

Biofaktoren aktuell

Der Newsletter zu Mineralstoffen, Vitaminen, Spurenelementen und weiteren Biofaktoren für die Praxis

Ausgabe 01/2023



Foto: © Arpon Pongkasetkam / shutterstock.com

Vitamin B12 UPDATE

Vitamin-B12-Mangel durch Arzneimittel

Ein Mangel an Vitamin B12 ist in der Praxis leicht zu übersehen. Die ersten Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung sind sehr unspezifisch. Bleibt der Mangel unentdeckt, kann er zu hämatologischen und neurologischen Erkrankungen führen. Um diese schwerwiegenden Folgen zu vermeiden, lohnt es sich, Patienten mit erhöhtem Risiko im Blick zu behalten. Zu den Risikofaktoren zählen neben einer geringen Vitamin-B12-Zufuhr mit der Nahrung und Resorptionsstörungen auch die Einnahme verschiedener Medikamente. Welche dies sind und wie sich ein Vitamin-B12-Mangel effektiv und patientenfreundlich therapieren lässt, erfahren Sie in dieser Ausgabe.

Metformin – auf den Vitamin-B12-Status achten

Eine Reihe von Medikamenten kann den Vitamin-B12-Stoffwechsel nachteilig beeinflussen und einen Mangel verursachen. Dazu zählen Antibiotika (z.B. Aminoglykoside, Neomycin, Chloramphenicol), Colchicin, Colestyramin (Lipidsenker) sowie Antiepileptika und Methyldopa. Besonders relevant für die Praxis sind Metformin und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bzw. Magensäureantagonisten (Reiners 2020).

Wirkung von Metformin

Metformin ist nach wie vor das Antidiabetikum der ersten Wahl zur Therapie des Typ-2-Diabetes, wenn nicht ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorliegt (www.diabinfo.de, Bundesärztekammer 2021). Es zählt zur Substanzklasse der Biguanide und ist vor allem bei übergewichtigen Patienten angezeigt, wenn Lebensstiländerungen wie Ernährungs-

umstellung und regelmäßige körperliche Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken.

Allerdings beeinflusst Metformin auch den Vitamin-B12-Stoffwechsel und erhöht das Risiko für einen Mangel. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wie das Antidiabetikum die Vitamin-B12-Absorption hemmen könnte. Folgender wurde aner-

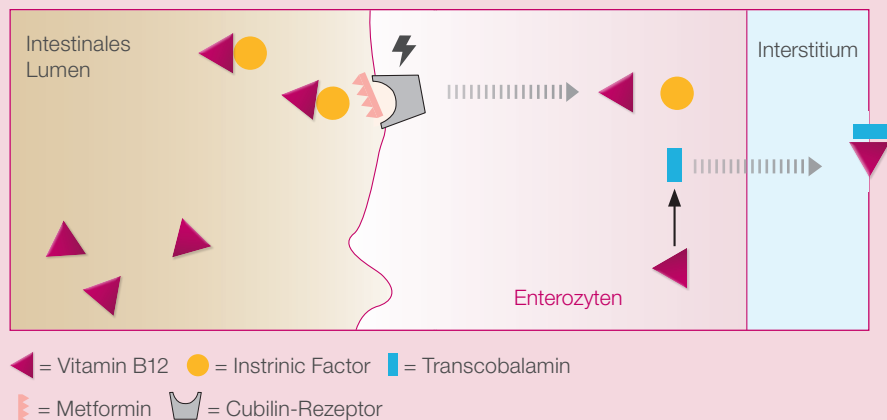


Abb. 1: Schematische Darstellung der Wirkung von Metformin auf die Absorption von Vitamin B12

kannt: Im intestinalen Lumen wird Vitamin B12 an den Intrinsic Factor (IF) gebunden. Die Absorption in die Darmzellen erfolgt über einen calciumabhängigen Cubilin-Rezeptor (Abb. 1). Metformin reagiert mit Calcium, wodurch der Mineralstoff nicht mehr für die Absorption von Vitamin B12 zur Verfügung steht. So kann sich der IF-Vitamin-B12-Komplex nicht an den Cubilin-Rezeptor binden (Ahmed et al. 2016) und es kann zum Vitaminmangel kommen.

