

Warum verwendet man noch «Cyano»-Cobalamin?

Leserbrief

Vitamin B₁₂ (Cobalamin)

- ist Cofaktor bei Methylierung von Homocystein und Methylmalonsäure in Methionin und Succinyl-Coenzym A, was bei der Synthese der Proteine und Nukleinsäuren eine entscheidende Rolle spielt [1];
- ist der physiologische Fänger, «Scavenger», des Stickstoffoxids (NO), der durch sogenannt induzierte NO-Synthetasen bei verschiedenen pathologischen Prozessen übermässig produziert wird [2, 3]. Das Cobaltatom des Vitamins B₁₂ reagiert mit NO und mit den daraus entstehenden Radikalen. Dabei wird Vitamin B₁₂ irreversibel inaktiviert, was wiederum zu dessen Mangel beitragen kann [4];
- beteiligt sich auf diese Weise auch an Oxido-Reduktionsprozessen, da NO und dessen Radikale einen wesentlichen Beitrag zum oxidativen Stress leisten [5, 6].

Früher schrieb man dem Vitamin-B₁₂-Mangel nur dessen extreme Folgen zu – makrozytäre Anämie und Myelopathie. Bedingt durch die Wirkungsweise des Vitamins B₁₂ wurde das Spektrum der Krankheiten viel breiter und reicht (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) von Depression, Schizophrenie, Demenz, Kopfschmerzen, Neurodermitis, Autoimmunkrankheiten und anderen chronischen Entzündungen bis zu Knochenschwäche, Fibromyalgie und chronischer Müdigkeit. Das Antidiabetikum Metformin kann auch zu Vitamin-B₁₂-Mangel führen [7]. Dementsprechend substituieren wir Vitamin B₁₂ immer häufiger. Je nach dem Grad der noch erhaltenen Resorption kann man einen Vitamin-B₁₂-Mangel hochdosiert (200- bis 500-mal des täglichen Bedarfs) oral mit Kapseln und Dragees oder mit intramuskulären Injektionen beheben. Es existieren mindestens vier Formen von Vitamin B₁₂: Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin, Methylcobalamin und Adenosylcobalamin [8]. Cyanocobalamin wird zu einem grossen Teil unverändert durch die Niere ausgeschieden und muss im Körper zuerst in Hydroxocobalamin, dann in wirksames Methylcobalamin umgewandelt werden [9]. Mit Ausnahme von Vitarubin®-Depot der Firma Streuli enthalten alle Vitamin-B₁₂-Präparate in der Schweiz das Cyanocobalamin, ob für die orale oder für die parenterale Verabreichung [10].

Cyanocobalamin entsteht bei der ursprünglichen alten Art seiner Isolierung. Im Körper wird es bei der Detoxikation der verschiedenen Stickstoffverbindungen produziert, die wir aus der Nahrung und aus der Luft, besonders bei Rauchern, aufnehmen oder im Stoffwechsel produziert werden [8].

Hydroxocobalamin wird auch für die Prävention und Behandlung der Intoxikation mit Nitroprussid verwendet [11]. Das bei diesen Reaktionen entstehende Cyanocobalamin wird durch die Niere schnell ausgeschieden, ein Grund dafür, warum man Cyanocobalamin öfters als Hydroxocobalamin spritzen muss [9, 10]. Die wesentlich langsamere Ausscheidung ist die Erklärung für die natürliche «Depotwirkung» des Letzteren.

Schon der Name «Cyano» schreckt etwas auf. In der Tat, es ist bereits seit den 1970er Jahren bekannt, dass Cyanocobalamin schädlich wirkt bei der tropischen und der Raucheramblyopie sowie bei der retrobulbären Neuritis, die in Begleitung von perniziöser Anämie eintreten kann [8, 12]. Einen ähnlich negativen Einfluss muss man bei anderen neurologischen und psychiatrischen Krankheiten befürchten, ganz zu schweigen von Schwangerschaften, besonders, wenn man mit höheren Dosen substituieren muss. In Grossbritannien darf man bereits seit Jahren nur Hydroxocobalamin spritzen [8]. Wegen seiner Lichtempfindlichkeit ist es für orale Formen kaum zu gebrauchen. Vermutlich stand früher keine geeignetere Substanz ausser Cyanocobalamin zur Verfügung. Vorläufig erst übers Internet ist nun aber auch Methylcobalamin verfügbar.

Können die Produzenten und/oder die Vertreiber von Vitamin-B₁₂-Präparaten in diesem Zusammenhang folgende Fragen beantworten:

- Ist es noch zu verantworten, Cyanocobalamin vor allem in der hochdosierten parenteralen Form zu produzieren und zu vertreiben?
- Warum ersetzt man Cyanocobalamin in den oralen Präparaten nicht durch Methylcobalamin?
- Weshalb ist in den Vitaminpräparaten für Schwangere, wenn auch in relativ kleinen Dosen, noch Cyanocobalamin enthalten?
- Warum warnt man nicht in den Beipackzetteln der Cyanocobalamin-Präparate vor den oben aufgeführten ungünstigen Wirkungen?

