

Gesicherte Erfolgsgeschichte: Screening auf angeborene Hypothyreose

Oliver Blankenstein |
09. Juni 2023 | Berlin

Klinik für Päd. Endokrinologie

Neugeborenencreening

Charité-Universitätsmedizin Berlin

oliver.blankenstein@charite.de

RARE DISEASE SYMPOSIUM 2023

 Eva Luise
und Horst Köhler
Stiftung



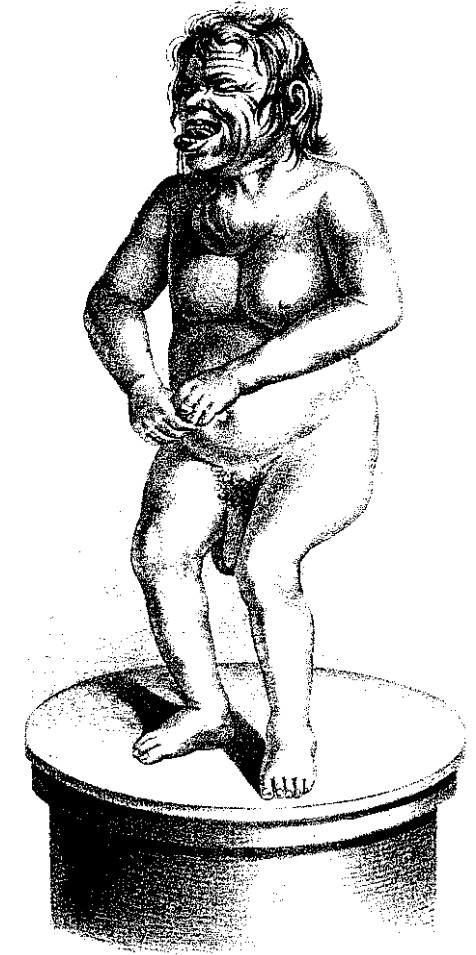
Unbehandelte konnatale Hypothyreose

Schwere Störung der körperlichen,
motorischen und mentalen Entwicklung:

Kretinismus!



W. Osler 1897
Trans Congress of American Physicians and Surgeons, 4,169-206



Erste Behandlung der konnatalen Hypothyreose

Schwere Störung der körperlichen,
motorischen und mentalen Entwicklung:

Kretinismus!



**Erster Behandlungserfolg durch Gabe
von Schilddrüsenextrakt!!**

Aber: bleibende mentale Retardierung



W. Osler 1897
Trans Congress of American Physicians and Surgeons, 4,169-206

Die Werkzeuge...

- Radioimmunoassay (RIA)
- T4 in Trockenblut
- TSH in Trockenblut
- Nabelschnurblut
- Kombination mit PKU-Screening?

THE LANCET, DECEMBER 20, 1975

MEASUREMENT OF THYROID-STIMULATING HORMONE IN DRIED BLOOD SPOT

MINORU IRIE

KAZUKO ENOMOTO

*First Department of Medicine, Toho University School of
Medicine, Ohmori-Nishi, Tokyo, Japan*

HIROSHI NARUSE

*Division of Biological Research on Mental Retardation,
National Institute of Mental Health, Ichikawa City,
Chiba-ken, Japan*

DOSAGE DE LA THYROXINE (T4) PAR MÉTHODE RADIO-IMMUNOLOGIQUE DANS L'ÉLUAT DE SANG SÉCHÉ: NOUVELLE MÉTHODE DE DÉPISTAGE DE L'HYPOTHYROÏDIE NÉONATALE ?

Jean H. DUSSAULT et Claude LABERGE¹

Die Idee...

