

Statusartikel

Behandling og kontrol af B₁₂-vitaminmangel

Emil Buhl¹, Bettina Borre Buhl², Linda Skibsted Kornerup³ & Ebba Nexø⁴

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 2) Privatadresse, 5250 Odense SV, 3) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Blodprøver og Biokemi, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V01240008. doi: 10.61409/V01240008

HOVEDBUDSKABER

- Patienter med B₁₂-mangel anbefales induktionsbehandling med B₁₂-injektioner efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling tilpasset den enkelte patients symptomer.
- B₁₂-præparater kan trods indhold af samme aktive stof have forskellig omsætning.
- Biomarkører kan ikke anvendes til monitorering af behandlingen.

B₁₂-vitamin (B₁₂) er nødvendig bl.a. for en normal nervefunktion og for dannelsen af de røde blodlegemer.

B₁₂-mangel kan skyldes en vegetarisk/vegansk eller ensidig kost, da vitaminet alene findes i animalske produkter. Mangel kan også skyldes, at patienten ikke kan optage vitaminet, som det f.eks. er tilfældet ved den klassiske B₁₂-mangel, ofte refereret til som pernicios anæmi [1].

B₁₂-mangel viser sig typisk ved diffuse neurologiske og/eller neuropsykiatriske symptomer, ofte uden anæmi [2, 3].

Diagnosen kan være udfordrende at stille. B₁₂-mangel kommer typisk snigende og kan fremstå på mange forskellige måder [1, 2, 4]. Forekomsten af et lavt plasma-B₁₂-niveau og samtidigt højt plasmametylmalonat bekræfter diagnosen, men biomarkørerne har en begrænset sensitivitet og specificitet [5, 6], og den kliniske vurdering er derfor af afgørende betydning for diagnosen. Hvis man har formodning om, at patienten har klassisk pernicios anæmi – med eller uden anæmi – kan diagnosen underbygges ved påvisning af atrofisk gastritis og tilstedeværelse af autoantistoffer mod intrinsic factor [1, 3].

Når diagnosen er stillet, er hurtig og adækvat behandling vigtig for at forhindre irreversible neurologiske skader. I det følgende beskrives faktorer af betydning for, at dette mål kan nås.

Nuværende behandling af B₁₂-mangel

Behandling af B₁₂-mangel indebærer ofte en todelt tilgang bestående af en induktionsbehandling efterfulgt af en vedligeholdelsesbehandling. Induktionsbehandlingen sigter mod en genoprettelse af kroppens indhold af vitaminet. Vedligeholdelsesbehandlingen sigter mod en fortsat opretholdelse af kroppens B₁₂-indhold med så lav en symptombyrde som muligt.

I Danmark har man typisk anvendt en induktionsbehandling med 1 mg B₁₂ intramuskulært (i.m.) hver 2.-3. dag i alt fem gange og en vedligeholdelsesbehandling med 1 mg B₁₂ i.m. hver 2.-3. md. Disse anbefalinger stammer fra

