

Rationale Abklärung & Therapie des Vitamin B12-Mangels

Prof. Dr.med. Lorenz Risch, PhD MPH

XXV. Diagnostik Symposium Schaan

Fall

- 37 jährige Frau
- Zunehmende Parästhesien, Taubheit beider Beine, Gleichgewichtsprobleme, Rasche Ermüdung & Dyspnoe bei Betätigung
- Isst Fleisch, Gemüse und Milchprodukte
- Raucht nicht, 1 Glas Rotwein pro Tag
- Hund, viel im Wald, Zeckenexposition
- Bekannt: Depression seit 2 Monaten, Hypothyreose seit 10 Jahren
- Medikamente: Levothyroxin und Sertralin

Fall

- Körperliche Untersuchung: Verzögerte Reflexe, verminderte Sensibilität, verminderter Vibrationssinn

ZUSAMMENFASSUNG:

37-jährige Frau mit Parästhesien seit einem Monat

Rasche Ermüdung bei körperlicher Betätigung

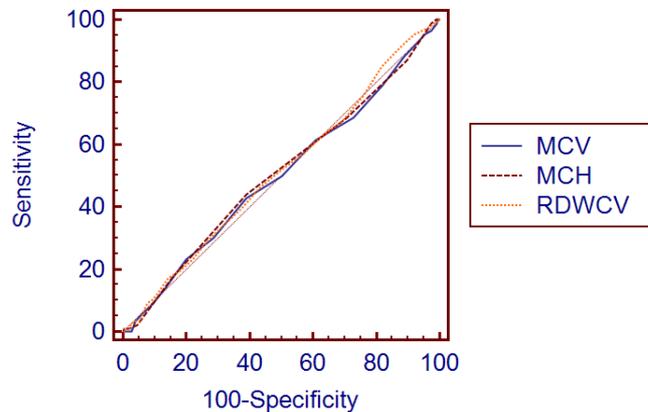
Erster Test im Labor?

Kleines Blutbild

- Hämoglobin 117 g/L
- Ec $3.9 \times 10^6 /\mu\text{l}$
- MCV 80 fl
- MCH 30 pg
- Leukozyten $4.2 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Thrombozyten $170 \times 10^3/\mu\text{l}$

Indizes und Vitaminmangel

- Wie gut sind Indizes zur Erkennung eines Vitaminmangels?



	AUC	95% CI
MCV	0.501	0.473 to 0.529
MCH	0.508	0.480 to 0.536
RDW	0.513	0.486 to 0.541

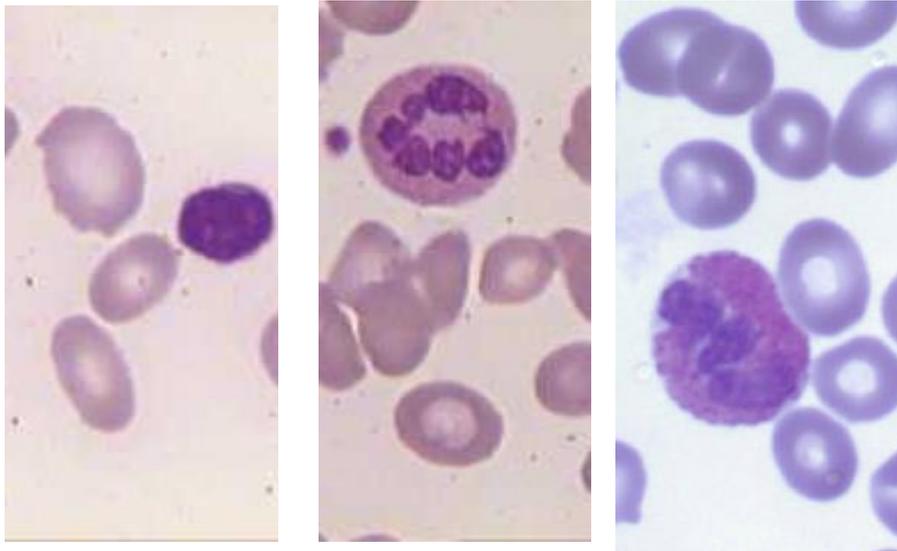
Frequencies in macrocytic anemia

Alcohol	36%
Vitamin B12 und folic acid deficiency	21%
Drug	11%
Increased Erythropoiesis	7%
Liver disease	6%
Refractory anemia	5%
Hypothyreosis	2%
Unknown	12%

Basisdiagnostik

Weitere Abklärung: Basisdiagnostik

- Maschinelles Differentialblutbild inkl. RDW, Retikulozytenzählung und RPI-Bestimmung
- Blutausstrich
- Transaminasen, γ -GT, Kreatinin
- LDH, indirektes und gesamtes Bilirubin, Haptoglobin, TSH
- Vitamin B₁₂- und Folsäurespiegel



