

Vitamine-B₁₂

Samenvatting

Inhoud

1. Bij vermoeden van een vitamine-B₁₂-deficiëntie

1 Bij vermoeden van een vitamine-B₁₂-deficiëntie

Bepalingen

- vitamine-B₁₂
- MMA (indien laag normaal)

Indicatie

- Overweeg bepaling van de vitamine-B₁₂-concentratie bij:
 - anemie
 - neurologische symptomen (met name paresthesieën en ataxie)
 - deficiënte voeding en ziekten die leiden tot verminderde resorptie van vitamine-B₁₂.

Afkap- en referentiewaarden

Totaal vitamine-B ₁₂ - verlaagd - laag normaal - normaal	< 150 pmol/L ^a 150-250 pmol/L > 250 pmol/L
Actief vitamine-B ₁₂ - verlaagd - laag normaal - normaal	< 20 pmol/L 20-35 pmol/L > 35 pmol/L
Methylmalonzuur	afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode (meestal < 0,35 - 0,45 umol/L)

De afkapwaarden van vitamine-B₁₂ kunnen, afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode, afwijken.

Verder beleid

- Overweeg een proefbehandeling met (oraal) vitamine-B₁₂ bij een verlaagde vitamine-B₁₂ concentratie of een laag normale vitamine-B₁₂-concentratie (150-250 pmol/L) (als alternatief voor het bepalen van de MMA).
- Overweeg de serumfoliumzuurconcentratie te bepalen bij klachten passend bij een vitamine-B₁₂-deficiëntie en een normale vitamine-B₁₂-concentratie.
- Verwijs naar een internist of bepaal antistoffen tegen intrinsic factor bij vermoeden van atrofische gastritis.

^a Het NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B₁₂-deficiëntie noemt een afkapwaarde van 148 pmol/L. Gezien het kritische verschil (een betekenisvol verschil tussen twee laboratoriumbepalingen) van deze bepaling van 15% is op grond van praktische overwegingen in het algoritme gekozen voor een afkappunt van 150 pmol/L. Verder kunnen afkapwaarden van vitamine-B₁₂, afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode afwijken.

Laboratoriumdiagnostiek Vitamine-B₁₂

Inhoud

Belangrijkste aanbevelingen

ICPC-codering

Inleiding

1. Bij vermoeden van een vitamine-B₁₂-deficiëntie

Vermelding op het probleemgeoriënteerd aanvraagformulier

Literatuur

Belangrijkste aanbevelingen

- De huisarts kan het aanvragen van de vitamine-B₁₂-concentratie overwegen bij:
 - anemie
 - neurologische symptomen (met name paresthesieën en ataxie)
 - deficiënte voeding en ziekten die leiden tot verminderde resorptie van vitamine-B₁₂.
- (Routinematig) aanvragen van de vitamine-B₁₂-concentratie bij langdurig gebruik van metformine, protonpompremmers, cognitieve stoornissen en algemene klachten zoals vermoeidheid of spierzwakte zonder andere aanwijzingen voor een vitamine-B₁₂-deficiëntie wordt niet aanbevolen.
- De huisarts vraagt in eerste instantie de totaal vitamine-B₁₂-concentratie of de actief vitamine-B₁₂-concentratie aan.
- Bij een laag normale waarde van de totaal vitamine-B₁₂-concentratie (150-250 pmol/L) of de actief vitamine-B₁₂-concentratie (20-35 pmol/L) wordt bepaling aanbevolen van de methylmalonzuurconcentratie.
- De huisarts kan als alternatief voor bepaling van de methylmalonzuurconcentratie een proefbehandeling met vitamine-B₁₂ voorschrijven.

ICPC-codering

Koppeling aan de ICPC code B81 Pernicieuze/foliumzuurdeficiëntie-anemie bij patiënten met anemie vindt plaats in het LESA Hoofdstuk Anemie. Aangezien de overige indicaties voor het aanvragen van een vitamine-B₁₂-concentratie in de huisartsenpraktijk weinig voorkomen wordt koppeling aan andere ICPC-codes niet geadviseerd.

