

Vitamin B₁₂- och/eller folatbrist

Fastställt juni 2020 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltigt till juni 2022.

Huvudbudskap

- Normalt S-homocystein (Hcy) utesluter brist på vitamin B₁₂ och folat
- Enbart trötthet behöver inte utredas för B₁₂-brist i avsaknad av predisponerande sjukdomar/faktorer
- S-B₁₂ kombinerat med S-Hcy eller S-MMA krävs för bristdiagnos
- Etiologisk diagnos eftersträvas alltid vid påvisad B₁₂/folatbrist. Flera samverkande orsaksfaktorer kan föreligga hos samma individ
- Behandling ges alltid peroralt i första hand. Parenteral B₁₂-tillförsel aktualiseras endast vid otillfredsställande klinisk effekt (hematologi, neurologi, fertilitet) av peroral behandling
- Profylax med 400 µg folsyra dagligen rekommenderas till alla fertila kvinnor som saknar effektivt skydd mot graviditet

Orsaker till B₁₂-brist

Etiologisk diagnos bör eftersträvas. Brist på B₁₂ uppkommer framför allt vid malabsorption, mer sällan vid malnutrition. Flera orsaker kan samverka.

- Kronisk atrofisk corpusgastrit (ca 90% av fallen); autoimmun eller associerad med H. pylori
- Bakteriell överväxt i magsäck eller tunntarm
- Genomgången gastric bypass/ventrikelresektion utan profylaktisk B₁₂-behandling
- Obehandlad celiaki
- Sjukdomar eller genomgången kirurgi i terminala ileum
- Långtidsbehandling med läkemedel såsom PPI och metformin kan bidra
- Exokrin pancreasinsufficiens
- Binnikemask
- Vegansk/vegetarisk kost utan tillägg av mejeriprodukter och ägg
- Lustgasnarkos/-missbruk
- Alkoholöverkonsumtion

Orsaker till folatbrist

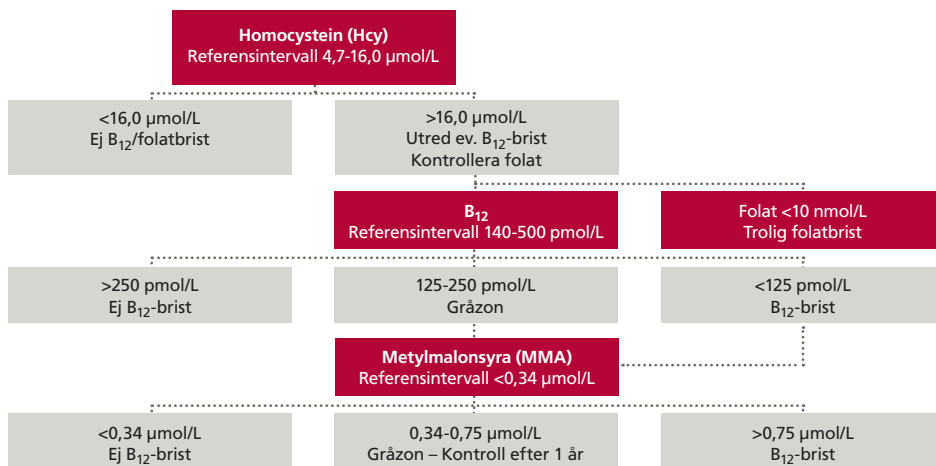
- Resektion av övre delen av jejunum, gastric bypass, celiaki eller annan sjukdom i tunntarmen
- Ökad celltillväxt (t.ex. kronisk hemolys, graviditet, ökad hematopoies)
- Enzymdefekt (muterat MTHFR, se nedan)
- Medicinering med metotrexat, vissa antiepileptika, trimetoprim (folatantagonist)
- Otillräckligt intag/överkokning av grönsaker eller intag enbart av folatfattiga grönsaker (vissa veganer/vegetarianer)
- Atrofisk gastrit
- B₁₂-brist (hämning av enzym i folatsättningen)
- Alkoholöverkonsumtion

