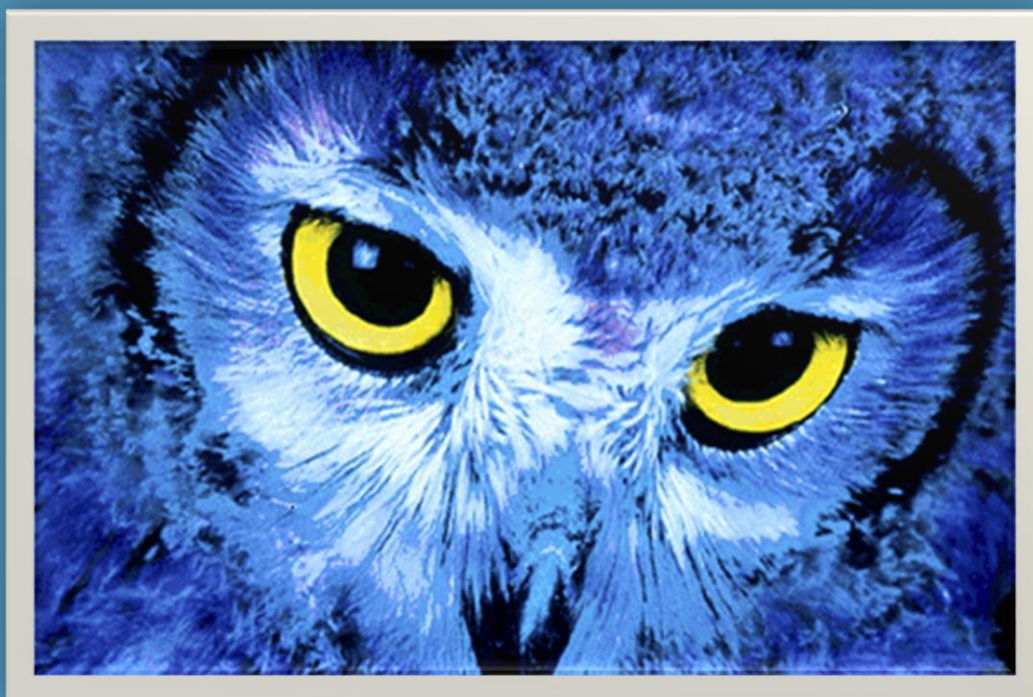


# Ger behandling med protonpumpshämmare B12-brist?



Författare:

Kristoffer Bylin, ST-läkare  
Vårdcentralen Nordstan

Rapport 2023:09

## FoUI-centrum Fyrbodal

**Rapport 2023:09**

FoU i VGR: <https://researchweb.org/is/vgr/project/280600>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt  
FoUII-centrum Fyrbodal

**Handledare:**

Anna Bergenheim, med. dr, FoU primär och nära vård Fyrbodal

Johan Granlund, med. dr, FoU primär och nära vård Fyrbodal

## Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att utvärdera evidensen för en koppling mellan behandling med protonpumpshämmare och brist på vitamin B12. Protonpumpshämmare minskar surheten i magsäcken och används bland annat för behandling av halsbränna.

Vitamin B12 är ett vattenlösligt vitamin som spelar en avgörande roll för bland annat blodbildningen och upprätthållandet av nervsystemets funktion.

Magsyran hjälper till att spjälka vitamin B12 från den mat vi äter, vilket är en förutsättning för att kroppen ska kunna ta upp vitaminet. Man har därför länge misstänkt att protonpumpshämmare, med sin magsyrahämmande effekt, kan bidra till brist på vitamin B12.

Litteraturstudien utfördes genom sökning efter relevanta studier via PubMed. Detta utmynnade i en genomgång av sex studier, varav en systematisk översikt. Den systematiska översikten och en annan studie talar för att protonpumpshämmare kan ge B12-brist. En studie talar för att B12-nivåerna snarare kan öka något på kort sikt. Tre studier påvisar inget tydligt samband.

Sammantaget talar resultatet för att protonpumpshämmare skulle kunna bidra till brist på vitamin B12 hos vuxna om behandlingen pågår under lång tid. Litteraturstudien gjordes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet. Ytterligare forskning behövs på området för att vidare utröna kopplingen mellan protonpumpshämmare och B12-brist, samt vilken klinisk innebörd detta i så fall har.

### *Nyckelord*

Vitamin B12. Cobalamine. Proton pump inhibitors. PPI.

## Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syfte att utvärdera om det finns en koppling mellan behandling med protonpumpshämmare och brist på vitamin B12. Resultatet pekar på att protonpumpshämmare möjligen kan bidra till brist på vitamin B12. Litteraturstudien gjordes inte systematiskt varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

# Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod .....	2
Resultat .....	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser .....	8

# Introduktion

Losec (omeprazol) lanserades av svenska AstraZeneca 1988 och revolutionerade behandlingen av magsyrarelaterade sjukdomar.

Användning av protonpumpshämmare (vanligen förkortat PPI) är oerhört vanlig och ett stort antal publikationer, både i Sverige och globalt, påtalar en utbredd överförskrivning som över tid inte ser ut att minska. Över hälften av recepten på PPI förskrivs på tveksamma eller felaktiga indikationer, där funktionell dyspepsi är en av de vanligare [1,2].

Korttidsbehandling med PPI anses effektiv och behäftad med få och milda biverkningar. Senaste 10 åren har det dock kommit allt fler rön om att långtidsbehandling med PPI kan leda till potentiellt allvarliga biverkningar, såsom ökad risk för infektioner (främst tarminfektioner och pneumoni), ökad frakturrisik, nefrit, demensutveckling och olika vitaminbristtillstånd. Evidensen är i de flesta fallen svag och mer forskning behövs [3].

I denna litteraturstudie har fokus lagts på kopplingen mellan PPI-behandling och brist på vitamin B12. Vitamin B12 är ett vattenlösligt vitamin som i kroppen fungerar som en kofaktor för de två enzymerna metioninsyntas och metylmalonyl-CoA-mutas, som i sin tur spelar en avgörande roll i flertalet processer i kroppen, såsom DNA-syntes, bildande av röda blodkroppar samt utveckling, myelinisering och funktion av nervsystemet. Detta gör att brist på vitamin B12 kan leda till bland annat anemi, kognitiv påverkan och neuropati [2].

Den rådande fysiologiska teorin kring varför PPI-behandling skulle leda till brist på vitamin B12 är relaterad till minskningen av saltsyra i magsäcken. Vitamin B12 i kosten är proteinbundet och behöver spjälkas av syran i magsäcken för att senare kunna tas upp i nedre delen av tunntarmen [4].

I och med att vi inom primärvården träffar ett stort antal patienter som regelbundet tar PPI, som i många fall förskrivits av oss och alltför ofta på tveksamma grunder, är det viktigt att veta om det finns anledning att hålla ögonen öppna för B12-brist hos dessa patienter.

## Syfte

Undersöka evidensen för om behandling med protonpumpshämmare är associerat med brist på vitamin B12.

## Metod

Den 9 februari 2023 gjordes en sökning på PubMed med söksträngen ("Proton Pump Inhibitors"[Mesh] OR PPI OR PPIs OR "acid-lowering agents") AND ("Vitamin B 12" OR "Vitamin B 12"[Mesh] OR "Vitamin B 12 Deficiency"[Mesh]) med filter för att endast få fram studier på engelska. Sökningen gav 78 träffar. Vid genomgång av dessa konstateras att det 2015 publicerades en systematisk review på ämnet av Jung et al. Denna inkluderas och filter läggs till för att hitta relevanta artiklar publicerade efter 2015. Detta lämnar kvar 38 artiklar. Samtliga abstracts läses. Artiklar som inte är riktade mot frågeställningen sällas bort, exempelvis då man tittar på samtidig medicinering med PPI och metformin. Likaså artiklar där full text ej finns tillgängligt, som är skrivna på annat språk än engelska (trots filter) eller med bristfälligt beskriven metod och resultat.

Sex studier, som studerade samband mellan behandling av PPI och B12-brist, inkluderades i resultatet, varav en review, en prospektiv studie, en observationell tvärsnittsstudie, en observationell kohortstudie, en fall-kontrollstudie och en retrospektiv tvärsnittsstudie.

