



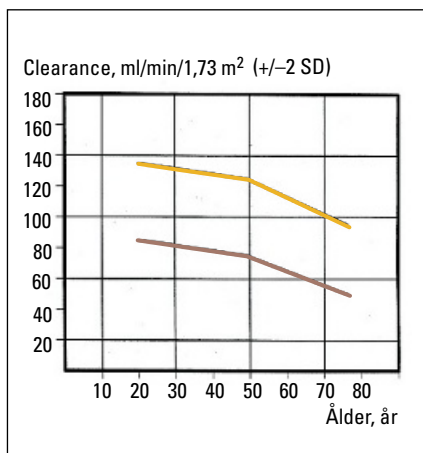
samband mellan njurfunktion och Hcy-nivå [7] finns i artikeln ingen uppgift om serumkreatinin, utan man tolkar okritiskt förhöjda Hcy-nivåer som kobalamin- eller folatbrist. Eftersom det är en observationsstudie kan man inte heller dra några som helst slutsatser om kausalsamband. Den sista referensen i samma annons från 2003 är ett arbete från Framinghamstudien, där man fann att individer med plasma-Hcy >14 µmol/l hade närapå fördubblad risk att utveckla Alzheimers sjukdom jämfört med dem som hade lägre koncentrationer efter en uppföljning på åtta år [8].

Inte heller i denna studie har man tittat på njurfunktionen (man skriver att korrigering för serumkreatinin inte ändrade undersökningsresultatet, men man använde då ett serumkreatinin som togs tio år innan den aktuella studien startade!). Författarna konkluderar dock klokt i sin diskussion att »since there have been no prospective trials of the effect of vitamin supplementation on the incidence of dementia, our findings cannot be used as a basis for setting health policy or treatment recommendations«.

Trots denna konklusion använder sig Recip av studien och försöker få läsaren att tro att dessa patienter har B-vitaminbrist och att de skall behandlas med TrioBe, vilket det inte finns belägg för.

I en annons från 2004 refererar man slutligen till en svensk populationsbaserad interventionsstudie [9]. Enligt denna skall 30–40 procent av studiepopulationen, med en genomsnittsålder på 78 år, ha B-vitaminbrist uttryckt som förhöjda nivåer av Hcy och metylmalonsyra (MMA) i serum. För inklusion i studien krävdes att individerna hade S-kobalamin <300 pmol/l, S-MMA ≥0,37 µmol/l och S-Hcy ≥15 µmol/l. Som bevis för att de förhöjda metaboliterna var tecken på »B-vitaminbrist« anför man att de normaliserades efter det att patienterna fått kobalamin- och i en del fall även folatsubstitution.

Mot detta synsätt kan anföras att hos en stor del av patienterna – även hos dem som efter extensiv utredning visats sakna förändringar i mag-tarmkanalen, vilket skulle kunna orsaka malabsorption och brist – sjunker nivåerna av MMA och Hcy efter kobalaminbehandling,



Figur 1. Det svenska normalmaterialet för Cr-EDTA-clearance visar hur njurfunktionen avtar med stigande ålder.

varför detta faktum knappast kan användas som bevis för att brist föreligger [10].

S-kreatinin finns angivet endast som medelvärde och standardavvikelse, och författarna har således inte försökt se i vilken utsträckning njurfunktionen kan ha påverkat S-Hcy-nivåerna.

I annonserna talas om »samband mellan B-vitaminbrist (mätt som förhöjt Hcy) och ökad sjuklighet«. Därigenom förleder man läsaren att tro att det föreligger ett kausalsamband mellan dessa faktorer, men bevis saknas härför.

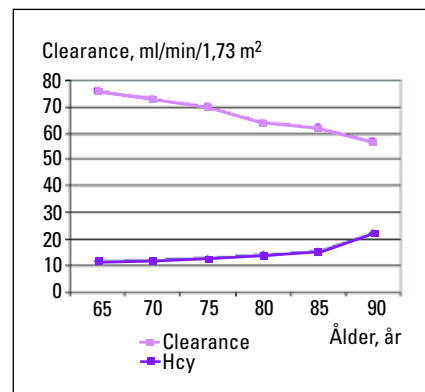
### Homocystein och njurfunktion

Hur skall man då tolka sambandet mellan förhöjda Hcy-nivåer och de sjukdomstillstånd som här angivits? Det finns ett starkt och välkänt samband mellan njurfunktion och Hcy-koncentration [7]. I Framinghamstudien ser man hur Hcy-nivåerna stiger med stigande ålder hos individerna [8]. Om man jämför dessa data med det svenska normalmaterialet för beräkning av Cr-EDTA-clearance (Figur 1) finner man att Hcy-koncentrationen i plasma stiger i det närmaste parallellt med att clearance sjunker (Figur 2). Det finns alltså stark anledning att tro att en stor del av patienterna i de nämnda studierna har förhöjda Hcy-nivåer sekundärt till med åldern avtagande njurfunktion, där ateroskleros och därmed sammanhängande nefroskleros är orsaken.

I de två svenska studierna var medelåldern hos studiepopulationen omkring 80 år. Vid den åldern har många patienter kraftigt nedsatt njurfunktion (Figur 1), och många får sekundärt här till förhöjda Hcy-nivåer. Vad Alzheimers sjukdom beträffar känner vi inte till orsaken. Starka samband mellan sjukdomen och vaskulär sjukdom i form av ateroskleros har emellertid presenterats på senare år [11-13]. Det finns därför skäl att tro att de förhöjda Hcy-nivåerna i Alzheimerstudien endast var en markör för ökad ateroskleros och därmed sammanhängande nefroskleros.