Inleiding

Epidemiologie

Vitamine-B₁₂-deficiëntie komt bij 5-10 procent van de bevolking voor (op grond van onderzoek waarin een grenswaarde van <150 pmol/L werd aangehouden).¹ Vooral mensen met een deficiënt voedingspatroon (zoals bij veganisme), alcoholgebruik en dementie lopen het risico op een vitamine-B₁₂-tekort.^{2,3} Bij ouderen is malabsorptie van vitamine-B₁₂ door atrofische gastritis (met als gevolg pernicieuze anemie) de belangrijkste oorzaak. Verder kunnen ziekten van het ileum (ziekte van Crohn) en geneesmiddelen (langdurig gebruik van metformine en protonpompremmers) een oorzaak zijn.

Pathofysiologie

Vitamine-B₁₂ komt van nature alleen voor in voedsel van dierlijke oorsprong, zoals vlees en zuivel. Vitamine-B₁₂ wordt in de maag vrijgemaakt door maagzuur en pepsine en gebonden aan intrinsic factor. Het intrinsic factor-vitamine-B₁₂-complex wordt in de dunne darm geresorbeerd. Het wordt in het lichaam vooral opgeslagen in de lever. Vitamine-B₁₂ is in het plasma gebonden aan twee eiwitten: haptocorrine en transcobalamine. Alleen het aan transcobalamine gebonden vitamine-B₁₂ kan door alle lichaamscellen worden opgenomen en wordt daarom ook wel het 'actief vitamine-B₁₂' genoemd.

Vitamine-B₁₂ speelt een rol bij de vorming van methionine uit homocysteïne en foliumzuur en het methylmalonzuurmetabolisme.⁴ Methionine is noodzakelijk bij de processen waarbij een methylgroep van de ene organische verbinding op een andere wordt overgezet. Vitamine-B₁₂ is verder van belang bij de afbraak van bepaalde aminozuren en de koppeling daarvan met de citroenzuurcyclus. Verstoring van deze processen door een tekort aan vitamine-B₁₂ leidt tot verminderde aanmaak van noodzakelijke organische verbindingen in het

lichaam. Een niet synchrone rijping van cytoplasma en celkernen van bloedcellen leidt tot een ineffectieve erythropoïese met een megaloblastair bloedbeeld (macrocytaire anemie); demyelinisatie en axonale degeneratie van zenuwcellen leidt tot neurologische klachten.^{2,3}

Diagnostiek en behandeling

Vitamine-B₁₂-deficiëntie kan tot uiting komen in neurologische symptomen en anemie (onder andere pernicieuze anemie).⁵ Vroege neurologische symptomen zijn: paresthesieën en gnostische sensibiliteitsstoornissen waarbij er bij onderzoek verschijnselen van een achterstrengstoornis zijn (het gevoel op vilt te lopen, koud aanvoelen van het been, een gestoorde vibratiezin, ataxie). Vaak ontstaat ook een polyneuropathie. Later ontstaan piramidebaanstoornissen. Psychische veranderingen ('pseudodementie') kunnen de neurologische afwijkingen begeleiden. Hematologische afwijkingen lopen niet parallel aan de neurologische afwijkingen en zijn vaak pas laat aanwezig.

Van cognitieve stoornissen, spierzwakte en vermoeidheidsklachten is het onduidelijk of zij het gevolg kunnen zijn van een vitamine-B₁₂-deficiëntie. Van deze klachten is het niet aangetoond of is het onduidelijk of suppletie van vitamine-B₁₂ de klachten vermindert.⁶ Bij deze klachten wordt daarom niet geadviseerd de vitamine-B₁₂-concentratie te bepalen.

Bij patiënten die langdurig metformine of protonpompremmers gebruiken en geen klachten van een vitamine-B₁₂-deficiëntie hebben, wordt niet geadviseerd te screenen op een vitamine-B₁₂-deficiëntie.⁷ Er is vooralsnog geen bewijs dat screenen op vitamine-B₁₂-deficiëntie bij deze gebruikers tot gezondheidswinst leidt, noch dat het kosteneffectief is.

