

Albert Kind, Franz Marty (Institut für Hausarztmedizin Zürich IHAMZ)

Vitamin B12 alle drei Monate substituieren?

Qualitätszirkel-Arbeit, Arosler-Kongress 2008

Die Organisatoren des Aroslerkongresses 2008 suchten im Rahmen der «Ideen und Prozesse in Forschung Hausarztmedizin» eine Qualitätszirkelarbeit, welche aus irgendwelchen Gründen nicht zu Ende geführt werden konnte. Die vorliegende Arbeit musste wegen Rückzugs des zu untersuchenden Wirkstoffes abgebrochen werden. Eine Zusammenstellung der Resultate zeigt, dass trotzdem Einsichten zu gewinnen waren und – wie meistens bei Forschungsarbeiten – interessante neue Fragestellungen auftauchten.

Ausgangslage

Der Vitamin-B12-Mangel ist eine häufige Erscheinung und kann kostengünstig substituiert werden [1]. Für die Langzeitsubstitution standen bisher in der Schweiz vor allem zwei Präparate im Einsatz: Betolvex®¹ und Vitarubin® Depot 1000.²

Der untere Normwert der Vitamin-B12-Konzentration im Blut ist laborabhängig. Es bestehen keine einheitlichen Richtlinien, ab welchen Vitamin-B12-Werten substituiert werden soll. Bei Unilabs gilt ein Wert <150 pmol/L als Mangel, Werte zwischen 150–220 pmol/L als Graubereich und Werte >220 pmol/L als ausreichend. Bopp et al. erachten eine Substitution schon bei weniger stark erniedrigten Vitamin-B-12-Spiegeln von <260 pmol/L als indiziert, falls gleichzeitig ein Homocysteinwert höher als 15µmol/L gemessen wird [2].

Sehr hohe Vitamin-B12-Werte unter Betolvex®

In der Praxis des Erstautors wurde die Vitamin-B12-Substitution seit 20 Jahren mit Betolvex® durchgeführt. 2006 war Betolvex® über längere Zeit nicht lieferbar, deswegen interessierte die Frage, ob der Lieferengpass mit einem längeren Behandlungsintervall überbrückt werden könnte. Daher kontrollierten wir den Vitamin-B12-Spiegel zum Zeitpunkt der fälligen Depotinjektion, d.h. drei Monate nach der letzten Substitution. Überraschenderweise fanden sich gleich bei den ersten beiden kontrollierten Patienten Vitamin-B12-Spiegel von über 1476 pmol/L.³

¹ Cyanocobalamin-Tannin Complex. Wegen einer starken Preiserhöhung auf fast das Doppelte (30 CHF pro Injektion) verlor das Präparat die Kassenzulässigkeit und wird deswegen aktuell kaum mehr eingesetzt.

² Hydroxycobalamin.

³ Obergrenze des Messbereichs von Vitamin B12-Spiegel ohne Verdünnung.

Fragestellung

Diese hohen Werte liessen die Frage aufkommen, ob das Behandlungsintervall bei der B12-Substitution verlängert werden könnte

Methode

Die Mitglieder unseres Qualitätszirkels wurden gebeten, bei möglichst allen ihren Patienten unter Vitamin-B12-Dauersubstitution zum Zeitpunkt der fälligen Depotinjektion vorgängig den Vitamin-B12-Spiegel zu messen. Als Einschlusskriterium galt eine dreimonatliche Vitamin-B12-Substitution und Behandlung seit mindestens einem Jahr. Die Bestimmungen wurden alle einheitlich mit dem Immunoassay ADVIA Centaur VB12-Test durchgeführt (Unilabs St. Gallen). Die Datensammlung erfolgte im Laufe der ersten Hälfte des Jahres 2007.

Resultate

Fünf Kolleginnen und Kollegen des erweiterten Qualitätszirkels beteiligten sich an dieser Datensammlung. Einer der teilnehmenden Ärzte verabreichte Betolvex®, die vier übrigen verwendeten Vitarubin® Depot 1000 oder Vitamin superconc⁵ 1000. Insgesamt konnten Vitamin-B12-Messungen von 51 Probanden ausgewertet werden (Abb. 1).

