

Paediatr. Paedolog. 2021 · 56:163–167
<https://doi.org/10.1007/s00608-021-00899-1>
 Angenommen: 27. April 2021

© Der/die Autor(en) 2021



Vassiliki Konstantopoulou^{1,2} · Susanne Greber-Platzer² · Maximilian Zeyda²

¹ Abteilung für Pulmologie, Allergologie & Endokrinologie, Spezialbereich: Pädiatrische Stoffwechselmedizin Medizinische Leitung des Neugeborenen-Screening- und Stoffwechsellabors, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/AKH, Wien, Österreich

² Österreichisches Neugeborenen-Screening, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Österreichisches Neugeborenen-Screening – Früherkennung von Vitamin-B12-Mangel im Fokus

Einleitung

Das Neugeborenen-Screening (NGS) zielt darauf ab, behandelbare Krankheiten (im Screening sprechen wir genauer gesagt von Konditionen), die mit einer signifikanten Morbidität oder Mortalität verbunden sind, frühzeitig zu identifizieren [1]. Das NGS bedient sich der getrockneten Blutstropfen auf Filterkarten (Trockenblutkarten), die eine einfache Blutentnahme, eine hohe Probenstabilität und einen einfachen und kostengünstigen Transport der Proben zu einem zentralen Labor ermöglichen. In den 1960er-Jahren markierte die Analyse von Trockenblutkarten auf Phenylketonurie (PKU) den Ausgangspunkt für bevölkerungsweite Screenings und ist damit eine der am längsten laufenden Screening-Initiativen der Welt [2]. Danach haben nicht nur immer mehr Länder NGS-Programme entwickelt, sondern immer mehr Screening-Technologien und therapeutische Interventionen haben zu einer raschen Ausweitung des NGS geführt. Der Einschluss und Ausschluss von Konditionen in die Screening-Panels ist ein dynamischer, anhaltender Prozess. Dieser wurde durch ein besseres Verständnis der Krankheiten und ihrer Pathomechanismen, Therapien und die Verfügbarkeit geeigneter diagnostischer Tests beschleunigt. In den 1990er- und 2000er-Jahren führte die Einführung von massenspektrometrischen Methoden, als erweitertes NGS bezeichnet, zu einem großen Sprung [3]. Infolgedessen sind

Morbidität und Mortalität von Kindern mit Erbkrankheiten und angeborenen Krankheiten dramatisch zurückgegangen [4]. Der nächste Sprung könnte durch die Einführung genetischer Screening-Methoden unmittelbar bevorstehen. Obwohl das NGS international als wichtige Gesundheitsinitiative für die Bevölkerung anerkannt ist und im Wesentlichen in der gesamten entwickelten Welt sowie in vielen Entwicklungsländern angewendet wird, bestehen große Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Bedingungen. Interessanterweise gibt es höchstwahrscheinlich keine zwei Länder mit identischem Screening. Dies ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Interpretation der Auswahlkriterien sowie unterschiedlicher wirtschaftlicher und politischer Umstände [5].

Neugeborenen-Screening in Österreich

Bereits in den 1960er-Jahren hat der Kinderarzt Professor Otto Thalhammer die Bedeutung des NGS für das Gesundheitswesen erkannt und in Pionierarbeit diese Innovation in Österreich an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde implementiert, wo es bis heute im Auftrag des Gesundheitsministeriums (derzeit Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz) lokalisiert ist. Es unterliegt ständiger Erneuerung nach den neuesten Qualitätskriterien; es wird mit

modernsten technischen Methoden und durch fachkompetenten Mitarbeiter multidisziplinär durchgeführt.

