

Vitamin B₁₂-brist kartlagd vid två vårdcentraler

År 1992 debatterades diagnostik av vitamin B₁₂-brist i Läkartidningen. En fördubbling av förskrivning av vitamin B₁₂-preparat har skett i landet sedan dess. Hur diagnostiserar och behandlar vi idag patienter med manifest eller misstänkt vitamin B₁₂-brist? Ett års patientmaterial vid två vårdcentraler i norra Sverige redovisas. Utifrån aktuell litteratur föreslås också riktlinjer för rutinsjukvården.

År 1992 fördes en intensiv diskussion i Läkartidningen om vitamin B₁₂-diagnostik. Där framhölls möjligheten av neurologiska och centralnervösa störningar utan att tecken förelåg på kobalaminbrist-orsakad anemi eller makrocytos. Dessutom framhölls möjligheten av vitamin B₁₂-brist trots vitaminvärden inom referensintervallet. Denna diskussion har lett till förändringar i kliniskt handläggande av demensutredningar, neurologutredningar och tarmutredningar samt inställning till vitamin B₁₂-behandling. Förändring av försäljningen av vitamin B₁₂-preparat framgår av Figur 1.

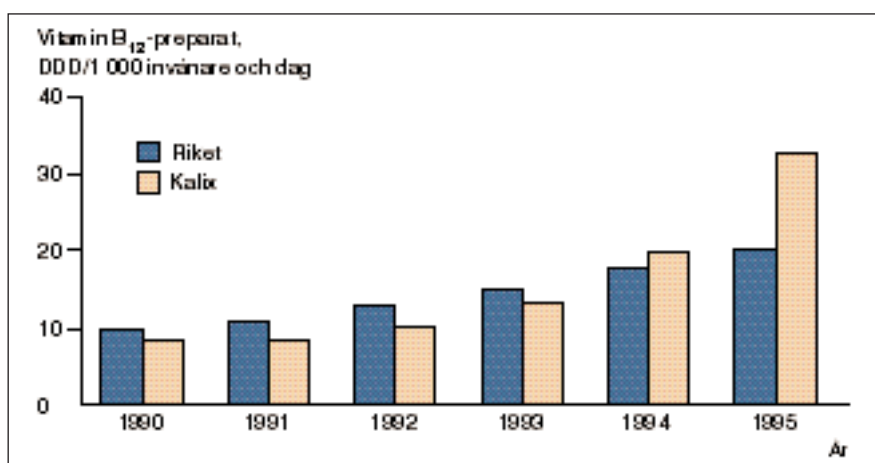
Många frågor behöver dock klargöras. Hur skall patienterna utredas? När skall kobalaminmätningen kompletteras med metylmalonatmätning? När skall vitamin B₁₂-behandling ges?

Över 700 B₁₂-mätningar

Via den datoriserade patientjournalen har uppgifter från två näraliggande vårdcentraler inhämtats och jämförts. Från tidsperioden 1 oktober 1994–30 september 1995 har uppgifter inhämtats om totala antalet besök och antalet utförda mätningar av kobalamin i serum (kliniskt kemiska laboriet, Boden). Från alla patientfall med mätvärden under eller lika med 200 pmol/l (laboratoriets referensintervall 133–660 pmol/l)

Författare

GÖRAN WALLER
distriktsläkare, Grytnäs vårdcentral,
Kalix.



Figur 1. Försäljning av vitamin B₁₂-preparat, definierade dygnsdoser (DDD)/1 000 invånare och dag.

har upplysningar hämtats om orsak till provtagningen, laboratorieutredning för övrigt och om vitamin B₁₂-behandling initierats. Dessutom har samtliga metylmalonatmätningar (Mimelab, Söråker, laboratoriets referensintervall under 0,37 µmol/l) efterforskat och närmast aktuella värde för kobalamin i serum inhämtats. Vid den ena vårdcentralen fanns lättillgänglig möjlighet till gastroskopi. Vid den andra krävdes remiss till närliggande lasarett.

Under det studerade året gjordes 19 012 läkarbesök vid de bägge vårdcentralerna. 732 mätningar av vitamin B₁₂ i serum utfördes, det vill säga vid 3,8 procent av besöken. 89 patienter identifierades med vitamin B₁₂-värden lägre än eller lika med 200 pmol/l, hos 22 patienter var värdet lägre än 133 pmol/l. Ingen betydelsefull skillnad noterades mellan vårdcentral A och B i provtagningsfrekvens eller andel låga värden. Åldersfördelning och värde för vitamin B₁₂ i serum framgår av Figur 2. Anledningar till att prov togs framgår av Tabell I.

