

## NHG-Standpunt miskent subklinische vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie

Het NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie<sup>1</sup> reflecteert de huidige opvatting dat evidence-based medicine geen ander uitgangspunt kan hebben dan 'bewijs' uit RCT's met harde eindpunten. In de oorspronkelijke definitie is evidence-based medicine echter *the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*. Evidence-based medicine hoort zich dus niet te beperken tot RCT's en meta-analyses, is geen kookboekgeneeskunde en is ook niet bedoeld voor bezuinigingen in de gezondheidszorg.<sup>2</sup>

Er is hard bewijs voor de werkzaamheid van vitamine-B<sub>12</sub>-suppletie bij gecombineerde strengziekte en macrocytaire anemie, er is geen hard bewijs bij specifieke klachten en subklinische deficiënties. Dat bewijs is ook nagenoeg niet te leveren, onder meer uit overwegingen van ethiek, tijdsduur en kosten. Maar als er geen bewijs is voor de werkzaamheid van B<sub>12</sub>-suppletie bij de behandeling van een ziekte, wil dat nog niet zeggen dat vitamine B<sub>12</sub> geen rol speelt in de etiologie van die aandoening. RCT's die alleen B<sub>12</sub> onderzoeken, zijn a priori onvolledig omdat zij geen rekening houden met interacties. De waarde van RCT's met een enkele nutriënt wordt dan ook in toenemende mate betwijfeld. Het 1C-metabolisme is een goed voorbeeld, omdat daarin naast vitamine B<sub>12</sub> ook folaat, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>, methionine, choline/betaine en talrijke polymorfismen een rol spelen.<sup>3</sup> Bij een lage inname van vitamine B<sub>12</sub> en een hoge inname van foliumzuur kan de anemie gemaskeerd worden terwijl de neurologische schade aanhoudt.<sup>4</sup> Een lage B<sub>12</sub>-concentratie bij hoog folaat zorgt voor een viermaal zo hoog associatief risico op cognitieve schade.<sup>5</sup> Fout-verlaagd B<sub>12</sub> wordt gezien bij folaatdeficiëntie.<sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGIE VERSUS INDIVIDUELE GEVOLGEN

In zijn koele epidemiologische benadering en in zijn verwerking van het mogelijke verband met neurodegeneratieve aandoeningen miskent het NHG-Standpunt de potentiële ernst van een subklinische vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie voor de individuele patiënt, terwijl zo'n tekort eenvoudig te verhelpen is. Niet alles is reversibel, en vermoedelijk geldt dat ook voor langdurige B<sub>12</sub>-marginaliteit. Een laag-normale B<sub>12</sub>-concentratie wordt in verband gebracht met cognitieve achteruitgang, alzheimer, vasculaire dementie, parkinson en depressie.<sup>6</sup> Indachtig het desastreuze effect van een uitgesproken B<sub>12</sub>-deficiëntie op het zenuwstelsel is dat verband plausibel, ook al is er geen hard be-

wijs. Als men een patiënt met een subklinische B<sub>12</sub>-deficiëntie op de hoogte brengt van deze associaties, zal hij hoogstwaarschijnlijk kiezen voor nader onderzoek, ook als hij weet dat '... lang niet iedereen met een lage vitamine-B<sub>12</sub>-spiegel het stadium zal bereiken waarin er ook klinische verschijnselen zijn en dat een lage spiegel ook spontaan kan normaliseren.'<sup>1</sup> Of hij besluit direct te beginnen met orale suppletie, omdat vitamine B<sub>12</sub> geen bijwerkingen heeft en relatief goedkoop is.

### HET GRIJZE GEBIED

Dat het NHG-Standpunt weinig begrip heeft voor het dilemma rond subklinische B<sub>12</sub>-deficiënties, blijkt uit de volgende passage: 'De discussie over de betrouwbaarheid van de gangbare grenswaarde voor een verlaagd B<sub>12</sub> lijkt vooral te worden gevoed door onderzoek waarin verhoogde methylmalonzuurspiegels, of verlaging daarvan door B<sub>12</sub>-suppletie, als referentie worden gebruikt. De voordelen daarvan zijn evenwel onvolledig aangetoond.'

Er is inderdaad geen gouden standaard voor de B<sub>12</sub>-diagnostiek.<sup>3</sup> Methylmalonzuur (MMA) wordt in een unieke B<sub>12</sub>-afhankelijke reactie omgezet tot succinaat. MMA is dus een marker voor deze route. Ook homocysteïne is een marker voor de B<sub>12</sub>-werkzaamheid in het 1C-metabolisme, al is het geen specifieke marker vanwege bovengenoemde factoren. MMA en homocysteïne zijn dus 'functionele markers' die in principe meer (patho)fysiologische informatie leveren dan de plasmaconcentratie B<sub>12</sub>. Belangrijk zijn ook de associatie van homocysteïne met hart- en vaatziekten en de neurotoxische eigenschappen die aan MMA en homocysteïne worden toegeschreven. De laagste MMA-concentratie wordt bereikt bij een B<sub>12</sub>-spiegel van 250-260 pmol/l, wat een stuk hoger is dan de 148 pmol/l die het NHG-standpunt als ondergrens van het referentiegebied aanhoudt.

