Medizinische
Universität Innsbruck

Das Neugeborenenscreening in Österreich

Klaus Kapelari

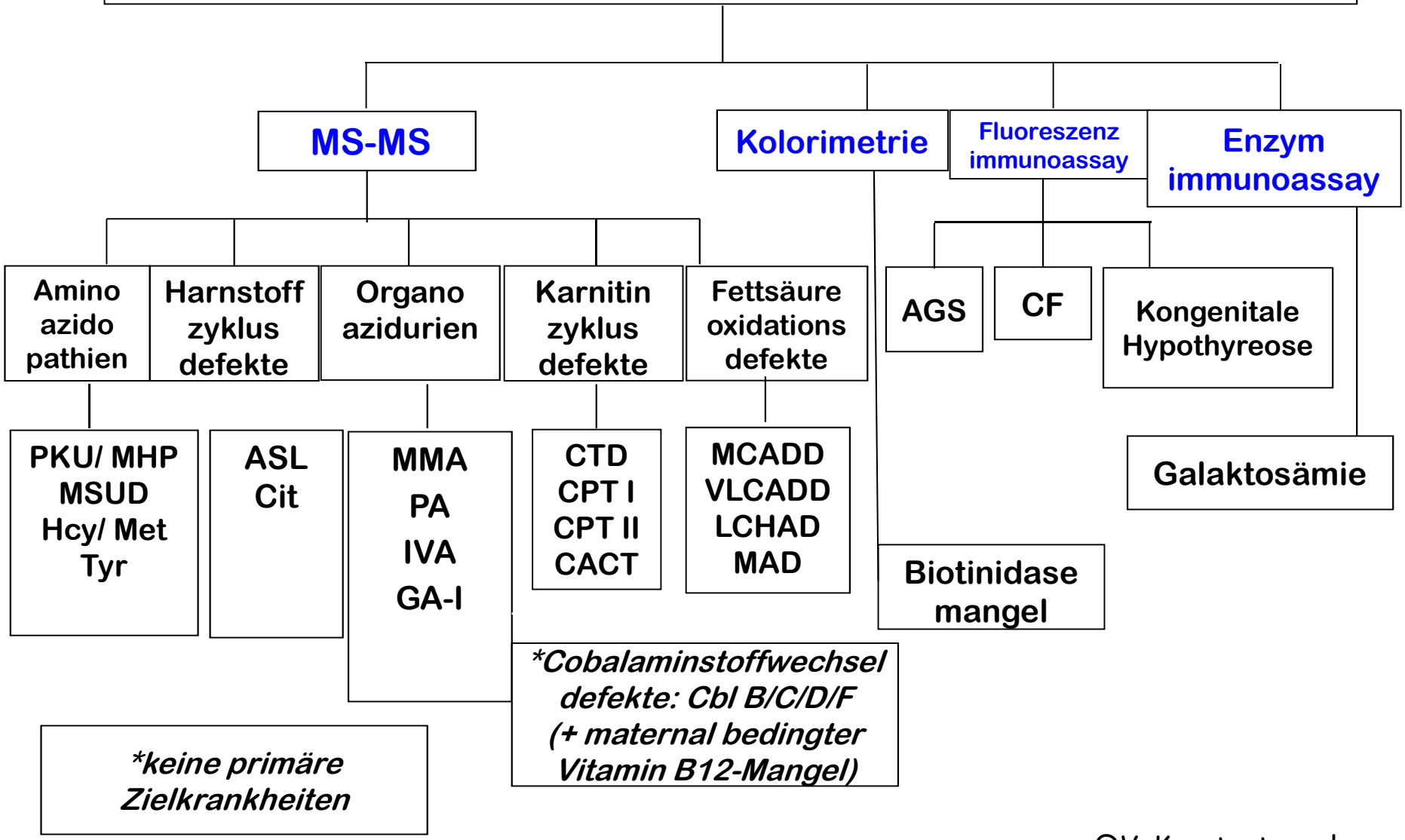
Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinik für Pädiatrie 1

Geschichte des Neugeborenenscreening

- 1963 Robert Guthrie: Erstes nationales Screening auf Phenylketonurie aus einer Trockenblutkarte in Massachusetts
- 1966 Otto Thalhammer: Beginn des Neugeborenenscreening in Österreich (Tirol 1975)
- 1974: Integration in den MKP
- Beginn mit Phenylketonurie und Galaktosämie, Erweiterung durch angeborenen Hypothyreose (1976), Biotinidasemangel (1986), CF (1997), AGS (2001)
- 2002: Tandem-Massenspektrometrie → Fettsäureoxidationsstörungen, Organazidurien, Störungen des Aminosäurestoffwechsels

