

- 17 Graham DY, Opekun AR, Klein PD. Clarithromycin for the eradication of *H. pylori* (abstract). The first international conference on the macrolides, azalides and streptogramins (ICMAS). Princeton, NJ: Wallace Communications, 1991: 258.
- 18 Cellini L, Marzio L, DiGirolamo AD, Allocati N, Grossi L, Dainelli B. Enhanced clearing of *Helicobacter pylori* after omeprazole plus roxithromycin treatment. *Fems Microbiol Lett* 1991; 84: 255-8.
- 19 Ravdin JI, Skilogiannis J. In vitro susceptibilities of *Entamoeba histolytica* to azithromycin, CP-63,956, erythromycin, and metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 960-2.
- 20 Aldridge KE, Schiro DD, Varner LM. In vitro antistaphylococcal activity and testing of RP 59500, a new streptogramin, by two methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 854-5.
- 21 Lassman HB, Puri SK, Ho I, Sabo R, Mezzino MJ. Pharmacokinetics of roxithromycin (RU 965). *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 141-52.
- 22 Melcher GP, Hadfield TL, Gaines JK, Winn RE. Comparative efficacy and toxicity of roxithromycin and erythromycin ethylsuccinate in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 549-56.
- 23 Guay DRP. Pharmacokinetics of new macrolides. *Infect Med* 1992; 9 (Suppl A): 31-8.
- 24 Chu SY, Park Y, Locke C, Wilson DS, Cavanaugh JC. Drug-food interaction potential of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 32-6.
- 25 Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991; 91: 23S-6S.
- 26 Mertens JCC, Barneveld PWC, Asin HRG, Ligvoet E, Visser MR, Hoepelman AIM. A double-blind randomized study comparing the efficacy and safety of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1456-9.
- 27 Bachand Jr RT. Comparative study of clarithromycin and ampicillin in the treatment of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl A): 91-100.
- 28 Johnson RB. The role of azalide antibiotics in the treatment of Chlamydia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1794-6.
- 29 Schönwald S, Skerk V, Petricevic I, Car V, Majerus-Misic L, Gunjaca M. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 877-9.
- 30 Poirier R. Comparative study of clarithromycin and roxithromycin in the treatment of community acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl A): 109-16.
- 31 Kiani R. Double-blind, double-dummy comparison of azithromycin and cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 880-4.
- 32 Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 564-9.
- 33 Young LS, Wiviott L, Wu M, Kolonoski P, Bolan R, Inderlied CB. Azithromycin for treatment of *Mycobacterium avium*-intracellular complex infection in patients with AIDS. *Lancet* 1991; 338: 1107-9.

Aanvaard op 3 juli 1992

Capita selecta

Fysiologie en pathofysiologie van de 'intrinsic factor'-secretie en de cobalamine(vitamine B₁₂)-absorptie

H. P. M. FESTEN

Met een elegant onderzoek toonde Castle in 1929 aan dat twee stoffen nodig zijn om pernicieuze anemie te behandelen.¹ De ene, aanwezig in vlees, noemde hij 'extrinsic factor'; deze werd later gedefinieerd als vitamine B₁₂ of cobalamine. De andere, die in maagzuur aanwezig is, wordt nog steeds 'intrinsic factor' genoemd. Sinds deze ontdekking hebben de wijze van secretie en het werkingsmechanisme van de intrinsic factor menig onderzoeker geïntrigeerd en geleidelijk zijn veel raadsels opgelost. Tegelijkertijd zijn de inzichten in de functies en het absorptiemechanisme van cobalamine verdiept. Dit artikel geeft een overzicht van de fysiologie en pathofysiologie van de intrinsic factor-secretie en de cobalamine-absorptie met speciale aandacht voor de klinische aspecten hiervan.

INTRINSIC FACTOR

Fysiologie

Intrinsic factor is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van 45.000 tot 60.000, maar de exacte structuur is nog niet bekend. De stof wordt geproduceerd door de

pariëtale cel, waarin ze is aangetoond op de perinucleaire membranen, het ruw endoplasmatisch reticulum, het Golgi-apparaat en de tubulovesiculaire membranen.² De hoeveelheid intrinsic factor die wordt gesecerneerd gaat de fysiologische behoefte ver te boven. Intrinsic factor is nodig voor de absorptie van cobalamine (vitamine B₁₂), maar is hiervoor niet het enige vereiste, zoals later zal blijken. Intrinsic factor is stabiel bij een lage pH, maar wordt peptisch verteerd in onbehandeld maagsap, een proces dat wordt versneld bij lichaamstemperatuur en bij -20°C, maar vertraagd bij kamertemperatuur.^{3,4} Daarom dient maagsap bestemd voor intrinsic factor-bepaling te worden verzameld bij kamertemperatuur en daarna geneutraliseerd of gedepepsineerd alvorens te worden bewaard bij -20°C. De secretie van intrinsic factor loopt parallel met die van maagzuur: een geringe maagzuurproductie gaat gepaard met een geringe productie van intrinsic factor.⁵ Recentelijk hebben wij vastgesteld dat bij patiënten met het Zollinger-Ellison-syndroom, een syndroom dat gepaard gaat met een zeer hoge maagzuurproductie, ook de productie van intrinsic factor verhoogd is.

