

## LABQUIZ

# Vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie

Een vitamine B<sub>12</sub>-tekort kan leiden tot hematologische of neurologische klachten. De bepaling van de concentratie totaal vitamine B<sub>12</sub> is echter onvoldoende sensitief om alle vitamine B<sub>12</sub>-deficiënties op te sporen. Dit willen wij aan de hand van deze LabQuiz illustreren. Wij zetten de diagnostische mogelijkheden op een rij.

**CASUS 1** **Patiënt A**, een 32-jarige vrouw, wordt door de huisarts naar de internist verwezen vanwege een persisterende ijzerdeficiëntie. Na 3 maanden ijzersuppletie bestaat er nog steeds een microcytaire anemie en zijn de klachten (moeheid, concentratieproblemen, geheugenverlies en depressiviteit) alleen maar erger geworden. Patiënte is vegetariër vanaf haar 14e levensjaar en gebruikt geen voedingssupplementen. De bevindingen bij het laboratoriumonderzoek zijn weergegeven in tabel 1. De huisarts heeft een hemoglobinopathie reeds uitgesloten.

**TABEL 1** Uitslagen van de laboratoriumdiagnostiek bij patiënt A en B.

bepaling	referentiewaarde	patiënt A	patiënt B
Hb	7,5-9,5 mmol/l	6,3	7,7
Ht	0,36-0,46 l/l	0,30	
erythrocyten	3,9-4,9 x 10 <sup>9</sup> /l	3,9	
MCV	80-100 fl	76	88
RDW	12-16%	21	
totaal vitamine B <sub>12</sub>	145-637 pmol/l	169	138
actief vitamine B <sub>12</sub>	20-117 pmol/l	13	46
methylmalonzuur	< 0,45 µmol/l		0,54
folaat	8-28 nmol/l	12	21
ferritine	20-150 µg/l	11	
creatinine	55-90 µmol/l		173

MCV = 'mean corpuscular volume'; RDW = 'red blood cell distribution width' (maat voor de spreiding in het volume van erythrocyten)

### WAT IS UW WAARSCHIJNLIJKHEIDSDIAGNOSE? KIES ÉÉN VAN DE ONDERSTAANDE MOGELIJKHEDEN.

- Ijzerdeficiëntie
- Vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie
- Zowel ijzer- als vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie
- Geen ijzer- of vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie

**CASUS 2** **Patiënt B**, een 69-jarige vrouw, bezoekt voor een controleafspraak de polikliniek Heelkunde. Anderhalf jaar geleden heeft zij een slokdarmresectie met buismaagreconstructie ondergaan vanwege een oesofaguscarcinoom. Zij is bekend met diabetes mellitus type 2, met als belangrijkste complicatie een verminderde nierfunctie. Bij dit controlebezoek wordt de voedingsstatus nagegaan, waarvoor ook laboratoriumdiagnostiek wordt aangevraagd. Een gedeelte van dit onderzoek is weergegeven in tabel 1.

### ZIJN DE ONDERSTAANDE BEWERINGEN OVER CASUS 2 JUIST OF ONJUIST?

- Deze patiënt heeft zeer waarschijnlijk een (subklinische) vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie.
- De bepaling van methylmalonzuur in het bloed is voor deze patiënt minder geschikt als tweedelijnstest om een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie uit te sluiten.
- De bepaling van de concentratie actief vitamine B<sub>12</sub> is in dit geval van toegevoegde waarde.

[▶ Antwoorden en uitleg elders in dit nummer](#)

## ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

Vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie

Henk Russcher, Sandra G. Heil, Lennert Slobbe en Jan Lindemans

**ANTWOORD CASUS 1: C; ER IS ZOWEL SPRAKE VAN EEN IJZER-ALS VITAMINE B<sub>12</sub>-DEFICIËNTIE.**

**Patiënt A**, een 32-jarige vrouw, werd door de huisarts gezien in verband met vermoeidheidsklachten, geheugen- en concentratieproblemen en toenemende depressiviteit. Laboratoriumonderzoek duidde op een microcytaire anemie, waarna ijzertoediening p.o. werd gestart. Een hemoglobinoopathie werd uitgesloten na laboratoriumonderzoek. Na 3 maanden bezocht de patiënte opnieuw haar huisarts; haar klachten waren eerder verergerd dan afgenomen. Herhaling van het laboratoriumonderzoek toonde geen verbetering.

Wij zagen een bleke, slanke vrouw (BMI: 21,2 kg/m<sup>2</sup>); de bloeddruk en hartfrequentie waren niet-afwijkend. Ook het overige lichamelijke onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Bij laboratoriumonderzoek (referentiewaarden tussen haakjes) viel het volgende op een verlaagde Hb-waarde: 6,3 mmol/l (7,5-9,5), het lage 'mean corpuscular volume' (MCV): 76 fl (80-100) en de hoge 'red blood cell distribution width' (RDW, de spreiding in het volume van de erythrocyten) van 21% (12-16). De ferritinewaarde als maat voor de ijzervoorraad was laag met 11 µg/l (mannen: 25-250, vrouwen: 20-150), terwijl de concentratie totaal vitamine B<sub>12</sub> van 169 pmol/l (145-637) niet afwijkend was. Overige laboratoriumuitslagen waren evenmin afwijkend.