Pollak and Kasper, J.Perinat.Med. 2014; 42 (2):151-158

Österreichisches Neugeborenenscreening ab 04/2002



Klaus Kapelari 2016

@V. Konstantopoulou

Richtlinien für ein Neugeborenenscreening

- Das Testverfahren muss sensitiv, spezifisch, einfach, sicher und kostengünstig sein

- Es sollte

- sich um ein wichtiges Gesundheitsproblem handeln
- anerkannte Behandlungsmöglichkeiten geben
- Einrichtungen für die Behandlung + Diagnose geben
- der natürliche Verlauf bekannt sein und
- der Test akzeptabel und die Kosten angemessen sein
- ein latentes/frühsymptomatisches Stadium geben

Wilson und Jungner 1968

Angeborene Hypothyreose – „APGAR-Score“

Hernia umbilicalis	2
Female	1
Hypothermie, Blässe	1
Ödeme, typische Fazies	2
Makroglossie	1
Hypotonie	1
Ikterus länger als 3 Tage	1
Rauhe, marmorierte, trockene Haut	1
Offene posteriore Fontanelle	1
Obstipation	1
Gestationsdauer über 40 Wochen	1
Geburtsgewicht über 3.500g	1

bei Score > 5 Hypothyreose wahrscheinlich

Deutliche klinische Symptome häufig erst ab dem 3.-4. LM

Hypothyreose und ZNS Entwicklung

- ZNS - Entwicklung besonders schnell in den ersten 6 Lebensmonaten (Myelinisierung, Gliazellen)
- 60 - 70 % des postnatalen Hirnwachstums erfolgen in den ersten 2 Lebensjahren (abhängig von Schilddrüsenhormon)
- Hypothyreose nach dem 3. Lebensjahr
  → nicht mehr assoziiert mit geistiger Retardierung
- Während der Fetalzeit hat eine Hypothyreose des Fetus nur wenig ungünstige Effekte – Abhängigkeit der ZNS-Entwicklung von mütterlicher SD-funktion

  (Moog et al.: Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience 2015)

Schilddrüse und fetomaternale Einheit (Plazentagängigkeit)

▪ Jod	++++
▪ TRH	+++
▪ IgG Antikörper	+++
▪ T_3	0
▪ T_4	+
▪ TSH	0
▪ Thyreostatika	+++

Connatale primäre Hypothyreose

- Prävalenz = 1 : 1.800 – 4.000 Neugeborene
- 85% treten sporadisch auf
- 85% Schilddrüsendysgenesien (♀ : ♂ = 2-3 : 1)
  - 40% Aplasie
  - 2 – 5% Hypoplasie
  - 35% Ektopie
- 15% Hormon-Synthesedefekte
  - SD meist normal groß oder Struma

- Häufigste vermeidbare Ursache mentaler Behinderung

Neugeborenenscreening - Schilddrüse

- **1. Blutabnahme ab (37) 48 Std. pp (- 72)**

  - TSH < 15 µU/ml sind normal (ca. 99,9 %)
  - TSH > 15 µU/ml sind kontrollbedürftig (ca. 0,1 %)
    → Recall
    Transiente oder permanente Hypothyreose möglich.
  - TSH > 30µU/ml → Recall + sofortige Hormonbestimmung nach Verständigung eines regionalen pädiatrischen Endokrinologen

  - Störfaktoren (Frühgeburt, Sectio, Jodkontamination)?

  - *Bestimmt wird TSH → sekundäre und tertiäre Hypothyreosen werden nicht erfasst!*

Neugeborenenscreening - Schilddrüse

- **Bewertung der Kontrolluntersuchung**
  - Normalwerte TSH < 7 µE/ml und fT_4 > 25 - 35 pmol/l
  - Erneut kontrollbedürftig:
    TSH > 7 - 20 µE/ml und fT4 < 25 pmol/l
    (V.a. Adaptationsstörung oder transiente Hypothyreose)
  - Kontroll- und behandlungsbedürftig:
    TSH > 20 µE/ml und fT_4 < 25 pmol/l

Interpretation möglicher Befundkonstellationen

TSH normal
fT4,fT3 erniedrigt

↓

Frühgeburt
Schwere Allgemein-Erkrankung
Hypothyreose mit
verzögertem TSH Anstieg
(1:250.000)
Sekundäre Hypothyreose
(1:50.000)
Thyreoglobulinmangel
(1: 4.500)

↓

Weitere **Diagnostik :**
fT4,fT3,TBG
Schilddrüsensonographie
Abklärung HH Achse

TSH erhöht
fT4,fT3 normal

↓

Hyperthyreotropinämie

TSH erhöht
fT4,fT3 erniedrigt

↓

Konnatale Hypothyreose

Klaus Kapelari 2016

Weitere Untersuchungen bei bestätigter Hypothyreose

- Sonographie der Schilddrüse
- Thyreoglobulin im Serum
- SD Antikörper (MAK, TAK, TRAK)
- Gegebenenfalls Bestimmung der AK bei der Mutter
- Molekulargenetik
- Wenn möglich Jodausscheidung im Harn

