

Laboratoriumdiagnostiek Vitamine B12-deficiëntie (LESA)

Eerste versie mei 2018

Inhoud

[Belangrijkste aanbevelingen](#)

[ICPC-codering](#)

[Inleiding](#)

1. [Bij vermoeden van een vitamine B₁₂-deficiëntie](#)

[Bespreekpunten voor regionaal overleg](#)

[Vermelding op het probleemgeoriënteerd aanvraagformulier](#)

[Literatuur](#)

Belangrijkste aanbevelingen

- De huisarts kan het aanvragen van het vitamine B₁₂-gehalte 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 het vitamine B₁₂-gehalte 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.
- Vraag in eerste instantie het totaal vitamine B₁₂-gehalte of het actief vitamine B₁₂-gehalte aan.
- Bij een laag normale waarde van het totaal vitamine B₁₂-gehalte (150-250 pmol/L) of het actief vitamine B₁₂-gehalte (20-35 pmol/L) wordt bepaling aanbevolen van het methylmalonzuurgehalte.
- De huisarts kan als alternatief voor bepaling van het methylmalonzuurgehalte 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-spiegel in de huisartsenpraktijk weinig voorkomen, wordt koppeling aan andere ICPC-codes niet geadviseerd.

Inleiding

Epidemiologie

Vitamine B₁₂-deficiëntie komt bij 5 tot 10% 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-deficiëntie.^{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 erythropoëse met een megaloblastair bloedbeeld (macrocytaire anemie); demyelinisatie en axonale degeneratie van zenuwcellen leiden 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.

Het is onduidelijk of cognitieve stoornissen, spierzwakte en vermoeidheidsklachten het gevolg zijn van een vitamine B₁₂-deficiëntie. Het is niet aangetoond of onduidelijk of suppletie van vitamine B₁₂ deze klachten vermindert.⁶ Bij deze klachten wordt daarom niet geadviseerd het vitamine B₁₂-gehalte 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 screening bij deze gebruikers tot gezondheidswinst leidt, noch dat het kosteneffectief is.

Ten slotte wordt ook bij personen zonder klachten niet geadviseerd het vitamine B₁₂-gehalte te bepalen: in populatieonderzoek wordt vaak bij personen zonder klachten een verlaagd vitamine B₁₂-gehalte 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](#).

Bepalingen voor het vaststellen van een vitamine B₁₂-deficiëntie

Voor het vaststellen van een vitamine B₁₂-deficiëntie wordt gewoonlijk het totaal vitamine B₁₂-gehalte bepaald. Bij patiënten met pernicieuze anemie is de vitamine B₁₂-spiegel 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 het actief vitamine B₁₂-gehalte wordt gezien als een maat voor de vitamine B₁₂-deficiëntie 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-spiegel > 148 pmol/L. Er zijn aanwijzingen dat methylmalonzuur een hogere sensitiviteit heeft dan het totaal vitamine B₁₂-gehalte (in populatieonderzoek is het methylmalonzuur vaak verhoogd bij laag normale vitamine B₁₂-gehaltenes).^{10,11} De specificiteit van homocysteïne lijkt lager te zijn dan die van methylmalonzuur (een verhoogde homocysteïnespiegel kan ook het gevolg zijn van een

foliumzuurdeficiëntie, een tekort aan vitamine B₆ of een verminderde nierfunctie en komt veel voor in de open populatie).¹¹

Behandelgrens

De afgelopen jaren is er 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-spiegel > 150 pmol/L heeft, wordt ook wel geadviseerd de behandelwaarde voor de vitamine B₁₂-spiegel nog verder te verhogen, bijvoorbeeld naar 250 pmol/L. Bij een hoger afkappunt loopt de prevalentie van een vitamine B₁₂-deficiëntie bij ouderen in de open populatie echter 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 over 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 afkappwaarden voor behandeling dat voor laboratoria en huisartsen kan dienen als houvast bij het aanvragen en bepalen van (vervolg)beleid bij vermoeden van een vitamine B₁₂-deficiëntie.

