

Utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne

Emil Nyquist¹, Helle Borgstrøm Hager², Per Ole Iversen^{3,4} Øivind Torkildsen⁵ og Marte Kvittum Tangen⁶

¹Seksjon for blodsykdommer, Sykehuset i Vestfold HF

²Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold HF

³Avdeling for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus

⁴Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo

⁵Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

⁶Leder Norsk forening for allmenntidisin

Jon Haffner, pensjonert gastrokirurg, har bidratt vesentlig til første utgave i 2018 og motivert gruppen for å revidere anbefalingene.

2. utgave februar 2022

Oppsummering

- Det finnes ingen gullstandardanalyse for påvisning av vitamin B₁₂-mangel. Diagnosen stilles ved vurdering av klinikk og risikofaktorer sammen med laboratorieprøver.
- Lav vitamin B₁₂ uten funksjonell vitamin B₁₂-mangel kan sees ved haptokorrinmangel, p-pillebruk, svangerskap og ved folatmangel.
- Nevrologiske symptomer kan oppstå før anemi eller makrocytose.
- Husk å utrede årsaken til påvist vitamin B₁₂-mangel med mindre den er åpenbar, som f. eks. ved inntak av spesielle dietter eller etter gjennomgått fedmekirurgi uten regelmessig inntak av vitamin B₁₂-tilskudd.
- Peroral vitamin B₁₂-behandling bør vanligvis anbefales fremfor intramuskulær injeksjon.
- Intramuskulære vitamin B₁₂-injeksjoner anbefales ved alvorlige nevrologiske symptomer.

Innhold

Utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne	
Oppsummering:.....	1
Behandling av vitamin B ₁₂ -mangel med uttalt megaloblastær anemi eller alvorlig nevrologi:.....	3
Behandling av vitamin B ₁₂ -mangel uten alvorlige symptomer:	3
Flytskjema for diagnostikk av vitamin B ₁₂ -mangel ved uspesifikke symptomer	4
Flytskjema for diagnostikk av vitamin B ₁₂ -mangel ved sterk klinisk mistanke om mangel.....	5
Vitamin B ₁₂ opptak	6
Forekomst av vitamin B ₁₂ mangel	6
Symptomer på vitamin B ₁₂ mangel.....	7
Laboratediagnostikk av vitamin B ₁₂ mangel	8
Total-vitamin B ₁₂	8
Aktivt vitamin B ₁₂	9
Metylmalonsyre.....	9
Homocystein.....	9
Andre aktuelle laboratorieprøver	10
Årsaker til vitamin B ₁₂ mangel.....	10
Aktuelle undersøkelser for å påvise årsaken til vitamin B ₁₂ -mangel.....	11
Behandling av vitamin B ₁₂ mangel.....	12
Vitamin B ₁₂ -mangel med milde til moderate symptomer, peroral behandling	12
Vitamin B ₁₂ -mangel med uttalt megaloblastær anemi eller alvorlig nevrologi, parenteral behandling	13
Folatmangel.....	13
Forebyggende tilførsel av vitamin B ₁₂	13
Varighet av behandling.....	14
Behandlingsoppfølging og når henvise til spesialist.....	14

Behandling av vitamin B₁₂-mangel uten alvorlige symptomer:

