



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyerter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Vitamin B₁₂ og metforminbe

Spørsmål til RELIS

Pasient i 50-årene med diabetes, hypertensjon og vitamin B₁₂-malabsorpsjon har fortalt sin lege at hun gjennom diabetesforeningen har fått beskjed om at vitamin B₁₂-injeksjon med cyanokobalamin (Betolvex) og metformin ikke skal brukes sammen. Pasienten skal ha snakket med produsenten, og de skal ha sagt at hun ikke må bruke disse to medikamentene samtidig. Det har hun imidlertid gjort over lang tid. Legen vet at metformin kan redusere opptak av vitamin B₁₂, men har ikke funnet noe som skulle tilsa at det er farligere enn det. Vet RELIS noe mer om dette?

Kobalaminsubstitusjon ved injeksjon

Kobalamin (vitamin B₁₂) kan ikke lages i kroppen og må derfor tilføres gjennom kosten. Det finnes bl.a. i kjøtt og melkeprodukter (1). Kobalamin er viktig for DNA- og myelinsyntesen, celledeling, normal vekst og normal erytropoiese. Syntetisk kobalamin kan omdannes til koenzymmer som er essensielle for omdannelsen av metylmalonat til sukcinat og syntesen av metionin fra homocystein (2). Det er flere ulike kobalaminpreparat på markedet: Cyanokobalamin (Vitamin B₁₂[®]), cyanokobalamin-tanninkompleks (Betolvex[®]) og hydroksokobalamin (Vitamin B₁₂ Depot[®]) (3). Betolvex[®] gis ved etablert kobalaminmangel, det være seg mangel på intrinsisk faktor, feilernæring eller malabsorpsjon, eller profylaktisk etter ventrikkelreseksjon. Vedlikeholdsbehandlingen er ett mg intramuskulært hver tredje måned. Fra administrasjonsstedet vil cyanokobalamin frigis langsomt til blod- og vævsvesken de neste månedene etter en rask plasmakonsentrasjonstopp like etter administrasjon (4).

Metforminrelatert kobalaminmangel

Inntak av metformin kan gi nedsatt tarmabsorpsjon av kobalamin fra kosten (2, 5). Mulige mekanismer kan være redusert sekresjon av intrinsisk faktor, redusert opptak av komplekset bestående av kobalamin og intrinsisk faktor, endret motilitet i magesekken samt bakteriell overvekst (2). Kobalaminopptaket i fra tarm er vist å være en kalsiumavhengig prosess, og det er foreslått at metformin reduserer tilgangen på kalsium lokalt slik at vitaminopptaket hemmes (6). Redusert serumkonsentrasjon av kobalamin finnes hos opptil 30 prosent av pasienter som langtidsbehandles med metformin, men klinisk signifikant mangel oppstår vanligvis ikke dersom pasientene har et adekvat kobalamininntak i kosten. Økt risiko for metforminrelatert mangelsykdom forekommer hos eldre, vegetarianere, ved høy metformindose og ved langvarig metforminbruk (over tre år). En kilde anbefa-

ler metforminbrukere å ta årlige biokjemiske kontroller med tanke på utvikling av kobalaminmangel (2). Norske pasienter har et høyt inntak av kjøtt og dermed et høyt inntak av kobalamin og det er mulig at de er mindre utsatt for den negative effekten av metformin. Det er derfor foreslått at biokjemisk testing for kobalaminmangel kun er indisert hos utvalgte pasienter etter lengre tids metforminbehandling (7).

Interaksjonspotensialet mellom metformin og cyanokobalamin til injeksjon

Det er ved litteratursøk og søk i interaksjonsdatabaser ikke funnet beskrevet kjent interaksjon mellom metformin og cyanokobalamin til injeksjon.

Biokjemiske prøver for vurdering av intracellulær kobalaminmangel

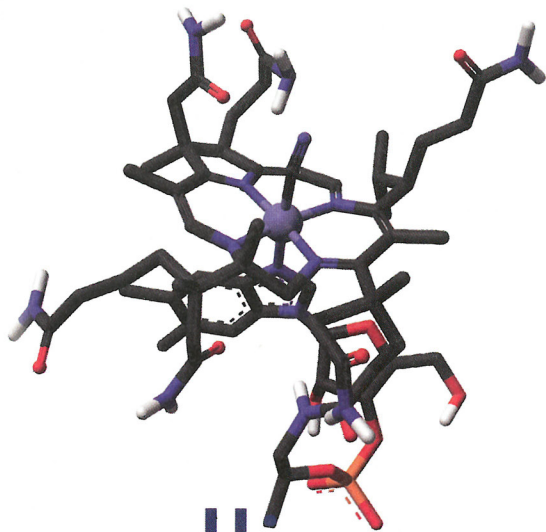
Måling av kobalamin hos pasienter som blir substituerte med jevnlig kobalamininjeksjoner er ikke vist å ha noen diagnostisk verdi. Intracellulær kobalaminmangel kan dessuten foreligge til tross for høye serumverdier kobalamin. Det anbefales å måle metabolittene metylmalonat og homocystein som er etablerte markører for kobalaminmangel. Konsentrasjonene av disse vil øke ved synkende konsentrasjon av kobalamin. Normalverdier regnes som konsentrasjoner under henholdsvis 0,26 µmol/l og 15 µmol/l. Ved fortolkning av disse prøvene bør en være klar over at folatmangel kan også gi en økning av homocystein konsentrasjonen og nedsatt nyrefunksjon kan øke begge konsentrasjonene (8).

