

# Vitamin B<sub>12</sub>- och/eller folatbrist

Fastställt juni 2020 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig t.o.m. augusti 2025.

## Huvudbudskap

- Normalt S-homocystein (Hcy) utesluter brist på vitamin B<sub>12</sub> och folat
- Enbart trötthet behöver inte utredas för B<sub>12</sub>-brist i avsaknad av predisponerande sjukdomar/faktorer
- S-B<sub>12</sub> kombinerat med S-Hcy eller S-MMA krävs för bristdiagnos
- Etiologisk diagnos eftersträvas alltid vid påvisad B<sub>12</sub>/folatbrist. Flera samverkande orsaksfaktorer kan föreligga hos samma individ
- Behandling ges alltid peroralt i första hand. Parenteral B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-brist

Etiologisk diagnos bör eftersträvas. Brist på B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>-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

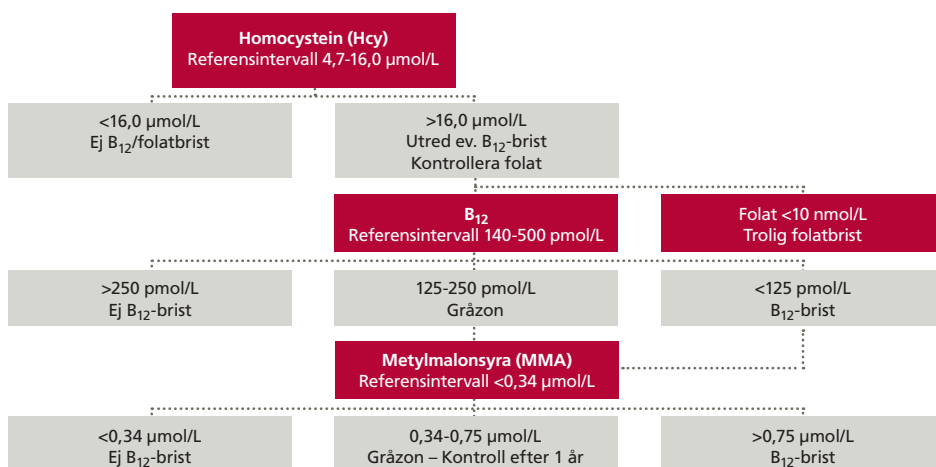
- Resektion av övre delen av jejunum, gastric bypass, celiaki eller annan sjukdom i tunntarmen
- Ökad celltillväxt (t.ex. kronisk hemolys, graviditet, ökad hematopoies)
- Enzymdefekt (muterat MTHFR, se nedan)
- Medicinering med metotrexat, vissa antiepileptika, trimetoprim (folatantagonist)
- Otillräckligt intag/överkokning av grönsaker eller intag enbart av folatfattiga grönsaker (vissa veganer/vegetarianer)
- Atrofisk gastrit
- B<sub>12</sub>-brist (hämning av enzym i folatomsättningen)
- Alkoholöverkonsumtion

## Diagnostik vid misstänkt B<sub>12</sub>/folatbrist

Misstänke om B<sub>12</sub>/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 B<sub>12</sub> som folat (samt B<sub>6</sub> som inte tas upp här). För att bekräfta B<sub>12</sub>-brist krävs analys av både S-B<sub>12</sub> och antingen S-Hcy eller S-MMA. Vilka analyser man väljer lokalt beror på tillgänglighet och kostnad. S-MMA används när B<sub>12</sub> är vare sig lågt eller högt, 125-250 pmol/L. Nedsatt njurfunktion, särskilt hos äldre, försvårar tolkningen av flera analyser som berör B<sub>12</sub>, 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-B<sub>12</sub> 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-B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>, däremot kan funktionell folatbrist föreligga.

**S-B<sub>12</sub> (S-kobalaminer):** Referensområdet varierar mellan laboratorier, men är ofta 140-500 pmol/L. Koncentrationen påverkas inte av njurfunktionen.



S-B<sub>12</sub> <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-B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-brist blir folat högt (liksom S-Fe), vilket normaliseras efter ett par veckors behandling med B<sub>12</sub>. Intracellulär folatbrist pga. mutation i MTHFR orsakar högt Hcy, särskilt hos individer med ett suboptimalt folatstatus.

