

Hvornår skal jeg ordinere plasma
methylmalonat, og hvordan skal
jeg tolke resultatet?

Diagnostik af vitamin B₁₂-mangel

Er vitamin B₁₂-mangel en sjælden sygdom, der forekommer med en prævalens på bare 0,1 %, eller er det en langt hyppigere tilstand, specielt i den ældre del af befolkningen? Spørgsmålet har været til debat, lige siden analysen af plasma-methylmalonat (P-MMA) blev indført for ca. ti år siden som et muligt alternativ til analyse af vitamin B₁₂ i blodet (P-cobalaminer) (1).

P-MMA stiger, når man mangler vitamin B₁₂, og en øget koncentration ses hos op til 15 % af ældrebefolkningen (2). Det har fået mange til at betragte vitamin B₁₂-mangel som en hyppig tilstand, og nogle mener, at der bør gøres en aktiv indsats for at finde de ældre medborgere, der har et forhøjet P-MMA, således at de straks kan sættes i behandling og dermed undgå at udvikle kliniske tegn på vitaminmangel. Andre mener, at dette vil føre til et overforbrug af den relativt dyre P-MMA analyse og dernæst til en massiv overbehandling.

En tredjedel af de patienter, der i vore studier har fået målt P-MMA, har en værdi over referenceintervallet (> 0,28 µmol/l). Hos langt de fleste er koncentrationen dog lavere end det, man typisk ser hos patienter med klassisk vitamin B₁₂-mangel (perniciøs anæmi).

Hos en gruppe på mere end 400 patienter, der trods et forhøjet P-MMA ikke var sat i vitamin B₁₂-behandling, gentog vi analysen eet til fire år senere. Koncentrationen af P-MMA var faldet til en værdi inden for referenceintervallet hos omkring halvdelen, og kun hos få patienter så vi en yderligere stigning (3). Hos disse godt 400 patienter fandt vi en øget forekomst af de i øvrigt ret uspecifikke kliniske tegn på tidlig vitamin B₁₂-mangel. Men det var ikke muligt ud fra P-MMA niveauet at forudsige, hvilke patienter der havde eller ville udvikle kliniske tegn på vitamin B₁₂-mangel i løbet af eet til fire år (3). Resultaterne tyder på, at der ikke er nogen entydig sammenhæng mellem et moderat forhøjet P-MMA og risikoen for at udvikle vitamin B₁₂-mangel.

Behandling med vitamin B₁₂ er stort set uden bivirkninger, og mange læger kan berette om enkeltstående tilfælde, hvor vitamin B₁₂-behandling har haft en overordentlig gunstig effekt hos patienter med ukarakteristiske symptomer, eventuelt kombineret med et forhøjet P-MMA. Også mere systematiske studier har vist en gavnlig effekt af vitamin B₁₂-behandling hos sådanne patienter (4, 5). Alt dette kan friste til meget vide grænser for at påbegynde behandlingen. Men en afklaring af, om alle patienter med et forhøjet P-MMA vil have gavn af behandling med vitamin B₁₂, kræver randomisere-

de, placebo-kontrollerede, blindede behandlingsforsøg. Et nyligt publiceret studie viste ingen eller yderst begrænset klinisk effekt hos 140 patienter med P-MMA over 0,40 µmol/l randomiseret til tre måneders behandling med placebo eller vitamin B₁₂-injektioner (6). Studiet kan naturligvis ikke afvise, at patienterne på længere sigt kunne have glæde af behandling, men det stiller i høj grad spørgsmål ved, om alle patienter med moderat forhøjet P-MMA bør behandles med vitamin B₁₂.

P-homocystein stiger ligeledes hos patienter med vitamin B₁₂-mangel, og måling af denne parameter kan betragtes som et alternativ til måling af P-MMA. Det er dog et problem, at prøvetagningsomstændighederne skal være nøje standardiserede, at P-homocystein er afhængig af både alder og køn, og at koncentrationen også stiger ved mangel på folat og vitamin B₆. Såfremt problemstillingen er mistanke om vitamin B₁₂-mangel, vil vi derfor anbefale anvendelse af P-MMA snarere end P-homocystein.

Vitamin B₁₂-mangel bør mistænkes hos patienter med uafklaret anæmi, uafklarede neuro-psykiatriske symptomer og/eller gastrointestinale sygdomme. Men vi finder ikke, at der på nuværende tidspunkt er belæg for at screene dele af befolkningen.

Fagligt set kan man med lige stor ret anvende P-MMA og P-cobalaminer som den indledende analyse. Inddrages økonomiske overvejelser, anbefaler vi – i øvrigt i god overensstemmelse med vore norske kolleger (7, 8) – at anvende P-cobalaminer som primær analyse. Konkrete beslutningsgrænser må tilpasses det lokale laboratoriums referenceintervaller og må fortsat fastsættes på baggrund af en konsensus. Vore beslutningsgrænser tager udgangspunkt i et referenceinterval for P-cobalaminer på 200–600 pmol/l og for P-MMA på 0,08–0,28 µmol/l.

Vi anbefaler, at mistanke om vitamin B₁₂-mangel opretholdes, hvis P-cobalaminer er vel under referenceintervallets nedre grænse, og at mistanken almindeligvis frafaldes, hvis P-cobalaminer er vel inden for referenceintervallet. I den mellemliggende gråzone (125–250 pmol/l) anbefaler vi, at der suppleres med P-MMA. For de patienter, hvis P-MMA værdi også ligger i gråzonen (0,29–0,75 µmol/l) anbefaler vi, at analyserne gentages efter cirka eet år.

Anne-Mette Hvas

Ebba Nexø

Klinisk Biokemisk Afdeling
Aarhus Amtssygehus og
Aarhus Kommunehospital
Aarhus Universitetshospital
DK-8000 Århus

Litteratur

1. Rasmussen K. Solid-phase sample extraction for rapid determination of methylmalonic acid in serum and urine by a stable-isotope-dilution method. *Clin Chem* 1989; 35: 260–4.
2. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1197–204.
3. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid does not predict clinical manifestations of vitamin B-12 deficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1534–41.
4. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871–81.
5. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 229–45.
6. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B-12 treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2001; 47: 1396–404.
7. Hølleland G, Schneede J, Ueland PM, Lund PK, Refsum H, Sandberg S. 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; 45: 189–98.
8. Bolann BJ, Solli JD, Schneede J, Grottrum KA, Loraas A, Stokkeland M et al. Evaluation of indicators of cobalamin deficiency defined as cobalamin-induced reduction in increased serum methylmalonic acid. *Clin Chem* 2000; 46: 1744–50.

Ebba Nexø (f. 1943) er professor i klinisk biokemi og har beskæftiget sig med vitamin B₁₂ i mere end 25 år.

Anne-Mette Hvas (f. 1964) er læge og har netop indleveret en ph.d.-afhandling med titlen «Diagnostik og behandling af vitamin B₁₂-mangel».