## Resultat

I en australiensisk systematisk översikt och meta-analys från 2015 gick Jung et al. igenom publicerade artiklar från 2000 till och med 2014, som berörde syrahämmande behandling (PPI och histamin 2-receptorblockerare) och kopplingen till B12 brist [5]. I översikten inkluderades fyra fall-kontrollstudier och en observationsstudie. Studier på pediatrik population exkluderades. I två av studierna inkluderades patienter från 18 år och i övriga studier från 65 år. Medelåldern var dock hög även i de två studier som inkluderat patienter från 18 års ålder. För att hitta patienter med B12-brist använde man i tre studier biomarkörer i serum, i två studier register över givna injektioner med B12 och i en studie bäge dessa kriterier samt ICD-koder och diagnoser i fritext som kunde kopplas till B12-brist. I de fyra fall-kontrollstudierna var det sammanlagt 4254 patienter i fallgruppen och 19228 i kontrollgruppen. I observationsstudien inkluderades 1054 patienter, varav 125 stod på syrahämmande behandling.

Meta-analys utifrån studiernas rådata påvisade statistisk signifikant koppling mellan syrahämmande behandling och brist på vitamin B12 (hazard ratio 1,83, 95% konfidensintervall 1,36-2,46,  $p < 0,001$ ) när syrahämmande behandling pågått 10 månader eller längre. Man analyserade i denna studie inte om den ena eller andra läkemedelstypen var mer benägen att ge B12-brist.

I en brasiliansk prospektiv studie publicerad 2019 av Ribeiro et al. bedömde och korrelerade man blodstatus, B12-nivåer och förekomsten av depression hos patienter med misstänkt laryngofaryngeal reflux som behandlas med PPI [6]. Studien omfattade 23 patienter med symtom på laryngofaryngeal reflux som omhändertogs på öron-näsa-hals-mottagning på Clinical Hospital of Rio Branco i Acre, Brasilien mellan december 2016 och augusti 2017. Endast patienter som var 18 år eller äldre inkluderades. Medianåldern var 51,5 år. Av patienterna var 20 kvinnor och 3 män. Behandlingen utgjordes av Omeprazol 40 mg två gånger dagligen. Patienternas serumnivåer av vitamin B12 provtogs vid inklusion i studien, samt efter tre och sex månaders behandling med Omeprazol. Ingen minskning av B12-nivåer kunde ses. Istället sågs en liten men statistiskt signifikant ökning ( $p < 0,05$ ) mellan inkludering och sex månader. Medelvärde 341 (262-410) pg/ml vid inkludering, 313 (253-503) efter tre månader och 413,5 (293-553) efter sex månader.

I en indisk observationell tvärsnittsstudie publicerad 2020 av Damodharan et al. tittade man på förekomsten av B12-brist hos patienter över 60 år och som behandlats med PPI eller histamin 2-receptorblockerare i minst sex månader [7]. Patienterna vårdades på ett tertiärvårdssjukhus i södra Indien och inkluderingen skedde under en tremånadersperiod. Inkluderade patienter behandlades antingen med protonpumpshämmarna pantoprazol, rabeprazol eller omeprazol, eller histamin 2-receptorblockeraren ranitidin. Patienter med njur- eller leversjukdom, metforminbehandling, nylig multivitaminsubstitution (senaste 3 månaderna), strikt vegetarianism, kronisk alkoholism eller som genomgått gastrisk kirurgi exkluderades. 77 patienter uppfyllde kriterierna, varav åtta tackade nej till att ingå i studien och nio patienter uteslöts på grund av inkonsistenta eller inkonklusiva uppgifter. Återstod gjorde då 60 patienter med helt jämn könsfördelning och medelålder på 67 år. Nivåerna av vitamin B12 bedömdes genom serumanalys. Patienter med serumnivåer B12 under 200 pg/ml ansågs ha brist och 200-300 pg/ml ansågs som insufficiens.

Brist eller insufficiens sågs hos 8 av 24 (33,3%) patienter i gruppen med pantoprazol, 12 av 22 (54,5%) för omeprazol, 3 av 4 (75%) för rabeprazol och 6 av 10 (60%) för ranitidin. Ingen statistiskt signifikant skillnad i förekomst av brist eller insufficiens och inte heller medelvärde av serumnivåer B12 mellan grupperna. Sammanlagt hade 48,3% insufficiens eller brist på B12.