Stimulatie en remming

De intrinsic factor-secretie wordt gestimuleerd via alle mechanismen waarvan bekend is dat ze het maagzuur

Groot Ziekengasthuis, afd. Interne Geneeskunde, Nieuwstraat 34, 5211 NL 's-Hertogenbosch.
Dr. H. P. M. Festen, internist-gastro-enteroloog.

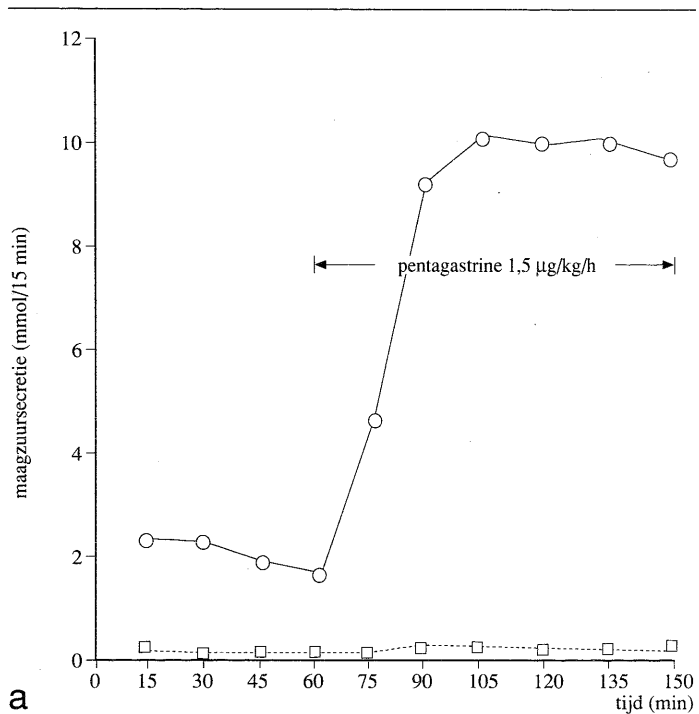
stimuleren, zoals histamine,⁶ (penta)gastrine,^{7,8} en acetylcholine.^{8,9} De secretiepatronen van maagzuur en intrinsic factor zijn echter duidelijk verschillend. Direct na stimulatie bereikt de intrinsic factor-secretie een hoge piek, gevolgd door een veel lager gestimuleerd secretieplateau. De secretie van maagzuur daarentegen neemt geleidelijk toe na stimulatie tot een veel hoger gestimuleerd secretieplateau. Er zijn 2 hypothesen om deze verschillen te verklaren. Volgens de ene is de hoge piek van de intrinsic factor-secretie direct na stimulatie het gevolg van het vrijkomen van opgeslagen, gepreformeerde intrinsic factor. Maar de waarneming dat elkaar opvolgende verhogingen van de pentagastrinestimulatie steeds opnieuw een piek van de intrinsic factor-secretie teweegbrengen, steunt deze hypothese niet.¹⁰ Ook zijn er nooit voorraden van intrinsic factor in de pariëtale cel aangetoond. De tweede hypothese stelt dat de snelle daling van de intrinsic factor-secretie die volgt op de aanvankelijke hoge piek na stimulatie wordt veroorzaakt door het remmende effect dat maagzuur op de secretie van intrinsic factor heeft. Volgens deze theorie geeft de hoge piek na stimulatie de ongeremde secretie van intrinsic factor weer. Daarbij wordt voorondersteld dat de intrinsic factor-secretie na stimulatie sneller wordt geëffectueerd dan de maagzuursecretie. Het secretiepatroon na stimulatie van beide substanties zou kunnen overeenstemmen met deze theorie (figuur),¹¹ en in vitro is inderdaad aangetoond dat maagzuur de secretie van intrinsic factor remt.¹²

Er zijn meer bewijzen dat de secretie van maagzuur en intrinsic factor via verschillende wegen verloopt. Beide zijn weliswaar verminderd na vagusremming door bijvoorbeeld atropine of na vagotomie,¹³ en ook H₂-receptorantagonisten,^{14,15} synthetische prostaglandinen,¹⁶ en somatostatine,¹⁷ remmen zowel de secretie van maagzuur als die van intrinsic factor. Secretine daarentegen,¹⁸ en de waterstof-kalium-adenosine-trifosfatase-antagonist omeprazol,¹¹ onderdrukken wel de productie van het maagzuur, maar niet die van de intrinsic factor, in het laatste geval zelfs niet wanneer de maagzuurproductie vrijwel volledig is geblokkeerd (zie figuur).

