

## Høringsvar til DSAM FAQta-ark: Diagnostik og behandling af vitamin B12-mangel i almen praksis

### *#1: "Gælder ikke børn og gravide; de henvises til specialist"*

I FAQta-arket angives det, at børn og gravide med mistanke om vitamin B12-mangel skal henvises til en specialist. Det er dog uklart, hvilke specialister der menes. Anbefalingen tager ikke højde for, at der for nuværende ikke findes specialister med særligt fokus på eller erfaring i diagnostik og behandling af vitamin B12-mangel hos børn og gravide.

Denne uklarhed om det kliniske ansvar for patientgrupperne kan medføre forsinkelser i diagnostik og behandling, hvilket er meget problematisk, da begge patientgrupper er særligt sårbare over for konsekvenserne af vitamin B12-mangel.

#### **Forslag til løsning:**

Der bør skabes klarhed over, hvilke specialister der kan modtage disse patienter (fx pædiatere for børn og obstetrikere eller gastromedicinere for gravide).

For børn og gravide med klare symptomer eller biokemiske fund foreneligt med vitamin B12-mangel bør behandlingen ikke udskydes med henvisning til specialister, men påbegyndes i almen praksis i overensstemmelse med anbefalinger for voksne, til der kan etableres specialiseret vejledning.

Da der ikke eksisterer retningslinjer eller eksperter på området for disse patientgrupper, foreslås det at DSAM hurtigst muligt kontakter de relevante lægefaglige selskaber og igangsætter en proces for at udvikle specifikke retningslinjer for børn og gravide med vitamin B12-mangel.

### *#2: "Som vedligeholdelsesbehandling kan peroral behandling med vitamin B12 anses for ligeværdig med og er billigere end injektionsbehandling."*

I FAQta-arket fremgår det, at oral vitamin B12-behandling kan anses som "ligeværdig" med injektionsbehandling i vedligeholdelsesfasen og betegnes som billigere. Denne formulering er misvisende, da det ikke tager højde for den udløsende årsag til B12 vitaminmangel og desuden mangler tilstrækkelig evidensmæssig opbakning.

#### **Begrænset evidens for symptomatisk effekt af oral behandling**

I Cochrane-metaanalysen fra 2018, Wang H et al. som sammenligner oral versus injektionsbehandling, konkluderes det at evidensgrundlaget er lavt eller meget lavt. Den

dokumenterer kun, at oral behandling kan normalisere biokemiske markører som plasma B12, men understreger, at der mangler høj-kvalitetsstudier, som evaluerer kliniske symptomer, livskvalitet og socioøkonomiske konsekvenser. Den nuværende evidens kan derfor ikke understøtte påstanden om, at oral behandling er klinisk ligeværdig med intramuskulær behandling.

Cochrane Review:

*"Low quality evidence shows oral and IM vitamin B12 having similar effects in terms of normalising serum vitamin B12 levels... Future trials should also measure important outcomes such as the clinical signs and symptoms of vitamin B12 deficiency, health related-quality of life, socioeconomic effects, and report adverse events adequately."*

Link: [Oral vitamin B12 compared with intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency | Cochrane](#)

### **Kliniske erfaringer og advarsler fra specialister**

B12 Research Institute i Holland, der har erfaring med behandling af over 5.000 patienter med B12 vitaminmangel, og advarer specifikt mod rutinemæssig anvendelse af oral behandling på grund af risiko for utilstrækkelig behandling af symptomer, særligt hos patienter med neurologiske manifestationer.

Link: [Caution notes about the use of oral B12 supplements – B12 institute](#)

### **Langsigtede omkostninger ved utilstrækkelig behandling**

Påstanden om, at oral behandling er billigere, bør nuanceres. Selvom orale præparater kan være mindre omkostningstunge på den korte bane, risikerer utilstrækkelig behandling at medføre betydelige langsigtede udgifter. Ved mangelfuld behandling kan patienter opleve:

- Gentagne konsultationer og udredninger i primær- og sekundærsektoren.
- Øget behov for henvisninger til specialister.
- Forlænget sygemelding eller nedsat erhvervsevne.
- Risiko for irreversible neurologiske skader med betydelige konsekvenser for patientens livskvalitet og sundhedsvæsenets ressourcer.

