

Se översikt aktivt B<sub>12</sub> (1) med alla referenser.

### Referat NICE guidelines:

B<sub>12</sub> – brist uppstår genom vegan- eller vegetarisk kost (2, 3). C:a 30 % av personer med PA har det i släkten (1). B<sub>12</sub>-brist kan uppstå genom malabsorption pga sjukdomar i magsäck, pankreas eller tarm, eller HIV (4). Även syrahämmare(5, 6) och strålbehandling av bukfält kan bidra (7).

Prevalens B<sub>12</sub> – brist svårbedömd pga olika definitioner (8). Prevalensen i UK skattad till 6% < 60 åå, närmast 20% ≥ 60åå (9). MCV ökning när inte specifikt för B<sub>12</sub> – brist, kan även bero på alkohol och MDS. MCV-ökning ofta sent fynd (2), 25% pat med B<sub>12</sub> – neuropati har normalt MCV (3).

Förhöjt MMA kanske inte tillförlitligt hos äldre med nedsatt njurfunktion, bakteriell överväxt eller intorkning (3, 9). Högt P-HCy kan även orsakas av brist på folsyra, B<sub>6</sub>, njursvikt och hypothyreos (3). Både Hcy och MMA är sena indikatorer på B<sub>12</sub> –brist (hos vegetarianer) (2).

P-holo-TC tidigare och säkrare markör för B<sub>12</sub> – brist än S-B<sub>12</sub> (9). Konsensus gällande beslutsgräns för brist finns, precis som för andra indikatorer på B<sub>12</sub> -brist (9). Riktlinjer för British Society of Haematology rekommenderar att referensintervall definieras av tillverkaren eller enskilda lab som använder provet. Holo-TC kan bli det första provet (särskilt hos pat över 65) även om S-B<sub>12</sub> dominerar; det kan bli färre gråzonsvärden, som annars behöver kontrolleras med S-MMA, en dyr analys. Vidare är det säkrare under graviditet och P-pillerbehandling. Dock behövs mer storskalig analys hur det fungerar i verkligheten (3).

Behandling vid bekräftad B<sub>12</sub> –brist är i.m. inj 1mg 3x/vecka 2 veckor, vid neuropati 1 mg i.m. v a d tills förbättringar planat ut. Peroral medicinering i vissa situationer (3).

Expertkommentarer: olika beslutsgränser för S-B<sub>12</sub>, P-holoTC och MMA beroende på diet (10). Beslutsgräns för holo-TC bör ligga mellan 19 och 34 pmol/L (11). NICE valde ut 8 studier som analyserade den kliniska nyttan av S-holo-TC: (11-18).

Bamonti et al 2010: (12): 250 pat m S-B<sub>12</sub> < 221pmol/L. Gräns S-holo-TC (Axzym) 40 pmol/L, S-B<sub>12</sub> 139 pmol/L. Kvalitativ korrelation 65.2% (p < 0.05). 84 pat hade normala S-B<sub>12</sub> och S-holo-TC, 79 hade låga värden i båda testerna. 33 pat hade S-B<sub>12</sub> lågt och S-holo-TC var normalt, 54 hade lågt S-B<sub>12</sub> och normalt S-B<sub>12</sub>. S-holo-TC sensitivitet 0.74 (0.62-0.86), specificitet 0.52(0.38-0.66). AUC vid ROC-analys: S-holo-TC 0.75. Metoden bra i populationer med misstänkt B<sub>12</sub> brist.

Heil et al 2012: (11): 360 pat där S-B<sub>12</sub> hade bestämts: MMA-nivå µmol/L för att def klinisk brist: 0.33 (90<sup>th</sup> percentile), 0.45(97.5<sup>th</sup>) och 0.77(99<sup>th</sup>). ROC-kurvan användes för att utvärdera gränsvärden (för brist definierad som SMMA>0.45 µmol/L : gräns för S-holo-TC med acceptabel sens och spec blir 19-36 pmol/L. Slutsats: S-holo-TC kan ersätta S-B<sub>12</sub> som test för vitaminbrist.

Lee et al 2009: (13) B<sub>12</sub> efter gastrektomi: 128 gastrektomerade medelålder 60 år, medeltid (SD) efter op 30 (SD24) mån, range 1-100. 100 friska kontroller. Gräns holoTC 42.48 pmol/L, S-B<sub>12</sub> 189 pg/ml (c:a 139 pmol/L). Pat: S-holo-TC lågt hos 25%, S-B<sub>12</sub> 7.8%. P-HCy högt hos 30%, MCV högt hos 27%. Bättre korrelation mellan S-holo-TC och P-Hcy än S-B<sub>12</sub> och Hcy. Ej MMA.