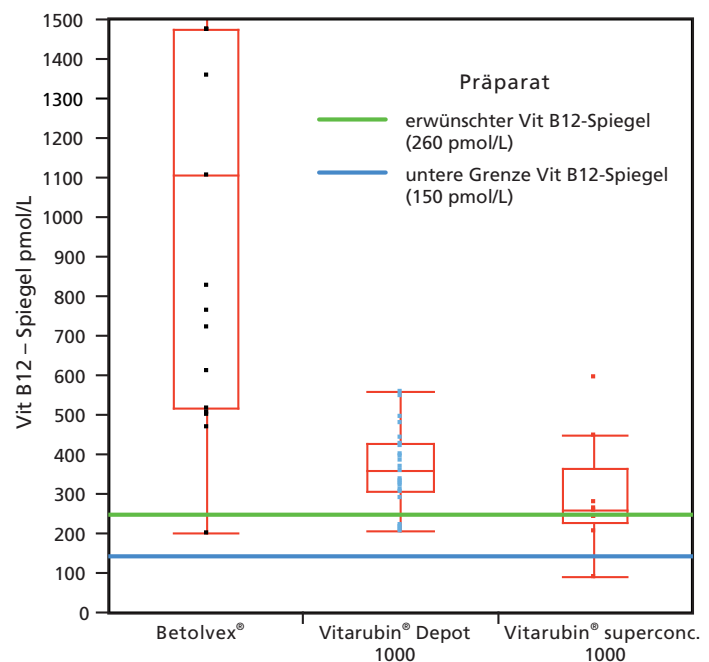


Abbildung 1

Vitamin-B12-Spiegel unter Substitutionstherapie.

19 Patienten bekamen Betolvex®. Sie waren im Mittel 79 Jahre alt. 10 wiesen zum Zeitpunkt der fälligen Injektion einen Vitamin-B12-Spiegel von über 1000 pmol/L auf, davon 8 einen solchen von >1476 pmol/L (Maximalwert 2888 pmol/L).

Ein Patient hatte einen grenzwertig tiefen Wert (201 pmol/L).

Die 23 Probanden unter Vitarubin® Depot 1000 waren im Mittel 72 Jahre alt und wiesen zum Zeitpunkt der fälligen Injektion einen mittleren Vitamin-B12-Spiegel von 363 pmol/L auf (Bereich 207–556 pmol/L), bei 4 von 23 Patienten wurde ein Vitamin-B12-Spiegel von unter 260 pmol/L gemessen.

Neun Probanden erhielten Vitarubin® superconc⁵ 1000 s/c, fünf davon, weil sie antikoaguliert waren und vier wegen Verwechslung und Unkenntnis des Unterschieds zwischen den Präparaten (die Schachteln und Ampullen sehen zum Verwechseln ähnlich aus). Diese Neun waren durchschnittlich 77 Jahre alt und wiesen einen mittleren Vitamin-B12-Spiegel von 291 pmol/L (Bereich 90–594 pmol/L) auf. Fünf von neun hatten einen Spiegel unter 260 pmol/L, einer sogar einen Wert von nur 90 pmol/L.

Der Vitamin-B12-Mangel ist eine häufige Erscheinung und kann kostengünstig substituiert werden.

Diskussion

Unser Pilot lässt vier Schlussfolgerungen zu:

Die Vitamin-B12-Substitution mit Cyanocobalamin-Tannin Complex könnte möglicherweise erlauben, die Dosierungsintervalle stark zu verlängern.

Die Substitution mit dem Cyanocobalamin-Tannin Complex (Betolvex®) führt zu viel höherem Vitamin-B12-Spiegeln als Vitarubin® Depot oder Vitarubin® superconc 1000. Eine Substitution mit viel längerem Intervall – zum Beispiel nur noch einmal jährlich – wäre also denkbar.

Klinische Studien oder Angaben zur Pharmakokinetik des Präparates sind allerdings kaum erhältlich. Eine Suchabfrage bei Pubmed mit dem Begriff «Cyanocobalamin-Tannin» listet 6 klinische Arbeiten, 5 davon aus den 60er Jahren, die neueste aus dem Jahre 1983 [3]. Die Herstellerfirma konnte auch keine zusätzlichen Unterlagen zur Verfügung stellen. Swissmedic hatte eine Lancet-Publikation von 1962 in Ihrem Archiv [4].