Deze laboratoriumresultaten wezen op een persisterend ijzertekort. Opvallend was dat haar RDW verhoogd was, duidend op een grote variatie in het volume van de erythrocyt. Bij een langer bestaand ijzeregebrek worden nor-

maal gesproken micro-erythrocyten waargenomen (zich uitend in een laag MCV), maar deze zijn wel van homogene grootte (wat een normale of laag-normale RDW geeft). Op grond van haar klachtenpatroon en haar vegetarisme werd, ondanks de niet-afwijkende waarden van de concentratie totaal vitamine B<sub>12</sub>, toch een co-existerende vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie vermoed. Dit werd aangetoond met een fors verlaagde concentratie actief vitamine B<sub>12</sub> (13 pmol/l; referentiewaarden: 20-117). Bij deze test wordt alleen de fractie functioneel vitamine B<sub>12</sub> gemeten. Hoewel er bij deze patiënte een grote variatie bestond in de erythrocytgrootte (microcytair als gevolg van de ijzerdeficiëntie en ook macrocytair door de vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie) was het gemiddelde celvolume (MCV) toch verlaagd.

Er werd een behandeling gestart met vitamine B<sub>12</sub>-injecties (hydroxocobalamine 1000 µg i.m.) en voortzetting van de ijzertoediening (ferrofumaraat 200 mg 3 dd p.o.). Na 2 maanden werd patiënte voor een controlebezoek gezien. Haar klachten waren vrijwel geheel verdwenen en de laboratoriumafwijkingen waren genormaliseerd: de Hb-concentratie was gestegen naar 8,8 mmol/l, het RDW bedroeg 13% en het MCV was 87 fl.

**ANTWOORD CASUS 2: A: ONJUIST; B: JUIST; C: JUIST**

**Patiënt B**, een 69-jarige vrouw, bezocht voor een controleafpraak de polikliniek Heelkunde. Patiënte was al 18 jaar bekend met diabetische nierziekte. Zij onderging 1,5 jaar voor haar controleafpraak een slokdarmresectie met buismaagreconstructie vanwege een oesofaguscarcinoom. Door de partiële maagresectie werd tevens een deel van de pariëtale cellen verwijderd. Deze cellen in de maag produceren intrinsic factor, die nodig is voor de absorptie van vitamine B<sub>12</sub>. Bovendien werd een vagotomie verricht (doorsnijden van een tak van de N. vagus, die onder meer de spijsverteringsorganen innerveert). Hierdoor wordt de productie geremd van proteases die vitamine B<sub>12</sub> vrijmaken uit voedsel.

Patiënte had geen klachten en vertelde dat het naar omstandigheden redelijk goed ging. Omdat patiënten die een buismaagreconstructie hebben gehad een verhoogd risico lopen op bijvoorbeeld een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie, werd bloed afgenomen. De waarden van het Hb en MCV waren niet afwijkend. De concentratie totaal vitamine B<sub>12</sub> was laag (138 pmol/l; referentiewaarde: 145-637), terwijl

*Erasmus Medisch Centrum,  
afd. Klinische Chemie, Rotterdam.  
Dr. H. Russcher (tevens: Havenziekenhuis,  
afd. Klinisch Chemisch en Hematologisch  
Laboratorium, Rotterdam) en  
prof.dr. J. Lindemans, klinisch chemici;  
dr. S.G. Heil, universitair docent.  
Havenziekenhuis,  
afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam.  
Dr. L. Slobbe, internist-infectioloog.  
Contactpersoon: dr. H. Russcher  
(h.russcher@erasmusmc.nl).*

de concentraties van actief vitamine B<sub>12</sub> en folaat niet afwijkend waren. De vitamine B<sub>12</sub>-afhankelijke metaboliet methylmalonzuur was verhoogd (0,54 µmol/l; referentiewaarde: < 0,45 µmol/l). De creatinineconcentratie was verhoogd, met een geschatte filtratiesnelheid van 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (volgens de 'Modification of diet in renal disease'(MDRD)-formule).

