

Behandling af vitamin B₁₂-mangel i almen praksis



Kamilla Ingemann Thomsen
Martin Mackenhauer Petersen
Hold 33
Vejleder: Mogens Vestergaard

Introduktion	2
Diagnostik	2
Formål	3
Metode	3
Resultater	4
Diskussion	6
Konklusion	7
Udrednings- og behandlingsvejledning	8
Referencer	9

Introduktion

Vitamin B₁₂-mangel er hyppigt forekommende i Danmark med en prævalens svingende fra 1-15 %, hvor primært patienter over 65 år ses med prævalens omkring de 15% (Anne-Mette Hvas (2007) og Vidal-Alaball J et al. (2009)). Vitamin B₁₂ findes primært i kød, fisk, skaldyr, æg og mælkeprodukter og de nordiske næringsrekommendationer anbefaler et dagligt indtag af vitamin B₁₂ på 2 µg for voksne (Alexander et al.). Vitamin B₁₂ er involveret i metabolismen af fedtsyrer og DNA-syntesen.

Symptomerne på vitamin B₁₂-mangel er mangfoldige og af varierende sværhedsgrad. Træthed, uspecifikke neurologiske symptomer og gastrointestinale gener med nedsat appetit og diarre kan ses. Derudover kan der forekomme mere udtalte symptomer i form af paræstesier, nedsat proprioception og vibrationssans, ataktisk gang og pernicios anæmi med den klassiske triade med glossitis, makrocytær anæmi og neurologiske symptomer.

Ætiologien til vitamin B₁₂-mangel kan variere fra utilstrækkelig indtagelse hos f.eks. veganere/vegetarer til nedsat optagelse ved patienter med gastrointestinale sygdomme som bl.a. Mb. Crohn, ileit, cøliaki og gastrokirurgiske patienter. Yderligere ses en øget forekomst ved autoimmune sygdomme grundet antistoffer mod intrinsic factor. Grundet atrofisk gastrit udgør ældre den største gruppe af patienter med vitamin B₁₂-mangel. Langvarig behandling med PPI eller metformin kan derudover reducerer optagelsen af vitamin B₁₂. (Anne-Mette Hvas (2007), Vidal- alaball J et al. (2009)).

Optagelsen af vitamin B₁₂ fra kosten foregår primært via absorption i terminale ileum og er afhængig af kobling til intrinsic faktor, som dannes af parietalceller i ventriklen. Yderligere er der en mindre (1%) optagelse ved en transportmolekyle uafhængig paracellulær rute (Anne-Mette Hvas (2007)).

I Sverige og Canada er det almindeligt at behandle vitamin B₁₂-mangel med peroral (po.) vitamin B₁₂ tilskud (Vidal-Alaball J et al. (2009)). I Danmark er det almindeligt, at patienter med vitamin B₁₂-mangel behandles med intramuskulær (im.) injektion vitamin B₁₂ tilskud hver anden eller tredje måned (laegehaandbogen.dk). Der anvendes enten hydroxocobalamin eller cyanocobalamin, hvor valget af disse er relevant at have in mente, da farmakokinetikken er forskellig. Behandlingen med im. injektioner koster første år 1900 kr og herefter årligt ca. 1300 kr. for medicin. Dertil kommer yderligere omkostninger til sundhedspersonalet og evt. tabt arbejdsfortjeneste. Po. behandling koster det første år 425 kr og herefter ca. 100 kr årligt (pro.medicin.dk (2017)).

Diagnostik

Vitamin B₁₂-mangel diagnosticeres ved måling af p-cobalamin. Ved en p-cobalamin mellem 125-250 pmol/l bør man supplere med en måling af p-methylmalonat(MMA). Er p-MMA >0,75 µmol/l har patienten vitamin B₁₂-mangel. Er p-cobalamin <125 pmol/l har patienten vitamin B₁₂-mangel, og diagnosen kan stilles uden supplerende måling af p-MMA (laboratorievejledningen.rn.dk).

Mistænkes vitamin B₁₂-mangel på baggrund af makrocytær anæmi, skal man desuden være opmærksom på mulig folatmangel.

Fund	Konklusion
p-MMA ↓ p-HC ↓	Vitamin B ₁₂ -mangel
p-MMA normalt p-HC ↓	Folinsyremangel sandsynlig

Tabel 1

Patienter med folatmangel har ofte lav p-cobalamin. Patienter med vitamin B₁₂-mangel kan have lavt p-folat, men oftest normal eller høj p-folat. Det kan være svært at skelne mellem de to tilstande og udredningen bør indeholde måling af p-MMA og p-homocystein(HC). Se tabel 1.

