

Hvilke patienter kan klare sig med B12 tabletbehandling ved B12 vitaminmangel?

Kirsten Jellesmark

Bahareh Khaki-Fristed

Eric Døssing Mønning

Vejleder Bo Christensen

Hold 37



INDHOLDSFORTEGNELSE	2
INTRODUKTION	3
METODE	8
RESULTATER	10
- CASTELLI ET AL.	
- METAXAS ET AL.	
- KUZMINSKI ET AL.	
- BOLAMAN ET AL.	
DISKUSSION	15
KONKLUSION	17
ANBEFALINGER TIL PRAKSIS	18
REFERENCELISTE	19

Introduktion

Indledning

I dag behandles ca. 2 % af alle danskere med vitamin B12-præparater i almen praksis. Antallet er mere end fordoblet inden for de sidste 20 år. [9] Vitamin B12-mangel er ikke længere en sjælden sygdom, men en hyppig tilstand, som findes hos mindst 15% af den ældre befolkning.[4] [8]

I Danmark er den hyppigste årsag malabsorption hos ældre pga. atrofisk gastritis. Malabsorptionstilstande ses også ved nedsat eller ophævet udskillelse af intrinsic factor(IF), intestinale sygdomme som cøliaki, mb. Crohn eller ileitis, samt pancreassygdomme og ventrikel resektion.

Patienter med autoimmune sygdomme som Graves, thyreoidit og vitiligo samt patienter, som anvender medicinsk behandling med PPI, H2-blokkere eller metformin er i risiko for at udvikle vitamin B12-mangel. [11]

Vegetarer og veganere har også øget risiko for mangeltilstand pga. insufficient indtag.

Vitamin B12 findes i animalsk kost. Normal vestlig kost indeholder 5-20 mikrogram cobalamin pr. dag, mens minimumsbehovet er 6-9 mikrogram pr. dag. [11]

Efter optag af animalske produkter, frigøres B12 vitamin fra proteinet ved hjælp af pepsin og mavesyre. Derefter bindes det frie B12 til haptocorrin(HC), som frigives fra spytkirtlerne. I tyndtarmen bliver HC nedbrudt af pancreasenzymen og vitaminet overføres til IF. IF binder sig til vitamin B12. IF-vitamin B12-komplekset internaliseres i terminale ileum, hvor IF nedbrydes og B12 optages i blodbanen.

I blodbanen bindes vitamin B12 til proteinet, transcobalamin og bliver til den biologisk aktive form (HoloTC), som kan levere vitamin B12 til cellerne.

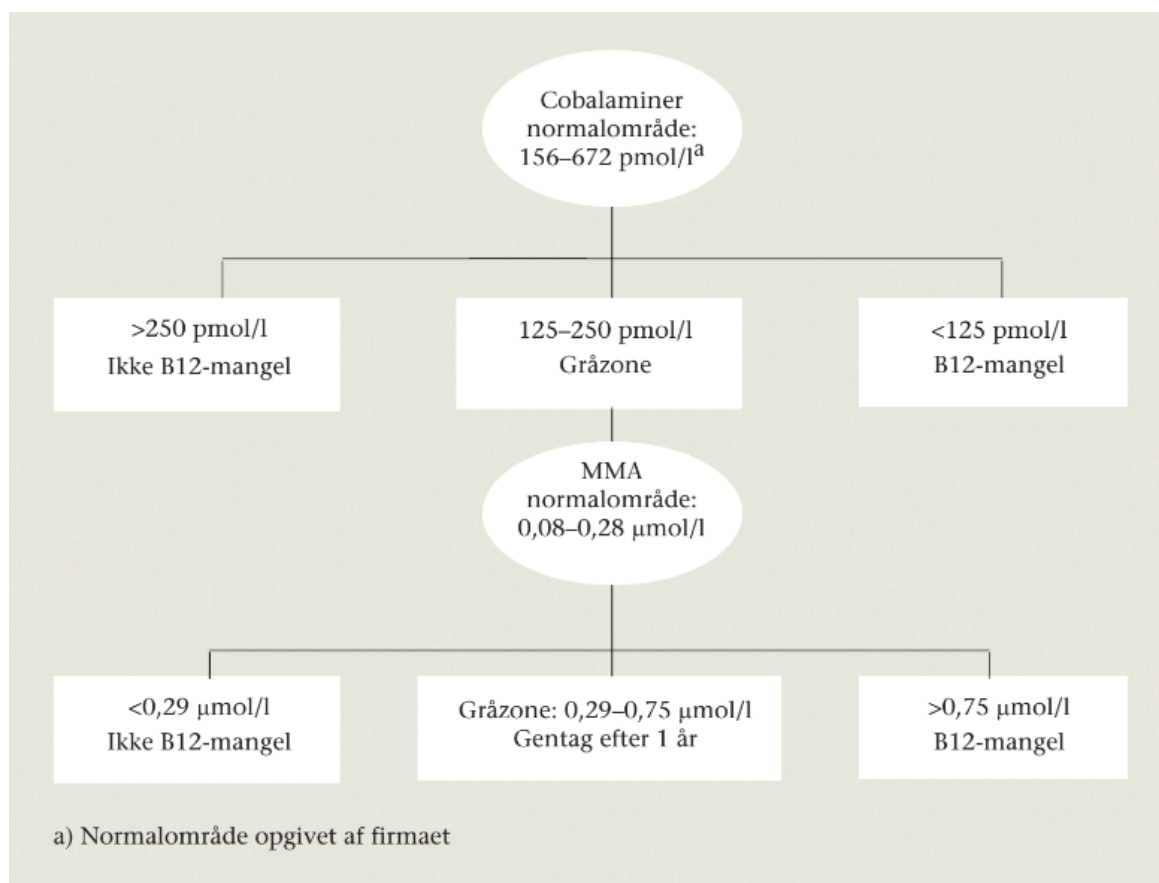
Vitamin B12 medvirker til normal DNA-syntese, og B12-mangel medfører mangelfuld celledeling.