Diagnostik vid misstänkt B₁₂/folatbrist

Misstanke om B₁₂/folatbrist skall alltid bekräftas eller uteslutas med biokemisk analys. Det är ändamålsenligt att inleda utredningen med S-Hcy, eftersom ett normalt värde utesluter brist på såväl B₁₂ som folat (samt B₆ som inte tas upp här). För att bekräfta B₁₂-brist krävs analys av både S-B₁₂ och antingen S-Hcy eller S-MMA. Vilka analyser man väljer lokalt beror på tillgänglighet och kostnad. S-MMA används när B₁₂ är vare sig lågt eller högt, 125-250 pmol/L. Nedsatt njurfunktion, särskilt hos äldre, försvårar tolkningen av flera analyser som berör B₁₂, se nedan. Det är fel att inleda behandling på enbart ett förhöjt S-Hcy eller S-MMA, eftersom det ofta blir en livslång terapi. Normal graviditet innebär fysiologisk sänkning av S-B₁₂ och måttlig höjning av S-MMA samt lägre S-Hcy (referensintervall 4,7-12 µmol/L). Vid graviditet kontrolleras därför S-holoTC, istället för S-B₁₂, när S-Hcy är högt.

S-Homocystein (S-Hcy) är ökat vid intracellulär brist på såväl folater som kobalaminer. S-Hcy stiger vid njurfunktionsnedsättning varför måttliga förhöjningar är av ringa betydelse, särskilt hos äldre. En mutation i genen för MTHFR (metylentetrahydrofolatreduktas) gör att cirka 8% av befolkningen har förhöjt S-Hcy utan att detta betyder brist på B₁₂, däremot kan funktionell folatbrist föreligga.

S-B₁₂ (S-kobalaminer): Referensområdet varierar mellan laboratorier, men är ofta 140-500 pmol/L. Koncentrationen påverkas inte av njurfunktionen.



S-B₁₂ <125 pmol/L innebär med stor sannolikhet brist, men bör kompletteras med S-MMA för definitiv diagnos. Omvänt är det mycket ovanligt att brist föreligger vid värden >250 pmol/L. S-B₁₂ inom referensintervallets nedre del, 125-250 pmol/L, kan vara förenligt med brist och utredningen bör då kompletteras med S-MMA för att påvisa ev. intracellulär B₁₂-brist.

P/S-Folat: Referensområdet varierar också här mellan laboratorier, men är ofta 5-30 nmol/L. Folatbrist anses föreligga under 5 nmol/L. Vid B₁₂-brist blir folat högt (liksom S-Fe), vilket normaliseras efter ett par veckors behandling med B₁₂. Intracellulär folatbrist pga. mutation i MTHFR orsakar högt Hcy, särskilt hos individer med ett suboptimalt folatstatus.

S-Methylmalonsyra (S-MMA) är en känslig markör för intracellulär kobalaminbrist. Vid S-MMA <0,34 µmol/L är sannolikheten för B₁₂-brist mycket låg och >0,75 µmol/L är sannolikheten för brist mycket stor. Nedsatt njurfunktion höjer S-MMA måttligt.

S-Holotranskobalamin (S-holoTC) mäter biologiskt tillgängligt B₁₂ och anses vara ett känsligare test för B₁₂-brist. Denna analys rekommenderas bl.a. för gravida, vissa njursjuka och barn. Referensvärde: >21 pmol/L.

I oklara fall kan behandlingssvar på B₁₂ respektive folat ge säker diagnos (se sid 2). Börja med tillförsel av B₁₂.

När skall B₁₂/folatbrist misstänkas?

Multifaktoriella orsaker är vanliga. Vid graviditet ökar risken för B₁₂/folatbrist. Överväg utredning av brist vid tillstånd enligt ovan och vid följande kliniska situationer och symtom:

- Tungsveda, sprickor i mungiporna
- Makrocytär anemi eller pancytopeni. Vid mikrocytär eller normocytär anemi kan B₁₂-brist förekomma vid samtidig järnbrist (atrofisk gastrit, celiaki).
- Neurologiska symtom (ofta utan anemi)
 - a. Parestesier i fötter eller händer, ostadig gång, svaghet i benen, Lhermitte-fenomen (utstrålade parestesier vid halsryggflexion). Dessa symtom indikerar en för B₁₂-brist typisk påverkan såväl på perifera nerver som ryggmärg. Reflexer i benen kan vara bortfallna eller stegrade, med eller utan Babinskis tecken.
 - b. Oklara neuropsykiatriska symtom såsom mental förlängsamning, apati, konfusion, paranoia, hallucinos. B₁₂-brist-associerad encefalopati förekommer även i frånvaro av symtom enligt a.
 - c. Demensutveckling. B₁₂-brist är sällsynt som ensam orsak men skall uteslutas vid demensutredning enligt vårdprogram.
- Infertilitet hos män
- Hereditet för pernicios anemi
- Autoimmuna sjukdomar (thyreoidea, diabetes typ 1, vitiligo) är i viss mån hereditära och innebär ökad risk för autoimmun atrofisk gastrit

Enbart trötthet utan andra faktorer enligt ovan behöver inte utredas för B₁₂-brist.