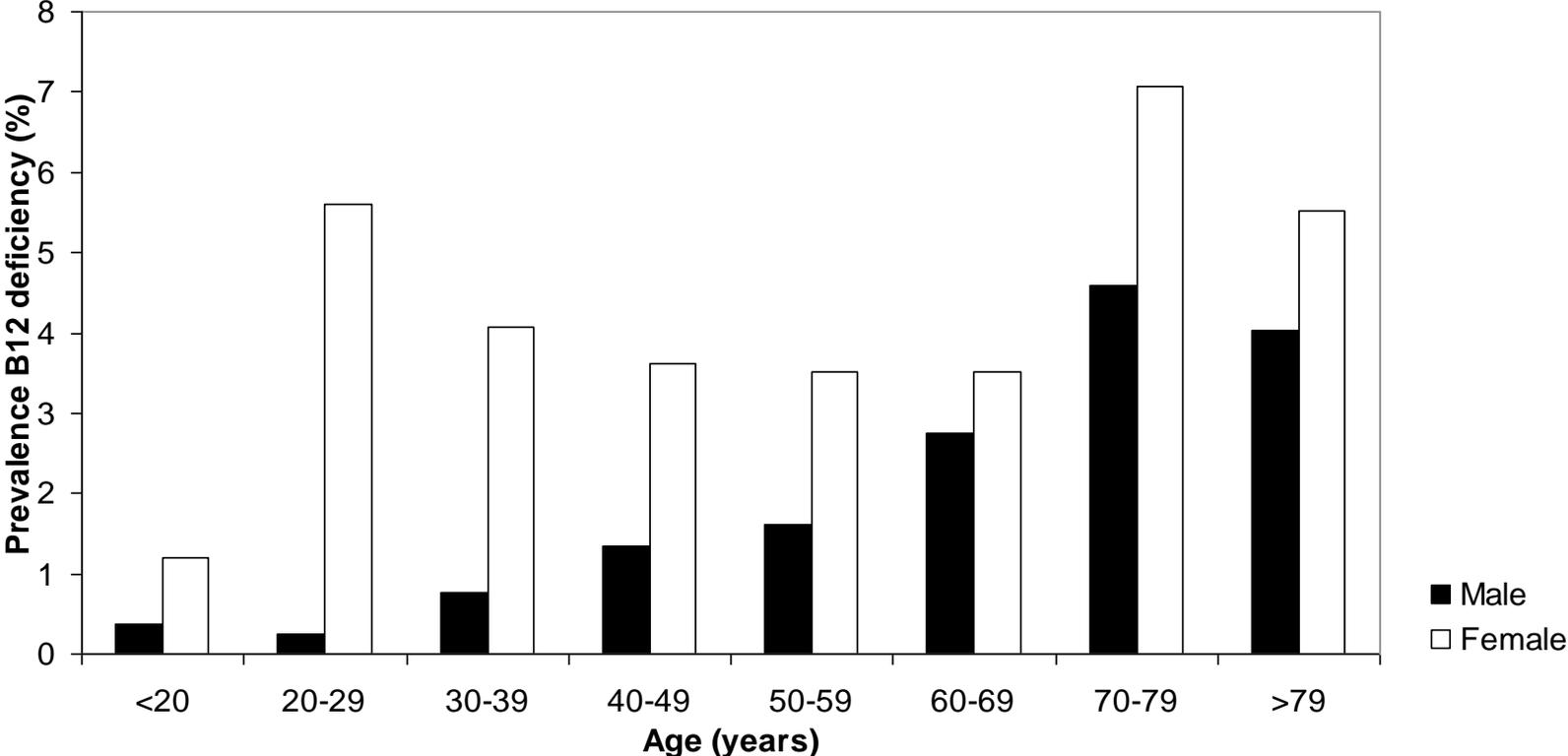
Fall: Weitere Resultate

- Reticulocyte production index ↓
- Leber, Niere & TSH normal, TPO ↑
- LDH, Bili ↑, Haptoglobin ↓
- Folic acid normal (17nmol/L)
- Vitamin B12 1200 pmol/L (150-690)
- Holotranscobalamin 15 pmol/L (>35)

Diagnosenliste

- Vitamin B12 Mangel
 - Anämie
 - Sensorische Neuropathie
- Hypothyreose bei M. Hashimoto
- Depression

Prävalenz des B12 Mangels in der Bevölkerung



N=7424; 19.1% of entire population

Nutritional needs

Alter	Vitamin B12 µg/Tag
Säuglinge	
0–3 Monate	0.5
4–12 Monate	1.4
Kinder und Jugendliche	
1–3 Jahre	1.5
4–6 Jahre	2.0
7–9 Jahre	2.5
10–12 Jahre	3.5
Jugendliche und Erwachsene	
13 Jahre und älter	4.0
Besondere Zustände	
Schwangere	4.5
Stillende	5.5

Tabelle 2. DACH-Referenzwerte für eine angemessene Zufuhr von B12 (2018).

Nutritional needs

Food	Micrograms (mcg) per serving	Percent DV*
Clams, cooked, 3 ounces	84.1	1,402
Liver, beef, cooked, 3 ounces	70.7	1,178
Breakfast cereals, fortified with 100% of the DV for vitamin B12, 1 serving	6.0	100
Trout, rainbow, wild, cooked, 3 ounces	5.4	90
Salmon, sockeye, cooked, 3 ounces	4.8	80
Trout, rainbow, farmed, cooked, 3 ounces	3.5	58
Tuna fish, light, canned in water, 3 ounces	2.5	42
Cheeseburger, double patty and bun, 1 sandwich	2.1	35
Haddock, cooked, 3 ounces	1.8	30

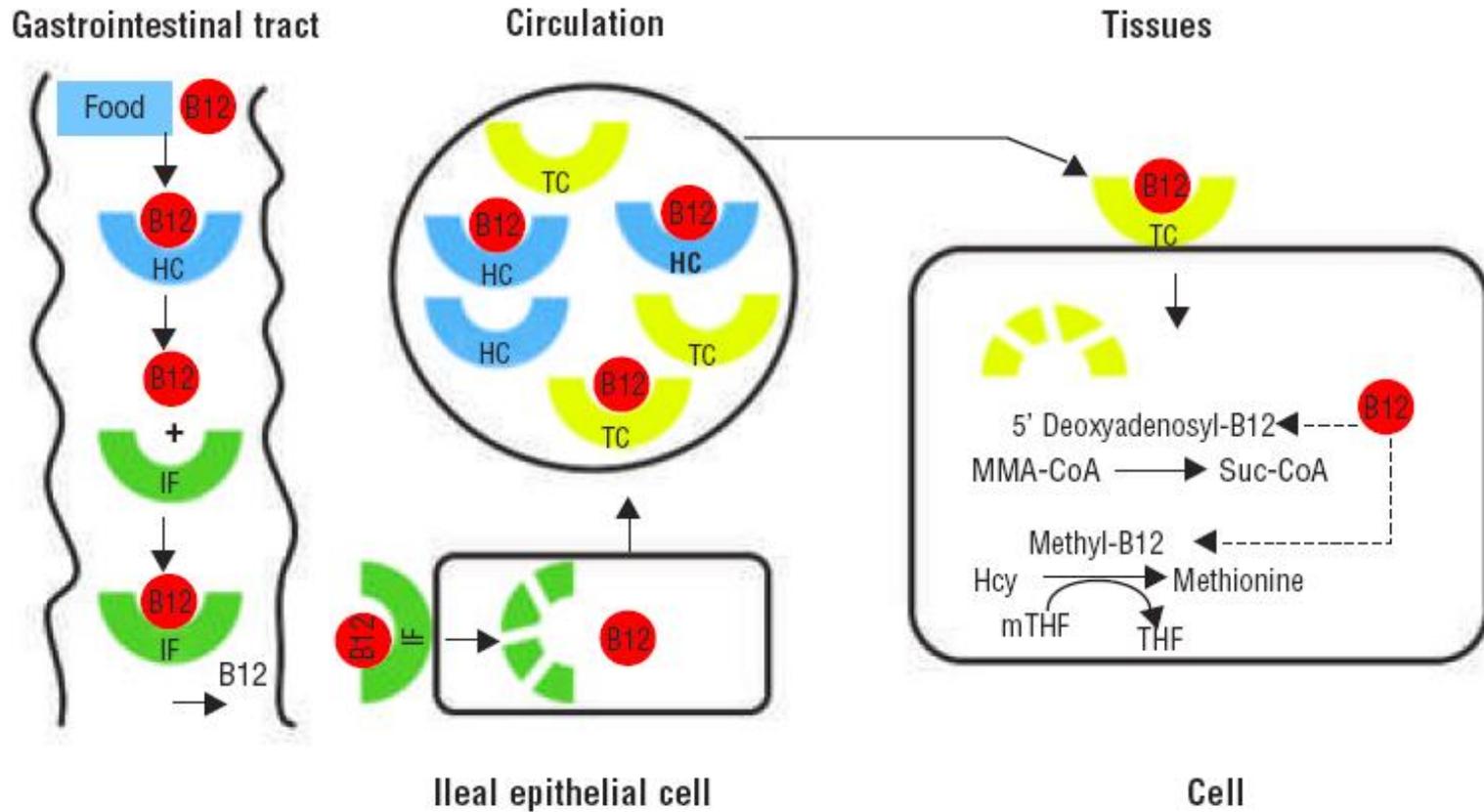
Nutritional needs

Food	Micrograms (mcg) per serving	Percent DV*
Breakfast cereals, fortified with 25% of the DV for vitamin B12, 1 serving	1.5	25
Beef, top sirloin, broiled, 3 ounces	1.4	23
Milk, low-fat, 1 cup	1.2	18
Yogurt, fruit, low-fat, 8 ounces	1.1	18
Cheese, Swiss, 1 ounce	0.9	15
Beef taco, 1 soft taco	0.9	15
Ham, cured, roasted, 3 ounces	0.6	10
Egg, whole, hard boiled, 1 large	0.6	10
Chicken, breast meat, roasted, 3 ounces	0.3	5