Ätiologische Einordnung der konnatalen Hypothyreose

Threoglobulin	sehr niedrig - n.nachweisbar	niedrig - normal	normal
(f) T4	sehr niedrig	niedrig	niedrig
Ultraschall	Fehlend SD Reste	keine SD in orthoper Lage	normale SD od. Struma

SD Dysgenesie 80%

- Athyreose 15-35% Hypoplasie
- SD Ektopie 45 -65%

Dyshormonogenese 20%

Transiente Hypothyreose

Klaus Kapelari 2016

Weitere notwendige Untersuchungen bei konnataler Hypothyreose

Obligat:
Ausschluss mit konnataler Hypothyreose häufiger assoziierter Missbildungen
Häufigkeit : 8,4% gegenüber 2,5% in Normalpopulation (insbesondere cardiovaskuläres System, Niere)
Fakultativ:
Knie Rtg (Epiphysenkerne p.p. < 0,05cm2 = Hinweis für schwere Hypothreose)

Auslassversuch der SD Hormonsubstitutionstherapie im 3. LJ

Indikation: nur bei Unsicherheit ob eine permanente Hypothyreose vorliegt

4 Wochen keine SD Hormontherapie

↓

T3,T4, TSH , Schilddrüsenantikörper, Schilddrüsensonographie

↓ bei pathologischen Befunden : ↓

weitere Diagnostik evtl. einschließlich SD-Szintigraphie mit Perchlorat Discharge Test

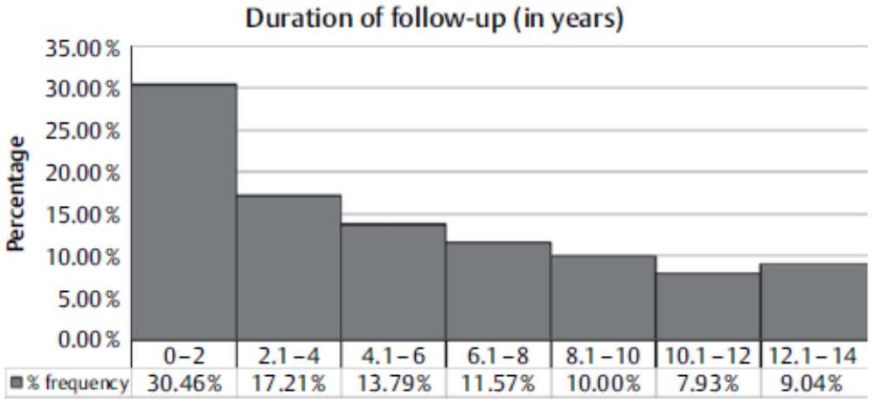
Connatale Hypothyreose – Therapie

AWMF Leitlinie: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-017.html

- Beginn der Therapie mit (10) 12 – 15 µg/kg/d vor dem 14 LT.
  Faustregel für Termingeburt AGA 50 µg/Tag
- TSH innerhalb von 14 Tagen im Normalbereich
- Kontrolle TSH, fT3 und fT4 nach 1, 2 und 4 Wochen
- Innerhalb der ersten 3 LM Vorstellung bei einem päd. Endokrinologen
- Anschließend alle 3 Monate für die ersten 2 LJ
- Zwischen 2 und 6 Jahren alle 6 Monate, dann jährlich ausreichend
- Während der Pubertät halbjährlich
- Standardisierte entwicklungs-/neuropsychologische Testung mit 2, 6 und 8 Jahren

Langzeitbeobachtung – Aquape „Hypo Dok“

Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205



- 46 Päd-Endo Zentren
- 1.080 longitudinale Datensätze
- 35,9 % männlich
- Bei 29,7% Screeningwerte vorliegend

- 106/1.080 Frühgeborene (9,9%); 35/1.080 Zwillingsgeboren (3,25%); 1/1.080 Drillingsgeboren (0,09%).
- 730/1.080 AGA (75,9%); 90/1.080 LGA (9,4%) und 142/1.080 SGA (14,8%)

Langzeitbeobachtung „Hypo Dok“ - Komorbiditäten

Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205

Comorbidities:	Number of patients	Percentage
Developmental retardation	112	10.37 %
– general	92	
– mental retardation	14	
– language retardation	6	
Congenital heart defects	93	8.61 %
– atrial septum defect (ASD)	19	
– ventricular septum defect (VSD)	19	
– persistent foramen ovale (PFO)	11	
– persistent ductus arteriosus (PDA)	11	
– aortic isthmus stenosis	10	
– pulmonary stenosis	15	
– other	8	
Microsomia	62	5.74 %
Hearing impairment	53	4.91 %
Down syndrom	40	3.70 %
Genito-urethral malformations	30	2.78 %