A SIMPLE PHENYLALANINE METHOD FOR DETECTING PHENYLKETONURIA IN LARGE POPULATIONS OF NEWBORN INFANTS

Robert Guthrie, Ph.D., M.D., and Ada Susi

Department of Pediatrics, School of Medicine State University of New York at Buffalo and Children's
Hospital, Buffalo 22, New York

670

May 1975

The Journal of PEDIATRICS

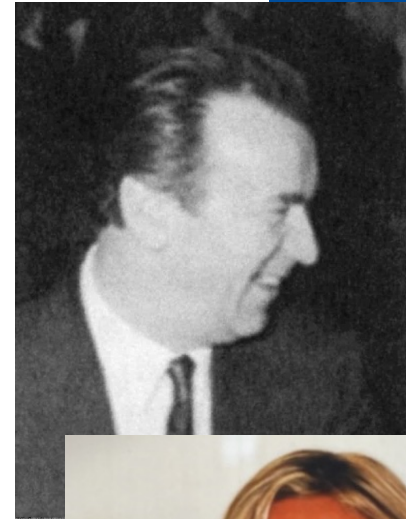
Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism

Jean H. Dussault, M.D.,* Pierre Coulombe, B.Sc., Claude Laberge, M.D., Centre
Hospitalier de l'Université Laval, Quebec, P.Q., Canada, Jacques Letarte, M.D., Université de
Montréal, Harvey Guyda, M.D., McGill University, Montréal, P.Q., Canada, and
Khalil Khoury, M.D., Université de Sherbrooke, Sherbrooke, P.Q., Canada

- Screening auf Hypothyreose
- T4- oder TSH-Screening?
 - USA: T4-Screening
 - Europa: TSH-Screening
- Ziel: Geistige Behinderung vermeiden

45 Jahre Hypothyreosescreening Berlin

- Start im Juli 1978 (Berlin-West)
- Prof. Dr. Hans Helge
- Annette Grüters
- Gemeinsam mit PKU-Screening (E. Mönch)
- **Vielen Dank an Annette...**