Av de 89 patienterna med låga kobalaminvärden hade 13 utretts med bestämning av pepsinogen/gastrin och 11 med bestämning av gliadin-/endomyseantikroppar. Elva gastroskopiundersökningar hade utförts. Vid ingen av gastroskopiundersökningarna erhöles något positivt diagnostiskt utfall, det vill säga diagnos av atrofisk gastrit eller celiaki. Pepsinogen-/gastrinbestäm-

ningarna talade hos två av patienterna för atrofisk gastrit, och en patient hade positivt utfall för gliadin-/endomyseantikroppar. Vårdcentral B svarade för alla remisser till gastroskopiundersökning, medan vårdcentral A svarade för 11 av de 13 pepsinogen-/gastrinmätningarna.

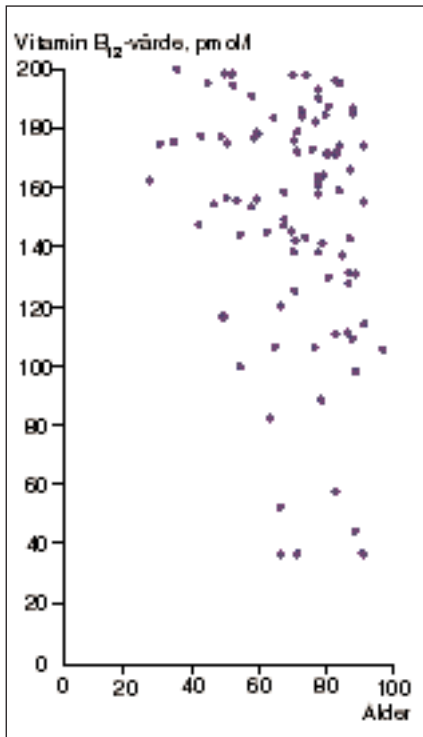
Kliniskt noterades bland de 89 patienterna ett fall av pernicios anemi med makrocytos och atrofisk gastrit. Sju patienter hade makrocytos utan anemi, fem hade genomgått Billroth II-operation utan vitamin B₁₂-substitution, en hade genomgått resektion av terminala ileum och hos en patient uppkom misstanke om Crohns sjukdom.

Av de 89 patienterna hade 77 erhållit vitamin B₁₂-behandling. Vid vårdcentral A erhöles 76 procent (26/34) vitamin B₁₂-behandling och vid vårdcentral B 93 procent (51/55). Vid vårdcentral A erhöles 46 procent (12/26) av dem som behandlades injektionsbehandling och vid vårdcentral B 86 procent (44/51).

Metylmalonatmätningarna utföll enligt Figur 3. Hos 12 av de 89 patienterna med vitamin B₁₂-värden i serum lägre än 200 pmol/l utfördes metylmalonatmätning. Två förhöjda värden upptäcktes, och i inget fall kunde ett säkert förhöjt värde upptäckas där vitamin B₁₂-värdet låg över 200 pmol/l.

Brist vanligast hos äldre

Tolv procent av kobalaminmätningarna utföll med låga värden. Låga vita-



Figur 2. Åldersfördelning för de 89 patienterna med vitamin B₁₂-värde lägre än eller lika med 200 pmol/l.

min B₁₂-värden var i detta material vanligt framförallt hos patienter över 65 år. Populationsundersökningar har funnit prevalensen för kobalaminbrist bland äldre vara över 10 procent [1].

Dominerande anledning till kobalaminmätning var neurologiska/psykiatriska frågeställningar. Budskapet om kobalaminets betydelse vid oklar neurologisk symtomatologi verkar ha fått genomslag. Hematologutredning var en mindre del av provtagningsorsaken.

Utredningsgången mellan vårdcentral A och B skiljer sig åt. Vårdcentral B med gastroskopi lättillgänglig har utrett elva av patienterna med gastroskopi utan positivt diagnostiskt utbyte. Vid vårdcentral A har i stället analys av gastrin/pepsinogen utförts med värden talande för atrofisk gastrit hos 2 av 11 patienter.