Hoewel de concentratie totaal vitamine B<sub>12</sub> verlaagd was, was een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie op basis van de concen-

tratie actief vitamine B<sub>12</sub> onaannemelijk. De vitamine B<sub>12</sub>-afhankelijke metaboliet methylmalonzuur was verhoogd door een verminderde renale klaring en was zodoende minder geschikt om de vitamine B<sub>12</sub>-status van deze patiënte te onderzoeken.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3595

 [Meer op www.ntvg.nl/antwoordenopdelabquiz](http://www.ntvg.nl/antwoordenopdelabquiz)

## VERDIEPING LABQUIZ

## Verdieping LabQuiz

Henk Russcher, Sandra G. Heil, Lennert Slobbe en Jan Lindemans

**ACHTERGROND**

Vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine) wordt via de voeding opgenomen in het lichaam. Vooral dierlijke producten zoals vlees, vis, gevogelte, eieren en melkproducten zijn rijk aan vitamine B<sub>12</sub>. De minimale dagelijkse behoefte van een volwassene is 2-5 µg per dag,<sup>1</sup> hetgeen bij het volgen van een normaal dieet gemakkelijk wordt bereikt. Met name een veganistisch dieet geeft risico op een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. Door proteases in het maagzuur wordt vitamine B<sub>12</sub> vrijgemaakt uit voedsel, waarna het in het zure gastrische milieu gebonden wordt aan cobalofilines ('R-binders') uit speeksel. In het duodenum wordt vitamine B<sub>12</sub> overgedragen aan intrinsic factor, die geproduceerd wordt door de pariëtale cellen van de maag. Dit complex van vitamine B<sub>12</sub> en intrinsic factor wordt vervolgens in het distale ileum door specifieke receptoren gebonden en door middel van endocytose opgenomen in de cellen van de darm.<sup>2</sup>

Vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie ontstaat langzaam, omdat het lichaam beschikt over een grote reserve (2-5 mg) in met name de lever.<sup>1</sup> Als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie kunnen hematologische en neurologische symptomen optreden. De klassieke morfologische veranderingen in het bloed zijn hypersegmentatie van de neutrofielen, macrocytose, anemie, leukopenie en trombopenie. De neurologische symptomen kunnen zich uiten als tintelingen, een brandend of doof gevoel in de extremiteiten, krachtsverlies, uitvalsverschijnselen van motoriek en sensibiliteit, ataxie, afasie en dementie. Als oorzaak worden grofweg 3 categorieën onderscheiden: inadequate inname, gestoorde absorptie en congenitale metabole oorzaken (tabel 2).<sup>1</sup>

**DE BEPALING VAN VITAMINE B<sub>12</sub>**

De gangbare vitamine B<sub>12</sub>-bepalingen meten de totale hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> in het bloed, dat wil zeggen het vitamine B<sub>12</sub> dat is gebonden aan de 2 verschillende bindingseiwitten in het plasma: transcobalamine en haptocorrine. Bij deze bepalingen wordt in het laboratorium eerst het vitamine B<sub>12</sub> losgekoppeld van de bindingseiwitten. Vervolgens wordt een bekende overmaat aan dierlijk intrinsic factor toegevoegd, waardoor al het vrijgekomen vitamine B<sub>12</sub> weer wordt gebonden. Het daarna nog vrij beschikbare intrinsic factor wordt gekwantificeerd in een zogenaamde 'sandwich-immunoassay' (een niet-competitieve ELISA-techniek). De concentratie van het overgebleven intrinsic factor, gemeten met deze techniek, is

omgekeerd evenredig met de totale hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> in het bloed.

Sinds 2006 is er een geautomatiseerde bepaling op de markt waarmee de concentratie van alleen het fysiologisch actieve vitamine B<sub>12</sub> – het holotranscobalamine (ook holo-TC genoemd), dat ook actief vitamine B<sub>12</sub> wordt genoemd – gemeten kan worden. Slechts 6-20% van de totale concentratie vitamine B<sub>12</sub> is gekoppeld aan transcobalamine en kan receptor-gemedieerd opgenomen worden door vitamine B<sub>12</sub>-behoevende cellen. Alléén deze fractie vitamine B<sub>12</sub> is zodoende direct beschikbaar voor het metabolisme en dus fysiologisch actief. Het resterende vitamine B<sub>12</sub> is inactief doordat het gebonden is aan haptocorrine. Dit complex wordt alleen opgenomen door de lever, waar het wordt opgeslagen of afgevoerd via de gal. Ook bij de bepaling van de concentratie actief vitamine B<sub>12</sub> wordt gebruik gemaakt van een sandwich-immunoassay met chemoluminescentie, met antilichamen die specifiek gericht zijn tegen het holotranscobalamine (figuur 1).