Ved tvivl kan korrekt diagnose stilles ved at måle effekt af substitution med først vitamin B₁₂ og derefter folat (laegehaandbogen.dk).

Formål

Vi vil gennemføre et systematisk litteraturstudie mhp. at belyse om po. vitamin B₁₂ substitutionsbehandling er lige så effektiv som im. substitutionsbehandling af vitamin B₁₂-mangel.

Metode

Vi har søgt på databaserne Pubmed samt Cochrane Library efter RCT studier som sammenligner effekten af peroral og intramuskulær behandling med vitamin B₁₂. Søgestrategien ses i diagram 1. De forskellige søgninger resulterede i 120 artikler. 102 studier blev ekskluderet fordi titlen ikke var dækkende for formålet. Vi ekskluderede endvidere en forskningsprotokol. Der var overlap på 3 studier mellem vores tre søgestrategier. Vi gennemlæste dernæst 12 abstracts. Vi udvalgte tre randomiserede kontrolleret studier (RCT) samt et Cochrane review. De resterende studier blev ekskluderet, da det ikke var RCT, ikke original studier eller fordi de beskæftigede sig alene med enten po. eller im. behandling.

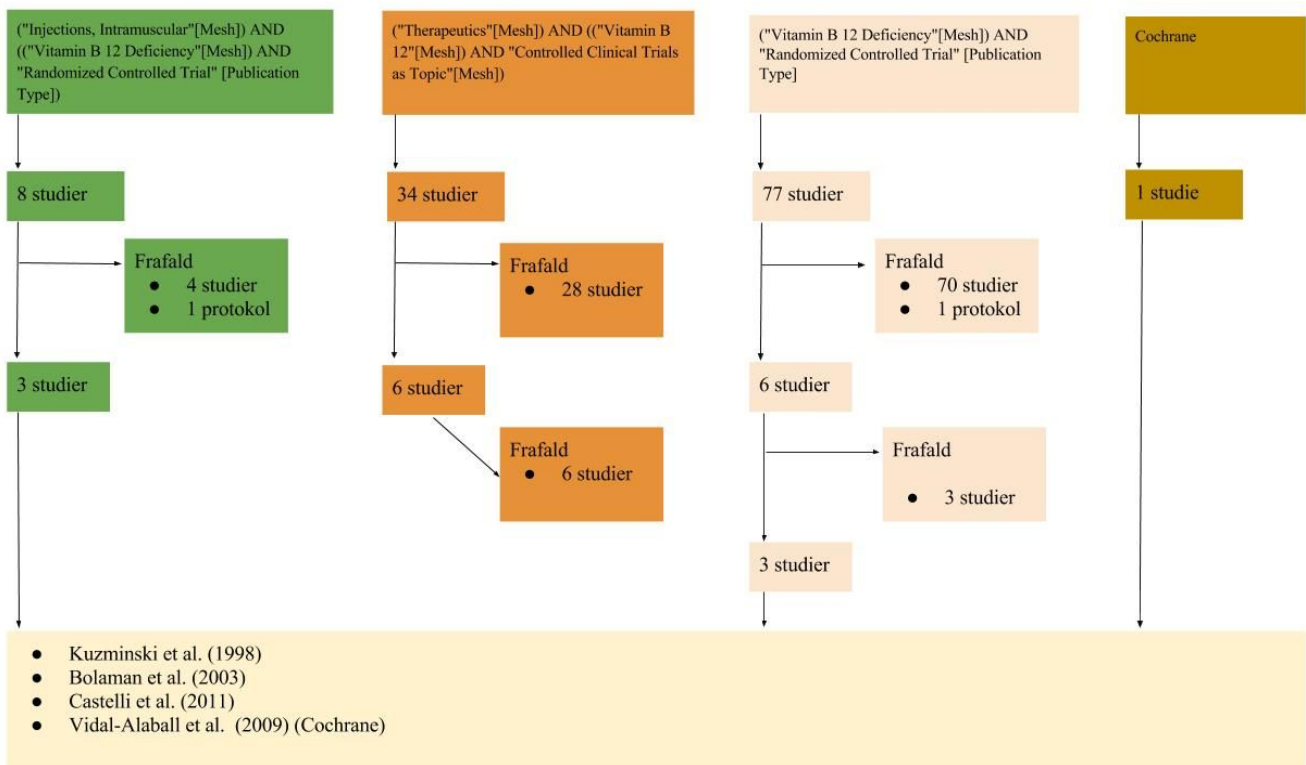


Diagram 1

Resultater

Vi har gennemgået tre RCT studier der sammenligner im. og po. administration af vitamin B₁₂. Studierne inkluderer i alt 158 personer. 12 deltagere falder fra undervejs og 5 ekskluderes fra dataanalysen grundet primær folatmangel. Observationstiden varierer fra 90 dage hos Bolaman et al. (2003) og Castelli et al. (2011) til 120 dage hos Kuzminski et al. (1998) Studiepopulationen inkluderer patienter med vitamin B₁₂-mangel samt megaloblastær anæmi hos Bolaman et al. (2003), patienter med bla. gastrointestinal sygdom hos Castelli et al. (2011), og raske ældre hos Kuzminski et al. (1998)

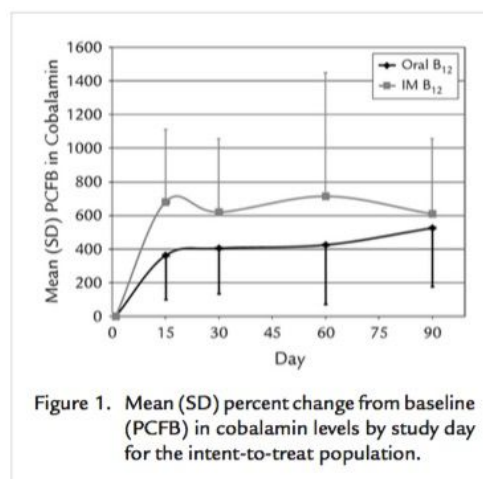
Samlet viser alle tre studier en stigning af se-cobalamin ved po. behandling med 1-2 mg vitamin B₁₂ dagligt og im. administration af 1 mg vitamin B₁₂ administreret i forskellige regimer.

For gennemgang af de enkelte studier henvises til appendix 1.

