

Vitamin-B₁₂-Mangel im Alter

A.H. Leischker & G.F. Kolb

Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie

ISSN 0948-6704

Volume 48

Number 1

Z Gerontol Geriat (2015) 48:73-90

DOI 10.1007/s00391-014-0837-0



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Redaktion

M. Gosch, Nürnberg
W. Hofmann, Neumünster



3 Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

A.H. Leischker¹ · G.F. Kolb²

¹ Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Altersmedizin, Alexianer Krefeld GmbH, Krefeld, Deutschland

² Klinik für Innere Medizin, Fachbereich Geriatrie, Bonifatius Hospital, Lingen (Ems), Deutschland

Vitamin-B₁₂-Mangel im Alter

Zusammenfassung

Die Prävalenz von Vitamin-B₁₂-Mangelzuständen steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Stationär behandelte Patienten sowie Patienten mit Demenz und deren Ehepartner haben ein besonders hohes Risiko, einen Vitamin-B₁₂-Mangel zu entwickeln. Vitamin B₁₂ in natürlicher Form kommt praktisch nur in tierischen Nahrungsmitteln vor. Veganer entwickeln deshalb sehr häufig einen Vitamin-B₁₂-Mangel, wenn sie nicht vitaminhaltige Supplemente oder mit Vitamin B₁₂ angereicherte Nahrungsmittel verzehren.

Mit Ausnahme einer seit längerer Zeit bestehenden Demenz sind fast alle Manifestationen des Vitamin-B₁₂- Mangels unter Therapie reversibel. Deshalb ist es wichtig, auch atypische Manifestationen des Vitamin-B₁₂- Mangels bei geriatrischen Patienten frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln.

In diesem Beitrag werden die Physiologie und Pathophysiologie des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels behandelt. Es wird ein praxisorientierter Algorithmus zur rationalen Labordiagnostik vorgestellt, der auch gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigt.

Die Therapie sollte insbesondere bei schweren neurologischen Symptomen zumindest initial in parenteraler Form erfolgen. Hydroxycobalamin ist hierfür das Medikament der Wahl.

Schlüsselwörter

Geriatrisches Assessment · Demenz · Depressive Störung · Cobalamin · Methylmalonsäure

Ursache der perniziösen Anämie ist ein Vitamin-B₁₂-Mangel

Die Prävalenz des Vitamin-B₁₂-Mangels steigt im Laufe des Lebens an

Lernziele

Nachdem Sie diese Lerneinheit absolviert haben,

- können Sie die Risikogruppen für Vitamin-B₁₂-Mangelzustände in Industrie- und in Entwicklungsländern benennen.
- können Sie die aktive Resorption von in Nahrungsmitteln enthaltenem Vitamin B₁₂ im Magen-Darm-Trakt beschreiben und deren Störungen benennen.
- kennen Sie das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel.
- können Sie aus mehreren Therapieoptionen bei nachgewiesenem Vitamin-B₁₂-Mangel auswählen.
- sind Ihnen Strategien zur Prävention von Vitamin-B₁₂-Mangels bekannt.

Einführung

Das klassische Bild der „perniziösen Anämie“ (**M. Biermer**) besteht aus einer Panzytopenie mit makrozytärer Anämie, neurologischer Symptomatik und Glossitis. In seiner vollständigen Ausprägung kommt das Krankheitsbild heute nur noch sehr selten vor. Der Pathologe George H. Whipple entdeckte in den 1920er Jahren, dass Hunde, die an perniziöser Anämie erkrankt waren, mit einem Extrakt aus roher Leber geheilt werden konnten. Im Jahr 1926 berichteten Minot u. Murphy [1], dass eine Diät aus gekochter Leber, Rindfleisch, viel Obst und Gemüse sowie wenig Fett bei Patienten mit perniziöser Anämie zu einer durchschlagenden Besserung der Symptome führt. Whipple, Minot und Murphy erhielten für diese Entdeckung 1934 den Nobelpreis für Medizin. Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht bekannt, dass die Ursache der Erkrankung ein Vitamin-B₁₂-Mangel ist. Aus Leberextrakt wurde schließlich 1948 kristallines Vitamin B₁₂ isoliert. Ältere Menschen, insbesondere solche mit Demenz und deren Ehepartner, stellen eine Risikogruppe für einen Vitamin-B₁₂-Mangel dar.

Prävalenz

Die Prävalenz des Vitamin-B₁₂-Mangels steigt im Laufe des Lebens an: In den USA haben weniger als 3 % der 20- bis 39-Jährigen, etwa 4 % der 40- bis 59-Jährigen und etwa 6 % der über 70-Jährigen Vitamin-B₁₂-Serumspiegel < 148 pmol/l. Die Prävalenz von leicht erniedrigten Serumspiegeln (148–221 pmol/l) beträgt 14–16 % bei 20- bis 59-Jährigen und > 20 % bei den über 60-Jährigen [2]. In der Sacramento Area Latino Study on Aging (SALSA) wurden die Vitamin-B₁₂-Serumspiegel von 1600

Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly

Abstract

The prevalence of vitamin B₁₂ deficiency increases with age. Patients with dementia and spouses of patients with dementia are at special risk for the development of vitamin B₁₂ deficiency. In a normal diet this vitamin is present only in animal source foods; therefore, vegans frequently develop vitamin B₁₂ deficiency if not using supplements or foods fortified with cobalamin. Apart from dementia, most of these manifestations are completely reversible under correct therapy; therefore it is crucial to identify and to treat even atypical presentations of vitamin B₁₂ deficiency as early as possible.

This article deals with the physiology and pathophysiology of vitamin B₁₂ metabolism. A practice-oriented algorithm which also considers health economic aspects for a rational laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency is presented.

In cases with severe neurological symptoms, therapy should be parenteral, especially initially. For parenteral treatment, hydroxocobalamin is the drug of choice.

Keywords

Geriatric assessment · Dementia · Depressive disorder · Cobalamin · Methylmalonic acid

über 60-Jährigen bestimmt. Es hatten 6 % einen Vitamin-B₁₂-Mangel, weitere 16 % wiesen grenzwertig erniedrigte Vitamin-B₁₂-Serumspiegel auf [3]. Von den über 90-Jährigen haben 14,2 % einen Vitamin-B₁₂-Mangel [4]. Bei den Bewohnern eines australischen Altepflgeheims betrug die Prävalenz des Vitamin-B₁₂- Mangels 14 % [5].

Alte Menschen, die stationär behandelt werden müssen, haben noch häufiger niedrige Vitamin-B₁₂-Spiegel: Von den in einem geriatrischen Krankenhaus in Israel aufgenommenen Patienten hatten 40 % erniedrigte oder niedrig-normale Vitamin-B₁₂-Spiegel [6]. Patienten, die an einem manifesten **demenziellen Syndrom** leiden, haben niedrigere Vitamin-B₁₂-Serumspiegel als Menschen ohne Hirnleistungsstörung. Die Ehepartner von Patienten mit Demenz und Vitamin-B₁₂-Mangel stellen ebenfalls eine Risikogruppe für einen Vitamin-B₁₂-Mangel dar: Es fanden sich bei 67 % der Ehepartner erniedrigte Vitamin-B₁₂-Serumspiegel [7]. Möglicherweise spielen hier die **Ernährungsgewohnheiten** innerhalb des Haushalts eine Rolle.

Im Gegensatz zu den Industrienationen leiden in Entwicklungsländern auch Kinder häufig an einem Vitamin-B₁₂-Mangel: In Kenia wiesen 70 % [8], in Indien 80 % [9] der Kinder erniedrigte Vitamin-B₁₂-Spiegel auf.

Natürliche Vitamin-B₁₂-Quellen

Vitamin B₁₂ wird ausschließlich von Mikroorganismen synthetisiert. Menschen, Tiere und Pflanzen sind nicht in der Lage, Vitamin B₁₂ selbst zu synthetisieren. Pflanzenfressende Tiere decken den Hauptteil ihres Vitamin-B₁₂-Bedarfs durch **Symbiose** mit Darmbakterien, die Vitamin B₁₂ produzieren. Auch in der menschlichen Darmflora kommen Mikroorganismen vor, die Vitamin B₁₂ produzieren. Diese befinden sich beim Menschen jedoch v. a. im Dickdarm. Da die Resorption von Vitamin B₁₂ im terminalen Ileum erfolgt, wird das im Dickdarm gebildete Vitamin B₁₂ nicht resorbiert, sondern unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden.

In pflanzlichen Nahrungsmitteln ist nicht ausreichend Vitamin B₁₂ zur Deckung des menschlichen Bedarfs enthalten. Eine rein pflanzliche Ernährung ohne Vitaminsupplementation führt zu einem Vitamin-B₁₂-Mangelzustand.

Vitamin B₁₂ kommt in Nahrungsmitteln v. a. in folgenden Formen vor:

- Methyldeoxyadenosin und
- Hydroxycobalamin.

Das therapeutisch verwendete **Cyanocobalamin** ist dagegen in Nahrungsmitteln nur in Spuren vorhanden. In Nahrungsmitteln ist natürlich vorkommendes Vitamin B₁₂ an Proteine gebunden. Einen hohen Vitamin B₁₂-Gehalt haben Fleisch, Innereien, Milchprodukte, Fisch, Eier und Schalentiere [10]. Leber (und damit auch die häufiger als „reine“ Leber verzehrte Leberwurst) hat einen besonders hohen Vitamin-B₁₂-Gehalt.

Pflanzen enthalten entweder kein oder nur geringe Mengen an Vitamin B₁₂. Geringe Mengen Vitamin B₁₂ enthalten durch **Milchsäuregärung** haltbar gemachte Gemüse, Leguminosen (Erbsen, Bohnen), manche Algensorten, Ingwer und Champignons. Diese Konzentrationen sind für den Menschen jedoch nicht bedarfsdeckend.

Die **durchschnittliche Vitamin B₁₂-Aufnahme** beträgt z. B. im Vereinigten Königreich bei strikten Veganern nur 0,4 µg täglich, bei Lactoovovegetariern 2,6 µg täglich, bei Pescetariern (diese verzichten auf Fleisch, essen jedoch Fisch) 5,0 µg täglich und bei Menschen, die regelmäßig auch Fleisch essen, 7,2 µg [11]. Die empfohlene Menge der täglichen Aufnahme mit der Nahrung („recommended dietary allowance“) beträgt 0,9–2,4 µg. Strikte Veganer nehmen also nicht ausreichend Vitamin B₁₂ mit der Nahrung auf.

Vitamin-B₁₂-Resorption und -Speicherung

Bei der Resorption von Vitamin B₁₂ aus der Nahrung handelt es sich um einen komplexen Vorgang. Seine Kenntnis ist erforderlich, um die Ursachen der Vitamin-B₁₂-Mangelzustände zu verstehen (■ Abb. 1, ■ Tab. 1).

