

Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency

Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A

Cochrane Database Syst Rev (3): CD004655. Doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub.2

Zusammenfassung/Schlussfolgerung

In der Übersichtsarbeit wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ausgewertet, mit dem Ziel die Effektivität der oralen Gabe von Vitamin B₁₂ versus intramuskulärer Gabe bei bestehendem Vitamin B₁₂-Mangel zu beurteilen.

Die Literatursuche umfasste die Recherche in den Datenbanken The Cochrane Library, MEDLINE, Embase und Lilacs.

Die Kriterien der Studienauswahl trafen auf zwei randomisierte kontrollierte Studien zu, in denen 108 Personen rekrutiert wurden, von denen 93 für 90 Tage bis zu vier Monaten an den Studien teilnahmen. Die hochdosierte orale Gabe von Vitamin B₁₂ (1.000-2.000 µg) erwies sich als genauso effektiv wie die intramuskuläre Applikation im Hinblick auf die hämatologischen und neurologischen Reaktionen. Die Evidenz dieser limitierten Studien lässt vermuten, dass die Dosis von 2.000 µg Vitamin B₁₂ täglich nach Bolaman et al. (2003) und von initial 1.000 µg Vitamin B₁₂ täglich, danach wöchentlich und dann monatlich nach Kuzminski et al. (1998) so wirksam ist wie die intramuskuläre Injektion im Hinblick auf kurzfristige hämatologische und neurologische Reaktionen beim Vitamin B₁₂-Mangel.

Einführung/Problemstellung

Die tatsächliche Häufigkeit eines Vitamin B₁₂- Mangels in der Allgemeinbevölkerung ist nach wie vor unklar. Allerdings gibt es Belege, dass er weit verbreitet ist, insbesondere bei älteren Menschen. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, möglicherweise aufgrund der mit dem Alter zunehmend häufiger auftretenden Malabsorption von Cobalamin aus der Nahrung.

Die meisten Patienten mit Vitamin B₁₂-Mangel erhalten bei der Erstversorgung den Nährstoff intramuskulär verabreicht. Einige Fallkontroll- und Fallstudien haben in den letzten fünf Dekaden über eine ähnliche Effektivität der oralen Gabe von Vitamin B₁₂ berichtet. Vitamin B₁₂ kann sowohl aktiv gebunden an Intrinsic Faktor (IF) als auch passiv durch Diffusion absorbiert werden. Hohe orale Dosierungen von Vitamin B₁₂ können ähnlich gut absorbiert werden, selbst in Abwesenheit von IF, und sind daher eine Alternative zur intramuskulären Applikation. Allerdings wird das Vitamin bis auf in Schweden und Kanada nur selten in dieser Form verabreicht. Ärzte verordnen die orale Substitution möglicherweise nicht, weil ihnen diese Applikationsform nicht bekannt ist oder sie haben Zweifel hinsichtlich der Effektivität.

Es gibt zwar eine beschreibende Übersichtsarbeit, aber eine systematische Übersichtsarbeit mit einem Vergleich von oraler und intramuskulärer Vitamin B₁₂-Supplementation konnte von den Autoren nicht identifiziert werden.

Thema/Ziel der Studie

- ◆ Beurteilung der Effektivität der oralen Gabe von Vitamin B₁₂ versus der intramuskulären Gabe bei bestehendem Vitamin B₁₂-Mangel

Studien-Design/Methoden

- ◆ Es wurde nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, welche die orale versus intramuskuläre Vitamin B₁₂-Gabe zur Therapie eines Vitamin B₁₂-Mangels untersuchten. Es gab keine Einschränkung hinsichtlich Studiendauer oder Follow-up nach Intervention. Ausgeschlossen wurden Studien, die die Rolle von Vitamin B₁₂ in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen untersuchten, solche mit Patienten mit primärem Folatmangel und Studien mit Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium oder Dialyse-Patienten.
- ◆ Die Studienteilnehmer hatten eine niedrige Vitamin B₁₂-Konzentration, um die Bedingung für eine Vitamin B₁₂-Supplementationstherapie zu erfüllen. Als Grenzwert wurde 180 pmol/l (240 pg/ml) Vitamin B₁₂ zugrunde gelegt.
- ◆ Folgende Datenbanken wurden durchsucht: The Cochrane Library (Ausgabe 1, 2005), inklusive Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Database of Reviews of Effectiveness (DARE) sowie MEDLINE (bis Dezember 2004), EMBASE (bis Dezember 2004) und Lilacs - www.bireme.br (bis Dezember 2004).

- ◆ Für Studien, die noch andauerten, wurden folgende Datenbanken durchsucht: The National Research Register (UK) (www.updatesoftware.com/national), Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com) und National Institutes of Health (USA) (<http://clinicalstudies.info.nih.gov>).
- ◆ Alle Zusammenfassungen und Titel der elektronischen Suche wurden unabhängig von zwei Personen geprüft. Zwei Personen extrahierten unabhängig voneinander die vorausgewählten Studiendaten. Das gesamte Autorenteam prüfte sie anhand der Ein- und Ausschlusskriterien. Die methodische Qualität der ausgewählten Studien wurde von zwei Personen unabhängig bewertet.