Etiologisk utredning

Gastroduodenoskopi med adekvata biopsier är bästa diagnostiska metod. Gastroskopi med px från antrum, corpus och ev. makroskopiska förändringar kan utesluta atrofisk gastrit (orsakad av H. pylori eller autoimmunitet), annan ovanlig sjukdom samt dysplasier. För celiakidiagnostik krävs px från duodenum. Svaret på gastroskopi ska innehålla tolkning av PAD och förslag till lämplig uppföljning. Vid isolerad nutritionsbetingad folatbrist behövs inte gastroskopi; det räcker med substitution.

Om gastroduodenoskopi är kontraindicerad rekommenderas följande analyser:

- **S-Gastrin.** Gastrin bildas i antrum ventriculi och stiger vid achlorhydr/corpusatrofi. Värdet >75 pmol/L är en känslig markör för antrum-sparande atrofisk gastrit och därmed för B₁₂-malabsorption. Observera att behandling med PPI ökar S-Gastrin, liksom nedsatt njurfunktion.
- **S-Pepsinogen.** Lågt värde <25 µg/L är en känslig markör för atrofi av magsäckens corpusdel och således för B₁₂-malabsorption. S-Pepsinogen stiger vid nedsatt njurfunktion.
- **S-Transglutaminasantikroppar.** Kombinerad B₁₂/folatbrist kan förekomma vid celiaki. Avsaknad av antikroppar utesluter med stor sannolikhet celiaki. Vid positivt resultat ska alltid gastroskopi utföras för att bekräfta eller utesluta diagnosen.

I oklara fall kan svar på rätt vitamin ge säker diagnos. När differentialdiagnosen är viktig, börja med tillförsel av B₁₂. Vid utebliven respons, komplettera med folsyra och därefter, vid behov, B₆. Observera att stora doser folsyra kan förvärra B₁₂-brist.

Behandling med vitamin B₁₂

Behandling med B₁₂ inleds vid konstaterad brist. Det är fel att sätta in behandling vid enbart ett måttligt förhöjt S-MMA eller S-Hcy. Det finns ej belägg för att B₁₂ har effekt på kognitiva symtom vid demens utan B₁₂-brist.

Laddningsdos vid nyupptäckt brist, särskilt vid neurologiska symtom:

Peroralt B₁₂ (cyanokobalamin) 2 mg x 2 i en månad
Underhållsdos: 1 mg per dag

Hudproblem, framförallt acne, kan förekomma vid behandling med konventionellt B₁₂. Då kan apotekstillsatzt metyl-kobalamin (Mekobalamin) vara ett alternativ, men är dyrare.

Parenteral tillförsel av B₁₂ är endast indicerad vid otillfredsställande klinisk effekt (hematologi, neurologi, fertilitet) av peroral behandling. Det kan gälla patienter med resttillstånd efter stora tarmresektioner eller vid Crohns sjukdom omfattande större partier av ileum. Observera att B₁₂-injektioner kan ge positiva subjektiva effekter utan relation till brist.

Behandlingsvar

Snabbt sjunkande S-Fe, transferrinmättnad och P-folat illustrerar hematologiskt svar och kan demaskera en samtidig järn- och eller folsyrabrist. Hb ökar signifikant efter 2–3 veckor medan MCV normaliseras efter 3–4 månader. Observera att förändringar inom referensintervallen för både Hb och MCV kan vara kliniskt signifikanta. Sjunkande S-Hcy eller S-MMA bevisar inte brist, de sjunker hos alla som behandlas med farmakologiska doser B-vitamin. Däremot kan S-Hcy stiga om man ger B₁₂ vid obehandlad folatbrist.

Samtidig järnbrist förekommer hos ca 40% av patienter med B₁₂-brist. Eftersom B₁₂-bristanemi leder till omfördelning av järn kan en patient med normalvärden för S-Fe, transferrinmättnad, S-Ferritin och MCV mycket väl ha järnbrist. Detta avslöjas efter 1–2 veckors behandling med B₁₂, eftersom järn då snabbt mobiliseras.