Vorerst wurde nur eine Krankheit, die Phenylketonurie, untersucht. Innerhalb desselben Jahres wurden die Galaktosämie und rasch danach noch weitere 8 angeborene Stoffwechselstörungen bzw. Endokrinopathien (kongenitale Hypothyreose, Biotinidasemangel, zystische Fibrose und adrenogenitales Syndrom) eingeschlossen. Damals galt das österreichische NGS deshalb als eines der umfassendsten Früherkennungsprogramme weltweit. Die Entwicklung der revolutionären technischen Errungenschaft, der Tandem-Massenspektrometrie, mit der

Take home message

Österreich hatte von Beginn an eine Vorreiterrolle in einer weltweit bahnbrechenden und einer der erfolgreichsten präventivmedizinischen Errungenschaft, dem NGS. Dieses wird in Österreich fortwährend entsprechend dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt adaptiert, erweitert und erneuert, um das bestmögliche frühzeitige Erkennen schwerer Erkrankungen zu ermöglichen. Eines der Hauptkriterien, Konditionen präsymptomatisch so früh als möglich zu diagnostizieren, gilt auch für den VitB12-Mangel. Die einfache Methode der Probengewinnung mittels Fersenstich sowie die hohe Akzeptanz des NGS in der österreichischen Bevölkerung ermöglichen diesen Erfolg. Somit wird Kindern mit einer schweren Erkrankung und ihren Familien eine deutlich bessere Lebensqualität, aber auch in vielen Fällen ein nahezu normales Leben ermöglicht.

mehrere Blutparameter simultan in wenigen Minuten untersucht werden können, führte Ende der 1990er-Jahre in den USA und im April 2002 in Österreich, geleitet durch Prof. Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, zur Erweiterung des Screening-Panels um noch 20 weitere Krankheiten [6].

Entwicklungen aufgrund von Forschungsergebnissen sowohl technischer als auch medizinischer Natur resultieren in der ständigen Erneuerung des NGS. Auch das Panel an gesuchten Konditionen verändert sich im Lauf der Zeit. Aktuell wird im österreichischen NGS nach 28 Konditionen gesucht (die Anzahl variiert in Abhängigkeit von der Kategorisierung der Krankheiten). Inkludiert sind 2 Hormonstörungen und die zystische Fibrose. Die metabolischen Zielkrankheiten gehören größtenteils der Gruppe der Intoxikationskrankheiten an, d. h. Krankheiten, die sich bald nach der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten manifestieren, wie mittel-, lang- oder überlangkettige Fettsäureoxidationsdefekte oder Organoazidurien, wie Methylmalonazidurie, Glutarazidurie Typ I, oder Harnstoffzyklusdefekte wie Citrullinämie.

Vitamin-B12-Mangel im österreichischen Neugeborenen-Screening

Ein Mangel an Vitamin B12 (Cobalamin; VitB12) kann sich nachteilig auf die Entwicklung von Säuglingen auswirken und wird zunehmend als globales Gesundheitsproblem erkannt [7, 8] VitB12-Mangel bei Neugeborenen und Säuglingen ist zumeist eine Folge von mütterlichem Mangel, der durch genetische Polymorphismen, chronische oder Autoimmungastritis, Magenbypass, Darminfektionen (Colitis ulcerosa), Wirt-Mikrobiom-Wechselwirkungen, Einnahme von Medikamenten (Carbamazepin), „hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome“ (HELLP-Syndrom) verursacht wird. Üblicherweise ist allerdings die Hauptursache eines maternalen VitB12-Mangels der geringe Verzehr von Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs, während im letzten Trimenon ein Mehrbedarf

Paediatr. Paedolog. 2021 · 56:163–167 <https://doi.org/10.1007/s00608-021-00899-1>
© Der/die Autor(en) 2021

V. Konstantopoulou · S. Greber-Platzer · M. Zeyda

Österreichisches Neugeborenen-Screening – Früherkennung von Vitamin-B12-Mangel im Fokus

