

## Systematic review and pragmatic clinical approach to oral and nasal vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) treatment in patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency related to gastrointestinal disorders

Andrès E, Zulfiqar A-A, Serraj K, Vogel T, Kaltenbach G

J Clin Med 2018;7:304; DOI: 10.3390/jcm7100304

### Zusammenfassung / Schlussfolgerung

Das Review fasst die aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit der oralen und nasalen Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie bei einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel aufgrund einer gastrointestinalen Erkrankung zusammen.

Für die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie wurden 4 randomisierte kontrollierte Studien (vs. intramuskulärer Injektion), 4 narrative und 4 systematische Reviews sowie 13 prospektive Studien aus dem Zeitraum von Januar 2010 bis Juni 2018 in die Analyse einbezogen. Für die nasale Behandlung mit Vitamin B<sub>12</sub> wurde eine vorbereitende Studie identifiziert. Die systematische Auswertung belegt, dass die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Substitution mit einer Dosierung von 1.000 µg ausreicht, um Serum-Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel zu normalisieren und klinische Manifestationen aufgrund eines Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels bei gastrointestinalen Erkrankungen zu bessern.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Supplementation eine effektive Alternative zur intramuskulären Applikation ist – ausgenommen bei Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Manifestationen. Die orale Therapie vermeidet Unannehmlichkeiten, Kontraindikationen bei Patienten mit Antikoagulanzen-Therapie und Kosten monatlicher Injektionen.

### Einführung / Problemstellung

Millionen Menschen jeden Alters sind von gastrointestinalen Erkrankungen (GI) betroffen, verbunden mit hohen sozialen und ökonomischen Kosten. Die Symptome dieser Erkrankungen können Beschwerden verursachen, angefangen vom Unwohlsein bis hin zu starkem Leiden oder schweren und lebensbedrohlichen Manifestationen. Mehrere GIs können zu einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel führen oder sind mit ihm assoziiert. Die bekanntesten GIs, die zu einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel führen, sind die perniziöse Anämie, auch Morbus Biermer genannt, und die Gastrektomie. Daher basiert die Therapie des Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels bislang auf einer parenteralen Applikation des Vitamins.

Dennoch wurden neue Wege der Vitamin B<sub>12</sub>-Supplementation entwickelt, nämlich nasal und oral. In der Tat werden 1-5 Prozent des freien oder kristallinen Cobalamins passiv durch Diffusion absorbiert entlang des gesamten Gastrointestinaltrakts – von der Mundhöhle oder Nasenschleimhaut bis hin zur Darmmukosa.

Die orale Therapie basiert auf der Gabe von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyano- und Hydroxycobalamin) in Form von Tabletten oder oralen Lösungen. Dennoch ist heutzutage die orale oder nasale Supplementation mit Vitamin B<sub>12</sub> das „beste Geheimnis der Medizin“.

### Thema / Ziel der Studie

Das systematische Review fasst das aktuelle Wissen über die Wirksamkeit und Sicherheit der oralen und nasalen Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie bei Patienten mit Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel aufgrund von Magen-Darm-Erkrankungen zusammen.

### Studien-Design / Methoden

- ◆ Die systematische Literaturrecherche wurde in der Medline, der Datenbank der National Library of Medicine (NLM), die über Pubmed zugänglich ist, und Scholar Google durchgeführt. Gesucht wurde nach Publikationen mit den Schlagwörtern: gastrointestinal disorders, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, cobalamin deficiency, Biermer's disease, pernicious anemia, gastrectomy, food-cobalamin malabsorption, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, oral cobalamin therapy, oral vitamin B<sub>12</sub> treatment, oral cobalamin treatment, nasal vitamin B<sub>12</sub> therapy and nasal cobalamin therapy. Weitere Restriktionen waren: englisch- oder französischsprachige Publikationen, zwischen 1. Januar 2010 und 1. Juli 2018 veröffentlichte Studien, Studien mit Menschen, Erwachsenen und älteren Teilnehmern, klinische Studien, Reviews oder Leitlinien.
- ◆ Ergänzend wurden Studien aus Quellen von identifizierten Studien sowie der Cochrane Library und des ISI Web of Knowledge ausgewählt. Zudem wurden Daten von internationalen Treffen und Informationen kommerzieller Inter-

netseiten verwendet ebenso wie Lehrbücher der American Society of Hematology sowie Fachbücher der Hämatologie und inneren Medizin.

