

Diagnosticering af B12-vitaminmangel i almen praksis



Lotte Grøn Tolstrup og Anne Skytte Dideriksen

FT60

Vejleder: Morten Haaning Charles

Indholdsfortegnelse

Indledning s. 2
Metode s. 3
Resultater s. 5
Diskussion s. 7
Konklusion s. 9

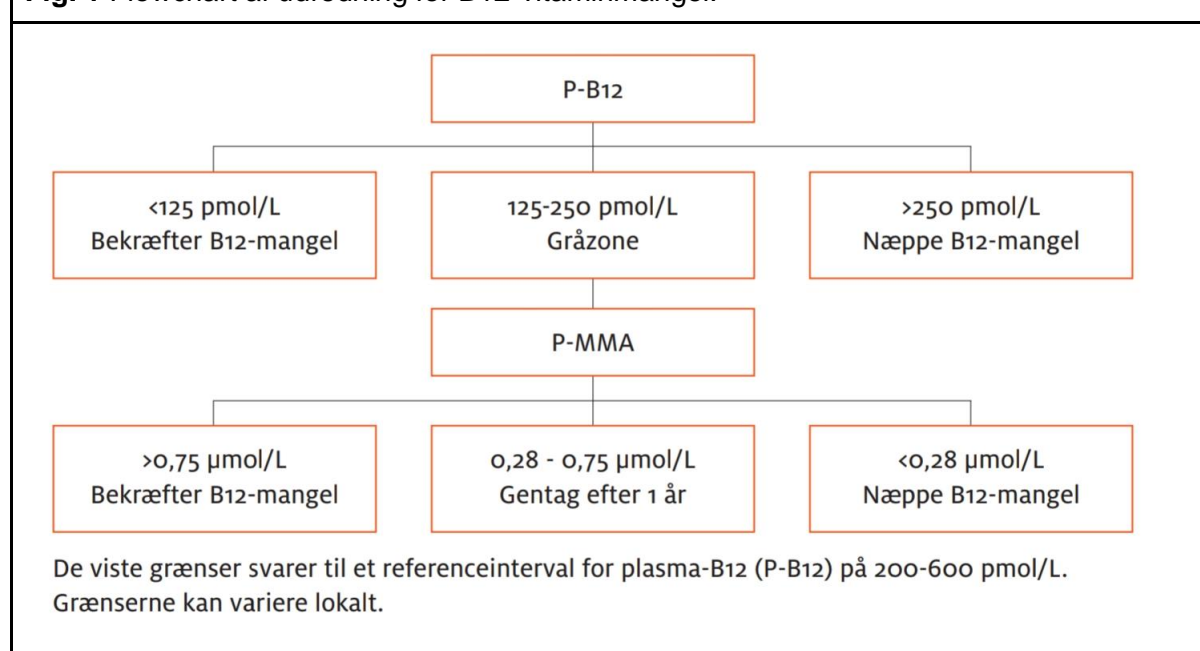
Indledning

B12-vitaminmangel er en lidelse, der kan give mange diffuse symptomer og være årsag til irreversible neurologiske skader. Diagnosen kan være vanskelig at stille, især da mistanken kan være svær at få grundet de diffuse symptomer.

Dertil oplever vi ofte i hverdagen, at der ses patienter i behandling, som er ikke korrekt diagnosticerede. At få beskeden fra sin læge, at man har en behandlingskrævende sygdom, kan have stor betydning for en patient. Der kan ligge kronificering og sygdomsidentitet i at få diverse diagnoser og måske mere vigtigt, kan vi komme til at overse den egentlige årsag til symptomerne, hvis vi forliger os med en fejldiagnose på B12-vitaminmangel. Derfor er det vigtigt, at vores patienter diagnosticeres korrekt. Vi har en teori om, at det halter på dette punkt, da vi ofte har oplevet at støde på cases, hvor patienter er sat i behandling på forkert grundlag. Dette vil vi undersøge nærmere, for at vurdere om det bør være et fokuspunkt i vore respektive klinikker at optimere udredningen for B12-vitaminmangel.