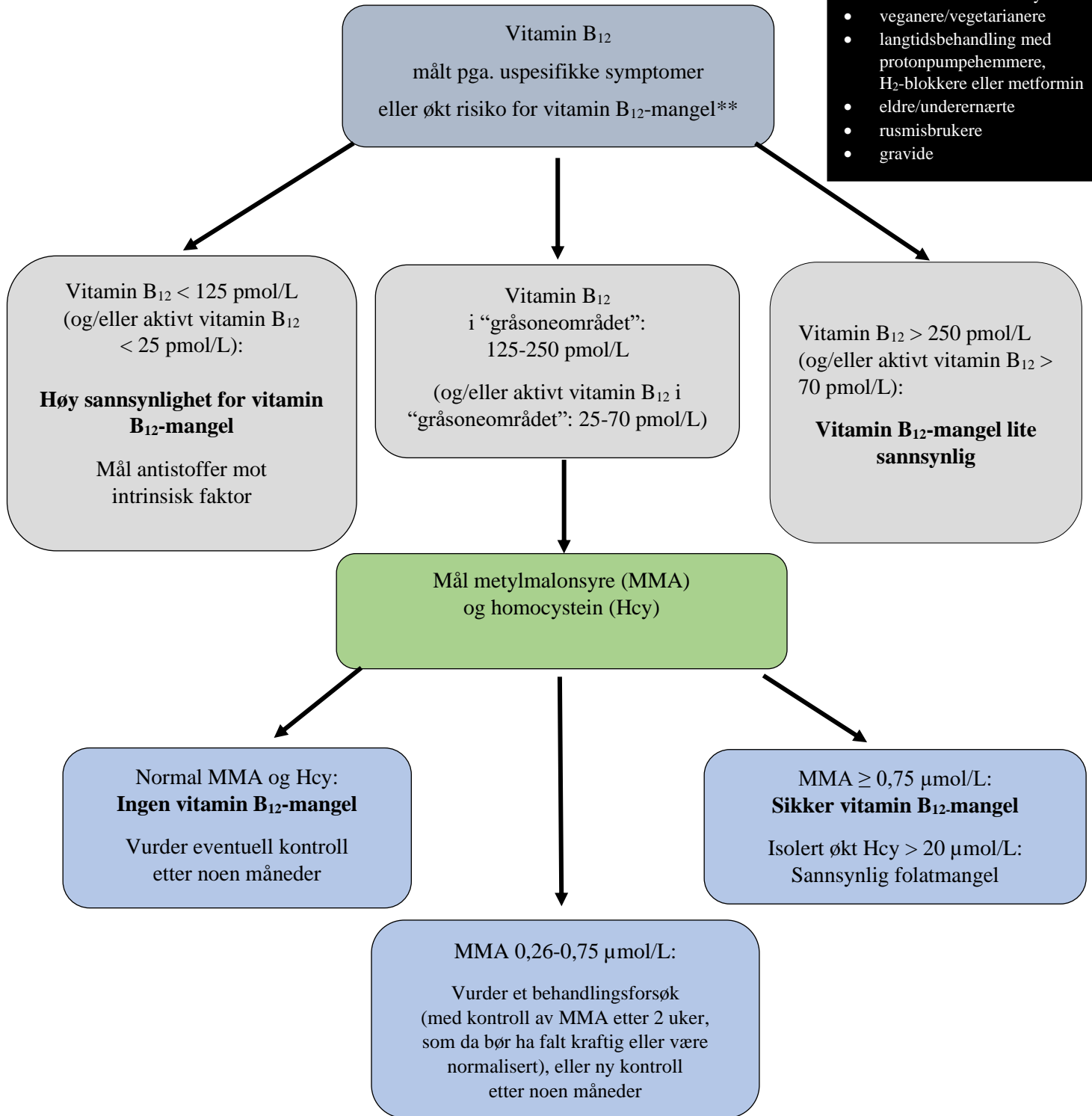
- Vitamin B₁₂-tabletter 1-2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig.
- Hvis mangelen skyldes mangelfullt kosthold alene, kan man gi vitamin B₁₂ i lavere doser, for eksempel TrioBe® 1 tablett x 1 (inneholder 0,5 mg vitamin B₁₂ i tillegg til folat- og vitamin B₆), eller kosttilskudd som inneholder 6-9 µg vitamin B₁₂ hvis mangelen er subklinisk.
- Kontroller vitamin B₁₂, Hb, MCV/MCH, folat og ferritin etter 2-3 måneder. Tegn på vitamin B₁₂-mangel bør være normalisert.
- Hvis behov for livslang terapi: Effekten av vitamin B₁₂-mangel bør følges årlig med kontroll av Hb, MCV/MCH og vitamin B₁₂, eventuelt med tillegg av MMA/homocystein.

Behandling av vitamin B₁₂-mangel med uttalt megaloblastær anemi eller alvorlig neurologi:

- Vitamin B₁₂-injeksjoner, 1 mg intramuskulært daglig i fem dager, deretter:
 - Peroral behandling 2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig.
 - Nevrologiske symptomer: 1 mg intramuskulært ukentlig til symptombedring.
- Kontroller Hb, retikulocytter og ev. MMA etter ca. 2 uker; revurder diagnosen ved manglende retikulocytose og/eller manglende fall i MMA.
- Kontroller vitamin B₁₂, Hb, MCV/MCH, folat og ferritin etter 2-3 måneder. Anemi bør være normalisert, men reversering av nevrologiske symptomer kan ta opptil 6 måneder.
- Hvis behov for livslang terapi: Effekten av vitamin B₁₂-substitusjon bør følges årlig med kontroll av Hb, MCV/MCH og vitamin B₁₂, eventuelt med tillegg av MMA/homocystein.

