

Hydroxocobalamine en Cyanocobalamine

B03BA03, juli 2024

Indicatie

Profylaxe en behandeling van vitamine B12-deficiëntie, al dan niet gepaard gaande met neurologische aandoeningen.(1-3)

Hydroxocobalamine is hiernaast geïndiceerd bij de behandeling van een bekende of vermoede cyanidevergiftiging. Deze indicatie wordt hier niet besproken.

** Vitamine B12 wordt vaak samen met foliumzuur en/of andere vitamines gesuppleerd, al dan niet in een combinatiepreparaat; data van deze studies worden alleen vermeld indien er een specifiek eindpunt met betrekking tot de waarde van het vitamine B12 gehalte is opgenomen, bij bovengenoemde indicaties*

Standpunt Ephor en samenvatting

Cyanocobalamine wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van vitamine B12-deficiëntie wegens het gebruiksgemak bij orale toediening, de aangetoonde effectiviteit, een gunstig bijwerkingenprofiel en een klein interactiepotentiaal bij ouderen.

Hydroxocobalamine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van vitamine B12-deficiëntie wegens de beperkt aangetoonde effectiviteit, een gunstig bijwerkingenprofiel en een klein interactiepotentiaal bij ouderen.

Bij ernstige (neurologische) symptomatologie, gebrek aan therapietrouw, slikproblemen of onvoldoende effect van orale vitamine B12 suppletie op het Hb na 4 weken, heeft intramusculaire behandeling middels hydroxocobalamine wél de voorkeur ten opzichte van oraal cyanocobalamine.

Dosering: Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.

Hydroxocobalamine

Profylaxe en therapie van vitamine B12 deficiëntie bij megaloblastaire anemie

Begindosering: 10 subcutane of intramusculaire injecties van 1000 µg met een interval van ten minste 3 dagen.

Onderhoudsdosering: 1000 µg 1x per 2 maanden of 300 µg 1x per maand.(1,2)

Vitamine B12-deficiëntie gepaard gaande met duidelijke neurologische afwijkingen

Behandeling omvat injecties van 1000 µg één à tweemaal per week gedurende langere tijd, bijvoorbeeld 2 jaar. Geef na langdurige suppletie een onderhoudsdosering van 1000 µg eenmaal per 2 maanden, tenzij de oorzaak van de vitamine B 12-deficiëntie is verholpen.(1,2)

Cyanocobalamine

Profylaxe en therapie van vitamine B12-deficiëntie

1x/dag 1 tablet van 1000 µg.(4)

Gebruiksgemak:

Hydroxocobalamine dient diep subcutaan of intramusculair te worden toegediend.(1,2)
Cyanocobalamine: dient 1 maal daags oraal te worden ingenomen.(3)

Stoppen van de medicatie:

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine

De duur van de behandeling hangt af van de onderliggende oorzaak van het vitamine B12-tekort. Als de oorzaak niet te verhelpen is, zal suppletie levenslang nodig zijn.(1-3)

Ervaring:

Hydroxocobalamine: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is met 39 klein.

Cyanocobalamine: het aantal in RCT's bestuurde ouderen is met 461 middelgroot.

NB: er zijn meer ouderen geïnccludeerd in RCT's waarbij vitamine B12 is gegeven, deze voldeden echter niet aan de inclusiecriteria van deze apptekst.

Effectiviteit:

Hydroxocobalamine

In een klein gerandomiseerde gecontroleerde trial (n=39, leeftijd >65 jaar) uit 1970 werd intramusculair (i.m.) hydroxocobalamine vergeleken met placebo in patiënten met een laag vitamine B12 gehalte (<150 pg/ml.). Het onderzoek toonde aan dat er na 5 weken geen significant verschil was in het Hb tussen de groepen. Ook waren er geen verschillen in psychiatrische symptomen zoals vermoeidheid, angst, somberheid en eetlust (primaire uitkomst). (5)

In een retrospectieve analyse uit 1997 werden patiënten met een vitamine B12-deficiëntie (n=26, gem. leeftijd 82 jaar, 81% vrouw) behandeld met i.m. hydroxocobalamine. De i.m. behandeling met hydroxocobalamine bij patiënten met een vitamine B12-tekort leidde tot een significante daling van het MCV, vooral bij patiënten met macrocytose en een toename van het Hb bij zowel patiënten met een normaal bloedbeeld als bij die met een macrocytose en/of anemie.(6)

