

Utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne

Emil Nyquist¹, Helle Borgstrøm Hager², Per Ole Iversen^{3,4} og Jon Haffner⁵

¹Seksjon for blodsykdommer, Sykehuset i Vestfold HF

²Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold HF

³Avdeling for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus

⁴Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo

⁵Pensjonert gastrokirurg, Nøtterøy

1. utgave 2018

Oppsummering:

- Det finnes ingen gullstandardanalyse for påvisning av vitamin B₁₂-mangel. Derfor er det nødvendig med vurdering av klinikk/risikofaktorer sammen med laboratorieprøver.
- Lav vitamin B₁₂ uten funksjonell vitamin B₁₂-mangel kan sees ved folatmangel, haptokorrinmangel, p-pillebruk og svangerskap.
- Nevrologiske symptomer kan oppstå før anemi eller makrocytose.
- MMA og homocystein øker ved nyresvikt og kan gjøre tolkningen vanskelig.
- Husk å utrede årsaken til påvist vitamin B₁₂-mangel med mindre den er åpenbar, som at pasienten er vegetarianer eller har gjennomgått ventrikeloperasjon og ikke tar tilskudd.
- Peroral vitamin B₁₂-behandling bør vanligvis anbefales fremfor intramuskulær behandling.

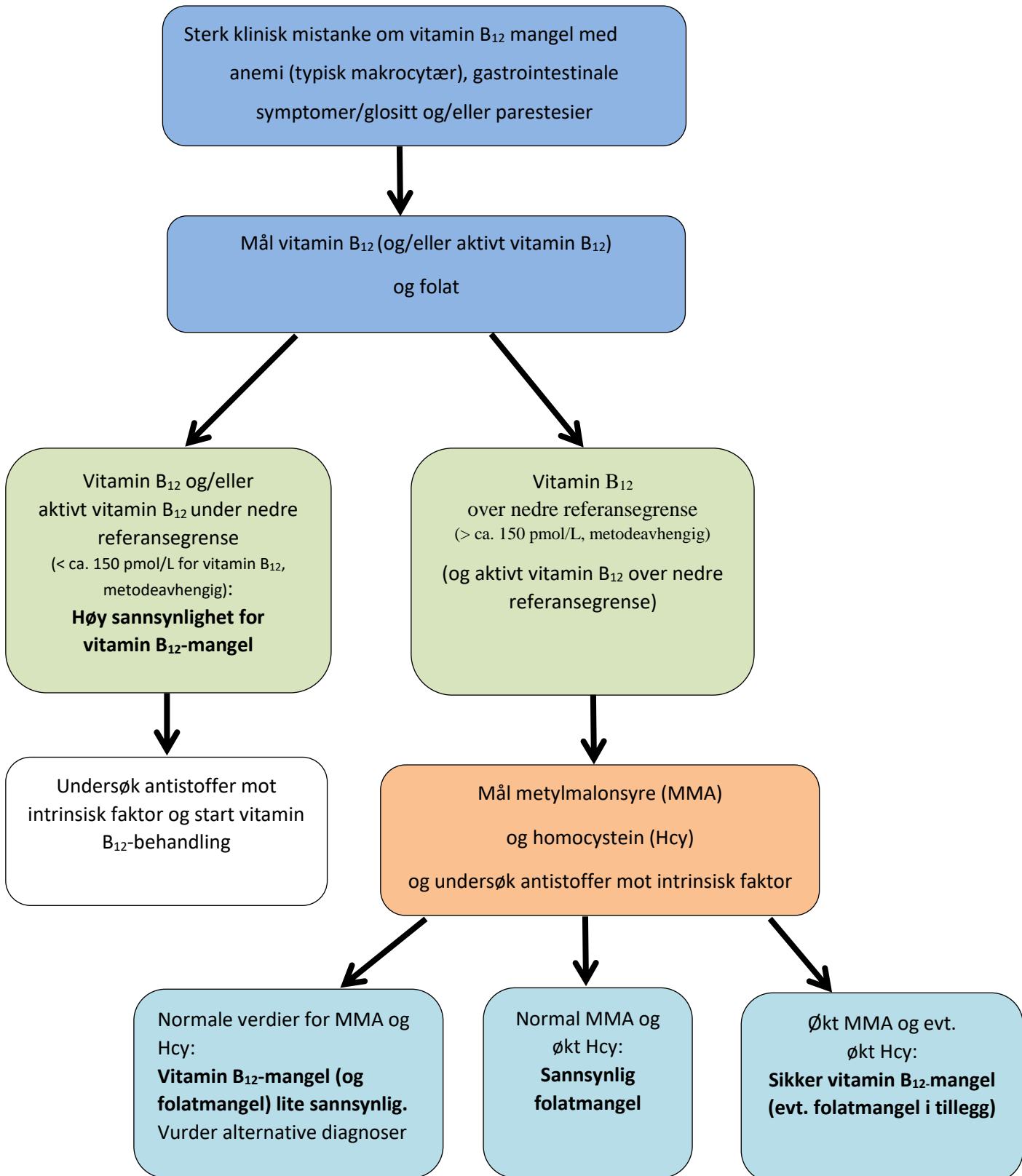
Behandling av ukomplisert vitamin B₁₂-mangel:

- Vitamin B₁₂-tabletter 2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig.
- Hvis mangelen skyldes mangelfullt kosthold alene, kan man gi vitamin B₁₂ i lavere doser, for eksempel Triobe 1 tablett x 1 (inneholder 0,5 mg vitamin B₁₂ i tillegg til folat- og vitamin B₆), eller kosttilskudd som inneholder 6-9 µg vitamin B₁₂ hvis mangelen er subklinisk.
- Kontroll etter 2-3 måneder. Tegn på vitamin B₁₂-mangel bør være normalisert. Mål vitamin B₁₂, Hb, MCV/MCH, folat og ferritin.
- Hvis behov for livslang terapi: Effekten av vitamin B₁₂-mangel bør følges årlig med kontroll av Hb, MCV/MCH og vitamin B₁₂, eventuelt med tillegg av MMA/homocystein.

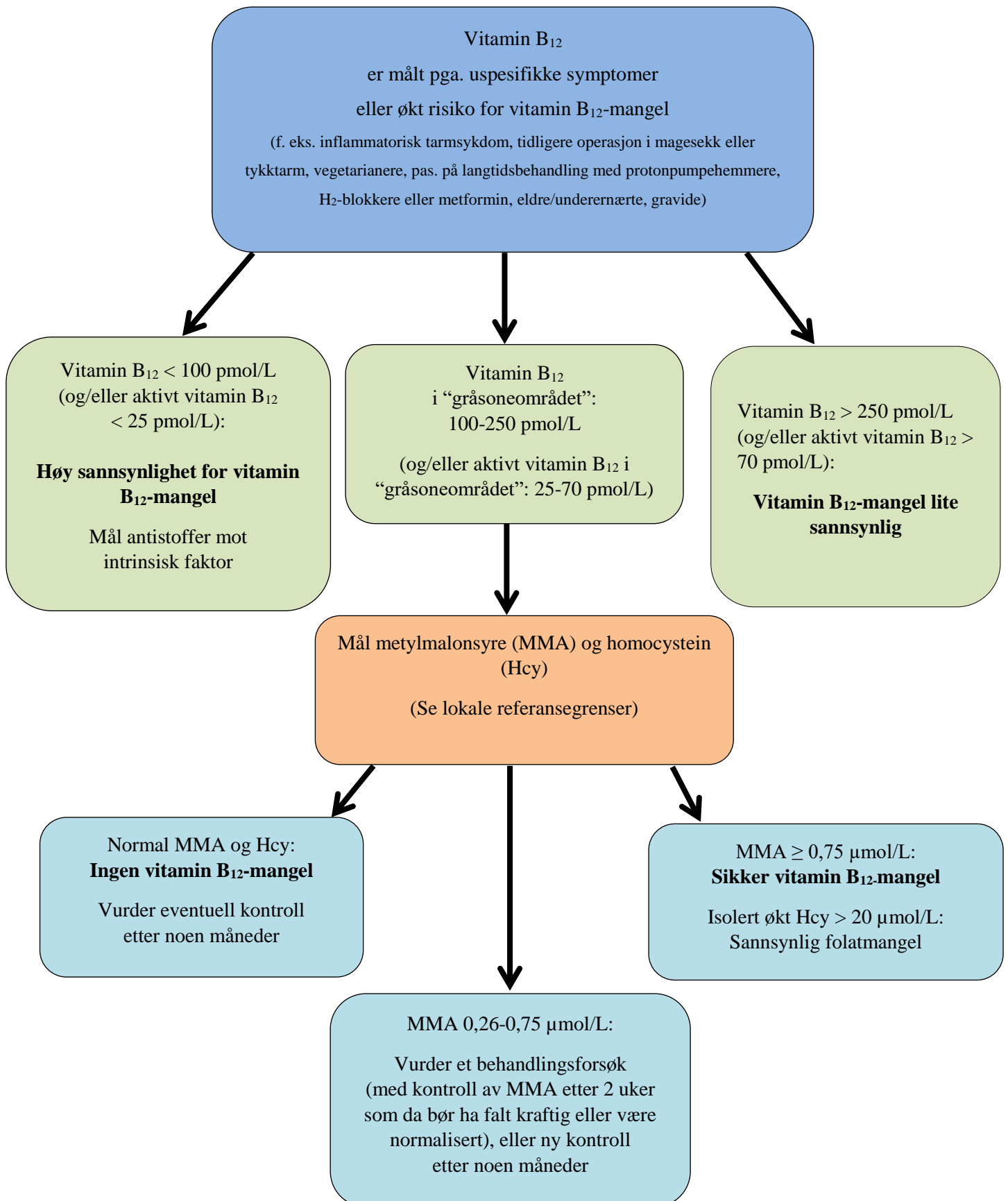
Behandling av alvorlig vitamin B₁₂-mangel:

- Vitamin B₁₂-injeksjoner, 1 mg daglig i fem dager, så peroral behandling 2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig.
- Kontroll etter ca. 2 uker hvis anemi (mål hemoglobin, retikulocytter og evt. metylmalonsyre-MMA); ved manglende retikulocytose og fall i MMA, revurder diagnosen.
- Kontroll etter 2-3 måneder. Tegn på vitamin B₁₂-mangel bør være normalisert (nevrologiske symptomer kan ta opptil 6-12 måneder), mål vitamin B₁₂, Hb, MCV/MCH, folat og ferritin.