Symptomer på mangeltilstande er anæmi, neurologiske symptomer som paræstesier og ataktisk gang pga. påvirket vibrationssans og proprioception, gastrointestinale symptomer som sviende, øm tunge, anoreksi og diarré.

Mistanken om vitamin B12 mangel kan være svær, hvis der ikke samtidig er anæmi. En hurtig diagnostik og iværksættelse af behandling er essentiel, da de neurologiske symptomer kan blive irreversible, hvis behandlingen startes for sent.

Diagnostik

Den diagnostiske strategi for vitamin B12 mangel i Danmark er følgende:



Cobalamin: Testen er let tilgængelig og billig. Kan være nedsat ved granulocytopeni og øget ved granulocytose.[11]

Metylmalonat(MMA): Ikke rutineanalyse og kostbar. Falsk positiv ved nedsat nyrefunktion.[11]

Årsagen og videre udredning til vitamin B12-mangel er ikke nødvendig ved kostbetinget årsager, ventrikel- eller ileumresektion og ældre patienter over 65 år. [9]

Videre udredning anbefales altid hos yngre patienter. Der arbejdes fortsat på at forbedre diagnostikken af B12-mangel. Analyse af den del af blodets B12, der er tilgængelig for kroppens celler, holoTC (biologisk aktive B12), er blevet muligt inden for de sidste år. Undersøgelsen hedder Cobsorb og benyttes i region midt [9].

Schillings test var tidligere udbredt som diagnostisk metode, men er efterhånden udgået i Danmark.

Behandling

De fleste lande fraset Sverige initierer behandlingen af B12vitamin-mangel med injektioner. [1] [5] Dette på trods af, at ca. 1% af det spiste vitamin B12 optages ved passiv diffusion. Dvs. hvis man indtager 1 mg tablet B12vitamin optages 10 mikrogram via passiv diffusion, som dækker daglig dosis.

Dette kan forklare, hvorfor vitamin B12-mangel kan behandles med farmakologiske doser per os. [2] [8]

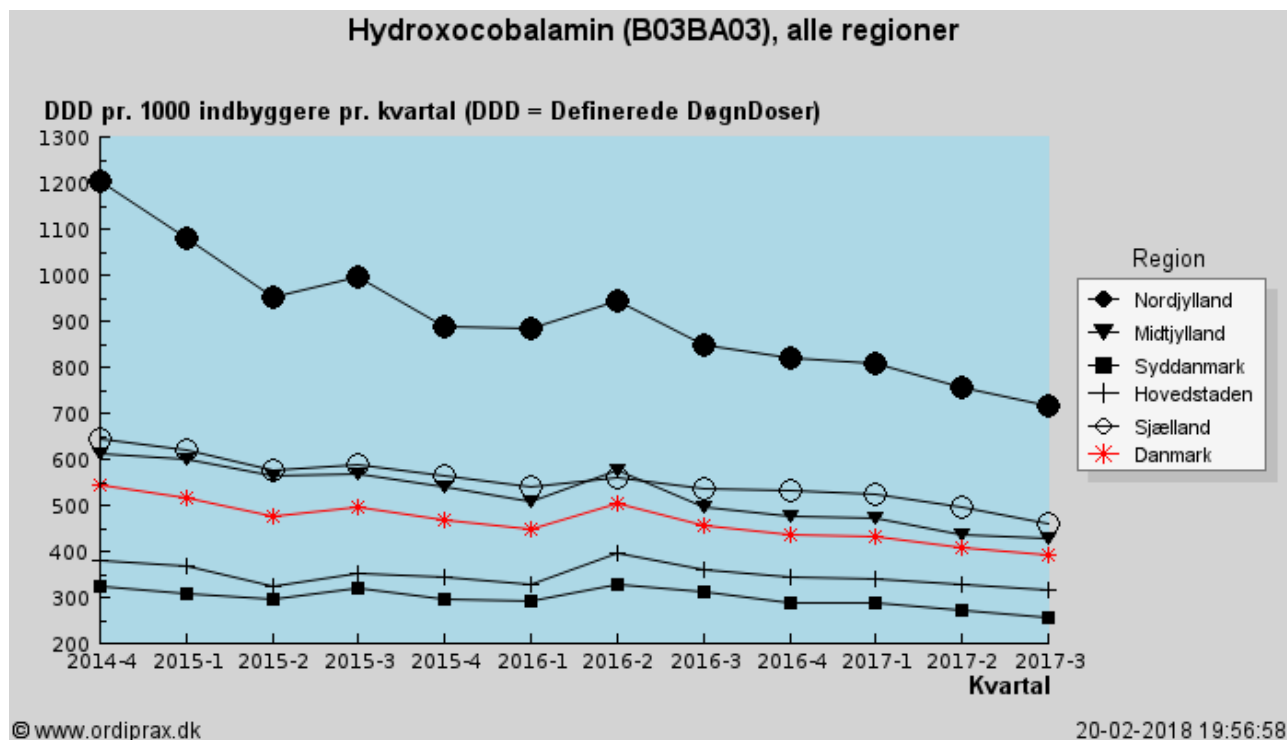
I Danmark er nuværende anbefalinger indledningsvis parenteral behandling. Patienten loades med injektioner Hydroxycobalamin 1 mg, 5 gange med 2 dages interval [9] [15]. Eller alternativt med injektioner 1 x ugentligt i 4 uger. [11]