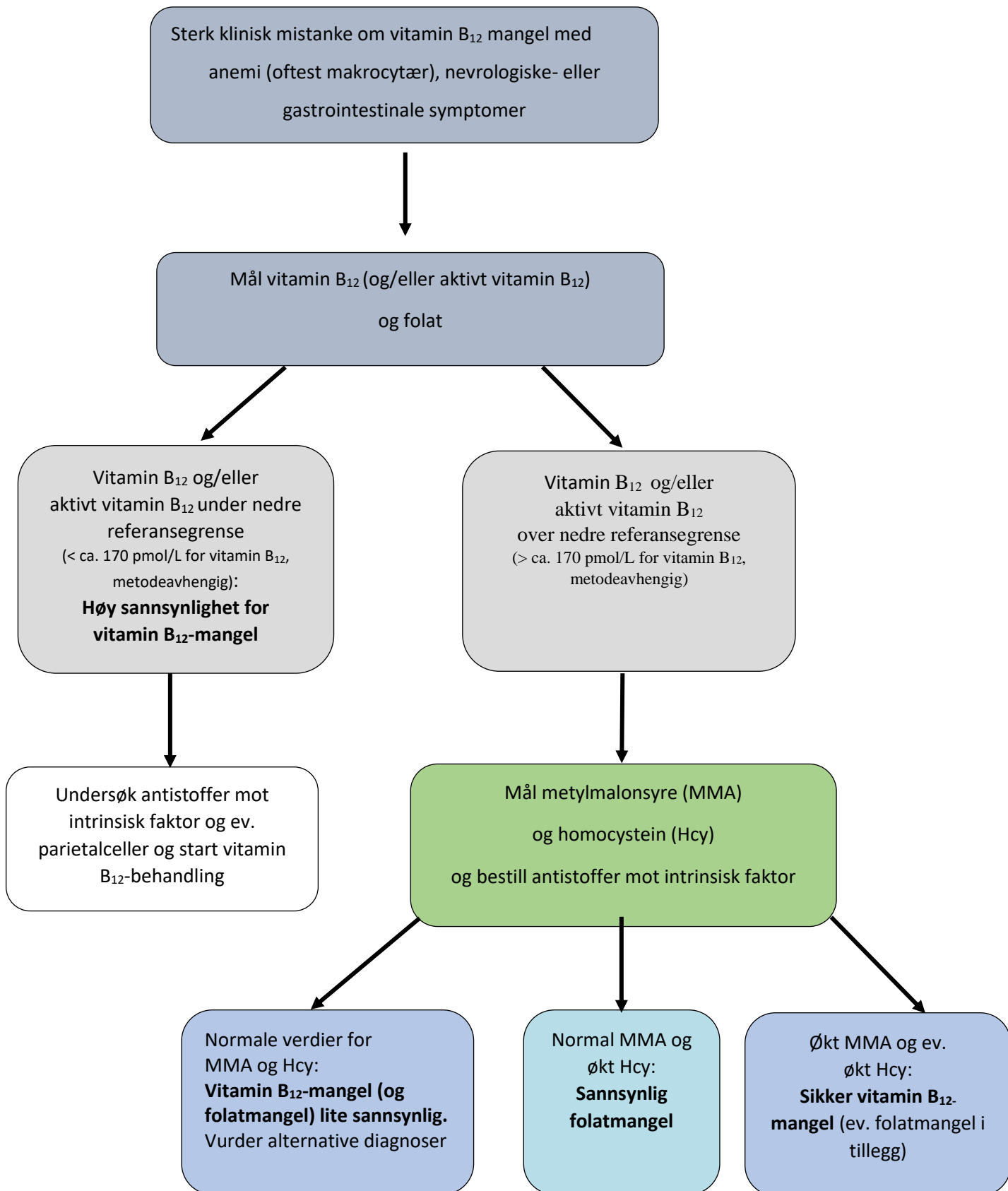
Flytskjema for diagnostikk av vitamin B₁₂-mangel ved uspesifikke symptomer*

- Eksempler på pasienter med økt risiko for B₁₂-mangel**:
- tidligere operasjon i magesekk eller tykktarm
 - inflammatorisk tarmsykdom
 - veganere/vegetarianere
 - langtidsbehandling med protonpumpehemmere, H₂-blokkere eller metformin
 - eldre/underernærte
 - rusmisbrukere
 - gravide



* Flytskjema er modifisert etter (1) og (2).

Flytskjema for diagnostikk av vitamin B₁₂-mangel ved sterk klinisk mistanke om mangel*



* Flytskjema er modifisert etter (1) og (2).

Vitamin B₁₂ opptak

Vitamin B₁₂ (kobalamin) er essensiell for DNA-syntesen i alle celler i kroppen. Mangel på vitaminet kan derfor gi symptomer fra alle organsystemer, men den umiddelbare virkningen er størst i vev med rask celledeling, slik som i beinmargen og i tarmslimhinnene. De nevrologiske symptomene, som skyldes demyelinisering, er de mest alvorlige. De kan være irreversible hvis behandlingen kommer i gang for sent. Normalt opptak av vitamin B₁₂ er avhengig av et surt miljø i magesekken (fremmer frigjøring av vitaminet fra matvarer) og av intrinsisk faktor (IF) som produseres av parietalceller i magesekken. IF bindes til vitamin B₁₂ og dette komplekset tas opp av spesifikke reseptorer i terminale ileum. Ved mangel på IF, slik man ser ved klassisk pernisiøs anemi med autoantistoffer mot IF og/eller parietalceller, vil likevel mellom 1-5% av vitaminet absorberes passivt over tarmepitelet (3).

Vitamin B₁₂ finnes naturlig utelukkende i animalske matprodukter. Det anbefalte daglige inntaket av vitamin B₁₂ er 2 µg (4). Vanlig norsk kost inneholder vesentlig større mengder. Vitamin B₁₂ lagres hovedsakelig i lever og lageret er stort i forhold til forbruket (1– 6 mg i døgnet). Ved nedsatt tilførsel vil lagrene normalt vare i 2-5 år.