- Hvis behov for livslang terapi: Effekten av vitamin B₁₂-mangel bør følges årlig med kontroll av Hb, MCV/MCH og vitamin B₁₂, eventuelt med tillegg av MMA/homocystein.

Flytdiagram for diagnostikk av vitamin B₁₂-mangel ved sterk klinisk mistanke om mangel



Flytdiagram for diagnostikk av vitamin B₁₂-mangel ved uspesifikke symptomer



Vitamin B₁₂ opptak

Vitamin B₁₂ (kobalamin) er essensiell for DNA-syntesen i alle celler i kroppen. Mangel på vitaminet kan derfor gi symptomer fra alle organsystemer, men den umiddelbare virkningen er størst i vev med rask celledeling, slik som i beinmargen og i tarmslimhinnen. De nevrologiske symptomene, som skyldes demyelinisering, er de mest alvorlige. De kan være irreversible hvis behandlingen kommer i gang for sent. Normalt opptak av vitamin B₁₂ er avhengig av et surt miljø i magesekken (fremmer frigjøring av vitaminet fra matvarer) og av intrinsisk faktor (IF) som produseres av parietalceller i magesekken. IF bindes til vitamin B₁₂ og dette komplekset tas opp av spesifikke reseptorer i terminale ileum. Ved mangel på IF, slik man ser ved klassisk pernisiøs anemi med autoantistoffer mot IF og/eller parietalceller, vil likevel mellom 1-5% av vitaminet absorberes passivt over tarmepitelet (1).

