

Geen voorkeur voor injectie bij vitamine B12-tekort

Melvin Hazelhoff, Mariken Stegmann

Zelfstandige behandelcentra die zich hebben gespecialiseerd in vitamine B12-problematiek adviseren patiënten met vitamine B12-deficiëntie te behandelen met injecties. De NHG-Standaard Anemie adviseert echter tabletten. Recente wetenschappelijke publicaties laten zien dat er geen reden is om de NHG-Standaard op dit punt te herzien. Vitamine B12-deficiëntie kan in principe oraal worden behandeld.

Tijdens de eerste golf van de coronapandemie werd fysiek contact tot een minimum beperkt. Het leek daarom logisch om bij patiënten die wegens vitamine B12-deficiëntie injecties kregen deze al dan niet tijdelijk te vervangen door tabletten. Volgens de NHG-Standaard Anemie en het NHG-Standpunt over vitamine B12-deficiëntie genieten tabletten immers de voorkeur.^{1,2} Een patiënt wees ons erop dat dit beleid niet overeenkomt met het advies van de B12 Kliniek. Op haar website vermeldt deze kliniek inderdaad dat de werking van orale suppletie niet wetenschappelijk is bewezen.³ De documenten die op de website staan onder 'academische basis' zijn niet gepubliceerd in tijdschriften die *peer reviewed* zijn. Het literatuuronderzoek van de NHG-Standaard is echter al in 2013 verricht, waardoor er mogelijk nieuwe inzichten zijn. Daarom voerden wij een CAT uit met als onderzoeksvraag 'Hoe effectief is orale toediening van vitamine B12 ten opzichte van intramusculaire injectie in het verhogen van de serumwaarde vitamine B12 bij patiënten met vitamine B12-deficiëntie?'

ZOEKSTRATEGIE

We zochten op 18 april 2020 in de Cochrane Library met de zoektermen 'Vitamin B12' OR 'Vitamin B12 deficiency'. Dit leverde 1 relevant systematisch literatuuronderzoek op, namelijk dat van Wang et al. gepubliceerd in 2018.⁴ Vervolgens zochten we via PubMed met de zoektermen 'Vitamin B12 Deficiency' OR 'B12' OR 'cobalamin*' AND 'injections' OR 'parenteral' AND 'Administration, Oral' OR 'oral' OR 'tablet'. Van de 260 gevonden onderzoeken waren er 20 gepubliceerd sinds de uitgebreide zoekstrategie van Wang et al. Hiervan sloten er 18 niet aan bij onze vraagstelling en was er 1 niet-gerandomiseerd onderzoek bij kinderen.⁵ Een RCT van Schijns et al. uit 2018 bij volwassenen was wel geschikt voor nadere analyse.⁶

RESULTATEN EN BESCHOUWING

Wang et al. includeerden in hun systematische literatuuronderzoek 3 RCT's met in totaal 153 proefpersonen.⁴ De onderzoeken vonden plaats in de tweede lijn bij patiënten met een serum vitamine B12 van maximaal 148 pmol/l en duurden 3 tot 4 maanden. De auteurs hebben deze waarde in hun analyse ook gehanteerd als ondergrens-normaalwaarde. In de eerste RCT (Bolaman et al.) werden patiënten geïncludeerd met me-



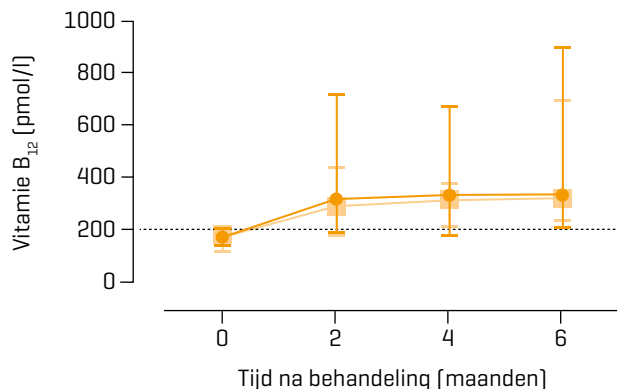
Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine B12-injecties beter zijn dan orale behandeling.

Foto: Shutterstock

galoblastaire anemie.⁷ De 2 andere RCT's (Saraswathy en Kuzminsky) includeerden patiënten met recent ontdekte vitamine B12-deficiëntie.^{8,9} De onderzoeken verschilden in dosering van de toegediende vitamine B12. Bij Bolaman was de cumulatieve dosering gerekend over 90 dagen zowel oraal als intramusculair 15 mg, bij Saraswathy 90 mg versus 15 mg en bij Kuzminski 180 mg versus 9 mg. De doseringen die het NHG adviseert komen neer op oraal 90 mg en intramusculair 10 mg.^{1,2} Bolaman en Kuzminski analyseerden als uitkomstmaat de serumwaarde vitamine B12. Daarbij vond Bolaman geen significant verschil tussen beide groepen ($p = 0,20$). Kuzminski toonde wel een significant verschil van omgerekend 502 pmol/l (95%-BI 290 tot 714 pmol/l; $p < 0,001$) in het voordeel van de orale groep. De auteurs geven hiervoor zelf de hoge dosering van oraal vitamine B12 als verklaring. Daarnaast bepaalden Kuzminski en Saraswathy bij welk percentage van de patiënten de serumwaarde normaliseerde. Beide onderzoeken tonen geen significant verschil tussen de orale en de intramusculaire groep: respectievelijk een relatief risico van 1,39 (95%-BI 0,99 tot 1,95) en een normalisatie bij 20 van de 30 proefpersonen versus 27 van de 30 ($p = 0,06$). Gezien het beperkte aantal onderzoeken werd geen meta-analyse verricht.

