

Monatsschr Kinderheilkd 2023 · 171:717–725  
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01008-5>  
Eingegangen: 6. Juli 2020  
Angenommen: 29. Juli 2020  
Online publiziert: 2. September 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

#### Redaktion

B. Koletzko, München  
T. Lücke, Bochum  
E. Mayatepek, Düsseldorf  
N. Wagner, Aachen  
S. Wirth, Wuppertal  
F. Zepp, Mainz



Gwendolyn Gramer · Georg F. Hoffmann

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin,  
Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

# Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas

Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei Neugeborenen wird meist durch einen mütterlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel verursacht. Unerkannt führt ein schwerer Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel beim Kind zu irreversiblen neurologischen Schädigungen. Eine Früherkennung durch das Neugeborenen-screening wird derzeit in Pilotprojekten evaluiert. Für die Behandlung des Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels im Neugeborenen- und Säuglingsalter wird häufig zunächst eine intramuskuläre Applikation von Vitamin B<sub>12</sub> verwendet. Als Alternative wird von den Autoren ein ausschließlich orales Supplementationschema mit Vitamin B<sub>12</sub> vorgestellt.

Weitere Informationen zum Pilotprojekt Neugeborenen-screening 2020 des Screeningzentrums Heidelberg finden Sie unter: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Pilotprojekt-NGS-2020.141868.0.html>.

Ausführliche Ergebnisse zum Neugeborenen-screening auf Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel wurden im *Journal of Pediatrics* publiziert: Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mütze U, Posset R, Weiss KH, Hoffmann GF\*, Okun JG\* (\*equal contributions). Newborn screening for vitamin B<sub>12</sub> deficiency in Germany – Strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020; 216:165–172.e4.

#### Begleitend zur Publikation erschienenes Editorial im *Journal of Pediatrics*

Hawthorne S, Levy H. Can newborn screening for vitamin B12 deficiency be incorporated into all newborn screening programs? (Editorial). *J Pediatr*. 2020 Jan; 216:9–11.e1.

## Hintergrund

### Ursachen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels

Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei Neugeborenen ist meist maternal bedingt, beispielsweise durch zu geringe Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> über die Nahrung im Rahmen einer veganen oder vegetarischen Ernährung oder unerkannte gastrointestinale Resorptionsstörungen bei der Mutter. Beim Kind führt ein schwerer, unerkannter Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu irreversiblen neurologischen Schädigungen und einer dauerhaften Entwicklungsstörung, die meist erst im zweiten Lebenshalbjahr klinisch erkannt wird [7, 14, 27]. Patienten mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, die erst symptomatisch diagnostiziert werden, zeigen nach Beginn der Supplementation mit Vitamin B<sub>12</sub> zwar eine Besserung der Symptome, die neurologischen und intellektuellen Langzeitergebnisse dieser Patienten belegen aber häufig deutliche bleibende Beeinträchtigungen [3, 7, 14, 23]. Wird ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel hingegen früh präsymptomatisch erkannt und erfolgen therapeutische Gaben von Vitamin B<sub>12</sub>, kann dem Kind durch die frühe Behandlung eine normale Entwicklung ermöglicht werden. Unter der Voraussetzung einer effektiven Screeningstrategie aus Trockenblutproben erscheint uns der Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel somit auch eine geeignete neue Zielkrank-

heit für das Neugeborenen-screening [8, 22].

Im Jahr 2017 erschien in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* eine Kasuistik von Frau Dr. Franssen et al. zum Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei Säuglingen, bedingt durch eine vegane Ernährung der Mutter [5]. Hierzu verfassten wir einen Kommentar im Leserforum zur Möglichkeit der Früherkennung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Neugeborenen-screening im Rahmen von aktuellen Pilotprojekten [10]. Mittlerweile wurden im Rahmen solcher Projekte bereits zahlreiche Kinder mit maternal bedingtem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel identifiziert und früh behandelt [8, 22, 26]. Mit einer Inzidenz von bis zu einem betroffenen Kind unter 5300 untersuchten Neugeborenen war im Pilotprojekt „Neugeborenen-screening 2020“ am Screeningzentrum Heidelberg der maternal bedingte Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel häufiger als jede andere der metabolischen Zielkrankheiten des aktuellen Regelscreenings in Deutschland [4, 8, 12]. Für die Behandlung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Neugeborenen- und Säuglingsalter wird bislang häufig zunächst eine parenterale, intramuskuläre Applikation von Vitamin B<sub>12</sub> verwendet. Als Alternative wird von den Autoren hier ein ausschließlich orales standardisiertes Supplementationschema mit Vitamin B<sub>12</sub> vorgestellt. Zusätzlich werden mögliche Ursachen