Vitamin B₁₂ finnes utelukkende i animalske matvarer. Det anbefalte daglige inntaket av vitamin B₁₂ er 2 µg (2). Vanlig norsk kost inneholder vesentlig større mengder. Vitamin B₁₂ lagres hovedsakelig i lever og lageret er stort i forhold til forbruk (1– 6 mg i døgnet). Ved nedsatt tilførsel vil lagrene normalt vare i 2-5 år.

Forekomst av vitamin B₁₂ mangel

Prevalensen av vitamin B₁₂-mangel øker med alderen, sannsynligvis relatert til høyere prevalens av atrofisk gastritt og dårligere absorpsjon fra gastrointestinaltraktus. Prevalensen som oppgis for vitamin B₁₂-mangel varierer mye. En viktig årsak til dette er at det ikke finnes en entydig definisjon av vitamin B₁₂-mangel. Det er sannsynligvis både en under- og overdiagnostisering av tilstanden. Den klassiske form med uttalt megaloblastanemi (pernisiøs anemi) eller alvorlig nevropati er relativt sjelden i Norge i dag. Lette former for vitamin B₁₂-mangel med uspesifikke symptomer er derimot ikke uvanlige. Slik lett mangel kalles ofte subklinisk mangel og diagnosen baseres på biokjemiske analyser (3). I USA er forekomsten av klinisk vitamin B₁₂-mangel blant eldre 1-2 %, mens forekomsten av subklinisk mangel er anslagsvis mellom 10-20 % (4). Det er foreløpig uavklart om lett biokjemisk mangel skal behandles (4).

Det finnes ingen gullstandardtest for påvisning av vitamin B₁₂-mangel og oftest må man basere seg på flere ulike biomarkører for å stille diagnosen. Det er heller ikke mulig å gi klare beslutningsgrenser vedrørende de ulike biomarkører for når man skal mistenke subklinisk eller klinisk vitamin B₁₂-mangel. Derfor er det kliniske bildet helt avgjørende for å vurdere betydningen av laboratorieanalysene.

Symptomer på vitamin B₁₂ mangel

De klassiske funn og symptomer ved alvorlig vitamin B₁₂-mangel er makrocytær anemi og/eller nevrologiske symptomer. Symptomene kan imidlertid også være vage og uspesifikke, spesielt ved lettere grader av mangel. I tabell 1 gis en oversikt over vanlige symptomene og tegn på vitamin B₁₂-mangel relatert til organsystemer (5).

Tabell 1: Symptomer og tegn ved vitamin B₁₂ mangel

Organsystem	Symptom
Beinmarg og blod	Slapphet, tretthet, dyspné, kalde hender og føtter
Sentralnervesystemet	Nevropsykiatriske symptomer som redusert initiativ og hukommelse, depresjon, ustøhet og psykose («megaloblastic madness»)
Perifere nerver	Parestesier, lynende smerter, tremor, ataksi, reduserte reflekser
Syn, hørsel, smak	Optikusatrofi, øresus, redusert smaks- og lukteevne
Gastrointestinaltraktus	Brennende fornemmelse i munn og spiserør, glositt (rød og glatt tunge), kvalme, obstipasjon, flatulens, vekttap
Muskel-skjelettsystemet	Muskeltretthet og -svakhet, leddsmerter
Hjerte-kar	Ledningsforstyrrelser, arytmi, prekordiale smerter, ødemer
Autonome nervesystem	Ereksjonsproblemer, infertilitet, hypotensjon
Hud, hår, negler	Hyperpigmentering, hvite negler, tap av hårfarge

Påvisning av vitamin B₁₂ mangel

Fire analyser er sentrale i diagnostikken:

- Vitamin B₁₂, ofte også kalt total vitamin B₁₂ eller kobalamin
- Holotranskobalamin, som også kalles aktivt vitamin B₁₂
- Metylmalonsyre (MMA)
- Homocystein (Hcy)

Før man bestiller en eller flere av disse analysene, skal det foreligge mistanke om vitamin B₁₂ mangel ut fra klinikk (f.eks. anemi av ukjent årsak, nevrologiske symptomer eller gastrointestinale symptomer), øvrige blodprøver (f.eks. makrocytose, høy LD) eller fordi pasienten tilhører en risikogruppe (f. eks. pasienter med autoimmune sykdommer, veganere/vegetarianere, tidligere gjennomgått tarm- eller magesekkoperasjon, pasienter på langtidsbehandling med legemidler som protonpumpehemmere eller metformin).

Total-vitamin B₁₂

Måling av totalkonsentrasjon av vitamin B₁₂ er dagens førstelinjeanalyse, men har forholdsvis lav sensitivitet og spesifisitet for kobalaminmangel. Den måler summen av alt vitamin B₁₂ i blodet bundet til de to transportproteinene haptokorrin (ca. 75% av bundet vitamin B₁₂) og transkobalamin (ca. 25%). Transkobalaminbundet vitamin B₁₂ (holotranskobalamin) kalles også aktivt vitamin B₁₂ fordi det er

kun denne del som er tilgjengelig for kroppens celler (6). Ved høy pretestsanssynlighet for vitamin B₁₂-mangel, vil en verdi under referanseområdet (metodeavhengig, vanligvis < 150-170 pmol/L) bekrefte en mangeltilstand, og omvendt vil en verdi godt inne i referanseområdet (> 250 pmol/L) utelukke mangel ved lav pretestsanssynlighet for sykdom. Ved lav pretestsanssynlighet for vitamin B₁₂-mangel vil det oftest være behov for å legge til flere analyser. Totalkonsentrasjon av vitamin B₁₂ gir derfor bare en indikasjon på om det foreligger en mangel, sykdomshistorie må alltid vektlegges. Ved svangerskap og P-pillebruk faller haptokorrin og dermed reduseres også total-vitamin B₁₂. Medfødt haptokorrinmangel er også en årsak til lave vitamin B₁₂-verdier uten funksjonell mangel. Med funksjonell mangel menes intracellulær mangel som medfører økning av metabolittene metylmalonsyre og/eller homocystein. Opptil 15% av lave vitamin B₁₂-verdier kan forklares av haptokorrinmangel (7). Lave verdier som ikke skyldes funksjonell B₁₂-mangel kan dessuten forekomme ved blant annet folatmangel, leukopeni (leukocytene lager haptokorrin og ved leukopeni faller haptokorrinbundet vitamin B₁₂) og myelomatose.

Aktivt vitamin B12

Aktivt vitamin B₁₂ har litt høyere sensitivitet og spesifisitet for vitamin B₁₂-mangel enn total-vitamin B₁₂ (8) og den kan brukes som førstelinjeanalyse, men er foreløpig tilgjengelig ved få laboratorier i Norge. Referanseområdet er metodeavhengig. Spesielt er den nyttig hos gravide og P-pillebrukere siden østrogenøkningen medfører en fysiologisk redusert konsentrasjon av haptokorrin og dermed av total-vitamin-B₁₂, mens aktivt B₁₂ ikke endres (9). I mange tilfeller vil man ikke kunne avkrefte eller bekrefte en B₁₂-mangel med vitamin-B₁₂ analyser alene. Ved mangel på vitamin B₁₂ vil man få en opphopning av metylmalonsyre og homocystein. Disse regnes derfor som metabolske markører for vitamin B₁₂-mangel.