Forekomst av vitamin B₁₂ mangel

Prevalensen av vitamin B₁₂-mangel øker med alderen, sannsynligvis relatert til høyere prevalens av atrofisk gastritt og dårligere absorpsjon fra gastrointestinaltraktus. Prevalensen som oppgis for vitamin B₁₂-mangel varierer mye. En viktig årsak til dette er at det ikke finnes en entydig definisjon av vitamin B₁₂-mangel. Det er sannsynligvis både en under- og overdiagnostisering av tilstanden. Den klassiske pernisiøse anemi med megaloblastanemi og/eller alvorlig nevropati, er relativt sjelden i Norge i dag. Lette former for vitamin B₁₂-mangel med uspesifikke symptomer er derimot ikke uvanlige. Slik lett mangel kalles ofte subklinisk mangel og diagnosen baseres på biokjemiske analyser (5). I USA er forekomsten av klinisk vitamin B₁₂-mangel blant eldre 1-2 %, mens forekomsten av subklinisk mangel er anslagsvis mellom 10-20 %. Det er foreløpig uavklart om lett biokjemisk mangel skal behandles (6).

Det finnes ingen egentlig gullstandardtest for påvisning av vitamin B₁₂-mangel og oftest må man basere seg på flere ulike biomarkører for å stille diagnosen. Se mer om dette under

Laboratoriediagnostikk av vitamin B₁₂-mangel. Det er heller ikke mulig å gi klare beslutningsgrenser vedrørende de ulike biomarkører for når man skal mistenke subklinisk eller klinisk vitamin B₁₂-mangel. Derfor er det kliniske bildet helt avgjørende for å vurdere betydningen av laboratorieanalysene.

Symptomer på vitamin B₁₂ mangel

De klassiske funn og symptomer ved alvorlig vitamin B₁₂-mangel er makrocytær anemi (< 20% av pasientene) og/eller neurologiske symptomer (7). Typiske neurologiske symptomer på B₁₂-mangel kan være endret hudfølelse/parestesier, balansevansker/ataksi, muskelsvakhet, synsvansker, hukommelsesvansker og unormal tretthet (fatigue). Symptomene kan imidlertid også være vage og uspesifikke, spesielt ved lettere grader av mangel. Makrocytose er gjerne det første hematologiske avviket ved vitamin B₁₂-mangel. Makrocytose vurderes ut fra MCV (mean corpuscular volume eller gjennomsnittlig erytrocyttvolum) og/eller MCH (mean corpuscular hemoglobin, gjennomsnittlig hemoglobininnhold i erytrocytter). MCV og MCH endres i de fleste tilfeller parallelt, men MCH er mer pålitelig enn MCV, fordi MCV øker ved lagring/transport av prøven. I tabell 1 gis en oversikt over vanlige symptomene og tegn på vitamin B₁₂-mangel relatert til organsystemer (8).

Tabell 1: Symptomer og tegn ved vitamin B₁₂ mangel

Organsystem	Symptom
Beinmarg og blod	Slapphet, tretthet, dyspné, kalde hender og føtter
Sentralnervesystemet	Nevropsykiatriske symptomer som redusert initiativ og hukommelse, depresjon, ustøhet og psykose («megaloblastic madness»)
Perifere nerver	Parestesier, lynende smerter, tremor, ataksi, reduserte reflekser
Syn, hørsel, smak	Optikusatrofi, øresus, redusert smaks- og luktesans
Gastrointestinaltraktus	Brennende fornemmelse i munn og spiserør, glossitt (rød og glatt tunge), kvalme, obstipasjon, flatulens, vekttap
Muskel-skjelettsystemet	Muskeltretthet og -svakhet, leddsmerter
Hjerte-kar	Ledningsforstyrrelser, arytmi, prekordiale smerter, ødemer

Autonome nervesystem	Ereksjonsproblemer, infertilitet, hypotensjon
Hud, hår, negler	Hyperpigmentering, hvite negler, tap av hårfarge

Laboratoriediagnostikk av vitamin B₁₂mangel

Fire analyser er sentrale i diagnostikken:

- Vitamin B₁₂, ofte også kalt total vitamin B₁₂ eller kobalamin
- Holotranskobalamin, som også kalles aktivt vitamin B₁₂
- Metylmalonsyre (MMA)
- Homocystein (Hcy)

Før man bestiller en eller flere av disse analysene, skal det foreligge mistanke om vitamin B₁₂-mangel ut fra klinikk (f.eks. anemi av ukjent årsak, neurologiske symptomer eller gastrointestinale symptomer), øvrige blodprøver (f.eks. makrocytose, høy LD) eller fordi pasienten tilhører en risikogruppe (f. eks. pasienter med autoimmune sykdommer, veganere/vegetarianere, tidligere gjennomgått tarm- eller magesekkoperasjon, pasienter på langtidsbehandling med legemidler som protonpumpehemmere, H₂-blokkere eller metformin og gravide) (9).

