

De ziekte van Addison- Biermer: vitamine B12-tekort

De ziekte van Addison-Biermer is een in potentie bedreigende en invaliderende ziekte

Bij 10% van alle mensen!?

Bij 20% van alle 60-plussers!?

Bij 60% van alle geriatrische patiënten!?

Een diagnose die nu nog veel te vaak gemist wordt.

Een behandeling die eenvoudig en goedkoop is.

De patiënten bij wie nu de diagnose gesteld is, vormen slechts het topje van de ijsberg. Er lopen nu vermoedelijk nog 1,5 tot 3 miljoen mensen in Nederland rond met dit probleem zonder dat zij dit weten. De meeste patiënten die wel gediagnosticeerd zijn worden nu nog verre van optimaal behandeld.

Inleiding: de huidige situatie in Nederland

De ziekte van Addison-Biermer: het ziektebeeld in het kort

De ziekte van Addison-Biermer, een tekort aan vitamine B12, is een ziekte die veel vaker voorkomt dan we nu weten. Van oudsher is de ziekte bekend in de vorm van twee verschillende klinische beelden: pernicieuze anemie en gecombineerde strengziekte.

Verder zal een psychiater een patiënt met een psychose, een geriater elke patiënt met een dementieel beeld en een gynaecoloog elke patiënte met recidiverende miskramen en/of verlaagde vruchtbaarheid moeten screenen op vitamine B12-tekort. Toch blijkt de ziekte nog meer verschillende gedaantes te hebben: er zijn nog allerlei andere klachten die door een vitamine B12-tekort veroorzaakt worden en niet als zodanig onderkend worden. Bijvoorbeeld: chronische vermoeidheid – tintelingen in handen en/of voeten – sensibiliteitsstoornis – branderige tong – haaruitval – spiertrillingen – geheugenverlies – concentratiezwakte – woordvindingsproblemen – depersonalisatie – autisme – slechte eetlust met gewichtsverlies – verhoogde vatbaarheid voor infectieziekten – slechte wondgenezing – parodontitis – allergieën – wazig zien – depressie – apathie – homocysteïnemie – en nog andere.

Was er in het verleden één- of tweemaal een bloedarmoede die slecht reageerde op de aanvulling van ijzer, al of niet tij-

dens de zwangerschap of rondom enkele miskramen? Is er sprake van verlaagde vruchtbaarheid? Of ben je wat ouder en heb je te maken gehad met een hartinfarct, een beroerte (CVA), een embolie of parkinsonachtige klachten? Heb je MS (Multiple Sclerose) of ALS (Amyotrofische Lateraal Sclerose) of CIDP (Chronische Inflammatoire Demyelinisatie Polyneuropathie)? Heb je een dementieel beeld? Is er sprake van autisme? Ben je chronisch depressief of heb je last gehad van een psychose? Ben je een geriatrische patiënt? Denk in al deze gevallen aan de mogelijkheid van een vitamine B12-tekort.

Hoe kan het dat de diagnose 'ziekte van Addison-Biermer' zo vaak gemist wordt?

Ik denk dat patiënten bij wie de diagnose nu wel gesteld wordt, bijna altijd de patiënten zijn met de ziekte in een gevorderd stadium en dat er bij de behandelend artsen nog te weinig kennis is over de vroege stadia van deze ziekte. Dus bij alle klachten die niet passen bij de klassieke beelden, wordt er überhaupt niet voldoende aan de ziekte gedacht.

Een andere factor waardoor vaak een verkeerde diagnose wordt gesteld, is dat er verschillende problemen zijn bij het stellen van de diagnose door middel van het nu gangbare bloedonderzoek. De normaalwaarden die nu bij het bloedonderzoek gehanteerd worden zijn veel te laag, waardoor een vitamine B12-tekort vaak niet wordt herkend. Bij bepaling van het gehalte van vitamine B12 in het bloed wordt nu meestal 140 pmol/L als ondergrens gehanteerd. Dit betekent dat bij alle patiënten die een waarde hebben die daarboven ligt, de diagnose vitamine B12-tekort wordt verworpen. In december 2005 heeft er al een artikel in het NTvG (*Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*) gestaan waarin een

pleidooi werd gehouden om de ondergrens te verhogen naar 200 pmol/L, maar zoals wel vaker gebeurt, kan het nog best tien jaar duren voordat deze nieuwe kennis tot alle behandelend artsen is doorgedrongen. Bovendien blijkt dat er op diverse plaatsen in de wereld al genoeg aanwijzingen zijn dat 300 pmol/L een nog betere ondergrens zou zijn. Hierover volgt later meer.

