



Deutsche Gesellschaft für
Kinder- und Jugendmedizin



Deutsche Gesellschaft
Endokrinologie

A P E

ARBEITSGEMEINSCHAFT

S P E D

SEKTION

P Ä D I A T R I S C H E E N D O K R I N O L O G I E U N D D I A B E T O L O G I E

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose

Leitlinienverantwortlich **Prof. H. Krude, Berlin** (Stand: November 2010)

1. Einleitung

Ziel der Leitlinie

Die PRIMÄRE ANGEBORENE HYPOTHYREOSE betrifft eines von 3500 Neugeborenen und stellt somit die häufigste angeborene Erkrankung des endokrinen Systems dar (Grüters et al. 2007, vanVliet 2001). Unbehandelt führt sie in vielen Fällen zu einer schweren körperlichen und geistigen Behinderung. Diese Auswirkungen können durch eine in den ersten Lebenswochen einsetzende Behandlung mit L-Thyroxin gebessert oder gar verhindert werden. Ausgehend von Studien, die gezeigt hatten, dass der Behandlungsbeginn vor einem Alter von drei Monaten bei einigen Kindern eine normale Entwicklung ermöglicht (Klein et al. 1972), wurden Neugeborenen-Screeningprogramme zur Diagnose der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE etabliert; hierbei wurde die Wirksamkeit des L-Thyroxins nicht in Frage gestellt. Es existieren daher, ähnlich wie bei der Insulintherapie des Diabetes Mellitus Typ1, auch bei der Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE keine Placebo-kontrollierten Studien zur Wirkung des Schilddrüsenhormons. Auch die Wahl der Behandlungsdosis wurde entsprechend einem errechneten Bedarf abgeschätzt und wurde zunächst nicht in Studien prospektiv oder randomisiert geprüft.

In mehreren retrospektiven Studien mit mittlerweile erwachsenen Patienten, die im Neugeborenscreening diagnostiziert wurden, konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit L-Thyroxin bei den meisten Patienten zu einer normalen körperlichen und mentalen Entwicklung führt. Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede der erreichten IQ Werte im Vergleich zu Kontrollgruppen von bis zu 10 Punkten (Oerbeck et al. 2003, Rovet 2005).

Dieser Unterschied wurde zum einen durch einen möglicherweise zu späten Behandlungsbeginn nach der Geburt, durch eine zu geringe Dosierung des L-Thyroxin oder den Schweregrad der Hypothyreose, die auch bereits pränatal wirksam wird, erklärt.

Mittlerweile wurden weitere Kohorten retrospektiv ausgewertet, die mit höheren Initialdosen behandelt wurden und es wurden prospektive Studien begonnen, um die Frage einer optimalen Dosis der Behandlung und des optimalen Behandlungsbeginns der angeborenen Hypothyreose zu klären.

Die vorliegenden Daten aus verschiedenen Studien erlauben mittlerweile eine Evidenzbasierte, optimierte Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE. Das Ziel dieser Leitlinie ist es, die verschiedenen Evidenzen zur Diagnose- und Behandlungsqualität der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE mit dem Zielparameter einer normalen Entwicklung darzustellen. Definiert wird dabei die normale Entwicklung durch ein normales Wachstum, eine normale körperliche Reifung (Pubertät), und vor allem eine normale mentale Entwicklung, gemessen an Hand von IQ bzw. EQ Werten. Alle verfügbaren Studien, die eine Aussage zu einzelnen Behandlungsparametern mit Relevanz für die Entwicklung der Patienten enthalten, wurden auf ihren Evidenzgrad hin untersucht und entsprechend kommentiert.

Die Leitlinie soll einen Überblick geben, an Hand welcher verfügbaren Evidenzen die Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE durchgeführt werden soll; letztendlich muss jeder Fall individuell betrachtet und entschieden werden, möglichst in einem Kinderendokrinologischen Zentrum oder zumindest in Zusammenarbeit mit einem Kinderendokrinologen.

Definition und Klassifikation der Primären Angeborenen Hypothyreose

Die PRIMÄRE ANGEBORENE HYPOTHYREOSE stellt eine Funktionseinschränkung der Schilddrüse dar, die zu erniedrigten Schilddrüsenhormonspiegeln im Blut führt. Im Unterschied zur sekundären Hypothyreose mit einer Störung der zentralen Regulation der Schilddrüse, sind bei der primären Hypothyreose die niedrigen Schilddrüsenhormonspiegel mit einer deutlichen Erhöhung des TSH verbunden. Eine alleinige Erhöhung des TSH bei normalen Schilddrüsenhormonspiegeln erfüllt nicht die Definition der primären Hypothyreose.

Die PRIMÄRE ANGEBORENE HYPOTHYREOSE kann durch eine Entwicklungs- und Funktionsstörung der Schilddrüse resultieren und lässt sich somit in zwei ätiologische Gruppen unterteilen (Grüters et al. 1997):

Bei 10-20% der diagnostizierten Neugeborenen finden sich Synthesestörungen des Schilddrüsenhormons, die bei morphologisch normal erscheinender Schilddrüse oder bei deutlich vergrößerter Schilddrüse auftreten. Synthesestörungen können durch meist autosomal rezessiv vererbte Defekte der Syntheseproteine verursacht sein; die häufigste Variante stellt der Schilddrüsenperoxidase-Defekt dar (OMIM #274500).

Bei der größeren Gruppe der Neugeborenen mit einer Schilddrüsen-Dysgenese finden sich morphologische Auffälligkeiten mit dem Nachweis einer hypoplastischen oder ektopen Schilddrüse in kranialen Anteilen des Halses und im Bereich der Zunge oder kein nachweisbares Schilddrüsen Gewebe (Athyreose). Der Schweregrad der Dysgenese korreliert in den meisten Fällen mit dem Grad des Funktionsverlustes, wobei einige Patienten mit Schilddrüsenektomie zum Teil normale Funktionswerte aufweisen können. Die Ätiologie dieser Gruppe der Schilddrüsenentwicklungsstörungen ist bis auf sehr wenige, zum Teil syndromale seltene Krankheitsbilder mit genetischen Defekten der Schilddrüsenreifung (OMIM#610978, #241850 #218700), bisher nicht geklärt.

Neben diesen Formen der „permanenten“ PRIMÄREN ANGEBORENE HYPOTHYREOSE kann eine Gruppe von Patienten mit einer „transienten“ Hypothyreose abgegrenzt werden, die nur für einen begrenzten Zeitraum eine Hypothyreose aufweisen. Bei einem Teil dieser Patienten lassen sich Funktions-hemmende maternale Schilddrüsenantikörper nachweisen (Brown et al. 1996), die die Morphologie meist unbeeinträchtigt lassen. Nach Rückgang der mütterlichen Antikörper kann sich eine normale Schilddrüsenfunktion einstellen; meist zum Ende des ersten Lebensjahres. Unbehandelt kann eine transiente angeborene Hypothyreose ebenfalls eine deutliche Retardierung der betroffenen Kinder nach sich ziehen.

Eine weitere Variante einer transienten primären angeborenen Hypothyreose kann durch eine pränatale oder perinatale exzessive Jod-Kontamination mit einer nachfolgenden unterschiedlich lange anhaltenden Suppression der Schilddrüsenfunktion resultieren (Nishiyama et al. 2004). Diese Kinder weisen meist nach kurzer Zeit wieder eine normale Schilddrüsenfunktion auf.

