Korrekt information om vitamin B_{12}?

Med stor tillfredsställelse ser jag att Christina Bolander-Gouaille kastat sig in i den pågående B_{12}-debatten [1]. Trankobalaminbrist är dock ingen folksjukdom. Jag skulle hellre vilja se Christinas synpunkter på den med B-vitaminbrist associerade diskussionen om homocystein [2].

Ny kombinationstablett

Bakgrunden till min nyfikenhet är dels att Christina nyligen gett ut en alldeles utmärkt välskriven och lättläst bok om homocystein [2], dels att ett mindre svenskt läkemedelsföretag nyligen registrerat en kombinationstablett med cyanokobalamin (B_{12}) 0,5 mg, folat (B_9) 0,8 mg och pyridoxin (B_6) 3 mg, på indikationen profylax mot befarad kombinationsbrist hos friska åldringar.

Den nya kombinationstabletten har dokumenterats på just friska åldringar i grundliga och eleganta prövningar med homocystein och metylmalonsyra som kemiska markörer för i huvudsak »befarad brist». Den godkända indikationen är därför »profylax till friska åldringar», och så långt är allt gott och väl.

Osaklig marknadsföring

Dessvärre har det lovande arbetet med den nya kombinationstabletten skadats av en osaklig marknadsföring sedan slutet av november 1999. Kampanjen anmäldes omgående av Mats Eliasson till Industrins Granskningsman (IG), och fälldes. I broschyren »Homocystein – en riskfaktor att ta på allvar. Om sambandet mellan B-vitaminbrist hos äldre och förhöjda homocysteinnivåer» refererar man till de prospektiva studier som visat ett statistiskt samband mellan hyperhomocystein och kardiovaskulär sjukdom, men utelämnar de studier där sambandet saknades.

Sammanfattningsvis finns ingen konsistens i prospektiva studier om ett möjligt samband mellan höga homocysteinnivåer och hjärt–kärlsjukdom. Undantaget är den ovanliga medfödda metabola rubbningen homocysteinuri.

Homocystein ospecifik markör

Ingen betvivlar idag att homocystein är en känslig, bred men ospecifik markör för B-vitaminbrist [3]. Däremot är homocysteinets ställning som riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom eller död varken visad eller accepterad [4, 5]. Av en riskfaktor krävs att modifiering av faktorn modifierar sjuklighet och dödlighet [6]. Det är inte visat att sänkning av homocystein leder till minskad sjuklighet eller dödlighet.

Krav på läkemedelsinformation

Vad vi som läkare har rätt att kräva av läkemedelsförtag är korrekt dokumentation, korrekta indikationer i linje med den faktiska dokumentationen, och korrekt information om den nya produktens nisch.

I det sammanhanget kan jag nämna att den nya produkten dels kostar 2–3 gånger så mycket som de etablerade preparaten i förhållande till sin biologiska aktivitet, dels att den blivit en stor, kritsmakande tablett, som måhända inte alla friska åldringar är beredda att svälja. I synnerhet som det inte är visat att den förebygger sjuklighet eller dödlighet hos personer som inte lider brist på de B-vitaminer den innehåller.

Kanske är den genomlidna kampanjen för den nya kombinationstabletten mera en brist i kommunikation än en bluff i B-vitaminer. För de kvalificerade forskare och vetenskapspedagoger som blivit indragna måste situationen kännas genant. Ingen är mer skickad för ett kort klargörande än Christina Bolander-Gouaille [2].

Jan-Håkan Jansson
docent, överläkare,
medicinkliniken, Skellefteå

Referenser

1. Bolander-Gouille C. Vitamin B_{12} – vilken dos i vilken form? Läkartidningen 2000; 97: 501.
2. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine. Paris: Springer, 1999.
3. Hultdin J, Sandström H, Jansson JH, Norberg B. Homocystein i klinisk rutindiagnostik. I: Engstedt L, Nilsson-Ehle H, Norberg B, Palmblad A, red. Kontroverser kring vitamin B_{12}. Kunskap, kompetens, kommunikation. Klippan: Pedagogförlaget, 1998: 179-92.
4. Dudnan NPB. An alternative view on homocysteine. Lancet 1999; 354: 2072-4.
5. Odeberg H. Recension (nr 2). www.rondellen.net
6. Dahlqvist G. Fetal virusinfektion en riskfaktor för typ 1-diabetes hos barn. Läkartidningen 2000; 97: 313-5.

