

TÆNK PÅ VITAMIN: B12-mangel – også hos patienter med normal hæmoglobin. Hvordan er det nu, vi stiller diagnosen korrekt, og hvad er det lige med B12- værdi kontra MMA og homocystein? Få her en hovedsageligt laboratoriemedicinsk opsummering.

VITAMIN B12-MANGEL UDEN ANÆMI – en vigtig diagnose

BIOGRAFI

Ebba Nexø er speciallæge i klinisk biokemi og professor i faget. Hun har gennem mere end 40 år forsket inden for B12-området.

Bettina Borre Buhl er uddannet bioanalytiker med sundhedsfaglig diplomuddannelse. Johan Frederik Håkonsen Arendt er læge og ph.d. fra Aarhus Universitet med primært forskningsvirke inden for vitamin B12 og anvendelse af blodprøvesvar i registerforskning.

KONTAKT

e.nexo@dadlnet.dk

TEKST:

EBBA NEXØ, BETTINA BORRE BUHL, JOHAN FREDERIK HÅKONSEN ARENDT



FOTO: COLOURBOX

RESUME: Artiklen gennemgår de mest almindelige spørgsmål vedrørende diagnostik, udredning og behandling af B12-mangel. Mange patienter er overflødig i farmakologisk behandling med B12-præparater, og der er sket mere end en fordobling af antallet de sidste 20 år. Men måske endnu vigtigere, at andre patienter underbehandles og har brug for hyppig injektion af B12. Der advokeres for, at klinikere og laboratorielæger i fællesskab udarbejder opdaterede guidelines for udredning og behandling af tilstanden.

Få tanken – det kan være vitamin B12-mangel. Det er den største udfordring, når sygdommen præsenterer sig uden anæmi. Diagnosen stilles typisk på baggrund af et lavt plasma B12 og et højt niveau af plasma methylmalonsyre (MMA). Undersøg ved hjælp af CobaSorbtesten, om patienten kan optage vitaminet. I dag kan testen dog kun udføres i Region Midt. Kun patienter, der ikke kan optage vitaminet, bør have livslang farmakologisk behandling. En behandling,

der skal tilpasses den enkelte patient, også selv om det betyder hyppige injektioner.

I dag behandles ca. 2 % af alle danskere med vitamin B12-præparater i almen praksis. Antallet er mere end fordoblet inden for de sidste ca. 20 år.

I denne artikel præsenterer vi en kort sygehistorie (figur 1), og vi forsøger at besvare de hyppigste spørgsmål vedrørende vitamin B12 (B12).

Historien om vitamin B12

B12 er nødvendig for DNA-syntesen og for en normal funktion af nervecellerne. Isolering af vitaminet i midten af det forrige århundrede var en solstrålehistorie. Indsprøjtning af det isolerede vitamin kunne fuldstændigt helbrede den indtil da dødelige form for megaloblastær anæmi, pernicios anæmi. Og administreret tidligt nok kunne indsprøjtningerne også forebygge irreversible neurologiske skader forårsaget af mangel på B12 (1).

Der er et betydeligt 'doctor's delay' i diagnosticeringen af B12-mangel

Hvorfor udvikler patienten vitamin B12-mangel?

B12 findes i animalske fødevarer, og på verdensplan er manglende indtag den hyppigste årsag til B12-mangel. I Danmark kan manglende indtag ses hos personer, der udelukkende spiser vegetar-/veganerkost.

B12 optages gennem en proces, der kræver en normal produktion af proteinet intrinsic factor i ventriklen og en normalt fungerende distaleum (2), hvor optagelsen finder sted.

Ved den klassiske B12-mangel, pernicios anæmi, er produktionen af intrinsic factor ophørt på grund af en autoimmun destruktion af parietalcellerne, men også andre årsager til nedsat/manglende funktion af parietalcellerne kan medføre B12-mangel, herunder behandling med syrehæmmende medicin.

Hvornår kan patientens symptomer skyldes vitamin B12-mangel?