Vedligeholdelsesbehandling er injektion af vitamin B12-præparat hver 2. (hydroxycobalamin) eller 3. måned (cyanocobalamin) eller høj daglig dosis Betolvex tabletbehandling (1 mg dagligt). Tabletbehandling vælges dog ikke til patienter med neurologiske symptomer.[15]

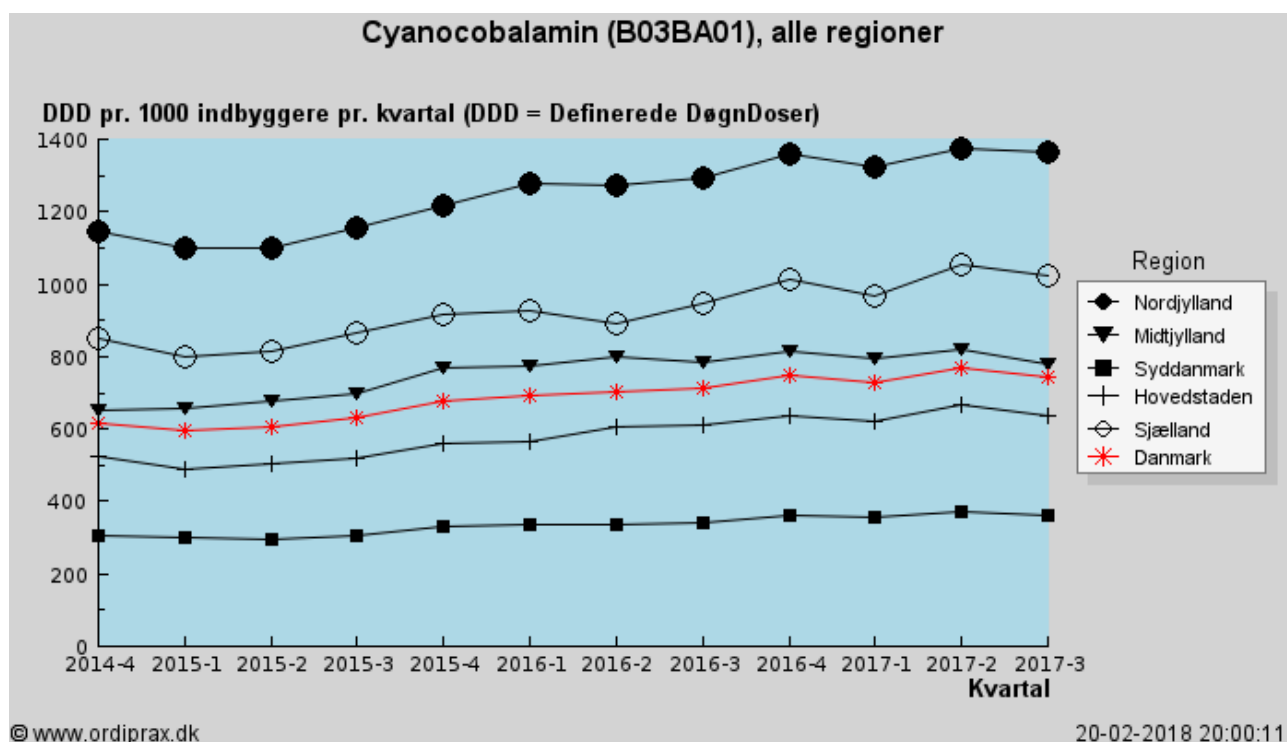
Hvis vi ser på prisforskellen imellem injektioner versus tabletbehandling, vil injektioner med hydroxycobalamin 1 mg dosis koste 1675 kr. om året det første år og tabletbehandling med betolvex 1 mg x 1 koster 610 kr. om året [15]. Dette giver en forskel på 1065 kr. i første behandlingsår alene på medicin udregnet ud fra standardpriser i Danmark. Med til injektionsbehandling hører der også omkostninger til sundhedspersonale og tabt arbejdsfortjeneste.

Der er ifølge Ordiprax store interregionale forskelle på brug af injektion versus tabletbehandling. Der ses dog et generelt fald i brugen af injektioner. [14]

Injektion Vibeden



Tablet behandling Betolvex



Formål

Formålet med denne opgave er at undersøge, hvilke patienter, der kan klare sig med B12 tabletbehandling ved B12 vitaminmangel. Vi søgte svaret via litteraturgennemgang. Vi diskuterede bl.a. resultaterne med Danmarks førende ekspert på området, Professor Ebba Nexø. Ydermere har vi valgt at kigge på de danske lægers ordinationsmønster via Ordiprax.dk.

Metode

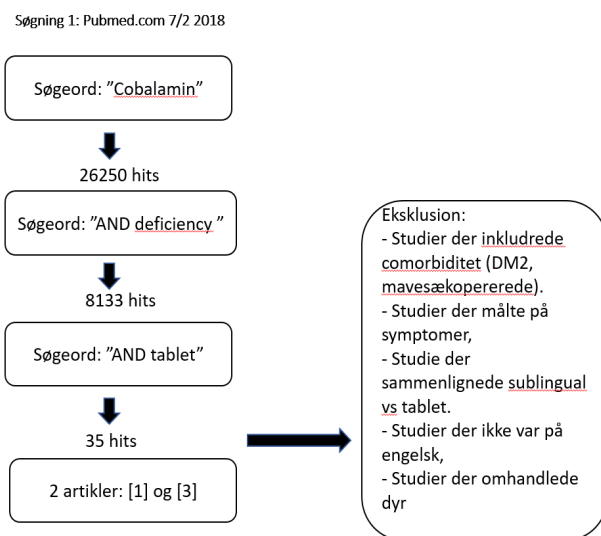
Vi inkluderede udelukkende randomiserede kontrollerede studier (RCT).