Cyanocobalamine

Effect op cognitie

Er zijn meerdere (systematic) reviews gedaan naar de invloed van vitamine B12 suppletie op cognitie (8, 30, 31), waarbij meestal het effect van orale en intramusculaire cyanocobalamine toediening werd vergeleken bij relatief veel ouderen. Overigens is bij de vergelijking tussen oraal en i.m. vitamine B12 niet altijd duidelijk welke vorm van i.m. suppletie is gekozen (cyanocobalamine of hydroxycobalamine). Een Cochrane review uit 2003 (update in 2009) includeerde 3 RCT's die keken naar de effectiviteit van vitamine B12 versus placebo op de cognitie van oudere patiënten met dementie en een (soms borderline) vitamine B12 deficiëntie zónder duidelijke neurologische symptomatologie of anemie.(8) Hieruit bleek wel een stijging van de vitamine B12 spiegel bij zowel orale als i.m. suppletie middels cyanocobalamine, maar geen effect op de cognitie op de korte termijn (na 1, 3 en 5 maanden). (8, 27-29)

Een recentere review uit 2013 keek o.a. naar de associatie tussen een vitamine B12 tekort en cognitieve achteruitgang, het effect van vitamine B12 suppletie op cognitie en het verschil in effectiviteit tussen oraal en i.m. suppletie. Er bleek een associatie tussen verhoogde homocysteïne (dus effectief vitamine B12 tekort) en cognitieve achteruitgang. Bij studies met een relatief korte follow-up duur (mediaan 24 maanden,

range 1-60 maanden) werd geen verbetering van de cognitie waargenomen door de suppletie van vitamine B12. Orale suppletie bleek o.b.v. 3 RCT's in voornamelijk, maar niet exclusief studies met ouderen even effectief in het verbeteren van het Hb, MCV en homocysteïne gehalte als i.m. suppletie.(31)

Effect orale versus i.m. suppletie

In 2020 werd in een uitgebreide review o.a. gekeken naar orale en i.m. vitamine B12 suppletie bij ouderen. Er werden 4 RCT's, 8 prospectieve studies, 1 systematische review en 4 niet-systematische reviews beschreven waarbij de gemiddelde leeftijd minimaal 70 jaar of ouder was. Hieruit bleek een adequate behandeling van een vitamine B12 deficiëntie bij ouderen mogelijk met orale suppletie van minimaal 1000 ug/dag met verbetering van de bloedwaardes (Hb, MCV, reticulocyten, vit B12). De auteurs concludeerden dat er onvoldoende bewijs voor het gebruik van orale suppletie bij ernstige neurologische symptomatologie.(11)

Bijwerkingen:

Hydroxocobalamine

Er zijn geen studiegegevens beschikbaar over de bijwerkingen bij ouderen.

Cyanocobalamine

In een RCT werd de effectiviteit en veiligheid van oraal (n=140, gem. leeftijd 74 jaar, 62% vrouw) versus i.m. (n=143, gem. leeftijd 76 jaar, 55% vrouw) suppletie van cyanocobalamine onderzocht bij ouderen met een vitamine B12-tekort (<179 pg/ml). Er was een follow-up duur van 1 jaar. Bijwerkingen waren zeldzaam; er waren 11 niet-ernstige meldingen (3,6% in de orale groep vs 4,2% in de i.m. groep). Drie patiënten stopten vroegtijdig vanwege bijwerkingen (urticaria in de orale groep, roodheid en jeuk in de i.m. groep). In het algemeen was de incidentie van bijwerkingen laag en vergelijkbaar voor beide toedieningsvormen.(7)

In meerdere prospectieve, niet-gerandomiseerde studies werd de effectiviteit van orale vitamine B12-therapie onderzocht bij oudere patiënten (n=122, gem. leeftijd ≥72 jaar) met een vitamine B12-tekort. Er werden geen significante bijwerkingen waargenomen die specifiek aan de vitamine B12-suppletie konden worden toegeschreven.(11)

Interactiepotentieel:

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine:

Klein, er zijn geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen.

Farmacokinetiek:

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine

Er zijn geen studiegegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij ouderen.

Uitgebreide tekst

Dosis

Hydroxocobalamine

Profylaxe en therapie van vitamine B12 deficiëntie bij megaloblastaire anemie

Begin dosering: 10 subcutane (s.c.) of i.m. injecties van 1000 µg met een interval van ten minste 3 dagen.

Onderhoudsdosering: 1000 µg eenmaal per 2 maanden of 300 µg eenmaal per maand.(1,2)

Vitamine B12 deficiëntie met duidelijke neurologische afwijkingen

1000 µg één of twee keer per week gedurende een lange periode, bijvoorbeeld twee jaar. Na deze langdurige behandeling moet een onderhoudsdosering worden gegeven, tenzij de oorzaak van de vitamine B12-deficiëntie is opgelost.(1,2)

Cyanocobalamine

Profylaxe en therapie van vitamine B12 deficiëntie

1×/dag 1 tablet van 1000 µg.(3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Hydroxocobalamine: Nee.(2)

Cyanocobalamine: Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Hydroxocobalamine en Cyanocobalamine: Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Hydroxocobalamine: Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.(2)

Cyanocobalamine: Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Hydroxocobalamine: Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.(2)

Cyanocobalamine: Niet bekend.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Hydroxocobalamine

Oplaaddosis: circa 10 injecties, met minimaal 3 dagen tussen elke injectie.