Castelli et al. (2011) vurderer behandlingseffekten ved, at se på den procentvise ændring af se-cobalamin fra baseline til hhv. dag 61 og 91 hos 48 patienter.

Der ses en stigning fra baseline i begge grupper efter både 61 og 91 dages behandling. Studiet forholder sig imidlertid ikke til om stigning er signifikant eller ej. Derimod sammenlignes den procentvise stigning fra baseline mellem de to grupper på dag 61 og 91. Her findes der ikke nogen signifikant forskel. Yderligere foretages både intention to treat (ITT) og per protokol analyse på data. Disse analyser finder heller ikke nogen signifikant forskel mellem de to grupper. Se tabel 2 og fig. 1.

Castelli et al. (2011) har udelukkende haft parakliniske undersøgelser som outcome for studiet. De har ikke kigget på hverken kognitive eller neurologiske symptomer før og efter interventionsperioden.



	Baseline pg/mL	Dag 61 pg/mL	Dag 91 pg/mL	Dag 61 PCFB*	Dag 91 PCFB*
PO gruppe (SD)	288(55)	1828(1134)	1957(946)	552,5 (353,19)	526,9 (350,62)
IM gruppe (SD)	265(54)	2258(1082)	2057(935)	714,6 (731,11)	608,9 (446,68)

Tabel 2. Data fra Castelli et al. (2011) Præsenteret som gennemsnitlig niveau af p-cobalamin samt som procentvis ændring fra baseline.

* Procentvis stigning fra baseline.

Bolaman et al. (2003) påviser hos ialt 60 patienter en signifikant ($p < 0,001$) stigning af se-cobalamin fra baseline til dag 90 i begge interventionsgrupper. Tabel 3. Det er uklart ud fra artiklen at afgøre om studiet forholder sig til, om der er forskel i stigningen mellem de to interventionsgrupper. Vidal-Alaball J et al. (2009) konkluderer at der ikke laves en sådan sammenligning. Bolaman et al. (2003) fandt ved deres neurologiske vurdering af deltagerne en forbedring af mini mental state examination testen (MMSE) og sensibilitetsundersøgelsen hos 77,8% i po. gruppen og 75% i im. gruppen. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel mellem de to grupper.

