

Beschouwingen

Commentaar op het 'NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine- B₁₂-deficiëntie'

F.A.J. MUSKIET¹ en E.M.H. MATHUS-VLIEGEN²

In het september nummer van Huisarts en Wetenschap is het 'NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine- B₁₂-deficiëntie' gepubliceerd (1). In deze bijdrage wordt dit Standpunt becommentarieerd.

Kernpunten van het NHG-Standpunt vitamine B₁₂
Aanleiding voor het Standpunt (1) was behoefte aan inhoudelijk advies over de diagnostiek van een vitamine B₁₂-tekort. Er was sprake van een toegenomen aantal verzoeken aan het NHG van zowel huisartsen als patiënten om aandacht te schenken aan dit onderwerp. Bij het publiek is een groeiende belangstelling voor vitamine B₁₂ en de gevolgen van een mogelijk tekort daaraan. De belangrijkste onderdelen van het Standpunt zijn als volgt.

Indicaties voor laboratoriumonderzoek zijn niet-microcytaire anemie en neurologische symptomen, met name paresthesiën (sensorische neuropathie) en ataxie (abnormale tred). Risico lopen mensen met malabsorptie, vooral atrofische gastritis (pernicieuze anemie en de in het Standpunt niet vermeldde niet-autoimmuunvorm van atrofische gastritis die veel voorkomt bij ouderen), operaties (ileo-cecaalresectie, (sub) totale maagresectie, schade aan de vagus), ziektes van het ileum (bijv. Crohn), maar ook B₁₂-consumerende bacteriële overgroei (in Standpunt niet vermeld) en bij langdurig gebruik van o.a. metformine en protonrem-

mers. Lage inname (alcohol, vegetariër/veganist) komt minder vaak voor. Duizeligheid, vermoeidheid en problemen met de concentratie en cognitie zijn specifieke klachten die tegenwoordig niet zelden door patiënten in verband worden gebracht met een vitamine B₁₂-tekort. Echter, daarvoor is volgens het NHG-Standpunt geen overtuigend bewijs en deze klachten hebben een geringe a priori kans op een vitamine B₁₂-tekort.

De voorgestelde laboratoriumdiagnostiek is primair gericht op het plasma vitamine B₁₂, waarvoor een grenswaarde van 148 pmol/l wordt gehanteerd. Dit is de ondergrens van het referentie-interval. Bij de interpretatie dient een verlaagde vitamine B₁₂ met klachten (genoemd een 'daadwerkelijk tekort'; lees: klinische deficiëntie) te worden onderscheiden van een verlaging zonder klachten (subklinische deficiëntie). Personen met een 'daadwerkelijk tekort' worden behandeld met 1.000 µg vitamine B₁₂ oraal per dag. Injecties zijn slechts geïndiceerd voor snelle normalisering vanwege de ernst van de klachten. Zijn er geen klachten dan is sprake van een 'toevallig' geconstateerde verlaagde vitamine B₁₂ en kan "desgewenst worden volstaan met een afwachtend beleid". Bij een vitamine B₁₂ tussen 148 en 250 pmol/l is volgens het Standpunt een tekort onwaarschijnlijk, maar sluit dit niet geheel uit. Indien daarbij de klachten suggestief zijn voor een tekort, of de patiënt blijft twifelen aan het uitsluiten van een oorzakelijk verband, kan een methylmalonzuur (MMA) bepaling een mogelijk tekort minder waarschijnlijk maken. Bij zulke laag-normale waarden en klachten kan ook een proefbehandeling met oraal vitamine B₁₂ worden overwogen. Deze klachten dienen dan binnen enkele maanden te verdwijnen.

Voorts vermeldt het NHG-Standpunt dat er vooralsnog onvoldoende grond is voor routinematige periodieke controles van gebruikers van metformine en protonremmers. Na suppletie is controle van het plasma vitamine B₁₂ "over het algemeen weinig zinvol, omdat deze altijd zal stijgen" en de duur van de suppletie is afhankelijk van de oorzaak (bij atrofische gastritis en resecties levenslang).