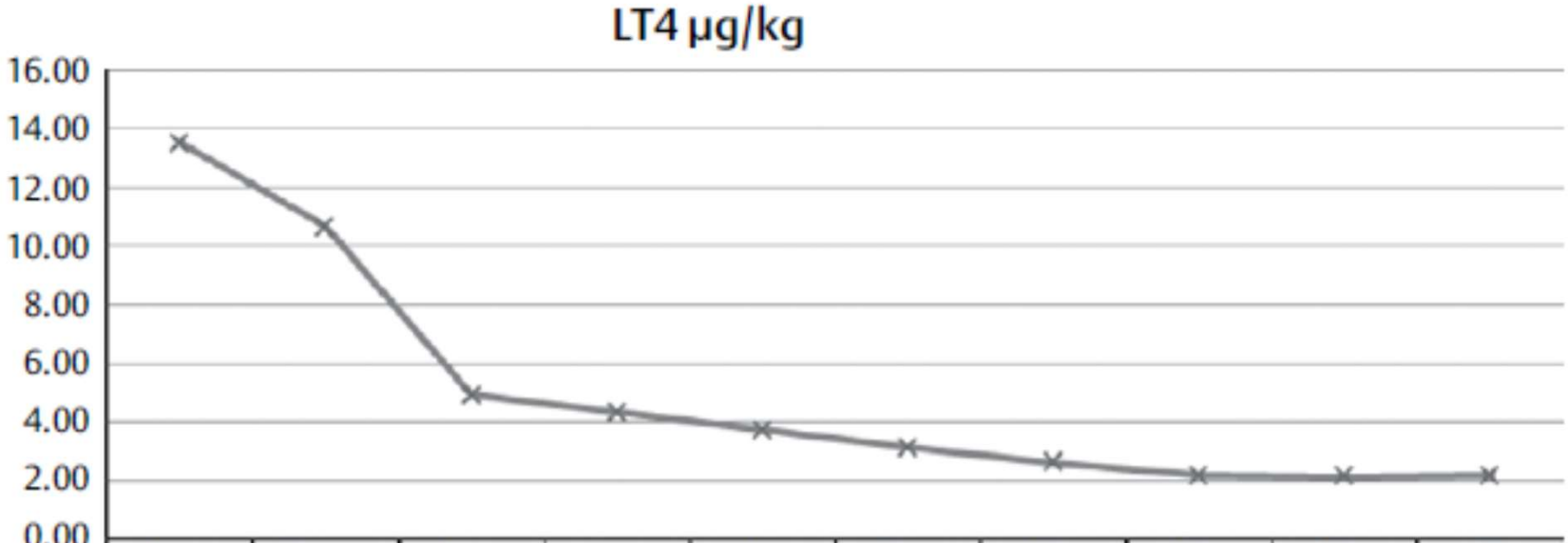
Langzeitbeobachtung – Aquape „Hypo Dok“

Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205

- Screening-Ergebnis durchschn. im Alter von 7,3 Tagen
- Diagnosebestätigung im Alter von 8,4 Tagen (range: 1,8 – 59)
- Therapiebeginn am 11. LT (range: 1,8 – 66,1)
- Mittler L-T4 Dosis 13,5 µg/kg/d (range: 3,3 – 22,7 µg/kg/d)
- 50% hatten TSH-werte < 12 µE/ml innerhalb von 17.9 Tagen (≈ im Alter von 27,7 Tagen)