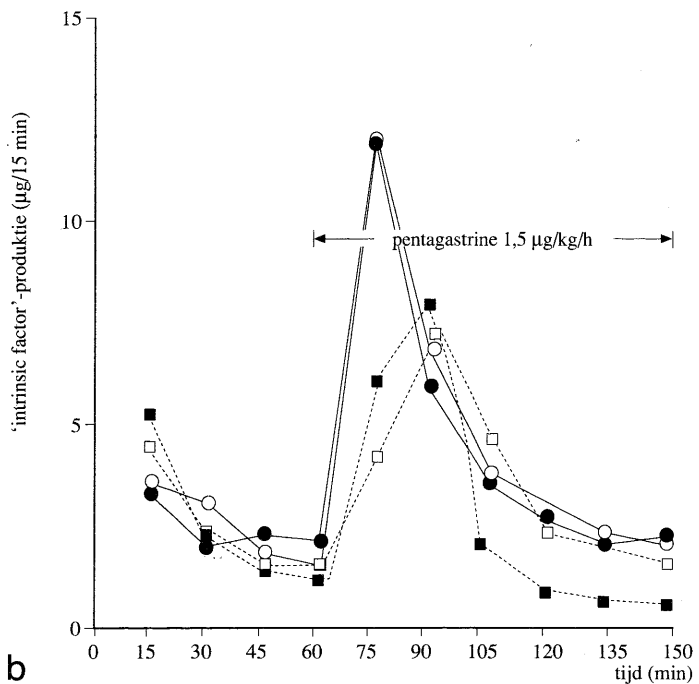
COBALAMINE-ABSORPTIE

Fysiologie

Vitamine B₁₂ is strikt genomen alleen cyanocobalamine. Omdat er verscheidene biologisch actieve cobalaminen zijn, is het beter hier de term 'cobalamine' te gebruiken dan de term 'vitamine B₁₂'. De enige natuurlijke bron van cobalamine is dierlijk eiwit. De belangrijkste biologisch actieve cobalaminen in de voeding zijn methylcobalamine, deoxyadenosylcobalamine en hydroxocobalamine. De fysiologische dagelijkse behoefte bedraagt minder dan 1 µg, terwijl de dagelijkse opname ongeveer 4 µg bedraagt. In de maag wordt het cobalamine losgemaakt van zijn eiwitbinding door middel van peptische vertering en vervolgens gebonden aan het R-proteïne. Met de benaming 'R-proteïne' wordt een groep van cobalamine-bindende eiwitten aangeduid. R-proteïnen zijn aangetoond in speeksel, maagsap, gal, darmsappen en granulose-



a



b

(a) Gemiddelde maagzuursecretie (mmol/15 min) na toediening van 1,5 µg/kg/h pentagastrine, vóór (○) en tijdens (□) toediening van 60 mg omeprazol gedurende 9 dagen aan 8 gezonde vrijwilligers. (b) Gemiddelde 'intrinsic factor'-productie (µg/15 min) na toediening van 1,5 µg/kg/h pentagastrine, tijdens perfusie van de maag met fysiologisch zout (○) en met 0,1 m HCl (●) en tijdens toediening van 60 mg omeprazol met fysiologisch zout (□) en 60 mg omeprazol met 0,1 m HCl (■). Ook dit onderzoek werd bij 8 gezonde vrijwilligers uitgevoerd. Let op de verschillende secretiepatronen van maagzuur en intrinsic factor vóór toediening van het geneesmiddel. Tijdens toediening van omeprazol verandert de secretie van intrinsic factor niet duidelijk, terwijl er vrijwel geen maagzuur meer wordt geproduceerd. (Overgenomen met toestemming van de uitgever.¹¹)

cyten. Er is weinig van bekend en de functie van een aantal is voornamelijk onduidelijk. Het R-proteïne waarvan het cobalamine in de maag wordt gebonden, wordt waarschijnlijk door de speekselklieren geproduceerd. Voor zover bekend is er, wat de cobalamine-resorptie betreft, in alle omstandigheden een overmaat aanwezig.

Het cobalamine-R-proteïnecomplex passeert de pylorus en wordt door pancreasenzymen gesplitst in het duodenum.¹⁹ Pas dan wordt cobalamine aan intrinsic factor gebonden. Het cobalamine-intrinsic-factor-complex passeert de dunne darm en bindt aan receptoren in het terminale ileum. Vandaar wordt het cobalamine door het celmembraan getransporteerd en in de portale bloedstroom gebonden aan transcobalamine II. Cobalamine circuleert in de enterohepatische kringloop en 90% van het cobalamine dat via de gal wordt uitgescheiden wordt opnieuw geresorbeerd. Gewoonlijk is er ongeveer 2 mg cobalamine in voorraad in de lever en nog eens 2 mg op diverse andere plaatsen in het lichaam. Op deze wijze heeft het lichaam voldoende voorraad voor 3 tot 6 jaar wanneer de absorptie van cobalamine plotseling zou stoppen.

Pathofysiologie van de cobalamine-malabsorptie

Zoals bij de tamelijk gecompliceerde wijze van absorptie valt te verwachten, kan de pathofysiologie van de cobalamine-malabsorptie divers en multifactorieel zijn.

Voedingsdeficiëntie. Zoals hiervoor al is aangegeven, is normaal gesproken de dagelijkse opname van cobalamine met de voeding ongeveer 4 maal zo groot als de behoefte. Ook is het vrijwel niet mogelijk om alle dierlijk eiwit uit de voeding weg te laten, omdat er veel verborgen bronnen zijn. Daarnaast gaat het lichaam zeer economisch om met het eenmaal geresorbeerde cobalamine, bijvoorbeeld door middel van de enterohepatische kringloop. Om deze redenen is een cobalamine-deficiëntie als gevolg van voedingsdeficiëntie zeer ongewoon; deze komt slechts uiterst zelden voor bij een enkele, zeer consequente veganist, en dan pas na vele jaren. Bij voedingsdeficiëntie zijn uiteraard alle tests met betrekking tot de absorptie van cobalamine normaal.