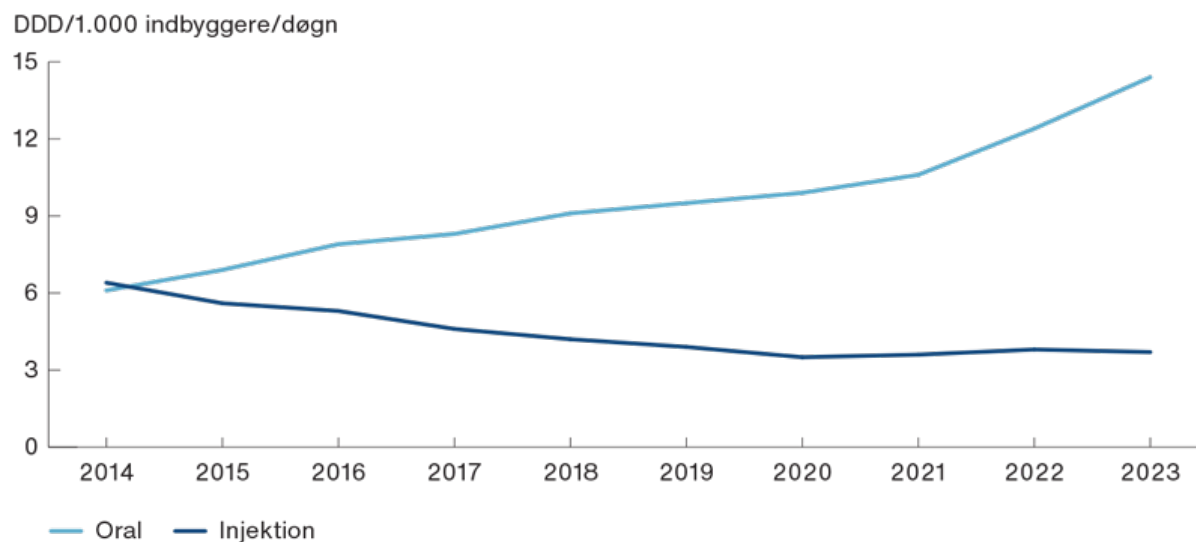
farmakologiske studier fra 1960'erne [7], og danske medicinalfirmaer henviser til en markedsføringstilladelse fra 1962.

Inden for de seneste årtier har oral vedligeholdelsesbehandling med 1 mg B₁₂ dagligt vundet indpas ikke bare i Danmark, men også i Norge og Sverige [8]. Internationalt betragtes i.m. administration dog stadig som den mest veldokumenterede tilgang til behandling af symptomatisk B₁₂-mangel [2, 8].

Udvikling i forbrug af B₁₂-præparater og typer af anvendte præparater

Fra 2014 til 2023 er det samlede forbrug af B₁₂-præparater i Danmark steget markant. Bag den samlede stigning gemmer sig et fald i anvendelse af injektionspræparater, mens forbrug af orale præparater er mere end fordoblet (Figur 1) [9]. Disse tal omfatter kun receptpligtige B₁₂-præparater og underestimerer derfor det faktiske forbrug. Højdosering B₁₂-tabletter kan købes i håndkøb, og billige udenlandske B₁₂-præparater til oral brug eller injektionsbrug kan købes online og uden recept.

FIGUR 1 B₁₂-vitaminpræparater på recept, år 2014-2023 [9].



DDD = defineret døgndosis.

Oprindeligt var cyano-B₁₂ den dominerende form til injektionsbehandling, men fra midt-1990'erne blev det i Danmark udskiftet med hydroxo-B₁₂, som er det aktive stof i de fleste præparater. Rationalet bag dette er, at hydroxo-B₁₂ opløst i let sur væske omsættes langsommere end andre B₁₂-præparater, såsom hydroxo-B₁₂ opløst på anden måde og cyano-B₁₂ [1, 10]. Forskellige B₁₂-injektionstyper er vist i Tabel 1. Både form og opløsning af B₁₂ skal overvejes ved tilrettelæggelse af behandling med forskellige B₁₂-præparater, ikke mindst for B₁₂ indkøbt i udlandet, hvor omsætningen kan være betydeligt kortere end for danske præparater [11].

TABEL 1 Udvalgte B₁₂-vitaminindholdsstoffer.

Indholdsstof Dosis	Hjælpestoffer ^a	Administration	Opbevaring	Behandling	
				induktion	vedligeholdelse
Hydroxocobalamin 1 mg	Eddikesyre Svovlsyre Natriumacetat	I.m.	Køl	1 mg hver 2. dag i alt 5 ×	1 mg hver 2.-3. md.
	Saltsyre	I.m.	Køl	1 mg hver 2. dag i alt 5 ×	1 mg hver 2.-3. md.
Hydroxocobalaminacetat 1 mg	Eddikesyre Natriumacetat	I.m., s.c., i.v.	Stuetemp.	1 mg 2 × pr. uge i de første 2 uger	0,1 mg hver md.
		I.m., s.c., i.v.	Stuetemp.	1,5 mg 2 × pr. uge i de første 2 uger	0,1 mg hver md.
Cyanocobalamin 1 mg	Natriumdihydrogen- phosphat-dihydrat Natriumhydroxid	I.m., s.c., i.v.	Stuetemp.	1 mg 2 × pr. uge i de første 2 uger	0,1 mg hver md.