	Dag 0 pg/mL	Dag 90 pg/mL
PO gruppe (SD)	72,9 (54,8)	213,8 (30,2)
IM gruppe (SD)	70,2 (59,1)	225,5 (40,2)

Tabel 3 Se-cobalamin niveau målt ved hhv. dag 0 og 90.

Kuzminski et al. (1998) finder hos 33 patienter et signifikant højere niveau af se-cobalamin hos po. gruppen efter 2 måneders ($p < 0,001$) og 4 måneders ($p < 0,0005$) behandling sammenlignet med im. gruppen. Se-cobalamin niveauet hos po. gruppen ses med vedvarende stigning gennem observationsperioden, hvorimod im. gruppens se-cobalamin niveau stagnerer efter 2 måneders behandling. Se fig. 2. Kuzminski et. al (1998) påviser stigning af se-cobalamin i begge grupper, men vurderer ikke, om se-cobalamin niveauet efter hhv. 1, 2 og 4 måneders behandling er signifikant højere end ved baseline. Se tabel 4. Efter 4 måneders behandling havde 4 patienter i hver gruppe oplevelsen af neurologisk forbedring af hukommelse, gang og vibrationssans. Forbedringen kunne objektivt dokumenteres hos 2 patienter i po. gruppen og 3 i im. gruppen.

	Baseline pg/mL	2 måneder pg/mL	4 måneder pg/mL
PO gruppe	93 ± 46	643 ± 328	1005 ± 595
IM grupper	95 ± 92	306 ± 118	325 ± 165

Tabel 4 Se-cobalamin niveau målt ved hhv. baseline, 2 måneder og 4 måneder.

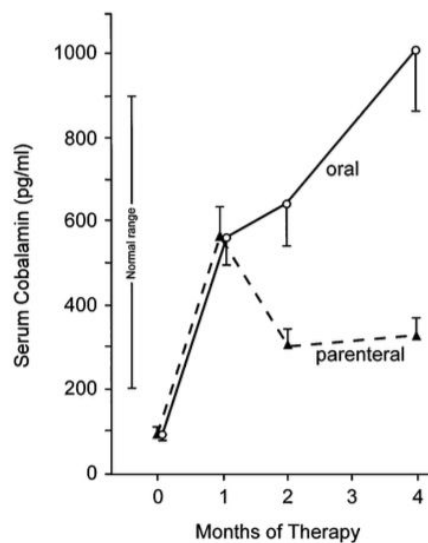


Fig 1. Mean serum cobalamin levels before and during 4 months of therapy with cyanocobalamin. Bars indicate ± 1 SEM. At 2 and 4 months, mean serum cobalamin concentrations were significantly higher with oral therapy ($P < .001$ and $P < .0005$, respectively).

Figur 2

Diskussion

Vi har fundet tre RCT, som sammenligner peroral og intramuskulær substitutionsbehandling ved vitamin B₁₂-mangel. I to af studierne (Castelli et al. (2011) og Bolaman et al. (2003)) viste administrationsformerne sig ligeværdig. Kuzminski et al. (1998) viste at højdosis (2 mg) po. behandling med cyanocobalamin var signifikant bedre end im. injektion af cyanocobalamin. Observationstiden er for alle studierne kort, der er for få patienter og baggrunden for patienternes vitamin B₁₂ mangel er ikke tilstrækkeligt dokumenteret. Styrken ved studierne er, at de repræsenterer et bredt udsnit af forskellige patientkategorier. Herunder patienter med megaloblastær anæmi hos Bolaman et al. (2003) og gastrointestinal sygdom hos Castelli et al. (2011).

Idet vi har fundet et nyere studie (Castelli et al. (2011)) bibringer dette review ny viden, som der bla. efterspørges i Vidal-Alaball J et al. (2009).

Vidal-Alaball J et al. (2009) fremfører, at der blandt læger er bekymring for po. substitutionsbehandling hos patienter med gastrointestinale sygdomme. Baggrunden herfor formodes at være bekymring for manglende optagelse. Castelli et al. (2011) viser imidlertid, at der ikke er nogen signifikant forskel mellem de 2 grupper, og i netop dette studie inkluderes patienter ≥ 18 år med gastrointestinale sygdomme.

Der er generelt tekniske begrænsninger ved alle 3 studier. Castelli et al. (2011) og Kuzminski et al. (1998) giver ikke tydelig beskrivelse af hvorledes randomisering af patienterne er foregået. Ingen af studierne er blindet. Vi vurderer dog ikke, at den manglende blinding medfører informationsbias, da studierne har parakliniske outcome. Der kan dog ved Bolaman et al. (2003) og Kuzminski et al. (1998) forekomme confounding, da de undersøger subjektive outcome i deres neurologiske vurdering. Der er derudover risiko for observatør bias ved den neurologiske undersøgelse, da klinikerer ikke er blindet for behandlingsstrategien.

