

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Box 55

171 11 SOLNA

Att.: Anja Wikström

## **Omprövning av subventionen för TrioBe (ref 2830/2009) Klargörande information från RECIP/MEDA**

TrioBe är ett receptbelagt läkemedel med indikationen "Förebyggande av symtomgivande brist på vitamin B6, vitamin B12 och folsyra vid otillräckligt födointag eller malabsorption framför allt hos äldre". 1 tablett innehåller: Cyanokobalamin (B12) 0,5 mg, folsyra 0,8 mg, pyridoxinhydrochlorid (B6) 3,0 mg. Doseringen är en tablett dagligen.

TLV anser att TrioBe används i stor omfattning och sannolikt även till friska personer.

TVL hävdar vidare att de vitaminer som ingår i TrioBe tillhandahålls i högre doser till en lägre kostnad i andra subventionerade läkemedel som enligt indikation används för att behandla brist snarare än förebyggande av uppkomst av brist.

Meda delar inte denna bedömning och önskar med detta dokument, inklusive bilaga, ge TLV en mer rättvisande bild av produkten. Förebyggande behandling med TrioBe är ett enkelt och prisvärt sätt att förhindra onödigt lidande hos väl definierade riskpatienter.

### **Förebyggande vård:**

TLV skriver att TrioBe används även till friska personer. Det är ju en tolkningsfråga vad som menas med "friska personer", men som den godkända indikationen lyder "Förebyggande av symptomgivande brist...", så rör det sig om förebyggande behandling av personer med risk att utveckla ett resurskrävande tillstånd. Som beskrivs nedan kan brist på B-vitamin leda till irreversibla skador, och diagnosen brist kan lätt missas.

Prevention är en viktig del av sjukvården. Den första juli 1997 trädde en ny lag i kraft som reglerar prioriteringar inom hälso- och sjukvården (1996/97:60). I den beskrivs hur sjukvården skall prioritera sina resurser. Lagen definierar fyra områden i fallande prioritet:

1. Livshotande akut sjuka, kroniska sjukdomar, Palliativ vård och hospis.
2. Prevention, habilitering/rehabilitering
3. Mindre akut sjuka och kroniska sjukdomar
4. Gränsfall
5. Icke sjukdomar eller skada

Med detta vill Meda visa att "behandling av friska" i vissa fall är en korrekt prioritering. Här rör det sig om förebyggande behandling av vissa riskgrupper.

### **Fakta om de ingående vitaminerna:**

#### *Vitamin B12*

Vitamin B12 finns uteslutande i animaliska produkter, speciellt i inälvsmat som lever och njure men finns också i fisk, ägg och mejeriprodukter. Upptagsprocessen är komplicerad och bl a beroende av saltsyra i magsäcken för att spjälka det från kostens proteiner.

Enterohepatisk återabsorption bidrar till att en stor del av utsöndrat B12 återupptas vilket

leder till en mycket lång halveringstid (2-3 år). Bristssymtom kommer därför långsamt och är många gånger diffusa (1).

### *Folsyra*

Folater finns i många livsmedel men rikligaste källan är mörkgröna grönsaker. Upptaget av kostens folater varierar och anses ligga runt 50% medan det syntetiskt framställda folsyran antas ha ett i det närmaste fullständigt upptag. Folatbrist är en av de vanligaste bristerna, beroende på ett otillräckligt intag men också beroende på onormal metabolism eller ett ökat behov. Enligt Livsmedelsverket är det genomsnittliga intaget av folater i Sverige 217 µg för kvinnor och 232 µg för män (Riksmaten 1998) medan rekommenderat intag är 300-500 µg. Livsmedelsverket konstaterade att endast 30% av männen och 10% av kvinnorna når upp till rekommendationerna. Halveringstiden för folater är ca 100 dagar, varför bristsituationer kan utvecklas snabbt (1).

### *Vitamin B6*

Vitamin B6 finns i många livsmedel, både animaliska och vegetabiliska, goda källor är kyckling, fisk och nötter. Eftersom halveringstiden endast är 12-20 dagar och lagren är begränsade anses en daglig tillförsel vara viktig. Vitamin B6 i dess olika former är endast delvis kartlagda beroende på brister i lämpliga analysmetoder (1).

### **Orsaker till brist**

Ett otillräckligt födointag eller malabsorption är de vanligaste orsakerna till att brist utvecklas men andra livsstilsfaktorer som rökning, alkoholintag, olika sjukdomar och läkemedel eller enzymdefekter påverkar också metabolismen av dessa vitaminer.

