

Ursachen, Diagnostik und Therapie des Vitamin B12-Mangels

Autor: Dr. Wolfgang Bayer / Medizinisch verantwortlich: Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

Eine rein vegane Ernährung ist eine häufige Ursache für Vitamin B12-Mangel, da pflanzliche Lebensmittel nur vernachlässigbare Mengen an Vitamin B12 enthalten. Auch ältere, vor allem institutionalisierte Menschen sind eine Risikogruppe. Zahlreiche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes gehen mit Resorptionsstörungen einher. Auch Interaktionen mit Arzneimitteln und Genussgiften sind zu berücksichtigen.

Die alleinige Bestimmung der Serum-Konzentration von Vitamin B12 ist nicht ausreichend, um einen Vitamin B12-Mangel auszuschließen, da sowohl physiologisch aktive wie auch inaktive Verbindungen erfasst werden. Wir stellen in der vorliegenden Arbeit ein Stufenschema zum diagnostischen Vorgehen vor. Gleichzeitig wollen wir die Frage diskutieren, wie erhöhte Konzentrationen von Vitamin B12 zu interpretieren sind.

Bei der Therapie vergleichen wir die orale und die parenterale Gabe bei schwerem Vitamin B12-Mangel, wie er z. B. bei Absorptionsstörungen häufig auftritt. Neuere therapeutische Ansatzpunkte ergeben sich durch die Anwendung bioaktiver Verbindungen wie z. B. Methylcobalamin sowie durch die sublinguale Gabe.

Zufuhrempfehlungen

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat 2018 die Zufuhrempfehlungen für Vitamin B12 (bisher 3 µg/die für Erwachsene) überarbeitet. Dabei wurden die bisherigen Referenzwerte durch Schätzwerte ersetzt, da nach Angaben der DGE der Bedarf an Vitamin B12 nicht mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden kann. Die neuen Werte (DGE, 2018, Ströhle et al., 2019) basieren auf Studien mit Biomarkern des Vitamin B12-Status wie Holotranscobalamin und Methylmalonsäure. Die aktualisierten Werte sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Vorkommen in Nahrungsmitteln

Besonders reich an Vitamin B12 sind Leber von Kalb und Rind mit ca. 40–60 µg Vitamin B12/100 g. Auch andere Innereien wie Herz und Niere enthalten viel Vitamin B12.

Die Vitamin B12-Konzentrationen weiterer Lebensmittel sind in *Tabelle 2* dargestellt.

Alter	Vitamin B12 (µg/Tag)
Säuglinge	
0 bis < 4 Monate	0,5
4 bis < 12 Monate	1,4
Kinder	
1 bis < 4 Jahre	1,5
4 bis < 7 Jahre	2,0
7 bis < 10 Jahre	2,5
10 bis < 13 Jahre	3,5
13 bis 19 Jahre	4,0
Erwachsene	4,0
Schwangere	4,5
Stillende	5,5

Tabelle 1: Schätzwerte für die Vitamin B12-Zufuhr (DGE 2018, Ströhle et al., 2019)

Der Mensch ist auf eine Vitamin B12-Zufuhr über die Nahrung angewiesen. Das von Darmbakterien gebildete Vitamin B12 kann nur sehr ungenügend ausgenutzt werden. Reich an Vitamin B12 sind praktisch ausschließlich tierische Lebensmittel wie Fleisch, Fisch, Eier, Milch und Milchprodukte. Die durchschnittliche Resorptionsrate bei gemischter Ernährung wird mit 35–40% angegeben (Doets et al., 2013, Ströhle et al., 2019).

Pflanzliche Lebensmittel enthalten keine relevanten Mengen an Vitamin B12. Lakto-Ovo-Vegetarier können den Vitamin B12-Bedarf durch eine gezielte Nahrungsauswahl decken, weisen allerdings häufiger einen Vitamin B12-Mangel auf als Omnivoren.

Vegane Ernährung und Vitamin B12-Versorgung

Eine rein vegane Ernährung führt durchschnittlich 0,4 µg Vitamin B12/Tag zu (Davey et al., 2003) und prädisponiert für die Entwicklung eines Vitamin B12-Mangels. Manche Pilze, wie Shitake können geringe Mengen an Vitamin B12 enthalten, ebenso fermentierte Nahrungsmittel wie z. B. Sauerkraut. Beworben werden Algenprodukte wie Chlorella und Spirulina (letztere richtigerweise den Cyanobakterien zuzuordnen), für die Vitamin B12-Konzentrationen von über 200 µg/g angegeben wurden (Rizzo et al., 2016). Die Untersuchungsämter des Landes Baden-Württemberg (Lerch et al., 2019) haben eine große Zahl dieser Produkte untersucht und gezeigt, dass die gemessenen Werte zum Teil weniger als 10% der Deklaration betragen. Zudem liegt in diesen Organismen sog. „Pseudo-Vitamin B12“ vor, das zwar strukturell ähnlich ist, aber keine Vitamin-Funktion für den Menschen hat. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, 2023) stellt klar, „... dass eine bedarfsdeckende Versorgung allein mit pflanzlichen Lebensmitteln ... nicht möglich ist“.

Nahrungsmittel	Vitamin B12 (µg / 100 g)
Kalbfleisch	1,6
Rindfleisch	2,0–4,5
Schweinefleisch	1
Hammel	3
Huhn	0,4
Aal	1
Bückling	10
Hering	8–11
Lachs	3–4
Hühnereigelb	2,0
Hühnereiweiß	0,1
Joghurt 1,5 % Fett	0,4
Kuhmilch 1,5 % Fett	0,4
Rahmbrie	1,7
Camembert	2,5–3,0
Emmentaler	3
Frischkäse 50 % Fett	0,5
Mozarella	2,0

Tabelle 2: Vitamin B12-Konzentrationen ausgewählter Nahrungsmittel (Andersen und Soyka, 2011, DGE, 2018)

Nur tierische Lebensmittel sind reich an Vitamin B12. Eine rein vegane Ernährung ist nicht bedarfsdeckend und prädisponiert für einen Vitamin B12-Mangel.