Erhöhtes Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel

Diesen Zusammenhang bestätigen verschiedene Studien. Sie zeigen, dass bei langfristiger Metforminmedikation das Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel erhöht ist. Im Vergleich zu Nichtdiabetikern lag das Risiko für Patienten mit Diabetes unter Metformintherapie um das Dreifache höher (23 vs. 7 Prozent; Damião et al. 2016). Auch bei Typ-2-Diabetikern unter Metformintherapie im Vergleich zu Typ-2-Diabetikern ohne diese Behandlung erwies sich das Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel als signifikant erhöht. Insgesamt war bei über der Hälfte (52 Prozent) der Teilnehmenden die Vitaminversorgung (< 300 pg/ml) unzureichend (Shivaprasad et al. 2020).

Eine Metaanalyse, die 31 Studien umfasste, bestätigt den Zusammenhang zwischen Vitamin-B12-Mangel und Metformineinnahme (Yang et al. 2019): Typ-2-Diabetiker hatten unter der Medikation ein doppelt so hohes Risiko (RR 2,09) für einen Mangel wie Patienten ohne Einnahme. Bei einer Dosierung von über 2.000 mg Metformin pro Tag erhöhte es sich um das Dreifache (RR 3,26). Je länger die Medikation mit dem Antidiabetikum dauert, desto höher ist das Risiko für einen Mangel (Aroda et al. 2016). Bereits nach einer Medikamenteneinnahmedauer von unter einem Jahr waren die Vitamin-B12-Spiegel signifikant ver-

ringert (Yang W et al. 2019). Sowohl die deutsche als auch die amerikanische Diabetes-Gesellschaft empfehlen daher, die Vitamin-B12-Konzentration im Blut regelmäßig zu prüfen (Skurk et al. 2021; Pop-Busui et al. 2022). Die britische Arzneimittelbehörde weist darauf hin, dass diese Kontrolle bei Patienten unter Metformineinnahme mit vermuteten Vitamin-B12-Mangelsymptomen erfolgen sollte sowie ein periodisches Monitoring bei Patienten mit Risikofaktoren (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022).

Nutzen der oralen Hochdosistherapie mit Vitamin B12

Zum Ausgleich des Vitamin-B12-Mangels bei Typ-2-Diabetikern unter Metformineinnahme erwies sich die hochdosierte orale Supplementation von Vitamin B12 als wirksam. Teilnehmer einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie, die seit mindestens vier Jahren mit dem Antidiabetikum therapiert wurden, erhielten für ein Jahr Vitamin B12 oral in einer Dosierung von 1.000 µg/d. Die Studienergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg der Vitamin-B12-Plasmakonzentrationen (von 232,0 auf 776,7 pmol/l) unter Supplementation, jedoch nicht für die Placebogruppe (Didangelos et al. 2021). Bei hoher Dosierung gelangt das Vitamin auch passiv, also durch Diffusion, in die Darmzellen und kann so unbeeinflusst von Metformin absorbiert werden.

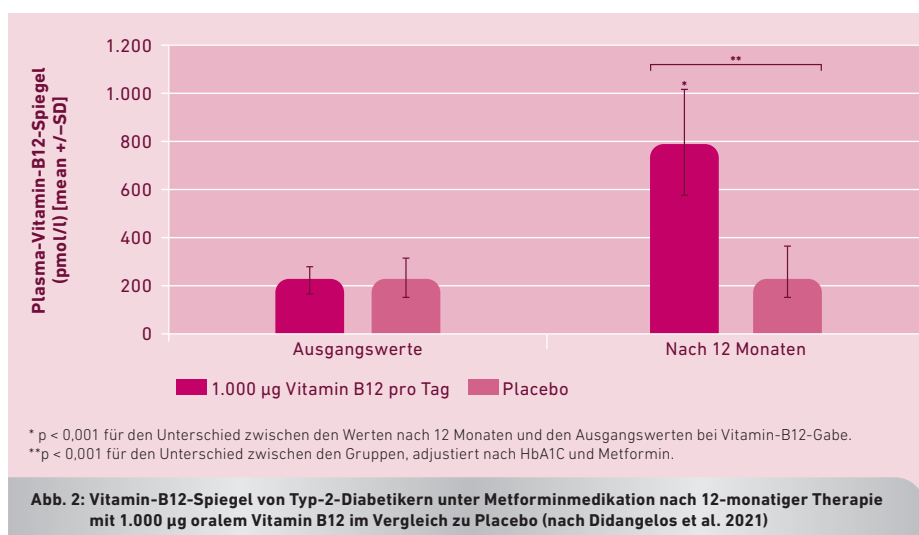


Abb. 2: Vitamin-B12-Spiegel von Typ-2-Diabetikern unter Metforminmedikation nach 12-monatiger Therapie mit 1.000 µg oralem Vitamin B12 im Vergleich zu Placebo (nach Didangelos et al. 2021)

