

Orale versus intramuskuläre Verabreichung von Vitamin B12 bei Vitamin-B12-Mangel in der Primärversorgung: eine pragmatische, randomisierte klinische Studie zur Nicht-Unterlegenheit (OB12)

Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R et al. BMJ Open. 20. Aug. 2020;10(8):e033687.

Kurzzusammenfassung:

- Die orale Verabreichung von 1 mg/Tag Vitamin B12 bei Patienten über 65 Jahren ist wahrscheinlich gleichermaßen wirksam wie die Verabreichung per Injektion, hat keine Nebenwirkungen und wird von den Patienten bevorzugt.

Einleitung & Hintergrund

Der tägliche Bedarf an essenziellem Vitamin B12 liegt zwischen 1 und 2 µg/Tag. Aufgrund der körpereigenen Speicherung können bis zum Auftreten von Symptomen eines Vitamin B12-Mangels bei geringer Aufnahme in der Nahrung oder schlechter Absorption 3-5 Jahre vergehen. Symptome umfassen hämatologische und neurologische Störungen. Die häufigsten Ursachen für einen Vitamin-B12-Mangel sind Verdauungs- oder Absorptionsstörungen. Bei älteren Menschen erhöhen Veränderungen in den Prozessen der Vitamin-B12-Aufnahme das Auftreten dieses Defizits auf bis zu 15 %. Obwohl Vitamin-B12-Mangel traditionell durch intramuskuläre Injektion (i.m.) behandelt wird, weisen Studien auch darauf hin, dass sich die Serumkonzentration von Vitamin B12 auch durch Einnahme hoher oraler Dosen normalisiert. Unter Berücksichtigung der von den Patienten bevorzugten Anwendung und des erhöhten Aufwands für

Injektionen könnte die orale Therapie eine attraktive Alternative darstellen.

Diese Studie sollte die Wirksamkeit der oralen und der intramuskulären Verabreichung von Vitamin B12 bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Vitamin-B12-Mangel zur Normalisierung der Serum-Vitamin-B12-Konzentrationen vergleichen.

Materialien & Verfahren

In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurden 283 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Vitamin B12-Mangel randomisiert entweder der oralen (n=140) oder der i.m.-Behandlungsgruppe (n=143) zugeteilt. Die Probanden in der i.m.-Gruppe erhielten in Woche 1 und 2 an abwechselnden Tagen 1 mg Cyanocobalamin, in Woche 3 bis 8 1 mg/Woche

und in Woche 9 bis 52 1 mg/Monat. In der oralen Gruppe wurde in Woche 1 bis 8 1 mg Cyanocobalamin pro Tag und in Woche 9 bis 52 1 mg/Woche verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Normalisierung der Vitamin-B12-Konzentration im Serum (≥ 211 pg/ml), gemessen in Woche 8, 26 und 52. Sekundäre Endpunkte umfassten Symptome wie Nebenwirkungen, Therapietreue, Lebensqualität, Patientenpräferenz und Zufriedenheit. Da diese Studie eine Nicht-Unterlegenheitsstudie ist, wurden gleichermaßen Per-Protocol- (PPT) und Intention-to-Treat-Analysen (ITT) vorgenommen, um zu zeigen, dass bei den drei Kontrollterminen in Woche 8, 26 und 52 keine Unterschiede zwischen den Behandlungen vorlagen.

Ergebnisse

229 Patienten (80,9 %) nahmen vollständig an der Nachbeobachtung (52 Wochen) teil. Die Verluste in dem Beobachtungszeitraum waren in beiden Gruppen ähnlich hoch. In Woche 8 erreichten mehr als 90 % der Patienten beider Gruppen normale Vitamin-B12-Spiegel. Der prozentuale Unterschied zwischen den Gruppen betrug -0,7 % bei der PPT-Analyse und 4,8 % bei der ITT-Analyse (siehe Tabelle 1). In Woche 26 betrugen diese Unterschiede -12,9 % (PPT) bzw. -3,2 % (ITT). 73,6 % der Patienten in der oralen Gruppe und 80,4 % in der i.m.-Gruppe wiesen in Woche 52 einen normalen Vitamin-B12-Spiegel auf. Die Abweichung lag bei 6,3 % (PPT) bzw. -6,8 % (ITT).