Historisk set er B12-mangel knyttet sammen med pernicios anæmi. Det har i mange år været et problem, fordi lægen ofte udelukker B12-mangel, hvis patienten ikke har anæmi. En undersøgelse blandt medlemmer af en forening for patienter med pernicios anæmi i Storbritannien viser, at der er et betydeligt "doctor's delay" på ofte flere år i diagnosticeringen af B12-mangel (3).

Alle patienter med makrocytær anæmi skal selvfølgelig undersøges for B12-mangel. Men B12-

Sygehistorie

Tidligere rask 43-årig kvinde søger egen læge med tiltagende diffuse symptomer. Indledende undersøgelse viser ikke tegn på specifik sygdom. Patienten henvises i forløbet til udredning på reumatologisk afdeling og udredes desuden for hjertesygdom. Patienten bliver støt dårligere, er sygemeldt i 3 måneder og skifter job til mindre belastende stilling. Hun har tiltagende symptomer med bl.a. udtalt træthed, daglig hovedpine, hukommelsesproblemer, glossitis, smerter fra led og muskler samt snurrende og stikkende fornemmelse i hænder og fødder. Ingen anæmi eller øget MCV.

Først efter et forløb på godt 5 år stilles diagnosen: klassisk pernicios anæmi – uden anæmi. Plasma B12 er i bund, og gastroskopi fastslår tilstedeværelse af atrofisk gastrit.

Standardbehandling med hydroxo-B12 indledes med vedligeholdelsesbehandling hver 3. måned. Patienten får recidiverende symptomer allerede en måned efter injektion, men symptomerne kan forebygges ved injektioner hver 3. uge. På denne behandling – og behandling for autoimmun stofskiftesygdom, som blev diagnosticeret under forløbet – har patienten været stort set symptomfri i de sidste to år og er tilbage i sin oprindelige fuldtidsstilling.

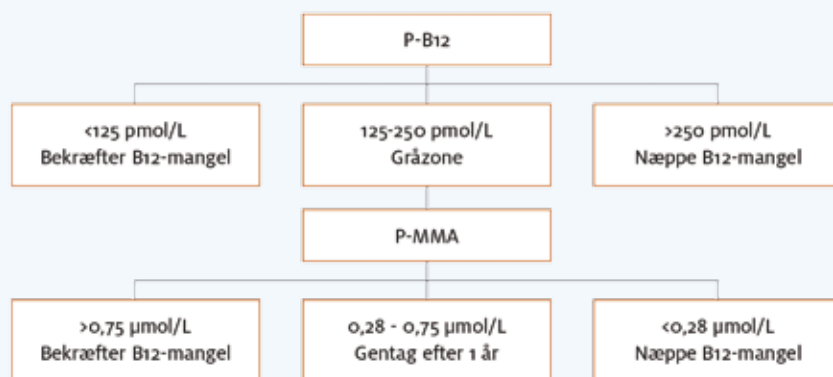
Efterfølgende er også patientens mor blevet diagnosticeret med pernicios anæmi – uden anæmi.

Tre vigtige fokuspunkter for pernicios anæmi/alvorlig B12-mangel:

- Det kliniske billede er diffust, og diagnosen overses hos patienter, der ikke har anæmi.
- Behandling bør sikre, at patienten holdes symptomfri – også selv om det betyder injektioner langt hyppigere end hver 3. måned.
- Sygdommen har en arvelig komponent, og patienten har ofte andre autoimmune sygdomme.

mangel skal overvejes hos alle patienter med uforklarlige neurologiske symptomer og hos patienter med uafklarede tegn på eller allerede diagnosticeret autoimmun sygdom. Andre risikogrupper er patienter med gastrointestinale sygdomme, ældre over 65 år, familiær forekomst af pernicios anæmi samt vegetarer/veganere (4).

FIGUR 1 Karakteristisk sygehistorie og vigtige fokuspunkter.



FIGUR 2 Laboratorieprøver ved diagnose af B12-mangel. De viste grænser svarer til et referenceinterval for plasma-B12 (P-B12) på 200-600 pmol/L. Grænserne kan variere lokalt.