Alle studierne er lavet i sygehus/ambulant regi og det er derfor ikke problemfrit at overføre data og fund direkte til patientpopulationen i almen praksis. Det må antages, at patienter tilknyttet et sygehus har flere konkurrerende sygdomme og har mere udtalte neurologiske og hæmatologiske manifestationer, end hos de patienter der behandles for vitamin B₁₂-mangel i almen praksis.

En anden udfordring som besværliggør direkte sammenligning af resultaterne fra de tre studier er, at der benyttes forskellige doseringsregimer for både im. og po. behandlingen. Derudover er der ikke konsensus om valg af indholdsstof. Således anvender Castelli et al. (2011), Bolaman et al. (2003) og Kuzminski et al. (1998) hhv. 1 mg hydroxocobalamin coatede med 'carrier molecule' (Eligen B12 ®), 1 mg cyanocobalamin og 2 mg cyanocobalamin ved den perorale behandling. Castelli et al. (2011) kan grundet anvendelsen af et carrier-molekyle, have overvurderet effekten af po. behandlingen i forhold til de behandlingsmuligheder der aktuelt findes for po. behandling i DK. Eligen ® kan ikke købes i Danmark.

Bolaman et al. (2003) og Kuzminski et al. (1998) anvender 1 mg cyanocobalamin ved im. behandling hvorimod Castelli et al. anvender 1 mg hydroxocobalamin. Cyanocobalamin har ved im. behandling en kortere halveringstid end hydroxocobalamin (Vidal-Alaball J et al. (2009)). Anbefalingen er således, at cyanocobalamin administreres im. en gang pr. måned hvorimod hydroxocobalamin kan administreres hver 2-3 måned. I Danmark kan man aktuelt kun købe hydroxocobalamin til im. behandling.

En af fordelene ved po. behandlingen er, at den ikke involverer sundhedspersonale, ikke er forbundet med smerter eller infektions- og/eller blødningsrisiko. Det må antages, at po. behandling er mere sikker og forbundet med færre bivirkninger end im. behandling. Hverken Bolaman et al. (2003) eller

Castelli et al. (2011) rapporterede alvorlige bivirkninger relateret til hverken po. eller im. behandling. De hyppigste rapporterede bivirkninger for både im. og po. gruppen var hos Castelli et al. (2011) uspecifikke og dækker over bla. øvre abdominal smerter, forstoppelse, diarre, svimmelhed og træthed. Castelli et al. (2011) rapporterede om smerter ved im. administration af vitamin B₁₂. De tre studier (Kuzminski et al. (1998), Bolaman et al. (2003) og Castelli et al. (2011)) samt Cochrane (Vidal-Alaball J et al. (2009)) udtrykker alle behov for yderligere evidens på området. Der efterspørges større studiepopulationer, længerevarende observations- og behandlingstid. Under litteratursøgningen fandt vi en protokol (Sanz-Cuesta et al. (2012)) beskrivende et pågående studie hvor im. og po. behandling af vitamin B₁₂-mangel sammenlignes. Studiet gennemføres som multicenterstudie involverende 23 almen praksis i Spanien, minimum 320 patienter over 65 år og med en behandlings- og observationsperiode på 52 uger. Studiet forventes publiceret i slutningen af 2017.

Konklusion

Der er begrænset evidens på området. Ud fra ovenstående kan vi dog konkludere, at po. substitutionsbehandling med vitamin B₁₂ er et anvendeligt og ligeværdigt alternativ til den gængse im. behandling hos størstedelen af patienterne. Det anbefales fortsat, at anvende im. behandling til patienter med svære neurologiske symptomer, da der er risiko for irreversibel skade. Desuden er po. behandling af denne patientgruppe ikke er tilstrækkelig belyst. (Anne-Mette Hvas (2007))