Bei Magensäureblockern an Vitamin B12 denken

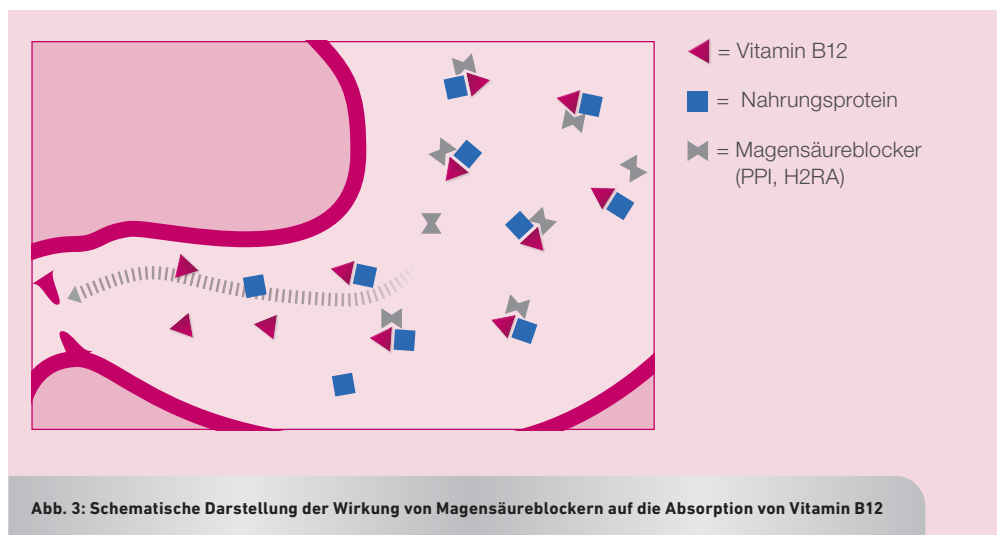
Als weitere häufig verordnete Arzneimittel können Protonenpumpenhemmer (PPI) wie Omeprazol oder Pantoprazol und H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA) wie Ranitidin und Famotidin einen Vitamin-B12-Mangel verursachen. Sie hemmen die Bildung der

Magensäure, die jedoch erforderlich ist, um das an Proteine gebundene Vitamin B12 der Nahrung im Magen freizusetzen. Bleibt das Vitamin an das Protein gebunden, kann es sich nicht an die Transportproteine Haptocorrin und Intrinsic Factor binden,

wodurch die Absorption vermindert wird (Abb. 3).

Ergebnisse einer Fallkontrollstudie zeigen, dass durch die Einnahme von PPI und H2RA über mindestens zwei Jahre das

Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel ansteigt. Bei Patienten ab 60 Jahren erhöhte es sich unter PPI-Medikation um 65 Prozent, unter H2RA-Medikation um 25 Prozent. Auch hier erwies sich der Effekt – abhängig von Dosis und Dauer der Therapie (Lam et al. 2013). Einer Metaanalyse zufolge ist eine Behandlung mit Magensäureblockern für zehn Monate und länger mit einem um 83 Prozent höheren Risiko assoziiert (Jung et al. 2015). In einer aktuellen klinischen Studie wurde bei knapp 50 Prozent der Patienten über 60 Jahre, die PPI oder H2RA für mindestens sechs Monate einnahmen, ein Vitamin-B12-Mangel bzw. eine Unterversorgung mit dem Vitamin beobachtet (Damodharan et al. 2021).



Orale Hochdosistherapie mit Vitamin B12 wirksam

Besteht ein Vitamin-B12-Mangel und bleibt er unbehandelt, kann er zu hämatologischen Erkrankungen wie einer Anämie und neurologischen Folgen wie einer funikulären Myelose oder Polyneuropathie führen. Um diesen schwerwiegenden Folgen vorzubeugen, sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie erforderlich. Zur Behandlung hat sich die orale Supplementation als wirksam erwiesen – vorausgesetzt sie ist ausreichend hoch dosiert.

