

Vitamin B12-mangel

En sygdom i almen praksis

Johan F. H. Arendt

Læge, ph.d.

Aarhus Universitetshospital

johaaren@rm.dk



Det vi skal nå i dag...

- B12 – fysiologi i ”pixi”-format
- Symptomer, diagnose og biokemi
- Risikogrupper og personalets rolle
- Behandling – one size fits none
- Tips-kupon og opsamling
- Mulig videre udredning
- Højt B12 i blodet



Tip en (B)12'er

- 12 spørgsmål om vitamin B12
- 3 svarmuligheder pr. spørgsmål
- Hvis I hører efter så har I lært det hele til sidst

Tip en (B)12'er

Nr	Udsagn	Sandt	U sandt	Falsk
1	Man skal spise rigeligt med frugt og grønt for at få dækket sit daglige behov for vitamin B12			
2	Diagnosen vitamin B12-mangel kan stilles udelukkende ved måling af vitamin B12 i blodet (P-B12)			
3	Både P-B12 og P-methylmalonat (P-MMA) er lave når patienten lider af B12-mangel			
4	Både P-B12 og P-MMA er gode markører til at screene for B12-mangel hos <u>asymptomatiske</u> personer			
5	Vitamin B12-mangel er en multiorgan-sygdom, hvor stort set alle organsystemer kan være påvirkede eller give symptomer			
6	Perniciøs anæmi er synonym med vitamin B12-mangel			
7	Patienter med perniciøs anæmi debuterer altid med anæmi			
8	Visse autoimmune sygdomme i andre organer disponerer for vitamin B12-mangel			
9	Behandling af vitamin B12-mangel kan altid fuldt lindre patientens symptomer			
10	Højdosering B12-tabletter (f.eks. <u>Betolvex</u>) er lige så gode som injektioner (f.eks. <u>Vibeden</u>) til opstartsbehandling af B12-mangel			
11	Man bør monitorere behandlingen med vitamin B12 ved at måle P-B12			
12	Patienter i vitamin B12-behandling kan godt pausere eller stoppe behandlingen når P-B12 er højt			

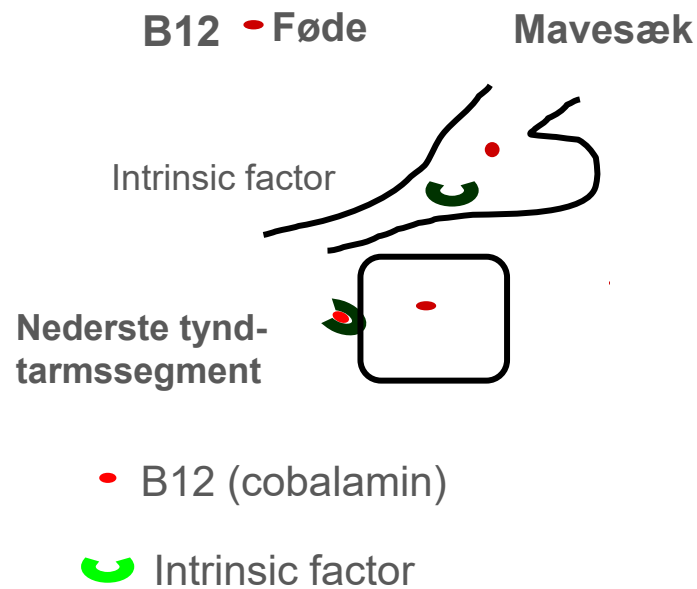


Vitamin B12 i kosten

- Vitamin B12 = cobalamin
- Fisk, kød, mælkeprodukter
- Anbefalet dagligt indtag: 2-5 μg



Kroppens B12-omsætning



Vitamin B12s funktion

- Vigtigt for alle kroppens celler
 - Celledeling
 - Fedtsyreomsætning
- Symptomer fra celletyper der deler sig meget + afhængige af fedtsyreomsætning

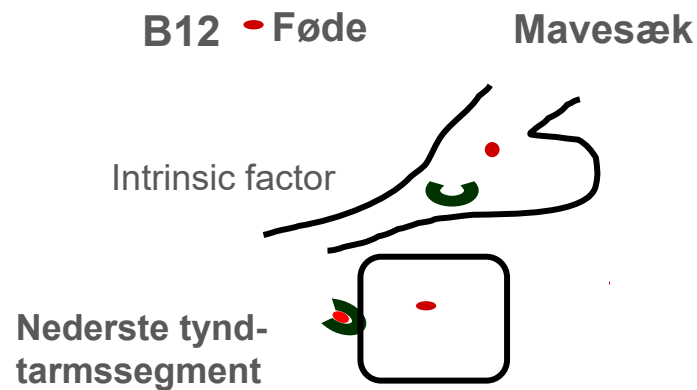


Hvornår mangler man B12?

- Utilstrækkeligt indtag
- Manglende optagelse
 - Operationer i mave-tarmkanalen
 - Inflammatoriske tarmsygdomme og andre
 - Perniciøs anæmi
 - Alderdom



Årsager til B12-mangel



• B12 (cobalamin)

☺ Intrinsic factor



Lone, 55 år

- Graves sygdom (højt stofskifte), velbehandlet. Lændesmerter
- Depression
 - Nedsat energi, initiativløs, træt, bekymringer
 - Dårlig effekt af antidepressiva + psykolog
- Smerter + føleforstyrrelser begge ben, gangbesvær
- Henvises psykiatrisk udredning/behandling



Niels, 40 år

- Tidligere type 2 diabetes
- Gastric bypass for 8 mdr siden
- Tabt 40 kg + ude af diabetes-medicin
- Koncentrationsbesvær, mental udtrætning, glemsom, "hjernetåge"



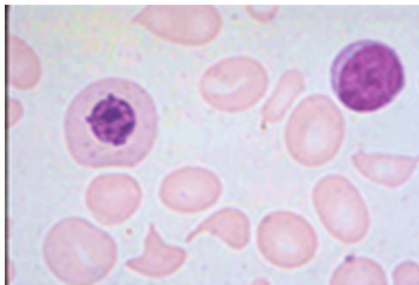
Ida, 68 år

- Tidligere rask
- Træt, dårlig kondi
- Mange blå mærker
- Hyppige UVI'er gennem 9 mdr



