Vitamine B_{12} status bij patiënten die metformine innemen, een praktijkverbeterproject

Capucine Verstraete, Universiteit Gent

Promotor: Professor Dirk Avonts, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017-2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Titel: Vitamine B_{12} status bij patiënten die metformine innemen, een praktijkverbeterproject
Auteur: Capucine Verstraete
Promotor: Professor Dirk Avonts

Achtergrond: Metformine is het frequentst voorgeschreven geneesmiddel in de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2. Een bijwerking op lange termijn is vitamine B_{12} deficiëntie door malabsorptie van dit vitamine. Het tekort dat ontstaat is afhankelijk van de totale dagdosis metformine en de duur van de inname. Hoewel deze bijwerking uitgebreid beschreven werd in de literatuur, wordt er weinig rekening mee gehouden in de opvolging van diabetes patiënten. De doelstelling van deze masterproef is te onderzoeken hoe er met deze bijwerking omgaan wordt in mijn opleidingspraktijk. Bij welke patiënten moet dit vitamine bepaald worden, vanaf wanneer, hoe frequent en wat het te volgen beleid is.

Methode: Door middel van een literatuuronderzoek zocht ik naar een antwoord op de onderzoeksvraag. Daarna werd een retrospectieve cross-sectionele studie uitgevoerd bij 51 patiënten met diabetes mellitus type 2 die met metformine behandeld worden in een huisartsenpraktijk in de Gentse rand. Volgende parameters werden geregistreerd: cumulatieve dosis van metformine, metformine inname, HbA_1C waarde, aantal jaar diabetes, aanwezigheid van andere risicofactoren voor een tekort, vitamine B_{12} concentratie, eventuele suppletie en de dosis van deze suppletie.

Resultaten: Uit de registratie bleek dat de vitamine B_{12} concentratie gekend was bij alle geselecteerde patiënten. Op basis van de verzamelde literatuur werd een praktijkrichtlijn opgesteld die bepaalt wanneer vitamine B_{12} getest moet worden in de opvolging van de patiënten die metformine innemen. Dit moet getest worden bij patiënten die een maximale dagdosis van metformine innemen sinds meer dan 5 jaar, waarvan de vitamine B_{12} concentratie de afgelopen twee jaar niet bepaald is en/of die symptomen van een tekort vertonen. Deze elementen moeten met één andere risicofactor voorkomen: chronisch gebruik van protonpompinhibitoren of anti-histaminica, een gastro-intestinale aandoening, alcoholmisbruik, leeftijd boven 60 jaar, chronische lever- of nierinsufficiëntie of een toestand waarbij een verhoogd verbruik van vit B_{12} plaatsvindt. Door gebruik te maken van deze richtlijn zou de vitamine B_{12} concentratie maar bij 1/5 van de geregistreerde patiënten bepaald moeten worden. Hierdoor zou heel wat werk en kosten kunnen bespaard worden.

Conclusies: Metforminegebruik geeft aanleiding tot een daling van de vitamine B_{12} concentratie. Het is echter niet zinvol om dit bij alle diabetes patiënten die metformine innemen te testen. Op basis van de praktijkrichtlijn kan bepaald worden welke patiënten getest zouden moeten worden.

Contact: capucineverstraete@hotmail.com

Inhoudstafel

Inleiding 1

Methode 3

Oriënterend literatuuronderzoek 3

Zoekstrategie 3

Resultaten literatuuronderzoek 3

Werkingsmechanisme van metformine 3

Bijwerkingen metformine 4

Mechanismen die bijdragen tot metformine-geïnduceerde malabsorptie van vit B_{12} 6

Diagnose 6

Serum vit B_{12} test 6

Risicofactoren voor een vit B_{12} tekort bij patiënten onder metformine 7

Klinische manifestaties van vit B_{12} deficiëntie ten gevolge van de inname van metformine 8

Perifere neuropathie 9

Neuro-psychiatrische aandoeningen 9

Beleid 10

Behandeling van het tekort 11

Effect van de behandeling 12

Discussie 12

Kwaliteitsverbeterende aanpak 13

Resultaten 13

Registratie 13

Verzamelde gegevens 14

Praktijkrichtlijn 16

Discussie 17

Conclusie 19

Referenties 21

Bijlages 23

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol 23

Bijlage 2: Informatieformulier voor de patiënt 29

Bijlage 3: Toestemmingsformulier 30

Bijlage 4: Gunstig advies ethische comité 31

Bijlage 3: Vitamine B_{12} 33

Bijlage 4: Wat is vit B_{12} deficiëntie 34

Bijlage 5: andere testen die gebruikt kunnen worden voor het aantonen van vit B_{12} tekort 34
Bepaling van homocysteïne 34
Bepaling van methylmalonzuur 34
Bepaling van holotranscobalamine II (holo-TC II) 35
Bijlage 6: Vitamine B_{12} deficiëntie en perifere neuropathie 35

Inleiding

Type 2 diabetes mellitus is een chronische metabole aandoening, dat een pandemie vormt in de hele wereld. De opvolging, het medicatiegebruik en de mogelijke complicaties brengen een belangrijke kost met zich mee. Type 2 diabetes mellitus patiënten verbruiken op heden 5-10% van het gezondheidzorgbudget. Diabetes is een chronische ziekte geassocieerd met verschillende systemische micro- en macro vasculaire complicaties. Deze aandoening kan de levenskwaliteit sterk verminderen en resulteren in belangrijke sociale en economische gevolgen, waardoor dit een maatschappelijke gezondheidszaak vormt. (2)

In deze masterproef wordt er gefocust op patiënten met diabetes mellitus type 2, die behandeld worden met metformine. De meest betrouwbare prevalentie gegevens zijn afkomstig van Farmanet (terugbetalingsdata van farmaca) die aangeven dat 4,3% van de algemene Belgische bevolking glycemie-verlagende medicatie inneemt. Dit is een toename met 47% op 7 jaar tijd. Deze cijfers hebben enkel betrekking op gekende diabetes mellitus en houden er geen rekening mee dat de ziekte jarenlang onopgemerkt kan blijven. Ze geven geen informatie over de ernst van de aandoening en het voorkomen van eventuele complicaties. (3) De wereldwijde prevalentie van diabetes mellitus blijft stijgen. (4) Deze stijging is het gevolg van de vergrijzing van de bevolking, een verbeterde overleving, een toename van de welvaart en obesitas, het minder uitoefenen van lichaamsbeweging en de verbetering van de vroeg herkenning van diabetes in de eerste lijn. (5) Diabetes is een chronische ziekte, waarbij de huisarts een belangrijke rol speelt in de tijdige herkenning en opvolging ervan en waarmee hij dagelijks in de praktijk geconfronteerd wordt.

Metformine is het eerste keuze geneesmiddel voor de behandeling van diabetes type 2. (4, 6) De richtlijnen raden aan metformine op te starten bij een gestoorde nuchtere glycemie (2 nuchtere glycemie-waarden > 126 mg/dl) en onvoldoende effect van levensstijlaanpassingen zoals gewichtsverlies en meer bewegen. (7) De biguaniden, de klasse waarvan metformine deel uit maakt, verhogen de insulinegevoeligheid waardoor glucose beter verwerkt wordt en dragen bij tot gewichtsverlies. (2, 6) Uit de UKPDS studie bleek metformine tot een significante afname van het absolute risico van elke diabetes gerelateerde complicatie te leiden. Er waren 29,8 voorvallen van diabetes gerelateerd complicaties per 1000 patiëntenjaren in de metformine groep vergeleken met 43,3 voorvallen in de groep die enkel dieetaanpassingen doorvoerde (p=0,0023). Metformine leidt tot een significante afname van het absolute risico van diabetes gerelateerde mortaliteit: 7,5 voorvallen per 1000 patiëntenjaren in de metformine groep vergeleken met 12,7 voorvallen in de dieet groep (p=0,017). (7)

Het zorgt verder voor een significante afname van het absolute risico van de totale mortaliteit; 13,5 voorvallen per 1000 patiëntenjaren vergeleken met 20,6 voorvallen in de dieet groep (p=0,011). Een ander voordeel van metformine is dat het een invloed heeft op de cardiovasculaire mortaliteit en zorgt voor een significante daling van het absolute risico op een myocardinfarct; 11 voorvallen per 1000 patiëntenjaren in de metformine groep vergeleken met 18 voorvallen in de dieet groep (p= 0,01). (1) De number needed tot treat (NNT) om dit effect op de algemene mortaliteit te bereiken is 14 op 10 jaar behandeling. De NNT voor het effect op de cardiovasculaire mortaliteit is 15 over een duur van 10 jaar. (8) Een bijkomend effect van metformine is dat het aanleiding geeft tot gewichtsdaling. Patiënten onder metformine verliezen tot 2,06 (+/- 5,65%) kg bij de start van de behandeling en dit blijft aanhouden gedurende 10 jaar na de start van de behandeling. De therapietrouw beïnvloedt deze gewichtsdaling en de duur ervan. (1)

Metformine is een veilig geneesmiddel. Het geeft geen hypoglykemie in monotherapie. Indien het gecombineerd wordt met insuline of andere antidiabetica kan dit wel optreden. De bijwerkingen

die kunnen optreden bestaan voornamelijk uit dosis-afhankelijk gastro-intestinale klachten (zoals braken en diarree) en in zeldzame gevallen (bijna gelijk aan 0) lactaatacidose. De gastro-intestinale klachten treden op bij 2-63% van de patiënten die deze medicatie innemen. Bij gebruik van dit geneesmiddel moet de nierfunctie gecontroleerd wordt, voornamelijk bij patiënten die een risico op nierfalen vertonen en zo een verhoogd risico hebben om lactaatacidose te ontwikkelen. (9) De gemiddelde kostprijs van een tablet metformine is 0,07€. Metformine kan gemakkelijk gecombineerd worden met andere antidiabetica. (10)

Een andere frequente bijwerking van metformine is de reductie van de vitamine B_{12} (vit B_{12}) concentratie. (4) Metformine geeft aanleiding tot een daling van de concentratie van vit B_{12} met 26,7% in vergelijking tot de controlegroep. (1) Dit is het gevolg van de malabsorptie van dit vitamine door metformine. Dit treedt op bij 5,8-52% van de patiënten die daarmee behandeld worden. (2, 11) Afhankelijk van de lichaamseigen reserves van de personen die deze medicatie innemen, kan dit op termijn tot een deficiëntie leiden. Deze deficiëntie wordt over het algemeen onder gediagnosticeerd en onderbehandeld. (4) In een retrospectieve cohortstudie bij veteranen in de VS, waarbij de link tussen het gebruik van metformine en het monitoren van de vit B_{12} status onderzocht werd, vond men dat bij 37% van de patiënten met diabetes onder metformine de vit B_{12} status getest werd. Uit dit onderzoek bleek dat metforminegebruikers 2,4 keer meer kans hebben dat hun vit B_{12} status niet getest wordt dan niet metformine gebruikers en dit na correctie voor geslacht, ras, etniciteit, BMI en aantal jaar behandeld in het centrum. (12)

Ernstige vit B_{12} deficiëntie kan macrocytaire anemie, perifere neuropathie en mentale en psychiatrische veranderingen tot gevolg hebben. Er kunnen ook mildere symptomen, zoals zwakte, vermoeidheid en geheugenverlies voorkomen voordat de anemie optreedt. (4) Een aantal van deze gevolgen zoals perifere neuropathie kunnen ook optreden bij het vorderen van de diabetes mellitus. Het is dus belangrijk om daar een duidelijk onderscheid in te maken, zodat een juist beleid toegepast kan worden.

De resultaten van het onderzoek naar het belang van deze deficiëntie op klinische vlak zijn echter tegenstrijdig. Een cross-sectionele studie met 183 patiënten uitgevoerd in India waarbij patiënten met diabetes mellitus, die wel of geen metformine innemen vergeleek, heeft het optreden van vit B_{12} deficiëntie, anemie en perifere neuropathie onderzocht. Bij de vit B_{12} deficiënte patiënten werd geen significante toename in MCV of daling in hemoglobine concentratie gevonden. In deze kortdurende (gemiddelde duur van metformine inname was 5 jaar) studie had vit B_{12} deficiëntie geen invloed op de hematologische of neurologische parameters. (13) Een prospectieve case controle studie bij patiënten met diabetes type 2 en symptomatische neuropathie, vergeleek het voorkomen van klinische gevolgen, de labowaarden en de zenuwgeleidingssnelheid met het gebruik van metformine. Daaruit bleek dat metformine gebruik gerelateerd was aan een klinisch en elektrofysiologisch ernstigere perifere neuropathie. Dit klinisch verschil was significant gecorreleerd met de cumulatieve metformine dosis. (14) Een andere studie, die het voorkomen van cognitieve achteruitgang bij gebruik van metformine t.g.v. vit B_{12} deficiëntie onderzocht, bewees dat metformine leidde tot een toegenomen risico op cognitieve achteruitgang. (15) Studies die het verband tussen deze deficiëntie en de mogelijke gevolgen ervan onderzoeken zijn schaars. (16) Cohort studies over een lange periode zouden uitgevoerd moeten worden om aan te tonen of deze daling van vit B_{12} ook een significante klinische weerslag heeft.

In 1971 werd op basis van een cross-sectionele studie aanbevolen jaarlijks het vit B_{12}-gehalte bij alle patiënten, die langdurig met metformine behandeld worden te bepalen. (2, 17) Dit is zeker aangewezen bij patiënten die metformine innemen en een verhoogd risico vertonen op het ontwikkelen van een deficiëntie. (4) Dit is echter in weinig richtlijnen, die in de huisartsenpraktijk

gebruikt worden terug te vinden. De NHG richtlijn over diabetes mellitus en het BCFI vermeldt dat metformine tot vit B_{12}-deficiëntie kan leiden maar doet geen uitspraak over de aanpak ervan. Domus medica vermeldt het als mogelijke bijwerking. Geen enkele richtlijn over diabetes mellitus op cebam.be vermeldt iets over de aanpak van deze bijwerking.

Hoewel dit een zeer actueel thema is in de onderzoekswereld, is er op heden geen consensus over het te volgen beleid. Zo is er nog geen eenduidigheid wanneer dit best getest wordt en wat de betekenis is van de resultaten: wijst een gedaald serum vit B_{12} ook op een tekort op cellulair niveau? Onderzoek naar de klinische betekenis van metformine-geïnduceerde lage vit B_{12} spiegels geeft uiteenlopende resultaten. (2) Ook over de aanpak van dit tekort is nog geen eenduidig beleid.

De doelstelling van deze masterproef is te onderzoeken hoe er met deze bijwerking omgaan wordt in mijn opleidingspraktijk. Aan de hand van een literatuuronderzoek werd bepaald aan welke karakteristieken patiënten die een hoog risico vertonen op het ontwikkelen van deze deficiëntie voldoen. Met behulp van een retrospectief cross-sectioneel onderzoek werd bij de patiënten met diabetes onder metformine gekeken of hun vit B_{12}-concentratie gekend was, of er een deficiëntie aanwezig was en of die behandeld werd. Aan de hand van deze resultaten werd een praktijkrichtlijn opgesteld voor de opvolging van de vit B_{12} status bij patiënten onder metformine. Omwille van tijdsgebrek kon deze richtlijn daarna niet in de praktijk toegepast worden. Zij werd dus theoretisch getest op de gegevens verzameld tijdens het cross-sectioneel onderzoek.

Methode

Oriënterend literatuuronderzoek

Zoekstrategie

De beste studie om de associatie tussen metforminegebruik en daling van vit B_{12} te onderzoeken is een randomised clinical trial. Een trial waarbij de vit B_{12} concentratie vergeleken wordt bij patiënten die wel en geen metformine innemen en waarbij de klinische weerslag hiervan geobserveerd wordt. Voor dit oriënterend literatuuronderzoek werd op Pubmed en Embase gezocht naar artikelen. 'Metformine AND vitamin B_{12}' en 'Metformine AND vitamin B_{12} AND deficiency' werden als zoektermen gebruikt. Na het lezen van de inleiding werden artikels geselecteerd op basis van de relevantie. Er werd gefocust op de meest recente literatuur. Aan de hand van de referentielijst werden ook oudere artikelen geselecteerd. Tijdens het vorderen van het literatuuronderzoek werd nog gezocht naar artikels, die specifiek vit B_{12} (deficiëntie) en de klinische weerslag ervan bestudeerd hebben. Artikels, die een kwaliteitsverbeterend project rond dit onderwerp beschreven, werden niet gevonden.

