

Vitamine B₁₂-suppletie liever oraal dan parenteraal

Michiel Duyvendak en Gerrit J. Veldhuis

- Vitamine B₁₂-deficiëntie komt bij 5-10% van de Nederlandse bevolking voor.
- De vitamine B₁₂-spiegel dient bepaald te worden bij patiënten met hematologische of neurologische problemen, zoals megaloblastaire anemie of neuropathie, en bij patiënten met risicofactoren voor een deficiëntie van dit vitamine, zoals een atrofische gastritis of een tekort aan 'intrinsic factor'.
- Doel van dit artikel was om de literatuurgegevens over de effectiviteit van orale versus parenterale suppletie van vitamine B₁₂ uiteen te zetten.
- Uit 2 gerandomiseerde, gecontroleerde trials blijkt dat orale suppletie met 1000-2000 µg vitamine B₁₂ dd even effectief is in het verhogen van de spiegel als een standaard parenteraal doseerschema. Bovendien zijn de effecten op klinische eindpunten vergelijkbaar.
- Er zijn verschillende studies naar de dosis-effectrelatie uitgevoerd. Daaruit blijkt dat de minimale effectieve orale dosering 647-1032 µg/dag is.
- Het wordt aanbevolen om patiënten met een deficiëntie 1000 µg vitamine B₁₂ dd per os voor te schrijven, behalve bij slikproblemen, moeite met therapietrouw of bij ernstige klinische symptomen. Dan is parenterale toediening aangewezen.

In Nederland bestaat de therapie van eerste keuze bij een vitamine B₁₂-deficiëntie uit parenterale suppletie van dit vitamine. In sommige andere landen, zoals Zweden en Canada, wordt het echter als orale toediening voorgeschreven. 70-80% van de vitamine B₁₂-suppletie therapieën vindt daar per os plaats. Hoewel orale suppletie gemakkelijker toepasbaar lijkt dan periodieke injecties bij de huisarts, vindt dit weinig navolging in Nederland. Mogelijke redenen hiervoor zijn het niet bekend zijn met deze toedieningswijze of twijfels aan de orale absorptie van vitamine B₁₂.¹ De effectiviteit van orale suppletie van vitamine B₁₂ bij pernicioze anemie bleek echter al in een onderzoek uit 1968.² Sommige auteurs beweren dan ook dat de effectiviteit van orale toediening van dit vitamine een van de best bewaarde geheimen in de geneeskunde is.³

Doel van dit overzicht is om de bewijslast van de effectiviteit van orale versus parenterale suppletie van vitamine B₁₂ uiteen te zetten.

VITAMINE B₁₂-DEFICIËNTIE

SYMPTOMEN

Vitamine B₁₂-deficiëntie kan leiden tot een veelheid aan verschijnselen, zoals megaloblastaire anemie, algehele zwakte, spierzwakte en neurologische stoornissen. De laatsten zijn uitingen van de gecombineerde strengziekte, een aandoening van de achter- en zijstrengen van het ruggenmerg, waarbij soms ook de perifere zenuwen, de N. opticus en de hersenen betrokken zijn, en die veroorzaakt wordt door een vitamine B₁₂-deficiëntie. Andere

Antonius Ziekenhuis, Sneek.

Afd. Klinische Farmacie: drs. M. Duyvendak, ziekenhuisapotheker (tevens: Rijksuniversiteit Groningen, afd. Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Groningen).

Afd. Interne Geneeskunde:

dr. G.J. Veldhuis, internist-hematoloog.

Contactpersoon: drs. M. Duyvendak (m.duyvendak@antonius-sneek.nl).

verschijnselen hiervan zijn onder andere prikkelingen in, en gevoelloosheid van voeten en handen. De ernst van de anemie correspondeert vaak niet met de ernst van neurologische stoornissen.⁴

Naast deze klassieke symptomatologie zijn bij ouderen echter ook meer atypische neuropsychiatrische symptomen en een toegenomen vermoeidheid gedocumenteerd als uiting van een vitamine B₁₂-deficiëntie. Waarschijnlijk heeft deze uiting een veel hogere prevalentie dan de klassieke beelden.⁵

RISICOFACTOREN

Risicofactoren voor het ontstaan van een vitamine B₁₂-deficiëntie zijn: hypo- en achloorhydrie (een tekort of ontbreken van zoutzuur in het maagsap), atrofische gastritis, maagresectie, deficiëntie van 'intrinsic factor' of pancreasenzymen, bacteriële overgroei van de dunne darm en parasitaire infecties zoals giardia lamblia. Ook het gebruik van metformine of langdurig gebruik van een protonpompremmer, kan een vitamine B₁₂-deficiëntie veroorzaken. Een vitamine B₁₂-deficiëntie kan ook, zij het zelden, ontstaan bij een voedingsdeficiëntie ten gevolge van een streng vegetarisch dieet.^{6,7}

