

Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft

Die subklinische Hypothyreose erhöht das Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten und Gestationsdiabetes

Analysen auf der Grundlage der BabyCare-Daten

W. Kirschner¹, J. Jückstock², W. Henrich³

■ **Bisherige Auswertungen aus den BabyCare-Querschnittsdaten zeigten eine signifikante Erhöhung der Frühgeburtenrate bei Schwangeren mit Hypothyreose. Aktuelle Auswertungen aus den BabyCare-Kohortendaten bestätigen den Zusammenhang zwischen der Hypothyreose und der Frühgeburt und ergeben einen weiteren Zusammenhang mit dem Gestationsdiabetes. Auch bestätigt sich der Zusammenhang mit der Fehlgeburt, wie er in mehreren anderen Studien bereits gezeigt wurde. Bei Schwangeren mit (mehrheitlich) subklinischer Hypothyreose sind die Häufigkeiten dieser Schwangerschaftskomplikationen signifikant erhöht. Die jeweils adjustierten Odds-Ratios betragen 1,38 (Fehlgeburt), 1,51 (Frühgeburt) und 1,68 (Gestationsdiabetes). Die Bestätigung international bekannter epidemiologischer Kenntnisse für eine Schwangerenpopulation in Deutschland zeigt, dass die Mutterschaftsrichtlinien, die die medizinische Versorgung der Schwangeren während der Schwangerschaft normieren, im Bereich der Schilddrüsenfunktionsstörungen noch deutliche Schwachstellen aufweisen.**

Mit Blick auf die hohe Prävalenz der diagnostizierten Hypothyreose unter

Schwangeren von 11,3 % liegen erhebliche präventive Potenziale vor, die den Eintritt dieser Komplikationen verringern könnten. Dabei sind unter Public-Health-Gesichtspunkten neben dem großen Leid durch Fehl- und Frühgeburten und der oft lebenslang erhöhten Morbidität der Frühgeborenen (insbesondere hier auch der Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung des Kindes) auch die langfristigen Folgen des Gestationsdiabetes in Bezug auf erhöhte Risiken für spätere Folgeerkrankungen wie Diabetes Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Depressionen der Mütter sowie späterer Diabetes und Übergewicht des Kindes zu berücksichtigen.

Die Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen ist nach wie vor nicht Gegenstand der Mutterschaftsrichtlinien. Bei Frauen mit bereits vor der Schwangerschaft diagnostizierter und behandelter Hypothyreose müssen die Schilddrüsenwerte engmaschig kontrolliert werden, um die oft notwendigen Dosissteigerungen adäquat bestimmen zu können. Über die Häufigkeit der TSH-Basisdiagnostik unter Schwangeren liegen keine aktuellen Daten vor. In einer 2017 publizierten Untersuchung konnten wir auf der Grundlage einer Analyse von Laboraten zeigen, dass diese nur bei einem Drittel der Schwangeren durchgeführt wird. Dies lässt vermuten, dass eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenparameter und eine darauf basierende Anpassung der Dosierungen nicht selten nur unzureichend erfolgt.

Für eine Vielzahl von Fragen zur Diagnostik und Therapie der subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft gibt es nach wie vor noch keinen breiten wissenschaftlichen Konsens auch unter den Fachgesellschaften. Studien zur Effektivität von Interventionen zur Reduktion der Frühgeburten bei Schwangeren mit subklinischer Hypothyreose durch Diagnostik und Thyroxintherapie zeigen unklare Ergebnisse.

Endokrinologische Experten plädieren für die Durchführung umfangreicher randomisierter Fall-Kontroll-Studien, um die Effekte der Thyroxintherapie in Bezug auf die Verringerung der genannten Komplikationen gesichert nachzuweisen. Es stellt sich aber die Frage, ob dieser Nachweis nicht auch durch Projekte der Integrierten Versorgung erbracht werden kann. Bei der unstrittig notwendigen interdisziplinären Kooperation bei Schilddrüsenerkrankungen zwischen der Gynäkologie und der Allgemeinmedizin sowie in schwierigen Fällen auch mit der Endokrinologie bieten sich entsprechende Modelle der Integrierten Versorgung geradezu an und könnten diese Zusammenarbeit auf eine sichere vertragliche und auch finanzielle Grundlage stellen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen erheblichen Handlungsbedarf für die Schwangerenvorsorge in Deutschland im Bereich der Schilddrüsenerkrankungen.