B_{12}-brist – ett underskattat problem

Som finländare blev jag nyfiken på dokumentationen bakom Christina Bolander-Gouailles raska avfärdande i Läkartidningen 5/00 av Kuzminskigruppens bekräftelse av den svenska traditionen att behandla B_{12}-brist med i första hand tabletter [1].

Peroral behandling i Norden

Den perorala behandlingen av B12-brist med farmakologiska doser av kobalamin dokumenterades på 1960-talet [1], men slog enbart igenom i Sverige, där nu två patienter av tre behandlas med tabletter. B12-tabletter (cyanokobalamin) 1 mg finns även i Finland och Danmark, men för där en tynande tillvaro på marknaden.

På andra håll i världen är det i det närmaste omöjligt att behandla en patient med peroralt B_{12} i farmakologiska doser, vanligen 2 mg dagligen under remissionsbehandling [1], och 1 mg dagligen i oftast livslång underhållsbehandling.

Som internist med reumatologisk grenspecialitet och hematologiska särintressen på finländskt universitetssjukhus behandlar jag B_{12}-brist huvudsakligen med antingen hydroxokobalamin eller cyanokobalamin intramuskulärt. Jag tror att preparaten i Finland uppfattas i stort sett som likvärdiga. Därför ser jag med spänning fram emot Bolander-Gouailles motivering till varför det ena preparatet skulle anses vara bättre.

Injektionsbehandlingens gräns

En av begränsningarna med injektionsbehandling av B_{12}-brist är de stora förlusterna i urinen, i synnerhet vid intensiv behandling, då man under betydande tidsperioder överskrider plasmans B_{12}-bindande förmåga. De svårförutsedda förlusterna i urinen medför också att varje jämförelse mellan injektionsbehandling och tablettbehandling i viss mån liknar en jämförelse mellan äpplen och päron.

Beträffande Kuzminskis studie [1] kan jag konstatera att den verkar enkel och sund; den har utförts av en av de le- ►

ANNONS

ANNONS

ILLUSTRATION: ANDERS KJELLMARK

Synen på vitamin B_{12} och därmed associerade frågor är brännbara, vilket illustreras av ovanstående bild ur boken »Kontroverser kring vitamin B_{12}» (Pedagogförlaget, 1998).

dande forskargrupperna inom området med rötter i neurologin, har publicerats i världens mest ansedda hematologiska tidskrift, och resultaten har accepterats av andra välrenommerade vetenskapliga tidskrifter [2, 3]. Detta är bakgrunden till att jag skulle önska en mera detaljerad motivering, innan jag möjligen lägger Kuzminski-gruppens rapport i papperskorgen.

B_{12}-brist eller kombinerad B-vitaminbrist är fortfarande ett underskattat problem, bl a hos patienter med reumatologiska sjukdomar [4]. Om en sådan patient dessutom skulle ha trombocytopeni skulle man helst vilja undvika intramuskulära injektioner och i stället behandla med tabletter i farmakologiska doser.

Tom Pettersson
docent, klinisk lärare, medicinska kliniken, Helsingfors Universitets Centralsjukhus, Finland

Referens

1. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency by oral cobalamin. Blood 1998; 92: 1191-8.

Kommentar 1:

Homocystein – bov eller markör?

Det gläder mig att Jan-Håkan Jansson uppskattar min lilla bok. Dock anser jag att det finns många personer som är mera kvalificerade än jag att kommentera homocysteinets roll för bl a hjärt–kärlsjukdom, liksom Dudmans arbete.

Homocysteinets roll

Jag är varken forskare eller kliniker, än mindre kardiolog, för övrigt inte ens läkare. Däremot har jag under en tioårsperiod haft tid och möjlighet att ganska väl följa litteraturen inom området, vilket många kliniskt aktiva läkare inte hinner. Detta har föranlett mig att i boken ifråga försöka översiktligt sammanfatta dokumentationen inom området.

Jag skulle givetvis knappast gjort mig mödan att skriva boken om jag inte trott att det låg någonting i »homocystein-storyn». Det är också idag svårt att förneka att hyperhomocysteinemi är förenad med ökad risk för bl a hjärt–kärlsjukdom.

Jan-Håkan Jansson har visserligen rätt i att det finns ett par prospektiva studier i vilka man inte funnit något samband mellan homocysteinnivåer och incidens av hjärt–kärlsjukdom, men de är undantagen som bekräftar regeln.

Däremot är det fortfarande en öppen fråga om det är homocystein i sig (eller snarare enstaka eller flera former av homocystein, eftersom beteckningen innefattar flera derivat) som är boven i dramat eller om homocystein är en markör för andra mekanismer. Det förefaller mig som om »både–och» kan vara svaret.