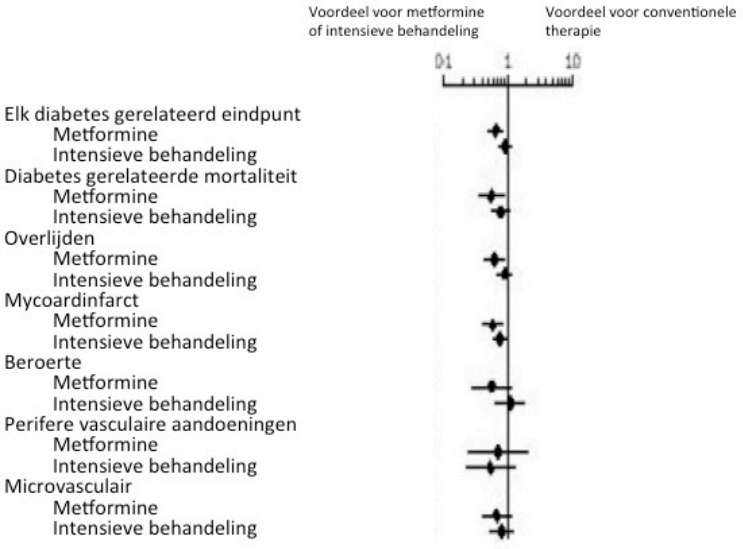
Resultaten literatuuronderzoek

Patiënten die langdurig metformine innemen vertonen een hoog risico voor vit B_{12} deficiëntie en de klinische weerslag ervan zoals onder andere perifere neuropathie. Dit werd aangetoond in een observationele studie uit 2018 waarbij verschillende parameters vergeleken werden met de vit B_{12} spiegels en de ernst van de perifere neuropathie bij 50 patiënten met type 2 diabetes, die minstens 3 maanden metformine innamen. In deze studie werd een negatief verband tussen de duur van metformine inname en vit B_{12} concentratie aangetoond en werd een positief verband tussen de inname duur van metformine en perifere neuropathie aangetoond. (18)

Werkingsmechanisme van metformine

Metformine verlaagt de glycemie in de eerste plaats door het onderdrukken van de glucose-productie door de lever. Dit middel werkt enkel in de aanwezigheid van insuline. Het activeert het AMP-afhankelijke proteïne kinase (AMPK), een enzym dat een belangrijke rol speelt in de

signalisatie van insuline, in het metabolisme van glucose en vetten en de regeling van de energiebalans van het volledige lichaam. AMPK is noodzakelijk voor het inhiberend effect van metformine op de productie van glucose door de levercellen. Daarnaast verbetert metformine de insuline gevoeligheid, stimuleert het de perifere glucose opname, verbetert het de vetzuuroxidatie en vermindert het de absorptie van glucose door het maagdarmstelsel. Ten gevolge van een betere binding van insuline aan de insuline receptoren kan toegenomen verbruik van glucose optreden. Metformine werkt als een glucagon-like-peptide-1 secretagoog en kan het incretine systeem moduleren. (7) Zo verbetert het de glycemische controle, kan het gewichtsverlies induceren en heeft het een positief effect op het verminderen van cardiovasculaire mortaliteit. (19) De UKPDS studie heeft aangetoond dat metformine een effectief hypoglycemisch middel is dat geen gewichtstoename veroorzaakt en met een daling van de kans op hypoglycemie, myocardinfarct, beroertes en overlijden in vergelijking tot andere antidiabetica. (20)



Incidentie van klinische eindpunten van patiënten toegewezen aan intensieve behandeling met metformine, intensieve behandeling met chlorpropramide, glibenclamide of insuline of controlegroep.
Figuur aangepast naar bevindingen uit UKPDS studie (20)

Metformine is een relatief veilig geneesmiddel. De UKPDS studie toonde aan dat tijdens de 10 jaar follow-up, 8,3% van de patiënten onder metformine een hypoglycemische aanval deden. Bij de conventionele behandeling (o.v.v. dieetaanpassingen) was dit 7,9%, onder chlorpropamide 15,3%, onder glibenclamide 20,5% en onder insuline 25,5%. Ernstige hypoglycemische episodes deden zich voor bij respectievelijk 0,6%; 0,7%; 1,2%; 1% en 2%. Patiënten onder metformine hebben 32% minder risico op het ontwikkelen van een diabetes-gerelateerd eindpunt (micro- en macrovasculaire complicaties) in vergelijking tot diegene die toegewezen werden aan levensstijlaanpassingen. Ze hadden 36% minder risico op overlijden en 39% minder risico op een myocardinfarct. (1) Metformine wordt over het algemeen goed verdragen, de meest voorkomende bijwerking is gastro-intestinale last. (19) Men schat dat dit routinematig voorgeschreven wordt aan ongeveer 120 miljoen patiënten met diabetes wereldwijd. (2)

Bijwerkingen metformine

De meest gekende bijwerking van metformine zijn gastro-intestinale ongemakken zoals onder andere diarree en abdominale last en lactaatacidose. (21, 22) Deze bijwerkingen treden kort na het

starten van de behandeling op en verdwijnen snel na het stoppen ervan. (22) De met metforminegeassocieerde vit B_{12}-concentratie daling is een minder gekende bijwerking. Deze bijwerking is lang asymptomatisch waardoor dit moeilijker te detecteren is. (21, 22) Verschillende observationele onderzoeken hebben aangetoond dat metformine de serumconcentratie van vit B_{12} verlaagt. (2, 12) Een cross-sectionele studie uit 2017 in India geeft een gemiddelde daling van de concentratie van vit B_{12} met 87,7 (+/- 37,7) pmol/l na correctie voor de duur van diabetes. De concentratie van vit B_{12} daalt met 0,8 (+/- 0,4) pmol/l per maand metformine gebruik. (13)

Observaties in de UKPDS studie toonden aan dat patiënten, die langdurig met metformine behandeld worden, een daling van 26,7% van de concentratie aan vit B_{12}, een daling van 21,6% van hun holotranscobalamine waarde en een stijging van 9,7% van hun homocysteïnewaarde in vergelijking tot de controlegroep vertonen. (15) De totale daling van de concentratie van vit B_{12} varieert van 17,8% tot 26,8% in cross-sectionele studies en van 6,3% tot 18,7% in klinische trials die gemiddeld 6-16 weken duren. (2, 17) Zo is de daling van de concentratie aan vit B_{12} vergelijkbaar met de daling van de concentratie van dit vitamine t.g.v. een gastrectomie. (23) In een Amerikaanse multicenter trial waarbij 390 patiënten met diabetes onder insuline behandeling gerandomiseerd werden in een metformine 850 mg 3 dd groep en een placebo groep over 4 jaar werd het vitamine B_{12} gehalte bepaald. Vergeleken met placebo hadden patiënten die metformine innemen een verhoogd risico op vit B_{12} deficiëntie, de number needed tot harm (NNH) is 14 voor 4,3 jaar. Voor een lage vit B_{12} spiegels, is de NNH 9 op 4,3 jaar. (38)

Dit langetermijneffect is dosisafhankelijk en neemt toe met de duur van het gebruik. Er is dus een belangrijk verband met de dagelijkse en cumulatieve dosis van metformine. (13, 16, 22-24) Een verhoging van de metformine dosis met 1g/dag geeft aanleiding tot 2,88 keer hoger risico op het ontwikkelen van vit B_{12} deficiëntie. (24) Per jaar dat metformine gebruikt wordt, stijgt het risico op vit B_{12} deficiëntie met 13%. (17) De prevalentie van vit B_{12} deficiëntie bij patiënten met chronisch gebruik van metformine varieert van 5,8% tot 30%. (2, 11) Deze prevalentie is afhankelijk van de normaalwaarden en de testen die tijdens de verschillende studies gebruikt werden. (2)

De malabsorptie van vit B_{12} treedt op bij 5,8-52% van de patiënten behandeld met metformine. (2, 25, 26) Twintig procent van de patiënten die malabsorptie vertonen, hebben lage vit B_{12}-spiegels. (19, 25) De meeste interventionele studies, die dit onderzocht hebben, zijn van korte duur (gemiddeld 4 maanden) maar tonen toch een statistisch significante daling van de concentratie aan vit B_{12}. Dit kan randnormale waarden of een duidelijke deficiëntie tot gevolg hebben, afhankelijk van de vit B_{12} reserves van de patiënt voor de start van de behandeling. (4)

Of deze daling van het circulerend vit B_{12} gehalte ook aanleiding geeft tot een daling op cellulair vlak moet verder onderzocht worden. (2, 7) Aroda et al suggereren dat een behandeling met metformine het intracellulaire metabolisme van vit B_{12} stimuleert, ondanks een laag serumgehalte. In een onderzoek op dierenmodellen zorgde behandeling met metformine voor een toegenomen opstapeling van vit B_{12} in de lever, met een verlaging van het circulerend B_{12} gehalte tot gevolg. Dit suggereert dat metformine de weefseldistributie en het metabolisme van vit B_{12} verandert i.p.v. een echte deficiëntie te veroorzaken. (17) Vermindering van het gehalte van vit B_{12} begint al na 4-6 maanden inname van metformine. Klinische symptomen van deze deficiëntie kunnen duidelijk worden na 5 jaar, afhankelijk van de reserves aanwezig in de lever. Verlies van deze reserves zou 12-15 jaar duren, rekening houdend met de dagelijkse nood van 1-2 microgram vit B_{12}. (6, 12) De daling van de vit B_{12} en de termijn waarover wordt beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, de dosis van metformine, de duur van de diabetes en van de behandeling. (6, 7, 17)

Mechanismen die bijdragen tot metformine-geïnduceerde malabsorptie van vit B_{12}

Aangezien aangeraden wordt dat metformine ingenomen wordt met of vlak na de maaltijd, kan dit interfereren met de absorptie van vit B_{12} uit de voeding. Verschillende mechanismen werden voorgesteld om dit gegeven te verklaren. (2) Mechanismen die hier verantwoordelijk voor zouden kunnen zijn, zijn competitieve inhibitie of inactivatie van de vit B_{12} absorptie, veranderingen in de concentratie van intrinsiek factor, wijzigingen in de bacteriële flora en gastro-intestinale beweeglijkheid of wijzigingen in de morfologische structuur van het ileum en interactie met de cubuline endocystische receptor. (7) De intestinale bacteriële overgroei t.g.v. een invloed op de beweeglijkheid van de dunne darm, resulteert in de binding van intrinsiek factor-vit B_{12} complex aan bacteriën i.p.v. de enterocyten. Dit zorgt ervoor dat vit B_{12} niet geabsorbeerd kan worden. (6, 18, 21, 26) Het meest aanvaarde mechanisme suggereert dat metformine het calcium kation antagoneert. (2) Door binding van de hydrofobe staart van de biguaniden aan de koolwaterstofkern van het membraan van de cellen van het ileum, wordt het membraan positief geladen en kan metformine de divalente kationen zoals calcium verdringen. De opname van vit B_{12} in de ileale cellen is calcium afhankelijk en kan zo onderdrukt worden door metformine. Dit werd bevestigd doordat de vit B_{12}-malabsorptie reversibel was na orale calciumsuppletie. (13, 19, 26)

Diagnose

Het diagnosticeren van een tekort gebeurt door de combinatie van een grondige anamnese met aandacht voor de voorgeschiedenis van de patiënt, dieetmaatregelen en eventueel langdurig metforminegebruik. Tijdens het klinisch onderzoek zal extra aandacht besteed worden aan neuro-psychiatrische symptomen (perifere neuropathie, depressieve symptomen, cognitieve achteruitgang, en extrapiramidale aandoeningen), waarna een bloedonderzoek uitgevoerd zal worden, die deze deficiëntie kan bevestigen. (7) Twee groepen patiënten moeten getest worden. De eerste groep bestaat uit de personen met een klinische evidentie van vit B_{12} tekort zoals macrocytaire anemie en/of neurologische symptomen. De tweede groep bestaat uit patiënten, die een risicofactor voor een tekort vertonen en die aspecifieke symptomen ervaren. (27) Bij de verdere uitwerking worden mogelijke andere oorzaken van deze deficiëntie uitgesloten. (7)

De eerste stap in de diagnostiek na de anamnese en het klinisch onderzoek is een bloedafname met bepaling van de vit B_{12} en rode bloedcel concentratie. (7, 24) De diagnose van vit B_{12} deficiëntie kan gebeuren door rechtstreekse meting van het vitamine of door meting van het gehalte van andere merkers die zich in het lichaam kunnen opstapelen tgv een cellulaire deficiëntie (methylmalonzuur en homocysteïne). (1) Het meten van homocysteïne en methylmalonzuur (MMA) wordt niet systematisch gedaan. (7) Deze testen worden gebruikt in de diagnostiek van een vit B_{12}-deficiëntie t.h.v. de weefsels. (2) Ze kunnen dus geprikt worden bij de patiënten met een vermoeden van vit B_{12} deficiëntie zonder duidelijke afwijking in het bloedonderzoek. In het bijzonder personen met een borderline normaal serum vit B_{12} concentratie en bij patiënten met onverklaarde neurologische klachten en vermoeden van een deficiëntie. (7)

Serum vit B_{12} test

Vit B_{12} deficiëntie wordt gedefinieerd als een serum vit B_{12} concentratie < 150 pmol/l gemeten op twee verschillende tijdstippen. (19) De sensitiviteit van de serum vit B_{12} test is hoog. Serum vit B_{12} <150 pmol/l heeft een sensitiviteit van meer dan 95% in patiënten met megaloblastische anemie. De specificiteit van de serum vit B_{12} test is laag, en ligt tussen de 72 en 75%. Vals negatieve waarden van serum vit B_{12} werden gerapporteerd bij zwangerschap en folaatdeficiëntie. Vals verhoogde waarden komen voor bij personen met een hoge transcobalamine-I (TC-I) concentratie, bijvoorbeeld t.g.v. myelogene leukemie. Mensen van Afrikaanse origine hebben de neiging een verhoogde circulerende concentratie van TC-I te hebben en dus zo een toegenomen vit B_{12} gehalte.

Mensen met een gedaalde nierfunctie hebben een verhoogde concentratie aan vit B_{12}. (2) Bij een serumspiegel van vit B_{12} < 100 pmol/l is het vrijwel zeker dat er ook op weefselniveau een tekort is. (7) Subklinische vit B_{12} deficiëntie wordt gedefinieerd door laag normale vit B_{12} concentratie met gestegen concentratie van MMA en homocysteïne in afwezigheid van klinische tekenen en symptomen. Laag normale waarden bevinden zich tussen 150 en 220 pmol/l. (2)

Het bepalen van de vit B_{12} concentratie kan problematisch zijn omwille van de moeilijkheden om dit te isoleren van zijn transport eiwitten (namelijk transcobalamine en intrinsiek factor). Er is weinig overeenkomst tussen de verschillende labo's. Vals negatieve en vals positieve waarden komen voor in 50% van de testen. Ten gevolge van de beperkingen van de bestaande testen, is het bepalen van de vit B_{12} concentratie onvoldoende om deficiëntie uit te sluiten bij klinische afwijkingen. Bij patiënten waar de serum vit B_{12} concentratie normaal is of de grenswaarden bereikt, maar er een hoog vermoeden is voor deficiëntie, moeten serum homocysteïne en methylmalonzuur bepaald worden. (28) Als de concentratie van methylmalonzuur en homocysteïne verhoogd is, dan is de deficiëntie bevestigd met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 94 en 99%. (7, 28) Het nadeel van het testen van MMA en homocysteïne is dat het zeer dure testen zijn en er weinig overeenkomst is tussen de verschillende labo's op vlak van resultaten.

