

## Messgröße:

Holotranscobalamin (Aktives Vitamin B<sub>12</sub>)

## Beschreibung, Pathophysiologie:

Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) besteht aus einem Porphyrin-ähnlichen Ring mit einem zentralen Cobaltatom.

Drei Trägerproteine sind für die Aufnahme und den Transport von Vitamin B<sub>12</sub> verantwortlich: Haptocorrin (HC), Transcobalamin (TC) sowie der „intrinsic factor“ (IF). Haptocorrin bindet den größten Anteil (70 – 90%) des im Blut zirkulierenden Vitamin B<sub>12</sub>, in diesem Zustand ist Vitamin B<sub>12</sub> **inaktiv**. Ca. 20 – 30 % des zirkulierenden Vitamin B<sub>12</sub> ist an Transcobalamin (TC) gebunden, in dieser Form wird es Holotranscobalamin (HoloTC) genannt. Allein dieser Holotranscobalaminkomplex ermöglicht die Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> in die Zellen, **HoloTC wird daher als „aktives Vitamin B<sub>12</sub>“ bezeichnet.**

Vitamin B<sub>12</sub> ist wie alle Vitamine essenziell und findet sich in Fleisch, Geflügel, Fisch, Eiern und Milchprodukten und wird hauptsächlich in der Leber gespeichert.

Vitamin B<sub>12</sub>-Mangelerkrankungen gehen mit einem **schleichenden Defizit** einher.

In Studien wird mittlerweile davon ausgegangen, dass HoloTC im Vergleich zu Gesamtserum-Vitamin-B<sub>12</sub> der diagnostisch **genauere Marker** insbesondere für einen **beginnenden/ schleichenden Vitamin B<sub>12</sub> Mangel** sein könnte.

Insbesondere bei Personen mit niedrigen Gesamt Vitamin B<sub>12</sub> Konzentrationen im unteren Referenzbereich zwischen 145 – 400 pmol/l kann ein beginnender Vitamin B<sub>12</sub> Mangel nicht ausgeschlossen werden. In diesem Bereich zeigt Holotranscobalamin eine bessere diagnostische Spezifität und Sensitivität. Bei Gesamt Vitamin B<sub>12</sub> Werten < 145 ist von einem Vitamin B<sub>12</sub> Mangel auszugehen, eine zusätzliche Bestimmung von HoloTC ist nicht mehr notwendig.

Die Entwicklung des Mangels an Vitamin B<sub>12</sub> durchläuft verschiedene Stadien. Dem Stadium der Entleerung der Speicher im Plasma und in den Zellen folgt der funktionelle Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, wobei aufgrund eines manifesten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels metabolische Störungen auftreten. **Das Stadium der Speicherentleerung wird nur durch HoloTC erfasst.** HoloTC ist in diesem Stadium erniedrigt. Bei klinischem Verdacht und uneindeutiger Wertelage können erhöhte Methylmalon-(MMA) sowie Homocysteinwerte den Verdacht auf einen Vitamin B<sub>12</sub> Mangel erhärten.

Die Hauptursache für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel ist eine Malabsorption, die in erster Linie durch ein Fehlen des von der Magenschleimhaut gebildeten „intrinsic factor“ (IF) bedingt ist. Ein IF-Mangel findet sich nach Gastrektomie, bei chronischer Magenatrophie und bei chronischem Alkoholabusus. Nur der Komplex zwischen „intrinsic factor“ und Vitamin B<sub>12</sub> kann im distalen Ileum resorbiert werden. Somit kann ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel auch bei Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse, Ileumerkrankungen, bakterieller Überbesiedlung des Darms und bei Befall mit Fischbandwurm auftreten.

Zusammen mit Folat ist Vitamin B<sub>12</sub> für die DNA-Synthese erforderlich. Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> führt zu einer megaloblastären Anämie, die durch die Bildung von abnorm großen (makrozytären) Vorläuferzellen der roten Reihe (Megaloblasten) gekennzeichnet ist. Die megaloblastäre Anämie ist meist das erste Zeichen eines Vitamin B<sub>12</sub>-/Folsäuremangels. Unbehandelt führt der Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel zu irreversiblen Schädigungen des zentralen Nervensystems.

Da sowohl ein Vitamin B<sub>12</sub>- Mangel als auch Folsäuremangel zu megaloblastärer Anämie führen kann, ist es sinnvoll die Konzentration beider Vitamine zu bestimmen.

## Indikation:

Abklärung eines beginnenden Vitamin-B<sub>12</sub> Mangels bzw. der megaloblastären/-zytären Anämie.

## Leistungsverzeichnis Holotranscobalamin (Aktives Vitamin B<sub>12</sub>) FB-PÄ 6 HTC OE

Insbesondere bei niedrigen Gesamt Vitamin B<sub>12</sub> Konzentrationen im unteren Referenzbereich zwischen 145 – 400 pmol/l ist eine zusätzliche Bestimmung von HoloTC sinnvoll, um einen beginnenden Vitamin B<sub>12</sub> Mangel zu erkennen.