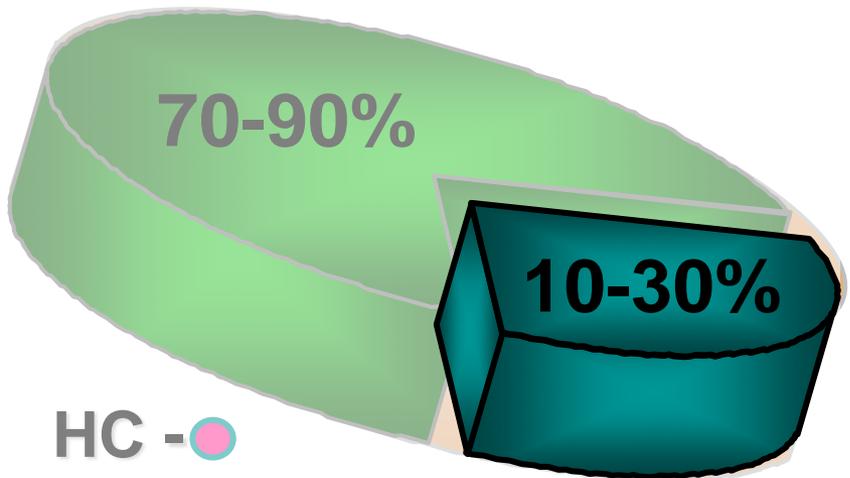
Degradation?

- Stabiles Vitamin
- Durch Kochen nicht degradiert
- Etwas sensibel auf Licht

Vitamin B12: Physiologie & Pathophysiologie



Nicht alles Vitamin B₁₂ im Blut ist metabolisch aktiv

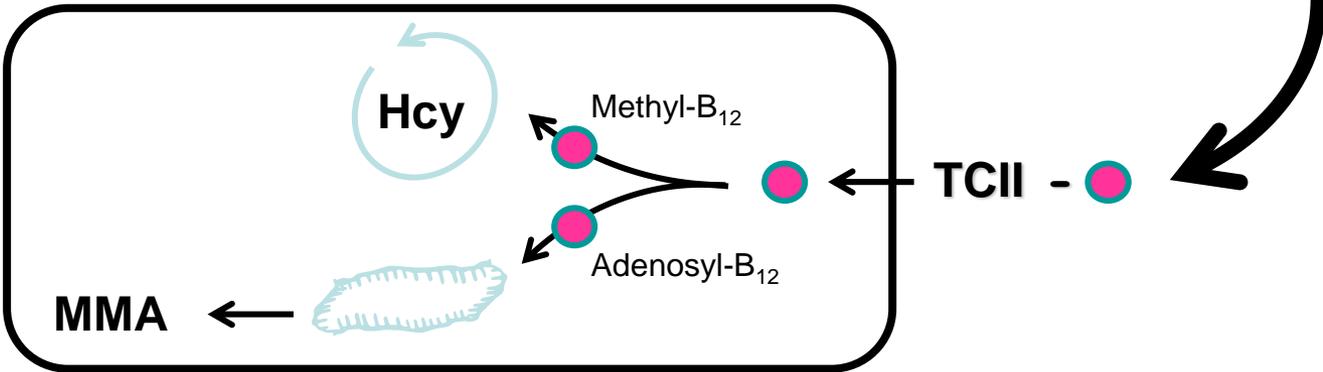


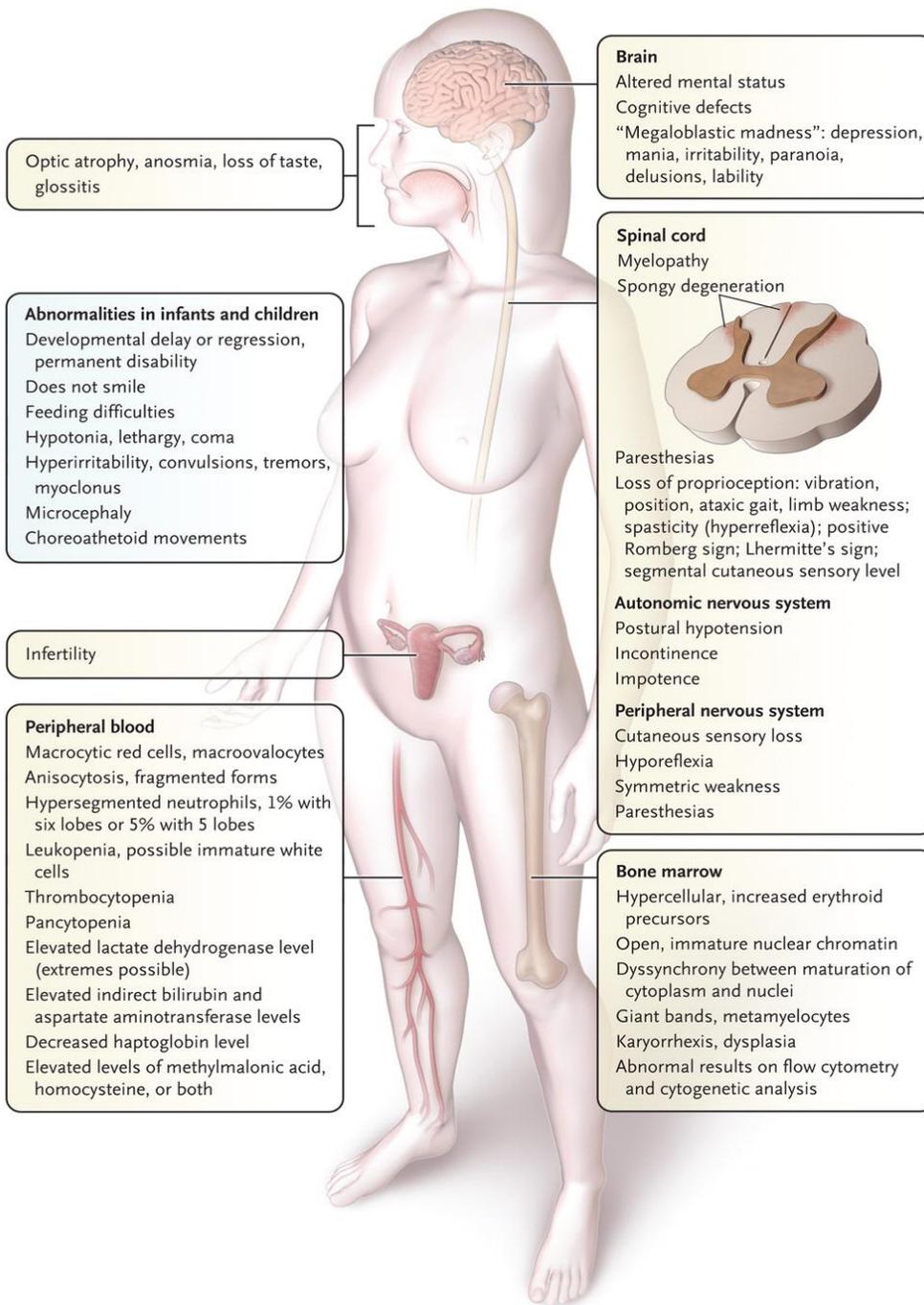
HC - ●

Holohaptocorrin (holoHC)
Biologically inert

TC - ●

Holotranscobalamin (holoTC)
Biologically active





Clinical and Laboratory Findings in Vitamin B₁₂ Deficiency.



