

Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)
Antrag der Patientenvertretung nach
§ 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings
gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels im erweiterten Neugeborenen-Screening
(ENS)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Beschreibung der Zielerkrankungen und Detektionsmöglichkeiten im Neugeborenen-Screening.....	2
3. Screening-Programme	4
3.1 Pilotprojekt Heidelberg	4
3.2 Screening-Programm Österreich	6
3.3 Screening-Programm Wisconsin	7
4. Screening-Algorithmus.....	8
5. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode.....	10
6. Ablauf des Neugeborenen-Screenings	10
7. Schaden-Nutzen Abwägung	11
8. Kosten-Nutzen Bewertung	12
9. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings.....	12
10. Literaturverzeichnis	13

1. Einleitung

Das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) dient der frühzeitigen Erkennung und unverzüglichen Therapieeinleitung von Erkrankungen des Hormon-, Stoffwechsel- und Immunsystems sowie des neuromuskulären Systems. Derzeit werden Neugeborene auf 16 Zielerkrankungen im Rahmen des ENS gescreent. Unentdeckt können diese Krankheiten zu Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder sogar zum Tod führen.

Ein Vitamin B12-Mangel bei einem Neugeborenen stellt eine behandelbare Krankheit dar, die bei ausbleibender Behandlung zu schweren, irreversiblen neurologischen Schädigungen beim Säugling führen kann. Neugeborene mit einem Vitamin B12-Mangel sind symptomlos. Eine klinische Manifestation passiert meist im zweiten Lebensjahr. Die Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels stellt eine geeignete Zielkrankheit für das ENS dar. Darüber hinaus lassen sich die angeborenen Stoffwechselstörungen Homocystinurie (HCU), Propionazidämie (PA) und Methylmalonazidurie (MMA) über die nachfolgend dargelegten Screening-Algorithmen detektieren, die einer unmittelbaren Therapieeinleitung bedürfen.

2. Beschreibung der Zielerkrankungen und Detektionsmöglichkeiten im Neugeborenen-Screening

Eine Vitamin B12-Mangelstörung bei einem Neugeborenen kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Im Vergleich zu den bereits im ENS etablierten Zielkrankheiten handelt es sich in der Regel um eine erworbene Störung beim Neugeborenen. Am häufigsten liegt ein maternal bedingter Mangel vor, infolge einer zu geringen Aufnahme von Vitamin B12 über die Nahrung, unerkannte gastrointestinale Resorptionsstörungen bei der Mutter (Autoimmungastritis), Magenbypass, Darminfektionen (Colitis ulcerosa), Wirt-Mikrobiom-Wechselwirkungen, Einnahme von Medikamenten (Carbamazepin) oder das HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome) (Gramer/Hoffmann 2020, Konstantopoulou et al. 2021).

Kinder mit einem maternal bedingten Vitamin B12-Mangel sind bei Geburt asymptomatisch, entwickeln meist im zweiten Lebenshalbjahr schwere multiple Symptome mit irreversiblen neurologischen Schädigungen und dauerhaften Entwicklungs- und Gedeihstörungen, die meist erst im zweiten Lebensjahr klinisch erkannt wird. Aufgrund unspezifischer und der zeitversetzt auftretenden Symptome oder Entwicklungsstörungen, die nicht unbedingt wahrgenommen werden, besteht eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit, dass ein Vitamin B12-Mangel bei Kindern nicht erkannt bzw. nach Beginn einer altersentsprechenden Kleinkinderkost nicht mehr nachgewiesen werden kann (Konstantopoulou et al. 2021).

Eine frühzeitige Detektion ermöglicht eine rechtzeitige Behandlung durch Vitamin B12-Supplementation, die frühzeitig effektiver ist als erst bei symptomatischem. Bei symptomatischer Diagnostik und Supplementation von Vitamin B12 tritt eine Besserung der Symptome ein, die neurologische und intellektuelle Langzeitergebnisse der Patientinnen und Patienten zeigen aber häufig bleibende Beeinträchtigungen. Bei präsymptomatischer und frühzeitiger Diagnostik und Behandlung mittels Gabe von Vitamin B12 ist dagegen eine normale Entwicklung zu erwarten.

Zur Detektion eines Vitamin B12-Mangels ist die alleinige Bestimmung des Vitamin B12-Spiegels kein ausreichender Marker. Daher sind auch die Messung des funktionellen Markers Homozystein und Methylmalonsäure einzuschließen. Durch die Bestimmung dieser Parameter im Rahmen eines definierten Screening-Algorithmus lassen sich auch Neugeborene mit den angeborenen Stoffwechselstörungen HCU, PA und MMA detektieren. Hierbei handelt es sich um Störungen, die auf einen genetisch bedingten Stoffwechseldefekt beim Neugeborenen zurückzuführen sind (Beginn (Gramer et al. 2020, Gramer/Hoffmann 2020).