- ◆ Alle englisch- und französischsprachigen Zusammenfassungen wurden von mindestens zwei Senior-Wissenschaftlern des Forscherteams CAREB 12 (CAREnce en vitamine B<sub>12</sub>)-Gruppe des Universitätskrankenhauses Strasbourg in Straßburg, Frankreich, geprüft.

### Studienergebnisse

- ◆ Die Wissenschaftler analysierten 413 Quellen, woraus 115 potenziell relevante Studien resultierten. 44 Literaturstelle erfüllten die ursprünglichen Einschlusskriterien. Davon enthielten 39 Studien ausreichend Daten, sodass sie für das Review relevant waren.
- ◆ Für die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie fanden 4 systematische Reviews, 6 narrative Reviews und 13 prospektive Studien Eingang in das Review. Bei den Teilnehmern der Studien lag ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel aufgrund einer speziellen Störung oder Erkrankung vor, z.B. eine Malabsorption von Cobalamin aus der Nahrung (n=6), Morbus Biermer (n=3), Veganismus oder Vegetarismus (n=1), totale Gastrektomie nach Magenbypass (n=2) oder Morbus Crohn (n=1). Die Teilnehmer der 4 prospektiven Studien hatten ebenfalls einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel aufgrund der genannten Ursachen, bis auf Veganismus und Vegetarismus. Zur nasalen Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie wurde eine Studie mit älteren Teilnehmern identifiziert.
- ◆ **Randomisierte kontrollierte Studien:** Die Autoren fanden 4 prospektive randomisierte kontrollierte Studien, die die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie mit der intramuskulären verglichen und die Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Therapie dokumentierten. In diesen Studien wurde die Wirksamkeit definiert als Normalisierung und/oder signifikante Erhöhung des Serum-Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegels, Verbesserung der hämatologischen Veränderungen und der neurologischen Anzeichen. Die Teilnehmer hatten einen dokumentierten Cobalaminmangel aufgrund von gastrointestinalen Störungen. Das Therapieschema variierte bei den oralen und intramuskulären Teilnehmergruppen in Frequenz und täglicher Dosierung. Die Wirkung der oralen Gabe bei Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Manifestationen wie kombinierte Sklerose wurde bislang in diesen Studien noch nicht ausreichend dokumentiert. Bis dies untersucht wird, ist nach wie vor die parenterale Vitamin B<sub>12</sub>-Substitution,

vorwiegend intramuskulär, für diese Patienten zu empfehlen. Nur 2 der vorliegenden Studien berichteten bei der oralen Therapie von Nebenwirkungen (allergische Hautreaktion).