Symptomer ifølge lærebogen

B-Hb **6,9** (7,3-9,5)
MCV **104** (82-98)



Hæmatologi

Anæmi ± makrocytose
Leukopeni
Trombocytopeni

Nervesystemet

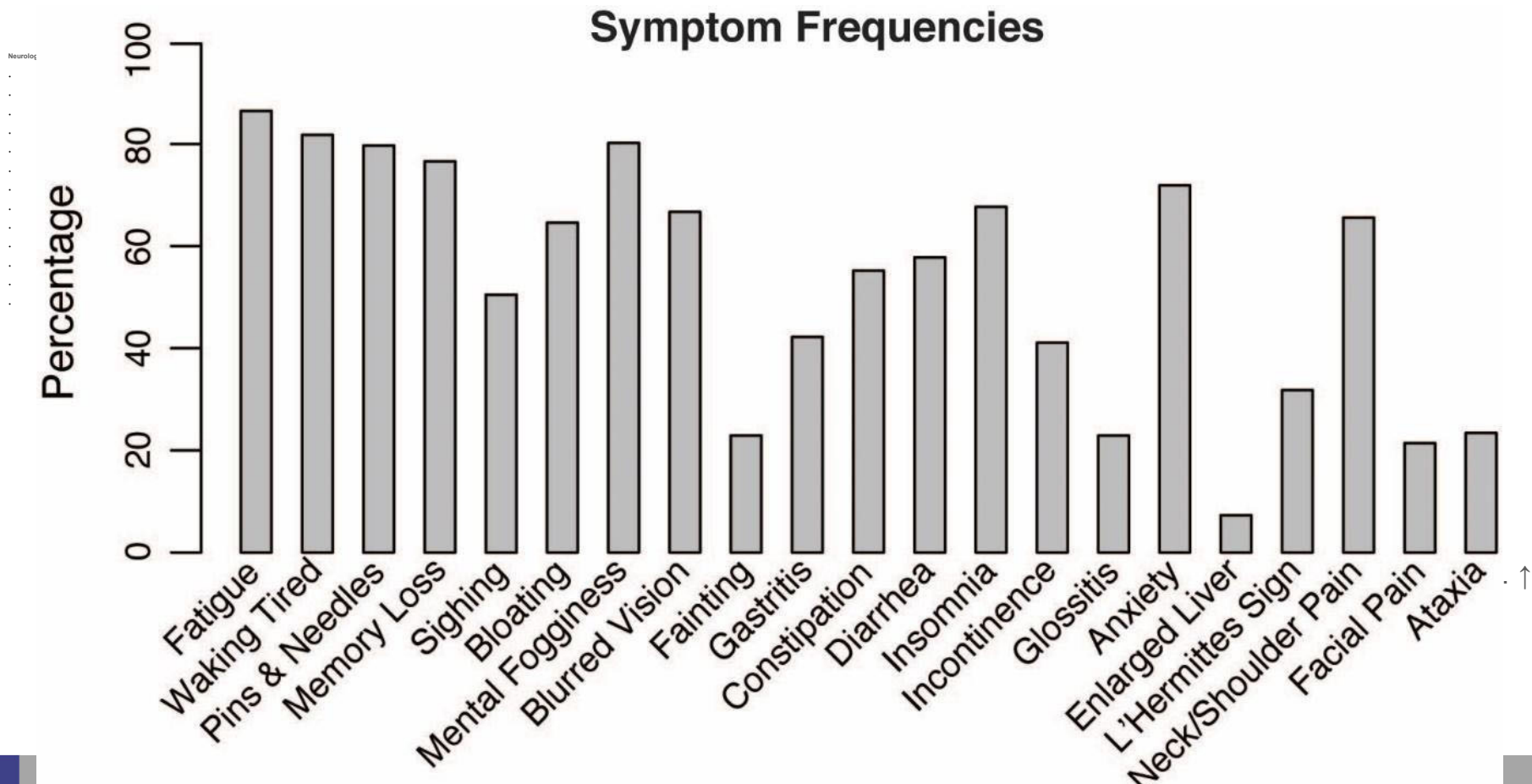
Føleforstyrrelse
Bevægeforstyrrelse
Koncentrationsbesvær

Mave-tarmkanal

Mundsår, betændt tunge



Symptomer ifølge patienten



Indikation B12-mangel diagnostik

- Patienten med

- Neurologiske eller neuropsykiatriske symptomer
- Gastr
- Anæm

Lægen

tomer

Uforklarlige
Diffuse
Snigende

- Obs. risikogrupper

- Veganere/vegetarer
- Ældre
- Operationer i mave-tarmkanalen
- Inflammatoriske tarmsygdomme
- Autoimmune sygdomme, obs. familiær ophobning
- Metformin-behandlede



Hvor mange mangler B12?

- Utilstrækkeligt indtag ~ 25-60%
- Manglende optagelse
 - Operationer i mave-tarmkanalen – hurtigere end vi troede
 - Inflammatoriske tarmsygdomme og andre ~ ??
 - Perniciøs anæmi ~ 0,1-2 % af befolkningen
 - Alderdom ~ 3-25%

Har lavt B12
og/eller højt
methylmalonat i
blodet?



Lone, 55 år

- Graves sygdom, velbehandlet
- Depression -> Henvist til psykiatri
- Smerter + føleforstyrrelser begge ben, gangbesvær
- Biokemi ved e.l. normal
 - TSH 2.54
 - Hb 8.4, Lkc 5, normal diff, Trc 258



Lone, 55 år

- Graves sygdom, velbehandlet
- Depression -> Henvist til psykiatri
- Smerter + føleforstyrrelser begge ben, gangbesvær
- Biokemi psyk gentaget
 - TSH, Hb, Lkc, Trc, levertal, D-vit normal
 - **B12 54** (200-600)



Indikation B12-mangel diagnostik

- Patienten med

- Neurologiske eller neuropsykiatriske symptomer
- Gastr
- Anæmi

Lægen

tomer



Obs. ingen anæmi



Uforklarlige
Diffuse
Snigende

- Obs. risikogrupper

- Veganere/vegetarer
- Ældre
- (**Praksis-** kanalen
- | **personalet** jdomme
- / , obs.
- farmaceutisk oplysning
- Metformin-behandlede