Total-vitamin B₁₂

Måling av totalkonsentrasjon av vitamin B₁₂ er dagens førstelinjeanalyse, men har forholdsvis lav sensitivitet og spesifisitet for kobalaminmangel. Den måler summen av alt vitamin B₁₂ i blodet bundet til de to transportproteinene haptokorrin (ca. 75% av bundet vitamin B₁₂) og transkobalamin (ca. 25%). Transkobalaminbundet vitamin B₁₂ (holotranskobalamin) kalles også aktivt vitamin B₁₂ fordi det er kun denne delen som er tilgjengelig for kroppens celler (10). Ved høy pretestsansynlighet for vitamin B₁₂-mangel, vil en verdi under referanseområdet (metodeavhengig, vanligvis lavere enn ca. 170 pmol/L) bekrefte en mangeltilstand, og omvendt vil en verdi godt inne i referanseområdet (> 250-300 pmol/L) utelukke mangel ved lav pretestsansynlighet for sykdom. Analysen har et gråsonerområde fra ca. 125-250 pmol/L (2), og ved lav pretestsansynlighet for vitamin B₁₂-mangel vil det oftest være behov for å legge til flere analyser. Totalkonsentrasjon av vitamin B₁₂ gir derfor bare en indikasjon på om det foreligger en mangel, sykehistorie må alltid vektlegges. Ved svangerskap og p-pillebruk faller haptokorrin og dermed reduseres også total-vitamin B₁₂. Medfødt haptokorrinmangel er også en årsak til lave vitamin B₁₂-verdier uten funksjonell mangel. Med funksjonell mangel menes intracellulær mangel som medfører økning av metabolittene metylmalonsyre og/eller homocystein. Opptil 15% av lave vitamin B₁₂-verdier kan forklares av haptokorrinmangel (11). Lave verdier som ikke skyldes funksjonell B₁₂-mangel kan dessuten forekomme ved blant annet folatmangel, leukopeni (leukocytene lager haptokorrin og ved leukopeni faller haptokorrinbundet vitamin B₁₂) og myelomatose.

Aktivt vitamin B₁₂

Aktivt vitamin B₁₂ har litt høyere sensitivitet og spesifisitet for vitamin B₁₂-mangel enn total-vitamin B₁₂ (12, 13) og den kan brukes som førstelinjeanalyse, men er foreløpig tilgjengelig ved få laboratorier i Norge. Referanseområdet er metodeavhengig, og som for total-B₁₂ har også aktivt vitamin B₁₂ et gråsonerområde omkring 25-70 pmol/L (2). Lav aktivt B₁₂ er et tidlig tegn på negativ B₁₂-balanse/nedsatt absorpsjon. Spesielt er analysen nyttig hos gravide og p-pillebrukere, siden østrogenøkningen medfører fysiologisk redusert konsentrasjon av haptokorrin og dermed av total-vitamin-B₁₂, mens aktivt B₁₂ endres lite (10). Analysen er også nyttig ved klinisk mistanke om B₁₂-mangel hos pasienter med leveraffeksjon eller myeloproliferativ sykdom og samtidig normale eller høye vitamin B₁₂-verdier. Vitamin B₁₂ lagres hovedsakelig i lever og ved leversykdom vil lagringsformen haptokorrinbundet B₁₂ lekke ut i sirkulasjonen. Ved myeloproliferativ sykdom (f.eks. kronisk myelogen leukemi eller polycytemia vera) vil leukocytene lage mer haptokorrin og haptokorrinbundet B₁₂ stiger.

I mange tilfeller vil man ikke kunne avkrefte eller bekrefte en B₁₂-mangel med vitamin-B₁₂ analyser alene, men må supplere med en eller begge de metabolske markører som øker ved vitamin B₁₂-mangel, metylmalonsyre og homocystein.

Metylmalonsyre

Vitamin B₁₂ er et essensielt koenzym ved to reaksjoner i nukleinsyremetabolismen, omdannelsen av homocystein til methionin og omdannelsen av metylmalonyl-CoA til succinyl-CoA. Ved mangel på vitamin B₁₂ vil man få en opphopning av homocystein og av metylmalonsyre. Disse regnes derfor som metabolske markører på vitamin B₁₂-mangel. Metylmalonsyre (MMA) er en følsom markør for intracellulær kobalaminmangel og regnes som det nærmeste man kommer en gullstandardanalyse for vitamin B₁₂-mangel. MMA stiger noe med økende alder og nyresvikt, samt ved bakterieovervekst i tarmen. Referanseområde er vanligvis < 0,26 µmol/L for pasienter opp til 70 år og < 0,36 µmol/L for personer over 70 år. Ved normale verdier er sannsynligheten for funksjonell mangel liten og ved verdier > 0,75 µmol/L er sannsynligheten for subklinisk eller klinisk mangel meget høy. Lett forhøyede verdier kan være vanskelig å tolke.

Homocystein

Homocystein (Hcy) stiger også ved vitamin B₁₂ mangel, men er mindre spesifikk enn MMA fordi den også stiger ved folat- og vitamin B₆-mangel, samt ved nedsatt nyrefunksjon, høy alder, hypotyreose og en rekke andre tilstander. I tillegg kan bruk av noen medikamenter og medfødt defekt av enzymet metylentetrahydrofolat reduktase (MTHFR) medføre økte homocysteinverdier (14). Referanseområdet er vanligvis < 15-20 µmol/L.

En kombinert indikator for vitamin B₁₂-status

Fedosov og medarbeidere har utviklet en indeks eller algoritme som utnytter resultater fra flere B₁₂-markører samtidig (15):

$$c4B12 = \log_{10} \frac{HoloTc \times B12}{MMA \times Hcy} - \frac{3.79}{1 + (age/230)^{2.6}}$$

Den viser bedre sammenheng med hemoglobinkonsentrasjon, kognitiv funksjon og perifer nerveledning enn enkeltmarkører. Ved lave c4B12-verdier er B₁₂-mangel svært sannsynlig, men det er nødvendig med studier for å vurdere dens kliniske nytteverdi, og indeksen brukes foreløpig ikke i rutinen ved noen norske laboratorier.

