



VITAMIN B₁₂ – VITAMIN MIT WICHTIGER FUNKTION

Vitamin B₁₂ spielt bei wichtigen Stoffwechsellvorgängen eine grosse Rolle und ist für den Menschen lebensnotwendig. Das Vitamin ist beispielsweise an der zellulären Energiegewinnung, an der Blutbildung oder dem Aufbau von Myelin, der Schutzschicht für Nervenfasern, beteiligt. Ein Mangel kann Blutarmut, neurologische Störungen oder chronische Müdigkeit verursachen; nicht therapiert sind die Schäden bisweilen irreversibel. Zu den Risikogruppen gehören neben Veganern auch Senioren, schwangere und stillende Frauen sowie Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten. Auch die regelmässige Einnahme gewisser Medikamente erhöht das Risiko für einen Mangel.

<u>Vitamin B₁₂ im Stoffwechsel</u>	2
<u>Mangel: Ursachen, Symptome, Diagnostik</u>	5
<u>Therapie und Supplementierung</u>	6
<u>Glossar/Quellen</u>	8

Vitamin B₁₂ im Stoffwechsel

EIN NAME – UNTERSCHIEDLICHE MOLEKÜLE

Vitamin B₁₂ gehört zu der Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine und ist ein Sammelbegriff für mehrere biologisch aktive Cobalamine. Cobalamine bestehen aus einem Ringsystem aus vier Pyrrolringen als Grundgerüst. Ähnlich wie das Hämoglobin besitzen auch Cobalamine ein Zentralatom, allerdings handelt es sich um ein zentrales Cobalt- anstelle des Eisenatoms im Häm. Cobalamine sind die einzigen bisher bekannten cobalthaltigen Naturstoffe.¹ Je nach substituiertem Rest auf diesem Grundgerüst wird zwischen verschiedenen Cobalaminformen unterschieden: Adenosyl-, Aquo-, Hydroxo-, Methyl-, Nitrito- oder Cyanocobalamin. Physiologisch aktive Formen sind Adenosyl- und Methylcobalamin.^{2,3,4}

Chemiker verstehen unter Cobalamin das synthetische Cyanocobalamin; im Vergleich zu den anderen Formen ist Cyanocobalamin chemisch stabiler. Es kann im Körper in physiologisch aktive Formen umgewandelt werden. Cyanocobalamin ist in seiner reinen Form eine rötlich-kristalline Substanz.⁴

TIERISCHE NAHRUNGSMITTEL ALS VITAMIN-B₁₂-QUELLE

Cobalamin ist ein essenzielles Vitamin: Menschen, Tiere und Pflanzen sind nicht in der Lage, endogen Vitamin B₁₂ herzustellen. Über diese Fähigkeit verfügen nur Mikroorganismen. Dass trotz der Tatsache, dass auch Tiere das Vitamin nicht endogen herstellen können, tierische Lebensmittel wie Fleisch (insbesondere Innereien), Fisch, Milchprodukte oder Eier Hauptlieferanten von Vitamin B₁₂ sind (siehe Tabelle 1), lässt sich darauf zurückführen, dass die Synthese des Vitamins von Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt der Tiere übernommen und es dem tierischen

NOBELPREISVERDÄCHTIG

1934 erhielten George Hoyt Whipple, George Richards und William Parry Murphy den Nobelpreis für Medizin für ihre Arbeiten zu perniziöser Anämie. Sie hatten entdeckt, dass sich die meist tödlich verlaufende Krankheit mit dem Verzehr von Leber aufhalten liess, und hatten dies in Zusammenhang mit einem sogenannten «Antiperniziosafaktor» gebracht, der 1948 isoliert und als Vitamin B₁₂ identifiziert wurde. Als einzige Frau überhaupt erhielt Dorothy Crowfoot Hodgkin 1964 den ungeteilten Nobelpreis für Chemie für ihre Strukturanalyse mittels Kristallografie von Vitamin B₁₂ im Jahre 1955.^{5,6,7} 1973 gelang Albert Eschenmoser (ETH Zürich) und Robert B. Woodward (Harvard University, USA) die Totalsynthese von Vitamin B₁₂.⁸

Organismus zugeführt wird.⁹ So sind Wiederkäuer nicht auf eine exogene Zufuhr angewiesen, sondern sind in der Lage, über ihr im Dünndarm angesiedeltes Mikrobiom genügend Cobalamin zu bilden. Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Cobaltversorgung.^{4,10} Unter den Bakterien, die Vitamin B₁₂ herstellen können, sind beispielsweise *Lactobacillus reuteri*, *Pseudomonas dentrificans* oder *Propionibacterium shermanii/freudenreichii*.¹¹ Fleisch- oder Allesfresser wie Hühner oder Schweine nehmen Vitamin B₁₂ überwiegend aus der Nahrung auf, und Vitamin B₁₂ muss bei Schweinen oder Hühnern supplementiert werden, da die Verfütterung von Tiermehl an Nutztiere nicht erlaubt ist.^{4,12,13}

Tabelle 1: Beispiele Vitamin-B₁₂-reicher Nahrungsmittel^{3,14}

Quelle	Vitamin-B ₁₂ -Gehalt*	Quelle	Vitamin-B ₁₂ -Gehalt*
Rindsleber	90	Eigelb	10
Muscheln	70	Forellen	5
Rindsniere	40	Lachs	5
Pouletleber	25	Emmentaler	3
Austern	20	Cottage Cheese	2

* µg/100 g (Mittelwerte)

Auch der Mensch verfügt über Bakterien in seinem Mikrobiom, welche Vitamin B₁₂ produzieren können. Allerdings sind die dafür verantwortlichen Bakterien im Dickdarm angesiedelt,⁹ wogegen Vitamin B₁₂ schon weiter oben im distalen Ileumabschnitt absorbiert wird: Diese eigene Vitamin-B₁₂-Quelle kann also nicht genutzt werden. Einzig das mit der Galle ausgeschiedene und aus dem enterohepatischen Kreislauf rückgeführte Vitamin B₁₂ kann wiederverwertet werden.⁹