Hypo- en achloorhydrie. Maagzuur en pepsine zijn nodig om het cobalamine, in de voeding gebonden aan dierlijk eiwit, vrij te maken van zijn eiwitbinding. Door een lage maagzuurproductie of door afwezigheid van maagzuurproductie kan daarom de cobalamine-absorptie verminderd zijn; de oorzaak is dan niet een tekort aan intrinsic factor, maar een verminderde peptische activiteit. Inmiddels is aangetoond dat op deze wijze een cobalamine-deficiëntie kan ontstaan die klinische consequenties heeft.^{20 21} Als gevolg van progressieve atrofie van het maagslijmvlies neemt met het stijgen van de leeftijd de maagzuurproductie af. Marginale of verlaagde serum-cobalamine-spiegels worden dan ook bij ouderen nogal eens waargenomen.^{22 23} Er zijn aanwijzingen dat het diagnostiseren en behandelen van dergelijke deficiënties van belang kan zijn, omdat onbegrepen neurologische en hematologische verschijnselen hiermee soms kunnen worden verklaard.^{24 25} Niet alleen fysiologische, maar ook chirurgisch of medicamenteus geïnduceerde

hypochloorhydrie kan de cobalamine-absorptie verstoren. Zo is aangetoond dat tijdens behandeling met cimetidine de absorptie van aan eiwit gebonden cobalamine is verminderd.²⁶ Cimetidine remt echter niet alleen de secretie van maagzuur maar ook die van intrinsic factor, zodat ook een verminderde intrinsic factor-secretie nog een rol kan spelen.^{14 15} Klinisch zijn de effecten van de H₂-receptorantagonisten op de absorptie van cobalamine echter niet van belang. Omeprazol remt de maagzuursecretie zeer krachtig en selectief, zonder dat het de intrinsic factor-secretie beïnvloedt.¹¹ Ook tijdens het gebruik van omeprazol is de absorptie van aan eiwit gebonden cobalamine verminderd.²⁷ Hieruit blijkt dat maagzuursecretieremmende geneesmiddelen de absorptie van cobalamine kunnen doen afnemen, enkel door vermindering van de peptische activiteit. Er bestaat een duidelijke tendens tot het steeds langer voorschrijven van steeds krachtiger werkzame maagzuurremmers als alternatief voor chirurgische therapie. Bij oudere patiënten, die toch al neigen tot lagere cobalamine-spiegels, kan het beschreven mechanisme dan mogelijk van belang zijn. Het probleem is eenvoudig op te lossen door orale toediening van vrij cobalamine.

In geval van cobalamine-malabsorptie vanwege een hypo- of achloorhydrie zal de Schilling-test geen afwijking tonen, omdat de opname van het hierbij gebruikte vrije cobalamine normaal verloopt. Een gemodificeerde Schilling-test echter, uitgevoerd met aan eiwit gebonden cobalamine, zal een gestoorde opname te zien geven.^{20 21}

Pancreasinsufficiëntie. De exocriene pancreasfunctie speelt wel een rol bij de absorptie van cobalamine, zoals wij hiervoor zagen, maar geheel duidelijk is deze niet. Zo blijkt een eventuele cobalamine-deficiëntie bij een aantal – maar niet bij alle – patiënten met een pancreasinsufficiëntie te behandelen door pancreasenzym-suppletie. Ook blijkt er geen correlatie te bestaan tussen de mate van pancreasinsufficiëntie en het optreden van cobalamine-deficiëntie en is het herstel van de cobalamine-absorptie na enzym-suppletie maar partieel.²⁸⁻³⁰ Daarom wordt verondersteld dat ook de bicarbonaat-secretie door het pancreas een rol speelt bij het proces van cobalamine-absorptie. Waarschijnlijk zorgt het bicarbonaat voor een gunstige pH om de overdracht van cobalamine van het R-proteïne aan intrinsic factor te bevorderen.³¹ Hoe dan ook, cobalamine-deficiëntie wordt niet vaak waargenomen bij patiënten met een pancreasinsufficiëntie. Het kan zijn dat de andere klachten die deze patiënten meestal hebben ertoe leiden dat met pancreasenzym-suppletie wordt gestart voordat zich een cobalamine-deficiëntie kan ontwikkelen. Het klinisch belang van dit verschijnsel is daarom beperkt.

Bij patiënten met een pancreasinsufficiëntie die geen enzym-suppletie krijgen, toont zowel de gewone Schilling-test als de Schilling-test met eiwitgebonden cobalamine een gestoorde opname.

