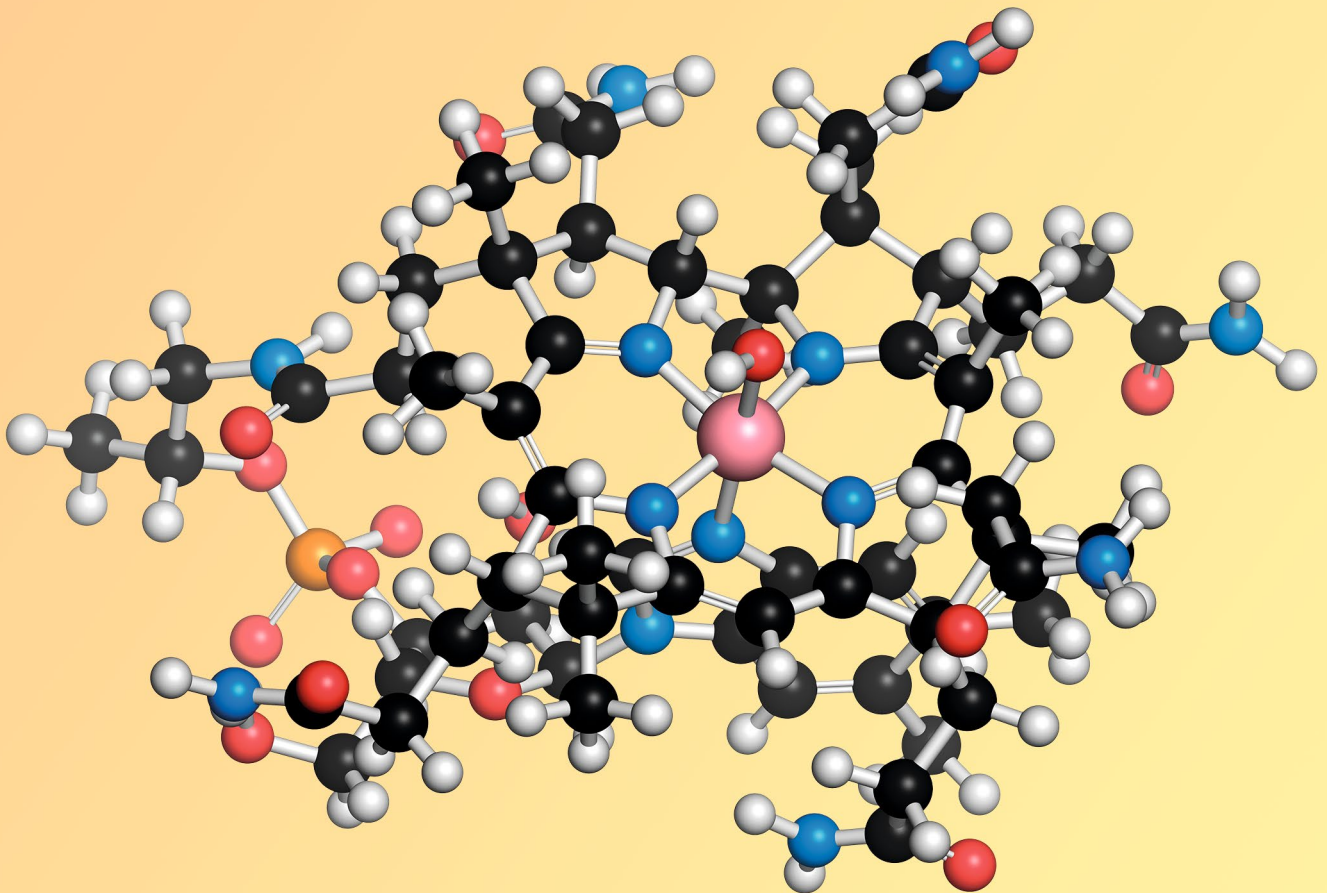


Vitamin-B12-Mangel: Symptome, Ursachen und Behandlung

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Erkelenz



© MOLEKUL / Science Photo Library / mauritius images

Epidemiologie und Klinik
Risikofaktoren und gefährdete Personengruppen
Substitutionstherapie: oral oder parenteral?



Prof. Dr. Karlheinz Reiners
Hermann-Josef-Krankenhaus, Erkelenz

Literatur

1. Andrés E et al., *CMAJ* 2004, 171:251–259
2. Pietrzik K et al., *Handbuch Vitamine*, 1. Auflage, Urban & Fischer 2008
3. Herrmann W, Obeid R, *Dtsch Arztebl* 2008, 105:680–685
4. Hansen C et al., *JDC* 2017, 31:202–208
5. Djukic M et al., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015, 265:429–438
6. Ali G et al., *Schweiz Med Wochenschr* 1998, 128:1763–1771
7. Carmel R, *Blood* 2008, 112:2214–2221
8. Stabler SP, *N Engl J Med* 2013, 368:149–160
9. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Referenzwerte Vitamin B12, Jan. 2019, <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-b12/>
10. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2, Max Rubner-Institut 2008, https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSIIL_Abschlussbericht_Teil_2.pdf
11. Clarke R et al., *Am J Clin Nutr* 2007, 86:1384–1391
12. Conzade R et al., *Nutrients* 2017, 9:E1276
13. Bermeja F et al., *Scand J Gastroenterol* 2013, 48:1272–1277
14. Singh AK et al., *J Postgrad Med* 2013, 59:253–257
15. Aroda V et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101:1754–1761
16. Damião CP et al., *Sao Paulo Med J* 2016, 134:473–479
17. de Jager J et al., *BMJ* 2010, 340:c2181

Vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung ist Vitamin-B12-Mangel in der täglichen Praxis immer häufiger anzutreffen, denn bei älteren Patienten ist oftmals nicht nur die Aufnahme von Vitamin B12 mit der Nahrung zu gering, sondern häufig auch die Resorption des Vitamins gestört. Doch wird die Diagnose aufgrund der unspezifischen Symptomatik vielfach verzögert gestellt. Hellhörig werden sollte man zum Beispiel bei Vorliegen gastrointestinaler Erkrankungen oder wenn Komorbiditäten eine Multimedikation erfordern. Eine zunehmend größer werdende Risikogruppe für ein Vitamin-B12-Defizit sind Veganer und Vegetarier,

denn Vitamin B12 findet sich hauptsächlich in tierischen Produkten wie Fleisch, Milch und Eiern. Eine rechtzeitige Diagnose ist wichtig, um der Entwicklung irreversibler neurologischer und psychiatrischer Symptome vorzubeugen, unter anderem zählt Vitamin-B12-Mangel zu den häufigsten behandelbaren Ursachen einer Demenz. Unter einer rechtzeitigen und effektiven Substitutionstherapie normalisieren sich in kurzer Zeit die Cobalamin-Serumspiegel und die neurologischen Symptome, Blutbildveränderungen und kognitive Defizite bessern sich deutlich. Auch bei Patienten mit Malabsorption ist die hochdosierte orale Substitutionstherapie wirksam.

Keywords: Ursachen eines B12-Defizits | Risikogruppen | Risikofaktoren | Substitutionstherapie

Beschwerden und klinische Symptomatik

Vitamin-B12-Mangel (Hypocobalaminämie) entzieht sich auf den ersten Blick oft der Diagnose, denn die Patienten stellen sich in der Praxis mit unspezifischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche und Antriebsarmut vor [1]. Sie fallen durch Blässe und Mundwinkelrhagaden auf und berichten über Schwindel und (seltener) über Zungenbrennen (Hunter-Glossitis) [2]. Ein Vitamin-B12-Mangel kann selten auch die Ursache von Sehstörungen, funktionellen Magen-Darm-Beschwerden sowie gynäkologischen Beschwerden aufgrund einer Atrophie der Vaginalschleimhaut sein [1].

Ein besonderes Augenmerk sollte auf neurologischen und psychiatrischen Symptomen liegen, die den Blutbildveränderungen (siehe unten) um Monate oder Jahre vorausgehen können [2]. Mögliche Symptome sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Hier sind die Früherkennung und ein rechtzeitiges Gegensteuern wichtig, da die neurologischen Symptome bei lange anhaltendem Vitamin-B12-Mangel irreversibel sein können [2]. Neurologische Folgen eines Vitamin-B12-Mangels umfassen eine Störung der Tiefensensibilität bis hin zu einer spinalen Ataxie infolge funikulärer Myelose, Paresen und eine sensible Polyneuropathie (**Tabelle 1**) [2, 3].

Bei Typ-2-Diabetikern wurde ein Vitamin-B12-Mangel mit einem erhöhten Risiko für eine autonome Neuropathie assoziiert, welche die Herz-Kreislauf-Funktion beeinträchtigt und einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

darstellt [4]. Auch ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-B12-Mangel und einem erhöhten Demenzrisiko gilt inzwischen als belegt. Ein Vitamin-B12-Mangel wird heute als eine der häufigsten behandelbaren Ursachen für kognitive Defizite und Demenz angesehen [5].

Hämatologische und neuropsychiatrische Symptome des Mangels treten nicht in gleicher Schwere auf. So wurde nur in der Hälfte der Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen auch eine Makrozytose im Blutbild gefunden [6]. Ein normales Blutbild spricht also nicht gegen das Vorliegen eines klinisch relevanten Vitamin-B12-Mangels im Nervensystem.

Hämatologische Untersuchungsbefunde

Symptome eines Vitamin-B12-Mangels entwickeln sich schleichend über Monate bis Jahre. Grund dafür sind die großen, vor allem hepatischen Vitamin-B12-Speicher (insgesamt 2–5 mg, davon 60% in der Leber) [1]. Aufgrund ihrer hohen Zellumsatzrate reagiert die Hämatopoese besonders früh auf den gestörten Nukleinsäurestoffwechsel. Morphologische Veränderungen an Blut- und Knochenmarkzellen sind typische Symptome eines B12-Mangels. Der häufigste Befund ist eine megaloblastäre und hyperchrome makrozytäre Anämie, wobei die Makrozytose der Anämie um Monate vorausgehen oder vollständig fehlen kann [7]. Die megaloblastäre Anämie entwickelt sich infolge einer gestörten DNA-Synthese und einer dadurch bedingten Kernreifungsstörung, während sich das Zytoplasma normal entwickelt. In der Peripherie

beobachtet man morphologisch mehr oder weniger stark veränderte rote Zellen (MCV über dem Referenzbereich von 83–97 fl; MCV = mean corpuscular volume; mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten) und hypersegmentierte Neutrophile [8]. Neben der Erythropoese können auch die Thrombozytopoese und die Leukopoese gestört sein; dann bestehen eine Thrombo- bzw. Leukopenie [3].

Um den klinischen Verdacht zu erhärten, ist es wichtig, klinische und hämatologische Untersuchungsbefunde in ihrer Gesamtheit im Blick zu haben. Vor allem die Kombination einer körperlichen Leistungs- und Ausdauerschwäche, den typischen hämatologischen Befunden und beispielsweise einer Gangunsicherheit, flankiert von kognitiven Defiziten, weist darauf hin, dass die Symptome ätiologisch zusammenhängen und durch einen Vitamin-B12-Mangel bedingt sind.

Epidemiologie und täglicher Bedarf

Vitamin B12 (Cobalamin) muss wie alle essenziellen Nahrungsbestandteile in ausreichender oraler Menge zugeführt werden. Der Tagesbedarf beträgt für Jugendliche und Erwachsene 4 µg (Schwangerschaft 4,5 µg/Tag, Stillende 5,5 µg/Tag) [9]. Über eine übliche Mischkost werden täglich etwa 3–30 µg Vitamin B12 aufgenommen, sodass der tägliche Bedarf im Allgemeinen einfach gedeckt werden könnte [1]. Daten der Nationalen Verzehrsstudie II zeigten jedoch, dass bei rund 8 % der Männer und einem Viertel der Frauen die Vitamin-B12-Zufuhr unter dem empfohlenen Tagesbedarf liegt [10].