Homocystinurie (HCU) zählt zu den Störungen des Aminosäurestoffwechsels. Die klassische Form ist durch einen Defekt der Cystathioninsynthetase (Cystathionin-beta-Synthase, CBS) bedingt. Die Therapie erfolgt durch Gabe von Vitaminen, Folsäure und bei Bedarf einer speziellen Diät.

Bei Propionazidämie (PA) handelt es sich um eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Organoazidopathien. Es liegt eine Störung im Abbau von Eiweiß infolge fehlender Aktivität der Propionyl-Coenzym A(CoA)-Carboxylase vor. Die Therapie besteht aus einer eiweißarmen Diät und Medikamenten.

Auch bei Methylmalonazidurie (MMA) handelt es sich um eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Organoazidopathien. Es liegen Störungen im Abbau von Eiweiß vor. Es existieren verschiedene Formen der MMA, die mit Störungen im Vitamin B12-Stoffwechsel einhergehen können. Die Behandlung erfolgt mittels eiweißarmer Diät und/oder Medikamenten bzw. der Gabe von Vitamin B12.

Die genannten Stoffwechselstörungen können bereits in den ersten Lebenstagen metabolische, lebensbedrohliche Krisen hervorrufen, die ein frühzeitiges Erkennen und akuten Handlungsbedarf notwendig machen.

In verschiedenen europäischen Ländern sind HCU, PA und MMA inkl. Vitamin B12-bezogene Mangelstörungen als Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening integriert (Loeber et al. 2021). Auch im amerikanischen Raum sind im „Recommended Universal Screening Panel (RUSP) For Newborn Screening“ die genannten Stoffwechselstörungen als empfohlene Zielerkrankungen für ein Neugeborenen-Screening gelistet (Advisory Committee on Heritable

Disorders in Newborns and Children 2018). Die adressierten Stoffwechselstörungen sowie der Vitamin B12-Mangel erfüllen die Screening-Kriterien nach Wilson/Jungner (1968).

3. Screening-Programme

Die Entwicklung weitergehender Analysemethoden für das Neugeborenen-Screening ermöglichen, den maternal bedingten Vitamin B12-Mangel sowie die angeborene Stoffwechselstörungen HCU, PA und MMA beim Neugeborenen sicher festzustellen.

3.1 Pilotprojekt Heidelberg

Aus Deutschland liegen Daten eines Pilotprojekts der Universität Heidelberg vor. Hier wurde eine systematische Screeningstrategie mit einer Kombination aus zwei Second Tier-Verfahren mittels Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt (Gramer et al. 2020). Ein solches Vorgehen ermöglicht die Detektion von moderaten und schweren B12-Mangel-Erscheinungen beim Neugeborenen, das Erkennen der Organazidopathien MMA und PA sowie die Aminosäurestoffwechselstörung HCU. Nachfolgende Abbildung aus Gramer et al. (2020) zeigt den gewählten Screening-Algorithmus mit definierten Cut-off-Werten. Als First Tier wurde Meth bzw. Meth/Phe-ratio sowie C3/C2-Konzentration gemessen. Das Second Tier-Verfahren besteht aus der Kombination aus tHcy und MMA/3-OH-PAMCA.