Im Unterschied zur PRIMÄREN ANGEBORENE HYPOTHYREOSE sind die weitaus selteneren Formen der zentralen Hypothyreose mit einer Häufigkeit von 1 in 20000 Neugeborenen durch niedrige T3 und T4 Werten bei ebenfalls erniedrigten bzw. nur gering erhöhten TSH

Werten gekennzeichnet (van Tijn et al. 2005). Da die in Deutschland durch die Neufassung der Kinderrichtlinie aus dem Jahre 2005 etablierten Screeningprogramme die Messung des TSH, aber nicht des T4/T3 beinhaltet, werden zentrale Hypothyreosen nicht im Screening erfasst. Die Behandlung der zentralen Hypothyreose ist daher nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

2. Diagnostik

Die Diagnose der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE wird in der Regel nach auffälligen TSH-Befunden im Neugeborenen-Screening gestellt. Der Grenzwert der im Neugeborenen-Screening zur Verdachtsdiagnose „Hypothyreose“ führt ist momentan Gegenstand intensiver Diskussionen (Krude, Blankenstein 2009). In den meisten deutschen Screeningzentren wird ab einem TSH-Wert von 15 mU/L ein Verdacht ausgesprochen und eine Bestätigung im Serum eingeleitet.

Im Rahmen der „Konfirmationsdiagnostik“ wird die im Screening ermittelte Verdachtsdiagnose einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE durch die Bestimmung von TSH, T4 und T3 aus Serumblutproben überprüft. Die pathologische Größenordnung des jeweiligen Hormonwertes im Serum muss durch Vergleich mit altersabhängigen Referenzintervallen nachgewiesen werden (Elmlinger et al. 2002). Eine alleinige Erhöhung des TSH im Serum reicht für die Diagnose der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE nicht aus. Weiterhin sollte bei jedem klinischen Verdacht auch bei unauffälligem Befund im Neugeborenen-Screening eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktionsparameter veranlasst werden, da ein Fehler im Verlauf der Screeningabnahme und -Auswertung nie auszuschließen ist.

Neben der Bestimmung des TSH, T4 und T3 beinhaltet die weitere Diagnostik den Nachweis von Schilddrüsengewebe inklusive Größenangaben, den Ausschluss einer maternalen Autoimmungense und einer Jodkontamination sowie die Abklärung seltener syndromaler Formen der Hypothyreose.

2.1. Bestimmung von TSH, T4 und T3

TSH

Ein erhöhter basaler TSH Wert zeigt zuverlässig an, ob eine primäre Störung der Schilddrüsenfunktion vorliegt. Zur Beurteilung der TSH Werte im Neugeborenenalter müssen die altersentsprechenden Normalwerte berücksichtigt werden (Elmlinger et al. 2002). Bei einer schweren Funktionsstörung ist das TSH meist stark erhöht und erreicht dreistellige Werte bei

deutlich erniedrigten T4 und oft auch T3 Werten. Diese Konstellation erlaubt die Diagnosestellung einer PRIMÄRE ANGENBORENE HYPOTHYREOSE und eine Therapie sollte umgehend eingeleitet werden. Niedrigere TSH werte unter 50mU/L sind oft noch mit normalen Schilddrüsenhormonspiegeln assoziiert. Zur Beurteilung dieser isolierten TSH Erhöhung ohne T4 Erniedrigung ist der Verlauf der beiden Parameter entscheidend. Da die Schädigung des ZNS durch einen Mangel an Schilddrüsenhormon und nicht durch den erhöhten TSH Wert zustande kommt, kann bei normalen T4 Werten immer eine kurzfristige Kontrolle der Werte abgewartet werden. Zeigt der Zeitverlauf einen leicht erhöhtem aber konstanten TSH bei gleich bleibend normalen T4 Werten, kann eine normale Variante der Schilddrüsenregulation vorliegen und eine Behandlung ist nicht zwingend indiziert (Fisher et al. 2000). Es besteht Unsicherheit darüber, bis zu welchem TSH Wert bei normalem T4 keine Therapie erfolgen soll. Es liegen keine Daten vor, die eine negative Auswirkung einer alleinigen TSH-Erhöhung auf die kognitive Entwicklung anzeigen. Steigen die initial leicht erhöhten TSH Werte aber im Beobachtungsverlauf weiter an und sinken die T4 Werte ab, ist die Entwicklung einer manifesten HYPOTHYREOSE wahrscheinlich und eine Behandlung sollte begonnen werden, um eine Beeinträchtigung der Entwicklung zu verhindern. In diesen Fällen hilft zur Diagnosesicherung die weiter unten beschriebene Bildgebungsdiagnostik, da bei einer offensichtlichen morphologischen Veränderung der Schilddrüse eine manifeste Hypothyreose wahrscheinlicher wird.

Zeigt der initial erhöhte TSH Wert im Verlauf der Beobachtung einen schwankenden Verlauf mit konstantem T4, kann eine Schwäche der zentralen Schilddrüsenfunktion vorliegen. Eine solche Konstellation findet sich z.B. bei hypothalamischen Störungen oder anderen syndromalen Erkrankungen mit Störungen der CNS Funktion (z.B. Down Syndrom, Williams Beuren Syndrom). Eindeutige Ergebnisse zur Behandlungsindikation dieser Regulationsstörungen liegen nicht vor und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Bei konstant leicht erhöhten TSH Werten und deutlich erniedrigten T4 Werten kann eine manifeste zentrale Regulationsstörung der Schilddrüsenfunktion im Sinne einer tertiären (hypothalamisch bedingten) Hypothyreose vorliegen und die Indikation zur Behandlung beruht dann auf den pathologisch erniedrigten T4 Werten.

Die Durchführung eines TRH-Test bringt keine zusätzlichen Informationen für die Diagnose der PRIMÄREN ANGENBORNEN HYPOTHYREOSE (Mehta et al. 2003). Die Stimulation mittels TRH bei Patienten mit erhöhten TSH-Werten und normalem T4 (Hyperthyreotropinämie) ist umstritten, vor allem weil validierte Grenzwerte für die überschießende TSH Antwort bei Neugeborenen fehlen (Calaciura et al., 2002). Erst wenn sich die kürzlich publizierten Erfahrungen der Diagnose einer zentralen Hypothyreose mittels TRH Test für Neugeborene mit primärer Schilddrüsenstörung bestätigen lassen (van Tijn et al.

2008), könnte sich eine neue Indikation für einen TRH Test auch bei Patienten mit isolierter TSH Erhöhung ergeben.

Statement 1

Der basale TSH Wert zeigt zuverlässig an, ob eine eingeschränkte Schilddrüsenfunktion vorliegt. Ein TRH Test ergibt keine weitere diagnostische Sicherheit.

T4 und T3

Wie oben ausgeführt wird die Diagnose der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE anhand der niedrigen Konzentration des gesamten T4 oder der freien, nicht Protein gebundenen T4-Fraktion, definiert. In den Fällen einer leichten T4 Erniedrigung sind die T3-Werte noch normal, da durch eine gesteigerte Deiodaseaktivität aus dem vorhandenen T4 noch genügend Serum-T3 generiert wird. Bei schweren Formen der Hypothyreose sind dann T4 und T3 erniedrigt. Die Beurteilung der T4 und T3 Werte muss anhand der altersentsprechenden Normalwerte erfolgen, die sich je nach Methodik und Assay-Hersteller unterscheiden können. Es muss dringend darauf geachtet werden, dass das bestimmende Labor die entsprechenden Normalwerte vorhält. In den ersten Lebensstagen zeigen die T4 Werte dynamische Schwankungen mit einem Anstieg unmittelbar nach der Geburt. Für eine exakte Beurteilung der Schilddrüsenfunktion Neugeborener wären daher auf den einzelnen Lebenstag bezogene Referenzwerte notwendig. Die bisher verfügbaren Referenzbereiche für T4 und T3 im Kindesalter weisen eine solch exakte Differenzierung nicht auf. Aus Praktikabilitätsgründen muss daher bei der Diagnosestellung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE von den verfügbaren Laborwerten extrapoliert werden. In jedem Fall muss der insgesamt höhere Normalwertbereich der Neugeborenen für T4 beachtet werden (Elmlinger et al. 2002).