Welke merker er uiteindelijk best gebruikt wordt voor screening naar deze deficiëntie bij gebruik van metformine zal afhangen van de associatie tussen de biomerkers en de klinische symptomen. Er zijn maar weinig onderzoeken die deze relatie getest hebben en ze tonen weinig overeenkomende resultaten. Verder onderzoek onder de vorm van RCT's is dus noodzakelijk. (16)

Risicofactoren voor een vit B_{12} tekort bij patiënten onder metformine

Er zijn verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een vit B_{12} tekort. De eerste factor die een rol speelt, zijn de lichaamseigen reserves waarover de patiënten beschikken. Een belangrijk deel van de patiënten met type 2 diabetes in Europa hebben lage reserves aan vit B_{12}. Hierdoor vertonen ze een verhoogd risico op het ontwikkelen van deficiëntie of rand normaal waarden van vit B_{12} tijdens deze behandeling. De EPIC cohort studie in Europa toont aan dat 5% van de volwassenen (< 60 jaar oud) een vit B_{12} concentratie van minder dan 175 pmol/l heeft. (4) Een laag HbA_1C is een andere belangrijke risicofactor voor vit B_{12} deficiëntie. De reden waarom is niet volledig duidelijk maar dit hangt hoogstwaarschijnlijk samen met de therapietrouw. Gastro-intestinale bijwerkingen kunnen bijdragen tot een hoger aantal aan non-compliante patiënten en een verminderde kans op een tekort. Patiënten met een hoger HbA_1C hebben een slechtere therapietrouw voor metformine en dus zo een hoger vit B_{12} gehalte. (29) De BMI van de persoon en de duur van diabetes hebben geen verband met de vit B_{12}-spiegels. (22) Het aantal jaar metformine gebruik is een predictieve factor voor deze deficiëntie. (17)

Een Afrikaanse afkomst is een significante beschermende factor voor vit B_{12} deficiëntie. Een hogere concentratie aan vitamine bindende eiwitten transcobalamin II en haptocorin werd beschreven in de zwarte Zuid-Afrikaanse bevolking met relatief hogere vit B_{12} spiegels al gevolg. (29) De vitamine B_{12} inname en opname kan beïnvloed worden door alcoholmisbruik, de aanwezigheid van de ziekte van Crohn, ulceratieve colitis, coeliakie en aandoeningen van de pancreas. (30) Een verminderde maagzuursecretie speelt een rol als predisponerende factor voor vit B_{12} malabsorptie. Maagzuur is noodzakelijk om vit B_{12} vrij te maken van voedingsmiddelen. (31) Een andere risicofactor is de combinatie met andere medicatie. Antihistaminica en zuurremmende middelen hebben een invloed op de absorptie van vit B_{12} en zo op de concentratie ervan. Door onderdrukking van de maagzuurproductie kunnen ze deficiëntie veroorzaken.(7) Deze middelen worden vaak op chronische basis ingenomen waardoor ze een invloed op de concentratie van vit B_{12} kunnen uitoefenen. (7) Het gebruik van sulfonylurea in combinatie met metformine is een extra risicofactor

voor vit B_{12} deficiëntie. (32) Men moet dus zorgvuldig de voor- en nadelen van elke behandeling afwegen bij het combineren van verschillende geneesmiddelen. (11) Volgende elementen zijn andere risicofactoren voor een lage vit B_{12} concentratie: zwangerschap, malabsorptiesyndroom, auto-immuun schildklieraandoening, chronische hepatitis, chronische nierinsufficiëntie, chronisch alcoholmisbruik. (13) Bij patiënten met een hoger verbruik van vit B_{12} (bv t.g.v. thalassemia minor en een toegenomen rode bloedcel turnover) in combinatie met een malabsorptie t.g.v. metformine kan er vroeger een perifere neuropahtie ontstaan door een snellere daling van de reserves. (7)

Tabel 1: Risicofactoren voor het ontwikkelen van vitamine B_{12} deficiëntie. (7, 27)

Medicatie *	**Maag-darm afwijkingen**	**Andere**
Protonpompinhibitoren	Ziekte van Chronn	Zwangerschap
H_2 Receptor antagonist	Chronische atrofische gastritis	Alcoholisme
Metformine	Pernicieuze anemie	Gedaalde B_{12} consumptie in dieet
Colchicine	Helicobacter Pylori infectie	Auto-immuun schildklieraandoening
Acetylsalicylzuur	Bariatrische chirurgie	Chronische hepatitis
Neomycine	Coeliakie	Chronische nierinsufficiëntie
Combinatie van metformine en sulfonylurea	Malabsorptiesyndroom (voedsel en Vit B_{12}))	Congenitaal transcobalamine II deficiëntie
N_2O anesthetica	Pancreasinsufficiëntie	Oudere leeftijd (> 60 jaar)
Cholestyramine	Ulceratieve colitis	Roken
	Gastrectomie	Malaria, HIV, TBC
	Resectie van het terminale ileum	
	Intestinale bacteriële overgroei	
	Worminfecties	
	Langdurige gastrische achloorhydrie	

*Al deze medicatie kan een tekort aan vit B_{12} veroorzaken maar de duur of frequentie van inname is vaak onvoldoende om te resulteren in een klinische deficiëntie. In tegenstelling tot het langdurig gebruik van PPI's, H_2-receptorantagonisten en metformine. (27)

Klinische manifestaties van vit B_{12} deficiëntie ten gevolge van de inname van metformine

Vit B_{12} is een essentieel micronutriënt noodzakelijk voor DNA-synthese, herstel van cellen en optimale hematopoëse, neuro-cognitieve en cardiovasculaire functie . (35) In de weefsels treedt het op als cofactor bij twee enzymatische reacties; de omzetting van homocysteïne naar methionine en die van methylmalonylco-enzym A naar succinyl-CoA. (24) Vit B_{12} deficiëntie kan verschillende hematologische, gastro-intestinale, psychiatrische en neurologische aandoeningen veroorzaken. Een vit B_{12} tekort doet de normale erytropoëse stilvallen, wat aanleiding kan geven tot macrocytaire anemie. De hematologische presentatie varieert van een toevallige toename in MCV, neutrofiele hypersegmentatie en pancytopenie in een gevorderd stadium tot symptomen t.g.v. belangrijke anemie zoals pijn op de borst, dyspneu bij oefeningen, moeheid of symptomen van congestief hartfalen. (7, 33) Neurologische symptomen kunnen gaan van myelopathie, perifere neuropathie met een verdoofd gevoel en paresthesie tot gevolg, tot optische neuropathie, gehoorverlies en neuro psychiatrische aandoeningen zoals het chronisch vermoeidheidsyndroom, psychosen, gemoedswisselingen, gedaalde cognitieve functie en depressieve symptomen. Maculaire degeneratie kan op termijn ook optreden. (1, 7, 27) Neuropsychiatrische symptomen kunnen de hematologische symptomen voorafgaan. (25, 34) Vit B_{12} deficiëntie kan resulteren in een glossitis en een gestoorde darmmotiliteit met milde constipatie of diarree tot gevolg met

verlies van darm- of blaascontrole. De deficiëntie kan de immuunrespons onderdrukken en aanleiding geven tot een verminderde botmineraaldensiteit. (2)

Perifere neuropathie

Vit B_{12} deficiëntie kan zich presenteren als een perifere neuropathie en kan verkeerdelijk aanzien worden als een diabetische neuropathie. Lage vit B_{12} spiegels zijn geassocieerd met een slechte zenuwgeleidingssnelheid en een positieve monofilament test. Dit kan aanleiding geven tot onnodig gebruik van anti-epileptica, tricyclische antidepressiva en andere medicatie voor diabetische neuropathie. (6) Perifere neuropathie is een primaire complicatie van type 2 diabetes en een rechtstreekse manifestatie van vit B_{12} deficiëntie. Het verband hiertussen is echter moeilijk aan te tonen aangezien RCT en cohort studies praktisch gezien niet gemakkelijk een antwoord geven over deze associatie. Observationele studies tonen dat metformine gebruikers een ernstigere perifere neuropathie vertonen dan niet-metformine gebruikers. (2)

Metformine geïnduceerde vit B_{12} deficiëntie, die zich presenteert als een perifere neuropathie zonder hematologische veranderingen, wordt vaak verkeerdelijk gediagnosticeerd als een diabetes neuropathie. De bevindingen in het klinisch onderzoek komen echter niet overeen. De reflexen bij neuropathie t.g.v. vit B_{12} deficiëntie zijn bewaard in aanwezigheid van ernstige, objectieve gevoelsstoornissen, bij diabetische neuropathie is dit niet het geval. Bij diabetische neuropathie zijn de reflexen vaak permanent verloren. (7) Neuropathie t.g.v. vit B_{12} deficiëntie kan subklinisch aanwezig blijven en mogelijks interageren met de neuropathie t.g.v. diabetes. De minimale vit B_{12} concentratie voor normale neuronale functie werd nog niet vastgelegd. (29)

Observationele studies die het verband aantonen tussen de deficiëntie en de klinische weerslag geven tegenstrijdige resultaten. In een cross-sectionele studie in India waarbij de vit B_{12} status en de neuropathie symptoom score bij patiënten met diabetes die metformine of niet innamen werd vergeleken, werd geen significante toename in de prevalentie van neuropathie, anemie of MCV bij vit B_{12} deficiënte patiënten gevonden in vergelijking tot patiënten met normale vitamine B_{12} spiegels. (13) De lange termijn opvolging tijdens een cross-sectionele studie in de eerste lijn in Nederland toonde een significant hogere prevalentie van neuropathie bij patiënten onder metformine met laag vit B_{12} gehalte in vergelijking tot patiënten met een (rand) normaal vitaminegehalte. (17) Recente studies tonen het neuro protectief effect van het gebruik van metformine in dierenstudies aan onafhankelijk van de glycemiecontrole. Omwille van de invloed van metformine op de vit B_{12} concentratie en de invloed daarvan op neuropathie moet men toch voorzichtig zijn bij het interpreteren van deze resultaten. (29)

In de opvolging van diabetes patiënten moeten alle patiënten gescreend worden op distale, symmetrisch polyneuropathie. Dit moet gebeuren vanaf de diagnose van type 2 diabetes en minimum jaarlijks door middel van klinische testen. Dit verzekert de vroege herkenning en het juiste beleid van diabetische en niet-diabetische neuropathie die bij diabetespatiënten aanwezig kunnen zijn en behandelbaar zijn. (7) Zo kan het onnodig gebruik van anti-epileptica en tricyclische antidepressiva voorkomen worden. (22)

Neuro-psychiatrische aandoeningen

Lage vit B_{12} spiegels werden in het verleden gelinkt aan depressieve symptomen en cognitieve achteruitgang. (2) Ook diabetes mellitus heeft negatieve effecten op verschillende aspecten van de cognitie. Zo kunnen er problemen optreden met het (verbale) geheugen, de executieve functies, de psychomotore snelheid, complexe motorische handelingen, het werkgeheugen en de informatie-verwerkingssnelheid. Vit B_{12} deficiëntie ligt niet alleen aan de basis van de cognitieve achteruitgang

bij diabetici. Dit wordt ook veroorzaakt door mechanismen zoals atherosclerose, microvasculaire ziekten, ischemie, oxidatieve stress en insufficiënte werking van insuline. (6)

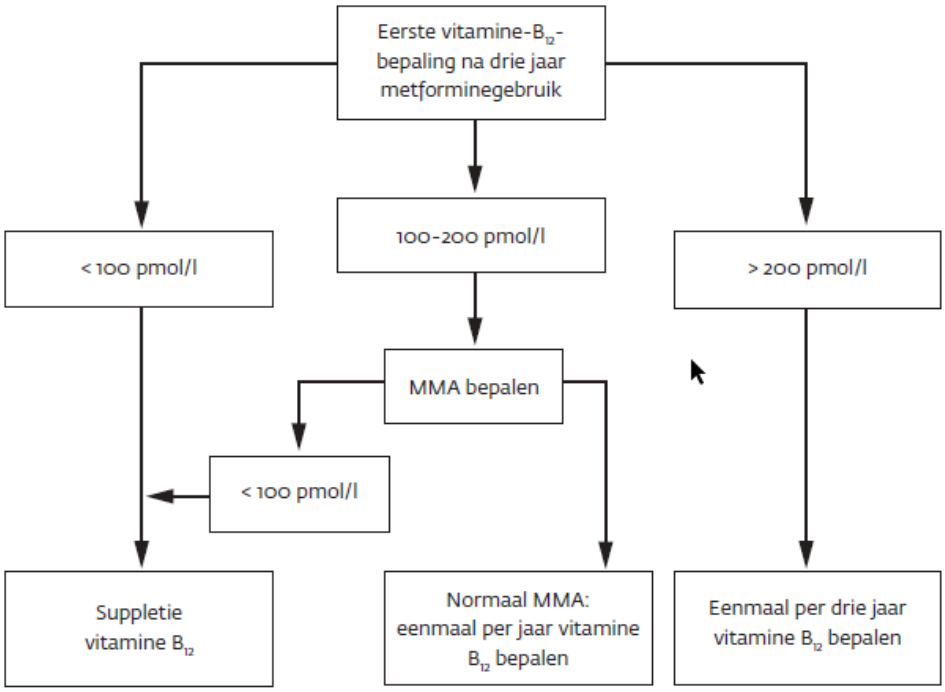
Een recente observationele studie en RCT hebben echter aangetoond dat vitamine deficiëntie bij patiënten behandeld met metformine geassocieerd was met slechtere cognitieve prestatie en toegenomen risico op depressie. (2) Normale vit B_{12} spiegels bij personen die metformine innemen, wordt geassocieerd met een kleiner risico op depressie en betere cognitieve prestaties rekening houdend met andere factoren. Een observationele studie heeft aangetoond dat vit B_{12} deficiënte patiënten 2,4 keer meer kans maken op een depressie en 1,79 minder punten scoren op de cognitieve performantie score. Het zal dan ook belangrijk zijn om een vit B_{12}-deficiëntie te overwegen bij diabetespatiënten die metformine gebruiken en depressieve klachten of achteruitgang van de cognitie vertonen. (30)

Beleid

Op dit moment zijn er geen gepubliceerde richtlijnen die de routine screening voor vit B_{12} deficiëntie aanraden bij patiënten met diabetes type 2 of die het te volgen beleid uitgeschreven hebben. (35) In de literatuur wordt het volgende aangeraden. Een observationele studie uit 2014, die de prevalentie van vit B_{12} deficiëntie bestudeerde bij patiënten onder metformine raadt aan patiënten die sinds meer dan 4 jaar meer dan 1g metformine per dag gebruiken, te screenen voor deficiëntie zelfs in afwezigheid van hematologische afwijkingen. (22)

Anderzijds wordt er aangeraden naar deze deficiëntie te screenen voor de start van therapie met metformine en later jaarlijks bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van langdurig gebruik van en/of hoge doses metformine, met klinisch verergerende distale diabetische neuropathie in aan- of afwezigheid van hematologische aandoeningen. (35) Een reviewartikel uit 2012 raadt aan om elke drie jaar de vit B_{12}spiegel te bepalen tijdens de jaarlijkse controle bij diabetespatiënten vanaf 3 jaar metforminegebruik. Als de gevonden waarde in het grensgebied ligt kan iatrogene schade voorkomen worden door het bepalen van het gehalte van methylmalonzuur (MMA) en daarna te besluiten tot suppletie of verdere jaarlijkse controle. (24)

Figuur Screening op vitamine-B12-deficiëntie bij metforminegebruikers (24)
MMA= methylmalonzuur



Een literatuurstudie uit 2010 suggereert jaarlijks suppletie toe te dienen bij patiënten onder metformine. (25) Jaarlijkse injecties van vit B_{12} in een dosis van 1 mg bij elke patiënt onder metformine voor een lange termijn zou praktischer en kosten-effectiever zijn dan het testen van de concentratie van vit B_{12} in het bloed. Dit zal de reserve aan vit B_{12} voor een jaar aanvullen en de screening onnodig maken. (7, 25) Toediening van vit B_{12} heeft geen bijwerkingen en er is geen maximaal tolereerbare dosis gedefinieerd. Het kan dus geen kwaad deze vitamine frequenter toe te dienen of systematisch aan te bieden bij patiënten, die risicofactoren voor een tekort vertonen. (27) Twee factoren spelen een rol voor het ontbreken van duidelijke richtlijnen, ten eerste dat de schade veroorzaakt wordt door medicatietoediening en ten tweede de kosten van een screening. (24) Ook hier zijn verdere RCT's noodzakelijk om het te volgen beleid te bepalen.