Vi søgte primært på pubmed.com. Se figur 'søgning 1' og figur 'søgning 2', som beskriver 2 søgetråde.

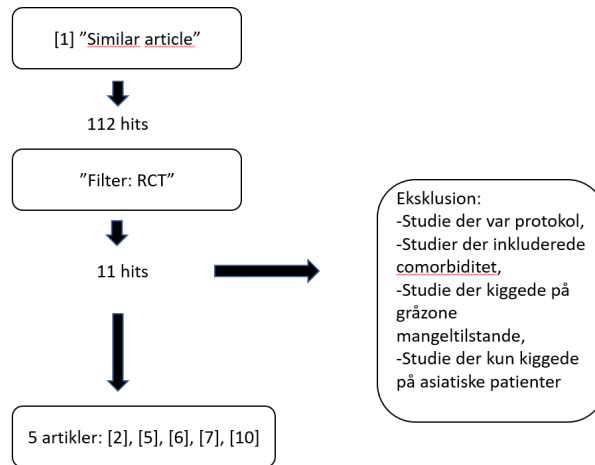
Vi undersøgte endvidere summen af apoteksekspeditioner af recepter fra almen lægepraksis, speciallægepraksis og sygehuse. Dette fandt vi ved søgning på [Ordiprax.dk](http://ordiprax.dk).

Udover at kigge på litteraturen har vi også valgt at inddrage en eksperts synspunkt på problemstillingen.

Vi har kontaktet Ebba Nexø, professor dr. med overlæge klinisk biokemi, Institut for klinisk medicin, Aarhus Universitet. Hun har beskæftiget sig med B12vitamin-mangel og -behandling, og hun har skrevet flere artikler herom [8] [9] [13].

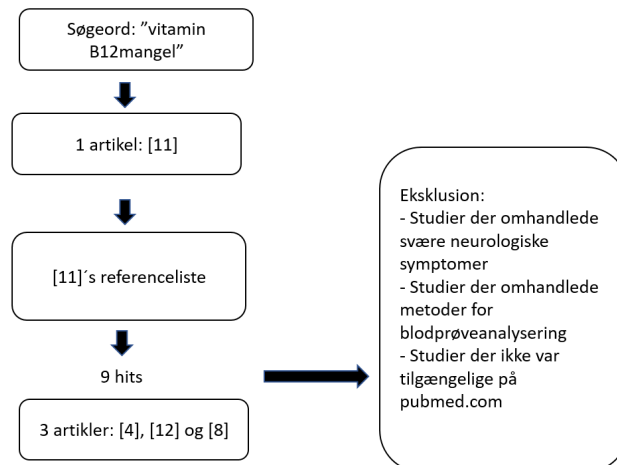


Søgning 2: Pubmed.com 7/2 2018



På pumed.com fandt vi bl.a. 3 ud af de 4 RCT studier, som indgår i vores resultater [2], [3] og [10]. Derudover søgte vi efter baggrundsviden på lægehåndbogen.dk. Ud fra litteraturlisten på Lægehåndbogen.dk fandt vi frem til flere artikler vi læste igennem for at styrke vores baggrundsviden og give stof til diskussion. Se figur 'Søgning 3'

Søgning 3: Lægehåndbogen.dk 7/2 2018



I 'Søgning 3' fandt vi desuden det 4. RCT studie, der indgår i vores resultater [12].

Resultater

Præsentation af udvalgte artikler i tabelform og efterfølgende uddybning:

Forfatter	År	Metode	Setting	N	Resultat	Kommentar
Castelli et al.	2011	Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study.	USA, New Jersey. Patienter rekrutteres fra 5 Medical Centers*.	50	Peroral B12-vitamin tablet dagligt er ligeværdig med i.m. B12-vitamin mht. effektivitet (normaliseret B12-niveau) og bivirkningsprofil.	Veldesignet studie. Bruger en nyudviklet B12-tablet.
Metaxas et al.	2017	Randomised, Parallel-Group trial.	Switzerland, Olten. Patienter rekrutteres fra 3 almen praksis.	37	Peroral B12-vitamin tablet dagligt er ligeværdig med i.m. B12-vitamin mht. effektivitet (normaliseret B12-niveau).	Undersøger patientpræference for enten i.m. eller tablet før og efter studiet.
Kuzminski et. al.	1998	Randomized controlled trial.	USA, New York State. Patienter rekrutteres fra 4 ambulatory care centers – Part of Bassett Healthcare.	33	Peroral B12-vitamin tablet dagligt er som minimum ligeværdig med i.m. B12-vitamin mht. effektivitet (normaliseret B12-niveau) og remission af neurologiske symptomer.	Studiet finder at ved at bruge 2000 µg cobalamin tablet er der en 3 gange øget s-Cobalamin. Dermed mener forfatterne, at tablet 2000 µg måske er standardregime injektion superior.
Bolaman et. Al.	2003	A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study.	Tyrkey, Aydin. Division og Hematology, Department of Internal Medicine, Adnan Menderes University Research and Practice Hospital.	60	Peroral B12-vitamin opløsning er ligeværdig med i.m. B12-vitamin mht. effektivitet ved alternerende doser over 90 dage.	Studiet finder at per os behandling kontra i.m. er bedre tolereret af patienterne og forbundet med færre udgifter.

Tabel 1: Opstilling af udvalgte studier.

*Medical Center: Konglomerat af sundhedsenheder såsom hospital, forskningsenhed og medicinstudie.

Castelli et al.:

Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels:

A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study.