Für die Bestimmung des freien Thyroxins (FT4) im Vergleich zu einer Analyse der Gesamtkonzentration des Hormons (TT4) spricht die bessere diagnostische Richtigkeit freier Hormonkonzentrationen bei Patienten mit SD-Hormon-Bindungsstörungen, die allerdings sehr selten sind (Stockigt 2001). Außerdem zeigen FT4-Werte gegenüber den TT4-Ergebnissen eine geringere Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Frühgeborenen (Hume et al., 2004), vom postnatalen Alter (Elmlinger et al. 2002) sowie vom Schweregrad der Komorbidität bei Intensivpatienten (Simpson et al. 2005). Allerdings sind FT4 Werte durch unterschiedliche methodische Ansätze schlechter vergleichbar als jene vom TT4 (Ringversuchsergebnisse DGKL 2005). Darüber hinaus kann es bei Zuständen mit gestörter Tracerbindung an Serumprotein (familiärer dysalbuminämischer Hyperthyroxinämie) durch Substanzen welche T4 vom TBG verdrängen können (z.B. freie Fettsäuren, Phenytoin, Carbamazepin, Furosemid)

sowie bei schweren nichtthyreoidalen Erkrankungen zu Artefakten bei der Bestimmung von freien Hormonen kommen (Baloch et al., 2003).

Die zusätzliche Bestimmung von T3, dem biologisch aktiven und durch Deiodinierung des T4 entstehenden Metaboliten, dient der zusätzlichen Abschätzung des Schweregrades der Hypothyreose und als Ausgangswert für die weitere Therapiekontrolle. Nicht in allen Fällen einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE sind die T3 Werte erniedrigt Die Behandlung ist bereits indiziert bei Erniedrigung des T4 und noch normalen T3 Werten. Zur klinischen Interpretation dieses Parameters sind ebenfalls altersabhängige Referenzbereiche notwendig (Elmlinger et al., 2002).

Statement 2

Die Diagnose der ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE wird alleine durch niedrige T4-Werte gestellt. Ein erhöhter TSH Wert reicht für die Diagnose nicht aus. Es können sowohl gesamt-T4 als auch freies-T4 als Bestätigungstest der Diagnose PRIMÄRE ANGEBORENE HYPOTHYREOSE eingesetzt werden. Zur Verbesserung der diagnostischen Sensitivität sollte bei Frühgeborenen bzw. intensivmedizinisch betreuten Kindern die Bestimmung beider Parameter parallel erfolgen. Bei schweren Formen der ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE ist auch das T3 erniedrigt. Eine Messung des T3 sollte als gesamt-T3 und nicht als freies-T3 erfolgen.

Bei der Bestimmung von FT3 treten, unabhängig von der verwendeten Nachweismethode vor allem im niedrigen Konzentrationsbereich relativ häufig analytische Probleme auf (Toldy et al., 2005). Aus diesem Grund, sowie wegen der relativ schlechten Präzision niedriger FT3-Werte, wurde die klinische Relevanz dieses Parameters bisher kaum in Studien zur Konfirmationsdiagnostik der CH untersucht. Deshalb sollte bis zu einer potentiellen positiven Validierung auf FT3-Bestimmungen zur Diagnostik der primären angeborenen Hypothyreose verzichtet werden, da unter Umständen aus methodischen Artefakten und aufgrund der fehlenden Normwerte Schlüsse gezogen werden, die für Neugeborene und Säuglinge gravierende Folgen haben, so durch weitere Verzögerungen von Behandlungen als auch durch unnötige Behandlungen.

2.2. Weitergehende Diagnostik: Bildgebung, Antikörper, Thyreoglobulin

Zur Diagnosesicherung sollte eine Darstellung der Schilddrüse mit bildgebenden Verfahren erfolgen, ohne dass hierdurch der Behandlungsbeginn verzögert wird. Die Bildgebung sollte

eine Einteilung in die morphologischen Gruppen mit normaler bzw. vergrößerter Schilddrüse und einer Schilddrüsendysgenese erlauben. Diese Einteilung ist anzustreben, da sich aus ihr unterschiedliche klinische Vorgehensweisen ableiten. Neugeborene, die eine morphologisch normale und normal große Schilddrüse aufweisen, können eine transiente Form der Hypothyreose haben und sollten im weiteren Verlauf in einem Auslassversuch nachuntersucht werden. Eine transiente Hypothyreose kann durch maternale, Schilddrüsen blockierende Antikörper (Brown et al. 1996, Mengreli et al. 2008) oder durch eine Jodkontamination (Grüters et al. 1983, Nishiyama et al. 2004) verursacht sein. Bei Nachweis einer normalen Schilddrüse sollte daher immer der Schilddrüsenantikörperstatus geklärt werden (Nachweis von Antikörpern gegen TSH-Rezeptor, TPO und Tg initial bei der Mutter und bei positivem Nachweis auch beim Neugeborenen) und eine Jodkontamination ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Schilddrüsendys- oder agenese dagegen ist eine transiente Form sehr unwahrscheinlich und eine Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern ist nicht notwendig.

Aus der weitergehenden Einteilung der Schilddrüsendysgenesen in die Subgruppen der Athyreose, Hypoplasie oder Ektopie ergeben sich keine weiteren unmittelbaren Diagnose-schritte oder Behandlungsunterschiede, allerdings beeinflusst eine umfassende Klärung der Ätiologie die Compliance der Familie und den späteren Umgang mit dieser lebenslangen Störung.

Bei der Diskussion, welche der verfügbaren Bildgebungsmethoden eingesetzt wird, sollte daher in der initialen Diagnostik die Frage der Sensitivität der Unterscheidung einer normalen versus dysgenetisch veränderten Schilddrüse im Vordergrund stehen und nachgeschaltet eine weitere Einteilung in die Dysgenesiesubformen versucht werden.

Es wurden mehrere Studien zur Sonographie im Vergleich zur Szintigraphie bei der Diagnose der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE publiziert.

Nach dem ersten Bericht über die Aussagekraft der Sonographie (Poyhonen und Lenko 1984) wurden mehrere Arbeiten publiziert, die nachweisen konnten, dass die Sonographie eine hohe Sensitivität in der Abgrenzung einer normalen oder vergrößerten Schilddrüse von einer Schilddrüsenfehlbildung aufweist (Takashima et al. 1995, Kreisner et al. 2003, Perry et al. 2006). Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ist mit einem entsprechend hoch auflösenden, für die Untersuchung von Neugeborenen geeigneten Linearschallkopf mit einer Frequenz von 10 MHz durchzuführen.

Zur Beurteilung der Größe der Schilddrüse eines Neugeborenen und Diagnose einer Hypoplasie bzw. Struma bedarf es der Erstellung von Normalwerten der Schilddrüsenvolumina in der jeweiligen Neugeborenen-Normalpopulation, da das Schilddrüsenvolumen der Neugebo-

renen durch die Jodversorgung der Mütter beeinflusst wird und regional variiert (Liesenkötter et al. 1996). In dieser Untersuchung betrug das Volumen der Schilddrüse der Kinder von Jod substituierten Müttern 0.7 ± 0.4 ml, bei nicht substituierten Müttern 1.5 ± 1.1 . Somit kann bei einer Jodversorgung, die sich im Rahmen dieser Studie bewegt, generell eine Hypoplasie bei Volumina von kleiner 0.2 ml und eine Struma bei Volumina von über 2.6 ml diagnostiziert werden.