År 1992 presenterades i Läkartidningen en ny metod, metylmalonatmätning, som ett sätt att påvisa kobalaminbrist. Vid kobalaminbrist fördröjs omvandlingen av metylmalonylkoenzym A till succinylkoenzym A, och metylmalonsyra ansamlas i serum.

Få patienter har utretts med analys av metylmalonsyra. De klara bristtillstånden har behandlats och utretts utan stöd av metylmalonsyravärde, och de oklara tillstånden har oftast behandlats trots normalt metylmalonsyravärde. Metylmalonsyraprover har tagits vid ett flertal tillfällen trots B₁₂-mätningar väl inom referensintervallet utifrån påståendet att vitamin B₁₂-värdet kan vara normalt trots funktionell kobalaminbrist. Detta mate-

rial talar inte för att denna situation är särskilt vanlig. I nedre delen av referensintervallet kan dock stegrade värden förekomma [1]. Vid komplicerande sjukdomar, till exempel myeloisk leukemi, kan normala kobalaminvärden förekomma trots funktionell brist [1].

Den stora skillnaden mellan vårdcentralerna ligger i behandlingsåtgärder. Vid vårdcentral B har nästan alla värden under 200 pmol/l betraktats som behandlingskrävande och 86 procent erhållit injektionsbehandling. En sådan strategi konsekvent tillämpad skulle kunna leda till att cirka 10 procent av befolkningen behandlades med vitamin B₁₂-preparat, de flesta parenteralt.

Den förhållandevis kraftiga ökningen av det lokala apotekets försäljning av B₁₂-preparat speglar vilket genomslag en förhållandevis liten förändring i klinisk praxis kan få. Ökad uppmärksamhet för problematiken, industrins marknadsföring och en mindre ort ger en stor förändring i DDD. Denna förändring har lett till detta försök att finna bästa evidens för vårt kliniska handlande vid B₁₂-brist.

Gråzon mellan 100 och 200 pmol/l

Under tiden för undersökningen var referensintervallet vid vårt laboratorium för vitamin B₁₂ i serum 133–666 pmol/l. 95 procent av en frisk befolkning faller inom detta intervall. Flera procent av den friska befolkningen har därmed definitionsmässigt mätvärden under 133 pmol/l. Personer med funktionell brist kan dessutom ligga över det nedre referensintervallet. Denna gråzon har föreslagits ligga mellan 100 och 200 pmol/l [2]. I ett patientmaterial av cirka 80-åriga sjukhuspatienter [3] har fysiologiskt bristtillstånd inte varit ovanligt vid vitamin B₁₂-nivåer upp till och över 250 pmol/l. Hos dessa var halten transkobalamin II låg. Detta transportprotein gör B₁₂-vitaminet tillgängligt för cellernas metabolism. Vid värden mellan

Tabell I. Provtagningsorsak för patienterna med vitamin B₁₂-värde lägre än eller lika med 200 pmol/l.

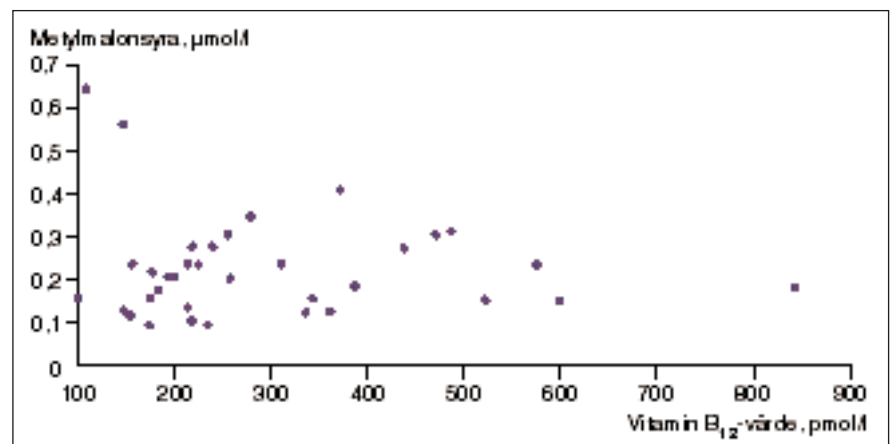
	Antal	Procent
Neurologutredning	13	15
Demensutredning	12	13
Tarmutredning	18	20
Hematologutredning	14	16
Annans orsak	32	32
Summa	89	100

100 och 250 pmol/l krävs ytterligare diagnostiska överväganden. Vid komplicerande sjukdomar och hög ålder kan denna gräns behöva justeras ytterligare uppåt. Tillhör patienten en riskgrupp för utvecklande av kobalaminbrist? Är metylmalonsyrainivån påverkad?