PFLANZLICHE LEBENSMITTEL SIND KEINE QUELLE

Pflanzliche Lebensmittel enthalten kein Vitamin B₁₂. Bei der bakteriellen Gärung von Sauerkraut oder Bier können zwar kleinste Mengen an Cobalaminen entstehen, welche aber bei Weitem nicht für eine bedarfsdeckende Zufuhr genügen.¹⁶ Gleiches gilt für Knollen- und Wurzelgemüse, falls sie symbiotisch mit Knöllchenbakterien (Rhizobien) leben.⁴ Shiitake-Pilze (*Lentinula edodes*) sowie Nori-Algen (*Porphyra* spp.) scheinen zwar mehr Vitamin B₁₂ zu enthalten,¹⁷ allerdings mit unklarer Bioverfügbarkeit.¹⁶ Die vielfach mit hohen Vitamin-B₁₂-Werten angepriesenen Spirulina-Algen oder Afa enthalten für den Menschen nicht verwertbare Cobalamin-Formen

(= Vitamin-B₁₂-Analoga oder «Pseudo»-Vitamin B₁₂) mit keinerlei Vitaminwirkung; vielmehr kann die Aufnahme von Vitamin B₁₂ sogar empfindlich gestört werden, da diese Analoga Rezeptoren besetzen können, ohne aber aufgenommen zu werden.¹⁸

RESORPTION, WEITERTRANSPORT, AUSSCHIEDUNG

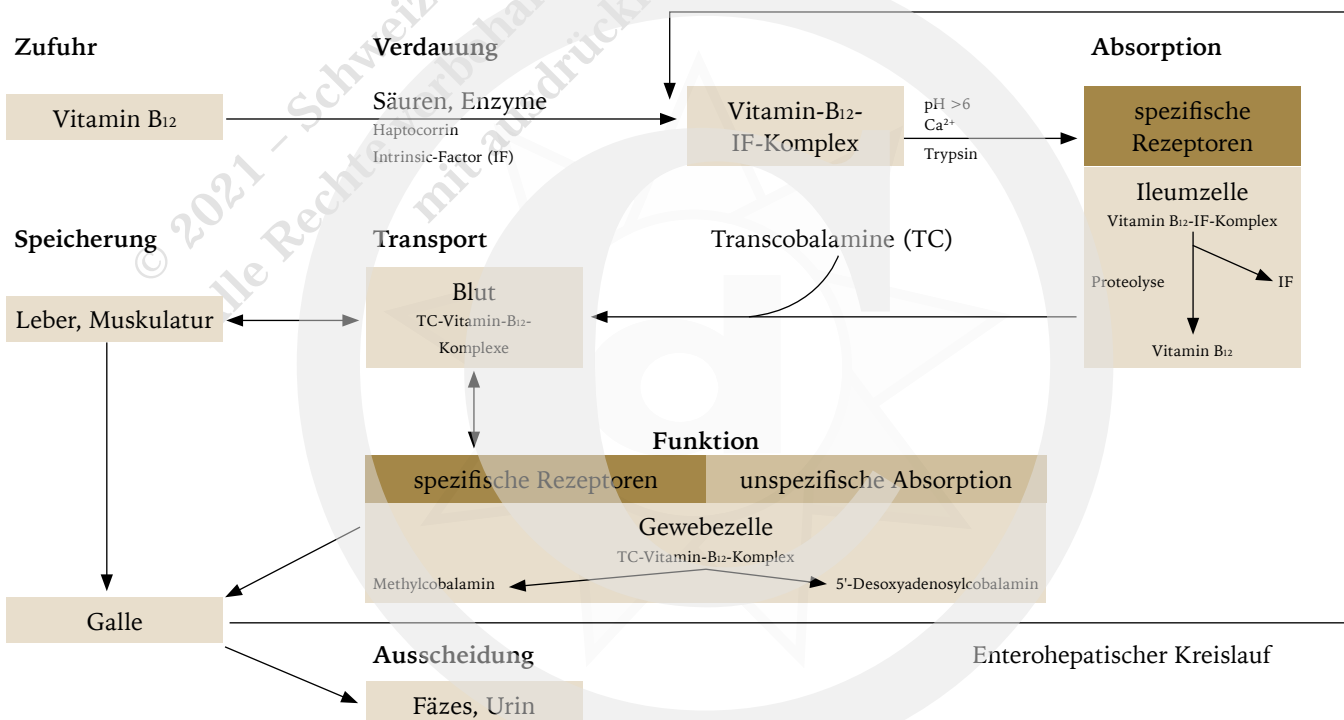
Aus der Nahrung aufgenommenes Vitamin B₁₂ muss zunächst freigesetzt werden, da es meistens an ein Protein gebunden ist. Dies geschieht im sauren Milieu bzw. bei tiefem pH-Wert des Magens mittels Salzsäure und Proteasen (Pepsin).^{19,4} So freigesetzt wird Vitamin B₁₂ zunächst an ein Transportprotein (Transcobalamin I/ Haptocorrin) gebunden und in den Zwölffingerdarm transportiert, wo es erneut durch Proteasen (Trypsin) freigesetzt und an das Transportprotein Intrinsic-Factor (IF) gebunden wird. IF wird von den Belegzellen der Magenschleimhaut sekretiert. Über spezifische Rezeptoren der Mucosazellen wird es schliesslich im unteren Abschnitt des Ileums bei einem pH > 6 durch Endozytose resorbiert (calciumabhängige, rezeptorvermittelte Endozytose).^{19,15,3} In den Mucosazellen wird nun dieser Komplex aus IF und Vitamin B₁₂ proteolytisch gespalten und Vitamin B₁₂ aus den Lysosomen

freigesetzt.^{20,3} Weitertransportiert wird Vitamin B₁₂ aus den Enterozyten über Diffusion oder über die Bindung an weitere Transportproteine, insbesondere Transcobalamin II sowie auch Haptocorrin, in das Portalblut und schliesslich in das Zielgewebe. Haptocorrine dienen dabei auch als Speicher: Rund 80% des Serum-Cobalamins sind in Haptocorrinen gebunden,⁴ die überschüssiges Vitamin B₁₂ in die Leber zurücktransportieren. In die Zellen des Zielgewebes gelangt der Protein-Cobalamin-Komplex wiederum vor allem durch calciumabhängige, rezeptorvermittelte Endozytose.