Behandeling van het tekort

Na de diagnose van metformine geïnduceerde vit B_{12} deficiëntie zijn aanpassing van de medicatie en de orale of parenterale toediening van vit B_{12} noodzakelijk om de mogelijke hematologische afwijkingen om te keren en achteruitgang van de klinische symptomen tegen te gaan. (7) De traditionele behandeling van vit B_{12} deficiëntie gebeurt parenteraal omwille van de slechte orale absorptie. Hoewel hoge dosissen orale vit B_{12} bij sommige patiënten even efficiënt zijn als parenterale toediening. (4) Beide vormen induceren vergelijkbare hematologische en neurologische verbetering, onafhankelijk van de oorzaak van de deficiëntie. (35) Alleen bij patiënten met slikproblemen en onvoldoende therapietrouw verdient parenterale toediening de voorkeur. (24) Zolang metformine ingenomen wordt, zal orale suppletie minder efficiënt zijn aangezien dit interfereert met de absorptie van vit B_{12} en zullen hogere concentraties nodig zijn om het gewenste effect te bereiken. (18)

Vitamine suppletie verbetert de symptomen van patiënten met ernstige diabetisch neuropathie en geeft een verbetering van de autonome symptomen. Concrete richtlijnen voor de suppletie bij patiënten met diabetes zijn er niet en studies over de juiste dosis ontbreken momenteel nog. (35) Bij patiënten met ernstige neurologische symptomen kan men starten met parenterale toediening en daarna overgaan op orale suppletie. Orale suppletie kost ongeveer 3€ per maand. Hoelang men de suppletie moet aanhouden om de klinische manifestaties of deficiëntie te doen verdwijnen is niet gekend en is afhankelijk van het persisteren van de oorzakelijke factor. (7, 24) Bij orale toediening start men met een hoge dosis orale tabletten 2000 µg per dag tot de remissie en dan 1000 µg dagelijks. Deze remissie kan optreden na twee maanden maar dit is afhankelijk van de mate van het tekort. (27) Bij patiënten met neurologische afwijkingen wordt een parenterale toediening verkozen omwille van het mogelijke risico op onomkeerbaarheid. Bij de parenterale toediening wordt een intramusculaire injectie van 1000 µg toegediend om 1-2 dagen gedurende 2 weken en daarna 1 keer per 3 maand. (2) Voordat men overgaat tot suppletie moet men nagaan of de patiënt wel een volwaardig voedingspatroon heeft. (24)

De rol van calciumsuppletie in het verbeteren van de malabsorptie van vit B_{12} is tot nu toe onduidelijk en wordt dan ook niet aangeraden. (7) Calcium speelt een rol in de malabsorptie van vit B_{12} t.g.v. metforminegebruik en kan deze malabsorptie omkeren. (36) Hoewel de malabsorptie verbeterde, verbeterde de deficiëntie echter niet noodzakelijk na orale calciumsuppletie. (7) Of dit dus de oplossing is voor deze deficiëntie en wat het effect is op langer termijn moet nog verder onderzocht worden. (36) Hoge dosis foliumzuur gedurende 8 weken bij obese patiënten met diabetes onder metformine, gaf een significante stijging in serum foliumzuur en vit B_{12} concentraties. Dit zou dus een mogelijke oplossing zijn voor deze deficiëntie maar verdere langere onderzoeken zijn noodzakelijk om dit positief effect te bevestigen op lange termijn. Toediening van foliumzuur wordt momenteel dus ook nog niet aangeraden. (7)

Alhoewel er geen consensus is over de behandeling van asymptomatische vit B_{12} deficiëntie, zijn onbehandelde gevallen een risico voor irreversibele, klinisch significante ziekte. (19) Tot op de dag van vandaag is er geen eenduidige literatuur betreffende de aanpak van patiënten met vit B_{12} deficiëntie gerelateerd aan het gelijktijdig gebruik van metformine en PPI's. Sommige raden aan de medicatie te stoppen, anderen raden aan de therapie te blijven doorgeven en te combineren met suppletie van het tekort. (31) Ook hier zijn verdere interventionele studies noodzakelijk om het te volgen beleid te onderzoeken.

Effect van de behandeling

Na de behandeling van de vit B_{12} zou men een bloedonderzoek moeten verrichten om een hematologisch en metabool antwoord te documenteren. Het effect van de suppletie kan opgevolgd worden door verschillende parameters in het bloed. Erytropoëse verandert van megaloblastische naar normoblastisch. De patiënt zal zich snel beter voelen. Hypokaliëmie kan optreden t.g.v. een belangrijke toename in gebruik van K^+ bij de productie van nieuwe hematopoëtische cellen. (7, 27) Effectieve therapie maakt megaloblastose ongedaan in 24h en herstelt normale beenmerg hematopoiese in 48h. Het aantal reticulocyten neemt toe na 3 - 4 dagen en piekt na 1 week. Stijging van het aantal rode bloedcellen en het hemoglobine zal al na 1 week optreden. Volledige normalisatie van het bloedbeeld zal ongeveer 8 weken duren. (34) Een vertraagde reactie suggereert de aanwezigheid van een bijkomende afwijking. (7, 27) Herevaluatie van MMA en/of homocysteïne is niet noodzakelijk. (7, 27)

Alhoewel de hematologische afwijkingen goed reageren op vit B_{12} suppletie, blijven de meeste patiënten nog neurologische afwijkingen vertonen. (25, 34) De evidentie over verbetering of omkering van neuropsychiatrische symptomen varieert afhankelijk van de ernst van de symptomen, de duur en de klinische diagnose. (34) In sommige gevallen kan herstel van de neuropathie optreden na gepaste behandeling. (19) De progressie van de neurologische schade ten gevolge van het tekort aan vit B_{12} kan gestopt worden door vroege detectie en behandeling. Als dit echter foutief gediagnosticeerd wordt als diabetische neuropathie, kan permanente neurologische schade optreden. De neurologische afwijkingen verbeteren over de drie maanden die erop volgen en met een maximaal effect na 6-12 maanden. (22)

Discussie

Over dit onderwerp zijn er op heden nog verschillende vraagtekens, waar nog geen zekerheid over bestaat. Wat wel duidelijk aangetoond geweest is, is dat metformine aanleiding geeft tot malabsorptie van vit B_{12} en een daling van de vit B_{12} concentratie en welke risicofactoren daar een rol bij spelen. Een grote gerandomiseerde interventionele studie zou uitgevoerd moeten worden om te bepalen wanneer dit tekort significant wordt, welke testen er best gebruikt worden om dit te diagnosticeren, en of deze daling van het circulerend vit B_{12} ook aanleiding geeft tot een daling van vit B_{12} op cellulair niveau. Er moet onderzocht worden wat de klinische gevolgen van deze malabsorptie is, vanaf wanneer er onderzoek naar gedaan moet worden en welk beleid men bij het vaststellen van een tekort moet hanteren. Het uitvoeren van een RCT bij dit onderwerp is ethisch echter moeilijk aangezien patiënten de standard of care voor diabetes zou ontzegd worden als er met een controlegroep gewerkt wordt en dit gedurende minimaal 10 jaar om besluiten over de klinische gevolgen ervan te kunnen vormen. Een mogelijke oplossing daarvoor is om deze RCT uit te voeren bij patiënten die onder insuline staan en daar dan metformine of een placebo aan toe te voegen.

Kwaliteitsverbeterende aanpak

Metformine is het eerste keuze middel bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2. Een gekende bijwerking van metformine is malabsorptie van vit B_{12}. Deze malabsorptie kan bij langdurig gebruik van metformine aanleiding geven tot vit B_{12} deficiëntie. Deze deficiëntie treedt afhankelijk van de reserves van de patiënt en de dosis metformine die ingenomen wordt pas na enkele jaren op. Patiënten met een vit B_{12} deficiëntie kunnen verschillende hematologische en neurologische symptomen ontwikkelen. Deze symptomen kunnen in de evolutie van diabetes ook optreden. Een duidelijk onderscheid tussen de symptomen als bijwerking van metformine of evolutie van diabetes is moeilijk te maken.

Er wordt aangeraden om in de opvolging van patiënten met diabetes mellitus regelmatig bloedafnames uit te voeren (om de 3- 6 maanden). Het is echter niet aangewezen om bij elk bloedonderzoek de vit B_{12} concentratie te bepalen. Aangezien het verlagen van het gezondheidszorgbudget dat aan klinische biologie uitgegeven wordt een belangrijk werkpunt is van onze huidige minister van volksgezondheid is, is dit onderwerp zeer actueel. Het doel van dit praktijkverbeterproject is te onderzoeken welke patiënten in mijn opleidingspraktijk een risico vertonen voor het ontwikkelen van een vit B_{12} deficiëntie? Te bepalen bij wie vit B_{12} in de opvolging moet geprikt worden? Vanaf wanneer en hoe frequent dit getest moet worden? Dit alles zal in een overzichtelijke praktijkrichtlijn gegoten worden, die gemakkelijk gebruikt kan worden in de dagelijkse praktijkvoering.

Resultaten

Op basis van de gegevens verkregen tijdens het literatuuronderzoek werd een praktijkrichtlijn opgesteld. Er werd een retrospectieve registratie gedaan in de opleidingspraktijk. Daarbij werden patiënten met diabetes mellitus type 2, die metformine innemen gerekruteerd. Er werden verschillende parameters geregistreerd. Op deze gegevens werd de pratkijkrichtlijn in theorie toegepast. Het doel van deze richtlijn is om de opvolging van de vit B_{12} concentratie bij patiënten onder metformine zo efficiënt en kosten-effectief mogelijk te laten verlopen. Door toepassing van deze richtlijn op deze registratie kon gemeten worden in welke mate men efficiënter kan werken. Door tijdsgebrek was het niet mogelijk om deze praktijkrichtlijn in de praktijk uit te testen en aan de hand daarvan een nieuwe registratie te doen en deze richtlijn verder uit te werken.

Registratie

Patiënten met diabetes die metformine innemen werden in een opleidingspraktijk in de rand van Gent geselecteerd van begin september tot eind november. Een informed consent werd verkregen bij 51 patiënten. Er werd retrospectief in het dossier gekeken naar de volgende parameters: aantal jaar diabetes, aantal jaar metforminegebruik, HbA_1C- waarde, cumulatieve dagdosis van metformine, aanwezigheid van andere risicofactoren voor een tekort, vit B_{12} concentratie, vit B_{12} suppletie en dosis van deze suppletie. Deze parameters werden in Excel opgelijst.

Door het ontbreken van de juiste informatie in de dossiers werden tijdens deze registratie problemen ondervonden met het bepalen van het aantal jaar diabetes, het aantal jaar metforminegebruik en het al dan niet gebruik van suppletie. Dit is het gevolg van een onnauwkeurige registratie in het medisch dossier en een recente verandering naar een ander medisch programma met verlies van een aantal gegevens tot gevolg. Een tweede element dat tot afwijkende resultaten kan leiden bij deze registratie, is de vit B_{12} suppletie. Deze medicatie is vrij verkrijgbaar. Op basis van de dossiergegevens kan dus niet met zekerheid gezegd worden, of een patiënt deze medicatie al dan niet ingenomen heeft.

Verzamelde gegevens

Onderstaande resultaten werden bekomen tijdens de registratie. Opvallend hierbij is dat de vit B_{12} concentratie bij elke geregistreerde patiënt gekend is. Vit B_{12} deficiëntie komt bij 4 van de 51 geregistreerde patiënten voor. Dit komt overeen met 7,8%. Patiënten, die een deficiëntie vertonen gebruiken allen een hoge cumulatieve dagdosis van metformine. Twee ervan vertonen andere risicofactoren zoals het gebruik van andere medicatie met een invloed op de vit B_{12} en/of een hoge leeftijd. Ze hebben gemiddeld een langere duur sinds de diagnose van diabetes. Bij alle patiënten, die een tekort vertonen, werd per orale suppletie opgestart. De dosis ervan is echter ongekend.

Naar aanleiding van deze bevindingen, werd ervan uitgegaan dat deze opvolging efficiënter kon gebeuren. De vitamine B_{12} concentratie moet niet noodzakelijk bij alle patiënten onder metformine bepaald worden vanaf de start van de medicatie-inname.

Patiënt	Aantal jaar diabetes	HbA1C – waarde (%)	dagdosis metformine (mg)	aantal jaar metformine	vitamine B12 concentratie (ng/l)	andere risicofactoren	suppletie	dosis suppletie (mg)
1	?	7,6	2550	?	221	leeftijd	geen	0
2	?	6,4	1700	?	531	Xyzall, leeftijd	ja	0,02
3	19	5,9	2550	?	193	roker	geen	0
4	15	6,7	500	5	429	leeftijd	geen	0
5	7	5,9	1000	4	475	leeftijd, PPI, ceterizine	geen	0
6	3	6	500	3	421	leeftijd, PPI, desloaratadine	geen	0
7	1	6,1	1700	1	307	leeftijd, PPI	geen	0
8	2	6,5	2550	2	266	leeftijd	geen	0
9	1	?	2550	1	299	leetijd, PPI	geen	0
10	31	6,8	2550	?	218	leeftijd	geen	0
11	17	7,2	2550	5	117	leeftijd, PPI,	ja	?
12	2	6,3	1500	2	159	leeftijd, nexiam, ceterizine	geen	0
13	2	6,4	850	2	447	geen	geen	0
14	0,5	5,7	850	0,5	320	ranitidine, leeftijd	geen	0
15	6	5,8	1500	4	278	leeftijd, ceterizine, PPI	geen	0
16	8	7	2550	?	907	leeftijd	ja	0
17	6	5,5	2550	5	95	leetijd	geen	0
18	7	6,3	2550	?	418	ethylabusus	geen	0
19	1	5,8	500	1	280	desloratadine	geen	0

20	?	5,8	1700	4	371	ceterizine, leeftijd, nexiam	geen	0
21	6	6,7	1850	4	391	PPI	geen	0
22	3	6,4	1000	3	385	geen	geen	0
23	1,5	6,8	500	1,5	214	leeftijd, PPI	geen	0
24	3	6,4	500	3	460	geen	geen	0
25	4	6,4	850	4	507	PPI	geen	0
26	1	5,9	2550	1	347	alcoholisme	geen	0
27	2	5,9	500	2	466	leeftijd	geen	0
28	20	6,4	2550	?	>2000	leeftijd	ja	?
29	23	8,3	1700	?	207	leeftijd, PPI	geen	0
30	4	6,6	1350	2	281	/	geen	0
31	5	6,1	1000	2	596	leeftijd	geen	0
32	3	7,1	2550	2	538	leeftijd	geen	0
33	2	8,1	2550	2	407	/	geen	0
34	8	7,4	2550	5	208	/	geen	0
35	12	6,6	2550	?	171	/	geen	0
36	9	7,4	1700	?	224	leeftijd	geen	0
37	6	6,4	500	3	475	leeftijd, PPI	geen	0
38	1	6,2	500	1	326	PPI	geen	0
39	3	6,4	1850	3	273	/	geen	0
40	4	7,6	1500	4	267	/	geen	0
41	9	6,5	2550	9	439	/	geen	0
42	1	6,1	2550	1	471	/	geen	0
43	5	5,3	850	4	463	/	geen	0
44	15	6,8	1700	?	248	leeftijd, PPI	geen	0
45	?	8	2550	?	299	/	geen	0
46	?	5,4	2550	2	218	leeftijd	geen	0
47	27	5,7	2550	?	115	leeftijd	geen	0
48	7	7	1275	7	274	leeftijd	geen	0
49	8	6,8	1700	?	99	andere systeemaandoening	geen	0

50	12	6,9	1700	12	257	/	geen	0
51	27	7,1	1700	?	189	leeftijd, PPI	geen	0

Praktijkrichtlijn

Voor wie
Patiënten met type 2 diabetes die metformine innemen

Wat
Testen van het vit B_{12} gehalte

Wanneer
1. maximale dagdosis metformine (3 x 850 mg dd) EN
2. gebruik van metformine voor minimaal 5 jaar EN
3. vit B_{12} concentratie niet gekend en niet binnen de normale grenzen in de afgelopen 2 jaar EN/OF
4. patiënten met klinische symptomen: perifere neuropathie, hematopoëtische afwijkingen, verslechtering van neuro-psychiatrische symptomen

Dit moet samen met 1 van volgende risicofactoren voorkomen:
- chronisch gebruik van protonpompinhibitoren en/of anti-histaminica
- gastro-intestinale aandoeningen: ziekte van Chronn, chronische atrofische gastritis, bariatrische chirurgie, malabsorptiesyndroom, pancreas-insufficiëntie, H. Pylori-infectie, gastrectomie, resectie terminale ileum, intestinale bacteriële overgroei, gedaalde maagzuurproductie, worminfecties
- alcoholmisbruik
- chronische hepatitis
- chronische nierinsufficiëntie
- > 60 jaar
- verhoogd verbruik van vit B_{12} in productie van cellen
- gedaalde inname van vit B_{12} omwille van dieet.
- etniciteit met gekende lagere vit B_{12} concentratie

Hoe
Bepalen serum vit B_{12} concentratie

Aanpak
Indien < 150 mg/dl start suppletie.
1. dagelijks 2 mg p.o. tot remissie
2. daarna dagelijks 1 mg p.o.