Onderhoud: 1x/maand (300 µg) of 1x/twee maanden (1000 µg).(1,2)

Cyanocobalamine: 1×/dag 1 tablet van 1000 µg.(3)

Toediening

Hydroxocobalamine:

De injectie dient i.m. of subcutaan te worden toegediend.(1,2)

Cyanocobalamine: Het is niet bekend of de tabletten fijngemalen kunnen worden.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Hydroxocobalamine: Nee.

Cyanocobalamine

In een RCT (n=283; gem. leeftijd resp. 74 jaar, 87% vrouw en 76 jaar, 78% vrouw) waarin de effectiviteit van orale versus i.m. cyanocobalamine bij ouderen werd vergeleken, werd ook de therapietrouw beoordeeld. Na 8 weken werd de therapietrouw geëvalueerd bij 265 patiënten, van wie 95,5% therapietrouw was (97,8% oraal en

93,8% intramusculair). Het verschil tussen de groepen was 4% (95% CI: -0,1% tot 8,7%; p=0,109). Na 52 weken werd de therapietrouw geëvalueerd bij 229 patiënten, van wie 220 (96,1%) therapietrouw waren (98,2% oraal en 94,0% intramusculair); het verschil was 4,2% (95% CI: -0,7% tot 9,1%; p=0,172).(7)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine kunnen abrupt gestaakt worden.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hydroxocobalamine

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

>65 jaar: 39

>75 jaar: Niet bekend

Cyanocobalamine

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

>65 jaar: 461

>75 jaar: Niet bekend

NB: er zijn meer ouderen geïnccludeerd in RCT's waarbij vitamine B12 is gegeven, deze voldeden echter niet aan de inclusiecriteria van deze apptekst.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2023)

Hydroxocobalamine

65-74 jaar: 11.328 mannen en 16.591 vrouwen.

≥75 jaar: 16.706 mannen en 23.487 vrouwen.(12)

Hydroxocobalamine is sinds 1962 internationaal in de handel.(13)

Cyanocobalamine

65-74 jaar: 207 mannen en 269 vrouwen.

≥75 jaar: 292 mannen en 402 vrouwen.(14)

Cyanocobalamine is sinds 1950 internationaal in de handel.(15)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Hydroxocobalamine

Placebo gecontroleerde studies

Er is in 1970 een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (n=39, leeftijd >65 jaar, 62% vrouw) uitgevoerd waarbij i.m. hydroxocobalamine werd toegediend aan een populatie met een laag vitamine B12 gehalte. De primaire uitkomst betrof het verschil in

psychiatrische symptomen voorafgaand en 5 weken na start van de studie, gemeten op basis van zelf ingevulde vragenlijsten en daarop afgestemde interviews met een psychiater (geblindeerd). Er waren o.a. vragen over stemming, angst, slapen, vermoeidheid/energie en eetlust. De verbetering van psychiatrische symptomen en de scores waren vergelijkbaar voor zowel de B12- als de placebobehandeling. De secundaire uitkomst, het verschil in hemoglobinegehalte, was vergelijkbaar tussen de hydroxocobalamine- en placebogroep gedurende de 5 weken van het onderzoek.(5)

Actief gecontroleerde studies

In een retrospectieve analyse bij patiënten met een vitamine B12-deficiëntie (n=26, gem. leeftijd 82±7 jaar, 81% vrouw) werd de effectiviteit van i.m. hydroxocobalamine geëvalueerd. Patiënten ontvingen gedurende één week 1000 µg hydroxocobalamine i.m. om de dag (in totaal vier doses). De effectiviteit werd vier weken na de behandeling beoordeeld. Er werd een significante afname in het MCV gezien ($p < 0.05$) en een significante toename van het Hb ($p < 0.01$) gezien. Dit effect was groter bij patiënten (n=13) die vooraf een verlaagd MCV hadden en/of een verlaagd Hb met een gemiddelde stijging van het Hb van 0,8 ($p < 0,05$) en een daling van het MCV met 9,1.(6)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt? Niet bekend.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Bij volwassenen met een pernicieuze anemie is een stijging van het Hb van 10% te verwachten in de eerste 4 weken van suppletie.(4). Data specifiek voor ouderen ontbreken.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit? Niet bekend.

Cyanocobalamine

Systematische reviews:

Er zijn meerdere (systematic) reviews gedaan naar de invloed van vitamine B12 suppletie op cognitie (8, 30, 31) waarbij vaak een vergelijking is gemaakt tussen oraal en i.m. cyanocobalamine en relatief veel ouderen zijn geïnccludeerd. Overigens is bij de vergelijking tussen oraal en i.m. vitamine B12 niet altijd duidelijk welke vorm van i.m. suppletie is gekozen (cyanocobalamine of hydroxycobalamine). Hydroxocobalamine kan echter alleen parenteraal worden toegediend.