Vitamin B₁₂ kann als einziges wasserlösliches Vitamin in grösserer Menge im menschlichen Organismus gespeichert werden; es finden sich Werte von 2 bis 5 mg.³ Gespeichert wird das Vitamin insbesondere in der Leber (ca. 60%) und in der Skelettmuskulatur (ca. 30%).^{4,15} Der Rest entfällt auf andere Gewebe wie Hirn und Herz. Da diese Reservespeicher, insbesondere für ein wasserlösliches Vitamin, relativ gross sind, zeigen sich allfällige Mangelsymptome erst nach einigen Jahren.^{4,15}

Wie schon erwähnt wird das mit der Galle ausgeschiedene Vitamin B₁₂ bis zu 75% über den enterohepatischen (Leber-Darm-Kreislauf) rückresorbiert.³ Für ein wasserlösliches Vitamin ist die Ausscheidung über die Nieren gering, steigt aber bei hohen Dosen Supplementierung an.²⁰ Insgesamt liegt der tägliche Verlust bei 3–5 µg.³

Grafik 1: Übersicht über den Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel beim Menschen



Quelle: 2021 SDV, nach A. Stahl et al.: Vitamin B₁₂ (Cobalamine)²⁰

Bei der Aufnahme über den Intrinsic-Factor spricht man von einer aktiven Aufnahme, hier hängt die maximale Absorptionsdosis von der Dichte der IF-Rezeptoren in der Darmschleimhaut ab; die Resorptionsrate liegt bei 1,5 µg pro Tag.^{15,2} Cobalamin kann jedoch auch passiv, also Intrinsic-Factor-unabhängig, durch Diffusion über die Darmschleimhaut entlang des ganzen Dünndarms aufgenommen werden, dies insbesondere bei grossem Cobalamin-Angebot, wie es beispielsweise bei einer oralen Substitution der Fall ist.¹⁵ Hier liegt die Aufnahme bei ca. 1%.² Bei einer oralen Supplementierung wird also je nach Dosis mehr Vitamin B₁₂ durch passive Diffusion aufgenommen als durch aktive Aufnahme.

**FUNKTION IM ORGANISMUS:
ZELLEILUNG, BLUTBILDUNG, NERVEN-
SYSTEM, ZELLULÄRER STOFFWECHSEL**

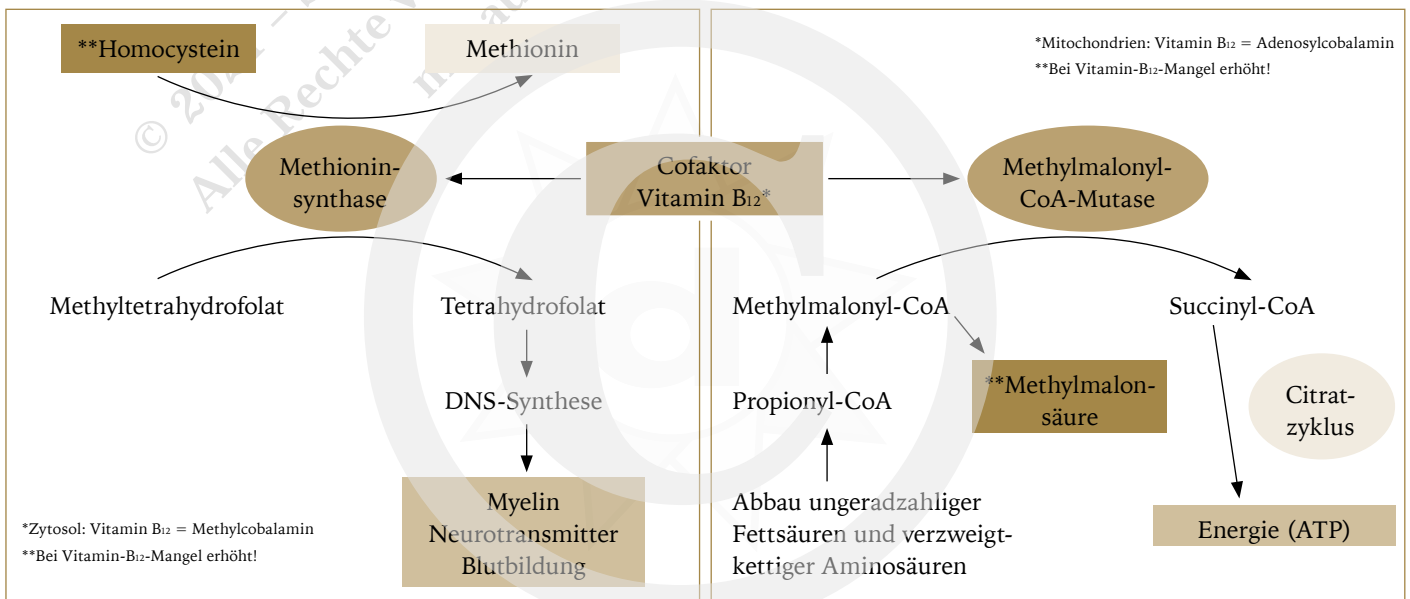
Vitamin B₁₂ ist im menschlichen Organismus als Cofaktor an diversen wichtigen Stoffwechselreaktionen beteiligt. Im Zytosol ist Vitamin B₁₂ in Form von Methylcobalamin zusammen mit Folsäure an der Überführung von Homocystein zu Methionin beteiligt. Dabei entsteht Tetrahydrofolsäure, die für eine Reihe folatabhängiger Reaktionen entscheidend ist; bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel findet diese Reaktion nicht statt und es droht ein indirekter Folsäuremangel⁴ (siehe Grafik 2).

Folsäure resp. Folate in verschiedenen Formen werden für die Blutbildung sowie über die Bildung von Purinbasen und Thymin für die DNS- und RNS-Synthese und damit für die Zellvermehrung benötigt.¹⁵ Auch für die Proliferation, Reifung und Regeneration von Nervenzellen ist Vitamin B₁₂ deshalb wichtig, zentral im Gehirn, aber auch peripher, wie auch für die Bildung der Myelinscheiden von Nervenzellen, die Markbildung der Hinterstränge und die Bildung von Neurotransmittern.^{15,21,3}

Homocystein ist eine potenziell toxische Aminosäure, die mit oxidativem Stress auf das Zentralnervensystem und die Gefässe (endothelschädigend) in Verbindung gebracht wird. Ein hoher Homocysteinspiegel wird mit einem erhöhten Thrombose- und Schlaganfallrisiko sowie mit einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und diversen Demenzerkrankungen in Verbindung gebracht.^{3,15,2}

In den Mitochondrien ist Vitamin B₁₂ in Form von Adenosylcobalamin als Cofaktor am Stoffwechsel und Abbau von Aminosäuren (Methionin, Threonin, Valin) sowie von ungeradzahigen Fettsäuren und ist somit an der zellulären Energiegewinnung aus Nährstoffen beteiligt. Das gebildete Succinyl-CoA wird dabei in den Citratzyklus gespeist, der in unserem Stoffwechsel in der Nährstoffverwertung und Energiegewinnung eine zentrale Rolle spielt. Bei Vitamin-B₁₂-Mangel kann Methylmalonyl-CoA nicht in Succinyl-CoA überführt werden und wird in Methylmalonsäure überführt. Methylmalonsäure ist somit ein Marker für eine ungenügende B₁₂-Versorgung³ (siehe Grafik 2).

