

Welche Labortests sind sinnvoll

Vitamin-B₁₂-Mangel

Vitamin-B₁₂-Mangel ist eine häufige Erkrankung, die mit unspezifischen klinischen Merkmalen und in schweren Fällen mit neurologischen oder hämatologischen Anomalien einhergehen kann. Obwohl diese Erkrankung klassischerweise durch perniziöse Anämie verursacht wird, ist der Vitamin-B₁₂-Mangel heute am häufigsten auf eine Cobalamin-Malnutrition/Malabsorption zurückzuführen. Da das Fehlen der Diagnose zu potenziell schwerwiegenden Komplikationen wie Rückenmarksdegeneration, Depression, Demenz und Anämie, Panzytopenie führen kann, muss der Vitamin-B₁₂-Mangel frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden.

Vitamin B₁₂ (B₁₂; auch bekannt als Cobalamin) ist ein B-Vitamin, das eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel spielt, insbesondere bei der DNS-Synthese, der Methylierung und dem mitochondrialen Stoffwechsel. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann Menschen jeden Alters betreffen, vor allem aber ältere Menschen. Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Frauen im reproduktiven Alter besonders in der Schwangerschaft sind ebenfalls einem hohen Risiko ausgesetzt. Dies gilt auch für Populationen, in denen die Aufnahme von B₁₂-haltigen tierischen Lebensmitteln eingeschränkt ist. Insbesondere haben Veganer, die keine Substitution einnehmen, oft einen B₁₂-Mangel.

Klinischer B₁₂-Mangel mit klassischen hämatologischen und neurologischen Manifestationen ist relativ selten. Allerdings sind je nach Definition zwischen 2,5% und 26% der Allgemeinbevölkerung von subklinischen Mängeln betroffen (1), deren klinische Relevanz unklar ist. Der Vitamin-B₁₂-Mangel wird entweder durch unzureichende Aufnahme, unzureichende Bioverfügbarkeit oder Malabsorption verursacht. Eine Störung des B₁₂-Transports im Blut oder eine Beeinträchtigung der zellulären Aufnahme oder des Stoffwechsels führt zu einem intrazellulären Mangel. Zu den diagnostischen Biomarkern für den B₁₂-Status gehören ver-

minderte Mengen an zirkulierendem Gesamt-B₁₂ und an Transcobalamin gebundenem B₁₂ sowie abnormal erhöhte Mengen an Homocystein und Methylmalonsäure. Die genauen Grenzwerte für die Klassifizierung von klinischen und subklinischen Mängeln bleiben jedoch umstritten. Das Management hängt von der B₁₂-Ergänzung ab, entweder durch hochdosierte orale Verabreichung oder durch parenterale Verabreichung.

Die Risikogruppen für Vitamin-B₁₂-Mangel sind: Alter mehr als 65 Jahre, verminderte Absorption (z.B. Gastrektomie, bariatrische Chirurgie, M. Crohn, Zöliakie, Pankreasinsuffizienz, bakterielle Überwucherung, Fischbandwurm-Infektion), Autoimmunkrankheiten wie Schilddrüsenerkrankungen, Status unter Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie die Vitaminaufnahme und den Stoffwechsel stören. Wichtig ist auch der Ernährungsstil, resp. der konsequente Verzicht auf tierische Nahrungsmittel. Neurologische Symptome und hämatologische Pathologien müssen keineswegs parallel verlaufen.

Das klinische Labor spielt eine Schlüsselrolle bei der Abklärung einer Vitamin-B₁₂-Defizienz. Ein frühzeitiges Screening auf Vitamin-B₁₂-Defizienz sollte durchgeführt werden bevor die Symptome auftreten und eine prompte Behandlung sollte bei abnormalen Werten eingeleitet werden.



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen
Erlenbach



Prof. Dr. med.
Andreas Huber
Aarau

Biomarker zur Erfassung einer Vitamin-B₁₂-Defizienz

Kein einzelner Biomarker ist für die Beurteilung des B₁₂-Status bei allen Patienten geeignet. Die Anwendung mehrerer Marker, sei es durch einen sequentiellen Selektionsalgorithmus oder durch die Berechnung eines einzigen diagnostischen Indikators wie B₁₂, führt zu einer Verringerung der Zahl der übersehenen B₁₂-defizienten Patienten. Es gibt mehrere Serumbiomarker, die für die Diagnosestellung bei einem Patienten mit Vitamin-B₁₂-Defizi-

TAB. 1 Labortests zum Nachweis eines Vitamin-B ₁₂ -Mangels	
Test	Was wird gemessen?
Serumtest	Gesamt-B ₁₂ -Spiegel im Blut
Holo-TC	Bioverfügbares, an Transcobalamin gebundenes B ₁₂ im Blut
Homocystein-Test (tHcy)	Homocystein-Spiegel im Blut
MMA-Urintest	Methylmalonsäure-Spiegel im Urin