I en irländsk observationell kohortstudie publicerad 2021 av Porter et al. undersökte man kopplingarna mellan atrofisk gastrit och användning av PPI med B12-nivåer, och den potentiella skyddseffekten av B12-berikad föda, hos vuxna över 60 år [8]. Detta utifrån datamaterial inhämtat i en tidigare studie (Trinity, Ulster and Department of Agriculture (TUDA) study), som innefattade 5186 patienter födda i Irland, med ålder 60 år och

äldre, samt utan demensdiagnos. Man exkluderade patienter som behandlades med B12-substitution av något slag eller mediciner som man vet interfererar med B12-metabolismen (ex vis metformin och anti epilektika), som tagit PPI under kortare tid än sex månader eller där det saknades relevanta data. Kvarstod gjorde då 3299 patienter och av dessa hade 1216 stått på PPI längre än sex månader. Flertalet blodprover togs i samband med inkludering i ursprungliga TUDA-studien och från dessa inhämtades provsvar avseende bland annat total vitamin B12, homocystein, MMA och holoTC. Som sekundärt utfall, för att ytterligare värdera förekomsten av B12-brist, användes också en modell (cB12 indicator) baserad på flera biomarkörer (beskriven i [9]) och brist ansågs föreligga vid indikatorvärde på  $\leq -0,5$ .

I gruppen med PPI-behandling  $\geq 30$  mg dagligen förekom brist enligt cB12 indicator hos 25%, i gruppen med  $< 30$  mg 17% och i kontrollgruppen 15% ( $p < 0,001$ ). PPI-behandling med  $\geq 30$  mg dagligen hade statistiskt signifikant lägre nivåer av holoTC jämfört med kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ).

I en brasiliansk fall-kontrollstudie publicerad 2022 av Dries et al. tittade man på skillnader i kognitiv prestation, oxidativ stress och vitamin B12-nivåer hos långtidsanvändare av omeprazol [10]. Deltagare inkluderades i samband med vårdkontakter vid Feevale University i Novo Hamburgo i södra Brasilien. Indelning gjordes i en användargrupp, där deltagarna använt omeprazol utan uppehåll i minst 6 månader, och en kontrollgrupp där deltagarna inte använt omeprazol under senaste året och som matchade deltagarna i användargruppen gällande ålder, medicinering och komorbiditeter. Exklusionskriterier var användande av annan PPI under senaste året, historik av drog- eller alkoholmissbruk, intag av vitamintillskott, neurologisk funktionsnedsättning eller nedsatt syn. Detta resulterade i en användargrupp med 44 deltagare (36 kvinnor, 8 män, medianålder 66) och kontrollgrupp med 35 deltagare (31 kvinnor, 4 män, medianålder 62). Provtagning för plasmanivåer av vitamin B12 utfördes samma dag som deltagarna inkluderades i studien.

I omeprazolgruppen och kontrollgruppen hade deltagarna i medel vitamin B12-nivåer på  $386 \pm 256$  pg/ml respektive  $398 \pm 193$  pg/ml. Ingen statistiskt signifikant skillnad ( $p = 0,866$ ). För att få ytterligare information frågade man deltagarna om frekvensen på intag av animalisk föda. Dagligt intag av animalisk föda uppgavs av 97,7% respektive 91,4%.

I en israelisk retrospektiv tvärsnittstudie, publicerad 2022 av Lerman et al. tittade man på sambandet mellan B12- och homocysteinnivåer och behandling med PPI [11]. Detta utifrån journaluppgifter från patienter som gått på årliga läkarbesök på Rabin Medical Center, som är ett tertiärvårdscenter i centraldistriktet i Israel. Man inkluderade patienter med ålder 18-65 år där det fanns dokumentation om B12- och

homocysteinnivåer. Patienter som tog B12-, folat eller multivitamin tillskott exkluderades. Inga gravida kvinnor fanns i underlaget, då dessa ej erbjöds läkarkontroller på dessa vårdcenter. Medelåldern var 45 år och 33% var kvinnor. Tre olika definitioner på B12-brist användes: vitamin B12  $\leq 140$  pmol/l, vitamin B12  $\leq 200$  pmol/l och homocystein  $> 15.0$  mmol/l. Av 25953 inkluderade patienter hade 13356 dokumenterade B12-nivåer och 15871 dokumenterade homocysteinnivåer. I B12-gruppen använde 447 PPI och i homocysteingruppen 520.

Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde ses mellan PPI-användare och icke-användare med avseende på B12-brist enligt någon av de tre definitionerna. Inte heller någon skillnad vid stratifiering utifrån kön. Patienter som tog PPI hade högre nivåer B12 ( $p = 0,024$ ). Däremot var homocysteinnivåerna högre hos de som tog PPI ( $p < 0,001$ ).

## Diskussion

Den här litteraturstudien syftade till att i korthet sammanställa rådande evidensläge kring associationen mellan PPI-behandling och B12-brist.