In natürlichen Nahrungsmitteln liegt Vitamin B₁₂ in proteingebundener Form vor. Um für die Resorption zur Verfügung zu stehen, muss es zunächst durch Säuren und Pepsin von den Proteinen abgespalten werden. Patienten mit **Achlorhydrie** und Patienten unter Dauertherapie mit **Protonen-**

Ehepartner von Patienten mit Demenz und Vitamin-B₁₂-Mangel stellen eine Risikogruppe dar

In Entwicklungsländern leiden häufig auch Kinder an einem Vitamin-B₁₂-Mangel

Vitamin B₁₂ wird ausschließlich von Mikroorganismen synthetisiert

Eine rein pflanzliche Ernährung ohne Vitaminsupplementation führt zu einem Vitamin-B₁₂-Mangelzustand

Leber hat einen besonders hohen Vitamin B₁₂-Gehalt

Die empfohlene Menge der täglichen Aufnahme mit der Nahrung beträgt 0,9–2,4 µg

In natürlichen Nahrungsmitteln liegt Vitamin B₁₂ in proteingebundener Form vor

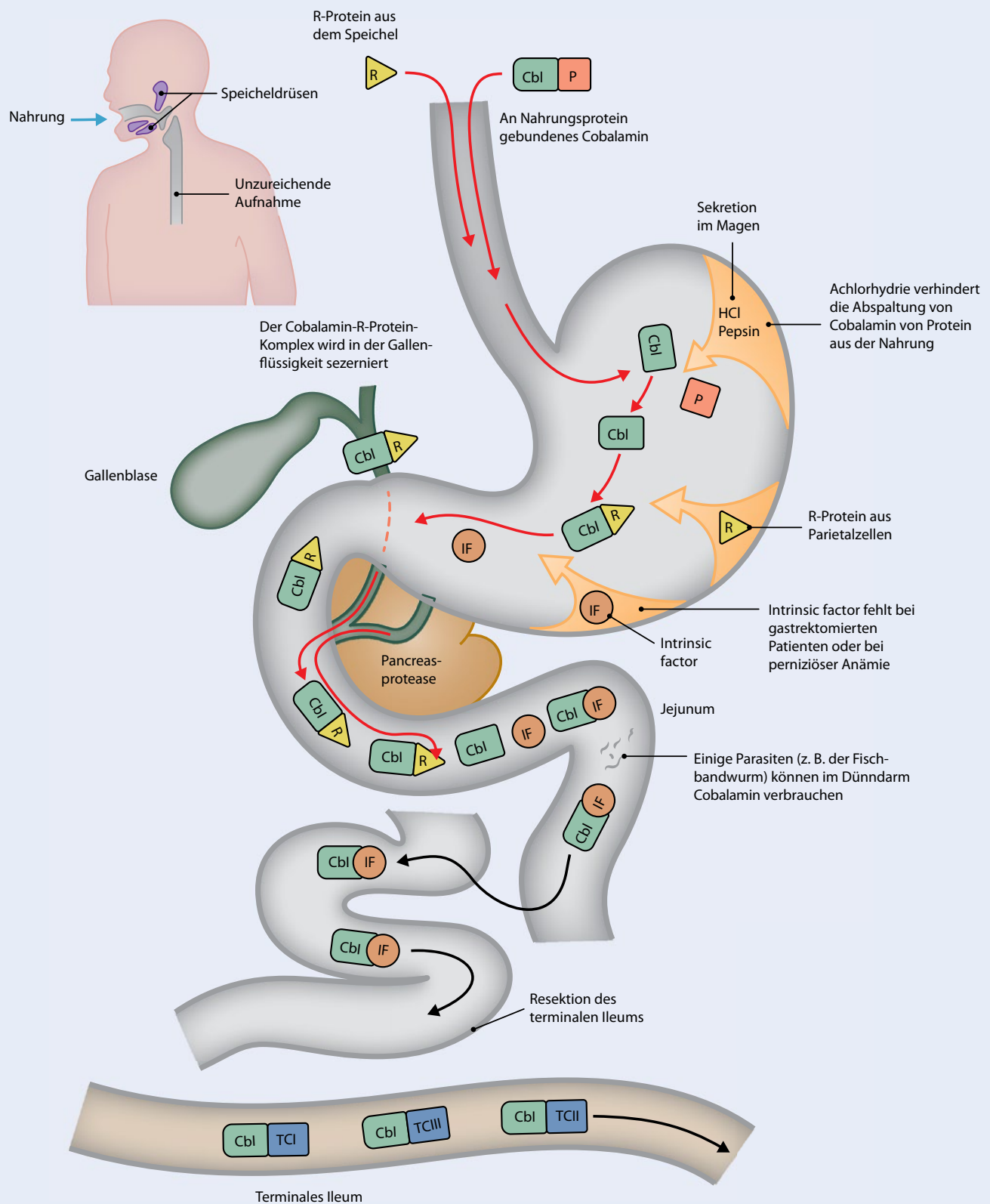


Abb. 1 ▲ Resorption von an Nahrungsprotein gebundenem Cobalamin: Physiologie und Pathophysiologie. (Quelle: CMAJ Aug 3 2004;171(3):251–259)

Tab. 1 Resorption von natürlichem Vitamin B₁₂ aus Nahrungsmitteln

Organ	Physiologie
Mund	Sekretion der R-Proteine mit dem Speichel
Magen	Abspaltung des an Nahrungsproteine gebundenen Vitamin B ₁₂ durch Magensäure und Pepsin
	Bindung von Vitamin B ₁₂ an R-Proteine
	Sekretion von „intrinsic factor“ und Magensäure durch Parietalzellen
Duodenum	Abspaltung des Vitamin B ₁₂ von R-Proteinen durch Pankreasenzyme
	Bindung von Vitamin B ₁₂ an Intrinsic factor
Terminales Ileum	Aktive Resorption des Vitamin-B ₁₂ -Intrinsic-factor-Komplexes

pumpeninhibitoren (PPI) können deshalb Vitamin B₁₂ aus natürlichen Nahrungsmitteln schlecht resorbieren. Eine atrophische Gastritis haben 50 % der Menschen im Alter von über 75 Jahren [12]. Die unzureichende Resorption von an Nahrungsmittelprotein gebundenem Vitamin B₁₂ („**food bound cobalamin malabsorption**“) ist die häufigste Ursache für einen Vitamin-B₁₂-Mangel bei älteren Menschen [13]. Vitamin B₁₂ in kristalliner, nichtproteingebundener Form aus mit künstlichem Vitamin B₁₂ angereicherten Nahrungsmitteln und Getränken oder aus Vitaminpräparaten kann dagegen auch bei Achlorhydrie aufgenommen werden.

Nach der Abspaltung von den Proteinen wird Vitamin B₁₂ im Magen an „**R-Proteine**“ (Haptocorrine) gebunden. R-Proteine (benannt nach „rapid mobility“, da sie in der Elektrophorese schneller zur Kathode wandern als der „intrinsic factor“, IF) sind Glykoproteine, die mit dem Speichel sezerniert werden. Im sauren Milieu des Magens weisen sie eine hohe Affinität zu Vitamin B₁₂ auf.

Im alkalischen Milieu des Duodenums wird Vitamin B₁₂ durch Pankreasenzyme von den R-Proteinen abgespalten. Bei Patienten mit **exokriner Pankreasinsuffizienz** kommt es zu einer verminderten Resorption von Vitamin B₁₂, da die R-Proteine im Duodenum nicht abgespalten werden können.

Der im Magen von den Parietalzellen gebildete IF bindet im alkalischen Milieu des Dünndarms an das nun wieder in ungebundener Form vorliegende Vitamin B₁₂. Der relativ stabile **Vitamin-B₁₂-IF-Komplex** passiert nun den Dünndarm bis zum terminalen Ileum. Hier bindet er an spezifische IF-Rezeptoren auf der Oberfläche der Enterozyten und wird aktiv durch Phagozytose aufgenommen. Dieses aktive Transportsystem hat eine begrenzte Kapazität: Pro Mahlzeit können nur 1,5–2,0 µg aufgenommen werden, danach benötigt das System 4–6 h, um wieder für die Resorption zur Verfügung zu stehen [14]. Bei gesunden Menschen werden etwa 50 % der in Nahrungsmitteln erhaltenen Menge des Vitamin B₁₂ resorbiert.

Neben dieser aktiven Resorption kann freies, nicht an IF gebundenes Vitamin B₁₂ auch durch **passive Diffusion** im gesamten Dünndarm (also nicht nur im terminalen Ileum) resorbiert werden. Bei der passiven Resorption wird allerdings nur etwa 1 % der Dosis resorbiert. Die passive Resorption ist die Grundlage für die Therapie von Vitamin-B₁₂-Mangelzuständen mit – hochdosierten – oral verabreichten Vitamin B₁₂-Präparaten.

Im Blut ist das resorbierte Vitamin B₁₂ an 3 Transcobalamine gebunden: Etwa zwei Drittel des im Blut zirkulierenden Cobalamins sind an das **Transcobalamin 1** (Haptocorrin) gebunden. Der Transcobalamin-1-B₁₂-Komplex ist biologisch inaktiv. Möglicherweise ist er für den Transport von Vitamin B₁₂ zur Leber, in der Vitamin B₁₂ gespeichert wird, verantwortlich. Etwa ein Drittel ist an Transcobalamin 2 gebunden. Transcobalamin 2 ist für den Transport von Vitamin B₁₂ zu den auf Vitamin B₁₂ angewiesenen Körpergeweben, insbesondere zum Knochenmark und zu den Nervenzellen verantwortlich. Der Vitamin-B₁₂-Transcobalamin-2-Komplex wird auch als Holotranscobalamin bezeichnet. Holotranscobalamin stellt die biologisch aktive Form von Vitamin B₁₂ dar und kann zur Diagnostik eines Vitamin-B₁₂- Mangels im Blut bestimmt werden. Ein geringer Anteil ist an **Transcobalamin 3** gebunden. Der Anteil ungesättigter Transcobalamine steigt mit zunehmendem Lebensalter [15].

Die Leber dient als Speicher für ca. 60 % des Gesamtkörperbestands von Cobalamin, gefolgt von Nieren, Skelettmuskulatur, Herz, Milz und Gehirn. Leberzellen besitzen Rezeptoren für alle 3 Transcobalamine; die übrigen Körperzellen lediglich für Transcobalamin 2 [16]. Der Gesamtkörperbestand an Cobalamin beträgt beim Erwachsenen zwischen 2 und 10 mg.