Niels, 40 år

- Tidligere DM-2, gastric bypass 8 mdr, multivitamin-tablet
- Koncentrationsbesvær, mental udtrætning, glemsom, "hjernetåge"
- Biokemi før operation
- TSH, hæmatologi, væske- + koagulationstal normale
- levertal let forhøjet (fedtlever), forhøjet lipider
- B12 301 (200-600), folat 17 (<9)

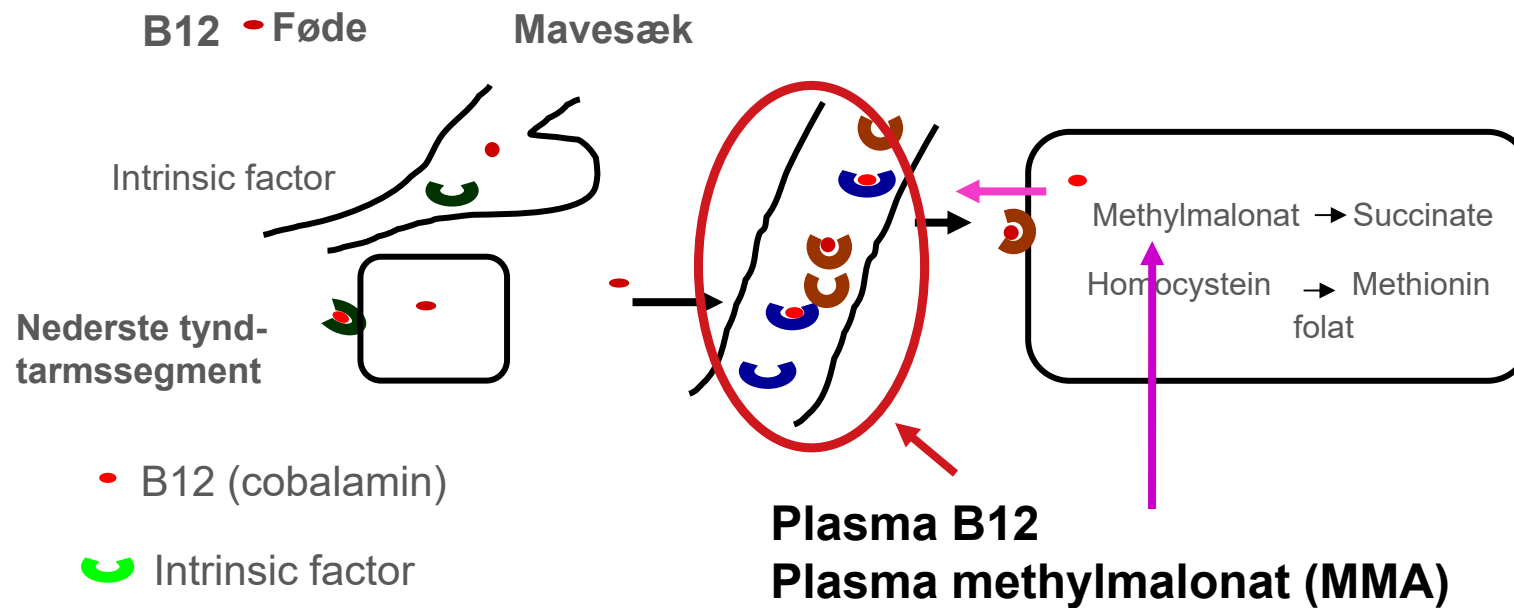


Niels, 40 år

- Tidligere DM-2, gastric bypass 8 mdr, multivitamin-tablet
- Koncentrationsbesvær, mental udtrætning, glemsom, "hjernetåge"
- Biokemi 10 mdr efter operation
- TSH, hæmatologi, væske- + koagulationstal normale
- levertal + lipider nær-normaliseret
- **B12 120** (200-600), folat 14 (<9)



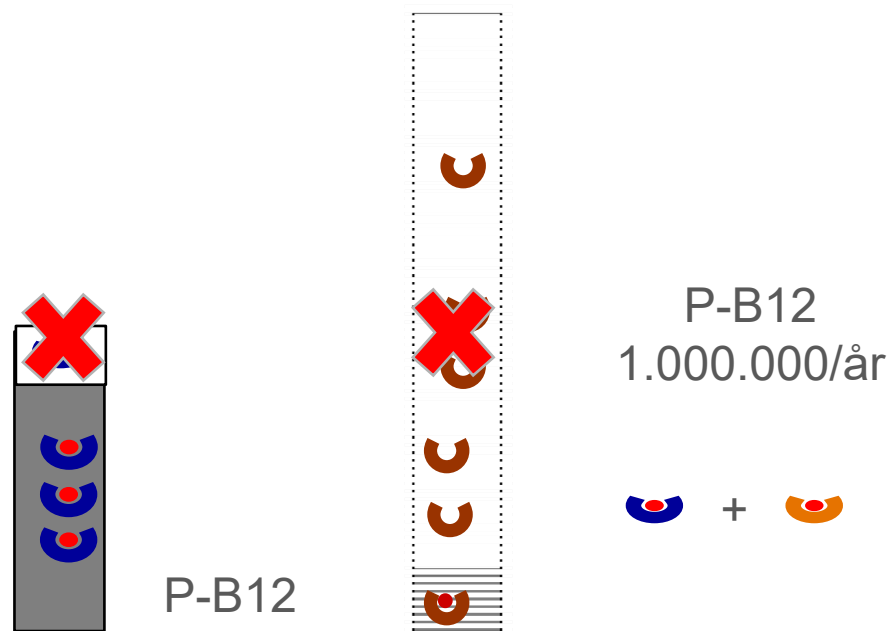
B12 og biomarkører



(Nielsen 2012)