Um einen Mangel auszugleichen, sind Dosierungen von 1.000–2.000 µg Vitamin B12 pro Tag ausreichend, wie eine Cochrane-Metaanalyse zeigte. Etwa ein Prozent des Vitamins werden bei einer hochdosierten oralen Supplementation unabhängig vom Intrinsic Factor passiv, also durch Diffusion, aufgenommen. Bei einer Zufuhr von 1.000 µg reicht dieser Anteil aus, um die Vitamin-B12-Konzentrationen zu normalisieren (Wang et al. 2018). In einer Dosisfindungsstudie erwiesen sich Dosierungen ab etwa 600 µg pro Tag als effektiv, am wirksamsten war eine Dosierung von täglich 1.000 µg (Eussen et al. 2005). Auch Experten der American Diabetes Association ADA empfehlen in einer aktuellen Publikation, im Falle eines Mangels 1.000 µg Vitamin B12 pro Tag oral zu supplementieren (Pop-Busui et al. 2022).

Eine Studie zeigt: Die orale Applikation (flüssiger Inhalt einer Ampulle) ist so wirksam wie die parenterale nach erstem Follow-up nach acht Wochen. Bei perniziöser Anämie oder neurologischen Störungen ist initial eine parenterale Therapie vorzuziehen, die hochdosiert oral fortgesetzt werden kann.

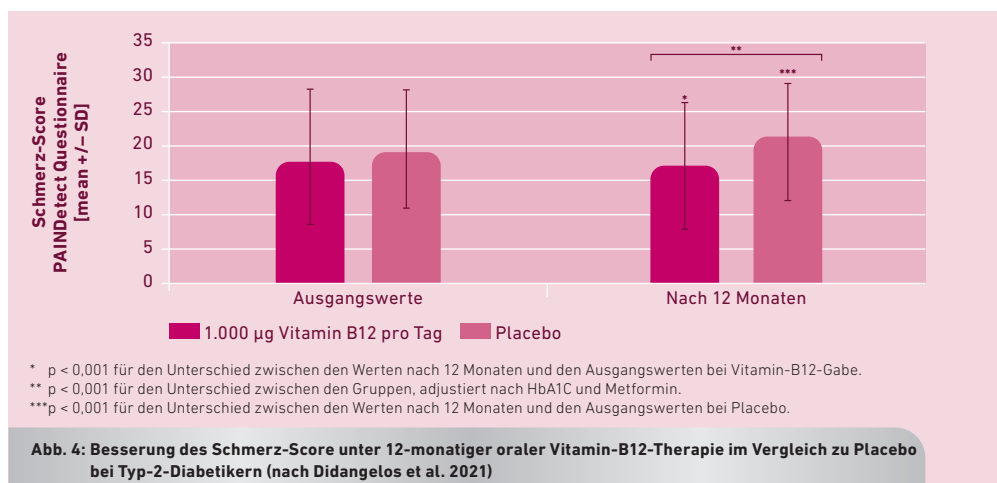
Mehr Lebensqualität für Diabetes-Patienten

Eine weitere Studie bestätigte die Wirksamkeit der oralen Hochdosistherapie im Vergleich zur intramuskulären Applikation. Die Teilnehmenden im Alter von über 65 Jahren mit Vitamin-B12-Mangel erhielten das Vitamin entweder oral oder intramuskulär verabreicht. Nach acht Wochen hatten sich bei über 90 Prozent aller Teilnehmenden – unabhängig von der Darreichungsform – die Vitamin-B12-Konzentrationen im Serum normalisiert (Sanz-Cuesta et al. 2020).

Bei der zuvor beschriebenen randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie von Didangelos et al. (2021) mit Typ-2-Diabetikern unter Metforminmedikation normalisierte sich nicht nur der Vitamin-B12-Versorgungsstatus. Auch neurophysiologische Parameter, der Schmerz-Score und vor allem die Lebensqualität der

Vorsicht: „Double Trouble“ bei Therapie von GERD

Die gastroösophageale Refluxkrankheit, auch GERD genannt, ist durch einen chronischen Säurereflux gekennzeichnet und wird unter anderem mit PPI therapiert. Wie Wissenschaftler in einer Studie feststellten, leiden rund 40 Prozent der Typ-2-Diabetiker an mindestens einem Symptom dieser Erkrankung. Die Häufigkeit liegt damit höher als bei der Allgemeinbevölkerung (Wang et al. 2008). Besonders problematisch für diese Patienten kann die gleichzeitige Medikation mit Metformin und PPI sein. Die Kombination der Arzneimittel kann das Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel zusätzlich erhöhen. Daher ist es sinnvoll, bei Betroffenen mit Typ-2-Diabetes die Medikation im Blick zu haben und auf den Vitamin-B12-Status zu achten.