### **Supplerende litteratur:**

To nylige artikler offentliggjort i anerkendte tidsskrifter, herunder BMJ, beskriver lignende problemstillinger og understreger behovet for høj-kvalitetsstudier, før oral behandling kan betragtes som ligeværdig med intramuskulær behandling:

**BMJ 2023:** <https://www.bmj.com/content/383/bmj-2022-071725>

**SAGE Journals 2024:** <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03795721241229500>

Ligeledes er problemstillingen også behandlet i FAQta-arkets reference 6 og 8.

### **Forslag til revision**

Vi anbefaler, at sætningen justeres for at afspejle den faktiske virkelighed:

*"Oral behandling bør afprøves som et alternativ til vedligeholdelsesbehandling, hvor den udløsende årsag formodes at skyldes insufficiens i kost. Udviser patienten symptomer på **eller** indikerer de*

*biokemiske parametre B12 vitaminmangel igen, er den orale behandling ikke sufficient, og vedligeholdelsesbehandlingen skal da bestå af injektionsbehandling."*

Ved at præcisere anbefalingen undgår vi fejlslutninger og sikrer en individuel tilgang til patientbehandlingen.

### *#3: "Hvordan diagnosticeres vitamin B12-mangel hos voksne?"*

#### **Begrænsninger ved biokemisk diagnostik**

Det bør tydeligt fremgå af fakta arket, at B12-vitaminmangel er en klinisk diagnose. Biokemiske analyser kan bekræfte diagnosen. De biokemiske analyseresultater kan ikke anvendes til at udelukke diagnosen blandt andet på grund af begrænset diagnostisk sensitivitet og specificitet. Dette er veldokumenteret og anerkendt i flere nyere artikler, herunder i Region Syddanmarks information fra klinisk biokemi: <https://ouh.dk/media/kjdcqygs/15-2021-biokemisk-udredning-af-vitamin-b12-mangel-harmoniseres-i-region-syddanmark.pdf>: "*Biokemisk udredning af patienter med vitamin B12-mangel er fortsat en udfordring. Teoretisk forventes Methylmalonat (MMA) at stige ved mangel på B12, men i klinisk praksis synes den diagnostiske sensitivitet af MMA at være lav. Specificiteten er heller ikke optimal, f.eks. stiger MMA ved nedsat nyrefunktion. Ved kliniske symptomer forenelige med B12-mangel, bør behandling med vitamin B12 overvejes uafhængig af resultaterne af de biokemiske analyser.*"

#### **Store geografiske forskelle i adgang til MMA-analyser**

Tilgængeligheden og anvendelsen af MMA-analyser varierer betydeligt på tværs af laboratorierne i de danske regioner, hvilket skaber en geografisk ulighed, når de tillægges afgørende betydning for diagnostik og behandling.

#### **Indvirkning af kosttilskud på biokemiske markører**

Biokemiske markører kan påvirkes af indtag af B12-vitamintilskud. Disse normaliserer plasma B12 og MMA uden at behandle en reel underliggende klinisk mangel på vævsniveau. Mange patienter selvbehandler med ikke receptpligtige højdosis B12 tilskud, hvilket maskerer en reel B12 vitaminmangel og diagnosen overses, hvis man blot forholder sig til de biokemiske resultater. Derfor bør læger altid spørge ind til patientens indtagelse af kosttilskud og tolke de biokemiske resultater i denne kontekst.

