

Aan: NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap

Betreft: Reactie op het nieuwe NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine B12-deficiëntie, gepubliceerd op 3 september 2014

Met interesse en waardering hebben wij kennis genomen van het recent uitgebrachte NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine B12-deficiëntie. Graag willen wij inhoudelijk op de kernboodschappen reageren, aangezien wij ons niet in alle punten herkennen en van mening zijn dat een deel van de patiënten tekort wordt gedaan door hen een eenvoudige behandeling te onthouden.

Diagnose

Er bestaat inderdaad tot op heden “geen test waarmee vitamine B12-tekort als oorzaak van klachten met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloten”. Vaak zijn er al klinische verschijnselen voordat de biochemie volgt (Herrmann & Obeid, 2008; Kuzminski, 1998). Daarnaast verschillen de vitamine B12-metingen per laboratorium (Oberley, 2013).

Gezien de progressieve aard, de ernst van de aandoening en de onomkeerbaarheid van de klinische verschijnselen, zijn wij van mening dat bij twijfel en bij aanwezigheid van aan vitamine B12-tekort gerelateerde klachten, wel tot behandeling moet worden overgegaan en niet moet worden afgewacht. Dit geldt ook bij subklinische vitamine B12-waarden en bij de recent geïntroduceerde laboratoriumtesten zoals die van methylmalonzuur (Bailey et al., 2011) en actief –B12 (Graaf, 2010). Voor alle testen geldt dat men rekening moet houden met ‘grijswaarden’. Een tijdige diagnose is van groot belang (Glaser et al., 2014; Heaton et al., 1991; John Lindenbaum et al., 1988; Reynolds, 2006).

Prevalentie en vitamine B12 tekort

Wij kunnen ons niet vinden in de volgende stelling van NHG: “De prevalentie van B12 tekort in westerse landen bedraagt enkele procenten.” Door te spreken over “enkele procenten” onderschat men het probleem.

Ondanks de toegenomen aandacht voor vitamine B12-deficiëntie in de Nederlandse gezondheidszorg, ontbreken er nog altijd nationale cijfers met betrekking tot de incidentie en prevalentie van vitamine B12-deficiëntie in Nederland. Slechts Van Asselt heeft de prevalentie onder ouderen in beeld gebracht (Van Asselt et al., 1998).

Buiten de Nederlandse grenzen is veel meer onderzoek gedaan naar de omvang van dit probleem. In 2008 werd zelfs door de WHO gesteld dat we mogelijk te maken hebben met een wereldwijd probleem voor de volksgezondheid (McLean, 2008). In deze buitenlandse onderzoeken wordt unaniem geconcludeerd dat de prevalentie van vitamine B12-tekort hoger ligt dan altijd werd gedacht.

In de Framingham Offspring B12 Study naar de prevalentie van vitamine B12-tekort (Tucker et al., 2000), wordt gesproken van een plasmawaarde van <185 pmol/L bij 17 % van de bevolking. Van de populatie heeft 39% een waarde van <258 pmol/L en 9 % heeft een waarde van < 148 pmol/L. Deze cijfers worden gestaafd door een recent rapport van de Engelse NHS (Hunt, Harrington, & Robinson, 2014). Uit de studies blijkt tevens dat vitamine B12-tekort niet alleen onder ouderen voorkomt maar ook wel degelijk bij een jongere populatie.

Een recent onderzoek onder de Rotterdamse bevolking onder auspiciën van Prof. Dr. J. H. Richardus, hoogleraar Infectieziekten en Publieke Gezondheid van het Erasmus MC en Dr. S. de Lathouder, klinisch chemicus van de STAR-MDC, leert ons dat in 2013 bij ruim 70.000 personen bij wie een serum B12-spiegel bepaald werd, er in ruim 45% van de bepalingen een waarde kleiner dan 200 pmol/L werd vastgesteld, ongeacht leeftijd of geslacht. Zie Tabel 1, data in bewerking (Auwerda & Richardus, 2014).

Tabel 1.

Vitamine B12 categorie	2009	2010	2011	2012	2013
B12 < 130	2688 (17,3%)	5951 (16,6%)	7192 (14,1%)	7705 (12,6%)	9261 (13,1%)
B12 > 130	12828 (82,7%)	29977 (83,4%)	43918 (85,9%)	53537 (87,4%)	61300 (86,9%)
B12 < 150	4225 (27,2%)	9298 (25,9%)	11501 (22,5%)	12711 (20,8%)	15108 (21,4%)
B12 > 150	11291 (72,8%)	26630 (74,1%)	39609 (77,5%)	48531 (79,2%)	55453 (78,6%)
B12 < 200	8087 (52,1%)	17999 (50,1%)	23331 (45,6%)	27109 (44,3%)	31505 (44,6%)
B12 > 200	7429 (47,9%)	17929 (49,9%)	27779 (54,4%)	34133 (55,7%)	39056 (55,4%)
Subklinisch	5310 (34,2%)	12029 (33,5%)	16426 (32,1%)	19970 (32,6%)	22760 (32,3%)

De cijfers in de tabel suggereren dat rekening moet worden gehouden met een hogere prevalentie. Deze cijfers worden gestaafd door andere studies (J Lindenbaum, Rosenberg, Wilson, Stabler, & Allen, 1994; Pennypacker et al., 1992; Strachan & Henderson, 1965; Tucker et al., 2000; Van Asselt et al., 2000). Het Rotterdamse onderzoek wordt momenteel uitgebreid naar de regio Utrecht (SALTRO, Dr. T. Njo) en de regio Amsterdam-Flevopolder (CKCL, OLVG, Dr. M. Elissen).