Tenslotte wordt ook bij personen zonder klachten niet geadviseerd de vitamine-B₁₂-concentratie te bepalen: in populatieonderzoek wordt vaak bij personen zonder klachten een verlaagde vitamine-B₁₂-concentratie gevonden. De serumspiegels blijken over verloop van tijd te fluctueren en herstellen vaak spontaan.¹⁰

Voor verdere informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaarden Anemie, Diabetes mellitus type 2 en Dementie en het NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B₁₂-deficiëntie.^{4, 5, 7, 8}

Bepalingen voor het vaststellen van een vitamine-B₁₂-deficiëntie

Voor het vaststellen van een vitamine-B₁₂-deficiëntie wordt gewoonlijk de totaal vitamine-B₁₂-concentratie bepaald. Bij patiënten met pernicieuze anemie is de vitamine-B₁₂-concentratie echter niet altijd verlaagd. De afgelopen jaren is daarom onderzoek gedaan naar de waarde van andere bepalingen om een vitamine-B₁₂-deficiëntie beter vast te kunnen stellen. Het gaat hierbij om stoffen die een rol spelen in het vitamine-B₁₂-metabolisme waarbij men op pathofysiologische gronden van mening is dat zij een betere maat zijn voor een vitamine-B₁₂-deficiëntie: actief vitamine-B₁₂, methylmalonzuur (MMA) en homocysteïne. Meting van de actief vitamine-B₁₂-concentratie wordt gezien als een maat voor de beschikbaarheid van vitamine-B₁₂ op weefselniveau. Verhoogde spiegels van methylmalonzuur en homocysteïne ontstaan bij gebrek aan vitamine-B₁₂.

Men schat de sensitiviteit van de totaal vitamine-B₁₂-bepaling (grenswaarde <148 pmol/L) voor het vaststellen van een vitamine-B₁₂-deficiëntie bij patiënten met megaloblastaire anemie op 95-97%.⁹ De specificiteit wordt geschat op minder dan 80%.⁸ 3-5 % van de personen met een klinische vitamine-B₁₂-deficiëntie heeft een vitamine-B₁₂-concentratie hoger dan 148 pmol/L. Er zijn aanwijzingen dat methylmalonzuur een hogere sensitiviteit heeft dan de totaal vitamine-B₁₂-concentratie (in populatieonderzoek is het methylmalonzuur vaak verhoogd bij laag normale vitamine-B₁₂-concentraties).^{10,11} De specificiteit van homocysteïne is lager dan die van methylmalonzuur (een verhoogde homocysteïneconcentratie kan ook het gevolg zijn van een foliumzuurtekort, een tekort aan vitamine-B₆ of een verminderde nierfunctie en komt veel voor in de open populatie).¹¹

Behandelgrens

De afgelopen jaren is er ook discussie geweest over de behandelgrens bij een vitamine-B₁₂-deficiëntie. De oude behandelgrens van 59 pmol/L berustte op de aanwezigheid van anemie, maar wordt inmiddels als te laag beschouwd omdat neurologische afwijkingen zonder anemie die verbetert op toediening van vitamine-B₁₂ bij waarden tot 150 pmol/L voorkomt.⁹ Omdat 3-5 % van de personen met een klinische vitamine-B₁₂-deficiëntie een vitamine-B₁₂-concentratie hoger dan 150 pmol/L heeft, wordt ook wel geadviseerd de behandelwaarde voor de vitamine-B₁₂-concentratie nog verder te verhogen, bijvoorbeeld naar 250 pmol/L. Echter: bij een hoger afkappunt loopt de prevalentie van een vitamine-B₁₂-deficiëntie bij ouderen in de open populatie enorm op (van 25% bij een afkappunt van 150 pmol/L naar 60% bij een afkappunt van 250 pmol/L).³

Algoritme

Ondanks alle discussies omtrent de waarde van de verschillende bepalingen voor het vaststellen van een vitamine-B₁₂-deficiëntie, is op grond van bovenstaande en praktische overwegingen (beschikbaarheid en kosten van de verschillende bepalingen) een algoritme gemaakt met afkapwaarden voor behandeling dat voor laboratoria en huisartsen kan dienen als houvast bij het aanvragen en (vervolg)beleid bij vermoeden van een vitamine-B₁₂-deficiëntie.