Test vit B_{12} concentratie na 2 maanden.

Praktijkrichtlijn: opvolging van vit B_{12} concentratie bij patiënten onder metformine

Bij het toepassen van deze richtlijn op de bovenstaande registratietabel zou bij 11 patiënten de vit B_{12} concentratie bepaald moeten worden. Hierbij gaat men er tijdens deze oefening van uit dat de patiënten bij wie het aantal jaar metforminegebruik niet gekend is en de diagnose van diabetes al meer dan 6 jaar geleden gemaakt geweest is, al meer dan 5 jaar metformine innemen. Zo zal de vit B_{12} concentratie maar bij 21,5% van de geregistreerde patiëntenpopulatie bepaald worden. Door het toepassen van deze richtlijn worden 3 van de 4 tekorten geregistreerd. Patiënt 49 zou niet getest worden, maar haar vit B_{12} tekort is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een andere systeemziekte. Door het toepassen van deze richtlijn zou 78,5% minder werk uitgevoerd kunnen worden. Het testen van vit B_{12} kost 1,99 euro per test. Er zouden 40 testen minder uitgevoerd worden. Hiermee zou 79,62 euro kunnen bespaard worden. Door toepassing van deze praktijkrichtlijn zou de praktijkvoering kosten efficiënter en effectiever kunnen verlopen.

Discussie

Metformine heeft een invloed op de vit B_{12} concentratie. Het zal dus belangrijk zijn dit in de opvolging van de patiënten met diabetes te betrekken. Uit de registratie blijkt dat in deze opleidingspraktijk de vit B_{12} concentratie bij elke bloedafname bepaald wordt. Dit is echter niet nodig. Er werd een praktijkrichtlijn opgesteld om de bepaling van de vit B_{12} bij patiënten onder metformine efficiënter te laten gebeuren. Vit B_{12} moet bepaald worden bij patiënten die een maximale dagdosis van metformine innemen, gedurende minimaal 5 jaar, waarvan de concentratie aan vit B_{12} niet getest werd in de afgelopen 2 jaar en/of die klinische symptomen vertonen. Dit in de aanwezigheid van andere risicofactoren voor een tekort: gebruik van andere medicatie die aanleiding zou kunnen geven tot een daling, gastro-intestinale aandoeningen die voor een tekort kunnen zorgen, chronisch lever- of nierinsufficiëntie, verhoogd verbruik van vit B_{12}, enz. Er werd gekozen om patiënten te screenen na 5 jaar metformine inname omdat in de lever reserves van vit B_{12} aanwezig zijn voor 5 - 10 jaar. Deze keuze is op empirische basis gemaakt door gebrek aan voldoende onderbouwd onderzoek omtrent het juiste moment om de vit B_{12} concentratie te bepalen bij gebruik van metformine.

De moeilijkste factor om in deze richtlijn op te nemen, is hoe moet omgegaan worden met andere risicofactoren. Patiënten met een gastrectomie of resectie van het terminale ileum, een chronische nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie, worden opgevolgd d.m.v ziekte-gebonden richtlijnen. De frequentie van de bloedafnames en het eventueel bepalen van vit B_{12} worden ook daarin aangegeven. Bij controle van deze waarde in het kader van metforminegebruik, zal teruggekeken moeten worden naar de bloedafnames die in het kader van de andere aandoeningen gebeurd zijn. Indien vit B_{12} niet in de afgelopen twee jaar geprikt geweest is, kan de praktijkrichtlijn hierop toegepast worden, om te bepalen of het nodig is om dit te prikken i.k.v. de malabsorptie van vit B_{12} door gebruik van metformine.

Het opstellen van een praktijkverbeterproject vergt veel tijd. Tijdens het uitvoeren van deze masterproef werd er vooral op het literatuuronderzoek gefocust. Hierdoor bleef er onvoldoende tijd over om na het opstellen van de praktijkrichtlijn, deze ook toe te passen in de praktijk. Een goede tijdsplanning voorzien, is cruciaal om een dergelijk onderzoek volledig te kunnen uitvoeren. De registratie nam meer tijd in beslag dan oorspronkelijk gedacht. Het meest tijdrovende was het uitleggen van het onderzoek en het bekomen van een informed consent, om zo aan het gewenst aantal deelnemers te geraken. De registratie was echter onvolledig. In de tabel zouden nog extra kolommen moeten ingevoerd worden, die de aanwezigheid van eventuele klinische symptomen aangeeft en het tijdstip van het bepalen van de vit B_{12} concentratie. Zo zou de richtlijn in zijn geheel uitgetest kunnen worden. Wat in de richtlijn voorkomt en niet gecontroleerd werd tijdens de registratie, is het effect van de suppletie op de eventuele deficiëntie.

Doordat deze richtlijn enkel theoretisch toegepast werd, hebben de collega's uit de groepspraktijk niet de kans gehad om deze in het kader van dit onderzoek in de praktijk te testen. Hun feedback kon dan ook niet gebruikt worden om deze richtlijn te optimaliseren. Zo zouden de patiënten waarbij de vit B_{12} concentratie bepaald moet worden, nog beter geselecteerd kunnen worden. In de theoretische oefening, werd de vit B_{12} concentratie uiteindelijk bij 11 van de geregistreerde patiënten bepaald. Dit zou nog efficiënter kunnen gebeuren door de laatst gekende waarde van de vit B_{12} concentratie te betrekken in de besluitvorming om de vit B_{12} concentratie al dan niet te bepalen. Dit zou de praktijkrichtlijn sensitiever maken. De specificiteit is echter ook belangrijk. In de follow-up zal erop toegezien moeten worden dat door het toepassen van deze richtlijn, geen patiënten gemist worden. Het zal belangrijk zijn om de collega's erop te wijzen dat deze richtlijn enkel kan gebruikt worden in de opvolging van de vit B_{12} concentratie bij patiënten die metformine innemen. Indien er een andere reden is om vit B_{12} te bepalen; bv. macrocytaire anemie, gastrectomie in de voorgeschiedenis, enz; zonder gebruik van metformine dan kan deze richtlijn niet gebruikt worden in de besluitvorming.

Buitenlandse richtlijnen raden aan vit B_{12} te bepalen bij de aanwezigheid van symptomen zoals macrocytaire anemie of neurologische symptomen of risicofactoren op het ontwikkelen van een tekort. De Amerikaanse richtlijn voor huisartsen i.v.m. vit B_{12} deficiëntie beschouwt het gebruik van metformine voor meer dan 4 maanden als een risicofactor. Er wordt daarin aangeraden om vanaf dan te screenen naar een tekort door het serum vit B_{12} en een bloedbeeld te bepalen. Per orale en intramusculaire suppletie zou evenwaardig zijn. Intramusculaire suppletie leidt tot een snellere remissie en wordt geadviseerd bij personen met ernstigere symptomen. (38)

Een belangrijke factor, die in de literatuur naar voor kwam, was de klinische weerslag van deze deficiëntie. (35) Dit werd echter niet uitgebreid opgenomen in de richtlijn. Het speelt wel een belangrijke rol in het welbevinden van de patiënt. Een richtlijn uitwerken rond het klinisch onderzoek dat uitgevoerd moet worden om tijdig de symptomen, die het gevolg zijn van deze deficiëntie te herkennen, kan een belangrijke meerwaarde zijn in de opvolging van patiënten met diabetes mellitus onder metformine. Een aandachtspunt daarbij zal zijn van een duidelijk onderscheid te maken tussen neuropathie die het gevolg is van een tekort aan vit B_{12} en de neuropathie die het gevolg is van het vorderen van de diabetes.

Om deze richtlijn in de praktijk te integreren, zou eerst een grondige uiteenzetting moeten gebeuren van resultaten afkomstig van de literatuurstudie. Zo kunnen de collega's de redenering erachter begrijpen. Door deze richtlijn vlot beschikbaar te maken op elke computer en de collega's er frequent aan herinneren, kan dit een automatisme worden in de opvolging van patiënten die metformine innemen. Er wordt verwacht dat er wat tijd nodig zal zijn om deze richtlijn als werkinstrument te gebruiken in de dagelijkse praktijkvoering. Herinnering aan het bestaan ervan en regelmatig informeren naar opmerkingen en eventuele aanpassingen kunnen van deze richtlijn een goed gebruikt praktijkinstrument maken.

De registratie doet vermoeden dat de bloedafnames, die bij andere chronische patiënten uitgevoerd worden, ook efficiënter zouden kunnen gebeuren. Het opstellen van en in de praktijk brengen van een praktijkrichlijn voor de opvolging van patiënten met andere chronische ziekten of chronisch medicatiegebruik kan overwogen worden. Dit integreren in het medisch programma, zou de zorg nog efficiënter kunnen doen verlopen. Dit kan voor diabetes mellitus uitgewerkt worden door dit als zorgelement in de medische voorgeschiedenis van de patiënt op te nemen en daar de volgende parameters aan te linken; duur diabetes, dosis en duur metformine inname en vit B_{12} concentratie. Het zal daarbij belangrijk zijn deze medicatie op te nemen in de lijst van de chronische medicatie, zodat de inname duur geregistreerd wordt. Er kan een melding ingesteld worden om bij

patiënten die al 5 jaar metformine innemen de vit B_{12} concentratie te bepalen. Deze waarde kan dan automatisch opgeslagen worden en gekoppeld worden aan het diabetes mellitus zorgelement. Dit zou ook toegepast kunnen worden voor bv. de jaarlijkse controle op micro-albuminurie. En kan gebruikt worden in de opvolging van andere chronische ziekten zoals bv. het bepalen van de elektrolyten in het kader van chronische nierinsufficiëntie of het bepalen van de levertesten bij patiënten die ledertrexaat innemen.

Deze bijwerking kan ingezet worden om de zelfzorg van patiënten te stimuleren. Ze zullen in de eerste plaats geïnformeerd moeten worden dat hun chronische medicatie mogelijke bijwerkingen heeft. Het zal belangrijk zijn om hen erop te wijzen dat vit B_{12} deficiëntie lang asymptomatisch blijft, maar op termijn wel gevolgen kan hebben op de evolutie van de ziekte. Het boekje dat patiënten in het verleden kregen toen ze deel uit maakten van het voortraject van diabetes, zou daarbij een handig hulpmiddel geweest zijn. Vit B_{12} zou in de opvolging als parameter kunnen genoteerd worden, waarbij gespecifeerd wordt dat dit pas na 5 jaar bepaald moet worden. De patiënten kunnen dan mee opvolgen wat hun waarde is, en de arts eraan helpen herinneren dat dit bepaald moet worden. Door het wegvallen van dit voortraject, krijgen patiënten dit boekje niet meer. Het zou vervangen kunnen worden door een elektronisch alternatief, dat gekoppeld is aan het elektronisch medisch dossier en waarbij patiënten hun belangrijke parameters kunnen opvolgen en aanvullen, zoals bv. bloeddruk, HbA_1C, nuchtere glycemie, enz.

Ondanks een uitgebreid aanbod onderzoeken in de literatuur kon nog niet op alle vragen een antwoord gegeven worden. De belangrijkste missende factor in de literatuur is het gebrek aan een ‘randomised clinical trial’ op lange termijn. De besluiten worden nu vooral op basis van prospectieve en retrospectieve cohort onderzoeken gemaakt. De elementen waarnaar nog verder onderzoek nodig is, is op de eerste plaats het te volgen beleid. Er zou een een kosten-baten analyse moeten gebeuren, waarbij een ‘watch and wait’ strategie, versus een ‘clinical case finding’ versus regelmatig meten van vit B_{12} concentratie versus systematisch toedienen van vitamine B_{12} bij patiënten die langdurige een maximale dosis van metformine gebruiken, vergeleken wordt. Er is een effectieve behandeling voor de deficiëntie ter beschikking maar het is onduidelijk welk beleid men moet toepassen bij patiënten onder metformine. Kan dit tekort ongedaan gemaakt worden door per orale suppletie of is parenterale suppletie noodzakelijk en wat is de exacte dosis? Kan metformine ondanks een tekort aan vit B_{12} doorgegeven worden of moet dit vervangen worden door een ander antidiabeticum? Los van het beleid zijn er ook nog een aantal vragen omtrent de diagnose van dit tekort. Is het meten van de serum vitamine B_{12} concentratie voldoende voor het vaststellen van deze deficiëntie of zijn andere merkers accurater. Geeft een gedaald circulerend vit B_{12} concentratie ook aanleiding tot een daling op cellulair niveau. Vanaf wanneer geeft deze deficiëntie aanleiding tot klinische symptomen en tot wanneer zijn deze symptomen reversibel. Wanneer moet er gescreend worden naar bepaalde symptomen?

Conclusie

Uit dit onderzoek blijkt dat metformine gebruik aanleiding geeft tot een daling van de vit B_{12} spiegels t.g.v. malabsorptie. Dit vormt dus een belangrijk onderdeel van de opvolging van patiënten met diabetes type 2. Deze deficiëntie kan een weerslag hebben op de kliniek en verschillende diabetes-gerelateerde symptomen zoals perifere neuropathie verergeren. In de opvolging van patiënten met diabetes type 2 onder metformine zal dit vitamine ook bepaald moeten worden.

Naar aanleiding van deze bevindingen werd een praktijkrichtlijn opgesteld zodat dit vitamine niet onnodig bij alle patiënten onderzocht wordt. Hierbij is vooral de duur van de metformine inname, de cumulatieve dagdosis, het voorkomen van symptomen en andere risicofactoren voor een tekort

van dit vitamine van belang. Door het toepassen van deze praktijkrichtlijn zou heel wat werk en kosten kunnen bespaard worden in de opleidingspraktijk. Het toepassen van deze richtlijn op de registratie toonde aan dat daarmee 78,5% minder werk uitgevoerd zou kunnen worden.