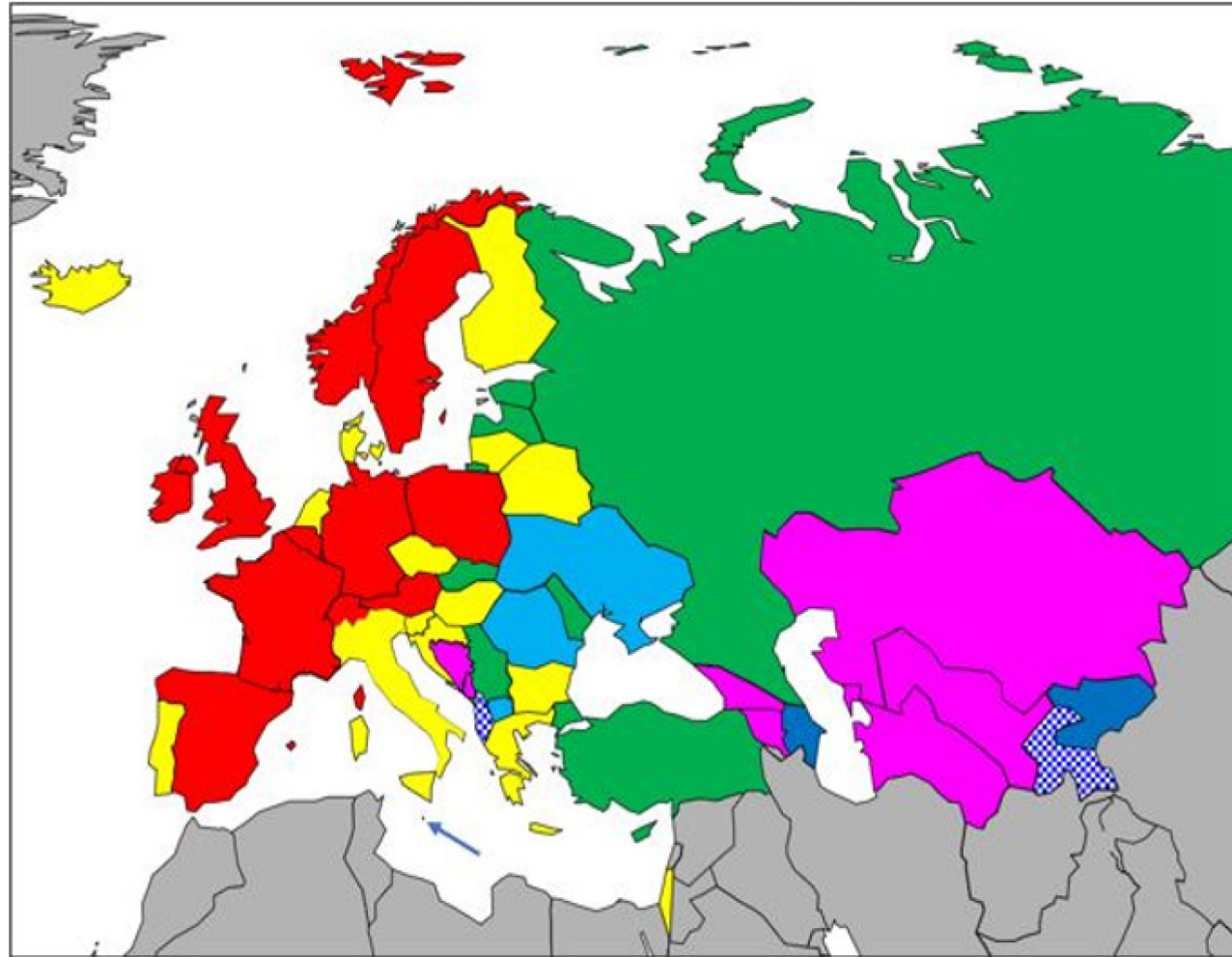


Neugeborenenenscreening in Deutschland und Europa

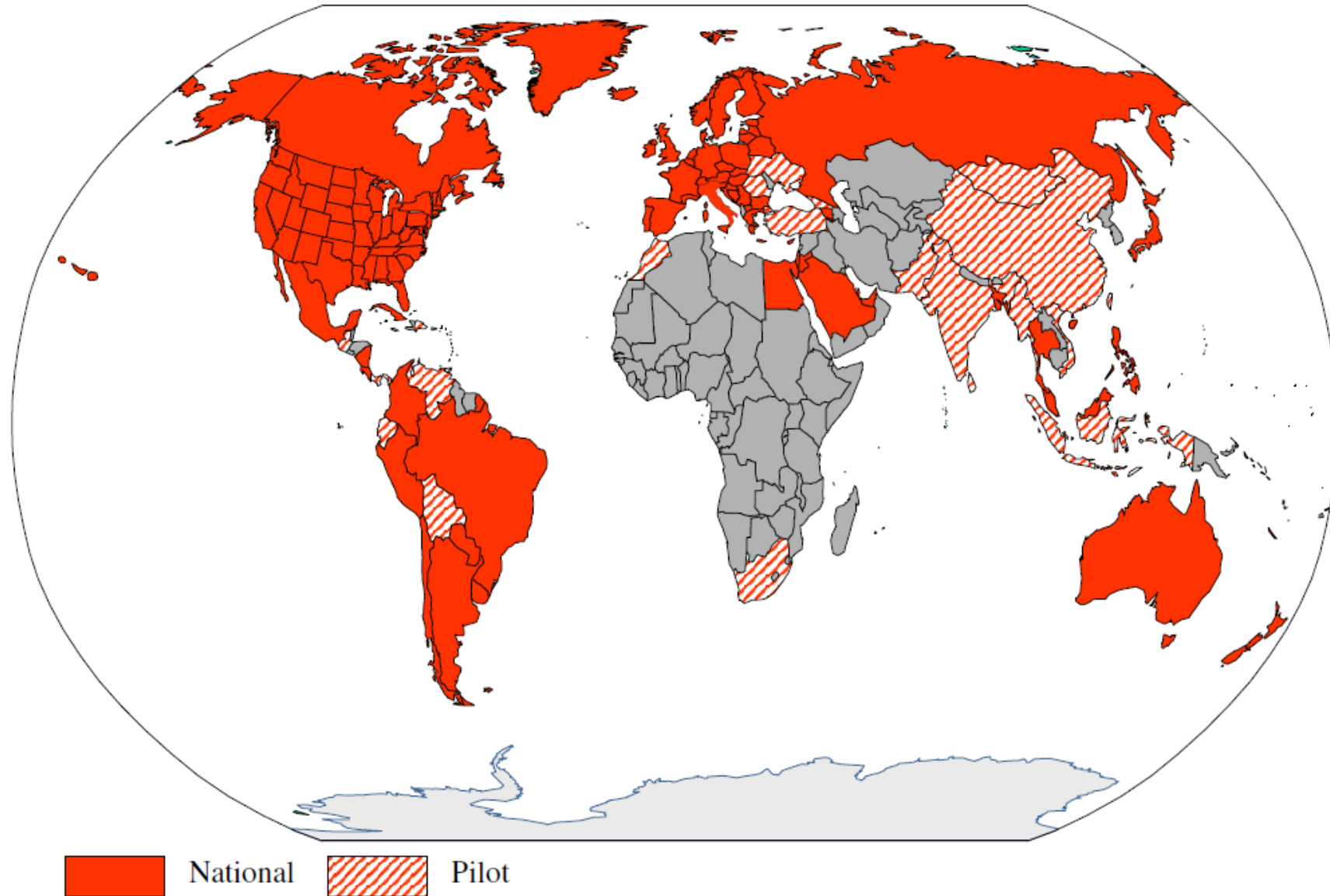
- TSH als primärer Screening-Parameter (Zielerkrankung: Hypothyreose)
- Blutentnahme im Alter von 36 – 72 Stunden
- Fixer cut-off (15 mU/l)
- Finanzierung durch Krankenkassen seit 1980
- Keine weiteren Qualitätsvorgaben, keine zentrale Evaluation oder Steuerung (kein „Programm“)