I.m. = intramuskulært; i.v. = intravenøst; s.c. = subkutan.

a) Alle præparater indeholder natriumklorid og sterilt vand.

Cyano-B₁₂ og hydroxo-B₁₂ anses for ligeværdige til vedligeholdelsesbehandling [10, 12], og cyano-B₁₂ anvendes ofte ved oral behandling. Enzymatisk aktive former af vitaminet, methyl-B₁₂ og adenosyl-B₁₂, er også tilgængelige på markedet, men de er ikke udbredt i Danmark, og der er ikke dokumentation for, at deres virkning er bedre end cyano-/hydroxo-B₁₂ [13].

Præparater til sublingval eller nasal anvendelse er tilgængelige, men der er ikke vist overbevisende fordele ved disse administrationsformer [8].

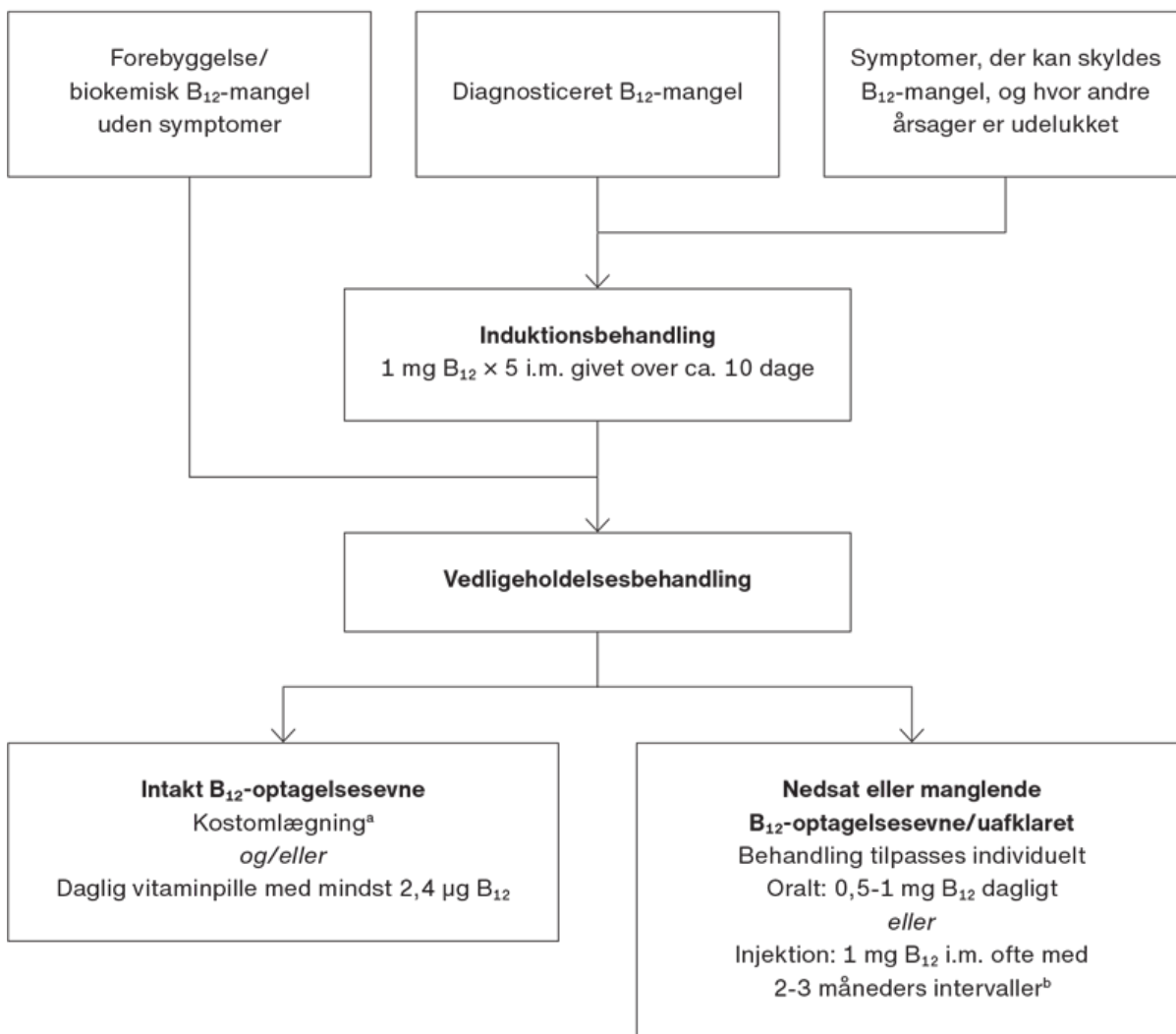
I Danmark gives injektionsbehandling i.m. i almen praksis. Selvinjektion og/eller subkutan injektion har internationalt en vis udbredelse [2, 14].