Metylmalonsyre

Vitamin B₁₂ er et essensielt koenzym ved to reaksjoner i nukleinsyremetabolismen, omdannelsen av homocystein til methionin og omdannelsen av metylmalonyl-CoA til succinyl-CoA. Ved mangel på vitamin B₁₂ vil man få en opphopning av homocystein og av metylmalonsyre. Disse regnes derfor som metabolske markører på vitamin B₁₂-mangel. Metylmalonsyre (MMA) er en følsom markør for intracellulær kobalaminmangel og regnes som det nærmeste man kommer en «gullstandardanalyse» for vitamin B₁₂-mangel. MMA stiger noe med økende alder og ved bakterieovervekst i tarmen og har vanligvis et referanseområde < 0,26 µmol/L for pasienter opp til 70 år og < 0,36 µmol/L for personer over 70 år. Ved normale verdier er sannsynligheten for funksjonell mangel liten og ved verdier > 0,75 µmol/L er sannsynligheten for subklinisk eller klinisk mangel meget høy. Lett forhøyede verdier kan være vanskelig å tolke.

Homocystein

Homocystein (Hcy) stiger også ved vitamin B₁₂ mangel, men er mindre spesifikk enn MMA fordi den også stiger ved folat- og vitamin B₆-mangel, samt ved en rekke andre tilstander. Referanseområdet er vanligvis < 15-20 µmol/L.

Både MMA og Hcy stiger ved nyresvikt, men økningen er moderat og MMA stiger sjelden til mer enn 0,50 µmol/L selv ved uttalt nyresvikt.

Andre aktuelle laboratorieprøver

Ved uttalt kobalaminmangel med megaloblastisk anemi kan man i blodutstryk se store og til dels ovale erythrocytter, såkalte makro-ovalocytter, markert anisopoikilocytose (størrelse- og formvariasjon av erythrocyttene), Howell-Jolly legemer og hypersegmentering av nøytrofile granulocytter. Leukopeni og trombocytopeni sees ofte samtidig. Laktat dehydrogenase (LD) er typisk svært forhøyet (mange tusen U/L) ved pernisiøs anemi, og haptoglobin og retikulocytter er lave, forenlig med intramedullær hemolyse.

Årsaker til vitamin B₁₂ mangel

Årsakene til vitamin B₁₂-mangel kan inndeles i fire hovedgrupper:

1. Utilstrekkelig inntak som kan skyldes enten mangel på vitamin B₁₂ i kosten (f. eks. veganere/vegetarianere, eldre, underernærte) eller økt behov (f. eks. gravide og ammende).
2. Malabsorpsjon, som kan skyldes sykdom eller medisinsk behandling.
Kronisk atrofisk gastritt er den vanligste årsaken (autoimmun type eller assosiert med *Helicobacter pylori*-infeksjon). Andre årsaker til malabsorpsjon av vitamin B₁₂ er sykdommer i terminale ileum (Crohns sykdom/operasjon), gjennomgått ventrikkelseksjon/gastric bypass, ubehandlet cøliaki, pankreasinsuffisiens (pepsinmangel), bakteriell overvekst i ventrikkel eller tynntarm.
3. Legemidler, særlig langtidsbehandling som gir nedsatt absorpsjon av vitamin B₁₂, f. eks. protonpumpehemmere, H₂-blokkere, og metformin, samt langvarig misbruk av lystgass.
4. Feil i vitamin B₁₂-transport eller-metabolisme (oftest medfødte, sjeldne tilstander som diagnostiseres hos barn).

Før man starter en behandling som kanskje skal være livslang, bør man gjøre seg opp en mening om årsaken til vitamin B₁₂-mangelen, og eventuelt bestille blodprøver og/eller andre undersøkelser. Hvis årsaken er åpenbar, for eksempel at pasienten er veganer eller har gjennomgått en tarm-/magesekkeroperasjon, er ytterligere utredning unødvendig (10).

Aktuelle undersøkelser for å påvise årsaken til vitamin B₁₂-mangel

- **Antistoffer mot intrinsisk faktor (IF)**

Testen har høy positiv prediktiv verdi for autoimmun atrofisk gastritt, kalt pernisiøs anemi (ca. 95 %); positiv prøve indikerer behov for livslang vitamin B₁₂-substitusjon. Sensitiviteten er imidlertid lav, bare 40-60 % av pasienter med pernisiøs anemi vil ha positiv test. Pasienter med andre autoimmune sykdommer vil ha økt risiko for pernisiøs anemi. Det er også verdt å merke seg at antistoffer mot IF kan påvirke noen vitamin B₁₂-analysemetoder og gi falsk høye B₁₂-verdier.