Studiet har som primære endepunkt at undersøge normalisering af cobalamin/B12vitamin efter 60 dage ved hhv. injektion- (1000 µg x 9 injektioner over 90 dage) eller tablet B12vitamin-behandling (1000 µg dagligt). Sekundære endepunkter i studiet er at undersøge B12vitamin-niveau i de 2 grupper efter 90 dage samt undersøge niveauet af Metylmalonat(MMA) og homocystein(HC).

Studiet undersøger endvidere bivirkningsprofilen af de 2 behandlingsarme via deskriptiv patientrapportering.

Baseline karakteristika angiver at 80% er kaukasier og 20% er sorte. 78% var kvinder og gennemsnitsalderen var 53,2 år. Patienterne skulle være raske og med normal nyrefunktion. Artiklen beskriver tydeligt in- og eksklusionskriterier samt fremhæver relevante confoundere. Inklusionskriterier er personer med lavt B12vitamin(<350 pg/mL) og > 60 år eller > 18 som desuden er veganer, langtids PPI-bruger eller lidelse i gastrointestinalkanalen. Det skal fremhæves, at et eksklusionskriterie er brug af antacida, som potentielt en del af personer i en dansk almen praksis benytter.

Studiet beskriver ikke diagnostik af årsag til B12vitamin-mangel hos patienterne, hvilket kunne have været en vigtig information mht. ekstrapolering til en dansk almen praksis. Endvidere er det et væsentligt kritikpunkt af studiet, at det ikke undersøger om patienterne faktisk kan optage B12 vitamin.

Patienterne rekrutteres fra 5 Medical Centers og initielt indrulles 50 patienter med frafald af 2 i peroral gruppen. Der diskuteres ikke om det giver anledning til nogen selektionsbias.

Studiet finder, at s-Cobalamin var normaliseret hos alle patienter i begge arme efter 15 dages behandling samt uden statistisk signifikant forskel efter 61 og 91 dage.

Dette var også tilfældet for s-HC. S-MMA forskellen var insignifikant ved dag 61, men der var en statistisk signifikant forskel på dag 91 med mindre værdier ved tablet behandling (p = 0,033).

Både tablet- og injektionsbehandling tolereres godt af patienterne og ingen bivirkninger medførte afbrydelse fra studiet.

Der er en velbeskrevet projektbeskrivelse og randomiseringsprotokol. Man undlod i studiet at lave statistisk analyse på bivirkninger/tolerance, hvilket man med fordel kunne have gjort.

Endvidere er det en nyudviklet tabletformulering med øget biotilgængelig som anvendes i studiet og ikke standard B12-tabletter. Dette kan gøre det svært at ekstrapolere data til en dansk patientkohorte.

Metaxas et al.:

Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial.

Studiet har som primære endepunkt at undersøge normalisering af cobalamin/B12-vitamin efter 30 dage ved hhv. Injektion (1000 µg x 1 ugentligt i 4 uger) og tablet B12-behandling (1000 µg dagligt).

Patientpræference for oral eller i.m. behandling blev undersøgt ved studiets start og afslutning.

Baseline karakteristika for patienterne er 60% kvinder og gennemsnitsalderen er 49,5 år. Forfatterne angiver ikke etnicitet.

Studiet finder, at det biokemiske respons af s-Cobalaminniveau, er markant højere hos patienter, som modtager i.m. behandling. Derfor forkastet hypotesen om, at tabletbehandling er non-inferior med i.m. behandling.

Studiet stiller dog spørgsmålstegn ved, om det markant højere niveau af cobalamin i i.m. gruppen egentligt har nogen relevans.

Dette specielt set i lyset af, at der i begge grupper var 100% normalisering af s-HC og s-MMA. S-cobalamin blev normaliseret hos 84,2 % og 100 % i hhv. tablet- og i.m.-behandlingsgrupperne.

Spørgeskemaet mht. administrationspræference er ikke et valideret spørgeskema, men en deskriptiv patientrapportering. Man finder imidlertid i studiet, at de fleste patienter foretrækker tabletbehandling over i.m.

Ingen patienter indberettede nogen bivirkninger.

Studiet kunne med fordel have kørt i en længere periode end kun 30 dage. Kritikpunkter af studiet er især manglende karakterisering af patientgrupper. Endvidere grundet manglende udredning af årsag til B12vitamin-mangel, så ved vi ikke om patienterne egentligt kan absorbere B12.

Kuzminski et al.:

Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin.

Studiet randomiserer patienter med B12vitamin-mangel til enten injektions- (1000 µg x 9 injektioner) eller tablet B12-behandling (2000 µg dagligt) i 120 dage. Behandlingseffekt måles på hæmatologiske parametre som cobalamin, MMA og homocystein samt neurologiske symptomer.

Baseline karakteristika viser, at studiet hovedsageligt består af ældre hvide kvinder fraset 1 latinamerikansk kvinde. Kun 1-2 patienter var anæmiske.

Studiet redegør flot for ætiologi af B12vitamin-mangel hos patienterne. 7 patienter havde Intrinsic Factor mangel, 14 patienter havde atrofisk gastritis, 3 havde mangelfuldt indtag af B12vitamin og 3 patienter havde medicin udløst B12vitamin-mangel.

Studiet finder, at det biokemiske respons af s-Cobalaminniveau, er 3 gange lavere hos patienter, som modtager i.m. behandling. Forfatterne drister sig til at skrive, at tabletbehandling med 2000 µg dagligt måske endda er superior sammenlignet med standard-regime i.m. behandling.

Studiet skriver imidlertid senere i artiklen, at det er usikkert, om der er en gevinst ved markant forhøjet niveauer af s-cobalamin, og derfor kan man ikke udtale sig konklusivt.

