

## **Kommentarer og forslag til de kommende retningslinjer for diagnosticering og behandling af vitamin B12-mangel**

*Fra B12-mangel I/S, Karen Kristensen, kronisk B12-patient.*

Jeg vil gerne indlede med at takke jer for det vigtige arbejde, I udfører med udarbejdelsen af retningslinjer for håndtering af patienter med B12-mangel. Dette arbejde er af stor betydning og højt værdsat, da området i stigende grad fremstår som meget underprioriteret.

Det er en kendsgerning, at mange patienter med B12-mangel føler sig overset og utilstrækkeligt behandlet i sundhedsvæsenet. Konsekvensen heraf er, at mange ser sig nødsaget til at søge hjælp i det private eller rejse til udlandet for at opnå korrekt diagnosticering og behandling. Dette understreger det akutte behov for klare og evidensbaserede retningslinjer, som kan støtte en systematisk og helhedsorienteret tilgang til disse patienter.

Patientgruppen henhører formelt under hæmatologien, men udfordringen er, at henvisninger ofte begrænses til tilfælde med anæmi, som kun forekommer hos 15-20 % af patienterne. Den resterende majoritet, som oftest præsenterer med alvorlige neurologiske symptomer, bliver overset. Samtidig rapporterer patientgruppen, at neurologer ofte afviser at anerkende de symptomer, patienterne beskriver, hvilket er yderst bekymrende. Dette står i skarp kontrast til den nuværende forståelse af B12-mangel som primært en neurologisk sygdom snarere end en hæmatologisk tilstand, som tidligere antaget.

Jeg tillader mig at komme med bemærkninger og forslag til de kommende retningslinjer, som jeg håber vil blive taget med i betragtning.

### **Hvordan diagnosticeres vitamin B12 mangel hos voksne**

Diagnosen af B12-mangel bør primært baseres på en grundig klinisk vurdering, der inkluderer en detaljeret sygehistorie, symptombeskrivelse samt en vurdering af familiær disposition, da B12-mangel ofte forekommer hos flere medlemmer af samme familie.

Blodprøver, såsom måling af B12, Methylmalonat (MMA), Holotranscobalamin og Homocystein, kan anvendes til at understøtte diagnosen. Det er dog vigtigt at understrege, at diagnosen ikke alene kan stilles baseret på disse biomarkører, da der ikke findes en entydig "gold standard" for B12-mangel (Vitamin B12, BMJ: 2023).

Det er derfor fejlagtigt at udelukke vitamin B12-mangel, når total B12-niveauet er over 250 pmol/L.

B12 analysemetoden er teknisk svær, og sensitiviteten er ikke optimal. Blodprøver kan derfor støtte diagnosen (som hjælpeværktøj), men det kliniske billede og symptomerne er det vigtigste i diagnostikken af vitamin B12 mangel.

"B12-mangel viser sig typisk ved diffuse neurologiske og/eller neuropsykiatriske symptomer, ofte uden anæmi. Diagnosen kan være udfordrende at stille. B12-mangel kommer typisk snigende og kan fremstå på mange forskellige måder. Forekomsten af et lavt plasma-B12-niveau og samtidigt højt plasmamethylmalonat bekræfter diagnosen, men biomarkørerne har en begrænset sensitivitet og specificitet, og den kliniske vurdering er derfor af afgørende betydning

for diagnosen. (...) Når diagnosen er stillet, er hurtig og adækvat behandling vigtig for at forhindre irreversible neurologiske skader" (Behandling og kontrol af vitamin B12 mangel: 2024).