**Tab. 1** Labordiagnostik zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels bei Neugeborenen und Säuglingen

Parameter	Untersuchungsmaterial	Materialmenge <sup>a</sup>
<i>Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushalt</i>		
Vitamin B <sub>12</sub> , Folsäure	Serum	1–2 ml (laborabhängig)
Ggf. Holo-Transcobalamin (falls verfügbar)	Serum	1 ml
Methylmalonsäure	EDTA-Plasma oder Serum und/oder Urin	0,5 ml Plasma/Serum 5–10 ml Spontanurin
Homozystein	EDTA-Plasma oder Serum	0,2 ml Plasma/Serum
<i>Zusätzliche Parameter</i>		
Blutbild	EDTA-Blut	–
Ferritin (aufgrund eines häufig gleichzeitig bestehenden Eisenmangels Bestimmung initial und erneut im weiteren Verlauf)	Heparin-Plasma oder Serum (laborabhängig)	–

EDTA Ethylendiamintetraacetat

<sup>a</sup>Materialmengen können sich in Abhängigkeit von Methode und Labor unterscheiden

des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels bei Mutter und Kind sowie Empfehlungen zur Diagnostik dargestellt.

### Früherkennung durch Neugeborenen- und Säuglingsalter Screening auf Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

Im Rahmen von aktuellen Pilotprojekten zur Erweiterung des Neugeborenen- und Säuglingsalter Screenings um bis zu 27 zusätzliche Zielkrankheiten einschließlich des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels in einzelnen Screeningzentren, z. B. München, Hannover und Heidelberg, wurden mittlerweile bereits mehr als 100 Kinder mit maternal bedingtem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel identifiziert [8, 22, 26]. In diesen Pilotprojekten werden sog. Second-tier (Zwei-Stufen)-Strategien angewendet, bei welchen in einem Teil der Proben nach Auffälligkeiten von Primärparametern im Screening mittels Tandemmassenspektrometrie aus derselben Blutprobe weitere, für die jeweilige Zielkrankheit deutlich spezifischere Metaboliten bestimmt werden.

Vitamin B<sub>12</sub> ist essenziell für die Funktion der Enzyme Methionin-Synthase und Methylmalonyl-CoA-Mutase. Durch Beeinträchtigung der enzymatischen Reaktionen infolge eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels kommt es zu einem Anstieg der sog. „funktionellen Marker“ Homozystein und Methylmalonsäure sowie ggf. von Methylcitrat. In

Abhängigkeit von den für das Screening gewählten Algorithmen finden sich unterschiedliche Häufigkeiten des im Neugeborenen- und Säuglingsalter detektierten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels zwischen 1:30.000 Neugeborenen bei Anwendung einer Second-tier-Strategie mit Bestimmung von Methylmalonsäure [22] und 1:5300 Neugeborenen bei Anwendung von 2 Second-tier-Strategien mit Bestimmung von Methylmalonsäure, Methylcitrat [20] sowie von Homozystein [6] aus einer Neugeborenen- und Säuglingsalter Screeningprobe [8, 9]. Unter 176.702 Neugeborenen fanden wir im Heidelberger Pilotprojekt unter Anwendung von 2 Second-tier Strategien 33 Kinder mit bestätigtem maternal bedingtem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel [8, 12]. Die Häufigkeit von 1:5300 betroffenen Neugeborenen umfasst allerdings neben schweren Formen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels, bei denen ohne frühe Behandlung ein hohes Risiko bleibender Schädigungen für das Kind besteht, auch leichtere Formen, deren klinische Bedeutung bisher noch nicht abschließend geklärt ist.

### Diagnostik des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels

Empfehlungen zur Labordiagnostik bei Verdacht auf Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und zur Verlaufskontrolle unter Therapie sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Die alleinige Bestimmung des Vitamin-B<sub>12</sub>-

Spiegels ist nicht ausreichend, da ein schwerer funktioneller Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (erkennbar durch Erhöhung der funktionellen Marker Homozystein und/oder Methylmalonsäure) bereits bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln im unteren Normbereich vorliegen kann [11]. Daher sollte die Evaluation des Vitamin-B<sub>12</sub>-Status immer auch die funktionellen Marker Homozystein und Methylmalonsäure einschließen.

### Behandlung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Neugeborenen- und Säuglingsalter – orales Supplementationschema

Für die Behandlung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Neugeborenen- und Säuglingsalter wurde bislang häufig zunächst eine parenterale, intramuskuläre Applikation von Vitamin B<sub>12</sub> verwendet [13]. Dieses Therapieregime ist allerdings invasiv und schmerzhaft und somit in seiner Anwendung für die Eltern häufig emotional belastend. Als Alternative wurden orale Behandlungsschemata u. a. für Erwachsene und ältere Säuglinge und Kinder berichtet [2, 15, 25]. Standardisierte Empfehlungen für das Neugeborenen- oder Säuglingsalter gibt es hierzu bislang nicht. Im Rahmen des Pilotprojektes „Neugeborenen- und Säuglingsalter Screening 2020“ am Screeningzentrum Heidelberg wurde von den Autoren für die Behandlung von Kindern mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel nach Detektion über das Neugeborenen- und Säuglingsalter Screening eigens ein ausschließlich orales Supplementationschema mit Vitamin B<sub>12</sub> entwickelt und dessen erfolgreiche Anwendung in Bezug auf eine rasche Normalisierung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes des Kindes im Rahmen der Studie dokumentiert und publiziert [8, 12].