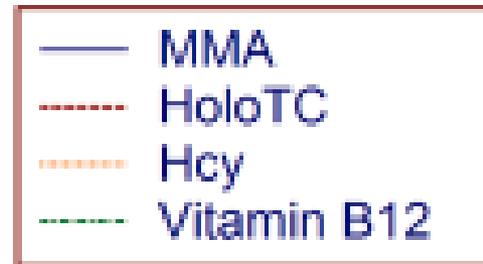
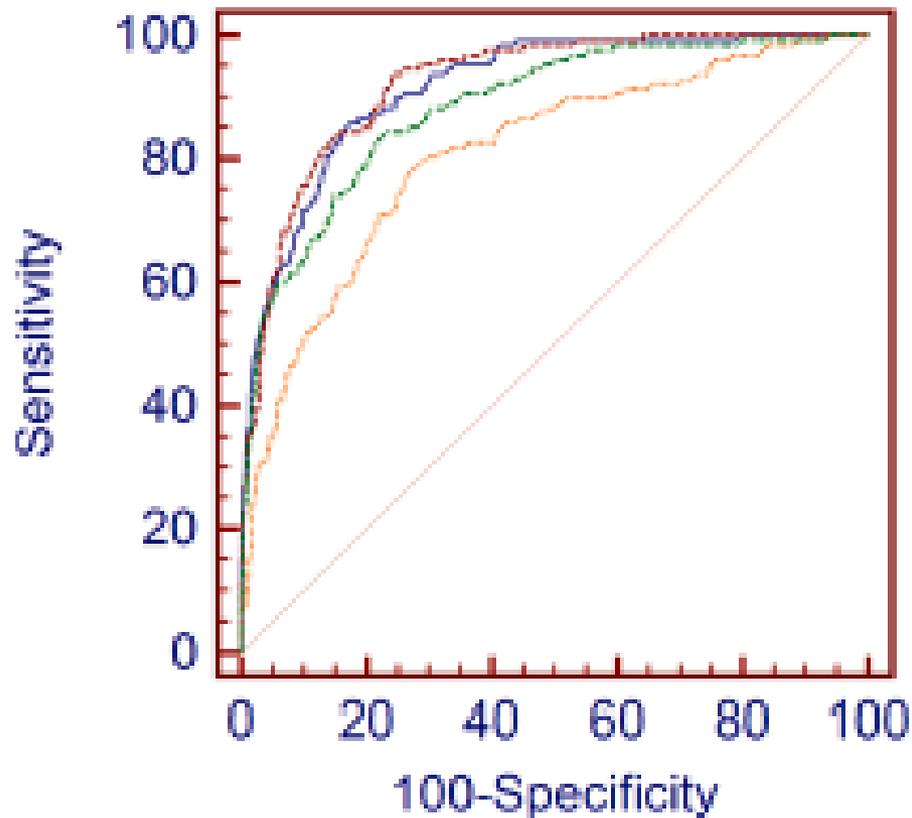
Hämatologisch
Neuropsychiatrisch
Andere