Referenties

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):854-65.
2. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 deficiency: Where do we stand? Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2016;19(3):382-98.
3. Van der Heyden J MH, Bartholomeeusen S, et al. Diabetesprevalentie in België: vergelijking van beschikbare data. . Vlaams tijdschrift voor Diabetologie. 2012;2:6-8.
4. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes and Metabolism. 2016;42(5):316-27.
5. Baan CA, Van Baal P, Jacobs-van der Bruggen MA, Verkley H, Poos M, Hoogenveen R, et al. Diabetes mellitus in Nederland: schatting van de huidige ziektelast en prognose voor 2025. Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153(A580).
6. Akinlade KS, Agbebaku SO, Rahamon SK, Balogun WO. VITAMIN B12 LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON METFORMIN. Ann Ib Postgrad Med. 2015;13(2):79-83.
7. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012;97(3):359-67.
8. O'Connor PJ, Spann SJ, Woolf SH. Care of adults with type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence. The Journal of family practice. 1998;47(5 Suppl):S13-22.
9. Type 2 diabetes and metformin. First choice for monotherapy: weak evidence of efficacy but well-known and acceptable adverse effects. Prescrire Int. 2014;23(154):269-72.
10. Cock JD. Monitoring of reimbursement significant expenses, rapport 2014. Dienst farmaceutisch beleid-Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV. 2015.
11. Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, Cruz RAF, Cardoso GP, Taboada GF, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2016;134(6):473-9.
12. Kancherla V, Elliott JL, Jr., Patel BB, Holland NW, Johnson TM, 2nd, Khakharia A, et al. Long-term Metformin Therapy and Monitoring for Vitamin B12 Deficiency Among Older Veterans. J Am Geriatr Soc. 2017;65(5):1061-6.
13. Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N. Serum Vitamin B12 Levels in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Compared to those Never on Metformin: A Cross-sectional Study. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(3):424-8.
14. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. Diabetes care. 2010;33(1):156-61.
15. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. Diabetes care. 2013;36(10):2981-7.
16. Beulens JWJ, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AMJ, Rutten GEHM. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. Acta Diabetologica. 2014;52(1):47-53.
17. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1754-61.
18. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. Diabetes & metabolic syndrome. 2018;12(1):51-8.
19. Qureshi SA, Ainsworth A, Winocour PH. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: Is it necessary? Practical Diabetes. 2011;28(7):302-4.

20. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. Age and Ageing. 2006;35(2):200-1.
21. Tung ML, Tan LK. Long term use of metformin leading to vitamin B 12 deficiency. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;104(3):e75-e6.
22. Ko SH. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. Journal of Korean medical science. 2014;29(7):965-72.
23. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. Endocrine Journal. 2013;60(12):1275-80.
24. Hart HE, Woudstra JG, Rutten GEHM. Monitoring vitamin B12 levels in patients with diabetes type 2. Huisarts en Wetenschap. 2012;55(10):444-7.
25. Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: Annual vitamin B12 supplementation may become mandatory with long-term metformin use. Journal of Young Pharmacists. 2010;2(4):428-9.
26. Heine RJ. Does vitamin B12 deficiency induced by metformin disappear again after withdrawal of this drug? Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2002;146(46):2213-4.
27. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17040.
28. Solomon R, Lin JJ, Sarin A. When normal is abnormal: Identifying vitamin B12 deficiency. Journal of General Internal Medicine. 2015;30:S323.
29. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. BMC Pharmacol Toxicol. 2016;17(1):44.
30. Biemans E, Hart HE, Rutten GEHM, Cuellar Renteria VG, Kooijman-Buiting AMJ, Beulens JWJ. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. Acta Diabetologica. 2014.
31. Purchiaroni F, Galli G, Annibale B. Metformin plus proton pump inhibitors therapy: the cobalamin deficiency challenge. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(13):2501-2.
32. Ko SH, Shin KM, Ko SH, Ahn YB. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared to insulin combination in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;106:S139.
33. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(4):228-36.
34. Briani C, Torre CD, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: Clinical picture and radiological findings. Nutrients. 2013;5(11):4521-39.
35. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: Is routine screening and supplementation justified? Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. 2013;12(1).
36. Calvo Romero JM, Ramiro Lozano JM. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. Endocrinologia y Nutricion. 2012;59(8):487-90.
37. Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, Behringer S, Grunert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. Front Mol Biosci. 2016;3:27.
38. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and mamagement. Am Fam Physician. 2017; 96(6): 384-389.

Bijlages

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol









Vrije Universiteit Brussel

VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS

IN HET KADER VAN DE MASTER-NA-MASTER HUISARTSGENEESKUNDE

---

1. TITEL VAN HET ONDERZOEK

VITAMINE B12 STATUS BIJ PATIËNTEN DIE METFORMINE GEBRUIKEN, EEN PRAKTIJVERBETERPROJECT

2. GEGEVENS VAN DE BEGELEIDENDE EN SUPERVISERENDE ONDERZOEKER(S)

PROMOTOR

- NAAM: PROFESSOR DIRK AVONTS
- FUNCTIE: PROFESSOR IN DE HUISARTSGENEESKUNDE
- UNIVERSITEIT: UNIVERSITEIT GENT
- FACULTEIT/VAKGROEP: HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 09/332.06.65
- FAX: 09/332. 49. 67
- E-MAIL: DIRK.AVONTS@UGENT.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: PROFESSOR JAN DE MAESENEER

CO-PROMOTOR

GEEN

3. GEGEVENS VAN DE ONDERZOEKER; HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM: VERSTRAETE CAPUCINE
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UNIVERSITEIT GENT
- FACULTEIT: GENEESKUNDE
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0477/783.723
- E-MAIL: CAPUCINEVERSTRAETE@HOTMAIL.COM

4. GEGEVENS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK VAN DE HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: DR. MARLEEN LOOTENS
- ADRES: MEERHOUTSTRAAT 96, 9041 OOSTAKKER
- TELEFOONNUMMER: 09/259.06.60
- E-MAIL: MEERHOUT.ML@SKYNET.BE
- TYPE-PRAKTIJK (DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST): DUO

5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK:

NIET VAN TOEPASSING: NIEUW ONDERZOEK.

6. PERIODE (BEGIN- EN EINDDATUM MAAND/JAAR)

- START ONDERZOEK: 01 MAART 2017 (TEN VROEGSTE NA GOEDKEURINGSDATUM)
- EINDE ONDERZOEK: 30 SEPTEMBER 2018

7. SOORT ONDERZOEK

- ❑ RETROSPECTIEF ONDERZOEK
  - ❑ GEGEVENSVERZAMELING VAN EEN GROEP PATIËNTEN VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK WAAR U STAGE LOOPT MET EEN BEPAALDE PATHOLOGIE
    - ❑ WELKE PERIODE: 01/03/2017 TOT EN MET 30/09/2018

8. GEEF EEN KORTE SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL (MINIMUM 30 ZINNEN/ EEN HALVE PAGINA EN MAXIMUM ÉÉN PAGINA), VERSTAANBAAR VOOR MENSEN NIET GESPECIALISEERD IN DE MATERIE, VERWIJS NIET ALLEEN NAAR EEN BIJGEVOEGD PROTOCOL.

DE PREVALENTIE VAN DIABETES MELLITUS TYPE 2 BLIJFT STIJGEN IN ONZE SAMENLEVING. METFORMINE IS NOG STEEDS DE EERSTE KEUZE IN DE BEHANDELING VAN DEZE PATIËNTEN. ONDANKS HET POSITIEF EFFECT OP DE REGELING VAN DE GLYCEMIE EN CARDIOVASCULAIRE EINDPUNTEN, ZIJN ER VERSCHILLENDE BIJWERKINGEN. EEN MINDER GEKENDE BIJWERKING VAN METFORMINE IS DALING VAN HET VITAMINE B_{12}-GEHALTE IN HET LICHAAM DOOR MALABSORPTIE ERVAN. HOEWEL METFORMINE EEN DALING VAN GEMIDDELD 19% VAN DE CONCENTRATIE VAN VITAMINE B_{12} KAN GEVEN, WORDT ER IN GEEN ENKELE RICHTLIJN VERMELD DAT DIT GETEST EN OPGEVOLGD MOET WORDEN BIJ PATIËNTEN MET DIABETES TYPE 2, DIE BEHANDELD WORDEN MET METFORMINE. EEN TEKORT AAN VITAMINE B_{12} KAN VERSCHILLENDE GEVOLGEN HEBBEN, ZOALS ANEMIE, POLYNEUROPATHIE, PSYCHISCHE STOORNISSEN EN DUS EEN BELANGRIJKE ROL SPELEN IN HET ALGEMEEN WELBEVINDEN EN DE LEVENSDUUR VAN DEZE PATIËNTEN.

NA EEN GERICHT LITERATUURONDERZOEK, WAARBIJ GEZOCHT ZAL WORDEN NAAR PREVALENTIE EN INCIDENTIE VAN VITAMINE B_{12}DEFICIËNTIE BIJ DEZE PATIËNTEN, NAAR DE MOGELIJKE GEVOLGEN EN DE BESTE PARAMETER OM DE VITAMINE B_{12} CONCENTRATIE TE BEPALEN. ZAL ONDERZOCHT WORDEN OF DE VITAMINE B_{12} STATUS BIJ PATIËNTEN ONDER METFORMINE IN ONZE PRAKTIJK GEKEND IS. ZAL ER GEKEKEN WORDEN OF DEZE DEFICIËNTIE BEHANDELD GEWEEST IS EN HOE DIT VERDER OPGEVOLGD WORDT. DE BEDOELING VAN DIT KWALITEITSVERBETEREND PROJECT IS OM TE BEPALEN WELKE METHODE MEEST EFFICIËNT IS OM DE DOELGROEP OP TE VOLGEN: SYSTEMATISCH SCREENEN NAAR TEKORTEN, SYSTEMATISCH SUPPLETIE VOORSCHRIJVEN OF DE KLACHTEN VAN PATIËNTEN AFWACHTEN.

TIJDENS DE VERKENNENDE LITERATUURSTUDIE GAAN WE EERST OP ZOEK NAAR PREVALENTIE/INCIDENTIE VAN VITAMINE B12 DEFICIËNTIE, DE BESTE PARAMETER OM DIT TE ONDERZOEKEN, DE GEVOLGEN VOOR DE GEZONDHEID VAN DE PATIËNTEN EN DE AANPAK VAN DIT TEKORT. ER WORDT GEBRUIKT GEMAAKT VAN DE DATABASES 'PUBMED' EN 'EMBASE'.

VOOR HET PRAKTIJKVERBETERPROJECT ZAL DOOR MIDDEL VAN EEN ZOEKOPDRACHT IN HET MEDISCH DOSSIER GEZOCHT WORDEN NAAR VOLWASSEN PATIËNTEN DIE METFORMINE INNEMEN EN/OF DEEL UIT MAKEN VAN HET DIABETES VOORTRAJECT. NA HET VERSCHAFFEN VAN INFORMATIE EN HET BEKOMEN VAN EEN INFORMED CONSENT ZAL GEKEKEN WORDEN OF DE VITAMINE B12 STATUS GEKEND IS, OF ER EEN TEKORT IS, OF ER KLACHTEN ZIJN EN OF DEZE DEFICIËNTIE BEHANDELD GEWEEST IS. OM DE VITAMINE B_{12}-STATUS TE BEPALEN IN ONZE PRAKTIJK, ZULLEN WE BEROEP DOEN OP LABORESULTATEN VAN DEZE PATIËNTEN, DIE VERZAMELD ZULLEN WORDEN TUSSEN 1 MAART 2017 EN 30 SEPTEMBER 2018. DE BLOEDRESULTATEN WORDEN RETROSPECTIEF IN HET DOSSIER OPGEZOCH. ER WORDT ONDERZOCHT OF DEZE BEPALING GEBEURD IS IN HET KADER VAN DE ZESMAANDELIJKSE CONTROLE, DIE BIJ DIABETESPATIËNTEN AANGEWEZEN IS. ACHTERAF WORDT ER GEKEKEN BIJ WELKE PATIËNTEN DE VITAMINE B_{12} CONCENTRATIE GEKEND IS, BIJ WIE EEN TEKORT AANWEZIG IS, WAT DAARMEE GEBEURD IS, OF DIT ACHTERAF GECONTROLEERD GEWEEST IS EN WAT HET BEPALEN VAN DEZE WAARDEN BEÏNVLOEDT.

RESULTATEN: ER WORDT VERWACHT DAT DE VITAMINE B12 STATUS NIET BIJ ALLE PATIËNTEN ONDER METFORMINE GEKEND ZAL ZIJN, AANGEZIEN DIT GEEN DEEL UITMAAKT VAN DE ROUTINE ONDERZOEKEN BIJ DIABETESPATIËNTEN. BIJ DE PATIËNTEN BIJ WIE DEZE WAARDE GEKEND IS, WORDT ER VERWACHT DAT BIJ 1 OP 5 PATIËNTEN EEN AFWIJKENDE WAARDE WAARGENOMEN ZAL WORDEN.

WINST: DOOR EEN BETERE OPVOLGING VAN DE VITAMINE B12 STATUS BIJ PATIËNTEN MET DIABETES MELLITUS TYPE 2 ONDER METFORMINE, ZAL DEZE BIJWERKING SNELLER VASTGESTELD KUNNEN WORDEN. WAARDOOR DE MOGELIJKE GEVOLGEN VAN DEZE DEFICIËNTIE SNELLER OPGEMERKT EN BEHANDELD KUNNEN WORDEN. DIT ZAL DE PROGRESSIE VAN ANEMIE EN POLYNEUROPATHIE TEGEN KUNNEN GAAN. DAARDOOR KAN HET ALGEMEEN WELBEVINDEN VAN DE PATIËNTEN MET DIABETES MELLITUS TYPE 2 VERBETEREN EN MOGELIJKS ZAL HUN LEVENSVERWACHTING EN LEVENSKWALITEIT TOENEMEN. VIA DEZE GEGEVENS ZAL ER SAMEN MET DE COLLEGA'S EEN BESLISSING GENOMEN WORDEN OVER HOE DE VITAMINE B_{12} STATUS BIJ PATIËNTEN MET DIABETES ONDER METFORMINEBEHANDELING IN DE ROUTINE-AANPAK VAN DE HUISARTSENPRAKTIJK OPGEVOLGD ZAL MOETEN WORDEN.

9. IS HET ONDERZOEK

DIAGNOSTISCH

THERAPEUTISCH

EPIDEMIOLOGISCH

10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?

❑ NEEN

11. WIE IS DE OPDRACHTGEVER VAN DE NIET INDUSTRIE GESPONSORDE STUDIE

FACULTEIT GENEESKUNDE UNIVERSITEIT GENT.

12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN :

A. GEZONDE PROEFPERSONEN ?
   ❑ JA
   PATIËNTEN OUDER DAN 18 JAAR LIJDEND AAN : DIABETES MELLITUS TYPE 2, DIE WORDEN BEHANDELD MET METFORMINE.

B. ZWANGERE VROUWEN OF VROUWEN DIE TIJDENS HET ONDERZOEK ZWANGER KUNNEN WORDEN ?
   ❑ NEEN: METFORMINE IS GECONTRAÏNDICEERD BIJ ZWANGERSCHAP EN BORTSTVOEDING.
C. AANTAL PROEFPERSONEN: 10-20
D. LEEFTIJD : 18 +
E. GESLACHT : MAN EN VROUW
F. HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD?
   DOOR MIDDEL VAN DE ZOEKFUNCTIE VAN ONS MEDISCH PROGRAMMA ZULLEN PATIËNTEN DIE METFORMINE EN/OF IN HET DIABETES VOORTRAJECT ZITTEN, OPGEZOCHT WORDEN. TIJDENS DE CONTACTMOMENTEN ZAL HEN ALLE INFORMATIE BEZORGD WORDEN EN ZAL HEN GEVRAAGD WORDEN, OF ZE BEREID ZIJN DEEL TE NEMEN AAN DIT ONDERZOEK.

   INDIEN DIT ONVOLDOENDE PROEFPERSONEN OPLEVERT ZAL DE BEHANDELENDE ARTS TELEFONISCH CONTACT OPNEMEN MET DE PATIËNTEN, DIE GEEN CONTACTMOMENT VOORZIEN HEBBEN EN ZAL DE BEHANDELEND ARTS, NA HEN GRONDIG INGELICHT TE HEBBEN, VRAGEN OM DEEL TE NEMEN AAN DIT ONDERZOEK.

13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN?

❑ JA

WORDT DE TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN BEKOMEN NA EEN KLARE EN OBJECTIEVE UITEENZETTING VAN HET DOEL VAN HET ONDERZOEK ?