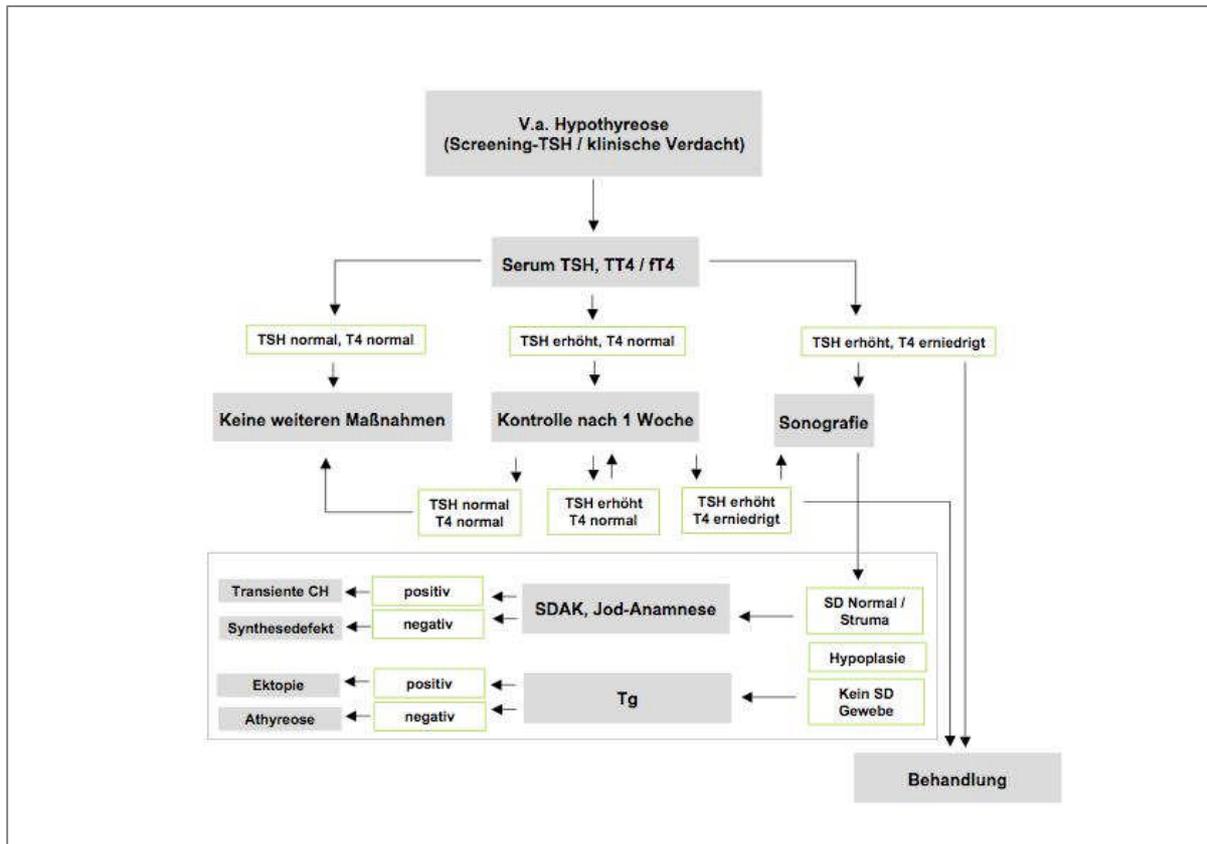
Eine Abgrenzung der Ektopie von der Athyreose durch Ultraschall gelingt nicht in allen Fällen und ist von der jeweiligen Untersuchungstechnik abhängig. Eine Darstellung der ektopen Schilddrüse mittels Farb-Doppler-Ultraschall (90%) scheint eine höhere Sensitivität als die konventionelle Sonographie (70%) zu haben (Onishi et al. 2003).

Die wesentlich invasivere und für das Neugeborene belastendere Szintigraphie erlaubt zwar eine bessere Darstellung einer linguale Ektopie, hat aber Schwächen in der Interpretation von hypoplastischen, oder zervikalen Ektopien. Auch erlaubt die Szintigraphie keine sichere Abgrenzung einer Hypoplasie von einer Athyreose. Um eine bessere Einteilung in die Dysgenesieformen zu erreichen, kann die Bildgebung mit der Bestimmung des Thyreoglobulins und der Schilddrüsenhormonwerte kombiniert werden (Djemli et al. 2004). Eine komplette Athyreose liegt dann vor, wenn kein Schilddrüsengewebe in der Bildgebung darstellbar ist, sehr niedrige T4 und T3 Werte vorliegen und kein Thyreoglobulin nachweisbar ist. Findet sich mittels Ultraschall in der typischen Halsregion kein Schilddrüsengewebe bzw. - Restgewebe und lässt sich dennoch Thyreoglobulin nachweisen und sind die T4 und T3 Werte nur leicht erniedrigt liegt höchst wahrscheinlich eine Ektopie vor.

Die Bildgebung sollte vor Therapiebeginn erfolgen, da durch die Gabe des Schilddrüsenhormons eine rasche Verkleinerung der Schilddrüse auftritt und die Unterscheidung einer normalen versus hypoplastischen Schilddrüse nicht mehr valide ist. Allerdings ist die Bildgebung immer einem möglichst raschen Therapiebeginn nachzuordnen.

Statement 3

In der weitergehenden Diagnostik der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE erlaubt eine Sonographie die klinisch sinnvolle Unterteilung in die Gruppe mit normaler bzw. dysgenetischer Schilddrüsenmorphologie. Je nach Ergebnis sollte eine Antikörperbestimmung bzw. eine Bestimmung des Thyreoglobulins erfolgen, um eine transiente Hypothyreose bzw. eine Athyreose zu diagnostizieren. Die Durchführung einer Szintigraphie ist nicht bzw. nur bei unklarem Ultraschallbefund erforderlich.

Abbildung 1 Diagnoseschema der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE

2.3. Audiologie

Unbehandelte Patienten mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE können eine hochgradige Hörstörung bzw. einen kompletten Hörverlust entwickeln. Zum Zeitpunkt der Geburt weisen Kinder mit einer angeborenen Hypothyreose keine Hörminderung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf (Parazzini et al. 2002). Nach Einführung der Screeningprogramme und frühzeitiger Substitution konnte eine deutliche Verbesserung des Hörvermögens erreicht werden (Rovet et al. 1996, Bellmann et al. 1996). Allerdings wurde bei 20% der behandelten Kinder in diesen Studien eine leichte bis mittelschwere Hörstörung trotz Behandlung nachgewiesen. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Hörstörung mit einem späteren Behandlungsbeginn. Die Behandlung der Kinder in diesen Studien erfolgte noch mit einer niedrigen Behandlungsdosis unter $10\mu\text{g}/\text{kg KG}$ L-Thyroxin (siehe Kapitel 3). Studien zum Hörvermögen der Kinder, die mit einer höheren, aktuell empfohlenen Dosis behandelt wurden, liegen noch nicht vor. Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass eine nicht optimale Behandlung eine Hörstörung verursachen kann. Daher sollte bei allen Kindern das Hörvermögen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns als Ausgangswert ermittelt wer-

den. In den meisten Fällen erfolgt dies bereits im Rahmen des Neugeborenen-Hörscreenings. Im Verlauf der Behandlung sollte zumindest einmal eine des Hörvermögens erfolgen (siehe Kapitel Therapiekontrollen).

Bei einer bereits neonatal vorliegenden schweren Hörstörung bei einem Neugeborenen mit normal vorhandener oder vergrößerter Schilddrüse sollte auch das Vorliegen eines „Pendredsyndroms“ bedacht werden und eine weitergehende genetische Diagnostik erfolgen (siehe nachfolgendes Kapitel).

Statement 4

Eine PRIMÄRE ANGEBORENE HYPOTHYREOSE kann unbehandelt eine schwere Innenohrhörstörung verursachen; eine audiologische Untersuchung sollte daher zu Beginn und im Verlauf der Behandlung erfolgen. Bei Struma mit angeborener Innenohrstörung muss ein Pendredsyndrom ausgeschlossen werden.