Nicht notwendigerweise
simultanes Auftreten der
Symptome

Ohne Neurologie oder
Hämatologie ist Müdigkeit
nicht B12 assoziiert

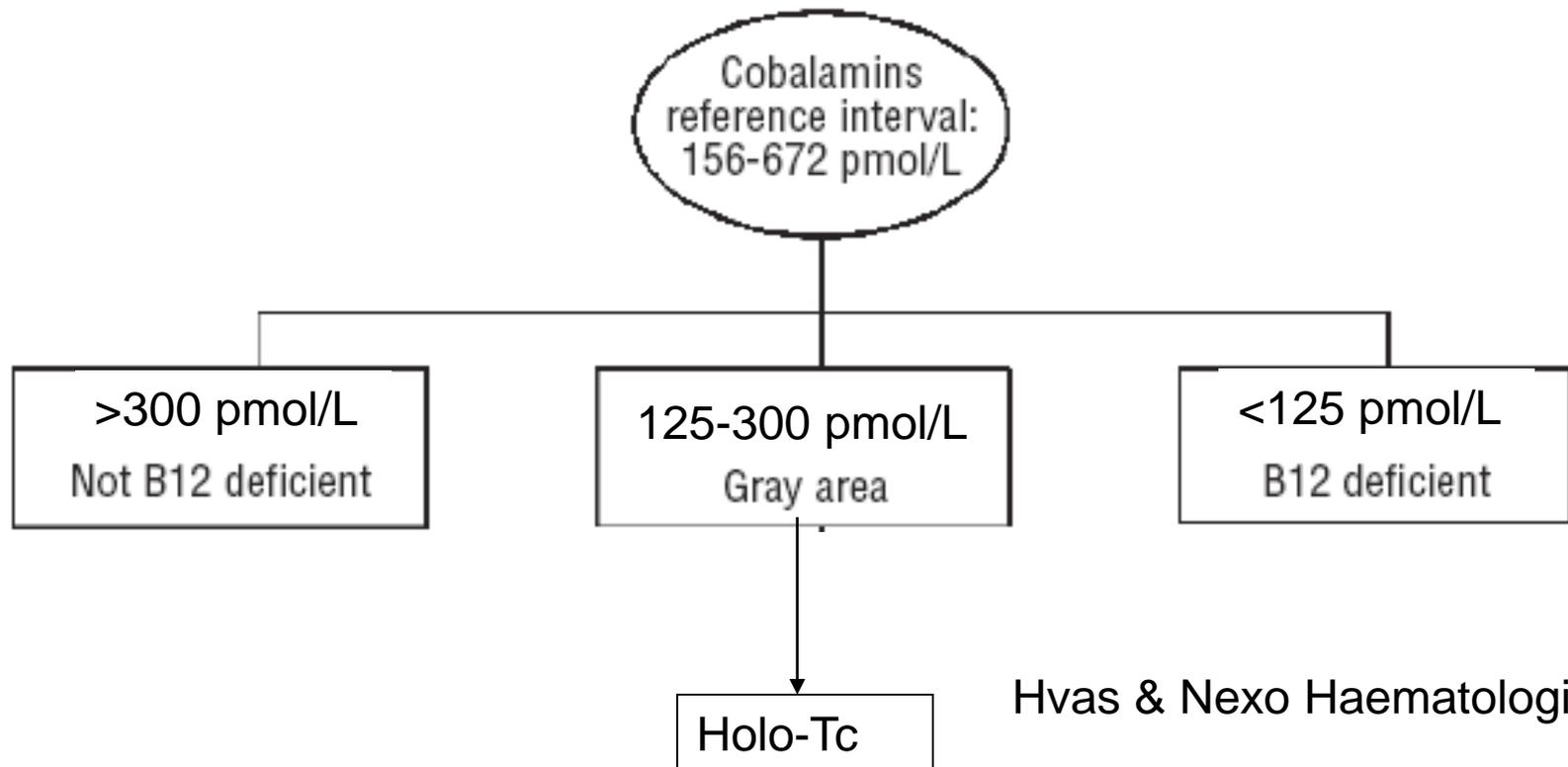
Diagnostik Vitamin B₁₂ Mangel

- Verschiedene Marker verfügbar



Eidgen AL
110 CHF
61 CHF
30 CHF
25 CHF

Strategy: 1st step



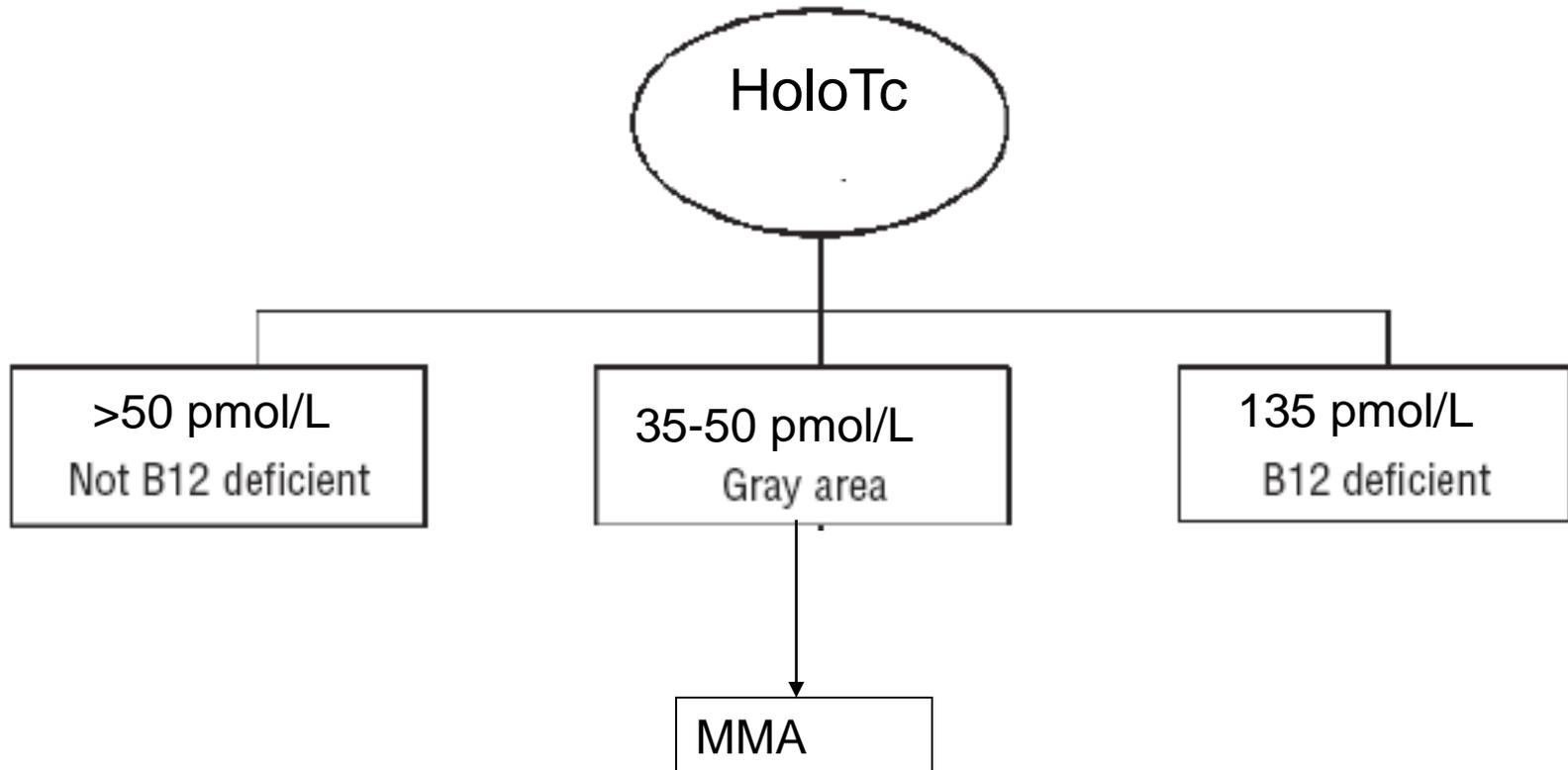
Hvas & Nexø Haematologica 2007

Falsch verminderte B12 Konzentrationen in Schwangerschaft und bei oralen Kontrazeptiva