Intrinsic factor-deficiëntie. Een tekort aan intrinsic factor is de meest voorkomende oorzaak van cobalamine-malabsorptie en -deficiëntie. De meeste patiënten zullen tegelijkertijd geen maagzuur en intrinsic factor produceren. Dit kan al dan niet samengaan met antistof-

fen in het serum tegen pariëtale cellen en intrinsic factor. Dit klassieke beeld van een pernicioze anemie komt meestal voor bij patiënten van rond de 60 jaar, maar wordt soms ook waargenomen bij veel jongere patiënten die de congenitale vorm van deze ziekte hebben. Er zijn enkele varianten van dit klassieke beeld. Zo zijn er patiënten beschreven die een normale maagzuurproductie hebben, maar een afwijkende vorm van intrinsic factor produceren die zeer gevoelig is voor maagzuur en eiwit-splitsende enzymen.³² Dit ziektebeeld is evenwel zeldzaam en er zijn maar enkele gevallen gerapporteerd. Nog een andere, even zeldzame afwijking is de secretie van een inactieve vorm van intrinsic factor met een uitzonderlijk kleine affiniteit tot de receptoren in het ileum.³³

Benadrukt moet worden dat niet alle patiënten met een pernicioze anemie het volledige beeld tonen van lage serum-cobalamine-spiegels en een macrocytaire, hemolytische anemie.³⁴ Soms staan neurologische symptomen op de voorgrond en sommige patiënten hebben enkel vage klachten die overgaan na suppletie van cobalamine. Ook marginaal verlaagde serum-cobalamine-spiegels dienen daarom niet te worden genegeerd.

In geval van een pernicioze anemie is er een vrijwel totale malabsorptie van cobalamine; alleen via passieve diffusie door het slijmvlies vindt er nog enige, maar onvoldoende, opname plaats. Schilling-tests – zowel die met vrij als die met eiwitgebonden cobalamine – tonen een gestoorde opname; toevoeging van intrinsic factor normaliseert het verloop van beide tests.

Sommige patiënten met een ernstige cobalamine-deficiëntie laten een volledig malabsorptiesyndroom zien. Dit wordt veroorzaakt door de destructie van de enterocyt die plaatsvindt bij een ernstig gebrek aan cobalamine.³⁵ Deze aandoening verdwijnt snel na suppletie van cobalamine. Een tweemaandelijks intramusculaire injectie met 1000 µg hydroxocobalamine doet alle afwijkingen bij patiënten met een pernicioze anemie verdwijnen. Het is in principe ook mogelijk om bij pernicioza cobalamine per os te suppleren; wel dient dan dagelijks 1000 µg te worden toegediend.³⁶ De absorptie vindt dan plaats door passieve diffusie, maar is nogal onvoorspelbaar.

Na een totale maagresectie dient uiteraard cobalamine te worden gesuppleerd. Na een partiële maagresectie, zowel Billroth I als II, ontstaat bij ongeveer 30% van de patiënten een cobalamine-deficiëntie.³⁷ De oorzaak hiervan is niet een tekort aan intrinsic factor, maar malab-

sorptie van eiwitgebonden cobalamine als gevolg van de afgenomen peptische activiteit door de hypochloorhydrie, waarvan het mechanisme hiervoor is beschreven.²⁰ In de meeste gevallen is de cobalamine-deficiëntie dan ook mild. Ook is gesuggereerd dat een versnelde voedselpassage door het duodenum bij deze patiënten zou bijdragen tot een verminderde absorptie van cobalamine, omdat de splitsing van het cobalamine-R-proteïne-complex hierdoor zou worden belemmerd. Er zijn evenwel geen bewijzen voor deze theorie.

Bacteriële overgroei en parasitaire infecties. Bacteriële overgroei in de dunne darm heeft cobalamine-deficiëntie tot gevolg, die verdwijnt na behandeling met antibiotica.³⁸ Alle bacteriën die worden gekweekt uit de dunne darm in geval van bacteriële overgroei binden het vrije cobalamine, maar de meeste hebben een kleine affiniteit tot het cobalamine-intrinsic-factor-complex. Het blijkt dat vooral de Gram-negatieve anaërobe bacteriën (*Bacteroides*) het cobalamine-intrinsic-factor-complex binden en ze zijn waarschijnlijk de oorzaak van de cobalamine-deficiëntie bij deze patiënten.³⁹

Bij een infectie met de parasiet *Diphyllobothrium latum* (brede lintworm), die overigens niet endemisch is in Nederland, is de absorptie van cobalamine ook verstoord. Deze parasiet maakt het cobalamine los van zijn binding aan intrinsic factor in de dunne darm, waarna het niet meer kan worden geabsorbeerd. Ook *Giardia lamblia* stoort de opname van cobalamine, maar het is niet duidelijk via welk mechanisme.

Bij patiënten met bacteriële overgroei of de genoemde parasitaire infestaties tonen alle tests met betrekking tot de absorptie van cobalamine een gestoorde opname.

