

SCHWANGERENBETREUUNG

Schilddrüsendysfunktion in der Schwangerschaft

Risiken für Mutter und Kind, diagnostische Praxis in der ambulanten Versorgung

H.-U. Altenkirch¹, R. Neuber¹, W. Kirschner², J.W. Dudenhausen³, M. Müller¹, A. Kunz¹, L. Röcker¹

Trotz der hohen klinischen Relevanz gibt es für Deutschland wenig epidemiologische Daten zu Schilddrüsenfunktionsstörungen und deren klinischer Bedeutung für Mutter und Kind. Die Auswertung von Surveydaten aus dem pränatalen Programm BabyCare hinsichtlich Schilddrüsenerkrankungen in Kombination mit Schilddrüsenlabordaten eines Berliner Labors unterstreicht die Bedeutung von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Schwangeren. Vor dem Hintergrund der erheblichen Risiken der Schilddrüsenfunktionsstörungen für die Gesundheit von Mutter und Kind sehen die Autoren die Aufnahme der Schilddrüsendiagnostik in die Mutterschaftsrichtlinien als dringend geboten.

Die durch Laboruntersuchungen (1–5) ermittelte Prävalenz der Hyperthyreose beträgt bei Frauen im gebärfähigen Alter etwa 1%, wobei jeweils etwa 0,5% auf die manifeste und 0,5% auf die subklinische Form entfallen. Die Prävalenz der Hypothyreose ist deutlich höher. Bis zu 10% der Frauen im gebärfähigen Alter weisen eine Hypothyreose auf.

Eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist mit erhöhten Risiken wie Frühgeburtlichkeit, geringerem Geburtsgewicht und konnatalen Anomalien belastet. Bei Hypothyreose besteht ein erhöhtes Risiko für Abort, vorzeitige Plazentaablösung, Frühgeburt und Totgeburt und eine Beeinträchtigung der neurokognitiven Entwicklung des Kindes (6, 7).

Die Datenlage zu den Auswirkungen einer latenten Hypothyreose hinsichtlich negativer Auswirkungen auf Mutter und Kind wie Gestationshypertonie, plazentare Auffälligkeiten, Frühgeburtsbestrebungen oder niedrigem Geburtsgewicht ist uneinheitlich (7). Ebenso wird diskutiert, ob eine latente Hypothyreose die neurokognitive Entwicklung des Kindes negativ beeinflusst (6). Unabhängig von diesen Diskussionen empfehlen amerikanische und europäische Leitlinien eine Substitutionstherapie bereits bei latenter Hypothyreose (10, 11), insbesondere wenn TPO-AK nachweisbar sind (7). Trotz der klinischen Bedeutung zumindest für die manifesten Schilddrüsenstörungen sehen die Mutterschaftsrichtlinien keine Schilddrüsendiagnostik bei Schwangeren vor.

Die epidemiologische Datenlage in Deutschland ist verglichen mit anderen Industrienationen defizitär. So fehlen aktuelle, repräsentative Daten zu Schilddrüsenfunktionsstörungen sowohl für die Gesamtbevölkerung als auch für Schwangere. In labordia-

gnostischen Instituten liegen hochwertige prozessproduzierte, sekundärstatistische Massendaten vor, die prinzipiell für epidemiologische Fragestellungen herangezogen werden können. Beispielsweise konnte in einem großen kommerziellen Labor in den USA nachgewiesen werden, dass zwischen 2005 und 2008 nur 23% der Schwangeren eine TSH-Bestimmung erhielten (8).

Das Berliner Medizinische Versorgungszentrum *Labor 28 GmbH* und die *Forschung Beratung Evaluation GmbH* haben aus diesen Gründen in Kooperation die Eignung von Labordaten für epidemiologische Fragestellungen für Schwangere überprüft sowie Daten des *BabyCare*-Programms ausgewertet. Ein Ergebnis dieser Kooperation hinsichtlich Messgrößen des Eisenmangels bei Schwangeren wurde kürzlich publiziert (9).

Für den vorliegenden Beitrag haben wir folgende Fragen bearbeitet:

- Wie häufig sind in unserer Stichprobe Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Schwangeren?
- Welche Risiken haben diese für die Gesundheit von Mutter und Kind?
- Welche Schilddrüsenparameter werden wie häufig mit welchem Ergebnis in der Schwangerschaft bestimmt?
- Wie ist die aktuelle Versorgungsqualität in Bezug auf Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerenvorsorge zu bewerten?

Datengrundlagen

■ Surveydaten

Die Surveydaten sind kumulierte Datensätze des Fragebogens des *BabyCare-Programms* mit einem Stichprobenumfang von $n=56.051$, davon 6.682 Fälle mit ärztlichen Geburtsdokumentationen.

BabyCare ist ein von der *FBE GmbH* entwickeltes, seit dem Jahr 2000 bestehendes pränatales Programm zur Verringerung von Frühgeburten. Zen-

¹ MVZ Labor 28 GmbH, Berlin

² Forschung Beratung Evaluation GmbH, Berlin

³ Berlin Charité – Universitätsmedizin Berlin, Weill Medical College of Cornell University, New York/USA

traler Bestandteil des Programms ist ein Fragebogen, den die Teilnehmerinnen überwiegend in der Frühschwangerschaft ausfüllen. Dieser umfasst alle Risikofaktoren der Frühgeburt. (Sie finden den *BabyCare*-Fragebogen unter <https://www.baby-care.de/downloads/de-de/bcfragebogenneu.pdf>)

Da auch bestimmte Krankheiten das Frühgeburtsrisiko erhöhen, enthält der Fragebogen eine Liste mit 48 Krankheitszuständen. Diese werden für die letzten 12 Monate und die letzten 4 Wochen erfragt. Bei den von den Teilnehmerinnen angegebenen Krankheiten handelt es sich in der Mehrzahl um berichtete ärztliche Diagnosen. Bei vorliegenden Krankheiten wird auch die jeweilige Medikation erfragt.

