vitamin fra

huden nedsættes også med alderen. Nedsat D-vitamin hos ældre er desuden forbundet med muskelsvaghed og en øget risiko for fald og fraktur.

Meta-analyser af randomiserede undersøgelser af effekten af D-vitamin tilskud (i daglige doser på 10-20 μ g) på frakturrisiko har imidlertid ikke givet overbevisende resultater. Derimod synes frakturrisikoen at kunne nedsættes, hvis D-vitamin kombineres med et tilskud af calcium (1.000 mg/dag), først og fremmest hos personer med nedsat D-vitaminstatus og lav calciumindtagelse, dvs. fortrinsvis personer over 70 år, plejehjemsbeboere og mørklødede og/eller tildækkede personer samt personer, der ikke kommer ud i sollys. Hos disse grupper anbefaler Sundhedsstyrelsen et tilskud af D-vitamin på 20 μ g/dag og af calcium på 1.000 mg/dag. Om højere doser D-vitamin medfører yderligere fald i frakturrisiko, eller om calciumtilskud er nødvendigt hos personer med normal calciumindtagelse, er uvist.

Tilskud af D-vitamin (medførende 25OHD >60 nmol/l) hos ældre synes også at nedsætte risiko for fald. D-vitamin tilskud til børn og unge med nedsat D-vitaminstatus – men ikke børn og unge med normal status – kan bedre knogledensiteten, men om dette nedsætter risikoen for fraktur på kort eller langt sigt, er uvist.

Tilstedeværelsen af D-vitaminreceptorer (VDR) i de fleste væv har øget interessen for vitaminets mulige extra-skeletale virkninger. D-vitamin virker gennem VDR i regulering af celledifferentiering og funktion.

Randomiserede studier har dog

Fakta

Der er videnskabelig evidens for, at:

- folsyre perikonceptionelt i daglige doser på 400 μ g nedsætter risikoen for neuralrørsdefekt.
- D-vitamin plus calcium i daglige doser på henholdsvis 20 μ g og 1000 mg nedsætter risikoen for osteoporotisk fraktur hos ældre beboere på institution.
- menakinon i daglige doser på 45 mg nedsætter risikoen for osteoporotisk fraktur.

ikke vist effekt af D-vitamin i behandlingen af tuberkulose eller på risikoen for hjerte-karsygdom og kræft. Tilskud synes heller ikke at bedre glukoseomsætning, blodtryk eller lipidstatus, dette til trods for, at talrige kohortestudier har vist invers sammenhæng mellem D-vitaminstatus og risiko for disse – og flere andre – sygdomme. Den manglende effekt af tilskud i randomiserede undersøgelser kan skyldes, at der ofte er tale om små undersøgelser af ringe kvalitet, at D-vitaminsindosis har været util-

strækkelig, og at resultaterne overvejende stammer fra studier, hvis primære formål ikke var at undersøge virkningen på den pågældende sygdom.

Bivirkninger ved tilskud

De mange randomiserede undersøgelser, der er publiceret gennem de seneste 20-25 år, har vist, at et højere indtag end de anbefalede tilførsler af mange vitaminer kan medføre bivirkninger, hvoraf nogle allerede er omtalt ovenfor.

Meta-analyser har således vist øget total dødelighed ved indtag af E-vitamin i doser over 400 mg/dag. Beta-caroten i daglige doser på 20-30 mg øger risikoen for rygerelaterede kræftsygdomme. Det generelle fund af en manglende gavnlige effekt i forbindelse med øget risiko for bivirkninger betyder, at tilskud uden for de ovennævnte indikationer ikke kan anbefales.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Slut med tilskud til glukosamin

Af Dorte Glintborg, IRF

Lægemiddelstyrelsen har netop besluttet, at tilskuddet til glukosamin bortfalder fra 28. november 2011. Det betyder, at ca. 140.000 patienter fremover selv skal betale den fulde pris, hvis de ønsker at fortsætte behandlingen med glukosamin. I nyere studier er effekten af glukosamin ikke forskellig fra placebo. Selvom det ikke udelukker, at der kan være enkelte patienter, som oplever effekt, er det en god anledning til at forsøge seponering af glukosamin.

NSAID er ikke et relevant alternativ, men hvad så?

Pga. risiko for alvorlige gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger er NSAID ikke et relevant alternativ til glukosamin. Effekten af NSAID ved kroniske osteoartrosmerter er desuden ikke vist bedre end paracetamol.

Hvis patienten har smerter og ikke allerede anvender paracetamol i fast dosering, kan dette forsøges (med mindre der er kontraindikation). Fast dosering vil sige, at patienten tager 1 g x 4 hver dag i en periode på mindst 14 dage, hvorefter effekten evalueres.

Ved utilstrækkelig effekt af paracetamol kan man tilføje tramadol. Hos ældre optitreres langsomt mhp. at minimere bivirkninger (fx med 50 mg hver 3. dag til højst 300 mg). Hvis patienten trods dette oplever markant forværring eller bivirkninger, kan behandlingen med glukosamin evt. genoptages og effekten revurderes efter 1-3 måneder.

Se mere på http://irf.dk/dk/publikationer/vejledninger/slut_med_tilskud_til_glukosamin.htm