Hvordan diagnosticeres vitamin B12-mangel?

To analyser står centralt, når mistanke om B12-mangel med eller uden anæmi skal bekræftes eller udelukkes: plasma B12 og methylmalonsyre (5).

Måling af plasma B12 har været mulig i mere end 60 år og er stadig den analyse, der typisk anvendes som førstevalg. En meget lav værdi (<125 pmol/L) bekræfter diagnosen, men B12-mangel kan ikke udelukkes, selv om værdien af B12 er væsentligt højere. En diagnostisk strategi er vist i figur 2.

MMA ophobes i cellerne, når de mangler B12. Er plasma MMA under 0,29 µmol/L, er det ikke sandsynligt, at patienten lider af B12-mangel. Men jo højere værdien er, des mere sikker er diagnosen. Let forhøjede værdier (<0,75 µmol/L) kan dog skyldes en nedsat nyrefunktion. Også homocystein ophobes, når B12 mangler. Denne analyse har dog to problemer. Dels påvirkes resultatet af andet end B12-status, og dels er prøvehåndtering besværlig (6).

Der arbejdes fortsat på at forbedre diagnostikken af B12-mangel. Analyse af den del af blodets B12, der er tilgængelig for kroppens celler, holoTC/aktivt B12, er blevet mulig inden for de sidste år (7). Analysen kan med tiden komme til at erstatte plasma B12.

Hvordan skal årsagen til vitamin B12-mangel udredes?

Når patienten har fået diagnosticeret B12-mangel, er næste skridt alt for ofte at starte en livslang behandling med farmakologiske doser af B12. Men før en sådan behandling startes, bør årsagen til B12-mangel udredes. Navnlig er det vigtigt at vide, om patientens evne til at optage vitaminet er bevaret. I mange år var det vanskeligt at få dette vurderet, fordi det ikke længere er muligt at få udført Schillings-testen; en test, hvor patientens evne til at optage en radioaktiv dosis af vitaminet bliver undersøgt. Nu er der udarbejdet

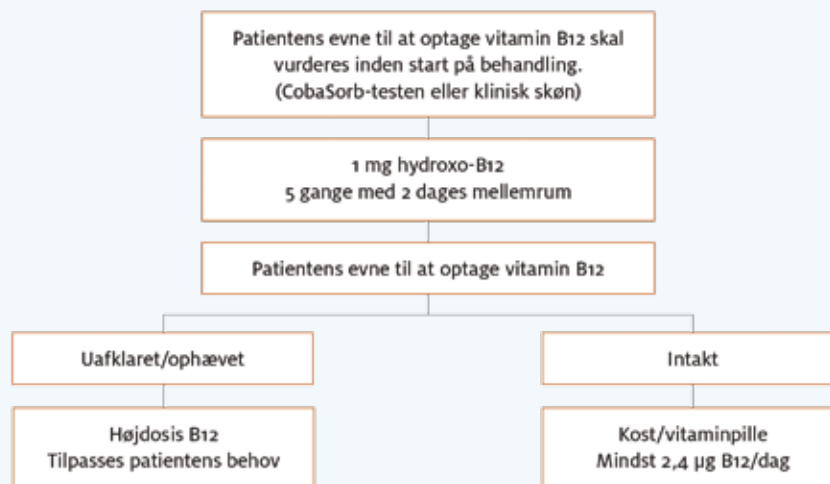
en ny test, CobaSorb (8). Ved denne undersøgelse måles stigningen i holoTC, efter at patienten i to dage har indtaget 3 x 9 µg cyano-B12. Testen udføres i rutinen på Blodprøver og Biokemi ved Aarhus Universitetshospital. I dag kan analysen alene rekvireres af læger i Region Midt, men på sigt må den forventes udbudt over hele landet, så den kan udføres hos alle inden start på livslang behandling med B12-vitamininjektioner (figur 3).