2.4. Genetik

In den meisten Fällen einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE ist eine weitergehende gezielte genetische Diagnostik nicht möglich, da die molekulare Ursache insbesondere der Dysgenesien nicht bekannt ist.

Bei Patienten mit sonographisch nachgewiesener normaler oder vergrößerter Schilddrüse, die bis zu 20% der Patienten repräsentieren, können verschiedene genetische Defekte der Schilddrüsenhormonsynthese vorliegen. Am häufigsten finden sich Mutationen des Gens der Schilddrüsenperoxidase (OMIM #274500, Abramowicz et al. 1991, Avbelj et al, 2007). Bei Neugeborenen mit Struma und Schwerhörigkeit kann ein Pendredsyndrom durch einen Defekt des Pendringens vorliegen (OMIM #274600, Everett et al. 1997, Baghova et al. 2008). Da diese Defekte autosomal rezessiv vererbt werden, sollte bei normal oder vergrößert vorhandener Schilddrüse eine genetische Abklärung erfolgen um eine angemessene genetische Beratung zu ermöglichen.

In der größeren Gruppe der Schilddrüsenfehlbildungen, die in der Mehrzahl ätiologisch ungeklärt sind, sind einige sehr seltene Krankheitsbilder mit assoziierten Fehlbildungen beschrieben worden, die genetisch diagnostiziert werden können. Bei einer Assoziation mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und krausen Haaren kann eine Mutation im FOXE1 Gen (OMIM# 241850, Clifton-Bligh et al. 1998, Barris et al. 2006), bei assoziierter Bewegungsstörung mit schwerer Muskelhypotonie und später einsetzender Choreoathetose kann eine Mutation im NKX2.1 Gen (OMIM #610978, Krude et al. 2002, Ferrara et al. 2008) vorliegen. Da die men-

tale und motorische Entwicklung dieser seltenen Patienten trotz adäquater Behandlung mit Schilddrüsenhormon nicht normal verläuft, sollte im Sinne einer optimalen Beratung der Eltern eine genetische Abklärung bei klinischem Verdacht erfolgen.

Statement 5

Bei einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE mit Struma sollte eine Untersuchung des TPO Gens erfolgen; bei einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE mit Lippenkieferraumspalte sollte eine FOXE1 Genmutation, bei Assoziation mit einer Bewegungsstörung eine NKX2.1 Genmutation ausgeschlossen werden.

3. Therapie

Das Ziel der Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE ist eine möglichst normale körperliche und geistige Entwicklung der Kinder. Um dies zu erreichen, muss möglichst rasch nach der Geburt eine normale Schilddrüsenhormonwirkung, insbesondere im ZNS hergestellt werden. Die orale Gabe von L-thyroxin/T4 einmal täglich ist hierfür ausreichend. Das im Serum zirkulierende T4 wird in der Leber und in den Zielgeweben durch die Deiodasen 1 und 2 in das biologisch aktive T3 überführt (Köhrle 1999, Visser et al. 2008). Auf Grund der normalen Deiodaseaktivität und der normalen Transportfunktion in die Zielorgane kann die Behandlung der Neugeborenen mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE daher alleine mit T4 erfolgen.

3.1 Schilddrüsenhormonpräparate und Applikation

Die Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE erfolgt mit L-Thyroxin (L-T4); es handelt sich um ein „naturidentisches“ Molekül. L-T4 wird nach oraler Einnahme gut resorbiert. Die Resorption von L-T4 wird durch Sojamilch beeinträchtigt, so dass in Situationen, in denen nicht auf die Gabe von Sojamilch verzichtet werden kann, gegebenenfalls die Dosis entsprechend angepasst werden muss (Conrad et al. 2004).

Es wird empfohlen L-T4 in den Morgenstunden vor dem Frühstück einzunehmen, allerdings ist dies nicht durch Studien an Säuglingen und Kindern belegt. Kürzlich wurde bei erwachsenen Patienten mit Hypothyreose über eine bessere Resorption des L-T4 nach abendlicher Einnahme berichtet (Bolk et al. 2007). Prinzipiell sollte die Gabe möglichst regelmäßig zu einem vergleichbaren Zeitpunkt des Tagesablaufs erfolgen, zum Beispiel vor der ersten Stillmahlzeit des Tages oder vor dem Zubettgehen, ohne dass hierbei eine exakte Uhrzeit einge-

halten werden muss. Durch einen festen Rhythmus der Einnahme kann eine bessere Compliance erreicht werden und die Werte der Serumkontrollen sind besser vergleichbar.

Die klassische Applikation erfolgte als Tablette, die für die Neugeborenen gemörsert z.B. in einer kleinen Menge Milch gelöst verabreicht wurde. In Deutschland ist mittlerweile ein Tropfenpräparat erhältlich (5µg L-T4 pro Tropfen), das dosisäquivalent zur Tablettengabe eingesetzt werden kann und eine einfachere Applikation und vor allem eine detailliertere Dosierung in 5µg Schritten ermöglicht (Heppe et al. 2004).

Auf Grund der normalen Deiodaseaktivität bei Patienten mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE wird das zugeführte L-T4 in ausreichendem Masse in T3 überführt und eine Monotherapie mit L-T4 erzielt normale Serum T3 Spiegel. Eine randomisierte prospektive Studie konnte keinen Vorteil einer Kombinationstherapie mit L-T4 und T3 im Vergleich zu T4 alleine nachweisen (Cassio et al. 2003).

Statement 6

Die Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE sollte als Monotherapie mit L-Thyroxin in Tropfenform erfolgen; die gleichzeitige Einnahme mit Sojamilch reduziert die Resorption, so dass eine Dosisanpassung notwendig sein kann.

3.2. Behandlungsbeginn

Bereits vor Einführung der Screeningprogramme konnte in einer retrospektiven Studie mit nur 31 Kindern gezeigt werden, dass ein Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf den Entwicklungserfolg besteht (Klein et al. 1972). Kinder, die in den ersten drei Lebensmonaten behandelt wurden, hatten einen signifikant besseren IQ Wert von 89 im Vergleich zu einem Behandlungsbeginn mit 3 bis 6 Monaten (IQ 71) und einem Beginn nach dem sechsten Monat (IQ 54). Nach Etablierung der Screeningprogramme zur möglichst frühzeitigen Diagnose einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE wurden verschiedene Studien publiziert, die den Einfluss des Behandlungsbeginns auf die mentale Entwicklung der Kinder untersucht haben. Eine Studie war prospektiv, nicht randomisiert angelegt (Vergleich vor / nach 13. Lebenstag), alle anderen Studien wurden retrospektiv ausgewertet. In einer prospektiven holländischen Studie konnte ein um 24 IQ Punkte besseres Ergebnis in der vor dem 13. Lebenstag behandelten Gruppe gezeigt werden (Bongers-Schokking et al. 2000). Dieser Unterschied fand sich allerdings nur bei den Kindern, die eine schwere Hypothyreose aufwiesen und wurde nur zu einem Untersuchungsalter von 10-30 Monaten, nicht aber im Alter von 5 bis 7 Jahren gefunden. Mehrere retrospektive Studien zeigten ebenfalls bessere Ergeb-

nisse für einen früheren Behandlungszeitpunkt für ein Alter unter 30 Tagen (Kreisner et al. 2004) und unter 21 Tagen (Boileau et al. 2004, Salerno et al. 2002).