Grafik 2: Vitamin-B₁₂-vermittelte Reaktionen im Zytosol und in den Mitochondrien



Quelle: 2021 SDV, nach: J. Jordan et al.: Unrecognized cobalamin deficiency, nitrous oxide, and reversible subacute combined degeneration²² und L. Stryer: Biochemie²³

Mangel: Ursachen, Symptome, Diagnostik

ALIMENTÄR BEDINGTER MANGEL

Vegetarische und vegane Ernährungsweisen gelten aufgrund der mangelnden Vitamin-B₁₂-Zufuhr über ihre Ernährung als Risikogruppe. Um irreversible Folgeschäden zu vermeiden, ist eine Supplementierung dringend zu empfehlen, insbesondere wenn noch eine Schwangerschaft dazukommt, die an sich, wie auch die Stillzeit, schon einen erhöhten Bedarf mit sich bringt. Da durch die vegetarische/vegane Lebensweise keine Vitamin-B₁₂-Speicher angelegt sind, kommt es innert kurzer Zeit zu einer Mangelsituation mit klinischen Auswirkungen, auch auf den Fötus. Das Wachstum des Fötus, aber auch des gestillten Säuglings, kann verzögert werden, es kann zu einer Entwicklungsstörung des Gehirns kommen, und es drohen schwere neurologische Schäden.³ Auch Patienten, die an Magersucht leiden, sowie allgemein Patienten, die eine fleisch-/fisch- oder milchproduktarme Ernährung pflegen, ohne explizit Vegetarier/Veganer zu sein, riskieren einen Mangel. So hat die Nationale Verzehrstudie II (Deutschland, 2008) ergeben, dass über 30% der jungen Frauen im gebärfähigen Alter einen Mangel aufweisen.¹⁵

RISIKOGRUPPE SENIOREN UND MAGEN-DARM-KRANKE

Auch Senioren sind anfälliger für Mangelsituationen: Häufig sind bei dieser Gruppe altershalber verbreitet Malabsorptionsstörungen zu beobachten, oft auch in Zusammenhang mit einer chronischen Helicobacter-pylori-Infektion oder einer atrophischen Gastritis.¹⁵ Der zur Aufnahme essenzielle Intrinsic-Factor kann von der atrophischen Magenschleimhaut nicht mehr (genügend) synthetisiert, Magensäure nicht mehr gebildet (Achlorhydrie) und Vitamin B₁₂ somit nicht mehr aufgenommen werden; bei einer Autoimmungastritis bildet der Körper gar Antikörper gegen den IF und Transportproteine.¹⁵ Generell haben Patienten mit einer Magenkrankheit oder einem -bypass, mit einer Pankreasinsuffizienz sowie mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie zum Beispiel Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Zöliakie ein höheres Risiko für einen Vitamin-B₁₂-Mangel. Ebenfalls gefährdet sind Alkohol- und Aidskranke.^{15,4}

MEDIKAMENTE ALS VITAMIN-B₁₂-RÄUBER

Gerade bei der Patientengruppe der Senioren, die häufig auf Schmerzmittel angewiesen sind, kommt aber oftmals noch ein weiterer Faktor hinzu: der grosszügige und oft länger andauernde Gebrauch von säurehemmenden Arzneimitteln wie Antazida, H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern, die zusammen mit den Schmerzmitteln verschrieben werden. Dadurch dass weniger Magensäure gebildet oder sie neutralisiert

(Antazida) wird, kann die notwendige Spaltung des Nahrungsprotein-Vitamin-B₁₂-Komplexes nicht stattfinden, Vitamin B₁₂ kann nicht an den Intrinsic-Factor binden und die Bioverfügbarkeit sinkt.³ Bei einer eingeschränkten Magensäureproduktion kommt es im Dünndarm zudem zu einem höheren pH-Wert und damit zu einer Fehlbesiedelung mit Clostridien und Campylobacter: Diese Bakterien verstoffwechseln Vitamin B₁₂ in unwirksame Cobalamide und produzieren Substanzen, die an den Rezeptoren im distalen Ileum mit Vitamin B₁₂ konkurrieren.^{2,19}

Auch andere Arzneimittel können bei einer Langzeitanwendung zu einer Mangelsituation führen, beispielsweise Metformin (Antidiabetikum), Colchicin (Gichtmittel), Colestyramin (Lipidsenker), Antiepileptika und einige Antibiotika.¹⁵ Metformin vermindert die Verfügbarkeit der zur Absorption notwendigen Calciumionen im Ileum und stört so die calciumabhängige rezeptorvermittelte Endozytose im distalen (unteren) Ileum.^{2,19}

Zu erwähnen sind ferner hohe Verluste an Vitamin B₁₂, beispielsweise bei chronischen Nieren- und Lebererkrankungen, sowie bei Dysbiose im Darm und Infektionen durch den Fischbandwurm, wo grosse Mengen an Vitamin B₁₂ für den eigenen Bedarf (der Bakterien, des Fischbandwurms) verstoffwechselt werden.³

UNSPECIFISCHE SYMPTOME MACHEN EINE DIAGNOSE OFTMALS SCHWER

Ein Vitamin-B₁₂-Mangel zieht vielfältige und unspezifische Symptome nach sich, insbesondere im neurologischen Bereich, weshalb ein Mangel oftmals zunächst übersehen wird. Da ein Vitamin-B₁₂-Mangel Einfluss auf die Zellvermehrung hat (siehe oben), kommt es insbesondere in Organen mit hoher Zellteilungsaktivität zu Folgen. Betroffen ist beispielsweise das Knochenmark, wo die Blutbildung stattfindet. Es werden weniger, aber grössere Erythrozyten mit mehr Hämoglobin gebildet: Eine megaloblastäre Anämie ist die Folge.⁹ Die perniziöse Anämie ist eine spezielle Form der megaloblastären Anämie, die durch einen Mangel an IF und damit an Vitamin B₁₂ ausgelöst wird.

Da Vitamin B₁₂ auch an der Bildung von Myelin beteiligt ist, kommt es bei einem Mangel zu einer Degeneration der Myelinscheiden mit neurologischen Ausfällen und Neuropathien: Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, Bewegungsstörungen, Lähmungserscheinungen oder spastische Krämpfe sind die Folge.² Auch psychiatrische Symptome sind möglich. In den Mitochondrien leidet durch einen Mangel die Energiebereitstellung, Müdigkeit und Schwäche manifestieren sich.

