

# Vitamin-B12-Mangel



vallela - Fotolia

## Erkennen und behandeln

*Klaus Kisters*

Zu einem Vitamin-B12-Mangel kommt es in der Regel durch eine zu geringe Zufuhr mit der Nahrung oder durch eine gestörte Resorption von Cobalamin aufgrund von gastrointestinalen Erkrankungen. Zu den Risikogruppen gehören ältere Menschen sowie Vegetarier und Veganer. Das Tückische dabei: Noch bevor die typischen Blutbildveränderungen einer Megaloblasten-Anämie auftreten, kann es zu einer ganzen Reihe von mehr oder weniger spezifischen Symptomen kommen, darunter Zungenbrennen, Müdigkeit, Schwindel, Parästhesien und Gangunsicherheit. Da die neurologischen Symptome irreversibel sein können, ist eine frühe Diagnose und Therapie wichtig. Was es dabei zu beachten gilt, soll im folgenden Beitrag dargestellt werden.



**V**itamin B12 (Cobalamin) ist eine Sammelbezeichnung für unterschiedlich substituierte, wasserlösliche Corrinole. Sie bestehen aus vier Pyrrolringen mit einem zentralen Kobalt-Atom. Die freie Valenz am Kobalt-Atom kann durch eine OH-Gruppe (Hydroxycobalamin), durch NO<sub>2</sub> (Nitrocobalamin), durch CN (Cyanocobalamin), durch CH<sub>3</sub> (Methylcobalamin) oder 5-Desoxyadenosin (Adenosylcobalamin) substituiert sein. In menschlichen Körperzellen kommen als physiologisch aktive Formen nur Methyl- und Adenosylcobalamin vor, die als Coenzyme für Methylierungsprozesse fungieren [1].

Cobalamin wird ausschließlich von Mikroorganismen gebildet und zählt damit zu den essenziellen Vitaminen, die Menschen mit der Nahrung zuführen müssen. Der Tagesbedarf beträgt für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene 3 µg pro Tag (Schwangere 3,5 µg/Tag, Stillende 4 µg/Tag) [2] und ist für die Mehrheit einfach zu decken. Vor allem in tierischen Produkten wie Leber, Fleisch, Milch und Eiern ist Vitamin B12 vorhanden (Tabelle 1).

Über eine für westliche Industrienationen typische Ernährung werden täglich etwa 3 – 30 µg Vitamin B12 aufgenommen [3]. Insgesamt ist deshalb ein alimentärer Mangel an Cobalamin (Gesamt-Vitamin B12 < 200 ng/l bzw. < 150 pmol/l Serum) in der gesunden Bevölkerung mit normaler Mischernährung selten. Laut einer aktuellen US-Analyse der Daten von Teilnehmern der NHANES-Studie ab 50 Jahren (ohne Anämie, ohne Makrozytose) hatten rund 4 % einen Vitamin-B12-Mangel [4].

Laut der Nationalen Verzehrsstudie II [13] nehmen in Deutschland im Median Männer 5,8 µg Vitamin B12 am Tag zu sich und Frauen 4,0 µg pro Tag. Interessanterweise gibt es dabei gegenläufige Effekte, was das Alter angeht: Während bei den Männern die mediane Vitamin-B12-Zufuhr ab dem Alter 19 – 24 Jahre leicht abnimmt, steigt die mediane Zufuhr bei Frauen bis zum Alter 51 – 64 Jahre leicht an. Bei Männern und Frauen liegt in jeder Altersgruppe der Median der tatsächlichen Zufuhr über der empfohlenen Zufuhr. Allerdings erreichen 8,2 % der Männer und 26,1 % der Frauen die empfohlene tägliche Zufuhr nicht (vgl. Tabelle 2). Bei jüngeren Frauen ist der Anteil der Personen unter dem Referenzwert besonders ausgeprägt (jeweils über 30 % bei den 14- bis 18-Jährigen und 19- bis 24-Jährigen).

Viele Frauen im gebärfähigen Alter scheinen also gefährdet zu sein, einen Vitamin-B12-Mangel zu entwickeln. Da der Bedarf für Vitamin B12 in der Schwangerschaft erhöht ist (s. o.) wächst damit die Gefahr, dass es bei defizitärer Zufuhr zu Mangelerscheinungen bei Mutter und Kind kommt [14]. Was den Fötus angeht, so kann ein Vitamin-B12-Mangel die Entwicklung verzögern. Nach der Geburt können neurologische Symptome wie Reizbarkeit, Apathie, Appetitlosigkeit oder Erbrechen auftreten sowie motorische und psychische Entwicklungsstörungen. Die Prophylaxe eines Vitamin-B12-Mangels in der Schwangerschaft ist daher wichtiger als nachträgliche Korrekturen von Fehlentwicklungen.