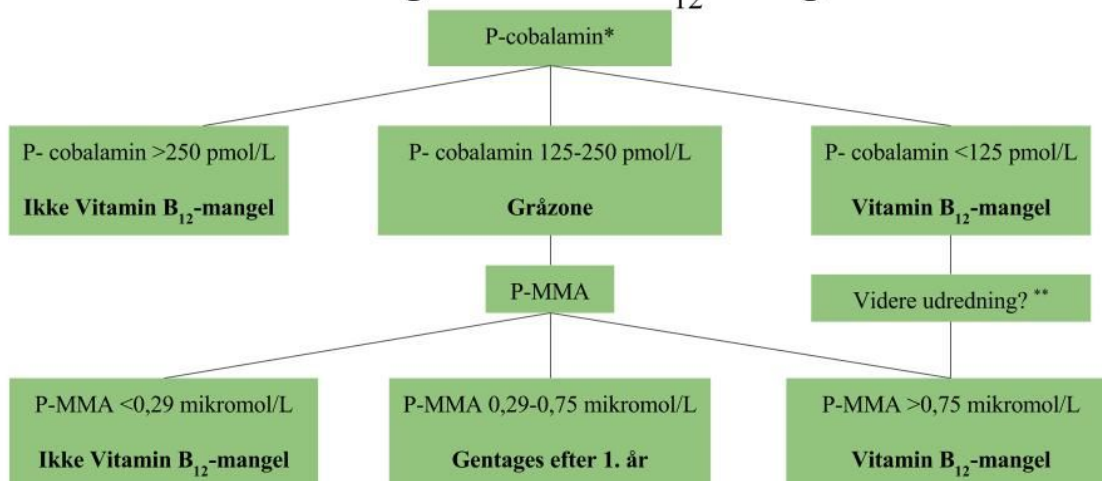
Tages studierne doseringsregimer i betragtning må anbefalingen være 1-2 mg po. dagligt i 3 måneder og derefter en gang ugentligt. P-cobalamin bør kontrolleres efter 2-3 måneder og fremadrettet 1-2 gange årligt.

I almen praksis er der generelt behov for yderligere fokus på po. substitutionsbehandling, som en mulighed udover den gængse im. behandling. Dette specielt ved de ikke alvorligt syge patienter med mere sparsomme neurologiske og gastrointestinale symptomer.

Udrednings- og behandlingsvejledning

Nedenstående vejledning er udarbejdet til patienter i almen praksis med vitamin B₁₂-mangel. Ved gastrokirurgiske patienter samt patienter med inflammatorisk tarmsygdom bør supplerende vitamin B₁₂ behandling følge speciale ambulatoriernes vejledning.

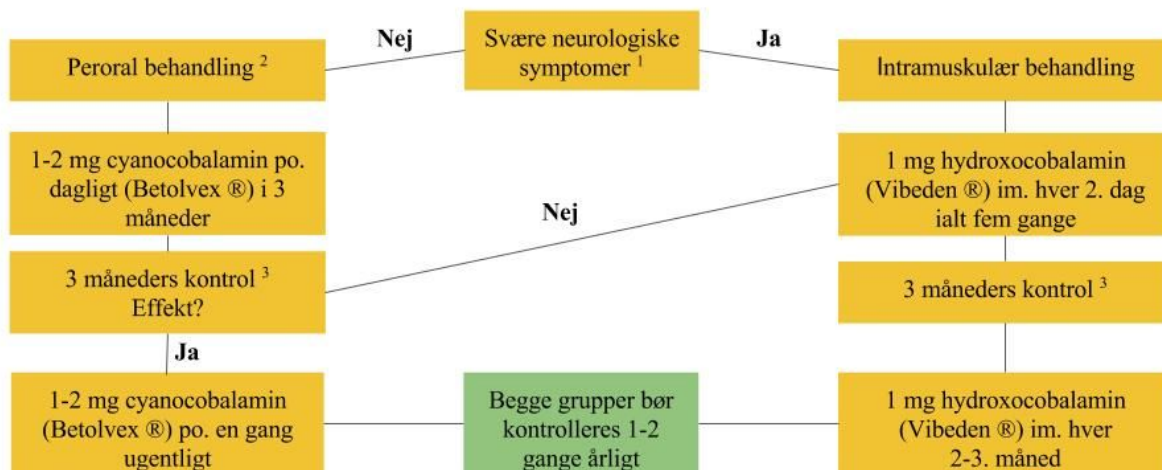
Udredning af vitamin B₁₂-mangel



* Tages ved symptomer (træthed, neurologiske, gastrointestinale) på vitamin B₁₂-mangel, fund af anæmi eller sygdomme med risiko for vitamin B₁₂-mangel.