Das Arzneimittel-Kompendium beschreibt, dass die intramuskuläre Injektion innert zweier Stunden zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Vitamin B₁₂ auf 2000 pg/mL (1480 pmol/L) führe und sich ein Depot bilde, das während zwei bis drei Monaten eine kontinuierliche Freisetzung erlaube und einen Plasmaspiegel von 1000–2000 pg/mL (740–1480 pmol/L) aufrechterhalte [5].

Der Grund für den grossen Unterschied der Vitamin-B12-Spiegel zwischen Betolvex® und Vitarubin® liegt möglicherweise in einer viel langsameren Mobilisierung des Vitamin B12 aus dem hochviskösen Betolvex®, welches in der Folge vollständig in die Leberspeicher aufgenommen werden kann gegenüber dem wässrigen Vitarubin.

Vitarubin® superconc⁵. 1000, das aktuell einzige in der Spezialitätenliste aufgeführte Präparat (!), eignet sich aus pharmakokinetischen Gründen schlecht zur Substitutionstherapie.

Für Vitarubin® conc./superconc⁵ wird im Kompendium zur Erhaltungstherapie eine Dosierung von 30µg alle zwei Wochen vorgeschlagen. Vitamin B12 hat eine schlechte Serum-Bindungs Kapazität, bei Applikation von höheren Dosen wird der überwiegende Teil innerhalb von acht Stunden renal ausgeschieden und kann so nicht in die Leberdepots aufgenommen werden. 5 von 9 Patienten erreichten unter regelmässiger dreimonatlicher Verabreichung den von Bopp geforderten Wert von 260 pmol/L nicht. Bei einem Patienten wurde sogar nur 90 pmol/L gemessen.

Vitarubin® Depot 1000 sollte in die Spezialitätenliste aufgenommen werden.

Vitarubin® Depot 1000 ist aus pharmakokinetischen Gründen besser für die Substitutionstherapie geeignet als Vitarubin® superconc. 1000, was sich auch in den Resultaten unseres Piloten zeigte. Es wäre zu prüfen, ob Vitarubin® Depot 1000 bei antikoagulierten Patienten auch subcutan verabreicht werden darf.

Überführung des Piloten in eine Studie gescheitert

Der Preis für Betolvex® ist 2007 nahezu verdoppelt worden auf aktuell 37,15 Franken pro Ampulle. Gleichzeitig wurde dieses Präparat aus der Spezialitätenliste entfernt und steht de facto für weitere Untersuchungen mit verlängertem Injektionsintervall nicht mehr zur Verfügung. Vitarubin® Depot 1000 und Vitarubin® superconc. kosten im Vergleich je 1,80 Franken pro Ampulle.

Dank

Allen beteiligten Kolleginnen und Kollegen (P. Flubacher, M. Gnädinger, H. Gujer, V. Spahn) für das Beisteuern von Resultaten, Uni-labs St. Gallen für Durchführung der Analysen, logistische Unterstützung und Beratung. Irene Bopp, Peter Marko und Markus Gnädinger für die ständige beratende Begleitung. Dem Vorstand des Vereins für Hausarztmedizin des Kantons Schaffhausen für die Unterstützung und das Vertrauen.

Literatur

- 1 André E, Henoun Loukili N, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients CMAJ 2004 171: 251–259; doi:10.1503/cmaj.1031155
- 2 Bopp-Kistler I, Rügger-Frey B, Grob D, Six P. Vitamin B12-Mangel in der Geriatrie. Praxis. 1999;88:1867–75.
- 3 Bastrup-Madsen P, Helleberg-Rasmussen I, Nørregaard S, Halver B, Hansen T. Long term therapy of pernicious anaemia with the depot cobalamin preparation betolvex. Scand J Haematol. 1983 Jul;31(1):57–62.
- 4 Antwort von Actavis auf unsere Anfrage: «Unfortunately, we do not have any clinical and/or pharmacokinetic studies in our archives. Thus we can not help you.»
- 5 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Documed AG, Fachinformation zu Betolvex und Vitarubin, 2008. <http://www.kompendium.ch/Monographie Txt.aspx?lang=de&MonType=fi#3700>.

Dr. med. Albert Kind, Facharzt für Allgemeine Medizin FMH
Steigstrasse 88, 8200 Schaffhausen
Kind@Kanton.sh