Vitamin B12-Stoffwechsel: Resorption und Transport

Das über die Nahrung aufgenommene Vitamin B12 wird im Magen unter dem Einfluss von Magensäure und Pepsin aus Nahrungsproteinen abgespalten und hauptsächlich an Haptocorrin gebunden. Im oberen Dünndarmabschnitt wird Vitamin B12 an ein weiteres Protein, den Intrinsic-Faktor (IF) gebunden, der von den Parietalzellen des Magens gebildet wird. Dieser Komplex wird über einen speziellen Rezeptor auf der Membranoberfläche der Enterozyten aufgenommen. Damit bestehen zwei mögliche Absorptionswege:

- *Spezifische Absorption über Intrinsic-Faktor, dessen Bindungskapazität auf zirka 1,5 bis 3 µg begrenzt ist.*
- *Rezeptorunabhängige Resorption über passive Diffusion, die im gesamten Dünndarmbereich möglich ist und maximal 1 % des zugeführten Vitamin B12 ausmacht.*

In den Enterozyten wird der Cobalamin-Intrinsic-Faktor-Komplex abgebaut und Vitamin B12 auf Transcobalamin übertragen. Dieser Komplex wird als Holotranscobalamin (Holo-TC) bezeichnet.

Im Serum wird ca. 70 % bis 90 % des Vitamin B12 an Haptocorrin (physiologisch inaktiv) gebunden und liegt zu ca. 10 % bis 30 % als physiologisch aktives Holotranscobalamin (Holo-TC) vor. Nur in Form von Holo-TC kann Vitamin B12 in die Zellen transportiert werden.

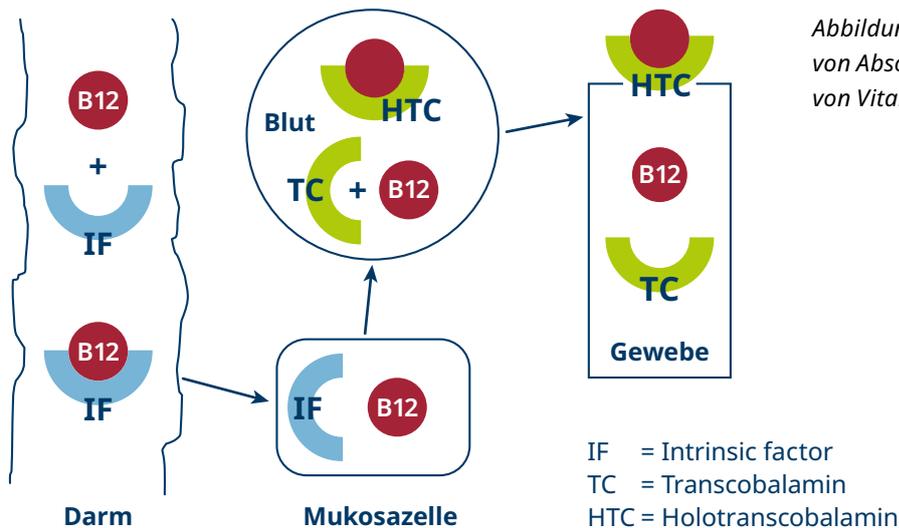


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung von Absorption und weiterem Transport von Vitamin B12

Über den entero-hepatischen Kreislauf werden ca. 2/3 des über die Galle ausgeschiedenen Vitamin B12 rückresorbiert. In der Leber liegen Speicher von ca. 1–3 mg Vitamin B12 vor, die den erwachsenen Menschen bei zuvor ausreichender Versorgung auch bei Ausbleiben der Zufuhr über mehrere Jahre vor einem Mangel schützen können.

Kurzgefasste Übersicht über die biologisch aktiven Vitamin B12-Verbindungen

- Methylcobalamin kommt vorwiegend im Zytosol vor und hat eine wichtige Bedeutung als Methylgruppenüberträger, z. B. bei der Synthese von Methionin aus Homocystein, ist eng mit dem Folatkreislauf verknüpft und in die Biosynthese von Purin- und Pyrimidinbasen eingebunden.
- 5'-Deoxyadenosylcobalamin kommt vorwiegend in den Mitochondrien vor, katalysiert die weitere Umwandlung von L-Methylmalonyl-Koenzym A, ist Teil des intrazellulären Abbaus verschiedener Aminosäuren und ist in die Bildung von Desoxyribonukleosidtriphosphat involviert.

Aus diesen Funktionen ergibt sich der Einfluss von Vitamin B12 auf Hämatopoese, Wachstum, Aminosäurestoffwechsel, Eiweißbildung und Zellteilung

- Hydroxycobalamin hat eine wichtige Funktion als Speichersubstanz.

Das in vielen Arzneimitteln verwendete Cyanocobalamin ist eine synthetische Substanz, die im Organismus in biologisch aktive Verbindungen umgewandelt werden muss.

Stadien eines Vitamin B12-Mangels

Die Entwicklung eines Vitamin B12-Mangels verläuft in verschiedenen Stadien, die mit einer Speicherentleerung in den Zellen beginnen, gefolgt von einem funktionellen und dann von einem klinisch manifesten Vitamin B12-Mangel:

Speicherentleerung

Das Stadium der Speicherentleerung wird praktisch nur durch Holo-TC erfasst.

Funktioneller Vitamin B12-Mangel

Aufgrund der entleerten Speicher kommt es zu Veränderungen im Vitamin B12-abhängigen Stoffwechsel mit einer Erhöhung von Methylmalonsäure (MMA) und Homocystein.

Klinisch manifester Mangel

Neurologische Störungen

Die durch Vitamin B12-Mangel verursachten metabolischen Störungen wie Hyperhomocysteinämie und Hypomethylierung gelten als wichtige Faktoren bei der Entwicklung neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen, wie z. B. funikuläre Spinalerkrankungen, die auch ohne Vorliegen der bekannten klassischen hämatologischen Veränderungen auftreten können. Neurologische Schädigungen können unbehandelt irreversibel sein (Herrmann und Obeid, 2008). Gleichzeitig können Polyneuropathien und Parästhesien auftreten (Übersicht bei Wolfenbuttel et al., 2023).