Zusammenfassung

Das österreichische Neugeborenen-Screening ist seit mehr als 50 Jahren eine sehr erfolgreiche Errungenschaft der Präventivmedizin und wird kontinuierlich an die Entwicklungen von Diagnostika, Therapien und Kenntnissen über Zielkrankheiten angepasst. Obwohl seit Langem bekannt, aber als Nebenbefund angesehen, wurde der Vitamin-B12-Mangel bei Neugeborenen kürzlich in den Fokus des österreichischen Neugeborenen-Screenings gerückt. Diese Entwicklung ist auf technische Innovationen zurückzuführen, die den Nachweis eines Verdachts (Messung von Homozystein in aufgrund eines angepassten Screening-Algorithmus identifizierten Proben) verbessern, sowie auf aktuelle Ernährungstrends wie Vegetarismus und

Veganismus, die – zumindest teilweise – für die hohe Prävalenz des Vitamin-B12-Mangels insbesondere bei gestillten Kindern verantwortlich sind. Obwohl zu diesem Thema noch Forschungsbedarf besteht, ist es schlüssig, dass durch frühzeitige, präsymptomatische Erkennung eines Vitamin-B12-Mangels im Neugeborenenalter und anschließende Behandlung Entwicklungsstörungen und andere neurologische Störungen vermieden werden können.

Schlüsselwörter

Neugeborenen-Screening · Früherkennung · Vitamin-B12-Mangel · Fehlernährung · Schwangerschaft

Screening of Newborns in Austria: Focus on the Early Detection of Vitamin B12 Deficiency

Abstract

Austria's newborn screening program has been a highly successful achievement of preventive medicine for more than 50 years and is continuously being adapted to developments in diagnostics, therapies, and knowledge of the target diseases. Although known for a long time but regarded as a side finding, neonatal vitamin B12 deficiency was recently the focus of Austrian newborn screening. This development is due to technical innovations that have improved the detection of a suspected case (measurement of homocysteine in samples identified based on an adapted screening algorithm) and to recent trends in nutrition such as

vegetarianism and veganism, which—at least in part—account for the high prevalence of vitamin B12 deficiency, particularly in breastfed children. Although research is still needed on this topic, it is logical that via early, pre-symptomatic detection of vitamin B12 deficiency in newborns and subsequent treatment, developmental and other neurological complications can be avoided.

Keywords

Neonatal screening · Early detection · Vitamin B12 deficiency · Malnutrition · Pregnancy

von VitB12 besteht. Die Gefahr einer Mangelernährung nimmt insbesondere bei Führung einer veganen und einer vegetarischen Ernährung zu [7].

Eine unzureichende VitB12-Aufnahme führt zunächst dazu, dass die VitB12-Speicher in der Leber aufgebraucht werden, um die Menge an VitB12, die an Holotranscobalamin, die aktive Form von VitB12, gebunden ist, im Blut konstant zu halten. Die Erschöpfung der VitB12-Speicher führt zu einer Abnahme des zirkulierenden Holotranscobalamins, was

die zellulären VitB12-abhängigen Reaktionen stört und eine Akkumulation von Methylmalonsäure (MMA) und Homozystein verursacht. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität werden die VitB12-, aber auch die Holotranscobalamin-Spiegel im Serum als suboptimale diagnostische Marker angesehen, während die MMA- und Homozysteinspiegel das zelluläre Cobalamin besser widerspiegeln und somit auf einen funktionellen VitB12-Mangel hinweisen [9].

VitB12-Mangel bei Säuglingen kann zu Gedeihstörungen, Apathie, Anorexie, Entwicklungsverzögerung, muskulärer Hypotonie, abnormalem Elektroenzephalogramm und zerebraler Atrophie führen. VitB12-Mangel kann einfach und sicher behandelt werden, durch die Verabreichung von Cyanocobalaminpräparaten, meist per os, oder von Hydroxycobalaminpräparaten parenteral (am optimalsten intramuskulär). Nach Substitution kommt es im Fall eines schweren VitB12-Mangels zu einer deutlich sichtbaren, raschen Verbesserung des Muskeltonus und der Motorik sowie der mit VitB12-Mangel verbundenen klinischen Symptome [8]. Obwohl ein Verdacht auf VitB12-Mangel im NGS nachgewiesen werden kann, ist ein VitB12-Mangel selten in regulären NGS-Panels zu finden und wird meist als sekundäre Erkrankung, Zufallsbefund oder Differenzialdiagnose angesehen [7, 8].

