

Van: BHR Wolffenbittel <bwo@umcg.nl>

Verzonden: Thursday, 5 August 2021 20:42

Aan:

Onderwerp: RE: Vraag voor Voeding Magazine over vitamine B12

Geachte heer Peters.

Ik heb geen gegevens over orale vs i.m. toediening.

Zoals ik al eerder stelde, is orale suppletie prima bij verminderde INNAME zoals bij vegans/vegetariërs (die overigens soms ook een OPNAME probleem kunnen ontwikkelen).

Gebaseerd op gegevens uit Engeland (Hooper en McCaddon 2014, zie bijlage, de laatste een huisarts die erg actief is op dit gebied) is er daar nogal wat onderbehandeling. Voor NL ken ik hiervan geen exacte cijfers.

Met hartelijke groet

Bruce Wolffenbittel
BIGnr 290 250 02 301

Van:

Verzonden: donderdag 29 juli 2021 12:21

Aan: Wolffenbittel, BHR (int) <bwo@umcg.nl>

Onderwerp: Re: Vraag voor Voeding Magazine over vitamine B12

xxxxx

Van: Wolffenbittel, BHR (int) <bwo@umcg.nl>

Verzonden: Wednesday, 10 March 2021 10:02

Aan:

Onderwerp: RE: Vraag voor Voeding Magazine over vitamine B12

Geachte heer Peters.

U stelt een aantal vragen over vitb12 problematiek. Ik zal trachten e.e.a. toe te lichten.

De opname van vitB12 (cobalamine) in het lichaam is complex. Onder invloed van maagzuur en pepsine splitst cobalamine zich af van het eiwit waaraan het gebonden is, en wordt vervolgens gebonden aan haptocorrine, ook wel transcobalamine-I (TC-I) genoemd. In het duodenum wordt dit complex door alvleesklierenzymen afgebroken, en bindt cobalamine vervolgens aan intrinsic factor (IF), geproduceerd in de maagwand door pariëtale cellen. Het complex van IF en cobalamine wordt uiteindelijk in het distale ileum opgenomen in de enterocyt, waarna IF van cobalamine wordt afgesplitst, en cobalamine vervolgens aan het bloed wordt afgegeven. Het cobalamine transport in de bloedbaan gebeurt voor 70-85% gebonden aan TC-I en voor 15-30% gekoppeld aan transcobalamine-II (TC-II). Alleen het aan TC-II gebonden cobalamine (holoTC) kan via specifieke receptoren in de cellen van het lichaam worden opgenomen.

Over het algemeen werd aangenomen dat de lever een cobalamine-voorraad bevat die voor 3-4 jaar voldoende is. Uit observaties in de praktijk bij mensen met B12-deficiëntie en na gastric bypass blijkt die periode veel korter. Prospectieve studies over het natuurlijk beloop van vitamine-B12-deficiëntie zijn schaars. In epidemiologisch onderzoek zijn mensen geïdentificeerd met lage serum B12 spiegels maar zonder duidelijke symptomen.

Omdat cobalamine betrokken is bij veel processen in het lichaam, kunnen klachten bij een tekort zeer divers zijn. In de literatuur worden o.a. genoemd:

Tabel 1. Mogelijke klachten en symptomen die gerapporteerd worden door mensen met vitamine-B12 deficiëntie

1. Neurologisch

Tintelingen in handen, armen, benen, loopstoornissen, ataxie

Spierzwakte

Hoofdpijn, duizeligheid, tinnitus, gehoorsstoornissen

Cognitieve stoornissen, zoals problemen met concentratie, denken, onthouden, woordvindingsstoornissen, leerproblemen

Slaapstoornissen, niet in slaap kunnen komen, niet doorslapen

Erectiele dysfunctie, incontinentie

2. Neuropsychiatrisch

Stemmingswisselingen, snel geïrriteerd, depressie, manie, delirium, psychose, angst/paniekstoornissen

3. Overige klachten

(Ernstige) vermoeidheid, uitputting

Spier- en gewrichtsklachten

Glossitis, gingivitis, snel bloedend tandvlees, aften

Vitiligo, hyperpigmentatie

Schildklierproblemen

4. Hematologisch

Anemie, toegenomen MCV (niet indien in combinatie met ijzertekort)

