

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.

Replik från Recip:

Homocystein – en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom

Debatten om homocystein fortsätter. I ett nytt inlägg i Läkartidningen 20/00 har docent Jan-Håkan Jansson nu insett att Recips marknadsföring för TrioBe har stöd i av Läkemedelsverket fastställd produktresumé. Jansson menar, i likhet med docent Bo Norberg och professor Kjell Asplund i samma nummer av Läkartidningen, att Läkemedelsverket ska gå in och ompröva Fass-texten för TrioBe.

Följer Läkemedelsverket

Vår inställning är det finns omfattande dokumentation som stöder texten i produktresumén. Om Läkemedelsverket detta till trots väljer att ändra sin tidigare bedömning av den vetenskapliga dokumentationen kring TrioBe, kommer Recip självklart att justera sin marknadsföring så att den även i fortsättningen baserar sig på en godkänd produktresumé.

En riskfaktor eller ej?

Huvudpunkten för Norberg/Asplunds och Janssons kritik är sannolikt huruvida homocystein är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom eller inte. För att besvara denna fråga måste man ha en gemensam uppfattning om vad en riskfaktor är för något. Norberg/Asplund har i sitt inlägg framfört sin definition, men helt klart är att Läkemedelsverket och en rad andra forskare inte har samma uppfattning. Begreppen riskfaktor och oberoende riskfaktor förekommer i samband med homocystein i en rad vetenskapliga studier [1-5].

Studier visar samband

Även om vi kommer att få vänta flera år på att interventionsstudier ger oss en bättre bild av orsakssambandet mellan behandling med B-vitaminer, påverkan på homocystein och incidens av hjärt-kärlsjukdom, så finns det ett stort antal studier som visar ett samband mellan hjärt-kärlsjukdom och nivå av homocystein i blod [6]. Om detta är ett kausalt samband diskuteras [7], samtidigt som författarna till en studie publicerad så sent som i april i år menar att det sannolikt finns ett orsakssamband mellan utveckling av venös trombos och homocystein [8].

Vi tycker att det är viktigt för den som förebygger B-vitaminbrist hos

äldre att känna till den värdering av risk som gjorts av många forskare.

American Heart Association [9] gjorde förra året en genomgång kring homocystein, kost och hjärt-kärlsjukdom. Man refererar till ett stort antal studier som visar att incidensen av hjärt-kärlsjukdomar är signifikant högre hos patienter med hyperhomocysteinemi. Dock menar man att det är för tidigt att konkludera med att homocysteinnivåer kan prediktera utveckling av hjärt-kärlsjukdom.

I sin konklusion säger man att högriskpatienter kan identifieras via homocysteinmätning. Sådana riskpatienter kan bli de som har en malnutrition, de med prematur kardiovaskulär sjukdom, och vid viss medicinerings. Till sådana patienter rekommenderar man en vitaminberikad kost eller supplementering med vitaminerna B₆, B₁₂ och folsyra.

Förskrivs på rätt indikation

I likhet med Norberg/Asplund anser vi att TrioBe ska förskrivas på rätt indikation, vilken är »Förebyggande av brist på vitamin B₆, vitamin B₁₂ och folsyra vid otillräckligt födointag eller malabsorption hos äldre». Jansson har formulerat en något annorlunda version som han anger som gällande. Vi ser dock med tillfredsställelse att Norberg/Asplund framhåller att vid rätt indikation så kanske TrioBe kan vara värd sitt pris.

Maria Engedahl, produktchef
Carl-Johan Spak, marknadschef;
Recip AB

Referenser

1. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
2. Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-8.
3. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 132-6.
4. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
5. Chambers JC, Obeid OA, Refsum H, Ueland P, Hackett D, Hooper J et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in UK Indian Asian and European men. *Lancet* 2000; 355: 523-7.
6. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Brattstrom L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246: 425-54.
7. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or causal? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-34.
8. Langman LJ, Ray JG, Evrovski J, Yeo E, Cole DE. Hyperhomocyst(e)inemia and the increased risk of venous thromboembolism: more evidence from a case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 961-4.
9. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases. A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-82.

Kommentar:

»Riskfaktor» – ett semantiskt problem

Många forskare definierar homocystein som en »oberoende riskfaktor utan bevisad kausalitet», och skriver därefter för korthetens skull bara »riskfaktor».

Om Recip i fortsättningen vill hjälpa till med att hålla begrepp och tankelinjer klara, kan »riskfaktor»

enkelt bytas ut mot det neutralare begreppet »riskmarkör».

En bättre Fass-text skulle vara ett stöd på den vägen.

Bo Norberg

docent, medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
bo.norberg.us@vll.se