Forslag til fremtidig strategi

Figur 2 opsummerer forslag til fremtidig strategi for behandling af B₁₂-mangel, men det er vigtigt at bemærke, at evidensgrundlaget er begrænset. Nedenfor er redegjort for en række forhold af betydning.

Baseret på mere end 50 år gamle studier er kroppens indhold af B₁₂ omkring 3 mg. Det daglige tab er nogle få mikrogram, og B₁₂ tabes derfor ganske langsomt fra kroppen [15].

FIGUR 2 Forebyggelse og behandling af B₁₂-vitaminmangel.



i.m. = Intramuskulært.

a) Kosten skal indeholde animalske produkter.

b) Nogle patienter har behov for hyppigere injektioner. Injektionsintervaller fastlægges, så patienten har så få symptomer som muligt og under hensyn til det anvendte B₁₂-præparat.

Ved symptomgivende B₁₂-mangel vil kroppen kunne mangle milligrammængder af vitaminet [16].

Induktionsbehandling

Induktionsbehandling skal sikre, at kroppen hurtigt tilføres milligrammængder af B₁₂. Vi mangler detaljeret viden om den præcise mængde, der skal tilføres, herunder forståelse af potentielle forskelle i udskillelsen af forskellige B₁₂-præparater. Indtil yderligere viden foreligger, synes det rimeligt at fastholde en induktionsbehandling med fem i.m. injektioner af 1 mg hydroxo-B₁₂ givet over ca. ti dage. Særligt ved langvarige og alvorlige neurologiske symptomer kan længerevarende og intens behandling imidlertid være indiceret for at opnå symptomremission, f.eks. 1 mg B₁₂ ugentligt, indtil der ikke længere er forbedringer i symptomerne [17]. Paradoksalt nok kan nogle patienter opleve en forværring af deres neurologiske symptomer efter de første injektioner, hvilket dog typisk er forbigående [18].

Under induktionsbehandlingen hos den anæmiske patient er det indiceret at følge hæmoglobin og reticulocytter samt være opmærksom på potentielle mangler af andre næringsstoffer, især jern og folat. Full remission af anæmien kan forventes inden for maksimalt otte uger efter behandlingsstart [2].

Ved isolerede biokemiske tegn på B₁₂-mangel, f.eks. opdaget ved generelle screeninger hos patienter uden symptomer på B₁₂-mangel, er induktionsterapi ikke nødvendigvis indiceret, og vedligeholdelsesbehandling kan påbegyndes direkte.