Hypergesegmenteerde witte bloedlichaampjes, neutropenie

Thrombocytopenie

Pancytopenie

Vitamine-B12-deficiëntie kan leiden tot een veelheid aan verschijnselen, zoals megaloblastaire anemie, algehele zwakte, spierzwakte en neurologische stoornissen. De laatsten zijn uitingen van de gecombineerde strengziekte, een aandoening van de achter- en zijstrengen van het ruggenmerg, waarbij soms ook de perifere zenuwen, de N. opticus en de hersenen betrokken zijn, en die veroorzaakt wordt door een vitamine-B12-deficiëntie. Andere verschijnselen hiervan zijn onder andere prikkelingen in, en gevoelloosheid van voeten en handen. De ernst van de anemie correspondeert vaak niet met de ernst van neurologische stoornissen. Naast deze klassieke symptomatologie zijn bij ouderen echter ook meer atypische neuropsychiatrische of neurocognitieve symptomen en een toegenomen vermoeidheid gedocumenteerd als uiting van een vitamine-B12-deficiëntie. Waarschijnlijk heeft deze uiting een veel hogere prevalentie dan de klassieke beelden (Duyvendak and Veldhuis, 2009).

Ook op Internet circuleren meerdere lijsten van klachten die ooit gemeld zijn door mensen met een vitamine-B12-tekort. Ca. 90% van de mensen met symptomen door vitB12 tekort heeft geen bloedarmoede. Probleem hierbij is dat van iedere klacht de sensitiviteit en specificiteit voor het bestaan van een vitamine-B12-tekort onbekend is.

Er zijn overigens in de literatuur hele interessante aanwijzingen dat bv bij mensen ouder dan 60 de waarden van B12 in de hersenen véél lager zijn dan die in het bloed (Zhang et al., 2016). Verlaagde cobalamine spiegels zijn ook aangetoond in het hersenweefsel van personen met neurodegeneratieve aandoeningen en cognitieve stoornissen. Ook bij patiënten met multiple sclerose zijn lagere waarden van cobalamine in zenuwweefsel gevonden, welke mogelijk zijn geassocieerd met gestoorde remyelinisatie.

Kritische beschouwing overzicht vitamine-B12-diagnostiek

Een belangrijk element in de diagnostiek van vitamine-B12-tekort is laboratoriumonderzoek. Hiervoor zijn verschillende bepalingen in gebruik, zoals reeds gemeld, totaal serum B12, holoTC, methylmalonzuur (MMA) en homocysteïne. Er is een slechte correlatie tussen het bestaan van klachten en serum B12 spiegels. Lang niet alle mensen met een lage serum B12 waarde hebben klachten. Omgekeerd hebben niet alle patiënten met symptomatisch vitamine-B12-tekort een serum B12 lager dan de onderste referentiewaarde van 140 pmol/l (afhankelijk van de gebruikte meetmethode). Omgekeerd, uit individuele patiëntenverhalen kunnen wij opmaken dat mensen soms jaren met een serum B12 waarde van rond de 100 pmol/l of zelfs lager uitstekend kunnen functioneren zonder klachten of verschijnselen.

Los van de diagnostische waarde is gebleken in een observationele studie aan de universiteit van Yale dat zowel serum B12, homocysteïne als MMA-waarden slechte voorspellers zijn van een gunstige reactie van hematologische parameters en neurologische klachten op vitamine-B12 injecties (Solomon, 2005). Hierbij de kanttekening dat dit een retrospectieve observationele studie was, met dus lage bewijskracht. Dit betekent echter ook dat algoritmen voor de diagnose vitamine-B12-tekort altijd tekortkomingen zullen hebben, en dat het onjuist is om bij lage serum B12 maar normale MMA-waarden het bestaan van symptomatisch vitamine-B12-tekort, dan wel een gunstige respons op behandeling uit te sluiten (Jacobs et al., 2013; Wiersinga et al., 2005). Bij het besluit om een eventuele proefbehandeling te starten is ook informatie over familie- en voorgeschiedenis en medicatiegebruik belangrijk. Gezien alle tekortkomingen adviseren wij bij de diagnostiek niet alleen serum B12 spiegels te meten, maar ook methylmalonzuur en homocysteïne, maar een klinische B12-deficiëntie dan wel een gunstige respons op behandeling niet uit te sluiten als een van deze waarden normaal is.