De seneste år har der via f.eks. Lægehåndbogen¹ været et klart udredningsregime, som kan følges, når der udredes med biokemi (fig. 1). Dette på baggrund af studier, der støtter op om p-cobalamin som primær biokemisk udredning og i visse tilfælde methylmalonat (MMA) som supplement hvilket beskrives af Hølleland et al.² og Hvas et al.³

Fig. 1 Flowchart af udredning for B12-vitaminmangel.¹



Vi har i Region Midt to muligheder biokemisk for at udrede; "p-cobalamin" og "pt-B12 mangel, diagnostik". Når sidstnævnte vælges suppleres der automatisk med MMA, såfremt p-cobalamin havner i gråzonen. Dermed hjælpes man nogenlunde på vej, men en akkurat tolkning af MMA er fortsat vigtig for den korrekte diagnose.

Disse udfordringer vil vi med dette projekt prøve at komme nærmere med forskningsspørgsmålet:

“Er vores patienter i behandling med betolvex diagnosticeret korrekt”?

Metode

Vi ønskede at lave kvalitetssikring af diagnosen for patienter behandlet med B12-vitamin i vores respektive lægehuse. Behandlingen kan ske ved enten tablet- eller injektionsbehandling. Mange patienter får injektionsvæske i en billigere udgave fra Tyskland end den på det danske marked, som vi ikke kan redegøre for, hvordan er registreret i FMK. Dette kunne give problemer med at identificere disse patienter. Desuden synes der ved kort gennemgang af uddrag af patienter i injektionsbehandling at være de samme diagnostiske udfordringer som ved tabletbehandling, hvorfor der ikke burde ses en skævvridning af resultatet ved kun at fokusere på den ene behandling. Vi har derfor bevidst frasorteret injektionsbehandlinger og har fokuseret på tabletbehandling.

Dataindsamling blev foretaget ved søgning i journalsystemet XMO i hhv. Lægehuset Aulum og Sunds Lægehus. Vi har inkluderet patienter med aktuelle ATC-kode B03BA01 Cyanocobalamin, der er opstartet Betolvex i en periode fra 01/01-2010 og frem til 06/11-2023. Vi besluttede at ekskludere patienter opstartet i Betolvex før 2010, da laboratoriedata i XMO i langt de fleste tilfælde ikke er tilgængelige fra før 2010.

Dette gav for stor en population, til at vi kunne nå at undersøge ved journalopslag, medicinkort og laboratoriekort, hvorfor vi ønskede at skære ned på antallet. Derfor besluttede vi os for, at vi ville kigge på personer født i 1980 og frem, da vi ved journalopslag på patienter født før 1980 i stort omfang bemærkede det mønster, at der ikke var laboratoriedata tilgængelige til at stille diagnosen, da de lå forud for 2010.

Herefter begyndte journalopslag af hver enkelt patient, for at bekræfte diagnosetidspunkt i laboratoriekort, medicinkort samt journalnotater. Desuden blev værdier for cobalamin og evt. methylmalonat (MMA) noteret for at vurdere om diagnosen B12-vitaminmangel jf. retningslinjer i Lægehåndbogen er korrekt (K) eller forkert (F) stillet.

Eksklusionskriterier er gastric bypass/sleeve/banding, da dette kræver B12-vitaminbehandling uden B12-vitaminmangel-diagnosen er stillet. Ydermere blev man ekskluderet, hvis der var utilstrækkelige data tilgængelig eller Betolvex er opstartet som led i specialistbehandling, der ikke følger de generelle anbefalinger for B12-vitaminmangel.

Population

Den første søgning med patienter i Betolvex-behandling opstartet i en periode fra 01/01-2010 til 06/11-2023 gav for Lægehuset Aulum 180 personer, mens det for Sunds Lægehus gav 156 personer. Frasortering af patienter født før 1980 efterlod os med en population på 68 patienter fra Aulum og 29 patienter fra Sunds.