Insgesamt ist die Aussagekraft aller bisher publizierten Studien zum Behandlungsbeginn eingeschränkt, da die Fallzahlen klein sind und die behandelten Gruppen (Schwere der Hypothyreose und Behandlungsdosis) zu verschieden sind. Die vorliegenden Studien rechtfertigen nicht die Annahme, dass es einen „Schwellenwert“ des Behandlungsbeginns gibt, unter dem kein Einfluss mehr auf die Entwicklung zu erwarten ist. Tierexperimentelle Arbeiten mit z.B. hypothyreoten neugeborenen Nagern können zu der Frage des Behandlungsbeginns auf Grund der eingeschränkten „kognitiven Leistung“ der Tiere keine hilfreichen Aussagen machen. Kürzlich konnte ein direkter Einfluss des Behandlungsbeginns auf den Verlust an Innenohrhörfähigkeit hypothyreoter, neugeborener Mäuse nachgewiesen werden. Mit jedem Tag verzögertem Behandlungsbeginn war ein Hörverlust von 4dB zu verzeichnen (Christ et al. 2004). Bis zum Beweis des Gegenteils sollte man davon ausgehen, dass die kognitive postnatale Entwicklung sehr empfindlich auf eine Hypothyreose reagiert und dass ein möglichst früher Behandlungstermin angestrebt werden soll.

Statement 7

Die Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE sollte so früh wie möglich erfolgen; möglichst innerhalb der ersten 14 Lebenstage.

3.3. Dosis

Die ersten Behandlungsversuche der Kinder, die in Screeningprogrammen diagnostiziert wurden, erfolgten nach einem geschätztem Bedarf und der Verfügbarkeit der L-Thyroxinpräparate mit 25µg, 37,5µg (halbierte 75 µg) oder 50µg, was bei einem normalgewichtigen Neugeborenen von 3500 Gramm einer Dosis pro Kilogramm Körpergewicht von 7µg, 10µg und 15µg entspricht. In insgesamt sieben Kohorten wurden verschiedene L-Thyroxindosen im Hinblick auf die kognitive Entwicklung der Kinder untersucht. Alle Studien haben deutliche methodische Mängel. Entweder sie sind nicht im direkten Vergleich zweier verschiedener Dosen prospektiv, randomisiert angelegt, sie haben keine adäquate Kontrollgruppe oder sie können noch keine Aussage zum Entwicklungsergebnis im Erwachsenenalter machen. Für alle Studien gilt, dass der Effekt der Dosis sich deutlicher zeigt in der Gruppe der Kinder mit schwerer Hypothyreose, zum Beispiel einer Athyreose. Als Zeichen einer „schweren“ Hypothyreose wird häufig ein TT4 Wert von unter 5 µg/dl bei Diagnosestellung angegeben.

Alle Studien zeigen bereits für die bisher geringste verwendete Dosis von 25µg eine normale körperliche Entwicklung mit einer normalen Endgröße und einem normalen Pubertätsverlauf. Somit scheint die Frage nach der optimalen Dosis von 25 vs. 37,5 oder 50µg für die körperliche Reifung im Unterschied zur kognitiven Entwicklung nicht kritisch zu sein.

Die einzige randomisiert, prospektiv durchgeführte Studie mit jeweils 10 Kindern pro Behandlungsgruppe zeigte einen um 11,1 Punkte signifikant besseren IQ-Wert in der Gruppe, die mit 50µg (14,5µg/kg/d) behandelt wurde, im Vergleich zu den Kindern, die mit 37,5µg (10,9µg/kg/d) wurden (Selva et al. 2002, 2005). Hierbei korrelierte der erreichte Entwicklungsquotient mit dem Zeitverlauf der Normalisierung der Schilddrüsenfunktionswerte mit deutlich schlechteren IQ Werten, wenn die Normalisierung des T4 und TSH nach Behandlungsbeginn länger als 2 Wochen dauerte.

In einer weiteren prospektiven, nicht-randomisierten Studie wurde eine Dosis von durchschnittlich 10,5µg/kg/ag mit einer Dosis von 7,5µg/kg/Tag verglichen; allerdings bei jeweils sehr geringer Fallzahl. In der Gruppe mit schwerer Hypothyreose ergab die höhere Dosis im Alter von 10-30 Monaten einen um 23 Punkte höheren IQ Wert. Dieser Unterschied wurde im Alter von 5-7 Jahren, bei geringerer Fallzahl nicht mehr nachgewiesen (Bongers-Schokking et al. 2000, 2005). Daten aus dieser holländischen Kohorte erlauben eine Aussage zu einer gegebenenfalls zu befürchtenden negativen Auswirkung zu hoher Behandlungsdosen für eine normale Entwicklung. Es wurde die kognitive Entwicklung der Kinder, die häufige supprimierte TSH Werte aufwiesen mit denen ohne supprimierte TSH Werte verglichen. Es fand sich in der Gruppe mit supprimierten TSH Werten kein signifikant schlechterer IQ-Outcome; eher war ein Trend zu besseren IQ Werten sichtbar. Somit scheint eine höhere Dosis, die bereits zu supprimierten TSH Werten führt, kein Entwicklungshindernis darzustellen.

Weitere Studien berichten über IQ Entwicklungsergebnisse ohne direkten Dosisvergleich aber in Relation zu gesunden Kontrollgruppen. In zwei Kohorten mit mittlerweile erwachsenen Patienten, die im Neugeborenenalter in Screeningprogrammen diagnostiziert wurden und mit durchschnittlich 6µg/kg/Tag (25µg) initial behandelt wurden, zeigten sich gegenüber den Kontrollgruppen ein IQ Defizit von 8 Punkten (Rovet 2005, Overbeck et al. 2002). In zwei Kohorten die mit 37,5µg entsprechend 10µg/kg/Tag (Dubuis et al. 1996) und 50µg entsprechend 14 µg/kg/Tag (Grüters et al. 1997) behandelt wurden, konnte kein Unterschied der IQ Werte zu den gesunden Kontrollgruppen beschrieben werden. In einer neuen Arbeit mit 36 Patienten, die mit einer mittleren Startdosis von 14,7 µg/Kg behandelt wurden, zeigte sich trotz der höheren Dosis eine Differenz von 7,6 IQ Punkten im Vergleich zu eine Kontrollgruppe (Dimitropoulos et al. 2009).

In einem systematischen Cochrane Review wurden kürzlich alle Studien, die eine Angabe zur initialen Behandlungsdosis und einen IQ-outcomewert enthielten, zusammengefasst. Von den 13 veröffentlichten Studien erreichte nur die weiter oben zitierte Arbeit von Selva et al. (2002) die geforderten Einschlusskriterien. Die Autoren des Cochrane-Reviews folgerten, dass die zu geringe Fallzahl nur einer Studie keine abschließende Empfehlung zur Behandlungsdosis zulässt (Ng et al. 2009)

Insgesamt erreichen die zurzeit verfügbaren Daten nur suboptimale Evidenzniveaus; dennoch sprechen die bis heute publizierten Studien eher für eine höhere Dosierung. Die initiale Behandlung von Kindern, die mit einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE im Neugeborenen-Screening diagnostiziert werden, sollte daher mit L-Thyroxin in einer Dosis von 10-15 µg/kg/Tag erfolgen. Es sollte eine Normalisierung der T4 und TSH Werte innerhalb von 14 Tagen angestrebt werden.

Die zur Zeit aktuellen Empfehlungen der Europäischen (Working Group on Neonatal Screening of the European Society for pediatric Endocrinology 1999) und US-Amerikanischen (American Academy of Pediatrics, Rose and American Thyroid Association, Brown 2006) Kinderendokrinologischen Fachgesellschaften nennen ebenfalls eine optimale initiale Behandlungsdosis von über 10µg und bis 15µg L-Thyroxin.

Statement 8

Die initiale Behandlung der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE sollte mit einer L-Thyroxin Dosis von über 10µg pro Kg KG erfolgen; bei schwerer Hypothyreose mit Athyreose sollte eine Dosis von 15 µg pro Kg KG gewählt werden.