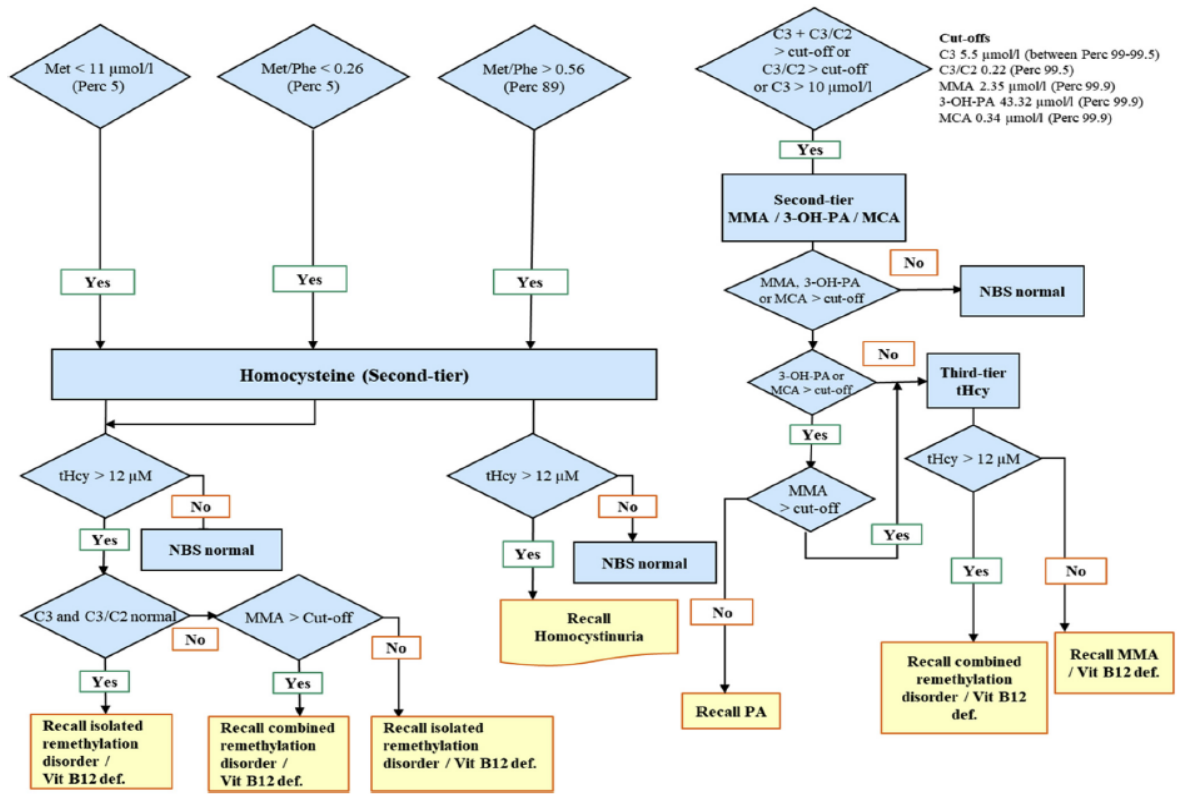


Figure 1. Second-tier algorithms used in the study Newborn screening 2020. Recall for vitamin B₁₂ deficiency if tHcy <50 µmol/L; recall for isolated or combined remethylation disorder if tHcy ≥50 µmol/L. *def.*, deficiency; *Recall MMA*, recall for methylmalonic aciduria; *Recall PA*, recall for propionic aciduria; *Vit*, vitamin; *Perc*, percentile.

Quelle: Gramer et al. 2020, S. 3

Im Zeitraum von August 2016 bis Oktober 2018 nahmen 176.702 Kinder am Heidelberger Pilotprojekt teil. In 7,4% der Screeningteilnehmer war eine Second tier-Analyse erforderlich. Danach verblieben 80 Neugeborene (0,05%) mit einem auffälligen Befund.

Darunter konnten 35 Fälle als Screening positiv bestätigt werden: 33 Neugeborene mit einem Vitamin B₁₂-Mangel, 1 Neugeborenes mit Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Mangel und 1 Neugeborenes mit PA. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 0.45.

Mit einer Inzidenz von 1 je 5.355 Neugeborenen ist der mütterlich bedingte Vitamin B₁₂ Mangel die häufigste Diagnose im Neugeborenen-Screening – auch im Vergleich zu den im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) bereits etablierten Stoffwechselstörungen.