### Ziel dieser Arbeit

Aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit eines standardisierten Behandlungsschemas für die orale Supplementation von Vitamin B<sub>12</sub> im Säuglingsalter und zahlreichen diesbezüglichen Nachfragen niedergelassener Kollegen und externer Kliniken möchten wir das von uns entwickelte und erfolgreich angewandte Supplementationschema hier darstellen.

Hier steht eine Anzeige.



G. Gramer · G. F. Hoffmann

**Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas****Zusammenfassung**

**Hintergrund.** Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ist bei Neugeborenen meist bedingt durch einen mütterlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Beim Kind führt ein schwerer, unerkannter Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu irreversiblen neurologischen Schädigungen und einer dauerhaften Entwicklungsstörung, die meist erst im zweiten Lebenshalbjahr klinisch erkannt wird. Eine Früherkennung durch das Neugeborenen-Screening wird derzeit in Pilotprojekten evaluiert.

**Fragestellung.** Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über mögliche Ursachen eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels und präsentiert erfolgreiche Ansätze zur Früherkennung durch das Neugeborenen-Screening sowie Empfehlungen zur Diagnostik bei Mutter und Kind. Für die Behandlung des Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels im Neugeborenen- und Säug-

lingsalter wird bislang häufig zunächst eine intramuskuläre Applikation von Vitamin B<sub>12</sub> verwendet. Als Alternative wird von den Autoren ein ausschließlich orales Supplementationschema mit Vitamin B<sub>12</sub> vorgestellt.

**Ergebnisse.** Im Rahmen des Pilotprojektes „Neugeborenen-Screening 2020“ am Screeningzentrum Heidelberg wurde für die Behandlung von Kindern mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel nach Detektion über das Neugeborenen-Screening ein standardisiertes ausschließlich orales Supplementationschema mit Vitamin B<sub>12</sub> entwickelt und erfolgreich angewendet. Dieses besteht in der Verabreichung von Vitamin B<sub>12</sub> 0,5 mg/Tag p.o. über 3 Tage in Form eines Flüssigpräparates, gefolgt von 0,1 mg/Tag p.o. Über die erste Woche erfolgt zusätzlich die Gabe von 0,4 mg

Folsäure pro Tag p.o. Nach Normalisierung aller Parameter des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes (einschließlich der funktionellen Marker Homozystein und Methylmalonsäure) erfolgt während der Stillzeit eine Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementation in Erhaltungsdosis von 5 µg/Tag p.o. bis zur sicheren Einführung fleischhaltiger Beikost bzw. von Vitamin-B<sub>12</sub>-haltiger Nahrung.

**Schlussfolgerung.** Das hier dargestellte rein orale Behandlungsschema für den Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel stellt eine effektive, kostengünstige, schmerzlose und damit besonders kinderfreundliche Behandlung dar.

**Schlüsselwörter**

Vitamin B<sub>12</sub> · Neugeborenen-Screening · Maternal · Behandlung · Prävention · Ernährung

**Vitamin B12 deficiency in newborns and infants—Causes, early detection, diagnostics and presentation of a primary oral treatment scheme****Abstract**

**Background.** Vitamin B12 deficiency is mostly of maternal origin in newborns. Children with severe unrecognized vitamin B12 deficiency are asymptomatic at birth but develop severe multisystemic symptoms, including irreversible neurological impairment and permanent developmental disorders, which are mostly clinically first recognized in the second half-year of life. Early detection enables presymptomatic treatment of vitamin B12 deficiency. Strategies for detection of vitamin B12 deficiency by newborn screening (NBS) are currently being evaluated in pilot studies.

**Objective.** This article provides an overview of possible causes of vitamin B12 deficiency and presents novel successful approaches to newborn screening for vitamin B12 deficiency

as well as recommendations for diagnostics of mother and child. Treatment of vitamin B12 deficiency in newborns and infants is mainly performed by intramuscular injections. As an alternative the authors present a standardized regimen of exclusively oral vitamin B12 supplementation.

**Results.** In the context of the pilot project “Newborn Screening 2020” at the Heidelberg NBS center a standardized regimen of exclusively oral vitamin B12 supplementation has been developed and successfully utilized for children with vitamin B12 deficiency detected by NBS. This consists of oral vitamin B12 supplementation 0.5 mg per day (liquid preparation) for 3 days, followed by 0.1 mg per day. During the first week folic acid 0.4 mg per day is also orally supplemented. After

normalization of all markers of vitamin B12 metabolism (especially the functional markers methylmalonic acid and homocysteine) oral vitamin B12 supplementation is continued in a maintenance dosage of 5 µg/day during breastfeeding until complementary foods containing meat or vitamin B12-containing formula have been reliably introduced.