Wanneer men de gegevens van Tucker (2000) extrapoleert naar de Nederlandse bevolking (9% van de bevolking serum B12 < 148 pmol/L), zou dat betekenen dat, met een zeer voorzichtige schatting, we uitkomen op een prevalentie van 1.530.000 patiënten!

Klinische verschijnselen

NHG: *“Er is vooral veel discussie over de vraag of een lage vitamine B12-spiegel geassocieerd zou kunnen zijn met atypische klachten zoals duizeligheid, vermoeidheid en vermindering van het geheugen of concentratievermogen.”*

“[...] circa 50% klinische tekenen heeft van myelopathie, neuropathie of cognitieve disfunctie, maar dat deze afwijkingen niet kenmerkend zijn voor een vitamine-B12-tekort.”

Genoemde klachten passen wel degelijk bij een vitamine-B12 tekort en worden al sinds 1849 genoemd door Thomas Addison (Addison, 1849) en zelfs al in 1822 beschreven door James Scarth Combe (Combe, 1822). Citaat Addison:

“the lips, gums, and tongue seem bloodless... extreme languor and faintness supervene, breathlessness and palpitations being produced by the most trifling exertion or emotion.”

Michael Anton Biermer (Biermer, 1872) benoemde als eerste het klachtenpatroon als Progressieve Pernicieuze Anemie en vanaf die tijd werd de dodelijke ziekte langzaam ontrafeld en klinisch beschreven in zeer veel artikelen (Cole, 1924; Skoog, 1926).

“The mental symptoms are extremely variable and include mild disorders of mood, mental slowness, memory defect which may be gross, confusion, severe agitation and depression, delusions and paranoid behaviour, visual and auditory hallucinations, urinary and faecal incontinence in the absence of overt spinal lesions, dysphasia, violent maniacal behaviour and epilepsy.” (MacDonald Holmes, 1956).

Zeer recentelijk echter, is door Hooper een aan vitamine B12-tekort gerelateerde symptomatologie beschreven (Hooper et al., 2014). In een survey met een respons van ongeveer 1000 patiënten in Engeland, gepubliceerd in *The British Journal of Nursing*, hebben alle patiënten met een vastgesteld vitamine B12-tekort klachten van zeer variërende aard. De meest algemene: 96% van de patiënten is

algeheel vermoeid, 87% wordt vermoeid wakker, 34% heeft glossitis, 30% haarverlies etc. Wat betreft neurologische klachten: 78% heeft last van geheugenverlies, 75% slechte concentratie, 59% heeft duizeligheidsklachten, 66% onhandigheid / ataxie, 50% afasie, 73% heeft benauwdheidsklachten en 56% heeft hartritme stoornissen.

Deze klinische verschijnselen worden eveneens gevonden bij een survey van de door het NHG genoemde Stichting B12-tekort (Visser et al., 2013). De survey (data nog in bewerking) werd door meer dan 1500 personen ingevuld en geeft o.a. ook een duidelijk inzicht in de klinische verschijnselen, vertraging in herkenning en behandeling. De Stichting heeft een degelijk opgezette internetsite voorzien van relevante vakinhoudelijke literatuurverwijzingen.

Bij beide survey's is ook een duidelijke overlap te zien tussen fibromyalgie, ME/ CVS en SOLK. Met de huidige afkappunten liggen misdiagnoses op de loer (Carmel, 2011; Iqtidar, 2012).

Onze ervaring is dat deze klinische verschijnselen ook kunnen voorkomen bij een 'subklinisch' vitamine B12-tekort (Van Asselt et al., 2000) (zie verder alle referenties bij 'klinische grenswaarden'). Deze zijn bij onvoldoende of te late behandeling niet meer terug te draaien en kunnen blijvende schade tot gevolg hebben (Graber, et al., 2010). Bij een ander onderzoek onder ouderen met dementieverschijnselen met een vitamine B12-tekort, was er wel degelijk een significante verbetering te zien. De behandeling bestond uit parenterale suppletie. De doorloop van de studie was minimaal een jaar (Abyad, 2002).

Wij begrijpen daarom niet waarop het NHG de volgende bewering baseert: *“Moeheid, duizeligheid, geheugen- en concentratieproblemen komen meestal niet door een te laag vitamine B12.”*

Klinische grenswaarden

NHG: *“Als grenswaarde voor een verlaagde vitamine-B12-spiegel (te onderscheiden van een tekort waarbij er tevens sprake is van klachten) wordt een serumconcentratie van 148 pmol/L gehanteerd. Bij deze grenswaarde kan 95-97% van de patiënten worden gedetecteerd die klachten hebben ten gevolge van een vitamine B12 tekort.”*

Deze patiënten hoeven echter niet per definitie een andere afwijkende biochemie te hebben zoals bijvoorbeeld een macroscopisch bloedbeeld of anemie. Wel dient men adequaat om te gaan met deze waarden, aangezien er bij een te late herkenning of onderbehandeling onomkeerbare neurologische schade kan ontstaan (Carmel, 2008; Pedersen & Mosbech, 1969; Reynolds, 2006; Lawrence R. Solomon, 2007; S. P. Stabler, 2013; Tucker et al., 2000; Wickramasinghe, 2006).