Og ydermere f.eks. som angivet i Region Syddanmark:

"Formentlig har en del patienter mangel på vitamin B12, uden at dette afsløres af analyserne for (total) B12 og MMA. Ved kliniske symptomer forenelige med B12-mangel, bør behandling med vitamin B12 derfor overvejes uafhængig af resultaterne af de biokemiske analyser" (Biokemisk udredning af vitamin B12-mangel harmoniseres i Region Syddanmark: 2021)

Samt:

"Laboratory investigations with the establishment of low serum B<sub>12</sub> levels and elevated levels of methylmalonic acid (MMA) are the cornerstone of diagnostics, but normal levels of serum B<sub>12</sub> and MMA do not exclude symptomatic B<sub>12</sub> deficiency. In clinical practice, many cases of B<sub>12</sub> deficiency are overlooked or sometimes even misdiagnosed because of misconceptions and misbeliefs among health care professionals" (The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) Deficiency: 2019).

Når total B12 i blodet måles, er cirka 80 % af B12 er bundet til haptocorrin, som er biologisk inaktivt og ikke når frem til celler og væv. Kun de resterende 20 %, som er bundet til transcobalamin, transporteres til cellerne, hvor B12 udfører sin funktion. Derfor repræsenterer størstedelen af total B12 en inaktiv form. Total B12-niveauet vil stige, men dette reflekterer ikke nødvendigvis en forbedring af den funktionelle status, da kun en lille del af B12 er biologisk aktiv. For at vurdere en patients reelle B12-status bør den kliniske vurdering prioriteres, og det kan være nødvendigt at inkludere flere biomarkører for at få et mere præcist billede af patientens B12-niveau.

Ifølge B12-specialist og endokrinolog Wolffenbuttel har cirka halvdelen af de patienter, der oplever symptomer på B12-mangel, total B12-niveauer inden for det normale referenceområde. Dette understreger begrænsningerne ved kun at bruge total B12 som en pålidelig diagnostisk markør. Desuden kan målingen af total B12 påvirkes af betydelige dag-til-dag-variationer samt store udsving forårsaget af kosttilskud:

"B12-koncentration indenfor det normale referenceområde, dvs. over 148 pmol/L, udelukker ikke B12-mangel. Serum B12-niveauer kan påvirkes af specifikke genetiske polymorfier eller mutationer, og der er i øjeblikket identificeret mere end 15 enkelt nukleotid polymorfier, som kan have indflydelse på serum B12-niveauerne. Oral B12-tilskud kan medføre serum B12-koncentrationer, der enten ligger indenfor eller nogle gange over den "normale" reference, uden at det nødvendigvis reducerer symptomerne, hvilket kan komplicere den korrekte diagnostisering (...) Derudover kan det være en udfordring at påvise B12-mangel hos patienter, der allerede tager en form for oral B12-tilskud, selv når symptomerne er typiske (herunder symptomer på neuropati som paræstesi og følelsesløshed), da serum B12-koncentrationerne kan være lige indenfor eller nogle gange over det "normale" referenceområde" (Vitamin B12, BMJ: 2023).

En væsentlig anbefaling, som jeg håber vil blive inkluderet i retningslinjerne, er vigtigheden af at informere almen praksis om, at patienter bør undgå indtagelse af B12-tilskud, inden en formel diagnose er stillet. Indtagelse af tilskud kan forstyrre de biokemiske parametre i flere måneder og gøre det vanskeligt, eller endog umuligt, at fastslå en korrekt diagnose efterfølgende.

Note angående PA: Det er muligt at have Perniciøs anæmi (PA), selvom prøver for parietalcelle-antistoffer og intrinsic factor-antistoffer er negative = seronegativ PA.

## Behandling af vitamin B12-mangel

### Vedligeholdelsesbehandling med vitamin B12

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

Vedligeholdelsesbehandling med vitamin B12 kan administreres enten peroralt eller ved injektion, men valget af behandlingsform bør baseres på patientens individuelle behov, kliniske tilstand samt årsagen til B12-manglen.

Peroral behandling kan være et billigere alternativ til injektionsbehandling for patienter, der har en intakt og tilstrækkelig evne til at optage vitamin B12, som fx patienter med mangel grundet utilstrækkelig diæt (vegetarer, veganere, patienter med spiseforstyrrelser m.m.).