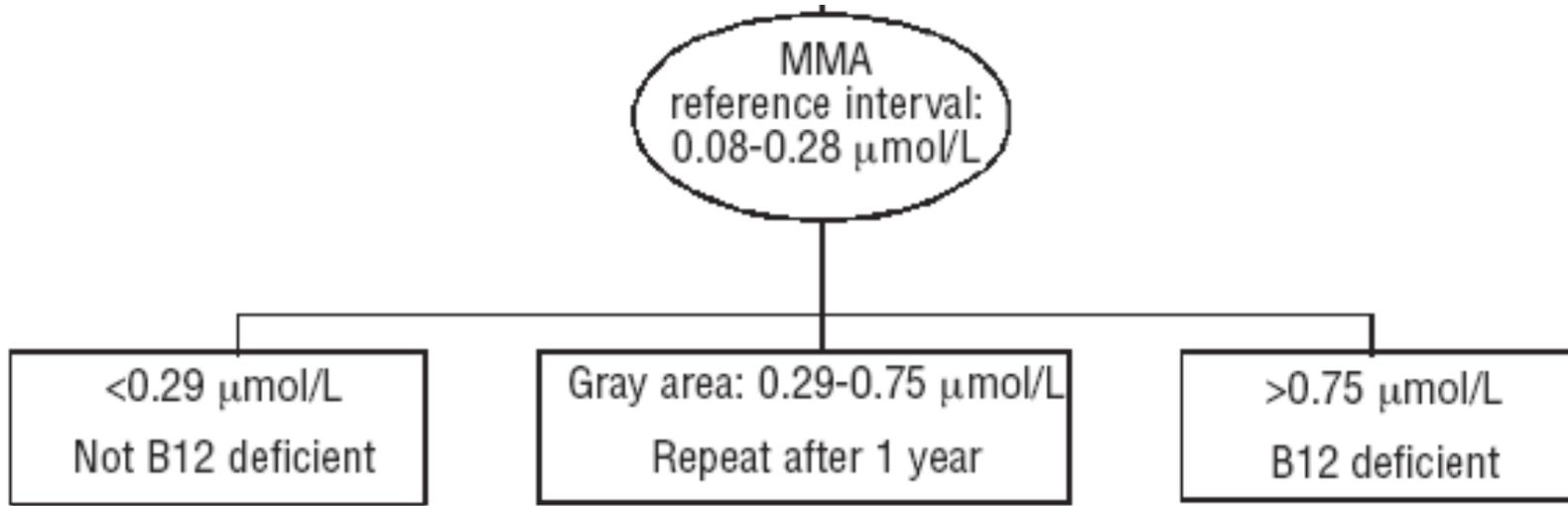
Haptocorrin vermindert exprimiert

Total B12 ist niedrig, obwohl das aktive B12 normal ist

Strategy: 2nd step

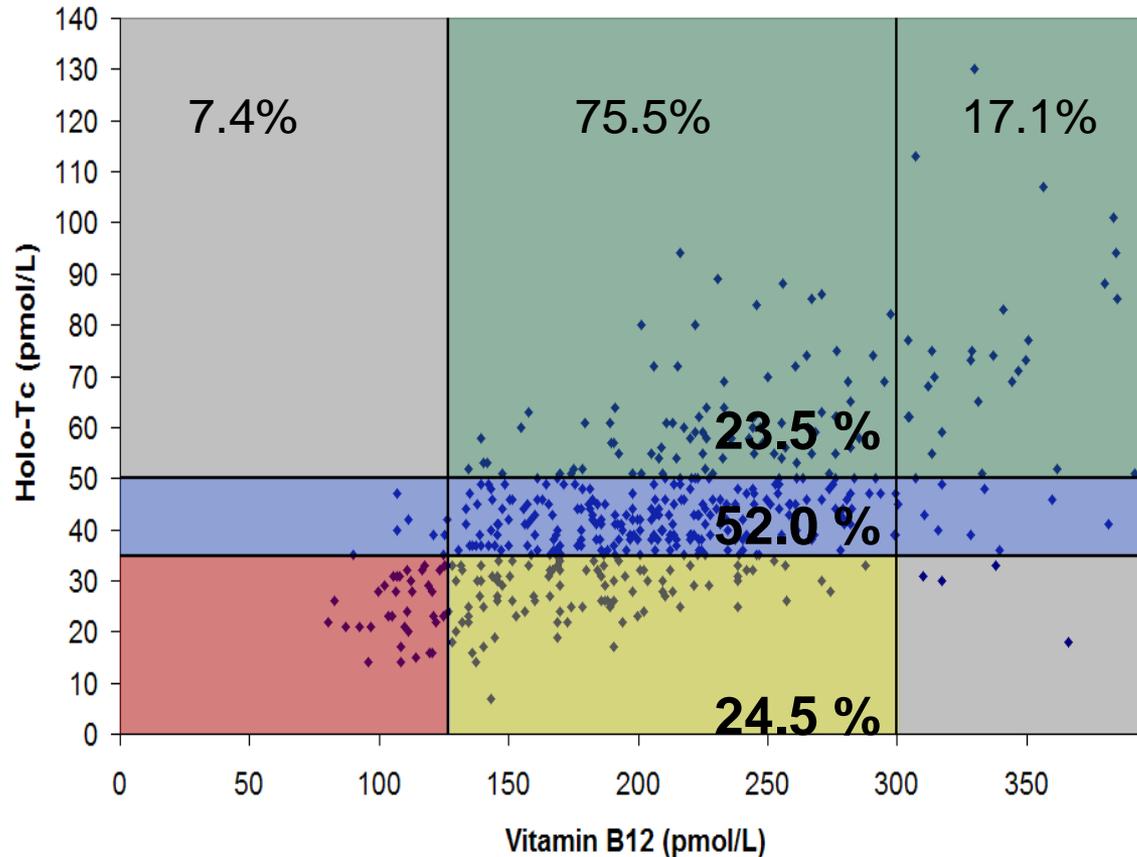


Strategy: 3rd step



Problem: MMA & homocystein sind bei Patienten mit erniedrigter Nierenfunktion erhöht und können nicht verwendet werden

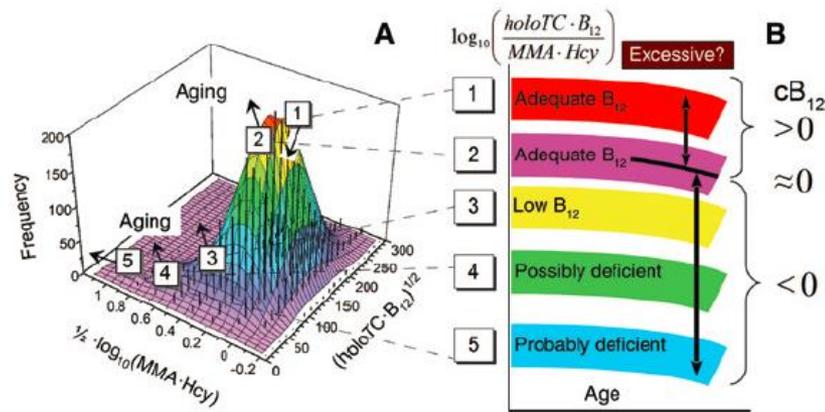
Definitive diagnosis with B12 and HoloTc?



- Rund 25% können mit B12 alleine klar klassifiziert werden
- Rund 36% können mit HoloTC geklärt werden
- Rund 39 % bleiben unklar ohne MMA Messung

Kein single best marker

- Fedosov's combined marker of B12 (cB12) kobiniert biochemische (B12, HoloTc) und funktionelle Marker (Hcy, MMA)



Marker	Pernicious? (<i>p</i>)	Subgroups and their metabolic parameters			
		Deficient (<i>d</i>)	Transitional (<i>t</i>)	Normal (<i>n</i>)	Excellent (<i>e</i>)
$x = (\text{holoTC} \cdot \text{B}_{12})^{1/2}$ (pmol/L)	16 ± 8	43 ± 13	78 ± 13	107 ± 15	142 ± 42
$y = 1/2 \log(\text{MMA} \cdot \text{Hcy}) \log_{10}(\mu\text{mol/L})$	1.2 ± 0.16	0.60 ± 0.19	0.37 ± 0.15	0.25 ± 0.10	0.15 ± 0.16
holoTC (pmol/L)	12.5 ^b	19.4	31.2	48.1	65.7
Total B ₁₂ (pmol/L)	20.6	95.5 ^c	195 ^d	238	307
MMA (μmol/L)	3.06	0.84	0.405	0.287	0.219
Total Hcy (μmol/L)	82.1	18.9	13.6	11.0	9.11
$w^a = \log_{10}(\text{hTC}_n \cdot \text{B}_{12}_n) - \log_{10}(\text{MMA}_n \cdot \text{Hcy}_n)$	-2.55	-1.49	-0.516	0.0	0.445
$w_{T/M}^a = \log_{10}(\text{hTC}_n) - \log_{10}(\text{MMA}_n)$	-1.54	-0.861	-0.338	0.0	0.253

Warum testen und nicht einfach supplementieren?