Kognitive und psychiatrische Störungen

Niedriges B12 ist assoziiert mit kognitiven Störungen, die von einer leichten Beeinträchtigung bis zu einem erhöhten Risiko von M. Alzheimer reichen können (Robins-Wahlin et al., 2001, Wang et al., 2001), wobei häufig Interaktionen mit Folsäure-Mangel bestehen. Auch bei depressiven Patienten findet sich häufig niedriges B12.

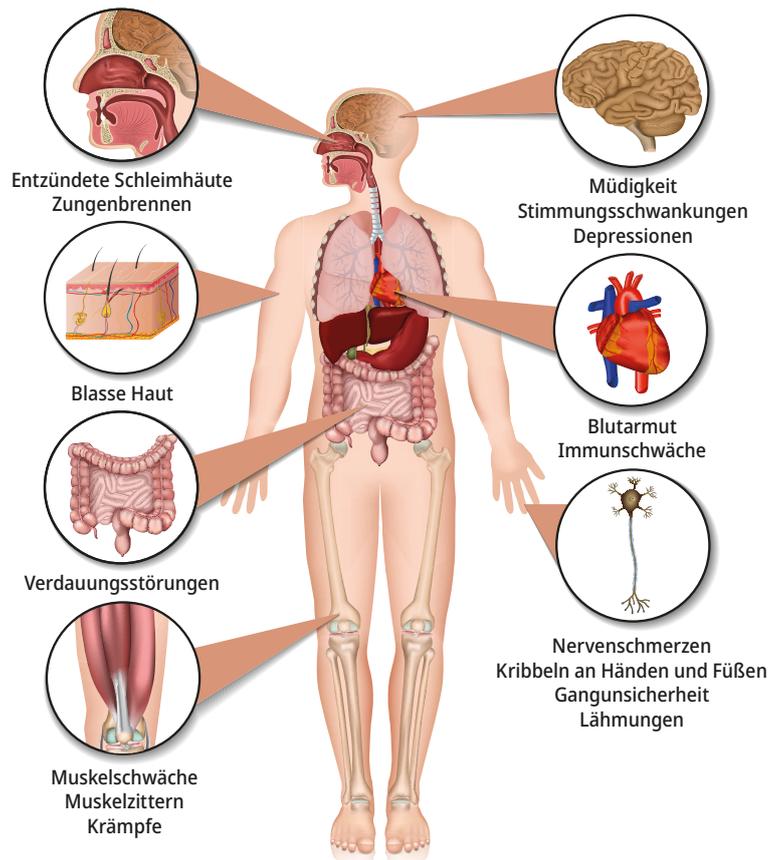
Hämatologische Störungen

Das klinische Vollbild eines Vitamin B12-Mangels, das häufig erst im Spätstadium auftritt, ist die makrozytäre Anämie (Leuschker und Kolb, 2015) mit einer Verminderung von Hämoglobin, einer Erhöhung des mittleren Erythrozyten-Volumens (MCV) und einer Übersegmentierung der neutrophilen Granulozyten (*Cave! Folsäuremangel kann zu gleichartigen hämatologischen Störungen führen, so dass immer eine Abgrenzung zwischen Vitamin B12- und Folsäuremangel unerlässlich ist.*) Differentialdiagnostisch ist ein myelodysplastisches Syndrom auszuschließen.

Risikogruppen für Vitamin B12-Mangel

Risikogruppen für die Entwicklung eines Vitamin B12-Defizits sind:

- Patienten mit vegetarischer, insbesondere veganer Ernährung, auch bei gestillten Kindern, deren Mütter sich vegan ernähren (auf Empfehlungen zur Supplementierung während der Stillzeit wird hingewiesen (Baroni et al., 2018)).



- Ältere, insbesondere institutionalisierte Personen. In der in Augsburg durchgeführten KORA-Age Studie (Conzade et al., 2017) wurde festgestellt, dass bei 27,3 % der untersuchten Personen in einem Alter von 65 bis 93 Jahren ein Vitamin B12-Defizit bestand.
- Patienten mit präexistierenden gastro-intestinalen Erkrankungen wie atrophische Gastritis, Z. n. Magen- oder Darm-Resektion, Antikörper gegen Parietalzellen beziehungsweise Intrinsic-Faktor, Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz (Übersicht bei Leischker und Kolb, 2015).

An iatrogenen Faktoren sind zu berücksichtigen:

- Protonenpumpenhemmer (PPI) und H2-Rezeptor-Antagonisten (H2-RA): In beiden Fällen kommt es zu einer Erhöhung des pH-Wertes des Magensaftes mit nachfolgend verminderter Abspaltung von Vitamin B12 aus Nahrungsproteinen und erhöhter Häufigkeit von Vitamin B12-Mangel (Lam et al., 2013, Damodharan et al., 2021) bei uneinheitliche Studienlage für PPI (Choudhury et al., 2023).
- Unter Gabe von Metformin bei Typ-2-Diabetes Patienten kommt es zu einer zunehmenden Häufigkeit des Vitamin B12-Mangel mit steigender Dosierung (Kim et al., 2019) und Anwendungsdauer (Infante et al., 2021). Vielfältige Faktoren spielen dabei ursächlich eine Rolle, wie z. B. Absorptionsstörungen (Sayadali et al., 2023). Gleichzeitige Einnahme von Metformin mit PPI und/oder H2-RA kann das Risiko für Vitamin B12-Mangel verstärken (Wakemann and Archer, 2020).
- Alkoholismus
- Lachgas als Partydroge: Die Verwendung geht einher mit niedrigem Serum B12 in 42 %, niedrigem Holo-TC in 28 % und hoher Methylmalonsäure (MMA) in 79 % der Anwender (Menetrier and Denimal, 2023). Lachgas-Narkosen können bei Patienten mit B12-Mangel eine Myeloneuropathie auslösen (Leischker und Kolb, 2015)

Auch andere Präparate können einen Vitamin B12-Mangel begünstigen wie Colchicin, Colestyramin, Neomycin und Antiepileptika (Kisters 2016).