1. Bij vermoeden van een vitamine B₁₂-deficiëntie

Bepalingen

- Vitamine B₁₂
- MMA (indien vitamine B₁₂-gehalte laag normaal)

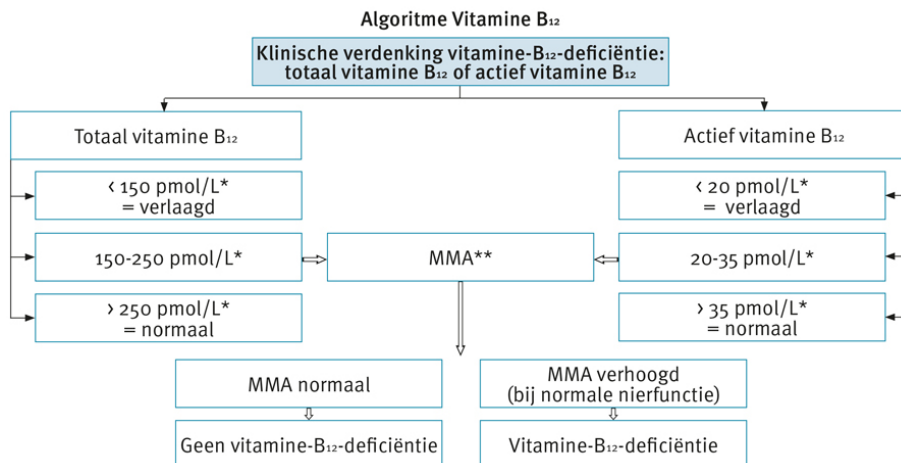
Indicatie

De aanvraag voor vitamine B₁₂-onderzoek past bij onderzoek naar oorzaken van anemieën en neurologische symptomen (met name paresthesieën en ataxie). Daarnaast kan het aangevraagd worden 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 het vitamine B₁₂-gehalte niet aanbevolen.

Bij een laag normale vitamine B₁₂-spiegel 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



* De afkappwaarden van (actief) vitamine B₁₂ kunnen, afhankelijk van het laboratorium en de gebruikte methode afwijken.

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

Figuur Algoritme Vitamine B₁₂ (klik op afbeelding om figuur te vergroten)

Achtergrondinformatie bij de bepalingen

Vitamine B₁₂

Gewoonlijk wordt de concentratie van het totaal vitamine B₁₂-gehalte bepaald. Het totaal vitamine B₁₂-gehalte betreft zowel aan haptocorrine als het aan transcobalamine gebonden vitamine B₁₂. De bepaling kent geen stoornissen, 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-spiegel foutief verlaagd zijn, bij leveraandoeningen (levercirrose, levermetastasen) en hematologische maligniteiten foutief (sterk) verhoogd.¹²⁻¹⁴ Houd er rekening mee dat aanwezigheid van antistoffen tegen intrinsic factor in het bloed van de patiënt kan interfereren met de bepaling van vitamine B₁₂. Ook dit is een reden waardoor de uitslag foutief te hoog kan uitvallen. Het vitamine B₁₂-gehalte 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 het vitamine B₁₂-gehalte gemeten dat in het plasma aan het transporteiwit transcobalamine II is gebonden (6-20% van het totale vitamine B₁₂-gehalte 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 of dit ook klinisch relevant is.¹⁷⁻²⁰

Methylmalonzuur

Methylmalonzuur is een van de metaboliëten van biochemische reacties waarbij vitamine B₁₂ betrokken is en is daarmee een merker voor tekort van vitamine B₁₂ op weefselniveau. Bij een pernicious anemie worden vaak waarden van > 1 µmol/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 spiegel van het methylmalonzuurgehalte.¹⁰ Dit betekent dat de interpretatie van een licht verhoogde MMA bij een verminderde nierfunctie moeilijk te interpreteren is. Voor bepaling van het methylmalonzuurgehalte zijn massaspectrometrische technieken vereist: niet alle laboratoria voeren de bepaling uit. Daarnaast is de bepaling kostbaar.

Afkap- en referentiewaarden

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

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

Verder beleid

- De huisarts overweegt bij een verlaagd vitamine B₁₂-gehalte een (proef)behandeling met (oraal) vitamine B₁₂. Ook bij een laag normale vitamine B₁₂-spiegel (150-250 pmol/L) kan een

proefbehandeling met vitamine B₁₂ gedurende drie maanden een alternatief voor het bepalen van de MMA-spiegel zijn.

- De huisarts overweegt om bij klachten en een normaal vitamine B₁₂-gehalte het foliumzuurgehalte te bepalen (het klinisch beeld bij een foliumzuurdeficiëntie is vergelijkbaar 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

Omdat de indicaties voor het aanvragen van een vitamine B₁₂-spiegel 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 Geneesk 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;368:149-60.
4. Wiersinga WJ, De Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine B₁₂-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2789-94.
5. NHG-Standaard [Anemie](#).
6. NHG-Standaard [Dementie](#).
7. NHG-Standaard [Diabetes mellitus type 2](#).
8. Wiersma Tj, Woutersen-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;1S-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 Geneesk*. 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, De Jonge R, De Rotte MC, Van Wijnen M, 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, Nexo 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.

Deze pagina delen   

print