**Vitamin-B12-Gehalt verschiedener Lebensmittel [5]**

**TABELLE 1**

Lebensmittel	Gehalt µg/100 g	Nährstoffdichte µg/1 000 kcal
<b>Schweinefleisch</b>		
Leber	25,0	157,1
Muskelfleisch	3,0	17,1
Filet	2,9	18,6
Schnitzel	2,8	15,2
<b>Rindfleisch</b>		
Leber	70,0	517,0
Muskelfleisch	2,0	9,9
Steak	1,1	4,6
<b>Kalbfleisch</b>		
Leber	80,0	534,0
Muskelfleisch	2,0	19,1
Schnitzel	1,9	12,3
Kaninchen	10,0	69,8
Huhn	0,5	2,0
<b>Fisch</b>		
Hering	7,1	54,4
Forelle	4,5	38,8
Kabeljau	0,8	9,3
<b>Milch/Milchprodukte</b>		
Gorgonzola	1,2	3,1
Frischkäse	0,9	4,9
Vollmilch	0,4	6,0
<b>Ei</b>		
Hühnerei	2,5	14,9

nach Pietrzik, K. et al.: Handbuch Vitamine, 1. Auflage, 2008, Urban & Fischer, München, Jena



Gefährdet, einen Vitamin-B12-Mangel zu entwickeln, sind außerdem Vegetarier und insbesondere Veganer, denen die Substitution von Vitamin B12 empfohlen wird. Zu beachten ist dabei, dass sich auch bei chronischer Unterversorgung wegen der großen Vitamin-B12-Reservespeicher in unserem Körper (insgesamt 2 – 5 mg, davon 60 % in der Leber) ein Mangel erst allmählich entwickelt und mit einem Auftreten von klinischen Symptomen erst mit einer Verzögerung von fünf bis zehn Jahren zu rechnen ist [3].

## Zufuhr von Vitamin B12 ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) und Vergleich mit den D-A-CH-Referenzwerten in verschiedenen Altersgruppen für Männer und Frauen [13]

TABELLE 2

Zufuhr Vitamin B12 ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ )	n	Median	Empfohlene Zufuhr	Personen (%) unterhalb Referenzwert
<b>Männer</b>	<b>7 093</b>	<b>5,8</b>	<b>3,0</b>	<b>8,2</b>
14 – 18	712	5,8	3,0	8,1
19 – 24	510	6,3	3,0	7,4
25 – 34	690	6,0	3,0	6,8
35 – 50	2 079	5,8	3,0	8,4
51 – 64	1 633	5,7	3,0	7,9
65 – 80	1 469	5,5	3,0	9,8
<b>Frauen</b>	<b>8 278</b>	<b>4,0</b>	<b>3,0</b>	<b>26,1</b>
14 – 18	700	3,6	3,0	33,5
19 – 24	510	3,7	3,0	32,7
25 – 34	972	3,9	3,0	26,4
35 – 50	2 694	4,0	3,0	24,5
51 – 64	1 840	4,1	3,0	23,0
65 – 80	1 562	4,0	3,0	26,3

### Resorption im Darm verläuft sowohl aktiv als auch passiv

Vitamin B12 ist in der Nahrung an Proteine gebunden und wird im Magen unter Einwirkung von Pepsin und Salzsäure aus der Proteinbindung freigesetzt. Die Resorption im Darm verläuft sowohl aktiv als auch passiv über Diffusion. Zunächst wird Cobalamin im Magen an von der Magenschleimhaut sezernierte Glykoproteine gebunden, im sauren Milieu des Magens zum größten Teil an das Transportprotein Haptocorrin, zum geringeren Teil an den Intrinsic Factor (IF). Im Duodenum wird Cobalamin durch Pankreasenzyme aus der Verbindung mit dem Transportprotein freigesetzt. Jetzt beginnt, abhängig von der Menge an ver-

fügbarem Vitamin B12, die passive, IF-unabhängige Aufnahme durch Diffusion. Je mehr Cobalamin vorliegt, desto stärker ist die Diffusion. Rund 1 – 5 % des freien Cobalamins werden durch die passive Diffusion über die Darmschleimhaut resorbiert [3, 5].

Gleichzeitig wird Cobalamin im Dünndarm mit seinem alkalischen pH-Wert an IF gebunden. Im distalen Abschnitt des Ile-