Bei folgende Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin B12-Mangel:

- *Vegetarische, vor allem vegane Ernährung*
- *Ältere Patienten*
- *Bestehende Erkrankungen des Gastro-Intestinal-Traktes, wie atrophische Gastritis, Colitis ulcerosa, Pankreasinsuffizienz, etc.*
- *Einnahme von Medikamenten wie PPI, H2-RA, Metformin u.a. , sowie bei Alkoholabusus und unter Lachgas*

Prävalenz eines Vitamin B12-Mangels – die Bedeutung der Ernährung

Unter Verwendung von Markern wie Holo-TC und MMA konnte gezeigt werden, dass bei jüngeren Patienten ein Vitamin B12-Mangel mit einer Häufigkeit von 5 bis 7 % auftritt (Herrmann, 2005). Ein Vitamin B12-Mangel ist jedoch im Alter weit verbreitet und wird bei älteren gesunden Personen über 65 Jahre mit einer Prävalenz von 10 bis 30 % festgestellt (Herrmann et al., 2000).

Erniedrigtes Holo-TC wurde gefunden (Herrmann et al., 2003) bei

- 11 % der Omnivoren
- 77 % der Lacto-Ovo-Vegetarier
- 92 % der Veganer

Laborparameter

Gesamt-Vitamin B12 im Serum

Die Bestimmung von Gesamt-Vitamin B12 ist der primäre Marker zur Erhebung des Vitamin B12-Status. Die diagnostische Aussagekraft ist jedoch begrenzt, da in die Messung sowohl physiologisch aktives (Holotranscobalamin) wie auch inaktives (Haptocorrin) Vitamin B12 in die Messung eingehen.

Zahlreiche klinischen Studien zeigen, dass Patienten im unteren Referenzbereich bezüglich Serum-Vitamin B12 mit Werten von ca. 200 bis 350 ng/l bereits einen funktionellen Vitamin B12-Mangel beziehungsweise sogar klinische Anzeichen eines Mangels aufweisen können (Herrmann, 2003; Lesho et al., 1999, Leischker und Kolb, 2015).

Die Serum-Konzentrationen von Vitamin B12 können wie folgt eingeteilt werden:

< 190 ng/l: Mangel wahrscheinlich

190–350 ng/l: grenzwertig niedrige Zufuhr, funktioneller Mangel nicht auszuschließen

> 350 ng/l: wahrscheinlich ausreichender Status

Zum grenzwertig niedrigen Bereich finden sich unterschiedliche Angaben, wie bis 540 ng/l (Herrmann und Obeid, 2008), bis 350 ng/l (Leischker und Kolb, 2015) bzw. bis 300 ng/l (Ströhle et al., 2019). Dies sollte man diagnostisch in Abhängigkeit vom klinischen Bild und weiterer Laborparameter berücksichtigen.

Wie *Abbildung 2* zeigt, haben unsere eigenen Auswertungen anhand von 69.000 Bestimmungen von Gesamt-Vitamin B12 im Serum ergeben, dass zwar nur 3 % der Patienten Werte unter 200 ng/l aufwiesen, jedoch 21 % Werte unter 300 ng/l und 46 % Werte unter 400 ng/l.

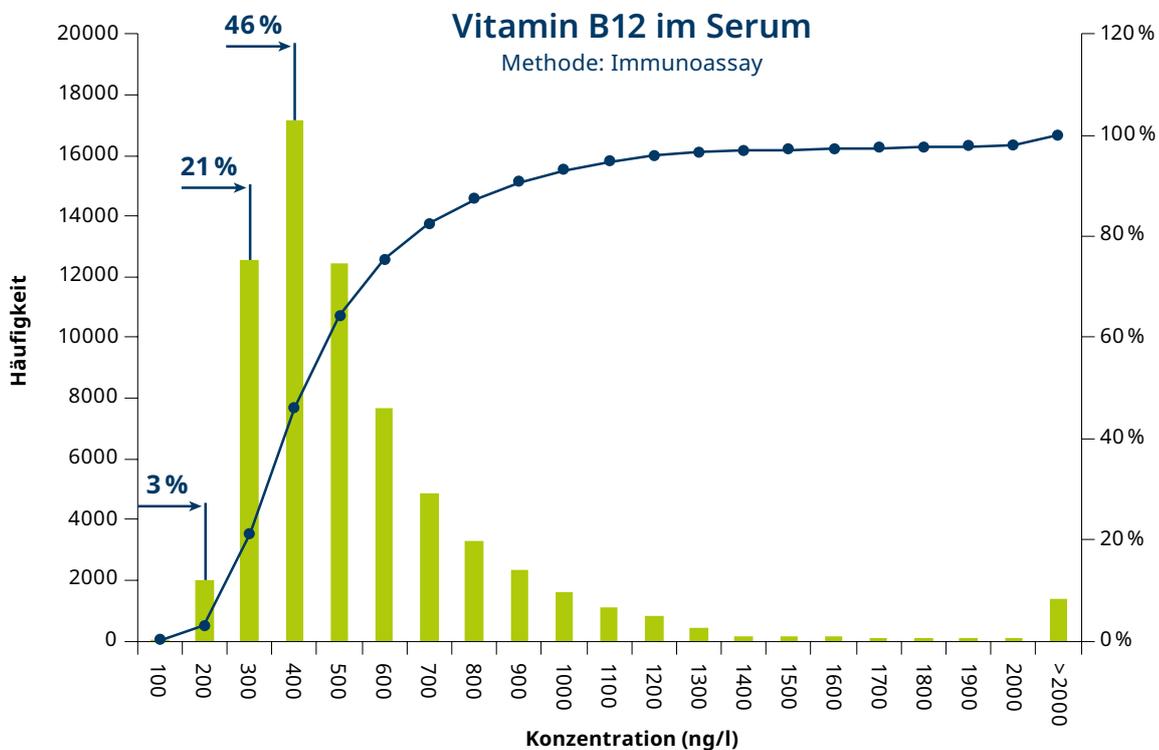


Abbildung 2: Histogramm der Vitamin B12-Konzentrationen auf der Basis von 69.000 Bestimmungen.

Holotranscobalamin

Die Bestimmung des physiologisch aktiven Holotranscobalamin ist ein früher Marker für ein intrazelluläres funktionelles Vitamin B12-Defizit und weist darauf hin, dass nicht ausreichend bioaktives Vitamin B12 vorhanden ist und die Vitamin B12-Speicher bereits vermindert sein können.

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz weisen jedoch häufig hohe Konzentrationen von Holotranscobalamin und MMA auf, was die diagnostische Verwendung in dieser Patientenpopulation einschränkt.