Eine Unterversorgung findet sich insbesondere bei älteren Menschen. Bei über 65-Jährigen wird die Prävalenz eines Vitamin-B12-Mangels auf 10–30 % geschätzt [1, 11, 12], bei Pflegeheimbewohnern sogar auf bis zu 40 % [1]. Verantwortlich für die mit dem Lebensalter steigende Prävalenz sind häufig Resorptionsstörungen. Diese können z. B. die Folge von gastrointestinalen Erkrankungen wie einer atrophischen Gastritis oder einer chronischen *Helicobacter pylori*-Infektion sein [1].

Da Vitamin B12 im terminalen Ileum resorbiert wird, haben Patienten mit Magenbypass, chronischen gastrointestinalen Erkrankungen wie atrophische Gastritis, Pankreasinsuffizienz oder Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel [2]. In einer Studie bei 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), wiesen in dieser Studie nur 3 % bzw. 4 % der Patienten einen Vitamin-B12-Mangel auf [13].

Tabelle 1 Mögliche neuropsychiatrische Symptome bei Vitamin-B12-Defizit (modifiziert nach [2, 3])

Neurologische Symptome	Zerebrale/psychische Symptome
<ul style="list-style-type: none"> — 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 ist gestört) — Lähmungen — Sehstörungen (Zentralskotom) 	<ul style="list-style-type: none"> — Verwirrtheit — Störungen von Gedächtnis und Urteilsvermögen — Apathie — Depressionen — psychotische Zustände — kognitive Defizite bis hin zur Demenz

Risikofaktoren Medikamente, Alkohol und Lachgas

Mehrfach Erkrankte erhalten oft eine (Multi-) Medikation, welche die Vitamin-B12-Resorption behindern kann. Zu den Arzneimitteln, welche die Vitamin-B12-Resorption beeinträchtigen können, zählen vor allem Protonenpumpenhemmer (PPI), H2-Rezeptor-Antagonisten und Antazida sowie das orale Antidiabetikum Metformin [1, 14, 15, 16] (s. a. Fallbeispiel „Handwerker mit Gastritis“). Bei Typ-2-Diabetikern wurde ein Vitamin-B12-Mangel mit der Langzeiteinnahme von Metformin in Verbindung gebracht [17]. Insbesondere bei Patienten, die in der Praxis aufgrund gastrointestinaler Erkrankungen oder eines Typ-2-Diabetes behandelt werden, sollte daher gezielt nach einem Vitamin-B12-Mangel gefahndet werden. Weitere Arzneimittel, die Ursache eines Vitamin-B12-Mangels sein können, sind das zur Harnsäuresenkung eingesetzte Colchicin, der Lipidsenker Colestyramin, Antiepileptika und Methyldopa sowie Antibiotika wie Aminoglykoside, Neomycin und Chloramphenicol [18]. Ein weiterer Risikofaktor für einen Vitamin-B12-Mangel ist chronischer Alkoholkonsum.

Als neues Phänomen der letzten Jahre wird Lachgas (Distickstoffmonoxid) aus Gaskartuschen als „Partydroge“ missbraucht (Lachgas-Sniffing), welches die Vitamin-B12-Wirkung antagonisiert und somit zu einem zumindest funktionellen Vitamin-B12-Mangel führt [19].

Risikofaktor vegane Ernährung

Auch Menschen, die sich vegetarisch oder vegan ernähren oder eine einseitige Kostform oder Mangelernährung einhalten, zählen zu den gefährdeten Personengruppen, denn Vitamin B12 ist vor allem in tierischen Produkten wie Leber, Fleisch, Milch

18. Gröber U, Mikronährstoffe, 2. Auflage, Stuttgart, WVG 2006
19. van Amsterdam J et al., Regul Toxicol Pharmacol 2015, 73:790–796
20. Gilsing AM et al., Eur J Clin Nutr 2010, 64:933–939
21. Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Monatsschr Kinderheilkd 2014, 162:527–553
22. Richter M et al., Ernährungs Umschau 2016, 63:92–102
23. Reiners K, Vitaminkrankheiten, in Hoffmann GF, Grau AJ, Stoffwechselekrankungen in der Neurologie, Thieme 2004, 163–176
24. Obeid R et al., Mol Nutr Food Res 2015, 59:1364–1372
25. Moleiro J et al., GE Port J Gastroenterol 2018, 25:117–122
26. Chan CQH et al., Front Medicine 2016, <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00038>
27. Andrés E et al., Am J Med 2001, 111:126–129
28. Wang H et al., Cochrane Database Syst Rev 2018, 3:CD004655
29. Bolaman Z et al., Clin Ther 2003, 25:3124–3134
30. Eussen S et al., Arch Intern Med 2005, 165:1167–1172
31. Kuzminski A et al., Blood 1998, 92:1191–1198
32. Metaxas C et al., Swiss Med Wkly 2017, 147:w14421
33. Dror DK, Allen LH, Nutr Rev 2008, 66:250–255
34. Sezer RG et al., Hematology 2018, 23:653–657

Fallbeispiel: 67-jähriger Handwerker mit Gastritis

Ein 67-jähriger berenteter Handwerker, ehemaliger Raucher, berichtet über eine unklare Gewichtsabnahme von 4 kg (aktuell 72 kg bei 178 cm), zunehmende Blässe, „Leistungsknick“ beim Treppensteigen, deutlich beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, Taubheitsgefühl in Händen und Füßen, Kribbelparästhesien in den Füßen und ein Engegefühl um die distalen Unterschenkel. Außerdem klagt er über eine Gangunsicherheit, die sich besonders im Dunkeln zeige, und bereits zu mehrmaligen Stürzen geführt habe. Die Beschwerden bestehen seit 6 Monaten und nehmen zu.

