

Vitamine-B₁₂-bepaling bij metforminegebruik

Bertien Hart en haar collega's verdienen lof voor het onder de aandacht brengen van het inmiddels onweerlegbare feit dat gebruik van metformine bij een deel van de gebruikers zal leiden tot een tekort aan vitamine B₁₂.¹ In hun artikel komen ze tot de conclusie dat vitamine-B₁₂-deficiëntie op weefselniveau betrouwbaar is vast te stellen via bloedonderzoek. Zij stellen voor om bij mensen met diabetes mellitus type 2 vanaf het moment dat ze drie jaar metformine gebruiken de vitamine-B₁₂-spiegel te bepalen tijdens de jaarcontrole, en dat driejaarlijks te herhalen. Ligt de gevonden waarde in het grensgebied tussen de 100 en 200 pmol/l, dan dient deze bepaling gevolgd te worden door een bepaling van methylmalonzuur (MMA). Daarnaast stellen de auteurs voor te suppleren met injecties of tabletten; beide toedieningsvormen zullen de vitamine-B₁₂-concentratie voldoende doen stijgen.

IS SCREENEN OP EEN VITAMINE-B₁₂-TEKORT GERECHTVAARDIGD?

Het antwoord op deze vraag is een volmondig ja. In het onderzoek van De Jager en collega's² is na ruim drie jaar bij 9,9% van de metforminegebruikers een vitamine-B₁₂-concentratie lager dan 150 pmol/l vastgesteld, terwijl dit slechts bij 2,7% van de niet-metforminegebruikers zo is. Gezien de mogelijk ernstige gevolgen van een vitamine-B₁₂-tekort is screening dus gerechtvaardigd, en het voorgestelde meetinterval van drie jaar sluit aan op de duur van het genoemde onderzoek.

WELKE AFKAPPUNTEN MOET MEN HANTEREN?

Hart en collega's geven aan dat men in ieder geval bij een waarde lager dan 200 pmol/l in actie moet komen. Zij maken daarbij onderscheid tussen een vitamine-B₁₂-concentratie lager dan 100 pmol/l (met zekerheid een tekort, ook op weefselniveau) en waarden tussen de 100 en 200 pmol/l, waarbij een MMA-bepaling duidelijk kan maken of er ook op weefselniveau een tekort bestaat.

Hier ontstaat een punt van discussie: veel laboratoria hanteren voor vitamine B₁₂ een ondergrens van 150 pmol/l (bij het vaststellen van het afkappunt speelt overigens ook de bepalingsmethode een rol). Een dergelijk afkappunt zou men bijvoorbeeld kunnen afleiden uit het advies van Antony,³ die stelt dat een waarde lager dan 200 pg/ml (overeenkomend met 148 pmol/l) met een specificiteit van 95 tot 100% aangeeft dat er sprake is van een vitamine-B₁₂-tekort. De betreffende auteur tekent daarbij aan dat men de mogelijkheid van een deficiëntie inderdaad moet overwegen bij waarden tussen de 200 en 300 pg/ml (148-221 pmol/l).

Het valt derhalve goed te verdedigen om iedere waarde beneden de 150 pmol/l te behandelen als een deficiëntie.

MOET MMA BEPAALD WORDEN?

Hart en collega's pleiten ervoor de MMA-bepaling standaard in te voeren als onderdeel van de diagnostiek bij een mogelijk vitamine-B₁₂-tekort op weefselniveau. Een MMA-bepaling is duur en wordt zeker niet in alle laboratoria standaard uitgevoerd. Uiteraard is alles te organiseren, maar men zou zo'n bepaling eigenlijk alleen moeten doen bij metforminegebruikers die een laagnormaal of normaal serumvitamine B₁₂ hebben en bij wie men op basis van de kliniek toch een sterk vermoeden heeft van een vitamine-B₁₂-tekort op weefselniveau. Men moet bedenken dat, voorzover uit de literatuur bekend is, hooguit 5% van de mensen met een bekende vitamine-B₁₂-deficiëntie een normale vitamine-B₁₂-spiegel heeft.⁴ Daarbij komt dat MMA-spiegels binnen één persoon duidelijk kunnen variëren (tot 23%⁵), wat de interpretatie van een uitslag op basis van één bepaling – zeker bij grenswaarden – niet gemakkelijk maakt. Deze variabiliteit van serumspiegels geldt overigens ook voor de vitamine-B₁₂-concentratie, zij het in mindere mate (tot 17%).