DEFINITIE EN PREVALENTIE

Er worden in klinische trials veel verschillende grenzen gehanteerd met betrekking tot de definitie van een vitamine B₁₂-deficiëntie, variërend van 140 tot 260 pmol/l. In Nederland spreekt men veelal van een deficiëntie bij een bloedwaarde onder de 150 pmol/l. Een verlaagde vitamine B₁₂-spiegel in het bloed weerspiegelt namelijk een klinisch relevante deficiëntie van dit vitamine, bleek uit een Nederlands onderzoek bij oudere ziekenhuispatiënten.⁸ Uit ander onderzoek bleek echter ook dat de bloedspiegel niet altijd discriminerend is voor de ernst van de vitamine B₁₂-deficiëntie. Bij patiënten met een vitamine B₁₂-spiegel van 100-200 pmol/l lijkt de serumconcentratie van methylmalonzuur (MMA) een goede voorspeller te zijn voor de ernst van de vitamine B₁₂-deficiëntie.⁹ Bij de omzetting van methylmalonyl-co-enzym-A naar succinyl-co-enzym-A dient vitamine B₁₂ namelijk als cofactor. Een tekort aan dit vitamine resulteert derhalve in een stijging van de MMA-concentratie.¹⁰

Als men vitamine B₁₂-deficiëntie definieert als een bloedwaarde van het vitamine < 150 pmol/l, dan bedraagt de prevalentie 5-10% in Nederland.¹¹ In het framingham-onderzoek werd een vitamine B₁₂-deficiëntie, gedefinieerd als een bloedwaarde < 258 pmol/l, vastgesteld bij 40,5% van de bevolking ouder dan 65 jaar.¹²

Patiënten met een vitamine B₁₂-spiegel < 100pmol/l, of met een spiegel van 100-200pmol/l in combinatie met een MMA-spiegel van > 260 nmol/l, dienen behandeld te worden.

LITERATUURONDERZOEK

In maart 2009 voerden wij een literatuursearch uit met behulp van *Medline*. De zoektermen die werden gebruikt waren: 'Vitamin B 12'[MeSH] and 'Administration, Oral'[MeSH]. Vervolgens werden alle gerandomiseerde klinische trials (n = 29) beoordeeld op relevantie voor de vraagstelling. Onderzoeken met gezonde proefpersonen werden geëxcludeerd. Dit artikel betreft een niet systematisch review van 6 gerandomiseerde klinische trials, waarbij 2 studies een directe vergelijking tussen orale en parenterale toediening beschrijven.

Indien van toepassing, werden de vitamine B₁₂-spiegels omgerekend van pg/ml naar de in Nederland gangbare eenheid pmol/l, door vermenigvuldiging met 0,74.

ORALE TOEDIENING VERSUS PARENTERALE

In een gerandomiseerde, open-label, gecontroleerde trial werden de effecten van orale toediening van vitamine B₁₂, in de vorm van cyanocobalamine, vergeleken met die van intramusculaire toediening. In dit onderzoek werden 33 patiënten met pernicieuze anemie, atrofische gastritis, ileum-resectie en diëtaire deficiëntie geïnccludeerd. Aan het begin van het onderzoek hadden alle patiënten een vitamine B₁₂-spiegel < 119 pmol/l en een verhoogde MMA- en/of verhoogde homocysteïnespiegel. De patiënten kregen gedurende 4 maanden vitamine B₁₂ in een dosering van 2000 µg 1 dd per os of in een dosering van 1000 µg intramusculair, toegediend op dag 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 en 90. Bij aanvang van de studie hadden in iedere groep 4 patiënten neurologische verschijnselen. Na 2 en 4 maanden waren de vitamine B₁₂-spiegels in de orale groep significant hoger dan in de intramusculaire groep (tabel). De neurologische complicaties verdwenen geheel of gedeeltelijk in beide groepen. In dit onderzoek werden zowel van de orale als intramusculaire toedieningsvorm geen bijwerkingen vastgesteld.¹³

