



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Fylkesforskjeller i utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel

KORT RAPPORT

GUNNAR MOULAND

gunnar.mouland@gmail.com

Samhandlingsavdelingen

Sørlandet sykehus Arendal

Forfatterbidrag: Idé, litteratursøk, datainnsamling, analyse av data og utarbeiding av manus.

Gunnar Mouland er spesialist i allmennmedisin og tidligere fastlege og praksiskonsulent. Han er nå pensjonist.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN LIE BERG

Avdeling for legemiddelstatistikk

Folkehelseinstituttet

Forfatterbidrag: Kvalitetssikring av data.

Christian Lie Berg er cand.pharm., master i folkehelsevitenskap og seniorrådgiver.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MOHAMMAD NOURI SHARIKABAD

Avdeling for legemiddelstatistikk

Folkehelseinstituttet

Forfatterbidrag: Kvalitetssikring av data.

Mohammad Nouri Sharikabad er cand.pharm., dr.philos. og avdelingsdirektør.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HILCHEN THODE SOMMERSCHILD

Avdeling for legemiddelstatistikk

Folkehelseinstituttet

Forfatterbidrag: Datainnsamling, analyse og kvalitetssikring av data og manusbearbeiding.

Hilchen Thode Sommerschild er dr.med., spesialist i indremedisin og geriatri og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Alvorlig mangel på vitamin B₁₂ (kobalamin) er sjelden, men internasjonalt rapporteres det at opptil 26 % av den generelle befolkningen kan ha subklinisk vitamin B₁₂-mangel.

Forekomsten av vitamin B₁₂-mangel er ikke undersøkt i Norge. Fra 2017 har tablettbehandling med vitamin B₁₂-preparater vært et alternativ til tradisjonell behandling

med intramuskulære injeksjoner i Norge. Da vi undersøkte overgang fra injeksjons- til tablettbehandling, oppdaget vi en uventet fylkesforskjell i bruk av vitamin B₁₂-preparater som vi ønsket å undersøke nærmere.

MATERIALE OG METODE

Data om utlevering av vitamin B₁₂-preparater fra apotek i 2020 fordelt på pasientens bostedsfylke ble hentet fra Reseptregisteret. Helfo leverte tall for 2020 om antall refunderte vitamin B₁₂-relaterte laboratorieprøver sortert på pasientkommune.

RESULTATER

I 2020 var salget av reseptpliktige vitamin B₁₂-preparater i Norge på 12 definerte døgndoser (DDD) per innbygger, og det varierte fra 7 til 15 mellom fylkene. Antall utførte laboratorieanalyser varierte fylkesvis fra 26 til 46 per 100 innbyggere for totalt vitamin B₁₂, og fra 21 til 37 for folat. Tilsvarende varierte antall analyser fra 1 til 12 per 100 innbyggere for homocystein, fra 1 til 13 for metylmalonsyre og fra 0,01 til 8,13 for aktivt vitamin B₁₂.

FORTOLKNING

Undersøkelsen viste store fylkesforskjeller i forbruket av vitamin B₁₂-preparater. Forskjellene kan ha flere forklaringer. Ulik rekvirering av vitamin B₁₂-relaterte laboratorieanalyser kan tyde på at legenes utredning og diagnostisering av vitamin B₁₂-mangel kan være medvirkende.

HOVEDFUNN

Bruk av vitamin B₁₂-preparater i 2020 varierte fylkesvis fra 7 til 15 definerte døgndoser per innbygger.

Antall analyser av totalt vitamin B₁₂ varierte fra 26 til 46 per 100 innbyggere mellom fylkene.

Bruk av de supplerende analysene metylmalonsyre og homocystein varierte fylkesvis fra 1 per 100 innbyggere i Agder til henholdsvis 13 og 12 per 100 innbyggere i Vestland.