Patienten besserten sich unter der oralen Hochdosistherapie mit 1.000 µg Vitamin B12 pro Tag signifikant (Abb. 4).

Den Therapiewunsch der Patienten berücksichtigen

Ein weiterer Vorteil der oralen Therapie: Wissenschaftler stellten fest, dass über 83 Prozent der Patienten die orale Therapie bevorzugten (Sanz-Cuesta et al. 2020). Bereits in früheren Studien präferierte die Mehrheit der Patienten die orale Supplementation (Metaxas et al. 2017; Kwong et al. 2005).

Vitamin-B12-Hub auf springermedizin.de: Vitamin-B12-Mangel - aktuelles Basiswissen für die Praxis

Kompakte Informationen über Vitamin B12 für den Praxisalltag mit Expertenvideos, -podcasts und Kasuistiken finden Sie im Vitamin-B12-Hub:

www.t1p.de/

Vitamin-B12-Hub



Literatur

Ahmed MA: Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 2016; 19 (3): 382–398.

Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Tempora MG, White NH, Crandall JP: Diabetes Prevention Program Research Group: Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101 (4): 1754–1761.

Bundesärztekammer et al.: Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung. 2. Aufl., Version 1. 2021.

Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, Cruz Filho RA, Cardoso GP, Taboada GF, Lima GA: Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J 2016; 134 (6): 473–479.

Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, Dakshinamoorthy K, Muraliswaran P: 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 2021; 190 (3): 1213–1217. doi: 10.1007/s11845-020-02399-w.

Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, Tesfaye S, Kantartzis K: Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients 2021; 13, 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>.

Eussen SJPM, de Groot LCPGM, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WHL, van Staveren WA: Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med 2005; 165: 1167–1172.

Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD: Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acidlowering agents: a systematic review and meta-analysis: vitamin B12 deficiency. Intern Med J 2015; 45: 409–416.

Kwong JC et al.: Oral vitamin B12 therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patient perspectives. BMC Fam Pract 2005; 6 (1): 8.

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA: Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310 (22): 2435–2442.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk. 20. Juni 2022. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>.

Metaxas C et al.: Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomized parallel-group trial. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14421.

Pop-Busui R et al.: Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. American Diabetes Association 2022. https://diabetesjournals.org/DocumentLibrary/Compendia/ada_2022_neuropathy_compendium_fin-web.pdf.

Reiners K: Vitamin-B12-Mangel: Symptome, Ursachen und Behandlung. CME-Fortbildung, Springer Medizin 2020.

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 (OB12). BMJ Open 2020; 10: e033687. doi:10.1136/bmjopen-2019-033687.

Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, Gopaldatta KS, Nishchitha K: Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes. Acta Diabetologica 2020; 57: 1073–1080.

Skurk T et al.: Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2; Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): 255–289.

Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH: Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 3, CD004655.

Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N: Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. World J Gastroenterol 2008; 14 (5): 709–712.

www.diabinfo.de: Diabetes Typ 2: Medikamente. <https://www.diabinfo-leben.de/typ-2-diabetes/behandlung/medikamente.html>.

Yang W, Cai H, Wu H, Ji L: Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a metaanalysis. J Diabetes 2019; 11 (9): 729–743.

B12 Ankermann®

Wirksamkeit kann so einfach sein.



Bis zu **30 %**
aller Metformin- &
PPI-Patienten haben einen
Vitamin-B12-Mangel.^{1,2}



EMPFEHLEN SIE BEI VITAMIN-B12-MANGEL B12 ANKERMANN®

Intrinsic-Factor-unabhängige Aufnahme dank höchster oraler Dosierung von 1.000 µg^{3*}:
auch bei medikamentös bedingten Resorptionsstörungen effektiv^{4,5}



Arzneimittel mit der stärksten
oralen Dosierung: 1.000 µg^{3*}



Studie zeigt^{6**}: Oral ist so wirksam
wie parenteral nach erstem Follow-up^{6***}