Ook patiënten met een laagnormale waarde tussen bijvoorbeeld 148 en 221 pmol/L kunnen klinische verschijnselen hebben:

1. Inmiddels is aangetoond dat er bij dergelijke uitslagen wel degelijk een tekort op weefselniveau kan zijn (Hunt et al., 2014; Russcher, 2012; Savage & Lindenbaum, 1995; A. D. M. Smith, 1960; S. Stabler, Allen, Savage, & Lindenbaum, 1990; S. P. Stabler, 2013; Van Asselt et al., 2000).
2. Naast de nieuwe 'Vitamin B12 en Folate Guidelines' in Engeland (British Society for Haematology, 2014), waarschuwt ook uptodate.com (Schrier, 2014) voor de gevaren van subklinische vitamine B12-deficiëntie. Ook stellen zij dat een dergelijke uitslag moet worden geïnterpreteerd als borderline/mogelijk vitamine B12 tekort.
3. Van Tiggelen, Matthews & Linell, Kallstrom & Nylof waarschuwden al eerder geen genoegen te nemen met subklinische vitamine B12 waarden (Matthews, 1979) (Kallstrom & Nylof, 1969). Dit mede gebaseerd op vergelijkingen tussen serum vitamine B12 levels en CSF B12 waarden (Van Tiggelen et al., 1983).
4. Michael Fenech concludeert dat wanneer het serum waarde van vitamine B12 hoger is dan 300 pmol/L, schade op cellulair niveau geminimaliseerd is: *“Intervention studies in humans show that [...] micronucleus formation is minimised when plasma concentration of vitamin B12 is greater than 300pmol/L and plasma homocysteine is less than 7.5µmol/L.”* (Fenech, 2012; Ferguson & Fenech, 2012)

5. Lindenbaum concludeert dat bij zijn onderzoek minimaal 5% van de patiënten met klinische verschijnselen van B12-tekort, een serum waarde vitamine B12 tussen de 150 en 350 pmol/L vertoonde (J Lindenbaum et al., 1994). Zij zeggen daarom ook: “*We chose a serum Cbl concentration of 258 pmol/L (350 pg/mL) as a cutoff point for suspecting Cbl deficiency.*”
6. Dat vitamine B12 wel degelijk neurologisch effect heeft bij subklinische grenswaarden, blijkt uit een recent verricht tweejarig onderzoek aan Oxford University. Daarin is bij 90% van de patiënten met beginnende Alzheimer een duidelijk effect op het brein gevonden na behandeling met een combinatie van B-vitamines (gecombineerd B12, B6 en Foliumzuur). Deze patiënten hadden opvallend genoeg een ‘normale’ serum B12 spiegel van 350 pmol/L (Douaud et al., 2013; A. Smith, 2008).

Het is niet voor niets dat Lindemans adviseert naar de klachten van de patiënt te luisteren en niet louter te kijken naar de labwaarden (Graaf, 2010). Gelukkig concluderen de auteurs dan ook dat:

NHG: “*Bij een vitamine-B12-spiegel tussen de 148 pmol/l en de 250 pmol/L een tekort niet wordt uitgesloten.*”

Een opmerking die wij graag hadden teruggezien bij de kernboodschap en een conditie is, die zeker niet “*onwaarschijnlijk*” is.

Normaalwaarden vitamine B12

Het vaststellen van normaalwaarden in een gezonde referentiepopulatie is voor zover wij weten nog nooit in Nederland gedaan. Dus een hematologisch beeld gekoppeld aan een afwezigheid van klachten. In Japan heeft een gezonde populatie een gemiddelde serum B12 waarde van 450 pmol/L (Mitsuyama & Kogoh, 1988). Patiënten die onder deze waarden zitten en klachten hebben die zijn gerelateerd aan vitamine B12-tekort, krijgen B12 suppletie.

Behandeling

Wat de behandeling betreft willen wij ook een aantal kanttekeningen plaatsen. De nieuwe richtlijn adviseert:

NHG: “*Bij een vitamine-B12-spiegel lager dan 148 pmol/l en klinische verschijnselen bestaat de behandeling uit 1000 mg vitamine B12 oraal per dag.*”

Hierbij wordt gesuggereerd dat de orale behandeling even goed werkt als de parenterale en dat bij de wens om snel een respons te verkrijgen de parenterale kan worden overwogen.

De eerste meldingen van parenterale toediening dateren van eind jaren veertig van de vorige eeuw. (Rundles, 1946). Sindsdien geniet deze toediening de voorkeur.

Recent onderzoek heeft echter laten zien dat orale toediening ook in een herstel van de biochemie kan resulteren. De gemelde studies kennen wel hun beperkingen, te weten:

1. Geen van de studies legt een relatie tussen de biochemie en klinische verschijnselen.
2. Nagenoeg alle onderzoeken zijn gedaan onder ouderen en kunnen niet automatisch vertaald worden naar de “jonge” populatie of naar andere (oudere) patiënten met verschillende oorzaken van vitamine B12-tekort (L. R. Solomon, 2006).
3. De meeste onderzoeken hebben slechts een doorloop van één maand tot drie maanden. Eén onderzoek telt vier maanden. Dat is veel te weinig om een goed beeld te krijgen van het herstel van de patiënt. Als er al langer klachten hebben bestaan door late ontdekking van het B12 tekort, zijn die meestal niet meer terug te draaien en/of duurt het herstel langer (Dobrozsi, Flood, Panepinto, Scott, & Brandow, 2014; Reynolds, 2006; Lawrence R. Solomon, 2007).
4. De meeste aangehaalde studies betreffen kleine cohorten van patiënten. (Andres, 2010; R. Malouf & Areosa, 2003; Troilo et al., 2010). Bij één van de meta-analyses waaraan gerefereerd wordt, een systematic review van de Cochrane-database, blijven er van de 108 proefpersonen maar 7 over die pernicious anemie hebben en 7 atrofische gastritis (Vidal-Alaball et al., 2005).
5. Een misverstand is dat orale suppletie goedkoper zou zijn (Duyvendak, 2009; Vidal-Alaball et al., 2005). De productie van vitamine B12 injectie-ampullen, is goedkoper dan die van de