NBS starting year



Screening auf Kongenitale Hypothyreose (Stand 2014)



Ergebnisse Hypothyreose-Screening (Deutschland) 2006 - 2020

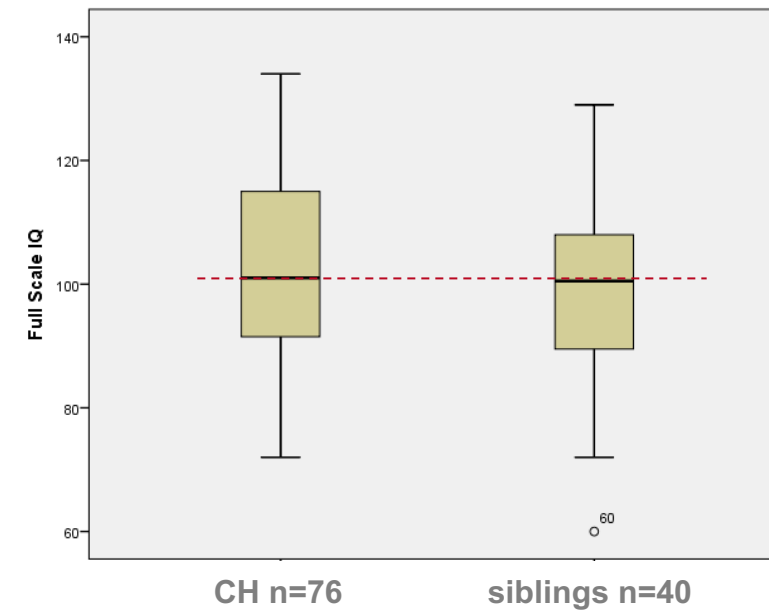
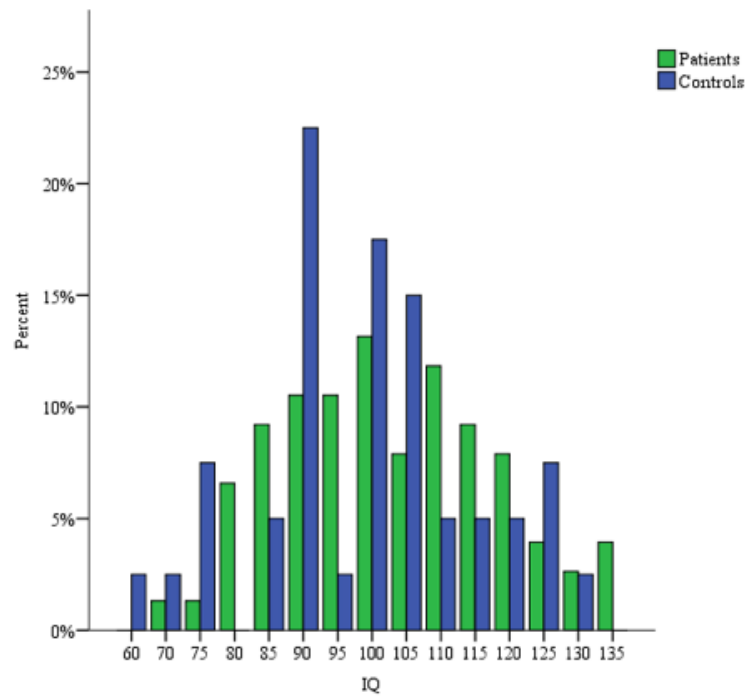
- Gescreente Population: 10,79 Mio (719.000/Jahr)
- Hypothyreosen: 3.116 gesichert: 2.389
- Inzidenz: 1: 3.463 1: 4.517
- Auffälliges Screening (Recall): 88.487 (0,082%)
- Positiver Vorhersagewert (PPV): 39,94 (2006: 24,7 | 2018: 40,86)
- Falsch Negative: 77 (2,4% der CH-Pat.)