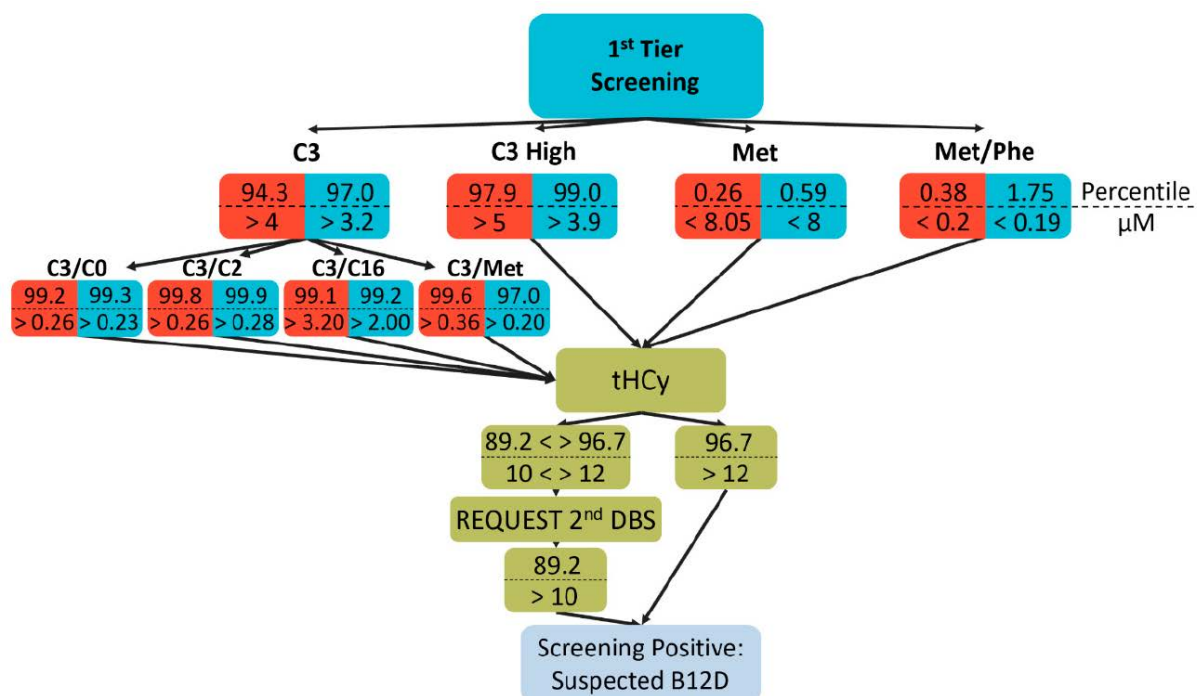
Darüber hinaus liegt eine Nachbeobachtungsstudie zum Outcome von Neugeborenen, die im Rahmen des Heidelberger Pilotprojekts positiv auf einen Vitamin B₁₂-Mangel getestet wurden, vor. Hier konnten 31 Neugeborene eingeschlossen werden. Sie supplementierten Vitamin B₁₂ im Median für 5,9 Monate (1,1-16,2). Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungsuntersuchung mit einem medianen Alter von 15 Monaten waren alle Neugeborene altersentsprechend

entwickelt, gemessen anhand der Denver Entwicklungsskala. Keines der Neugeborenen zeigte klinische Symptome eines Vitamin B12-Mangels (Mütze et al. 2021).

3.2 Screening-Programm Österreich

Vergleichbare Ergebnisse zum Heidelberger Pilotprojekt liegen aus dem Neugeborenen-Screening-Programm aus Österreich vor. Hier wurde im Jahr 2018 die Detektion eines Vitamin B12-Mangels in das regelhafte Neugeborenen-Screening integriert. MMA, PA und HCU sind bereits im österreichischen Neugeborenen-Screening etabliert.

Hier basiert der Screening-Algorithmus auf der Messung von C3 und Methione und der Berechnung des Met/Phe-ratio sowie dem sich anschließenden Second Tier-Verfahren über tHcy. Der positive prädiktive Wert zur Detektion von Vitamin B12-Mangel oder MMA liegt bei 59% bis 87%, welche nach den Autoren Rozmaric et al. (2020) als hohe Testgüte bewertet wird. Nachfolgende Abbildung stellt den im österreichischen Screening-Programm gewählten Algorithmus dar.



Quelle: Rozmaric et al. 2020, S. 3

Von 86.952 gescreenten Neugeborenen in Österreich im Jahr 2019 konnten 56 Kinder mit einem Vitamin B12-Mangel identifiziert werden. Wie auch im Heidelberger Pilotprojekt zeigt sich hier, dass im Vergleich zu den anderen Zielerkrankungen der Vitamin B12-Mangel die

höchste Prävalenz im Neugeborenen-Screening hat. Es liegt eine Prävalenz von etwa 90 pro 100.000 österreichischen Neugeborene vor (Konstantopoulou et al. 2021, Konstantopoulou/Zeyda 2019, Rozmaric et al. 2020). Die Diagnose einer PA bzw. MMA wurde in 2 bzw. 1 Fall gestellt (siehe nachfolgende Tabelle).