Evidence Based Medicine and Nutrition

Het NHG-Standpunt vitamine B₁₂ reflecteert de huidige opvatting van 'Evidence Based Medicine' (EBM). Hierbij is het uitgangspunt 'bewijs' uit gerandomiseerd

¹ *Klinisch Chemicus en Hoogleraar Pathofysiologie en Klinisch Chemische Analyse, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)*

² *Maag-Darm-Leverarts en em. Hoogleraar Klinische Voeding, Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.*

Correspondentie: Prof. dr. Frits A.J. Muskiet, Laboratorium Geneeskunde, Y2.131; Kamer 083; Interne Postcode EA61, Universitair Medisch Centrum (en Rijksuniversiteit Groningen), Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, Nederland.
E-mail: f.a.j.muskiet@umcg.nl

Belangenverstrengeling

Beide auteurs zijn lid van de wetenschappelijke raad van het Vitamine Informatie Bureau (VIB). Ze verklaren geen belangen te hebben bij een toename van laboratoriumbepalingen of de verkoop van vitamine supplementen.

onderzoek (RCTs) met harde eindpunten. Bewijs is voorhanden voor vitamine B₁₂ suppletie bij gecombineerde strengziekte en macrocytaire anemie, maar niet bij specifieke klachten en subklinische deficiënties. Dat het verlangde bewijs voor een causale rol van subklinische deficiënties nagenoeg niet valt te leveren, o.a. vanwege ethiek, tijdsduur en kosten, wordt hierbij meestal niet vermeld. Ook is 'geen-bewijs bij de behandeling van een bestaande ziekte met vitamine B₁₂' geen synoniem van 'geen rol in de etiologie'. Want niet alles is reversibel, zoals dat wordt vermoed van een langdurig vitamine B₁₂-tekort. Aan de andere kant bestaat in de voedingswetenschap een weinig kritische houding tegenover de uitkomsten van RCTs en hun meta-analyses. Hun wetenschappelijke beperkingen (2-4) worden meestal genegeerd. RCTs met alleen vitamine B₁₂ lijden a priori aan imperfecties, omdat hierbij doorgaans geen rekening wordt gehouden met de vele co-variabelen. De waarde van RCTs met een enkele nutriënt wordt dan ook in toenemende mate betwijfeld. In het IC-metabolisme, waarin vitamine B₁₂ o.a. fungeert als cofactor, spelen folaat, vitaminen B₆ en B₂, methionine, choline/betaïne en talrijke polymorfismen eveneens een rol. Met elk van deze factoren dient dan ook rekening te worden gehouden (5). Bijvoorbeeld, de combinatie van een laag vitamine B₁₂ en een hoge foliumzuurinnname, draagt in zich het risico op het maskeren van de anemie met behoud van de neurologische component (6). Een laag B₁₂/hoog folaat combinatie levert een vier maal hoger associatief risico op cognitieve aantasting vergeleken met een normaal B₁₂ en folaat (7). Tenslotte worden vals-verlaagde vitamine B₁₂ concentraties gezien bij folaat-deficiëntie (5). De koele benadering vanuit de epidemiologie en het verwerpen van associaties met neurodegeneratieve ziektes contrasteren met de potentiële ernst van een subklinische vitamine B₁₂-deficiëntie en de eenvoudige oplossing daarvan. Oorspronkelijk was EBM 'the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients'. EBM was niet beperkt tot RCTs en meta-analyses, geen kookboekgeneeskunde en ook niet bedoeld voor bezuinigingen in de gezondheidszorg (8). Helaas is dat precies wat het is geworden, waarbij commissies die richtlijnen maken zich bedienen van een hiërarchie in de bewijskracht, die geen wetenschappelijke basis heeft anders dan intuïtie. Arbitraire weegfactoren worden toegekend aan onderzoeksresultaten waarbij verwezen wordt naar het beschouwen van het 'geheel aan bewijs', maar dat in de praktijk neerkomt op slechts het accepteren van RCTs en hun meta-analyses. Er bestaat naar ons weten geen wetenschappelijk onderzoek dat aantoonde dat EBM op deze manier bedreven beter is dan iets anders. Het heersende primaat van RCTs beperkt vooral het maken van richtlijnen voor onze leefstijl, waaronder voeding, en vormt daarmee een rem op 'preventie'. Het paradigma wordt bovendien inconsequent toegepast: er bestaat geen RCT die aantoonde dat roken longkanker veroorzaakt en een RCT met stoppen van roken toonde gelijke totale mortaliteit (9). Lezenswaardig is het artikel van Thomas (10) met de titel 'How evidence-