- productie van B12-tabletten (Elia, 1998). Echter, als men analoog aan diabetespatiënten de patiënt zichzelf (of door een naaste) leert injecteren, zijn ook de kosten van injecteren veel lager (Carmel, 2008).
6. Orale suppletie helpt onvoldoende bij patiënten met geïsoleerde ‘methylation disorders’ zoals MTHFR deficiëntie (Schiff et al., 2011).
 7. Een ander misverstand is, dat het lijkt of de patiënt altijd orale suppletie prefereert boven parenterale. Therapietrouw van dagelijkse orale suppletie blijkt lastiger dan een parenterale onderhoudsdosis van eenmaal in de maand (Carmel, 2008). Ook bij slikproblemen, misselijkheid of diarree van de patiënt, gaat de voorkeur uit naar parenterale suppletie (Duyvendak, 2009).
 8. Met betrekking tot de door u aangehaalde artikelen, waarop uw standpunt is gebaseerd:
 - 8.1. In het artikel van Stabler (S. P. Stabler, 2013) wordt juist genoemd dat bij duidelijke neurologische klachten injecties de voorkeur hebben, juist omdat bij onvoldoende behandeling de klachten niet meer zijn terug te draaien.
 - 8.2. Andres vermeldt in zijn artikel (Andres et al., 2010), waarbij slechts 31 patiënten betrokken zijn, dat alléén het hematologisch beeld onderzocht is en dat verder onderzoek noodzakelijk is op patiënten met een ernstige deficiëntie. Bovendien stelt hij dat slechts 30% van de patiënten na behandeling klinische verbeteringen vertoonden en 70 % geen verbeteringen.
 - 8.3. Ook Doets (Doets & van Wijngaarden et al., 2012) geeft duidelijk aan dat: “*Current evidence on the relation between vitamin B12 intake or status and cognitive function is not sufficient for consideration in the development of vitamin B12 recommendations. Further studies should consider the selection of sensitive markers of vitamin B12 status.*”
 - 8.4. In het artikel dat u aanhaalt om aan te tonen dat er geen verband is tussen B12-suppletie en verbetering van cognitie, is sprake van orale suppletie, een kleine cohort én een korte doorloop (M. Malouf, Grimley et al., 2003). Malouf geeft óók aan dat zijn onderzoek niet voldoende bewijs levert en dat verder onderzoek geboden is.
 9. Er zijn ook studies die beweren dat orale suppletie niet helpt (Favrat et al., 2011), dan wel zeer discutabel is en zeker niet bewezen (Chevalier, 2007; L. R. Solomon, 2006; Lawrence R. Solomon, 2007). Ook is de werking van cyanocobalamine (een synthetische B12-vorm, die de NHG voorschrijft in de nieuwe Standaard Anemie) niet boven alle twijfel verheven. Bovendien is hydroxycobalamine een duidelijke cyanide antagonist die en passant ook toxines opruimt, cyanocobalamine niet (A. Freeman et al., 1978; A. G. Freeman, 1999; Merck Santé, 2014).

Verder leidt het onbegrip op dit terrein alleen maar tot een wildgroei aan orale supplementen die op internet worden aangeboden (L. R. R. Solomon, 2004).

Ongecontroleerde inname van vitamine B12 staat een goede diagnose in de weg, mede door de vals verhoogde waarden waarmee de patiënt alsnog bij de dokter zal komen (Graaf, 2010). Ook gedegen onderzoek naar de oorzaken en onderliggende ziektebeelden zal daarmee gedwarsboemd worden. Als de behandeling niet aanslaat, bezoeken deze patiënten een breed scala aan specialisten waardoor de 1^e en 2^e-lijns gezondheidszorg ten onrechte wordt overbelast met alle kosten hieraan verbonden.

Dat neemt niet weg dat er enig bewijs is voor orale suppletie bij ouderen, maar dat heeft meer onderzoek en vooral over een langere termijn van minimaal zes maanden tot een jaar en direct correlerend met het klachtenbeeld (Lawrence R. Solomon, 2007).

Wij houden ons vooralsnog aan de geldende behandeling zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas:

“Dosering

Profylaxe en behandeling van vitamine B₁₂-deficiëntie: I.m. of diep s.c.: begindosering 10 injecties à 1000 microg met een interval van ten minste 3 dagen; onderhoudsdosering 1000 microg eenmaal per 2 maanden of 300 microg eenmaal per maand.

Bij duidelijk neurologische afwijkingen: 1000 microg een- à tweemaal per week gedurende bv. 2 jaar.”

Controle van vitamine B12 tijdens behandeling

NHG: *“Controle tijdens de behandeling wordt over het algemeen als weinig zinvol beschouwd.”* Dit onderstrepen wij, aangezien de biochemie snel herstelt. De klinische verschijnselen daarentegen, lopen vaak achter op het biochemisch herstel (vergelijkbaar met de behandeling van de schildklier), wat er toe leidt dat een eenvoudig en relatief onschadelijke behandeling vaak vroegtijdig wordt gestaakt door vermeende ‘te hoge waarde serum B12’. De Nederlandse Gezondheidsraad (2003) heeft geen bovengrens aan de inname van vitamine B12 gesteld aangezien de angst voor overdosering ongegrond is. Als de oorzaak van het B12-tekort niet is weggenomen mag de behandeling nooit worden gestaakt (Russcher, 2012; Reynolds, 2006; S. P. Stabler, 2013).