** Yngre udredes for årsag; cøliaki, autoantistoffer mod intrinsic factor. Grundet øget risiko for ventrikel cancer skal yngre med pernicious anæmi screenes med gastroskopi hvert 5. år.

Valg af behandling



¹ Ataktisk gang, paræstiesier, kognitive symptomer, ændret proprioception og vibrationsans

² Vegetar/Veganer skal behandles med dagligt tilskud af 6 mikrogram vitamin B₁₂

³ P-cobalamin og jernstatus grundet øget hæmatopoiese

Referencer

- Anne-Mette Hvas, Diagnostik og behandling af vitamin B12-mangel, månedsskriftet for almen praksis, 2007, 6. juni.
- Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD004655.
- Jan Alexander, Sigmund A. Anderssen, Antti Aro, Wulf Becker, Mikeal Fogelholm, Niels Lyhne, Helle M. Meltzer, Agnes N. Pedersen, Jan I. Pedersen, Inga Þórsdóttir. Nordiske Næringsrekommandationer 2012. Nordisk ministerråd, København 2014
- Laboratorievejledningen:
<https://laboratorievejledning.m.dk/prog/view.aspx?AfsnitID=103&KapitelID=26&UKapitelID=35>
- Lægehåndbogen:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/symptomer-og-tegn/anaemi/>
- Lægehåndbogen:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/anaemier/vitamin-b12-mangel/>
- Antoinette M. Kuzminski, Eric J. Del Giacco, Robert H. Allen, Sally P. Stabler, and John Lindenbaum. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. www.bloodjournal.org by guest on February 23, 2017
- Zahit Bolaman, MD, Gurhan Kadikoylu, MD, Vahit Yukselen, MD, Irfan Yavasoglu, MD, Sabri Barutca, MD, and Taskin Senturk, MD. Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. CLINICAL THERAPEUTICS® / VOL. 25, NO. 12, 2003
- M. Cristina Castelli, PhD; Kristen Friedman; James Sherry, MD, PhD; Karen Brazzillo; Lise Genoble; Prateek Bhargava; and M. Gary I. Riley, DVM, PhD. 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. Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 3, 2011
- Teresa Sanz-Cuesta, Paloma González-Escobar, Rosario Riesgo-Fuertes, Sofía Garrido-Elustondo, Isabel del Cura-González, Jesús Martín-Fernández, Esperanza Escortell-Mayor, Francisco Rodríguez-Salvanés, Marta García-Solano, Rocío González-González, María Ángeles Martín-de la Sierra-San Agustín, Carmen Olmedo-Luceron, María Luisa Sevillano Palmero, Carmen Mateo-Ruiz, Beatriz Medina-Bustillo, Antonio Valdivia-Pérez, Francisca García-deBlas-González, José Enrique Mariño-Suárez, Ricardo Rodríguez-Barrientos, Gloria Ariza-Cardiel, Luisaarria Cabello-Ballesteros, Elena Polentinos-Castro, Milagros Rico-Blázquez, Ma Teresa Rodríguez-Monje, Sonia Soto-Díaz, Susana Martín-Iglesias, Ramón Rodríguez-González, Irene Bretón-Lesmes, María Vicente-Herrero,

Jesús Sánchez-Díaz, Tomás Gómez-Gascón, Mercedes Drake-Canela, Ángel Asúnsolo-del Barco and OB12 Group³⁴. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12). *BMC Public Health* 2012, 12:394

Appendix 1

<i>Studie</i>	<i>Deltagere</i>	<i>Intervention</i>	<i>Outcome</i>
<i>Castelli et al. (2011)</i>	50 patienter rekrutteres. 2 dropouts 48 gennemførte <ul style="list-style-type: none"> • 22 PO gruppe • 26 IM gruppe 	Behandling 1 mg hydroxocobalamin coatede med 'carrier molecule' (Eligen B12 ®) dagligt i 90 dage eller Intramuskulær injektion med 1 mg hydroxocobalamin dag 1,3,7,10,14,21,30,60 og 90.	Primært outcome Se-cobalamin dag 61 Sekundære outcome Se-cobalamin dag 91 Se-MMA dag 61 og 91 Se-HC dag 61 og 91 Tid til første normalisering (se-cobalamin > 258,3 pmol/l) af se-cobalamin Bivirkninger
Observationsperiode: 90 dage	Inklusionskriterier Se-cobalamin < 350 pg/mL (258,3, pmol/L)		
ITT: ja	≥60år eller ≥18år med GI sygdom ¹ All deltagere vurderes havende godt helbred ²	Blodprøver Dag 1, 15, 31, 61 og 91	
	Eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med B12 vitamin eller antacida • Allergi • Lav folat • Kan ikke sluge piller • Deltagelse i andet studie • Vitamin B6 mangel • Stofskiftesygdom 		
	Gennemsnitsalder (SD) PO gruppen 52,6 år (15,27) IM gruppen 53,8 år (15,68)		