Andre aktuelle laboratorieprøver

Ved uttalt B₁₂-mangel med megaloblastisk anemi kan man i blodutstryk se store og til dels ovale erythrocytter, såkalte makro-ovalocytter, markert anisopoikilocytose (størrelse- og formvariasjon av erythrocyttene), Howell-Jolly legemer og hypersegmentering av nøytrofile granulocytter. Leukopeni og trombocytopeni sees ofte samtidig. Laktat dehydrogenase (LD) er typisk svært forhøyet (mange tusen U/L) ved pernisiøs anemi, og haptoglobin og retikulocytter er lave, forenlig med intramedullær hemolyse.

Årsaker til vitamin B₁₂ mangel

Årsakene til vitamin B₁₂-mangel kan inndeles i fire hovedgrupper:

1. Utilstrekkelig inntak som kan skyldes enten mangel på vitamin B₁₂ i kosten (f. eks. veganere/vegetarianere, eldre, underernærte, rusmisbrukere) eller økt behov (f. eks. gravide og ammende).
2. Malabsorpsjon, som kan skyldes sykdom eller medisinsk behandling.
Kronisk atrofisk gastritt er den vanligste årsaken (autoimmun type eller assosiert med *Helicobacter pylori*-infeksjon). Andre årsaker til malabsorpsjon av vitamin B₁₂ er sykdommer i terminale ileum (Crohns sykdom/operasjon), gjennomgått ventrikkelseksjon/gastric bypass, ubehandlet cøliaki, alkoholisme, pankreasinsuffisiens (pepsinmangel), bakteriell overvekst i ventrikkel eller tynntarm.
3. Legemidler, særlig langtidsbehandling som gir nedsatt absorpsjon av vitamin B₁₂, f. eks. protonpumpehemmere, H₂-blokkere, og metformin, samt langvarig misbruk av lystgass.
4. Feil i vitamin B₁₂-transport eller-metabolisme (oftest medfødte, sjeldne tilstander som diagnostiseres hos barn).

Før man starter en behandling som kanskje skal være livslang, bør man gjøre seg opp en mening om

årsaken til vitamin B₁₂-mangelen, om mangelen skyldes lavt inntak eller malabsorpsjon, og om en ev. malabsorpsjon skyldes sykdom i magesekk eller tarm. Relevante blodprøver og/eller andre undersøkelser må bestilles hvis årsaken ikke er åpenbar, for eksempel at pasienten er veganer eller har gjennomgått en tarm-/magesekkeroperasjon (16).

Aktuelle undersøkelser for å påvise årsaken til vitamin B₁₂-mangel

- **Antistoffer mot intrinsisk faktor (IF)**

Testen har høy positiv prediktiv verdi for autoimmun atrofisk gastritt, kalt pernisiøs anemi (ca. 95 %); positiv prøve indikerer behov for livslang vitamin B₁₂-substitusjon. Sensitiviteten er imidlertid lav, bare 40-60 % av pasienter med pernisiøs anemi vil ha positiv test. Pasienter med andre autoimmune sykdommer vil ha økt risiko for pernisiøs anemi. Det er også verdt å merke seg at antistoffer mot IF en sjelden gang kan påvirke noen vitamin B₁₂-analysemetoder og gi falsk høye B₁₂-verdier (17).

- **Antistoffer mot parietalceller**

Testen har høyere sensitivitet for pernisiøs anemi enn antistoffer mot IF (ca. 80 % av pasienter med pernisiøs anemi vil ha positiv test), mens spesifisiteten er lavere, 10-20 % av pasienter med andre sykdommer vil også ha påvisbare antistoffer mot parietalceller (for eksempel kronisk atrofisk gastritt pga. *Helicobacter pylori*-infeksjon, autoimmune tyreoidesykdommer og en rekke andre tilstander). Hvis parietalcelleantistoff påvises og det samtidig er påvist B₁₂-mangel og anemi, så er pernisiøs anemi meget sannsynlig.

- **Gastrin**

Dannes i ventrikkelen og stiger ved corpusatrofi og ved nedsatt syreproduksjon i ventrikkelen. Behandling med protonpumpehemmere, H₂-blokkere og nyresvikt øker gastrin. Prøven må tas fastende.

- **Cøliakiprøver**

IgA-antistoffer mot vevstransglutaminase og IgG-antistoffer mot deamidert gliadinpeptid.

- **Absorpsjonstest for vitamin B₁₂**

Schillings test utføres ikke lenger. I Danmark har de utviklet en vitamin-B₁₂ absorpsjonstest, den såkalte CobaSorb-testen, der man måler aktivt vitamin B₁₂ før og etter inntak av tablett med cyanocobalamin i lav dose over to dager (9 µg x 6) (18, 19). Stiger aktivt vitamin B₁₂ mer enn 10 pmol/L og mer enn 22 % har pasienten normalt opptak av vitaminet, og behøver neppe farmakologisk B₁₂-behandling. Testen kan imidlertid kun anvendes hvis baseline aktivt

B₁₂ er under ca. 75 pmol/L. Se lenke for utførelse [her](#).