Studienergebnisse

- ◆ Zwei randomisierte kontrollierte Studien (Bolaman et al. 2003¹; Kuzminski et al. 1998²) erfüllten die Kriterien. 45 Studien wurden ausgeschlossen. Häufigster Grund war das nicht-randomisierte Studiendesign (57 %) sowie die nicht erfüllten Kriterien für die Intervention (35 %).
- ◆ Insgesamt wurden 108 Personen für beide Studien rekrutiert, 93 davon nahmen für 90 Tage bis hin zu vier Monaten an der Studie teil. Von den Teilnehmern waren 52 (56 %) weiblich und 41 (44 %) männlich. Das mittlere Alter betrug 60-72 Jahre. Dauer der Intervention und des Follow-up war in beiden Studien identisch.
- ◆ In der Studie von Kuzminski und Kollegen lag die orale Dosis bei 2.000 µg Vitamin B₁₂, bei Bolaman und Kollegen bei 1.000 µg. Die Dosis der intramuskulären Injektion lag bei beiden Untersuchungen bei 1.000 µg Vitamin B₁₂.
- ◆ Die Autoren beurteilten zudem die Qualität der Studien und stellten beispielsweise fest, dass beide Studien nicht verblindet waren.
- ◆ Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass die orale Therapie genauso effektiv war wie die intramuskuläre Behandlung. Kuzminski und Kollegen folgerten, dass 2.000 µg Vitamin B₁₂ pro Tag, oral als Cyanocobalamin verabreicht, ebenso wirksam sind wie 1.000 µg monatlich intramuskulär appliziert oder sogar überlegen sind. Bolaman und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass 1.000 µg Vitamin B₁₂ täglich für zehn Tage, oral oder intramuskulär verabreicht, gefolgt von einer einmal wöchentlichen Gabe für vier Wochen und einmal monatlich ein Leben lang gleich effektiv zur Behandlung der megaloblastären Anämie waren. Die Schlussfolgerungen beider Autorenteam basierten auf den beobachteten hämatologischen und neurologischen Reaktionen und den Laborwerten, die verblindet waren.
- ◆ Ob Patienten mit Malabsorption sicher oral mit Vitamin B₁₂ therapiert werden können, lässt sich nur schwer beurteilen aufgrund der geringen Studienzahl, des kurzen Follow-up und der fehlenden Patienten mit Bedingungen, die die Absorption beeinträchtigen können wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Zöliakie. Die Autoren finden allerdings einen zufriedenstellenden Beweis für eine kurzzeitige Reaktion auf die orale Vitamin B₁₂-Substitution bei Patienten mit ähnlichen Konditionen wie bei einer Malabsorption.
- ◆ Die Autoren beobachteten in vielen Studien die Effektivität der oralen Vitamin B₁₂-Gabe. Allerdings waren diese Studien nicht randomisiert.

Fazit

Die systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass hochdosiertes Vitamin B₁₂ (2.000 µg) täglich oral verabreicht genauso effektiv ist wie die intramuskuläre Applikation von Vitamin B₁₂, um hämatologische und neurologische Reaktionen bei Patienten mit Vitamin B₁₂-Mangel zu erzielen (Kuzminski et al. 1998). Eine hochdosierte orale Supplementierung (1.000 µg) initial täglich, danach wöchentlich und schließlich monatlich erwies sich als genauso wirksam wie eine intramuskuläre Vitamin B₁₂-Substitution (Bolaman et al. 2003). Die Studien lieferten nur begrenzt einen Nachweis für eine zufriedenstellende hämatologische, biochemische und klinische kurzzeitige Reaktion der oralen Gabe bei einigen Patienten mit Bedingungen, die mit einer Malabsorption assoziiert sind.

Eine generelle orale Supplementierung mit Vitamin B₁₂ könnte für viele Patienten von Vorteil sein, da sie weniger oft den Arzt aufsuchen müssten und sich die Unannehmlichkeit einer Injektion reduzieren ließen. Die eingesparte Pflegezeit ließe sich für die Behandlung anderer Patienten nutzen.

Dieser Studiennachweis reicht nicht aus, um die Vitamin B₁₂-Therapie in den meisten Ländern zu verändern. Die Autoren fordern daher eine großangelegte Studie im Setting der Erstversorgung, um zu untersuchen, ob die orale Gabe von Vitamin B₁₂ ebenso effektiv bei Patienten mit Malabsorption ist und um einen zusätzlichen Nachweis für die Kosteneffektivität zu bieten. Weitere Forschung ist notwendig, um zu verhindern, dass die orale Vitamin B₁₂-Substitution weiterhin das „am besten bewahrte Geheimnis der Medizin“ bleibt (Lederle 1991³).

¹ Bolaman Z et al.: Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clinical therapeutics* 2003; 25 (12): 3124–34

² Kuzminski AM et al.: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92 (4): 1191–8

³ Lederle FA: Oral cobalamin for pernicious anemia. *Medicine's best kept secret?* *J Am Med Assoc* 1991; 265 (1): 94–5