Vitamin B₁₂ unterliegt einem **enterohepatischen Kreislauf**: Über 75 % des biliär sezernierten Cobalamins werden im terminalen Ileum rückresorbiert. Dieser enterohepatische Kreislauf und die ho-

Eine atrophische Gastritis haben 50 % der Menschen im Alter von über 75 Jahren

Im alkalischen Milieu des Duodenums wird Vitamin B₁₂ durch Pankreasenzyme von den R-Proteinen abgespalten

Pro Mahlzeit können 1,5–2,0 µg Vitamin B₁₂ im Rahmen des aktiven Transportsystems aufgenommen werden

Transcobalamin 2 ist für den Transport von Vitamin B₁₂ zu den Körpergeweben verantwortlich

Die Leber dient als Speicher für ca. 60 % des Gesamtkörperbestands von Cobalamin

Bei fehlendem IF kann kein Cobalamin resorbiert werden

Ein Vitamin-B₁₂-Mangel führt zu einer Erhöhung des Methylmalonsäurespiegels

Weltweit ist eine verminderte Aufnahme von Vitamin B₁₂ durch die Nahrung die häufigste Ursache für Vitamin-B₁₂-Mangel

Tab. 2 Ursachen für Vitamin-B₁₂-Mangel

Ursachen	Risiken
Mangelnde Zufuhr	Vegetarier, besonders bei veganischer Diät, Kinder und Erwachsene in Entwicklungsländern
Resorptionsstörungen	Atrophische Gastritis: Vitamin B ₁₂ kann nicht aus der proteingebundenen Form in Nahrungsmitteln freigesetzt werden (häufigste Ursache bei geriatrischen Patienten) Autoimmungastritis mit Mangel/Fehlen von „Intrinsic factor“ Exokrine Pankreasinsuffizienz Dünndarmerkrankungen, z. B. einheimische und tropische Sprue, M. Crohn, Strahlenenteritis, nach Ileum(-Teil)-Resektion, Gastrektomie (Fehlen von Magensäure und Intrinsic factor); früher wurde auch bei Ulcus ventriculi häufig noch eine Gastrektomie durchgeführt Gastrointestinale Bypass-Operationen „Blind loop syndrome“ Besiedlung des Darms mit dem Fischbandwurm (<i>Diphyllobothrium latum</i>)
Medikamente	Protonenpumpenhemmer (häufigste Ursache bei geriatrischen Patienten) H ₂ -Blocker Metformin Kolchizin Lachgas (N ₂ O)
Genetisch	Angeborene Vitamin-B ₁₂ -Transportstörungen (geringe Relevanz bei geriatrischen Patienten)

hen Vitamin-B₁₂-Speicher in der Leber sind Gründe dafür, dass Veganer meist erst 10 bis 15 Jahre nach Umstellung auf diese Kostform einen Vitamin-B₁₂-Mangel entwickeln.

Bei fehlendem IF, z. B. im Rahmen einer Autoimmungastritis, können dagegen weder mit der Nahrung zugeführtes noch biliär sezerniertes Cobalamin resorbiert werden. In diesem Fall entwickelt sich bereits nach durchschnittlich 3 bis 5 Jahren ein Vitamin-B₁₂-Mangel – nach diesem Zeitraum sind die Cobalaminspiegel der Leber aufgebraucht.

Biochemische Funktion

Vitamin B₁₂ ist **Koenzym** für 2 enzymatische Reaktionen: Es katalysiert die Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel führt deshalb zu einer Erhöhung des Spiegels von Methylmalonyl-CoA und seinem im Rahmen der Diagnostik messbaren Abbauprodukt Methylmalonsäure. Darüber hinaus ist Cobalamin für die Synthese von Methionin aus **Homocystein** erforderlich. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel führt deshalb auch zu erhöhten Homocystein-Spiegeln.

Vitamin-B₁₂-Mangel

Ursachen

Grundsätzlich kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel durch folgende Mechanismen bedingt sein (■ **Tab. 2**):

- verminderte Zufuhr,
- verminderte Resorption und
- gestörte Verwertung.

Verminderte Zufuhr

Weltweit ist eine verminderte Aufnahme von Vitamin B₁₂ durch die Nahrung vermutlich die häufigste Ursache für einen Vitamin-B₁₂-Mangel. In vielen afrikanischen Ländern werden weniger als 10 % der Energie in Form tierischer Nahrungsmittel aufgenommen. Zusammen mit einer oft ohnehin quantitativ unzureichenden Nahrungsaufnahme führt dies dazu, dass bis zu 70 % der Kinder in Kenia niedrige oder niedrig-normale Vitamin-B₁₂-Spiegel haben [17]. In Industrienationen entwickeln strikte Veganer einen Vitamin-B₁₂-Mangel, wenn sie keine mit Vitamin B₁₂ angereicherten Nahrungsmittel oder entsprechende Supplemente einnehmen.

Verminderte Resorption

Bei in **Industrielländern** lebenden Menschen ist die verminderte Resorption von an Nahrungsmittelproteine gebundenem Vitamin B₁₂ die häufigste Ursache für einen Vitamin-B₁₂-Mangel. Die hierfür verantwortliche Achlorhydrie kann durch eine atrophische Gastritis (häufigste Ursache bei alten Menschen), eine Therapie mit PPI, H₂-Rezeptor-Antagonisten oder eine Magenresektion bedingt sein [18, 19, 20].

Eine **Polymedikation** führt häufig dazu, dass ältere Menschen „zum Magenschutz wegen der vielen Tabletten“ zusätzlich einen PPI erhalten. Eine Polymedikation ist allerdings gerade keine Indikation für ein weiteres – in diesem Fall nichtindiziertes – Medikament: Die PPI-Standarddosis hemmt die Resorption von nahrungsgebundenem Vitamin B₁₂ z. B. um 70 % [21, 22]. Bewohner eines Altenpflegeheims unter Langzeittherapie (> 12 Monate) mit PPI haben häufig einen Vitamin-B₁₂-Mangel. Durch eine 8-wöchige Therapie mit intranasal-appliziertem Vitamin B₁₂ konnte der Vitamin B₁₂-Status verbessert werden [23]. Sinnvoller ist in den meisten Fällen, die Indikation für den PPI kritisch zu überprüfen und diesen bei fehlender Voraussetzung abzusetzen.

Unter Langzeittherapie mit **Metformin** weisen 14,1 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus erniedrigte Vitamin-B₁₂-Serumspiegel auf [24].

Bei einer **Autoimmungastritis** (diagnostisch richtungweisend ist der Nachweis von Parietalzellantikörpern und von Antikörpern gegen IF) ist die IF-Konzentration vermindert. Bei fehlendem IF kann Cobalamin im terminalen Ileum nicht aktiv resorbiert werden. Die Prävalenz der Autoimmungastritis beträgt bei Menschen im Alter von > 60 Jahren 1,9 % [25].

Bei exokriner Pankreasinsuffizienz kann durch die fehlenden Pankreasenzyme das R-Protein im Duodenum nicht abgespalten werden, dadurch kann der IF keinen Komplex mit dem Cobalamin eingehen. Damit ist eine aktive Resorption im terminalen Ileum nicht möglich.

Da die aktive Resorption von Vitamin B₁₂ ausschließlich im terminalen Ileum erfolgt, beeinträchtigen Erkrankungen in diesem Bereich die Aufnahme von Vitamin B₁₂ erheblich. Unter anderem ist dies der Fall bei Ileumresektionen, M. Crohn mit Befall des terminalen Ileums, Strahlenenteritis sowie bei einheimischer und tropischer Sprue.

Lachgas (N₂O) oxidiert Cobalamin von der biologisch aktiven monovalenten in die inaktive trivalente Form. Bei Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel kann eine Narkose mit Lachgas eine Myeloneuropathie auslösen [26].

Klinische Manifestationen

Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann zu hämatologischen, neurologischen, psychiatrischen Manifestationen und zu Manifestationen an den Schleimhäuten führen. Häufig – aber nicht immer – treten bei einem Patienten mehrere Manifestationen gleichzeitig auf.

Hämatologische Störungen

Häufigste hämatologische Veränderung bei Vitamin-B₁₂-Mangel ist die makrozytäre Anämie. Die Makrozytose kann jedoch durch einen gleichzeitig vorliegenden Eisenmangel kaschiert werden. (Einen zusätzlichen Eisenmangel haben 40 % aller Patienten Vitamin-B₁₂-Mangel, [27]). Im Differenzialblutbild fallen hypersegmentierte neutrophile Granulozyten auf. Bei ausgeprägtem Mangel können zusätzlich eine Leukopenie und eine Thrombopenie, also das Bild einer Panzytopenie, vorliegen. Im Rahmen der „ineffektiven Erythropoese“ können Laktatdehydrogenase(LDH)- und Bilirubin-konzentrationen erhöht sowie die Haptoglobinkonzentration erniedrigt sein. Der Vitamin-B₁₂-Mangel ist eine wichtige – weil kausal und einfach therapierbare – Differenzialdiagnose zum **myelodysplastischen Syndrom** (MDS). Konventionell histologisch können Vitamin-B₁₂-Mangel und MDS nicht immer unterschieden werden, denn bei beiden Entitäten kann das Knochenmark megakaryoblastär und gleichzeitig hyperzellulär sein. Deshalb sollte grundsätzlich die Diagnose MDS erst gestellt werden, wenn ein Vitamin-B₁₂-Mangel ausgeschlossen wurde [28]. Einen typischen mikroskopischen Knochenmarkbefund bei Vitamin-B₁₂-Mangel zeigt **Abb. 2**.

Im Übrigen stellen das MDS und auch die daraus entstehende (sekundäre) akute myeloische Leukämie (AML) Erkrankungen dar, deren Prävalenz und – natürlich – Inzidenz altersabhängig (exponentiell) zunehmen. Hier mag neben den allgemeinen Prinzipien der altersabhängigen Gesetze der Tumorneogenese auch die Einwirkungszeit von **leukämieinduzierenden Noxen** von Bedeutung sein [30].