<image001.png>

Afbeelding 2. Voorbeeld van een slechts deels bruikbaar stroomdiagram voor de diagnostiek van vitamine-B12-tekort. Een serum B12 > 200 pmol/l sluit een deficiëntie niet uit. Er is een slechte correlatie tussen het bestaan van klachten en serum B12 spiegels. Lang niet alle mensen met een lage serum B12 waarde hebben klachten.

Hiertegenover dient men het volgende te bedenken: laboratorium onderzoek kan twee doelen dienen, het aantonen van een aandoening dan wel het uitsluiten van een aandoening. Voor beide doelen varieert de sensitiviteit en specificiteit van een bepaalde bloedsuitslag. Artsen zijn echter gewend om relatief binair te denken, "een normale uitslag sluit de diagnose uit". De volgende voorbeelden illustreren dat:

- een normale hemoglobine waarde betekent dat er geen bloedarmoede is, en eventuele klachten kunnen dus niet door bloedarmoede verklaard worden
- een normale glucose waarde betekent dat er geen diabetes is
- een normale waarde van schildklierhormoon betekent dat de schildklier normaal / goed werkt, eventuele klachten hebben dus niet van doen met een verstoorde schildklierfunctie
- een normale B12 waarde betekent dat er geen tekort is.

Bij dit laatste kan het 'fout' gaan. Zoals eerder gesteld, is er een slechte correlatie tussen het bestaan van klachten van vitamine-B12-tekort en serum B12 spiegels. Ook wij kennen mensen met een uitstekende reactie op vitamine-B12-injecties, terwijl serum B12 en MMA normaal waren. Dit zijn echter uitzonderingen, die wel aangeven dat het toepassen van een stroomdiagram als afbeelding 2 niet 100% waterdicht is. Veel laboratoria melden overigens in uitslagen-overzichten bij een normale serum B12 spiegel dat er geen tekort is aangetoond, zonder de klinische gegevens van de betreffende patiënt te kennen.

Oorzaken van vitamine B12 tekort

Bij aangetoonde vitamine B12 deficiëntie wordt onderzoek naar de oorzaak er van gedaan. De klassieke ziekte van Addison-Biermer, waar u op duidt, is een auto-immuun aandoening, waarbij de opname van vitamine-B12 verstoord is doordat antistoffen gericht tegen pariëtale cellen leiden tot atrofische gastritis en verminderde zuurproductie in de maag, of doordat antistoffen tegen IF dit eiwit afbreken. Hierdoor kan cobalamine niet aan IF worden gebonden, en niet in het ileum worden opgenomen. Slechts bij de helft van mensen van West-Europese afkomst met een aangetoond B12-tekort (obv pernicieuze anemie) konden daadwerkelijk dergelijke antistoffen worden aangetoond. In het kader van een auto-immuun syndroom komt vitamine-B12-tekort vaak voor in combinatie met schildklier-aandoeningen en primaire bijnierschorsinsufficiëntie, maar ook type 1 diabetes.

Coeliakie is een van de behandelbare aandoeningen die gepaard kan gaan met vitamine-B12-tekort. Atrofie van de darmvilli en vervolgens een malabsorptie treedt op als gevolg van overgevoeligheid voor gluten. Uitbannen van gluten uit de voeding doet de atrofie verdwijnen en resorptie van nutriënten verbeteren.

Medicamenten als metformine en protonpompremmers kunnen een belangrijke reden zijn voor verminderde opname van cobalamine, evenals H₂-receptor-blokkers en antacida. Ook neemt de opname van cobalamine af met het ouder worden, waardoor in combinatie met verminderde B12-inname met de voeding gemakkelijk deficiëntie kan ontstaan. Voedingsdeficiëntie door lage inname van dierlijke producten is een andere belangrijke reden voor vitamine-B12-tekort, hetgeen we terug kunnen vinden in landen waar traditioneel weinig vlees wordt gegeten, en bij vegetariërs of veganisten. Neurologische klachten kunnen ontstaan bij gebruik van lachgas, zoals eerder werd gerapporteerd. Ook na een bariatrische ingreep kan snel een aanzienlijk vitamine-B12-tekort optreden. Zowel verminderde productie van IF en maagzuur, als verminderde inname van vitamine-B12-bevattend voedsel zijn hiervoor verantwoordelijk. Recent Nederlands onderzoek toonde een incidentie van 60%. In deze situatie kan foliumzuur suppletie zonder adequate behandeling van een eventuele B12-deficiëntie neurologische klachten veroorzaken.