Der er 4 patienter med neurologiske symptomer i både tablet- og injektionsbehandlingsarmene og alle 8 patienter oplever nærremission af deres symptomer efter behandlingsopstart.

Studiet er meget velbeskrevet og detaljeret, hvad angår mange områder såsom inklusionskriterier, blodanalysemetoder, patientkarakteristika etc.

Imidlertid beskriver studiet intet om, hvordan man indhenter oplysninger om neurologiske symptomer hos patienterne.

Boleman et al.:

Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study.

Studiet randomiserer patienter med megaloblastær anæmi grundet B12vitamin-mangel til enten B12 ampulopløsning- (1000 µg) eller injektionsbehandling.

Behandlingsarmene følger samme doseringsinterval. Der gives dagligt behandling i 10 dage, herefter behandling 1 gang ugentligt i 4 uger og efterfølgende behandling 1 gang månedligt resten af livet.

Baseline karakteristika viser, at patienterne både består af mænd og kvinder og er i gennemsnit 60-64 år gamle i hhv. Tablet- og injektionsbehandlingsarmene. Initielt indrulles 70 patienter i studiet. 10 patienter udebliver fra 10 dages follow-up og ekskluderes. Studiet redegør ikke for, om de 10 patienter var i den ene eller anden behandlingsarm, eller om frafaldet gav mistanke om selektionsbias ift. den endelige studiepopulation. Ætiologi til B12vitamin-mangel er hos 9 patienter manglende indtag. Ingen patienter viste sig at have lavt B12vitamin grundet abdominalkirurgi, diarré, pankreasinsufficiens eller medicinbrug.

Studiet finder at de 2 behandlingsformer er ligeværdige mht. behandling af megaloblastær anæmi.

Studiet måler på hæmatologiske parametre, og der er ingen statistisk signifikant forskel mellem de 2 grupper.

Peroral behandling findes i studiet at være bedre tolereret af patienter samt forbundet med færre udgifter. Desværre bruger studiet ikke tabletbehandling grundet utilgængelighed i Tyrkiet, men i stedet ampul opløst i 20 ml. juice.

Studiet redegør fint for eksklusions- og inklusionskriterier samt baseline karakteristika mellem de 2 behandlingsarme. Studiet inkluderer patienter > 16 år med megaloblastær anæmi og B12vitamin-niveau < 160pg/ml. Eksklusionskriterier er alkoholoverforbrug, diarré og graviditet.

Studiet beskriver ikke, hvordan de undersøgte compliance i peroralbehandlingsarmen.

Studiet viser desuden at de 2 behandlingsarme ikke på de valgte behandlingsregimer kommer op i normalområdet for hæmoglobin. Dette kunne give anledning til, at man skulle have valgt højere behandlingsdoser i de 2 arme.

Diskussion

Ved behandling af patienter med B12vitamin-mangel er den billigste behandlingsform tabletbehandling frem for injektion, specielt hvis man indregner forbrug af sundhedsydelser til injektionsbehandling. Det er derfor en fordel, at alle de der kan klare sig med tabletbehandlingen også får tabletbehandlingen. Udover at behandlingsmetoden er billigere, undgår man også smerter forbundet med injektionen samt risikoen for stikskader. En fordel ved injektionsbehandling kunne være, at compliance ved tabletbehandling er dårligere, men dette er der ikke lavet studier på.

Vores 4 RCT-studier viser, at tabletbehandling i terapeutiske doser, kan sidestilles med injektioner, for at opnå normalt niveau af vitamin B12 i blodet. De konkluderer også, at der vil være behov for mere dybdegående forskning på området, før man kan drage en endelig konklusion.

Vi mener, at svagheden ved disse studier er, at de generelt har en kort observationstid og små studiegrupper. Dette på baggrund af viden om, at B12vitamin-depoterne reguleres meget langsomt. [8] [9]. Ved tabletbehandling er passiv diffusion ca. 1 %, dvs. ved 1 milligrams indtag, optages der ca. 10 mikrogram ved passiv diffusion. Her skal man ifølge Professor Ebba Nexø være opmærksom på, at det man måler som ”optaget”, er det der svarer til stigning af B12vitamin i blodet og altså ikke den reelle stigning i vævet, hvor depoterne skal bygges op. F.eks. kan injektion af hydroxycobalamin give rigtig høje B12 plasma værdier sammenlignet med cyanocobalamin fordi hydroxycobalamin binder sig til albumin.

Ekstrapolering af studierne resultater til brug i en dansk almen praksis må gøres med forsigtighed. Castelli, Kuzminski og Boleman studierne beskriver fint ætiologi mht. B12vitamin-mangel. Årsagerne til B12vitamin-mangel er formentlig fint samstemmende med de patienter, vi ser i en dansk almen praksis jf. resultatafsnittet. I Metaxas studie sker patientrekruttering i en Schweizisk almen praksis og ikke en højtspecialiseret enhed. Derfor er resultaterne heraf formentlig fint

reproducerbar til en dansk almen praksis, selvom studiet ikke undersøger årsag til B12-mangel. Udfordringen mht. diagnosticering af B12vitamin-mangel hos patienter i en dansk almen praksis vil formentlig udgøre samme udfordring som i det Schweiske almen praksis studie.

Studiernes patienter er hovedsageligt af kaukasisk oprindelse, som afspejler størstedelen af patienterne i en dansk almen praksis.

Desuden savner vi i de 4 studier, en klarere definering af årsager til B12vitamin-mangel. Herunder en gruppe med IF-mangel. Dette mener vi er essentielt for at kunne udtale sig om resultaterne.

Endelig er vi opmærksomme på at der i studierne bruges forskellige måleenheder i.f.m. diagnosticering af B12vitamin-mangel. Deres måleværdier er derfor svære at overføre til en dansk almen praksis.