- **Antistoffer mot parietalceller**

Testen har høyere sensitivitet for pernisiøs anemi enn antistoffer mot IF (ca. 80 % av pasienter med pernisiøs anemi vil ha positiv test), mens spesifisiteten er lavere, 10-20 % av pasienter med andre sykdommer vil også ha påvisbare antistoffer mot parietalceller (for eksempel kronisk atrofisk gastritt pga. Helicobacter pylori-infeksjon, autoimmune tyreoidesykdommer og en rekke andre tilstander).

- **Gastrin**

Dannes i ventrikkelen og stiger ved corpusatrofi og ved nedsatt syreproduksjon i ventrikkelen. Behandling med protonpumpehemmere, H₂-blokkere og nyresvikt øker gastrin. Prøven må tas fastende.

- **Cøliakiprøver**

IgA-antistoffer mot vevstransglutaminase, IgA og IgG anti-deamidert gliadin.

- **Absorpsjonstest for vitamin B₁₂**

Schillings test utføres ikke lengre. Det er mulig at den såkalte CobaSorb-testen, der man måler aktivt vitamin B₁₂ før og etter inntak av tablett med kobalamin i lav dose over to dager (9 µg x 6) kan erstatte Schillings test (11).

- **Gastroskopi**

Gastroskopi med biopsier bør gjøres for sikker etiologisk diagnose og særlig hos yngre pasienter. Kronisk atrofisk gastritt gir økt risiko for ventrikkelcancer og karsinoid og det anbefales vanligvis gastroskopi hvert femte år hos yngre pasienter (10).

Behandling av vitamin B₁₂ mangel

Injeksjonsbehandling har til nå vært dominerende i Norge. Fra 2017 er høydose vitamin B₁₂-tabletter markedsført i Norge og anbefalt av Statens legemiddelverk som et godt alternativ til parenteral behandling (12). Peroral behandling bør vanligvis anbefales; det gir mer stabile serumverdier, ingen risiko for hematomer og behov for færre legebesøk (13). Intramuskulær behandling bør begrenses til pasienter med alvorlige neurologiske symptomer, pasienter hvor peroral behandling er vanskelig å gjennomføre eller der peroral behandling har gitt utilfredsstillende effekt (14).

Parenteral vedlikeholdsbehandling:

Hvis intramuskulær behandling er nødvendig bør pasienten få 1 mg hydrokyskobalamin («Vitamin B₁₂ Depot») hver 2.-3. måned, eller cyanokobalamin hver 3.-4.uke, etter innledningsvis 1 mg hydrokyskobalamin i.m. daglig i 5 dager.

Behandling av ukomplisert vitamin B₁₂-mangel

Vitamin B₁₂-tabletter (Behepan®) 2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig (15). Hvis årsaken til mangeltilstanden er forbigående, for eksempel en nyoppdaget cøliaki, kan behandlingen avsluttes når lagrene er fylt opp og grunntilstanden er behandlet.

Behandling av vitamin B₁₂-mangel der det haster å fylle vitamin B₁₂-depotene:

1 mg hydrokyskobalamin («Vitamin B₁₂ Depot») i.m. daglig i 5 dager, så peroral behandling 2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1-2 mg daglig.

Folatmangel

Dersom det foreligger både vitamin B₁₂- og folatmangel bør vitamin B₁₂ behandling startes først for å unngå degenerasjon av spinalnervene. Vurder å gi folat (200-400 µg daglig) til pasienter med alvorlig vitamin B₁₂ mangel alene siden folatforbruket øker. Anbefalt dose ved folatmangel er 5 mg daglig. Folatbehandlingen bør seponeres når vitamin B₁₂- og folatnivåene er normaliserte (5).