Outcome und Therapieoptimierung

Mean High-Dose L-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism

Paulina E. Aleksander,¹ Michaela Brückner-Spieler,² Anne-Marie Stoehr,¹ Erwin Lankes,² Peter Kühnen,¹ Dirk Schnabel,² Andrea Ernert,¹ Walter Stäblein,¹ Maria E. Craig,³ Oliver Blankenstein,¹ Annette Grüters,⁴ and Heiko Krude¹

¹Institute for Experimental Pediatric Endocrinology, Charité Universitätsmedizin Berlin, D-13353 Berlin, Germany; ²Sozial-Pädiatrisches Zentrum, Charité Universitätsmedizin Berlin, D 13353 Berlin, Germany; ³Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, New South Wales 2145 Sydney, Australia; and ⁴Head of Medical Faculty and Clinic, Universitätsklinikum Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Germany



Kein IQ-Defizit bei Einstiegs-Dosis > 10 µg/kg

Gesicherter Erfolg

Ziel: Vermeidung von geistiger Behinderung durch Hypothyreose

(Aufwand: vertretbar)

...wurde erreicht 😊

Ist wirklich alles gut..?



Inzidenzanstieg / TSH Cut-Off

What's going on here..?

- Ursache: Reduktion des TSH-Cutoff..?
- Steigerung der Recalls
- Mehr falsch-positive Fälle
- Zusätzlich entdeckte „mildere“ Hypothyreosen
 - Ca. 80 % normale SD „*in situ*“
 - TSH in Konfirmation <30 mU/l in 70%
 - Höhere Belastung der Versorgungsstrukturen
- Gefahr der mentalen Retardierung..?

Inzidenz der konnatalen Hypothyreose ^{Hypothyreose}		
Region	1987	2002
USA	1:3.985	1:2.273
State New York	1:3.373	1:1.415
Western Australia	1:5.747	1:2.825
Italiy	1:2.654	1:1.154
UK (Nord)	1:2.702	1:1.078
Greece	1:3.384	1:1.749
Deutschland	1:3.545	1:3.313

**Treating patients not numbers:
the benefit and burden of lowering
TSH newborn screening cut-offs**

Heiko Krude,¹ Oliver Blankenstein²

**Newborn Screening TSH Values Less Than 15 mIU/L Are
Not Associated With Long-term Hypothyroidism or
Cognitive Impairment**

Rachel West,^{1,*} Joyce Hong,^{1,2,*} José G.B. Derraik,^{1,3,4} Dianne Webster,^{1,5}
Natasha L. Heather,^{1,5} and Paul L. Hofman¹

Problem: Falldefinition

- Definition einer konnatalen Hypothyreose unklar..?

→ Ist die Hypothyreose durch einen Mangel an T4 oder durch das erhöhte TSH bestätigt?