1 Bij vermoeden van een vitamine-B₁₂-deficiëntie

Bepalingen

- vitamine-B₁₂
- MMA (indien laag normaal)

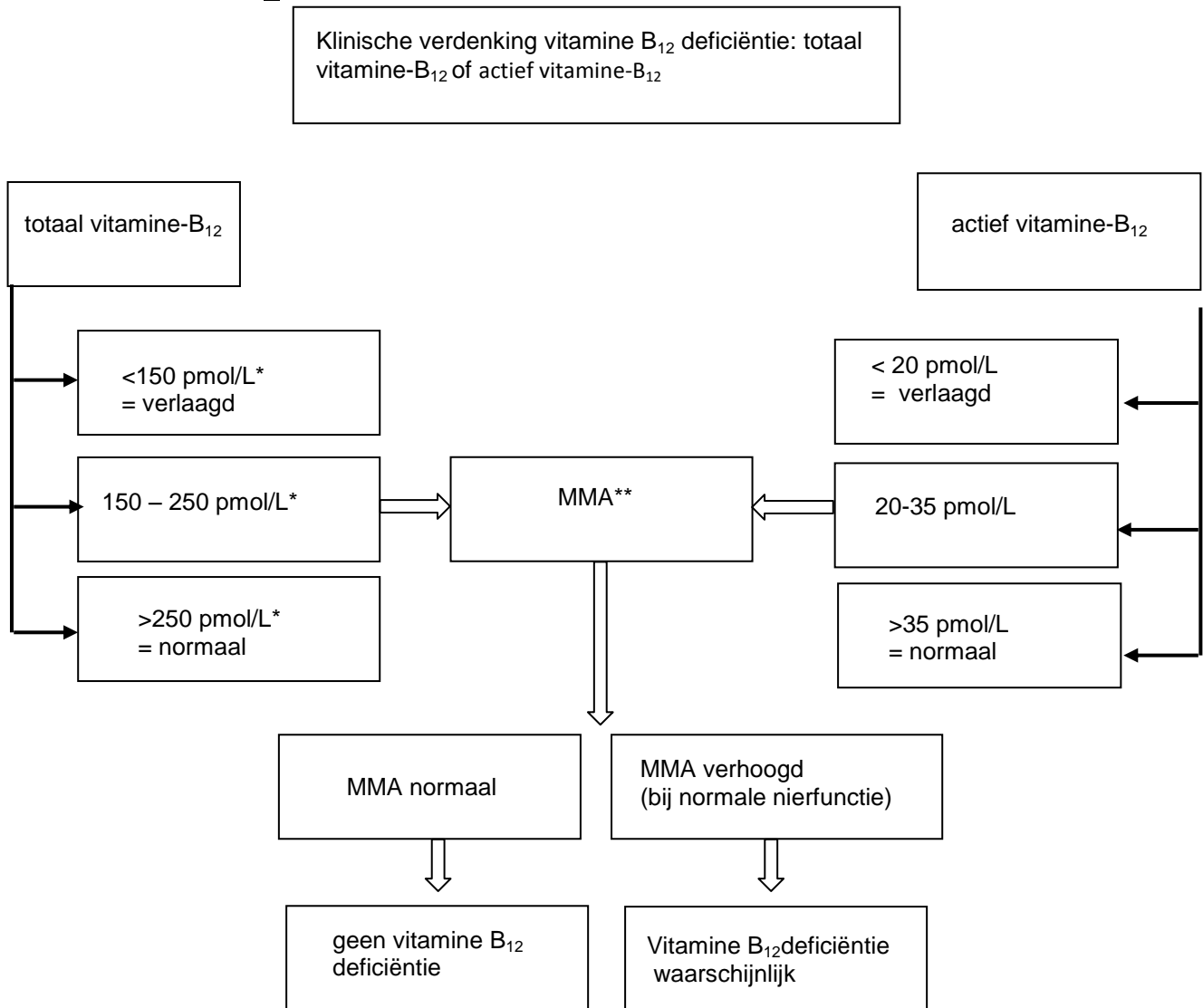
Indicatie

De aanvraag voor vitamine-B₁₂ onderzoek past bij onderzoek naar oorzaken van anemieën en neurologische symptomen (met name paresthesieën en ataxie). Daarnaast kan overwogen worden het aan te vragen indien er sprake is van (vermoeden van een) deficiënte voeding en ziekten die leiden tot verminderde resorptie van vitamine-B₁₂.

Routinematig aanvragen van de vitamine-B₁₂-bepaling bij andere klachten zoals vermoeidheid, duizeligheid, concentratiestoornissen of een verminderde cognitie wordt niet aanbevolen. Ook bij patiënten die langdurig metformine of protonpompremmers gebruiken wordt routinematige controle van de vitamine-B₁₂-concentratie niet aanbevolen.

