

## Oral Cyanocobalamin Supplementation in Older People With Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency

Eussen SJPM, de Groot LCPGM, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WHL, van Staveren WA

Arch Intern Med; 2005; 165: 1167-1172

### Zusammenfassung/Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die niedrigste Dosis, die erforderlich ist, um bei älteren Menschen mit einem leichten Vitamin-B<sub>12</sub>-Defizit eine Normalisierung der biochemischen Parameter zu erreichen, 200x höher als die empfohlene Zufuhr von 3 µg/Tag ist.

Die Supplementation mit Cyanocobalamin in täglichen oralen Dosierungen von 2,5, 100, 250, 500 und 1000 µg führte zu einer durchschnittlichen Reduktion der Plasma-Methyl-Malonsäure-Konzentrationen um 16, 16, 23, 33 und 33 %. Mit täglichen Dosierungen zwischen 647 und 1032 µg/Tag wurden 80-90 % der erwarteten maximalen Reduktion erreicht.

Gemessen am Parameter Holo-Transcobalamin wurden 80-90 % des erwarteten maximalen Anstiegs mit einer Dosis von 527-759 µg/Tag Cyanocobalamin erreicht. Die niedrigste orale Dosis an Cyanocobalamin, die für die Normalisierung eines milden Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels nötig ist, beträgt 527-759 µg/Tag.

### Einführung/Problemstellung

Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel betrifft vor allem ältere Personen aufgrund eines Mangels an Intrinsic-Faktor oder einer Hypochlorhydrie. Symptome eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels sind Anämie, Neuropathie und psychische Störungen sowie eine unspezifische Müdigkeit und ein allgemeines Unwohlsein. Pro Mahlzeit können maximal 3 µg Vitamin B<sub>12</sub> aktiv absorbiert werden. Dies setzt die Anwesenheit des Intrinsic-Faktors und eine normale Funktion von Magen, Pankreas und terminalem Ileum voraus. Kristallines Vitamin B<sub>12</sub>, das typischerweise in Supplementen vorkommt, wird zu 1 % absorbiert. Diese Absorptionsrate ist unabhängig von den Ursachen für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Da die aktive Absorption von Protein-gebundenem Vitamin B<sub>12</sub> bei Personen mit einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel vermindert ist, wird das Defizit mit monatlichen intramuskulären Injektionen von 1000 µg Hydroxy- oder Cyanocobalamin behandelt. Studien haben gezeigt, dass orale Dosierungen von 10-100 µg Cobalamin/Tag nicht effektiv waren, um einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu therapieren. Welche orale Dosierung für eine Therapie eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels nötig ist, ist fraglich.

### Thema/Ziel der Studie

- ◆ Ermittlung der niedrigsten oralen Dosierung an Cyanocobalamin, die für eine maximale Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration nötig ist
- ◆ konkretes Ziel war eine 80-90 %ige Reduktion der Plasma-Methyl-Malonsäure-Konzentration

### Studien-Design/Methoden

- ◆ randomisierte, doppel-blinde Dosis-Findungs-Studie mit Parallelgruppen
- ◆ Teilnehmer der Studie waren 120 gesunde selbständig lebende ältere Menschen (Mindestalter 70 Jahre) mit einem leichten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (Serum-Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration zwischen 100 und 300 pmol/l, Plasma-Methyl-Malonsäure-Konzentration mindestens 0,26 µmol/l, Serum-Kreatinin-Konzentration maximal 120 µg/l)
- ◆ 5 Parallelgruppen (jeweils 21-25 Personen) mit täglichen Dosierungen von 2,5, 100, 250, 500 und 1000 µg Cyanocobalamin. Die analysierten Gehalte der Kapseln betragen 3, 112, 270, 553 und 860 µg.
- ◆ Die Analyse der Blutproben erfolgte beim Screening, am Beginn der Studie, nach 8 und 16 Wochen der Behandlung.
- ◆ Die Blutproben wurden analysiert auf Methyl-Malonsäure (primäres Outcome), Gesamt-Homocystein und Holo-Transcobalamin im Plasma sowie Vitamin B<sub>12</sub> und Kreatinin im Serum.
- ◆ Die Schlussfolgerungen der Studie basieren vor allem auf der Analyse der Methyl-Malonsäure-Konzentration, da dieser Parameter die Gewebekonzentration von Vitamin B<sub>12</sub> widerspiegelt.

**Studienergebnisse**

- ◆ Die absoluten Reduktionen der Plasma-Methyl-Malonsäure und des Gesamt-Homocysteins sowie die Steigerungen des Plasma-Vitamin B<sub>12</sub> und des Holo-Transcobalamins korrelierten mit den steigenden Dosierungen des Cyanocobalamins.
- ◆ In allen Behandlungsgruppen war die Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration in den ersten 8 Wochen der Behandlung signifikant und blieb stabil in den restlichen 8 Wochen.
- ◆ Die tägliche Supplementation mit 2,5, 100, 250, 500 oder 1000 µg Cyanocobalamin führte bei 21, 38, 52, 62 und 76 % der Teilnehmer zu einer Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration unter den Referenzwert von 0,26 µmol/l.
- ◆ Die Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit einer Supplementation von 2,5, 100, 250 und 500 µg/Tag. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosierungen von 500 und 1000 µg/Tag.
- ◆ Die Dosis 500 µg/Tag war die niedrigste Dosis mit der höchsten Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration und der höchsten Steigerung der Holo-Transcobalamin-Konzentration.
- ◆ Für die proportionale Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration nach 16 Wochen wurde folgende Formel berechnet:  $25,82 \times \text{Exp}(-0,0018626 \times \text{Cyanocobalamin-Dosis}) - 39,6$ .
- ◆ Auf dieser Basis wurde die niedrigste tägliche Dosis, mit der eine Reduktion der Methyl-Malonsäure-Konzentration um 80-90 % erreicht wurde, auf 647-1032 µg/Tag kalkuliert. Diese Dosierungen reduzierten die Methyl-Malonsäure-Konzentration durchschnittlich um 33 %.
- ◆ Beim Holo-Transcobalamin wurden 80-90 % des erwarteten maximalen Anstiegs mit einer Dosis von 527-759 µg/Tag Cyanocobalamin erreicht.