Effect op cognitie

Een Cochrane review uit 2003 (update in 2009) includeerde 3 RCT's die keken naar de effectiviteit van vitamine B12 versus placebo op de cognitie van oudere patiënten met dementie en een (soms borderline) vitamine B12 deficiëntie zonder duidelijke neurologische symptomatologie of een anemie.(8) Twee kleine studies waarbij oraal vitamine B12 werd gegeven (N=31, gem. 81 jaar (27) en N=11) (28) toonden geen effect op de cognitie op korte termijn, respectievelijk na 1 maand (27) en 5 maanden (28). De vitamine B12 spiegel steeg hierbij wel.(27,28). De 3^e geïnccludeerde RCT (n=140, gem. leeftijd 74,5 jaar, 70% vrouw) keek naar i.m. vitamine B12, ook hierbij was er na 3 maanden geen effect op de cognitie.(29)

Een recentere review uit 2013 (31) keek o.a. naar de associatie tussen een vitamine B12 tekort en cognitieve achteruitgang, het effect van vitamine B12 suppletie op cognitie en het verschil in effectiviteit tussen oraal en i.m. suppletie. Het betrof voornamelijk, maar niet exclusief studies met ouderen. Er bleek een associatie tussen een verhoogd serum homocysteïne (dus effectief vitamine B12 tekort) en cognitieve achteruitgang. Op basis van 17 studies met een relatief korte follow-up duur (mediaan 24 maanden, range 1-60 maanden) werd geen verbetering van de cognitie waargenomen door suppletie van vitamine B12. Orale suppletie bleek op basis van 3 RCT's even effectief in het verbeteren van het Hb, MCV en homocysteïne gehalte als behandeling middels i.m. suppletie. (17, 33, 34) De meest relevante RCT (17) wordt hieronder nog uitgebreider besproken.

Effect orale versus i.m. suppletie

Een review uit 2008 keek naar de effectiviteit van orale ten opzichte van i.m. suppletie van cobalamine bij oudere patiënten. Naast bovenstaande Cochrane review (29) werden 3 RCT's geïnccludeerd, waarvan 2 met een gemiddelde leeftijd >70 jaar, deze zullen hieronder worden besproken.

De eerste RCT (n=33, gem. 72 ± 13 jaar, 67% vrouw) vergeleek orale cyanocobalamine (2000 µg/dag, n=18) met intramusculaire cyanocobalamine (1000 µg op dagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30 en 60, n=15) en toonde aan dat na 4 maanden de vitamine B12-niveaus in de orale groep gemiddeld 1005 ± 595 pg/ml waren, significant hoger dan in de i.m. groep (325 ± 165 pg/ml; P < 0,001). Er werd bij 8 patiënten (gelijk verdeeld over i.m. en orale groep) neurologische verbetering gezien in de vorm van afname paresthesiën, verbetering geheugenklachten en afname ataxie. (17)

Een tweede RCT uit 2005 onderzocht de optimale dosis cyanocobalamine bij oudere mensen (n=120, gem. leeftijd 80±7 jaar, 63% vrouw) met een mild vitamine B12 tekort (serum vitamine B12 100-300 pmol/L en MMA ≥ 0.26 mmol/L). Er werd voor 16 weken dagelijks gedoseerd met respectievelijk 2.5, 100, 250, 500 en 1000 µg cyanocobalamine oraal. Het doel was te achterhalen bij welke dosis cyanocobalamine er minimaal 80-90% van de ingeschatte maximaal haalbare reductie in het plasma MMA werd bereikt. De laagste dosis orale cyanocobalamine die nodig was om milde vitamine B12-deficiëntie te normaliseren bedroeg 647 tot 1032 µg per dag. De klinische effectiviteit werd niet beoordeeld. (18) De conclusie van de auteurs van de review was dat oraal cobalamine effectief is in de behandeling van ouderen met een vitamine B12 tekort, maar dat de beste strategie van suppletie nog onduidelijk is. (32)

Dezelfde auteur schrijft in 2020 opnieuw een review waarbij werd gekeken naar orale, i.m. en nasale vitamine B12 suppletie bij ouderen. Er werden 4 RCT's, 8 prospectieve studies, 1 systematische review en 4 reviews beschreven. De gemiddelde leeftijd in de geïnccludeerde studies bij elkaar was minimaal 70 jaar, bij 2 studies was de gemiddelde leeftijd echter 60 respectievelijk 64 jaar). De relevante RCT's worden elders in deze apptekst al beschreven.