Tabelle 1 | Unterschied zwischen der oralen und intramuskulären Verabreichung nach Anteil der Patienten, deren Vitamin B12-Spiegel sich normalisierte (≥ 221 pg/ml)

	Visite	Orale Verabreichung n/N (%)	i.m. Verabreichung n/N (%)	Unterschied in den Anteilen (95 % CI)
ITT	Woche 8	133/135 (98,5)	129/130 (99,2)	-0,7 (-3,2 bis 1,8)
	Woche 26	115/132 (87,1)	122/122 (100,0)	-12,9 (-17,9 bis -6,1)
	Woche 52	103/112 (92,0)	115/117 (98,2)	-6,3 (-11,9 bis -0,07)
PPT	Woche 8	133/140 (95,0)	129/143 (90,2)	4,8 (-1,3 bis 10,9)
	Woche 26	115/140 (82,1)	122/143 (85,3)	-3,2 (-11,8 bis 5,4)
	Woche 52	103/140 (73,6)	115/143 (80,4)	-6,8 (-16,6 bis 2,9)

n, Stichprobengröße (Teilnehmer, deren Vitamin-B12-Spiegel sich normalisierte); N, Populationsgröße (alle Teilnehmer); i.m., intramuskulär; ITT, Intention-to-Treat; PPT, Per-Protocol.

In der oralen Gruppe brach ein Patient die Behandlung aufgrund von Urtikaria ab. Zwei Patienten in der i.m.-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von Hautrötungen und Juckreiz ab. In der i.m.-Gruppe wurden drei Fälle mit Nebenwirkungen (Verstopfung und Erythem) behandelt. Fünf weitere Fälle (i.m.- und orale Gruppe) erforderten keine weiteren Maßnahmen. Die Bewertung der Behandlungstreue von 229 Patienten in Woche 52 zeigte, dass 220 (96,1 %)

(98,2 % oral und 94,0 % i.m.) die Therapie einhielten. Der Unterschied zwischen den Gruppen lag bei 4,2 % (-0,7 % bis 9,1 %; $p=0,172$). 89,5 % aller Patienten gaben an, dass sie mit der Behandlung zufrieden oder sehr zufrieden waren. Dies umfasste die orale (91,3 %) und die i.m.-Behandlung (87,6 %) gleichermaßen. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 3,7 % (-4,0 % bis 11,3 %; $p=0,348$). 83,4 % aller Patienten bevorzugten die orale Verabreichung (97,6 % der Patienten, die Vitamin B12 oral erhielten, im Vergleich mit 68,6 % der Patienten in der i.m.-Gruppe). Der Unterschied lag bei 29,0 % und war damit signifikant (95 % CI: 20,3 bis 37,7; $p<0,001$). In der ITT-Analyse war der wichtigste Faktor, der die Erfolgsrate in Woche 52 beeinflusste, das Alter. Mit jedem zusätzlichen Altersjahr sank die Erfolgsquote beim Erreichen von Vitamin B12-Werten von ≥ 281 pg/ml um 5 %. Bei den Nachuntersuchungen lag der durchschnittliche Vitamin B12-Spiegel in beiden Gruppen immer über dem Normwert. Allerdings waren diese Werte in der i.m.-Gruppe höher. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied zwischen den Methoden könnte sein, dass bei Patienten unterhalb dieses Schwellenwertes (von ≥ 281 pg/ml) die orale Erhaltungsdosis über 1 mg/Woche liegen sollte.

Diskussion & Schlussfolgerungen

Diese Studie zeigte, dass die orale Verabreichung nach 8 Wochen ähnlich wirksam ist wie die i.m.-Verabreichung. Sowohl die orale als auch die intramuskuläre Verabreichung von Vitamin B12 führt bei Patienten mit Vitamin-B12-Mangel in den meisten Fällen zu einer Normalisierung des Vitamin-B12-Spiegels. Die orale Verabreichung war der intramuskulären Verabreichung nicht unterlegen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen blieb ebenfalls sehr gering und war bei beiden Dosierungsformen ähnlich. Außerdem traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. In dieser Studie zeigten die Probanden eine klare Präferenz für die orale Einnahme. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Therapietreue festgestellt. Ausschlaggebend für die individuelle Wahl der Applikation sollte neben der Therapietreue auch der Patientenpräferenz sein. Der potenzielle Vorteil der oralen Verabreichung - die Sicherheit für Patienten mit Gerinnungsproblemen betreffend, bei denen die Verabreichung per Injektion oft kontraindiziert ist - ist ebenfalls zu betonen.



Scannen Sie den QR-Code, um die Originalveröffentlichung aufzurufen.

Ein Dienst der Wörwag Pharma