**DIAGNOSTIEK VAN VITAMINE B<sub>12</sub>-DEFICIËNTIE**

De bepaling van het totaal vitamine B<sub>12</sub> is zeer geschikt om een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie aan te tonen bij patiënten die zich presenteren met duidelijke verschijnselen, zoals macrocytaire anemie, glossitis of duidelijke neurologische symptomen.<sup>3</sup> Echter, om subtielere vitamine B<sub>12</sub>-deficiënties aan te tonen of uit te sluiten is deze test niet specifiek en sensitief genoeg,<sup>3,4</sup> vooral voor patiënten bij wie het vitamine B<sub>12</sub>-tekort langzaam is ontstaan of die zich met minder duidelijke verschijnselen presenteren. Deze patiënten zullen echter wél baat hebben bij vitamine B<sub>12</sub>-suppletie. Een concentratie vitamine B<sub>12</sub> die lager is dan de gedefinieerde referentiewaarde van 145-637 pmol/l (gebruikt in het Erasmus MC Rotterdam) geldt namelijk niet meteen als bewijs voor een functionele vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. Vooral bij ouderen en zwangeren, maar ook bij patiënten met een folaatdeficiëntie, komen frequent licht tot matig verlaagde vitamine B<sub>12</sub>-concentraties voor zonder dat er klachten zijn. Anderzijds kunnen slechts laag-normale vitamine B<sub>12</sub>-concentraties gemeten worden bij patiënten met klinische verschijnselen van een deficiëntie. Een vitamine B<sub>12</sub>-tekort blijft dan onopgemerkt, met kans op ernstige bloedarmoede of blijvende zenuwbeschadiging.<sup>5,6</sup> Afhankelijk van de gebruikte test worden concentraties totaal vitamine B<sub>12</sub> < 125 pmol/l

**TABEL 2** Overzicht van oorzaken van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie**oorzaken****inadequate inname**

weinig dierlijke producten (vegetariërs/veganisten)  
malnutritie door alcoholisme

**gestoorde absorptie**

auto-immune gastritis zoals, bij een pernicieuze anemie  
gastrectomie of 'gastric bypass'  
aandoening of resectie van het ileum  
pancreasinsufficiëntie  
medicijngeïnduceerd  
colchicine  
neomycine  
protonpompremmers (zoals omeprazol)  
para-aminosalicylzuur  
metformine  
biologische competitie  
bacteriële overgroei  
vislintworm in het proximale jejunum

**congenitaal**

transcobalamine-II-deficiëntie  
afwezigheid of disfunctie van intrinsic factor

geduid als passend bij een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie, terwijl een vitamine B<sub>12</sub>-tekort met grote zekerheid kan worden uitgesloten bij concentraties > 250 pmol/l.<sup>5</sup> In het grijze gebied tussen 125 en 250 pmol/l zou een additionele test uitkomst moeten bieden; volgens de conventionele richtlijnen is dat de bepaling van de concentratie homocysteïne of methylmalonzuur.<sup>1,7-9</sup>

**Homocysteïne of methylmalonzuur** Bij een intracellulair vitamine B<sub>12</sub>-tekort worden in het bloed verhoogde methylmalonzuur- en homocysteïneconcentraties gemeten. Vitamine B<sub>12</sub> dient als cofactor voor de omzetting van methylmalonzuur in succinaat en speelt daarmee een rol in de afbraak van bepaalde aminozuren. Ook voor de omzetting van homocysteïne naar methionine, een belangrijke bouwsteen in eiwit- en DNA-synthese, is vitamine B<sub>12</sub> nodig. Bij een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> hopen deze metabolieten zich dus op, eerst intracellulair en daarna in het plasma. De specificiteit van de bepaling van methylmalonzuur en homocysteïne is vooral in de oudere populatie onvoldoende. Met name nierinsufficiëntie kan verhoogde waarden van methylmalonzuur en homocysteïne geven. De waarde van homocysteïne kan ook verhoogd zijn bij foliumzuur- of vitamine B<sub>6</sub>-deficiëntie en kan daarnaast beïnvloed worden door lifestylefactoren als roken en alcohol- of koffieconsumptie.<sup>1</sup> Ook worden verhoogde homocysteïneconcentraties gemeten als het afgenomen bloed niet op de juiste wijze is verwerkt.