■ **Labordaten**

Das Medizinische Versorgungszentrum *Labor 28 GmbH* ist in Berlin ansässig und nach DIN EN ISO 15189 sowie DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert. Das Labor erbringt in der Region Berlin Leistungen aus allen Bereichen der Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Virologie, Infektionsepidemiologie, Krankenhaushygiene und Transfusionsmedizin für Arztpraxen im ambulanten Bereich und weitere Gesundheitseinrichtungen.

Die untersuchte Stichprobe umfasst alle Schwangeren aus gynäkologischen Praxen, die sich im ersten Halbjahr 2014 in der Frühschwangerschaft befanden. Eine Frau galt als fröhschwanger, wenn im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge im ersten Halbjahr 2014 Ergebnisse eines Antikörpersuchtests zeitgleich mit einer Blutgruppenbestimmung und/oder einer Lues-Suchreaktion und/oder einem HIV-Test und/oder einer Chlamydia-trachomatis-PCR vorlagen.

Ausgeschlossen wurden Frauen, bei denen in den vorangegangenen 7 Monaten ein weiterer Antikörpersuchtest vorlag, um sicherzustellen, dass es

sich um den ersten und nicht um den zweiten Antikörpersuchtest der Spätschwangerschaft handelt. Um auszuschließen, dass die Frau doch schon vor dem ersten Halbjahr 2014 schwanger war, durfte im zweiten Halbjahr 2013 keine Untersuchung angefordert worden sein, die im Mutterpass dokumentiert wird. Ausgehend vom Datum des ersten Antikörpersuchtests wurden alle Schilddrüsenparameter der folgenden 10 Monate ausgewertet. Die finale Stichprobe umfasste 5.643 Schwangere (Gesamtdatensatz). Von 1.134 Schwangeren lagen Angaben zur Schwangerschaftswoche vor (Teildatensatz).

Die Labormessgrößen TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon), fT3 (freies Trijodthyronin), fT4 (freies Tetrajodthyronin), TPO-AK (Thyreoperoxidase-Antikörper) und TRAK (Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper)

wurden mit Elektrochemilumineszenz-Immunoassays am Gerätesystem *Cobas e602* der Firma *Roche* unter Verwendung der Originalreagenzien gemessen.

Aufgrund der thyreotropen Wirkung von humanem Choriongonadotropin (HCG) wird in der Schwangerschaft weniger TSH sezerniert. Die Leitlinien der American Thyroid Association (ATA) von 2011 empfehlen als Entscheidungsbereich für das 1. Trimester 0,1–2,5 mIU/l, für das 2. Trimester 0,2–3,0 mIU/l und für das 3. Trimester 0,3–3,0 mIU/l (s. Tab. 1), sofern keine herstellerepezifischen Referenzbereiche von Schwangeren mit ausreichender Jodversorgung vorliegen (10). Von Ende 2012 bis 2016 hat *Labor 28* diese Entscheidungsbereiche für alle Patientinnen mit Anforderungen im Bereich Mutterschaftsvorsorge berichtet. Die

Schilddrüsenfunktionsstörungen: Entscheidungsbereiche		
1. Trimester	TSH	fT4
subklinische Hypothyreose	2,5–10,0 mIU/l	9,4–20,0 ng/l
manifeste Hypothyreose	> 10,0 mIU/l	unabhängig vom fT4-Wert
	2,5–10,0 mIU/l	< 9,4 ng/l
subklinische Hyperthyreose	< 0,1 mIU/l	9,4–20,0 ng/l
manifeste Hyperthyreose	< 0,1 mIU/l	> 20,0 ng/l
2. Trimester		
subklinische Hypothyreose	3,0–10,0 mIU/l	9,4–20,0 ng/l
manifeste Hypothyreose	> 10,0 mIU/l	unabhängig vom fT4-Wert
	3,0–10,0 mIU/l	< 9,4 ng/l
subklinische Hyperthyreose	< 0,2 mIU/l	9,4–20,0 ng/l
manifeste Hyperthyreose	< 0,1 mIU/l	> 20,0 ng/l
3. Trimester		
subklinische Hypothyreose	3,0–10,0 mIU/l	9,4–20,0 ng/l
manifeste Hypothyreose	> 10,0 mIU/l	unabhängig vom fT4-Wert
	3,0–10,0 mIU/l	< 9,4 ng/l
subklinische Hyperthyreose	< 0,3 mIU/l	9,4–20,0 ng/l
manifeste Hyperthyreose	< 0,1 mIU/l	> 20,0 ng/l

Tab. 1: Bei TSH gelten trimesterspezifische Entscheidungsbereiche.

ATA-Leitlinie von 2017 wird in der Diskussion betrachtet.

Bei ft4 wurde der Referenzbereich herangezogen, den der Testkit-Hersteller für gesunde Erwachsene angibt. Die hierbei verwendete untere Referenzbereichsgrenze beträgt 9,4 ng/l. In einem Review wurde bei einem Vergleich von sieben internationalen Studien, die alle ft4 mit dem Test der Firma Roche gemessen haben, ein Mittelwert von 9,5 ng/l als unterer Referenzbereich bei gesunden Schwangeren ermittelt (14). In Anlehnung an die ATA-Leitlinie 2011 liegt eine manifeste Hypothyreose vor, wenn entweder TSH oberhalb von 10,0 mIU/l gemessen wird oder der TSH-Messwert zwischen 2,5 mIU/l und 10,0 mIU/l liegt sowie ft4 erniedrigt ist.