En række andre undersøgelser kan bidrage til afklaring af årsagen til B12-mangel. Et positivt resultat for intrinsic factor-antistof er diagnostisk for en klassisk pernicios anæmi – også selv om patienten ikke har anæmi. Men også patienter, der ikke har intrinsic factor-antistoffer, kan have klassisk pernicios anæmi – med eller uden anæmi. Tilstedeværelse af autoantistoffer mod parietalceller kan understøtte diagnosen, men analysen kan være positiv, også selv om patienten ikke har pernicios anæmi – og negativ selv om patienten har sygdommen (4). Selv om disse to analyser kan bidrage til at udrede årsagen til B12-mangel, begrænser deres manglende diagnostiske sensitivitet og specificitet deres praktiske anvendelighed.

Hvordan skal vitamin B12-mangel behandles?

Korrekt og hurtig behandling af patienter med B12-mangel er en forudsætning for at undgå varige neurologiske symptomer.

Alle patienter med alvorlig vitamin B12-mangel skal indledningsvis behandles med intramuskulære injektioner af B12. Hyppigst anvendt er en indledende behandling med 1 mg hydroxo-B12 (bl.a. markedsført som Vibeden i Danmark) i alt 5 gange med 2 dages mellemrum, eller til patienten er symptomfri/uden yderligere forbedring i symptomerne. Patienter, der ikke kan optage vitaminet, skal fortsætte med intramuskulære injektioner hver 2.-3. måned. Højdos oral behandling kan hos nogle – men ikke alle – patienter



FIGUR 3 Behandling ved diagnosticeret B12-mangel

Hos patienter i metformin-behandling ses ofte et lavt plasma B12

være tilstrækkelig vedligeholdelsesbehandling. Cirka 1 % af en oral dosis optages ved passiv diffusion. Det betyder, at ~10 µg optages fra en tablet med 1 mg B12. Patienter, der kan optage vitaminet, skal efter den indledende behandling sikres en diæt med et tilstrækkeligt indhold af B12 eller skal anbefales at tage en daglig vitaminpille med mindst 2,4 µg B12.

Vi har i dag alt for mange patienter i livslang behandling med farmakologiske doser af B12, fordi patienterne sættes i behandling, uden at deres evne til at optage vitaminet er blevet undersøgt. Forbruget af Definerede Døgn Doser (DDD)/1.000 indbyggere er steget fra 5,7 i 1997 til 13,2 i 2016. Forbruget er således mere end fordoblet på 20 år (tallene stammer fra medstat.dk). Vi undersøgte for nogle år siden 44 patienter, der i mindst ét år var behandlet med B12-injektioner. Vi fandt, at behandlingen var overflødig hos næsten 80 % af patienterne (8). Deres optagelse af vitaminet var helt normal, og deres B12-behov kunne derfor dækkes af en almindelig kost, eller alternativt en daglig vitaminpille.

Hos patienter i injektionsbehandling er biokemisk kontrol kun nødvendig, hvis interval for injektioner skal tilpasses patientens behov. Kontrolprøven skal tages umiddelbart inden næste injektion og skal altid omfatte måling af MMA, da plasma B12 alene ikke kan anvendes som behandlingskontrol. Hos patienter, der vedligeholdes på kost eller en daglig vitaminpille, skal biomarkører for vitamin B12-mangel kontrolleres ved mindste tegn på fornyet vitamin B12-mangel.

Hvad med patienter, der har behov for hyppige injektioner af vitamin B12?

Patientundersøgelser fra Storbritannien viser, at to tredjedele af patienterne er utilfredse med deres vitamin B12-behandling (3). Vi har ikke tilsvarende undersøgelser fra Danmark, men vi kender

BOX 1 B12-diagnostik og -behandling – kort fortalt

- Uforklarede vage symptomer – også hos patienter, der ikke har anæmi.
- B12-diagnostik-pakke (plasma B12 og MMA) kan understøtte diagnosen.
- CobaSorb-testen kan vise, om patienten kan optage B12.
- Livslang farmakologisk behandling af patienter, der ikke kan optage B12.
- Behandlingsinterval fastsættes efter patientens behov.