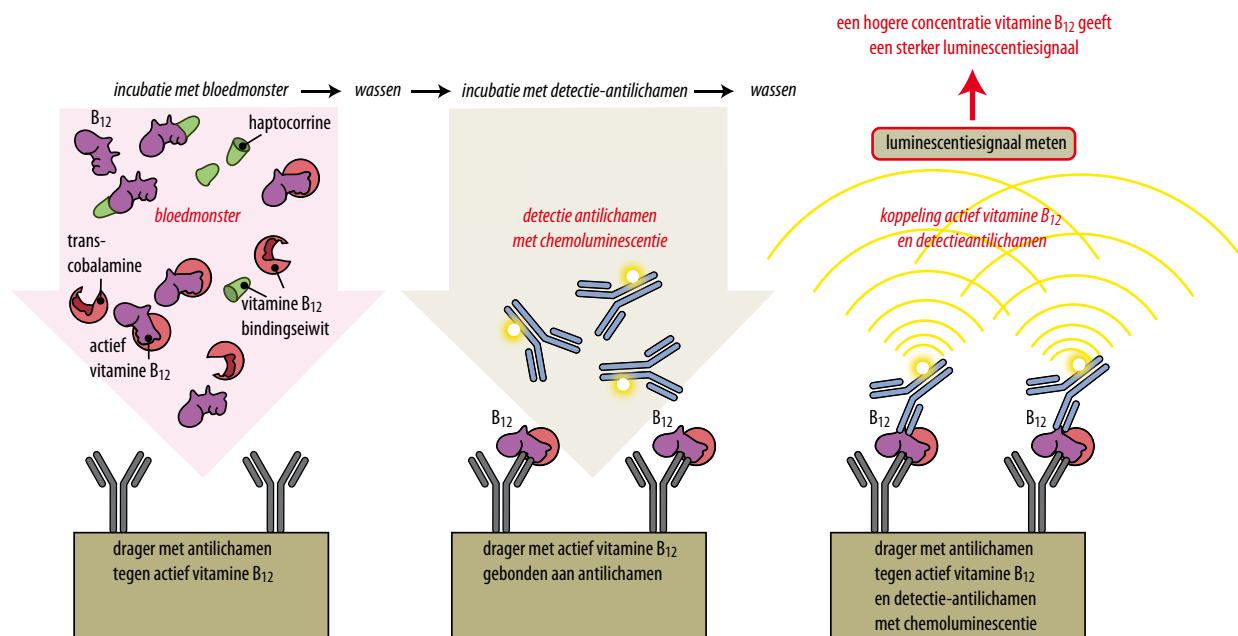
**Actief vitamine B<sub>12</sub> of totaal vitamine B<sub>12</sub>** De bepaling van de concentratie actief vitamine B<sub>12</sub> is een directere maat voor het fysiologisch functionele vitamine B<sub>12</sub> en zou theoretisch dus sensitiever en specifiekere zijn dan de bepaling van het totaal vitamine B<sub>12</sub>. Verschillende studies hebben aangetoond dat de concentratie actief vitamine B<sub>12</sub> een goede maat is voor beginnend vitamine B<sub>12</sub>-tekort. De sensitiviteit en specificiteit hiervan liggen 2-6% hoger dan die voor de bepaling van het totaal vitamine B<sub>12</sub>.<sup>6,10,11</sup> Afgaande op het verloop van de ROC-curve ten opzichte van de concentratie methylmalonzuur in het serum, geeft de concentratie actief vitamine B<sub>12</sub> de mate van vitamine B<sub>12</sub>-tekort op celniveau beter weer dan het totaal vitamine B<sub>12</sub>.<sup>10</sup> Hierdoor is de bepaling van actief vitamine B<sub>12</sub> een zeer goed alternatief voor de bepaling van het totaal vitamine B<sub>12</sub> als screeningstest in de eerstelijns.

Bij een verminderde absorptie van vitamine B<sub>12</sub> zal als eerste de waarde van het actief vitamine B<sub>12</sub> dalen en vervolgens in veel mindere mate de waarde van het totaal vitamine B<sub>12</sub>. Dit gebeurt omdat het grootste deel van vitamine B<sub>12</sub> inactief gebonden is aan het bindingseiwit haptocorrine, wat een veel langere halfwaardetijd in plasma heeft dan het andere bindingseiwit, transcobalamine (10 dagen versus 6 min). Een verlaagde waarde van actief vitamine B<sub>12</sub> bij een niet-afwijkende waarde van totaal vitamine B<sub>12</sub> wordt relatief vaak gevonden bij patiënten met inflammatoire darmziekten, zoals de ziekte van Crohn, en bij patiënten met kanker, vermoedelijk door de grotere vraag naar vitamine B<sub>12</sub> van de tumor. Anderzijds wordt de concentratie transcobalamine – in tegenstelling tot haptocorrine – niet beïnvloed door leverziekten, inflammatie, zwangerschap, orale anticonceptiva en het ouder worden.<sup>12</sup>

**Hematologische parameters** Hematologische parameters, zoals een lage Hb-concentratie en een hoog MCV, een megaloblastair beeld van het beenmerg en gehypersegmenteerde neutrofielen zijn weinig sensitief en weinig specifiek voor vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie.<sup>13</sup> Een samenvatting van de diagnostische mogelijkheden bij de verdenking op een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie is weergegeven in tabel 3.

**REFERENTIEWAARDEN, BESLISGRENZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN**

**Referentiewaarden** Geautomatiseerde testmethoden van verschillende fabrikanten zijn matig gestandaardiseerd. Hierdoor zijn uitslagen van verschillende laboratoria onderling lastig met elkaar te vergelijken. Het is belangrijk om uitslagen te interpreteren aan de hand van de referentiewaarden die door het eigen laboratorium zijn vastgesteld en niet van laboratorium te wisselen gedurende de behandeling. Tabel 3 geeft de referentiewaarden die in het Erasmus MC te Rotterdam gebruikt



**FIGUUR 1** Het proces van een sandwich-immunoassay met chemoluminescentie, zoals gebruikt bij de bepaling van de concentratie actief vitamine B<sub>12</sub>.

worden. Voor het totaal vitamine B<sub>12</sub> bij zwangere vrouwen gelden specifieke referentiewaarden,<sup>14</sup> terwijl de referentiewaarden van actief vitamine B<sub>12</sub> niet veranderen bij zwangerschap.