Efter diskussion med Professor Ebba Nexø tvivler vi på, at patienter med IF-mangel, kan nøjes med tabletbehandling. Mange af dem kan dog vedligeholdes med tabletbehandling, men det er en udfordring at finde den undergruppe, der ikke kan nøjes med tabletbehandlingen som vedligeholdelse.

Vi diskuterede også Ordiprax.dk, herunder de interregionale forskelle på brug af tablet vs. injektioner af B12vitamin med Professor Ebba Nexø.

En forklaring på disse forskelle kan være, at Region Nord, muligvis har et tættere samarbejde med Sverige. [1] Dette kunne forklare, at der i Region Nord er et fald i injektioner og en tilsvarende stigning i tabletbehandling gennem de sidste 3 år.[14]. Det forklarer dog ikke, at det samlede B12vitamin forbrug er større i Region Nord sammenlignet med landsgennemsnit.

For at undersøge om ordiprax fundene kan skyldes en indrapporteringsfejl i Ordiprax udfordrede vi databasen. Vi undersøgte lægemidlerne Metformin (RCT-kode: A10BA), PPI (RCT-kode: A02BC) og Morfin (RCT-Kode: N02AA0). Dette viste forskellige forbrug i regionerne, dvs. at Region Nord ikke systematisk viste større medicinforbrug, og derfor afkræftede det vores mistanke om fejl i databasen. Vi overvejede om den interregionale forskel af B12vitamin forbrug, kunne skyldes, at gennemsnitsalderen er højere i Region Nord end resten af landet. Vi kiggede i Danmarks Statistik [16], som viste at gennemsnitsalderen i 2018 i hele landet er på 41,5 år og 42,6 år i Region Nord. Gennemsnitsalderen kan således ikke forklare forskellen.

Der er intet der tyder på, at der demografisk er flere i Region Nord, der har B12vitamin-mangel end i andre landsdele. Derfor må man gå ud fra, at de enten følger en anden behandlingsvejledning f.eks. i forbindelse med indlæggelse. Eller man må gå ud fra, at nogle behandler udenfor retningslinjerne.

Det kunne også ifølge Ebba Nexø være interessant, at undersøge hvor mange af dem, der bliver behandlet mod B12vitamin-mangel, der egentlig er diagnosticeret efter de gældende retningslinjer. I den forbindelse kunne det være interessant, at gennemgå retningslinjerne i de forskellige regioner. Men det er helt ned på de enkelte sygehusafdelingers vejledninger, man skal kigge. Her kunne måske godt være forskelle, der kunne forklare, at der udskrives forskellige mængder B12vitamin i regionerne.

Konklusion

Ud fra ovenstående kan vi konkludere, at de fleste patienter med B12vitamin-mangel kan klare sig med tabletbehandling, hvad angår vedligeholdelsesbehandling. Alle patienter med B12vitamin-mangel bør efter vores overbevisning lades med injektioner for at få fyldt depoterne.

Ifølge vores forståelse på området er der nogle patienter med så svær malabsorption, der skal have injektioner også som vedligeholdelsesbehandling. Det gælder nogle af patienterne med IF mangel og patienter med neurologiske symptomer som følge af B12vitamin-mangel. Patienter med IF mangel kan være svære at diagnosticere, og man må derfor acceptere en vis overbehandling. Da B12vitamin selv i store doser er en ufarlig behandling, synes vi, at dette kan accepteres. Der er en risiko for at en lille undergruppe underbehandles. Underbehandlingen kan opstå pga. manglende diagnostik og pga. at nogle få har behov for hyppigere injektioner end anbefalingerne siger (se 'anbefalinger til praksis' nedenfor). Ved overbehandling kan prisen være et problem.

Ved bedre diagnostik kunne man fange en stor del af den gruppe, som bliver unødigt overbehandlet med injektioner. Man kunne forestille sig et studie, hvor man inkluderer patienter med sikker IF-mangel. Det vil kræve en længere observationstid. Studiet kunne være relevant og velegnet til forsker i almen medicin. Indtil videre anbefaler vi, at patienter med IF mangel behandles med kontinuerlig i.m. B12 vitamin.