In een tweede gerandomiseerde open-label-trial werden patiënten met megaloblastaire anemie geïnccludeerd. Een deel van de patiënten (15%) had tevens neuropathie, geheugenverlies (12%) of verlies van tastzin (5%). De patiënten kregen gedurende 10 dagen 1000 µg vitamine B₁₂ dd, dat zij of per os innamen (n=26) of intramusculair (n=34) toegediend kregen. Dit werd vervolgens 1x per week gedurende 4 weken herhaald, gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 1x per maand. Op dag 0, 10, 30 en 90 werd het bloedbeeld bepaald, dat wil zeggen het aantal witte bloedcellen en trombocyten, het 'mean corpuscular volume' (MCV) en de hemoglobineconcentratie. Op dag 0 en 90 werd tevens de vitamine B₁₂-spiegel gemeten. Er was een stijging van de vitamine B₁₂-spiegel (zie tabel). Ook was er een significante verbetering van de waarden van het bloedbeeld en herstelden de neurologi-

TABEL Resultaten van 2 gerandomiseerde klinische trials naar het effect van orale versus parenterale toediening van vitamine B₁₂ op de bloedspiegels van dit vitamine

studie	dosering		dag bepaling	vitamine B ₁₂ -spiegel, in pmol/l (SD)		p-waarde
	oraal	parenteraal		oraal	parenteraal	
Kuzminski, 1998 ¹³	2000 µg dd gedurende 4 maanden	1000 µg dd	0	69 (34)	70 (68)	n.s*
		op dag 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30,	60	476 (243)	227 (87)	< 0,001*
		60 en 90	120	744 (441)	241 (122)	< 0,001*
Bolaman, 2003 ¹⁴	1000 µg dd gedurende 10 dagen, vervolgens 1x week gedurende 4 weken, daarna 1x per maand	1000 µg dd gedurende	0	72,9 (54,8)	70,2 (59,1)	< 0,001†
		10 dagen, vervolgens 1x week	90	213,8 (0,2)	225,5 (40,2)	
		gedurende 4 weken, daarna 1x per maand				

n.s. = niet significant

*Oraal versus parenteraal

†Ten opzichte van dag 0, zowel voor oraal als parenteraal

sche afwijkingen in het merendeel van de gevallen. Op alle eindpunten werd geen verschil in uitkomsten tussen beide groepen gevonden.¹⁴

Bovenstaande studies zijn relatief klein met een beperkte follow-up. Wel blijkt dat orale suppletie bij patiënten met verschillende oorzaken van vitamine B₁₂-deficiëntie even effectief is als parenterale suppletie, zowel in het verhogen van vitamine B₁₂-spiegels als op klinische eindpunten.¹⁵

OPTIMALE ORALE DOSERING

Slechts 1% van de orale dosering vitamine B₁₂ wordt opgenomen door passieve diffusie, zonder aanwezigheid van intrinsic factor. Aangezien de dagelijkse vitamine B₁₂ behoefte ca 2,5 µg/dag is, zou een dosering van 250 µg de minimale dosis moeten zijn.¹⁶

Bij 31 oudere patiënten met een vitamine B₁₂-spiegel van 100-150 pmol/l, zonder malabsorptie of pernicieuze anemie, werd aangetoond dat orale toediening van 50 µg cyanocobalamine per dag gedurende 1 maand een significante stijging van de vitamine B₁₂-spiegel veroorzaakte. Deze dosering was echter niet bij alle patiënten effectief, waardoor een hogere dosering aanbevolen wordt.¹⁷

Een gerandomiseerde dosis-effectstudie bij patiënten die tenminste 1 maand in het ziekenhuis waren opgenomen en die bij ziekenhuisopname een vitamine B₁₂-spiegel van <162 pmol/l hadden, liet zien dat een orale dosering van 5,9 µg dd voldoende was voor een stijging van de vitamine B₁₂-spiegel met 37 pmol/l.¹⁸ De klinische relevantie van deze bevinding blijft onduidelijk.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label onderzoek onder 42 Indiase vegetarische vrouwen, waarbij de controlegroep gekookte groene groentes of placebo kreeg, bleek dat inname van 500 µg vitamine B₁₂ 1 dd gedurende 6 weken een significante verhoging gaf van de spiegel, in tegenstelling tot de controlegroep. Tevens

verdween de macrocytose, die bij aanvang van de studie bij 2 vrouwen was vastgesteld. Dit onderzoek is echter onvoldoende representatief om op basis ervan uitspraken over de dosering te doen.¹⁹

In een gerandomiseerd, dubbel-blind dosis-effectonderzoek (n = 25) werd vastgesteld dat de benodigde dosering vitamine B₁₂ om 80-90% van de maximale reductie van MMA-spiegels te bereiken, 647-1032 µg/dag bedroeg. Het betrof hier patiënten > 70 jaar met een vitamine B₁₂-spiegel van 100-300 pmol/l en een MMA-spiegel van ≥ 260 nmol/l.²⁰