## Insbesondere Vegetarier und Veganer sind gefährdet, einen Vitamin-B12-Mangel zu erleiden.

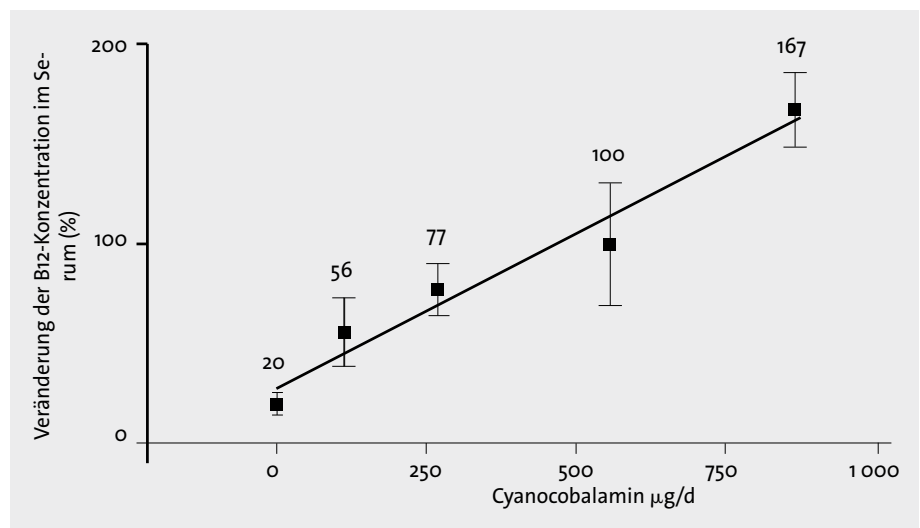
ums wird dieser Komplex aktiv durch Bindung an die Cubilin-Rezeptoren der Mukosazellen aufgenommen. Abhängig von der Dichte der Rezeptoren werden täglich maximal 1,5  $\mu\text{g}$  Cobalamin über diesen Weg, also IF-abhängig, aufgenommen [5]. Dies bedeutet, dass bei hoher Verfügbarkeit von Vitamin B12, zum Beispiel im Rahmen einer oralen Substitutionstherapie, mehr Cobalamin passiv (IF-unabhängig) als aktiv resorbiert wird.

Ans Blut und in die Körperzellen wird Vitamin B12 in Bindung an das Transportprotein Transcobalamin II übertragen. In den Lysosomen wird Transcobalamin II abgebaut. Das freigesetzte Cobalamin wird im Cytoplasma in Methylcobalamin, in den Mitochondrien in Adenosylcobalamin umgewandelt [1, 5].

### Cofaktor von Methylierungsprozessen

Methylcobalamin ist Cofaktor der Methionin-Synthase und dient der Umwandlung von Homocystein zu Methionin, das für die Biosynthese von Folsäure benötigt wird. Bei einem Mangel an Methylcobalamin häuft sich Homocystein an, das in hohen Konzentrationen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Außerdem akkumuliert das Derivat Me- →

Abb. 1: Dosisabhängiger Anstieg von Vitamin B12 im Serum bei Substitution von oralem Cyanocobalamin [10]



nach Eussen et al., Arch Intern Med 2005; 165(10): 1167-72

thyl-Tetrahydrofolat (Me-THF), so dass ein funktioneller Folatmangel entsteht. Ein Mangel an Vitamin B12 und an Folsäure beeinträchtigt die Bildung von Purinbasen und Thymidin, Bestandteile von Nukleosiden, die für die DNA- und RNA-Synthese benötigt werden. Infolgedessen ist die Zellvermehrung gestört [5]. Adenosylcobalamin ist Cofaktor der Methylmalonyl-CoA-Synthase und wandelt Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA um, das unter anderem im Zitronensäurezyklus, der Drehscheibe des Stoffwechsels, eine wesentliche Rolle spielt. Adenosylcobalamin wird unter anderem für die Proliferation, Reifung und Regeneration von Nervenzellen benötigt [6]. Bei einem Mangel häuft sich Methylmalonsäure (MMA) an. Dadurch wird die Bildung der Myelinscheiden von Nervenzellen und die Markbildung der Hinterstränge beeinträchtigt [5].

### Ursachen eines Vitamin-B12-Mangels

Die häufigsten Ursachen eines Vitamin-B12-Mangels sind Störungen der Resorption, die vor allem unter Älteren verbreitet sind. Insbesondere Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie atrophische Gastritis, Pankreasinsuffizienz oder Morbus Crohn (Befall des terminalen Ileums) haben ein erhöhtes Risiko für Mangelerscheinungen (Tabelle 3). In einer Studie an 180 Patienten mit Morbus Crohn wurde bei 16 % ein Vitamin-B12-Mangel und bei 22 % ein Folsäuremangel (< 3 ng/ml) nachgewiesen. Von Patienten mit Colitis ulcerosa, die als Kontrollen dienten (n = 70), waren in dieser Studie nur 3 % bzw. 4 % von einem Mangel betroffen [7].

Auch ein Magenbypass, chronischer Alkoholkonsum oder Arzneimittel können die Resorption von Cobalamin beeinträchtigen. Relevant ist zum Beispiel

### Die häufigste Ursache eines Vitamin-B12-Mangels sind Resorptionsstörungen.

die Einnahme von säurehemmenden Arzneimitteln wie Protonenpumpenhemmern, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Antazida sowie die Langzeiteinnahme des Antidiabetikums Metformin [3, 8]. In einer Querschnittsstudie war die Prävalenz eines Vitamin-B12-Mangels unter Diabetikern, die Metformin einnahmen, um das Dreifache höher als bei Diabetikern ohne Metformin-Einnahme [16]. Zu weiteren Medikamenten, die mit Cobalamin interagieren können, zählen das Gichtmittel Colchicin, der Lipidsenker Colestyramin, Antiepileptika und Methyldopa sowie Antibiotika wie Aminoglykoside, Neomycin und Chlorampheni-

col (Tabelle 4) [9]. Nicht zu vergessen: Vitamin B12 kann durch eine pathogene Darmflora, in seltenen Fällen auch durch Parasiten wie Fischbandwurm, bereits im Darm zum großen Teil aufgebraucht werden.