Von ADA-Experten
empfohlen⁷

* Kein orales Vit.-B12-Arzneimittel mit Dosierungen >1.000 µg in DE. ** Orale Darreichungsform: flüssiger Inhalt einer Ampulle; erstes Follow-up nach 8 Wochen. *** Bei perniziöser Anämie oder neurologischen Störungen ist initial eine parenterale Therapie indiziert, die hochdosiert oral fortgesetzt werden kann. 1 Hirschowitz et al.: Aliment Pharmacol Ther 2008; Jun 1; 27, 1110–1121. 2 Chapman et al.: Diabetes Metab 2016 Nov; 42 (5): 316–327. 3 Eussen et al.: Arch Intern Med 2005 May 23; 165 (10): 1167–1172; bei d. Untersuchung versch. tägl. Dosierungen (2,5, 100, 250, 500, 1.000 µg) erwies sich 1.000 µg Vit. B12 als am wirksamsten. 4 Schenk et al.: Aliment Pharmacol Ther 1996 10 (4): 541–545. 5 Didangelos et al.: Nutrients 2021, Jan 27; 13 (2): 395. 6 Sanz-Cuesta et al.: BMJ Open 2020 Aug 20; 10 (8): e033687; Die orale Gabe von 1.000 µg Vitamin B12 für 8 Wochen hat nach dem sich hieran anschließenden ersten Follow-up die gleiche Wirksamkeit wie eine i. m. Gabe von 1.000 µg Vitamin B12 jeden zweiten Tag in den Wochen 1 bis 2 und einmal wöchentlich in den Wochen 3 bis 8. 7 Pop-Busui et al.: American Diabetes Association 2022; https://diabetesjournals.org/DocumentLibrary/Compendia/ada_2022_neuropathy_compendium_fin-web.pdf (letzter Abruf am 27.7.2022).

B12 Ankermann®. Wirkstoff: Cyanocobalamin 1000 µg. **Zusammensetzung:** 1 überzogene Tabl. enth.: Arznei. wirks. Bestandt.: Cyanocobalamin (Vitamin B12) 1000 µg. Sonst. Bestandt.: Povidon K 30, Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich], Montanglykolwachs, Lactose-Monohydrat, Saccharose, sprühtrocknetes arabisches Gummi, Talkum, Calciumcarbonat, Titandioxid (E 171), weißer Ton, Macrogol 6000, Macroglycerohydroxystearat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose 15 mPa.s, Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.), mittelkettige Triglyceride. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Vit.-B12-Mangelzuständen, d. durch Mangelernährung verursacht werden, Behandl. (Erhaltungstherapie) von Vit.-B12-Mangelzuständen, z. B. in Folge einer beeinträchtigten Aufnahme (Resorption) von Vit. B12, dauerhafte Behandl. einer d. Vit.-B12-Mangel induzierten perniziösen Anämie nach Normalisierung d. Blutwerte. Die Behandl. ei. perniziösen Anämie bzw. neurolog. Symptome erfolgt zu Beginn parenteral bis zur Normalisierung d. Blutwerte. B12 Ankermann® wird angew. bei Erw. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit ggü. Cyanocobalamin od. einem d. sonst. Bestandt. B12 Ankermann® darf nicht zur Behandlung einer megaloblastischen Anämie angewendet werden, d. ausschließlich durch einen Folsäuremangel verursacht wird. B12 Ankermann® darf bei Pat. nicht angewendet werden, d. sich einer Cyanid-Entgiftung unterziehen müssen (z. B. Pat. mit einer Tabakbedingten Amblyopie od. retrobulbärer Neuritis bei perniziöser Anämie). In diesen Fällen muss ein anderes Cobalamin-Derivat verabreicht werden. Pat. mit B12-Mangel, bei denen das Risiko einer Leberschen Optikusatrophie besteht, dürfen zur Behandl. eines B12-Mangels nicht mit Cyanocobalamin behandelt werden. B12 Ankermann® darf bei Pat. mit einer durch Tabak od. Alkohol bedingten Amblyopie nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich: Schwere Überempfindlichkeitsreakt., d. sich in Form von Nesselsucht, Hautausschlag od. Juckreiz an großen Körperbereichen manifestieren können. Häufigkeit nicht bekannt: akneähnliche Hautreakt., Blasenbildung, Fieber. Nähere Informationen s. Fachinformation! Apothekepflichtig. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen. Stand: 11/2022