based medicine biases physicians against nutrition'. Het gevolg is dat leefstijl in toenemende mate wordt vervangen door geneesmiddelen, zoals dat bijvoorbeeld gezien is in de secundaire preventie van hart- en vaatziekten met visolie (11, 12). Het hanteren van de Hill-criteria voor causaliteit (13) vormt een praktisch bruikbaar alternatief.

Vitamine B₁₂-deficiëntie staat sterk in de belangstelling. In 2013 en 2014 verschenen hierover tenminste 3 overzichtsartikelen in high-impact bladen (14-16). Een laag-normale vitamine B₁₂-spiegel wordt in verband gebracht met cognitieve achteruitgang, de ziekte van Alzheimer, vasculaire demantie, Parkinson en depressie (17). Indachtig het effect van een uitgesproken vitamine B₁₂-deficiëntie op het zenuwstelsel is een dergelijke uitkomst plausibel. De patiënt heeft recht op deze informatie, desgewenst met een toelichting over de wetenschappelijke onzekerheden die hierover bestaan. Vermoed mag worden dat een patiënt met een subklinische vitamine B₁₂ deficiënte die op de hoogte is van deze associaties zal kiezen voor nader onderzoek, ongeacht het feit dat 'lang niet iedereen met een lage vitamine-B₁₂-spiegel het stadium zal bereiken waarin er ook klinische verschijnselen zijn en dat een lage spiegel ook spontaan kan normaliseren' (1). Of dat hij/zij direct besluit tot suppletie, dit temeer vanwege de afwezigheid van bijwerkingen en de relatief geringe kosten van het supplement. En dit ondanks het feit dat hij/zij het supplement zelf moet betalen.

Van klinisch manifeste naar subklinische deficiëntie

De anemie die gezien kan worden bij de klinisch manifeste vitamine B₁₂-deficiëntie komt waarschijnlijk voort uit een gestoorde nucleïnezuursynthese (rol vitamine B₁₂ in de folaatcyclus). De neurologische component stamt waarschijnlijk uit een gestoorde methylering (rol vitamine B₁₂ in het IC-metabolisme, waarbij homocysteïne wordt gremethyleerd naar methionine), mogelijk van het 'myelin basic protein', fosfolipiden of bij de neurotransmitter synthese. Beide metabole routes vergen vitamine B₁₂ in de vorm van methylcobalamine. De neurologische symptomen kunnen zich eerder openbaren dan de anemie en zelfs zonder anemie. Daarnaast speelt vitamine B₁₂, in de vorm van adenosylcobalamine, een unieke rol bij de omzetting van methylmalonylCoA naar succinylCoA. Een inadequate vitamine B₁₂-status veroorzaakt ophoping van de substraten homocysteïne en MMA. Aan beide worden neurotoxische eigenschappen toegeschreven (6, 7, 17-20).