Kontakt med legemiddelprodusenten

Produsenten har blitt kontaktet for å få en ny uttalelse om Betolvexinjeksjoner ved samtidig metforminbruk, men endelig tilbakemelding har ikke kommet i skrivende stund.

Konklusjon

Det finnes ingen kjent interaksjon mellom metformin og cyanokobalamin til injeksjon



ehandling

ved søk i interaksjons- eller litteraturlatabaser. Redusert absorpsjon av kobalamin fra mat kan potensielt føre til kobalaminmangel. Biokjemisk testing for kobalaminmangel kan være indisert hos utvalgte pasienter etter langtidsbruk med metformin. Hos pasienter med kjent kobalaminmangel som blir substituert med jevnlig kobalamininjeksjoner, vil ikke bestemmelse av kobalaminnivåene i blod ha noen verdi. Måling av metylmalonat og homocystein kan brukes for å finne intracellulær kobalaminmangel.

REFERANSER

1. Kasper DL, Braunwald E et al, editors. Harrison's principles of internal medicine 2005; 16th ed.: 602.
2. Natural Medicines Comprehensive Database. Vitamin B₁₂. <http://www.naturaldatabase.com/> (6. oktober 2011).
3. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. I.4. 1.2.1 Cyanokobalamin, hydroksokobalamin. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (12. oktober 2011).
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Betolvex. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 24.06.2009).
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Metformin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 13.01.2010).
6. Bauman WA, Shaw S et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorpsjon induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 1227-31.
7. Carlsen SM. Metformin og vitamin B₁₂-mangel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2007; 127: 764.
8. Ueland PM, Schneede J. Måling av metylmalonsyre, homocystein og metionin ved kobalamin- og folatmangel og homocysteinuri. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 690-3.

Gunhild H. Mørch-Johnsen
Rådgiver, cand. med.

Randi Myhr
Seniorrådgiver, cand. pharm.
RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus

Samtaler som innbyr til endring

I mars er vi ved Faggruppe for allmenntmedisin ved Universitetet i Bergen stolte over å kunne invitere norske leger til et todagers emnekurs med den fremragende legen og pedagogen John Launer fra Tavistock-klinikken i London.

LÆRINGSMÅL: Kurset skal gi øving i å bruke samtalen og pasientens fortelling som virkemidler i endringsfokusede samtaler, gjennom læring av ferdigheter og teknikker fra narrativ medisin og familierapeutiske tilnærminger.

MÅLGRUPPE: Alle leger. Kurset er særlig rettet mot allmennleger som er praksisundervisere for legestudenter.

ARRANGØR: Faggruppe for allmenntmedisin, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen

OM KURSET: Første del av kurset blir på norsk, viet de samtalene vi som allmennleger finner mest utfordrende, kanskje frustrerende og tappende. Vi vil demonstrere ferdigheter som iblant kan snu vanskelige konsultasjoner til inspirerende møter for både lege og pasient. Gjennom øving og refleksjon vil deltakerne få anledning til å bruke egen erfaring og lære av hverandre. Dette blir felles bakteppe for siste del av kurset hvor John Launer underviser i avanserte endringsamtaler. Temaer her vil være livsstilsendring, arbeid med emosjonelle og relasjonelle problemer, sorg og tap, rus og avhengighet.

Launer er allmennpraktiker med bakgrunn i familierapi. Han har utviklet en metode og en forståelse som fremmer endring og styrking av pasientens mestringsevne ved å utforske pasientens kontekst og de forskjellige perspektiver et helseproblem kan sees fra. Han bringer klinisk allmenntmedisin inn i en narrativ (fortellende) terapitradisjon, og han skriver også svært godt og klart om den filosofiske forståelsen av kommunikasjon og helbredelse/lindring som den narrative tradisjonen står i. Launers faglige perspektiv integrerer biomedisinen og empirisk vitenskap i en narrativ ramme hvor legens fortrolighet med egen makt og lederskapsfunksjon er avgjørende. Han har skrevet en meget lesverdig bok: *Narrative-based primary care. A practical guide.* Radcliffe Medical Press 2002.

KURSLERE: Eivind Meland, professor, fastlege. Thomas Mildestvedt, førsteamanuensis, fastlege.

KURSKOMITÉ: Edvin Schei, Esperanza Diaz, Eivind Meland, Anders Bærheim, Thomas Mildestvedt. Alle er leger ved Faggruppe for allmenntmedisin.

STED: Legenes hus, Kalfarv. 37, 5014 Bergen

TID: 12. og 13.3.2012

GODKJENNING: Søkt godkjent som 15 timer emnekurs i medisinsk kommunikasjon til videre- og etterutdanningen i allmenntmedisin, og som valgfritt kurs for alle kliniske spesialiteter.

KURSAVGIFT: 2200

DELTAKERANTALL: 30