Metylmalonsyravärdet anges ha en diagnostisk sensitivitet på mer än 95 procent och specificitet nära 100 procent för kobalaminbrist [4]. Problemet är dock att bristtillståndet utvecklas under många år och att läkarens ambition är att upptäcka och intervensera innan manifest brist uppstår. Ytterligare diagnostisk säkerhet anges stå att vinna om analys av metylmalonsyra sker före och en vecka efter intramuskulär injektion av 1 mg kobalamin. En signifikant reduktion av metylmalonsyravärdet (cirka 20 procent) talar för funktionell brist [1, 4]. Homocystein är mindre sensitivt och mindre specifikt än metylmalonsyra och bör ej primärt användas.

Utredning av orsak

Om kobalaminbrist påvisas bör en rimlig förklaring till denna ges. Den vanligaste anledningen torde vara sänkt funktion i digestionssystemet hos äldre, särskilt sänkt förmåga att uppta kobalamin bundet till födan [5]. Den diagnostiska utredningen av patienter över 65 års ålder angående anledning till kobalaminbrist kan individualiseras och



Figur 3. Vårdcentralernas samtliga metylmalonatanalyser och motsvarande B₁₂-värde. Endast de tolv analyserna med B₁₂-värden ≤200 pmol/l redovisas i texten.

begränsas. Däremot bör personer under 65 år utredas mer extensivt.

Pepsinogen-/gastrinanalyserna rapporteras ha en sensitivitet på 90 procent för uttalad atrofisk gastrit med en specificitet på 90–100 procent [1]. Gastroskopi kan också användas, men i rutinsjukvård torde dess diagnostiska känslighet både vid diagnos av atrofisk gastrit och glutenenteropati variera. Hur en patient med atrofisk gastrit skall följas upp har diskuterats. Eftersom atrofisk gastrit är så vanlig i åldrarna över 65 år är det knappast möjligt att gastroskopiskt följa alla dessa patienter. I en finsk undersökning [6] följdes 101 rökande äldre män med atrofisk gastrit och dysplasi med gastroskopi under 4 års tid. Av 98 patienter med lätt till måttlig dysplasi visade 7 progress av dysplasien, men ingen cancer utvecklades. Två patienter av tre med grav dysplasi utvecklade cancer. Författarnas slutsats blev att grav dysplasi bör avlägsnas, mild dysplasi bör följas upp vart femte år och måttlig dysplasi vartannat.

Gliadinantikroppar/endomysieantikroppar har mycket hög sensitivitet och specificitet [7], och frågan är om gastroskopi i rutinsjukvård erbjuder ett bättre

alternativ än blodprov. Gastroskopi med duodenumbiopsi är referensmetod för diagnos av celiaki, men provtagningen förutsätter varsam och adekvat hantering av biopsimaterialet och vana och noggrannhet hos patologen. Ett positivt utfall i mätningen av endomysieantikroppar hos vuxna är diagnostiskt för celiaki [8]. Ett problem kan vara bristande sensitivitet hos endomysieantikroppar, och därför bör bestämningen kompletteras med mätning av gliadinantikroppar. Vid diagnostisk osäkerhet är naturligtvis gastroskopi med duodenumbiopsi kompletterande. Blodprov är väsentligt billigare och enklare för patienten än gastroskopi.

Vid behov kan det också vara av värde att värdera terminala ileum med tanke på Crohns sjukdom. Andra viktiga orsaker till kobalaminbrist är vegetarisk kost, bukkirurgi och pankreasinsufficiens. Under graviditet minskar kobalaminvärdena. Sänkt njurfunktion kan påverka metylmalonsyra så att falskt förhöjda värden kan uppkomma [1].