#### **Forslag til revision**

Det diagnostiske afsnit bør revideres for at afspejle disse centrale problemstillinger. Et forslag kunne være:

*"Diagnosen vitamin B12-mangel er en klinisk diagnose. Biokemiske analyser som plasma B12 og methylmalonat (MMA) kan understøtte diagnosen, men kan aldrig stå alene eller anvendes til at udelukke diagnosen. De biokemiske markører har begrænset sensitivitet og specificitet, og normal biokemi udelukker ikke behandlingskrævende mangel. Derudover kan biokemiske analyser være påvirket af indtagelse af vitamin B12-tilskud, hvorfor lægen altid skal spørge ind til dette og vurdere analyserne i klinisk kontekst. Ved kliniske symptomer forenelige med vitamin B12-mangel skal behandling iværksættes, uanset resultaterne af biokemiske analyser."*

#### #4: "Hvordan behandles patienter med vitamin B12-mangel i almen praksis?"

Behandlingsafsnittet i FAQta-arket er utilstrækkeligt og bør i højere grad afspejle den nyeste viden og erfaring. Denne er behandlet i artiklen fra *Ugeskrift for Læger* (2024): "Behandling og kontrol af B12-vitaminmangel," og artiklen er derfor oplagt at inkluderes som reference, da den repræsenterer den mest opdaterede kliniske erfaring. Link: [Behandling og kontrol af B12-vitaminmangel | Ugeskriftet.dk](#)

Det er vigtigt at erkende, at hverken nuværende mangeårig praksis eller nyeste anbefalinger er baseret på robust evidens. Behandlingen af vitamin B12-mangel bygger i høj grad på klinisk erfaring, da der mangler randomiserede kontrollerede studier, der specifikt undersøger effekt og sikkerhed af forskellige behandlingsstrategier, især i relation til symptomer og livskvalitet.

#### Forslag til præciseringer:

##### Den symptomatiske patient:

##### Initialbehandling

Den etablerede induktionsbehandling med fem intramuskulære injektioner af 1 mg B12 over ca. ti dage bør fastholdes. Det skal tydeliggøres, at denne initiale behandling gælder **alle** patienter med symptomatisk B12 mangel, og kan ikke erstattes af oral behandling.

##### Vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsmålene bør være symptomlindring, ikke blot normalisering af biokemiske markører.

- Vedligeholdelsesbehandlingen skal tilpasses individuelt – nogle patienter har brug for meget hyppige injektioner (fx flere gange ugentligt), mens andre kan klare sig med sjældnere injektioner eller daglig oral behandling, afhængigt af udløsende årsag og symptomvarighed.
- Vedligeholdelsesintervaller bør justeres ud fra symptomerne, da vi mangler laboratorieanalyser til at identificere patienter med behov for intensiv behandling. Et britisk studie viser, at 64 % af patienter med B12-mangel er utilfredse med deres behandling – dette understreger behovet for individuel tilgang.
- Rigide faste intervaller (fx hver 2.-3. måned) bør ikke anføres, da de tages bogstaveligt og ikke sikrer en individuel behandling.

##### Neurologiske symptomer

FAQta-arkets tidsramme for bedring af neurologiske symptomer ("op til et halvt år") er for snæver. Det er veldokumenteret, at bedring af neurologiske symptomer ved B12-vitaminmangel kan variere betydeligt mellem patienter og afhænger af flere faktorer, herunder symptomernes sværhedsgrad, varighed før behandling og individuel respons på behandlingen.

Ifølge *BMJ* (2023) kan bedring tage måneder til år, og skader kan i nogle tilfælde være permanente. Dette skal præciseres for at undgå fejlagtige forventninger både hos læge og patient.

#### Forslag til forbedret formulering:

Neurologiske symptomer som følge af B12-mangel aftager typisk langsomt og kan tage flere måneder eller endda år at forbedre, selv med intensiv behandling. Bedringen afhænger af

symptomernes sværhedsgrad og varighed før behandlingsstart. I nogle tilfælde kan neurologiske skader være permanente, hvis behandlingen ikke iværksættes rettidigt.

### **Anbefalet behandlingsalgoritme**

FAQta-arket bør inkludere behandlingsalgoritmen fra *Ugeskrift for Læger* (figur 2), som giver et overskueligt og effektivt grundlag for behandling og opfølgning.