- Vitamin B12 Mangel ist ein Symptom, welches auf zu Grunde liegende Erkrankungen hinweist
- Generelle Supplementatierung wurde mit vermehrter Krebsinzidenz assoziiert
(Ebbing et al. JAMA 2009)
- Hypothese: Erleichterung der Progression und des Wachstums von präneoplastischen Zellen und subklinischen Krebserkrankungen
(Smith et al. Am J Clin Nutr 2008)
- Unnötige Supplementierung mit pharmazeutischen Dosen könnte ein erhöhtes Krebsrisiko mit sich bringen

Ursachen für B12 Mangel

Pathophysiologisch betroffenes System	Ursache
Magen (unzureichende Freisetzung von B12 im basischen Milieu; Intrinsic Factor Mangel)	Autoimmun-Gastritis (Perniziosa)
	H. pylori Gastritis
	Vagotomie
	Z.n. Magenteilresektion oder Bypass-Op
	PPI-/H ₂ -Blockertherapie
	Bakterielle Überwucherung des Magens
	Hohe Vitamin C Dosen (Umwandlung in inaktive B12 Formen)

Ursachen für B12 Mangel

Pankreas (unzureichende Verdauung von Haptocorrin)	Exokrine Pankreasinsuffizienz
	Zystische Fibrose
Dünndarm (Kompetition um das vorhandene B12)	Fischbandwurm
Ileum (unzureichende Aufnahme von B12 aus dem Darm in den Kreislauf)	M. Crohn
	Zöliakie
	Z.n. Resektion terminales Ileum
	Metformin-Therapie
	Defekter Intrinsic Factor / Cobalamin Rezeptor
	Transcobalamin II Mangel mit defektem Transport innerhalb des Enterozyten

Nutritiv

Vegetarische Ernährung

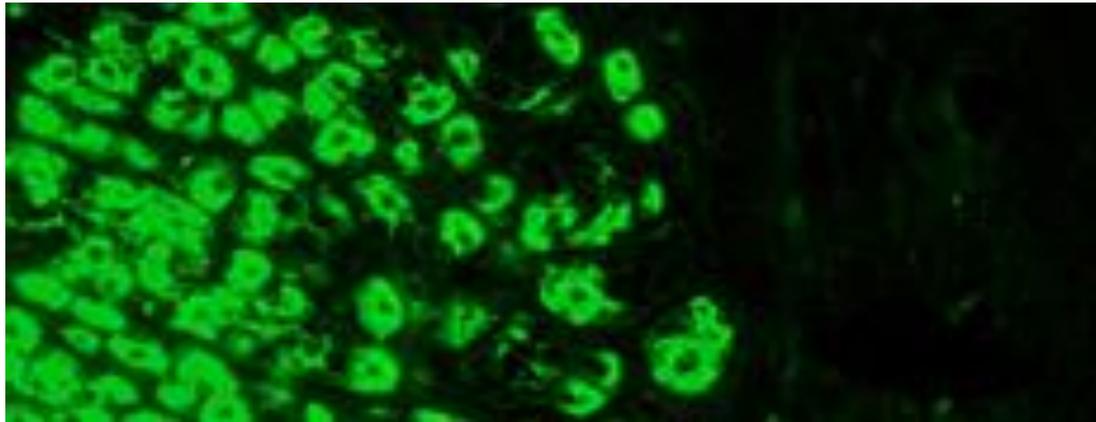
Malabsorption im Alter (Anazidität)

26

Risch L. Riport 68. 2011

Pernizöse Anämie

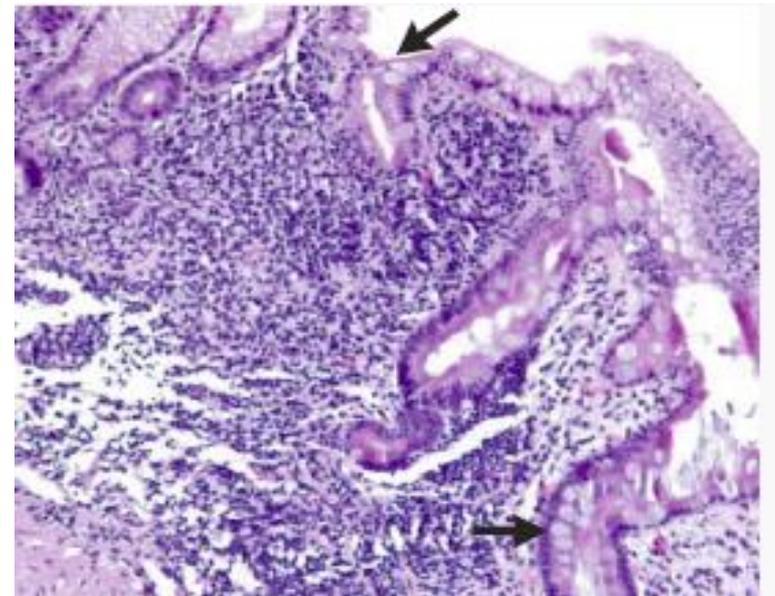
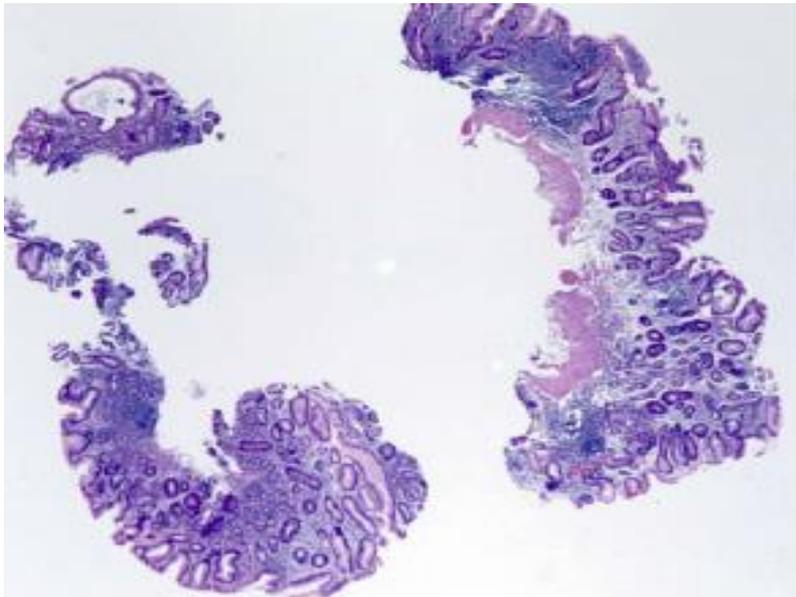
- Antikörper gegen Parietalzellen; rund 90% Sens, schlechte Spezifität bei niedrigeren Titern



- Ak gegen Intrinsic Faktor: 60% Sens, hohe Spezifität
- Gastrin als indirekter Indikator einer verminderten Magensaftsekretion

Pernizöse Anämie

- Atrophe Gastritis



- 7-fach erhöhtes Risiko für Magenkarzinom bei Patienten mit perniziöser Anämie (0.27% per Personenjahr)

Perniziöse Anämie

- Assoziation mit anderen Erkrankungen, v.a. endokrin

Table 1. Classification and Characteristics of Autoimmune Polyendocrine Syndromes.*