Wie schon erwähnt kann auch der durch Vitamin-B₁₂-Mangel entstandene hohe Homocysteinspiegel Auswirkungen haben (erhöhtes Schlaganfall- und Thromboserisiko, Demenzerkrankungen). Die tatsächliche Auswirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen wird teilweise kontrovers diskutiert.² Klinisch werden zu den leichten Symptomen Schwäche, Erschöpfung, Immunschwäche,

Therapie und Supplementierung

Magen-Darm-Störungen wie Durchfall, Dyspepsie und Übelkeit, Stimmungsschwankungen, Mundwinkelrhagaden, Zungenbrennen und Schleimhautatrophien, auch vaginal, gezählt.^{3,15} Schwerere Symptome sind häufig neurologischer Natur, beispielsweise sind Parästhesien oder Sensibilitätsstörungen zu beobachten (Ameisenlaufen, Kribbeln, Taubheitsgefühle, eingeschlafene Hände und Füße). Auch Unsicherheit im Gang oder eine erhöhte Sturzneigung sowie Verwirrtheit, Apathie, Persönlichkeitsveränderungen, Depressionen und Schlafstörungen können sich zeigen. Ferner werden auch Gedächtnisstörungen und Demenz/Alzheimer mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel in Verbindung gebracht.^{3,15}

DIAGNOSTIK^{2,15,3}

Die Diagnose eines Vitamin-B₁₂-Mangels kann über die Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Serumspiegels (Serum-Cobalamin-Spiegel) erfolgen. Normwerte liegen dabei zwischen 200 und 1000 ng/l, Werte unter 200 ng/l liegen im Mangelbereich. Allerdings sollte aufgrund der Tatsache, dass trotz eines normalen Serum-Cobalamin-Spiegels ein Mangel vorliegen kann, sowie aufgrund der sehr limitierten Sensitivität des Tests immer noch eine Zusatzbestimmung des Holotranscobalamins (Cobalamin an Transcobalamin gebunden: HoloTC) oder der Methylmalonsäure (MMA) erfolgen. Ein niedriger HoloTC-Spiegel gilt als früher Mangelmarker. Hier liegen Werte über 50 pmol/l im Normbereich, ein Mangel steht bei Werten von < 35 pmol/l fest.

Bei der Bestimmung im Urin oder Serum von Methylmalonsäure (MMA) liegen Normwerte bei 50 bis 300 nmol/l, erhöhte Werte deuten auf einen Mangel hin, auch wenn der Serum-Cobalamin-Spiegel im Normbereich liegt. Da MMA auch bei einer Niereninsuffizienz erhöht sein kann, wird zusätzlich der Kreatininwert bestimmt.³ Ebenfalls bestimmt werden kann der Homocysteinspiegel; bei Werten > 10 μmol/l kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel vorliegen, möglicherweise aber auch ein Folsäure- und/oder ein Vitamin-B₆-Mangel. Homocystein ist kein spezifischer Marker.³

TÄGLICHER BEDARF UND SICHERHEIT

Gesunde Jugendliche und Erwachsene haben einen geschätzten Tagesbedarf von 4 μg (siehe Tabelle 2). Die Empfehlungen wurden Anfang des Jahres 2019 angepasst und von 3 auf 4 μg pro Tag für Jugendliche und Erwachsene gehoben.²⁴ Schwangere und stillende Frauen haben dabei einen klar erhöhten Bedarf (4,5 bis 5,5 μg).

Bei einer Mischkost mit tierischen Lebensmitteln werden täglich über die Nahrung zwischen 4 und 6 μg Vitamin B₁₂ zugeführt, was den täglichen Bedarf eines gesunden Erwachsenen vollumfänglich deckt (siehe Tabelle 2).³ Je nach Ernährungsweise kann aber der Bedarf nicht gedeckt werden, es muss supplementiert werden. Vitamin B₁₂ zeigt auch bei höherer Dosierung und längerer Anwendung keine wesentlichen Nebenwirkungen und gilt a priori als sicher und überdosierungssicher.³

Kürzlich erschienene Studien weisen allerdings auf ein erhöhtes Lungentumorrisiko in Zusammenhang mit einer jahrelangen hochdosierten Supplementierung von Vitamin B₁₂ (> 55 μg/Tag) insbesondere bei männlichen Rauchern hin.^{26,27} Kurzfristige/zeitlich begrenzte hochdosierte Supplementierungen bei diagnostiziertem Mangel sowie ernährungsübliche Dosierungen (siehe Tabelle 2) für Risikogruppen seien aber vermutlich unbedenklich.²⁴ Da Vitamin B₁₂ auf das Wachstum von Geweben mit hoher Zellteilungsaktivität wirkt, sollte eine allfällige beschleunigte Entwicklung bei bestehenden Tumoren berücksichtigt werden.²⁸

MEDIKAMENTE UND NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL

In der Schweiz ist Vitamin B₁₂ als Monopräparat als Arzneimittel zur Injektion sowie als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) zur oralen Einnahme erhältlich. Ebenfalls erhältlich sind orale Kombinationsprodukte im Arzneimittel- (einige davon rezeptpflichtig) oder Nahrungsergänzungsmittelbereich (NEM).

WICHTIG FÜR DIE BERATUNG

- _ Vitamin-B₁₂-Mangel-Symptome können unspezifisch und individuell sein: Bei Symptomen wie Blässe, Zungenbrennen, Kribbeln, Taubheitsgefühlen, Müdigkeit/Schwäche an einen Vitamin-B₁₂-Mangel denken.
- _ Mögliche Risikogruppen erkennen: vegane und vegetarische Lebensweise, Schwangere/Stillende, Patienten mit chronisch-entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen, ältere Patienten, Patienten mit Vitamin-B₁₂-reduzierenden Medikamenten, Frauen mit Kinderwunsch. Achtung: Auch Kunden, die nicht explizit Vegetarier/Veganer sind, aber nur wenig Fleisch/Milchprodukte essen, sind gefährdet!
- _ Ein Mangel sollte durch den Arzt diagnostiziert und eine längerfristige und hochdosierte Einnahme abgesprochen sein.
- _ Bei Kinderwunsch oder in Schwangerschaft/Stillzeit empfehlen sich gebräuchliche Schwangerschaftskombinationspräparate. Bei Schwangeren/Stillenden mit veganer/vegetarischer Lebensweise sollte eine Supplementierung für die optimale Dosis mit dem Gynäkologen abgesprochen sein.
- _ Einnahme der Tabletten am besten morgens nüchtern (bessere Absorption wasserlöslicher Stoffe).