P-B12 – vi måler det grå



P-methylmalonat

P-hom~~X~~cystein

Begge stiger ved faldende nyrefunktion.
Husk kreatinin/eGFR

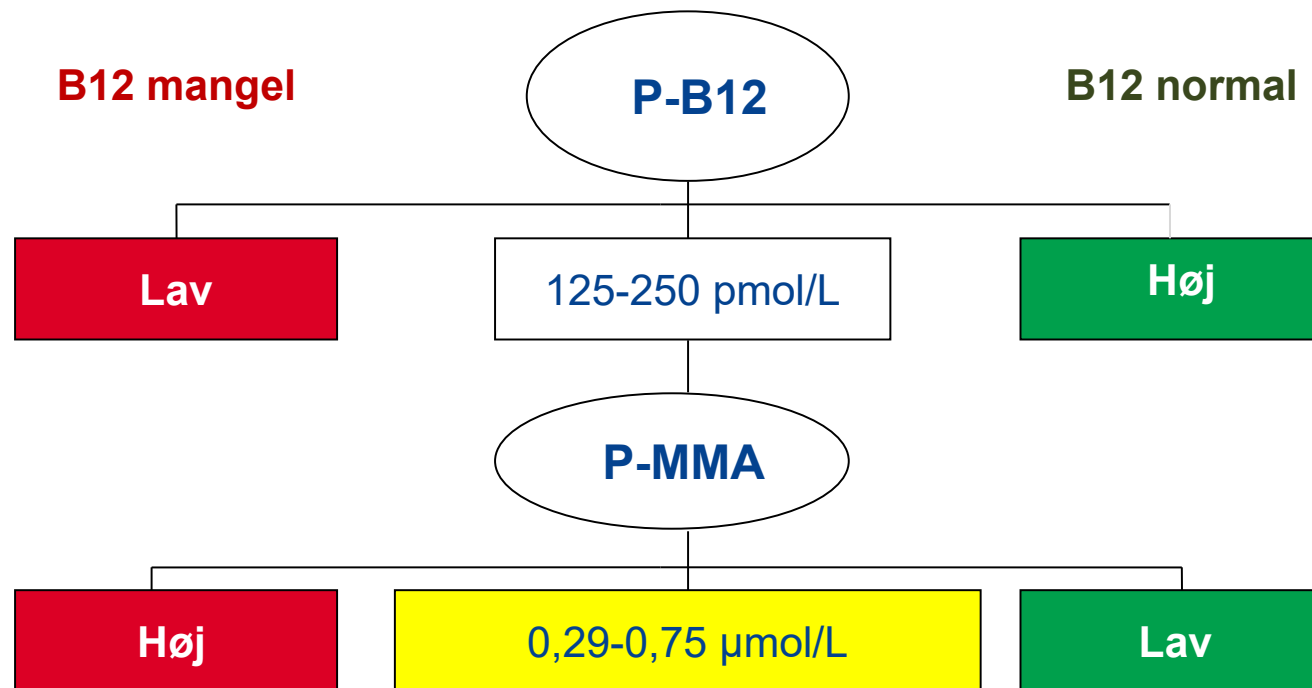
Methylmalonat → Succinate

Hom~~X~~cystein → Methionin
folat



B12-mangel

Region Midts algoritme



Ida, 68 år

- Tidligere rask
- Træt, dårlig kondi, blå mærker, hyppige UVI'er
- Biokemi ved e.l.
 - TSH 2.54, lever-, væske- + koagulationstal normale
 - Hb 5.4, MCV 104
 - Lkc 1.5, Trc 98
 - B12 240 (200-600), folat 17 (<9)



Ida, 68 år

- Henv h ematologisk afd -> knoglemarv viser let pancytopeni uden klar  arsag
- Blodtransfusion hver md i 6 mdr
- Tiltagende smerter+lammelse af h ender og arme -> genoverveje h em. behandling
- Biokemi gentaget
- Hb 6.4, MCV 101, Lkc 1.9, Trc 101
- B12 210 (200-600), folat 15 (<9)



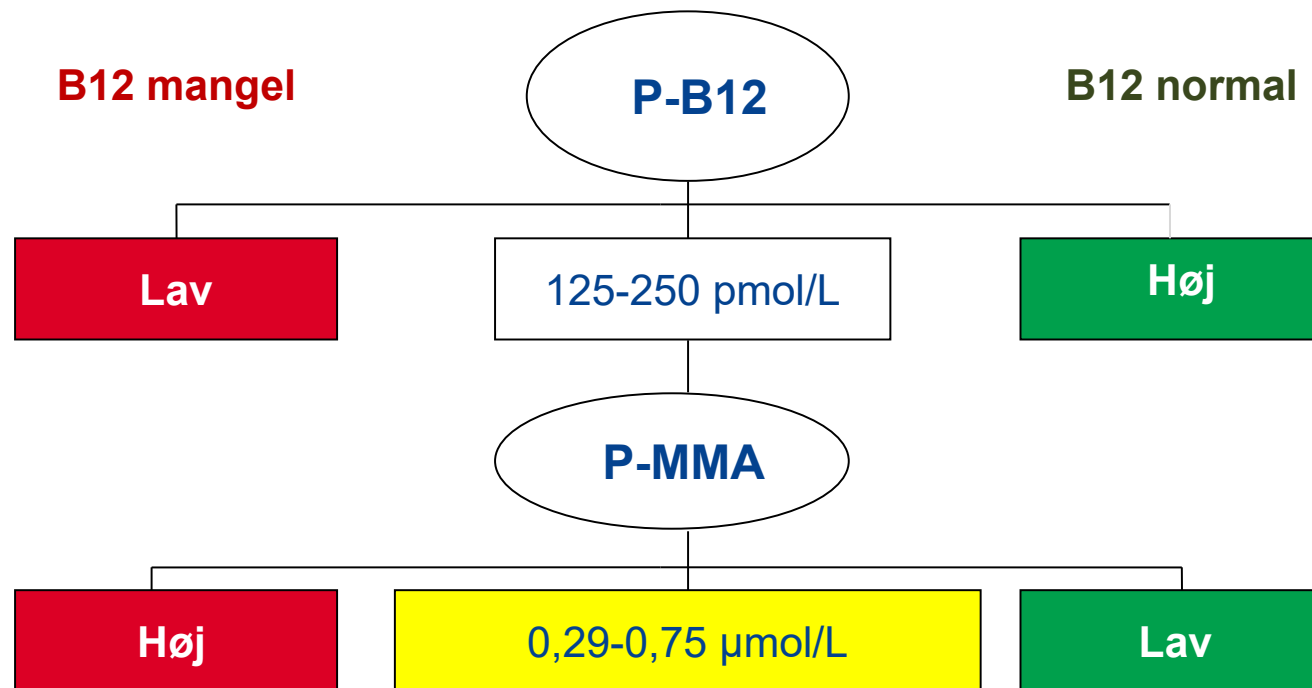
Ida, 68 år

- Tiltagende smerter+lammelse af hænder og arme
- Biokemi gentaget
- Hb 6.4, MCV 101, Lkc 1.9, Trc 101
- B12 210 (200-600), folat 15 (<9)
- P-MMA 6.5 (0.28)



B12-mangel

Region Midts algoritme



Begrænsninger

- **P-B12**

- Lav sensitivitet
- Analyseteknisk
- Gravide og børn -> P-B12 i andre niveauer

- **P-MMA (guldstandard)**

- Velkendt
- Dyr og vanskelig
- P-Kreatinin skal måles sammen med MMA
- Børn -> P-MMA i andre niveauer
- Let forhøjet MMA?