**Conclusion.** The regimen of oral vitamin B12 supplementation presented here is an effective, cost-efficient, painless, and therefore especially child-friendly treatment.

**Keywords**

Vitamin B12 · Newborn screening · Maternal · Treatment · Prevention · Nutrition

**Standardisiertes orales Behandlungsschema**

Zur raschen Normalisierung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes und Auffüllung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Speicher wird zunächst eine hoch dosierte Supplementation mit Vitamin B<sub>12</sub> nach unten genanntem Schema (■ Tab. 2) durchgeführt.

Dieses besteht in der Supplementation von Vitamin B<sub>12</sub> 0,5 mg/Tag p.o. über 3 Tage in Form eines Flüssigpräparates (z. B. 0,5 ml Vitamin B<sub>12</sub> liquid von Pure encapsulations®, Methylcobalamin (pro medico GmbH, Unterhaching, Deutschland), gefolgt von 0,1 mg/Tag p.o. Über die erste Woche sollte zusätzlich auch 0,4 mg Folsäure pro Tag oral

verabreicht werden (z. B. Folsan 0,4 mg Tbl.; Teofarma S.R.I. Fabio Ferrara, Valle Salimbene, Italien). Nach ca. 2 Wochen erfolgen eine Kontrolle sämtlicher Laborparameter des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes einschließlich der funktionellen Marker Methylmalonsäure und Homozystein (■ Tab. 1) und eine Fortsetzung der oben genannten Supplementation von Vita-

**Tab. 2** Orales Behandlungsschema für den Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel bei Neugeborenen und Säuglingen

	Wirkstoff	Dosierung	Präparat (z. B.)
1	Vitamin B <sub>12</sub>	0,5 mg/Tag p.o. über 3 Tage	0,5 ml Vitamin B <sub>12</sub> liquid von Pure encapsulations® [1 mg/ml] p.o./Tag über 3 Tage
		Im Anschluss 0,1 mg/Tag p.o.	0,1 ml Vitamin B <sub>12</sub> liquid von Pure encapsulations® [1 mg/ml] p.o./Tag
	Folsäure	0,4 mg/Tag p.o.	Folsan 0,4 mg Tbl. (zermörsert in etwas Flüssigkeit verabreichbar) p.o./Tag für 1 Woche
Nach ca. 2 Wochen Kontrolle sämtlicher Parameter des Vitamin-B <sub>12</sub> -Haushaltes einschließlich der funktionellen Marker Methylmalonsäure und Homozystein (■ Tab. 1) und Fortsetzung der oben genannten Supplementation von Vitamin B <sub>12</sub> 0,1 mg/Tag bis zum Vorliegen der Laborergebnisse			
2	Nach Normalisierung aller Parameter des Vitamin-B <sub>12</sub> -Haushaltes während der Stillzeit Fortführung einer niedrig dosierten Supplementation von Vitamin B <sub>12</sub> bis zur sicheren Einführung fleischhaltiger Beikost		
	Vitamin B <sub>12</sub>	5 µg/Tag p.o.	Vitamin B <sub>12</sub> Ankermann® Tropfen [2,6 µg/Tropfen] 2 Tropfen/Tag p.o.

p.o. peroral, Tbl. Tablette

min B<sub>12</sub> 0,1 mg/Tag bis zum Vorliegen der Laborergebnisse. Bei weiterhin erhöhten funktionellen Markern (selten) würde die orale Supplementation von Vitamin B<sub>12</sub> zunächst mit 0,1 mg/Tag fortgeführt. Nach Normalisierung aller Parameter des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes (insbesondere der funktionellen Marker Homozystein und Methylmalonsäure) wird während der Stillzeit eine Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementation in Erhaltungsdosis von 5 µg/Tag p.o. in Form von Tropfen (z. B. Vitamin B<sub>12</sub> Ankermann® Tropfen 2 Tropfen täglich; WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG, Böblingen, Deutschland) bis zur sicheren Einführung fleischhaltiger Beikost bzw. von Vitamin-B<sub>12</sub>-haltiger Nahrung fortgeführt.

Sollte sich die Familie im weiteren Verlauf für eine ausschließliche Ernährung des Kindes mit Formulanahrung entscheiden, kann die zusätzliche Supplementation aufgrund des Vitamin-B<sub>12</sub>-Gehaltes der Formulanahrung ebenfalls beendet werden. Nach Absetzen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementation sollte im Abstand von mehreren Monaten nochmals eine abschließende Überprüfung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes einschließlich der funktionellen Marker erfolgen.

