

Vitamin B₁₂ och vårt behov av aluminium

Med intresse tog jag del av Christina Bolander-Gouailles utredning i Läkartidningen 14/00 (sidorna 1735-6) som pekade mot att hydroxokobalamin är biologiskt mer tillgängligt än cyanokobalamin, när vitamin B₁₂ tillförs som injektion. Man bör dock notera att olika lösningar av cyanokobalamin har olika egenskaper.

Internationellt är cyanokobalamin i vattenlösning en vanlig beredning. Den cyanokobalaminlösning som finns på den svenska marknaden är oljebaserad. Det praktiska bekymret med den svenska cyanokobalaminlösningen är att den

är vävnadsretande, vilket leder till synlig inflammation och nekros, om injektionen skulle hamna i underhuden.

Injektioner hos äldre

Jag skriver det för att många äldre patienter har starkt atrofierad muskulatur. Även en rutinerad och omsorgsfull sköterska kan råka deponera delar av injektionen, 1 ml, i underhuden. Ett annat problem är att preparatets sesamolja ibland är så trögflytande vid rumstemperatur att ampullen måste värmas mot handen [1].

En invändning som kanske är av

mera teoretiskt intresse är att cyanokobalaminlösningen innehåller jämförelsevis stora mängder aluminium, 20 mg aluminiummonostearat per ml. Vad anser Christina Bolander-Gouaille om de här synpunkterna?

Johan Lökk

docent, geriatriska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus

Referens

1. Nilsson-Ehle H, Sandström H. Läkemedelsboken 1999/2000. Stockholm: Apoteksbo-laget, 1999: 189-90.

Kommentar:

Alternativ till aluminiumhaltiga medel finns

Man kan nog säga att det generellt finns en påtaglig diskrepans mellan å ena sidan den dynamiska biokemiska och kliniska forskningen inom vitamin B₁₂-området och produktutvecklingen. Detta är intressant men kanske inte så märkligt.

Medel mot pernicios anemi

Sedan vitamin B₁₂ renframställdes i slutet av 1950-talet visades injektioner av både cyano- och hydroxokobalamin kunna effektivt bota den pernicios anemin. Anemiska symtom svarar generellt mycket snabbt på behandling (till och med en flushdos vid Shilling-test kan ge utslag på hematologiska parametrar). De båda derivaten betraktades som ekvipotenta, även om mera frekventa injektioner krävdes av cyanokobalaminlösningen. Neurologiska symtom antogs initialt vara sekundära till anemin – ingen B₁₂-brist utan anemi.

Neurologiska symtom

Det är först under de senaste 10–15 åren som man blivit uppmärksam på att neurologiska symtom mycket väl kan finnas utan anemi, att mera intensiv behandling kan krävas vid neurologiska symtom och att cyanokobalamin kan vara mindre effektivt.

Trots detta är cyanokobalamin fortfarande det globalt mest använda derivatet och i USA det enda. Man kan till och med i vissa arbeten se att cyanokobalamin används som beteckning för vi-

tamin B₁₂ generellt.

Food and Drug Administration i USA avslög registrering av hydroxoderivatet, eftersom det visats kunna inducera ett protein, s k antitranskobalamin II, trots att detta inte tycktes ha någon klinisk relevans.

Man ansåg att fenomenet var kopplat specifikt till hydroxoformen. Senare visade det sig att sustained-release-formen av cyanokobalamin (Betolvex) gav samma induktion, därtill mera frekvent [1,2]. Ingen tillverkare tycks dock ha ansett marknaden tillräckligt intressant för att införa hydroxokobalamin i USA, trots att många amerikanska forskare är kritiska mot cyanokobalamin.

Generellt verkar insikt om att derivaten har olika kinetik och farmakodynamik i stor utsträckning saknas. I den amerikanska motsvarigheten till Fass (Physicians' Desk Reference) kan jag t ex inte hitta några uppgifter om kinetik och farmakodynamik.

Utvecklingen i Europa

I Europa skedde en viss produktutveckling. I Danmark utvecklades kring 1960 sustained-release-preparatet Betolvex och i Sverige några år senare B₁₂-tabletter.

Betolvex bedömdes som överlägset övriga injektionspreparat därför att höga serumnivåer upprätthölls längre. Man utgick ifrån att serumnivån speglade cellulära nivåer och att de två derivaten var ekvipotenta. Att transporten in i

cellen kunde skilja sig åt, liksom omvandlingen från prodrug till aktiva coenzym, hade inte uppmärksammats vid den tidpunkten.

Produktsortimentet bedömdes sannolikt nu vara optimalt. Att andra projekt bedömdes mera angelägna och prioriterades är naturligt. Rimligen minskade därmed företagets kompetens och engagemang inom området.

Inte förrän under de allra senaste åren har ett förnyat intresse väckts. Produktutveckling och klinisk dokumentation av nya produkter kan dock vara mycket kostnadskrävande. Eftersom vitaminpreparat svårigen kan patenteras, kan det vara en osäker investering.

Synen på Betolvex idag

Beträffande Johan Lökks fråga om min syn på Betolvex idag, så skulle jag nog idag som kliniker tveka att använda preparatet, dels därför att det innehåller cyanokobalamin, dels 20 mg aluminiummonostearat per ampull, vilket motsvarar drygt 1,6 mg aluminium.

Detta är mycket, ställt i relation till uppskattade normala, totala kroppsinnehållet av aluminium, ca 40 mg, och det är upp till 80 gånger mera än det dagliga perorala upptaget [3].