¹ Forschung Beratung Evaluation, Berlin

² Chefarztin Gynäkologie, Romed-Kliniken, Wasserburg

³ Direktor der Klinik für Geburtsmedizin, Charité, Berlin (CVK, CCM)

Prävalenzen der Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen

Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten endokrinologischen Krankheitsbildern. Prävalenzdaten auf der Grundlage von Laboruntersuchungen an repräsentativen Bevölkerungsstichproben wurden vor mehr als 20 Jahren mit den Bundesgesundheits surveys gewonnen. Hier ergaben sich bei den drei Erhebungswellen zwischen 1984 und 1992 Krankheitshäufigkeiten (ICD 9 240 bis 279) von insgesamt 15,7 % (1). Nach der zwischen 2008 und 2012 durchgeführten SHIP-Trendstudie wiesen 16,8 % der Frauen im Alter von 20 bis 79 Jahren eine Erkrankung der Schilddrüse auf (2).

Repräsentative Prävalenzdaten für Schwangere in Deutschland liegen dazu nicht vor, wobei allerdings auf die BabyCare-Daten als Näherung zurückgegriffen werden kann. Unter den Teilnehmerinnen am BabyCare-Programm (Basis mit ärztlichen Geburtsdokumentationen, Einlinge) geben 12,0 % der befragten Schwangeren eine diagnostizierte Fehlfunktion der Schilddrüse an, davon 11,3 % eine Hypothyreose und 0,7 % eine Hyperthyreose. Weitere 3 % geben andere Erkrankungen der Schilddrüse an. Mit steigendem Alter der Schwangeren nehmen die Krankheitshäufigkeiten von 7 % bei bis zu 24-Jährigen auf über 20 % bei den 40-Jährigen und Älteren zu. Bei den angegebenen Krankheitshäufigkeiten handelt es sich um berichtete ärztliche Diagnosen, wobei es sich bei der angegebenen Schilddrüsenunterfunktion – angesichts der hohen Prävalenz – in großer Mehrzahl um eine subklinische Hypothyreose handeln muss.

Die auf der Grundlage von Labordaten bestimmte Prävalenz der manifesten Hypothyreose beträgt 1,4 % (3). Allerdings sind die Entscheidungsbereiche der TSH-Bestimmung, die bei normalen T3- und T4-Werten zu der Diagnose Hypothyreose geführt haben, ebenso wenig bekannt wie die jeweils verordnete Dosis von Thyroxin. (Die entsprechenden Therapien werden im Frage-

bogen zwar in Freitextnennungen offen erfragt, die Angaben eignen sich infolge der nicht ausreichenden Differenziertheit jedoch nicht zur Analyse der verordneten Dosierungen.)

Subklinische Hypothyreose und Frühgeburt: BabyCare-T0-Daten

In einer Publikation im Jahr 2017 konnten wir einen Zusammenhang zwischen der subklinischen Hypothyreose und der Frühgeburt zeigen. „Nach Adjustierung der Daten für Alter und BMI ergab sich für die Hypothyreose ein signifikantes Odds-Ratio von 1,46, d. h. eine Erhöhung der Frühgeburtenrate“ um fast 50 % (3). Dabei ist zu berücksichtigen, dass 90 % der Teilnehmerinnen mit Hypothyreose nach eigenen Angaben medikamentös behandelt wurden. Diese Ergebnisse basierten auf einer Auswertung der BabyCare-Fragebogendaten (T0) in Kombination mit den von den beteiligten Ärzten dokumentierten Geburtsergebnissen. Letztere umfassen kurze Angaben zum Geburtsmodus und zum Gestationsalter und dienen der Evaluation des BabyCare-Programms.

Da der BabyCare-T0-Fragebogen im Durchschnitt in der 16. Schwangerschaftswoche ausgefüllt wird, werden Ereignisse oder gesundheitliche Komplikationen, die sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft ereignen, nicht erfasst. Diese werden in den retrospektiv angelegten BabyCare-Kohortenuntersuchungen (T1) an einer Zufallsstichprobe von BabyCare-Teil-

nehmerinnen nach der Geburt ermittelt.

Subklinische Hypothyreose und Frühgeburt/Gestationsdiabetes: BabyCare-Kohortendaten

Die Fallzahl dieser Kohorte beträgt aktuell 4.656 Teilnehmerinnen, von denen 726 (15,6 %) im T0-Fragebogen eine Schilddrüsenunterfunktion angegeben hatten, womit Schwangere mit Hypothyreose in der Folgebefragung relativ adäquat abgebildet werden. In die vergleichende Analyse gehen alle Fragen beider Erhebungsinstrumente ein. Der Vergleich der Gruppen mit und ohne Schilddrüsenunterfunktion (SU, NSU) bestätigt die signifikante Erhöhung des Risikos für Frühgeburten und zeigt die signifikant erhöhte Inzidenz für das Auftreten eines Gestationsdiabetes (Tab. 1). Dabei war das Risiko für eine Frühgeburt um 42 % und das Risiko für Gestationsdiabetes sogar um 85 % erhöht (nicht adjustiert).