Methylmalonsäure (MMA)

Vitamin B12 wirkt als Kofaktor bei der Umwandlung von Methylmalonyl-Coenzym A zu Succinyl-CoA. Bei Mangel an aktivem Vitamin B12 kommt es zu einer Akkumulierung von Methylmalonyl-CoA, das dann weiter in Methylmalonsäure (MMA) umgewandelt wird. Hohe Werte von Methylmalonsäure im Serum können daher auf biochemische Folgeerscheinungen eines Mangels an physiologisch aktivem Vitamin B12 hinweisen. Zu beachten ist, dass die MMA-Konzentrationen bei eingeschränkter Nierenfunktion ansteigen (Kreatinin bestimmen!).

Homocystein

Eine charakteristische Folgeerscheinung eines Vitamin B12-Mangels ist die Homocystein-Erhöhung. Bei Patienten mit hohem Homocystein sollte immer das Vitamin B12 geprüft werden. Hohes Homocystein ist jedoch unspezifisch und kann nicht nur beim Vitamin B12-, sondern auch bei Folsäure- und Vitamin B6-Mangel (zusätzliche Diagnostik erforderlich) auftreten.

Ein Stufenschema zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Vitamin B12-Mangel ist in *Abbildung 3* dargestellt.

Bei entsprechender klinischer Fragestellung kommt eine ergänzende Bestimmung von Antikörpern gegen Intrinsic-Faktor und gegen Parietalzellen in Frage. Bei niedrigem Serum-Vitamin B12 bzw. Holotranscobalamin ist eine Blutbild-Bestimmung erforderlich.

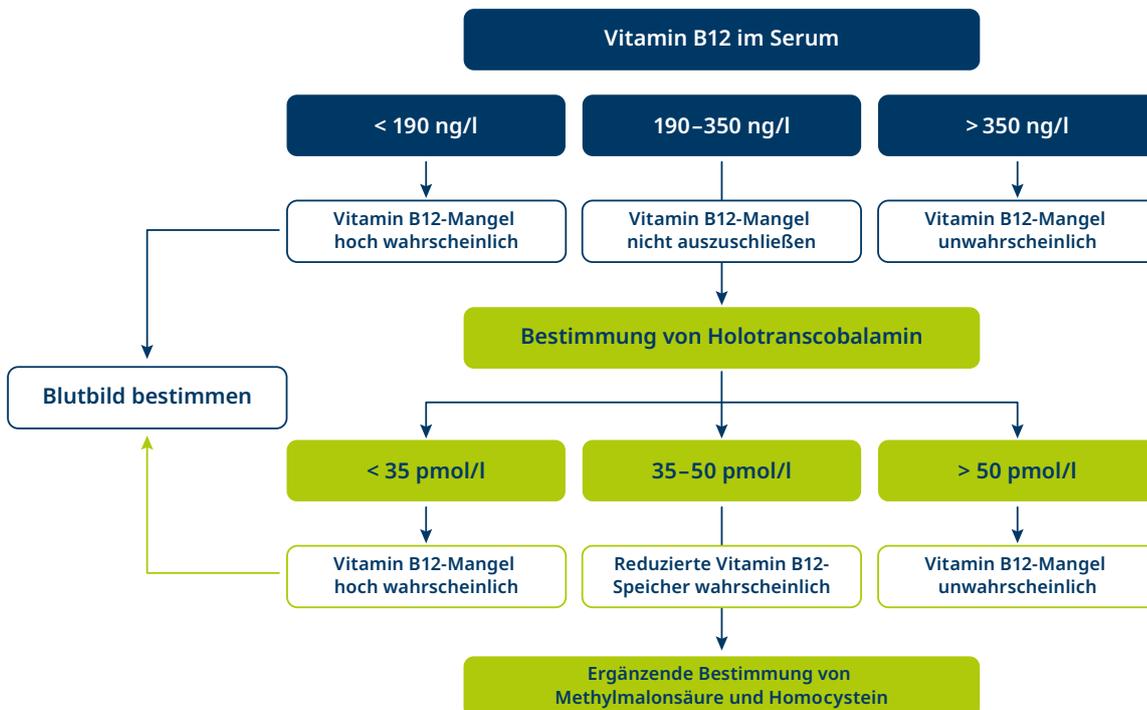


Abbildung 3: Stufenschema zur Diagnostik des Vitamin B12-Mangels

Wie sind erhöhte Vitamin B12-Konzentrationen zu bewerten?

Eine häufige Ursache erhöhter Vitamin B12-Konzentrationen ist eine hochdosierte parenterale Gabe des Vitamins. Sehr beliebt bei Patienten sind sog. „Aufbauspritzen“ mit eindrucksvoller roter Farbe, die Vitamin B12 zwischen 1000 und 3000 µg pro Anwendung enthalten, nicht selten zusammen mit anderen B-Vitaminen. Bei Blutentnahme relativ zeitnah zur Gabe können Vitamin B12-Konzentrationen bis zu 30.000 ng/l gemessen werden, wobei die Werte nur langsam zur Norm zurückkehren.

Vitamin B12 wird in der Leber gespeichert. Akute und chronische Lebererkrankungen mit einem verstärkten Untergang von Leberzellen können zu einer Freisetzung von Vitamin B12 mit nachfolgend erhöhten Serum-Konzentrationen führen (Arendt and Naxo, 2013). Erhöhte Werte wurden z. B. bei Alkohol-induzierten Lebererkrankungen und bei hepatozellulären Karzinomen gefunden.

Bereits 1954 wurde stark erhöhte Vitamin B12-Konzentrationen bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie gefunden (Beard et al., 1954) und hohe Werte wurden auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen nachgewiesen, wie bei Polycythaemia vera, multiplen Myelomen und Lymphomen, ebenso wie bei soliden Tumoren, wie Mamma-, Lungen-, Nieren- und Prostata-Karzinomen (Übersicht bei Arendt and Nexo, 2013). In Studien wurden Zusammenhänge zwischen erhöhten Vitamin B12-Konzentrationen und der Tumorinzidenz (Arendt et al., 2019) sowie dem Mortalitätsrisiko bei Tumorpatienten (Kelly et al., 2007, Arendt et al., 2016) beschrieben. In einer ausführlichen Stellungnahme weist Obeid (2022) darauf hin, dass Patienten mit soliden Tumoren auch (behandlungsbedürftige) Vitamin B12-Defizite aufweisen können, keine Korrelationen der zwischen Vitamin B12-Aufnahme und der Tumorinzidenz bestehen und erhöhte Vitamin B12-Konzentrationen möglicherweise kein kausaler Faktor, sondern ein Epiphänomen sind. Dennoch kann erhöhtes Vitamin B12 einen zusätzlichen Risikomarker bei Tumorpatienten darstellen.