Tabelle 2: Geschätzter Tagesbedarf laut DACH 2018²⁵

Alter	Vit.-B ₁₂ *	Alter	Vit.-B ₁₂ *
0–4 Monate	0,5	4–12 Monate	1,4
1–4 Jahre	1,5	4–7 Jahre	2,0
7–10 Jahre	2,5	10–13 Jahre	3,5
ab 13 Jahren	4,0		
Schwangere	4,5	Stillende	5,5

* µg/Tag

Gemäss mehreren Studien scheint eine hochdosierte orale Substitution dabei der parenteralen Anwendung ebenbürtig zu sein, zudem ist diese Therapieform für die Patienten verträglicher und oft auch kostengünstiger.^{3,29}

Etliche Produkte werben mit physiologisch aktiven Cobalaminformen als Inhaltsstoff, wie z. B. Adenosyl- und Methylcobalamin, mit dem Versprechen, sie seien wirksamer, da in der physiologischen Form. Dies ist allerdings nicht korrekt, da Vitamin B₁₂ bei der Resorption in die Darmzelle den jeweiligen Rest (also Cyano-, Hydroxo-, Methyl-, Adenosyl- etc.) abspaltet. In der Zelle wird dann je nach Zielort (Zytosol oder Mitochondrien) wieder ein Methyl- oder Adenosylrest angehängt. So werden auch die beiden chemisch stabileren und schon lange therapeutisch genutzten Cobalaminformen wie Cyano- und Hydroxocobalamin in die beiden Wirkformen überführt.³⁰ Hydroxocobalamin wird parenteral bevorzugt, da es zumindest in der Akutphase durch eine höhere Plasmaeiweissbindung über einen gewissen Depoteffekt verfügen kann.^{31,30}

DOSIERUNG, EINNAHMEEMPFEHLUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN

Bei sehr leichten Mangelformen wie beispielsweise alimentär bedingtem Mangel kann zunächst eine Ernährungsumstellung, gegebenenfalls mit Einnahme von NEM, zum Erfolg führen. Die Vegane Gesellschaft Schweiz beispielsweise empfiehlt eine längerfristige Einnahme von 1000 µg 2 mal wöchentlich. Mittlere und schwerere Mangelformen, beispielsweise aufgrund von Darmerkrankungen, Störungen der Verwertung oder Malabsorptionen, sollten ärztlich diagnostiziert werden, und es werden höhere Dosierungen eingesetzt. Bei schwereren Mangelzuständen beispielsweise sind täglich 500–1000 µg notwendig, um die Werte zu normalisieren. Auch bei Einnahme von Metformin oder PPI kann die Dosierung zwischen 500 und 1000 µg täglich betragen.^{2,19} Da die Menge an resorbiertem Vitamin B₁₂ von der Menge des zur Verfügung stehenden IF abhängt und so begrenzt ist, sind je nach Fall höhere Dosierungen notwendig, damit die passive

Resorption zum Tragen kommt und genügend Vitamin B₁₂ an den Zielort kommt.² Bei Mangelformen mit manifesten neurologisch-psychiatrischen und hämatologischen Symptomen muss möglichst früh reagiert werden, um irreversible Schäden zu vermeiden. In der Regel wird hier initial mit Injektionen eine erste rasche Auffüllung erreicht und danach oral weitertherapiert.³

Zum raschen Auffüllen der Speicher bei einem diagnostizierten Mangel kann eine kurzfristige/zeitlich begrenzte Einnahme von höher dosierten Monopräparaten empfohlen werden. Für die längerfristige Einnahme kann auf tiefer dosierte Kombinationspräparate zurückgegriffen werden. Eingenommen werden Tabletten in der Regel nüchtern, um eine Bindung an Nahrungsbestandteile zu verhindern.³ Bei der gleichzeitigen Einnahme von hohen Dosen an Vitamin C kann Vitamin B₁₂ zerstört werden.⁴

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Psoriasis-schübe oder akneartige Ausschläge zu beobachten. Die gesteigerte Blutbildung kann einen Mangel an Folsäure und Eisen nach sich ziehen. Parenteral verabreicht kann es in seltenen Fällen zu einem allergischen Schock kommen.²⁸

SINNVOLLE KOMBINATIONEN UND ANDERE ANWENDUNGEN

Gerade bei der Prävention einer Anämie kann es sinnvoll sein, die Vitamin-B₁₂-Supplementierung mit einer Eisensupplementierung zu kombinieren: Beide Stoffe sind für die Blutbildung notwendig. Calcium ist zur Aufnahme des Vitamin-B₁₂-IF-Komplexes (calciumabhängige, rezeptorvermittelte Endozytose) notwendig, ein allfälliger Calciummangel kann daher auch einen Vitamin-B₁₂-Mangel begünstigen, insbesondere bei Therapie durch Metformin.^{32,19} Ferner braucht es für den Abbau von Homocystein neben Vitamin B₁₂ auch zwingend Folsäure sowie Vitamin B₆, weshalb auch diese Kombination sinnvoll ist, insbesondere bei Personen ab 50 Jahren oder bei Patienten, die Protonenpumpenhemmer einnehmen.^{33,19}

Auf dem Markt zu finden ist ferner eine Creme mit Vitamin B₁₂ zur Behandlung von atopischer Dermatitis und Psoriasis. Vitamin B₁₂ soll in den oberen Hautschichten als Fänger überschüssiger Stickstoffmonoxidradikale (NO), deren Produktion durch inflammatorische Zytokine stimuliert wird und die die typischen Hautläsionen verursachen, fungieren.^{34,35} Laut aktualisiertem Kommentar im NRF-Rezepturhinweis sei es indes fraglich, ob ein so grosses Molekül wie Vitamin B₁₂ bei keratinisierter Haut das Stratum corneum überwinden könne, eine Indikationsaussage sei daher mit Zurückhaltung zu betrachten.^{36,34}

Hydroxocobalamin wird schliesslich bei Cyanidvergiftungen in der Notfallmedizin als Antidot genutzt: Die Hydroxylgruppe des Hydroxocobalamins wird durch eine Cyanogruppe ersetzt, das resultierende Cyanocobalamin kann anschliessend renal ausgeschieden werden. Dazu werden 5g Hydroxocobalamin (Erwachsenendosis) als Kurzinfusion intravenös verabreicht.³⁷