Ergebnisse

■ Surveydaten

Auswertung der Häufigkeiten einer Schilddrüsendysfunktion

Unter den Teilnehmerinnen am *BabyCare*-Programm (Basis mit ärztlichen Geburtsdokumentationen, Einlinge) gaben 12,0 % der befragten Schwangeren eine diagnostizierte Fehlfunktion der Schilddrüse an, davon 11,3 % eine Hypothyreose und 0,7 % eine Hyperthyreose. Weitere 3 % gaben andere Erkrankungen der Schilddrüse an (s. Tab. 2).

Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen nach Alter – Angaben der Schwangeren (n=6.606)

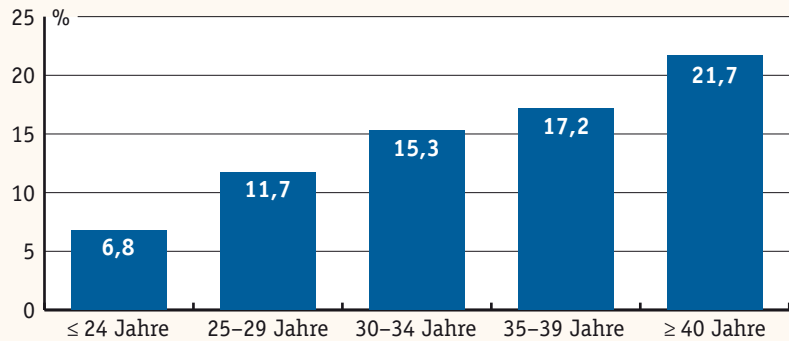


Abb. 1: Erkrankungen der Schilddrüse sind bei älteren Schwangeren sehr häufig.

Die Prävalenzen in Bezug auf die letzten 12 Monate und die letzten 4 Wochen sind identisch (s. Tab. 2). Die Krankheitshäufigkeiten unterschieden sich nicht zwischen Primi- und Multigravidae. Mit steigendem Alter der Schwangeren stiegen die angegebenen Krankheitshäufigkeiten von 7 % bei bis zu 24-Jährigen auf über 20 % bei den 40-Jährigen und Älteren an (s. Abb. 1). Bei Schwangeren im Alter ab 30 Jahren gaben 16 % eine diagnostizierte Fehlfunktion der Schilddrüse an.

Auswertung der Geburtsergebnisse

90 % der Schwangeren mit Funktionsstörungen der Schilddrüse gaben im Fragebogen an, deswegen medikamentös behandelt zu werden.

Trotzdem bestand zwischen allen im *BabyCare*-Fragebogen erfragten Formen der Erkrankungen der Schilddrüse (Hypothyreose, Hyperthyreose, sonstige Schilddrüsenerkrankungen) und der Frühgeburt (<37. SSW) ein statistisch gesicherter Zusammenhang mit einem adjustierten Odds Ratio von 1,38 (95 % Konfidenzintervall: 1,09–1,75) (s. Tab. 3 auf S. 568). Dieser Zusammenhang galt in vergleichbarer Stärke sowohl für Primi- als auch für Multigravidae. Eine Hyperthyreose erhöhte das Risiko für eine Frühgeburt um mehr als das Doppelte. Allerdings war dieser Zusammenhang auf der Grundlage der geringen Prävalenzen und Fallzahlen nicht signifikant. Sonstige Erkrankungen der Schilddrüse zeigten keinen Zusammenhang mit der Frühgeburt.

Die in großer Mehrzahl subklinische Hypothyreose erhöhte das Frühgeburtsrisiko um fast 30 %, wobei es sich um einen statistisch grenzwertigen Befund handelt, da das Konfidenzintervall die 1,00 umfasste (1,00–1,73). Schwangere mit Erkrankungen der Schilddrüse waren signifikant älter und hatten auch signifikant häufiger Übergewicht (BMI ≥ 25). Dies galt auch für die Schwangeren mit Hypothyreose. Nach Adjustierung der Daten für Alter und BMI ergab sich für die Hypothyreose ein signifikantes Odds Ratio von 1,46,

Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen bei *BabyCare*-Teilnehmerinnen – Angaben der Schwangeren

Erkrankung	n=6.682	%
in den letzten 12 Monaten		
Schilddrüsenüberfunktion	50	0,7
Schilddrüsenunterfunktion	753	11,3
sonstige Schilddrüsenerkrankungen	192	2,9
in den letzten 4 Wochen		
Schilddrüsenüberfunktion	46	0,7
Schilddrüsenunterfunktion	752	11,3
sonstige Schilddrüsenerkrankungen	192	2,9

Tab. 2: Jede zehnte Schwangere weist eine Unterfunktion der Schilddrüse auf.

Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Frühgeburten (BabyCare-Daten, Lebendgeborene mit Angaben zum Geburtstermin)

Schilddrüsenerkrankungen (SDE)	Prävalenz der SDE	Frühgeburt		Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall
		SDE	Non-SDE		
SDE Gesamt (n=6.572)					
davon	14,3 %	943	5.629		
Frühgeburt <37 SSW		9,4 %	7,2 %	1,35	1,06–1,71
Odds Ratio adjustiert für Alter und BMI		9,7 %	7,2 %	1,38	1,09–1,75
Hyperthyreose* (n=5.670)					
davon	0,7 %	41	5.629		
Frühgeburt <37 SSW		14,6 %	7,2 %	2,22	0,93–5,3
Hypothyreose* (n=6.334)					
davon	11,1 %	705	5.629		
Frühgeburt <37 SSW		9,2 %	7,2 %	1,31	1,00–1,73
Odds Ratio adjustiert für Alter und BMI		9,5 %	7,2 %	1,46	1,12–1,92
sonstige SDE* (n=5.793)					
davon	2,8 %	164	5.629		
Frühgeburt <37 SSW		7,9 %	7,2 %	1,11	0,63–1,98

* nur das jeweilige Krankheitsbild; keine Mehrfacherkrankungen der Schilddrüse

Tab. 3: Eine Hypothyreose erhöht das Risiko für eine Frühgeburt signifikant um fast 50 %.

d. h. eine Erhöhung der Frühgeburtenrate um fast 50 %.

Fasst man alle Befunde zusammen, ist auf der Grundlage von Beobachtungsstudien davon auszugehen, dass beide Funktionsstörungen sowohl in ihrer klinischen als auch subklinischen Form das Risiko für Frühgeburten erhöhen, wobei bei der Hypothyreose sowohl eine hohe Prävalenz als auch ein relativ hohes Assoziationsmaß vorliegt, womit sich ein erhebliches Interventionspotenzial ergibt.

■ Labordaten

Auswertung der Labordiagnostik hinsichtlich der Häufigkeit der untersuchten Messgrößen (s. Tab. 4)

Bei 44 % der Schwangeren war im Gesamtdatensatz mindestens einmal der TSH-Wert bestimmt worden. Im Durchschnitt erfolgten 1,6 TSH-Bestimmungen. Nur bei etwa 10 % der Schwangeren erfolgt auch eine fT3- oder fT4-Bestimmung. TPO-Antikörper wurden nur bei knapp 5 % der

Schwangeren und TRAK bei nur knapp 2 % der Schwangeren mindestens einmal bestimmt. Bei 56 % wurde keine Basisdiagnostik der Schilddrü-

senparameter vorgenommen. Im Teildatensatz wurde TSH nur bei 32 % der Schwangeren mindestens einmal bestimmt.

Übersicht über die angeforderten Laborparameter

Parameter	Einheit	mind. einmal	%	Gesamtzahl	Durchschnitt
Gesamtdatensatz (n = 5.643)					
TSH	mU/l	2.490	44,1	4.108	1,6
fT3*	pg/ml	519	9,2	519	
fT4	pg/ml	649	11,5	828	1,3
MAK/TPO-AK	U/ml	255	4,5	271	1,1
TRAK*	U/I	97	1,7	97	
Teildatensatz mit Angaben zur Schwangerschaftswoche (n = 1.134)					
TSH	mU/l	360	31,7	552	1,5
fT3*	pg/ml	62	5,5	62	
fT4	pg/ml	91	8,0	108	1,2
MAK/TPO-AK	U/ml	41	3,6	43	1,0
TRAK*	U/I	27	2,4	27	

* im Datensatz nur einmal bestimmt

Tab. 4: Bei der Mehrzahl der Schwangeren erfolgt keine Überprüfung der Schilddrüsenwerte.

Die TSH-Anforderungshäufigkeit von Praxen mit mindestens einer TSH-Bestimmung war höchst unterschiedlich (s. Tab. 5) und reichte von einer bis zu 196 TSH-Bestimmungen pro Praxis innerhalb der 6-monatigen Auswertungsphase. Bei 91 Praxen (46 %) wurde nur einmal TSH veranlasst, 69 % der Praxen ließen nur bis zu 4 TSH-Bestimmungen bei allen ihren Schwangeren durchführen, 7 % der Praxen aber 50 und mehr.

Bezogen auf alle 4.108 TSH-Bestimmungen wurden 828 ft4-Bestimmungen veranlasst (20,2 %). Von den insgesamt 271 TPO-AK-Messungen erfolgten insgesamt 157 in Zusammenhang mit einer TSH-Bestimmung (3,8 %). Bezieht man die 271 TPO-AK-Bestimmungen auf den Gesamtdatensatz der 5.643 Schwangeren, ergeben sich 5 %.

Da trimesterspezifische Referenzbereiche für den TSH-Wert bestehen, konnten die Häufigkeiten der Testdurchführungen und die Ergebnisse der Tests nur auf der Grundlage des Teildatensatzes mit Angaben zur Schwangerschaftswoche bestimmt werden. Insgesamt lagen 1.134 Fälle mit Angaben zur Schwangerschaftswoche vor. Bei diesen wurde in 360 Fällen mindestens einmal TSH bestimmt (32 %). Dies geschah bei 285 Schwangeren (79 %) im ersten

Anzahl der TSH-Messungen bei Praxen mit mindestens einer TSH-Bestimmung (n=198)		
Anzahl der TSH-Bestimmungen	Anzahl der Praxen	Anteile der Praxen
1	91	46,0 %
2 < 5	46	23,2 %
5 < 10	14	7,1 %
10 < 15	4	2,0 %
15 < 50	30	15,2 %
≥ 50	13	6,6 %
Summe	198	100,0 %

Tab. 5: Die Häufigkeit der TSH-Bestimmungen unterscheidet sich in den Praxen erheblich.

Trimenon. Nur bei 75 Schwangeren (21 %) wurde TSH erst im zweiten oder dritten Trimenon bestimmt. Wegen der geringen Fallzahlen wurden die Daten nur für das erste Trimenon analysiert.