MMA bepaling

NHG: *“Bij klachten suggestief voor vitamine-B12-tekort en een laag-normale B12 spiegel kan een additionele methylmalonzuurbepaling worden gedaan of een proefbehandeling met vitamine B12 1dd 1000 mgr oraal worden ingenomen.”*

Zoals in uw artikel wordt aangegeven, is de diagnostische waarde van methylmalonzuur (MMA), naast die van homocysteïne, niet overtuigend genoeg om een deficiëntie aan te tonen gezien de vele ‘pit falls’ van deze diagnostiek en het gebrek aan relatie met de klinische verschijnselen (J Lindenbaum et al., 1994). Daarom is het de vraag waarom het hier wel wordt aanbevolen. Wij prefereren: afgaan op klachten en niet op labwaarden alleen (Graaf, 2010).

Anemie

Er wordt in het nieuwe NHG-Standpunt Diagnostiek van Vitamine B12-deficiëntie met weinig woorden afgestapt van de Standaard Anemie in relatie tot B12-tekort die vanaf 2003 dienst doet. In deze standaard staat vitamine B12-tekort slechts gemeld als oorzaak van anemie en heeft het geen eigen bepaling. Dit zorgt nog steeds voor een hardnekkig misverstand dat een patiënt pas als vitamine B12-deficiënt wordt gezien, wanneer er tevens anemie (en verhoogd MCV) wordt vastgesteld. Dit misverstand heeft zelfs geleid tot een artikel in Huisarts & Wetenschap in oktober 2012 (Meijer de, 2012), waarbij serieus de vraag wordt gesteld of vitamine B12-tekort zonder anemie wel behandeld dient te worden. De redenering is: er is sprake van een tekort met klachten, maar er is geen anemie aanwezig, dus wordt het tekort niet behandeld.

Er is veel literatuur die wijst op afwezigheid van anemie bij een vastgesteld vitamine B12-tekort. Het NHG geeft zelf aan dat er in 20- tot 30% van de gevallen géén anemie aanwezig is. Uptodate.com heeft het zelfs over 70% (Schier, 2014). Er is vanaf 1905 (Langdon, 1905) legio literatuur verschenen die dit feit onderschrijft. Aan het klassieke hematologisch beeld gaat een lange klachtenreeks vooraf (McAlpine, 1929; Nieweg, 1953; de Natale, 1941; MacDonald Holmes, 1956; A. D. M. Smith, 1960; S. Stabler et al., 1990; Velde, 1967; Lee et al., 2005).

Uit het nieuwe, nog ongepubliceerde onderzoek onder de Rotterdamse bevolking blijkt ook dat in totaal niet meer dan 6% van de gevallen een vitamine B12-deficiëntie wordt gevonden in combinatie met een verhoogd MCV (Tabel 2) en in 2013 20,6 % van de mannen en 15,6 % van de vrouwen een B12-tekort (serum B12 < 148 pmol) wordt gevonden in combinatie met een verlaagd HB (Tabel 3). Dit komt ook overeen met de cijfers van Uptodate.com (Schier, 2014).

Tabel 2.

MCV	Alle MCV bepalingen	Bepalingen waarbij B12 < 130	Bepalingen waarbij B12 < 148	Bepalingen waarbij B12 < 150	Bepalingen waarbij B12 < 200
MCV < 80	6661 4,8%	1109 5%	1619 4,8%	1673 4,8%	3098 4,5%
MCV 80-100	126565 91,4%	19925 89,1%	30184 90,0%	31400 90,0%	62051 91,1%
MCV > 100	5253 3,8%	1328 5,9%	1768 5,2%	1835 5,2%	2972 4,4%
Totaal periode 2010-2013	138.479	22.362	33.517	34.908	68.121

Tabel 3.

Periode	Aantal mannen met hb < 8,5 B12 < 148 pmol/L	Aantal vrouwen met hb < 7,5 B12 < 148 pmol/L
2010	2252 29,6%	3636 21,6%
2011	4229 36,0%	7173 28,7%
2012	2634 22,3%	4346 16,8%
2013	2949 20,6%	4693 15,6%
Totaal periode 2010-2013	12064	19848

Conclusie

Concluderend kunnen wij stellen dat er nog veel onbeantwoorde vragen zijn als het gaat om 'symptomatisch' B12-tekort en dat, gezien de enorme impact die dit probleem met zich mee brengt (Stichting B12-tekort heeft 6000 forumleden en Henk de Jong (Jong, 1996-2014) heeft 20.000 unieke site bezoekers per maand en ontvangt 1200 brieven per jaar), er ruim voldoende aanleiding is tot het verrichten van aanvullend onderzoek.

Vitamine B12-deficiëntie is niet 'een vitamintjesprobleem' maar een absorptie-ziekte met een ingewikkeld onderliggend metabolisme en met een atypisch klachtenbeeld. Er moet nog veel onderzocht worden, maar patiënten wegsturen met een pil waarvan de werking is gestoeld op flinterdun bewijs, om hen na drie maanden te verwijzen naar een kliniek voor onbegrepen klachten (onder het mom van 'het is nog niet is bewezen, dus het zit tussen uw oren'), lijkt ons wetenschappelijk gezien niet de juiste benadering. Vanwege de zeer ernstige gevolgen voor de patiënt is dat een kwalijke zaak. Ook een goede differentiaaldiagnose bij ziektebeelden met (duidelijke) neurologische en neuropsychiatrische klachten lijkt ons geen overbodige luxe (Berryet al., 2003; Burns, 1998; Dommissie, 1991; Erol, Alehan, & Gümüs, 2007; Evans, 1983; Hemmer et al., 1998; Jewesbury, 1954; Sahoo, Avasthi, & Singh, 2011; Silver, 2000).

