

MEDICINSKA RIKTLINJER

Fastställda december 2007 av Karin Lendenius,
läkemedelschef, Västra Götalandsregionen.

Vitamin B12-brist hos vuxna

– diagnostik och behandling

REGIONALA MEDICINSKA RIKTLINJER. På uppdrag utarbetar regiongemensamma expertgrupper riktlinjer inom strategiskt viktiga diagnosgrupper. Riktlinjerna fastställs efter hörande av regionala läkemedelsrådet, medicinska sektorsråd och Strategiska läkemedelsrådet vid SU.

Tillstånd som ger B12-malabsorption/malnutrition och som kan kräva behandling

- Kronisk atrofisk corpusgastrit (ca 90 %)
- Obehandlad celiaki
- Genomgången ventrikelresektion
- Sjukdomar i terminala ileum eller resektion av terminala ileum (i praktiken Mb Crohn)
- Bakteriell överväxt i tunntarmen (komplikation till achlorhydri)
- Veganism (däremot inte sk laktovegetarianer som äter mejeriprodukter och ägg)
- Barn till laktovegetariska mödrar under amningsfasen

Medicineringar som satts i samband med vitamin B12-brist.

Brist måste konstateras innan behandling inleds.

- Långtidsbehandling med protonpumpshämmare
- Långtidsbehandling med metformin

Observera:

- Normal graviditet innebär fysiologisk sänkning av koncentrationen av vitamin B12 och måttlig höjning av MMA (metylmalonsyra) i blod.
- Autoimmuna sjukdomar (thyroidea, diabetes typ 1, vitiligo) är i viss mån arvetärliga och innebär ökad risk för autoimmun atrofisk gastrit.
- Lustgasnarkos kan ge akuta bristsymtom hos patienter med nedsatta B12-depåer.

Vilka laboratoriefynd eller symtom innebär att vitamin B12 skall undersökas?

- Fynd av makrocytär anemi innebär indikation för kontroll av vitamin B12. Vid mikrocytär eller normocytär anemi kan vitamin B12 brist förekomma vid samtidig järnbrist (atrofisk gastrit, celiaki).
- Patienter med parestesier börjande i fötterna åtföljda av nedsatt vibrations- och ledkänslor där, samt bilaterala pyramidbansymtom börjande som positiv Babinski vilket kan utvecklas till förlamningar i benen. Dessa symtom indikerar en baksträngsmyelopati som är den typiska neurologiska manifestationen av B12-brist.
- Förekomst av tungsveda
- Ofrivillig infertilitet hos män
- Arvetärlighet för pernicios anemi
- Brist på folsyra åtföljs inte sällan av vitamin B12-brist, särskilt vid tunn-tarmssjukdom

VIKTIGT ATT OBSERVERA!

Det får betraktas som konstfel att sätta in behandling med vitamin B12 och/eller folat vid enbart ett måttligt förhöjt S-MMA (metylmalonsyra) eller S-Hcy (Homocystein). En etiologisk diagnos bör eftersträvas.

- Njurfunktionen avtar med stigande ålder och är hos 80-åringar i genomsnitt ca 60 % av den hos yngre friska och ger således i många fall måttligt förhöjt S-MMA och/eller S-Hcy utan relation till vitamin B12-brist.
- En vanlig mutation gör att ca 10% av befolkningen har habituell förhöjt Hcy utan att detta betyder brist på vitamin B12.
- Det finns inga belägg för att en sänkning av förhöjt S-Hcy med något av vitaminerna B12, B6 eller folat eller en kombination av dessa skulle minska risken för kardiovaskulär sjukdom eller demens!
- Profylaktisk terapi med målet att förebygga kardiovaskulär sjukdom, stroke eller demens med vitamin B12, B6 eller folsyra (ex Triobe) saknar alltså evidens.
- Det finns inga belägg för att behandling med vitamin B12 vid demenssjukdomar har effekt på kognitiva symtom.

○ Vid konstaterad brist på vitamin B12 är den rekommenderade underhållsdosen 1 mg/dag som skall ges peroralt. Vid nyupptäckt brist - särskilt vid förekomst av neurologiska symtom ges laddningsdos med vitamin B12-tablett 1 mg 2 tabletter 2 ggr dagligen under en månad.