Bei Gesamt Vitamin B<sub>12</sub> Werten < 145 ist von einem Vitamin B<sub>12</sub> Mangel auszugehen, eine zusätzliche Bestimmung von HoloTC ist nicht mehr notwendig.

Bei klinischem Verdacht und uneindeutiger Wertelage können erhöhte Methylmalon-(MMA) sowie Homocysteinwerte den Verdacht auf einen Vitamin B<sub>12</sub> Mangel zusätzlich erhärten.

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

### Probenmaterial:

Serum

### Einflussfaktoren:

Die wichtigsten Einflussfaktoren sind die Ernährung bzw. die Gabe oder Injektion von Vitamin B<sub>12</sub>. Im Rahmen der Abklärung einer perniziösen/megaloblastären Anämie wird häufig ein „Schilling“-Test durchgeführt, vorbereitend zu diesem wird dem Patienten eine grosse Menge Vitamin B<sub>12</sub> injiziert. Die Serum Vit.B<sub>12</sub>-Konzentration spiegelt dann nicht mehr die ursprüngliche Situation wieder.

### Störfaktoren:

Wie für alle Immuno-Assays besteht die Möglichkeit der Interferenz durch Rheumafaktoren (> 1500 IU/ml) und HAMA (HUmane-Anti-Maus-Antikörper). Spezifisch für Elecsys-Immunoassays besteht die Möglichkeit von Interferenzen durch das Vorliegen von Antikörpern gegen Ruthenium (rar), gegen Streptavidin sowie durch sehr hohe Biotin-Blutkonzentrationen (> 1200ng/ml, sehr selten). Der Assay ist Biotin entstört.

Folgende Substanzen haben keinen Einfluss bis zu einer Konzentration von:

- Bilirubin <1129 µmol/l
- Hämoglobin <1000 mg/dl
- Intralipid <2000 mg/dl
- Rheumafaktoren <1200 IU/ml
- Biotin < 40 ng/ml

Bei Holotranscobalamin-Konzentrationen bis 1000 pmol/L tritt kein High-Dose-Hook-Effekt auf.

Die Ergebnisse von Vitamin-B<sub>12</sub>-Tests können durch Mutationen oder Polymorphismen in Genen, die mit dem Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechselweg direkt, nur peripher oder auch gar nicht verbunden sind, beeinflusst werden. Insbesondere zeigten kürzlich veröffentlichte Fallberichte, dass genetische Variationen des Transcobalamin-Gens (TCN<sub>2</sub>) die HoloTC-Testergebnisse beeinflussen und falsch niedrige HoloTC-Konzentrationen verursachen können.

### Einheit:

pmol/l

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Die Referenzbereiche sind altersabhängig.

Für **Erwachsene** gilt orientierend: 37,5 – 188 pmol/l

Quelle: Roche, Packungsbeilage Elecsys Active B12, e801 2022-04, V 1.0 Deutsch

Für **Kinder** gilt orientierend:

Alter	Referenzbereich	Einheit
1 - 12 Monate	32 - 264	pmol/l
1 - 2 Jahre	48 - 415	pmol/l
3 - 5 Jahre	64 - 226	pmol/l
6 - 12 Jahre	48 - 180	pmol/l
13 - 18 Jahre	33 - 113	pmol/l

Quelle: Heiner-Fokkema et. al. Age dependency of plasma vitamin B12 status markers in Dutch children and adolescents. *Pediatr Res* 90, 1058–1064 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01372-2>

Der Referenzbereich ist populationsbasiert und hängt von den Ernährungsgewohnheiten der untersuchten Bevölkerung ab. In Ländern in denen Nahrungsmittel mit Vitamin B12 angereichert werden sind die Referenzwerte leicht zu höheren Werten hin verschoben. Im Zweifel scheint die zusätzliche Bestimmung von Methylmalonsäure oder Homozystein geeignet im unteren Konzentrationsgrenzbereich einen Vit. B12-Mangel zu erhärten.

Die Referenzbereiche für HoloTC und Vitamin B12 gelten nicht für Nierenpatienten, diese benötigen höhere Vitamin B12 Spiegel zur Deckung des Bedarfs.

### Methode/Messverfahren/Gerät:

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche

Immunoassay Analyseautomaten COBAS pro (e 801 Modul)

**Akkreditiert: Ja**

**Kalibration/Rückführbarkeit:** Diese Methode wurde gegen den WHO International Standard NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control), Code 03/178, standardisiert.

### Analysenfrequenz:

Täglich i. d. R. innerhalb 4 Stunden

### Literatur:

Heiner-Fokkema et. al. Age dependency of plasma vitamin B12 status markers in Dutch children and adolescents. *Pediatr Res* 90, 1058–1064 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01372-2>

Roche, Packungsbeilage Elecsys Active B12, e801 2024-04, V 3.0 Deutsch

L. Thomas Labor und Diagnose Digitalversion – Kapitel 13.3 Vitamin B12, Holotranscobalamin (Stand 09.06.2022)

### Neueinführung ab:

22.06.2022

#### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.