Bei älteren Patienten wurde, abhängig von der Messmethode, bei bis zu ca. 20 % ein Vitamin-B12-Mangel nachgewiesen [3]. Am häufigsten besteht bei Älteren eine Nahrungs-Cobalamin-Malabsorption (60 – 70 %), oft in Verbindung mit einem prädisponierenden Faktor wie atrophische Gastritis oder chronische Helicobacter-pylori-Infektion. Dieses Syndrom ist durch eine Un-

TABELLE 3

### Ernährungsfaktoren bzw. Erkrankungen, die mit einem Vitamin-B12-Mangel assoziiert sind [5, 9]

Magen-Darm-Erkrankungen	reduzierte Säure- und Intrinsic-Factor-Produktion oder Malabsorption, z. B. bei chronischer Gastritis Magenresektion Morbus Crohn (Befall des terminalen Ileums) Zöliakie Tumorerkrankungen AIDS
Pankreasinsuffizienz	reduzierte Resorption verminderte Spaltung des Haptocorrin-B12-Komplexes verminderte Bindung des Intrinsic-Factor-B12-Komplexes
Lebererkrankungen	mangelnde Speicherkapazität
sonstige Erkrankungen (sehr selten)	Zollinger-Ellison-Syndrom (verstärkte Säuresekretion) Imerslund-Syndrom (Fehlen von Rezeptoren im Ileum) Fehlen von Transcobalamin II funktionsuntüchtiger Intrinsic Factor Fischbandwurm
Fehlernährung	rein vegane Ernährung, da Vitamin B12 vorwiegend in Fleisch enthalten ist, Alkoholkonsum

fähigkeit der Freisetzung von Cobalamin aus Nahrungsmitteln oder einen Mangel an intestinalen Cobalamin-Transport-Proteinen wie Haptocorrin und Intrinsic Factor (IF) charakterisiert. An zweiter Stelle folgt die perniziöse Anämie (15 – 20 %), die ebenfalls mit einem Mangel an IF assoziiert ist. Sehr selten sind hingegen genetische Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels (< 1 %) [3].

In einer kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie an 115 Patienten mit Morbus Alzheimer und 115 Kontrollpatienten konnte eine chinesische Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen Alzheimer-Demenz und niedrigen Vitamin-B12-Spiegeln im Blut belegen [15]. Niedrige Vitamin-B12-Spiegel könnten demnach, so schlussfolgern die Autoren, eine Rolle spielen bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz.

### Vielfältige unspezifische Symptome

Die Symptome eines Vitamin-B12-Mangels sind vielfältig, unspezifisch und oft subtil. Am häufigsten sind infolge der beein-

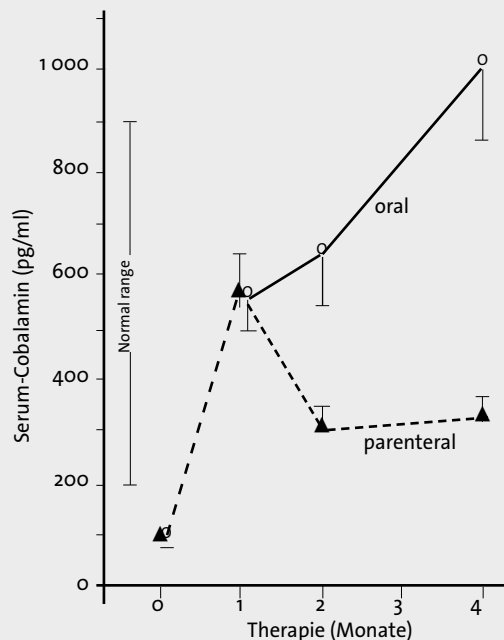
trächtigen Synthese von Purin- und Pyrimidin-Basen der Nukleinsäuren Blutbildveränderungen wie die perniziöse Anämie. Charakteristisch ist eine Blutarmut mit extrem großen roten Blutkörperchen (megaloblastäre Anämie). In schwereren Fällen können auch Leukopenie und Thrombozytopenie auftreten. Zu den klinischen Symptomen der Perniziösa zählen Blässe der Haut, Atrophie der Schleimhäute, Huntersche Glossitis mit Zungenbrennen bis zur Atrophie der Zungenschleimhaut, Schwäche, Ermüdbarkeit, Antriebsarmut und Schwindel [5]. Häufig haben Personen mit Vitamin-B12-Mangel auch neurologische und psychiatrische Symptome unterschiedlich schwerer Ausprägung, auch bei völligem Fehlen von Blutbildveränderungen. Eine neurologische Folgeerkrankung des Vitamin-B12-Mangels ist die funikuläre Spinalerkrankung (Myelose), die durch

die Entmarkung von Hintersträngen und Störung der Pyramidenseitenbahnen des Rückenmarks ausgelöst wird [5, 6]. Zu den möglichen Symptomen zählen:

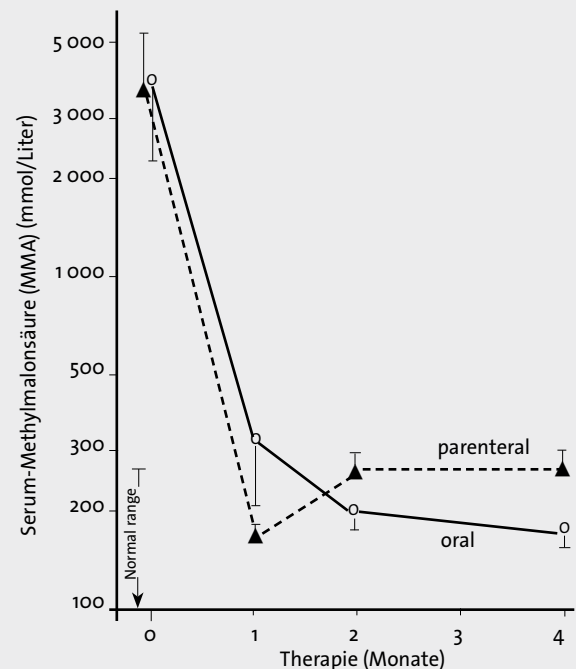
#### Neurologische Symptome:

- Parästhesien (Kribbeln bzw. Ameisenlaufen in Armen oder Beinen)
- Sensibilitätsstörungen (z. B. pelziges Taubheitsgefühl)
- Gangunsicherheit („Gehen wie auf Watte“)
- erhöhte Sturzneigung
- Störungen der Tiefensensibilität (Erkennen und Lage der Stellung z. B. der Beine sind gestört)
- Ausfall der Reflexe
- Lähmungen [5, 9]

→



Verlauf des Serum-Cobalamins unter viermonatiger oraler Substitutionstherapie (täglich 2 mg) vs. parenteraler Therapie (1 mg i.m. an den Tagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60, 90), nach zwei und vier Monaten  $p < 0,001$  und  $p < 0,0005$



Verlauf der Serum-Methylmalonsäure (MMA)-Spiegel, nach vier Monaten  $p < 0,05$

Abb. 2: Die Serum-Cobalamin- und MMA-Spiegel verbesserten sich unter oraler Substitutionstherapie signifikant stärker [nach 11].

**Zerebrale/psychische Symptome:**

- Verwirrtheit
- Störungen von Gedächtnis und Urteilsvermögen
- Apathie
- Depressionen
- psychotische Zustände
- Demenz

Die neurologischen und neuropsychiatrischen Symptome können hämatologischen Anomalien Monate bis Jahre vorausgehen; Blutbildveränderungen können auch ganz ausbleiben.

Durch einen Vitamin-B12-Mangel ausgelöst werden können auch Magen-Darm-Beschwerden (Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) sowie gynäkologische Beschwerden wie eine Atrophie der Vaginalschleimhaut [3]. Denn das Wachstum von Oberflächenzellen ist bei Vitamin-B12-Mangel gestört. Dies kann sich klinisch zum Beispiel auch in Form von Mundwinkleinrissen (Rhagaden) und in seltenen Fällen Braunverfärbung der Haut äußern.

## Die neurologischen/psychiatrischen Symptome können Blutbildveränderungen Monate bis Jahre vorausgehen.

**Diagnostik**

Eine Frühdiagnose eines Vitamin-B12-Mangels ist wichtig, da neurologische Symptome irreversibel sein können und häufig vor oder ohne hämatologische Manifestationen auftreten. Es wird immer häufiger empfohlen, alle älteren Patienten in schlechtem Ernährungszustand, Bewohner von Pflegeheimen, Patienten in psychiatrischen Kliniken sowie alle Patienten mit hämatologischen oder neuropsychiatrischen Symptomen, die mit einem Vitamin-B12-Mangel einhergehen können, auf einen solchen Mangel zu screenen [3].

Als Standardtest galt lange Zeit die Messung des Gesamt-Vitamin B12 im Serum mit einem Schwellenwert für einen Mangel  $< 200 \text{ ng/l}$  ( $< 150 \text{ pmol/l}$ ), eventuell in Kombination mit der Messung der Homocysteinspiegel als funktioneller Indikator eines Vitamin-B12-Mangels. Allerdings ist das Gesamt-Vitamin B12 ein später, relativ unsensitiver und unspezifischer Biomarker des Vitamin-B12-Mangels, weil dabei vorwiegend die inaktive Speicherform gemessen wird. Bei einer Gesamt-Vitamin-B12-Konzentration im unteren Referenzbereich zwischen  $150$  und  $400 \text{ pmol/l}$  kann ein B12-Mangel nicht sicher ausgeschlossen werden [6].