Inzidenzen in Österreich 2018	
Phenylketonurie	1
Hyperphenylalaninämie	3
Galaktosämien	4
Adrenogenitales Syndrom	7
Hypothyreose	24
Cystische Fibrose	22
Biotinidase-Mangel	4
Citrullinämie Typ I	4
Carnitin-Transporterdefekt	2
Glutarazidurie Typ I	2
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	8
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	3
Long-Chain 3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1
Propionazidämie	2
Methylmalonazidurie	1
Isovalerianazidurie	1
Intrazelluläre Cobalamindefekte	2
Vitamin B12-Mangel	56
Gesamt	147

Quelle: Konstantopoulou/Zeyda 2019, S. 11

3.3 Screening-Programm Wisconsin

In den Anfängen der 2000er Jahre wurde in Wisconsin PA und MMA als Zielerkrankungen ins Neugeborenen-Screening integriert. Zunächst über die Messung von C3, später ergänzt durch C3/C2-ratio. In 2013 wurde ein Second Tier-Verfahren ergänzt über die Messung von MMA und MCA (Held et al. 2022). Nachfolgende Abbildung stellt den Algorithmus dar:

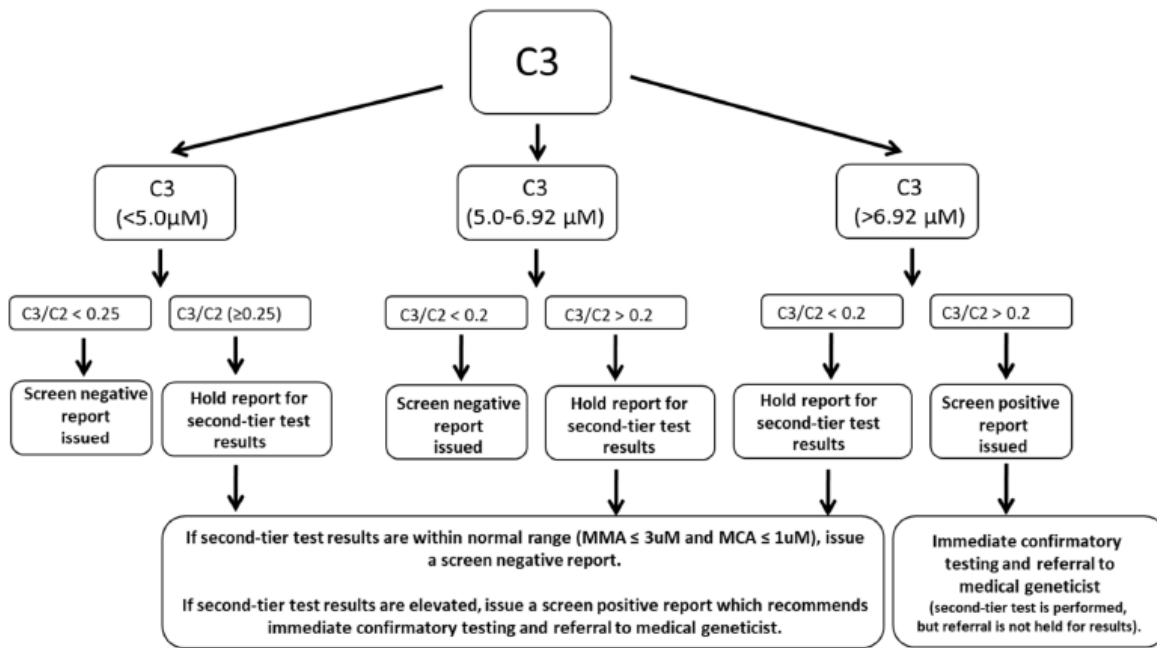


Figure 1. Wisconsin newborn screening algorithm for elevated propionylcarnitine (C3).

Quelle: Held et al. 2022, S. 4

Der PPV zur Detektion von PA und MMA konnte durch Einführung von Second Tier um 10% gesteigert werden. Weiter zeigen die Ergebnisse der von Held et al. (2022) vorgebrachten Analysen den Zusammenhang der ausgewählten Biomarker hinsichtlich der Detektion von angeborenen Stoffwechselstörungen und erworbenem Vitamin B12-Mangel auf. Sowohl ein mütterlicher Vitamin B12-Mangel als auch eine angeborene MMA beim Neugeborenen führen zur Erhöhung der C3-Konzentration und bedürfen eines zweiten Analyseschrittes, um zwischen den Störungsbildern differenzieren zu können.

4. Screening-Algorithmus

Das Verfahren der Wahl zur Detektion einer Vitamin B12-Mangelstörung sowie von Störungen des Aminosäurestoffwechsels und Organazidopathien ist die bereits im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) etablierte Tandem-Massenspektrometrie.

Die Erfahrungen weiterer Screening-Programme sowie Evaluation von Screening-Daten im Hinblick auf die Testgüte zeigen, dass die Einführung einer ergänzenden Zweitmessung mittels eines Second Tier-Verfahrens eine erforderliche Voraussetzung ist, um die Rate an falsch-positiven Befunden bei auffälligem Screening-Ergebnis zu senken und damit den positiven prädiktiven Wert zu steigern.