Nya fynd kring t ex homocysteintiolakton [1, 2] stöder den första hypotesen, medan andra, som t ex pekar på defekt metylering [3-5], talar för den andra. Hur som helst kommer relativt snart resultat från homocysteinsänkande studier att bekräfta eller avfärda homocysteinhypotesen.

Christina Bolander-Gouaille
konsult, Helsingborg

Referenser

1. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. J Biol Chem 1997; 272: 1935-42.
2. Jakubowski H. Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. FASEB J 1999; 13: 2277-83.
3. Litynski P, Tschöpl M, Loehrer FMT, Angst C, Jäger K, Haefeli B et al. Disturbed ratio of plasma and erythrocyte S-adenosylmethionine – S-adenosylhomocysteine in peripheral arterial occlusive disease. Neth J Med 1998; 52 suppl: 15.
4. Wang H, Yoshizumi M, Lai K, Tsai JC, Perella MA, Haber E et al. Inhibition of growth and p21ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. J Biol Chem 1997; 272: 25380-5.
5. Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation. A novel link to vascular dis-

Kommentar 2:

Peroral terapi fungerar oftast utmärkt

Tom Pettersson ifrågasätter mitt »raska avfärdande» av Kuzminskis studie. Det är dock inte studien som sådan som jag avfärdar utan Bo Norbergs på studien grundade slutsats att tablettbehandling generellt är likvärdig injektionsbehandling. Vad studien visar är att effekten av 2 mg peroralt dagligen i 120 dagar, i detta relativt lilla material (i vilket endast 8 patienter hade neurologiska symtom), var likvärdigt med 9 injektioner av 1 mg cyanokobalamin i vattenlösning.

Resultatet är knappast förvånande eftersom i stort sett samma mängd B_{12} tillfördes i båda grupperna. Varken injektionspreparat eller dosering överensstämmer med svenska förhållanden.

Vitamin B_{12}-depåerna fylls

Berlin och medarbetare har på basis av sina farmakokinetiska data beräknat att vitamin B_{12}-depåerna fylls även vid peroral behandling, men mig veterligt finns vävnadsprov tagna endast hos en patient [1]. Efter att ha behandlats i 6 månader med 2 mg cyanokobalamin peroralt dagligen innehöll levervävnad

(där den största depån finns) hos denna patient 150 pmol/g, medan motsvarande koncentration strax före förnyad injektion var 1 130 respektive 1 035 pmol/g hos två patienter underhållsbehandlade med 1 mg hydroxokobalamin intramuskulärt varannan månad, och 940 respektive 595 och 700 pmol/g hos tre patienter behandlade intramuskulärt var tredje månad med depåpreparat av cyanokobalamin (Betolvex). I ett kontrollmaterial var medelkoncentrationen 773 pmol/g.

Mera intensiv injektionsbehandling än i Kuzminskis studie rekommenderas även av amerikanska författare, i synnerhet vid neurologiska symtom, vid vilka man inte vill riskera underbehandling eftersom symtomen tenderar att bli irreversibla inom ett år [2]. Det finns ingen anledning att från biverkningseller toxicitetsynpunkt vara restriktiv.

Vissa patienter, som på förhand svårligen kan identifieras, kan kräva mera intensiv terapi till följd av t ex åldersrelaterade störningar av TCII [3, 4], eller vid alkoholism [5]. Nedsatt enzymkapacitet och inaktiva analoger är andra möjliga förklaringar.

Även Martindale's The Extra Pharmacopoeia rekommenderar 1 mg varannan dag till full remission vid neurologiska symtom, oberoende av om cyano- eller hydroxokobalamin ges. Förutom att biotillgängligheten inte är jämförbar är det dock inte säkert att cyano- och hydroxykobalamin är farmakologiskt likvärdiga.

Hydroxokobalamin bättre

Flera studier pekar på att hydroxokobalamin är ett bättre substrat för koenzymsyntes än cyanokobalamin, vars omvandling till hydroxokobalamin tycks vara ett begränsanade steg [6]. Fördelningen av aktivt B_{12} (adenosyl- och metylkobalamin) i erytrocyter var i studien av Gimsing och medarbetare mest avvikande för Betolvex-behandlade patienter (n=7) 3 månader efter injektion.

Dessa patienter hade signifikant lägre kvot metylkobalamin (37 vs 63 procent) och högre cyanokobalaminkvot (29 vs 7 procent) än ett referensmaterial av friska blodgivare [7]. Kvoterna 3 dagar efter seponering hos patienter behandlade peroralt med 1 mg cyanokobalamin dagligen (n=9) var mera normala.