Figuur

Mediane vitamine B12-concentraties in het serum over de tijd.



- Oraal [n = 23]
- Intramusculair [n = 27]

Het verschil tussen beide groepen berekend met ANOVA [repeated measures] is niet significant ($p = 0,75$)

Bron: Schijns et al.⁶

Slechts bij enkele patiënten werden bij aanvang neurologische symptomen beschreven.⁹ Bij patiënten die oraal werden behandeld en bij patiënten die intramusculair werden behandeld namen deze af. De aantallen zijn echter te klein voor analyse. Het systematisch literatuuroverzicht is goed opgezet en zorgvuldig uitgevoerd. De kwaliteit van het bewijs is echter laag door het kleine aantal proefpersonen in de onderliggende onderzoeken. Bovendien gaven de onderzoeken onvoldoende informatie over randomisatie, allocatie en uitval.

Schijns et al. richtten zich in een in Nederland uitgevoerde RCT op patiënten met vitamine B12-deficiëntie na een gastric bypass.⁶ Ze includeerden patiënten met een vitamine B12 van < 200 pmol/l. Dit afkappunt is hoger dan dat in de Nederlandse standaard (148 pmol/l). De onderzoekers vergeleken orale behandeling (23 personen) met een tweemaandelijks injectie (27 personen). De behandelduur was een halfjaar. De cumulatieve doseringen gerekend over 90 dagen waren oraal 90 mg en intramusculair 3 mg.

In het artikel worden de gemiddelde serumwaarden van de beide groepen op de verschillende meetmomenten in een [figuur] weergegeven.

De 2 groepen verschillen niet significant in serumwaarden over de tijd (ANOVA; $p = 0,75$). In beide groepen stegen de serumwaarden vitamine B12 significant ten opzichte van de uitgangswaarden ($p < 0,001$). Bovendien hadden alle deelnemers in beide groepen aan het eind van het onderzoek een normale waarde vitamine B12 (> 200 pmol/l).

Het onderzoek is gedegen opgezet met aandacht voor zorgvuldige randomisatie en allocatie. Er werd niet geblindeerd maar omdat de uitkomstvariabele objectief is, doet dit niet af aan de kwaliteit van het onderzoek.

CONCLUSIE

Sinds het verschijnen van de NHG-Standaard Anemie is er een beperkte hoeveelheid nieuwe literatuur verschenen waarin orale en intramusculaire toediening van vitamine B12 met elkaar worden vergeleken. Geen van de onderzoeken is in de eerste lijn verricht. Enkele onderzoeken richtten zich specifiek op patiënten met megaloblastaire anemie of op patiënten die een gastric bypass hadden ondergaan. De doseringen verschillen tussen de onderzoeken. In totaal gaat het nog steeds om een klein aantal proefpersonen waardoor de kwaliteit van het bewijs laag blijft. Desondanks zijn de conclusies consistent. Er is geen aanwijzing dat vitamine B12-injecties superieur zijn aan orale behandeling. Op basis van de op dit moment beschikbare wetenschappelijke literatuur kan vitamine B12-deficiëntie conform de NHG-Standaard dus oraal worden behandeld. ■

LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Anemie. NHG-Standaard Anemie (eerste herziening). Huisarts Wet 2014;57:528-36.
2. Wiersma Tj, Woutersen-Koch H. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie. Huisarts Wet 2014;57:472-5.
3. B12 Kliniek Amsterdam. <https://www.b12kliniek.com>, geraadpleegd op 18 april 2020.
4. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B 12 versus intramuscular vitamin B 12 for vitamin B 12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD004655.
5. Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, et al. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. Hematology 2018;23:653-7.
6. Schijns W, Homan J, Van der Meer L, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2018;108:6-12.
7. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther 2003;25:3124-34.
8. Saraswathy AR, Dutta A, Simon EG, et al. Sa1100 Randomized open label trial comparing efficacy of oral versus intramuscular vitamin B12 supplementation for treatment of vitamin B12 deficiency. Gastroenterology 2012;142:S-216.
9. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998;92:1191-8.

Hazelhoff M, Stegmann ME. Geen voorkeur voor injectie bij vitamine B12-tekort. Huisarts Wet 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1101-7. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde: M. Hazelhoff, aios, m.hazelhoff@umcg.nl; M.E. Stegmann, huisarts en postdoconderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij een aios een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.