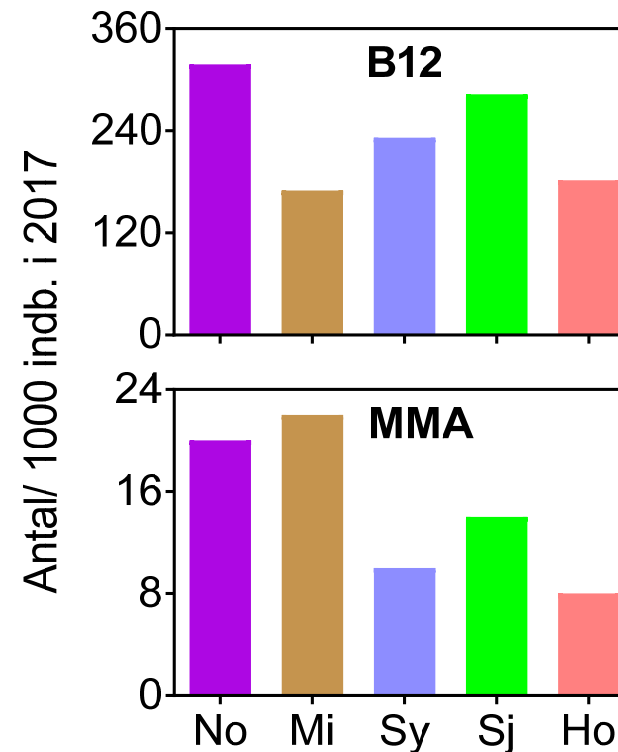
B12-mangel - gentage diagnostik

- Måling ved fornyede symptomer eller forværring
- Højest nødvendigt 1 gange årligt (dårlig screeningsmarkør)