So sprechen sich Okun et al. (2015) nach der Analyse diverser Screening-Daten dafür aus, zur Detektion von HCU den Met to Phe-Ratio als First Tier und die Messung von tHcy als Second Tier-Parameter zu wählen. Auch Auswertungen aus Kuwait sprechen für die genannten Marker als Screening-Parameter der Wahl (Alsharhan et al. 2021).

Analysen zu den Organazidopathien zeigen, dass die alleinige Messung von C3 kein sensitiver Parameter ist und mit einer hohen Rate an falsch-positiven Befunden einhergeht (Held et al. 2022, Gramer et al 2020, Gramer/Hoffmann 2020).

In Schweden wurde im Jahr 2017 ein Second Tier-Verfahren zur Detektion von MMA/PA und HCU eingeführt, mit der eine Steigerung des positiven prädiktiven Werts von 34% auf 62% bzw. von 8% auf 100% einherging und damit die Rate an falsch-positiven Befunden deutlich gesenkt werden konnte (Sörensen et al. 2020).

In der Zusammenschau stehen insbesondere mit den oben genannten Daten des Heidelberger Pilotprojekts aktuelle und sensitive Nachweismethoden für die Integration eines B12/PA/MMA/HCU-Screenings zur Verfügung.

Gramer/Hoffmann (2020) fordern auf Grundlage ihrer Forschungsergebnisse die flächendeckende Integration der genannten Zielerkrankungen in das ENS im Rahmen der Kinder-Richtlinie unter Einführung von tHcy und MMA als Second-Tier-Parameter.

An dieser Stelle soll auch auf die Limitationen hinsichtlich der Durchführung eines Neugeborenen-Screenings auf Organazidopathien hingewiesen werden. Grünert et al. (2012) verglichen Daten eines anlasslosen Neugeborenen-Screening mit einem selektiven Screening auf PA. Die Ergebnisse zeigen, dass ein anlassloses Screening zu früheren Diagnosen einer PA führt. Eine metabolische Krise konnte allerdings durch das Screening nicht verhindert werden. Die Mehrheit der Neugeborenen war bereits symptomatisch, als der positive Screeningbefund vorlag. Damit zeigen sich nur bedingt günstige Effekte hinsichtlich der Morbidität, allerdings zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsrate zugunsten eines anlasslosen Screenings. Ähnlich berichten auch Haijes et al. (2019) anhand einer retrospektiven Kohortenanalyse aus den Niederlanden, dass metabolischen Krisen bei Neugeborenen durch die Einführung eines PA/MMA- Screenings nur begrenzt verhindert werden können.

5. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode

Durch die Einführung einer systematischen Reihenuntersuchung von Neugeborenen auf das Vorliegen eines Vitamin B12-Mangels sowie weiterer genannter Stoffwechselstörungen soll sichergestellt werden, dass Betroffene frühzeitig erkannt werden. Für die Stoffwechselstörungen MMA/PA/HCU gilt es, metabolische Krisen ggf. zu verhindern und rechtzeitig zielgerichtete Therapien einzuleiten. Bei der Identifikation eines Vitamin B12-Mangels steht die symptomlose Detektion im Fokus. Damit soll ein unerkannter Vitamin B12-Mangel und damit einhergehende Entwicklungs- und Gedeihstörungen sowie neurologische Schädigungen vermieden werden. Ziel des Antrags ist die Bewertung auf Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf Vitamin B12-Mangel sowie zusätzlichen Stoffwechselerkrankungen in Deutschland.

Als Suchtest bedarf es einen komplexen Algorithmus mit verschiedenen Biomarkern, die in Kombination in der Lage sind, die aufgeführten Störungen zu detektieren.

Insbesondere die unter 3. dargelegten Ergebnisse zeigen, dass es eine effektive Screeningstrategien für Neugeborene gibt.