De huidige behandeling van vitamine B12-tekort

Op dit moment krijgen patiënten met een vitamine B12-tekort in Nederland bijna altijd tien hydroxocobalamine-injecties (ampullen met 2 ml van een rode vloeistof met 500 mcg hydroxocobalamine per ml). In België wordt standaard cyanocobalamine gebruikt. In het begin wordt dit tweemaal per week gegeven, later eenmaal per veertien dagen. Daarna zou een onderhoudsdosis van één injectie per acht weken volstaan. De richtlijn is om bij neurologische klachten de behandeling twee jaar voort te zetten. Helaas zijn er nogal wat artsen die menen dat het hele probleem is opgelost als het tekort is aangevuld, als de bloedwaarde zich heeft genormaliseerd. Zij realiseren zich dan niet dat er in de meeste gevallen sprake is van een permanent opname- en/of transportprobleem van vitamine B12. Bijna alle patiënten maken bij deze behandeling weliswaar een (soms tijdelijke) verbetering door, maar nu is nog veel te weinig bekend dat de meeste patiënten veel beter geholpen zijn met de toediening van methylcobalamine en adenosylcobalamine in plaats van hydroxocobalamine of cyanocobalamine. Dat zijn de twee enige zogenoemde effectieve vormen van vitamine B12 en die hoeven echt niet altijd geïnjecteerd te worden. Ik heb 85% van al mijn patiënten behandeld met vitamine B12-zuigtabletten in de mond, met heel goede resultaten. In de Scan-

dinavische landen en in Canada doen ze al decennialang niet anders. Hoe dit allemaal kan wordt later in dit boekje nader uitgelegd.

We kunnen vaststellen dat de grote meerderheid van de patiënten met vitamine B12-tekort de vitamine levenslang aangevuld dient te krijgen. Alleen patiënten bij wie er sprake is van een tijdelijke, behandelbare verstoring van het vitamine B12-metabolisme (bijv. als gevolg van interactie door medicijnen, alcoholisme, chronische darmontsteking) vormen hierop een uitzondering. In mijn praktijk bleek 90% van de patiënten met vitamine B12-tekort een auto-immuunprobleem te hebben, dat normaliter op reguliere wijze niet te genezen is. In mijn natuurgeneeskundige praktijk lukt dat vaak wel, zodat een proefstop van de B12-aanvulling tot de mogelijkheden behoort. Die patiënten dienen dan wel langdurig kritisch gevolgd te worden om te waken voor het terugkeren van dezelfde klachten.

Korte historie van een levensbedreigende ziekte (pernicieuze anemie)

Toen Scarth Combe, een Schotse chirurg, in 1823 een geval van bloedarmoede met dodelijke afloop beschreef, stuitte men voor het eerst op een ziekte die men ‘pernicieuze anemie’ noemde, en waarvan men de oorzaak nog niet kende. In 1855 was het vervolgens Thomas Addison, een beroemde Londense chirurg en internist, die zo’n zelfde ziektegeval beschreef. In 1872 stelde Michael Anton Biermer, een Zwitserse hoogleraar, de term ‘voortschrijdende pernicieuze anemie’ voor. Letterlijk betekent *pernicieus* ‘verderfelijk, schadelijk’. Naar de beide laatstgenoemden is de ziekte genoemd: *morbis Addison-Biermer*.

In 1926 wonnen G.R. Minot en W.P. Murphy een Nobelprijs met hun ontdekking dat de ziekte te genezen is met het innemen van grote hoeveelheden lever of leverextract. Daarna was het Castle die in 1929 ontdekte dat het aangeboden leverextract alleen werkzaam was als het gecombineerd werd met maagsap van andere mensen of dieren. Hij concludeerde dat de werkzaamheid van de antipernicieuzeanemie-factor (het leverextract, de extrinsieke factor) afhankelijk was van een stofje dat alleen bij gezonde mensen door de maagwand wordt afgescheiden. De ontdekking van de intrinsieke factor, zo werd dat stofje toen al genoemd, was een feit.