Glossar und Quellen

COBALAMINE Vitamin B₁₂; können in verschiedenen Formen vorliegen

COBALT Chemisches Element, Übergangsmetall

COFAKTOR Substanz, die zusätzlich zu einem Enzym zum Ablauf einer (bio)chemischen Reaktion beiträgt

COLITIS ULCEROSA Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, befällt die Schleimhaut des Dickdarms

ENDOGEN/EXOGEN Im Körper selbst entstehend/von ausen hereindringend

ENDOZYTOSE Aufnahme von Stoffen in die Zelle durch Einstülpung der Zellmembran

ENTEROHEPATISCHER KREISLAUF Darm-Leber-Kreislauf: Zirkulieren von Stoffen zwischen Darm, Leber und Gallenblase

ENTEROZYT Zelle des Dünndarmepithels

ESSENZIELLER STOFF Lebensnotwendiger Stoff, der nicht selbst produziert werden kann, sondern über die Nahrung aufgenommen werden muss

HOMOCYSTEIN Aminosäure, unspezifischer Marker für Vitamin-B₁₂-Mangel

HAPTOCORRIN Gehört zu den Transcobalaminen, bindet an Vitamin B₁₂

ILEUM Unterer Teil des Dünndarms

INTRINSIC-FACTOR (IF) In der Magenschleimhaut von den Parietalzellen gebildetes Protein, das mit Vitamin B₁₂ einen Komplex bildet; Transportprotein

MEGALOBLASTÄRE ANÄMIE Durch Vitamin-B₁₂-Mangel verursachte Anämie, mit vergrößerten roten Blutkörperchen

METHIONIN Essenzielle Aminosäure, Proteinbaustein

METHYLMALONSÄURE Vitamin-B₁₂-Mangel-Marker

MORBUS CROHN Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, befällt insbesondere das Ileum und den Dickdarm

MYELIN Isolierende Schicht der peripheren Nervenstränge (Gehirn und Rückenmark)

NRF Neues Rezepturformularium, Deutscher Arzneimittel-Codex, dient der Qualitätssicherung von Rezepturarmitteln

PARENTERAL Durch Injektion (intravenös, intramuskulär, subkutan)

PERNIZIÖSE ANÄMIE Unterform der megaloblastären Anämie, mit Intrinsic-Factor-Mangel

PROTEASEN Enzyme, die Proteine spalten (Pepsin, Trypsin ...)

STRATUM CORNEUM Oberste Schicht der Epidermis, Hornschicht

ZÖLIAKIE Glutenunverträglichkeit, Autoimmunerkrankung

QUELLEN UND FACHLITERATUR

Die Quellenangaben und Fachliteraturhinweise finden Sie unter folgendem QR-Code:



IMPRESSUM

Dieses Fachdossier ist eine Themenbeilage des Verlages zur Fachzeitschrift *Wirkstoff*. © 2021 – Schweizerischer Drogistenverband SDV, 2502 Biel, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck und Weiterverbreitung, auch in elektronischer Form, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des SDV.

Herausgeber und Verlag Schweizerischer Drogistenverband, Nidaugasse 15, 2502 Biel, Telefon 032 328 50 30, Fax 032 328 50 41, info@drogistenverband.ch, www.drogistenverband.ch. **Geschäftsführung** Frank Storrer.

Redaktion Dr. phil.-nat. Anita Finger Weber.

Autorin Karoline Fotinos-Graf, Eidg. dipl. Pharm., FPH Phytotherapie.

Fachprüfung Wissenschaftliche Fachstelle SDV.

Layout Claudia Luginbühl. **Anzeigen** Tamara Freiburghaus, inserate@drogistenverband.ch. **Druck** W. Gassmann AG, Biel.