Vitamine B12-deficiëntie is een ernstig onderschatte en vergeten ziekte.

Rotterdam, 6 oktober 2014

Auteurs

Hajo Auwerda | Internist – Hematoloog, MC Zuiderzee | Lelystad
Claar Plattèl | Projectleider B12 Diagnose & Research, Lievegoed Zorggroep | Rotterdam
Jan Hendrik Richardus | Hoogleraar Infectieziekten en Publieke Gezondheid, Erasmus MC | Rotterdam
Jan Lindemans | Hoogleraar Klinische Chemie, Erasmus MC | Rotterdam
Sacha de Lathouder | Klinisch Chemicus, STAR-MDC | Rotterdam
Renée Timmerman | Student Gezondheids- en Levenswetenschappen, VU | Amsterdam
Renée Hooijen | Huisarts te Rotterdam

Correspondence: CHM Plattèl: cplattel@lievegoed.nl

Vitamin B12 Diagnose & Research, Lievegoed Zorggroep, Postbus 25220, 3001 HE Rotterdam

Literatuur:

- Abyad, A. (2002). Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging*, 6(Suppl 4), 254 - 260.
- Addison, T. (1849). Chronics suprarenal insufficiency, usually due to tuberculosis of suprarenal capsule. *Lond Med Gazette*, 42, 18.
- Andres, E., Fothergill, H., & Mecili, M. (2010). Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(2), 249-256. doi: 10.1517/14656560903456053
- Auwerda, H. Richardus, J.H.; de Lathouder, S.; Elissen, M.; Njo, T.; Timmerman, R.; Plattel, C.H.M.; Hooijen, R.; (2014). *Vitamine B12-deficientie. Incidentie en prevalentie van Vitamine B12 tekort in Nederland (data in progress)*.
- Bailey, R. L., Carmel, R., Green, R., Pfeiffer, C. M., Cogswell, M. E., Osterloh, J. D., Yetley, E. A. (2011). Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 552-561. doi: 10.3945/ajcn.111.015222
- Berry, N., Sagar, R., & Tripathi, B. M. (2003). Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B12 deficiency. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2), 156-159. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00089.x
- Biermer, A. (1872). Uber eine Form von progressiver penicioser Anämie. *Schweiz Arzte*, 2, 15-17.
- British Society for Haematology, T. (2014). *Guidelines for the diagnosis and treatment of Cobalamin and Folate disorders*. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Retrieved from http://www.bcsguidelines.com/documents/BCSH_Cobalamin_and_Folate_Guidelines_%282%29.docx.pdf.
- Burns, A. (1998). Commentary: Psychiatric syndromes due to avitaminosis B12 with normal blood and bone marrow. Strachan, R. and Henderson, J. *Quarterly Journal of Medicine* 1965, 135, 307-317. Dementia and folate deficiency. Strachan, R. and Henderson, J. *Quarterly Journal of International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(5), 295-297.
- Carmel, R. (2008). How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*, 112(6), 2214-2221.
- Carmel, R. (2011). 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(1), 348S-358S.
- Chevalier, P. (2007). Vitamine B12 oraal of intramusculair toedienen? *Minerva, Tijdschrift voor Evidence-Based Medicine*, 6(2), 2.
- Cole, W. (1924). THE NEUROLOGICAL FEATURES OF ADDISON'S ANEMIA. *California and Western Medicine*, 22(10), 5.
- Combe, J. S. (1822). A History of a Case of Anemia. *Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh*.
- de Natale, F. (1941). Psychotic manifestations associated with pernicious anemia. *Psychiatric Quarterly*, 15(1), 143-158. doi: 10.1007/bf01613962