Langzeitbeobachtung „Hypo Dok“ – LT4 Dosis

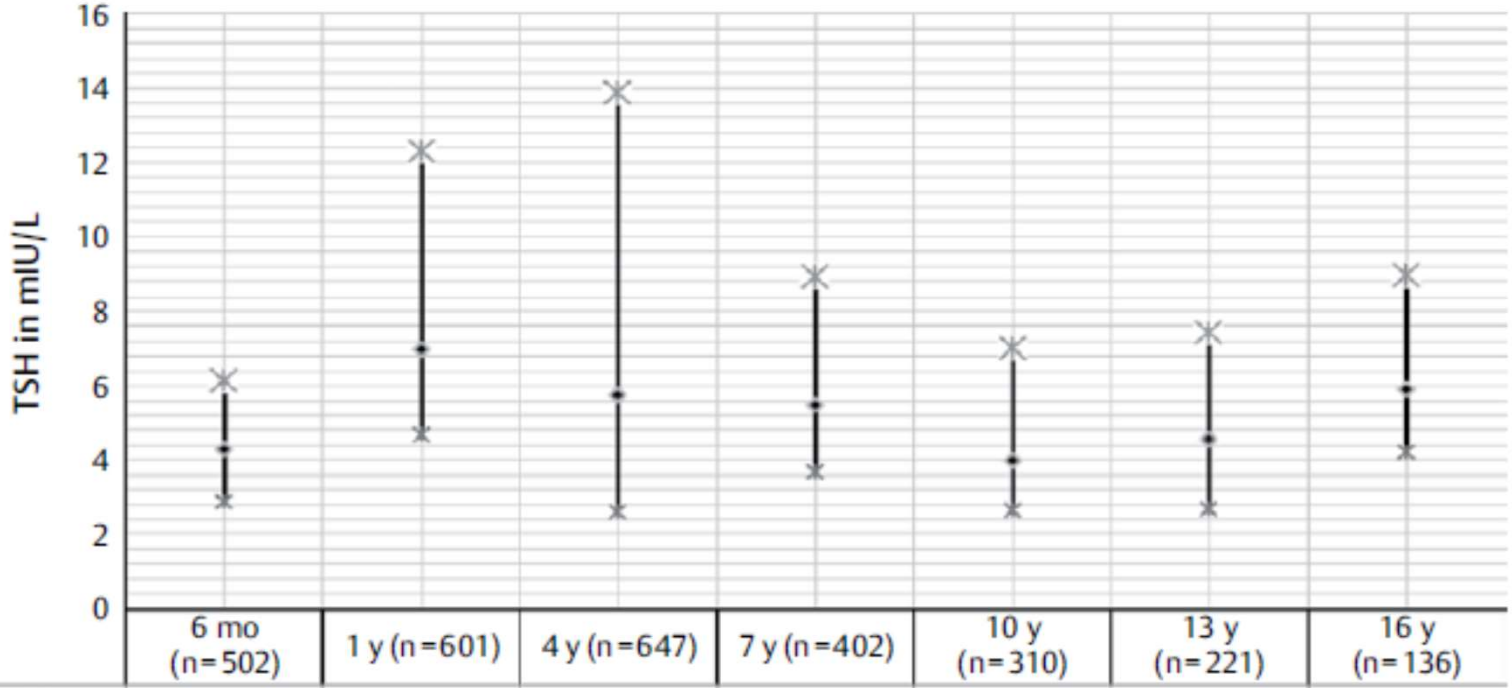
Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205



	0 mo (n=855)	3 mo (n=812)	6 mo (n=502)	1 y (n=601)	4 y (n=601)	7 y (n=402)	10 y (n=310)	13 y (n=221)	16 y (n=136)	18 y (n=66)
LT4 µg/kg	13.50	10.65	4.91	4.33	3.71	3.12	2.62	2.17	2.16	2.19

Langzeitbeobachtung „Hypo Dok“ – TSH Verlauf

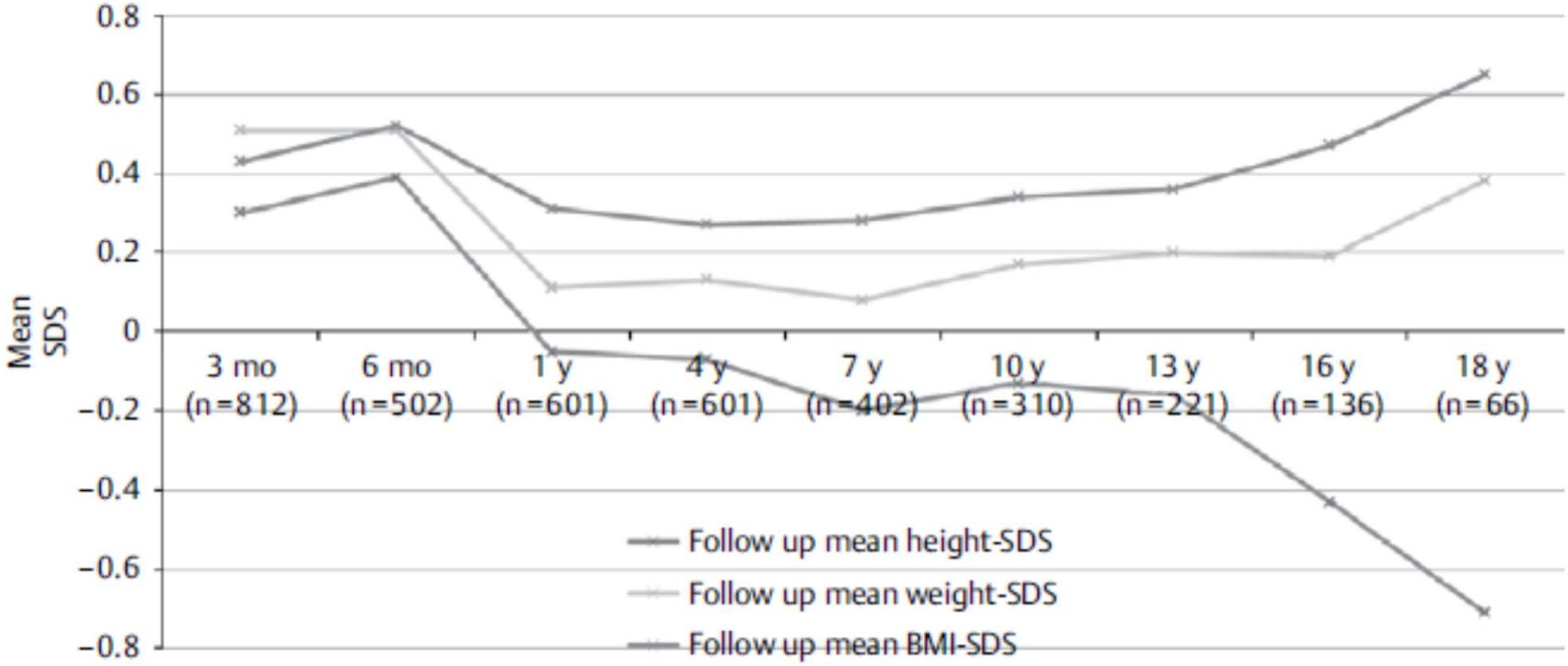
Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205