Vitamin B₁₂ (kobalamin) har en viktig rolle i cellemetabolismen. Alvorlig vitamin B₁₂-mangel kan gi megaloblastanemi og/eller nevrologiske symptomer som nevropati og kognitiv svikt, mens lettere mangel kan gi en rekke uspesifikke symptomer. Forekomsten av vitamin B₁₂-mangel øker med alder, og er litt høyere hos kvinner enn hos menn (3,3 % versus 2,4 % når grensen settes ved totalt vitamin B₁₂ < 148 pmol/L) (1). Den klassiske formen for alvorlig vitamin B₁₂-mangel, med autoimmun gastritt og mangel på intrinsisk faktor, er sjelden i dag (2–3 % av personer over 65 år), mens subklinisk mangel kan sees hos opptil 26 % av befolkningen, avhengig av hvordan vitamin B₁₂-mangel defineres (1,2). Prevalensen i Norge er imidlertid ikke undersøkt (3).

Vitamin B₁₂-mangel har tradisjonelt vært behandlet med intramuskulære injeksjoner av hydroksokobalamin (Vitamin B₁₂ Depot). I 2017 ble det gitt markedsføringstillatelse for tabletter med 1 mg cyanokobalamin (Behapan) i Norge, og tablettbehandling er økende. Overgang fra injeksjon til tabletter har vært anbefalt av bl.a. Haffner og medarbeidere (4), og i 2018 ble det publisert norske retningslinjer for utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne (5). Disse ble revidert i februar 2022 (6).

Siden måling av totalt vitamin B₁₂ har relativt lav sensitivitet og spesifisitet for vitamin B₁₂-mangel, anbefales det å supplere med måling av metylmalonsyre og homocystein når konsentrasjonen av totalt vitamin B₁₂ er på 100–250 pmol/L. Analyse av aktivt vitamin B₁₂

(holo-transkobalamin-2) har litt høyere sensitivitet og spesifisitet enn totalt vitamin B₁₂, og kan brukes som førstelinjeanalyse, men er foreløpig bare tilgjengelig ved noen få laboratorier i Norge.

I 2020 fikk 2,2 % av den norske befolkningen utlevert vitamin B₁₂-substitusjonsbehandling (med preparater fra ATC-gruppe B03B A: Vitamin B₁₂ (cyanokobalamin og analoger)) som injeksjon eller tabletter fra apotek. TrioBe-tabletter (ATC-gruppe A11E A: Vitamin B-kompleks, usammensatte preparater) inneholdende 0,5 mg cyanokobalamin ble registrert som reseptpliktig preparat i 2001 til «forebygging av symptomgivende mangel på vitamin B₆, vitamin B₁₂ og folsyre ved utilstrekkelig inntak av føde eller malabsorpsjon, spesielt hos eldre» (7), og i 2020 fikk 1,9 % av alle nordmenn utlevert dette kombinasjonspreparatet fra apotek. Det selges også kosttilskuddspreparater med varierende mengder vitamin B₁₂.

Under undersøkelse av overgang fra injeksjonsbehandling til peroral behandling oppdaget vi en uventet forskjell mellom fylkene i bruk av vitamin B₁₂-preparater. Vi ønsker her å beskrive og diskutere disse fylkesforskjellene. For å undersøke om ulik utredningspraksis kan ha innvirkning på forbruket, innhentet vi data om antall vitamin B₁₂-relaterte laboratorieanalyser som var rekvirert i hvert fylke.

Materiale og metode

Vi innhentet data om utlevering av vitamin B₁₂-preparater fra apotek i 2020 fra Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). Inkluderte legemidler var TrioBe (tabletter, ATC-gruppe A11E A) og hele ATC-gruppe B03B A, som omfatter preparater til injeksjon (vesentlig Vitamin B₁₂ Depot) og tabletter (vesentlig Behepan). Data fra Reseptregisteret omfatter alt salg fra apotek til enkeltpersoner og er presentert som antall definerte døgndoser (DDD) per innbygger. Tallene ble aggregert på antall personer som fikk minst ett vitamin B₁₂-legemiddel fra de to definerte ATC-gruppene, og antall definerte døgndoser som ble utlevert. Disse dataene ble sortert etter alder, kjønn og fylke.