Tabelle 1 Dosierungsschema L-Thyroxin in der Initialbehandlung

Geburtsgewicht:

Tabletten:	3000g	3500g	4000g
25µg	8,3	7,1	6,25
37,5µg	12,5	10,7	9,3
50µg	16,6	14,2	12,5

Resultierende Dosis in µg pro kg KG

Geburtsgewicht:

Zieldosis:	3000g	3500g	4000g
------------	-------	-------	-------

12µg / Kg	7	8	9
15µg / Kg	9	10	12

Resultierende Tropfenanzahl bei 5µg / Tropfen

4. Therapiekontrollen

Die Kontrolle der L-Thyroxin Behandlung erfolgt durch die Bestimmung von TSH, T4 und nach Dosissteigerung zusätzlich T3 im Serum. Hierbei sind wie bei der initialen Diagnosestellung die altersspezifischen Normalwerte zu beachten. Es sollte eine Normalisierung der T4- und TSH- Werte innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen angestrebt werden, da eine spätere Normalisierung mit deutlich schlechteren Outcomewerten korreliert sind (Selva et al. 2005).

Es liegen keine prospektiven Vergleichsstudien verschiedener Therapiekontrollmodalitäten vor. Eine retrospektive Studie konnte einen Zusammenhang der Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen während des ersten Behandlungsjahrs mit dem IQ Outcome-Ergebnis aufzeigen. Die Gruppe von Kindern, die mehr als 6 Kontrolluntersuchungen im ersten Behandlungsjahr hatten, zeigte einen um 21 Punkte signifikant besseren IQ-Wert, als die Gruppe mit weniger als 6 Kontrolluntersuchungen (Kreisner et al. 2004). Auf Grund dieser wenigen publizierten Daten sollten insbesondere im ersten Behandlungsjahr möglichst häufige Kontrollen erfolgen. Der häufigere Kontakt zu den betroffenen Eltern hat neben dem Effekt der Dosisanpassung eine Intensivierung der Arzt-Patientenbeziehung zum Ziel, da für den gesamten Verlauf der Behandlung eine möglichst gute Compliance einen wesentlichen Anteil am Erfolg der Behandlung hat.

Statement 9

Die Therapiekontrolle (körperliche Untersuchung und Bestimmung von TSH, T4 und ggf. T3) sollte nach Behandlungsbeginn nach jeweils einer, zwei und nach vier Wochen und nachfolgend in dreimonatigen Intervallen während der ersten beiden Lebensjahre erfolgen.

Die folgenden Hinweise für eine weitere Ausgestaltung der Therapiekontrollen sind nicht durch Studien belegt und resultieren aus der klinischen Erfahrung der Autoren. Berücksichtigt man in der Therapieplanung das Ziel, innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen eine Normalisierung des T4 und TSH zu erreichen, ist es angebracht bereits nach einer Woche Behandlung eine erste Kontrolle durchzuführen, um einen Therapieeffekt zu dokumentieren,

praktische Schwierigkeiten der Applikation und Dosierung mit den Eltern besprechen zu können und gegebenenfalls die Dosis anzupassen.

Eine zweite Kontrolle nach 2 Wochen Therapie sollte die Normalisierung des TSH Werts dokumentieren und sollte, falls dies nicht der Fall ist Anlass zu einer Dosissteigerung sein.

Eine weitere Kontrolle nach vier Wochen ermöglicht die Beurteilung der erzielten Serumspiegel des T4 und T3, da sich auf Grund der Halbwertszeit des L-Thyroxin zu diesem Behandlungszeitpunkt ein Serum-Gleichgewicht ergeben hat. Leicht erhöhte T4 Werte und supprimierte TSH-Werte sind tolerabel, da sich im weiteren Verlauf bei Gewichtszunahme und hierdurch ergebende relative Dosisreduktion eine Normalisierung der Werte in den meisten Fällen einstellt; nur bei erhöhten T3 Werten und klinischen Zeichen der Hyperthyreose sollte eine Dosisreduktion erfolgen. Wenn nach vier Wochen normale Serumkonzentrationen erreicht wurden, können weitere Kontrollen des TSH und T4 in dreimonatigen Intervallen erfolgen; dieses Vorgehen ergibt entsprechend der publizierten Evidenz sechs Kontrolltermine im ersten Behandlungsjahr. Nach der kritischen Phase der T4-abhängigen ZNS Entwicklung kann ab dem dritten Lebensjahr die Frequenz der Kontrollen auf sechsmonatige Abstände reduziert werden; im Schulalter dann auf jährliche Kontrollen. Immer sollte entsprechend der Besorgnis der Eltern und der Compliance eine individuelle Therapiekontrolle verabredet werden.

Nach einer erfolgten Dosisanpassung sollte im neuen Serumgleichgewicht nach 4 bis 6 Wochen TSH, T4 und T3 gemessen werden.

Ergibt sich der Verdacht für eine eingeschränkte Compliance mit der kurzfristigen Gabe des L-Thyroxin nur vor den Kontrollterminen, kann bei Kindern mit vorhandenem Schilddrüsengewebe der Nachweis erhöhter Tg-Werte ein weiteres Argument für eine unregelmäßige Hormongabe sein (Sack et al. 1995).

Kontrolle der Diagnose in einem Auslassversuch

Eine Absicherung der Diagnose einer PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE kann nach dem zweiten Lebensjahr erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt eine kurzfristige Therapiepause keine Entwicklungsdefizite mehr nach sich zieht. Daher sollte in den Fällen, in denen eine morphologisch normale Schilddrüse diagnostiziert wurde und bei denen in den ersten zwei Behandlungsjahren keine TSH-Erhöhung auftrat, eine gegebenenfalls vorliegende transiente Form der Hypothyreose in einem Auslassversuch ausgeschlossen werden. Falls nach vier Wochen Therapiepause wiederum erhöhte TSH Werte vorliegen, sollte die Behandlung fortgesetzt werden. Bei normalem TSH und T4 sollte eine zweite Kontrolle nach weiteren vier

Wochen erfolgen, so dass dann bei erneut normalen Werten die Diagnose einer transienten Hypothyreose gestellt werden kann (Köhler et al. 1996).

Bei Patienten deren Mütter einen positiven Antikörperstatus aufwiesen und eine transiente autoimmune Form der PRIMÄREN ANGEBORENEN HYPOTHYREOSE aufweisen können (Brown et al. 1996, Mengreli et al. 2008) kann bei einem kompletten Rückgang der Antikörper bereits im ersten Behandlungsjahr ein modifizierter Auslassversuch mit langsamer Reduktion des L-Thyroxin erfolgen. Bei Säuglingen mit Zustand nach Jodkontamination (Grüters et al. 1983, Nishiyama et al. 2004) kann ebenfalls nach 3 Monaten ein vorsichtiger Auslassversuch erfolgen

Statement 10

Ein Auslassversuch ist bei einer Jodexposition nach 3 monatiger Behandlung, nach einem Rückgang vormals erhöhter Antikörpertiter und bei vorhandener Schilddrüse ohne zwischenzeitliche Erhöhung des TSH nach dem zweiten Lebensjahr indiziert.

Testung der kognitiven Entwicklung und des Hörvermögens

Im zweiten Lebensjahr sollte eine erste EQ Testung erfolgen (Baley), um den Therapieeffekt noch in der kritischen Entwicklungsphase zu dokumentieren. Zur gleichen Zeit sollte eine Hörprüfung erfolgen, um eine Hörstörung auszuschließen und gegebenenfalls eine leichte Mittelohrschwerhörigkeit behandeln zu können. Zurzeit liegen keine sicheren Daten zum Hörvermögen bei Kindern mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE im Alter von zwei Jahren vor.