Characteristic	APS-1	APS-2	IPEX
Main manifestations	Addison's disease, hypoparathyroidism, chronic mucocutaneous candidiasis	Addison's disease, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes	Autoimmune enteropathy, neonatal type 1 diabetes, eczema
Other, associated manifestations	Primary ovarian insufficiency, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes, gastritis, enteritis with malabsorption, hepatitis, pancreatitis, pneumonitis, nephritis, vitiligo, alopecia, nail dystrophy, enamel hypoplasia, keratitis, retinitis	Autoimmune gastritis, alopecia, vitiligo, celiac disease, primary ovarian insufficiency	Autoimmune thyroid disease, hemolytic anemia, thrombocytopenia
Typical age at onset	Childhood, adolescence	Adolescence to adulthood	Infancy
Prevalence	1:100,000	1:1000	1:1,000,000
Treatment	Hormone replacement, antifungal therapy, immunosuppressive therapy for hepatitis, malabsorption, nephritis, pneumonitis, keratitis	Hormone replacement	Hormone replacement, bone marrow transplantation
Complications, including death	Adrenal and hypocalcemic crises, cancer in mouth and esophagus	Adrenal crisis, complications of diabetes	Infections
Genes and mode of inheritance	<i>AIRE</i> , autosomal recessive and dominant	Polygenic: MHC and others	<i>FOXP3</i> , X-linked
Immune phenotype	Autoantibodies against interferon- ω and interferon- α (>95%), organ-specific intracellular proteins	Autoantibodies against 21-hydroxylase, GAD65, IA-2, thyrotropin receptor, TPO	Autoantibodies against GAD65, lymphocytosis, eosinophilia, overproduction of cytokines, hyper IgE

Perniziöse Anämie

- Verminderte Magensäuresekretion führt zu Eisenmalabsorption
- Nicht blutungsbedingte Eisenmängel sind in bis zu 25% der Fälle assoziiert mit perniziser Anämie, bevor ein Vitamin B12 Mangel auftritt
- In unerklärter nicht blutungsbedingtem Eisenmangel an perniziöse Anämie denken
- Eisenmangel bei etablierter perniziöser Anämie im Auge behalten

Perniziöse Anämie

- konkomitanter Eisenmangel und Vitamin B12 Mangel: die Indizes tendieren zum Eisenmangel (mikrozytär)

Fall

- Ferritin getestet: 10 $\mu\text{g/L}$

23 Cobalamin–Deficient Patients with and without Anti–Intrinsic Factor Antibodies.

Table 1. Comparison of Cobalamin Results According to Assay in 23 Cobalamin–Deficient Patients with and without Anti–Intrinsic Factor Antibodies.*

Serum Sample No.	Anti–Intrinsic Factor Antibodies	Radioisotope–Dilution Assay	Competitive–Binding Luminescence Assay			Cause of Cobalamin Deficiency
			No. 1†	No. 2‡	No. 3§	
			<i>cobalamin level — ng/liter</i>			
1	Negative	0	56	94	86	Pernicious anemia
2	Negative	10	65	106	114	Malabsorption of cobalamin in food¶
3	Negative	13	75	72	116	Pernicious anemia
4	Negative	23	20	87	116	Veganism¶
5	Negative	25	0	60	105	Pernicious anemia
6	Negative	25	30	83	106	Postgastrectomy state¶
7	Negative	60	97	167	173	Pernicious anemia
8	Negative	149	155	215	200	Pernicious anemia
9	Positive	0	29	88	103	Pernicious anemia
10	Positive	3	0	57	97	Pernicious anemia
11	Positive	12	<u>239</u>	71	181	Pernicious anemia
12	Positive	17	2	66	129	Pernicious anemia
13	Positive	53	92	141	<u>288</u>	Pernicious anemia
14	Positive	64	123	158	170	Pernicious anemia
15	Positive	88	<u>258</u>	<u>352</u>	<u>313</u>	Pernicious anemia
16	Positive	97	126	185	161	Pernicious anemia
17	Positive	120	126	186	175	Pernicious anemia
18	Positive	127	118	202	<u>206</u>	Pernicious anemia
19	Positive	151	<u>247</u>	<u>234</u>	<u>270</u>	Pernicious anemia
20	Positive	158	<u>268</u>	<u>263</u>	<u>303</u>	Pernicious anemia
21	Positive	162	<u>259</u>	<u>322</u>	<u>306</u>	Pernicious anemia
22	Positive	165	147	216	<u>219</u>	Pernicious anemia
23	Positive	172	<u>188</u>	<u>234</u>	<u>269</u>	Pernicious anemia
Reference interval		190–1016	180–914	223–925	200–700¶	

Diagnosenliste

- Autoimmun polyendokrines Syndrom Typ II
 - Perniziöse Anämie
 - Vitamin B12 Mangel
 - Sensorische Neuropathie
 - Depression
 - Eisenmangel
 - Autoimmunthyreoiditis

Therapie

Schedule for Vitamin B₁₂ Therapy

<i>Route of administration</i>	<i>Initial dosage</i>	<i>Maintenance dosage</i>
Oral	1,000 to 2,000 mcg per day for one to two weeks	1,000 mcg per day for life
Intramuscular	100 to 1,000 mcg every day or every other day for one to two weeks	100 to 1,000 mcg every one to three months

- Retikulozytenkrise: 1 Woche nach Therapiebeginn als Zeichen des Ansprechens

Zusammenfassung

- Vitamin B12 Mangel kommt relativ häufig vor
- Vitamin B12 Mangel ist ein Symptom und keine Erkrankung
- Die klinische Präsentation ist sehr heterogen
- Späte Detektion führt zu irreversiblen neurologischen Schäden
- MCV ist kein guter Screening Parameter für B12 Mangel
- Es gibt grosse Grauzonen in der Diagnostik des B12 Mangels
- Ein 3 Schritte Algorithmus, welcher auch HoloTc und MMA in Stufendiagnostik berücksichtigt vermindert die Grauzone beträchtlich

Zusammenfassung

- Bei der Bestimmung funktioneller Marker (MMA, Hcy) sollte die Nierenfunktion bekannt sein
- Schwangere Frauen mit Verdacht auf B12 Mangel sollten nicht mit Total B12 sondern mit HoloTc untersucht werden
- Fedosov's wellness quotient ist im Moment der beste Marker für die B12 Diagnostik
- Ein festgestellter B12 Mangel sollte prompt supplementiert werden und weitere Untersuchungen sollten die Ursache für den Mangel klären (z.B. Perniziosa)
- Die Symptome von Vitamin B12- und Eisenmangel können mit Substitution gut therapiert werden, nicht aber eine zugrunde liegende Erkrankung

Zusammenfassung

- Assoziierte Zustände und Erkrankungen sollten bei Perniziosa gesucht werden: Eisenmangel und Autoimmunerkrankungen
- Anderweitig nicht erklärbarer Eisenmangel hat in rund einem Viertel der Fälle eine Perniziosa als Ursache, ohne dass ein Vitamin B12 Mangel vorliegt
- Erhöhte B12 Werte können aufgrund der Pathophysiologie oder von analytischen Interferenzproblemen auftreten
- Erhöhte Vitamin B12 Werte können bei nicht supplementierten Patienten ein Hinweis sein auf eine zugrundeliegende Erkrankung
- Vitamin B12 Messungen können erhöht sein, obwohl pathophysiologisch ein B12-Mangel vorliegt

Danke