Af patienterne fra Aulum blev der pga. tidsnød kun lavet journalopslag hos 45 patienter ud af 68 patienter. De 45 patienter er tilfældigt udvalgt ud fra fødselsdato og inddrager patienter med fødselsdag fra den 1.-20 i alle måneder. Ud af de 45 patienter blev 16 patienter frasorteret pga gastric bypass/sleeve/banding, 4 patienter blev frasorteret pga manglende data, da behandling var opstartet fra sygehus eller nye patienter i klinikken uden tidligere journalmateriale tilsendt. 2 patienter blev frasorteret, da de som led i specialistbehandling via gastroenterologisk og hæmatologisk ambulatorium blev opstartet i B12-vitamin tilskud uden at have biokemisk verificeret B12 vitamin mangel. Dette giver til sidst en samlet patientpopulation på 23 patienter fra Lægehuset Aulum (fig. 2).

I populationen fra Sunds lægehus på 29 patienter blev efter journalopslag frasorteret 6 patienter, da diagnosen B12-vitaminmangel ligger forud for tilgængelige laboratoriedata. Ydermere blev 3 patienter frasorteret pga. gastric bypass. Dette giver til sidst en samlet patientpopulation på 20 patienter fra Sunds Lægehus (fig 3).

Fig. 2 Flowchart af population i Lægehuset Aulum

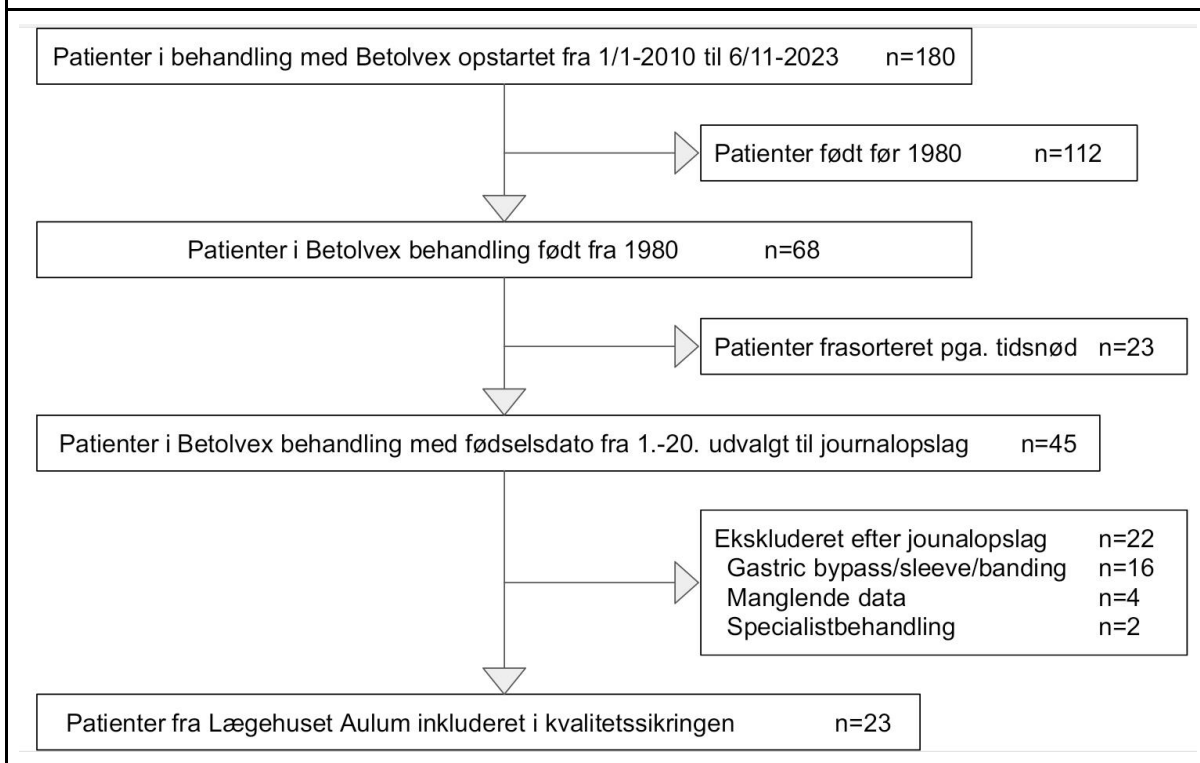
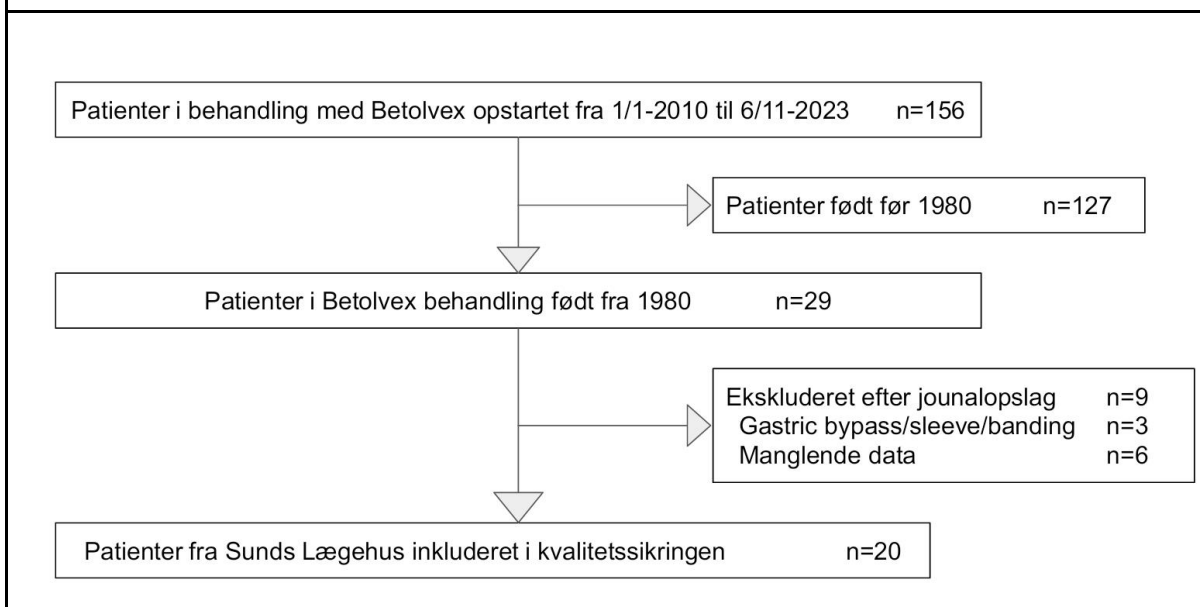