Vedligeholdelsesbehandling

Vedligeholdelsesbehandlingen skal sikre tilførsel af den mængde B₁₂, som dagligt tabes fra kroppen.

Hvis B₁₂-optagelsen er intakt, vil det daglige behov kunne opfyldes med en varieret kost indeholdende animalske produkter og/eller med en daglig vitaminpille med mindst 2,4 µg B₁₂ [19].

Ved manglende eller ukendt evne til at optage B₁₂ kan behovet hos mange patienter dækkes gennem passiv absorption, idet det antages, at omkring 1% af en oral B₁₂-dosis optages via passiv absorption gennem tarmvæggen [20], hvilket betyder, at det daglige tab kan imødekommes med en daglig tablet med 0,5-1 mg B₁₂.

Ikke alle patienter kan holdes symptomfri på en oral vedligeholdelsesbehandling. Disse patienter vil have behov for en vedligeholdelsesbehandling med injektioner, almindeligvis 1 mg hydroxo-B₁₂ hver 2.-3. md. Hos nogle patienter er det nødvendigt med intervaller helt ned til flere gange ugentligt for at dække behovet [2]. Årsagen til denne variation er ukendt, men det er vigtigt at sikre en optimal individuel behandling. Et britisk studie har vist, at 64% af patienter med B₁₂-mangel er utilfredse med deres vedligeholdelsesbehandling [21]. Vi har ikke lignende studier i en dansk population, og der er i øjeblikket ingen laboratorieanalyser, der kan identificere, hvilke patienter der har behov for intensiv vedligeholdelsesbehandling. Vedligeholdelsesbehandlingen må derfor justeres alene ud fra, at patienten har så få symptomer som muligt.

Biokemisk monitorering med måling af plasma-B₁₂ er ikke indiceret hverken under induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, da plasma-B₁₂ ofte er forhøjet, også når patienten har behov for den næste injektion. Måling af B₁₂ efter opstart af behandling er alene indiceret, hvis der er behov for at teste kompliance hos en patient i oral B₁₂-behandling.

Kan B₁₂-behandling give uønskede bivirkninger?

B₁₂-behandling anses generelt for sikkert selv ved højdosisinjektionsbehandling [22]. Der er rapporteret ganske få tilfælde af allergiske reaktioner med anafylaksi [23, 24], men det er uafklaret, i hvilket omfang disse reaktioner skyldes selve B₁₂-vitaminet eller hjælpestofferne i præparatet.

Behandling med farmakologiske doser af B₁₂ vil medføre et forhøjet plasmaniveau af B₁₂. Dette har fejlagtigt medført bekymring, da et højt niveau af B₁₂ er associeret med øget cancerisiko [25]. Denne association skyldes imidlertid, at den undertiden okkulte cancer kan medføre forhøjet B₁₂ [25, 26], og ikke omvendt – at høje plasmaniveauer af B₁₂ forårsager cancer. Behandling med B₁₂ er ikke forbundet med øget cancerisiko [26] og har ikke andre kendte skadelige virkninger – hverken på kort eller lang sigt [27, 28].

Kan behandling med farmakologiske doser af B₁₂ afsluttes?

Et studie har vist, at mange patienter behandles unødigt med farmakologiske doser af B₁₂ [29]. Livslang vedligeholdelsesbehandling er nødvendig for patienter med malabsorption af vitaminet, men i tilfælde, hvor behandlingen er påbegyndt på usikkert grundlag, kan det være relevant at forsøge, om patienten kan klare sig uden B₁₂-behandling. Baseret på viden om B₁₂-omsætningen [15] og et studie, der har fulgt patienter efter ophør

af B₁₂-injektionsterapi [29], vil det være rimeligt, at patienter efter seponering af B₁₂-behandling følges i 2-3 år med biokemiske kontroller, ca. hvert halve år. Ved klinisk eller biokemisk tegn på B₁₂-mangel skal patienten genoptage behandlingen.