Het duurde nog tot 1948 voordat Rickes en Folkers in de Verenigde Staten, en kort daarna ook Smith en Parker in Engeland, de extrinsieke factor in zuivere kristalvorm uit runderlever konden isoleren. Hiermee was vitamine B12 voor het eerst ontdekt. Ongeveer tegelijkertijd ontdekte men dat pernicieuze anemie niet altijd te genezen was met het toedienen van de extrinsieke en de intrinsieke factor. Er was blijkbaar nog een derde stofje dat een rol speelde bij de genezing. In 1941 werd voor het eerst deze stof in zuivere vorm verkregen uit de groene bladeren van spinazie. Dit stofje kreeg de naam foliumzuur (vitamine B11); *folie* betekent 'blad'. Er is dus sprake van een functionele drie-eenheid: vitamine B12 (de extrinsieke factor), de intrinsic factor en foliumzuur.

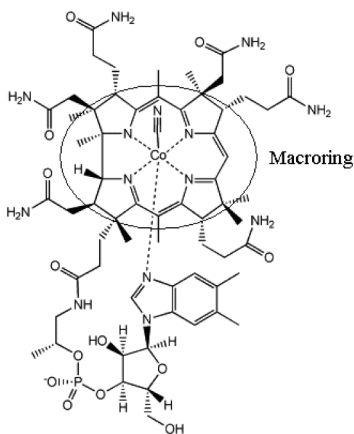
De ziekte van Addison- Biermer: vitamine B12-tekort, een veelkoppige draak

Ook al wordt een ernstig vitamine B12-gebrek nog altijd vaak *pernicieuze anemie* genoemd, het is in feite een onjuiste of misleidende benaming, omdat er bij vitamine B12-gebrek ook een andere indrukwekkende verschijningsvorm voorkomt, waarbij het gehele zenuwstelsel beschadigd raakt. Dit wordt *gecombineerde strengziekte* genoemd. Aanvankelijk stuitte men alleen op beschadiging van de perifere zenuwen, een aantasting van de zogenaamde voor- en achterstrengen van het ruggenmerg en de zenuwen die naar de armen en de benen lopen. Pas later ontdekte men dat op langere termijn ook het centrale zenuwstelsel (de hersenen) beschadigd raakt. De ene patiënt heeft last van de ene verschijningsvorm, een andere patiënt van de andere verschijningsvorm en weer een ander heeft last van beide. En dan zijn er nog talrijke patiënten die last hebben van heel andere klachten, zonder dat een van deze verschijningsvormen op de voorgrond treedt, zo blijkt uit mijn observationele analyse van 540 patiënten. Hierover zal ik later uitgebreid verslag doen. Het is wat mij betreft dus het beste om te spreken van de ziekte van Addison-Biermer als er sprake is van vitamine B12-tekort. Dit is een in de loop van jaren langzaam voortschrijdende ziekte die een ernstige bedreiging vormt en leidt

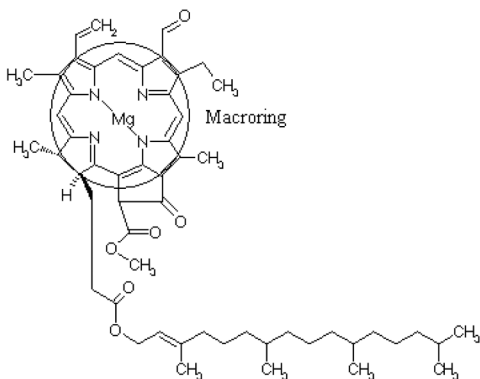
tot een sluipende invalidering van de patiënt, die dat zelfs met de dood kan bekopen als de ziekte alsmaar niet onderkend wordt. Voor de patiënt is het een strijd om het (voort)bestaan: meestal in puur fysieke zin en vaak tevens in mentaal-emotioneel opzicht.