	6 mo (n=502)	1 y (n=601)	4 y (n=647)	7 y (n=402)	10 y (n=310)	13 y (n=221)	16 y (n=136)
Q1	2.85	4.66	2.61	3.66	2.65	2.66	4.21
Median	4.29	6.96	5.73	5.46	3.97	4.54	5.89
Q3	6.13	12.3	13.86	8.91	7.01	7.44	8.96

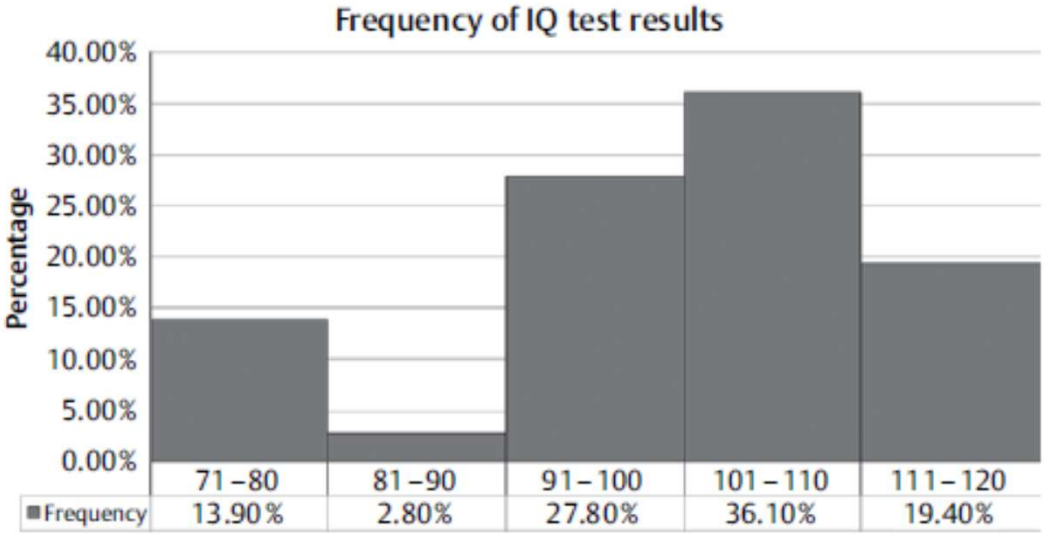
Langzeitbeobachtung „Hypo Dok“ – Auxologie

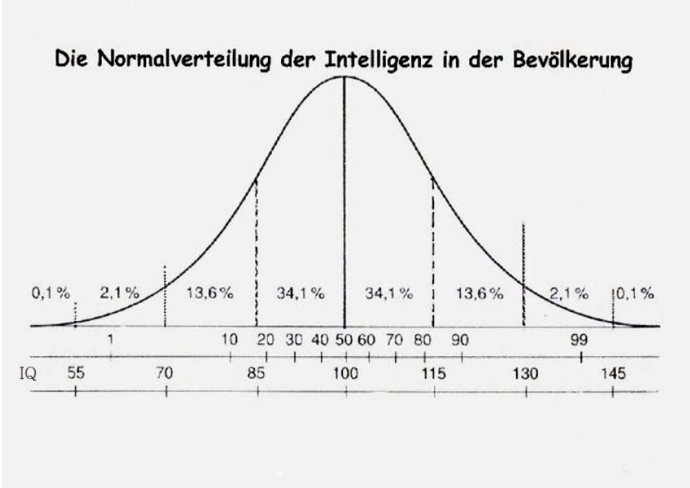
Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205