Fig. 3 Flowchart af population i Sunds Lægehus



Resultater

I nedenstående tabeller (tabel 1 og 2) ses resultaterne af indhentet data fra de 2 klinikker. I kolonnerne er angivet et anonymiseret og randomiseret patientnummer, fødselsår, årstal for diagnosetidspunkt, værdier af hhv p-cobalamin og MMA på diagnosetidspunktet samt til sidst en angivelse af, om diagnosen er stillet korrekt eller forkert ud fra kriterierne angivet i fig. 1.

Iht nedenstående, har vi for Sunds fundet, at der var 4 korrekte diagnoser og 16 ikke korrekte diagnoser, hvilket i procent giver 20% korrekte og 80% ikke korrekte.

For Aulum fandt vi, at der var 8 korrekte diagnoser og 15 ikke korrekt diagnoser, hvilket i procent giver 34,8% korrekte og 65,2% ikke korrekte.

Således en større overvægt af ikke korrekte diagnoser i begge klinikker. Fordelingen af korrekte - og ikke korrekte diagnoser ses tillige at være tæt på ens i de to klinikker; med kun 14,8 procentpoint til forskel.

P-cobalamin vs MMA:

Sunds: i de 16 ikke korrekte diagnoser er der manglende supplement af MMA (ikke taget MMA trods p-cobalamin i gråzoneområdet, se fig. 1) i 7 tilfælde. Dette svarer til 44% af de ikke korrekte diagnoser.

De resterende 9 tilfælde har fået taget MMA, men der foreligger en fejltolkning af denne resulterende i en ikke korrekte diagnose. Dette svarer til 56% af de ikke korrekte diagnoser.

For Aulum gælder: 8 tilfælde af manglende MMA trods p-cobalamin i gråzonen, svarende til 53%. De restende 7 tilfælde er diagnosticeret ukorrekt i tolkning af MMA, dette svarende til 47%.