### *Malnutrition*

Många äldre har en försämrad aptit, tuggsvårigheter, bristande förmåga att själv laga sin mat osv, något som uppmärksammas alltmer. Kostundersökningar bland äldreboende visar på en betydande andel undernärda, på senaste Riksstämman lyfte prof. Tommy Cederholm upp frågan och menade att Sverige halkat efter i omvårdnaden om de äldre (2). Dessa personer har givetvis inte endast en brist på dessa tre vitaminer men konsekvenserna av en brist kan i detta fall bli extra allvarliga.

### *Malabsorption*

Malabsorption till följd av ffa atrofisk gastrit är också ett påtagligt problem för många äldre. Prevalensen är svår att exakt fastställa, en kartläggning genomförd i Linköping visade att prevalensen av atrofisk gastrit var 36% i åldersgruppen 65-74 och 56% i gruppen över 75 år. Vid nedsatt produktion av saltsyra i magsäcken minskas förmågan att spjälka vitamin B12 från kostens proteiner (3).

### *Andra orsaker*

Annan läkemedelsbehandling kan också påverka upptaget av dessa vitaminer ex långvarig behandling med syrasekretionshämmare, folatantagonister, lustgas eller L-Dopa. 10% av befolkningen har en enzymdefekt i folatomsättningen som innebär att folatintaget måste vara högre än rekommenderat dagligt intag för att överbryggas.

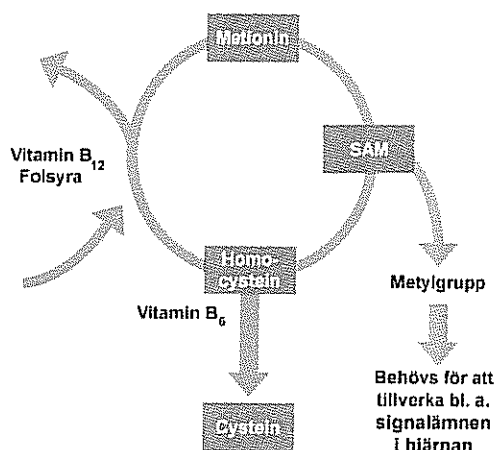
### **Bristmarkörer**

Bästa sättet att fastställa vitaminstatus är omdiskuterat. Halterna av vitamin B12 i blod kan vara svårtydda eftersom både aktiva och inaktiva former inkluderas i analysen. På senare tid har metoder för att endast mäta den aktiva formen holo-TC utvecklats men dessa metoder har ännu inte fått något genomslag i den kliniska vardagen.

Individer med enzymdefekter behöver mer folat för att folatcykeln skall fungera. Detta gör att vi fått en gråzon där man inte kan vara säker på om folatbrist föreligger – analogt med vad vi vetat i många år för vitamin B12.

Rutinanalysmetod för vitamin B6 saknas.

Den bästa bristmarkören anses därför homocystein vara, trots att det inte särskiljer mellan en ren folatbrist eller en ren B12 brist. Homocystein är en aminosyra som ökar i blodet när metionincykeln inte fungerar optimalt. Eftersom vitaminerna som ingår i TrioBe är starkt sammankopplade i metionincykeln anser allt fler kliniker att behandling med både folsyra och vitamin B12 alltid skall ges oberoende av exakta orsaken till ett förhöjt homocysteinvärde.



Metionin är en essentiell aminosyra vars huvudsakliga funktion är att försörja cellerna med metylgrupper. Efter avgivandet av en metylgrupp återstår homocystein, som sedan kan remetyleras till metionin, med hjälp av vitamin B12 och folsyra, eller elimineras via vitamin B6-beroende processer till cystein. När denna cirkulation störs pga brist av någon av de ingående vitaminerna ökar homocysteinnivån i cellen vilket också avspeglar sig i förhöjda plasmanivåer. Ett förhöjt homocysteinvärde är således en tidig markör för vitaminbrist och uppträder långt innan de symptomgivande bristsymtomen.

Med en etiologisk diagnos som bedöms vara malabsorption eller malnutrition i kombination med förhöjda plasmanivåer av homocystein kan man utifrån en kombination av anamnes, klinisk bild, eventuell etiologisk utredning samt laboratorieprov göra bedömningen att patienten kan komma i fråga för TrioBe behandling, med syftet att förhindra en utveckling mot manifesterade bristsymtom.