Bei den 285 Fällen mit mindestens einer TSH-Bestimmung wurde TSH bei 205 Schwangeren nur einmal (72 %), bei 80 mehrmals bestimmt. Insgesamt wurden 442 TSH-Bestimmungen und 86 ft4-Bestimmungen durchgeführt. Die Häufigkeit der ft4-Zusatzdiagnostik zeigt Tabelle 6.

In der großen Gruppe mit nur einem TSH-Test war die Durchführung des ft4-Tests nicht von den Ergebnissen

des ersten TSH-Tests abhängig, d. h. Schwangere mit TSH-Werten außerhalb des Normbereichs wurden nicht häufiger auf ft4 untersucht. Dasselbe galt für die Gruppe mit mehreren TSH-Bestimmungen. Ob und wie häufig ft4 bestimmt wurde, hing also nicht von den Ergebnissen des TSH-Tests ab.

Auswertung Labordiagnostik hinsichtlich der quantitativen Ergebnisse der untersuchten Messgrößen
Zur Analyse der Werte wurden nur Schwangere mit der ersten TSH-Messung zugrunde gelegt. Der Median der TSH-Werte war 1,6 mIU/l. Die Werte reichen von einem Minimum von 0,01 bis zu einem Maximum von

Häufigkeit der ft4-Zusatzdiagnostik bei Schwangeren mit unterschiedlicher Intensität der TSH-Basisdiagnostik im 1. Trimenon (n=285)

	Schwangere	Anzahl TSH	Zahl ft4	1 ft4	2 ft4	nichtnormal beim 1. TSH-Test	
						Anzahl	%
nur 1 TSH mit und ohne ft4	205	205	36	36	0	19	9,3
- davon: nur 1 TSH aber ft4	36	36	36	36	0	3	8,3
- davon: nur 1 TSH kein ft4	169	169	0	0	0	16	9,5
mehrere TSH mit und ohne ft4	80	237	50	22	14	45	56,3
- davon: mehrere TSH aber kein ft4	44	126	0	0	0	27	61,4
- davon: mehrere TSH und mehrere ft4	36	111	50	22	14	18	50,0
Summe	285	442	86	58	14	64	22,5

Tab. 6: ft4 wird nicht in Abhängigkeit kritischer TSH-Werte bestimmt.

Ergebnisse der Labordiagnostik im 1. Trimenon

Anzahl TSH-Bestimmungen (n = 285)

	Mittelwert	2,3
	Standardabweichung	6,3
	Median	1,6
	Minimum	0,01
	Maximum	100
latente Hyperthyreose abs.	TSH < 0,1	6
latente Hyperthyreose %	TSH < 0,1	2,1 %
latente Hypothyreose abs.	TSH > 2,5	58
latente Hypothyreose %	TSH > 2,5 / < 10	18,9 %
manifeste Hypothyreose abs.	TSH > 10	4
manifeste Hypothyreose %	TSH > 10	1,4 %

Anzahl fT4-Bestimmungen zeitgleich (n = 63)

	Mittelwert	12,9
	Standardabweichung	2,7
	Median	12,7
	Minimum	4,2
	Maximum	26,3
manifeste Hyperthyreose abs.	TSH < 0,1 / fT4 > 20	1
manifeste Hyperthyreose %	TSH < 0,1 / fT4 > 20	1,6 %
manifeste Hypothyreose abs.	TSH > 2,5 / fT4 < 9,4	2
manifeste Hypothyreose %	TSH > 2,5 / fT4 < 9,4	3,2 %

Tab. 7: Über den TSH-Wert weisen 19 % der Schwangeren eine latente Hypothyreose auf.

100,0 mIU/L. Bei diesen 285 Fällen wurde auch in 63 Fällen der fT4-Wert zeitgleich bestimmt (s. Tab. 7).

Die Prävalenz der latenten Hypothyreose betrug 18,9 % (95 % Konfidenzintervall: 14,4–23,4 %). Aus den TSH-Bestimmungen ergab sich eine Prävalenz der manifesten Hypothyreose von 1,4 %. Aus den fT4-Bestimmungen resultierten zwei weitere Fälle mit manifester Hypothyreose (fT4 < 9,4), sodass bei der gegebenen Diagnostik bei insgesamt sechs Schwangeren (2,1 %) eine manifeste Hypothyreose entdeckt wurde. Eine latente Hyperthyreose wurde bei 2,1 % der Schwangeren diagnostiziert. Bei einer weiteren Schwangeren wurde über den fT4-Wert eine manifeste Hyperthyreose entdeckt.

Die Perzentilen der TSH-Werte unterstreichen den hohen Anteil an vermehrten TSH-Werten im untersuchten Kollektiv und sind wie folgt verteilt:

- 80. Perzentile bei TSH 2,5 mIU/L,
- 90. Perzentile bei TSH 3,5 mIU/L,

- 95. Perzentile bei TSH 4,5 mIU/L und
- 97,5. Perzentile bei 6,3 mIU/L.

Unsere Daten zeigen, dass TSH-Werte über 2,5 mIU/L in hoher Häufigkeit nur bis zur 8. Schwangerschaftswoche ermittelt werden (s. Tab. 8).

Dieser Trend liegt einmal im natürlichen Verlauf der TSH-Werte in den Trimestern begründet, zum anderen aber in der Thyroxin-Therapie, wobei der Datensatz hierzu keine Informationen enthält. Warum die Frauenärzte in dieser Gruppe keine erweiterte fT4-Diagnostik betreiben, muss ebenfalls offen bleiben.