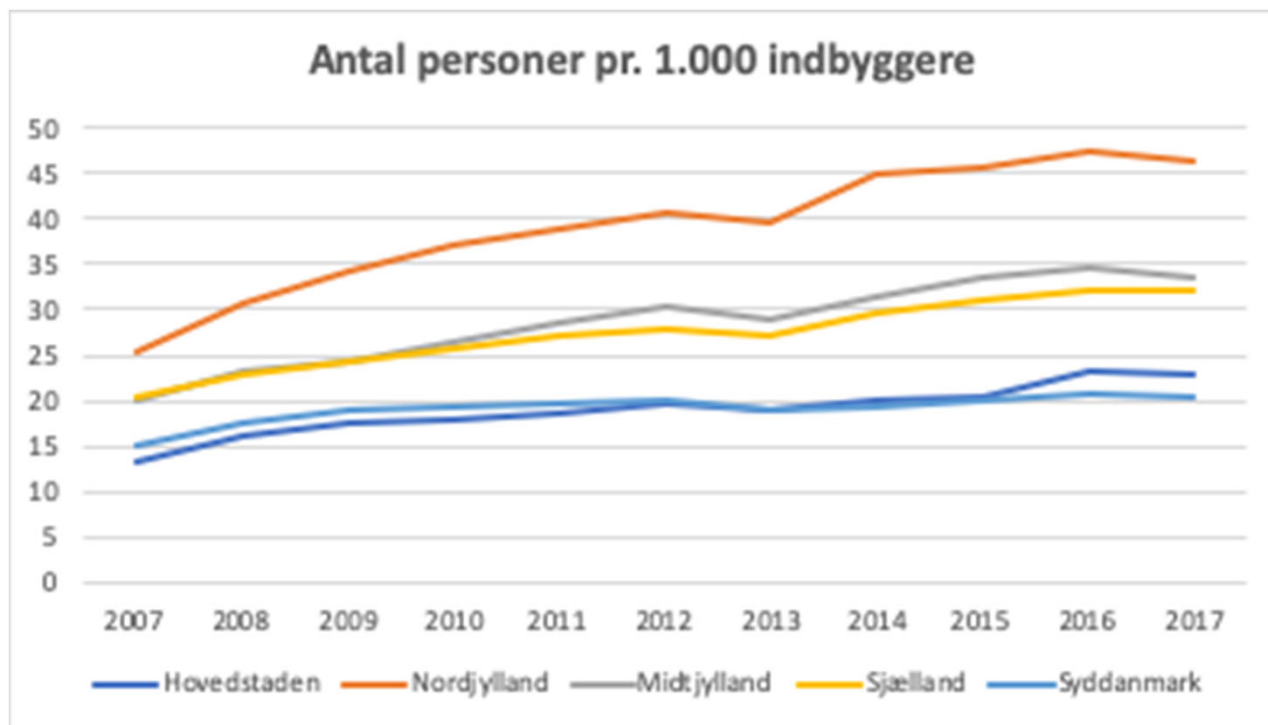


B12-mangel i Danmark

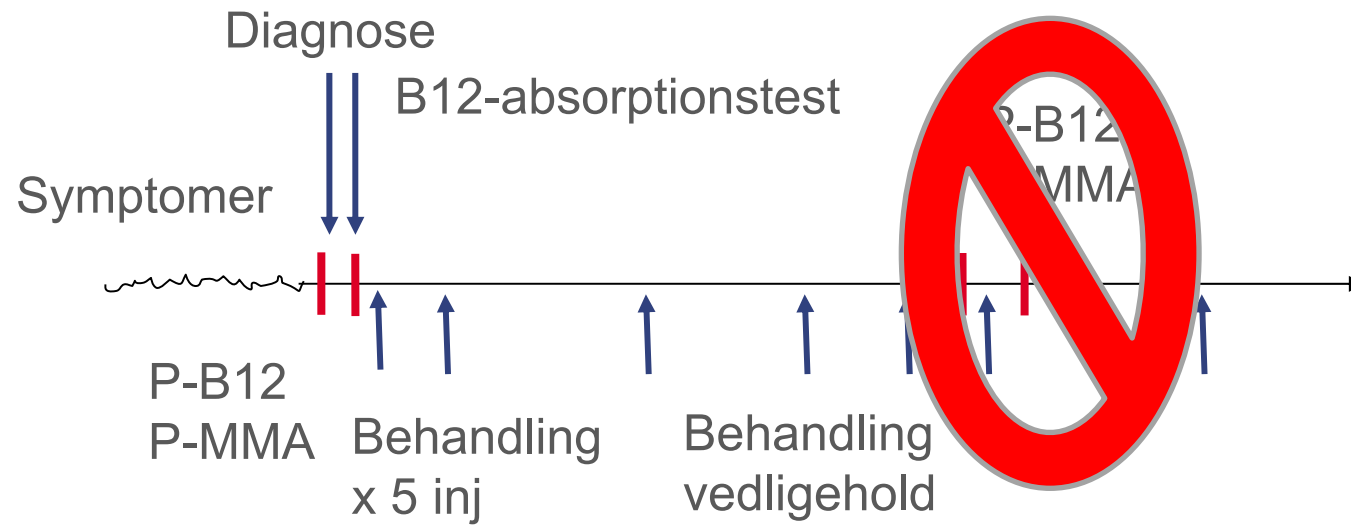
- Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Rapport 2019
- Forekomst blandt testede patienter
- 7% i Midt vs. 3% i Syd



B12-mangel i Danmark



B12-mangels "tidslinje"



B12-behandling

- Forebyggelse
 - Veganere -> multivitamin med B12+jern bedst
- Behandling
 - **Start altid med:** Inj. 1 mg Vibeden (hydroxo-B12) hver 2. dag, ialt x5
 - Fortsæt hyppige injektioner styret af symptomlindring
 - Evt. tilskud af jern og folinsyre den første måned
- Vedligehold
 - **Kan ikke optage B12:** Inj. 1 mg Vibeden (hydroxo-B12) i symptomlindrende intervaller ELLER Tablet 1 mg dagligt (cyano-B12)
 - **Kan optage B12:** Kostomlægning og/eller daglig vitaminpille med B12



B12-behandling monitorering

- Ved start på behandling
 - Hæmoglobin, retikulocytter, anden hæmatologi efter 2-4-6 uger



Lone, 55 år

- Depression, smerter + føleforstyrrelser, gangbesvær
- Biokemisk + klinisk B12-mangel
- Behandles med B12-inj x5 over 14 dage
- **P-B12 1207**
- Behandling stoppes -> "hun har fået nok B12"



Lone, 55 år

- Depression, smerter + føleforstyrrelser, gangbesvær
- **P-B12 1207** -> Behandling stoppes
- Recidiv af symptomer 3 mdr efter, svær forværring 2-3 mdr
- **P-B12 801, P-B12 630, P-B12 451, P-B12 307, P-B12 194**
- Hvorfor gør man det???

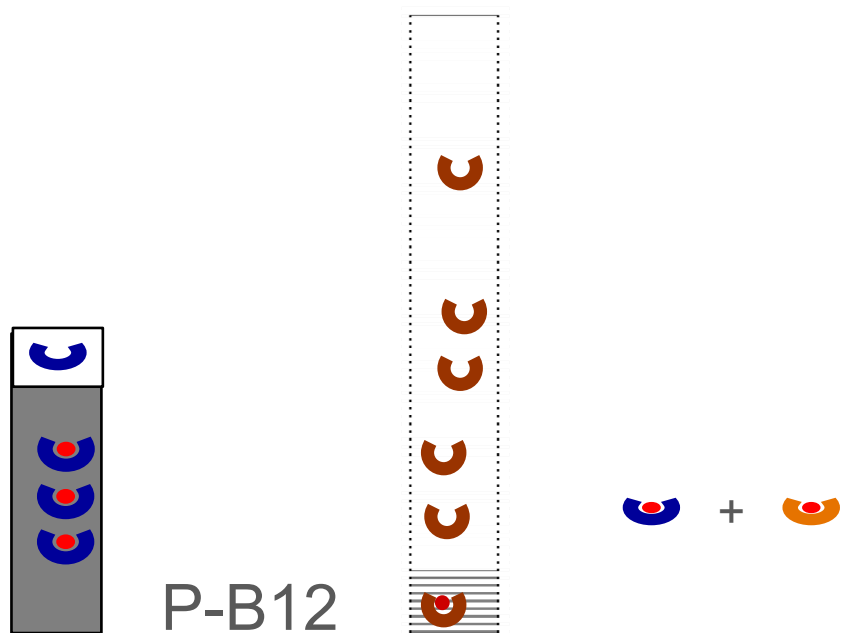


B12-behandling monitorering

- Ved start på behandling
 - Retikulocytter, Hb, anden hæmatologi efter 2-4-6 uger
- Vedligehold:
 - **Almindeligvis INGEN**
 - **Normalt eller øget P-B12 kan ses selv om patienten mangler B12**
- Patientens behandling bør rettes efter symptomer