Bereits vor 25 Jahren begann der Patient aufgrund eines „empfindlichen Magens“ mit einer regelmäßigen Ranitidin-Einnahme mit Wechsel zu Pantoprazol 40 mg/Tag vor 10 Jahren. Seit 5 Jahren ist ein Typ-2-Diabetes bekannt, der mit zweimal täglich 850 mg Metformin recht gut eingestellt ist (HbA_{1c} 6,9%).

Gastroskopisch wird eine chronisch-atrophe Gastritis nachgewiesen. Das Labor zeigt folgende Werte: Hämoglobinwert 12,3 g/dl, MCV 102 fl (MCV = mean corpuscular volume; mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten); Vitamin B12 im Serum 98 pg/ml (Labor-Normwert 180–880 pg/ml), Folsäure 7 ng/ml (Labornorm 3–15 ng/ml); Holo-Transcobalamin (Holo-TC) 37 pmol/l (Labornorm >60 pmol/l); Anti-Parietallzell-Antikörper pathologisch, Anti-Intrinsic-Faktor-Antikörper grenzwertig.

Die klinisch-neurologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen führen zu der Diagnose einer schweren sensomotorischen Polyneuropathie der Beine und einer funikulären Myelose mit deutlicher Hinterstrangleitungsstörung und leichter Pyramidenbahnschädigung.

Auf ausdrücklichen Patientenwunsch (Spritzenphobie) erfolgt keine parenterale, sondern eine orale Vitamin-B12-Substitution mit zweimal 1 mg Cyanocobalamin täglich für 2 Wochen, dann eine Dauermedikation mit 1 mg Cyanocobalamin täglich. Pantoprazol wird schrittweise reduziert mit dem Ziel der vollständigen Beendigung der Therapie.

Die Laborkontrolle nach 2 Wochen zeigt eine Normalisierung des Vitamin-B12-Serumspiegels auf 225 pg/ml mit einem weiteren Anstieg auf 280 pg/ml nach 4 Wochen und auf 380 pg/ml nach 6 Monaten mit gleichsinniger Normalisierung von Holo-TC auf 66 pmol/l.

Nach einem Monat hat sich die Gangunsicherheit des Patienten gebessert, nach 3 Monaten auch die körperliche Leistungsfähigkeit und das Allgemeinbefinden.

und Eiern vorhanden (s. a. Fallbeispiel „Lehrerin nach radikaler Diät“). In einer Auswertung der EPIC-Oxford-Studie bestand bei 52 % der Veganer und bei 7 % der Lacto-Ovo-Vegetarier eine Unterversorgung [20]. Aufgrund ihres höheren Vitamin-B12-Bedarfs zählen auch Schwangere zu den Risikogruppen (ein Vitamin-B12-Mangel der Mutter schädigt das heranwachsende Kind) sowie Säuglinge, die gestillt werden, da ihr Vitamin-B12-Status vom Nährstoffgehalt der Muttermilch abhängig ist. Vielfach möchten vegan lebende Mütter ihre Kinder mit Einführung der Beikost ebenfalls vegan ernähren. Davon raten die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und die Deutsche Gesellschaft für Ernährung übereinstimmend ab [21, 22].

Tabelle 2 zeigt zusammenfassend die typischen Risikogruppen [23]. Genetisch bedingte Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels sind dagegen nur sehr selten (<1 %) die Ursache eines Vitamin-B12-Mangels [1].

Funktion und Bedeutung von Vitamin B12

Vitamin B12 wird intrazellulär aus jeder zugeführten Form in Methyl- oder Adenosylcobalamin umgewandelt, sodass z. B. die Gabe von Methylcobalamin keine Vorteile gegenüber dem pharmakologisch stabileren Cyanocobalamin hat [24]. Die wesentliche coenzymatische Funktion der Cobalamin betrifft Methylierungsprozesse, die ihrerseits Schlüsselreaktionen in der neuronalen Signalübertragung, Zellteilung und Genexpression darstellen.

Adenosylcobalamin ist ein Cofaktor der Methylmalonyl-CoA-Synthase und wird unter anderem für die Proliferation, Reifung und Regeneration von Nervenzellen benötigt [2]. Bei einem Mangel sammelt sich Methylmalonsäure (MMA) an, wodurch die Bildung der Myelinscheiden von Nervenzellen und die Markbildung der Hinterstränge beeinträchtigt werden [2].

Methylcobalamin wird für die Umwandlung von Homocystein zu Methionin benötigt. Bei einem Vitamin-B12-Mangel steht zu wenig Methylcobalamin zur Verfügung, sodass weniger Homocystein umgewandelt wird und der Homocysteinspiegel steigt. Ein erhöhter Homocysteinspiegel gilt als ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.

Zwischen Vitamin B12 und Folsäure besteht eine multifaktorielle Verflechtung im Rahmen des Homocystein-Stoffwechsels (C1-Stoffwechsels). Der gleichzeitige Mangel an Vitamin B12 und Folat wirkt sich besonders negativ auf die

Tabelle 2 Personen mit erhöhtem Risiko für Vitamin-B12-Mangel (modifiziert nach [23])

- ältere Menschen
- Vegetarier, Veganer
- Schwangere, Stillende
- Patienten mit Anorexie oder starker Kalorienreduktion
- Raucher
- Patienten mit chronischen Erkrankungen, vor allem:
 - Niereninsuffizienz
 - atrophischer Gastritis
 - erhöhtem Alkoholkonsum
 - gastrointestinalen Erkrankungen
 - Autoimmunerkrankungen
- Diabetiker mit Metformin-Medikation
- Patienten, die Protonenpumpenhemmer oder andere Säureblocker erhalten
- Personen, die Lachgas als „Partydroge“ missbrauchen (Lachgas-Sniffing)

! Je höher die oral aufgenommene Vitamin-B12-Dosis ist, desto größer ist der Anteil, der passiv durch Diffusion über die Darmschleimhaut aufgenommen wird.