Fra Helfo fikk vi utlevert antall refunderte vitamin B₁₂-relaterte analyser (totalt vitamin B₁₂, metylmalonsyre, homocystein, folsyre og aktivt vitamin B₁₂) i 2020 for alle ikke-innelliggende pasienter. Dataene kommer fra en ikke-offentlig Helfo-database som inkluderer alle landets laboratorier (private og offentlige), sortert etter pasientens bostedskommune. Vi beregnet fylkestall ved å summere kommunetallene.

Det er ikke krav om godkjenning fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) eller personvernombud for denne typen anonym dataauthenting.

Resultater

Gjennomsnittlig forbruk av alle reseptbelagte vitamin B₁₂-preparater i Norge i 2020 var 12 DDD per innbygger (fylkesvis min.-maks. 7-15), 15 DDD hos kvinner og 8 DDD hos menn. Det var uttalte alders-, kjønns- og fylkesforskjeller i bruken av reseptbelagte vitamin B₁₂-preparater (tabell 1), f.eks. hadde Møre og Romsdal over dobbelt så høyt gjennomsnittlig forbruk som Oslo og Troms og Finnmark.

Tabell 1

Utlevering av reseptpliktige vitamin B₁₂-preparater fra apotek i 2020 målt i DDD per innbygger.

	0-49 år		50-69 år		≥ 70 år		Alle
	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	
Møre og Romsdal	13	2	26	13	41	34	15

	0-49 år		50-69 år		≥ 70 år		Alle
	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	
Vestland	9	3	24	15	48	46	14
Innlandet	9	2	24	13	37	36	14
Rogaland	10	3	28	15	46	45	14
Viken	7	2	22	13	39	39	12
Vestfold og Telemark	7	2	19	11	33	30	12
Trøndelag	6	2	18	10	34	31	10
Nordland	6	2	16	9	27	25	10
Agder	6	1	18	9	28	24	9
Oslo	5	1	15	9	28	29	7
Troms og Finnmark	5	1	12	5	21	20	7
Hele landet	7	2	21	12	36	35	12

Andelen vitamin B₁₂-substitusjonsbehandling med tabletter utgjorde 49 % i 2020. Den var høyest i Trøndelag (65 %) og lavest i Innlandet (36 %).

Totalt ble det i 2020 rekvirert 37 analyser av totalt vitamin B₁₂ per 100 innbyggere (fylkesvis min.-maks. 26-46) hos ikke-inneliggende pasienter (tabell 2), og for 28 % av befolkningen ble det foretatt minst én vitamin B₁₂-analyse. Forbruket av folatanalyser var 30 per 100 innbyggere (fylkesvis min.-maks. 21-37).

Tabell 2

Antall foretatte analyser av vitamin B₁₂-status hos ikke-innlagte pasienter per 100 innbyggere i 2020.

	Plasma- vitamin B ₁₂	Plasma- folat	Plasma- aktivt B ₁₂	Plasma- metylmalonsyre	Plasma- homocystein
Møre og Romsdal	39	31	0,02	1	2
Vestland	40	37	0,02	13	12
Innlandet	46	37	0,07	1	6
Rogaland	34	30	0,01	8	7
Viken	35	29	8,13	5	5
Vestfold og Telemark	38	35	5,90	5	5
Trøndelag	33	25	0,01	3	3
Nordland	35	29	0,01	2	4
Agder	40	32	0,03	1	1
Oslo	39	22	0,25	4	4

	Plasma- vitamin B	Plasma- folat	Plasma- aktivt B	Plasma- metylmalonsyre	Plasma- homocystein
Troms og Finnmark	26	21	0,02	3	2
Hele landet	37	30	2,39	5	5

Forbruket av supplerende analyser (homocystein, metylmalonsyre og aktivt B₁₂) varierte mellom fylkene i langt større grad enn direkte analyser av totalt vitamin B₁₂ og folat (tabell 2).