Diskussion

■ Häufigkeiten der SD-Dysfunktionen in der Schwangerschaft

Die in den Surveydaten anhand von 56.051 Schwangeren ermittelte Häufigkeit für Hypothyreose mit 11,7 % deckt sich weitgehend mit den Daten des Gesundheits surveys in den neuen Bundesländern von 1991–1992 mit n = 687 Befragungen, die eine Schilddrüsenerkrankung mit 10,5 % im letzten Monat zeigten (12). Die *Baby-Care*-Daten zeigen verglichen mit diesem Survey eine höhere Rate von Schilddrüsenerkrankungen bei älteren Schwangeren (≥ 40 Jahre: 21,7 % vs. etwa 9 %).

Bisher ist wenig bekannt, wie die Empfehlungen für die Schilddrüsen-

TSH-Werte nach Schwangerschaftswochen

SSW	n	Median TSH	TSH > 2,5 abs.	TSH > 2,5 %
≤ 5	10	1,83	2	20,0 %
6	18	1,65	2	11,1 %
7	43	1,68	6	14,0 %
8	59	1,39	5	8,5 %
9	48	1,33	1	2,1 %
10 bis 12	27	0,80	0	0,0 %
gesamt	205	1,44	16	7,8 %

Tab. 8: Hohe TSH-Werte treten vor allem in der frühen Schwangerschaft auf.

diagnostik bei Schwangeren in die tägliche Praxis umgesetzt werden. Die hier ausgewerteten Labordaten stammten aus dem ersten Halbjahr 2014 und damit drei Jahre nach Veröffentlichung der ATA-Leitlinie von 2011 und zwei Jahre nachdem das *Labor 28* trimenonspezifische Referenzbereiche eingeführt hatte. Die europäischen Leitlinien wurden im Februar 2014 veröffentlicht und werden wohl vielen Gynäkologen im ersten Halbjahr 2014 noch nicht bekannt gewesen sein. Obwohl bei 18,9 % ein TSH von über 2,5 mIU/l zu messen war, wurde die in den Leitlinien für solche Fälle vorgesehene TPO-AK-Bestimmung lediglich in 3,8 % der Fälle (im Teildatensatz mit Angabe der SSW) durchgeführt. Da die Anforderung von ft4 unabhängig von der Höhe des gemessenen TSH-Werts war, liegt nahe, dass einige Praxen TSH und ft4 gleichzeitig aus der Probe durchführen lassen und keine Stufendiagnostik veranlassen.

Hinsichtlich der Betreuung der Schwangeren mit Blick auf Schilddrüsenerkrankungen zeigen die Labordaten ausgeprägte Unterschiede im Anforderungsverhalten dieser Messgrößen unter den gynäkologischen Praxen. Fast die Hälfte der gynäkologischen Praxen (46 %) hat in den ausgewerteten 6 Monaten nur einmal TSH angefordert, während 7 % der Praxen mehr als 50-mal TSH bestimmen ließen. Diese gravierenden Unterschiede lassen sich nicht durch die Praxisgröße bzw. die Zahl der Schwangeren erklären. Sie zeigen eine stark unterschiedliche Routine in Bezug auf die Bestimmung der Schilddrüsenwerte in der Schwangerschaft.

Die Auswertung der Labordaten zeigte bei 2,1 % der Schwangeren ein TSH von unter 0,1 mIU/l, bei einer Schwangeren war zudem ft4 erhöht. In der Literatur wird die Rate einer manifesten Hyperthyreose anhand von Labordaten mit 0,2 % bis 0,4 % aller Schwangeren angegeben (6). Hinsichtlich der von uns ausgewerte-

ten Labordaten ist einschränkend zu sagen, dass klinische Daten zu den Schwangeren nicht vorlagen. So könnte beispielsweise ein supprimiertes TSH bei erhöhtem ft4 zum einen Ausdruck einer manifesten Hyperthyreose, zum anderen aber auch Zeichen einer Überdosierung unter Thyroxingabe sein.

Während die (niedrigen) Prävalenzen der Hyperthyreose sowie der manifesten Hypothyreose mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen übereinstimmen, war die latente Hypothyreose mit 18,9 % häufiger als in der europäischen Leitlinie (2,5–3,0 %) oder in Reviews (3–5 %) angegeben (13). Da nur bei 44 %, bzw. 32 % im Teildatensatz mit Angabe der Schwangerschaftswoche, TSH angefordert worden war, könnte das Kollektiv aufgrund von Anamnese oder Risikofaktoren hinsichtlich der Indikation für Laboruntersuchungen selektioniert und somit der Anteil von Hypothyreosen höher als bei gesunden Schwangeren sein. Außerdem werden mit dem von uns verwendeten Assay höhere TSH-Werte bei Schwangeren gemessen als mit Kits anderer Hersteller (14). Neuere Veröffentlichungen zeigen jedoch auch in anderen Kollektiven von Schwangeren erhöhte TSH-Werte bei bis zu 23 % (6).