### Vilseledande om riskfaktorer

I ett reklamutskick till läkare, som kallas »Svar läkarforum« och som stöds av Recip, presenterar man något som kallas Syndrom B, vilket förtydligas till »B-vitaminbrist & förhöjt Hcy«. Här får läsaren välja mellan olika svarsalternativ på frågor om förhöjt Hcy som markör för B<sub>12</sub>-brist, B-vitaminbrist i allmänhet och



Figur 2. Nivån av homocystein (Hcy) stiger parallellt med att clearance sjunker (angivna värden är medelvärden).

förhöjt Hcy som riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och demens. Frågorna är formulerade så att läsaren förleds att tro att förhöjt Hcy är en oberoende riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och demens samt uttryck för B<sub>12</sub>-, folat- eller vitamin B<sub>6</sub>-brist.

För att kallas en riskfaktor krävs att en modifiering av densamma leder till förändrad morbiditet eller mortalitet.

Det måste starkt poängteras att det inte finns några vetenskapliga belägg för att en sänkning av Hcy-koncentrationen påverkar dessa två faktorer [5, 8, 14].

## Häpnadsväckande indikationsglidning

TrioBe är inte registrerat på indikationen B<sub>12</sub>- eller folatbrist. I vetenskaplig litteratur används förhöjt Hcy allmänt som ett tecken på B<sub>12</sub>- eller folatbrist. För att finna en nisch för TrioBe gör Recip en ganska häpnadsväckande indikationsglidning. Man förvandlar förhöjt Hcy till ett förstadium till brist och kallar det en riskfaktor för utvecklande av symtom. Att en stor del av patienterna i nämnda studier med största sannolikhet inte har B-vitaminbrist utan endast ateroskleros med nedsatt njurfunktion som följd informerar inte företaget om.

I dagarna skickade Recip ut en broschyr med rubriken »TrioBe sänker homocystein«. I denna hävdar man att B-vitaminbrist är mycket vanlig hos framför allt äldre och »idag är det bara ungefär 1 av 10 med B-vitaminbrist som får behandling«. Företaget ser sålunda en potential för fortsatt kraftig försäljningsökning.

## Ämnat förleda förskrivande läkare

Sammanfattningsvis är Recips mycket aktiva marknadsföring av TrioBe allvarligt missvisande och ämnat att förleda förskrivande läkare. Företaget anmälades redan 1999 till Läkemedelsindustrins informationsgranskningsman (IGM) och fälldes för osaklig marknadsföring. Tyvärr ser situationen inte bättre ut idag. Det saknas således helt evidens för preparatets förskrivning. I en tid av hårda prioriteringar inom sjukvården är det av stor vikt att de behandlingar vi ger är evidensbaserade. Det finns all anledning att se över om preparat som inte uppfyller dessa kriterier skall vara rabattberättigade. TrioBe är ett sådant preparat.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Lindgren A. Mag-tarmstatus bästa diagnostikum vid misstänkt B<sub>12</sub>-brist. Läkartidningen 2000;97:3987-92.

2. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. N Engl J Med 2001;345:1593-600.
3. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss heart study: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:973-9.
4. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Börner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 2004;350:2673-81.
5. Herrmann HC. Prevention of cardiovascular events after percutaneous coronary intervention [editorial]. N Engl J Med 2004;350:2708-10.
6. Jensen E, Dehlin O, Erfurth EM, Hagberg B, Samuelsson G, Svensson T, et al. Plasma homocysteine in 80-year-olds. Relationships to medical, psychological and social variables. Arch Gerontol Geriatr 1998;26:215-26.
7. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:230-6.
8. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med 2002;346:476-83.
9. Björkegren K, Svärdsudd K. Elevated serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in elderly people. A population-based intervention study. J Intern Med 1999;246:317-24.
10. Lindgren A, Swolin B, Nilsson O, Johansson KW, Kilander AF. Serum methylmalonic acid and total homocysteine in patients with suspected cobalamin deficiency: A clinical study based on gastrointestinal histopathological findings. Am J Hematol 1997;56:230-8.
11. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. Lancet 1997;349:151-4.
12. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The nun study. JAMA 1997;277:813-7.
13. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective. Neurobiol Aging 2000;21:153-60.
14. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004;291:565-75.



= artikeln är referentgranskad

När vi flyger händer det att det slår lock för öronen, särskilt när planet går ned för landning. Det beror på ändrade tryckförhållanden i mellanörat. När planet stiger får man ett övertryck, som ofta utjämnas spontant eller genom att man sväljer; vid landning uppstår ett undertryck i mellanörat, som dock inte utjämnas spontant, utan man måste göra Valsalvas manöver, dvs att med sluten mun och näsa pressa luft genom örontrumpeten och ut i mellanörat.



Den som år 1700 upptäckte att lufttrycket i rinofarynx kunde öppna örontrumpeten var den italienske anatomen och kirurgen Antonio Maria Valsalva.

Han föddes 1666 i Imola, idag mera bekant för en av Italiens formel 1-banor, och studerade medicin i Bologna under ledning av Malpighi.

Valsalvas viktigaste skrift var avhandlingen om det mänskliga örat, »De aure humana tractatus«, som kostade honom mer än 15 år av forskningsarbete och över 1 000 dissektioner. Verket inledde en ny era i studiet av otologin. Boken blev ett standardverk under mer än ett sekel.

Valsalva dog i Bologna 1723 i sviterna av stroke.

**Gunnar Hjernerstam**  
provinsialläkare, Storuman