Die PPI-Standarddosis hemmt die Resorption von nahrungsgebundenem Vitamin B₁₂ um 70 %

Bei fehlendem IF kann Cobalamin im terminalen Ileum nicht aktiv resorbiert werden

Erkrankungen im Bereich des terminalen Ileums beeinträchtigen die Aufnahme von Vitamin B₁₂ erheblich

Bei Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel kann eine Narkose mit Lachgas eine Myeloneuropathie auslösen

Die makrozytäre Anämie ist die häufigste hämatologische Veränderung bei Vitamin-B₁₂-Mangel

Bei Verdacht auf ein MDS ist ein Vitamin-B₁₂-Mangel auszuschließen

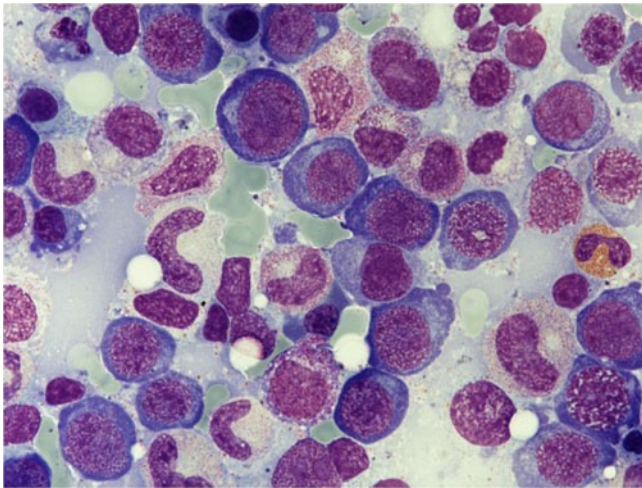


Abb. 2 ▲ Knochenmarkaspirat bei einem Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel: hyperzelluläres Knochenmark mit einem auf 1:1 verringertem Verhältnis von Myelo- zu Erythropoese. (Das normale Verhältnis beträgt 3:1.) Es dominieren basophile Megaloblasten und polychromatische Erythroblasten mit retikulärem und feinem Chromatin (aus [29]), May-Grunwald-Giemsa Färbung; Vergrößerung (600×)



Abb. 3 ► Magnetresonanztomogramm des Zervikalmarks eines Mannes mit subakuter kombinierter Degeneration des Rückenmarks durch Vitamin-B₁₂-Mangel. **a** Das sagittale T₂-gewichtete Bild zeigt Hyperintensitäten im Hinterstrang (schwarze Pfeile). **b** Die axialen T₂-gewichteten Bilder zeigen, dass die Hinterhörner selektiv betroffen sind. (Aus [29])

Die „klassische“ neurologische Störung beim Vitamin-B₁₂-Mangel ist die funikuläre Myelose

Bei älteren Menschen kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel zu vermindertem Berührungsempfinden führen

Bei älteren Menschen sind fehlende Achillessehnenreflexe ein häufiger klinischer Befund

Ältere Menschen mit perniziöser Anämie haben ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen

Neurologische Störungen

Die „klassische“ neurologische Störung beim Vitamin-B₁₂-Mangel ist die funikuläre Myelose. In einer russischen Population zeigten 57 % aller Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangelanämie klinische Zeichen einer funikulären Myelose [31]. Der Prozess beginnt in der Regel am zervikothorakalen Übergang des Rückenmarks. Die **Parästhesien** treten bei diesem Krankheitsbild deshalb typischerweise zuerst in den Händen und erst später in den Füßen auf. Unbehandelt kommt es im weiteren Verlauf zu einer spastischen Ataxie. Das Magnetresonanztomogramm (MRT) des Zervikalmarks eines Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel ist in ■ **Abb. 3** dargestellt.

Häufiger kommt es zu einer symmetrischen und distal betonten **Polyneuropathie**. Auch bei gesunden im Sinne von klinisch symptomfreien Probanden im Alter von über 70 Jahren ist die periphere Nervenleitgeschwindigkeit verringert, die motorisch-evozierten Potenziale sind dagegen normal [32].

Bei älteren Menschen führt Vitamin-B₁₂-Mangel zu einem verminderten Berührungsempfinden. Dies kann durchaus funktionelle Auswirkungen z. B. im Sinne einer erhöhten **Sturzneigung** haben [33].

In einem Fallbericht wurde eine einseitige **Stimmbandlähmung**, die unter Vitamin-B₁₂-Substitution reversibel war, beschrieben [34].

Bei der klinischen Untersuchung imponieren ein vermindertes Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) und ein verschlechterter Lagesinn [35]. Bei älteren Menschen sind fehlende Achillessehnenreflexe ein häufiger klinischer Befund bei Vitamin-B₁₂-Mangel [36]. Allerdings sind auch bei gesunden älteren Probanden die Achillessehnenreflexe häufig nicht auslösbar.

Eine durch Vitamin-B₁₂-Mangel bedingte **Ataxie** kann gerade bei älteren Menschen zu Stürzen führen [37].

Ältere Menschen mit perniziöser Anämie haben ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen [38]. Mögliche Ursachen sind die verstärkte Sturzneigung und eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose bei Vitamin-B₁₂-Mangel.

Weitere – seltenere – neurologische Manifestationen eines Vitamin-B₁₂-Mangels sind Impotenz, neurogene Blasenentleerungsstörungen und Sehstörungen [39].

Neurologische Manifestationen können auch bei Fehlen einer Anämie und bei normalem mittlerem korpuskulärem Volumen ("mean corpuscular volume, MCV) auftreten; in einer Studie von Lindenbaum et al. fanden sich bei 40 % aller Patienten mit neuropsychiatrischen Manifestationen eines Vitamin-B₁₂-Mangels keine hämatologischen Auffälligkeiten [40].

Psychiatrische Störungen

Geriatrische Patienten leiden häufig unter einer Depression. Im Gegensatz zu jüngeren Patienten wird diese wegen der im Alter atypischen Symptomatik (häufig „nur“ Appetitmangel und sozialer Rückzug) oft nicht diagnostiziert. Im Rahmen des **geriatrischen Basis-Assessments** muss deshalb immer ein Screening auf Depression, z. B. mit der Geriatric Depression Scale (GDS), erfolgen. Bis zu 31 % der Patienten mit Depression haben – neben erniedrigten Folsäurespiegeln – erniedrigte Vitamin B₁₂-Spiegel [41]. Besonders häufig findet sich ein Vitamin-B₁₂-Mangel bei depressiven Patienten mit psychotischer Symptomatik [42] und bei Patienten mit melanchonisch-depressiver Symptomatik [43]. In diese finnische populationsbasierte Studie an Typ-2-Diabetes-Patienten wurden allerdings nur Probanden in einem Lebensalter von 45 bis 74 Jahren aufgenommen; die typischen „geriatrischen“ Patienten dürften in dieser Studie also fehlen.

Depressive Patienten mit hohen Vitamin-B₁₂-Spiegeln sprechen besser auf eine antidepressive Therapie an [43]. Patienten mit niedrig-normalen Vitamin B₁₂-Spiegeln (definiert als 190–300 pg/ml), deren depressive Symptomatik durch eine Monotherapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern („selective serotonin reuptake inhibitor“, SSRI) nicht behandelbar ist, profitieren von der **parenteralen Supplementierung** („Augmentation“) mit Vitamin B₁₂. Voraussetzung ist, dass die Therapie mit einem SSRI fortgeführt wird, wie in einer randomisierten kontrollierten in Pakistan durchgeführten Studie bei ambulanten Patienten nachgewiesen werden konnte. In dieser Studie wurde der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel bestimmt, eine Transcobalaminbestimmung wurde allerdings nicht durchgeführt. In der Gruppe mit Vitamin-B₁₂-Augmentation kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Scores in der Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D, 20 „items“, „Urdu version“, [44]). Das mittlere Lebensalter der Teilnehmer betrug in dieser Studie 37 Jahre. Zu dieser Fragestellung sollte wegen der Praxisrelevanz ebenfalls eine Studie an einem geriatrischen Patientenkollektiv durchgeführt werden.

Menschen mit **leichter kognitiver Beeinträchtigung** („mild cognitive impairment“, MCI) haben häufiger erniedrigte Vitamin B₁₂-Serumspiegel als Menschen mit normaler kognitiver Funktion. Bei diesen Patienten ist es allerdings nicht möglich, durch neuropsychologische Tests zwischen solchen mit und ohne Vitamin-B₁₂-Mangel zu differenzieren. (In dieser Studie definiert als Vitamin-B₁₂-Serumspiegel < 200 pg/ml). Patienten mit MCI und Vitamin-B₁₂-Mangel unterscheiden sich im neuropsychologischen Testergebnis nicht von solchen ohne Vitamin-B₁₂-Mangel [45]. Das mittlere Alter der Probanden betrug in dieser Studie 75 Jahre.

Probanden mit Vitamin-B₁₂-Serumkonzentrationen < 148 pmol/l zeigen im **Digital Symbol Substitution Test** (DSST) eine schlechtere kognitive Leistung [46]. Menschen mit einem Mangel an Vitamin B₁₂ haben ein 2-fach erhöhtes Risiko, in den nächsten 3 Jahren an einer **Alzheimer-Demenz** zu erkranken [47]. Menschen mit Vitamin-B₁₂-Mangel können neue Informationen schlechter verarbeiten. Bei entsprechenden Untertests von neuropsychologischen Prüfungen (z. B. „block design“, „digit span backward“, „letter fluency“) schneiden sie schlechter ab als Menschen mit normalen Vitamin-B₁₂-Spiegeln [48].

Prospektive Studien zeigten bisher jedoch keine Besserung der Demenz unter Vitamin-B₁₂-Substitution [49].

Funktionelle Einschränkungen

Menschen mit erniedrigten Vitamin-B₁₂-Spiegeln entwickeln häufiger geriatrische Syndrome als Menschen mit normalen Vitamin-B₁₂-Spiegeln [82]. Patienten mit Vitamin-B₁₂-Serumkonzentrationen < 148 pmol/l zeigten im Vergleich mit Patienten ohne Vitamin B₁₂-Mangel eine um 60 % erhöhte Rate an funktionellen Einschränkungen [46]. In der Studie von Oberlin et al. [46] wurden zur Einschätzung der funktionellen Einschränkungen mithilfe von Fragebogen folgende Parameter gemessen:

- Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL),
- instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL),

Neurologische Manifestationen können auch bei normalem MCV auftreten

Besonders häufig findet sich ein Vitamin-B₁₂-Mangel bei depressiven Patienten mit psychotischer Symptomatik

Depressive Patienten mit hohen Vitamin-B₁₂-Spiegeln sprechen besser auf eine antidepressive Therapie an

Im neuropsychologischen Testergebnis unterscheiden sich MCI-Patienten mit und ohne Vitamin-B₁₂-Mangel nicht

Menschen mit Vitamin-B₁₂-Mangel können neue Informationen schlechter verarbeiten



Abb. 4 ▲ Hyperpigmentierung der Hände, die nach Therapie mit Vitamin B₁₂ reversibel ist. (Aus [55])

Zwischen erhöhten Methylmalonsäurespiegeln und Presbyakusis besteht ein Zusammenhang

Bei Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel sollte zunächst der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel bestimmt werden

- Freizeitaktivitäten und soziale Kontakte („leisure and social activities“, LSA) sowie Beweglichkeit der unteren Extremitäten („lower extremity mobility“, LEM; Fähigkeit, 10 Stufen zu steigen oder eine Viertelmeile zu gehen).

Frauen mit Vitamin-B₁₂-Mangel haben signifikant häufiger ein „**Frailty**“-**Syndrom** (definiert durch Körpergewicht, Kraft des Händedrucks, Ausdauer, körperliche Aktivität und Gehgeschwindigkeit, [50]).