Er werden verschillende prospectieve, niet-gerandomiseerde studies van de CARE B12 onderzoeksgroep beschreven. Zo werden 10 patiënten (gemiddeld 78 jaar) met een vitamine B12-tekort door malabsorptie gevolgd, zij kregen gedurende minstens 3 maanden 3000 of 5000 µg orale cyanocobalamine per week. Na 3 maanden behandeling steeg het hemoglobine gemiddeld met 1,2 mmol/L (P < 0,01) en daalde het gemiddelde MCV met 7,8 femtoliter (fl) (P < 0,001). Bij 2 patiënten werd neurologisch herstel gerapporteerd. Één patiënt herstelde volledig van een polyneuropathie en bij een andere patiënt kon een eerder afwezige reflex, na behandeling weer worden opgewekt.

(19) Vijf andere prospectieve onderzoeken binnen de CARE B12-groep, met deelnemers variërend van 72 tot 84 jaar oud, bevestigden de effectiviteit van orale therapie, waarbij in 112 patiënten de vitamine B12 concentraties normaliseerden en hematologische afwijkingen bij ten minste tweederde van de deelnemers herstelden met een dosis tussen de 125–1000 µg/dag. Bij een follow-up van $2,5 \pm 1,2$ jaar vertoonde 95% van 22 patiënten een normalisatie van de vitamine B12-concentratie. Bij 82% normaliseerden de hematologische parameters.(20–24)

Deze lange termijn effecten werden bevestigd door een retrospectieve studie uit 2004 (n=60, gem. leeftijd 69 jaar) waarbij gekeken werd of de omzetting van i.m. naar orale suppletie dezelfde effectiviteit gaf op hematologische uitkomsten en het serum vitamine B12 gehalte. Patiënten kregen gemiddeld 4 jaar i.m. suppletie, waarna ze switchten naar orale suppletie (doseringen niet gerapporteerd). Er waren geen significante veranderingen van het vitamine B12 gehalte, Hb en MCV. Twee van de zestig patiënten bleken een te laag vit B12 gehalte te hebben na switch naar orale therapie o.b.v. therapie ontrouw.(26) De conclusie en aanbevelingen van de review waren dat een vitamine B12 tekort bij ouderen adequaat kan worden behandeld met orale suppletie van minimaal 1000 µg/dag met een verbetering van de bloedwaarden (Hb, MCV, reticulocyten, vit B12). Zij vonden onvoldoende bewijs voor het gebruik van orale suppletie bij ernstige neurologische symptomatologie.(11)

Placebo gecontroleerde studies:

Een RCT uit 2005 had als doel het effect te beoordelen van suppletie met 1000 µg cyanocobalamine gedurende 12 weken op de cobalamine status bij licht deficiënte oudere Nederlandse personen. De suppletie werd toegediend via een melkproduct of een capsule. Beide groepen werden vergeleken met een placebogroep. De studie includeerde patiënten (n=81, gem. leeftijd 82 jaar) met een milde cobalamine deficiëntie (100 en 300 pmol/L) en plasma MMA-concentraties boven 0,30 µmol/L. In de groep die cyanocobalamine verrijkte melk kreeg, was de gemiddelde stijging van serum cobalamine 250 ± 96 pmol/L, de mediane daling van plasma-MMA 0,19 µmol/L, en de mediane daling van plasma homocysteïne 4,0 µmol/L. Deze veranderingen waren significant ten opzichte van de placebogroep ($P \leq 0,01$). De capsulegroep vertoonde een gemiddelde stijging van het serum cobalamine van 281 ± 136 pmol/L, een mediane daling van plasma-MMA van 0,18 µmol/L en een mediane daling van plasma homocysteïne van 1,8 µmol/L (significant ten opzichte van de placebogroep; $P \leq 0,01$). Er waren geen significante verschillen tussen de groepen die verrijkte melk en capsules ontvingen ($P \geq 0,40$). (10)

In een RCT uit 2011 (n=50, gem. 69,6 jaar, 54% vrouw) kregen ouderen met een milde vitamine B12-deficiëntie gedurende vier weken 1000 µg orale vitamine B12 of placebo. Na deze periode was er een significant verschil in serum methylmalonzuur (MMA) niveaus (0,13 µmol/L, 95% CI 0,06-0,19) tussen de groepen, maar er waren geen significante veranderingen in homocysteïne of hematologische parameters.(16)

Een RCT uit 2015 (n=201, gem. leeftijd 79,9 jaar, 47% vrouw) onderzocht het effect van 1000 µg cyanocobalamine versus placebo gedurende 12 maanden bij ouderen met een mild vitamine B12 tekort (<210 pmol/L) zonder anemie. De suppletie leidde tot een significante stijging van serum vitamine B12 met 177% en een daling van homocysteïne met 17%. In de placebogroep waren er kleine variaties (0-5%) in biochemische variabelen vergeleken met de uitgangswaarden. Er werd geen effect gezien op

neurologische uitkomsten (op basis van neurologisch onderzoek, transcraniële magneetstimulatie (TMS) en electromyografie (EMG)). Er was geen verbetering van cognitieve uitkomsten.(9)

Actief gecontroleerde studies

In een RCT uit 2020 in de eerste lijn werd middels een non-inferiority opzet oraal en i.m. cyanocobalamine vergeleken bij ouderen (n=283) met een vitamine B12-tekort (<179 pg/ml).