Hos patienterna som behandlades med hydroxokobalamin (n=8) skilde sig inte kvoterna signifikant från kontrollmaterialets 2 månader efter injektion. Detta skulle kunna indikera att enzymerna inte »hänger med» när cyanokobalamin ges parenteralt.

Ont om kliniska studier

Det är sant att en intensiv remissionsbehandling är baserad mera på empiri än kliniska studier. Kliniska jämförande studier mellan de två derivaten är också få, och därtill är patientmaterialen små vilket gör att grupperna inte nödvändigtvis är jämförbara.

Det är ändå anmärkningsvärt att cyanokobalamin (även depåpreparatet), såvitt jag kunnat finna, inte i någon studie varit kliniskt överlägset hydroxykobalamin medan motsatsen är regel. Givetvis vore det önskvärt att dessa aspekter belystes bättre.

Slutligen, peroral underhållsbehandling är i Sverige praxis och fungerar i flertalet fall utmärkt. Det är synd att tablettbehandling inte accepterats på andra håll.

Christina Bolander-Gouaille
konsult, Helsingborg

Referenser

1. Gimsing P, Hippe E, Hellerberg-Rasmussen I, Moesgaard M, Lanng Nielsen J, Bastrup-Madsen P et al. Cobamin forms in plasma and tissue during treatment of vitamin B_{12} deficiency. Scand J Haematol 1982; 29: 311-8.
2. Johnston CS, Thomas JA. Holotranscobalamin II levels in plasma are related to dementia in older people. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 779-80.
3. Martin DC, Francis J, Protetch J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement. Report of a pilot study. Am J Geriatr Soc 1992; 40: 168-72.
4. Metz J, Bell AH, App S, Flicker L, Bottiglieri T, Ibrahim J et al. The significance of subnormal serum vitamin B_{12} concentration in older people: A case-control study. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 1355-61.
5. Baker H, Leevy CB, Deangekis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin and holotranscobalamin changes inplasma and liver tissues in alcoholics with liver disease. J Am Coll Nutr 1998; 17: 235-8.
6. Watanabe F och Nakano Y, Minireview, Comparative biochemical diversity in the systems for intracellular cobalamin transfer and synthesis of the coenzymes. Int J Biochem 1991; 23: 1353-9.
7. Begley JA, Colligan PD, Chu RC. Transcobalamin II mediated delivery of albumin-bound hydroxocobalamin to human liver cells. Proc Soc Exp Biol Med 1993; 204: 206-10.

Replik till Jan-Håkan Jansson:

Välkomnar fortsatt debatt om homocystein

Det är bra att vår marknadsföring av TrioBe röner uppmärksamhet. Homocystein och behandling av hyperhomocysteinemi är ett område som bör diskuteras mer.

Recip har sedan flera år arbetat inom området förebyggande vård och ett resultat av våra strävanden är produkten TrioBe, med egenskapen sänkning av homocystein. I underlaget för registeringen ingår bl a en svensk studie som visar att medlet uppfyller detta krav [1]. Docent Jan-Håkan Jansson, verksam vid sjukhuset i Skellefteå, har uppmärksammat denna studie och vår marknadsföring [2].

Bygger på produktresumén

Den produktresumé som fastställts av Läkemedelsverket för ett läkemedel utgör den sakliga utgångspunkten för informationen om läkemedlet. Marknadsföringen baseras på gällande produktresumé, av vilken framgår *att* äldre individer i många fall uppvisar brist på de i TrioBe ingående vitaminerna; *att* preparatet i interventionsstudier visats kunna reducera förhöjda halter av homocystein; *att* homocystein stiger vid brist på de i TrioBe ingående vitaminerna; *att* höga homocysteinvärden är en riskfaktor för hjärt–kärlsjukdom.

Vårt informationsmaterial är framtaget i samarbete med ledande forskare inom homocysteinområdet. Dessa finns namngivna i materialet.

En annons är fälld och ändrad

Vi har annonserat i Läkartidningen med Fass-texten för TrioBe publicerad längre bak i tidningen för den som söker mer information. En annons är anmäld till Informationsgranskningsmannen (IGM) och har blivit fälld. IGM konstaterar att sakinnehållet »är förankrat i produktresumén på olika sätt, något som en initierad läsare lätt kan konstatera». IGM skriver dock att »för den i problematiken mindre bevandrade läsaren ger helheten tyvärr en annan bild och det är denna som vid en snabb och flyktig läsning blir vilseledande».

Vi menar att den genomsnittlige läsaren av Läkartidningen är väl bekant ►