→ Auswirkung auf Inzidenz

→ In der Fläche (Beispiel Bayern) nur ca. 50% der Patienten in Betreuung im Zentrum (50% Haus- und Kinderärzte)

Langzeit-Untersuchung:
Anteil der Kinder mit Anbindung an ein Zentrum

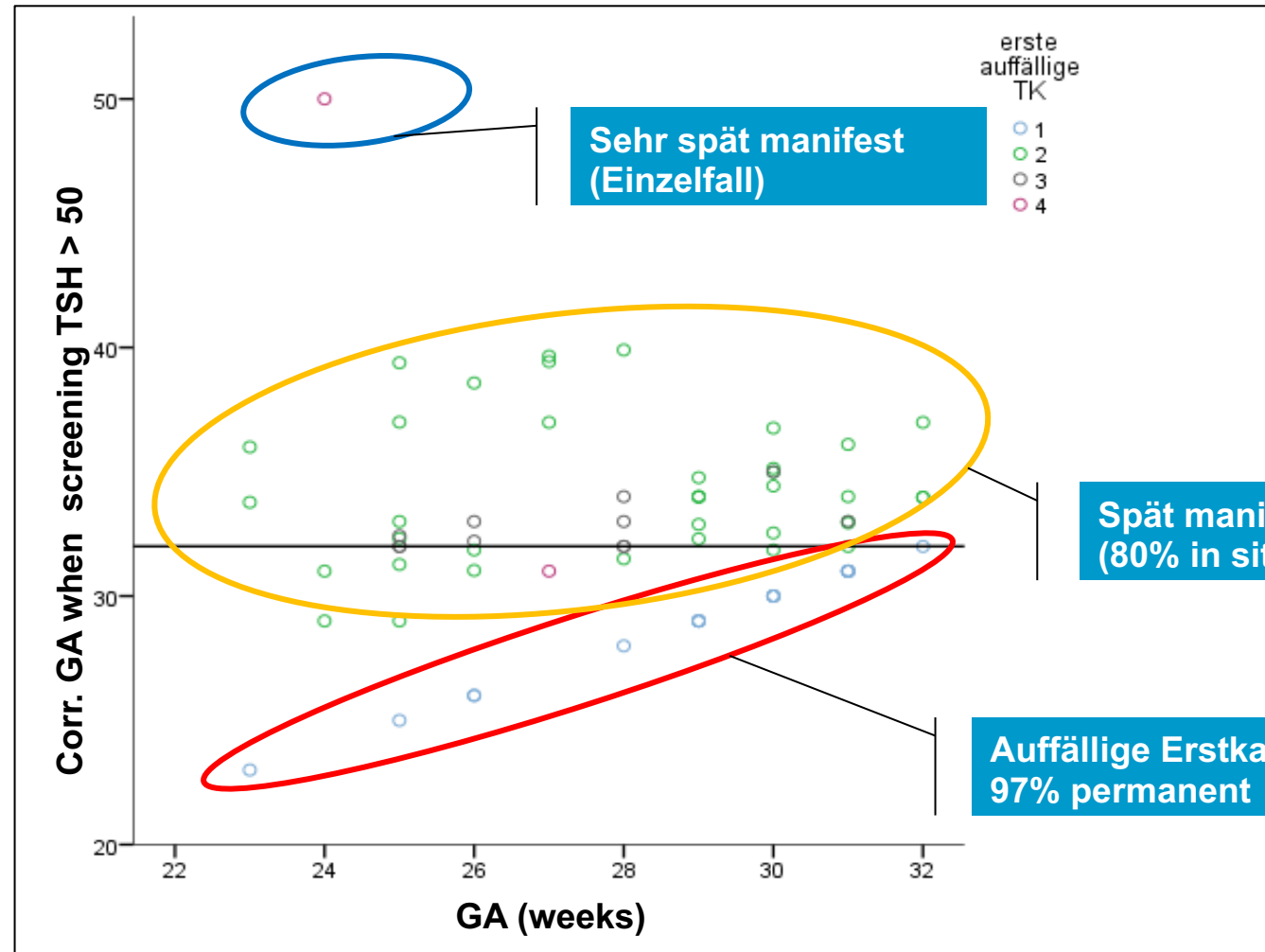
n	Diagnose	
518	Hypothyreose	51 %
125	AGS	88 %
162	PKU	92 %
180	MCAD-Mangel	84 %
114	Sonstige	90 %
1038	Hörstörung	100 %