Kontrolle für Assoziationen und Confounding

In Tabelle 2 (auf S. 328) sind aus den Fragebögen der Erhebungen (T0, T1) zunächst alle Variablen dargestellt, die sich zwischen den Gruppen (SU, NSU) signifikant unterscheiden. Die Variablen sind farblich markiert. Die hellgelb markierten Felder sind – auch unabhängig von der Exposition (SU) – eigenständige Risikofaktoren für die Frühgeburt, während die blau markierten Variablen lediglich einen Zusammenhang (Kofaktoren oder Folge der

Häufigkeit von Frühgeburten und Gestationsdiabetes bei Schwangeren (Einlingsschwangerschaften) mit und ohne Schilddrüsenunterfunktion

	SU	NSU	T-Test p-Wert	Odds-Ratio	95 %-Konfidenzintervall	
n	726	3.930				
Frühgeburt < 37. SSW gesamt	9,6%	7,0%	0,023	1,42	1,08	1,87
Gestationsdiabetes	7,9%	4,4%	0,001	1,85	1,36	2,51

Tab. 1: Häufigkeit von Frühgeburten und Gestationsdiabetes – Anteilswerte, p-Werte, nicht adjustierte Odds-Ratios

SU) mit der Exposition zeigen. Zu den eigenständigen Risikofaktoren gehören

- das höhere Alter der Schwangeren mit SU,
- die erste bzw. nichterste Schwangerschaft, wobei hier aber eine Gleichverteilung vorliegt, so dass diese nicht farblich markiert sind,
- Rauchen und Passivrauchexposition, wobei die Häufigkeiten hier in der SU-Gruppe geringer sind,
- die höhere Häufigkeit eines Body-Mass-Indexes ≥ 25 bei SU,
- die höhere Häufigkeit gynäkologischer Operationen bei SU und
- die höhere Häufigkeit früherer Fehl- oder Totgeburten bei SU.

Dagegen handelt es sich bei den folgenden Variablen nicht um eigenständige Risikofaktoren, sondern um Voraussetzungen, Zwischenschritte oder Folgen der Exposition, d. h. der SU:

- familiäre Schilddrüsenbelastung,
- Jodeinnahme vor der Schwangerschaft,
- schlechter eingeschätzter Gesundheitszustand,
- höhere Krankenhaushäufigkeit in den letzten 12 Monaten,
- höhere Häufigkeit psychosozialer Beschwerden infolge der höheren Häufigkeit der mit der SU assoziierten unspezifischen Beschwerden wie beispielsweise Kälteempfindlichkeit, Müdigkeit und erhöhtes Schlafbedürfnis sowie
- Sectio.

Es bleiben damit zunächst sechs Faktoren, für die kontrolliert werden muss. Da die Exposition beim Rauchen und Passivrauchen jedoch in der SU-Gruppe signifikant geringer ist, können diese beiden Faktoren unberücksichtigt bleiben, wobei vier signifikant unterschiedliche Variablen verbleiben (Tab. 3). Diese sind im gesamten BabyCare-Datensatz eigenständige Risikofaktoren für Frühgeburten mit signifikanten Odds-Ratios von 1,16 (Alter ≥ 30 Jahre), 1,19 (BMI ≥ 25), 1,28 (frühere Fehl- bzw. Totgeburten) und 1,29 (frühere gynäkologische Operationen).

Signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen					
	SU		NSU		T-Test p-Wert
	absolut	%	absolut	%	
n	726		3.930		
Alter ≥ 30 Jahre	519	71,5%	2.672	68,0%	0,001818328
Erste Schwangerschaft	493	67,9%	2.669	67,9%	0
Nichterste Schwangerschaft	233	32,1%	1.261	32,1%	0
Rauchen bei Schwangerschaftseintritt	93	12,8%	669	17,0%	0,002302396
Passivrauchexponiert insgesamt	61	8,5%	549	14,0%	2,86663E-06
BMI ≥ 25	277	38,2%	1.029	26,2%	6,59985E-10
Gesundheitszustand nicht sehr gut/gut	197	27,2%	754	19,2%	6,11811E-06
Krankenhausaufenthalte letzte 12 Monate	153	21,2%	660	16,9%	0,008384838
Mindestens eine gynäkologische Operation	242	33,3%	989	25,2%	1,69882E-05
16 und mehr psychosoziale Beschwerden	101	13,9%	289	7,4%	1,52341E-06
Jodeinnahme vor der SS	277	42,1%	938	26,5%	1,38813E-13
Frühere Fehl- oder Totgeburt(en)	147	20,2%	603	15,3%	0,002164094
Familiäre Schilddrüsen-erkrankungen	355	55,6%	861	29,3%	4,56465E-34
Sectio gesamt	251	34,6%	1.132	28,8%	0,002374228