Tenslotte bleek in een ander gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek, bij patiënten met een milde vitamine B₁₂-deficiëntie (100-300 pmol/l en een MMA-spiegel ≥ 320 nmol/l) bleek inname van 1000 µg vitamine B₁₂ dd per os geen effect te hebben op de cognitieve functie.²¹

Uit bovenstaande onderzoeken kan vastgesteld worden dat voor suppletie van vitamine B₁₂ een orale dosering van 1000 µg dd, met in achtname van de beschikbare preparaten, de optimale dosering is.

INDICATIES EN CONTRA-INDICATIES

Uit de verschillende onderzoeken blijkt dat orale therapie ook effectief is bij patiënten met klinische symptomen, al dan niet veroorzaakt door het ontbreken van intrinsic factor. Waarschijnlijk is de onfysiologisch hoge dosering die toegepast wordt, voldoende om voor adequate opname te zorgen.

De contra-indicaties voor orale therapie lijken onvoldoende therapietrouw, problemen met orale toediening van medicatie door slikproblemen, misselijkheid of diarree te zijn.

Mogelijk is orale vitamine B₁₂-suppletie niet toereikend bij patiënten met ernstige neurologische manifestaties.

LEERPUNTEN

- Vitamine B₁₂-deficiëntie komt bij 5-10% van de Nederlandse bevolking voor.
- Het kan leiden tot megaloblastaire anemie, gecombineerde strengziekte met algehele spierzwakte en neurologische stoornissen, en bij ouderen tot atypische neuropsychiatrische symptomen en toegenomen vermoeidheid.
- Patiënten met een vitamine B₁₂-spiegel < 100 pmol/l, of met een spiegel van 100-200 pmol/l in combinatie met een methylmalonzuur (MMA)-spiegel van > 260 nmol/l, dienen gesuppleerd te worden.
- In Nederland geeft men deze suppletie parenteraal, maar in andere landen al jaren per os.
- Bij patiënten met een vitamine B₁₂-deficiëntie is orale suppletie in een dosering van 1000 µg dd gelijkwaardig aan parenterale, zowel in het verhogen van de vitamine B₁₂-spiegel als in het bereiken van klinische eindpunten.
- Orale suppletie van vitamine B₁₂ is een effectieve en patiëntvriendelijke aanvulling op de behandelmogelijkheden bij vitamine B₁₂-deficiëntie.

Bij deze patiënten wordt aanbevolen met parenterale therapie te starten.²² Daarnaast heeft ervaring uitgewezen dat sommige patiënten onvoldoende effect ondervinden van de orale therapie. Indien de vitamine B₁₂-spiegel ondanks een adequate orale dosering niet herstelt, zal in deze gevallen parenterale therapie aangewezen zijn.^{23,24}

PREPARATEN

Op de Nederlandse markt zijn er verschillende leveranciers die vitamine B₁₂-preparaten produceren in een dosering <500 µg/tablet, al dan niet in combinatie met foliumzuur en/of pyridoxine. Het staat niet vast of deze combinatie effectiever is bij een vastgestelde vitamine B₁₂-deficiëntie, al dan niet vergezeld van een verhoogde homocysteïne-spiegel.

Ook zijn er vele leveranciers die vitamine B₁₂ in een dosering van 1000 µg/tablet produceren. Deze tabletten zijn via drogist of apotheek beschikbaar. Tenslotte is er een preparaat met 10 mg vitamine B₁₂ per tablet. De noodzaak van een dergelijk hoge dosering is vooralsnog niet vastgesteld.

Voor sublinguale toepassing is een vitamine B₁₂-spray beschikbaar. Er is 1 gerandomiseerd onderzoek naar deze toedieningsvorm van vitamine B₁₂, waaruit bleek dat zij even effectief is in het verhogen van de vitamine B₁₂-spiegel als orale inname.²⁵ Over de effectiviteit van sublinguale spray op de symptomen van een vitamine B₁₂-deficiëntie zijn geen gegevens gepubliceerd.

De in de VS geregistreerde intranasale toedieningsvorm van vitamine B₁₂ is in Nederland niet beschikbaar.

Alle bovengenoemde producten worden niet vergoed in

het basispakket. Een Engels onderzoek toonde aan dat de kosten van orale suppletie therapie beduidend lager zijn dan die van parenterale.²⁶ Het feit dat in Nederland de goedkopere en eenvoudigere toedieningswijze echter niet vergoed wordt, kan voor een deel van de patiënten toch een barrière vormen. De gemiddelde prijs van 90 tabletten bedraagt circa 10-22 euro.