Een referentiewaarde is echter geen streefwaarde, zeker niet bij vitamines. Dichotomiseren in 'normaal' en 'verlaagd' negeert de geleidelijkheid van elke overgang van adequaat naar inadequaat. Bij een B<sub>12</sub>-concentratie in het grijze gebied (148-250 pmol/l) is adequate B<sub>12</sub>-functionaliteit niet gegarandeerd. Er zijn daarom al veel klinische beslisregels die de B<sub>12</sub>-bepaling combineren met een MMA- en eventueel ook homocysteïnebepaling. Amerikaans bevolkingsonderzoek bij personen met een normale nierfunctie heeft laten zien dat 1,1% een B<sub>12</sub>-spiegel <148 pmol/l had bij een MMA-spiegel > 270 nmol/l en dat maar liefst 5,4% een B<sub>12</sub>-spiegel > 148 pmol/l had bij een MMA-spiegel > 270 nmol/l.<sup>7</sup> Van die laatste groep is 40-51% ouder dan 60 jaar. In Nederland heeft 23,8% van de ouderen een MMA-spiegel > 320 nmol/l.<sup>8</sup>

Een MMA-bepaling maakt het vervolgbeleid 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. Immers, laboratoriumon-

UMCG, Laboratorium Geneeskunde, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen; prof.dr. F.A.J. Muskiet, klinisch chemicus en hoogleraar Pathofysiologie en Klinisch Chemische Analyse. AMC, Amsterdam; prof.dr. E.M.H. Mathus-Vliegen, maag-darm-leverarts en em. hoogleraar Klinische Voeding • Correspondentie: f.a.j.muskiet@umcg.nl • Mogelijke 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 vitaminesupplementen.

derzoek is gecontra-indiceerd indien de uitslag a priori geen consequenties heeft, dus ‘desgewenst afwachtend beleid na een toevallig geconstateerde verlaagde B<sub>12</sub>-spiegel in een persoon zonder klachten’<sup>3</sup> kan niet de voorkeur hebben. Het NHG-Standpunt acht het onnodig om na B<sub>12</sub>-suppletie de spiegels te controleren (‘stijgen altijd’), maar de relevante vraag is of door de suppletie ook de B<sub>12</sub>-functionaliteit (dat wil zeggen de MMA-spiegel) is hersteld.

### CONCLUSIES EN ALTERNATIEF

Het is niet evidence-based te wachten op ‘bewijs’ voor de potentieel ernstige consequenties van een subklinisch B<sub>12</sub>-tekort. Voor wat de diagnostiek aangaat, is er veel voor te zeggen alleen de MMA-bepaling uit te voeren, eventueel met een B<sub>12</sub>-bepaling. Want een normale MMA-spiegel (< 250-260 nmol/l) sluit B<sub>12</sub>-disfunctie uit. Versturende factoren zijn nierfunctie, oudere leeftijd en mogelijk andere, waaronder bacteriële flora. Een verhoogd MMA vraagt om aanvullend onderzoek naar de oorzaak. Als die onduidelijk is of niet kan worden weggenomen, is orale suppletie geïndiceerd. De drempel hiervoor is laag, omdat B<sub>12</sub>-suppletie veilig en goedkoop is. Voorkomen moet worden dat het opstellen van evidence-based richtlijnen

‘een academische exercitie wordt, die vooral ontworpen is voor de evaluatie van de kwaliteit van trials, met weinig oog voor hetgeen daarop volgt.’<sup>9</sup> ■

### LITERATUUR

- 1 Wiersma T, Woutersen-Koch H. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie. Huisarts Wet 2014;57:472-5.
- 2 Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
- 3 Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. Clin Chem 2000;46:1277-83.
- 4 Cuskelly GJ, Mooney KM, Young IS. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. Proc Nutr Soc 2007;66:548-58.
- 5 Moore EM, Ames D, Mander AG, Carne RP, Brodaty H, Woodward MC, 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;39:661-8.
- 6 Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2012;24:5-15.
- 7 Carmel R. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiencies: why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. Biochimie 2013;95:1047-55.
- 8 Van Asselt DZ, De Groot LC, Van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Bie-mond I, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. Am J Clin Nutr 1998;68:328-34.
- 9 Latov N. Evidence-based guidelines: Not recommended. Journal of American Physicians and Surgeons 2005;10:18-9.

Nico van Duijn

## £ 800 beloning om te stoppen met roken

Een groep Australische rokende zwangeren kreeg £ 450 bij de belofte om te stoppen met roken. Als ze inderdaad stopten, kregen ze nog eens £ 350. Dat hielp; 23% stopte met roken. Zonder de beloning stopte maar 9%. Een goede mix van straffen en belonen werkt het beste.

Als we dit nu eens toepassen op de 6 miljoen Nederlanders die roken, veel te dik zijn of te veel drinken. Dat kost 3 miljard aan bonussen als ze beloven

hun leven te beteren, van wie 14% dat inderdaad doet. Dit is te betalen door de maandpremie ziektekostenverzekering voor iedereen met € 15 te verhogen. Of door de maandpremie van rokers, dikkerds en drinkers met € 40 te verhogen. Die premie verdienen ze tienvoudig terug als ze beterschap beloven en twintigvoudig als ze inderdaad doen wat ze beloven. Daarmee kunnen we 800.000 ongezond levende mensen veranderen in gezond levende mensen. Die leven daardoor 10 jaar langer. Een paar tientjes per gewonen levensjaar is een schijntje. De kat kost meer. Het is ...

...een uitvoerbaar plan. Het is een effectief en efficiënt plan. Maar willen we het ook? Ik wil het niet. Ongezonder leven moet je niet bestraffen met premieverhoging – mijn standpunt. Gezonder gaan leven moet je niet belonen met een flinke bonus, al helemaal niet met premieverhoging voor iedereen. Waarom? Omdat ik het niet netjes vind om gezond en ongezond gedrag individueel te beprezen met een bonus of strafkorting. Dit past niet bij de geneeskunde. De dokter is immers geen koopman. ■