Anbefalinger til praksis

Tilstand	Initiel behandling	Vedligeholdelsesbehandling	Biokemisk opfølg (B12 + MMA)
Nedsat indtag			
Veganer og vegetarer	Ved konstatering af betydelig mangel på B12 skal pt. loades med i.m. cobalamin. 1 mg hydroxo-B12 5 gange med 2 dages interval [9]*	Alm. vitamintablet (6 mikrogram) 1 x dagligt	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]
Malabsorption			
IF mangel. (autoantistoffer mod IF)	Ved konstatering af betydelig mangel på B12 skal pt. loades med i.m. cobalamin. 1 mg hydroxo-B12 5 gange med 2 dages interval [9]*	I.m. behandling, oftest hver 3. måned, sjældne tilfælde brug for hyppigere injektioner.	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]
Atrofisk gastritis. Hyppig tilstand hos pt over 65, hvor prævalens af B12 mangel er 10-15% [8]	Ved konstatering af betydelig mangel på B12 skal pt. loades med i.m. cobalamin. 1 mg. hydroxo-B12 5 gange med 2 dages interval [9]*	Tablet B12, 1 mg. x 1 dagligt	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]
Sygdomme i tyndtarm, fx cøliaki, crohn, ileitis → nedsat reoptag af IF-B12 kompleks.	Ved konstatering af betydelig mangel på B12 skal pt. loades med i.m. cobalamin. 1 mg hydroxo-B12 5 gange med 2 dages interval [9]*	Tablet B12, 1 mg. x 1 dagligt	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]
Pancreassygdom → Manglende enzymer → manglende frigørelse af B12 fra haptocorrin → nedsat B12 absorbtion	Ved konstatering af betydelig mangel på B12 skal pt. loades med i.m. cobalamin. 1 mg hydroxo-B12 5 gange med 2 dages interval [9]*	Tablet B12, 1 mg. x 1 dagligt	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]
Ventrikel- eller ileumresektion → nedsat IF produktion/nedsat reoptag af IF-B12 kompleks → udvikling af B12 mangel	Senest 3 mdr. efter operation bør B12 injektions behandling opstartes i vedligeholdelsesdosering. Behøver ikke loading.	Oftest behov for livslang i.m. B12 vedligeholdelses-behandling. Afhænger af operationstype.	Kun nødvendigt hvis intervallerne skal tilpasses patientens behov.[9]
Neurologisk symptomer som følge af B12 mangel uanset tilgrundliggende sygdom.	Ved konstatering af betydelig mangel på B12 skal pt. loades med i.m. cobalamin. 1 mg hydroxo-B12 5 gange med 2 dages interval [9]*	Im behandling, oftest hver 3. måned, sjældne tilfælde brug for hyppigere injektioner.	Kun nødvendigt hvis intervallerne skal tilpasses patientens behov.[9]
Risiko for malabsorption			
Langvarig brug af PPI, H2 receptorblokkere eller metformin(> 2 år) → nedsat optag af B12 → risiko for udvikling af B12 mangel	Følges mindst hvert 2. år med B12 kontrol (metforminbehandlede). Hvis der konstateres mangeltilstand skal de loades i.m.	Tablet B12, 1 mg x 1 dagligt	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]
Andre autoimmune sygdomme. F.eks. Graves, thyroiditis, vitiligo	B12 kan indgå i årskontrol Hvis der konstateres mangeltilstand skal de loades i.m.	Tablet B12, 1 mg x 1 dagligt	Ved mistanke om B12 mangel (symptomer eller nedsat compliance)[9]

Ud fra vores studie har vi lavet nedenstående behandlings og opfølgingsvejledning til brug i almen praksis.

*Alternativt 1 mg hydroxycobalamin i.m. per uge i 4 uger [11]

Referenceliste:

[1]

Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral?

M Nilsson, B Norberg, J Hultdin, H Sandström, G Westman, J Löfk, Postgrad Med J 2005;81:191–193.

[2]

Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A

Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study

M. Cristina Castelli, PhD; Kristen Friedman; James Sherry, MD, PhD; Karen Brazzillo;

Lise Genoble; Prateek Bhargava; and M. Gary I. Riley, DVM, PhD, Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 3, 2011

[3]

Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial ,

Corina Metaxas, Deborah Mathis, Cyrill Jeger, Kurt E. Hersberger, Isabelle Arnet, Philipp Walter;

Swiss Med Wkly. 2017;147:w14421

[4]

Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of

randomized controlled trials; Christopher C Butler, Josep Vidal-Alaball, Rebecca Cannings-John, Andrew McCaddon, Kerenza Hood, Alexandra Papaioannou, Ian McDowell, Andrew Goringe; Family Practice 2006; 23: 279–285.

[5]

Oral vitamin B12 can change our practice; E. Nyholm, P Turpin, D Swain, B Cunningham, S Daly, P Nightingale, C Fegan; Postgrad Med J 2003;79:218–220.

[6]

Vitamin B12 injections versus oral supplements -How much money could be saved by switching from injections to pills?; Carl van Walraven, MD, MSC, Peter Austin, PHD C. David Naylor, MD; VOL 47: Jan. 2001, Canadian Family Physician.

[7]

Oral Cyanocobalamin Supplementation in Older People With Vitamin B12 Deficiency

A Dose-Finding Trial, Simone J. P. M. Eussen, MSc; Lisette C. P. G. M. de Groot, PhD; Robert Clarke, MD; Joern Schneede, MD; Per M. Ueland, MD; Willibrord H. L. Hoefnagels, MD, PhD; Wija A. van Staveren, PhD; Arch Intern Med. 2005;165:1167-1172

[8]

Diagnostik og behandling af vitamin B12-mangel; Anne-Mette Hvas, Ebba Nexø; Månedsskr Prakt Lægegerne • Juni/juli 2007 • 85. årgang.

[9]

Vitamin B12-mangelud en anæmi– en vigtig diagnose

Ebba Nexø, Bettina Borre Buhl, Johan Frederik Håkonsen Arendt; Månedsskrift for almen Praksis november 2017.

[10]

Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin; Antoinette M. Kuzminski, Eric J. Del Giacco, Robert H. Allen, Sally P. Stabler, and John Lindenbaum; 1998 by The American Society of Hematology.

[11]

Lægehåndbogen.dk, Vitamin B12 mangel; Hans Carl Hasselbalch, professor, overlæge, dr.med., Hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus, Københavns Universitet, Christina Gerlach Øgard, alm. praktiserende læge, ph.d., Birkerød, John Sahl Andersen, alm. prakt. læge, lektor, ph.d; Fagligt opdateret: 14.01.2016

[12]

Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study; Zahit Bolaman, Gurhan Kadikoylu, Vahit Yukselen, Irfan Yavasoglu, Sabri Barutca, Taskin Senturk; Clinical Therapeutics/ Vol 25, No. 12, 2003.

[13]

The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy; ANNE-METTE HVAS, ANNE L. MORKBAK, TORE F. HARDLEI, EBBA NEXO; Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2011; 71: 432–438.

[14]

Www.ordiprax.dk

[15]

Www.promedicin.dk

[16]

Www.dst.dk