Langzeitbeobachtung „Hypo Dok“ – IQ Tests

Ellerbroek et al., Klin Padiatr 2015; 227: 199 - 205





Variable	N	Mean	SD	Median
IQ Test	144	98.78	13.19	100.0
IQ action	19	95.95	10.01	98.0
IQ logic	30	96.50	19.83	100.0
IQ language	30	91.70	21.69	96.0
IQ processing	30	95.87	23.74	98.50
IQ verbal	19	108.84	12.14	109.0

Age	N	Mean	SD	Median
2–3 years	37	99.9	12.6	100.0
4–6 years	37	97.0	11.8	97.0
>7 years	70	99.1	14	101

Entwicklungstests – IQ-Tests und IQ-Subtests

IQ-Tests versch. Altersgruppen:
Bayley-Scales (2-3 a), Kaufmann ABC (4-6 a),
HAWIK (>7 a).

Österreichisches Screening - Zeitplan

- Kärtchen, die bis 12:00 Uhr einlangen, werden am selben Tag gestanzt und weiterverarbeitet
-
- Wert ist am nächsten Tag fertig, wenn über 30 µE/ml sofortige Wiederholung des Tests, (nach ca. 4 Stunden fertig) -> sofortige Verständigung des Endokrinologen oder der Kinderstation (wenn noch stationär)
- Für AGS: selbe Vorgehen, nur verschiedene Normwerte, je nach Alter und Gewicht
- Rückmeldung klappt nur nach Aufforderung durch Sekretariat
- Viele Kliniken sammeln Kärtchen und schicken sie nicht rechtzeitig

@V. Konstantopoulou

Österreichisches NG-Screening – CH und AGS

Jahr	Anzahl	TSH Recall (%)	CH bestätigt	AGS Recall (%)	AGS bestätigt
2011	79.681	55 (0,07)	22 (1 : 3.600)	221 (0,28)	7 (1 : 11.400)
2012	81.181	76 (0,09)	30 (1 : 2.700)	260 (0,32)	3 (1 : 27.100)
2013	82.339	60 (0,07)	34 (1 : 2.400)	255 (0,31)	6 (1 : 13.700)
2014	84.699	61 (0,07)	29 (1 : 2.900)	272 (0,32)	4 (1 : 21.200)
2015	89.738	68 (0,08)	25 (1 : 3.600)	295 (0,33)	8 (1 : 11.200)*

* 1 Patient mit 11ß-AGS im Screening nicht erfasst

@V. Konstantopoulou

Zusammenfassung – Screening CH

- Im NG-screening werden nur primäre SD-funktionsstörungen erkannt (reines TSH-screening)
  → eine negatives Screening schließt eine Hypothyreose nicht zu 100% aus!
- 80% sind SD-dysgenesien
- Der rasche Therapiebeginn 7 (-14) Tage postpartal ist der wichtigste Parameter für ein unauffälliges neurocognitives Outcome
- Die Anfangsdosis beträgt (10-) 12 – 15 µg/kg (Faustregel: Termingeborene AGA 50 µg tgl.)
- Eine stationäre Aufnahme ist nicht erforderlich

- *Primäre Abklärung und Betreuung jedenfalls über pädiatrischen Endokrinologen!*

Hypothyreose
Homepage der ÖGKJ

- **Leitlinie der Arbeitsgruppe (nur für Mitglieder)**
  - Für Mitglieder/Arbeitsgruppenforen/AGF Endokrinologie und Diabetes
    http://www.docs4you.at/Content.Node/Members/AG-Foren/Endokrinologie_und_Diabetes/leitlinie_angeborene_hypothyreose_2006.php
  - Daterfassung angeborene Hypothyreose
    http://www.docs4you.at/Content.Node/Members/AG-Foren/Endokrinologie_und_Diabetes/datenerfassung_angeborene_hypothyreose_2006.php

- **Elterninformationen angeb. Hypothyreose/Hashimoto/ Jodversorgung (frei zugänglich)**
  - Pädiatrische Spezialbereiche/Endokrinologie und Diabetes
    http://www.docs4you.at/Content.Node/Spezialbereiche/Endokrinologie_und_Diabetes/elterninformation_angeborene_hypothyreose_2006.php

Neugeborenenscreening in Österreich

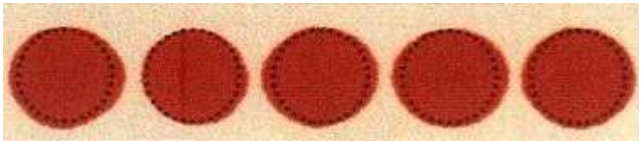
- Zwischen 85 und 97% aller Neugeborenen werden erfasst
- Einschluss und Ausschluss von Erkrankungen in das Screening dynamisch
- In 50 Jahren: ~ 4 Mio Neugeborene → > 2.600 Erkrankungen bei Neugeborenen diagnostiziert
- ~ 100 Babies/Jahr rechtzeitig einer erforderlichen Therapie zugeführt → Morbidität und Mortalität ↓