Der Anteil der subklinischen Hypothyreose ist vom verwendeten TSH-Entscheidungsbereich abhängig. Die amerikanischen (2011) und die europäischen (2014) Leitlinien haben den Cutoff von 2,5 mIU/l für das 1. Trimenon nur für den Fall empfohlen, dass keine testkitspezifischen regionalen Referenzbereiche für Schwangere mit optimaler Jodversorgung vorliegen. Neuere Reviews für Referenzbereiche von TSH bei TPO-AK-negativen Schwangeren zeigen, dass in 90 % der Referenzbereichsstudien die ermittelten Grenzwerte oberhalb von 2,5 bzw. 3,0 mIU/l liegen (14, 15). Die American Thyroid Association empfiehlt deshalb in der im Januar 2017 veröffentlichten Leitlinie

für die Diagnose der latenten Hypothyreose einen höheren Entscheidungsbereich für das erste Trimenon. Dieser soll rechnerisch ermittelt werden, indem 0,5 mIU/l von dem oberen Referenzbereich abgezogen werden, den der betreffende Testkit-Hersteller für gesunde Erwachsene angibt (7). Bei dem hier verwendeten *Roche*-Test würde der Cutoff so berechnet 3,7 mIU/l (4,2 mIU/l minus 0,5 mIU/l) betragen. Der Cutoff von 3,7 mIU/l würde in dem hier untersuchten Kollektiv der 91. Perzentile entsprechen. Die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose würde damit 7,4 % betragen.

Tabelle 8 (S. 570) zeigt sinkende TSH-Werte im Verlauf des ersten Trimenons, wie dies Rink et al. bereits beschrieben haben (16). Vor diesem Hintergrund wird alternativ vorgeschlagen, die TSH-Entscheidungsbereiche als Funktion vom Schwangerschaftsalter zu berechnen (17) oder Multiple des Medians (MoM) zu verwenden (18).

■ Risiken für Mutter und Kind

Bei 6.682 Fällen der 56.051 Surveydatensätze zeigte sich anhand der Geburtsdokumentation eine Assoziation von Schilddrüsenfunktionsstörungen und erhöhter Frühgeburtsrate,

obwohl 90 % der Erkrankten medikamentös behandelt wurden. Auch wenn hier keine Kausalität gezeigt wurde, sind gegenwärtig Kontrollen sowie Art und Intensität der Therapien u. U. nicht ausreichend.

Epidemiologische Studien (4, 19, 20, 21) haben für die manifeste Hypothyreose ein erhöhtes Risiko für eine Fehl-, Tot- oder Frühgeburt gezeigt. Die meisten, aber nicht alle Studien, weisen auch bei der subklinischen Hypothyreose eine Assoziation zur Frühgeburt, Abortrate und Totgeburt nach (4, 7, 19, 20, 21, 22).

Die möglichen Folgen einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft sind ähnlich der manifesten Hypothyreose. Auch hier ist die Wahrscheinlichkeit für Fehl- oder Totgeburten, Frühgeburten sowie Präeklampsie offenbar erhöht (6).

Die Surveydaten und andere Beobachtungsstudien zeigen lediglich Zusammenhänge auf. Kausalitätsbeweise durch Interventionsstudien liegen bisher nur vereinzelt vor. Ein Review der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2013 analysiert die Studienlage zu Interventionsstudien in Bezug auf die Hypothyreose und das Outcome hinsichtlich ausgewählter Schwangerschaftskomplikationen sowie der Frühgeburt (23). Die Autoren schlussfolgern: „There is a significant lack of randomised trials in this area.“ (ebd., S. 16).

Fasst man alle Befunde zusammen, ist auf der Grundlage von Beobachtungsstudien davon auszugehen, dass beide Funktionsstörungen (sowohl latent als auch manifest) das Risiko für Frühgeburten erhöhen. Aus der hohen Prävalenz der Hypothyreose ergibt sich somit ein erhebliches Interventionspotenzial.

■ Versorgungsmedizinische Aspekte

Im Gegensatz zum Neugeborenen-Screening, das die Diagnostik einer Hypothyreose des Kindes vorsieht, ist

in den Mutterschaftsrichtlinien keine Diagnostik auf Fehlfunktionen der Schilddrüse der Schwangeren vorgesehen. Eine Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik in der Schwangerschaft der DGGG oder der AWMF existiert bisher ebenfalls nicht. International liegen verschiedene Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft vor (24, 10, 11). Bisher wurde kein generelles Screening, sondern lediglich eine fallbasierte Diagnostik in der Schwangerschaft empfohlen.

Die mit 32 % insgesamt geringe Häufigkeit der Schilddrüsendiagnostik (Datensatz mit Angaben zur Schwangerschaftswoche) in der Schwangerschaft ist zunächst Folge fehlender Regelungen in den Mutterschaftsrichtlinien. Die Labordaten zeigen, dass bei der großen Mehrzahl der Schwangeren keine Bestimmung von TSH erfolgt. Aus den Labordaten ist allerdings nicht ersichtlich, welche Schwangeren von ihren Frauenärzten auf Schilddrüsenfunktionsstörungen untersucht werden. Nach den ETA-Leitlinien (2014) (11) und den ATA-Leitlinie (2017) (7) sollte eine fallbasierte Diagnostik bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine Hypothyreose bei bestimmten Indikationen wie höheres Alter, Ko-Morbiditäten und Auffälligkeiten in der Anamnese erfolgen.

Diese Indikationskataloge sind recht breit, so dass große Teile der Schwangeren erreicht werden dürften. So sind z. B. 54 % der Schwangeren 30 Jahre und älter (25).

Eine „Screening-Lücke“ liegt vor allem bei Schwangeren unter 30 Jahren vor. Die ermittelte geringe Häufigkeit der Schilddrüsendiagnostik lässt schlussfolgern, dass in der derzeitigen Schwangerschaftsvorsorge die Empfehlungen und Kriterien der fallbasierten Diagnostik nicht voll umgesetzt werden. Die Praxis steht auch in Widerspruch zu den diagnostischen Empfehlungen, TSH zu Beginn

einer jeden Schwangerschaft und bei pathologischen Werten fT_4 und fT_3 zu bestimmen (26, 27).