**Testkeuze** Het is niet nodig om alle beschikbare bepalingen te gebruiken om betrouwbaar iemands vitamine B<sub>12</sub>-status te kunnen vaststellen. De combinatie van een directe vitamine B<sub>12</sub>-meting (door totaal of actief vitamine B<sub>12</sub>) en een indirecte meting van een vitamine B<sub>12</sub>-afhankelijke metaboliet als confirmatietest, zoals methylmalonzuur of homocysteïne, is meestal afdoende om therapie te starten.<sup>15</sup> In de praktijk zullen de beschikbare testen van het laboratorium en ook de kosten bepalen welk diagnostisch pad er bewandeld wordt. Vanwege de complexiteit en de hoge kosten van de methylmalonzuurbepaling is deze niet standaard in elk laboratorium voorhanden. Bovendien wordt deze bepaling alleen voor groepen monsters uitgevoerd, waardoor terugrapportage al snel een week duurt. De bepaling van totaal vitamine B<sub>12</sub> en de immunochemische homocysteïnebepaling daarentegen worden vaak al op de dag van afname teruggerapporteerd. De bepaling van actief vitamine B<sub>12</sub> is goedkoper, maar kan slechts op 1 specifiek apparaat van een bepaalde leverancier worden uitgevoerd. Niet elk laboratorium zal in dit apparaat willen en kunnen investeren. Voor zover bekend worden deze testen alleen op routinebasis uitgevoerd in de chemische laboratoria van het Medisch Spectrum Twente (Enschede) en het Eras-

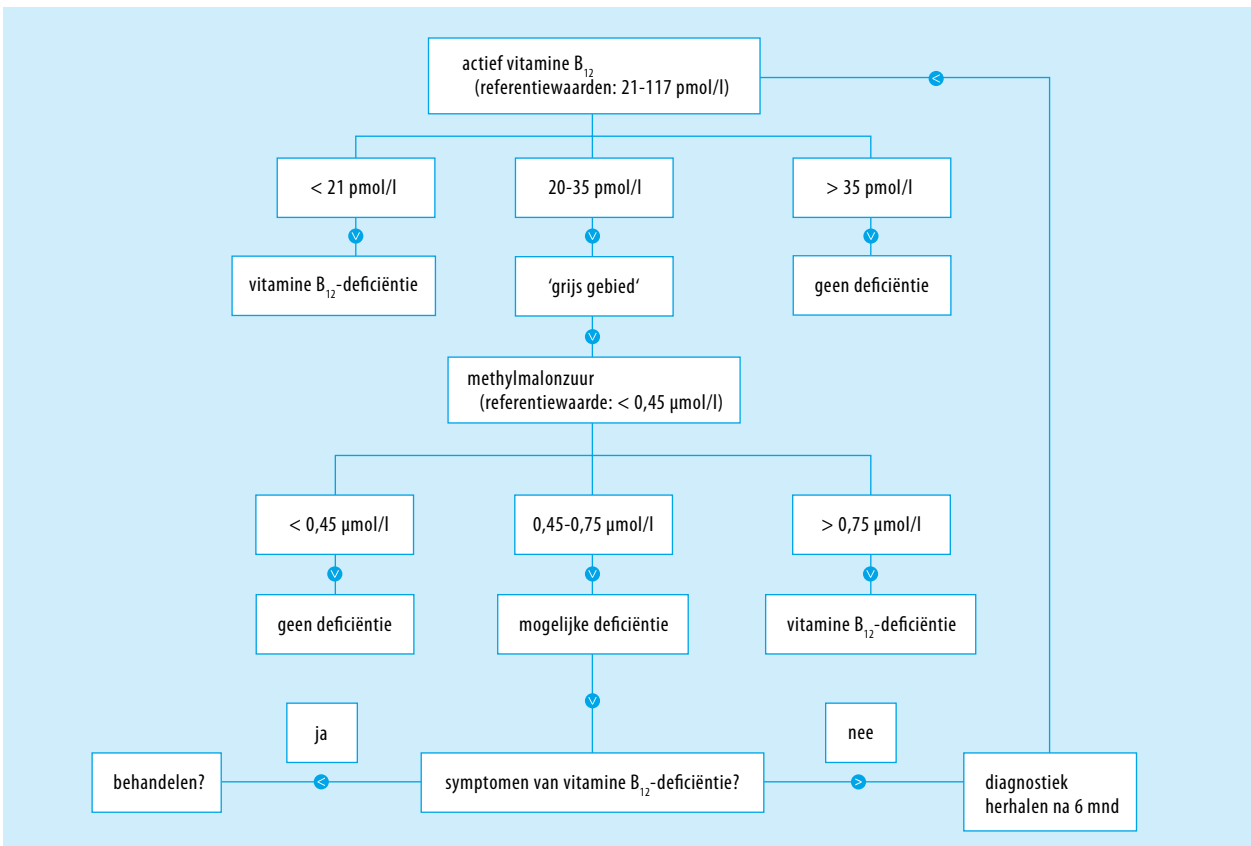
mus MC (Rotterdam).