Niedrige Vitamin-B₁₂-Serumspiegel sind mit einer eingeschränkten Cochlearfunktion assoziiert [51]. Es besteht eine Assoziation zwischen erhöhten Methylmalonsäurespiegeln und Presbyakusis [52]. Bei Patienten mit symptomatischem Hörverlust sollte deshalb ein Vitamin-B₁₂-Mangel ausgeschlossen werden.

Hautmanifestationen bei Vitamin-B₁₂-Mangel wurden bereits 1963 in der Literatur beschrieben [53]. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann zu einer Hyperpigmentierung der Haut, typischerweise im Bereich der Hände und der Füße führen (■ Abb. 4). Diese Hyperpigmentierung ist nach adäquater Substitutionstherapie vollständig reversibel [54].

Die klassische „Hunter-Glossitis“ hingegen (■ Abb. 5) sieht man heutzutage nur noch selten [56, 57].

Labordiagnostik

Bei Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel sollte zunächst der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel bestimmt werden. Einige Autoren empfehlen, primär den Holotranscobalaminspiegel zu bestimmen [59, 60].

Die Bestimmung von Holotranscobalamin wird aber nicht von allen Laboratorien als Routinediagnostik angeboten, zudem ist sie im Vergleich zur Vitamin-B₁₂-Spiegelbestimmung deutlich teurer. Dies mag ein Grund dafür sein, dass viele – auch „jüngere“ Interventionsstudien – auf dem Vitamin-B₁₂-Serumspiegel und nicht auf der Holotranscobalaminkonzentration im Serum basieren. Andere Autoren empfehlen bei Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel als ersten Schritt die initiale Bestimmung der 3 Laborparameter Holotranscobalamin in Kombination mit dem Serumfolsäurespiegel und der Folsäurekonzentration in Erythrozyten [61] oder die alleinige Bestimmung des Holotranscobalamins [62]. Der Nachweis, dass dieses Vorgehen sicherer oder kosteneffektiver ist, wurde bisher nicht erbracht.

Eine „**Stufendiagnostik**“ nach dem unten dargestellten Algorithmus ist deshalb sinnvoll. Um unnötige Blutentnahmen beim Patienten zu vermeiden, sollte das von der initial entnommenen Blutprobe gewonnene Serum bis zum Vorliegen des Vitamin-B₁₂-Serumspiegels noch nicht verworfen werden. Falls erforderlich, können aus dieser Probe weiterführende Untersuchungen (z. B. Holotranscobalamin, Methylmalonsäure) durchgeführt werden:

- Bei einem Vitamin B₁₂-Serumspiegel < 200 pg/ml und typischer Symptomatik ist keine weitere Diagnostik erforderlich: Eine Substitutionstherapie sollte unverzüglich eingeleitet werden.



Abb. 5 ▲ Hunter-Glossitis vor (a,b) und nach (c,d) Behandlung. (Aus [58])

- Bei symptomatischen Patienten mit Vitamin B₁₂-Serumspiegeln von 200–400 pg/ml („niedrig-normal“), die eine typische klinische Symptomatik haben, sollten zusätzlich die Serumspiegel der Methylmalonsäure bestimmt werden. (Diese Laboruntersuchung wird allerdings nicht von allen Laboratorien angeboten.) Die Methylmalonsäurekonzentration ist bei Vitamin-B₁₂-Mangel erhöht (> 271 nmol/l).

Die Bestimmung des Homocysteinspiegels wird zur Diagnose eines Vitamin-B₁₂-Mangels nicht empfohlen, da dieser auch bei Folsäuremangel, Vitamin-B₆-Mangel, Hypothyreose und bei Niereninsuffizienz erhöht ist.

- Der Spiegel von Holotranscobalamin (metabolisch aktive Form von Vitamin B₁₂) im Serum ist bei Vitamin-B₁₂-Mangel erniedrigt. Bei entsprechender klinischer Symptomatik und Vitamin-B₁₂-Spiegeln < 350 pg/ml sollte deshalb zusätzlich die Holotranscobalaminkonzentration festgestellt werden. Erniedrigte Holotranscobalaminspiegel sprechen für einen funktionellen Vitamin-B₁₂-Mangel. Aufgrund der derzeitigen Studienlage sollte aber auf die Bestimmung von Methylmalonsäure nicht verzichtet werden [63].

Normale Vitamin-B₁₂-Spiegel trotz bestehendem Mangel wurden bei Lebererkrankungen, myeloproliferativen Erkrankungen und bei Nierenerkrankungen beschrieben [64]. Bei Niereninsuffizienz kann auch der Holotranscobalaminspiegel trotz bestehendem Mangel normal sein [65].

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines Vitamin-B₁₂-Mangels und bestehender Niereninsuffizienz wird empfohlen, den Methylmalonsäurespiegel vor und nach der therapeutischen Gabe von Vitamin B₁₂ zu bestimmen [65]. Eine Senkung des Methylmalonsäurespiegels um mehr als 200 nmol/l unter Therapie spricht dafür, dass ein Vitamin-B₁₂-Mangel vorgelegen hat [66].

Der hier dargestellte Algorithmus stellt einen praxisorientierten Vorschlag zur Diagnostik bei Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel dar, der sich sowohl für die hausärztliche Praxis als auch für den stationären Bereich eignet und ebenso gesundheitsökonomische Gesichtspunkte berücksichtigt (Kosten der Labordiagnostik; ■ **Abb. 6 und 7**).

Bei Verdacht auf eine Autoimmungastritis sollten Parietalzellantikörper und Antikörper gegen IF bestimmt werden. Der „Schilling-Test“ wird heute nicht mehr durchgeführt (hoher organisatorischer Aufwand, Strahlenbelastung).

Bei Niereninsuffizienz kann der Holotranscobalaminspiegel trotz bestehendem Mangel normal sein

Bei Verdacht auf eine Autoimmungastritis sollten Parietalzellantikörper und Antikörper gegen IF bestimmt werden

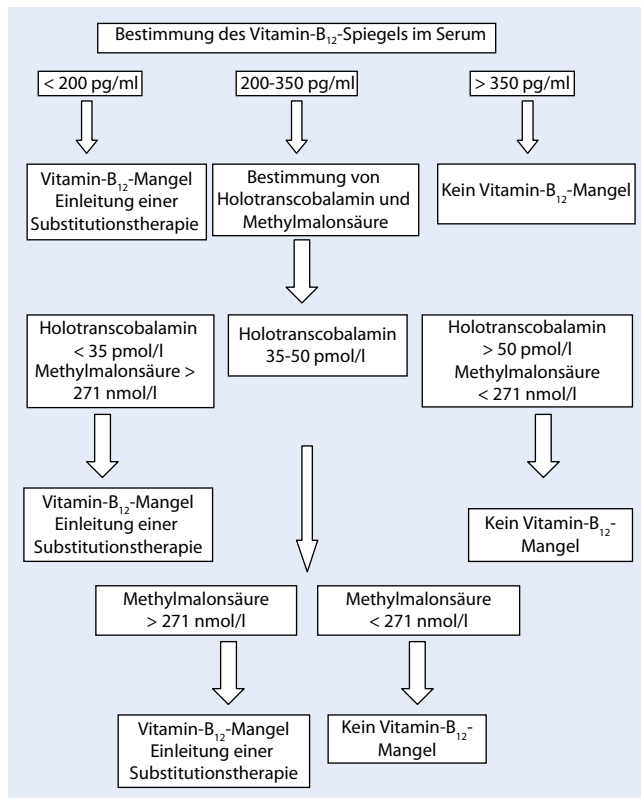


Abb. 6 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel und normaler Nierenfunktion

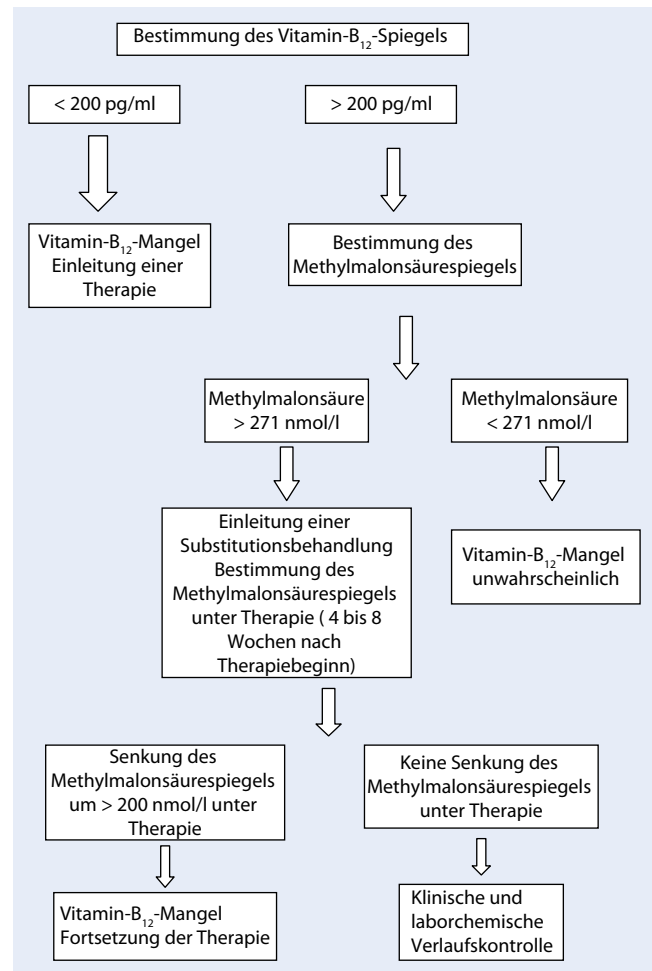


Abb. 7 ► Diagnostisches Vorgehen bei klinischem Verdacht und gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz

Therapie

Dosierung und Applikation

Zur Therapie werden 2 Formen verwendet:

- Cyanocobalamin und
- Hydroxycobalamin.

Die Behandlung eines Vitamin-B₁₂-Mangels kann parenteral oder hochdosiert in oraler Form erfolgen

Die Behandlung eines Vitamin-B₁₂-Mangels kann grundsätzlich parenteral oder hochdosiert in oraler Form erfolgen. In einer Studie mit Veteranen wurde auch die **intranasale Applikation** eines Cobalamingels gut toleriert [67]. Weiterhin sind cobalaminhaltige Sprays zur nasalen Applikation und Präparate zur **sublingualen Anwendung** verfügbar.