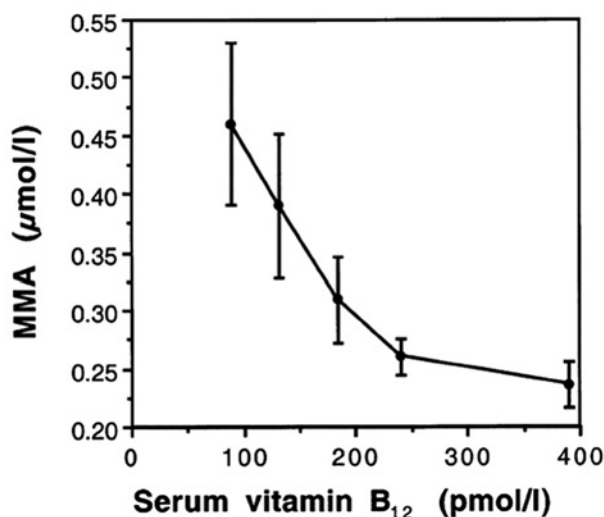
Er zijn weinig harde data over de (lange termijn) consequenties van een subklinische vitamine B₁₂-deficiëntie. Deze zijn per definitie moeilijk in RCTs met harde eindpunten te vatten. De logica doet echter vermoeden dat er tussen 'adequaat' en 'inadequaat' geen scherpe afkapgrens is, onder andere vanwege inter-individuele (deels genetische) verschillen en interacties met andere nutriënten. Weinig begrip voor het dilemma rond dit onderwerp blijkt uit: 'De discussie over de betrouwbaarheid van de gangbare grenswaarde voor een verlaagd vitamine B₁₂ lijkt te worden gevoed door onder-

zoek waarin verhoogde methylmalonzuurspiegels, of verlaging daarvan door vitamine- B₁₂-suppletie, als referentie worden gebruikt. De voordelen daarvan zijn evenwel onvoldoende aangetoond⁽¹⁾.

Het grijze gebied van het plasma vitamine B₁₂

Er is geen gouden standaard voor de vitamine B₁₂ diagnostiek (5). Zoals gezegd wordt circulerend MMA gezien als een marker voor de werkzaamheid van vitamine B₁₂ in de MMA-route. Het plasma homocysteïne zegt iets over de werkzaamheid van vitamine B₁₂ in de remethyleringsroute, maar is daarvoor niet specifiek vanwege andere factoren, vooral folaat, vitamine B₆ en choline/betaïne. MMA en homocysteïne zijn 'functionele markers' die in principe meer (patho) fysiologische informatie leveren dan een plasma vitamine B₁₂ (een statische marker) en ook meer dan de hoeveelheid vitamine B₁₂ die voor opname in cellen aan het juiste transporteiwit is gebonden (holotranscobalamine). Belangrijk is ook de relatie van homocysteïne met hart- en vaatziekten. Zoals ook het geval bij andere functionele markers is het plasma MMA omgekeerd gerelateerd aan het plasma vitamine B₁₂ (Figuur 1; (21)). De laagste MMA concentratie, een surrogaat voor 'biochemisch optimale vitamine B₁₂ functionaliteit', wordt bereikt bij een plasma vitamine B₁₂ van ongeveer 250-260 pmol/l en die waarde ligt dus een stuk hoger dan de 148 pmol/l ondergrens van het referentie-interval. Mogelijk moet de MMA grens nog verder worden aangescherpt (22).

De reeds lang voorliggende vraag is wat dit zogenaamde 'grijze gebied' tussen 148 pmol/l en 250 pmol/l betekent. Dichotomiseren van het plasma vitamine B₁₂ in 'normaal' en 'verlaagd' gaat voorbij aan de geleidelijkheid die een rol speelt bij iedere overgang van