Bij een laag normale vitamine-B₁₂-concentratie kan een vervolgbepaling van methylmalonzuur meer zekerheid geven over het bestaan van een vitamine-B₁₂-deficiëntie (zie *Algoritme Vitamine B₁₂*). Alternatief is een proefbehandeling met vitamine B₁₂ (zie *verder beleid*).⁸

Algoritme Vitamine B₁₂



*De afkapwaarden van vitamine-B₁₂ kunnen, afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode, afwijken.

** Overweeg tevens de nierfunctie te bepalen indien niet bekend. Indien de MMA-bepaling niet beschikbaar is, is bepaling van het homocysteïne een alternatief.

Achtergrondinformatie bij de bepalingen

Vitamine B₁₂

Gewoonlijk wordt de serumconcentratie van het *totaal vitamine-B₁₂* bepaald. De totaal vitamine-B₁₂-concentratie betreft zowel aan haptocorrine als het aan transcobalamine gebonden vitamine-B₁₂. De bepaling kent geen stoorfactoren, kan uit serum worden bepaald en de patiënt hoeft niet nuchter te zijn of aan andere voorwaarden te voldoen. In de zwangerschap kan de vitamine-B₁₂-concentratie foutief verlaagd zijn, bij leveraandoeningen (levercirrhose, levermetastasen) en hematologische maligniteiten foutief (sterk) verhoogd.¹²⁻¹⁴ Verder dient men er rekening mee te houden dat aanwezigheid van antistoffen tegen intrinsic factor in het bloed van de patiënt kunnen interfereren met de bepaling van vitamine-B₁₂. Ook dit is een reden waardoor de uitslag foutief te hoog kan uitvallen. De vitamine-B₁₂-concentratie kan over de tijd fluctueren. Als alternatief voor de bepaling van het totaal vitamine-B₁₂ gebruiken sommige laboratoria bepaling van het *actief vitamine-B₁₂* (ook wel: holotranscobalamine, transcobalamine II). Met deze test wordt de vitamine-B₁₂-concentratie gemeten die in het plasma aan het transporteiwit transcobalamine II is gebonden (6-20 % van de totale vitamine-B₁₂-concentratie in serum).¹¹ In onderzoek met methylmalonzuur als gouden standaard heeft

actief vitamine-B₁₂ iets betere accuratesse dan totaal vitamine-B₁₂.¹⁵⁻¹⁸ Onduidelijk is echter of dit ook klinisch relevant is.¹⁷⁻²⁰

Methylmalonzuur

Methylmalonzuur is een van de metabolieten van biochemische reacties waarbij vitamine-B₁₂ betrokken is en is daarmee een merker voor tekort van vitamine-B₁₂ op weefselniveau. Bij een pernicieuze anemie worden vaak waarden van > 1 umol/L gevonden. Methylmalonzuur wordt renaal geklaard en kan licht verhoogd zijn bij een verminderde nierfunctie. 20% van de ouderen in de open populatie heeft een verhoogde methylmalonzuurconcentratie.¹⁰ Dit betekent dat de interpretatie van een licht verhoogde MMA bij een verminderde nierfunctie moeilijk te interpreteren is. Voor bepaling van de methylmalonzuurconcentratie zijn massaspectrometrische technieken vereist: niet alle laboratoria voeren de bepaling uit. Daarnaast is de bepaling kostbaar.

Afkap- en referentiewaarden

Totaal vitamine-B ₁₂ - verlaagd - laag normaal - normaal	< 150 pmol/L ^b 150-250 pmol/L > 250 pmol/L
Actief vitamine-B ₁₂ - verlaagd - laag normaal - normaal	< 20 pmol/L 20-35 pmol/L > 35 pmol/L
Methylmalonzuur	afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode (meestal < 0,35 - 0,45 umol/L)

De afkapwaarden van vitamine-B₁₂ kunnen, afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode, afwijken.