Fremtidig forskning

Behandling af B₁₂-mangel bygger overvejende på over 50 år gammel forskning, primært udført med patienter diagnosticeret med pernicious anæmi, og hvor normalisering af biomarkører har været det primære effektmål.

I løbet af de seneste årtier har forskningen om B₁₂ været centreret om en øget forståelse af vitaminets virkning på cellulært niveau, hvilket har ført til en detaljeret beskrivelse af dets optagelse og transport samt til forsøg på udvikling af nye biomarkører til karakterisering af B₁₂-mangeltilstanden [30]. Skal denne nye viden omsættes til en evidensbaseret skræddersyet behandling for patienter med B₁₂-mangel, er der behov for kliniske studier.

En udfordring er at identificere de patienter, der har behov for behandling med hyppige B₁₂-injektioner, og herunder en forståelse af, om det skyldes hurtigere B₁₂-omsætning, eller om nogle patienter har behov for højere doser eller kortere intervaller for effektiv behandling.

Vi har desuden brug for randomiserede kontrollerede forsøg med klinisk relevante effektmål. Form, dosis og administrationsvej af B₁₂ skal undersøges, herunder om i.m. og subkutan behandling er ligeværdige. Subkutan administration vil øge muligheden for at introducere selvinjektion, hvilket kan reducere omkostningerne og muliggøre en mere individualiseret behandlingsplan.

Konklusion

Induktionsbehandling for B₁₂-mangel har været uændret i årtier og må fortsat anbefales at være fem i.m. injektioner af 1 mg B₁₂ givet over ca. ti dage.

Vedligeholdelsesbehandlingen til patienter, der har mistet evnen til at optage B₁₂, er livslang, men praktiseres ikke længere som en rigid, fast injektion med 1 mg B₁₂ med 2-3 mdr.s interval. Nogle patienter kan klare sig med 1 mg oralt B₁₂ dagligt, imens andre vil have behov for fortsatte injektioner. Behandlingsmålet bør ikke være korrektion af biokemiske markører, men skal tage udgangspunkt i patientens symptomer. Nogle patienter vil have behov for meget hyppige injektioner og for tilpasning af injektionsintervaller ved skift af præparat. Vi har endnu ikke metoder, der kan identificere disse patienter, og behandlingen må derfor tilpasses, så den enkelte patients symptombyrde bliver så lille som muligt.

Korrespondance *Ebba Nexø*. E-mail: enexo@clin.au.dk

Antaget 26. marts 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. maj 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V01240008

doi 10.61409/V01240008

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Vitamin B₁₂ deficiency

No international treatment standard for B₁₂ deficiency exists. Current practice predominantly relies on more than 50 years old data. Consequently, this review investigates that we still recommend five injections with 1 mg B₁₂ over 10 days followed by maintenance therapy with 1 mg oral B₁₂ daily or injections, of which the interval is guided by symptom relief rather than normalization of biomarkers. Clinical studies are highly warranted and should include formulation and administration of B₁₂. Subcutaneous self-injection may prove cost-effective and benefit an individualized treatment strategy.