printed in
switzerland

QUELLEN UND FACHLITERATUR

- ¹ Chemie.de, «Chemie.de: Cobalamine», Lumitos, [Online]. Available: www.chemie.de/lexikon/Cobalamine.html [Zugriff am 16. Januar 2021].
- ² U. Gröber und J. Schmidt, «Vitamin B₁₂ fürs Gehirn», Deutsche Apotheker Zeitung, p. 70 ff., 23 Februar 2012.
- ³ H.-K. Biesalski, «Vitamine, Spurenelemente und Minerale», Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2019.
- ⁴ K. Aue, «Vitamin B₁₂ – komplexe Struktur, wichtige Funktion», Deutsche Apotheker Zeitung, p. 80 ff., 8 Mai 2008.
- ⁵ W. Sudholt und H. Weber, «Universität Zürich: Erfolgreiche Frauen in den Naturwissenschaften», Universität Zürich UZH, 10. Mai 2006. [Online]. Available: www.news.uzh.ch/de/articles/2006/2154.html. [Zugriff am 19 Januar 2021].
- ⁶ C. Goddemeier, «Versteht doch, ich muss wissen!», mta Dialog, 5. Juni 2019. [Online]. Available: www.mta-dialog.de/artikel/versteht-doch-ich-muss-wissen.html. [Zugriff am 19 Januar 2021].
- ⁷ BIO-Deutschland, «101 Jahre Biotechnologie: 1948 – Vitamin B₁₂ wird aus einer Bakterienkultur isoliert», Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland, [Online]. Available: www.101jahre-biotech.de/1948-vitamin-b12-wird-aus-einer-bakterienkultur-isoliert.html. [Zugriff am 19. Januar 2021].
- ⁸ LibreTexts, «Chemistry LibreTexts: Synthesis of Vitamin B₁₂», LibreTexts, 24 November 2020. [Online]. Available: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Logic_of_Organic_Synthesis_\(Rao\)/13%3A_Synthesis_of_Vitamin_B](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Logic_of_Organic_Synthesis_(Rao)/13%3A_Synthesis_of_Vitamin_B). [Zugriff am 22. Januar 2021].
- ⁹ C. Müller, «PTA heute: Vitamin B₁₂ – was macht das Vitamin eigentlich?», www.ptaheute.de, 10. Juli 2018. [Online]. Available: <https://www.ptaheute.de/news/spezial/wissen-am-hv/vitamin-b12/vitamin-b12-was-macht-das-vitamin-eigentlich/>. [Zugriff am 17. Januar 2021].
- ¹⁰ J.-R. González-Montaña, F. Escalera-Valente, A. Alonso, J. Lomillos, R. Robles und M. Alonso, «Relationship between Vitamin B₁₂ and Cobalt. Metabolism in Domestic Ruminant: An Update», *Animals* 10(10), p. 1855, 12. Oktober 2020.
- ¹¹ S. Survase et al., «Production of Vitamins», *Food Technol. Biotechnol.* 44 (3), p. 381–396, 20. März 2006.
- ¹² BLV, «BLV: BSE beim Tier und Variante der Creutzfeldt-Jakob Disease beim Menschen», Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, 6. Februar 2020. [Online]. Available: www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierseuchen/uebersicht-seuchen/alle-tierseuchen/bse-beim-tier-und-variante-creutzfeldt-jakob-disease-beim-menschen.html. [Zugriff am 20. Januar 2021].
- ¹³ P. Schlegel und J. Kessler, «Mineralstoffe und Vitamine (Kapitel 4)», in *Fütterungsempfehlungen für Wiederkäuer (Grünes Buch)*, Posieux, Agroscope, 2017, pp. 1–19.
- ¹⁴ D. Gille und A. Schmid, «Vitamin B₁₂ in meat and dairy products», *Nutrition Reviews*, pp. 106–115, 13. Januar 2015 (72, 2).
- ¹⁵ K. Kisters, «Vitamin-B₁₂-Mangel – ein wichtiger Risikofaktor», *Ars Medici Dossiers IV: Medizin im Alter*, pp. 17–23, April 2017.
- ¹⁶ DGE, «DGE aktuell: Woher bekommen Veganer Protein und Vitamin B₁₂?», Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 11. Mai 2016. [Online]. Available: www.dge.de/presse/pm/woher-bekommen-veganer-protein-und-vitamin-b12/. [Zugriff am 16. Januar 2021].
- ¹⁷ F. Watanabe, Y. Yabuta, T. Bito und F. Teng, «Vitamin B₁₂-Containing Plant Food Sources for Vegetarians», *Nutrients* 2014, 6(5), pp. 1861–1873, 5. Mai 2014 (6(5)).
- ¹⁸ C. Lerch, T. Morlock und V. Bock, «Die Untersuchungsämter für Lebensmittelüberwachung und Tiergesundheit Baden-Württemberg», *Ua Baden-Württemberg*, 17. Dezember 2019. [Online]. Available: www.ua-bw.de/pub/beitrag_printversion.asp?subid=0&Thema_ID=2&ID=3102&Pdf=No&lang=DE. [Zugriff am 16. Januar 2021].
- ¹⁹ U. Gröber, «Arzneimittel und Mikronährstoffe», Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2018.
- ²⁰ A. Stahl und H. Hesecker, «Vitamin B₁₂ (Cobalamine)», *Ernährungsumschau* (10), pp. 594–601, 10. Oktober 2007.
- ²¹ D. Birkelbach, «Der niedergelassene Arzt: Erkrankungen des Nervensystems – Welche Rolle spielt Vitamin B₁₂?», www.der-niedergelassene-arzt.de, [Online]. Available: www.der-niedergelassene-arzt.de/medizin/kategorie/neurologie-1/erkrankungen-des-nervensystems-welche-rolle-spielt-vitamin-b12. [Zugriff am 19. Januar 2021].
- ²² J. Jordan, J. Weiser und P. Van Ness, «Unrecognized cobalamin deficiency, nitrous oxide, and reversible subacute combined degeneration», *Neurology: Clinical Practice (Print)* 4(4), pp. 358–361, August 2014.
- ²³ L. Stryer, «Biochemie», Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 1991.
- ²⁴ M. Smollich, «Vitamin B₁₂ – ein zweischneidiges Schwert», *DAZ* (6), p. 28, 7. Februar 2019.
- ²⁵ sge, «Schweizerische Gesellschaft für Ernährung: DACH-Referenzwerte», sge, 2018. [Online]. Available: www.sge-ssn.ch/grundlagen/lebensmittel-und-naehrstoffe/naehrstoffempfehlungen/dachreferenzwerte/. [Zugriff am 20. Januar 2021].
- ²⁶ A. Fanidi et al., «Is high vitamin B₁₂ status a cause of lung cancer?», *Int J. Cancer* 145(6), pp. 1499–1503, 15. September 2019.
- ²⁷ A. Garms, «DAZ: Schaden hochdosierte B-Vitamine mehr als sie nützen?», Deutsche Apotheker Zeitung, 23. August 2017. [Online]. Available: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/08/23/schaden-hochdosierte-b-vitamine-mehr-als-sie-nuetzen. [Zugriff am 24 Januar 2021].

- ²⁸Swissmedicinfo, «Swissmedicinfo: Arzneimittelinformation Vitamin B¹² Amino», Januar 2020. [Online]. Available: www.swissmedicinfo.ch/. [Zugriff am 24. Januar 2021].
- ¹¹H. Wang, L. Li, L. Qin, Y. Song, J. Vidal Alaball und T. Liu, «Cochrane Database of Systematic Reviews: Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency», Cochrane Library, 15. März 2018. [Online]. Available: www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004655.pub3/full. [Zugriff am 24. Januar 2021].
- ³⁰J. Podlogar und M. Smollich, «Deutsche Apotheker Zeitung: Vitamin B₁₂: Alternative Methylcobalamin kann man nehmen, muss man aber nicht...», DAZ, 12. Juli 2018 (28). [Online]. Available: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-28-2018/vitamin-b12-alternative-methylcobalamin-kann-man-nehmen-muss-man-aber-nicht. [Zugriff am 24. Januar 2021].
- ³¹S. Westermair, «Pharmazeutische Zeitung: Vitamin für Blut und Hirn», Pharmazeutische Zeitung, 1. August 2017. [Online]. Available: www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-312017/vitamin-fuer-blut-und-hirn/. [Zugriff am 23. Januar 2021].
- ³²W. Bauman, S. Shaw, E. Jayatilleke, A. Spungen und V. Herbert, «Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin», Diabetes Care 23(9), pp. 1227–1231, September 2000 .
- ³³S. Wasielewski, «Homocystein-Spiegel mit B-Vitaminen senken», DAZ (15), p. 39, 10. April 2005.
- ³⁴DAZ, «Die «Rosa Creme» und die Evidenz», DAZ (2), p. 34, 11. Januar 2018.
- ³⁵DAZ, «Wie topisches Vitamin B₁₂ wirken soll», DAZ (46), p. 31, 12. November 2009.
- ³⁶G. Wolf, «Vitamin-B₁₂-Creme: Rezepturprobleme und ihre Lösung», DAZ (45), p. 45, 5. November 2009.
- ³⁷BAG, «Antidote bei Vergiftungen 2020/2021», BAG Bulletin 33, pp. 15, 18, 23, 10. August 2020.