Obeid and Herrmann 2007 (14): 1018 prover UNS från pat med normal njurfunktion. S-B<sub>12</sub>, S-holo-TC och MMA. MMA > 300 nmol (0.30 µmol) /L = brist. Sensitivitet på 72% att förvänta med gräns 35 pmol/L för S-holo-TC.

Remacha *et al* 2014: (15): S-holo-TC inte lämplig som första markör(?) . 106 pat m låga el borderline S-B<sub>12</sub> (< 200 pmol/L). Korr till P-HCy men inte S-MMA. Behöver upprepas.

Sobczynska *et al* 2014: (16): > 4000 prov i London medianålder 56 (range 0-101) år, där man ersatte S-B<sub>12</sub> med S-holo-TC med kompl m S-MMA vid S-holo-TC i gråzonen, som var 25 -50 pmol/L. S-MMA vid normal el missing GFR. Gränsvärde S-MMA > 0.28 µmol/L . Lågt S-holo-TC (<25 pmol/L) hos 5%, i gråzonen hos 24%, hos dessa hade 6% ”högt” S-MMA.

Valente *et al* 2011: (17): Äldre 63-97 år som gick på minnesmottagning (n=700) samt referensgrupp (18-62 år) 120 friska. Referensmetod B<sub>12</sub> < 33pmol/L i erytrocytkonc. Mean (95% konfidensintervall) B<sub>12</sub> – brist: S-holo-TC 18.2 (15.6 – 21.2) pmol/L, S-B<sub>12</sub> 139 (119-162), S-MMA 0.651 (0.536-0.790) µmol/L. Stöd att använda S-holo-TC som första analys.

NICE diskussion:

S-holo-TC behöver fortfarande S-MMA vid gråzonsvärden men dessa kan minska (mindre kostnader för S-MMA); tillkommer kostnader för odiagnosticerad brist, fr.a. neuropatier.

ALLMÄNT/TIDIGARE:

P-HCy är en tidig och första analys vid utredning av B<sub>12</sub> – o/e folatbrist (19)

S-holoTC ersätter S-B<sub>12</sub> (17, 20-23) som första prov. S-holoTC 23-75pmol/L (gråzon med 90% spec och 90% sens): MMA som andra linjen hittar ytterligare 18% med brist (23)

Diagnosen B<sub>12</sub> – brist definierad med MMA med eller utan njursvikt bygger på en kombination av S-holoTC, S-B<sub>12</sub>, P-HCy och S-MMA, med hänsyn till folatstatus (24, 25).

B<sub>12</sub> – brist orsakas av malnutrition och/eller malabsorption och det finns ett antal riskgrupper (26).

Atrofisk gastrit vanligaste orsaken till malabsorption, särskilt hos äldre (27, 28) och innebär ökad risk för ventrikelcancer (29, 30).

Gastric bypass och gastric sleeve ger snabbt B<sub>12</sub> – malabsorption och sänkt B<sub>12</sub> – status (31)

B<sub>12</sub> – brist behandlas lika effektivt med hög dos p.o. som med injektioner (32, 33)

B<sub>12</sub> och folsyra interagerar; risker med folsyrebehandling vid samtidig B<sub>12</sub> – brist (34)

Utsättning av B<sub>12</sub> – behandling till patienter med pernicioso/atrofisk gastrit leder hos 2/3 till hypersegmenterade neutrofiler, 1/3 till neuropatier efter i medel 400 dagar (35)

Folsyratillskott i samband med graviditet minskar risken för neuralrörsdefekt (36)

B<sub>12</sub> – brist i samband med graviditet behöver uppmärksammas (37), diagnosticeras och behandlas (38, 39), inte minst p g a risker för barn (40, 41).

1. NICE. Active B12 assay for diagnosing vitamin B12 deficiency  
[www.nice.org.uk/guidance/mib40](http://www.nice.org.uk/guidance/mib40) 2015 [

2. Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. Clin Chim Acta. 2002;326(1-2):47-59.

3. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496-513.
4. Adhikari PM, Chowta MN, Ramapuram JT, Rao S, Udupa K, Acharya SD. Prevalence of Vitamin B(12) and folic acid deficiency in HIV-positive patients and its association with neuropsychiatric symptoms and immunological response. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2016;37(2):178-84.
5. Steinberg WM, King CE, Toskes PP. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. *Dig Dis Sci.* 1980;25(3):188-91.
6. Streeter AM, Goulston KJ, Bathur FA, Hilmer RS, Crane GG, Pheils MT. Cimetidine and malabsorption of cobalamin. *Dig Dis Sci.* 1982;27(1):13-6.
7. Kinn AC, Lantz B. Vitamin B12 deficiency after irradiation for bladder carcinoma. *J Urol.* 1984;131(5):888-90.
8. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):348S-58S.
9. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014;349:g5226.
10. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(1):131-6.
11. Heil SG, de Jonge R, de Rotte MC, van Wijnen M, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC, et al. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 2):184-9.
12. Bamonti F, Moscato GA, Novembrino C, Gregori D, Novi C, De Giuseppe R, et al. Determination of serum holotranscobalamin concentrations with the AxSYM active B(12) assay: cut-off point evaluation in the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):249-53.
13. Lee YK, Kim HS, Kang HJ. Holotranscobalamin as an indicator of vitamin B12 deficiency in gastrectomized patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2009;39(4):361-6.
14. Obeid R, Herrmann W. Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1746-50.
15. Remacha AF, Sarda MP, Canals C, Queralto JM, Zapico E, Remacha J, et al. Role of serum holotranscobalamin (holoTC) in the diagnosis of patients with low serum cobalamin. Comparison with methylmalonic acid and homocysteine. *Ann Hematol.* 2014;93(4):565-9.
16. Sobczynska-Malefora A, Gorska R, Pelisser M, Ruwona P, Witchlow B, Harrington DJ. An audit of holotranscobalamin ("Active" B12) and methylmalonic acid assays for the assessment of vitamin B12 status: application in a mixed patient population. *Clin Biochem.* 2014;47(1-2):82-6.
17. Valente E, Scott JM, Ueland PM, Cunningham C, Casey M, Molloy AM. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B(1)(2) status in the elderly. *Clin Chem.* 2011;57(6):856-63.
18. Woo KS, Kim KE, Park JS, Park JI, Han JY. Relationship between the Levels of Holotranscobalamin and Vitamin B12. *Korean J Lab Med.* 2010;30(2):185-9.
19. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004;50(1):3-32.
20. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab.* 2005;6(1):47-53.
21. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(11):1478-88.

22. Dastidar R, Sikder K. Diagnostic reliability of serum active B12 (holo-transcobalamin) in true evaluation of vitamin B12 deficiency: Relevance in current perspective. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):329.
23. Herrmann W, Obeid R. Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(3):231-7.
24. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1215-25.
25. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas AM, Schneede J, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. *Clin Chem*. 2007;53(5):963-70.
26. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(40):680-5.
27. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, Nilsson-Ehle H. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: Implications for vitamin B12, folic acid and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1050-6.
28. Nilsson-Ehle H, Landahl S, Lindstedt G, Netterblad L, Stockbruegger R, Westin J, et al. Low serum cobalamin levels in a population study of 70- and 75-year-old subjects. Gastrointestinal causes and hematological effects. *Dig Dis Sci*. 1989;34(5):716-23.
29. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, Selhub J, Mannisto S, Taylor PR, et al. Low vitamin B(12) increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1120-9.
30. Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83(11):1137-42.
31. Kornerup LS, Hvas CL, Abild CB, Richelsen B, Nexo E. Early changes in vitamin B12 uptake and biomarker status following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Clin Nutr*. 2019;38(2):906-11.
32. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-9.
33. Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(1):1-8.
34. Smith AD. Folic acid fortification: the good, the bad, and the puzzle of vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):3-5.
35. Magnus EM. Cobalamin and unsaturated transcobalamin values in pernicious anaemia: relation to treatment. *Scand J Haematol*. 1986;36(5):457-65.
36. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-75.
37. Rashid S, Meier V, Patrick H. Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *Eur J Haematol*. 2021;106(4):450-5.
38. Schroder TH, Tan A, Mattman A, Sinclair G, Barr SI, Vallance HD, et al. Reference intervals for serum total vitamin B12 and holotranscobalamin concentrations and their change points with methylmalonic acid concentration to assess vitamin B12 status during early and mid-pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(11):1790-8.
39. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, Aldecoa-Bilbao V, Andreu-Fernandez V, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*. 2019;11(3).
40. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S126-31.

41. Demir N, Koc A, Ustyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(10):820-4.