Purin- und Pyrimidin-Synthese aus, wodurch die Zellproliferation gestört wird [2]. Aufgrund ihrer hohen Zellumsatzrate reagiert die Hämatopoese besonders früh auf den gestörten Nukleinsäurestoffwechsel. Bei gleichzeitigem Mangel an Vitamin B12 und Folsäure müssen beide Wirkstoffe wirksam substituiert werden, zunächst Vitamin B12, dann Folsäure.

Resorption, Transport und Speicherung

Vitamin B12 wird im Darm sowohl aktiv über die Darmwand transportiert als auch passiv resorbiert. Je mehr Cobalamin verfügbar ist, desto größer ist der Anteil, der passiv durch Diffusion, also unabhängig von limitierenden Transportproteinen, über die Darmschleimhaut aufgenommen werden kann. Rund 1–5% des im Darm vorkommenden freien Cobalamins werden passiv resorbiert [1, 2]. Für den aktiven Transport wird Cobalamin im Dünndarm an den Intrinsic-Faktor (IF) gebunden. Dieser Komplex wird im distalen Abschnitt des Ileums über die Cubilin-Rezeptoren der Mukosazellen aufgenommen. Abhängig von der Dichte der Rezeptoren werden täglich maximal etwa 1,5 µg Cobalamin über den aktiven Mechanismus aufgenommen [2]. Dies bedeutet, dass bei hoher Verfügbarkeit von Vitamin B12 im Darm, zum Beispiel im Rahmen einer hoch dosierten oralen Substitutionstherapie, mehr Cobalamin passiv als aktiv resorbiert wird. Eine hochdosierte orale Substitution kann daher selbst bei Vorliegen von Resorptionsstörungen effektiv sein [25].

Vitamin-B12-Mangel: Definition, Labordiagnostik und Fallstricke

Serumspiegel des Gesamt-Vitamin-B12 von 200–1.000 pg/ml gelten als Normalwerte, Werte darunter weisen auf einen Mangel hin. Bei Werten >400 pg/ml ist ein Vitamin-B12-Mangel unwahrscheinlich. Allerdings ist eine Abnahme des Gesamt-Vitamin-B12 ein später, relativ unsensitiver Biomarker des Vitamin-B12-Mangels, weil dabei vorwiegend die inaktive Speicherform gemessen wird [3]. Bei einer Gesamt-Vitamin-B12-Konzentration im unteren Referenzbereich (<400 pg/ml) kann deshalb trotz scheinbaren „Normalwertes“ ein funktioneller Mangel vorliegen.

Ein Gesamt-Vitamin-B12 von 200–400 pg/ml ist ein „Graubereich“, der über Holo-Transcobalamin (Holo-TC) abgeklärt werden sollte. Erniedrigte Werte (<35 pmol/l) sind der früheste Marker eines Vitamin-B12-Mangels und ein Hinweis darauf, dass der Körper über nicht ausreichend

Fallbeispiel: 50-jährige Lehrerin nach radikaler Diät

Eine 50-jährige Lehrerin berichtet über eine Belastungsintoleranz nach anfänglicher Beschwingtheit, eine Gangunsicherheit wie „Watte unter den Füßen“, ein Taubheitsgefühl der Vorfüße, ein Engegefühl um die distalen Unterschenkel, Grübelneigung, Stimmungstiefs und Konzentrationsmangel. Die Beschwerden hätten über die letzten 2 Monate stetig zugenommen.

Die Patientin gibt an, bis vor 15 Monaten stark übergewichtig gewesen zu sein (178 cm; 123 kg; Body-Mass-Index 38,8) und nach Durchführung einer Null-Diät mit anschließender halb-vegetarischer Reduktionskost innerhalb von einem Jahr eine Gewichtsabnahme von 30 kg erzielt zu haben.

Der von der Patientin aufgesuchte Internist attestiert ihr „körperliche Gesundheit“ bei Besserung des vormals bestehenden metabolischen Syndroms. Der Hämoglobinwert liegt bei 12,8 g/dl, das MCV bei 94 fl (MCV = mean corpuscular volume; mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten). Ein Nervenarzt diagnostiziert eine „(klimakterische) Depression“ und ein „Burn-out-Syndrom“ bei beruflicher Überforderung.

Neurologische Untersuchungen zeigen einen pathologischen Romberg-Ver-such, eine Ataxie, vermindertes Vibrationsempfinden an den Vorfüßen und eine La-gesinnstörung für geführte Großzehenbewegungen. Das ergänzend durchgeführte Labor zeigt einen Vitamin-B12-Serumspiegel von 108 pg/ml (Labor-Normwert 184–880 pg/ml) und einen Folatwert von 5 ng/ml (Normwert 3–15 ng/ml). Der Test auf Anti-Parietalzell-Antikörper ist negativ. Elektrophysiologisch werden eine leicht-axe axonale sensible Polyneuropathie und eine deutliche spinale Hinterstrang-Leitungsstörung (funikuläre Myelose) nachgewiesen.

Therapeutisch erfolgt die Gabe von 1.000 µg Cobalamin subkutan täglich für eine Woche, dann einmal pro Woche für einen Monat, danach einmal pro Monat für ein halbes Jahr, seither einmal im Quartal. Bereits nach einem Monat liegt der Vitamin-B12-Spiegel im Normbereich (222 pg/ml) und steigt im Verlauf weiter an (558 pg/ml nach 3 Monaten). Nach 3 Monaten haben sich die körperliche und psychische Belastbarkeit sowie die Stimmung deutlich und allmählich auch die Sensibilitätsstörungen und Gangunsicherheit gebessert.

verwertbares Vitamin B12 verfügt und die Vitamin-B12-Speicher sich aufgrund der negativen Vitamin-B12-Bilanz bereits leeren. In diesem Stadium werden klinische oder hämatologische Symptome noch nicht beobachtet [3]. Holo-TC-Werte zwischen 35 und 50 pmol/l deuten auf ein Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel hin. Holo-TC-Werte >50 pmol/l sprechen gegen einen Vitamin-B12-Mangel [3].