Peter Marko

Literatur

- 1 Dazzi H, Herren Th: Megaloblastäre Anämien. Vitamin-B12-(Cobalamin-) und Folsäuremangel und die Homocysteine Connection. *Swiss Med Forum*. 2005;5:431–7.
- 2 Quinn AC, Petros AJ, Vallance P: Nitric oxide: an endogenous gas. *Br J Anaesth*. 1995;74:443–51.
- 3 Kim SF, Huri DA, Snyder SH: Inducible nitric oxide synthase binds, 5-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2. *Science*. 2005;310:1965–70.
- 4 Doran M, Rassam SS, Jones M and Underhill S: Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ*. 2004;328:1364–6.
- 5 Haurani FI: The effects of free radicals on cobalamin and iron. *Free Radic Res Commun*. 1989;7:241–3.
- 6 Andersen JK: Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Med*. 2004;10 Suppl:S18–S25.
- 7 Zhao-Wei Ting R, Chun Szeto Ch, Ho-Ming Chan M, Kuen Ma K, Ming Chow K: Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1975–9.
- 8 Freeman AG: Cyanocobalamin- a case for withdrawal: discussion paper. *J R Soc Med*. 1992;85:686–7.
- 9 Hall CA, Begley JA, Green-Colligan PD: The availability of therapeutic hydroxocobalamin to cells. *Blood*. 1984;63:335–41.
- 10 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Documed AG, Basel, 2007.
- 11 Zerbe NF, Wagner BK: Use of vitamin B12 in the treatment and prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Crit Care Med*. 1993;23:465–7.
- 12 Freeman AG: Optic neuropathy and chronic cyanide intoxication: a review. *J R Soc Med*. 1988;81:103–6.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Marko
Heinestrasse 26
CH-9008 St. Gallen
peter.j.marko@hin.ch

Replik

Zum Einsatz von Cyanocobalamin und die dadurch möglicherweise resultierende Toxizität des Liganden Cyanid können wir Folgendes feststellen: Das wissenschaftliche Gremium des EFSA hat festgestellt, dass die tägliche Aufnahmemenge von HCN bis zu 372 µg/Person beträgt [1].

Diese Cyanidexposition wird als wahrscheinlich untoxisch angesehen. Die Menge CN, die gebunden in 1000 µg Cyanocobalamin aufgenommen wird, beträgt 19,2 µg. Daher ist die weitere Verwendung von Cyanocobalamin als Arzneimittel selbst in hohen Dosierungen absolut vertretbar.

Was den Ersatz von Cyanocobalamin durch Methylcobalamin betrifft, gilt festzuhalten, dass erste internationale Studienergebnisse Methylcobalamin sehr gute pharmakologische Eigenschaften bescheinigen. Die Entwicklung einer entsprechenden Arzneiform nimmt jedoch mehrere Jahre in Anspruch, ebenso die behördliche Registrierung. Dies widerspiegelt sich auch in der Tatsache, dass weltweit nur zwei Präparate mit dem Wirkstoff Methylcobalamin behördlich registriert sind.

Peter Marko zitiert in seinem Leserbrief eine Publikation von Freeman [2], in welcher die erwähnte Tabakamblyopie und retrobulbäre Neuritis als Folge einer chronischen Cyanidintoxikation klassifiziert werden. Anders als von Dr. Marko dargestellt, ist die Quelle des Cyanid in den genannten Fällen der Tabakrauch.

Im oben genannten Artikel wird festgehalten, dass Hydroxocobalamin als potenter Cyanidantagonist diese Störungen beheben kann, wohingegen Cyanocobalamin in diesem Zusammenhang unwirksam ist. Da Cyanocobalamin an diesen Erkrankungen nicht ursächlich beteiligt ist, besteht auch keine Pflicht für Warnungen in der Fachinformation.

Margot Lieberherr, Claudia Streuli

Korrespondenz:
Margot Lieberherr
Streuli Pharma AG
CH-8730 Uznach
infohuman@streuli-pharma.ch

Literatur

- 1 Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe, Verarbeitungshilfsstoffe und Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen (AFC), über Cyanwasserstoffsäure (Blausäure) in Aromen und anderen Lebensmittelzutaten mit aromatisierenden Eigenschaften. *The EFSA Journal*. 2004;105.
- 2 Freeman AG: Cyanocobalamin – a case for withdrawal: discussion paper. *J R Soc Med*. 1992;(85):686–7.