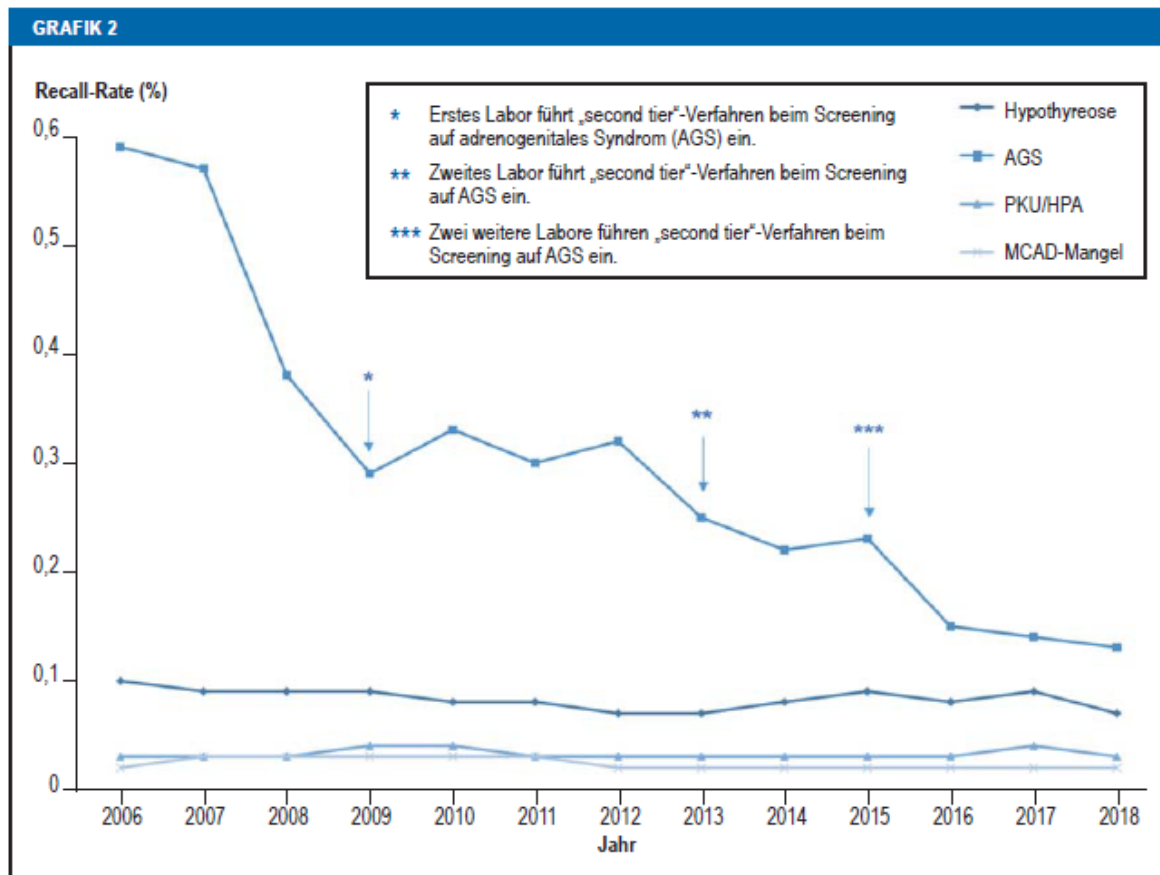
6. Ablauf des Neugeborenen-Screenings

Ein Vitamin B12-Mangel sowie MMA, PA, HCU sind bisher keine Zielkrankheiten im Rahmen des in Deutschland seit 2002 etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS). Das ENS ist Bestandteil der Kinder-Richtlinie des G-BA. Das ENS dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Defekten des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung bei Diagnosestellung ermöglicht werden.

Die Untersuchung auf die derzeit im ENS nach der Kinder-Richtlinie des G-BA verankerten Zielkrankheiten erfolgt in den meisten Fällen mittels Tandem-Massenspektrometrie.

Die Einführung eines Second Tier-Verfahren wird derzeit von Fachleuten bereits für die im ENS verankerten Zielerkrankungen gefordert (Lüders et al. 2021). Laut der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (2021) ist ein Second Tier-Verfahren derzeit auf freiwilliger Ebene in 4 von 15 Laboren im Rahmen der Zielerkrankung adrenogenitale Syndrom (AGS) umgesetzt. Im Ergebnis kam es bei dem AGS durch die ergänzende Analyse des Steroidhormonprofils aus derselben Filterpapierkarte bei erhöhter Konzentration von 17-alpha-Hydroxy-Progesteron in der Erstmessung zur Senkung der Recall-Rate. Nachfolgende

Abbildung zeigt die positive Senkung der Recall-Rate infolge der Einführung des zweistufigen Analyseschritts im Zeitverlauf von 2006 bis 2018.



Recall-Raten ausgewählter Zielkrankheiten im deutschen Neugeborenen-Screening; zeitlicher Verlauf 2006–2018

Das Screening auf Hypothyreose, PKU/HPA (Phenylketonurie/milde Hyperphenylalaninämie) und MCAD-Mangel (MCAD, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase) zeigt auch ohne „second tier“-Verfahren eine niedrige Recall-Rate (Rate an positiven Screeningbefunden). Beim Screening auf AGS führte die Einführung der „second tier“-Methodik (zusätzliches Analyseverfahren in einem zweiten Untersuchungsschritt aus derselben Blutprobe) zu einer deutlichen Reduktion der Recall-Raten.