Im Rahmen einer Cochrane-Analyse wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien (mit insgesamt 108 Patienten) identifiziert, die die **i.m.-Gabe** mit der hochdosierten oralen Vitamin-B₁₂-Therapie (1000–2000 µg täglich [68]) vergleichen. In diesen Studien unterschied sich das kurzfristige Ansprechen der neurologischen und der hämatologischen Manifestationen nicht zwischen der oralen und der i.m.-Therapie. Patienten mit Resorptionsstörungen wurden jedoch nicht in die Studie aufgenommen. Eine Wirtschaftlichkeitsanalyse in Ontario (Kanada) ergab, dass eine hochdosierte orale Vitamin-B₁₂-Supplementierung kostengünstiger als eine parenterale Supplementierung ist [69].

Bei neurologischen Manifestationen sollte die Therapie parenteral eingeleitet werden

Die von den Herstellern empfohlene Initialdosis bei der oralen Therapie beträgt 2-mal täglich 2 mg, die Erhaltungsdosis 1-mal täglich 1–2 mg Cyanocobalamin. Vor allem bei neurologischen Manifestationen sollte die Therapie parenteral eingeleitet werden, da bei dieser Applikation sowohl Resorption als auch Compliance besser gewährleistet sind als bei oraler Anwendung.

Tab. 3 Schema zur parenteralen Substitution mit Hydroxycobalamin [70]

Dosis	Applikationsdauer
1000 µg	Täglich über eine Woche
1000 µg	Wöchentlich über einen Monat
1000 µg	Alle 3 Monate („einmal im Quartal“)

Als Dosierung für die parenterale Therapie werden zwischen 1000 µg Hydroxycobalamin einmal wöchentlich bis zu 2-mal wöchentlich 3000 µg Cyanocobalamin in den ersten Wochen nach Diagnosestellung, anschließend 100 µg Hydroxycobalamin oder Cyanocobalamin einmal monatlich empfohlen. Ein Präparat mit 100 µg Hydroxycobalamin ist jedoch in Deutsch-

land nicht im Handel. Vitamin B₁₂ wird meist i.m. verabreicht. Alternativ (z. B. bei Patienten unter oraler Antikoagulation) sind s.c.- oder i.v.-Injektion möglich. Da Vitamin B₁₂ auch in hohen Dosen nicht toxisch ist und die Therapiekosten gering sind, sollte initial eine hochdosierte Therapie mit Hydroxycobalamin durchgeführt werden. Durch diese ist auch eine **schnelle Auffüllung** der entleerten Speicher sichergestellt. Das in **Tab. 3** aufgeführte Schema weicht von den Empfehlungen der Hersteller etwas ab und berücksichtigt die fehlende Verfügbarkeit von Präparaten mit 100 µg Hydroxycobalamin [70]. Die von den Autoren des vorliegenden Beitrags zur Dauertherapie empfohlene parenterale Gabe von 1000 µg Vitamin B₁₂ alle 3 Monate wurde in einer dänischen Therapiestudie überprüft [71]. Bei einer Resorptionsstörung als Ursache wird die Substitution als Erhaltungsdosis lebenslang fortgesetzt.

Hydroxycobalamin hat – im Gegensatz zu Cyanocobalamin – die Fähigkeit, Cyanid zu binden. In sehr hohen Dosen wird es deshalb mit Erfolg bei **Cyanidintoxikationen** (z. B. im Rahmen einer Rauchgasinhalation) angewendet. Die i.v.-Anfangsdosis beträgt 5 g; bei Bedarf kann eine zweite Dosis verabreicht werden.

Bei der Behandlung der **Optikusneuropathie** (Tabak-Amblyopie) ist Hydroxycobalamin dem Cyanocobalamin therapeutisch überlegen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es unter Therapie mit Cyanocobalamin zur Akkumulation von Cyanid [72]. Hydroxycobalamin hat eine längere Halbwertszeit als Cyanocobalamin, für die Erhaltungstherapie ist deshalb eine Injektion alle 3 Monate ausreichend [73].

Zusammenfassend sollte also zur parenteralen Therapie grundsätzlich Hydroxycobalamin (und nicht Cyanocobalamin) verabreicht werden. Dies schlägt sich ebenfalls in einer aktuellen Empfehlung des British National Formulary (BNF, [74]) nieder.

Auch eine sublinguale Applikation ist möglich, sie bietet aber keine Vorteile gegenüber der oralen Therapie [75].

Bei einer makrozytären Anämie ist – auch bei geriatrischen Patienten – in der Regel keine Transfusion von Fremdblut erforderlich. Da die Anämie sich langsam entwickelt hat, ist der Körper an den niedrigen Hämoglobinwert adaptiert; man kann also den Effekt der Vitamin-B₁₂-Substitution abwarten [76].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Intoxikation

Außer leichten Rötungen an der Einstichstelle, sehr seltenen (<10.000) allergischen und „ekzematösen“ Reaktionen sowie raren Einzelfällen von Akne [77] hat Vitamin B₁₂ in therapeutischer Dosierung keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Selbst bei i.m.-Applikation von Dosen, die die empfohlene tägliche Aufnahme um das 3000-Fache übersteigen, sind keine toxischen Effekte beschrieben. Bei den zur Therapie der Zyanidintoxikation angewendeten extrem hohen Dosierungen (>5 g) wird als Nebenwirkung u. a. über eine reversible rötliche Verfärbung von Haut und Schleimhäuten berichtet.

Allerdings existieren keine Studien zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Hydroxycobalamin und Cyanocobalamin, speziell bei alten Patienten. Fehlende Eintragungen in das Spontanmeldesystem der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte lassen bei dieser seit Jahrzehnten sehr häufig eingesetzten Therapie allerdings vermuten, dass schwere Nebenwirkungen zumindest sehr selten sind.

Nach Therapie mit Hydroxycobalamin waren in einer Studie mit sehr kleiner Fallzahl bei 7 von 23 Patienten **Antikörper** gegen Transcobalamin 2 nachweisbar. Allerdings ist der Publikation nicht das Alter der Probanden zu entnehmen [78]. Transcobalamin-2-Antikörper sind auch unter einer Therapie mit Cyanocobalamin beschrieben. Über eine klinische Relevanz dieser Antikörperbildung ist nichts bekannt.

Bei der Therapie hämatologischer Manifestationen sollten 7 Tage nach Therapiebeginn Blutbild und Retikulozytenzahl bestimmt werden – ein Anstieg der Retikulozyten nach 7 Tagen ist das ers-

Bei einer Resorptionsstörung wird die Substitution als Erhaltungsdosis lebenslang fortgesetzt

Hydroxycobalamin hat eine längere Halbwertszeit als Cyanocobalamin

Zur parenteralen Therapie sollte Hydroxycobalamin verabreicht werden

Es sind keine toxischen Effekte beschrieben

Blutbild und Retikulozytenzahl sollten 7 Tage nach Beginn einer Therapie hämatologischer Manifestationen bestimmt werden

Durch Anreicherung der Nahrung stieg der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel um 49 % an

Veganer sollten ihren Vitamin-B₁₂-Bedarf durch angereicherte Nahrungsmittel oder durch Supplemente decken

te Zeichen für ein hämatologisches Ansprechen. Im ersten Vierteljahr nach Therapiebeginn sollte monatlich ein Blutbild erstellt werden. Das MCV sollte sich bei Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 8 Wochen vollständig normalisiert haben.

Die neurologische Symptomatik bessert sich bereits in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn, die vollständige Rückbildung der Symptome kann jedoch bis zu 3 Monate dauern [79]. Daten zur Behandlung neurologischer Symptome speziell bei geriatrischen Patienten sind nicht veröffentlicht.

Prävention

Vitamin B₁₂, das Nahrungsmitteln (z. B. Mehl) zugesetzt wird, ist nicht an Protein gebunden und kann deshalb auch von Menschen mit Achlorhydrie durch aktiven Transport resorbiert werden. In einer niederländischen Studie haben 50- bis 65-jährige gesunde Teilnehmer über 12 Wochen nach Randomisierung täglich entweder mit Vitamin B₁₂ und Folsäure angereichertes Brot oder nichtangereichertes Brot verzehrt. Durch die Anreicherung stieg der Vitamin B₁₂-Serumspiegel um 49 % an. Der Anteil der Probanden mit einem Vitamin-B₁₂-Serumspiegel < 133 pmol/l sank in der Verumgruppe nach 12 Wochen von 8 auf 0 % [80]. Das Brot wurde in dieser Studie mit relativ hohen Dosen von Vitamin B₁₂ angereichert – die durch Anreicherung aufgenommene Menge an Vitamin B₁₂ betrug durchschnittlich 9,6 µg täglich. Menschen mit einem IF-Mangel im Rahmen einer Autoimmun-gastritis (1,9 % der Bevölkerung in den USA) profitieren – im Gegensatz zu Menschen mit Achlorhydrie und zu Veganern – vermutlich nicht von einer Anreicherung mit Vitamin B₁₂, da sie nur 1 % des Cobalamins – durch passive Diffusion – resorbieren können.

Im Rahmen des „National Program of Complementary Feeding for older adults in Chile“ (CHENEX) wurde die Nahrung mit 1,4 µg Vitamin B₁₂ täglich angereichert. Dies führte nicht zu einem adäquaten Anstieg der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel [81].

Veganer nehmen mit der Nahrung nicht ausreichend Vitamin B₁₂ auf und sollten ihren Vitamin-B₁₂-Bedarf entweder durch angereicherte Nahrungsmittel oder durch Supplemente decken. Bei älteren Menschen mit Achlorhydrie geht die Anreicherung der Nahrung mit den niedrigen Vitamin-B₁₂-Dosen, wie sie in den meisten Studien verwendet wurden, dagegen vermutlich nicht mit einem Nutzen einher.

Fazit für die Praxis

- Häufigste Ursache für einen Vitamin-B₁₂-Mangel bei geriatrischen Patienten ist eine Malabsorption von nahrungsmittelgebundenem Vitamin B₁₂ durch Achlorhydrie.
- Eine Dauerprophylaxe mit PPI kann einen Vitamin-B₁₂-Mangel verursachen; auch deshalb sollte die Indikation für diese Prophylaxe regelmäßig kritisch überprüft werden.
- Auch eine Dauertherapie mit Metformin kann bei älteren Diabetespatienten zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel führen.
- Veganer benötigen Supplemente oder angereicherte Nahrungsmittel, um ihren Tagesbedarf an Vitamin B₁₂ zu decken.
- Auch die (Ehe-)Partner von Patienten mit Demenz stellen eine Risikogruppe für die Entwicklung eines Vitamin-B₁₂- Mangels dar.
- Bei klinischem Verdacht sollten bei Vitamin B₁₂-Serumspiegeln < 350 pg/ml zusätzlich die Konzentrationen von Holotranscobalamin und Methylmalonsäure bestimmt werden.
- Bei oraler Therapie ist auf ausreichend hohe Dosierung und gute Compliance zu achten.
- Bei schweren neurologischen Manifestationen sollte die Therapie zumindest initial parenteral erfolgen. Medikament der Wahl ist Hydroxycobalamin.

Korrespondenzadresse

Dr. A.H. Leischker M.A.

Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Altersmedizin
Alexianer Krefeld GmbH, Dießemer Bruch 81, 47805 Krefeld
andreas.leischker@alexianer.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.H. Leischker und G.F. Kolb geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Minot GR, Murphy GR (1926) Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA* 87:470–476
- Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB (2007) Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988–2004. *Am J Clin Nutr* 86:718–727
- Campbell AK, Miller JW, Green R, Haan MN, Allen LH (2003) Plasma vitamin B-12 concentrations in an elderly latino population are predicted by serum gastrin concentrations and crystalline vitamin B-12 intake. *J Nutr* 133:2770–2776
- Mézière A, Audureau E, Vairalles S, Kryciak S, Dicko M, Monié M, Giraudier S (2014) B12 deficiency increases with age in hospitalized patients: a study on 14,904 samples. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(12):1576–1585
- Mirkazemi C, Peterson GM, Tenni PC, Jackson SL (2012) Vitamin B12 deficiency in Australian residential aged care facilities. *J Nutr Health Aging* 16(3):277–280
- Sahar A, Feiglin L, Shahar DR, Levy S, Seligsohn U (2001) High prevalence and impact of subnormal vitamin B12 levels in Israeli elders admitted to a geriatric hospital. *J Nutr Health Aging* 5:124–127
- Carmel R, Cairo K, Bondareff W, Gott PS, Cummings JL, Henderson VW (1996) Spouses of demented patients with low cobalamin levels: a new risk group for cobalamin deficiency. *Eur J Haematol* 57:62–67
- McLean ED, Allen LH, Neumann CG (2007) Low plasma vitamin B-12 in Kenyan school children is highly prevalent and improved by supplemental animal source foods. *J Nutr* 136:676–682
- Taneja S, Bhandari N, Strand TA (2007) Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *Am J Clin Nutr* 86:1302–1309
- Scott JM (1997) Bioavailability of vitamin B12. *Eur J Clin Nutr* 51(Suppl 1):49–53
- Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ (2003) EPIC Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr* 6:259–268
- Krasinski SD, Russell RM Samloff IM (1986) Fundic atrophic gastritis in an elderly population: effect on hemoglobin and several serum nutritional indicators. *J Am Geriatr Soc* 34:800–806
- Allen LH (2009) How common is vitamin B12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 89(Suppl):693–696
- Heyssel RM, Bozian RC, Darby WJ, Bell MC (1966) Vitamin B12 turnover in man. The assimilation of vitamin B12 from natural foodstuff by man and estimates of minimal daily requirements. *Am J Clin Nutr* 18:176–184
- Gimsing P, Nexø E (1989) Cobalamin-binding capacity of haptocorrin and transcobalamin: age-correlated reference intervals and values for patients. *Clin Chem* 35:1447–1451
- Markle HV (1996) Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 33:247–356
- McLean ED, Allen LH, Neumann CG, Peerson JM, Siekmann JH, Murphy SP, Bwibo NO, Demment MW (2007) Low plasma vitamin B-12 in Kenyan school children is highly prevalent and improved by Supplemental animal source foods. *J Nutr* 137(3):676–682. PubMed PMID: 17311959
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA (2013) Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 310(22):2435–2442. doi:10.1001/jama.2013.280490
- Andrés E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G (2007) Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 18(6):456–462
- Bopp-Kistler I, Rüegger-Frey B, Grob D, Six P (1999) Vitamin B12 deficiency in geriatrics. *Praxis (Bern)* 149(45):1867–1875
- Howden CW (2000) Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 30(1):29–33. Review. PubMed PMID: 10636207
- Marcuard SC, Alberanz L, Khazanie PG (1994) Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 120:211–215
- Rozgonyi NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H (2010) Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 29(1):87–99. doi:10.1080/01639360903574734
- de Groot-Kamphuis DM, von Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N (2013) Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 71(7):386–390
- Carmel R (1996) Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 156:1097–1100
- Holloway KL, Alberico AM (1990) Postoperative myeloneuropathy: a preventable complication in patients with B12 deficiency. *J Neurosurg* 72:732–736
- Carethers M (1988) Diagnosing vitamin B12 deficiency, a common geriatric disorder. *Geriatrics* 43:1199–1206
- Randhawa J, Ondrejka SL, Setrakian S, Taylor H (2013) What should I know before ordering a bone marrow aspiration/biopsy in patients with vitamin B12 deficiency? *BMJ Case Rep* 2013. pii: bcr2013010200. doi:10.1136/bcr-2013-010200. PubMed PMID: 23839610
- Sanchez H, Albala C, Lera L, Dangour AD, Uauy R (2013) Effectiveness of the National Program of Complementary Feeding for older adults in Chile on vitamin B12 status in older adults; secondary outcome analysis from the CENEX Study (ISRCTN48153354). *Nutr J* 12:124
- Kolb G, Becker N, Scheller S, Zugmaier G, Pralle H, Wahrenndorf J, Havemann K (1993) Increased risk of acute myelogenous leukemia (AML) and chronic myelogenous leukemia in a county of Hesse, Germany. *Soz Präventivmed* 38:190–195
- Zyrina GV, Vorob'ev SA (2013) Clinical and functional symptoms of funicular myelosis and chronic gastritis in patients with B12-deficiency anemia. *Klin Med (Mosk)* 91(5):53–55
- Matamala JM, Nuñez C, Verdugo RJ, Lera L, Sánchez H, Albala C, Castillo JL (2014) Vitamin B12 status does not influence central motor conduction time in asymptomatic elderly people: a transcranial magnetic stimulation study. *Somatosens Mot Res* 31(3):136–140. doi:10.3109/08990220.2014.897603

33. Leishear K, Boudreau RM, Studenski SA, Ferrucci L, Rosano C, de Rekenneire N, Houston DK, Kritchevsky SB, Schwartz AV, Vinik AI, Hogervorst E, Yaffe K, Harris TB, Newman AB, Strotmeyer ES, Health, Aging and Body Composition Study (2012) Relationship between vitamin B12 and sensory and motor peripheral nerve function in older adults. *J Am Geriatr Soc* 60(6):1057–1063. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03998.x
34. Green R, Kara N, Cocks H (2011) Vitamin B12 deficiency: an unusual cause of vocal fold palsy. *J Laryngol Otol* 125(12):1309–1311. doi:10.1017/S0022215111001824
35. Heaton B, Savage DG, Brust JC (1991) Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 70:229–244
36. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, Schneede J, Ueland PM, Nexø E, Scott J, Molloy A, Donaghy M, Frost C, Evans JG (2006) Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing* 35(4):416–422
37. Jansen L, van der Linden CM (2013) Falling due to vitamin B12 deficiency. *Ned Tijdschr Geneesk* 157(2):A5132
38. Merriman NA, Putt ME, Metz DC, Yang YX (2010) Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology* 138(4):1330–1337
39. Adams P, Chalmers PM, Foulds WS, Whitney JL (1967) Megaloblastic anemia and vision. *Lancet* 2:229–213
40. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH (1988) Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 318:1720–1728
41. Carney MWP, Sheffield BF (1978) Serum folic acid and B12 in 272 psychiatric in-patients. *Psychol Med* 19:207–213
42. Levitt AJ, Joffe RT (1988) Vitamin B12 in psychotic depression. *Br J Psychiatry* 153:266–267
43. Seppälä J, Koponen H, Kautiainen H, Eriksson JG, Kampman O, Leiviskä J, Männistö S, Mäntyselkä P, Oksa H, Ovaskainen Y, Viiki M, Vanhala M, Seppälä J (2013) Association between vitamin B12 levels and melancholic depressive symptoms: a Finnish population-based study. *BMC Psychiatry* 13(1):145
44. Syed EU, Wasay M, Awan S (2013) Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Open Neurol J* 7:44–48
45. Silva D, Albers U, Santana I, Vicente M, Martins IP, Verdelho A, Guerreiro M, de-Mendonça A (2013) Do MCI patients with vitamin B12 deficiency have distinctive cognitive deficits? *BMC Res Notes* 6:357
46. Oberlin BS, Tangney CC, Gustashaw KA, Rasmussen HE (2013) Vitamin B12 deficiency in relation to functional disabilities. *Nutrients* 5(11):4462–4475
47. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L (2001) Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 56:118–194
48. Robins Wahlin TB, Wahlin A, Winblad B, Bäckmann L (2001) The influence of serum vitamin B12 and folate status on cognitive functioning in very old age. *Biol Psychol* 56:247–256
49. Health Quality Ontario (2013) Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 13(23):1–45
50. Matteini AM, Walston JD, Fallin MD, Bandeen-Roche K, Kao WH, Semba RD, Allen RH, Guralnik J, Fried LP, Stabler SP (2008) Markers of B-vitamin deficiency and frailty in older women. *J Nutr Health Aging* 12(5):303–308
51. Karli R, Gül A, Uğur B (2013) Effect of vitamin B12 deficiency on otoacoustic emissions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 33(4):243–247
52. Park S, Johnson MA, Shea-Miller K, De Chicchis AR, Allen RH, Stabler SP (2006) Age-related hearing loss, methylmalonic acid, and vitamin B12 status in older adults. *J Nutr Elder* 25(3–4):105–120
53. Baker SJ, Ignatius M, Johnson S, Vaish SK (1963) Pigmentation and vitamin B12 deficiency. *Br Med J* 2(5366):1205
54. Cherqaoui R, Husain M, Madhuri S, Okolie P, Nunlee-Bland G, Williams J (2013) A reversible cause of skin hyperpigmentation and postural hypotension. *Case Rep Hematol* 2013:680459. doi:10.1155/2013/680459
55. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F (2013) Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 5(11):4521–4539. doi:10.3390/nu5114521
56. Chen KW (2013) Manifestation of beefy red tongue in a woman on metformin. *Chin Med J (Engl)* 126(8):1479
57. Ocampo Chaparro JM (2013) Vitamin B12 deficit and development of geriatric syndromes. *Colomb Med (Cali)* 44(1):42–45
58. Cherqaoui R, Husain M, Madhuri S, Okolie P, Nunlee-Bland G, Williams J (2013) A reversible cause of skin hyperpigmentation and postural hypotension. *Case Rep Hematol* 2013:680459. doi:10.1155/2013/680459
59. Heil SG, de Jonge R, de Rotte MC, van Wijnen M, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC, Pekelharing JM, Adriaansen HJ, Sanders E, Trienekens PH, Rammeloo T, Lindemans J (2012) Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem* 49(Pt 2):184–189
60. Stabler SP (2013) Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 368(2):149–160
61. Palacios G, Sola R, Barrios L, Pietrzik K, Castillo MJ, Gonzales-Gross M (2013) Algorithm for the early diagnosis of vitamin B12 deficiency in elderly people. *Nutr Hosp* 28(5):1447–1452
62. Herrmann W, Obeid R (2013) Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest* 43(3):231–237
63. Hvas AM, Nexø E (2005) Holotranscobalamin—a first choice assay for diagnosing early vitamin B12 deficiency? *J Intern Med* 25(3):289–298
64. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D (2003) Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:62–81
65. Obeid R, Kuhlmann MK, Kohler H, Herrmann W (2005) Response of homocysteine, cystathionine, and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Clin Chem* 51:196–201
66. Herrmann W, Obeid R (2008) Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin B12 Mangel. *Dtsch Arztebl* 105(40):680–685
67. Suzuki DM, Alagiakrishnan K, Masaki KH, Okada A, Carethers M (2006) Patient acceptance of intranasal cobalamin gel for vitamin B12 replacement therapy. *Hawaii Med J* 65(11):311–314
68. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A (2005) Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004655
69. Masucci L, Goeree R (2013) Vitamin B12 intramuscular injections versus oral supplements: a budget impact analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 13(24):1–24. eCollection 2013. Review. PubMed PMID: 24379898; PubMed Central PMCID: PMC3874775
70. Leischker AH, Kolb GF (2002) Vitamin B12. Mangel im Alter. *Z Gerontol Geriatr* 4:120–126
71. Bastrup-Madsen P, Helleberg-Rasmussen I, Norregaard S, Halver B, Hansen T (1983) Long term therapy of pernicious anaemia with the depot cobalamin preparation betolvex. *Scand J Haematol* 31:57–62
72. Chisholm IA, Bronte-Stewart J, Foulds WS (1967) Hydroxycobalamin versus cyanocobalamin in the treatment of tobacco amblyopia. *Lancet* 2:450–451
73. Koyama K, Yoshida A, Takeda A, Morozumi K, Fujinami T, Tanaka N (1997) Abnormal cyanide metabolism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 12:1622–1628
74. Glass GB, Skeggs HR, Lee DH (1966) Hydroxycobalamin: V. Prolonged maintenance of high vitamin B12 blood levels following a short course of hydroxycobalamin injections. *Blood* 27:234–241
75. Charkin S (2014) BNF recommends hydroxycobalamin rather than cyanocobalamin for vitamin B12 deficiency. *BMJ* 349:g5389. doi:10.1136/bmj.g5389
76. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M (2003) Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 56(6):635–638
77. Carmel R, Shulman IA (1989) Blood transfusion in medically treatable chronic anemia. Pernicious anemia as a model for transfusion overuse. *Arch Pathol Lab Med* 113(9):995–997. PubMed PMID: 2774867
78. Balta I, Ozuguz P (2014) Vitamin B12-induced acneiform eruption. *Cutan Oncol Toxicol* 33(2):94–95
79. Skouby AP, Hippe E, Olesen H (1971) Antibody to transcobalamin II and B12 binding capacity in patients treated with hydroxycobalamin. *Blood* 38(6):769–774
80. Carmel R (2008) How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 112:2214–2221
81. Winkels RM, Brouwer IA, Clarke R, Katan MB, Verhoef P (2008) Bread fortified with folic acid and vitamin B12 improves the folate and vitamin B-12 status of healthy older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 88:348–355
82. Ocampo Chaparro JM (2013) Vitamin B12 deficit and development of geriatric syndromes. *Colomb Med (Cali)* 44(1):42–45. eCollection 2013 Jan. PubMed PMID: 24892321; PubMed Central PMCID: PMC4002007