Die zuverlässigste Information über den funktionellen Status der Vitamin-B12-Versorgung ergibt die zusätzliche Messung von Methylmalonsäure und/oder Homocystein; beide Metaboliten werden in Vitamin-B12-abhängigen Reaktionen umgebaut und steigen deshalb bei zellulärem Vitamin-B12-Mangel in den Zielgeweben und im Serum an. Sind also MMA (>300 nmol/l) und Homocystein (>10 µmol/l) erhöht, liegt ein stoffwechselrelevanter Vitamin-B12-Mangel vor. In diesem frühen Stadium können klinische Symptome noch fehlen.

Differenzialdiagnostisch ist zu beachten, dass die Holo-TC- und MMA-Werte auch bei einge-

! Die orale Vitamin-B12-Gabe ist selbst bei Malabsorption wirksam, wenn ausreichend hoch dosiert wird.

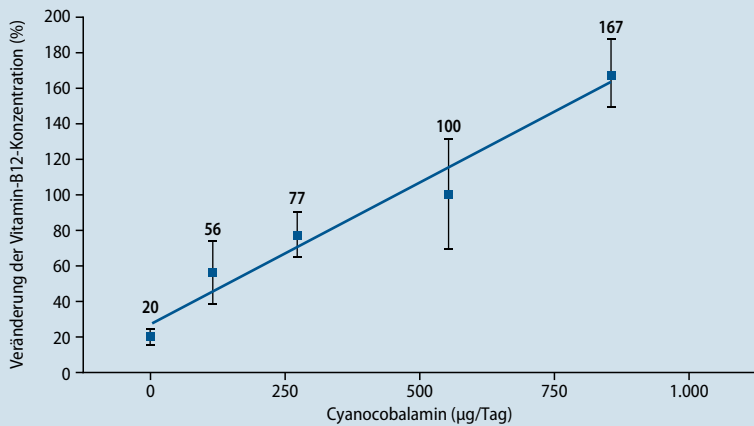


Abb. 1: Dosisabhängiger Anstieg der Vitamin-B12-Spiegel bei oraler Substitution (modifiziert nach [30])

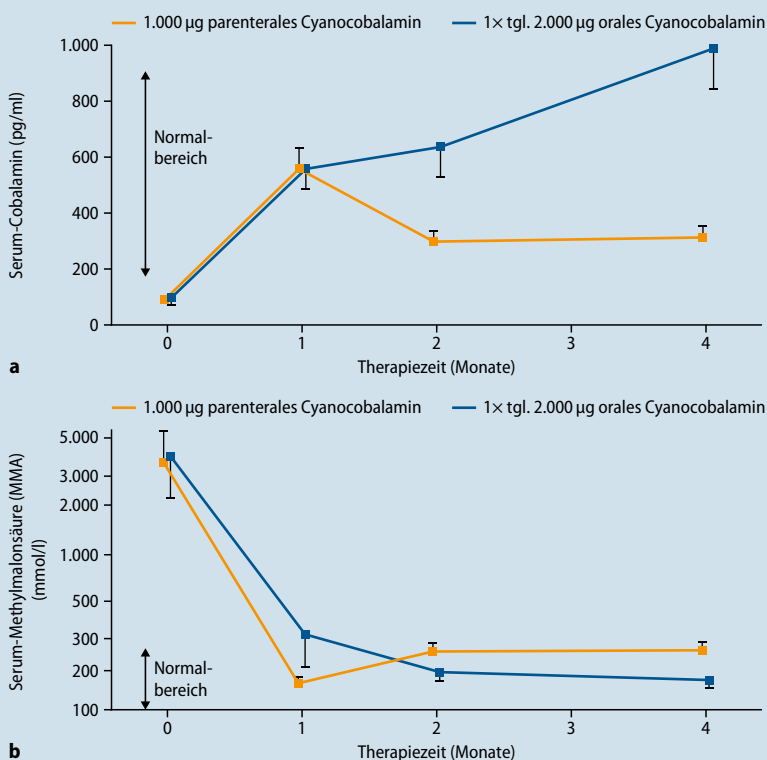


Abb. 2: Stärkere Verbesserung der Serum-Cobalamin- und -Methylmalonsäure (MAA)-Spiegel unter oraler Vitamin-B12-Therapie; a) Verlauf des Serum-Cobalamins unter viermonatiger oraler Substitutionstherapie vs. parenteraler Therapie; b) Verlauf der Serum-MAA-Spiegel; parenterale Gabe = intramuskuläre Injektion an den Tagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 und 90 der Behandlung (modifiziert nach [31])

schränkter Nierenfunktion erhöht sein können, ein Vitamin-B12-Mangelstatus also vorgetäuscht werden kann. Außerdem können auch ein Mangel an Folsäure und Vitamin B6 zur Hyperhomocysteinämie führen. Alternativ zur Serumspiegel-

bestimmung können Urinuntersuchungen mit Nachweis einer erhöhten Ausscheidung von MMA oder Homocystein auf einen Vitamin-B12-Mangel hinweisen [2].

In Zweifelsfällen ist der sicherste Weg die probeweise Vitamin-B12-Gabe für etwa 4 Wochen mit Vergleich der MMA-Werte vor und nach dem Therapieversuch: Ist es nach der Therapiephase zu einer Normalisierung des MMA gekommen, bestätigt dies unabhängig von den Vitamin-B12-Serumspiegeln, dass ein Vitamin-B12-Mangel in den Zielgeweben vorgelegen hat und die Fortführung der Substitution sinnvoll ist.