'Pitfalls' in de serum B12 meting

De waarde van één specifieke serum B12 uitslag is beperkt. Deze waarde varieert van dag tot dag, en verschillen van meer dan 80 pmol/l tussen twee metingen zijn niet ongewoon. Tevens is het noodzakelijk te weten met welke methode die bepaling werd uitgevoerd. De uitslag van één en het zelfde bloedmonster kan flink verschillen per laboratorium.

Over relevante genetische determinanten die van invloed zijn op de serum B12 waarden leren we steeds meer. Zo is een frequent voorkomende SNP ('single nucleotide polymorphism', een enkelvoudige bouwsteenverandering in het DNA) in het gen voor FUT2 geassocieerd met hogere serum B12 waarden, maar dan vooral het inactieve, aan haptocorrine gebonden B12. Hierdoor beschouwt men ten onrechte de serum B12 waarde als 'normaal', terwijl het holoTC ('actief B12) te laag kan zijn.

Casuïstische mededelingen beschrijven patiënten met ernstig klinisch vitamine-B12-tekort en toch normale, of soms hoge serum B12 waarden, waarbij interferentie (storing) door antistoffen tegen intrinsic factor in de B12 meting is aangetoond. Ook zijn technische problemen met veel gebruikte immunoassays beschreven. Wanneer dit niet wordt herkend, kan dit leiden tot vertraging van de juiste diagnose, en daardoor optreden van ernstige neurologische schade. Bij sommige mensen zijn lage serum B12 waarden geassocieerd met vermindering van het bindende eiwit haptocorrine, terwijl de waarde van holoTC/actief B12 daarentegen normaal is.

Behandeling van vitamine-B12-tekort

I. Het farmacotherapeutisch kompas (www.farmacotherapeutischkompas.nl) geeft de volgende instructies met betrekking tot de behandeling in geval van vitamine-B12-deficiëntie.

Bij anemie op basis van vitamine-B12-deficiëntie is oraal vitamine-B12 in de vorm van cyanocobalamine eerste keus. Bij onvoldoende effect dan wel niet verdragen, of bij ernstige anemie, komt parenterale toediening van hydroxocobalamine in aanmerking.

Profylaxe en behandeling van vitamine-B12-deficiëntie bij megaloblastaire anemie

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.

Controleer het Hb na 4 weken en na 8 tot 10 weken na het begin van de behandeling. Na normalisatie van het Hb-gehalte de suppletie 6–12 weken voortzetten en daarna staken, mits de oorzaak van de deficiëntie weggenomen is. Als de oorzaak niet te herstellen is, dan de suppletie therapie levenslang voortzetten. Voer nadere diagnostiek uit wanneer herstel van Hb uitblijft, ondanks adequate suppletie therapie.

Bij duidelijke neurologische afwijkingen

I.m. of diep s.c., 1000 microg een- à tweemaal per week gedurende langere tijd, bv. 2 jaar.

Naar de letter van de historie van het Farmacotherapeutisch Kompas wordt met neurologische afwijkingen bedoeld op bv. gecombineerde strengziekte als ernstige complicatie van vitamine-B12-tekort.

Ook hier zit een belangrijk discussiepunt, nl of orale suppletie adequaat is voor de behandeling van bv. neurologische klachten. Immers, al sinds de jaren '60 bestaat de behandeling van vitamine-B12-deficiëntie uit toediening via intramusculaire injecties, vooral wanneer er een resorptiestoornis is. De startdosering (Farmacotherapeutisch Kompas) is tweemaal per week 1000 µg gedurende 5 weken, waarna het interval geleidelijk aan verruimd wordt naar een onderhoudsdosering van eenmaal per twee maanden. Bij (duidelijke) neurologische afwijkingen/klachten wordt geadviseerd om 1-2 injecties per week te gebruiken gedurende een periode van tenminste 2 jaar. De dagelijkse praktijk laat zien dat er een subgroep van patiënten is met neurologische klachten, die veel langer behandeld dient te worden dan in de praktijk gebeurt. Bij deze patiënten nemen de klachten weer snel toe wanneer het interval tussen de injecties te snel wordt verruimd. Momenteel tasten wij nog in het duister over de oorzaak hiervan. Er zijn aanwijzingen dat een ernstiger vitamine-B12-tekort,

dan wel langer bestaan van een tekort het minder gemakkelijk maakt om het injectie-interval te verruimen. Het is verstandig om bij deze groep patiënten de intensieve behandeling te continueren totdat de (neurologische) klachten verdwenen zijn of niet meer verbeteren, en dan het injectie-interval langzaam verruimen. Zelfs met hoge doseringen van hydroxocobalamine zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Acneïforme huidafwijkingen zijn de meest frequent gerapporteerde bijwerking.