De i.m. groep (n=143, gem. 76,2 ±6,7 jaar, 55% vrouw) ontving 1000 µg vitamine B12 om de dag in week 1–2, 1000 µg/week in week 3–8 en 1000 µg/maand in week 9–52. De orale groep (n=140, gem. 74,2 ±5,8 jaar, 62% vrouw) ontving 1000 µg/dag in week 1–8 en 1000 µg per week in week 9–52. Het primaire doel was het bereiken van normale serum vitamine B12-concentraties (≥211 pg/mL) na 8, 26 en 52 weken. Na 8 weken had meer dan 90% van de patiënten in beide groepen normale vit B12-niveaus bereikt. Het verschil in dit percentage tussen de orale en i.m. groep was niet significant. Na 52 weken had 73,6% van de patiënten in de orale groep en 80,4% in de i.m. groep normale B12-niveaus bereikt. Non-inferioriteit werd gedefinieerd als een verschil van 10% of minder tussen de primaire uitkomst (percentage patiënten met een genormaliseerde vitamine B12 spiegel) van beide onderzoeksarmen. Tijdens de oplaadfase (week 8) was er sprake van non-inferioriteit bij zowel de intention to treat (ITT) analyse als de per protocol (PP) analyse. Na 52 weken kon die non-inferioriteit niet worden aangetoond met een groot betrouwbaarheidsinterval bij zowel de ITT als de PP analyse. Patiënten die na 8 weken al een goed vitamine B12 gehalte hadden (≥281 pg/mL, gold in beide groepen), hadden een 8x hogere kans om bij 52 weken ook een goed vitamine B12 gehalte te hebben. De auteurs concludeerden dat de orale route in de oplaadfase niet inferieur is aan de i.m. route. Gezien de groepen in de fase erna andere (lagere) doseringen krijgen en de non-inferioriteit dan niet meer wordt aangetoond, adviseren zij een hogere dosering dan 1000 µg/week oraal te geven bij de patiënten die nog een laag vitamine B12 gehalte hebben na 8 weken. Hierbij wordt een dosering van 2000 µg/week genoemd. Er werd geen verschil gezien in kwaliteit van leven tussen beide groepen en de therapietrouw was vergelijkbaar. Er werd een duidelijke voorkeur voor orale suppletie gezien vanuit het patiënten perspectief, 83,4% van de patiënten gaf de voorkeur aan de orale optie.(7)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Hydroxocobalamine

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd die specifiek de bijwerkingen van het gebruik van hydroxocobalamine bij ouderen evalueren.

Bijwerkingen hydroxocobalamine

Vaak (1-10%): hoofdpijn. Acne, acneïforme dermatitis.

Zeer zelden (< 0,01%): anafylactische shock. Allergische huidreacties zoals eczeem en exantheem, veroorzaakt door het cobalt in het cobalamine molecuul.

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Eudravigilance (mei 2024)

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar: nausea.

Cyanocobalamine

In een RCT werd de effectiviteit van oraal versus intramusculair cyanocobalamine onderzocht bij ouderen met een vitamine B12-tekort (<179 pg/ml). De i.m. groep (n=143, gem. 76 jaar, 55% vrouw) kreeg gedurende 1 jaar vitamine B12 i.m. (1000 µg om de dag in de eerste 2 weken, gevolgd door wekelijks 1000 µg tot week 8, en maandelijks 1000 µg tot week 52). De orale groep (n=140, gem. leeftijd 74 jaar, 62% vrouw) ontving dagelijks 1000 µg in weken 1-8 en wekelijks 1000 µg tot week 52. Bijwerkingen waren zeldzaam; er waren 11 meldingen (3,6% in de orale groep, 4,2% in de i.m. groep), waarvan geen ernstig. Drie patiënten stopten vroegtijdig vanwege bijwerkingen (urticaria in de orale groep, roodheid en jeuk in de i.m. groep). In het algemeen was de incidentie van bijwerkingen laag, en vergelijkbaar voor beide toedieningswegen.(7)

Bijwerkingen cyanocobalamine

Zeer zelden (< 0,01%): allergische reacties zoals exantheem, urticaria, jeuk. Anafylactische shock. (3)

Verder is gemeld acneïforme dermatitis (papels, pustels, folliculaire ontstekingen en rosacea), voornamelijk bij hoge doses (5-10 mg per week). (3)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Eudravigilance

Bijwerkingen EudraVigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen bij ouderen vanaf 75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) > 1,5 (puntschatter) versus mensen <75, ondergrens betrouwbaarheidsinterval > 1 en minimaal aantal meldingen van 10:

Hydroxocobalamine: Nausea.