Behandlung des Vitamin-B12-Mangels

Bei der Behandlung eines manifesten Vitamin-B12-Mangels und der Substitutionstherapie bei unzureichender Versorgung oder Resorption wurden in den letzten Jahren große Fortschritte durch die Möglichkeit einer hochdosierten oralen Behandlung erzielt, die der parenteralen Verabreichung gleichwertig ist. Entgegen früherer Annahmen ist selbst bei Malabsorption eine alleinige orale Therapie erfolgreich, wenn Vitamin B12 ausreichend hoch dosiert wird [26, 27]. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass eine orale Therapie mit 1.000–2.000 µg Cyanocobalamin pro Tag einen Vitamin-B12-Mangel ebenso wirksam normalisieren kann wie eine parenterale Applikation [28]. Damit kann auch bei Kontraindikationen gegen eine Injektionsbehandlung oder wenn der Patient eine Spritzenbehandlung ablehnt, der therapeutische Erfolg sichergestellt werden. Eine Vitamin-B12-Substitution ist oft lebenslang erforderlich.

Vitamin B12: hochdosiert oral wirksam

Für die Substitutionstherapie wurde lange Zeit die parenterale Gabe von Cobalamin bevorzugt, da von einer nur geringen Bioverfügbarkeit von oral zugeführtem Cobalamin ausgegangen wurde. Inzwischen konnte aber nachgewiesen werden, dass eine hochdosierte orale Substitutionstherapie (>1.000 µg) durch die vom IF unabhängige passive Diffusion sogar bei Anazidität des Magens und auch bei gestörter aktiver Resorption den Vitamin-B12-Mangel rasch ausgleichen kann, ohne dass eine parenterale Gabe notwendig wird. Eine Ausnahme bilden Patienten mit schweren neurologischen Störungen oder mit perniziöser Anämie (Vitamin-B12-Mangel-Anämie infolge IF-Mangel). Hier ist initial eine parenterale Substitutionstherapie indiziert, die anschließend oral fortgesetzt werden kann.

Bei einer hochdosierten oralen Gabe gelangt etwa 1 % der eingenommenen Dosis unabhängig vom IF in die Blutbahn. Bei einer Einnahme von 1.000 µg reicht dieser Anteil aus, um ein Defizit effektiv auszugleichen [28, 29]. In einer klinischen Studie, in der orale Dosierungen von 2,5, 100, 250, 500 und 1.000 µg Vitamin B12 bei Patienten mit nachgewiesenem Vitamin-B12-Mangel verglichen wurden, zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg der Vitamin-B12-Spiegel (**Abb. 1**) [30]. Zum Ausgleich des Vitamin-B12-Defizits erwiesen sich Dosierungen ab 600 µg/Tag als effektiv. Am wirksamsten war die Dosierung von 1.000 µg/Tag [30].

In einer Vergleichsstudie über 4 Monate bei 38 Patienten mit neu diagnostiziertem Vitamin-B12-Mangel (mittleres Alter 71 Jahre) war eine Substitutionstherapie mit oralem Cyanocobalamin (2.000 µg täglich) einer Injektionstherapie (1.000 µg intramuskulär an den Tagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60, 90) mindestens ebenbürtig (**Abb. 2**) [31]. Beurteilt wurden sowohl hämatologische als auch neurologische Parameter sowie die Serumwerte von Cobalamin, MMA und Homocystein. Bei 4 von 18 Patienten unter oraler Substitutionstherapie und bei 4 von 15 Patienten aus der Gruppe mit intramuskulärer (i. m.) Injektion wurden deutliche Verbesserungen neurologischer Symptome wie Parästhesien, Ataxie oder Gedächtnisstörungen festgestellt. Die 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 gebessert als in der Gruppe mit i. m. Injektion [31].

Die bei parenteraler Injektion erzielten hohen initialen Blutkonzentrationen spielen für den langfristigen Therapieerfolg keine relevante Rolle, da der Großteil des injizierten Vitamin B12 direkt wieder ausgeschieden wird. Nach einem Monat sind die bei oraler und parenteraler Gabe erzielten Effekte vergleichbar [32].

Bei der Wahl der Vitamin-B12-Therapie sollte auch der Patientenwunsch berücksichtigt werden. Aktuelle Daten zufolge bevorzugt die Mehrheit der Patienten die orale Therapie [32].

B12-Substitution bei Kindern

Bei Kindern mit klinischem manifestem Vitamin-B12-Mangel aufgrund einer zu geringen Zufuhr mit der Nahrung (z. B. voll gestillte Säuglinge von sich vegan ernährenden Müttern) – wird zu Beginn eine Therapie mit bis zu 1.000 µg Vitamin B12 täglich i. m. für mindestens 4 Tage empfohlen [33]. Im weiteren Verlauf können weitere wöchent-

liche Gaben erfolgen, bis eine klinische Besserung eingetreten ist [8].

Aktuelle Daten sprechen dafür, dass sich auch für die Behandlung von Kindern die orale Gabe von Vitamin B12 anbietet. In einer klinischen Studie mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in einem Alter zwischen einem Monat und 18 Jahren war die vierwöchige orale Gabe von 1.000 µg Cyanocobalamin ebenso wirksam wie die parenterale Gabe [34].

Fazit für die Praxis

- Vitamin-B12-Mangel ist häufig, aber die Diagnose wird aufgrund der unspezifischen Symptomatik vielfach verzögert gestellt.
- Risikogruppen sind vor allem ältere Patienten, Veganer und Vegetarier.
- Ursachen können eine zu geringe Vitamin-B12-Aufnahme mit der Nahrung oder eine gestörte Resorption sein.
- Gastrointestinale Erkrankungen und die Einnahme bestimmter Medikamente (vor allem Säureblocker und Metformin) können die Vitamin-B12-Resorption beeinträchtigen.
- Eine rechtzeitige Diagnose ist wichtig, um der Entwicklung irreversibler neurologischer und psychiatrischer Symptome vorzubeugen.
- Unter einer oralen Vitamin-B12-Therapie normalisieren sich in kurzer Zeit Cobalamin-Serumspiegel, Blutbildveränderungen und Symptomatik.
- Eine hochdosierte orale Vitamin-B12-Therapie ist auch bei Patienten mit Malabsorption wirksam.
- Auch für Kinder bietet sich die orale Gabe von Vitamin B12 an.