**S-Metylmalonsyra (S-MMA)** är en känslig markör för intracellulär kobalaminbrist. Vid S-MMA <0,34 µmol/L är sannolikheten för B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub> och anses vara ett känsligare test för B<sub>12</sub>-brist. Denna analys rekommenderas bl.a. för gravida, vissa njursjuka och barn. Referensvärde: >21 pmol/L.

I oklara fall kan behandlingssvar på B<sub>12</sub> respektive folat ge säker diagnos (se sid 2). Börja med tillförsel av B<sub>12</sub>.

## När skall B<sub>12</sub>/folatbrist misstänkas?

Multifaktoriella orsaker är vanliga. Vid graviditet ökar risken för B<sub>12</sub>/folatbrist. Överväg utredning av brist vid tillstånd enligt ovan och vid följande kliniska situationer och symtom:

- Tungsväda, sprickor i mungiporna
- Makrocytär anemi eller pancytopeni. Vid mikrocytär eller normocytär anemi kan B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-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 förlångsamning, apati, konfusion, paranoia, hallucinos. B<sub>12</sub>-brist-associerad encefalopati förekommer även i frånvaro av symtom enligt a.
  - c. Demensutveckling. B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-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 achlorhydry/corpusatrofi. Värdet >75 pmol/L är en känslig markör för antrumspärande atrofisk gastrit och därmed för B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-malabsorption. S-Pepsinogen stiger vid nedsatt njurfunktion.
- **S-Transglutaminasantikroppar.** Kombinerad B<sub>12</sub>/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 B<sub>12</sub>. Vid utebliven respons, komplettera med folsyra och därefter, vid behov, B<sub>6</sub>. Observera att stora doser folsyra kan förvärra B<sub>12</sub>-brist.

## Behandling med vitamin B<sub>12</sub>

Behandling med B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> har effekt på kognitiva symtom vid demens utan B<sub>12</sub>-brist.

### Laddningsdos vid nyupptäckt brist, särskilt vid neurologiska symtom:

Peroralt B<sub>12</sub> (cyanokobalamin) 2 mg x 2 i en månad  
**Underhållsdos:** 1 mg per dag

Hudproblem, framförallt acne, kan förekomma vid behandling med konventionellt B<sub>12</sub>. Då kan apotekstillsat med metyl-kobalamin (Mekobalamin) vara ett alternativ, men är dyrare.

Parenteral tillförsel av B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>-injektioner kan ge positiva subjektiva effekter utan relation till brist.

### Behandlingssvar

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 B<sub>12</sub> vid obehandlad folatbrist.

Samtidig järnbrist förekommer hos ca 40% av patienter med B<sub>12</sub>-brist. Eftersom B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>, 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 bortfallssymtom 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> sättas ut?

Om behandling med B<sub>12</sub> påbörjats utan adekvat diagnostik (t.ex. enbart förhöjt S-Hcy eller S-MMA) bör diagnosen B<sub>12</sub>-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-B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> sättas ut. Vid konstaterad atrofisk gastrit rekommenderas livslång underhållsbehandling.

## Vårdnivå

Brist på B<sub>12</sub>/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 B<sub>12</sub>, järn eller folat, remitteras patienten vid behov till lämplig specialist (t.ex. gastroenterolog, hematolog). Vid oklara utrednings- eller behandlings-svar bör kontakt tas med hematolog eller labläkare.

### REFERENSER

För referenser, se terapigruppens hemsida: [www.vgregion.se/lakemedel/blod](http://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**,  
mödrahälsöverskördöverläkare, 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](mailto:sara.a.sjoberg@vgregion.se)

Regionala Medicinska Riktlinjer – Läkemedel finns på [www.vgregion.se/medicinskariktlinjer/lakemedel](http://www.vgregion.se/medicinskariktlinjer/lakemedel). Kan även beställas från Adress & Distributionscentrum; [adress.distributionscentrum@vgregion.se](mailto:adress.distributionscentrum@vgregion.se)