Cyanocobalamine: Nausea, duizeligheid.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt? Niet bekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen? Niet bekend

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland? Nee.

Anticholinerge effecten: Niet gemeld.

Delier: Niet gemeld.

Duizeligheid: Niet gemeld.

Valneiging en/of motorische functie: Niet gemeld.

Sedatieve effecten: Niet gemeld.

Orthostatische effecten: Niet gemeld.

Invloed op voedselinname: Niet gemeld

Hemostase: Niet gemeld

Cardiovasculaire bijwerkingen: Niet gemeld.

Cognitie: Niet gemeld.

Invloed op rijvaardigheid: Niet gemeld.

Intoleranties en/of allergieën (hydroxocobalamine): Zeer zelden (< 0,01%): anafylactische shock. Allergische huidreacties zoals eczeem en exantheem, veroorzaakt door het cobalt in het cobalamine molecuul.

Intoleranties en/of allergieën (cyanocobalamine): Zeer zelden (< 0,01%): allergische reacties zoals exantheem, urticaria, jeuk. Anafylactische shock.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine

Geneesmiddelen die de werking van hydroxocobalamine versterken: Geen.(13,15)

Geneesmiddelen die de werking van hydroxocobalamine verminderen: Geen.(13,15)

Hydroxocobalamine

Overige interacties

Orale anticonceptiva en anti-epileptica kunnen mogelijk de serumspiegel van hydroxocobalamine verlagen. Er is niet onderzocht of dit ook effect heeft op de uitkomsten. (1,2,13)

Het interactiepotentieel

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine

Het interactiepotentieel is klein met 0 geneesmiddelen.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine: nee

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine zijn beiden vormen van vitamine B12.

Vitamine B12 is met foliumzuur betrokken bij de methylering van homocysteïne in methionine. Methionine is nodig bij de synthese van thymine (aminozuur) en derhalve bij DNA-synthese. Een tekort aan vitamine B12 kan daardoor o.a. leiden tot gestoorde hematopoëse en gestoorde celdeling. Een tekort aan vitamine B12 ontstaat vaak door onvoldoende productie van de 'intrinsieke factor' in het maagslijmvlies, die essentieel is voor opname in het ileum. Problemen met de opname komen vaak voor na gastrectomie, gastro-enterostomie of bij de aanwezigheid van auto-immuun antilichamen. Ook diverticulose van de dunne darm en darmparasieten kunnen leiden tot tekorten. Alleen het deel van de vitamine B12 dat aan transcobalamine gebonden is, is actief in cellulaire processen. Het functionele vitamine B12 wordt vaak bepaald aan de hand van het methylmalonzuur (MMA). MMA stapelt (evenals homocysteïne) bij een functioneel vitamine B12 tekort. (1,2, 3, 35)

Absorptie:

Hydroxocobalamine wordt via intramusculaire toediening in het lichaam opgenomen, de absorptiefase wordt hierbij overgeslagen. Cyanocobalamine vereist daarentegen actieve transportmechanismen in het ileum, afhankelijk van de intrinsieke factor voor opname. Ongeveer 1% wordt via passieve diffusie opgenomen. Beide vormen worden in de lever opgeslagen en ondergaan een enterohepatische kringloop, waarbij een overschot via de urine wordt uitgescheiden zodra de weefsels verzadigd zijn.

Distributie:

Vitamine B12 wordt opgeslagen in de lever. Na toediening bindt vitamine B12 zich aan transcobalamine en haptocorrine. Aan transcobalamine gebonden vitamine B12 (holotranscobalamine) speelt een essentiële rol bij de opname van vitamine B₁₂ in de lichaamscellen. (1,2, 3, 35)

Metabolisme/Eliminatie:

Vitamine B12 wordt deels opgeslagen in de lever en uitgescheiden via de gal en ondergaat de enterohepatische kringloop. Een klein gedeelte wordt uitgescheiden met de urine; bij weefselverzadiging (bv. na overdosering) wordt de overmaat aan wateroplosbare B-vitaminen met de urine uitgescheiden. (1,2, 3)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine: Nee

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine: Nee

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine: Nee

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine: Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine

Controles van de vitamine B12-spiegel tijdens parenterale vitamine B12-suppletie zijn niet zinvol, gezien de spiegel altijd zal stijgen. Het effect van de behandeling kan wel gecontroleerd worden door de Hb gehalte te meten. De NHG-Standaard adviseert bij anemie door vitamine-B12 deficiëntie, het Hb-gehalte 4 weken na starten van de therapie te controleren (te verwachten stijging ten minste 10%) en na 8-10 weken. Suppletie kan 6-12 weken na normalisering van het Hb worden gestaakt op voorwaarde dat de oorzaak van de deficiëntie is weggenomen. (1-3)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Hydroxocobalamine en cyanocobalamine: Nee.