### **Forslag til revision:**

- Inddragelse af artiklen fra *Ugeskrift for Læger* som reference.
- Tydeliggør vigtigheden af individuel tilpasning af behandlingen. Valg af behandling skal tage udgangspunkt i patientens symptomer og de kliniske manifestationer, og at injektionsbehandling fortsat bør være førstevalg ved neurologiske og/eller neuropsykiatriske symptomer uanset udløsende årsag.
- Præciser tidsrammen for bedring af neurologiske symptomer og risikoen for permanente skader ved forsinket behandling.
- Anbefal anvendelsen af behandlingsalgoritmen fra *Ugeskrift for Læger* som et struktureret redskab.

### **#5: "Hvor længe varer behandlingen?"**

#### **Positivt element:**

Det er glædeligt, at man i FAQta-arket anbefaler, at behandlingsplanen dokumenteres efter initial injektionsbehandling og udelukkende baseres på den kliniske effekt. Dette sikrer en individuel behandlingsplan og kontinuitet i forløbet.

#### *Seponering af behandling*

Det anbefales at præcisere, at seponering af vitamin B12-behandling kan medføre risiko for forværring af neurologiske og neuropsykiatriske symptomer, som hurtigt kan blive permanente, hvis behandlingen ikke genoptages hurtigt. Dette bør tydeligt fremgå af anbefalingerne, da en forsinket behandling kan resultere i irreversibel skade, især på nervesystemet. Derfor bør seponering kun overvejes, hvis den oprindelige behandlingsindikation er uklar, og patienten nøje instrueres i at reagere hurtigt ved tegn på symptomer.

#### **Forslag til formulering - Seponering af behandling:**

Seponering af vitamin B12-behandling bør overvejes efter 6 måneder, hvis den oprindelige behandlingsindikation er uklar. Hvis behandling seponeres, skal patienten informeres om at reagere hurtigt, hvis der opstår symptomer på B12-mangel, især neurologiske- og neuropsykiatriske symptomer. **Det skal understreges, at ved gennembrudssymptomer bør injektionsbehandling genoptages uden forsinkelse** for at forhindre irreversible neurologiske skader.

## #6: Hvordan monitoreres B12-behandling?

Det er meget positivt, at FAQta-arket klart præciserer, at kontrolmålinger af vitamin B12 i plasma ikke anbefales under behandling. Dette gælder også for MMA, som ligeledes normaliseres under behandling uafhængigt af symptombilledet. Behandlingseffekten skal derfor udelukkende vurderes ud fra kliniske symptomer.

Formålet med monitoreringskemaet er uklart, og den foreslåede praksis fremstår unødigt differentieret. En mere ensartet tilgang til kontrolforløbene anbefales, med samme frekvens af kontroller uanset symptomer og hæmatologiske manifestationer (makrocytose). Dette kan opnås ved at samle kontroltidintervallerne i ét skema med samme kontrolfrekvens for alle B12 patienter med kliniske symptomer.

### Forslag til præcisering:

Det er evident, at patienter med B12-mangel er i risiko for andre ernæringsmangler. Ved malabsorption er der også risiko for nedsat optagelse af andre næringsstoffer, Hvis kosten er mangelfuld i forhold til B12-vitamin, vil der ofte også være mangel på andre næringsstoffer.

Ved diagnosticeret B12 mangel vil det således være relevant også at undersøge for følgende:

- Jernmangel (også uden anæmi), med en fuld jernprofil.
- Folat-, zink-, magnesium- og D-vitaminmangel, da disse tilstande kan have overlappende symptomer med B12-mangel.
- Neurologiske symptomer som følge af B6-vitamin i høje doser, da patienter ofte selvbehandler med håndkøbspræparater i potentielt toksiske doser.

Der bør også præciseres, at makrocytose ikke altid vil være til stede hos patienter med B12 mangel. Hvis patienten samtidig har jernmangel, kan mikrocytose maskere makrocytosen og MCV (middel cellevolumen) vil normaliseres. Det er derfor også relevant at undersøge, om de hæmatologiske parametre normaliseres, uanset om der initialt er makrocytose eller ej.

Bettina Borre Buhl og Henriette Roed Nielsen  
Vitabi Speciallægeklinik