Es etabliert sich deshalb zunehmend die Messung von Holotranscobalamin (Holo-TC), das den Status des tatsächlich aktiven Vitamin B12 wiedergibt, das im Blut an Proteine gebunden ist ( $10 - 25 \%$ ). Erniedrigte Werte ( $< 35 \text{ pmol/l}$ ) sind der früheste Marker eines Vitamin-B12-Mangels und ein Hinweis darauf, dass der Körper über nicht ausreichend verwertbares Vitamin B12 verfügt und

die B12-Speicher sich aufgrund der negativen Vitamin-B12-Bilanz bereits leeren. In diesem Stadium werden klinische oder hämatologische Symptome noch nicht beobachtet [6]. Für die Messung von Holo-TC steht ein automatisierter Immunoassay zur Verfügung; die Kosten des Tests sind etwa doppelt so hoch wie für Gesamt-Vitamin B12. Personen mit Holo-TC-Werten zwischen  $35$  und  $50 \text{ pmol/l}$  sind Risikopatienten für einen Vitamin-B12-Mangel. Erniedrigte Holo-TC-Werte in Verbindung mit erhöhter Methylmalonsäure (MMA) ( $> 300 \text{ nmol/l}$ ) und erhöhten Homocysteinspiegeln ( $> 10 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ), beides funktionelle Indikatoren eines Vitamin-B12-Mangels, weisen auf einen metabolisch manifesten Vitamin-B12-Mangel hin. In diesem Stadium können bereits klinische Anzeichen vorliegen oder noch fehlen. Der Mangel kann

**TABELLE 4**

### Medikamente, die zu einem Vitamin-B12-Mangel führen können (Auswahl) [9]

- Magensäure-hemmende Medikamente
  - Protonenpumpenhemmer
  - H<sub>2</sub>-Blocker
  - Antazida
  - Biguanide (Metformin!)
  - Colchicin
  - Colestyramin
  - Kaliumsalze
  - Antiepileptika
- 
- Methylropa
  - Aminoglykoside
  - Aminosalicylsäure
  - Neomycin
  - Chloramphenicol

nach Gröber, U.: Mikronährstoffe, 2. Auflage, 2006, WVG Stuttgart

sich aber zum Beispiel bereits negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken. Differenzialdiagnostisch zu beachten ist, dass die MMA-Werte auch bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein können und auch ein Mangel an Folsäure und Vitamin B6 zur Hyperhomocysteinämie führen kann. Die MMA-Bestimmung erfolgt massenspektrometrisch und ist etwas teurer.

Auch durch Urinuntersuchungen kann ein Vitamin-B12-Mangel festgestellt werden. Ein isolierter Mangel an Adenosylcobalamin führt zu Methylmalonaturie, ein Mangel an Methylcobalamin zur Homocysteinurie [5].

**Therapie**

Ein Vitamin-B12-Mangel, auch ein subtiler, sollte möglichst frühzeitig erkannt werden. Dann kann der Mangel durch Umstellung der Er-

nahrung oder eine Substitutionstherapie ausgeglichen und der Entwicklung von Mangelsymptomen vorgebeugt werden. Zu den Anwendungsgebieten einer Vitamin-B12-Substitution zählen außerdem eine Hyperhomocysteinämie (in Kombination mit Folsäure), eine hyperchrome makrozytäre Megaloblastenanämie (Perniziosa, Biermer-Anämie, Addison-Anämie) und eine funikuläre Spinalerkrankung [5]. Die Empfehlungen hinsichtlich Dosierung und Anwendung der Vitamin-B12-Substitution sind bisher nicht einheitlich. Infrage kommt eine parenterale oder orale Substitutionstherapie, für die unterschiedliche Cobalamine zur Verfügung stehen. Therapeutisch eingesetzt werden Cyanocobalamin und Hydroxycobalamin, die im Organismus zu den aktiven Coenzymen Methylcobalamin oder 5'-Adenosylcobalamin umgewandelt werden. Cyanocobalamin gilt als stabiler als Hydroxycobalamin [5].

Nach wie vor Standard ist die parenterale Gabe von Cobalamin, da die allgemeine Meinung vorherrscht, die Bioverfügbarkeit von oralem Cobalamin sei gering. Inzwischen weiß man aber, dass eine hochdosierte orale Substitutionstherapie (> 500 bis 1 000 µg) durch die IF-unabhängige passive Diffusion auch bei gestörter aktiver Resorption den Vitamin-B12-Mangel rasch ausgleichen kann, ohne dass eine parenterale Gabe notwendig wird. Ausschließlich bei Patienten mit schweren neurologischen Störungen oder mit perniziöser Anämie ist initial eine parenterale Substitutionstherapie indiziert.