### Bristsymtom

Eftersom vitaminerna är så starkt sammankopplade är också bristsymtomen likartade. Metionincykelns främsta uppgift är att försörja cellerna med metylgrupper, som i sin tur behövs för att bygga upp bl a myelin, transmittorsubstanter och DNA, RNA. Symtom på brist kan ta sig många olika uttryck, celler med snabb cellomsättning som ex röda blodkroppar (i allvarliga fall pernicios anemi) eller celler i magtarmkanalen är oftast de som i första hand förknippas med bristsymtom (megaloblastanemi, förändringar i munslemhinnan). Dessa klassiska symtom kan dock komma sent medan andra diffusa tecken uppträder tidigare som uttalad trötthet, diffusa gastrointestinala, psykiatriska eller neurologiska problem, symtom som ofta hänförs till normalt åldrande (4).

Bristsymtom kommer således ofta smygande och är många gånger diffusa och varierande och kan därför vara svåra att identifiera. Det kan både vara så att patienten dröjer med att söka vården, men även att diagnosen ställs först efter olika utredningar inom vården (5).

Om brist pågått under en längre tid kan symtomen ge irreversibla skador framför allt av neurologisk och neuropsykiatrisk art. Neurologiska komplikationer är vanliga hos äldre vid manifest B12-brist (75-90% av fallen). Symtomen försämras successivt och kan drabba både det perifera och det centrala nervsystemet som exempelvis känselbortfall i extremiteterna eller gångsvårigheter men också kognitiva förändringar som minnesstörningar och koncentrations svårigheter. Hur lång tid som bristsituationen har förekommit är avgörande för om vitamin B12 behandling kan bota symtomen eller inte (6).

Om bristen lämnas obehandlad kan komplikationer således ge hög sjuklighet. Det är därför viktigt att identifiera patienter med risk att utveckla brist och behandla dessa innan bristsymtom uppstår, för att förhindra onödigt lidande hos patient och onödigt användande av vårdens resurser.

### **Vilken behandling skall ges?**

Det kan vara svårt att enkelt härröra riskerna för brist till endast ett enskilt vitamin varför många förespråkar att man samtidigt skall ge folsyra och vitamin B12. Kombinerad brist av folsyra och B12 är vanlig hos äldre personer. Enbart behandling med folsyra riskerar dessutom att maskera hematologiska symtom som beror på B12 brist med irreversibla neurologiska symtom som följd (7).

Många studier visar att en dosering över 800 µg folsyra inte bidrar till en ökad homocysteinsänkning, dosen 800 µg anses också tillräcklig för att motverka de relativt vanliga enzymrubbningsarna i folatomsättningen (8).

Folacin (5 mg) innehåller en onödigt hög dos för att förebygga brist. Diskussioner och studier om folsyrans potentiella cancerframkallande effekt pågår.

Kosttillskott med B12 innehåller oftast de rekommenderade dagliga intaget på 2 µg vilket för äldre kan vara för låg dos med tanke på upptagsproblematiken.

B12 givet oralt i höga doser visades redan på 60-talet vara ett effektivt sätt att tillföra B12 till personer med absorptionsproblem. Studier har visat att oralt givet B12 i doser mellan 125-1000µg ger ett tillräckligt skydd mot bristsymtom (9).

Vid huvudsakligen två anledningar kan oral högdossubstitution av vitamin B12 hos äldre komma i fråga. Dels vid pernicioza som beror på avsaknad av intrinsic factor, som normalt finns för att aktivt underlätta absorptionen av B12. Hos 20-30% av personer med brist antas bristen bero på detta. Den andra anledningen är Food-cobalamin malabsorption som karaktäriseras av en oförmåga att frigöra bundet cobalamin från kostens proteiner. Hos 50-70% av fallen är detta orsaken. Orsaken till detta syndrom är vanligtvis atrofisk gastrit (med eller utan Helicobakter pylori infektion) men också långtidsbehandling med antacida eller biguanidiner kan vara en orsak. Bristsymtomen kan vara mer diffusa och komma smygande jmf med pernicioza. Andrés el al har utifrån en litteraturgenomgång presenterat en behandlingsstrategi för oral behandling (vid bristande intag, malabsorption och pernicioza):

*Attac treatment:* Cyanocobalamin 1000 µg/dag under en månad

*Underhållsbehandling:* Cyanocobalamin 125-500 µg/dag vid bristande födointag eller malabsorption eller Cyanocobalamin 1000 µg/dag vid pernicioza (9).

TrioBe är det enda preparatet som är avsett för förebyggande av symptomgivande brist vid otillräckligt födointag eller malabsorption, hos äldre. Dosererna är anpassade för det ändamålet medan övriga läkemedel på marknaden har onödigt höga doser ffa av folsyra. För personer med upptagsproblem är ofta behandlingen livsvarig och då är compliance extra viktig, doseringen en tablett dagligen i stället för att kombinera flera produkter är därför en stor fördel.