Vitamine B12: de koning van de vitamines

Vitamine B12 (de extrinsieke factor) is een heel bijzonder stofje. Vitamine B12 onderscheidt zich in een aantal opzichten van alle andere vitamines. Het heeft als enige een mineraal element in het kerndeel: een kobaltatoom in het centrum van een macroring die door vier pyrrolringen (vijfhoek van 5 koolstofatomen) gevormd wordt.

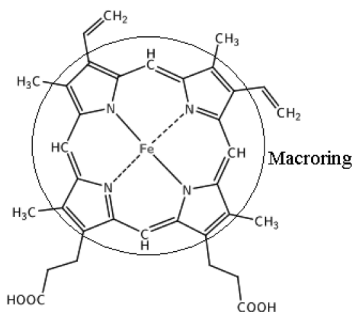


Structuurformule van vitamine B12.



Structuurformule van chlorofyl.

Deze macroring lijkt qua structuur als twee druppels water op de macroring in het *chlorofyl*, de groene bladkleurstof bij planten. Alleen ligt er bij chlorofyl een magnesiumatoom in het centrum. En de formulestructuur lijkt ook als twee druppels water op de macroring in het *hemoglobine*, de rode bloedkleurstof in het bloed van de mens (en alle zoogdieren). Alleen ligt hier in het centrum een ijzeratoom en bevat een hemoglobinemolecuul maar liefst vier macroringen (heemgroepen).



Structuurformule van de heemgroep in hemoglobine.

Er is bij dieren en mensen blijkbaar sprake van een toename van de complexiteit, een toename van de evolutionaire ontwikkeling. Het is dus wonderlijk om te zien hoe er een opvallende overeenkomst is tussen een centraal stofje uit de biochemie van de plant, het vitamine B12, dat alleen aanwezig is in dierlijk voedsel en dat gemaakt wordt door bacteriën, en een zo vitale stof als het hemoglobine in de biochemie van de mens. Chlorofyl is het stofje waarmee de plant in staat is tot het vitale proces van de fotosynthese: onder invloed van zonlicht wordt glucose gemaakt, het voedsel voor de plant. En hemoglobine is de stof waarmee alle zoogdieren in staat zijn om zuurstof te binden en te transporteren naar alle delen van het organisme. Zonder zuurstof kan een mens of dier niet leven. En dan blijkt de mens geen hemoglobine te kunnen aanmaken zonder vitamine B12.

Minimale hoeveelheid met maximaal effect

Ook opvallend en bijzonder aan vitamine B12 is het feit dat we er dagelijks maar een spoor van nodig hebben, 1-2 mcg per dag, terwijl we normaliter een voorraad (1-5 mg, dit is 1000-5000 mcg) opgeslagen hebben in de lever en de spieren, waar we twee tot tien jaar mee vooruit kunnen. Van geen enkele andere wateroplosbare vitamine hebben we een voorraad. En als je dan ook nog beseft dat het aantal functies dat vitamine B12 heeft in de totale biochemie van de mens veel groter is dan van welke andere vitamine ook en dat ze alle heel vitale functies betreffen, dan wordt wel duidelijk dat vitamine B12 de koning van alle vitamines genoemd kan worden. Het heeft niet voor niets het hoogste numerieke getal 12 gekregen van de gehele B-groep. Er zijn later nog twee andere vitamines aangewezen als vitamine B16 (dimethylglycine) en B17 (laetrille), maar wat mij betreft hadden

die beter een lager rangnummer kunnen krijgen (bijv. vitamine B8 en B9).

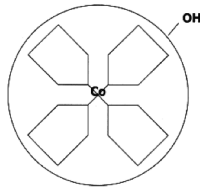
De intrinsieke factor

Er is nog een aspect van het hele vitamine B12-verhaal waardoor B12 zich onderscheidt van alle andere vitamines: het is, zoals ik eerder al beschreven heb, de enige vitamine waarvoor een klein eiwitje nodig is, dat door de pariëtaalcellen in de maagwand gevormd wordt, voor de opname vanuit de dunne darm naar het bloed. Dit eiwitje werd 'intrinsic factor' genoemd. Je kunt je afvragen waarom de schepper het zo ingewikkeld gemaakt heeft, maar het ondersteunt nóg eens de bijzondere positie die B12 heeft ten opzichte van alle andere vitamines.