- Dobrozsi, S., Flood, V. H., Panepinto, J., Scott, J. P., & Brandow, A. (2014). Vitamin B12 deficiency: The great masquerader. *Pediatric Blood & Cancer*, *61*(4), 753-755. doi: 10.1002/pbc.24784
- Doets E.L., van Wijngaarden, J. P., Szczecinska, A., Dullemeijer, C., Souverein, O. W., Dhonukshe-Rutten, R. A. M., Cavelaars, A. E. J. M., de Groot, L. C. (2012). Vitamin B12 Intake and Status and Cognitive Function in Elderly People. (1478-6729 (Electronic)).
- Dommissie, J. (1991). Subtle vitamin-B12 deficiency and psychiatry: a largely unnoticed but devastating relationship? *Medical hypotheses*, *34*(2), 131-140.
- Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C. A., Jacoby, R., E. Nichols, T., Smith, S. M., & Smith, A. D. (2013). Preventing Alzheimer, Ås disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(23), 9523-9528.
- Duyvendak, M. Veldhuis, G.J.; (2009). Vitamine B12 suppletie liever oraal dan parenteraal. *Ned Tijdschr Geneesk*, *153*(B485), 5.
- Elia, M. (1998). Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *The Lancet*, *352*(9142), 1721-1722. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79821-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79821-4)
- Erol, I., Alehan, F., & Gümüs, A. (2007). West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anaemia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *49*(10), 774-776. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00774.x
- Evans, D. L. E., Gail A.; Golden, Robert N. (1983). Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B12 deficiency. *The American Journal of Psychiatry*, *140*(2), 218-221.
- Favrat, B., Vaucher, P., Herzig, L., Burnand, B., Ali, G., Boulat, O., . . . Verdon, F. (2011). Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency- a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Family Practice*, *12*(2), 8.
- Fenech, M. (2012). Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *733*(0027-5107 (Print)).
- Ferguson, L. R., & Fenech, M. F. (2012). Vitamin and minerals that influence genome integrity, and exposure/intake levels associated with DNA damage prevention. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *733*(1-2), 1-3. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.03.009>
- Freeman, A., Wilson, J., Foulds, W., & Phillips, C. (1978). Why has cyanocobalamin not been withdrawn? *Lancet*, *1*, 777 - 778.
- Freeman, A. G. (1999). Oral or parenteral therapy for vitamin B12 deficiency. *The Lancet*, *353*(9150), 410-411. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74987-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74987-4)
- Glaser, K., Girschick, H. J., Schropp, C., & Speer, C. P. (2014). Psychomotor development following early treatment of severe infantile vitamin B12 deficiency and West syndrome ,Äd' Is everything fine? A case report and review of literature. *Brain and Development*(0). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.05.006>
- Graaf, d. A. L., (2010). Actief B12-test voor een tijdige diagnose. Interview met Prof. Dr. Jan Lindemans. *Diagned juni 2010*.
- Graber, J. J., Sherman, F. T., Kaufmann, H., Kolodny, E. H., & Sathe, S. (2010). Vitamin B₁₂ - responsive severe leukoencephalopathy and autonomic dysfunction in a patient with "normal" serum B₁₂ levels. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *81*(12), 1369-1371. doi: 10.1136/jnnp.2009.178657
- Healton, E. B., Savage Dg Fau - Brust, J. C., Brust Jc Fau - Garrett, T. J., Garrett Tj Fau - Lindenbaum, J., & Lindenbaum, J. (1991). Neurologic aspects of cobalamin deficiency. (0025-7974 (Print)).
- Hemmer, B., Glocker, F., Schumacher, M., Deuschl, G., & Lücking, C. (1998). Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *65*(6), 822-827.
- Herrmann, W., & Obeid, R. (2008). Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*, *105*(40), 680-685. doi: 10.3238/arztebl.2008.0680

- Hunt, A., Harrington, D., & Robinson, S. (2014). Vitamin B12 deficiency, Clinical review. 349. doi: 10.1136/bmj.g5226
- Iqtidar, N. (2012). Misdiagnosed vitamin B12 deficiency a challenge to be confronted by use of modern screening markers. *J Pak Med Association*.
- Jewesbury, E. C. (1954). Subacute combined degeneration of the cord and achlorhydric peripheral neuropathies without anaemia. (0140-6736 (Print)). doi: D - clml: 5426:47596:303:414 oto - nlm
- Jong, H. d. (1996-2014). Vitamine B12 tekort | Addison-Biermer | Pernicieuze anemie, Een vergeten ziekte. from <http://home.kpn.nl/hindrikdejong/>
- Kaullstrom, B., & Nyloof, R. (1969). VITAMIN-B12 AND FOLIC ACID IN PSYCHIATRIC DISORDERS. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 45(2), 137-152. doi: 10.1111/j.1600-0447.1969.tb10370.x
- Kuzminski, A. M., Del Giacco Ej Fau - Allen, R. H., Allen Rh Fau - Stabler, S. P., Stabler Sp Fau - Lindenbaum, J., & Lindenbaum, J. (1998). Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. (0006-4971 (Print)).
- Langdon, F. W. (1905). Nervous and mental manifestations of pre-pernicious anemia. *Journal of the American Medical Association*, XLV(22), 1635-1638. doi: 10.1001/jama.1905.52510220021001g
- Lee, M., Chang, H.-S., Wu, H.-T., Weng, H.-H., & Chen, C.-M. (2005). Intractable Epilepsy as the Presentation of Vitamin B12 Deficiency in the Absence of Macrocytic Anemia. *Epilepsia*, 46(7), 1147-1148. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.66204.x
- Lindenbaum, J., Heaton, E. B., Savage, D. G., Brust, J. C. M., Garrett, T. J., Podell, E. R., . . . Allen, R. H. (1988). Neuropsychiatric Disorders Caused by Cobalamin Deficiency in the Absence of Anemia or Macrocytosis. *New England Journal of Medicine*, 318(26), 1720-1728. doi: doi:10.1056/NEJM198806303182604
- Lindenbaum, J., Rosenberg, I., Wilson, P., Stabler, S., & Allen, R. (1994). Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*, 60, 2 - 11.
- MacDonald Holmes, J. (1956). Cerebral Manifestations of Vitamin-B12 Deficiency. *British Med Journal*, 2 (5006), 1394-1398.
- Malouf, M., Grimley Ej Fau - Areosa, S. A., & Areosa, S. A. (2003). Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. (1469-493X (Electronic)).
- Malouf, R., & Areosa, S. A. (2003). Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004326.
- Matthews, L. M. L. J. C. (1979). Vitamin B12: an area of darkness. *British Med Journal*, 2, 3.
- McAlpine, D., M.D. GLASG., M.R.C.P. LOND. (PHYSICIAN IN CHARGE OF THE DEPARTMENT FOR NERVOUS DISEASES, MIDDLESEX HOSPITAL; ASSISTANT PHYSICIAN, HOSPITAL FOR EPILEPSY AND PARALYSIS, MAIDA VALE.). (1929). A Review OF THE NERVOUS AND MENTAL ASPECTS OF PERNICIOUS ANÆMIA. *The Lancet*, 214(5535), 643-647. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)04242-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)04242-8)
- McLean, E. d. B., Bruno; Allen, Lindsay H. . (2008). Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food & Nutrition Bulletin*, 29(Suppl 1), 14.
- Meijer de, F. M., Otto; Bastiaans, Ferry. (2012). Vitamine-B12-tekort zonder anemie behandelen? *Huisarts en Wetenschap*, 1.
- Merck Santé, S. a. S. (2014). Manual Cyano-Kit. 50.
- Mitsuyama, Y., & Kogoh, H. (1988). Serum and cerebrospinal fluid vitamin B12 levels in demented patients with CH3-B12 treatment--preliminary study. (0912-2036 (Print)).
- Nieweg, H. O. (1953). *Vitamine B12- en foliumzuurdeficiëntie*. Groningen.
- Oberley, M. J. and Yang, D. T. (2013), Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am. J. Hematol.*, 88: 522-526. doi: 10.1002/ajh.23421
- Pedersen, A. B., & Mosbech, J. (1969). MORBIDITY OF PERNICIOUS ANAEMIA. *Acta Medica Scandinavica*, 185(1-6), 449-452. doi: 10.1111/j.0954-6820.1969.tb07363.x
- Pennypacker, L. C., Allen, R. H., Kelly, J. P., Matthews, L. M., Grigsby, J., Kaye, K., Stabler, S. P. (1992). High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc*, 40, 1197-1204.