Behandling med injektion

Uppfattningen om dosering av vitamin B₁₂ varierar. Klart är dock att vid neu-

ropsykiatriska symtom liksom vid neurologiska rubbningar bör injektionsbehandling ges. Förbättringar i kognitiv funktion har setts efter intramuskulär injektion av 1 mg cyanokobalamin dagligen i en vecka, sedan veckovis i en månad, därefter en gång i månaden. Observationstid var minst sex månader [9]. I en sammanställning av Heaton och medarbetare [10] sågs neurologisk förbättring vid 121 av 153 tillfällen med klar vitamin B₁₂-brist. De doser som givits varierade, men den vanligaste doseringen var 1 mg cyanokobalamin månadsvis parenteralt som underhållsbehandling. Carmel och medarbetare [11] redovisar förbättring efter 1 mg cyanokobalamin intramuskulärt veckovis i åtta veckor, med månadsvis underhållsbehandling.

Referenser

1. Nexø E, Hansen M, Rasmussen K, Lindgren A, Gräsbeck R. How to diagnose cobalamin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: suppl 219: 61.
2. Norberg B, Almay B, Ernerudh J, Fehling C, Johansson B, Link H et al. Neurologiska institutioner föreslår nya riktlinjer för handläggning av misstänkt B₁₂-brist. *Läkartidningen* 1992; 89: 2011-2.
3. Metz J, Bell AH, App B, Flicker L, Bottiglieri T, Ibrahim J et al. The significance of subnormal serum vitamin B₁₂ concentration in older people: a case control study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1355-61.
4. Rasmussen K. P-metylmalonat og p-homocystein: metaboliske markører for vitaminmangel. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 3913-8.
5. Joosten E, Pelemans W, Devos P, Lesaffre E, Goossens W, Criel A et al. Cobalamin absorption and serum homocystein and metylmalonic acid in elderly subjects with low serum kobalamin. *Eur J Haematol* 1993; 53: 25-30.
6. Kokkola A, Haapiainen R, Laxen R, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia with atrophic gastritis: a follow up study. *Journal of Clinical Pathology* 1996; 49: 979-84.
7. Valdimarsson T, Franzen L, Grodzinsky E, Skogh T, Ström M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomyseum antibodies? 100% positive predictive value for celiac disease in adults. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 83-7.
8. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomyseal antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992; 33: 1633-7.
9. Martin D, Francis J, Protetch J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: Report of a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 168-72.
10. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-45.
11. Carmel R, Gott PS, Waters CH, Cairo K, Green R, Bondareff W et al. The frequently low cobalamin levels in dementia usually signify treatable metabolic, neurologic and electrophysiologic abnormalities. *Eur J Haematol* 1995; 54: 245-53.

Förslag till riktlinjer för diagnostik, utredning och behandling av B₁₂-vitaminbrist.

Patientgrupper där vitamin B₁₂-brist är vanlig

- Personer över 65 år.
- Sjukdomar i gastrointestinalkanalen.
- HIV-infektion.
- Infertila.
- Autoimmun sjukdom, till exempel Graves sjukdom, myxödem, vitiligo eller hereditär pernicios anemi.

Ta frikostigt vitamin B₁₂-prov. Vid värde mellan ca 100 och 200 pmol/l, utred vidare huruvida B₁₂-brist föreligger (referensvärde 133–660 pmol/l). Ta metylmalonatprov. Förhöjt värde talar för B₁₂-brist. Vid osäkerhet, kontrollera metylmalonsyravärde före och en vecka efter intramuskulär injektion av 1 mg kobalamin. 20-procentig reduktion av metylmalonsyra eller mer talar för B₁₂-brist.

Om vitamin B₁₂-brist föreligger

Bedömning av orsaken

Över 65 års ålder: Sannolikt bristande digestion/absorption. Individualisera bedömningen av eventuellt utredningsbehov.

Under 65 års ålder: Hitta orsaken. Utred i första hand med mätningar av gastrin, pepsinogen, endomysieantikroppar. Kontrollera pankreasfunktion, terminala ileum. Gör eventuell autoimmun utredning. Gastroskopi kan komplettera laboratorieprov.

Behandling

Parenteral behandling måste ges vid neuropsykiatriska symtom. Ge 1 mg kobalamin dagligen intramuskulärt under 5–10 påföljande vardagar. Veckovis behandling under åtta veckor kan också försvaras om symtomen verkar tillåta detta. Därefter underhållsbehandling månadsvis med 1 mg intramuskulärt cyanokobalamin.

Vid pernicios anemi finns långvarig erfarenhet av underhållsbehandling med injektioner med 2–3 månaders intervall.

Ge tablettbehandling till patienter som kan vara i riskzonen för att utveckla vitamin B₁₂-brist eller hematologisk B₁₂-brist.