- ◆ **Systematische Reviews:** Die erste evidenzbasierte Analyse der Vitamin B<sub>12</sub>-Crochane-Gruppe in 2015 sowie 2 weitere Analysen unterstützen die Wirksamkeit der oralen Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie mit einer Dosierung von 1.000 bis 2.000 µg anfangs täglich, später wöchentlich. In diesen Studien erhöhten sich die Serum-Cobalamin-Werte bei oraler Gabe signifikant, die neurologischen Symptome besserten sich sowohl bei oraler als auch bei intramuskulärer Applikation. Die Cochrane-Gruppe kam 2015 zu dem Schluss, dass die tägliche orale Substitution genauso effektiv ist wie die intramuskuläre, um kurzfristige hämatologische und neurologische Reaktionen bei Personen mit Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel zu erzielen. Das Review der CARE B<sub>12</sub>-Gruppe kommt zum gleichen Fazit, schließt allerdings die schwerwiegenden psycho-neurologischen Manifestationen wie kombinierte Sklerose als Indikation für eine orale Therapie aus. Eine zweite evidenzbasierte Analyse der Crochane-Gruppe von 2018 bestätigt die Ergebnisse der vorangegangenen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es einen Beleg mit geringer Qualität gibt, dass die orale oder die intramuskuläre Gabe von Vitamin B<sub>12</sub> ähnlich wirksam sind, um einen Serum-Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel zu normalisieren, die orale Therapie aber weniger kostet.
- ◆ **Prospektive Studien mit Patienten mit Malabsorption von Cobalamin aus der Nahrung (FCM) und Morbus Biermer:** Die CARE B<sub>12</sub>-Gruppe hat eine Therapieform für Patienten mit Glis entwickelt und zwar mit kristallinem Cobalamin. Diese Therapie hat sie in mehreren Studien mit geringer Anzahl an Studienteilnehmern validiert. Bei diesen Studien steht die FCM in Zusammenhang mit schwerwiegenden Glis wie atrophischer Gastritis, Langzeitmedikation mit Protonenpumpenhemmern und chronischem Alkoholismus. In der Mehrheit der Studien konnten die Wirksamkeit der durchschnittlich 3monatigen Therapie im Hinblick auf die Normalisierung der Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel und der hämatologischen Veränderungen gezeigt werden. In den meisten Fällen wurde eine Dosierung von 125-1.000µg verwendet. Diese Therapie führte zu ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit Morbus Biermer. Die Wirksamkeit dieser Therapie erwies sich auch in Studien mit einer längerfristigen Behandlung von 2,5 bzw. 4 Jahren bei FCM als erfolgreich.

- ◆ **Orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie bei Veganern und Vegetariern:** Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie unterstützen die Verwendung von sublingual verabreichtem Vitamin B<sub>12</sub> bei leichtem Mangel in einer Dosierung von 50 µg pro Tag anstelle von 2.000 µg pro Woche als Einzeldosis.
- ◆ **Orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie bei Patienten mit totaler Gastrektomie nach Magenbypass:** In einer Studie mit Patienten nach totaler Gastrektomie erwies sich die langfristige orale Gabe von Vitamin B<sub>12</sub> in einer Dosierung von 1.000 µg als effektiv. Alle Teilnehmer wiesen normale Cobalamin-Serumwerte auf. Zwischen den 6., 12., 18. und 24. Monaten des Follow-up gab es keine signifikanten Unterschiede. In einer Studie mit Patienten nach Magenbypass zeigte sich sowohl die orale Verabreichung von 1.000 µg Methylcobalamin als auch die intramuskuläre Injektion von Hydroxocobalamin für einen Zeitraum von 6 Monaten als wirksam, Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel zu normalisieren. Die Konzentrationen von Methylmalonsäure und Homocystein verringerten sich in beiden Gruppen signifikant.
- ◆ **Orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn:** In einer multizenter-retrospektiven Studie normalisierte sich bei 94,7 Prozent der Patienten mit Morbus Crohn die Serum-Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel nach oraler Supplementation in der Regel mit 1.000 µg. Nach einem Follow-up im Mittel von 3 Jahren erwies sich die orale Gabe bei 81,7 Prozent der Patienten, die die Behandlung fortgeführt hatten, als effektiv.
- ◆ **Orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie in einem akademischen Referenzzentrum:** Seit den 1990-Jahren wurde mindestens die Hälfte der Patienten des Universitätshospitals von Straßburg, Frankreich, mit dokumentiertem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel mit oralem Cyanocobalamin in einer Dosierung von 125-1.000 µg pro Tag behandelt. In der Abteilung der inneren Medizin waren etwa 60-70 Prozent der Fälle mit Cobalaminmangel bei älteren Patienten auf FCM zurückzuführen und 15-25 Prozent der Fälle auf Morbus Biermer. Bei allen Patienten, die Vitamin B<sub>12</sub> oral verabreicht bekamen, normalisierte sich der Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel und bei mindestens 80 Prozent der Patienten normalisierten sich die hämatologischen Veränderungen. Bei der Hälfte der Betroffenen besserten sich die klinischen Anzeichen. Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Manifestationen wurden von der

oralen Therapie ausgeschlossen. Nach Erfahrung der CAREB 12-Gruppe verhindert die orale Verabreichung Unannehmlichkeiten sowie Beschwerden und ggf. die Kosten monatlicher Injektionen. In der klinischen Praxis spielt bei der Wahl der Behandlungsform die Präferenz des Patienten eine wesentliche Rolle sowie daneben die Compliance und Komorbiditäten.