**Beslisdiagram** Op grond van de beschikbare testen kunnen verschillende beslisdiagrammen gemaakt worden voor de diagnostiek van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. Indien de waarde van het totaal vitamine B<sub>12</sub> < 125 pmol/l is, hoeft niet verder getest te worden. Voor uitslagen van 125-250 pmol/l en bijpassende symptomen van een deficiëntie wordt een confirmatietest met homocysteïne of methylmalonzuur aanbevolen. Homocysteïne is het meest beschikbaar, maar kent wel de laagste specificiteit. Bij een niet-afwijkende waarde van homocysteïne lijkt een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie uitgesloten te zijn. Bij een verhoogde waarde kan een behandeling echter alleen ingesteld worden als het monster na afname correct is verwerkt én een folaat- en vitamine B<sub>6</sub>-tekort is uitgesloten. Voor een beslisdiagram met een prominente rol voor methylmalonzuur wordt verwezen naar een artikel van Wiersinga et al. in het *Tijdschrift*.<sup>6</sup> Indien de test voor actief vitamine B<sub>12</sub> beschikbaar is, wordt aangeraden dit als test van eerste keuze in te zetten vanwege de betere accuratesse, zoals beschreven in figuur 2. Ondanks dat de bepaling van actief vitamine B<sub>12</sub> beter onderscheid kan maken tussen deficiëntie en sufficiëntie dan de bepaling van totaal vitamine B<sub>12</sub>, kent ook deze test een grijs gebied. Op basis van literatuur kan gesteld worden dat uitslagen > 35 pmol/l een deficiëntie zo goed als zeker uitsluiten, terwijl uitslagen < 20 pmol/l vrijwel zeker bij een deficiëntie passen.<sup>10,11</sup> In de grijze zone 20-35 pmol/l

**TABEL 3** Samenvatting van de diagnostische mogelijkheden bij een verdenking op vitamine B12-deficiëntie

test	referentiewaarde*	uitkomst	kenmerken
totaal vitamine B <sub>12</sub>	145-637 pmol/l	concentratie totaal vitamine B <sub>12</sub>	meet concentratie vitamine B <sub>12</sub> die gebonden is aan alle in plasma aanwezige bindingseiwitten (circa 20% aan transcobalamine en circa 80% aan haptocorrine)
actief vitamine B <sub>12</sub>	21-117 pmol/l	concentratie fysiologisch actief vitamine B <sub>12</sub>	meet de concentratie fysiologisch actief vitamine B <sub>12</sub> , gebonden aan transcobalamine; alleen deze vorm kan opgenomen worden door cellen is een maat voor de balans tussen opname en verbruik
methylmalonzuur	< 0,46 µmol/l	intracellulair vitamine B <sub>12</sub> -tekort	methylmalonzuur wordt door vitamine B <sub>12</sub> omgezet in succinaat bij vitamine B <sub>12</sub> -deficiënties is er eerst intracellulair stapeling van methylmalonzuur en later in het plasma geklaard door de nier en dus verhoogd bij nierinsufficiëntie bepaling is complex en kostbaar
homocysteïne	6-19 µmol/l	intracellulair vitamine B <sub>12</sub> -tekort of foliumzuurtekort	homocysteïne wordt door vitamine B <sub>12</sub> omgezet in methionine bij vitamine B <sub>12</sub> -deficiëntie eerst stapeling van homocysteïne intracellulair en later in het plasma echter ook verhoogd bij deficiëntie van foliumzuur of vitamine B <sub>9</sub> of nierinsufficiëntie minder kostbaar, snel resultaat

\* referentiewaarden volgens het laboratorium van het Erasmus MC, Rotterdam



**FIGUUR 2** Stroomdiagram voor de analyse van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie met de bepaling van actief vitamine B<sub>12</sub> en de bepaling van methylmalonzuur.



kan een deficiëntie aangetoond of uitgesloten worden door meting van methylmalonzuur.

#### DIFFERENTIATIE TUSSEN OORZAKEN

Een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie kan vastgesteld worden met de bepaling van totaal vitamine B<sub>12</sub>, actief vitamine B<sub>12</sub>, maar ook met methylmalonzuur en homocysteïne. Met deze bepalingen is de oorzaak van het tekort echter niet vast te stellen. Daarvoor zijn verschillende andere testen beschikbaar; zoals de bepaling van auto-antistoffen tegen intrinsic factor of de pariëtale cellen in de maag bij auto-immuungastritis. Ook uit de medische voorgeschiedenis van patiënten kan een oorzaak duidelijk worden. Patiënten met de ziekte van Crohn, een status na 'gastric bypass' of een maagoperatie in de voorgeschiedenis lopen extra risico een vitamine B<sub>12</sub>-tekort te ontwikkelen.

#### KOSTEN

De tarieven voor de bepaling van totaal en actief vitamine B<sub>12</sub> zijn in maart 2011 door de Nederlandse Zorgautoriteit vastgesteld op € 11,16 voor elke test. Het tarief voor methylmalonzuur is € 52,08, terwijl dat voor homocysteïne (chromatografisch) € 46,89 bedraagt.