De laatste decennia is er belangstelling voor toepassing van orale vitamine-B12-preparaten. Bij mensen met deficiënte voeding zal dit goed effect sorteren, en is dit de standaard behandeling. Mensen met voeding die sterk beperkt is in vitB12 dienen in principe preventief te suppleren. Daar was een jaar geleden nog een mooi televisie programma over. Bij verstoorde opname door atrofische gastritis, maar ook na maagresectie, darmziekten etc. is de resorptie van oraal B12 beperkt. Alhoewel via passieve diffusie wel enkele microgrammen B12 in het lichaam kunnen worden opgenomen, ontbreken klinische studies over het effect op lange termijn. Studies waarnaar vaak wordt gerefereerd richtten zich vooral op herstel van serum B12 waarden en NIET op vermindering van klachten of symptomen. Een flink deel van de deelnemende patiënten had overigens eerder inadequate inname dan een reëel B12 opnameprobleem. In 2018 is een fraaie Cochrane analyse verschenen (Wang et al., 2018), waarin de wetenschappelijke publicaties op het gebied van orale suppletie beschreven worden als 'van lage kwaliteit', en wordt gesteld dat er geen enkel zinvol of relevant bewijs is dat -bij een B12 OPNAME probleem- orale suppletie even goed is als parenterale suppletie middels i.m. injecties. Testen van de B12 waarde tijdens suppletie is niet zinvol gezien de verzadiging van de transporters, evenmin als de methode om behandeling te titreren op basis van serumwaarden. Bij adequate behandeling is de serum B12 spiegel in de regel ruim boven de 1000 pmol/l. De behandeling moet zich richten op bestrijden van de (neurologische) klachten en niet op normalisatie van de B12 serumwaarde. Ik denk dat mensen met vitB12 tekort soms aanlopen tegen de situatie dat de behandeling helaas wordt gestopt omdat de serum B12 waarde 'goed' is.

Ik hoop dat dit uw vragen beantwoordt.

Met hartelijke groet

Bruce Wolffenbuttel

Literatuur

NHG-standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-

deficiëntie. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/images/nhg-standpunt_vitamine_b12-2.pdf. Beoordeeld op 3 maart 2019.,

Carmel R (1992) Reassessment of the relative prevalences of antibodies to gastric parietal cell and to intrinsic factor in patients with pernicious anaemia: influence of patient age and race. *Clin Exp Immunol* 89:74-77.

Duyvendak M and Veldhuis GJ (2009) [Oral better than parenteral supplementation of vitamin B12]. *Ned Tijdschr Geneesk* 153:B485.

Herrmann W and Obeid R (2013) Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest* 43:231-237.

Smith DE, Hornstra JM, Kok RM, Blom HJ and Smulders YM (2013) Folic acid supplementation does not reduce intracellular homocysteine, and may disturb intracellular one-carbon metabolism. *Clin Chem Lab Med* 51:1643-1650.

Solomon LR (2005) Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 105:978-985; author reply 1137.

Stabler SP (2013) Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 368:149-160.

Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J and Liu TH (2018) Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004655.

Wiersinga WJ, de Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C and Hoekstra JB (2005) [Diagnosis of vitamin B12 deficiency revised]. *Ned Tijdschr Geneesk* 149:2789-2794.

Wolffenbuttel BHR, Wouters H, de Jong WHA, Huls G and van der Klauw MM (2020) Association of vitamin B12, methylmalonic acid, and functional parameters. *Neth J Med* 78:10-24.

Wolffenbuttel BHR, Wouters H, Heiner-Fokkema MR and van der Klauw MM (2019) The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 3:200-214.

Yu J, Xu W, Tan C, et al (2020) Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 91:1201-1209.

Zhang Y, Hodgson NW, Trivedi MS, et al (2016) Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia. *PLoS one* 11:e0146797.