Således ses der i begge klinikker ingen større overvægt af fejltolkning af MMA vs p-cobalamin alene. Dette tolker vi som et udtryk for en generel manglende forståelse af tolkning af hele det biokemiske udredningsregime.

Person	Fødeår	Diagnoseår	Cobalamin-niveau	MMA-niveau	Korrekt / Forkert diagnose
1	1990	2017	172	0,23	F
2	1998	2019	163	0,17	F
3	2005	2020	127	-	F
4	1992	2016	120		K
5	1986	2021	115		K

6	1980	2023	151	-	F
7	1993	2017	184	0,14	F
8	1980	2018	152	0,19	F
9	1997	2023	147	0,2	F
10	1990	2018	146	-	F
11	1980	2019	185	-	F
12	1988	2023	220	-	F
13	1988	2010	123		K
14	2002	2018	118		K
15	1986	2011	159	0,29	F
16	1988	2023	167	0,13	F
17	1993	2021	187	-	F
18	1983	2014	195	0,16	F
19	1989	2011	135	-	F
20	1983	2016	167	0,22	F

Tabel 2 Biokemi på inkluderede patienter i Betolvex behandling fra Lægehuset Aulum

Person	Fødeår	Diagnoseår	Cobalamin-niveau	MMA-niveau	Korrekt / Forkert diagnose
1	1989	2014	167	-	F
2	1988	2016	190	-	F
3	1981	2014	132	-	F
4	1996	2017	176	-	F

5	1985	2017	106		K
6	1981	2018	174	0,4	F
7	1987	2017	144	0,15	F
8	2005	2022	137	0,14	F
9	1981	2018	150	-	F
10	1983	2023	170	-	F
11	1984	2011	199	0,09	F
12	1986	2014	144	-	F
13	1988	2022	194	0,17	F
14	1986	2021	180	-	F
15	1990	2021	139	0,15	F
16	1994	2019	115		K
17	1988	2011	123		K
18	1997	2023	115		K
19	1980	2021	166	0,4	F
20	1994	2019	122		K
21	1984	2018	139	1,0	K
22	1983	2023	<109		K
23	1991	2018	123		K

Diskussion

I vores analyse fandt vi at 80% af patienterne i Sunds Lægehus har fået stillet B12-vitamindiagnosen på baggrund af ukorrekt tolkning af biokemien, mens dette gælder for

65,2% af patienter i Lægehuset Aulum. Dette resulterer derfor i en overbehandling. Den ukorrekte tolkning af biokemien skyldes næsten ligeligt fordelt at man ikke har suppleret med MMA ved p-cobalamin i grænseområdet eller at man har fejltolket MMA.

At MMA ikke er taget ved p-cobalamin i grænseområdet, er vores klinikker dog ikke ene om, hvilket en undersøgelse fra Ærthøj JP, Ohrt M et al.⁴ bekræfter. Her fandt man ved undersøgelse i 5 praksis i landets fem regioner med i alt 260 patienter, at kun 40% med p-cobalamin i grænseområdet har fået målt MMA.

Når man sammenligner data med andre praksis i Herningklyngen, kan man se at både Lægehuset Aulum og Sunds Lægehus udskriver mindre peroral B12-vitamin end gennemsnittet.^{5, appendix 1} Da prævalensen af B12-vitaminmangel ikke skønnes påvirket af geografi, må man derfor antage, at de øvrige praksis også overbehandler for B12-vitaminmangel og at problemet er generelt i hele Danmark.

Bias

I vores dataindsamling har vi kun kigget på yngre patienter og der ligger en selektion deri. Dog ville vi ikke forvente, at dette resulterer i et overestimat af fejldiagnoser, da vores teori er, at de ældre patienter med diagnosetidspunkt længere tilbage i tiden måske endda er yderligere fejldiagnosticerede. Dette på baggrund af tidens bedre biokemiske analyser, mere præcise referencerammer samt generel større viden om emnet i takt med fremskreden forskning. Men det vides ikke sikkert om denne selektion ud fra alder har haft konsekvens for resultatet.

Vi har kun kigget på nyere laboratoriedata, men fejlene ses at være repræsenterede jævnt ud over årene og fortsat i indeværende år, så vi har ikke mistanke til, at tendensen til fejldiagnoser er aftaget komplet.