Översikt om aluminium

Experimentella studier och kliniska observationer har pekat på möjligheten att aluminium kan bidra till utvecklandet av bl a Alzheimers sjukdom. I sin

översikt om aluminium i läkemedel från 1990 konkluderade Läkemedelsverket:

»Mot bakgrund av aluminiums metabolism kan man inte bortse ifrån att det över lång tid kan ske en ackumulering till toxisk nivå /... / kan ha ett samband med vissa åldersrelaterade sjukdomar med oklar genes» [3].

Aluminium har sedan dess ingalunda frikänts. Även om sambandet inte definitivt fastställts, skulle det kännas olustigt att upprepat tillföra så stora mängder. Ett par nya översiktsartiklar sammanfattar dokumentationen [4, 5].

Det är också riktigt att Betolvex har rapporterats kunna ge nekros vid alltför ytlig injektion [6].

Alternativet Behepan injektionsvätska innehåller visserligen ett konserveringsmedel (paraben), som kan ge överkänslighetsreaktioner, men förefaller mig ändå definitivt mera tilltalande.

Christina Bolander-Gouaille
konsult, Helsingborg

Referenser

- Olesen H, Hom B, Schwartz M. Antibody to transcobalamin II in patients treated with long acting vitamin B12 preparations. Scand J Haematol 1968; 5: 5-16.
- Skouby A, Hippe E, Olesen H. Antibody to transcobalamin II and B12 binding capacity in patients treated with hydroxocobalamin. Blood 1971; 38: 769-74.
- Aluminium i läkemedel. Vad innebär det ur risksynpunkt? Information från Läkemedelsverket, 1990; 2: 88-92.
- Forbes W, Gentleman J. Risk factors, causality, and policy initiatives: The case of aluminium and mental impairment. Experimental Gerontology 1998; 33: 141-54.
- Heininger K. A unifying hypothesis of Alzheimer's Disease. III. Risk factors. Human Psychopharmacol Clin Exp 2000; 15: 1-70.
- Brudvik C, Hamre E. Fettvevsnekrose og oljegranolom etter subkutane injeksjoner med vitamin B12. Tidsskr Nor Laegeforen 1993; 113: 847.

PS om homocystein som riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom

Till min något kortfattade kommentar i Läkartidningen 14/00 (sidorna 1735-6) om homocystein som riskfaktor/riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom, skulle jag kunna tillägga att det redan finns en form av interventionsstudier redovisade, men de har knappast ännu hunnit komma med i översiktsartiklar.

Måttlig hyperhomocysteinemi

Det rör sig om studier av personer med måttlig hyperhomocysteinemi. I flera studier har denna inducerats genom metioninbelastning, vilket resulterat i försämrad endotelieberoende vasodilatation och ökad trombocytaktivitet. Homocysteinsänkande behandling har visats kunna förebygga dessa förändringar eller få dem att gå i regression i placebokontrollerade – i vissa fall cross-over – studier [1-8].

Två nya prospektiva studier

Två nya prospektiva studier i vilka intag av vitaminer, som ingår i homocysteinomsättningen, relaterats till prevalens av koronar sjukdom måste också anses stödja homocysteinhypotesen [9, 10], men de besvarar givetvis inte frågan om hyperhomocysteinemi är riskmarkör eller riskfaktor i sig (eller både och).

I allt större utsträckning väljer man dock internationellt att betrakta hyperhomocysteinemi som en riskfaktor, till och med i nyare läroböcker, t ex Harrisons Principles of Internal Medicine. Man anser där att det finns »good evidence» för att betrakta den som en sådan.

Christina Bolander-Gouaille
konsult, Helsingborg

Referenser

- Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. Circulation 1998; 98: 1848-52.
- Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Newcombe RG, Lewis MJ. Folic acid supplements lower plasma homocysteine and improve flow-mediated endothelial function in healthy adults. Eur J Clin Invest 1999; 29: 659-62.
- Chao C, Chien KL, Lee YT. Effects of

methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilatation and oxidative status in healthy adults. Circulation 2000; 101: 485-90.

- Constans J, Blann A, Resplandy F, Parrot F, Renard M, Seigner M. Three months supplementation of hyperhomocysteinemic patients with folic acid and vitamin B₆ improves biological markers of endothelial dysfunction. Br J Haematology 1999; 107: 776-8.
- Krzanowski M, Domagala TB, Motyl A, Frolow, Szczeklik A. Hyperhomocysteinemia following oral methionine load impairs endothelium-dependent arterial dilatation in atherosclerotic subjects but not in healthy controls. Netherlands J Med 1998; 52 suppl S15.
- Undas A, Domagala TB, Janowski M, Szczeklik A. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid and vitamins B₁₂ and B₆ attenuates thrombin generation. Thrombosis Res 1999; 95: 281-8.
- Usui M, Matsouka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imazumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inaemia: Restoration by folic acid. Clinical Science 1999; 96: 235-9.
- Woo K, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celemajer DS. Folic acid improves endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 2002-6.
- Rimm E, Willett W, Hu B, Sampson L, Colditz G, Manson JA et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 1998; 279: 359-64.
- Voutilainen A, Lakk TA, Rissanen E, Porkkala-Sarataho, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum folate levels are associated with an excess risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease risk factor study (KIHD). Eur Heart J 1999; 20: 668. Abstr Suppl.