SCHRIFTELIJK : JA, ZIE BIJLAGE 1

MONDELING : JA

DOOR MIDDEL VAN EEN ZOEKOPDRACHT ZAL IN DE DATABANK VAN PATIËNTENDOSSIERS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK GEZOCHT WORDEN NAAR VOLWASSEN PATIËNTEN DIE METFORMINE INNEMEN EN/OF DEEL UIT MAKEN VAN HET DIABETES VOORTRAJECT. NA HET VERSCHAFFEN VAN INFORMATIE EN HET BEKOMEN VAN EEN INFORMED CONSENT VAN DE PATIËNT, ZAL GEKEKEN WORDEN OF DE VITAMINE B12 STATUS GEKEND IS, OF ER EEN TEKORT IS, OF ER KLACHTEN ZIJN EN OF DEZE DEFICIËNTIE BEHANDELD GEWEEST IS. DE BLOEDRESULTATEN WORDEN RETROSPECTIEF IN HET DOSSIER OPGEZOCHT. ER WORDT ONDERZOCHT OF DEZE BEPALING GEBEURD IS IN HET KADER VAN DE ZESMAANDELIJKSE CONTROLE, DIE BIJ DIABETESPATIËNTEN AANGEWEZEN IS. ACHTERAF WORDT ER GEKEKEN BIJ WELKE PATIËNTEN DE VITAMINE B_{12} CONCENTRATIE GEKEND IS, BIJ WIE EEN TEKORT AANWEZIG IS, WAT DAARMEE GEBEURD IS, OF DIT ACHTERAF GECONTROLEERD GEWEEST IS EN WAT HET BEPALEN VAN DEZE WAARDEN BEÏNVLOEDT.

WORDT IN DIT LAATSTE GEVAL DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN ?

❑ NIET VAN TOEPASSING

ZIJN ER SPECIALE GROEPEN : EIGEN STUDENTEN, EIGEN PERSONEEL ? NEEN

B. GAAT HET OM WILSONBEKWAME VOLWASSENEN? (= SOMMIGE PSYCHIATRISCHE PATIENTEN, PERSONEN IN DE ONMOGELIJKHEID HUN WIL TE UITEN, ...)

❑ JA, MOGELIJKS (BEGIN) DEMENTERENDE PERSONEN.

WORDT DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN ? JA

ZO JA, DOOR WIE ? ZIJN/HAAR VERTEGENWOORDIGER.

C. GAAT HET OM KINDEREN?

❑ NEEN, ZIJN NIET DE DOELPOPULATIE VAN DEZE STUDIE

WORDT DE TOESTEMMING GEVRAAGD VAN HUN WETTELIJKE VERANTWOORDELIJKEN ?

❑ NEEN, NIET NOODZAKELIJK AANGEZIEN ZE NIET GEÏNCLUDEERD WORDEN

IS ER EEN INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR KINDEREN VANAF 12 JAAR VOORZIEN?

❑ NEEN. HET ONDERZOEK WORDT ENKEL UITGEVOERD BIJ VOLWASSENEN.

14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD

❑ JA, ZIE BIJLAGE 1

15. IS HET FORMULIER VOOR SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING IN BIJLAGE GEVOEGD ?

❑ JA, ZIE BIJLAGE 1

16. VERZEKERING

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT.

WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN.

GEEN EXTRA VERZEKERING AFGESLOTEN.

17. WERD EEN ANALOOG ONDERZOEK REEDS ELDERS UITGEVOERD, HETZIJ IN ZIJN GEHEEL, HETZIJ GEDEELTELIJK ?

JA, ER BESTAAN VERSCHILLENDE BUITENLANDSE ONDERZOEKEN NAAR DE VITAMINE B_{12} STATUS VAN PATIËNTEN ONDER BEHANDELING MET METFORMINE. DEZE ZIJN ECHTER VOORNAMELIJK UITGEVOERD IN DERDELIJNSCENTRA IN HET BUITENLAND. ER BESTAAN OOK VERSCHILLENDE REVIEW ARTIKELEN OVER DE BESCHIKBARE STUDIES OP VERSCHILLENDE DATABASES. DE PREVALENTIE VAN DIT TEKORT EN DE MOGELIJKE GEVOLGEN ERVAN, WERD ECHTER NOG NIET ONDERZOCHT IN DE BELGISCHE HUISARTSENPRAKTIJK EN VANUIT HET STANDPUNT VAN DE OPVOLGING VAN PATIËNTEN MET DIABETES MELLITUS.

18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER

A. HEEFT HET EXPERIMENT EEN DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH DOEL DAT ONMIDDELLIJK VOORDEEL AAN DE ONDERZOCHTE ZAL BRENGEN ?
   ❑ JA. DOOR NAUWKEURIGERE OPVOLGING VAN DE BLOEDWAARDEN EN MOGELIJKE BIJWERKINGEN, ZAL HET ALGEMEEN WELBEVINDEN VAN DE PATIËNT ER STERK OP VOORUIT GAAN. EN ZULLEN DE BELANGRIJKE GEVOLGEN VAN EEN VITAMINE B_{12} DEFICIËNTIE SNELLER HERKENT KUNNEN WORDEN, EN BEHANDELD KUNNEN WORDEN DOOR MIDDEL VAN VITAMINESUPPLETIE.

B. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH PLAN WAARVAN MEN MAG VERWACHTEN DAT DE RESULTATEN BINNEN AFZIENBARE TIJD VOOR ANDERE ZIEKEN NUTTIG ZULLEN ZIJN ?
   ❑ JA. EEN STRIKTERE OPVOLGING VAN DE VITAMINE B_{12} STATUS VAN ALLE DIABETESPATIËNTEN ONDER METFORMINE KAN AANLEIDING GEVEN TOT EEN BELANGRIJKE VERBETERING IN LEVENSKWALITEIT DOOR TEKORTEN EN DE MOGELIJKE GEVOLGEN ERVAN WEG TE WERKEN.

C. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN GEHEEL VAN ONDERZOEKEN WAARVAN HET DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH BELANG NIET ONMIDDELLIJK DUIDELIJK IS, MAAR WAARVAN MAG WORDEN VERWACHT DAT DE RESULTATEN LATER TOT DIAGNOSTISCHE OF THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN OF TOT EEN BETERE KENNIS VAN DE FYSIOPATHOLOGISCHE MECHANISMEN ZULLEN LEIDEN ?
   ❑ NEEN, DIT EXPERIMENT MAAKT GEEN DEEL UIT VAN EEN ANDER GEHEEL VAN ONDERZOEKEN.

19. REKENING HOUDEND MET DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN VAN DE WETENSCHAP:

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:
   ❑ WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT. HET ONDERZOEK DAT ZAL UITGEVOERD WORDEN, IS

EEN RETROSPECTIEF ONDERZOEK, WAARBIJ GEKEKEN WORDT NAAR LABO-RESULTATEN EN DE MOGELIJKE BETEKENIS DAARVAN IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK.

B. WELKE ZIJN DE MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN HET PREPARAAT ONDER STUDIE ?
(DE BIJWERKINGEN MOETEN EVENEENS DUIDELIJK VERMELD WORDEN IN HET INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VAN DE DEELNEMER). GEEN

20. ZULLEN DE PERSONEN IN DE LOOP VAN DEZE STUDIE VOORTDUREND ONDER MEDISCH TOEZICHT STAAN

❑ JA

A. WIE IS DE TOEZICHTHOUDENDE ARTS ?
DR. C. VERSTRAETE

DR. M . LOOTENS

GEORGANISEERDE WACHTDIENST VAN GENT

B. ZAL DIT TOEZICHT, ZO NODIG, VERZEKERD KUNNEN WORDEN TIJDENS DE UREN DIE OP DE STUDIE VOLGEN ?
❑ JA

C. ALS DE PERSOON NAAR HUIS TERUGKEERT TIJDENS DE UREN DIE OP HET ONDERZOEK VOLGEN, ZAL IN GEVAL VAN NOOD SNEL CONTACT MET EEN ARTS KUNNEN OPGENOMEN WORDEN ?
❑ JA

D. NAAM VAN DEZE ARTS ?
DR. C VERSTRAETE, 09/259.06.60

INDIEN UW ONDERZOEK EEN INTERVENTIE BEVAT DIE AFWIJKT VAN STANDAARDDIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID, GELIEVE OOK ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN (INTERVENTIONEEL ONDERZOEK)

21. WELKE ZIJN DE ARGUMENTEN (THEORETISCHE, EXPERIMENTELE OF ANDERE) DIE EEN VOORDEEL LATEN VERWACHTEN VAN DE TE TESTEN NIEUWE METHODE, VAN HET TE TESTEN NIEUWE PREPARAAT, ETC. BOVEN DE GEKENDE EN REEDS GEBRUIKTE ?

VITAMINE B_{12} DEFICIËNTIE IS EEN GEKENDE BIJWERKING VAN METFORMINE GEBRUIK. DEZE DEFICIËNTIE KAN BELANGRIJKE GEVOLGEN HEBBEN VOOR DIABETES PATIËNTEN. DEZE COMPLICATIES KUNNEN MOGELIJKS VERWARD WORDEN MET VERWIKKELINGEN TEN GEVOLGE VAN PROGRESSIE VAN DE ZIEKTE. IN GEEN ENKELE RICHTLIJN WORDT ER ECHTER AANGERADEN VAN VITAMINE B_{12} TE TESTEN EN OP TE VOLGEN BIJ DEZE PATIËNTEN. AANGEZIEN DIT NIET AANGERADEN WORDT IN DE RICHTLIJNEN, WORDT DIT IN ONZE HUISARTSPRAKTIJK NIET ROUTINEMATIG GETEST. AANGEZIEN EEN DALING VAN HET VITAMINE GEHALT OPTREEDT IN ONGEVEER GEMIDDELD 20% VAN DE PATIËNTEN (VOLGENS DE MEEST RECENTE LITERATUUR), LIJKT DIT AANGEWEZEN.

22. ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN ?

❑ NEEN

23. INDIEN HET OM EEN NIEUWE SUBSTANTIE GAAT, HEEFT DE ONDERZOEKER KENNIS GENOMEN VAN HET VOLLEDIG TOXICOLOGISCH, DIERFARMACOLOGISCH EN HUMAAN DOSSIER ?

❑ NIET VAN TOEPASSING, ER WORDT GEEN NIEUWE SUBSTANTIE TOEGEDIEND.

24. WELKE INTERVENTIES ZIJN SPECIFIEK VOOR DE STUDIE (NAAST DE STANDAARDBEHANDELINGEN), HOE FREQUENT EN GEDURENDE WELKE TIJD ?

A. ZUIVER KLINISCHE EVALUATIES: RETROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR VITAMINE B12 STATUS, MOGELIJKE KLACHTEN VERMELD IN HET DOSSIER, EVENTUELE TOEGEDIENDE SUPPLETIE EN EVENTUELE HERCONTROLE BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN MET DIABETES MELLITUS ONDER METFORMINE.
B. FUNCTIETESTS OF DYNAMISCHE PROEVEN: NIET VAN TOEPASSING
C. RADIOGRAFISCHE EN/OF ISOTOPISCHE INVESTIGATIES: NIET VAN TOEPASSING

D. BLOEDAFNAMEN : GEEN. HET IS EEN RETROSPECTIEF ONDERZOEK, DE LABO-WAARDEN DIE GEBRUIKT ZULLEN WORDEN, ZIJN AL IN HET VERLEDEN BEPAALD GEWEEST. HET DOEL VAN DEZE STUDIE IS HET ONDERZOEKEN OF DEZE STATUS BIJ DE JUISTE PATIËNTEN IN MIJN OPLEIDINGSPRAKTIJK GEKEND IS. INDIEN DEZE NIET GEKEND IS, ZAL NAGEGAAN WORDEN OF DIT TERECHT NIET GETEST WERD OF DEZE VOLGENS DE HUIDIGE LITERATUUR OF DE KLACHTEN DIE DE PATIËNT VERTOONT WEL BEPAALD HAD MOETEN WORDEN. DE STUDIE IS RETROSPECTIEF. ER WORDEN DAN OOK GEEN EXTRA TESTEN UITGEVOERD IN HET KADER VAN DEZE STUDIE. DIT PRAKTIJKVERBETERPROJECT

FOCUST VOORAL OP HOE DE OPVOLGING VAN DE VITAMINE B12 STATUS VERBETERT KAN WORDEN IN MIJN OPLEIDINGSPRAKTIJK.

E. WEEFSELAFNAME :NIET VAN TOEPASSING

25. FINANCIËLE OVEREENKOMST

(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

☐ NIET VAN TOEPASSING

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM : 17/2/17
NAAM : VERSTRAETE CAROLINE
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM : 20/2/2017
NAAM : LOOTENS MARLEEN
HANDTEKENING :

PROMOTOR

DATUM : 17/2/2017
NAAM :
HANDTEKENING : D AVONTS

COPROMOTOR

DATUM :
NAAM :
HANDTEKENING :

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM :
NAAM :
HANDTEKENING :

Bijlage 2: Informatieformulier voor de patiënt

TITEL : VITAMINE B12 STATUS BIJ PATIËNTEN DIE METFORMINE GEBRUIKEN, EEN PRAKTIJKVERBETERPROJECT

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

Geachte heer, mevrouw,

In het kader van haar master-na masteropleiding huisartsgeneeskunde doet Dr Capucine Verstraete een onderzoek naar het voorkomen van vitamine B_{12} tekorten bij patiënten die metformine gebruiken. Dit onderzoek gebeurt in de periode van 1 maart 2017 tot en met 30 september 2018, onder toezicht van de Universiteit Gent en dokter C. Verstraete.

Door middel van dit onderzoek willen we nagaan of vitamine B_{12}-deficiëntie frequenter voorkomt bij patiënten onder behandeling met metformine/ metformax/ glucophage en of het aangewezen is om het bepalen van de concentratie van vitamine B_{12} op te nemen in de routine bloedtesten bij diabetespatiënten. Tevens willen we nagaan of dit tekort correct hersteld wordt en dit de klachten van de patiënten verbetert. En dit dus de levenskwaliteit van de patiënten verbetert. De meerwaarde kan bestaan in het beter opvolgen van patiënten die met Metformine behandeld worden. De uiteindelijk bedoeling is om in de toekomst het praktijkbeleid bij diabetespatiënten, die metformine gebruiken doeltreffender te maken.

Indien U toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek zal de arts onderzoeken of de vitamine B_{12} –concentratie in het afgelopen jaar getest geweest is bij u. Zij zal terugkijken in de medische gegevens, die in het verleden opgeslagen zijn. En zal zo controleren of er een tekort aanwezig was, of dit behandeld geweest is en of het later opnieuw getest geweest is. U zal dan ook informatie krijgen over uw vitamine B_{12}-gehalte en de mogelijkheden om een tekort te voorkomen.

In uw medisch dossier zal er gezocht worden naar volgende gegevens: uw vitamine B12- gehalte, dat naar aanleiding van vroegere bloedafnames bepaald geweest is, de aan- of afwezigheid van een tekort en of deze behandeld geweest is en achteraf opnieuw gecontroleerd geweest is. Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en gecodeerd verwerkt worden, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer.

Uw deelname vindt plaats op vrijwillige basis. Dit wil eveneens zeggen dat u zich op elk moment uit de studie kunt terugtrekken zonder dat dit gevolgen heeft voor uw verdere behandeling en relatie met uw huisarts.

Deelname aan deze studie zal voor u geen therapeutisch voordeel met zich meebrengen.

Door het ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming geeft u uw toestemming tot het meewerken aan de studie.

Indien u nog bijkomende vragen heeft over dit onderzoek kunt u contact opnemen met onderstaande onderzoekers of uw behandelende huisarts.

Wij stellen uw medewerking van harte op prijs en alvast bedankt!

Met vriendelijke groeten,

Dr. Capucine Verstraete

Bijlage 3: Toestemmingsformulier

Naam patiënt: …….

1. Ik bevestig dat Dr.....……(naam informerende arts in blokletters) mij uitgebreid geïnformeerd heeft over de aard en het doel van deze studie.