#### WANNEER IS EEN VITAMINE B<sub>12</sub>-WAARDE KLINISCH SIGNIFICANT VERSCHILLEND TEN OPZICHTE VAN DE VORIGE UITSLAG?

Bij herhaalde bepaling van de vitamine B<sub>12</sub>-status van een patiënt is het de vraag wanneer de waarden voldoende van elkaar verschillen om een behandelings-effect aan te tonen. Om te berekenen of 2 testresultaten klinisch significant van elkaar verschillen wordt het kritisch verschil bepaald met behulp van de biologische en analytische variatie van elke test. Dit heeft een betrouwbaarheid van 95%.<sup>16</sup> De waarden van dit kritisch verschil voor de verschillende bepalingen van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie staan vermeld in tabel 4.<sup>17-19</sup> Een nieuwe uitslag is klinisch significant verschillend van de voorgaande uitslag als de procentuele toe- of afname groter is dan het kritisch verschil voor die bepaling. Aan de hand van meerdere bepalingen en het bijbehorende kritisch verschil is goed het verloop van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie en de behandeling te volgen.

**TABEL 4** Variatiecoëfficiënten en kritisch verschil voor bepalingen van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie

bepaling	VC <sub>A</sub> (%)	VC <sub>B</sub> (%)	kritisch verschil* (%)
totaal vitamine B <sub>12</sub>	5	15	44
actief vitamine B <sub>12</sub>	5	16	47
methylmalonzuur	3	13	37
homocysteïne	3	9	27

VC<sub>A</sub> = analytische variatiecoëfficiënt;  
 VC<sub>B</sub> = intra-individuele biologische variatiecoëfficiënt  
 \* kritisch verschil =  $2,8 \times \sqrt{(VC_A^2 + VC_B^2)}$

#### VALKUILEN

De resultaten van geautomatiseerde tests van verschillende fabrikanten om het totaal vitamine B<sub>12</sub> te bepalen zijn onderling slecht te vergelijken. Het is dus belangrijk om de testresultaten te interpreteren aan de hand van de referentiewaarden die gelden in het laboratorium waar de vitamine B<sub>12</sub>-bepaling is uitgevoerd. Tijdens vitamine B<sub>12</sub>-injecties wordt het transcobalamine en haptocorrine volledig verzadigd met vitamine B<sub>12</sub>. De waarden van het totaal en actief vitamine B<sub>12</sub> zijn dus niet geschikt om het effect van de behandeling te vervolgen. Hiervoor zijn wel het methylmalonzuur en homocysteïne geschikt, die het effect van de behandeling op cellulair niveau reflecteren.

Belangenconflict: J. Lindemans ontving financiële ondersteuning van Abbott voor het geven van wetenschappelijke presentaties; het instituut waar J. Lindemans werkt ontving financiële ondersteuning van Axis-Shield voor het geven van wetenschappelijke presentaties. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 25 augustus 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3595

[Meer op www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz](http://www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz)

#### LITERATUUR

- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamine B12 and folate deficiency. Arch Intern Med. 1999;159:1289-98.
- Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamine B12) therapy. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:249-56.
- Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamine 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;94:348S-58S.



- 4 Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:359S-65S.
- 5 Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica.* 2006;91:1506-12.
- 6 Wiersinga WJ, de Rooij SEJA, Huijmans JGM, Fischer JC, Hoekstra JBL. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2789-94.
- 7 Swain R. An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. *J Fam Pract.* 1995;41:595-600.
- 8 Schneede J. Prerequisites for establishing general recommendations for diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency and cost-utility evaluation of these guidelines. *Scand J Clin Lab Invest.* 2003;63:369-75.
- 9 Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem.* 2000;46:1277-83.
- 10 Hvas AM, Nexo E. Holotranscobalamin – a First choice assay for diagnosing early vitamin B12 deficiency? *J Intern Med.* 2005;257:289-98.
- 11 Clarke R, Sherliker P, Hin H, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. *Clin Chem.* 2007;53:963-70.
- 12 Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Invest.* 1988;58:332-7.
- 13 Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318:1720-8.
- 14 Steegers EAP. Klinisch-chemische referentiewaarden in de zwangerschap. 1e dr. Hfdst 7. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1999. p. 164-6.
- 15 Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:313S-21S.
- 16 Raymakers JA, Kreutzer HJA, Schneeberger P. Interpretatie van medisch laboratoriumonderzoek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005.
- 17 Moller J, Rasmussen K, Christensen L. External quality assessment of methylmalonic acid and total homocysteine. *Clin Chem.* 1999;45:1536-42.
- 18 McCaddon A, Hudson P, McCracken C, Ellis R, McCaddon A. Biological variation of holo-transcobalamin in elderly individuals. *Clin Chem.* 2003;49:1542-4.
- 19 Ricós C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59:491-500.