TAB. 2 Vorteile und Nachteile von Vitamin B ₁₂ -Defizienz-Biomarkern		
Test	Vorteil	Limitationen
Vitamin-B ₁₂ (Serum)	Weitverbreitet	Test nicht standardisiert (Kein definierter Wert für B ₁₂ -Mangel, es empfiehlt sich bei Werten 150-300pmol/l ein Holo-TC zu messen)
Holotranscobalamin	Aktives Vitamin-B ₁₂ Zuverlässigerer Indikator für intrazellulären Vitamin-B ₁₂ Status	bei leicht erniedrigten Werten Wiederholung oder direkte Substitution
Methylmalonsäure	Ungenügendes Vitamin-B ₁₂ in den Zellen verursacht Konzentrationszunahme	
Methylmalonsäure Homocystein	Zuverlässige Indikatoren für intrazellulären Vitamin-B ₁₂ Status	Aufwändig, teuer, anfällig durch viele andere Faktoren erhöht

enz nützlich sein können. Zusätzlich zum Vitamin-B₁₂-Test wird Holotranscobalamin, welches bei Vitamin-B₁₂-Defizienz erniedrigt ist, als Marker einer B₁₂-Defizienz angesehen (2). Erhöhte Werte von Homocystein (tHcy) und Methylmalonsäure (MMA) haben sich als Marker von ungenügenden intrazellulären B₁₂-Werten erwiesen (2). Die (Tab. 1) gibt eine Übersicht über die relevanten Tests Es gibt mehrere Limitationen für Biomarker zur Erkennung von Vitamin-B₁₂-Mangel. Der Serum-Vitamin-B₁₂-Assay ist nicht standardisiert (3) und es gibt keinen vereinbarten Cut-off, um einen Mangel zu definieren. Die WHO schlug vor, 150 pmol/l zu verwenden, wobei der Gesamtvitamin-B₁₂-Gehalt von 156-450 einen Vitamin-B₁₂-Mangel nicht ausschliessen kann. Auf der anderen Seite sind Plasma MMA und tHcy nicht ohne weiteres verfügbar und auch die Wiederholungsintervalle sind nicht standardisiert. Da die einzige Fraktion von Vitamin-B₁₂, die für die systemische Verteilung bioverfügbar ist, in Form von Holo-TC vorliegt, wurde der Gehalt an Holo-TC im Serum erfolgreich als Ersatz für das bioaktive Vitamin B₁₂ verwendet (4). Holo-TC stellt etwa 20% des gesamten Vitamins B₁₂ im Serum dar. Dieser Marker gilt als genauer in der Beurteilung der biologisch aktiven Fraktion von Vitamin B₁₂ im Umlauf als Serum B₁₂ selbst und korreliert mit der Konzentration von Serum B₁₂ in Erythrozyten (5). Andererseits hat sich der

Diagnosewert von Holo TC, dessen Normalbereich bei Gesunden 20-125 pmol/l beträgt, als gegenüber tHcy und MMA für die Einschätzung des Vitamin-B₁₂-Status bei älteren Personen als überlegen erwiesen (5). Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Vitamin-B₁₂-Defizienz-Biomarker sind in der Tabelle 2 beschrieben. Zum Routineprogramm in der Labordiagnostik gehört die Konzentrationsbestimmung von Vitamin B₁₂. Ein klinischer B₁₂-Mangel kann aber auch bei einem Wert von < 400 ng/l Vitamin B₁₂ vorliegen (unterer Referenzbereich (6)). Zur weiteren Abklärung bei niedrig normalen Vitamin-B₁₂-Werten sollte neben Holotranscobalamin auch die Methylmalonsäure bestimmt werden. Methylmalonsäure gilt als frühester Marker eines funktionellen Cobalamin-Mangels (es korreliert im niedrigen Konzentrationsbereich gut mit dem Vitamin-B₁₂-Spiegel (6)).

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Erlenbach, riesen@medinfo-verlag.ch
 Prof. Dr. med. Andreas Huber, Aarau, andreas.huber@ksa.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Vitamin-B₁₂-Defizienz ist ein oft übersehener Mangel mit möglicherweise fatalen Folgen
- ◆ Holo Transcobalamin ist ein zuverlässiger Marker für intrazelluläres Vitamin B₁₂. Dieser Marker gilt als genauer in der Beurteilung der biologisch aktiven Fraktion von Vitamin B₁₂ im Umlauf als Serum B₁₂ selbst und korreliert mit der Konzentration von Serum B₁₂ in Erythrozyten
- ◆ Methylmalonsäure und Homocystein haben sich als Marker von ungenügendem intrazellulärem B₁₂-Werten erwiesen. Methylmalonsäure gilt als frühester Marker eines funktionellen B₁₂-Mangels. Es korreliert im niedrigen Konzentrationsbereich gut mit dem Vitamin-B₁₂-Spiegel (6)

Literatur:

1. Hunt A et al. Vitamin B12 deficiency. BMJ 2014; 349:g5226
2. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin 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-358S
3. Ispir E et al. Comparison of four automated serum B12 assays. Clin Chem Lab Med 2015;53:1205-1213
4. Herrmann W et al. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. Clin Chem Lab Med 2003;41:1478-1488
5. Valente E et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B12 status in the elderly. Clin Chem 2011 ;57 :856-863
6. Lothar Thomas «Labor und Diagnose» TH-Books Verlagsgesellschaft mbH 2008, 7. Aufl.