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Risikogruppen für einen Vitamin-B₁₂-Mangel sind:

- ☐ Adipositas (Body-Mass-Index > 30 kg/m²)
- ☐ Ehepartner von Patienten mit Demenz
- ☐ Kinder in Industrieländern
- ☐ Ernährung mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fetten
- ☐ Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)

? Ein 84-jähriger Mann stellt sich in der Praxis mit Parästhesien in beiden Beinen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit vor. Der von Ihnen gemessene Vitamin-B₁₂-Spiegel beträgt 230 pg/ml. Wie gehen Sie weiter vor?

- ☐ Sofortige Einleitung einer parenteralen Therapie mit Hydroxycobalamin
- ☐ Bestimmung der Methylmalonsäure
- ☐ Therapie mit Thioctacid
- ☐ Erneute Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Spiegels
- ☐ Umgehende stationäre Einweisung

? Eine 76-jährige Frau stellt sich in Ihrer Praxis wegen Müdigkeit und Sklerenikterus vor. Sie fertigen ein Differenzialblutbild an und bestimmen die Transaminasen. Befunde:

- Hämoglobin: 8,5 mg/dl (5,3 mmol/l),
- MCV 110 fl,
- Thrombozyten 105 µm³,
- Leukozyten 2,3·10³/l,
- hypersegmentierte neutrophile Granulozyten,
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 12 U/l (normal),
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase 16 U/l (normal).

Sie veranlassen eine erweiterte Labor-diagnostik: Der Haemoculttest ist negativ. Die LDH ist mit 400 U/l deutlich erhöht, ebenso das Bilirubin mit 5,0 mg/dl (85,5 µmol/l). Das Haptoglobin ist erniedrigt. Der Vitamin-B₁₂-Spiegel ist mit 120 pg/ml erniedrigt; der Folsäurespiegel liegt im Normbereich. Die Retikulozyten sind erniedrigt. Wie gehen Sie weiter vor?

- ☐ Nach Aufklärung Durchführung einer Knochenmarkpunktion zur Differenzialdiagnose der Panzytopenie
- ☐ Umgehende stationäre Einweisung der Patientin zur Durchführung einer Bluttransfusion
- ☐ Beginn einer parenteralen Therapie mit Hydroxycobalamin, Kontrolle der Retikulozytenzahl nach 7 Tagen
- ☐ Umgehende Einleitung einer Kortikoidtherapie unter dem Verdacht auf eine autoimmune hämolytische Anämie
- ☐ Ösophagogastroskopie zum Ausschluss einer Bultungsquelle

? Welche Aussage ist falsch? Bei Vitamin-B₁₂-Mangel ist ...

- ☐ der Holotranscobalaminspiegel erniedrigt.
- ☐ der Methylmalonsäurespiegel erniedrigt.
- ☐ der Homocysteinspiegel erhöht.
- ☐ der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel erniedrigt.
- ☐ der Anteil an ungebundenem Transcobalamin 2 erhöht.

? Ein dialysepflichtiger Patient klagt über Parästhesien in beiden Füßen und Gangunsicherheit. Bei der klinischen Untersuchung (Stimmgabeltest) ist das Vibrationsempfinden deutlich vermindert. Der Hämoglobinwert beträgt 12,3 g/dl (7,6 mmol/l), das MCV ist im Normbereich. Der Vitamin-B₁₂-Spiegel beträgt 300 pg/ml, der Methylmalonsäurespiegel 980 nmol/l. Wie gehen Sie weiter vor?

- ☐ Einleitung einer parenteralen Substitution mit Hydroxycobalamin, Bestimmung der Methylmalonsäure nach 4 bis 8 Wochen.
- ☐ Da der Vitamin-B₁₂-Spiegel im Normbereich liegt, ist keine Vitamin-B₁₂-Therapie erforderlich.
- ☐ Zunächst keine Vitamin-B₁₂-Substitution, Verlaufsbestimmung von Vitamin B₁₂ und Methylmalonsäure in 4 bis 8 Wochen.
- ☐ Empfehlung, mit Vitamin B₁₂ angereicherte Nahrungsmittel zu verzehren.
- ☐ Empfehlung, mindestens einmal im Monat Leber zu essen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Welche Aussage zum Vitamin-B₁₂-Mangel ist *falsch*?

- ☐ Bei strikt veganer Kost entwickelt sich bei den meisten Menschen nach ca. einem Jahr ein Vitamin-B₁₂-Mangel.
- ☐ Veganer sollten zur Prophylaxe eines Vitamin-B₁₂- Mangels mit Vitamin B₁₂ angereicherte Nahrungsmittel oder entsprechende Supplemente zu sich nehmen.
- ☐ Der Anteil an Menschen mit erniedrigten Vitamin-B₁₂-Spiegeln steigt mit zunehmendem Lebensalter an.
- ☐ In Entwicklungsländern ist die Prävalenz von Vitamin-B₁₂-Mangel höher als in Industrieländern.
- ☐ Auch bei ausgewogener Ernährung mit regelmäßigem Fleischkonsum kann es zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel kommen.

? Welche Aussage zur Therapie des Vitamin-B₁₂-Mangels ist *falsch*?

- ☐ Bei schweren neurologischen Symptomen sollte die Therapie zunächst in parenteraler Form erfolgen.
- ☐ Bei der oralen Therapie eines Vitamin-B₁₂-Mangels sollte die Dosis initial 2-mal täglich 2 mg betragen.

- ☐ Die Optikusneuropathie (Tabak-Amblyopie) sollte mit hochdosiertem Cyanocobalamin behandelt werden.
- ☐ Zur Erhaltungstherapie sind 1000 µg Vitamin B₁₂ alle 3 Monate ausreichend.
- ☐ Bei einer Resorptionsstörung muss die Erhaltungstherapie lebenslang fortgesetzt werden.

? Welche unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen können bei Hydroxycobalamin und Cyanocobalamin auftreten?

- ☐ Akne
- ☐ Sensible periphere Neuropathie (bei Überdosierung)
- ☐ Anstieg der Transaminasen
- ☐ Oxalatsteine in den Harnwegen
- ☐ Diarrhö

? Welches der folgenden Symptome/Erkrankungen kann *nicht* durch einen Vitamin-B₁₂-Mangel bedingt sein?

- ☐ Depression
- ☐ Polyneuropathie
- ☐ Funikuläre Myelose
- ☐ Kognitive Störungen
- ☐ Parkinsonoid

? Welche der folgenden Laborveränderungen kann *nicht* durch einen Vitamin-B₁₂-Mangel verursacht sein?

- ☐ Erhöhtes Bilirubin
- ☐ Erhöhte LDH
- ☐ Thrombozytopenie
- ☐ Leukopenie
- ☐ Erhöhtes Low-density-lipoproteins-Cholesterin

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e.Curriculum Geriatrie: Modul 5 ist online!

Vertiefen Sie in der Springer Medizin e.Akademie Ihr geriatrisches Fachwissen.



Das Modul 5 „Ernährung im Alter“ ist:

- ▶ mit 5 CME-Punkten zertifiziert,
- ▶ interaktiv und multimedial,
- ▶ praxisnah mit zahlreichen Fallbeispielen und Empfehlungen,
- ▶ kostenfrei!

Punkten Sie jetzt kostenfrei in der e.Akademie!

Sie finden diese und weitere Fortbildungsmodule im e.Curriculum Geriatrie unter:

www.springermedizin.de/ecurriculum-geriatrie

Ein Kooperationsprojekt mit:

Robert Bosch Stiftung