Ziekten van het ileum. De receptoren waaraan het cobalamine-intrinsic-factor-complex wordt gebonden, zijn gelokaliseerd in het terminale ileum. Cobalamine-malabsorptie treedt zonder uitzondering op na resectie van 100 cm van het distale ileum, maar kan al optreden bij ziekten of resectie betreffende 50 cm van de laatste ileumlis.⁴⁰ Tot dergelijke aandoeningen behoren de ziekte van Crohn, maligne lymfoom, radiatie-enteritis, tuberculose, coeliakie en tropische spruw. Bij de ziekte van Crohn is een eventuele cobalamine-malabsorptie afhankelijk van de ernst en de uitbreiding van de ziekte in het distale ileum. Bij coeliakie is de cobalamine-deficiëntie meestal mild en treedt alleen op indien het terminale ileum in het ziekteproces is betrokken.⁴¹ Het Imerslund-Gräsbeck-syndroom is een zeldzame familiale aan-

Resultaten van verschillende tests voor de differentiële diagnose van cobalamine-malabsorptie; in de laatste kolom wordt de aan te bevelen aanvullende diagnostiek vermeld

oorzaak	Schilling-test	Schilling-test met aan eiwit gebonden cobalamine	Schilling-test met toevoeging van 'intrinsic factor'	aanvullende diagnostiek
voedingsdeficiëntie	normaal	normaal	normaal	anamnese
verminderde peptische activiteit	normaal	abnormaal	normaal	pentagastrine-test
tekort aan intrinsic factor	abnormaal	abnormaal	normaal	antilichamen tegen pariëtale cellen en intrinsic factor
pancreasinsufficiëntie	abnormaal	abnormaal	abnormaal	vetuitscheiding in de faeces
bacteriële overgroei	abnormaal	abnormaal	abnormaal	H ₂ -ademtest
ziekten van het ileum	abnormaal	abnormaal	abnormaal	enteroclysis

doening waarbij een selectieve cobalamine-malabsorptie bestaat, waarschijnlijk door een defect aan de receptoren in het terminale ileum.⁴²

Alle tests met betrekking tot de absorptie van cobalamine tonen een gestoorde opname bij patiënten met een cobalamine-deficiëntie veroorzaakt door een afwijking aan het ileum.

DE DIAGNOSTIEK VAN COBALAMINE-MALABSORPTIE

Uit het voorgaande valt af te leiden dat cobalamine-malabsorptie vele verschillende oorzaken kan hebben. De diagnostiek bij een cobalamine-deficiëntie vereist daarom een veelzijdige benadering. Bij patiënten bij wie een bepaalde ziekte de oorzaak is, bijvoorbeeld de ziekte van Crohn of een malabsorptiesyndroom, kunnen de begeleidende verschijnselen hiervan leiden tot de diagnose. Bij voedingsdeficiëntie en na een maag- of ileumresectie zal de anamnese de sleutel tot de diagnose zijn. In een aantal gevallen zijn tests met betrekking tot de absorptie van cobalamine aangewezen. De klassieke test wat dit betreft is de Schilling-test, maar deze maakt geen onderscheid tussen alle verschillende resorptiestoornissen. De klassieke Schilling-test meet de absorptie van het vrije cobalamine. Varianten hierop zijn de Schilling-test uitgevoerd met aan eiwit gebonden cobalamine en de Schilling-test met toevoeging van intrinsic factor. Deze tests kunnen behulpzaam zijn bij de differentiële diagnostiek van cobalamine-malabsorptie en verschillende toepassingen van deze tests zijn in het voorgaande aangegeven.

Enkele aanwijzingen voor het onderzoek naar de oorzaak van cobalamine-deficiëntie zijn gegeven in de tabel.

LITERATUUR

- 1 Castle WB. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. *Am J Med Sci* 1929; 178: 748-64.
- 2 Levine JS, Nakane PK, Allen RH. Immunocytochemical localization of human intrinsic factor: the nonstimulated stomach. *Gastroenterology* 1980; 79: 493-502.
- 3 Doscherholmen A, Silvis SE. Effect of time, temperature, and peptic activity on intrinsic factor content of acid gastric juice. *Gastroenterology* 1971; 61: 844-9.
- 4 Doscherholmen A, Silvis SE. Accelerated peptic activity in ice. *Cryobiology* 1971; 8: 577-80.
- 5 Rödbro P. The intrinsic factor secretion in localized gastric disorders. *Acta Med Scand* 1970; 188: 457-63.
- 6 Rödbro P. Histamine stimulation of gastric intrinsic factor secretion. *Acta Med Scand* 1970; 188: 451-5.
- 7 Irvine WJ. Effect of gastrin I and II on secretion of intrinsic factor. *Lancet* 1965; i: 736-7.
- 8 Vatn MH, Schrupf E, Myren J. The effect of carbachol and pentagastrin on the gastric secretion of acid, pepsin, and intrinsic factor (IF) in man. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 55-8.
- 9 Vatn MH, Myren J. Gastric secretory response to different doses of carbachol and pentagastrin in man. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 421-5.
- 10 Vatn MH, Petersen H, Myren J. The effect of graded doses of pentagastrin and secretin on the intrinsic factor (IF) secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 691-5.
- 11 Festen HPM, Tuynman HARE, Hollander W den, Meuwissen SGM. Repeated high oral doses of omeprazole do not affect intrinsic factor secretion: proof of a selective mode of action. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 375-9.