○ Parenteral tillförsel av vitamin B12 är endast indicerad vid konstaterad otillfredsställande behandlingseffekt av peroral dosering. Det kan gälla patienter med resttillstånd efter stora tarmresektioner eller patienter med Crohns sjukdom som omfattar större partier av ileum.

○ Triobe är ett kombinationspreparat där ingående mängd vitamin B12 inte är avsedd för underhållsbehandling av vitamin B12-brist. Triobe blir avsevärt dyrare än vitamin B12-tabletter om det används i motsvarande dosering som underhållsbehandling. Triobe rekommenderas därför inte.

○ Hudproblem med framförallt acne kan förekomma vid behandling med konventionellt vitamin B12. Då kan apotekstillverkat metylkobalamin (Mekobalamin) vara ett (dyrbart) alternativ.

Enbart trötthet utan andra symtom utgör ingen indikation för mätning av vitamin B12 i blod.

Hur finner vi de patienter som skall behandlas?

Det finns inget prov som ger ett entydigt svar på denna fråga. Man måste göra en bedömning utifrån en kombination av anamnes, klinisk bild och laboratorieprov.

Vilka diagnostiska test för B12-finns tillgängliga?

1. Serum B12 koncentrationen

Bra för initial utredning. Ett värde <125 pmol/L innebär med stor sannolikhet att brist föreligger. Ett värde inom nedre referensintervallet kan vara förenligt med brist. Det är mycket ovanligt att en patient med S-B12-koncentrationer > 250 pmol/L har brist. Referensområdet varierar mellan laboratorerna men anges ofta som 140-500 pmol/L. Serumkoncentrationen påverkas inte av njurfunktionen.

2. S-Metylmalonsyra (S-MMA)

S-MMA är en känslig markör för intracellulär kobalaminbrist. Vid S-MMA < 0,35 µmol/L är sannolikheten för B12-brist mycket låg och vid koncentration > 0,75 µmol/L är sannolikheten för brist mycket stor. Nedsatt njurfunktion höjer S-MMA måttligt.

3. S-Homocystein (S-Hcy)

Rekommenderas ej vid diagnostik av vitamin B12-brist. S-Hcy är markör för intracellulär brist på såväl folater som kobalaminer. En låg homocysteinkoncentration utesluter brist på såväl folater som kobalaminer. S-Hcy stiger vid njurfunktionsnedsättning varför måttliga förhöjningar är av ringa värde vid diagnostik av vitamin B12-brist.

4. S-Pepsinogen

Lågt värde < 25 µg/l är en känslig markör för corpusatrofi och således för B12-malabsorption. S-pepsinogen stiger dock vid nedsatt njurfunktion.

5. S-Gastrin

Stiger vid corpusatrofi och värden > 75 pmol/L är en känslig markör för antrumsparande atrofisk gastrit och därmed för B12-malabsorption. S-Gastrin stiger också vid nedsatt njurfunktion. Behandling med protonpumpshämmare kan orsaka ökad frisättning av gastrin.

6. S-Transglutaminasantikroppar

Vitamin B12-brist är ovanligt vid celiaki, men kan förekomma vid celiaki med svår villusatrofi. Transglutaminasantikroppar har hög sensitivitet och specificitet vid svår villusatrofi men sämre diagnostisk säkerhet vid lindrigare (och vanligare) former av celiaki.

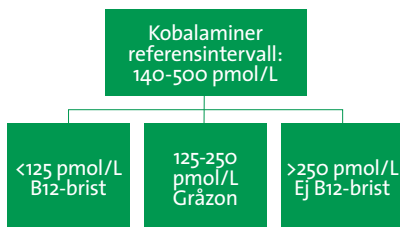
Därför bör gastroskopi göras med frågeställning villusatrofi när misstanke om celiaki föreligger. Vid låga/normala koncentrationer av transglutaminas-antikroppar är sannolikheten för celiaki mycket låg. Dock bör laboratoriet även bestämma IgA-halt för att utesluta IgA-brist. Föreligger sådan måste S-Transglutaminasantikroppar av IgG-typ mätas.