Hohe Serum-Vitamin B12-Konzentrationen können auftreten bei

- *Hochdosierter parenteraler Gabe*
- *Akuten und chronischen Lebererkrankungen*
- *Myeloproliferativen Erkrankungen*
- *Soliden Tumoren*

Erhöhtes Serum-Vitamin B12 kann bei Tumorpatienten ein Risikomarker sein, auch wenn kausale Zusammenhänge, z. B. bei soliden Tumoren, fraglich sind.

Vitamin B12-Therapie

Vitamin B12 kann sowohl über eine spezifische Resorption nach Bindung an den von den Parietalzellen des Magens gebildeten Intrinsic-Faktor wie auch über eine rezeptorunabhängige Resorption durch passive Diffusion (*siehe Seite 2, Kapitel „Vitamin B12-Stoffwechsel: Resorption und Transport“*) aufgenommen werden, was in Hinblick auf die Therapie von zentraler Bedeutung ist.

Nutritiv bedingter Vitamin B12-Mangel

Die spezifische Absorption über den Intrinsic-Faktor ist bei nutritiv bedingtem Vitamin B12-Mangel in der Regel nicht beeinträchtigt. Zur niedrig dosierten oralen Therapie stehen z. B. zur Verfügung (ohne Gewähr für Vollständigkeit):

- Präparate mit Cyanocobalamin auf Tropfenbasis mit 50 µg Cyanocobalamin/ml (ca. 2,6 µg/Tropfen)
- Präparate in Tablettenform mit 10 µg Cyanocobalamin
- Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin B12 in Form von Methylcobalamin als Tabletten oder Flüssigkeitszubereitung (auch liposomal) in verschiedenen Dosierungen (100 µg und mehr)

Wolffenbuttel et al. (2023) nennen bei ungenügender Nahrungsaufnahme von Vitamin B12 eine zusätzliche Gabe von 20–50 (50–150) µg Vitamin B12 in oraler Form. Andere Angaben liegen bei 50–100 µg (Fernandez et al., 2024). Zu bevorzugen ist ein individuelles Vorgehen mit Feststellung des Vitamin B12-Status (Serum B12 und HoloTC) und daran angepasster Therapie mit möglicherweise niedrigerer Dosierung und weiteren Kontrollen.

Die niedrig dosierte orale Vitamin B12-Therapie bei nutritiv bedingtem Mangel ist abzugrenzen von der hochdosierten Therapie bei Patienten mit schweren gastro-intestinalen Erkrankungen. Ein personalisiertes Vorgehen mit entsprechender Diagnostik ist zu empfehlen.

Vitamin B12-Therapie bei Intrinsic-Faktor-Mangel bzw. schweren gastro-intestinalen Erkrankungen

Parenterale Gabe

Die spezifische Absorption über den Intrinsic-Faktor kann in erheblichem Maße eingeschränkt sein bei atrophischer Gastritis, Z. n. Magenresektion oder bei Patienten, die Antikörper gegen Intrinsic-Faktor oder gegen Parietalzellen bilden. Bei Vorliegen solcher Erkrankungen wurde früher eine parenterale Gabe von Vitamin B12 (i.m., s.c., i.v.) für zwingend erforderlich gehalten. Gleiches gilt für schwere Erkrankungen des Ileums wie Morbus Crohn, Zöliakie oder Colitis ulcerosa sowie bei Z. n. Dünndarmresektion.

Für die parenterale Gabe stehen zugelassene Präparate mit Cyanocobalamin und Hydroxycobalamin mit Dosierungen von 1000 bis 3000 µg zur Verfügung. Beides sind synthetische Substanzen, die im menschlichen Organismus zu den Wirkformen von Vitamin B12, Methylcobalamin und Adenosylcobalamin, umgewandelt werden müssen. Hydroxycobalamin ist nach Leischker und Kolb (2015) zumindest für eine initiale hochdosierte Therapie zu bevorzugen. In der zitierten Arbeit findet sich ein Schema zur parenteralen Substitution. Auch kinetische Daten weisen auf Vorteile von Hydroxycobalamin hin (Fedosov et al., 2024).

Orale versus parenterale Gabe

In randomisierten Studien und Meta-Analysen wurde gezeigt, dass eine hoch dosierte orale Vitamin B12-Supplementierung mit Cyanocobalamin einer parenteralen Vitamin B12-Gabe im Hinblick auf die Normalisierung der Vitamin B12-Konzentrationen im Serum gleichwertig ist (Butler et al., 2006, Eussen et al., 2005, 2006). Die hoch dosierte orale Gabe basiert auf der rezeptorunabhängigen Resorption von Vitamin B12 über passive Diffusion. So wurden z. B. bei Studien an Patienten mit Vitamin B12-Mangel 1 mg Vitamin B12 i. m. oder oral nach verschiedenen Schemata über mehrere Wochen bis zu 12 Monaten (Sanz-Cuesta, 2012, 2020) gegeben, wobei sich vergleichbare Anstiege der Vitamin B12-Konzentrationen ergaben. Zwei Cochrane Reviews (Vidal-Alaball et al., 2005, Wang et al., 2018) bestätigen bei allerdings begrenzter Datenbasis, vergleichbare Anhebungen der Vitamin B12-Konzentrationen und Verbesserungen des neurologischen und hämatologischen Ansprechens bei täglicher oraler Gabe (z. B. 2000 µg bzw. 1000 µg) über mehrere Wochen und Monate.