- 12 Kapadia CR, Donaldson Jr RM. Macromolecular secretion by isolated gastric mucosa: fundamental differences in pepsinogen and intrinsic factor secretion. *Gastroenterology* 1978; 74: 535-9.
- 13 Vatn MH, Semb LS, Schrupf E. The effect of atropine and vagotomy on the secretion of gastric intrinsic factor (IF) in man. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 59-64.
- 14 Binder HJ, Donaldson Jr RM. Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion. *Gastroenterology* 1978; 74: 371-5.
- 15 Sharpe PC, Mills JG, Horton MA, Hunt RH, Vincent SH, Milton-Thompson GJ. Histamine H₂ receptors and intrinsic factor secretion. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 377-84.
- 16 Zucker KA, Adrian TE, Ballantyne GH, Modlin IM. Prostaglandin E analogue inhibition of intrinsic factor release. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 650-4.
- 17 Schrupf E, Vatn MH, Hanssen KF, Semb LS, Myren J. Somatostatin inhibits insulin stimulated gastrin release and gastric secretion of acid, pepsin, and intrinsic factor (IF) in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 517-20.
- 18 Vatn MH, Berstad A, Myren J. The effect of exogenous secretin and cholecystokinin (CCK) on pentagastrin stimulated intrinsic factor (IF) secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 313-7.
- 19 Toskes PP, Smith GW, Francis GM, Sander EG. Evidence that pancreatic proteases enhance vitamin B₁₂ absorption by acting on crude preparations of hog gastric intrinsic factor and human gastric juice. *Gastroenterology* 1977; 72: 31-6.
- 20 Doscherholmen A, Swaim WR. Impaired assimilation of egg Co57 vitamin B₁₂ in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973; 64: 913-9.
- 21 King CE, Leibach J, Toskes PP. Clinically significant vitamin B₁₂ deficiency secondary to malabsorption of protein-bound vitamin B₁₂. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 397-402.
- 22 Carmel R, Sinow RM, Siegel ME, Samloff IM. Food cobalamin malabsorption occurs frequently in patients with unexplained low serum cobalamin levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1715-9.
- 23 Nilsson-Ehle H, Landhal S, Lindstedt G, et al. Low serum cobalamin levels in a population study of 70- and 75-year old subjects: gastrointestinal causes and hematological effects. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 716-23.
- 24 Herbert V. Don't ignore low serum cobalamin (vitamin B₁₂) levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1705-7.
- 25 Holt PR, Rosenberg IH, Russell RM. Causes and consequences of hypochlorhydria in the elderly. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 933-7.
- 26 Steinberg WM, King CE, Toskes PP. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 188-92.
- 27 Festen H, Tertoolen J. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 94: A125.
- 28 Marcoullis G, Parmentier Y, Nicolas JP, Jimenez M, Gerard P. Cobalamin malabsorption due to non-degradation of R proteins in the human intestine: inhibited cobalamin absorption in exocrine pancreatic dysfunction. *J Clin Invest* 1980; 66: 430-40.
- 29 Toskes PP, Hansell J, Cerda J, Deren JJ. Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1971; 284: 627-32.
- 30 Matuchansky C, Rambaud JC, Modigliani R, Bernier JJ. Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1974; 67: 406-7.
- 31 Veeger W, Abels J, Helleman N, Nieweg HO. Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on the absorption of vitamin B₁₂ and fat in pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1962; 267: 1341-4.
- 32 Yang YM, Ducos R, Rosenberg AJ, et al. Cobalamin malabsorption in three siblings due to an abnormal intrinsic factor that is markedly susceptible to acid and proteolysis. *J Clin Invest* 1985; 76: 2057-65.
- 33 Katz M, Lee SK, Cooper BA. Vitamin B₁₂ malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor. *N Engl J Med* 1972; 287: 425-9.
- 34 Carmel R. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1712-4.
- 35 Lindenbaum J, Pezzimenti JF, Shea N. Small intestinal function in vitamin B₁₂ deficiency. *Ann Intern Med* 1974; 80: 326-31.
- 36 Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia: medicine's best kept secret? *JAMA* 1991; 265: 94-5.
- 37 Deller DJ, Richards WCD, Witts LJ. Changes in the blood after partial gastrectomy with special reference to vitamin B₁₂. *Q J Med* 1962; 31: 89-102.

- ³⁸ Schjónsby H, Drasar BS, Tabaqchali S, Booth CC. Uptake of vitamin B₁₂ by intestinal bacteria in the stagnant loop syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 41-7.
- ³⁹ Welkos SL, Toskes PP, Baer H. Importance of anaerobic bacteria in the cobalamin malabsorption of the experimental rat blind loop syndrome. *Gastroenterology* 1981; 80: 313-20.
- ⁴⁰ Filipsson S, Hulten L, Lindstedt G. Malabsorption of fat and vitamin B₁₂ before and after intestinal resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 529-36.

- ⁴¹ Stewart JS, Pollock DJ, Hoffbrand AV, Mollin DL, Booth CC. A study of proximal and distal intestinal structure and absorptive function in idiopathic steatorrhoea. *Q J Med* 1967; 36: 425-44.
- ⁴² Mackenzie IL, Donaldson RM, Trier JS, Mathan VI. Ileal mucosa in familial selective vitamin B₁₂ malabsorption. *N Engl J Med* 1972; 286: 1021-5.