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Erkelenz

Interessenkonflikt:
Der korrespondierende Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ und dass folgende potenziellen Interessenkonflikte vorliegen: Beratungs- und Vortragstätigkeit; Wörwag.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten.

Die Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Böblingen, unterstützt das Projekt mit 17.500,- Euro.

Im Indikationsgebiet der Fortbildung ist folgender Wirkstoff des Sponsors zugelassen: Cyanocobalamin

Journalistische Mitarbeiter:
Dr. Kirsten Westphal, Heimstetten

Redaktion:
Dr. Hildegard Hausmann,
Dr. Christine Leist

Corporate Publishing (verantwortlich):
Ulrike Hafner,
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg

Beilage in „CME“
Band 17, Heft 1/2, Februar 2020

Springer Medizin Verlag GmbH
Aschauer Str. 30
81549 München

Geschäftsführer: Joachim Krieger,
Fabian Kaufmann

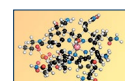
Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Konzeption und Layout:
Künkel + Lopka Werbeagentur,
Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Beilage berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.



Titelbild: Hydroxocobalamin-Molekül, Vitamin B12; © MOLEKUUL / Science Photo Library / mauritius images

! Nur jeweils eine Antwort ist richtig.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit 2 Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Diese Fortbildung ist gültig vom 10. Januar 2020 bis 9. Januar 2021.

Sie können an dieser Fortbildung nur online teilnehmen: www.springermedizin.de/cme-mit-partnern

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend von der gedruckten Fassung in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf www.springermedizin.de/cme-mit-partnern tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer (0800) 77 80 777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

Datenschutzhinweis: Mit dem Einreichen dieses Fragebogens erklären Sie Ihr Einverständnis, dass Name, Anschrift und akademischer Grad zu Zwecken der Zusendung der Teilnahmebescheinigungen und der anonymisierten Verarbeitung (z. B. wie viele Ärzte sich an der Zertifizierung beteiligt haben) gespeichert werden.

Fragen zum Thema „Vitamin-B12-Mangel: Symptome, Ursachen und Behandlung“

1. Welche Nahrungsmittel enthalten für die Ernährung relevante Vitamin-B12-Mengen?

- grünes Blattgemüse, z. B. Spinat
- Leber
- Kohl, vor allem Brokkoli
- Tomaten
- Zitrusfrüchte

2. Wie wird Vitamin-B12-Mangel auch bezeichnet?

- Skorbut
- Rachitis
- Hypocobalaminämie
- Beriberi
- Pellagra

3. Was ist *kein* Risikofaktor für einen Vitamin-B12-Mangel?

- vegane Ernährung
- Konsum von rotem Fleisch
- chronischer Alkoholkonsum
- vegetarische Ernährung
- höheres Lebensalter

4. Welche der genannten Befundkonstellationen lenkt den Verdacht auf einen Vitamin-B12-Mangel?

- Thrombozytopenie, Purpura, Müdigkeit
- Leukozytose, Übelkeit, kognitive Defizite
- hyperchrome makrozytäre Anämie, Leistungsschwäche, Gangunsicherheit
- aplastische Anämie, akuter Leistungsabfall, Tachyarrhythmie
- hypochrome mikrozytäre Anämie, Blässe, Verwirrtheit

5. Welches Medikament kann bei Typ-2-Diabetikern die Ursache eines Vitamin-B12-Mangels sein?

- Acetylsalicylsäure
- SGLT2-Hemmer
- ACE-Hemmer
- Vitamin-K-Antagonist
- Metformin

6. Was spricht für eine orale Vitamin-B12-Gabe?

- Hochdosiert ist die orale Therapie auch bei Malabsorption wirksam.
- Bei Malabsorption hat die parenterale Therapie keinen Effekt.
- vereinfachtes Nebenwirkungsmanagement

- schnellerer Anstieg der Plasmaspiegel als bei parenteraler Gabe
- Die orale Gabe von Vitamin B12 macht eine Folsäure-Substitution bei Folsäuremangel überflüssig.

7. Welche Aussage zum Vitamin-B12-Mangel ist falsch?

- Ein Vitamin-B12-Mangel der Mutter in der Schwangerschaft und Stillzeit schädigt das heranwachsende Kind.
- Ein Vitamin-B12-Mangel bei Kindern kann auch erblich bedingt sein.
- Vitamin-B12-Mangel lässt sich aufgrund der spezifischen Symptomatik rasch diagnostizieren.
- Bei gleichzeitigem Mangel an Vitamin B12 und Folsäure müssen beide Wirkstoffe substituiert werden.
- Eine Vitamin-B12-Substitution ist oft lebenslang erforderlich.

8. Welches Symptom ist *nicht* typisch für einen Vitamin-B12-Mangel?

- Parästhesien
- Gangunsicherheit (Ataxie)
- Müdigkeit
- Gedächtnisstörungen
- Kopfschmerzen

9. Welche Anämie steht im Zusammenhang mit einem Vitamin-B12-Mangel?

- hämolytische Anämie
- perniziöse Anämie
- Eisenmangelanämie
- aplastische Anämie
- mikrozytäre, hypochrome Anämie

10. Verschiedene Laborparameter geben Aufschluss über das Vorliegen eines Vitamin-B12-Defizits. Welcher der folgenden Parameter ist der früheste Marker eines Vitamin-B12-Mangels?

- Homocystein
- Gesamt-Vitamin-B12
- Folat
- Holotranscobalamin (Holo-TC)
- Methylmalonsäure (MMA)