Diskusjon

Vi fant at forbruket av vitamin B₁₂-preparater varierte mye mellom fylkene. Variasjonen kan være systematisk eller tilfeldig, og systematisk variasjon kan være berettiget eller uberettiget (8). Ulikheter mellom fylkene i 2020 kan være tilfeldig, men vi fant samme tendens i 2011 (data ikke vist). Ulik populasjonssammensetning kan forklare noe av ulikhetene. Det er svært små kjønnsforskjeller mellom fylkene, men alderssammensetningen varierer. Oslo har lavest og Innlandet høyest andel eldre, hvilket samsvarer godt med forbruk av reseptpliktige medisiner generelt: Sammenliknet med landsgjennomsnittet har Oslo 15 % lavere og Innlandet 20 % høyere totalforbruk, målt i DDD (9). Bruk av vitamin B₁₂-preparater følger bare delvis samme mønster: Rogaland, Vestland og Møre og Romsdal har relativt høyt forbruk i forhold til antall eldre, mens Agder, Nordland og Troms og Finnmark har lavt forbruk. Kvinner har høyere forbruk av vitamin B₁₂-preparater enn menn i alle aldersgrupper. Av uviss grunn er den absolutte kjønnsforskjellen spesielt stor i aldersgruppen 50–69 år og den relative kjønnsforskjellen spesielt stor i aldersgruppen 0–49 år.

Andre faktorer som kan påvirke vitamin B₁₂-nivået er blant annet genetikk, gjennomgåtte ventrikkeloperasjoner, kosthold og bruk av medikamenter som interfererer med vitamin B₁₂-metabolismen (1). Det er imidlertid lite trolig at disse faktorene er så skjevfordelte at de bidrar vesentlig til fylkesforskjellene.

Videre kan det være variasjoner når det gjelder legenes *diagnostisering* av vitamin B₁₂-mangel. Oppmerksomhet på vitamin B₁₂-mangel som årsak til diffuse nevrologiske og psykiske symptomer kan påvirkes av lokale forhold som regionale kurs, ulike typer eller grader av legemiddelinformasjon, lokale rutiner (blant annet ferdige analysepakker), hvilke analyser laboratoriet tilbyr, og om laboratoriet automatisk etterbestiller supplerende laboratorieanalyser ved gitte svar på totalt vitamin B₁₂, såkalt reflekstesting. Vitamin B₁₂-relaterte analyser brukes både i utredning og kontroll. Det er relativt små fylkesforskjeller når det gjelder rekvirering av totalt vitamin B₁₂ og folat (tabell 2), mens supplerende analyser (metylmalonsyre og homocystein) og aktivt vitamin B₁₂ rekvireres svært ulikt. Tilsvarende funn ble gjort i en masteroppgave fra 2019 (10). Siden det er relativt liten fylkesvariasjon i antall analyser av totalt vitamin B₁₂, kan man anta at antall prøvesvar med verdi i grenseland (100–250 pmol/L) også er noenlunde likt, gitt at svarfordelingen på totalt vitamin B₁₂-analyser er omtrent den samme over hele landet. Hvis alle fulgte retningslinjene (6), skulle man forvente omtrent lik bruk av tilleggsanalysene. Når så ikke er tilfelle, kan noe av forklaringen være at retningslinjene for utredning og behandling følges i ulik grad, og at dette medfører at en del tilfeller av vitamin B₁₂-mangel ikke diagnostiseres. Varierende etterlevelse av retningslinjer er også vist for andre kliniske områder (11). Sparehensyn kan muligens bidra til overdreven forsiktighet med å rekvirere tilleggsanalyser tross relativt lave refusjonsbeløp (20–22 kr for totalt vitamin B₁₂ og 51–55 kr for metylmalonsyre).

En styrke ved undersøkelsen er at vi har undersøkt total forskrivning og rekvirering i alle fylker, og ikke kun et utvalg. En svakhet er at fylkestall er summen av mange enkeltlegers praksis og kan maskere betydelige ulikheter mellom legene. Tallene fra Reseptregisteret omfatter kun legemidler utlevert fra apotek etter resept.

Geografiske forskjeller i medikamentbruk er relativt lite omtalt. I Norge er det bl.a. beskrevet store fylkesforskjeller i bruk av litium (12) og vanedannende medikamenter (13). I et videre perspektiv kan påvisning av geografiske forskjeller i medikamentbruk bidra til en mer generell kartlegging av over- og underforbruk av helsetjenester (14,15).