Tab. 2: Variablen, die sich zwischen den Gruppen (SU/NSU) signifikant unterscheiden. Gelb markiert: eigenständige Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Blau markiert: Variable zeigt lediglich einen Zusammenhang mit der Exposition.

Verbleibende eigenständige und zu kontrollierende Risikofaktoren der Frühgeburt					
	SU		NSU		T-Test p-Wert
	absolut	%	absolut	%	
n	726		3.930		
BMI ≥ 25	277	38,2%	1.029	26,2%	6,59985E-10
Gynäkologische OP und/oder Fehl-/Totgeburt	278	38,3%	1.175	29,9%	1,62359E-05
Mindestens eine gynäkologische Operation	242	33,3%	989	25,2%	1,69882E-05
Alter ≥ 30 Jahre	519	71,5%	2.672	68,0%	0,001818328
Frühere Fehl- oder Totgeburt(en)	147	20,2%	603	15,3%	0,002164094

Tab. 3

Diese Zusammenhänge werden auch in der internationalen epidemiologischen Literatur bestätigt. Eine umfangreiche Metaanalyse kommt zu folgendem Ergebnis: „In this systematic review and meta-analyses, we determined that overweight and obese women have an increased risk of a preterm birth before 32 weeks, induced preterm birth before 37 weeks, and, accounting for publication bias, preterm birth before 37 weeks overall“ (4).

Verschiedene Publikationen zeigen ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei vorausgegangenem gynäkologischen Operationen (5, 6). Der Zusammenhang zwischen früheren Fehlgeburten und der Frühgeburt war in einer großen Metaanalyse vergleichbar mit den BabyCare-Daten. „Consistent with previous studies, previous miscarriage was associated with an increased risk of all-cause preterm birth (adjusted odds ratio, aOR 1,26; 95 % confidence interval, 95 % CI 1,22–1,29“ (7). Ein hoher BMI und frühere Fehl- und Totgeburten stellen auch Risikofaktoren für den Gestationsdiabetes dar (8).

Um auszuschließen, dass die erhöhten Prävalenzen der Frühgeburt und des Gestationsdiabetes unter Schwangeren mit Hypothyreose nicht auch Folgen der eigenständigen Risikofaktoren sind, wird zunächst eine geschichtete Analyse durchgeführt, in der Schwangere mit gynäkologischen Operationen und/oder früheren Fehl- oder Totgeburten nicht berücksichtigt werden (Tab. 4).

Die Unterschiede bleiben bei nur leicht steigenden Odds-Ratios bestehen, so dass die erhöhten Prävalenzen nicht auf die zwei erhöhten und jetzt kontrollierten Risikofaktoren zurückzuführen sind. Mit der geschichteten Analyse unterscheidet sich das Alter nicht mehr zwischen den Gruppen. Nach wie vor bleibt aber das stärkere Übergewicht als Risikofaktor, für das abschließend durch Adjustierung kontrolliert wird (vgl. Tab. 5).

Unter Kontrolle der genannten „Störgrößen“ bleibt der abschließende Be-

Häufigkeit von Frühgeburten und Gestationsdiabetes (geschichtete Analyse)

	SU	NSU	T-Test p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	
n	448	2.755				
Frühgeburt < 37. SSW gesamt	9,8%	6,7%	0,0367	1,51	1,07	2,13
Gestationsdiabetes	7,4%	4,0%	0,0085	1,91	1,29	2,84

Tab. 4: Häufigkeit der Frühgeburten und des Gestationsdiabetes bei Schwangeren (Einlingsschwanger-schaften) mit und ohne Schilddrüsenunterfunktion unter Ausschluss von Frauen mit früheren gynäkologischen Operationen und/oder Fehl- oder Totgeburten (Anteilswerte, p-Werte, nicht adjustierte Odds-Ratios)

Häufigkeit von Frühgeburten und Gestationsdiabetes (geschichtete Analyse)

