

Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study

Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavosoglu I, Barutca S, Senturk T

J Clinical Therapeutics 2003; 25 (12): 3124-3134

Zusammenfassung/Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich bei der Behandlung von Patienten mit megaloblastärer Anämie infolge eines Vitamin-B₁₂-Mangels die moderate orale Gabe von Vitamin B₁₂ als genauso effektiv erwies wie die intramuskuläre Gabe von Vitamin B₁₂. Die orale Verabreichung wurde besser toleriert und war im Vergleich zur intramuskulären Gabe kostengünstiger.

Die 90-tägige Behandlung mit oraler bzw. intramuskulärer Verabreichung von 1000 µg Vitamin B₁₂ führte in beiden Gruppen zu signifikanten Verbesserungen der hämatologischen Parameter. Es wurde eine Erhöhung des Hämoglobin-Wertes, der Anzahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen sowie eine Verringerung des Erythrozytenvolumens (MCV) festgestellt. Die mittlere Vitamin-B₁₂-Serumkonzentration erhöhte sich ebenfalls bei beiden Gruppen signifikant.

Auch die neurologischen Befunde zu denen periphere Neuropathien, Veränderungen der kognitiven Funktionen wie Gedächtnisverlust oder Konzentrationsschwierigkeiten und die Verringerung der Vibrationssensibilität gehörten, zeigten keine signifikanten Unterschiede bei der oralen im Vergleich zur intramuskulären Gabe.

Einführung/Problemstellung

Vitamin-B₁₂-Mangel ist die häufigste Ursache der megaloblastären Anämie. Bei Patienten unter 65 Jahren weisen 10-15 % einen Vitamin-B₁₂-Mangel auf. Vitamin B₁₂ bildet mit dem Intrinsic Faktor aus den Magenzellen einen Komplex, der zur Absorption des Vitamins erforderlich ist. Dieser Mechanismus ist für etwa 60 % der Absorption von Vitamin B₁₂ verantwortlich. Zusätzlich wird Vitamin B₁₂ unabhängig vom Intrinsic Faktor und einem intakten terminalen Ileum bei einer hohen oralen Dosierung zu etwa 1 % durch Diffusion aufgenommen.

Die Gründe für einen Mangel an Vitamin B₁₂ sind perniziöse Anämie, Malabsorption von Vitamin B₁₂ aus der Nahrung und andere Malabsorptionssyndrome, Mangelernährung und weitere gastrointestinale Ursachen. Die klinische Manifestation kann in Verbindung stehen mit hämatologischen, neurologischen und psychiatrischen Symptomen und Befunden wie beispielsweise Panzytopenie, periphere Neuropathien, Gangunsicherheit, Gedächtnisverlust, Verwirrung, Depressionen und Psychosen. Zusätzlich haben diese Patienten ein erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko.

Die Standardbehandlung eines Vitamin-B₁₂-Mangels ist die monatliche intramuskuläre Injektion mit mindestens 100 µg Vitamin B₁₂.

Einige Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass eine orale Gabe (mindestens 1000 µg Vitamin B₁₂) ebenso effektiv bei der Behandlung von perniziöser Anämie und anderen Vitamin-B₁₂-Mangelzuständen sein kann und gleichzeitig die Vorteile der einfacheren Handhabung und geringeren Kosten aufweist.

Thema/Ziel der Studie

- ◆ Die Studie untersuchte die Wirkungen und Kosten einer oralen Vitamin-B₁₂-Gabe im Vergleich zur intramuskulären Vitamin-B₁₂-Verabreichung bei Patienten mit megaloblastärer Anämie infolge eines Vitamin-B₁₂-Mangels.

Studien-Design/Methoden

- ◆ 90-tägige, prospektive, randomisierte Open-Label-Studie
- ◆ 70 Patienten über 16 Jahren mit megaloblastärer Anämie, einer Serum-Cobalamin-Konzentration < 160 pg/ml und MCV-Wert > 94 fl nahmen an der Studie teil. Davon beendeten 60 Teilnehmer die Studie.
- ◆ Die Studienteilnehmer wurden willkürlich in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe mit oraler Vitamin-B₁₂-Gabe und eine mit intramuskulärer Gabe.
- ◆ Bei oraler Gabe wurden für 10 Tage einmal täglich 1000 µg Vitamin B₁₂ in Form von Ampullen eingenommen. Parenteral wurden für 10 Tage einmal täglich 1000 µg Vitamin B₁₂

in den Gluteusmuskel injiziert. Danach wurden beide Behandlungen für 4 Wochen einmal wöchentlich und anschließend nur noch einmal monatlich durchgeführt.