- **Gastroskopi**

Vurder henvisning til gastroskopi hos pasienter der anamnese og laboratorieundersøkelser ikke har avdekket noen årsak til påvist vitamin B₁₂-mangel. Ved gastroskopi kan det avdekkes kronisk atrofisk gastritt eller cøliaki. Kronisk atrofisk gastritt (som enten skyldes autoimmunitet, infeksjon med *Helicobacter pylori* eller sjeldne årsaker som kronisk inflammasjon pga. f.eks. Crohns sykdom eller lymfom) gir økt risiko for ventrikkeltumor og carcinoid. En metaanalyse fra 2013 fant en relativ risiko på 6,8 for ventrikkeltumor hos pasienter med pernisiøs anemi (20). Det anbefales vanligvis gastroskopi hvert femte år hos yngre pasienter som har fått påvist kronisk atrofisk gastritt (16).

Behandling av vitamin B₁₂ mangel

Peroral behandling bør vanligvis anbefales; det gir mer stabile serumverdier, ingen risiko for hematomer og behov for færre legebesøk (21-24). Siden 1-5 % av vitamin B₁₂ absorberes i tarmen ved passiv diffusjon, vil også pasienter uten intrinsisk faktor absorbere nok B₁₂ ved høye perorale doser. Fra 2017 er høydose vitamin B₁₂-tabletter markedsført i Norge og anbefalt av Statens legemiddelverk som et godt alternativ til parenteral behandling (25). Det finnes også flere reseptfrie vitamin B₁₂-produkter på markedet, med doser opp til 600 µg.

Døgndoser på 1-2 mg er nødvendig for å fylle opp vevslagrene hos pasienter med klinisk vitamin B₁₂-mangel (24, 26). Informer pasienten om at tablett er et sikkert og godt alternativ med mindre fare for bivirkninger enn ved intramuskulær behandling. Klinisk tilstand og laboratorieprøver bør kontrolleres, f.eks. etter 3 måneder. Hvis utilfredsstillende terapierespons og/eller B₁₂-verdier, øk eventuelt døgndosen fra 1 til 2 mg, eller start med parenteral behandling.

Intramuskulær injeksjon bør foretrekkes til pasienter med alvorlige neurologiske symptomer, pasienter hvor peroral behandling er vanskelig å gjennomføre eller der peroral behandling har gitt utilfredsstillende effekt (23, 24). Referansene foreslår ulike doseringsregimer, individuelle hensyn bør tas i betraktning.

Vitamin B₁₂-mangel med milde til moderate symptomer, peroral behandling

Innledning

- Vitamin B₁₂-tabletter cyanokobalamin (Behepan®) 1-2 mg x 1 i én måned. Hvis symptombedring ikke har inntrefft etter 8 uker, bytt til parenteral behandling eller vurder andre diagnoser.

Vedlikehold

- Vitamin B₁₂-tabletter cyanokobalamin (Behepan®) 1 mg x 1 (15). Ev. øke til 2 mg hvis MMA ikke normaliseres.
- Hvis årsaken til mangeltilstanden er forbigående, for eksempel en nyoppdaget cøliaki, kan behandlingen avsluttes når lagrene er fylt opp og grunntilstanden er behandlet.
- Hvis årsaken til mangeltilstand er lavt inntak av vitamin B₁₂ i kosten, f.eks. pga. vegankost, kan man gi 1-2 mg i 3-4 måneder for å fylle lagrene, deretter minst 6 µg daglig (23).

Vitamin B₁₂-mangel med uttalt megaloblastær anemi eller alvorlig neurologi, parenteral behandling (7, 23, 27)

Innledning

- Cyanokobalamin 1 mg intramuskulært daglig i 1-2 uker, etterfulgt av 1 mg i uken i opptil fire uker

eller

- Hydroksokobalamin («Vitamin B₁₂ Depot») 1 mg intramuskulært daglig eller annen hver dag, inntil totalt 5 injeksjoner (5 mg), så opptil ukentlig i 8 uker etterfulgt av vedlikeholdsbehandling.

Vedlikehold

- Hydroksokobalamin 1 mg intramuskulært hver 2.-3. måned, eller cyanokobalamin 1 mg intramuskulært hver 3.-4. uke, eller overgang til peroral behandling, cyanokobalamin 1 mg daglig.

Folatmangel

Anbefalt dose folsyre ved påvist folatmangel er 5 mg daglig. Vurder også å gi folsyre (200-400 µg daglig) til pasienter med anemi pga. isolert vitamin B₁₂ mangel, fordi folatforbruket øker ved økt erythropoiese. Folsyrebehandlingen bør seponeres når vitamin B₁₂- og folatnivåene er normaliserte (8). Dersom det er mistanke om at pasienten kan ha vitamin B₁₂-mangel i tillegg til folatmangel, er det viktig å gi tilskudd med vitamin B₁₂ samtidig med folsyretilskudd. Folsyrebehandling alene til pasienter med B₁₂-mangel kan delvis reversere anemi, men de neurologiske symptomene kan forverres (28).