### Hochdosierte orale Substitution

Bei einer Substitutionstherapie steigen die Cobalaminspiegel im Serum dosisabhängig (Abb. 1). Als niedrigste notwendige Tagesdosen von oralem Cyanocobalamin zum Ausgleich eines milden Vitamin-B12-Mangels bei älteren Personen (Gesamt-Vitamin B12 135 – 406 pg/ml, MMA  $\geq$  0,26 µmol/l) erwiesen sich in einer Dosisfindungsstudie Konzentrationen oberhalb von 600 µg – mehr als das 200-Fache der empfohlenen Nahrungszufuhr von 3 µg täglich [10].

In einer Vergleichsstudie über vier Monate bei 38 Patienten mit neu diagnostiziertem Vitamin-B12-Mangel war eine Substitutionstherapie mit oralem Cyanocobalamin (2 mg täglich) einer Injektionstherapie (1 mg i.m. an den Tagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60, 90) mindestens ebenbürtig. Beurteilt wurden sowohl hämatologische als auch neurologische Parameter sowie die Serumwerte von Cobalamin, Methylmalonsäure und Homocystein. Bei



Diesen Beitrag sowie die vollständige Literaturliste finden Sie auch unter [www.allgemeinarzt-online.de](http://www.allgemeinarzt-online.de)

### Fazit

Ein Vitamin-B12-Mangel, vor allem ein subtiler subklinischer, ist in Risikogruppen wie Ältere und Patienten mit intestinalen Erkrankungen häufiger als bisher angenommen und sollte möglichst frühzeitig diagnostiziert werden. Am besten geeignet sind dazu Messungen von Holotranscobalamin, Methylmalonsäure und Homocystein. Bei Patienten mit manifestem Vitamin-B12-Mangel können unspezifische neurologische und psychiatrische Symptome typischen Blutbildveränderungen (perniziöse Anämie) um Jahre vorausgehen. Unter einer Substitutionstherapie normalisieren sich nicht nur in kurzer Zeit die Cobalamin-Serumspiegel, sondern auch die Symptome der Betroffenen, und Blutbildveränderungen bessern sich deutlich. Die Therapie sollte rechtzeitig erfolgen, um das Auftreten irreversibler neurologischer Symptome zu verhindern. Eine hochdosierte orale Substitutionstherapie ist bei Patienten mit symptomatischem Vitamin-B12-Mangel eine gleichwertige Alternative zur parenteralen Applikation.

vier von 18 Patienten unter oraler Substitutionstherapie und bei vier von 15 Patienten aus der i.m.-Gruppe wurden deutliche Verbesserungen neurologischer Symptome wie Parästhesien, Ataxie oder Gedächtnisverlust festgestellt. Alle Serummarker für einen Vitamin-B12-Mangel wurden bei allen Behandelten deutlich verbessert. Die Cobalamin- und MMA-Werte wurden bei Patienten der oralen Substitutionsgruppe sogar signifikant stärker verbessert als in der i.m.-Gruppe (Abb. 2) [11].

Auch in einem Cochrane-Review, in dem Daten von zwei randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 108 Patienten mit Vitamin-B12-Mangel ( $\leq$  240 pg/ml) ausgewertet worden sind, darunter die oben beschriebene Kuzminski-Studie, war eine Therapie mit oralem Cobalamin (1 mg und 2 mg täglich) einer intramuskulären Substitutionstherapie (1 mg) keineswegs unterlegen [12].

In der zweiten Studie wurde Cobalamin in den ersten zehn Tagen täglich angewendet, in den folgenden vier Wochen einmal pro Woche und danach monatlich. Beide Therapieformen waren zur Behandlung von Patienten mit megaloblastärer Anämie ähnlich effektiv und verbesserten neurologische Parameter wie die kognitive Funktion, sensorische Neuropathien und das Vibrationsempfinden. Auch die Serum-Cobalamin-Spiegel stiegen im Verlauf von 90 Tagen in beiden Gruppen in ähnlichem Maße an. Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht beobachtet. Diesen Daten zufolge ist die hochdosierte orale Substitutionstherapie bei den meisten Patienten mit Vitamin-B12-Mangel eine der parenteralen Applikation gleichwertige Alternative, die von den Patienten vorgezogen werden dürfte. ■ →



**Prof. Dr. med.  
Klaus Kisters**

Medizinische Klinik I  
St. Anna Hospital  
44649 Herne

**INTERESSENKONFLIKTE:**  
Der Autor hat keine deklariert.



## FRAGEN ZUR ZERTIFIZIERTEN FORTBILDUNG

# Vitamin-B12-Mangel

**Frage 1:** Welche Cobalaminform kommt im menschlichen Organismus als physiologisch aktive Form vor?

- a) Hydroxycobalamin
- b) Nitrocobalamin
- c) Methylcobalamin
- d) Äthylcobalamin
- e) Cyanocobalamin