Sollte sich unter oraler Supplementation mit Vitamin B<sub>12</sub> bei der ersten Kontrolle nach ca. 2 Wochen keine Normali-

sierung oder relevante Verbesserung aller Parameter des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes zeigen, sollten eine Fortführung bzw. Intensivierung der Therapie mit Vitamin B<sub>12</sub> und eine weiterführende, molekulargenetische Diagnostik bezüglich der Differenzialdiagnose genetischer Störungen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption erfolgen, wie im Folgenden noch weiter ausgeführt. Dies war bislang bei keinem der von uns behandelten Kinder erforderlich.

### Abklärung der Ursachen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels bei der Mutter

Die Abklärung des Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels bei Neugeborenen und Säuglingen sollte immer auch eine vollständige Diagnostik bezüglich des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes der Mutter umfassen. Hierzu sollten die in ■ Tab. 1 genannten Parameter auch bei der Mutter bestimmt werden. Bei Nachweis eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels oder funktionellen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels (Erhöhung der funktionellen Marker Homozystein und/oder Methylmalonsäure bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel im unteren Normbereich) auch bei der Mutter sollte für die Mutter eine weitere Abklärung möglicher Ursachen (vgl. auch ■ Tab. 3) und eine Therapie nach internistischer Maßgabe erfolgen. Im

Rahmen des Pilotprojektes zur Früherkennung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Neugeborenen-Screening am Screeningzentrum Heidelberg wird beispielsweise in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Heidelberg auch eine systematische Untersuchung der Mütter von Neugeborenen mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel angeboten. Diese führte bei mehreren Müttern zur Diagnosestellung bis dato unerkannter gastrointestinaler Resorptionsstörungen, z. B. im Rahmen einer Autoimmungarthritis. Weitere medizinische Diagnosen der Mütter umfassten Colitis ulcerosa, Magenbypass, HELLP („Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count“)-Syndrom, schwere Panzytopenie aufgrund von Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel und eine Carbamazepin-Behandlung während der Schwangerschaft [8].

Beim überwiegenden Teil der betroffenen Mütter fand sich nach derzeitigem Stand der Untersuchung allerdings keine gastrointestinale Ursache. Die Mütter der identifizierten Kinder mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel waren von unterschiedlicher ethnischer Herkunft und nahmen überwiegend eine ausgewogene Ernährung zu sich. Eine vegane oder vegetarische Ernährung als Erklärung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels lag nur bei wenigen Müttern vor. Hingegen bestanden bei zahlreichen Müttern Ernährungsstörungen in der Schwangerschaft, beispielsweise aufgrund von rezidivierendem Erbrechen. Zahlreiche Mütter erhielten während der Schwangerschaft eine Eisensupplementation aufgrund einer Anämie, der Vitamin-B<sub>12</sub>-Status wurde aber gemäß unserer Erhebung bei keiner der Mütter durch den betreuenden Gynäkologen untersucht [8]. Bei Frauen mit Anämie kann gleichzeitig ein Eisen-, Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel vorliegen. Hämatologische Veränderungen aufgrund des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels können durch die Veränderungen aufgrund des Eisenmangels maskiert werden [17].

Bei den Müttern kann ein unerkannter Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu schweren Krankheitssymptomen führen, und in weiteren Schwangerschaften wären weitere Kinder erneut von dem mütterlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel betroffen. Trotz ei-

**Tab. 3** Ursachen eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels bei Säuglingen und Müttern

Differenzialdiagnosen	
Säugling	Mutter
<b>Alimentär</b>	
Prolongierte ausschließliche Muttermilchernährung Stillen durch Vitamin-B <sub>12</sub> -defiziente Mutter Vegetarische oder vegane Diät Medizinische Ernährungstherapie ohne adäquate Vitaminsupplementation	Vegetarische oder vegane Diät Ernährungsstörungen in der Schwangerschaft Mangelernährung
<b>Resorptionsstörungen</b>	
–	Perniziöse Anämie (Autoimmungastritis) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, z. B. Morbus Crohn Zöliakie Ileumresektion, Magenteilresektion Gastric-Bypass/bariatrische Operationen
–	H.-pylori-Infektion
<b>Genetisch bedingte Störungen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption</b>	
Hereditärer Intrinsic-Faktor-Mangel (GIF-Gen) Imerslund-Gräsbeck-Syndrom (AMN- oder CUBN-Gen) Transcobalamin-II-Mangel (TCN2-Gen)	
<b>Medikamentös</b>	
z. B. Protonenpumpenhemmer, H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten, Metformin, Lachgasinhalation	
<b>Intestinale Konkurrenz um Vitamin B<sub>12</sub></b>	
Bakterielle Überwucherung, Parasiteninfektion (z. B. Bandwürmer)	
Die Tabelle listet die häufigsten Ursachen eines Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels in den beiden Altersgruppen auf ohne Anspruch auf Vollständigkeit	

ner allgemeinen Empfehlung zur präkonzeptionellen Supplementation von Folsäure – bei welcher viele Präparate auch Vitamin B<sub>12</sub> enthalten – hatten 59 % der betroffenen Mütter in unserer Studie keinerlei Vitaminsupplementation vor oder während der Schwangerschaft eingenommen [8]. Diese geringe Adhärenz zu den Empfehlungen zur Folsäuresupplementation ist in Übereinstimmung mit früheren nationalen Erhebungen in Deutschland [24] und der Schweiz [1]. Hiervon scheinen Mütter mit Migrationshintergrund besonders betroffen zu sein, da sie möglicherweise auch größere Hemmschwellen bezüglich der Wahrnehmung von Vorsorgemaßnahmen haben [1, 8].