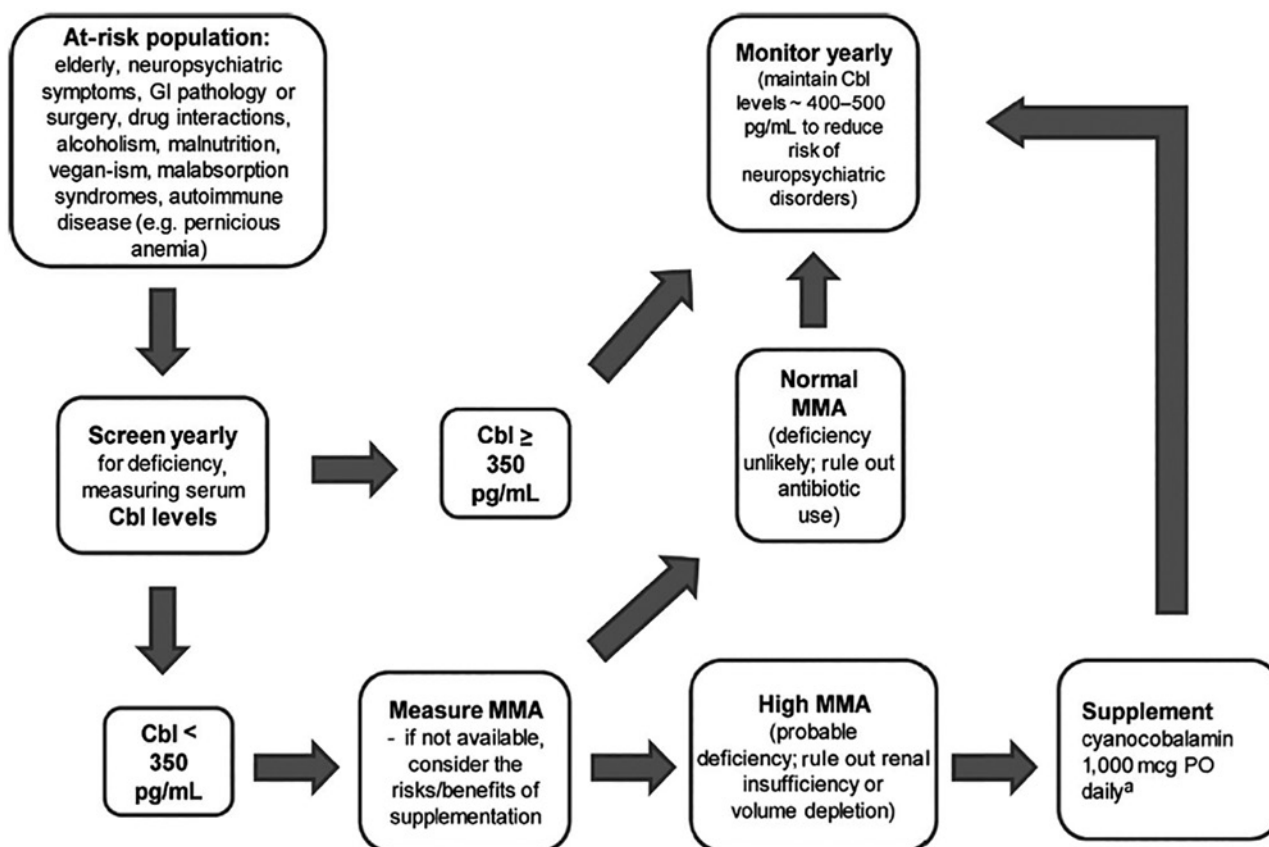
Figuur 1. De omgekeerde relatie tussen serum vitamine B₁₂ (een statische parameter) en plasma methylmalonzuur (een functionele parameter). De gegevens stammen uit de Britse 'National Diet and Nutrition Survey' van 1994-1995. Hierin werd een subgroep van 313 personen boven de 65 jaar onderzocht. De gegevens zijn gecorrigeerd voor leeftijd en plasma creatinine. MMA, methylmalonzuur. Overgenomen uit Bates et al. (21) met toestemming van Nature Publishing Group.

adequaat naar inadequaat. Bovendien is een referentiewaarde geen streefwaarde, zeker niet bij vitamines. Er is teveel ontzag voor de 148 pmol/l ondergrens van het plasma vitamine B₁₂ referentie-interval omdat het in-tussen duidelijk is dat die over de werkzaamheid niets zegt. Resultaten van RCTs en meta-analyses met harde klinische eindpunten die specifiek gericht zijn op het grijze gebied zullen nog lang op zich laten wachten, voor zover die ooit zullen worden gedaan. Daarom zijn er al vele beslisbomen geconstrueerd waarin plasma vitamine B₁₂ wordt gecombineerd met de functionele markers MMA en eventueel homocysteïne. Een voorbeeld is die uit 1998 van het gezaghebbende Amerikaanse Institute of Medicine (18), maar er zijn veel meer. Een recent voorbeeld van zo'n beslisboom wordt weergegeven in Figuur 2 (17).