Aufgrund teilweise unspezifischer und zeitversetzter Symptome oder Entwicklungsstörungen, die nicht unbedingt wahrgenommen werden, besteht

eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit, dass VitB12-Mangel bei Kindern nicht erkannt bzw. nach Beginn einer altersentsprechenden Kleinkinderkost nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Darüber hinaus ist ein früher Zeitpunkt der Behandlung von großer Bedeutung, da besonders ein längerer Mangel zu irreversiblen neurologischen Schäden führen kann [10]. Diese Tatsachen waren der Anlass, im Jahr 2018 eine sensible und spezifische Methode zum Nachweis von VitB12-Mangel zu entwickeln und in das österreichische NGS-Programm zu integrieren. Seither wurden 0,15% der Neugeborenen als Screening-positiv für einen VitB12-Mangel eingestuft, von denen knapp zwei Drittel einen akut niedrigen VitB12-Spiegel (< 148 pmol/L) bzw. sogar etwas mehr einen Holotranscobalamin-Wert unter 35 pmol/l aufwiesen. Insgesamt haben wir somit eine Prävalenz für VitB12-Mangel von etwa 90 pro 100.000 österreichischen Neugeborenen gefunden [11]. Das ist aufgrund des verbesserten Screening-Algorithmus deutlich mehr als in vergleichbaren publizierten inter-

nationalen Studien [12–14]. Insgesamt können wir durch die Anwendung der Screening-Strategie für VitB12-Mangel in Österreich rund 100 Kinder pro Jahr vor dem Risiko schützen, an manchmal schwerwiegenden Folgen von VitB12-Mangel zu leiden. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um das VitB12-Mangel-Screening weiter zu optimieren, die tatsächliche Häufigkeit von VitB12-Mangel bei Neugeborenen zu erfassen und den tatsächlichen Nutzen des Screenings und der resultierenden Behandlung von Neugeborenen auf ihre entwicklungsbedingten und neurologischen Ergebnisse zu bewerten, also den Nutzen eines solchen Screenings endgültig nachzuweisen. Schließlich zeigt die von uns und anderen gefundene hohe Prävalenz von mutmaßlichem VitB12-Mangel, dass bessere Informationen zu VitB12 und dessen Mangel sowie zur Supplementierung von Müttern während der Schwangerschaft und Stillzeit erforderlich sind.

Hier steht eine Anzeige.

Praktische Umsetzung des Neugeborenen-Screening

Das NGS sollte zwischen der 36. und 72. Lebensstunde durchgeführt werden. Auf der Vorderseite der dafür vorgesehenen Filterpapierkarte sind Felder zur Dokumentation der Daten des Neugeborenen und der Kindesmutter sowie Besonderheiten, die die peri-/postpartale Zeit des Neugeborenen betreffen. Zur Vermeidung unnötiger Recalls oder gar falsch-negativer Resultate sollte unbedingt die Beschreibung der korrekten Blutabnahme und die weitere Behandlung auf der Rückseite der Trockenblutkarte beachtet werden. Die Kindesmutter sollte vor der Blutabnahme über das Screening (am besten mit dem vom österreichischen NGS ausgegebenen Informationsfolder) informiert werden und dies mit ihrer Unterschrift auf der Karte bestätigen. Sollte sie gegen die Durchführung sein, ist dies mit ihrer Unterschrift zu dokumentieren.