Im Vorschulalter sollte die kognitive Entwicklung erneut dokumentiert werden (Hawik), so dass die Kinder zur Einschulung eine normale IQ Testung vorweisen können und einer Stigmatisierung im Sinne einer noch historisch begründeten Erwartung einer Lernbehinderung durch eine angeborene Hypothyreose entgehen zu können.

Statement 11

Das Ergebnis der kognitiven Entwicklung muss im Verlauf der Behandlung mittels Altersangepasster Testverfahren, möglichst einmal in den ersten zwei Behandlungsjahren und vor der Einschulung überprüft werden.

Therapie in der Pubertät und im Erwachsenenalter

Die Behandlungsintervalle können im Schulalter bis zur Pubertät auf jährliche Kontrollen verlängert werden. Mit Pubertätsbeginn sollten auf Grund häufigerer Complianceprobleme und

der rascheren Änderung des individuellen L-T4 Bedarfs die Intervalle wieder auf 6 Monate verkürzt werden; bei nachgewiesenen Complianceproblemen gegebenenfalls auch auf drei Monate.

Die Weiterbetreuung der erwachsenen Patienten mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE sollte bei einem Endokrinologen erfolgen. Eine endokrinologische Expertise ist notwendig, da in der weiteren Erwachsenenberatung das erhöhte Risiko eines Follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC) bei eingeschränkter Compliance und erhöhten TSH Werten (Hishinuma et al. 2005) und auch eine genetische Beratung bei selteneren Dyshormonogeneseformen berücksichtigt werden muss. Es ist insbesondere bei erwachsenen Patientinnen darauf zu achten, dass die L-Thyroxindosis im Falle einer Schwangerschaft erhöht wird, da der L-Thyroxinbedarf einer Schwangeren um 30% steigt und eine Unterdosierung die Entwicklung des Feten beeinträchtigen kann (Haddow et al. 1999). Da bisher nur über sehr wenige Schwangerschaften von Patienten mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE berichtet wurde, ist das Vererbungsrisiko bisher nicht abzuschätzen und es sollte sicher gestellt werden, dass bei den Kindern der Patienten mit PRIMÄRER ANGEBORENER HYPOTHYREOSE in jedem Fall ein Neugeborenencreening durchgeführt wird.

5. Referenzen

Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, Propato FV, Juvenal G, Chester HA, Vassart G. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest.* 1992;90(4):1200-4.

Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984 ;289(6453):1171-5.

American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303.

Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, Battelino T. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(5):511-9.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13(1):3-126.

Banghova K, Al Taji E, Cinek O, Novotna D, Pourova R, Zapletalova J, Hnikova O, Lebl J. Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. *Eur J Pediatr.* 2008;167(7):777-83.

Baris I, Arisoy AE, Smith A, Agostini M, Mitchell CS, Park SM, Halefoglu AM, Zengin E, Chatterjee VK, Battaloglu E. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital

hypothyroidism but not athyreosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4183-7.

Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res.* 2004;61(5):228-33.

Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(1):43-8.

Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000;136(3):292-7.

Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005;147(6):768-74.

Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, David R, Fort P, Richman RA. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1147-51.

Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3209-14.

Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, Balsamo A, Bal M, Gualandi S. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):1055-60.

Christ S, Biebel UW, Hoidis S, Friedrichsen S, Bauer K, Smolders JW. Hearing loss in athyroid pax8 knockout mice and effects of thyroxine substitution. *Audiol Neurootol.* 2004;9(2):88-106.

Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VK. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998;19(4):399-401.

Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004;89(1):37-40.

Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009;65(2):242-8.

Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, Lambert R, Delvin EE, Schneider W, Van Vliet G. Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem.* 2004;37(9):818-22.

Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2722-7.

Dubuis JM, Glorioux J, Richer F, Deal Ch, Dussault J, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: Closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endo Metab.* 1996; 81: 222-227.

Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med.* 2001;39(10):973-9.

Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassir E, Baxevanis

- AD, Sheffield VC, Green ED. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet.* 1997;17(4):411-22.
- Ferrara AM, De Michele G, Salvatore E, Di Maio L, Zampella E, Capuano S, Del Prete G, Rossi G, Fenzi G, Filla A, Macchia PE. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid.* 2008;18(9):1005-9.
- Grüters A, L'Allemand D, Heidemann PH, Schürnbrand P. Incidence of iodine contamination in neonatal transient hyperthyrotropinemia. *Eur J Pediatr.* 1983;140(4):299-300.
- Grüters A, Finke R, Krude H, Meinhold H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. *Horm Res.* 1994;41(1):3-9.
- Grüters A, Liesenkötter KP, Zapico M, Jenner A, Dütting C, Pfeiffer E, Lehmkuhl U. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105:28-31. Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995).
- Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:107-11.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 341(8):549-555
- Heppe JH, Krude H, L'Allemand D, Schnabel D, Grüters A. The use of L-T4 as liquid solution improves the practicability and individualized dosage in newborns and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(7):967-74.
- Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K et al. (2005) High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations *Thyroid* 15(9):1079-1084
- Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan St, Pindoria S, Brook Ch. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:485-491. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism.
- Köhler B, Schnabel D, Biebermann H, Grüters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: Normal thyroid function and physical development at the age of 6-14 years. *J Clin Endo Metab.* 1996; 81: 1563-1567.
- Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol.* 1999 ;151(1-2):103-19.
- Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):361-5.
- Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(2):250-5.
- Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tönnies H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem F, DiLauro R, Grüters A. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest.* 2002;109(4):475-80.
- Krude H, Blankenstein O. Treat patients not numbers: The benefit and burden of lowering TSH-screening cut off levels. *Arch. Dis. Child* 2010, Juli Epub ahead of print.
- Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(4):443-8.
- Mengreli C, Maniati-Christidi M, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Vagenakis AG, Dacou-Voutetakis C. Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens).* 2003;2(2):113-9.

- Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, Visser TJ, Williams FL. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2824-31.
- Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5696-703.
- Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006972
- Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid.* 2004;14(12):1077-83.
- Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5145-9.
- Overbeck B, Sundet K, Kase B, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: Influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112:923-930.
- Parazzini M, Ravazzani P, Medaglini S, Weber G, Fornara C, Tognola G, Vigone MC, Bianchi C, Comi G, Chiumello G, Grandori F. Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. *Hear Res.* 2002;166(1-2):136-42.
- Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005;42(5):379-89.
- Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):972-6.
- Pöyhönen L, Lenko HL. Ultrasonography in congenital hypothyreosis. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(4):523-6.
- Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1996;128(6):776-83.
- Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics.* 2005;115(1):e52-7.
- Sack J, Kaiserman I, Eidlitz-Markus T. The importance of thyroglobulin levels in monitoring the treatment of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 1995;44(1):23-8.
- Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12(1):45-52.
- Simpson J, Williams FL, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Ogston SA, Visser TJ, Hume R; Scottish Preterm Thyroid Group. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1271-9.
- Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):265-89.
- Takashima S, Nomura N, Tanaka H, Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(5):1117-23.
- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Bezzegh A, Kovács GL. Protein interference in thyroid assays: an in vitro study with in vivo consequences. *Clin Chim Acta.* 2005;352(1-2):93-104.
- van Tijn DA, de Vijlder JJ, Vulsma T. Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diag-

nosis of congenital central hypothyroidism in infants. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):410-9.

Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. Lancet. 2001;358(9276):86-7.

Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(2):50-6.

6. Gültigkeit

Diese Leitlinie ist gültig ab 01/2011 bis 01/2016.

Leitliniensekretariat der APE:

Dr. Anja Moß
AWMF-Leitlinienberaterin
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Interdisziplinäre Adipositasambulanz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm
Eythstraße 24
D- 89075 Ulm
Tel.: 0731 - 500 57401
E-mail: anja.moss@uniklinik-ulm.de

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!