Bei einer täglichen oralen Gabe von 2.000 µg Vitamin B12 als Cyanocobalamin über 120 Tage im Vergleich zu einer intramuskulären Gabe von 1.000 µg Cyanocobalamin an den Tagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 und 90 wurde nach vier Monaten in der Gruppe mit der oralen Gabe ein deutlich stärkerer Anstieg der Vitamin B12-Konzentration im Serum (95 auf 1.005 ng/l versus 95 auf 325 ng/l) und stärkerer Rückgang der Konzentrationen von MMA und Homocystein festgestellt (Kuzminski et al., 1998). Auch neurologische Symptome wurden gebessert.

Nach Kisters (2016) ist eine hochdosierte orale Substitution bei Patienten mit symptomatischem Vitamin B12-Mangel eine gleichwertige Alternative zur parenteralen Medikation. Bei Kindern mit makrozytärer Anämie hat sich hingegen die intramuskuläre Gabe von Vitamin B12 als effektiver erwiesen (Tandon et al., 2022).

Wolffenbuttel et al. (2023) wiesen darauf hin, dass die meisten vergleichenden Studien sich mit der Normalisierung biochemischer Parameter (Serum B12, HoloTC) befassen. Diese sprechen auf die Therapie häufig schneller an.

Eine Besserung klinischer Symptome erfolgt dagegen oft erst verzögert. Bei Patienten mit schweren Verlaufsformen gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. IF-Mangel, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) kann eine am klinischen Ansprechen orientierte initiale parenterale Therapie daher indiziert sein, wobei im weiteren Verlauf dann ggf. auf eine hochdosierte orale Therapie umgestiegen werden kann, die für den Patienten angenehmer und auch kostengünstiger ist. Allerdings hat sich auch bei Patienten mit Z. n. kompletter Gastektomie die orale Gabe (1 mg Vitamin B12) über im Mittel 20 Monate als sicher und wirksam erwiesen (Moleiro et al., 2018).

Sublinguale Gabe

Bei der sublingualen Gabe kann unter partieller Umgehung des Magen-Darm-Traktes eine B12-Resorption über die Schleimhäute von Zunge, Mund und Rachenraum erfolgen.

Der Vergleich einer sublingualen Gabe von Vitamin B12 mit der intramuskulären Gabe ergab einen signifikant höheren Anstieg für das Serum-Vitamin B12 unter sublingualer Gabe (Jacobson-Bensky et al., 2019). Bei einem 9 Jahre alten Kind mit postoperativen Kurzdarmsyndrom und Vitamin B12-Malabsorption konnten mit einer sublingualen Gabe von 1000 µg Vitamin B12 die Vitamin B12-Konzentrationen innerhalb von 4 Wochen normalisiert werden (Kotilea et al.; 2014)

Methylcobalamin und andere bioaktive B12-Verbindungen: eine weitere Alternative

Seit einigen Jahren sind auch Produkte mit den bioaktiven Substanzen Methylcobalamin und Adenosylcobalamin sowie verschiedene Kombinationen, auch zusammen mit Hydroxycobalamin, als Nahrungsergänzungsmittel (**nicht als zugelassene Arzneimittel!**) verfügbar. Die Dosierungen liegen meist zwischen 100 und 1000 µg.

Sublinguales Cyanocobalamin und Methylcobalamin haben sich bei Kindern zwischen 5 und 18 Jahren als gleichwertig zur Behandlung eines Vitamin B12-Mangels erwiesen (Tugba-Kartal et al., 2020), und sublinguales Methylcobalamin war bei Kindern zwischen 0 und 3 Jahren mit Vitamin B12-Mangels gleichwertig zu oralem und intramuskulärem Cyanocobalamin (Kilic et al., 2021). Bei Kindern mit Vitamin B12-Mangel Anämie in einem mittleren Alter von 8.2 Jahren führte die sublinguale Gabe von tgl. 1500 µg Methylcobalamin für 6 Wochen zu einem Anstieg von Serum Vitamin B12 von 123 auf 507 ng/l bei gleichzeitigem Anstieg des Hämoglobins (Saxena et al., 2023).

Eine Studie an Veganern in Rumänien zeigte allerdings einen stärkeren Anstieg von Holo-TC für Cyanocobalamin im Vergleich zu Methylcobalamin (Zugravu et al., 2021).

Auch bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen mit Resorptionsstörungen kann eine hochdosierte orale Gabe meist eine parenterale Therapie ersetzen und erbringt einen Compliance-Vorteil. Die Vorgehensweise muss sich nicht nur an Laborparametern, sondern am klinischen Bild orientieren. Besonders bei Kindern wurden gute Erfahrungen mit einer sublingualen Gabe von Vitamin B12 gemacht. Bei insgesamt nicht einheitlicher Datenlage sind weitere Studien erforderlich, auch im Hinblick auf eventuelle Vorteile bioaktiver Vitamin B12-Verbindungen.

Kontrolle der Vitamin B12-Therapie

Eine Vitamin B12-Therapie sollte engmaschig kontrolliert werden durch Bestimmung von Vitamin B12 und Holotranscobalamin im Serum sowie gegebenenfalls auch von MMA und Homocystein. Bei Vorliegen hämatologischer und/oder neurologischer Störungen ist das klinische Ansprechen ein zentrales Entscheidungskriterium hinsichtlich der Therapiekontrolle und Therapieoptimierung.

Nebenwirkungen und Toxizität

Die Verträglichkeit von Vitamin B12 ist in der Regel sehr gut, auch unter hochdosierter parenteraler Gabe (Leuschker und Kolb, 2015). Leichte Rötungen an der Einstichstelle wurden beschrieben. Auch einzelne Fälle von Hautreaktionen wie Akne und Rosacea sind bekannt (Wolffenbuttel et al., 2023).