Die Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland sehen derzeit keine routinemäßige Evaluation des Vitamin-B<sub>12</sub>-Status in der Schwangerschaft vor. Das Bundeszentrum für Ernährung empfiehlt für alle Frauen eine ausgewogene Ernährung und den präkonzeptionellen Beginn einer Folsäuresupplementation, für Frauen mit vegetarischer Ernäh-

rung eine Ernährungsberatung und für Frauen mit veganer Ernährung den präkonzeptionellen Beginn einer Mikronährstoffsupplementation einschließlich Vitamin B<sub>12</sub> und eine Kontrolle des Nährstoff- und Vitaminhaushaltes während der Schwangerschaft [19]. Von einer veganen Ernährung wird seitens der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und des bundesweiten Netzwerks „Gesund ins Leben“ für Schwangere und Stillende allerdings abgeraten [19, 21].

Es kann nicht vorausgesagt werden, ob alle Kinder mit milderem funktionellem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, der im Neugeborenen-screening detektiert wird, später ohne Behandlung Symptome entwickelt hätten. Dies ist sicherlich abhängig von den weiteren Entscheidungen der Familie zur kindlichen Ernährung und dem Vitamin-B<sub>12</sub>-Status der stillenden Mutter. Aufgrund von publizierten Fallberichten kann allerdings angenommen werden, dass auch ein milderer (funktioneller) Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel nach mehrmonatigem Stillen durch eine Vitamin-B<sub>12</sub>-defiziente Mutter und verzögerter Ein-

führung von fleischhaltiger Beikost zu einem symptomatischen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel des Kindes führen kann. Stillen war die bevorzugte Form der Säuglingsernährung der im Rahmen des Heidelberger Pilotprojektes untersuchten Mütter von Kindern mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und wurde hier von 79 % aller Mütter gewählt [8]. Da Stillen mit zahlreichen gesundheitlichen Vorteilen für Kind und Mutter assoziiert ist [16, 18], sollte diese Ernährungsform, wo immer möglich, unterstützt werden. Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel von Kind und/oder Mutter spricht bei adäquater Supplementation von Vitamin B<sub>12</sub> und entsprechenden Laborkontrollen keinesfalls gegen eine Fortsetzung des Stillens.

### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel im späteren Säuglingsalter

Ein sich erst im späteren Säuglingsalter entwickelnder Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann z. B. durch verzögerte Einführung altersentsprechender Beikost bei ausschließlich gestillten Kindern bedingt sein. Diese Kinder zeigten in unserer Studie in der Regel ein unauffälliges Neugeborenen-screening [8]. Bei Kindern mit Risikofaktoren wie prolongierter ausschließlicher Muttermilchernährung ohne altersentsprechende Einführung von fleischhaltiger Beikost [18] sollte daher immer eine entsprechende Diagnostik inklusive des Vitamin-B<sub>12</sub>-Status durch den betreuenden Kinderarzt veranlasst werden. Eine Übersicht möglicher Ursachen eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Säuglingsalter sowie bei der Mutter ist in **Tab. 3** dargestellt.

Die Behandlung eines im späteren Säuglingsalter aufgedeckten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels kann ebenfalls nach dem hier vorstellten Schema (**Tab. 2**) erfolgen. Auch in dieser Patientengruppe wurde das oben genannte Supplementationsschema von den Autoren bereits erfolgreich eingesetzt und hierunter die rasche Normalisierung aller Parameter des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes dokumentiert.

In seltenen Fällen können einem kindlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel – insbesondere bei Manifestation im späteren

Hier steht eine Anzeige.