TABEL 1 Sygdomme, hvor total B12 kan være forhøjet (13).

- Kræft, især hæmatologiske kræftformer og leverkræft.
- Kronisk og akut leversygdom.
- Kronisk og akut nyresygdom.
- Visse autoimmune sygdomme, især autoimmunt, lymfoproliferativt syndrom.
- Transcobalamin auto-antistoffer (ikke relateret til sygdom).

mange eksempler på patienter, der ikke føler sig velbehandlet på standardvedligeholdelse med injektion af hydroxo-B12 hver 2.-3. måned. Vi kender ikke årsagen til, at nogle patienter har behov for hyppige injektioner, men det er vigtigt at lytte til disse patienter og at få indstillet behandlingshyppigheden, så patienten bedst muligt holdes symptomfri for navnlig generende neurologiske symptomer. B12 er ganske ufarligt, og der er derfor ingen risiko forbundet med hyppige injektioner, heller ikke hvis behovet viser sig at være injektioner med bare ugers mellemrum. Som kuriosum kan nævnes, at meget store intravenøse doser af hydroxo-B12 anvendes som antidot mod cyanidforgiftning, dette helt uden bivirkninger, fordi overskydende B12 ganske enkelt udskilles med urinen (10).

Er det ligegyldigt, hvilket vitamin B12-præparat der anvendes?

B12 er fælles betegnelse for alle stoffer, der i kroppen kan omsættes til den aktive form af vitaminet. Terapeutisk anvendes i Danmark to former; cyano-B12 bruges i tabletter, medens hydroxo-B12 anvendes i injektionspræparatet markedsført som bl.a. Vibeden.

Vi udredte for nogle år siden en dansk patient for behandlingssvigt (11). Han var diagnosticeret med pernicios anæmi i Tyskland og sat i injektionsbehandling med et cyano-B12-præparat, der ligesom de danske gav en dosis på 1 mg B12 pr. injektion. Det var billigt, så ved hjemkomsten havde patienten medbragt et lager, som den praktiserende læge anvendte til injektion hver 3. måned. Men behandlingen virkede ikke. Årsagen var, at det tyske præparat havde en anden formulering end de danske, og at det skulle injiceres ca. en gang om måneden. Forløbet understreger, at lægen skal være opmærksom på, hvordan det enkelte B12-præparat virker, også selv om det aktive



Tænk på B12-mangel, selv om patienten har normale hæmatologiske parametre

stof er det samme.

Er et forhøjet total plasma B12 af betydning?

Hos godt 5 % af alle patienter, der får rekvireret og målt plasma B12, finder vi værdier, der er over øverste grænse for referenceintervallet (>600 pmol/L) (12). Er patienten i behandling med farmakologiske doser af vitamin B12, er der ikke grund til yderligere udredning. Det er forventeligt, at B12 er højt hos disse patienter, og vi kender ikke til, at dette er skadeligt for patienten, hverken på kort eller langt sigt. Men er patienten ikke i B12-behandling, skal en række andre forklaringer overvejes. Tabel 1 sammenfatter, hvilke sygdomme og sygdomsgrupper det drejer sig om (12). En værdi for plasma B12 på >800 pmol/L er forbundet med en knap 7 % risiko for at få en kræftdiagnose i det første år, efter at målingen er foretaget – men det betyder også, at 93 % af disse patienter ikke får kræft inden for det første år. Til sammenligning er risikoen for kræft kun godt 2 % ved niveauer inden for referenceintervallet (200-600 pmol/L) (12).

Det skal understreges, at man ikke kan betragte højt plasma B12 som en selvstændig markør for kræft eller anden alvorlig sygdom. Resultatet kan alene anvendes som pejlemærke for en ekstra udredning af patienten for de nævnte sygdomme, men i de fleste tilfælde må det betragtes som et tilfældigt fund, der for en sikkerheds skyld kan kontrolleres efter ca. et år.

Hvad hvis klinik og laboratorieprøver ikke passer sammen?