Prävalenz Hypothyreose 2019

Übermittelt: N= 302, Geburten: 778.090

	n	Prävalenz
➤ Offen/unklar:	14	-
➤ Hypothyreose: (TSH>50, fT4 unter cut-off oder Sono auffällig)	193	1:4.032
➤ Wahrscheinliche Hypothyreose: (TSH in TK 2x>50mU/l oder 1x und ansteigend)	+ 14	1:3.759
➤ Latente Hypothyreose: (TSH>50mU/l, fT4 normal)	+ 37	1:3.189
➤ Nach Leitlinie positiv: (1 Testkarte>50mU/l)	+ 14	1:3.016
➤ Hyperthyreotropinämie: (TSH>cut off <50mU/l, fT4 normal)	+ 30	1:2.702

Frühgeborenen-Hypothyreose



Analyse aus 3,5 Mio. Geburten

- **Inzidenz TSH (↑↑) 1:700**
- Häufig Folgekarte(n)
- Permanent bei "critical ill"

Positive Erstkarten bis 23.SSW

- TSH immer > 80 mU/l
- Inzidenz 1:3.300
- **Normale Inzidenz der CH (!)**

Frühgeborene brauchen mehr..?

- Uneinheitliche Empfehlungen:

- Deutschland: Wiederholung in (korrigierter) 32. SW (bis zu 10 Wo. ohne Kontrolle(!))

- Wiederholte Re-Screenings alle 2 / 4 Wochen?

- Vorgehen abhängig von Frühgeburtlichkeit (SSW) oder „critical ill“..?

- Unreife der Hypophysen-Achse (lt. Leitlinie 2021), keine Hinweise aus den Screening-Daten (!)

- Aktuelle Empfehlung in D ist „nicht zeitgemäss“ (FG bis 22 SSW überleben)

- Regelmäßige Kontrollen bei Kindern auf Intensivstation sinnvoller?

- Gute Nachricht: Auch sehr frühe FG haben hohe TSH-Spiegel bei fehlender Schilddrüse

Take home Hypothyreosescreening...

- NG-Screening auf Hypothyreose **vermeidet mentale Folgen der Erkrankung**
- läuft seit > 45 Jahren (fast) unverändert
- Medizinisch und gesundheitsökonomisch **erfolgreichste Prävention (WHO)**
- Medizin entwickelt sich weiter – Anpassungsbedarf beim Screening (!)
 - CAVE: von „under-diagnosed“ (1975) to „over-treatet“ (2015)..?
 - extreme Frühgeborene und schwer kranke Neugeborene
- Auch (sehr) erfolgreiche Maßnahmen brauchen **Evaluation und Anpassung...**

Vielen Dank

für Aufmerksamkeit

und an

- Hans Helge
- Toni Torresani
- Annette Grüters-Kieslich
- Dagmar l'Allemand
- Heiko Krude
- Uta Nennstiel
- Inken Brockow
- Birgit Odenwald

Frühere und aktuelle Mitarbeiter:innen
der Screeninglabore



Inzidenz der konnatalen Hypothyreose^{Hypothyreose}

Region	1987	2002
USA	1:3.985	1:2.273
State New York	1:3.373	1:1.415
Western Australia	1:5.747	1:2.825
Italiy	1:2.654	1:1.154
UK (Nord)	1:2.702	1:1.078
Greece	1:3.384	1:1.749
Deutschland	1:3.545	1:3.313

Newborn Screening TSH Values Less Than 15 mIU/L Are Not Associated With Long-term Hypothyroidism or Cognitive Impairment

Rachel West,^{1,*} Joyce Hong,^{1,2,*} José G.B. Derraik,^{1,3,4} Dianne Webster,^{1,5} Natasha L. Heather,^{1,5} and Paul L. Hofman¹