Pollak and Kasper, J.Perinat.Med. 2014; 42 (2):151-158

Neugeborenenscreening - Praxis

- Blutentnahme (Ferse) zwischen 36-72 h
- Zweitscreening:
  - Bei Entlassung/Verlegung vor der 36. Lebensstunde
  - Vor Transfusion – 5 Tage nach Infusion
  - Vor Gabe von Kortikosteroiden oder Dopamin (kritisch kranke Kinder)
  - Frühgeburt < vollendeter 32. SSW
  - Mehrlingsgeburten
  - Mütterliche Medikation - z.B. plazentagängige Steroide und AGS Screening (cave: Lungenreife!)
- Keine Nahrungskarenz, milchernährt
- Vermerk relevanter Erkrankungen/Therapien der Mutter

Korrekte Abnahmetechnik



- Alle erforderlichen Angaben auf dem Kärtchen eintragen
- Ausreichende Menge an Blut auftropfen bis aufgedruckter Kreis ausgefüllt und beide Seiten der Filterkarte durchtränkt sind – *nur von oben!!!*
- Alle aufgedruckten Kreise komplett mit Blut ausfüllen
- Blut nicht mehrfach auf ein und dieselbe Stelle auftropfen
- Filterkarte bzw. bereits aufgetropftes Blut nicht berühren
- Filterkarte einzeln lufttrocknen lassen
- Nach kompletter Trocknung in Klarsichthülle
- Umschlag am selben/nächsten Tag ans Screeninglabor verschicken ! (Keine Sammelsendung!)

Neugeborenenscreening in Österreich (2016)

Hormone (endocrine) disorders:
- Congenital adrenal hyperplasia
- Congenital hypothyroidism

Amino acidopathies and urea cycle disorder:
- Phenylketonuria/Hyperphenylketonuria
- Tyrosinemia type I
- Maple syrup urine disease
- Arginosuccinic aciduria
- Homocystinuria
- Citrullinemia

Organo acidopathies:
- Methylmalonic aciduria
- Propionic academia
- Isovaleric acidemia
- Glutaric aciduria type 1
- Glutaric aciduria type 2/Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency
- 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria
- 2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency
- Beta-ketothiolase deficiency
- 3-Methylglutaconic aciduria type I
- Holocarboxylase synthetase deficiency

Fatty acid oxidation disorders (β-Oxidation):
- Medium-chain-acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Very-long-chain-Acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Long-chain-acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Mitochondrial trifunctional protein deficiency

Disorders of the carnitine cycle:
- Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency
- Carnitine palmitoyl transferase II deficiency
- Carnitine uptake deficiency
- Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency

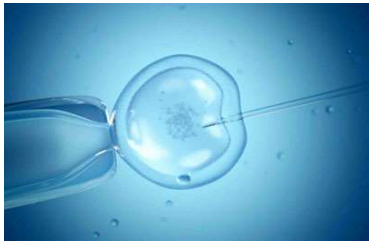
Biotinidase deficiency

Galactosemia

Cystic fibrosis

Pollak and Kasper, J.Perinat.Med. 2014; 42 (2):151-158

Neugeborenenscreening - Erweiterungen?



- Lysosomale Speichererkrankungen (Inzidenz ca. 1 : 2.300)
  - → Mb. Fabry
  - → Mb. Pompe
  - → Mb. Gaucher
  - → Mb. Niemann-Pick A/B
  - → Mb. Krabbe
- X-linked Adrenoleukodystophie
- Fragiles X-Syndrom
- Sichelzellanämie/ß-Thalassämie
- Spinale Muskelatrophie/Muskeldystrophie Duchenne
- SCID (severe-combined-immunodeficiencies

Zusammenfassung – Neugeborenenscreening

- Wichtige präventive Initiative
- Ermöglicht eine frühe, präsymptomatische Diagnose
- Morbidität und Mortalität ↓↓
- Dynamischer und komplexer Prozess

- *Kosteneffektivität*
- *Qualitätssicherungsprogramme – nationale Auswertungen*
- *Nationales Steuerungskommittee*
- *Datenschutz – informed consent – genetische Untersuchung*

Ganz wichtig!!!

www.meduniwien.ac.at/neugeborenenscreening

✓ Beachten Sie die Rückseite der Filterkarte!!! How to use ☺

➢ 1 x richtig ausführen

statt 2 x oder 3 x stechen!

(wieder und wieder einbestellen☹)

➢ Besser 3 VOLLE Kreise als 4 unvollständig!

✓ Keine Sammelsendung! Gefahr in Verzug!!!

Umschlag am selben/nächsten Tag ans Screeninglabor verschicken !