Vi har kigget på en ganske lille gruppe patienter, da vi har været begrænset af bl.a. vores klinikkers størrelser. Dette gør resultaterne følsomme for, hvis en enkelt læge i en af klinikkerne fx har fejldiagnosticeret konsekvent. Dog ses bred repræsentation af klinikere ved gennemgang af journalerne, så vi har ikke umiddelbart mistanke herom.

I vores undersøgelse er der også risiko for selektionsbias, da der for Lægehuset Aulum kun er lavet journalopslag ved 45 ud af 68 patienter. Dette er dog forsøgt udjævnet ved at tage stikprøve tilfældigt ud fra fødselsdato, der ikke antages at være associeret med B12-vitaminmangel.

Perspektivering

Vi tager i problemformuleringen ikke hensyn til, at der i vejledningen på lægehåndbogen for behandling af B12-vitaminmangel kan være indikation for behandling med B12-vitamin selvom manglen ikke kan ses i biokemien, men hvis man har en symptomatologi der kunne indikere B12-vitaminmangel. Ved journalopslag synes behandlingsopstart på denne indikation dog ikke journalført. De fleste patienter har fået stillet diagnosen ved tilfældigt fund eller pga uspecifikke symptomer som træthed.

Specificiteten af p-cobalamin lav, og der findes ikke sjældent moderat nedsatte værdier, selvom patienten har B12-vitaminmangel, dvs. falsk positive. Der ses stor intraindividuel variation af p-cobalamin og MMA, hvilket betyder at tilstedeværelsen af B12-vitamin manglen sløres⁶. Meget tyder altså på, at de metoder, vi i dag diagnosticerer B12-vitaminmangel med, er utilstrækkelige og svært reproducerbare.

Dette fører til spørgsmålene om grænseværdierne er arbitrært sat og bør der forsøges B12-vitamintilskud på bredere indikation, dette da flere patienter ifølge *Solomon*⁶ har funktionel B12-vitaminmangel, hvilket betyder, at de har gavnlige effekt af B12-vitamintilskud uden

biokemi påvist B12-vitaminmangel. Dette fører ydermere til spørgsmålet om Betolvex bør være håndkøbsmedicin, da der ikke synes at være mange bivirkninger eller forgiftningspotentiale.

Bør man finde bedre diagnostiske redskaber? *Nexø et al.*⁷ foreslår at man i fremtiden kan analysere den del af blodets B12-vitamin, der er tilgængelig for kroppens celler, kaldet holoTC/aktivt B12 og at denne på sigt kan erstatte p-cobalamin. Nyere studier tyder også på, at B12-vitaminmangel skal stilles klinisk frem for biokemisk⁸.

Indtil vi finder bedre diagnostiske redskaber enten biokemisk eller klinisk må vi fortsætte med guidelines for udredning af B12-vitaminmangel, som de er i dag. Vores analyse tyder på, at fejlagnostik ved biokemisk B12-vitaminmangel skyldes enten fejltolkning af MMA eller at MMA slet ikke er taget ved p-cobalamin i grænseområdet. Sidstnævnte problematik kan dog elimineres ved, at man for fremtiden altid bruger analysen "pt-B12 mangel, diagnostik" frem for "p-cobalamin" alene. Dette er også en billigere løsning da MMA først analyseres ved p-cobalamin i grænseområdet og man undgår at skulle tage 2 blodprøver, der koster ekstra i prøvetagning, håndtering og er ekstra tidsbelastende for patienten og klinikken.

Når man kigger på data fra lægepraksis i Herningklyngen samt Alle praksis i Region Midt ses at der blandt samtlige er taget langt flere blodprøver med "p-cobalamin" frem for "pt-B12 mangel, diagnostik".^{5, appendix 2} Her synes derfor at være et forbedringspotentiale.

Konklusion

Ud fra vores analyse ses udfordringer med B12-vitaminsdiagnostikken. Dette indikerer at almen praksis kunne have gavn af at gennemgå, om der er klar indikation for behandling med Betolvex hos patienter med denne behandling. Desuden ville almen praksis formentlig have gavn af undervisning samt opdatering af kliniske vejledninger for B12-vitamin diagnostik og behandling.