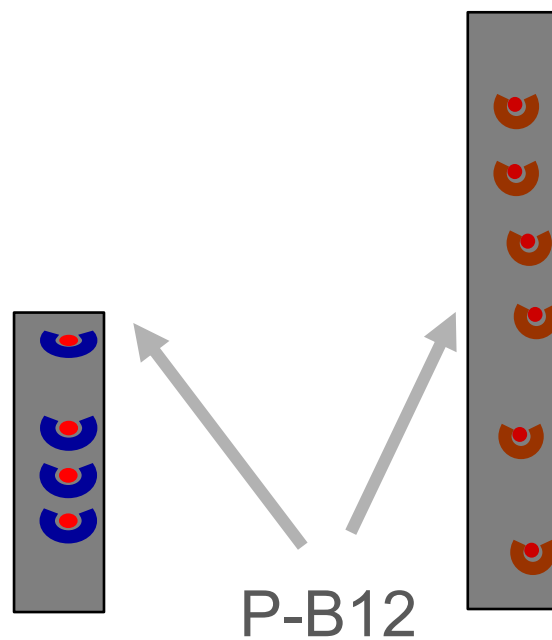
P-B12 – det vi måler



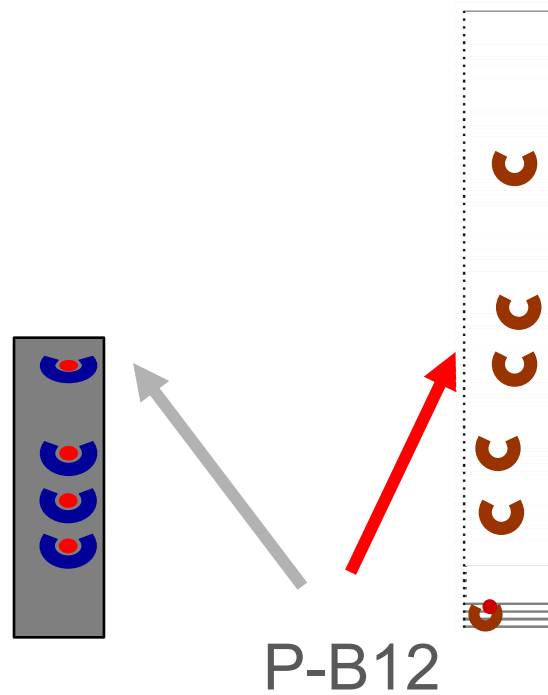
P-B12



P-B12 – lige efter injektion



P-B12 – lige inden næste injektion



Årsager til højt P-B12 inden næste injektion:

1. Høj B12-Haptocorrin
2. Hydroxo-B12 binding på albumin
3. Auto-antistoffer mod B12-Transcobalamin

**Normalt eller øget B12 giver IKKE
sikkerhed for at patienten er velbehandlet**

B12-behandling monitorering

- Ved start på behandling
 - Retikulocytter og Hæmoglobin efter 2-4-6 uger
- Vedligehold:
 - **Almindeligvis INGEN**
 - **Normalt eller øget P-B12 kan ses selv om patienten mangler B12**
- Patientens behandling bør rettes efter symptomer



B12-behandling præparat

Tablet: Cyano-cobalamin

- Kan ikke optage B12: 0.5-1 mg dagligt
- Kan optage B12: vitaminpille med min 2.5 mikrogram B12

Injektion:

Hydroxo-cobalamin

Cyano-cobalamin

Methyl-cobalamin



Tip (B)12'er

Tip en (B)12'er

Nr	Udsagn	Sandt	Ved ikke	Falsk
1	Man skal spise rigeligt med frugt og grønt for at få dækket sit daglige behov for vitamin B12			
2	Diagnosen vitamin B12-mangel kan stilles udelukkende ved måling af vitamin B12 i blodet (P-B12)			
3	Både P-B12 og P-methylmalonat (P-MMA) er lave når patienten lider af B12-mangel			
4	Både P-B12 og P-MMA er gode markører til at screene for B12-mangel hos asymptomatiske personer			
5	Vitamin B12-mangel er en multiorgan-sygdom, hvor stort set alle organsystemer kan være påvirkede eller give symptomer			
6	Perniciøs anæmi er synonym med vitamin B12-mangel			
7	Patienter med perniciøs anæmi debuterer altid med anæmi			
8	Visse autoimmune sygdomme i andre organer disponerer for vitamin B12-mangel			
9	Behandling af vitamin B12-mangel kan altid fuldt lindre patientens symptomer			
10	Højdosis B12-tabletter (f.eks. Betolvex) er lige så gode som injektioner (f.eks. Vibeden) til opstartsbehandling af B12-mangel			
11	Man bør monitorere behandlingen med vitamin B12 ved at måle P-B12			
12	Patienter i vitamin B12-behandling kan godt pausere eller stoppe behandlingen når P-B12 er højt			



Take home messages

- B12-mangel er almindeligt (også uden anæmi)
- Symptomerne er mange og ofte diffuse
- Diagnosen er klinisk – klinisk biokemi er kun ét værktøj
- Brug gerne diagnostisk algoritme for B12-mangel
- Risikogrupperne er vigtig ”personaleviden”
- Monitorering af behandling – ikke anbefalet



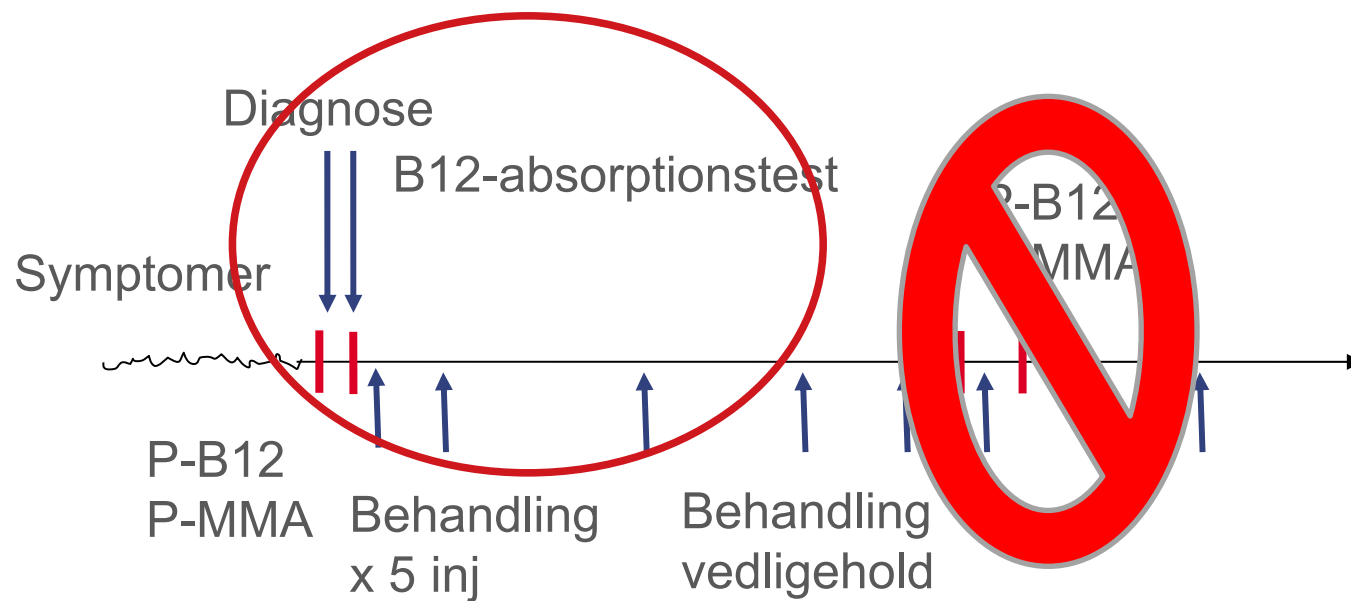


Udvidet udredning

- B12-absorption
 - For patienter med B12-mangel
 - Kan afgøre vedligeholdelsesbehandling
 - OBS tilskud til medicin
 - Skal alle testes?