- ◆ **Nasale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie:** Es wurden verschiedene kommerzielle Formen von intranasalem Spray-getrocknetem Pulver oder nasalem Gel mit Cyanocobalamin entwickelt. Ein nasales Gel mit 500 µg/0,1 ml für die intranasale einmal wöchentliche Verabreichung wurde zugelassen. Nur eine Studie dokumentiert bislang den klinischen Nutzen im Hinblick auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit. Dabei zeigte sich eine Bioverfügbarkeit von Vitamin B<sub>12</sub> nach nasaler Verabreichung von 2 Prozent.

#### **Fazit**

Die vorliegende Analyse unterstützt den Einsatz der oralen Substitution von Vitamin B<sub>12</sub> bei Cobalaminmangel durch GIs, vor allem FCM (z. B. bedingt durch atrophische Gastritis, Infektion durch *H. pylori*, Magenbypass), Malabsorption (z. B. durch Dünndarmresektion) und Morbus Biermer. Dennoch ist die orale Substitution von Vitamin B<sub>12</sub> im klinischen Alltag nicht üblich. Nach Ansicht der Autoren ist es Zeit, dies bekannt zu machen und internationale Empfehlungen vorzuschlagen, die Ärzte in Kliniken besser von der Umsetzbarkeit und Bedeutung der oralen Substitution überzeugen.

Die Autoren schlagen als pragmatischen klinischen Ansatz vor:

- eine Dosierung von täglich 1.000 µg Cyanocobalamin oral bei Morbus Biermer
- eine Dosierung von täglich 1.000 µg Cyanocobalamin oral einen Monat lang und dann eine Dosierung von 125-1.000 µg täglich bei einer zu geringen Zufuhr oder einer Malabsorption von Cobalamin aus der Nahrung, bis der Mangel ausgeglichen ist.

Das Fortsetzen der oralen Vitamin B<sub>12</sub>-Substitution könnte erforderlich sein, bis alle assoziierten GIs behoben sind.

Patienten, bei denen durch den Cobalaminmangel schwerwiegende neurologische Störungen vorliegen oder die einen sehr niedrigen Blutwert haben, sollten intramuskulär therapiert werden. Dadurch können die Vitamin B<sub>12</sub>-

Speicher rasch wieder aufgefüllt werden, um irreversible Konsequenzen eines Cobalaminmangels zu vermeiden. Anschließend können die Patienten zu einer oralen Therapie mit engmaschigem Monitoring wechseln. Dieser alternative Weg wurde entwickelt, um Beschwerden und Unannehmlichkeiten sowie die Kosten monatlicher Injektionen zu verringern. In der Praxis erfordern sie von den Patienten eine strikte Einhaltung der Behandlung.

Für die nasale Vitamin B<sub>12</sub>-Behandlung sind weitere Studien erforderlich, um diesen Weg in der klinischen Praxis einzusetzen, insbesondere bei Patienten mit Cobalaminmangel.

### **Ausblick**

Bis heute ist die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie offiziell nicht anerkannt. Weitere Studien sollten die Wirksamkeit verschiedener Vitamin B<sub>12</sub>-Verbindungen und Dosierungen testen. Möglicherweise ist es wichtig, das Wissen und die Praxis von Ärzten und Personen, die im Gesundheitswesen tätig sind, im Hinblick auf die orale Vitamin B<sub>12</sub>-Supplementation bei Patienten mit nachgewiesenem Cobalaminmangel zu untersuchen.