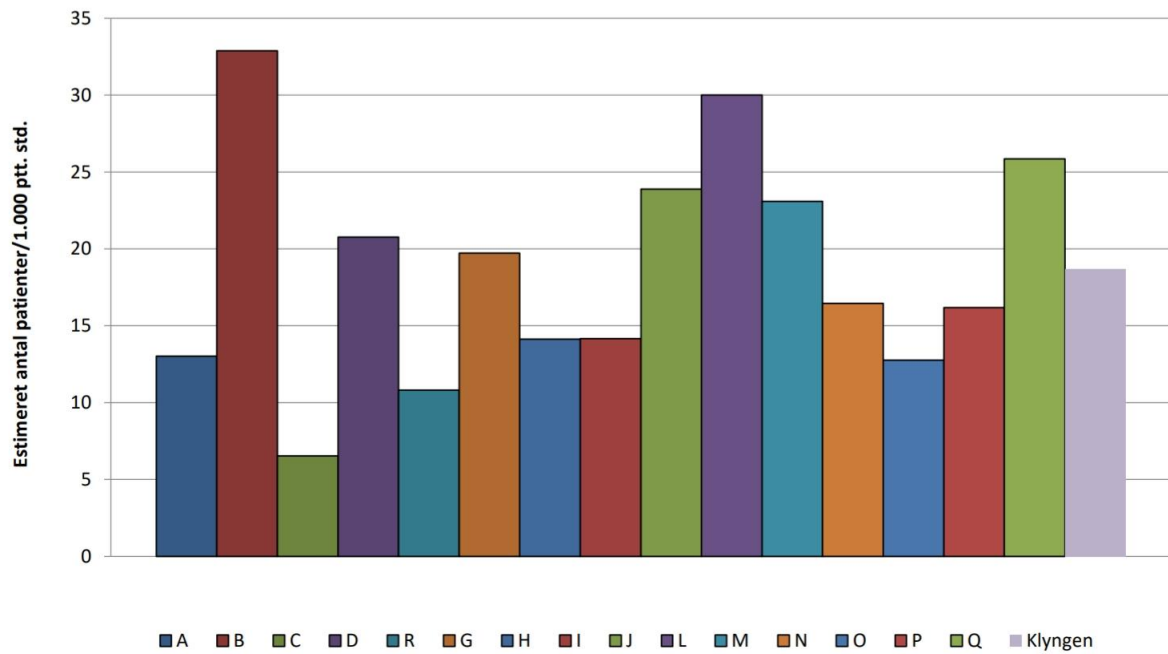
Referencer

1. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/anaemier/itamin-b12-mangel/>
2. G Hølleland 1, J Schneede, P M Ueland, P K Lund, H Refsum, S Sandberg "Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies." Clin Chem. 1999 Feb;45(2):189-98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9931040/>
3. Anne-Mette Hvas, Jørgen Ellegaard† & Ebba Nexø. "Diagnostik af vitamin B12-mangel – tid til eftertanke". Oversigtsartikel UGESKR LÆGER 165/19 | 5. MAJ 2003. https://content.ugeskriftet.dk/sites/default/files/scientific_article_files/2014-04/artikel_8459.pdf
4. Poster Nordisk Kongres 2022, Ærthøj JP, Ohrt M et al. Forskningsenheden for Almen Praksis, Aalborg
5. Ordiprax. Undervisningsmateriale i Herningklyngen 22. sep. 2023.
6. Lawrence R. Solomon. "Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing". Blood (2005) 105 (3): 978–985. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466926/>

7. Ebba Nexø, Bettina Borre Buhl, Johan Frederik Håkonsen Arendt. "Vitamin B12-mangel uden anæmi – en vigtig diagnose". Månedsskrift for almen praksis november 2017, s. 895-904.
<https://www.maanedsskriftet.dk/files/pdf/11914.pdf>
8. Undervisningsoplæg fra professor Ebba Nexø i Herningklyngen 22. sep. 2023.

Forbrug af peroral B12-behandling

2. kvartal 2023, estimeret antal patienter



Appendix 2

Herning Klyngen: Antal rekvirerede analyser i det seneste år vedr. B12-mangel