B12-mangels "tidslinje"



Ny B12-absorptionstest

Formål

At afgøre om patienten kan optage B12

Metode

Bygger på måling af Vitamin B12(TC-bundet)



Vitamin B12(TC-bundet)
holoTC
Aktivt B12



B12-absorptionstest

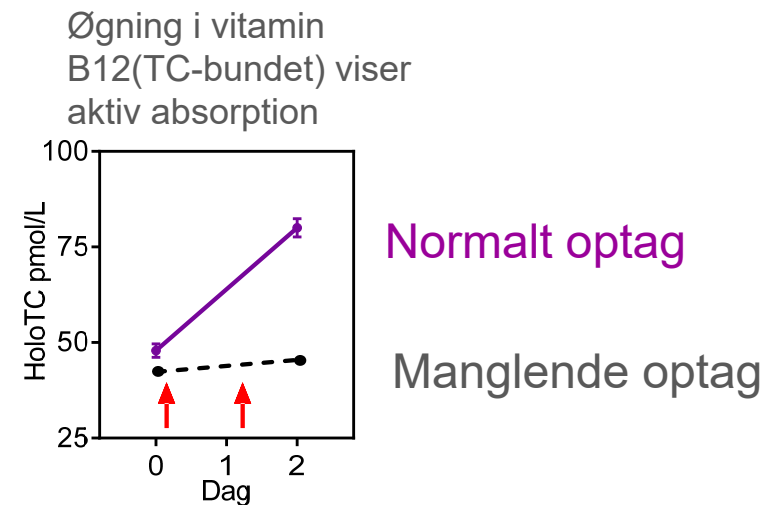
Udtag dag 0 prøve, Vitamin B12(TC-bundet) <65 pmol/L

To dage med B12-tablet 9 µg x 3

Udtag dag 2 prøve

En stigning i Vitamin B12(TC-bundet) på 22 % og >10 pmol/L viser aktiv absorption

Pilotstudie: Op mod 3/4 af B12-behandlede kan optage B12 normalt!



B12-absorptionstest

- Det praktiske:
 - To rekvisitioner, én for hver prøve (dag 0 + dag 2)
 - B12-tablet 9 µg aktuelt kun ved Naturdrogeriet.dk
 - <https://www.analysefortegnelsen.dk/AnalyselisteZoom.asp?Type=Andre&Lok=AUH&Id=NPU27141>



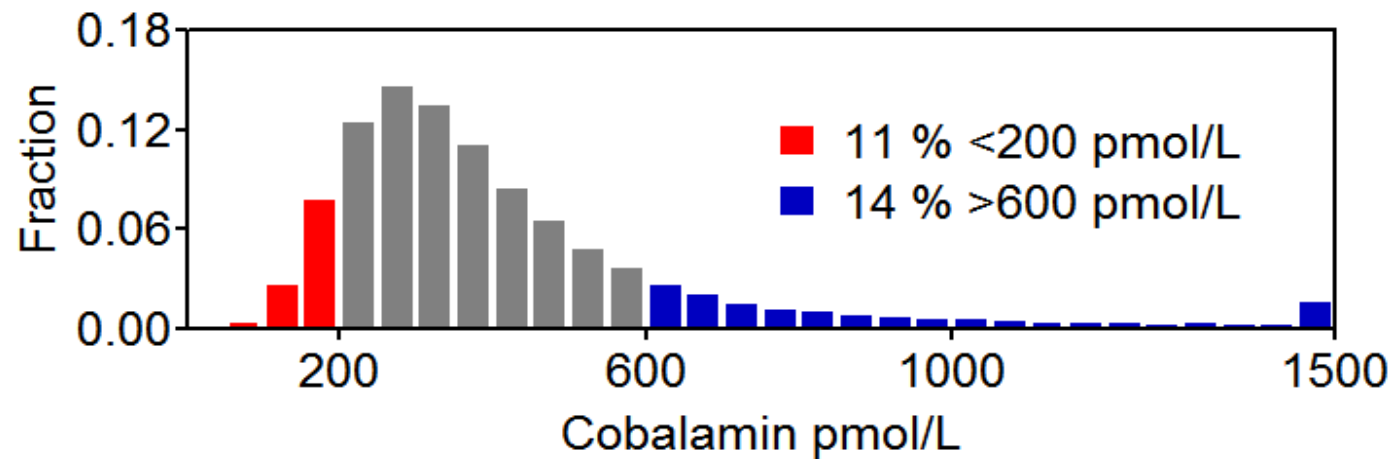
Højt P-B12

- Hos B12-behandlede: ufarligt, forventet
- Hos ikke-B12-behandlede: en anden snak...



Forekomst af højt P-B12

- Ref.interval: 200-600 pmol/L



Årsager til højt B12

Laboratorium

- Transcobalamin autoantistoffer
 - Uden klinisk betydning
- Intrinsic factor autoantistoffer
 - Analyseinterferens

Klinik

- B12-behandling ← 30-50%
- Kræft
 - Myeloid leukæmi
 - Leverkræft
 - Lungekræft
 - Pancreaskræft
 - Nyrekræft
- Leversygdom
- Nyresygdom
- Autoimmune sygdomme



Hvor mange har kræft?

n=333,667, n_{kræft}=22,652

	200-600	601-800	>800
Overall (n)	6,7% (20.899)	7,8% (1.013)	11% (740)
<1 år (n)	2,3% (7.180)	3,7% (480)	6,6% (443)
>1 år (n)	4,4% (13.719)	4,1% (533)	4,4% (297)