Hoe deze algoritmes uitpakken kan worden geïllustreerd aan de hand van de gegevens van niet-geinstitutionaliseerde personen uit de Amerikaanse 'National Health and Nutritional Evaluation Survey' (20). Van de onderzochte personen zonder nierinsufficiëntie had 3,1% een B₁₂<148 pmol/l en hiervan had slechts 1/3 deel (1,1%) ook een verhoogde MMA (>270 nmol/l). Een verlaagd B₁₂ is dus geen synoniem voor een functioneel tekort. Daarentegen bedroeg het percentage personen met een B₁₂>148 pmol/l samen met een MMA>270 nmol/l maar liefst 5,4%. Er zijn dus in de (USA) bevolking meer mensen met een lage B₁₂ functionaliteit in het grijze gebied dan onder het B₁₂ referentie-interval. Onder diegenen met een verhoogde MMA bevond zich een opvallend hoog percentage deelnemers met leeftijden boven de 60 jaar (40-51%). In Nederland heeft 23,8% van de ouderen een verhoogde plasma MMA (>320 nmol/l) en dat weten we al meer dan 16 jaar (23). Op grond van de slechte relatie met de vitamine B₁₂ functionaliteit is de vraag valide of er eigenlijk nog wel plaats is voor de bepaling van het plasma vitamine B₁₂.

Suppletie beleid

Bij gebruik van het plasma MMA (grenswaarde 250-260 nmol/l) of van het plasma vitamine B₁₂ (grenswaarde 148 pmol/l) in combinatie met MMA, wordt het vervolg eenvoudiger en eenduidiger: suppleren bij afwijkende waarden indien de oorzaak niet is weg te halen. Het is niet nodig om hierbij de klachten nogmaals te betrekken. Laboratoriumonderzoek dient niet te worden aangevraagd indien de uitslag a priori geen consequenties heeft. Een 'desgewenst' afwachtend beleid na een 'toevallig' geconstateerde verlaagde vitamine B₁₂-spiegel in een persoon zonder klachten (1) of met vage (potentieel aan vitamine B₁₂-geassocieerde) klachten, heeft dus geen voorkeur. Het NHG-Standpunt acht het niet nodig om na vitamine B₁₂ suppletie de vitamine B₁₂-spiegels te controleren ("stijgt immers altijd"), maar de vraag is of daarmee ook de functie van vitamine B₁₂ (i.e. de MMA spiegel) is hersteld. Tenslotte moeten de auteurs van het NHG-Standpunt worden geprezen voor het ten overvoede wijzen op de mogelijkheid om een adequate vitamine B₁₂-status te behalen via orale suppletie, ook bij perniciëuze anemie. Gehoopt mag worden dat zorgverzekeraars dit



Figuur 2. Beslisboom voor de diagnostiek van klinische en subklinische vitamine B₁₂-tekorten met daaropvolgend orale suppletie beleid. De gebruikte vitamine B₁₂-grens van 350 pg/ml komt overeen met 260 pmol/l. Een andere optie is om slechts methylmalonzuur te meten. Cbl, cobalamine; MMA, methylmalonzuur. Overgenomen van Lachner et al. (17) met toestemming van The American Psychiatric Association.

vertalen en de uitgespaarde kosten investeren in vitamine B₁₂ onderzoek.