Aanvaard op 3 december 1991

Voor de praktijk

Hoest als bijwerking van angiotensine-‘converting’-enzym-remmers

N. A. E. M. EVERS, A. A. F. BAAS EN C. VAN DER MEER

Hoesten is een krachtige fysiologische respons om de centrale luchtwegen vrij te maken van geïnhaleerde partikels en overmatig secreet. Wanneer dit ‘klarende’ aspect ontbreekt, wordt hoesten tot een hinderlijk symptoom. Hoesten komt in het algemeen veel voor en zal daarom niet snel herkend worden als bijwerking van een geneesmiddel. Wanneer een farmacon geen aangrijpingspunt in de luchtwegen lijkt te hebben, wordt het verband tussen toediening en hoestklachten nog moeilijker herkend. Bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie en decompensatio cordis nemen angiotensine-‘converting’-enzym (ACE)-remmers tegenwoordig een belangrijke plaats in. Deze middelen doorbreken het renine-angiotensinesysteem door blokkade van het ACE.

Na introductie van de ACE-remmers werd bij een aantal patiënten een niet-productieve prikkelhoest gesignaleerd.¹ Aanvankelijk werd een lage incidentie aangegeven: 1-3%.² Recentere onderzoeken hebben echter uitgewezen dat de incidentie van hoest bij het gebruik van ACE-remmers veel hoger is: tussen 10 en 35%.³⁻⁶ Dit verschil wordt verklaard doordat naast het probleem van herkennen van hoest als bijwerking van dergelijke farmacon, het moment tussen aanvang van de therapie en het optreden van deze bijwerking sterk kan wisselen. De klachten ontstaan meestal in de eerste weken van de therapie, maar soms pas na maanden.^{7,8} De hoest die wordt veroorzaakt door ACE-remmers is een hardnekkige droge prikkelhoest, die vaak samengaat met keelirritatie en neusverstopping en meestal verergert wanneer de patiënt ligt.⁹ In bijna alle gevallen treedt hoest door ACE-remmers op bij patiënten ouder dan 50 jaar, waarschijnlijk doordat ACE-remmers voornamelijk in deze leeftijdsklasse worden toegepast. De hoest blijkt vaker op te treden bij vrouwen dan bij mannen (2:1),^{2,7,8} hoewel niet alle onderzoeken een dergelijk verschil bevestigen.^{4,10}

In tegenstelling tot eerdere berichten lijkt er weinig onderscheid te zijn tussen de verschillende ACE-remmers wat betreft het optreden van hoest. Het veroorzaken van hoest is beschreven voor ten minste 5 ACE-remmers.^{4,11,12}

DE PATHOGENESE VAN HOEST DOOR ACE-REMMERS

De pathogenese van de door ACE-remmers veroorzaakte hoest is nog steeds onbekend. Wel is er een aantal hypothesen betreffende het mechanisme opgesteld. Hierin wordt een versterking van de hoestreflex of toename van de bronchiale hyperreactiviteit als oorzaak gepostuleerd met daarbij een bepalende rol voor bradykinine, zogenaamde ‘substance’ P en prostaglandinen.

Substance P. Hoesten, beschouwd als een beschermende reflex, wordt gekenmerkt door een krachtige uitademing met hoge stroomsnelheden, in reactie op stimulatie van sensibele zenuwuiteinden in de luchtwegen. De afferente informatie komt van gemyeliniseerde rek- en irritantiareceptoren, naast ongemyeliniseerde C-vezeluiteinden in de mucosa van larynx, trachea en bronchi.¹³ Een toename van de gevoeligheid van de fysiologische hoestreflex leidt tot een versterkte respons op ‘natuurlijke’ geïnhaleerde stimuli. De meeste provocatietests om de hoestreflex op te roepen maken gebruik van inhalatie van verneveld water (mist), citroenzuur of capsaiïne.¹⁰⁻¹⁴ Capsaiïne, een stof die voorkomt in rode pepers, geeft geen tachyfyllaxie na herhaalde inhalatie en wordt het meest gebruikt om dosis-responscurven op te stellen. De dosisafhankelijke hoestreactie die volgt op inhalatie van capsaiïne wordt waarschijnlijk veroorzaakt door depolarisatie van C-vezels in de luchtwegen en het vrijkomen daarbij van neuropeptiden. Eén van deze peptiden is substance P, een belangrijke neurotransmitter bij de hoestreflex. Bij de afbraak van substance P is hydrolyse door het in de long voorkomende ACE de snelheidsbepalende stap. Remming door ACE-antagonisten zou zo een lokale ophoping van substance P geven. Alle ACE-remmers geven zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met hypertensie een significante verschuiving naar links van de dosis-responscurve bij capsaiïne-inhalatie.

Ziekenhuis Rivierenland, President Kennedylaan 1, 4002 WP Tiel.
Afd. Apotheek: mw. drs. N. A. E. M. Evers, student farmacie; drs. C. van der Meer, ziekenhuisapotheker.
Afd. Longziekten: A. A. F. Baas, longarts.
Correspondentie-adres: A. A. F. Baas.