Säuglingsalter und fehlender Erklärung über die kindliche und/oder mütterliche Ernährungsanamnese – auch genetisch bedingte Resorptionsstörungen für Vitamin B<sub>12</sub> zugrunde liegen [13]. Beispiele hierfür sind der hereditäre Intrinsic-Faktor-Mangel (*GIF*-Gen), das Imerslund-Gräsbeck-Syndrom (*AMN*- oder *CUBN*-Gen) oder der Transcobalamin-II-Mangel (*TCN2*-Gen). Aus diesem Grund muss nach Beginn der oralen Supplementation mit Vitamin B<sub>12</sub> immer eine kurzfristige Kontrolle des Therapieansprechens durch Bestimmung der in **Tab. 1** genannten Parameter erfolgen. Bei entsprechendem Verdacht anhand der Anamnese und/oder fehlender Normalisierung aller Parameter des Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes unter oraler Supplementation sollte eine weiterführende, molekulargenetische Diagnostik bezüglich der Differenzialdiagnose genetisch bedingter Störungen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption erfolgen. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung genetisch bedingter Resorptionsstörungen für Vitamin B<sub>12</sub> anhand des Ansprechens auf eine orale Supplementation mit Vitamin B<sub>12</sub> stellt einen weiteren Vorteil eines primär oralen Supplementationsschemas dar. Bei genetisch bedingten Resorptionsstörungen für Vitamin B<sub>12</sub> wie beispielsweise dem hereditären Intrinsic-Faktor-Mangel (*GIF*-Gen) oder dem Imerslund-Gräsbeck-Syndrom erfolgt unter parenteraler Supplementation ebenfalls ein Anstieg des Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegels, nicht aber unter oraler Supplementation. Wird hingegen bei Annahme eines alimentären Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels primär parenteral supplementiert, könnte die weitere Differenzialdiagnostik bezüglich genetischer Ursachen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels verzögert werden oder im ungünstigsten Fall die zugrunde liegende Erkrankung sogar unerkannt bleiben.

### Schlussfolgerung

Die Früherkennung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Neugeborenen-Screening hat für betroffene Kinder einen hohen Nutzen. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse aus aktuellen Pilotprojekten sind wir der Überzeugung, dass es

sich beim Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel um eine wichtige neue Zielkrankheit für das Neugeborenen-Screening in Deutschland und anderen Ländern handelt. Ein zusätzlicher Nutzen ergibt sich auch für die Mütter mit bislang undiagnostiziertem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Aufmerksamkeit für den Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel schon in der Betreuung schwangerer Frauen erhöht werden muss und weitere präventive Ansätze bereits in der Schwangerschaft verfolgt werden sollten. Mütter, bei denen die Ursache des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels nicht in einer gastrointestinalen Resorptionsstörung besteht, würden von einer konsequenten präkonzeptionellen bzw. schwangerschaftsbegleitenden Supplementation mit Vitamin-B<sub>12</sub>-haltigen Vitaminpräparaten profitieren. Dies kann durch Kombinationspräparate im Zuge der ohnehin empfohlenen Supplementation von Folsäure erfolgen.

Mit einer Inzidenz von bis zu einem betroffenen Kind unter 5300 untersuchten Neugeborenen ist der maternal bedingte Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel häufiger als jede der metabolischen Zielkrankheiten des aktuellen Regelscreenings in Deutschland. Die Möglichkeit der vorgeschlagenen oralen Therapie ist daher für zahlreiche Kinder relevant, die bislang nur im Rahmen von Pilotprojekten identifiziert werden. Das hier dargestellte ausschließlich orale Behandlungsschema für den Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei Neugeborenen und Säuglingen stellt eine effektive, kostengünstige, schmerzlose und damit besonders kinderfreundliche Behandlung dar.

Im Falle einer flächendeckenden Aufnahme des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels als Zielkrankheit in das Neugeborenen-Screening könnten viele weitere Kinder in Deutschland und anderen Ländern von dieser Früherkennung und frühen Behandlung profitieren. Eine ideale Präventionsstrategie würde allerdings auch eine Untersuchung des mütterlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-Haushaltes im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge beinhalten.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. med. Gwendolyn Gramer, MBA**  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Deutschland  
gwendolyn.gramer@med.uni-heidelberg.de

**Förderung.** Das Pilotprojekt Neugeborenen-Screening 2020 des Screeningzentrums Heidelberg wird ermöglicht durch die großzügige Förderung der Dietmar Hopp Stiftung, St. Leon-Rot.

**Funding.** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** G. Gramer und G.F. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen Teilnehmern am Heidelberger Pilotprojekt „Neugeborenen-Screening 2020“ liegt eine Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten vor.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.