- Reynolds, E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The Lancet Neurology*, 5(11), 949-960. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70598-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70598-1)
- Rundles, R. W. (1946). PROGNOSIS IN THE NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF PERNICIOUS ANEMIA. *Blood*, 1(3), 209-219.
- Russcher, H., Sandra G. Heil, Lennert Slobbe en Jan Lindemans. (2012). Vitamine B12-deficientie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2012;156:A3595, 156.
- Sahoo, M. K., Avasthi, A., & Singh, P. (2011). Negative symptoms presenting as neuropsychiatric manifestation of vitamin B12 deficiency. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(4), 370-371. doi: 10.4103/0019-5545.91914
- Savage, D., & Lindenbaum, J. (1995). Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol*, 8, 657 - 678.
- Schiff, M., Benoist, J.-F. B., Tilea, B., Royer, N., Giraudier, S. p., & Ogier de Baulny, H. I. n. (2011). Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1), 137-145. doi: 10.1007/s10545-010-9120-8
- Schrier, S. L. (2014, 2014). Up To Date: Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folate deficiency. 2014, from <http://www.uptodate.com>
- Silver, H. (2000). Vitamin B12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 37(1), 41-45.
- Skoog, A. L. (1926). Neurologic manifestations in pernicious anemia: A new conception relative to the etiology. *Journal of the American Medical Association*, 87(24), 1957-1961. doi: 10.1001/jama.1926.02680240001001
- Smith, A. (2008). The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull*, 29(Suppl 2), S143 - S172.
- Smith, A. D. M. (1960). Megaloblastic Madness. *British Medical Journal*, 2, 6.
- Solomon, L. R. (2006). Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocystinemia and methylmalonic acidemia in apparently normal subjects. (0141-9854 (Print)).
- Solomon, L. R. (2007). Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews*, 21(3), 113-130. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2006.05.001>
- Solomon, L. R. R. (2004). Oral vitamin B12 therapy: a cautionary note. *Blood*, 103(7), 2863-2863.
- Stabler, S., Allen, R., Savage, D., & Lindenbaum, J. (1990). Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency [see comments]. *Blood*, 76(5), 871-881.
- Stabler, S. P. (2013). Vitamin B12 Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 149-160. doi: doi:10.1056/NEJMcp1113996
- Strachan, R., & Henderson, J. (1965). Psychiatric syndromes due to avitaminosis B 12 with normal blood and marrow. *Q J Med*, 34, 303 - 317.
- Troilo, A., Mecili M., Ciobanu, E., Boddi, V., D'Elis, M. M. & Andres, E. (2010). [Oral vitamin B12: Efficacy and safety data in 31 patients with pernicious anemia and food-cobalamin malabsorption]. [Efficacite et tolerance de la vitamine B12 par voie orale chez 31 patients avec une maladie de Biermer ou une maldigestion des cobalamines alimentaires. DEP - 20100812]. (0755-4982 (Print)).
- Tucker, K. L., Rich, S., Rosenberg, I., Jacques, P., Dallal, G., Wilson, P. W., & Selhub, J. (2000). Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 514-522.
- van Asselt, D. Z., Blom H.J., Zuiderent, R., Wevers, R. A., Jakobs, van den Broek, W. J., Lamers, C. B., . . . Hoefnagels, W. H. (2000). Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. (0300-2977 (Print)).
- van Asselt, D. Z., de Groot, L. C., van Staveren, W. A., Blom, H. J., Wevers, R. A., Biemond, I., & Hoefnagels, W. H. (1998). Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(2), 328-334.

- Van Tiggelen, C. J., Peperkamp, J. P., & Tertoolen, J. F. (1983). Vitamin B12 levels of cerebrospinal fluid in patients with organic mental disorder. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, 12(4), 305-311.
- Velde, K. T. (1967). *Pariëtaal cel antistoffen, chronische gastritis en pernicieuze anemie*.
- Vidal-Alaball, J., Butler, C., Cannings-John, R., Goringe, A., Hood, K., McCaddon, A., . . . Papaioannou, A. (2005). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 3.
- Visser, P. et al. (2013). On line Survey 1500 patients diagnosed with vitamin B12-deficiency (data in progress). from Stichting B12 tekort <http://www.stichtingb12tekort.nl>
- Wickramasinghe, S. N. (2006). Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Reviews*, 20(6), 299-318. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2006.02.002>