REFERENCER

1. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL et al. Vitamin B(12) deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
2. Wolffebuttel BH, Owen PJ, Ward M, Green R. Vitamin B₁₂. *BMJ*. 2023;383:e071725. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071725>
3. Nexø E, Buhl BB, Arendt JF. Vitamin B12-mangel uden anæmi. *Månedsskr Alm Praks*. 2017;905-904.
4. Wolffebuttel BHR, Wouters H, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw M. The many faces of cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):200-214. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>
5. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Diagnostik af vitamin B 12 -mangel – tid til eftertanke. *Ugeskr Læger*. 2003;165(19):1971-6.
6. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
7. Bastrup-Madsen P, Schwartz M, Norregaard S, Meulengracht E. Serum-vitamin B12 during maintenance therapy in pernicious anemia with a depot preparation of vitamin B12. *Lancet*. 1966;1(7440):739-41.
8. Elangovan R, Baruteau J. Inherited and acquired vitamin B12 deficiencies: which administration route to choose for supplementation? *Front Pharmacol*. 2022;13:972468. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.972468>
9. Sundhedsdatastyrelsen. Medstats.dk, 2024. <https://medstat.dk/> (02. maj 2024).
10. Bastrup-Madsen P. Treatment of vitamin B12 deficiency. Evaluation of therapy with cyanocobalamin, hydroxocobalamin, and depot cobalamin Betolvex. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1974;29:89-95.
11. Arendt J, Nexø E. Behandlingsrespons ved B 12-vitamin-mangel afhænger af det anvendte B 12-vitamin-præparat. *Ugeskr Læger*. 2011;173(42):2634-5.
12. Greibe E, Mahalle N, Bhide V et al. Effect of 8-week oral supplementation with 3-µg cyano-B12 or hydroxo-B12 in a vitamin B12-deficient population. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):261-270. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1590-0>
13. Obeid R, Fedosov SN, Nexø E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1364-72. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500019>
14. Seage CH, Semedo L. How do patients receiving prescribed B₁₂ injections for the treatment of PA perceive changes in treatment during the COVID-19 pandemic? A UK-based survey study. *J Patient Exp*. 2021;8:2374373521998842. <https://doi.org/10.1177/2374373521998842>
15. Amin S, Spinks T, Ranicar A et al. Long-term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1980;58(1):101-3. <https://doi.org/10.1042/cs0580101>
16. Boddy K, Adams JF. The long-term relationship between serum vitamin B12 and total body vitamin B12. *Am J Clin Nutr*. 1972;25(4):395-400. <https://doi.org/10.1093/ajcn/25.4.395>
17. Heaton EB, Savage DG, Brust JC et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(4):229-45. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>
18. Wentworth BJ, Copland AP. Revisiting vitamin B12 deficiency: A clinician's guide for the 21st century. *Nutrition issues in*

- Gastroenterology, series , 2018. <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2020/09/B12-Deficiency-December-18.pdf> (01. maj 2024).
19. Bjørke-Monsen AL, Lysne V. Vitamin B₁₂ – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. Food Nutr Res. 2023;67. <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10257>
 20. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. Acta Med Scand. 1968;184(4):247-58. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1968.tb02452.x>
 21. Hooper M, Hudson P, Porter F, McCaddon A. Patient journeys: diagnosis and treatment of pernicious anaemia. Br J Nurs. 2014;23(7):376-81. <https://doi.org/10.12968/bjon.2014.23.7.376>
 22. Reade MC, Davies SR, Morley PT et al. Review article: management of cyanide poisoning. Emerg Med Australas. 2012;24(3):225-38. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2012.01538.x>
 23. Bilwani F, Adil SN, Sheikh U et al. Anaphylactic reaction after intramuscular injection of cyanocobalamin (vitamin B12): a case report. J Pak Med Assoc. 2005;55(5):217-9.
 24. Caballero MR, Lukawska J, Lee TH, Dugué. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin. Allergy. 2007;62(11):1341-2. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01389.x>
 25. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. J Natl Cancer Inst. 2013;105(23):1799-805. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt315>
 26. Obeid R. High plasma vitamin B12 and cancer in human studies: a scoping review to judge causality and alternative explanations. Nutrients. 2022;14(21):4476. <https://doi.org/10.3390/nu14214476>
 27. Wolffebuttel BHR, Heiner-Fokkema MR, Green R, Gans ROB. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. BMC Med. 2020;18(1):307. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01771-y>
 28. Arendt JFH, Horváth-Puhó E, Sørensen HT et al. Plasma Vitamin B12 Levels, High-Dose Vitamin B12 Treatment, and Risk of Dementia. J Alzheimers Dis. 2021;79(4):1601-1612. <https://doi.org/10.3233/JAD-201096>
 29. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexø E. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(5):432-8. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.581389>
 30. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB et al. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(6):345-54. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.76>