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Fehlfunktionen der Schilddrüse – und hier vor allem die latente und manifeste Hypothyreose – sind bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangeren mit etwa 10 % sehr häufig und Risikofaktoren für Frühgeburt und weitere maternale und neonatale gesundheitliche Probleme.

Ein Entscheidungsbereich von $TSH > 2,5$ mIU/l im ersten Trimenon führt zu einem zu hohen Anteil an Schwangeren mit latenter Hypothyreose. Die neuen Leitlinien der ATA, die jetzt höhere Entscheidungsbereiche empfehlen, sollten zeitnah in Deutschland umgesetzt werden.

Bei der ausgeprägten Heterogenität der gynäkologischen Praxen hinsichtlich der Verwendung von Messgrößen der Schilddrüsenfunktion bleibt es zweifelhaft, ob die Umsetzung von Leitlinien im Bereich Schilddrüsen-dysfunktion in der Schwangerschaft ein realistisches Ziel ist. Regelungen, die die Mutterschaftsrichtlinien direkt betreffen, würden besser umgesetzt werden.

Eine Verbesserung der Situation ist durch ein generelles Screening aller Schwangeren möglich sowie durch eine kontinuierliche Diagnostik bei Schwangeren, die bereits präkonzeptionell eine Fehlfunktion der Schilddrüse aufwiesen. Ein generelles Screening wäre – unter der (gegebenen) Voraussetzung therapeutischer Möglichkeiten – zu empfehlen, wenn die Krankheitsinzidenz in der Schwangerschaft hoch und die gesundheitlichen Risiken der Erkrankung für Mutter oder Kind schwerwiegend sind. Die Inzidenz einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist jedoch sehr gering, und auch das Neuauftreten einer Hypothyreose in der Schwangerschaft ist

selten. Daher bietet sich alternativ an, ein Screening für Schwangere zu etablieren, die bereits vor der Schwangerschaft eine Fehlfunktion der Schilddrüse aufwiesen. Dabei handelt es sich nach Datenlage um etwa 15 % der Schwangeren. Ein zu entwickelndes Screening-Modell kann sich an den aktuellen Leitlinien der ETA orientieren (11). Zur Behandlung der latenten Formen der Schilddrüsenunterfunktion bedarf es der Entwicklung und Konsentierung von Leitlinien.

Angesichts der erheblichen Risiken der Schilddrüsenfunktionsstörungen für die Gesundheit von Mutter und Kind ist die Aufnahme der Schilddrüsendiagnostik in die Mutterschaftsrichtlinien dringend geboten.

Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Für die Autoren



Dr. Wolf Kirschner

FBE Forschung Beratung

Evaluation GmbH

Firmensitz:

c/o Charité Frauenklinik CVK

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

wolf.kirschner@fb-e.de

Literatur

zum Beitrag „Schilddrüsendysfunktion in der Schwangerschaft: Risiken für Mutter und Kind; diagnostische Praxis in der ambulanten Versorgung“, FRAUENARZT 7/2017

- Vanderpump MPJ: The epidemiology of thyroid disease. *Br Med J*. 2011; 99: 39-51.
- Hollowell JG et al.: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2): 489-99.
- Brabant G et al.: Milde Formen der Schilddrüsenfunktionsstörung: Ursachen, Diagnostik, Vorgehen. *Dtsch Arztebl*. 2006; 103(31-32): A-2110-A-2114.
- Sheehan PM et al.: Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4325-31.
- Bühling KJ, Dudenhausen JW: Schilddrüse und Schwangerschaft. akademos Wissenschaftsverlag, 2002.
- Yim CH: Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab*. 2016; 31: 386-91.
- Alexander EK et al.: 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum American Thyroid Association. Mary Ann Liebert, Inc.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufmann HW: National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 777-84.
- Kirschner W et al.: Diagnostik der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft: Eine Analyse auf der Basis von Laboraten. *Frauenarzt*. 2016; 57(12): 1146-55.
- Stagnaro-Green A et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10): 1111.
- Lazarus J et al.: 2014 European Thyroid Association, Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014; 3: 76-94.
- Epidemiologische Forschung Berlin: Gesundheitssurvey in den Neuen Bundesländern. Tabellenband. Berlin 1992.
- Teng W et al.: Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 228-37.
- McNeil AR, Stanford PE: Reporting thyroid function tests in pregnancy. *Clin Biochem Rev*. 2015; 36(4): 109-26.
- Medici M. et al.: Thyroid function in pregnancy: What is normal? *Clin Chem*. 2015; 61(5): 704-13.
- Rink T et al.: Systematik der physiologischen TSH-Veränderungen in der Schwangerschaft. Conference Paper. *Nuklearmedizin*. 2012; 51: A73.
- Kim HS et al.: Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2015; 30(9): 1308-12.
- Bestwick JP et al.: Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta* 2014; 430: 33-7.
- Andersen SL et al.: Low birth weight in children born to mothers with hyperthyroidism and high birth weight in hypothyroidism, whereas preterm birth is common in both conditions: a Danish national hospital register study. *Eur Thyroid J*. 2013; 2: 135-144.
- Männistö T et al.: Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7): 2725-33.
- Stagnaro-Green A: Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 21-5.
- Penelope M et al.: Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4325-31.
- Reid SM et al.: Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 5.
- Endocrine Society's Clinical Guidelines: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2543-65.
- https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf
- Führer D et al.: Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 2148-52.
- Springer D et al.: Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54(2): 102-6.