Literatur

1. Schweizerische Eidgenossenschaft (2015) Bericht des Bundesrats 2015 zur Gesundheit von Müttern und Kindern mit Migrationshintergrund
2. Bahadir A, Reis PG, Erduran E (2014) Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health* 50:721–725
3. Banka S, Roberts R, Plews D et al (2010) Early diagnosis and treatment of cobalamin deficiency of infancy owing to occult maternal pernicious anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:319–322
4. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Dgns-Screeningreports. <http://www.screening-dgns.de/reports.php>. Zugegriffen: 10. Juni 2020
5. Franssen M, Maroske W, Langlitz J (2017) Vitamin-B12-Mangel veganer Mütter und ihrer Säuglinge – voll im Trend? *Monatsschr Kinderheilkd* 165:794–799 (English title: Vitamin B12 Deficiency in Vegan Mothers and Their Neonates: The New “It” Disease?)
6. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J et al (2010) Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr* 156:427–432
7. Graham SM, Arvela OM, Wise GA (1992) Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 121:710–714
8. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P et al (2020) Newborn screening for vitamin B12 deficiency in Germany – strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 216:165–172 e164
9. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P et al (2018) High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 14:470–481
10. Gramer G, Hoffmann GF (2018) Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels im Neugeborenen-Screening. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:152
11. Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL et al (2016) Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 3:27
12. Hawthorne S, Levy HL (2020) Can newborn screening for vitamin B12 deficiency be incorporated into all newborn screening programs? *J Pediatr* 216:9–11
13. Huemer M, Baumgartner MR (2019) The clinical presentation of cobalamin-related disorders: from acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inher Metab Dis* 42:686–705
14. Jain R, Singh A, Mittal M et al (2015) Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. *J Child Neurol* 30:641–643
15. Jungert A, Quack Lotscher K, Rohrmann S (2020) Vitamin substitution beyond childhood-requirements and risks. *Dtsch Arztebl Int* 117:14–22
16. Karall D, Nindl G, Zittera I et al (2020) Stillen und Stillberatung – Was Pädiater/-innen über Stillen und Laktation wissen und kommunizieren sollten. *Monatsschr Kinderheilkd* 168:547–560
17. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M et al (2010) The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health* 10:329
18. Koletzko B, Bauer CP, Cierpka M et al (2016) Ernährung und Bewegung von Säuglingen und stillenden Frauen. Aktualisierte Handlungsempfehlungen von „Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie“, eine Initiative von IN FORM. *Monatsschr Kinderheilkd* 164:S433–S457
19. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M et al (2018) Diet and lifestyle before and during pregnancy—practical recommendations of the Germany-wide healthy start—young family network. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78:1262–1282
20. Monostori P, Klinke G, Richter S et al (2017) Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. *PLoS ONE* 12:e184897
21. Richter M, Beoing H, Grünewald-Funk D et al (2016) Vegan diet. Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernahr Umsch* 63:92–102
22. Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E et al (2015) Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening – Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2:142–149
23. Singh G, Le D, Schnabl K et al (2016) Vitamin B12 deficiency in infancy: the case for screening. *Pediatr Blood Cancer* 63:740–742
24. Thamm M, Mensink GB, Thierfelder W (1999) Folic acid intake of women in childbearing age. *Gesundheitswesen* 61(Spec):S207–212
25. Wang H, Li L, Qin LL et al (2018) Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD4655
26. Weiss KJ, Röschinger W, Blessing H et al (2020) Diagnostic challenges using a 2-tier strategy for methylmalonic acidurias: data from 1.2 million dried blood spots. *Ann Nutr Metab*. <https://doi.org/10.1159/000508838>
27. Whitehead VM (2006) Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 134:125–136

**Markus Weinert  
Der 1-Minuten Arzt  
Einfach. Besser.  
Kommunizieren.**

**Why Not Publishing 2023, 292 S.,  
(ISBN: 9783347878167), 49,95 EUR**



Gute Kommunikation ist entscheidend. Sie ist der Schlüssel jeglicher Zusammenarbeit, und dennoch wird in der Ausbildung zum Mediziner so wenig Wert auf

diese entscheidende Komponente gelegt. Dieses Buch schließt eine Lücke, indem es auf erfrischend leichte Weise nicht nur Arzt-Patienten-Kommunikation mit vielen eindrücklichen Beispielen aus der Praxis illustriert, sondern es werden auch Themen angesprochen, die man sonst vergebens in medizinischen Kommunikationsbüchern sucht. Dieses Buch zeigt auf, warum Kommunikation wesentlich mehr ist als der Austausch von sachlichen Informationen, und gibt einen tiefen Einblick zum Umgang mit unseren Emotionen und auch der Rolle von Humor. Verschiedene Deeskalationstechniken werden ebenso behandelt wie der sinnvolle Umgang mit Fehlern. Was ist entscheidend bei der Kommunikation bei Notfällen? Dr. Weinert gibt hier einen klaren Leitfaden. Welche Bedeutung hat Empathie beim ärztlichen Handeln oder beim Umgang mit „schwierigen“ Mitmenschen, seien sie Kollegen, Patienten oder Angehörige? Auch die oft sehr spezielle Interaktion mit Juristen oder den Medien wird beleuchtet. Das ganze Buch ist äußerst praxisnah und relevant gestaltet, dabei wird, wo möglich, auf solider wissenschaftlichen Grundlage geschrieben (172 Literaturstellen). Die klare Gliederung und der logische Aufbau machen es zu einem leicht zu lesenden Buch, trotz der Menge an Informationen. Am Ende jedes Kapitels gibt es eine Zusammenfassung und Praxistipps. Insgesamt kann ich das Buch uneingeschränkt empfehlen.

**Prof. Dr. Volker Wenzel, M.Sc., FERC  
Friedrichshafen / Tettng**