Quelle: Lüders et al. 2021, S. 106

Damit sind die Voraussetzungen zur Erweiterung des ENS um die genannten Zielerkrankungen gegeben.

7. Schaden-Nutzen Abwägung

Ziel des Screenings ist eine frühzeitige Behandlung der diversen Erkrankungen, um schwere klinische Symptome zu vermeiden. Insbesondere bei einem Vitamin B12-Mangel, welcher eine vergleichsweise häufige Diagnose in Neugeborenen-Screening-Programmen ist, sorgen bei einem unerkannten Verlauf heterogene und unspezifische Symptome zu einem späten Diagnosezeitpunkt, zu dem häufig schon irreversible Schädigungen eingetreten sind. Die

Testung auf diverse Biomarker wäre ein zusätzliches Ergebnis innerhalb des Neugeborenen-Screenings aus Trockenblut mittels Tandem-Massenspektrometrie unter Etablierung eines Second Tier-Verfahrens. Diese geschieht nur mit Einwilligung der Eltern. Kurzfristige psychische Belastungen der Eltern können jedoch nicht in Gänze ausgeschlossen werden. Der Nutzen des Screenings überwiegt aber mögliche Verunsicherungen der Eltern. Notwendig ist auch hier die gute Aufklärung, standardisierte Durchführung und Schulung des medizinischen Personals.

8. Kosten-Nutzen Bewertung

Bei der Literaturrecherche wurden keine Angaben zur Kosteneinschätzung des Screenings bzw. Studien zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland gefunden. Daher sind dazu keine validen Aussagen möglich.

9. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings

Die Erweiterung des Neugeborenen-Screenings um die Zielindikationen Vitamin B12-Mangel sowie MMA, PA, HCU ist durch das etablierte Screeningvorgehen in Deutschland umsetzbar. Eine flächendeckende und regelhafte Etablierung des Second Tier-Verfahrens ist möglich. Sie trägt zur Steigerung der Testgüte sowie eines qualitativ hochwertigen Neugeborenen-Screening bei.

10. Literaturverzeichnis

Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Recommended Uniform Screening Panel (2018). Verfügbar unter: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf> (letzter Zugriff am 03.06.2022).

Alsharhan, H., et al. (2021). "Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience." *Int J Neonatal Screen* 7(3).

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e.V. (2021). "Nationaler Screeningreport Deutschland 2019." Verfügbar unter: https://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2019.pdf (letzter Zugriff am 03.06.2022).

Gramer, G., et al. (2020). "Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications." *J Pediatr* 216: 165-172.e164.

Gramer, G./G. F. Hoffmann (2020). "Vitamin B(12) Deficiency in Newborns and their Mothers- Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue." *Curr Med Sci* 40(5): 801-809.

Grünert, S. C., et al. (2012). "Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening." *J Inherit Metab Dis* 35(1): 41-49.

Haijes, H. A., et al. (2020). "Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening?" *J Inherit Metab Dis* 43(3): 424-437.

Held, P. K., et al. (2022). "Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations." *Int J Neonatal Screen* 8(1).

Konstantopoulou, V., et al. (2021). "Österreichisches Neugeborenen-Screening – Früherkennung von Vitamin-B12-Mangel im Fokus." Paediatr. Paedolog. 56, 163–167.

Konstantopoulou V./Zeyda M. (2019). "Österreichisches Früherfassungsprogramm zur Früherkennung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Hormonstörungen – Das Neugeborenen-Screening im Jahr 2019". Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 37 (2), 10-12.

Loeber, J. G., et al. (2021). "Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010." Int J Neonatal Screen 7(1).

Lüders, A., et al. (2021). "Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders—Results From Germany for the Years 2006–2018." Dtsch Arztebl Int 118(7): 101-108.

Mütze, U., et al. (2021). "Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated." J Pediatr 235: 42-48.

Okun, J. G., et al. (2017). "Newborn Screening for Vitamin B(6) Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy." JIMD Rep 32: 87-94.

Rozmarič, 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).

Sörensen, L., et al. (2020). "Expanded Screening of One Million Swedish Babies with R4S and CLIR for Post-Analytical Evaluation of Data." Int J Neonatal Screen 6(2): 42.

Wilson JMG./Jungner G. (1968). "Principles and Practice of Screening for Disease." World Health Organization, Geneva.