KANTTEKENING

Kanttekeningen bij ons literatuuronderzoek zijn dat mogelijk niet alle relevante studies geïnccludeerd werden, omdat wij alleen *Medline* raadpleegden, en dat er sprake kan zijn van publicatiebias. Ook geven de studies weinig inzicht in de relatie tussen de effectiviteit van orale suppletie enerzijds en de oorzaak van de vitamine B₁₂-deficiëntie of de ernst van de klinische symptomen anderzijds. Tenslotte zijn er geen studies met een lange follow-up.

CONCLUSIE

Een tekort aan vitamine B₁₂ is een veel voorkomend probleem, vooral bij oudere patiënten. Bepaling van de vitamine B₁₂-concentratie in het serum is aangewezen bij patiënten met een (megaloblastaire) anemie, bij patiënten met neurologische schade door demyelinisatie, en bij patiënten met risicofactoren voor een vitamine B₁₂-deficiëntie.

De effectiviteit van orale suppletie van vitamine B₁₂ is al sinds 1968 bekend. Tot op heden heeft dit concept alleen in Zweden en Canada veel navolging gevonden. Twee kleine vergelijkende onderzoeken laten zien dat orale suppletie veilig en effectief is. Zowel de vitamine B₁₂-spiegels als de MMA-spiegels verbeteren in gelijke mate als bij parenterale suppletie. Bovendien zijn de effecten op klinische eindpunten gelijkwaardig.

Een dagelijkse dosering van 1000 µg vitamine B₁₂ dd per os blijkt een adequate dosis te zijn. Parenterale therapie heeft op basis van de gevonden onderzoeksresultaten alleen nog een plaats bij patiënten met ernstige klinische symptomen, met slikproblemen of patiënten die moeite hebben met therapietrouw.

M. de Vries beoordeelde het manuscript

Aanvaard op 25 augustus 2009

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B485

➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk

LITERATUUR

- 1 Jones R. Swallow your pride. *Can Fam Physician* 2008; 54:978-979.
- 2 Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand*. 1968;184:247-58
- 3 Graham ID, Jette N, Tetroe J, Robinson N, Milne S, Mitchell SL. Oral cobalamin remains medicine's best kept secret. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44:49-59.
- 4 Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Silverentand WGI, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2003; 46:21-29.
- 5 La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:20-29.
- 6 Festen HP. Fysiologie en pathofysiologie van de 'intrinsic factor'-secretie en de cobalamine(vitamine B12)-absorptie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136:1851-1856.
- 7 Vrijens BE, van der MJ. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150:460.
- 8 van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, van den Broek WJ et al. Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. *Neth J Med* 2000; 57:41-49.
- 9 Wiersinga WJ, De Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:2789-2794.
- 10 Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994;96:239-46.
- 11 Voedingscentrum. Zo eet Nederland. Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Den Haag: Voedingscentrum; 1998
- 12 Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2-11.
- 13 Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92:1191-1198.
- 14 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. *Clin Ther* 2003; 25:3124-3134.
- 15 Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004655.
- 16 Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging* 1998; 12:277-292.
- 17 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; 50:146-151.
- 18 Blacher J, Czernichow S, Raphael M, Roussel C, Chadeaux-Vekemans B, Morineau G et al. Very low oral doses of vitamin B-12 increase serum concentrations in elderly subjects with food-bound vitamin B-12 malabsorption. *J Nutr* 2007; 137:373-378.
- 19 Yajnik CS, Lubree HG, Thuse NV, Ramdas LV, Deshpande SS, Deshpande VU et al. Oral vitamin B12 supplementation reduces plasma total homocysteine concentration in women in India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16:103-109.
- 20 Eussen SJMP, de Groot LCPG, Clarke R, MD et al. Oral Cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency, a dose-finding trial. *Arch Int Med*, 2005; 165:1167-72.
- 21 Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:361-370.
- 22 Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin b(12)-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1268-1272.
- 23 Norberg B. Turn of tide for oral vitamin B12 treatment. *J Intern Med* 1999; 246:237-238.
- 24 Solomon LR. Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocystinemia and methylmalonic acidemia in apparently normal subjects. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:275-278.
- 25 Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:635-638.
- 26 Vidal-Alaball J, Butler CC, Potter CC. Comparing costs of intramuscular and oral vitamin B12 administration in primary care: a cost-minimization analysis. *Eur J Gen Pract* 2006; 12:169-173.