Conclusies en alternatief

Het is niet ‘Evidence Based’ om te wachten op een definitief bewijs voor de potentieel ernstige consequenties van een subklinisch vitamine B₁₂-tekort. De loutere beschouwing van RCTs is niet de bedoeling van EBM, want het gaat bij dit frequent misbruikte paradigma om het ‘totaal aan bewijs’. Voor de laboratoriumdiagnostiek van vitamine B₁₂-insufficiëntie is de MMA bepaling tot nader orde de beste optie. Een uitslag onder de 250-260 nmol/l sluit vitamine B₁₂ dysfunctie uit. Versturende factoren zijn nierfunctie, oudere leeftijd en mogelijk enkele andere zoals bacteriële flora. MMA uitslagen boven 250-260 nmol/l vragen om nader onderzoek naar de oorzaak. Indien de oorzaak niet is weg te nemen of bij onduidelijkheid, is orale suppletie geïndiceerd. De drempel hiervoor is laag vanwege de veiligheid en de lage kosten. Zoals door Latov (24) verwoord moet worden voorkómen dat het maken van Evidence Based Guidelines “een academische exercitie wordt, die vooral ontworpen is voor de evaluatie van de kwaliteit van trials, met weinig oog voor hetgeen daarop volgt”.

Literatuur

1. Wiersma T, Woutersen-Koch H. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12 -deficiëntie. Huisarts en Wetenschap. 2014; 57: 472-475.
2. Ames BN, McCann JC, Stampfer MJ, Willett WC. Evidence-based decision making on micronutrients and chronic disease: long-term randomized controlled trials are not enough. Am J Clin Nutr. 2007; 86: 522-523; author reply 523-524.
3. Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, Scholl T, Stampfer M, Vieth R, Weaver CM, Zeisel SH. Evidence-based criteria in the nutritional context. Nutr Rev. 2010; 68: 478-484.
4. Frei B, Ames BN, Blumberg JB, Willett WC. Enough is enough. Ann Intern Med 2014; 160: 807-811.
5. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. Clin Chem. 2000; 46: 1277-1283.
6. Cuskelly GJ, Mooney KM, Young IS. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. Proc Nutr Soc. 2007; 66: 548-558.
7. Moore EM, Ames D, Mander AG, Carne RP, Brodaty H, Woodward MC, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, et al. Among vitamin B12 deficient older people, high folate levels are associated with worse cognitive function: combined data from three cohorts. J Alzheimers Dis. 2014; 39: 661-668.
8. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996; 312: 71-72.

9. Rose G, Hamilton PJ, Colwell L, Shipley MJ. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *J Epidemiol Community Health*. 1982; 36: 102-108.
10. Thomas LE. How evidence-based medicine biases physicians against nutrition. *Med Hypotheses*. 2013; 81: 1116-1119.
11. Harris WS. Are n-3 fatty acids still cardioprotective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16: 141-149.
12. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, McCarty MF, O'Keefe JH, Meier P, Lavie CJ. Omega-3s and cardiovascular health. *Ochsner J*. 2014; 14: 399-412.
13. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965; 58: 295-300.
14. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013; 368: 149-160.
15. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014; 349: g5226.
16. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014; 166: 496-513.
17. Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24: 5-15.
18. Washington Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline: a report of the Standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes food and nutrition board. *Nat Acad Press*, 1998.
19. Selhub J, Troen A, Rosenberg IH. B vitamins and the aging brain. *Nutr Rev*. 2010; 68 Suppl 2: S112-118.
20. Carmel R. Diagnosis and management of clinical and sub-clinical cobalamin deficiencies: why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. *Biochimie* 2013; 95: 1047-1055.
21. Bates CJ, Schneede J, Mishra G, Prentice A, Mansoor MA. Relationship between methylmalonic acid, homocysteine, vitamin B12 intake and status and socio-economic indices, in a subset of participants in the British National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 y and over. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: 349-357.
22. Bailey RL, Durazo-Arvizu RA, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Sempos CT, Carriquiry A, Yetley EA. Modeling a methylmalonic acid-derived change point for serum vitamin B-12 for adults in NHANES. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 460-467.
23. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I, Hoefnagels WH. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 328-334.
24. Latov N. Evidence-based guidelines: not recommended. *J Am Physic Surg*. 2005; 10: 18-19.