I resultatet inkluderades sex studier. En systematisk översiktsstudie med meta-analys [5] som talar för att PPI-användning kan associeras med B12-brist. En av de övriga studierna [8] talar i samma riktning. Två andra studier [10, 11] påvisar dock ingen signifikant skillnad och en studie påvisade en ökning [6]. Den sista studien [7] påvisar hög frekvens av B12-brist hos PPI-användare, men saknar kontrollgrupp varför detta resultat är svårt att väga in.

Att meta-analysen av Jung et al. [5] påvisar en signifikant effekt bedöms väga tungt utifrån från ett sammanlagt stort patientunderlag. Att man inte tittar specifikt på PPI, utan slår samman resultaten för både PPI och H2-blockerare, är förstås en nackdel sett till aktuell frågeställning i denna litteraturgenomgång. Måhända spelar dock detta en mindre roll, sett till antagandet att det grundläggande problemet är att man minskar syranivåerna i magsäcken, vilket båda preparatgrupper har som gemensam nämnare. Man hade kunnat bredda frågeställningen i litteraturgenomgången och inkludera all syrahämmande behandling, men sett till PPIs särställning som effektivaste och vanligaste behandlingsalternativet så ter sig aktuell frågeställning ändå adekvat.

Att valet av syrahämmande preparat inte spelar någon roll stöds också i någon mån av Damodharan et al. [7], där man inte såg någon signifikant skillnad mellan preparaten, men förekomsten av B12-brist var hög i samtliga grupper. En kontrollgrupp utan syrahämmande behandling hade förstås här varit intressant att jämföra mot. Det finns flera studier som tittat på prevalensen av B12-brist i olika populationer och siffrorna

varierar [12]. En uppskattning är att 10-15% av människor över 60 år globalt sett har B12-brist [13]. I den relativt unga israeliska patientgruppen i Lerman et al. [11] sågs brist hos 21%. I Indien, där Damodharan et al. utfört sin studie, har man sett stor spridning i prevalensen (16-62,5%) vid sammanställning av flera befolkningsbaserade studier [14]. Detta, tillsammans med frånvaron av kontrollgrupp, gör det svårt att bedöma relevansen i studiens resultat. En högre prevalens av B12-brist i Indien kan antas vara kopplad till ett lägre intag av animalisk föda. Att regelbundet intag av animalisk föda minskar risken för brist på vitamin B12 är okontroversiellt. Kanske är det frekventa intaget av animalisk föda anledningen till att man i Dries et al [10] inte kunde påvisa någon skillnad mellan grupperna. Intressant vore att i framtida studie titta på hur PPI-användning påverkar B12-nivåerna i en population med vegetarisk eller vegansk kosthållning.

Det finns också otillräckligt med forskning kring i vilken omfattning PPI-användning minskar upptaget av peroral substitutionsbehandling med B12. Kan det möjligen finnas anledning att ge högre doser B12-substitution hos patienter med B12-brist och behov av PPI-behandling? Om risken för B12-brist är kopplad till den minskade spjälkningen av proteinbundet B12 bör dock inte upptaget av fritt B12 från tillskott påverkas av PPI-behandling.

Ribeiro et al. [6] kunde ej påvisa signifikant sänkning av B12-nivåer, utan istället en liten men signifikant ökning, trots en hög dos PPI (80 mg Omeprazol dagligen). Tidigare forskning talar för att protonpumpshämmarnas effekt på upptaget av vitamin B12 är dosberoende [15], vilket också Porter et al. [8] stödjer. Att ingen sänkning av B12-nivåer kunde ses skulle kunna bero på att studien förlöpte under kort tid (sex månader). Flera artiklar i denna genomgång talar för att behandlingen med PPI behöver pågå en längre tid innan B12-brist riskerar uppstå. Detta stöds också av tidigare studier [12, 16]. Det är allmänt känt att levern kan lagra relativt stora mängder B12, som kan täcka kroppens behov över flera år [2]. Således finns mycket som talar för att behandling med PPI behöver ske över längre tid för att risk för B12-brist ska uppstå.

Ett problem vid bedömningen av forskningen inom detta område är att det inte råder konsensus kring hur B12-brist ska definieras, vilket lyfts fram i nästan alla studier. Det finns flera olika biomarkörer, såsom s-kobalaminer, s-homocystein, s-metylmalonat (MMA), s-holotranskobalamin, blodindices, med mera, som kan användas i bedömningen av B12-nivåer. Dessutom används olika analysmetoder och referensintervall [9].