Som oppfølging av vår undersøkelse kan det være interessant å kartlegge om det er reelle forskjeller i vitamin B₁₂-nivå i ulike deler av landet, og om det er regionale forskjeller i hvordan fastleger håndterer analysesvar med vitamin B₁₂-verdier i grenseområdet, samt om ulikt analyserepertoar i fylkene kan forklare noe av forskjellene.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17040. [PubMed][CrossRef]
2. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1097–100. [PubMed][CrossRef]
3. Legemiddelhåndboka. T4.1.2.1 Vitamin B₁₂-mangel. https://www.legemiddelhandboka.no/T4.1.2.1/Vitamin_B_12_-mangel Lest 18.6.2022.
4. Haffner J, Hager HB, Iversen PO et al. Ikke nødvendig med injeksjoner ved vitamin B12-mangel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138: 1602–3. [PubMed][CrossRef]
5. Nyquist E, Hager HB, Iversen PO et al. Utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne. 1. utg., 2018. https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/retningslinjer-vitamin-b12_endelig-120318.pdf Lest 18.6.2022.
6. Nyquist E, Hager HB, Iversen PO et al. Utredning og behandling av vitamin B₁₂-mangel hos voksne. 2. utg., 2022. https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/retningslinjer-vitamin-b12-endelig-en-14_03_22.docx.pdf Lest 18.6.2022.
7. Felleskatalogen. TrioBe «Viatrix». <https://www.felleskatalogen.no/medisin/triobe-viatrix-564846> Lest 18.6.2022.
8. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE). Indikatorer for måling av uberettiget variasjon. Utredning fra SKDE for de regionale helseforetakene. November 2016. [https://helse-nord.no/Documents/SKDE/SKDE%20Publikasjoner/Indikatorer%20for%20om%C3%A5ling%20av%20uberettiget%20variasjon%20\(SKDE%202016\).pdf](https://helse-nord.no/Documents/SKDE/SKDE%20Publikasjoner/Indikatorer%20for%20om%C3%A5ling%20av%20uberettiget%20variasjon%20(SKDE%202016).pdf) Lest 13.8.2022.
9. Apotekforeningen. Store fylkesforskjeller i legemiddelbruken. Pressemelding 21.2.2021. <https://www.mynewsdesk.com/no/apotekforeningen/pressreleases/store-fylkesforskjeller-i-legemiddelbruken-3075580> Lest 18.6.2022.
10. Amundsen EK. Medisinsk biokjemi: Oversikt og variasjon i bestilling av analyser i primærhelsetjenesten og på poliklinikker i spesialisthelsetjenesten i Norge i 2018. Masteroppgave. Oslo: Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo, 2019. <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/73847/EKAmundsen-master-helseadministrasjon-01-12-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Lest 18.6.2022.
11. Austad B, Hetlevik I, Mjølstad BP et al. Applying clinical guidelines in general practice: a qualitative study of potential complications. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 92. [PubMed][CrossRef]
12. Bramness JG. Bruk av litium i Oslo og i Sogn og Fjordane. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 855–7. [PubMed][CrossRef]
13. Folkehelseinstituttet. Bruk av vanedannende legemidler i Norge 2005–2013. Rapport, 2014. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/bruk-av-vanedannende-legemidler-pdf.pdf> Lest 18.6.2022.
14. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE). Likeverdige helsetjenester – uansett hvor du bor? Helseatlas. <https://helseatlas.no/> Lest 18.6.2022.

15. Legeforeningen. For mye, for lite eller akkurat passe? Om variasjon, over- og underforbruk i helsetjenesten. Rapport, 2016.
https://www.legeforeningen.no/contentassets/ba01fe487d894fdo8516b5a803ba7b7b/for-mye_for-lite-eller-akkurat-passe.pdf Lest 18.6.2022.

Publisert: 5. september 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0749
Mottatt 21.10.2021, første revisjon innsendt 24.2.2022, godkjent 18.6.2022.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. april 2023.