- 1: Gastrointestinal operation (gastric bypass, gastrektomi, iliocekalsektion) atrofisk gastrit, colitaki, Crohns sygdom, langvarig brug af PPI
- 2: normal objektiv us, normal EKG, BT, temperatur og nyrefunktion
- 3: Vurdering af spids og stump sensibilitet samt undersøgelse af vibrationsans
- 4: Vurdering af gangmønstre, vibrationsans, mental status og andre neurologiske klager.

Appendix 1

<i>Studie</i>	<i>Deltagere</i>	<i>Intervention</i>	<i>Outcome</i>
<i>Bolaman et al (2003)</i>	70 patienter rekrutteres 10 dropouts 60 patienter gennemførte	Behandling 1 mg cyanocobalamin PO eller 1 mg cyanocobalamin IM	Primær outcome Se-cobalamin MMSE Neurologisk vurdering Sekundær outcome
Ublinded RCT	<ul style="list-style-type: none"> • 26 PO gruppe • 34 IM gruppe 		
Observationsperiode: 90 dage	Inklusionskriterier ≥16år Megaloblastær anæmi (Hgb: <7,4 mmol/L, MCV > 94 fL) Cobalamin <160 pg/mL Sikker prævention til kvinder i fertil alder	Alle modtager behandling dagligt i dag 1-10, herefter ugentligt i 4 uger og derefter månedligt.	Hæmoglobin MCV WBC Trombocytter Omkostninger
ITT: nej	Eksklusionskriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Diarre • Opkast • Alkoholoverforbrug • Tidl. malign sygdom • Folatmangel • Kan ikke sluge piller • Colechicin og mtx behandling • Gravid/ammende 	Blodprøver Dag 0, 10, 30 og 90	
	Gennemsnitsalder PO gruppen 60 ± 15 år IM gruppen 64 ± 10 år	MMSE og neurologisk us ³ Dag 0 og 90	

- 1: Gastrointestinal operation (gastric bypass, gastrektomi, iliocekalsektion) atrofiisk gastrit, coliaci, Crohns sygdom, langvarig brug af PPI
- 2: normal objektiv us, normal EKG, BT, temperatur og nyrefunktion
- 3: Vurdering af spids og stump sensibilitet samt undersøgelse af vibrationsans
- 4: Vurdering af gangmønstre, vibrationsans, mental status og andre neurologiske klager.

Appendix 1

<i>Studie</i>	<i>Deltagere</i>	<i>Intervention</i>	<i>Outcome</i>
<i>Kuzminski et al. (1998)</i>	38 patienter rekrutteres 5 patienter ekskluderes fra dataanalysen efter endt intervention grundet folatmangel. <ul style="list-style-type: none"> • 18 i PO gruppe • 15 i IM gruppe 	Behandling 2 mg cyanocobalamin PO dagligt i 120 dage. IM injektion med 1 mg cyanocobalamin dag 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 og 90.	Primær outcome Se-cobalamin Neurologiske respons4 Sekundære outcome MMA HC Bivirkninger
Observationsperiode: 120 dage	Inklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Se-cobalamin <160 pg/mL(118 pmol/l) • Forhøjet MMA eller forhøje HC eller begge forhøjet > 3 SD Eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> • Geografi • Manglende samtykke • Primær folatmangel • Alvorlig sygdom 	Blodprøve Baseline, 1, 2, og 4 måned.	
ITT: nej			
	Gennemsnitsalder PO gruppen var 72 ± 11 år IM gruppen 71 ± 15 år		

- 1: Gastrointestinal operation (gastric bypass, gastrektomi, iliocekalsektion) atrofiisk gastrit, coliaci, Crohns sygdom, langvarig brug af PPI
- 2: normal objektiv us, normal EKG, BT, temperatur og nyrefunktion
- 3: Vurdering af spids og stump sensibilitet samt undersøgelse af vibrationssans
- 4: Vurdering af gangmønstre, vibrationsans, mental status og andre neurologiske klager.