Overgang fra parenteral til peroral behandling

Informér pasienten om at tabletter er et sikkert og godt alternativ med mindre fare for uheldige virkninger enn sprøyter. Påbegynn behandling med 1 mg daglig. Klinisk tilstand og laboratorieprøver bør kontrolleres etter 3 måneder. Øk eventuelt dosen til 2 mg eller start igjen med parenteral behandling hvis manglende terapierespons.

Forebyggende tilførsel av vitamin B₁₂

Vegetarianere og andre som har en diett som er fattig på vitamin B₁₂ bør anbefales kosttilskudd som inneholder vitamin B₁₂ (kan kjøpes reseptfritt på apotek). Pasienter som har gjennomgått fedmekirurgi i form av gastric bypass eller har fjernet fundus- og korpusedelen av ventrikkelen av annen årsak (der parietalcellene som produserer intrinsisk faktor er lokalisert) anbefales forebyggende vitamin B₁₂-behandling, tabletter med 1 mg daglig eller intramuskulære B₁₂-injeksjoner hver tredje måned.

Varighet av behandling

Hvis vitamin B₁₂ mangelen skyldes livsvarige tilstander, er behandlingen livslang. Skyldes den ernæringsvikt eller andre reversible tilstander bør det gis 2 mg peroralt i en måned for å fylle opp kroppens lagre, så 1 mg daglig til behandlingen avsluttes. Deretter bør vitamin B₁₂ verdiene følges årlig for å påse at det ikke oppstår en ny mangel.

Hvordan måles behandlingseffekten?

Ved anemi før behandlingsstart kan det være nyttig å kontrollere hemoglobin og retikulocytter 7-10 dager etter oppstart. Samtidig bør ferritin undersøkes og pasienten må eventuelt få jerntilskudd. Hvis pasienten ikke har retikulocytose, må man revurdere diagnosen. Anemi og høy MCV/MCH vil

vanligvis normaliseres i løpet av to måneder. Homocystein og metylmalonsyre bør vanligvis normaliseres allerede etter en ukes behandling. Vitamin B₁₂ analyse behøver ikke å rekvireres etter oppstart med injeksjonsbehandling siden verdien vil være normal eller høy. Ved peroral behandling anbefales kontroll av vitamin B₁₂ en gang i året.

Laboratorieprøver ved behandling av vitamin B12 mangel

Effekten av igangsatt behandling med vitamin B₁₂ bør følges opp, etter ca. to uker og tre måneder, deretter årlig med kontroll av hemoglobin, MCV/MCH, vitamin B₁₂ og eventuelt MMA eller homocystein.

Mulige sjeldne komplikasjoner ved vitamin B12-behandling

Vær obs på hypokalemi tidlig i behandlingen ved intensiv parenteral vitamin B₁₂-behandling hos anemiske pasienter siden produksjonen av erythrocytter fører til intracellulær influks av kalium. Jernmangel kan oppstå etter at vitamin B₁₂ behandling er initiert siden økt produksjon av erythrocytter krever jern.

Referanser

1. Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamin (vitamin B(12) treatment. An update. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:1-8.
2. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Norden, 2014.
3. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep.* 2006;5:23-33.
4. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:313S-21S.
5. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014;349:g5226.
6. Nexo E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:359S-65S.
7. Carmel R. Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and low serum cobalamin concentrations. *Clin Chem.* 2003;49:1367-74.
8. Hvas AM, Nexo E. Holotranscobalamin-a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? *J Intern Med.* 2005;257:289-98.
9. Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexo E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica.* 2007;92:1711-2.
10. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency-an update. *Haematologica.* 2006;91:1506-12.
11. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexo E. The vitamin B12 absorption test, Cobsorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:432-8.
12. Legemiddelverket. Nytt om legemidler. Vitamin B12 tabletter - et godt alternativ til injeksjoner. 2017.
13. Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J.* 2003;79:218-20.
14. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1268-72.

15. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(3):CD004655.