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, varetager højt specialiserede funktioner i forbindelse med udredning af patienter med mistænkt vitamin B12-mangel. Vi rådgiver og udfører specialanalyser (13). Et tilbud, der udnyttes ikke bare af danske læger, men af kolleger fra mange steder i verden.

To situationer skal nævnes. Lægen finder et lavt plasma B12 hos en i øvrigt rask gravid kvinde. Skal B12-behandling igangsættes? Analyse af total B12 kan ikke anvendes til diagnose af B12-mangel under graviditeten, fordi plasmaniveauet

hen mod termin falder med næsten 50 %. MMA viser en let stigning, men ved et forhøjet MMA bør mistanke om B12-mangel fastholdes (14).

Hos patienter i metformin-behandling ses ofte et lavt plasma B12 (15). Vi ved ikke, om det er ensbetydende med klinisk betydningsfuld B12-mangel, og det kan være vanskeligt at udelukke hos disse patienter, der ofte på grund af nedsat nyrefunktion vil have forhøjet MMA, og som på grund af deres diabetes kan have vage neurologiske symptomer. Hos denne patientgruppe kan det være rimeligt at prøve, om B12-behandling har effekt, og så ophøre igen, hvis effekten udebliver.

Hvad er det største problem for B12-diagnostik og -behandling?

Set fra den praktiserende læges stol er der to vigtige udfordringer. Lægen skal tænke på, at patienten kan have B12-mangel. Det er ikke så let, som det lyder, fordi B12-mangel har så mange "ansigter". Som tommelfingerregel skal det udelukkes hos alle patienter med vage og ukarakteristiske symptomer, der ikke kan tilskrives anden sygdom, især når disse ses hos patienter, der ikke tidligere har været i kontakt med sundhedsvæsenet eller tilhører risikogrupperne for B12-mangel. Og så skal lægen sikre, at de patienter, der har behov for vedvarende farmakologisk behandling med vitamin B12, får en tilstrækkelig behandling – også hvis det kræver injektioner hyppigere end hver tredje måned.

Forskningsmæssigt er den store udfordring at få afkodet B12-manglens mange ansigter. Helt centralt er det at forstå, hvordan B12-mangel hænger sammen med de neurologiske symptomer, og hvordan dette vigtige symptom på B12-mangel bedst behandles og forebygges.

Samlet set er der behov for, at klinikere og laboratorielæger sammen får udarbejdet opdaterede guidelines for diagnose og behandling af vitamin B12-mangel.

Økonomiske interessekonflikter:
ingen angivet

REFERENCER

1. Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia—the dawn of molecular medicine. *N Engl J Med.* 2014;370(8):773-6.
2. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(6):345-54.
3. Hooper M, Hudson P, Porter F, McCaddon A. Patient journeys: diagnosis and treatment of pernicious anaemia. *Br J Nurs.* 2014;23(7):376-81.
4. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60.
5. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):313S-21S.
6. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004;50(1):3-32.
7. Nexø E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):359S-65S.
8. Hvas AM, Morkbak AL, Nexø E. Plasma holotranscobalamin compared with plasma cobalamins for assessment of vitamin B12 absorption; optimisation of a non-radioactive vitamin B12 absorption test (CobaSorb). *Clin Chim Acta.* 2007;376(1-2):150-4.
9. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexø E. The vitamin B12 absorption test, Cobsorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(5):432-8.
10. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas.* 2012;24(3):225-38.
11. Arendt J, Nexø E. Behandlingsrespons ved B12-vitamin-mangel afhænger af det anvendte B12-vitamin-præparat. Ugeskrift for læger. 011;173(42):2634-5.
12. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sorensen HT. Elevated Plasma Vitamin B12 Levels as a Marker for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(23):1799-805.
13. Nexø E, Arendt J. Seks spørgsmål om vitamin B12. *Klinisk Biokemi i Norden.* 2016;4:7.
14. Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexø E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica.* 2007;92(12):1711-2.
15. Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie.* 2013;95(5):1056-61.

Artiklen er fra
Månedsskrift for almen praksis
november 2017