Neuerungen und Ausblick

Mit dem Ziel, so optimal wie möglich die Recall-Raten zu reduzieren, werden ständig neue Algorithmen und Zweittests überprüft und eingeführt. So konnte 2017 die zuvor hohe Recall-Rate bei der Detektion der zystischen Fibrose durch Einführung des Tests auf das pankreatitassozierte Protein um 75 % bei erhaltener Sensitivität reduziert werden. Das bedeutet, dass etwa 600 Familien jährlich nicht mehr unnötig kontaktiert und beunruhigt werden.

Neue Zielkrankheiten, derzeit noch in Pilotstudien, sind primäre Immundefizienzen („severe combined immunodeficiency“, SCID), die schon in einigen europäischen Ländern implementiert wurden.

Aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen betreffend kurative Therapien („splicing modifier“ SMN 2, Gentherapie) für die spinale Muskelatrophie (SMA) machen die Implementierung des Screenings auf diese Krankheit in das NGS dringend erforderlich. Hier ist eine Pilotstudie zur Prüfung in Vorbereitung. Methodisch wird eine entsprechende

Veränderung im Erbgut mittels eines PCR-Tests nachgewiesen.

Nicht zuletzt gibt es in Österreich Bestrebungen, einige lysosomale Speicherkrankheiten wie Mukopolysaccharidose Typ I oder Morbus Pompe und Hämoglobinopathien in das NGS langfristig aufzunehmen.

Korrespondenzadresse



© MedUniWien - Matern

Dr. med. Vassiliki Konstantopoulou
Abteilung für Pulmologie, Allergologie & Endokrinologie, Spezialbereich: Pädiatrische Stoffwechselmedizin
Medizinische Leitung des Neugeborenen-Screening- und Stoffwechsellabors, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/AKH Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
vassiliki.konstantopoulou@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Konstantopoulou, S. Greber-Platzer und M. Zeyda geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

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. Elliman DA, Dezateux C, Bedford HE (2002) Newborn and childhood screening programmes: criteria, evidence, and current policy. *Arch Dis Child* 87(1):6–9
2. Guthrie R, Susi A (1963) A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics* 32: p:338–343
3. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW (2003) Use of Tandem Mass Spectrometry for Multianalyte Screening of Dried Blood Specimens from Newborns. *Clin Chem* 49(11):1797–1817
4. Wilcken B (2012) Screening for disease in the newborn: the evidence base for blood-spot screening. *Pathology* 44(2):73–79
5. Jansen ME, Metternick-Jones SC, Lister KJ (2016) International differences in the evaluation of conditions for newborn bloodspot screening: a review of scientific literature and policy documents. *Eur J Hum Genet* 25(1):10–16
6. Kasper, D.C., et al., The national Austrian newborn screening program—eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr*, 2010. 122(21–22): p.607–13.
7. Green R et al (2017) Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 3:p:17040
8. Revall T, Axelsson I, Naumburg E (2017) B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms. *Acta Paediatr* 106(1):101–104
9. Golding PH (2016) Holotranscobalamin (HoloTC, Active-B12) and Herbert's model for the development of vitamin B12 deficiency: a review and alternative hypothesis. *SpringerPlus* 5(1):668
10. Demir N et al (2013) Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health* 49(10):820–824
11. Rozmaric T et al (2020) Elevated Homocysteine after Elevated Propionylcarnitine or Low Methionine in Newborn Screening Is Highly Predictive for Low Vitamin B12 and Holo-Transcobalamin Levels in Newborns. *Diagnostics (basel)* 10(9):626. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090626>
12. Gramer G et al (2020) Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany—Strategies, Results, and Public Health Implications. *J Pediatr* 216:165–172.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.052>
13. Reinson K et al (2018) High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. *Mol Genet Metab Rep* 15:1–5
14. Scolamiero E et al (2014) Maternal vitamin B12 deficiency detected in expanded newborn screening. *Clin Biochem* 47(18):312–317

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