Literatur

- Anderson, G. und Soyka, K: Der kleine Souci, Fachmann, Kraut, Lebensmitteltabelle für die Praxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 5. Auflage, 2011
- Arendt, J. F. H. and Naxo, E: Unexpected high plasma cobalamin. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51: 489–496
- Arendt, J. F. H. et al.: Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 158–165
- Arendt, J. F. H. et al.: Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019; 28: 814–821
- Baroni, L. et al.: Vegan nutrition for mothers and children: practical tools for healthcare providers. *Nutrients* 2018; 11: 5. doi: 10.3390/nu11010005
- BfR: Vitamin B12 – bei pflanzenbasierter Ernährung besonders auf eine angemessene Versorgung achten. Stellungnahme vom 18.10.2023
- Butler, C.C. et al.: Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: A systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice* 2006; 23: 279–285
- Choudhury, A. et al.: Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 17: 479–487
- Conzade, R. et al.: Prevalence and predictors of subclinical micronutrient deficiency in German older adults: Results from the population-based KORA-age study. *Nutrients* 2017; 9: 1276. doi: 10.3390/nu9121276
- Damodharan, S. et al.: Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Ir. J. Med. Sci* 2012; 190: 1213–1217
- Davey, G. K. et al.: EPIC Oxford: Lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33883 meat-eaters and 31546 non-meat-eaters in the UK. *Public. Health Nutr.* 2002; 6: 259–268
- DGE: Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin B12. Stellungnahme vom Dezember 2018.
- Doets, E. L. et al.: Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with factorial approach. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 62: 311–322
- Eussen, S. J. et al.: Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1167–1172
- Eussen, S. J. et al.: Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: A randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 361–370
- Fedosov, S. N. et al.: Kinetics of cellular cobalamin uptake and conversion: comparison of aquo/hydroxocobalamin to cyanocobalamin. *Nutrients* 2024; 16: 378, doi.org/103390/nu16030378
- Fernandes, S. et al: Exploring vitamin B12 supplementation in the vegan population: a scoping review of the evidence. *Nutrients*; 2024; 16: 1442, doi.org/103390/nu16101442
- Herrmann, W. et al.: Role of homocysteine, cystathionin and methyl malonic acid measurements for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 1083–1089
- Herrmann, W. et al.: Vitamin B12 status, particularly holotranscobalamin and methylmalonic acid concentrations and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 131–136
- Herrmann, W. et al.: The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr. Drug Metab* 2005; 6: 47–53
- Herrmann, W. und Obeid, R.: Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin B12-Mangel. *Dtsch. Ärztebl.* 2008; 105: 680–685.
- Infante, M. et al.: Log-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency. An association to bear in mind. *World J. Diabetes* 2021; 12: 916–931
- Jacobson-Bensky, M. et al.: Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug. Deliv. Transl. Res.* 2019; 9: 625–630
- Kelly, L. et al.: The B12/CRP index as a simple indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1395–1399
- Kilic, B. O. et al.: Sublingual methylcobalamin treatment is as effective as intramuscular and peroral cyanocobalamin in children 0–3 years. *Hematology* 2021; 26: 1013–1017
- Kim, J. et al.: Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 2019; 98: e17918
- Kisters, K.: Vitamin B12-Mangel – ein wichtiger Risikofaktor. *Ars Medici* 2016; 19: 860–866
- Kotilea, K. et al.: Successful sublingual cobalamin treatment in a child with short bowel syndrome. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2014; 19: 60–63
- Kuzminski, A.M. et al.: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191–1198

- Lam, J. R. et al.: Proton pump inhibitor and histamin 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435–2442
- Leischker, A. H. und Kolb, G. F.: Vitamin B12-Mangel im Alter. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2015; 48: 73–90
- Lerch, C. et al.: Veganer und Vegetarier aufgepasst – Spirulina, AfA und Chlorella sind keine zuverlässigen Vitamin B12-Quellen. Stellungnahme der Untersuchungsämter Baden-Württemberg vom 17.12.2019
- Lesho, E.P. et al.: Prevalence of subtle cobalamin deficiency. *Arch.Intern. Med.* 1999; 159: 407
- Menetrier, T. and Denimal, D: Vitamin B12 status in recreational users of nitrous oxide: a systematic review focusing on the prevalence of laboratory abnormalities. *Antioxidants* 2023; 12: 1191
- Moleiro, J. et al.: Efficacy of long term oral vitamin B12 supplementation after total gastrectomy: results from a prospective study. *Port. J. Gastroenterol.* 2018; 25: 117–122
- Obeid, R.: High plasma vitamin B12 and cancer in human studies: a scoping review to judge causality and alternative explanations. *Nutrients* 2022; 14: 4476, doi.org/10.3390/nu14214476
- Rizzo, G. et al.: Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*, 2016; 8: 767, doi: 10.3390/nu8120767
- Robins-Wahlin, T. B. et al.: The influence of serum vitamin B12 and folate status on cognitive function in very old age. *Biol. Psychol.* 2001; 56: 247–256
- Sanz-Cuesta, T. et al.: Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting. *BMC Public Health* 2012; 12: 394, doi: 10.1186/1471-2458-12-394
- Sanz-Cuesta, T. et al.: Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial. *BMJ Open* 2020; 10: e033687
- Saxena C. et al.: Therapeutic response to sublingual methylcobalamin in children with vitamin B12 deficiency anemia. *Indian. Pediatr.* 2023; 60: 913–916
- Sayedali, E. et al.: Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J. Diabetes* 2023; 14: 585–593
- Ströhle, A. et al.: The revised D-A-CH-reference values for the intake of vitamin B12: Prevention of deficiency and beyond. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2019; 63: 1801178, doi: 10.1002/mnfr201801178
- Tandon, R. et al.: Parenteral vs. oral vitamin B12 in children with nutritional macrocytic anemia: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2022; 59: 683–687
- Tugba-Kartal et al.: Comparison of sublingual and intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of vitamin B12 deficiency in children. *Rev. Invest. Clin.* 2020; 72: 380–385
- Vidal-Alaball, J. et al.: Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD004655
- Wang, H. et al.: Oral Vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 15: CD004655
- Wang, X. H. et al.: Vitamin B12 and folate in the relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 118–194
- Wakeman, M. and Archer, T.: Metformin and micronutrient status in type 2 diabetes: does polypharmacy involving acid-suppressing medication affect vitamin B12 levels? *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 2093–2108
- Wolffenbuttel, B. H. R. et al.: Vitamin B12. *BMJ* 2023; 383: e071725, doi: 10.1136/bmj-2022-071725
- Zugravu, C. A. et al.: Efficacy of supplementation with methylcobalamin and cyanocobalamin in maintaining the level of serum holotranscobalamin in a group of plant-based diet (vegan) adults. *Exp. Therapeutic Med.* 2021; 22: 993