2. Ik bevestig dat ik de informatie over de studie heb begrepen en schriftelijk gekregen heb.
3. Ik begrijp dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik me op elk moment kan terugtrekken uit dit onderzoek, zonder nadelige gevolgen. Ik ga akkoord dat een extra test (bepaling concentratie van vitamine B_{12} tijdens het routine-bloedonderzoek wordt uitgevoerd. Tevens geef ik mijn toestemming om de klinische gegevens te raadplegen die in het medisch dossier zijn opgeslagen.
4. Ik begrijp dat mijn persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en gecodeerd (terugkoppeling naar uw persoonlijke dossier door uw behandelende arts is nog mogelijk). In overeenstemming met het koninklijk besluit van 8 december 1992 en het koninklijk besluit van 22 augustus 2002, zal mijn persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en bij codering zal ik toegang krijgen tot mijn verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op mijn verzoek worden verbeterd.
5. Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen van ICH/GCP opgesteld in de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van individuen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.
6. Ik verleen bevoegde vertegenwoordigers van UZ Gent en regelgevende instanties toestemming voor directe inzage in mijn persoonlijke medische gegevens om na te gaan of het onderzoek uitgevoerd is volgens de wetten en voorschriften.
7. Er werd voor deze studie, conform de Belgische wet van 7 mei 2004 een verzekering afgesloten. Dit daar de wet voorschrijft dat voor elk wetenschappelijk onderzoek bij mensen een verzekering moet afgesloten worden ook al houdt deze studie weinig of geen risico in voor de deelnemer.
8. Ik verklaar hierbij dat ik instem met deelname aan dit onderzoek.

Door de patiënt te ondertekenen en persoonlijk te dateren.

Datum…… **Handtekening……**

Patiënt

Verklaring van de onderzoeker betreffende de geïnformeerde toestemming van de patiënt

Ondergetekende heeft de bijzonderheden van dit klinisch onderzoek, zoals dit beschreven staat in het informatieformulier voor de patiënt, volledig uitgelegd aan bovengenoemde patiënt.

Datum……. Handtekening…….

Informerende arts

Bijlage 4: Gunstig advies ethische comité

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof. dr. Dirk AVONTS
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/0302	27-mrt-17	Zie "CC"

BETREFT
Advies voor monocentrische studie met als titel:
Vitamine B12 status bij patiënten die metformine gebruiken, een praktijkverbeterproject (MaNaMa Capucine Verstraete)

Belgisch Registratienummer: B670201731782

* Antwoord onderzoekers ontvangen via mail dr. Capucine Verstraete dd. 20/03/2017 in antwoord op opmerkingen EC dd. 13/03/2017
* Begeleidende brief bij het antwoord dd. 18/03/2017
* Adviesaanvraagformulier (aangepaste versie ontvangen dd. 20/03/2017) versie 2 dd. 18/03/2017
* Informatieformulier voor de patiënt (versie 2) dd. 18/03/2017- (bijlage 1)
* Toestemmingsformulier voor de patiënt (versie 2) dd. 18/03/2017- (bijlage 2)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. D. AVONTS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 20/03/2017. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 20/03/2018, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 20/03/2017. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 20/03/2018, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 21/03/2017
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 21/03/2017

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

./.

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/0302	27-mrt-17	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2017/0302

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

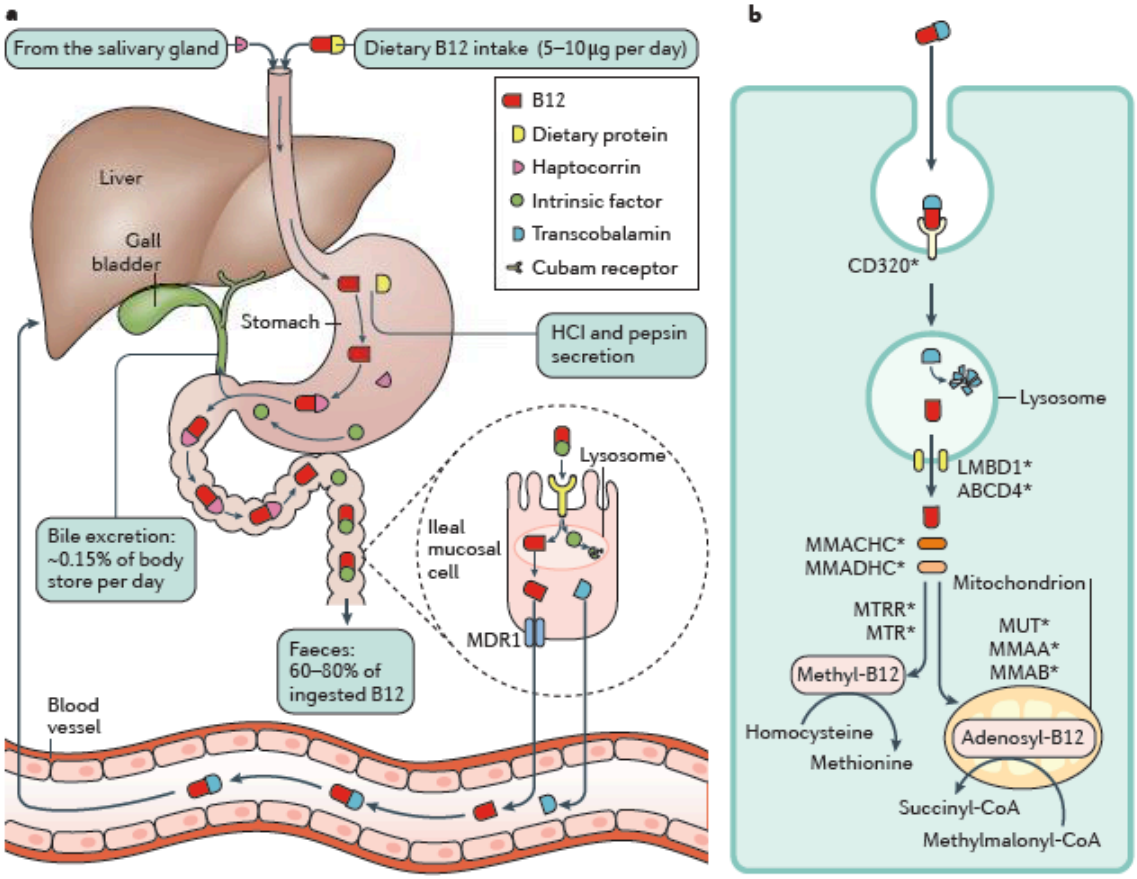
Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Prof. dr. D. AVONTS - UZ Gent - Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

Bijlage 3: Vitamine B_{12}



Absorptie, enterohepatische circulatie en intracellulair metabolisme van vitamine B_{12} (27)

Vitamine B_{12} of cobalamine is een water oplosbaar vitamine dat een cofactor vormt voor de vorming van metabole enzymen. Dit vitamine speelt een belangrijke rol in intracellulaire enzymatische reacties gerelateerd aan DNA-synthese en amino- en vetzuur metabolisme. Deze enzymatische reacties zijn essentieel voor de werking van het centraal zenuwstelsel en de vorming van rode bloedcellen. (7)

De belangrijkste bron van vit B_{12} zijn dierlijke eiwitten afkomstig uit vlees en eieren.(34) Het wordt hoofdzakelijk gestockeerd in de lever, waar zich 90% van de totale reserves van vit B_{12} reserves bevinden. (35) Vit B_{12} afkomstig uit de voeding is gebonden aan eiwitten. In de maag wordt het onder invloed van maagzuur en pepsine vrijgesteld. Het vrijgestelde vit wordt dan gebonden aan de haptocorine (een receptor-eiwit), een glycoproteïne in het maagvocht en speeksel dat vit B_{12} beschermt van de zure omgeving van de maag. Proteasen uit de pancreas ontbinden de receptor-binder in het duodenum en stellen vit B_{12} vrij. Het wordt dan gebonden aan intrinsiek factor (IF), dat vrijgesteld wordt door de pariëtale cellen van de maag. IF dient als drager voor vit B_{12} en brengt vit B_{12} naar het terminale ileum waar het complex een receptor-gemedieerde endocytose ondergaat. IF zorgt ervoor dat dit complex stabiel is en resistent is aan proteolyse in een pH van 3-9. In het terminale ileum bindt het aan de ileale cubuline receptor. Het wordt dan geëndocyteerd door de ileale enterocyt, waarna vit B_{12} vrijgesteld wordt aan het cytoplasma. Het vitamine komt dan in de bloedsomloop gebonden aan transcobalamin I of II. Men schat dat 20-30% van het totale circulerende vit B_{12} gebonden is aan transobalamin II. Dit eiwit brengt het vitamine naar het doelweefsel waar het geabsorbeerd wordt. Transcobalamin I bindt 70-80 % van het circulerend vit B_{12}, waardoor het verlies van het vrije deel voorkomen wordt. (2, 34) De nieren zijn de andere

opslagplaats van vit B_{12}. Malabsorptie is de voornaamste oorzaak van vit B_{12} deficiëntie. (2) Malabsorptie van vit B_{12} zal niet onmiddellijk merkbaar zijn aangezien de lever dit actief terug resorbeert en opslaat in een reservevoorraad. (24)

Bijlage 4: Wat is vit B_{12} deficiëntie

Vitamine B_{12} deficiëntie wordt door de WHO gedefinieerd als serum vit B_{12} van minder dan 148 pmol/l. Lage vit B_{12} spiegels liggen tussen 148-221 pmol/l. Normale waarden liggen boven 221 pmol/l. Het nadeel van deze merker is dat het een beeld geeft van het totale circulerend vitB_{12}, waarvan ongeveer 80% gebonden is aan haptocorrine en niet biologisch beschikbaar is voor cellulaire opname. Deze waarden geven niet altijd de cellulaire vit B_{12} status weer, voornamelijk bij patiënten die aangeboren problemen van het vit B_{12} metabolisme hebben of bij ouderen met functionele vit B_{12} deficiëntie tgv oxidatieve stress. Andere testen die kunnen bijdragen tot het bepalen van de deficiëntie zijn de holo-TC minder dan 35pmol/l en MMA minder dan 271 nmol/l. (37) Echte deficiëntie is relatief zeldzaam. Subklinische deficiëntie komt voor tussen 2,5-26% van de algemene bevolking afhankelijk van de definitie, die gebruikt wordt. (27)

De prevalentie van een tekort aan vit B_{12} is bij een grenswaarde van < 148 pmol/l 2,9%. De vit B_{12} status varieert doorheen de levensduur van een individu. Bij het interpreteren van deze merkers is het belangrijk om de leeftijd en fysiologische omstandigheden van het individu in rekening te brengen. Cellulaire deficiëntie wordt veroorzaakt door onvoldoende inname, malabsorptie, chemische inactivatie, of overgeërfde afbraak van B_{12} transport in het bloed of van het intracellulair metabolisme. (27)

Bijlage 5: andere testen die gebruikt kunnen worden voor het aantonen van vit B_{12} tekort

Bepaling van homocysteïne

Vit B_{12} vormt een cofactor bij de productie van tetrahydrofolaat en methionine uit methyl-tetrahydrofolaat en homocysteïne. Daardoor is een verhoogde concentratie van homocysteïne geassocieerd aan vit B_{12} deficiëntie. En kan homocysteïne gebruikt worden om een beeld te hebben van de metabole status van vit B_{12}. Vit B_{12} deficiëntie treedt op bij een totale serum homocysteïne concentratie van > 13 µmol/l. (19) De sensitiviteit is vergelijkbaar met die van de bepaling van MMA. De specificiteit van de test wordt verminderd door verschillende beïnvloedende factoren. Nierfalen en ouderdom kunnen aanleiding geven tot een verhoogde plasma homocysteïne waarde. Vitamine B_6 en B_2 deficiëntie kunnen de concentratie van homocysteïne verhogen. (2) Hyperhomocysteïnemie is risicofactor voor micro- en macrovasculaire complicaties.(23)

Bepaling van methylmalonzuur

Deficiëntie van vit B_{12} resulteert in een toegenomen concentratie aan methylmalonzuur (MMA). (19) Op het moment dat door vitaminegebrek in de weefsels de omzetting van methylmalonyl naar succinyl-CoA vertraagt, stijgt de concentratie van methylmalonzuur in het serum. De concentratie van methylmalonzuur is dan ook zeer sensitief en specifiek voor de mate van vit B_{12} deficiëntie op weefselniveau. (24) Deficiëntie wordt vermoed bij MMA concentratie van >0.4µmol/L in afwezigheid van nierfalen en vitamine B_6 deficiëntie. (19) Het testen van dit zuur geeft een betere weergave van de metabole of functionele status van vit B_{12}. De resultaten van deze test kunnen beïnvloed worden door creatinine concentratie, leeftijd, geslacht en gebruik van andere medicatie zoals bijvoorbeeld antibiotica. Daardoor wordt hij niet als gouden standaard aanbevolen voor de definitie van vit B_{12} deficiëntie. Deze test is complex en duur. (2)

Indien de foliumzuur en vitamine B12 concentratie meer is dan 4ng/ml en > 300 pg/ml respectievelijk, dan zijn deficiënties onwaarschijnlijk en is extra onderzoek niet noodzakelijk. Indien de waarden niet in deze range zitten of moeilijk interpreteerbaar zijn, is verder onderzoek door middel van het testen van homocysteïne en MMA noodzakelijk. Het is belangrijk de betere sensitiviteit van gestegen serum concentraties van MMA en homocysteïne bij vit B_{12} deficiëntie te onthouden. Bepaalde andere aandoeningen kunnen stoornissen geven in de concentratie van homocysteïne en MMA, zoals bijvoorbeeld genetische defecten in enzymen betrokken in het homocysteïne metabolisme. (7)

Bepaling van holotranscobalamine II (holo-TC II)

Holo -TC II is het deel van vit B_{12} dat gebonden is aan het transcobalamine II-eiwit. Dit eiwit bindt 20-30% van het totale plasma vit B_{12}.(2, 16) De rest is gebonden aan transcobalamine I, wat een metabolisch inert complex vormt. Deze test geeft de biologische beschikbaarheid van vit B_{12} weer. (2) Holo-TC II is het eiwit dat vit B_{12} aflevert thv de weefsels. (16) Dit eiwit is verantwoordelijk voor de rechtstreekse transfer van het geabsorbeerde vit B_{12} van de ileale enterocyten naar de target cellen. (2) Een daling van de concentratie van dit eiwit, wijst op een cellulaire deficiëntie van vit B_{12}. Er wordt gesuggereerd dat het meten van de concentratie van holotranscobalamine gevoeliger zou zijn voor diagnose van vit B_{12}-deficiëntie op cellulair niveau. (16)

De metabole status van vit B_{12} is een belangrijke determinant van het holo TC II gehalte en dit wordt beïnvloed door de absorptie van vit B_{12}. (2) Dit impliceert dat een tekort aan holotranscobalamin ontstaat wanneer de toevoer van totaal cobalamine uitgeput is. (16) De diagnostische accuraatheid blijft controversieel. Het resultaat van deze test wordt beïnvloed door nierinsufficiëntie, stoornissen in de foliumzuurconcentratie, het gebruik van orale anticonceptie, myelodysplasie, bepaalde hematologische aandoeningen en alcoholisme. Het gebruik ervan wordt beperkt door het gebrek aan kennis over plaats van synthese en kinetiek, het gebrek aan systematisch onderzoek over de accuraatheid, het beperkt gebruik ervan in de praktijk en onderzoek en de gekende schommelingen tgv voedselabsorptie. (2)

Aangezien een gedaald serum vit B_{12} concentratie al geassocieerd is met klinische symptomen, zijn bepaalde studies van mening dat het bepalen van holo TC II verder niet noodzakelijk is. En dat de serum vit B_{12} concentratie een betere merker is om de vit B_{12} spiegel te bepalen bij patiënten die een risico op deficiëntie vertonen. (30)

Bijlage 6: Vitamine B_{12} deficiëntie en perifere neuropathie

Vitamine B_{12} deficiëntie veroorzaakt demyelinisatie in het centraal zenuwstelsel gevolgd door axonale degeneratie en neuronale dood, zowel in de perifere zenuwen als in de posterieure en laterale kolom van het ruggenmerg en de hersenen. De eerste klinische manifestaties zijn een verdoofd gevoel en paresthesieën in de voeten. Dit kan gevolgd worden door spierzwakte, ataxie, stoornissen in de sfincterfunctie en psychische stoornissen.(7) Een tekort aan methyl-B_{12} of inhibitie van methionine synthese zijn de belangrijkste oorzaak van de neurologische letsels bij vit B_{12} deficiëntie. Daarbij kunnen de neurologische complicaties het gevolg zijn van inflammatie, oxidatieve stress en microvasculaire ziekte geassocieerd aan hyperhomocysteinemie. (27)