Rekommendationer

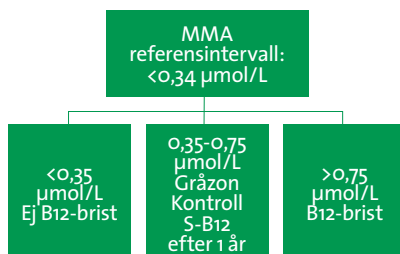
A Initial laboratorieutredning

Misstanke på B12-brist skall alltid bekräftas eller uteslutas med biokemisk analys. Om brist påvisas skall bakomliggande sjukdom klarläggas. Det är lämpligt att inleda laboratorieutredning med att mäta koncentration av S-B12. S-Pepsinogen, S-Gastrin och S-Transglutaminasantikroppar används för vidare utredning av etiologi.

B Ställningstagande till S-B12-koncentration



C Vid en S-B12-koncentration i den sk gråzonen bestäms även S-metylmalonsyra (S-MMA)



D S-Pepsinogen och S-Gastrin

S-Pepsinogen A < 25 pmol/L och S-Gastrin > 75 pmol/L talar entydigt för antrumsparande atrofisk gastrit.

E S-Transglutaminasantikroppar

Se ovan under punkt 6.

F Utsättning av vitamin B12

Om behandling med vitamin B12 påbörjats utan adekvat diagnostik (ex enbart förhöjt S-Hcy eller S-MMA) bör diagnosen vitamin B12-brist ifrågasättas och behandlingen omvärderas. Detta sker genom utsättning av vitamin B12 samt uppföljning med kontroll av vitamin B12 sex till tolv månader efter utsättning.

G Järnbrist och brist på vitamin B12

40% av patienter med vitamin B12-brist lider av järnbrist (orsakad av atrofisk gastrit eller celiaki). Järnstatus skall kontrolleras vid konstaterad vitamin B12-brist

H Patient med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion, särskilt hos äldre, försvårar generellt tolkningen av flertalet analyser som berör vitamin B12.

Observera!

Vid substitutionsbehandling med folsyra är det värt att notera att det ofta används för höga doser. Vanligtvis kan doseringen 1 tablett Folacin 2 ggr per vecka användas vid underhållsbehandling.

FÖR ARBETSGRUPPEN:

Andersen, Oluf – Prof/ÖL, Neurologikliniken, SU/SS

Fogelberg, Magnus – Verksamhetschef, Kliniken för Ger-rehab, NU-sjukvården

Glingert, Hans – Distriktsläkare, Vänerparken VC, Vänersborg

Jacobsson, Stefan – Överläkare, Klin. kemi SU/SS

Lewerin, Catharina – Spec. läkare, med. dr. sekt. för hematologi och koag., SU/SS

Lindgren, Anders – Överläkare, med. dr., Med.klin. Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Mailänder, Jobst – gastroenterolog och distriktsläkare Fjällbacka VC

Nilsson, Lennart – Överläkare, Klin. kemi, NU-sjukvården

Nilsson Ehle, Herman – Doc/ÖL, sekt. för hematologi och koag., SU/SS

Mirshahi, Susanne – Apotekare, sekr. i Mellersta Bohusläns LK

Ericson, Thomas – Överläkare, med.klin. Uddevalla sjukhus. Ordf. i nordvästra läkemedelskommittén i Västra Götaland

Referenser

- SBU: Demenssjukdomar (Gul rapport 2006).
Läkemedelsverket (maj 2006): Inget stöd i kontrollerade studier för att pyridoxin, folsyra eller vitamin B12 förebygger hjärtinfarkt, stroke eller demens.
Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering Homocysteine in Patients with Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. J Am Med Assoc 2004;291:565-75.2.
Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. N Eng J Med 2006;354(15):1578-88.3.
Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, et al. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. N Eng J Med 2006;354(15):1567-77.
Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency – an update. Haematologica 2006 Nov;91(11):1506-12. Review.
Hopper AD et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease evaluation of a clinical decision tool BMJ 2007;334(7596):729.
Catharina Lewerin. (Avhandling Göteborgs universitet 2006). "Vitamin B12 and folate depletion in the elderly. Diagnosis clinical correlates and causes".
Anders Lindgren. (Avhandling Göteborgsuniversitet 1998). "On the diagnosis of cobalamin absorption".
Nilsson-Ehle H.: Hematological investigations in the aged. A cross sectional and longitudinal study. (Avhandling Göteborgs univ. 1988).