Zes verschillende vormen van vitamine B12

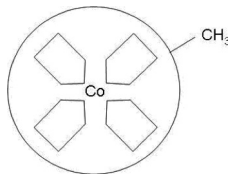
Er worden in de literatuur zes verschillende vormen van vitamine B12 beschreven (aqua-, cyano-, nitro-, hydroxo-, methyl- en adenosylcobalamine), waarvan alleen de twee laatste vormen biologisch actief blijken te zijn. Zij hebben alle dezelfde macroring, het cobalamine, maar telkens met een ander kopgroepje. Dus als een patiënt hydroxo- of cyanocobalamine krijgt toegediend, zal hij in staat moeten zijn om deze vormen om te zetten in de twee effectieve eindmetabolieten. Bijvoorbeeld door het hydroxylgroepje te vervangen door een methylgroep. Waar in de literatuur vermeld staat dat 1 op de 10 patiënten dat niet kunnen, blijkt 90% van de patiënten in mijn praktijk niet in staat te zijn om te methyleren. Over hoe het zit met de omzetting naar adenosylcobalamine is nog helemaal niets bekend. Misschien zit er normaal al voldoende adenosylcobalamine in ons voedsel. Het is opvallend om te zien dat er tot nu toe in de medische

wereld zoveel aandacht is voor methylcobalamine en nauwelijks aandacht voor adenosylcobalamine, terwijl ze beide actief zijn in het menselijk lichaam en ieder een andere functie vervullen.



Hydroxocobalamine

Boven: Geschematiseerde structuurformule van hydroxocobalamine (met hydroxylgroep). Onder: Idem van methylcobalamine (met methylgroep).



Methylcobalamine

Naast deze zes vormen van vitamine B12 blijken er nog 20 andere vitamine B12-analogen (B12-lookalikes) in het menselijk lichaam te kunnen voorkomen, die echter geen B12-functie kunnen vervullen. In het laboratorium blijken er ongeveer 50 vitamine B12-analogen gesynthetiseerd te kunnen worden.

De lange en kwetsbare route van vitamine B12 in ons lichaam

Terwijl vitamine B12 een uiterst vitaal en onmisbaar stofje is, is het tegelijk afhankelijk van een groot aantal andere facto-

ren om zijn werking in alle effectorganen te kunnen uitoefenen. Ik zal hier beschrijven welke lange weg met allerlei obstakels vitamine B12 in ons lichaam te gaan heeft. Vitamine B12 is de enige vitamine die niet door planten of dieren gemaakt kan worden. Het wordt alleen gesynthetiseerd door bacteriën. Omdat de mens vitamine B12 niet zelf kan maken, moeten we het opnemen uit ons voedsel. Vitamine B12 zit alleen in dierlijk voedsel: vlees, vis, melk en eieren en vooral veel in lever. Daarom zouden vegetariërs en met name veganisten een grotere kans op een vitamine B12-tekort hebben door een onvoldoende aanbod. Het aantal door mij behandelde patiënten dat vegetariër is, is echter heel klein. Dus dat vegetariërs heel erg moeten oppassen voor vitamine B12-tekort lijkt in de praktijk heel erg mee te vallen.

1. Direct na consumptie wordt vitamine B12 gebonden aan *R-proteïnes*, gemaakt door de speekselklieren in de mond en het maagslijmvlies. In het zure milieu van de maag is de B12 sterker aan de R-proteïnes gebonden dan aan de intrinsic factor, die later genoemd zal worden. Onder invloed van spijsverteringssappen van de alveesklier komt vitamine B12 pas na de maag gepasseerd te zijn weer los van de R-proteïnes. Dit betekent dat er onvoldoende vitamine B12 beschikbaar zal zijn als de alveesklier niet naar behoren functioneert, bijvoorbeeld wanneer er sprake is van Exocriene Pancreas Insufficiëntie (EPI). Dit is een functiestoornis van de exocriene pancreas (de alveesklier) die door verschillende oorzaken kan ontstaan: aangeboren problemen zoals bij de ziekte mucoviscoïdosis (ofwel cystic fibrosis = taaislijmziekte), chronische pancreatitis (herhaalde ontstekingen), of een tumor van de alveesklier.