Att man i Lerman et al. [11] finner signifikant lägre B12-nivåer, men signifikant högre homocysteinnivåer, hos PPI-behandlade patienter är intressant. Detta talar för att forskning på området i teorin skulle kunna

landa i diametralt motsatta slutsatser beroende på vilken definition på B12-brist man väljer att använda.

Ytterligare forskning behövs för att säkerställa hur stark kopplingen mellan PPI-behandling och B12-brist är. Man behöver också utreda vilka kliniska implikationer detta innebär. Att hittills gjorda studier använder olika definitioner för B12-brist försvårar avsevärt bedömningen av vilken evidens vi nått inom ämnet. I undertecknads ögon bör man därför som en första punkt försöka enas om en definition för B12-brist som kan användas i samtliga kommande studier.

Utifrån aktuellt forskningsläge kan man ana att det finns en association mellan långvarig PPI-användning och B12-brist. Att uttala sig om kausaliteten är dock svårt. Möjligt att det finns confounders/störfaktorer som vi inte känner till. Önskvärt vore en större randomiserad kontrollerad studie för att minska risken för confounding.

## **Konklusion/slutsats**

Resultaten i denna litteraturstudie talar för att protonpumpshämmare skulle kunna bidra till brist på vitamin B12 hos vuxna om behandlingen pågår under lång tid. Litteraturöversikten gjordes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

## Referenser

1. Agréus L, Borgquist L, Tsoposidis A, et al. Stor överförskrivning och ökat bruk av protonpumpshämmare. *Läkartidningen*. 2021;118:20220
2. Vitamin B12: Fact Sheet for Health Professionals. US National Institutes of Health. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional>. [åtkomst 2023-03-16]
3. Eusebi L H, Rabitti S, Artesiani M L, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1295-1302. (DOI:10.1111/jgh.13737)
4. Kapadia C. Cobalamin (Vitamin B12) deficiency: is it a problem for our aging population and is the problem compounded by drugs that inhibit gastric acid secretion? *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:4-6. (DOI:10.1097/00004836-200001000-00003)
5. Jung S B, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2015; 45(4):409-416. (DOI: 10.1111/imj.12697)
6. Ribeiro R H T, Ribeiro F A, Silva R P M, et al. Depression, Hematologic Parameters, and Blood Levels of Vitamin B12 in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Under Use of Proton Pump Inhibitors. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2019; 12:1-7. (DOI: 10.1177/1179550619828683)
7. Damodharan S, Marshall Raj G, Sakthibalan M, et al. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Ir J Med Sci*. 2021; 190(3):1213-1217. (DOI: 10.1007/s11845-020-02399-w)
8. Porter K, Hoey L, Hughes C, et al. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2021; 114(4):1286-1294. (DOI: 10.1093/ajcn/nqab193)
9. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016 Jun 27;3:27. (DOI: 10.3389/fmolb.2016.00027)
10. Dries L S, Haefliger R, Sherer Seibert B, et al. Cognition, oxidative stress and vitamin B12 levels evaluation on patients under long-term omeprazole use. 2022; 74(4):547-555. (DOI: 10.1093/jpp/rgab001)
11. Lerman T, Cohen E, Sochat T, et al. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: A large cross-sectional study. *Am J Med Sci*. 2022; 364(6):746-751. (DOI: 10.1016/j.amjms.2022.07.006)

12. Allen L H, Miller J W, de Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr*. 2018;148:1995-2027. (DOI: 10.1093/jn/nxy201)
13. Baik H W, Russell R M. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-77. DOI: 10.1146/annurev.nutr.19.1.357
14. Gonmei Z, Toteja G S. Micronutrient status of Indian population. *Indian J Med Res*. 2018;148:511-521. (DOI:10.4103/ijmr.IJMR\_1768\_18)
15. Marcuard S P, Albernaz L, Khazanie P G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994;120:211-215. (DOI: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006)
16. Valuck R J, Ruscini J M. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:422-428. (DOI: 10.1016/j.jclinepi.2003.08.015)







FoUII-centrum Fyrbodal  
Vänerparken 15  
462 35 Vänersborg

Hemsida: [www.vgregion.se/fou-fyrbodal](http://www.vgregion.se/fou-fyrbodal)