OP WELKE MANIER EN HOE LANG MOET WORDEN BEHANDELD?

Hart en collega's geven twee mogelijkheden: parenteraal en oraal. De kosten verschillen. Vitamine-B₁₂-ampullen zijn goedkoop (de goedkoopste versie kost € 0,65 per ampul, zonder afleveringskosten), maar de injectie moet vaak door een hulpverlener worden toegediend en de kosten daarvan zijn vele malen hoger dan die van de ampul zelf. Toch vergoeden de meeste ziektekostenverzekeraars wél de injecties en de toedieningskosten, maar niet de orale medicatie. Deze is overigens niet duur: tabletten van 1000 microgram zonder toevoeging van foliumzuur zijn via internet via betrouwbare leveranciers te koop voor bedragen vanaf € 13,95 per 100 stuks. Er is dus veel te zeggen voor het advies om het leven gemakkelijker te maken, zonder injecties, door als patiënt zelf een kleine investering te doen.

Hoe lang de suppletie bij een metforminegeïnduceerd vitamine-B₁₂-tekort moet duren en welke beginintensiteit die moet hebben, blijft in het voorstel eigenlijk onbeantwoord. Ook is bijvoorbeeld niet bekend of, en na hoeveel tijd, de vitamine-B₁₂-concentratie zich herstelt nadat het metforminegebruik gestaakt is.

CONCLUSIE

Hart en collega's hebben gelijk: het is goed om een screening op mogelijke vitamine-B₁₂-tekorten in te voeren voor mensen die langdurig metformine gebruiken. Het screeningsinterval van drie jaar is prima verdedigbaar en het combineren hiervan met de jaarcontrole maakt het zowel voor zorgverleners

als zorgvragers onderdeel van een al lopend proces.

Een stuk minder helder is echter welke waarden als abnormaal moeten worden beschouwd. Is het inderdaad noodzakelijk om bij alle mensen met een vitamine-B₁₂-spiegel tussen de 100 en 200 pmol/l een MMA-bepaling uit te voeren? Er is iets voor te zeggen om als afkappunt voor een reëel vitamine-B₁₂-tekort op weefselniveau een serumspiegel van 150 pmol/l te nemen en bij waarden van 150-200 pmol/l alleen een MMA-bepaling te doen als er klinische verdenking bestaat op een tekort in de weefsels. Daarnaast is helaas (nog) niet duidelijk met welke intensiteit, via welke toedieningsvorm en hoe lang de suppletie zou moeten plaatsvinden.

Zeker in deze tijd, waarin de steeds betere samenwerking binnen de zorg al geleid heeft tot een aantal goed uitgewerkte en goed functionerende Landelijke Transmurale Afspraken, zou het de moeite waard zijn als het NHG (eventueel vertegenwoordigd door de DiHAC) op korte termijn om tafel ging zitten met de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie of de

Nederlandse Internisten Vereniging om tot een werkafpraak te komen over de bovengenoemde discussiepunten. Bij deze werkafpraak, zeker als die zou leiden tot duidelijke verandering van de huidige routine (en dus tot een andere logistiek), zou bij voorkeur ook de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie betrokken moeten worden. ■

LITERATUUR

- 1 Hart HE, Woudstra JG, Rutten GEHM. Screen metforminegebruikers op vitamine B₁₂! Huisarts Wet 2012;55(10):...-....
- 2 De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- 3 Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H, Silberstein LE, et al., editors. *Hematology: Basic principles and practice*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005.
- 4 Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99.
- 5 Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 2005;105:978-85.