Referenties

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Hydroxocobalamine. [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydroxocobalamine_vitamine_b12_
2. CBG College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Hydroxocobalamine [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h02471_smpc.pdf
3. Farmacotherapeutisch Kompas. Cyanocobalamine [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/cyanocobalamine_vitamine_b12_
4. Anemie | NHG-Richtlijnen [Internet]. [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anemie>
5. Wrighton RJ. Clinical Trial of the Effect of Vitamin B12 in Elderly Subjects with Low Serum B12 Levels. Br Med J. 1970;2(5707).
6. Stott DJ, Langhorne P, Hendry A, McKay PJ, Holyoake T, Macdonald J, et al. Prevalence and haemopoietic effects of low serum vitamin B 12 levels in geriatric medical patients. British Journal of Nutrition. 1997 Jul;78(1):57-63.

7. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: A pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open*. 2020;10(8).
8. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD004326. doi: 10.1002/14651858.CD004326. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004326.
9. Dangour AD, Allen E, Clarke R, Elbourne D, Fletcher AE, Letley L, et al. Effects of Vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: A randomized controlled trial^{1,2}. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102(3).
10. Dhonukshe-Rutten RAM, Van Zutphen M, De Groot LCPGM, Eussen SJPM, Blom HJ, Van Staveren WA. Effect of supplementation with cobalamin carried either by a milk product or a capsule in mildly cobalamin-deficient elderly Dutch persons. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(3).
11. Andrès E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the art review: Oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. Vol. 113, *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020.
12. GIPdatabank. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code B03BA03 : Hydroxocobalamine in 2023 | GIPdatabank.nl [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_d_00-totaal=B_01-basis&tabel_g_00-totaal=B_03-lftgesl&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=gebr&spec=ddd_gebr&item=B03BA03
13. KNMP Kennisbank. Hydroxocobalamine [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S726.html
14. GIPdatabank. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code B03BA01 : Cyanocobalamine in 2023 | GIPdatabank.nl [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_03-lftgesl&geg=gebr&item=B03BA01
15. KNMP Kennisbank. Cyanocobalamine [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S725.html
16. Favrat B, Vaucher P, Herzig L, Burnand B, Ali G, Boulat O, et al. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: A multicentre pragmatic randomised controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2011;12.

17. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4).
18. Eussen SJPM, De Groot LCPGM, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WHL, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B 12 deficiency: A dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(10).
19. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, Demangeat C, Goichot B, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *American Journal of Medicine*. 2001;111(2).
20. Andrès E, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M, Perrin AE, Vogel T, et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: A study of 30 patients. *Clin Lab Haematol*. 2003 Jun;25(3):161–6.
21. Kaltenbach G, Noblet-Dick M, Andrès E, Barnier-Figue G, Noel E, Vogel T, et al. Early response to oral cobalamin therapy in older patients with vitamin B12 deficiency. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154(2).
22. Andrès E, Kaltenbach G, Noblet-Dick M, Noel E, Vinzio S, Perrin AE, et al. Hematological response to short-term oral cyanocobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies in elderly patients. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2006;10(1).
23. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G, et al. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 µg/d in the treatment of pernicious anemia: An open-label, prospective study in ten patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(1).
24. Andres E. Oral Cobalamin Therapy for the Patient with Biermer's Disease. *J Blood Disord Transfus*. 2017;08(01).
25. Andres E, Serraj K, Federici L, Grosu D, Blickle JF. Efficacité au long cours d'un traitement par cyanocobalamine administrée par voie orale dans le cadre des carences en vitamine B12: étude de 22 cas. *Rev Med Interne*. 2007;28.
26. Roth M, Orija I. Oral vitamin B12 therapy in vitamin B12 deficiency [5]. Vol. 116, *American Journal of Medicine*. 2004.
27. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):146-51.
28. De la Fourniere F, Ferry M, Cnockaert X. Vitamin B12 deficiency and dementia status: multicentre epidemiological study therapy. *Sem Hop*. 1997;73(5-6):133-40.

29. Hvas AM, Juul S, Lauritzen L, Nexø E, Ellegaard J. No effect of vitamin B12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders* 2004;81:269-73.
30. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012 Apr;24(4):541-56.
31. Health Quality Ontario. Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013 Nov 1;13(23):1-45.
32. Andr  s E, Vogel T, Federici L, Zimmer J, Kaltenbach G. Update on oral cyanocobalamin (vitamin B12) treatment in elderly patients. *Drugs Aging*. 2008;25(11):927-32.
33. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* 2003;25(12):3124-34
34. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2011;33:358-71.
35. Geutjes PJ, Van den Ouweland JMW. Combinatiescreening op vitamine B12-tekort. *Huisarts Wet* 2015;58(5):234-7.