**Frage 2:** Der Tagesbedarf an Vitamin B12 beträgt in der Schwangerschaft:

- a) 2 µg
- b) 2,5 µg
- c) 3 µg
- d) 3,5 µg
- e) 4 µg

**Frage 3:** In welchem der folgenden Lebensmittel ist am meisten Vitamin B12 enthalten?

- a) Rinderleber
- b) Forelle
- c) Kalbsschnitzel
- d) Schweineschnitzel
- e) Hühnerei

**Frage 4:** Welche Aussage zum Stoffwechsel von Vitamin B12 ist falsch?

- a) Vitamin B12 wird ausschließlich von Mikroorganismen gebildet.
- b) Vitamin B12 wird im Darm aktiv und passiv resorbiert.
- c) Vitamin B12 ist in der Nahrung an Proteine gebunden.
- d) Vitamin B12 zählt zu den essenziellen Vitaminen.
- e) Bei einem Mangel an Methylcobalamin häuft sich Methionin an.

**Frage 5:** Einige Medikamente können die Resorption von Vitamin B12 ungünstig beeinflussen. Welches Medikament zählt nicht dazu?

- a) Metformin
- b) Atorvastatin
- c) Antazida
- d) Aminoglykoside
- e) Protonenpumpenhemmer

**Frage 6:** Welches der aufgeführten Symptome gehört nicht zu den typischen Beschwerden eines Vitamin-B12-Mangels?

- a) Hitzewallungen
- b) Diarrhoe
- c) Anämie
- d) Gedächtnisstörungen
- e) Mundwinkelrhagaden

**Frage 7:** Welche Ursache eines Vitamin-B12-Mangels bei älteren Menschen kommt am häufigsten vor?

- a) Atrophische Gastritis
- b) Magen-Bypass
- c) Chronische Helicobacter-pylori-Infektion
- d) Nahrungs-Cobalamin-Malabsorption
- e) Genetische Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels

**Frage 8:** Welcher Serummarker ist der geeignete Frühmarker eines Vitamin-B12-Mangels?

- a) Cyanocobalamin
- b) Gesamt-Vitamin-B12
- c) Holotranscobalamin
- d) Homocystein
- e) Folsäure

**Frage 9:** Welche Aussage zur Substitution von Vitamin B12 ist falsch?

- a) Standard ist die parenterale Substitution von Cobalamin.
- b) Die hochdosierte orale Substitution ist bei den meisten Patienten der parenteralen mindestens ebenbürtig.
- c) Zum Ausgleich eines Vitamin-B12-Mangels sind orale Tagesdosen von mehr als 600 µg Cobalamin erforderlich.
- d) Therapeutisch eingesetzt werden Cyanocobalamin und Hydroxycobalamin.
- e) Hydroxycobalamin gilt als stabiler als Cyanocobalamin.

**Frage 10:** Was ist kein Anwendungsgebiet für eine Substitution von Vitamin B12?

- a) Eisenmangelanämie
- b) Funikuläre Spinalerkrankung
- c) Jahrelange Mangel- und Fehlernährung
- d) Hyperhomocysteinämie
- e) Megaloblastenanämie

Dieser CME-Beitrag wurde unterstützt von Wörwag Pharma →





## Der Allgemeinarzt

ANTWORTBOGEN: VITAMIN-B12-MANGEL

# So sichern Sie sich Ihre Fortbildungs-Punkte

Für jede Folge unserer zertifizierten Fortbildung erkennt die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, mit der wir kooperieren, bis zu drei Fortbildungspunkte an, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

- Mindestens 70 % der Fragen wurden korrekt beantwortet = **zwei Punkte**
- Alle zehn Fragen wurden richtig beantwortet = **drei Punkte**



Auf unserem CME-Portal

[www.med-ettraining.de](http://www.med-ettraining.de)

können Sie u. a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben. Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: **09404 - 952018**. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie per Fax oder E-Mail eine Bestätigung, die Sie bei Ihrer Landesärztekammer einreichen können. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu ein Jahr nach Erscheinen möglich.

Für das *Freiwillige Fortbildungszertifikat*, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal drei Jahren erworben werden, u. a. durch eine strukturierte interaktive Fortbildung (also z. B. durch die in *Der Allgemeinarzt* angebotene CME-Fortbildung).

Die seit dem 1.1.2004 geltende *Pflichtfortbildung* gemäß § 95d SGB V fordert 250 Punkte innerhalb von fünf Jahren, nachzuweisen mit Stichtag 30.6.2014. Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

### Persönliche Daten

Titel  Vorname  Nachname

Berufsbezeichnung

Straße  Hausnummer

Postleitzahl  Ort

Fax-Nr.  E-Mail

Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Praxisstempel

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Fax-Nummer geschickt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben. Keine Haftung für nicht exakt angenommene Faxe.

Ort, Datum

Unterschrift

### Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>