### **Omfattning av användning samt prisjämförelse**

Vg se bilaga "Nationell prisjämförelse B-vitaminer" som sammanfattningsvis visar att det inte på ett enkelt och prisvärt sätt går att få samma innehåll som i TrioBe genom att kombinera andra tillgängliga produkter på marknaden. Prisjämförelsen visar att priset för en dagsdos TrioBe (2,19 SEK) blir lägre än en kombination av samma substanser från tillgängliga produkter på marknaden. Om jämförelse med enbart en kombination av folsyra och B12 görs, blir TrioBe 44 öre dyrare per dagsdos än det billigaste tillgängliga alternativet (Behepan och Folacin). Nackdelen med detta alternativ är dock att det blir två tablett istället för en tablett samt att folsyra-dosen är onödigt hög. En kombination med Behepan och en folsyra-produkt med mer adekvat dos (Folsyra APL) blir 2.81 SEK dyrare per dag jämfört med TrioBe.

TrioBe används inte i någon extremt stor omfattning. Under 2009 förskrevs knappt 500 000 årsbehandlingar av receptbelagda B-vitaminer. 56% av dessa var B12-behandling företrädesvis i tablettform, 30% Folacin och 14% TrioBe.

Således förskrevs ca 70 000 årsbehandlingar av TrioBe under 2009, vad som exakt föranledde förskrivningen kan inte, utifrån befintliga data, härledas men malabsorption och malnutrition kan på goda grunder antas ligga bakom merparten. Dessa tillstånd är tyvärr mycket vanliga hos många äldre och ett väl fungerande preparat byggt på modern forskning med doser avpassade för dessa målgruppers behov finns ett starkt intresse för både hos läkare och bland patienter.

### **TrioBe konklusion**

TrioBe är en unik produkt med en unik indikation. Dess plats är förebygga symtomgivande brist, dvs målgruppen är de äldre personer som pga otillräckligt födointag eller malabsorption kan ha det svårt att tillgodogöra sig dessa viktiga vitaminer.

Att de tre B-vitaminerna som har en vital roll i metioninomsättningen finns i en tablett är en stor fördel ur compliance synpunkt. Mängderna är väl avvägda och ffa när det gäller folsyra är det önskvärt att dosen är relativt låg. Folsyra är den syntetiska formen av kostens folater och eventuella risker med ett högt intag av folsyra (5 mg i Folacin) diskuteras.

Att påstå att man med TrioBe behandlar friska individer är således inte korrekt, det är viktigt att tidigt identifiera och behandla riskgrupper för brist. Om bristsituationen pågår under längre tid orsakad av att diffusa symtom fördröjer diagnos, kan irreversibla bristsymtom uppstå.

Preparat som förebygger och/eller behandlar brist på vitaminer och mineraler ingår ofta i läkemedelsförmånen. Nyligen beslutades t ex att licenspreparatet Vitamin D3 Forte Renapharma skall ingå i högkostnadsskyddet. Det finns ett flertal tidigare godkända vitaminer och mineraler med indikationen förebyggande av brist, i tillägg till behandling av brist.

Sammanfattningsvis finns övertygande skäl till att TrioBe ska kvarstå inom förmånssystemet.

Solna, 29 januari, 2010



Anne Bergman  
Medical Director  
MEDA AB



Britta Lewald  
Medical Advisor  
MEDA AB

**Bilaga: "Nationell prisjämförelse B-vitaminer"**

**Referenser:**

1. Handbook of Vitamins Third Edition 2001. edited by RB Rucker et al
2. Agerberg M. Var femte sjukhuspatient är undernärd. Läkartidningen 2009;49:3322
3. K Borch. Epidemiologiska, kliniska och patofysiologiska studier av kronisk gastrit och dess konsekvenser. FORSS (forskningsrådet sydöstra Sverige) 2006 Dokumentnummer: 1402
4. Björkegren K, Svärdsudd K. A population-based intervention study on elevated serum levels of methylmalonic acid and total homocysteine in elderly people: results after 36 months of follow-up- Journal of Internal Medicine2004;256:446-452
5. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency. Early treatment may prevent devastating complications. Postgrad Med 2001;110:99-105
6. Baik&Russel. Vitamin B12 Deficiency in the elderly. Annu. Rev. Nutr 1999;19:357-77
7. Selhub J et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993;270:2693-8
8. Wald DS at al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. Arch Intern Med 2001;161:695-700
9. Andrés E et al. Oral cobalamin (vitamin B12) treatment. An update. Int J Lab Hematol 2008 Nov 19