- ◆ Die therapeutische Wirksamkeit wurde an den Studientagen 0, 10, 30 und 90 bei allen Teilnehmern durch Messen von hämatologischen Parametern untersucht. Die Vitamin-B₁₂-Serumkonzentration wurde an den Studientagen 0 und 90 gemessen.
- ◆ Vor Beginn und nach Abschluss der Vitamin-B₁₂-Therapie wurden die kognitiven Funktionen mittels Mini-Mental-Status-Test und die Vibrationsschwelle mittels 125-Hz-Stimmgabel untersucht. Weiterhin wurde die neurologische Sensorik mittels Soft-Touch und PinPrick-Tests beurteilt.
- ◆ Reaktionskriterien waren das Vorhandensein einer Retikulozytose zwischen dem 5. und 10. Tag der Behandlung sowie die Besserung der hämatologischen Parameter (großes Blutbild und Abstrich) am 10., 30. und 90. Tag der Behandlung. Primäre Zielpunkte waren der Hämoglobinwert und die Verbesserungen der Anzeichen und Symptome der Anämie.
- ◆ Die Verträglichkeit der Vitamin-B₁₂-Gaben wurde an den Studientagen 0, 30 und 90 durch Labortests und Patientenbefragungen untersucht.
- ◆ Die Kosten der Verabreichungsverfahren wurden ermittelt.

Studienergebnisse

- ◆ 60 Teilnehmer beendeten die Studie, davon 26 in der Gruppe mit der oralen Gabe und 34 in der Gruppe mit der intramuskulären Verabreichung.
- ◆ Alter, Geschlecht, Vorbehandlungen, Hämoglobin-Wert, MCV-Wert, Anzahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen sowie die Vitamin-B₁₂-Konzentration und der Folsäurestatus zeigten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Eine Retikulozytose wurde bei allen Teilnehmern festgestellt.
- ◆ Nach 30 und 90 Studientagen wurden bei beiden Gruppen signifikante Verbesserungen festgestellt: Erhöhungen des Hämoglobin-Wertes, der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen. Der MCV-Wert verringerte sich. Die mittlere Vitamin-B₁₂-Serumkonzentration erhöhte sich in beiden Gruppen (Abb. 1).
- ◆ Sowohl in Bezug auf die Verbesserung der kognitiven Funktionen, der sensitiven Neuropathien als auch der Vibrationssensibilität wurden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Veränderungen festgestellt. Die kognitiven Funktionen verbesserten sich nach 10 Behandlungstagen

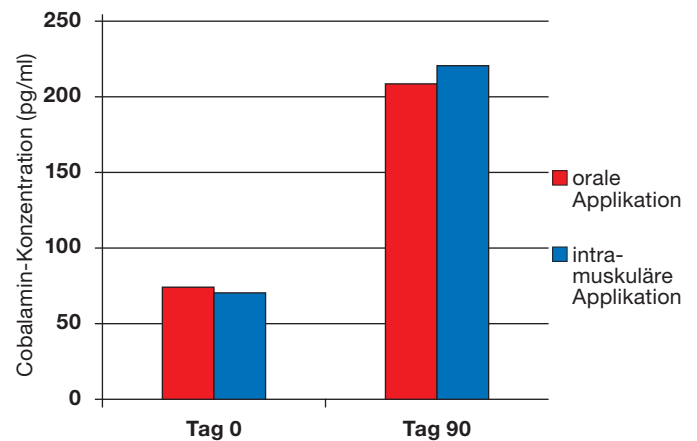


Abb. 1: Cobalamin-Konzentrationen (pg/ml) nach oraler versus intramuskulärer Applikation bei megaloblastärer Anämie

bei 3 Patienten (11,5 %) in der Gruppe mit der oralen Vitamin-B₁₂-Gabe und bei 4 Patienten (11,8 %) in der Gruppe mit der intramuskulären Gabe. Eine Verbesserung der Neuropathien wurde bei 2 von 4 Patienten (50 %) in der oralen Gruppe und bei 3 von 5 Patienten (60 %) in der intramuskulären Gruppe dokumentiert. Verbesserungen der Vibrationssensibilität zeigten sich bei beiden Patienten (100 %) in der Gruppe mit der oralen Gabe und bei 3 Patienten (66,7 %) in der Gruppe mit der intramuskulären Gabe.

- ◆ Bei der Verträglichkeit der Therapie wurden in keiner Gruppe behandlungsabhängige, nachteilige Vorkommnisse festgestellt. Die parenterale Verabreichung von Vitamin B₁₂ ist jedoch schmerzhaft und birgt das Risiko von Verletzungen durch die Einstiche.
- ◆ Die Kosten pro Behandlung betrugen bei der Gruppe mit der oralen Gabe 80 US-Dollar und bei der intravenösen Verabreichung 220 US-Dollar.

Schlussfolgerung

- ◆ In dieser Studie erwies sich die orale Behandlung mit Vitamin B₁₂ bei Patienten mit megaloblastärer Anämie aufgrund eines Vitamin-B₁₂-Mangels als genauso effektiv wie die intramuskuläre Injektion. Die orale Gabe war besser verträglich und verursachte geringere Kosten.
- ◆ Aufgrund der geringen Fallzahl und der kurzen Studiendauer sind weitere Langzeitstudien erforderlich, um die Wirksamkeit der oralen Vitamin-B₁₂-Therapie zu bestimmen.