Det er problematisk at beskrive peroral behandling som "ligeværdig" med injektionsbehandling. Der findes ingen evidens, der understøtter denne påstand. Begge behandlingsformer kan normalisere biokemiske markører, men der mangler evidens for hårde effektmål, herunder langsigtet effekt på kliniske symptomer og livskvalitet. For eksempel advarer B12 Research Institute i Rotterdam, som har erfaring med over 4.500 patienter, kraftigt imod peroral behandling. Ligeledes påpeger hæmatolog og B12-specialist Dr. Auwerda, der har behandlet mere end 7.000 patienter.

For patienter med malabsorption, autoimmune årsager (fx antistoffer mod Intrinsic Faktor), eller uklar årsag til B12-manglen, er injektionsbehandling nødvendig for at forhindre progression af symptomer. En strategi, der primært baseres på peroral behandling i disse tilfælde, må betragtes som at "gamble" med patientens helbred.

Det er derfor afgørende, at behandlingsmetoden tilpasses patientens kliniske situation, laboratorieværdier og symptombillede. Peroral behandling kan kun anses for ligeværdig med injektion i tilfælde, hvor patientens optagelsesevne er dokumenteret at være tilstrækkelig.

Hos patienter med malabsorptionstilstande som pernicios anæmi, gastrisk bypass eller autoimmune sygdomme, er peroral behandling ofte ineffektiv, selv ved høje doser. For disse patienter bør injektionsbehandling være førstevalg, da det sikrer en pålidelig tilførsel af B12 direkte til blodbanen og forhindrer symptomprogression.

Ydermere kan genetiske mutationer eller metaboliske lidelser, der påvirker B12-transporten eller intracellulær omsætning, gøre oral behandling ineffektiv. Mutationer i gener, transcobalamin eller enzymer involveret i B12-metabolismen, kan føre til funktionel B12-mangel, hvor injektionsbehandling også er påkrævet.

I skriver: *"De fleste kan klare sig med injektion hver 2.-3. måned"*.

Denne udtalelse mangler evidensgrundlag. Den pågældende reference fra BMJ-artiklen, som angives, understøtter ikke påstanden. Hvor stammer denne information fra?

I skriver også: *"Intervallerne kan tilpasses, så patienten har så få symptomer, og så lille behandlingsbyrde, som muligt"*. Dette er korrekt, men det bør understreges, at der ikke findes en "one size fits all"-tilgang. Patienter reagerer individuelt på behandlingen, og intervallerne kan variere betydeligt - fra hver anden dag til hver tredje måned. Vores erfaring, samt erfaringerne fra

specialisterne på området, indikerer, at kun ganske få patienter kan klare sig med injektioner hver tredje måned. Det er afgørende at lytte til patienterne, da B12-mangel kan have alvorlige og invaliderende konsekvenser, hvis symptomer får lov at vende tilbage mellem behandlingerne.

I skriver: *"Neurologiske symptomer aftager langsomt og kan persistere i op til et halvt år."* Denne tidsramme forekommer ikke korrekt og bør reevalueres. Evidens peger på, at neurologiske symptomer kan tage flere måneder eller endda år at bedres, afhængigt af varigheden og sværhedsgraden af manglen. Skader på myelinskederne, som beskytter nervebanerne, er sammenlignelige med de skader, der ses ved sygdomme som Multipel Sklerose.

#### **Andre bemærkninger:**

- Ved samtidig jernmangel kan mikrocytose maskere makrocytose forårsaget af B12-mangel. Dette bør fremhæves i retningslinjerne.
- Tilskudsordninger bør også dække patienter, hvor årsagen til B12-mangel ikke kan fastlægges. En betydelig andel af patienterne falder i denne kategori og har ligeledes behov for adgang til livslang behandling med tilskud.

De bedste hilsner  
Karen Kristensen.

Mail: [b12mangel.denmark@gmail.com](mailto:b12mangel.denmark@gmail.com)  
Telefon: 53534977.