Verder beleid

- De huisarts overweegt bij een verlaagde vitamine-B₁₂ concentratie een (proef)behandeling met (oraal) vitamine-B₁₂. Ook bij een laag normale vitamine-B₁₂-concentratie (150-250 pmol/L) kan een proefbehandeling met vitamine-B₁₂ gedurende 3 maanden als alternatief voor het bepalen van de MMA-concentratie zijn.
- Bij klachten en een normale vitamine-B₁₂-concentratie kan men overwegen de foliumzuurconcentratie te bepalen (het klinisch beeld bij een foliumzuurdeficiëntie is vergelijkbaar is met dat van een vitamine-B₁₂-deficiëntie).
- De huisarts verwijst naar een internist of bepaalt antistoffen tegen intrinsic factor bij vermoeden van een atrofische gastritis (omdat hierbij levenslang behandeld moet worden). De aanwezigheid van antistoffen maakt pernicieuze anemie waarschijnlijk (hoge specificiteit), maar de afwezigheid sluit de diagnose niet uit (lage sensitiviteit).

Bespreekpunten voor regionaal overleg

Regionale werkafspraken kunnen de basis vormen voor een diagnostisch toetsoverleg en regionale nascholing. Bij het regionaal overleg tussen huisartsen en het huisartsen- of ziekenhuislaboratorium kunnen aandachtspunten zijn:

- Voorkeur laboratorium totaal of actief vitamine-B₁₂ bepaling;
- Kosten MMA bepaling, als reflexbepaling aanbieden bij laag normaal vitamine-B₁₂?

Vermelding op het probleemgeoriënteerd aanvraagformulier

Vitamine-B₁₂-deficiëntie (met name bij paresthesieën en ataxie)

- vitamine-B₁₂
 - indien laag normaal: MMA

Gezien het feit dat de indicaties voor het aanvragen van een vitamine-B₁₂-concentratie in de huisartsenpraktijk weinig voorkomen, is het niet zinvol deze bepaling standaard op te nemen op het regionale, papieren aanvraagformulier. Opname in het digitaal aanvraagstelsel is wél zinvol.

Literatuur

1. Duyvendak M, Veldhuis GJ. Vitamine-B₁₂-suppletie liever oraal dan parenteraal. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:B485.
2. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. Curr Opin Gastroenterol 2012;28(2):151-8.
3. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
4. Wiersinga WJ, Rooij SE de, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:2789-94.
5. NHG-Standaard Anemie. www.nhg.org.
6. NHG-Standaard Dementie. www.nhg.org
7. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. www.nhg.org.
8. Wiersma Tj, Wouterse-Koch H. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B₁₂-deficiëntie. Huisarts Wet 2014;57:473-5.
9. 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; 15-12S.
10. Green T. Discussion: indicators for assessing folate and vitamin-B₁₂-status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. Food and Nutrition Bulletin 2008; 29: S64-6.
11. Van den Ouweland JMW, Beijers AM, Van Daal HW. Diagnostische opbrengst van standaard reflexmeting op serum methylmalonzuur voor het vaststellen van een functioneel vitamine-B₁₂ tekort. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011;36:263-4.
12. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. QJM 2013;106:505-15.
13. Ermens AAM, Vlasveld LTh, Van Marion-Kievit JA, Lensen CJPA, Lindemans J. De betekenis van een te hoge cobalamineconcentratie in het bloed. Ned Tijdschr Geneeskd. 2002;146:459-64.
14. Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexø E. Holotranscobalamin remains unchanged during Pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. Haematologica 2007;92:1711-2.
15. Heil SG, Jonge R de, Rotte MC de, Wijnen M van, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC, Pekelharing JM, Adriaansen HJ, Sanders E, Trienekens PH, Rammeloo T, Lindemans J. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. Ann Clin Biochem 2012; 49: 184-9.
16. Hvas AM, Nexø E. Holocobalamin – a first choice assay for diagnosing early vitamin B₁₂ deficiency? J Int Med 2005;257:289-98.

17. Nexo E, Hoffmann-Lücke E#. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;S1-7.
18. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas M, Schneede J, Birks J et al. Detection of Vitamin B₁₂ Deficiency in Older People by Measuring Vitamin B₁₂ of the Active Vitamin B₁₂, Holotranscobalamin. *Clin Chem* 2007;53:963-70.
19. Schrempf, W., Eulitz, M., Neumeister, V, Siegert G, Koch R, Reichmann H et al. Utility of measuring vitamin B12 and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B12 deficiency syndromes. *J Neurol* 2011;258:393-401.
20. Carmel R. Holotranscobalamin: Not Ready for Prime Time. *Clin Chem* 2012;58:643-6.