Forebyggende tilførsel av vitamin B₁₂

Vegetarianere og andre som har en diett som er fattig på vitamin B₁₂ bør anbefales lavdoserte vitamin B₁₂-tabletter (f.eks. 6-9 µg) eller kosttilskudd som inneholder vitamin B₁₂ (begge kan kjøpes reseptfritt på apotek).

Pasienter som har gjennomgått fedmekirurgi i form av gastric bypass eller har fjernet fundus-

og korpusedelen av ventrikkelen av annen årsak (der parietalcellene som produserer intrinsisk faktor er lokalisert) anbefales forebyggende vitamin B₁₂-behandling, tabletter med 1 mg daglig (29).

Varighet av behandling

Hvis vitamin B₁₂ mangelen skyldes livsvarige tilstander, er behandlingen livslang.

Skyldes den ernæringsvikt eller andre reversible tilstander, bør det gis 1-2 mg peroralt i en måned for å fylle opp kroppens lagre, så 1 mg daglig til behandlingen avsluttes. Deretter bør vitamin B₁₂ og/eller MMA følges årlig for å påse at det ikke oppstår en ny mangel.

Behandlingsoppfølging

Effekten av igangsatt behandling med vitamin B₁₂ bør følges opp med laboratorieprøver. Ved anemi før behandlingsstart: kontroll av hemoglobin, retikulocytter, ferritin, homocystein og metylmalonsyre ca. 14 dager etter oppstart. Homocystein og metylmalonsyre bør vanligvis normaliseres allerede etter en ukes behandling. Ved fraværende retikulocytose bør diagnosen revurderes. Vurder eventuelt jerntilskudd, da jernmangel kan oppstå pga. økt forbruk av jern ved økt erytropoiese. Vitamin B₁₂-analyse er unødvendig etter oppstart med injeksjonsbehandling siden verdien vil være normal eller høy.

Anemi og høy MCV/MCH vil vanligvis normaliseres i løpet av to måneders behandling, og andre kontroll bør derfor skje etter ca. tre måneder. Deretter årlig med kontroll av hemoglobin, MCV og MCH, vitamin B₁₂ og eventuelt MMA eller homocystein. Nevrologiske symptomer kan bestå lenge, men vil vanligvis gå tilbake i løpet av seks måneder, med mindre behandlingen har startet for sent i forløpet (30).

Når henvise til sykehusspesialist?

Henvisning til gastromedisiner anbefales ved abdominalsymptomer, for endoskopiutredning av assosierte eller utløsende tilstander.

Utredning i regi av hematolog er aktuelt ved usikkerhet om diagnosen, manglende behandlingsrespons eller alvorlig cytopeni.

Henvisning til nevrolog anbefales ved manglende behandlingsrespons eller uttalte nevrologiske utfall.

Referanser

1. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British journal of haematology*. 2014;166(4):496-513.
2. Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *Journal of clinical pathology*. 2017;70(2):168-73.
3. Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. *International journal of laboratory hematology*. 2009;31(1):1-8.
4. Nordic Nutrition Recommendations 2012. 2014;5th edition.
5. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Current hematology reports*. 2006;5(1):23-33.
6. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):313S-215S.
7. Wolffenbuttel BHR, Wouters H, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):200-14.
8. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *Bmj*. 2014;349:g5226.
9. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018;9(4):511S-8S.
10. Nexo E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):359S-65S.
11. Carmel R. Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and low serum cobalamin concentrations. *Clinical chemistry*. 2003;49(8):1367-74.
12. Hvas AM, Nexo E. Holotranscobalamin--a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? *Journal of internal medicine*. 2005;257(3):289-98.
13. Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U, Wiesner J, Vazquez Van Dyck M, Renz H, et al. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B12, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B12 Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Dis Markers*. 2020;2020:7468506.
14. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical chemistry*. 2004;50(1):3-32.
15. Fedosov SN. Biochemical markers of vitamin B12 deficiency combined in one diagnostic parameter: the age-dependence and association with cognitive function and blood hemoglobin. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013;422:47-53.
16. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica*. 2006;91(11):1506-12.
17. Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1742-3.
18. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexo E. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(5):432-8.
19. Brito A, Habeych E, Silva-Zolezzi I, Galaffu N, Allen LH. Methods to assess vitamin B12 bioavailability and technologies to enhance its absorption. *Nutr Rev*. 2018;76(10):778-92.
20. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375-82.
21. Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(930):218-20.
22. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;3:CD004655.

23. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.
24. Andres E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2020;113(1):5-15.
25. Legemiddelverk S. Nytt om legemidler. Vitamin B12 tabletter - et godt alternativ til injeksjoner. 2017.
26. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ open*. 2020;10(8):e033687.
27. Oh RC. *BMJ Best Practice*, vitamin B12 deficiency.
28. Dhar M, Bellevue R, Carmel R. Pernicious anemia with neuropsychiatric dysfunction in a patient with sickle cell anemia treated with folate supplementation. *The New England journal of medicine*. 2003;348(22):2204-7.
29. Laurenus A, Naslund I, Sandvik J, Videhult P, Wiren M. Nordiska riktlinjer för kosttillskott och uppföljning efter obesitaskirurgi - Monitorering och supplementering med vitaminer och mineraler. *Lakartidningen*. 2018;115.
30. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):149-60.