Kliniska bristtecken (slemhinnor, infertilitet) tar ca 3 månader att restituera. Förbättring av neurologiska symtom kan förväntas ske i långsam takt under 6–12 månader efter behandlingsstart. Uttalade och långvariga neurologiska bortfallsymtom visar sig ofta vara irreversibla.

Behandling med folsyra

Laddningsdos vid nyupptäckt brist:

Folsyra 5 mg x 1 i cirka 2 veckor
Underhållsdos: 1 mg per dag

Folsyra vid graviditet

Profylax

Folsyra 400 µg dagligen rekommenderas profylaktiskt till alla kvinnor i fertil ålder som saknar effektivt

skydd mot graviditet. Detta minskar risken för neuralrörsdefekter hos fostret. Denna profylax rekommenderas pågå t.o.m. vecka 12 då fostrets organutveckling är färdig. Under resterande graviditet rekommenderas i första hand varierad kost rik på folat. Kvinnor som tillhör en riskgrupp, t.ex. tidigare har fött barn med ryggmärgsbråck eller har epilepsi, rekommenderas ett dagligt intag av 5 mg folsyra till och med graviditetsvecka 12.

Folatbrist

Vid konstaterad folatbrist rekommenderas 5 mg folsyra dagligen under hela graviditeten. Vid tillstånd som kan medföra folatbrist såsom malabsorption/malnutrition, genomgången gastric bypass, hyperhomocysteinemi, hemoglobinopati eller hemolytisk anemi rekommenderas ett dagligt intag av 1 mg folsyra under hela graviditeten.

Uppföljning

Effekten av insatt B₁₂ och/eller folsyra bör följas upp med årlig kontroll av Hb, MCV, järnstatus, S-Hcy och vikt. Observera att atrofisk gastrit medför ökad risk för cancer i magsäcken.

Hos vilka patienter kan B₁₂ sättas ut?

Om behandling med B₁₂ påbörjats utan adekvat diagnostik (t.ex. enbart förhöjt S-Hcy eller S-MMA) bör diagnosen B₁₂-brist ifrågasättas. Om etiologisk diagnostik saknas bör man överväga kontroll av S-gastrin/pepsinogen (atrofisk gastrit läker aldrig ut) och S-transglutaminasantikroppar och vid positiva fynd överväga gastroskopi. Man kan prova att sätta ut behandlingen om bristsjukdom ej kan bekräftas. Man kan då följa patienten med halvårskontroller av S-B₁₂ och S-Hcy. En del patienter utvecklar inte brist förrän 5 år efter utsatt behandling. Vid celiaki genomförs gastroskopi i regel efter ett års behandling med glutenfri kost. Om villi är normala kan B₁₂ sättas ut. Vid konstaterad atrofisk gastrit rekommenderas livslång underhållsbehandling.

Vårdnivå

Brist på B₁₂/folat hos vuxna bör utredas och handläggas inom primärvården. (Denna riktlinje tar inte upp handläggning av barn.) Vid misstanke om aktiv bakomliggande sjukdom, eller vid kombinationer av brist på B₁₂, järn eller folat, remitteras patienten vid behov till lämplig specialist (t.ex. gastroenterolog, hematolog). Vid oklara utrednings- eller behandlingsvar bör kontakt tas med hematolog eller labbläkare.

REFERENSER

För referenser, se terapigruppens hemsida: www.vgregion.se/lakemedel/blod

FÖR TERAPIGRUPP BLOD:

Catharina Lewerin, överläkare, Hematologi, SU
Antal Bajor, överläkare, ordf. Terapigrupp Mage-tarm
Joy Ellis och Anna Glantz,
mödrahälsovårdsöverläkare, Göteborg
Mats Elm, allmänläkare, ordf. Terapigrupp Neurologi
Sofia Grund, överläkare, Klinisk kemi, SU
Herman Nilsson-Ehle, överläkare, Hematologi, SU
Emmelie Rolfö, allmänläkare, Närhälsan, Ekmanska VC

Kontakt:

Sekreterare i terapigrupp Blod
Sara Sjöberg, sara.a.sjoberg@vgregion.se

Regionala Medicinska Riktlinjer – Läkemedel finns på www.vgregion.se/medicinskariktlinjer/lakemedel. Kan även beställas från Adress & Distributionscentrum; adress.distributionscentrum@vgregion.se