	SU	NSU	T-Test p-Wert	Odds-Ratio	95 %-Konfidenzintervall	
n	448	2.755				
Frühgeburt < 37. SSW gesamt	9,8%	6,7%	0,0367	1,51	1,07	2,13
Gestationsdiabetes	6,6%	4,0%	0,0348	1,68	1,11	2,55

Tab. 5: Häufigkeit der Frühgeburten und des Gestationsdiabetes bei Schwangeren (Einlingsschwanger-schaften) mit und ohne Schilddrüsenunterfunktion unter Ausschluss von Frauen mit gynäkologischen Operationen und/oder Fehl- oder Totgeburten adjustiert für BMI (Anteilswerte, p-Werte)

fund, dass die Häufigkeit der Frühgeburten und des Gestationsdiabetes bei Schwangeren mit Hypothyreose signifikant erhöht ist, wobei das jeweilige adjustierte Risiko um 50 % bzw. 70 % erhöht ist. Für die Fehlgeburt ergibt sich ein nach Alter adjustiertes Odds-Ratio von 1,38 (95 % Konfidenzintervall: 11,3–1,68).

Befunde aus der Literatur

Der Zusammenhang zwischen manifester und subklinischer Hypothyreose und der Frühgeburt darf in der Zwischenzeit als gesichert gelten. Eine aktuelle Metaanalyse kommt zu folgenden Ergebnissen. „In this individual participant data meta-analysis of 19 prospective cohort studies including 47 045 women, subclinical hypothyroidism (odds ratio (OR), 1.29), isolated hypothyroxinemia (OR, 1.46), and thyroid peroxidase antibody positivity (OR, 1.33) were each significantly associated with a higher risk of preterm birth“ (9).

Der Zusammenhang zwischen manifester und subklinischer Hypothyreose und Gestationsdiabetes wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine kommt zu folgendem Ergebnis: „This meta-analysis revealed that overt hypothyroidism was associated with an increased risk of gestational diabetes (OR 1.892, 95 % CI 1.679–2.132, $p < 0.001$). The relative risk of gestational diabetes was also increased in subclinical hypothyroidism, with the OR of 1.558 (95 % CI 1.292–1.877, $p < 0.001$)“ (10). Auch Toulis et al. weisen entsprechende Zusammenhänge nach: „Six cohort studies, reporting data on 35,350 pregnant women (1,216 women with SCH), were identified. The risk of GDM in pregnant women with SCH was found to be substantially higher compared to euthyroid pregnant women (5 studies, pooled unadjusted odds ratio (OR): 1.35, 95 % confidence interval (CI): 1.05–1.75“ (11).

Der Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Fehlgeburt wurde in einer

Fehlgeburten bei Schwangeren unter Thyroxinbehandlung bei unterschiedlichen TSH-Werten

TSH mU/l	n	Fehlgeburt		Odds-Ratio adjustiert	95%-Konfidenzintervall	
		absolut	%			
0,2–2,5	199	34	17,1%	1,00		
2,51–4,5	151	29	19,2%	1,09	0,61	1,93
4,51–10	122	32	26,2%	1,80	1,03	3,14
> 10	41	17	41,5%	3,95	1,87	8,37

Tab. 6 (nach Taylor PN et al. 2014 (12))

Vielzahl von Studien nachgewiesen. Taylor et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei Schwangeren mit Thyroxinbehandlung das Risiko einer Fehlgeburt bei TSH-Werten >4,5 bis 10 fast um das Zweifache, bei TSH-Werten >10 um fast das Vierfache erhöht war.

Die Autoren schlussfolgern: „In conclusion, most levothyroxine-treated women in this community-based cohort have early gestational TSH above the currently recommended targets. The best pregnancy outcomes were seen in women with target TSH levels, and a strong risk of miscarriage was present at TSH levels exceeding 4.5 mU/L. There is therefore a pressing need for better liaison between endocrinologists and primary care practitioners to improve the adequacy of thyroid hormone replacement in pregnancy or preferably before conception“ (12).

Schilddrüsenhormone und Blutzuckerstoffwechsel

Die Aufrechterhaltung der Glukose-Homöostase in Blut und peripherem Gewebe wird unter anderem durch Schilddrüsenhormone reguliert: Über die intrazelluläre T3-Konzentration können die Insulinsensitivität und der Glukosespiegel kontrolliert werden (13). Die Umwandlung des Schilddrüsenhormons T3 aus dem Prohormon T4 erfolgt durch gewebespezifische Deiodinasen (Typ-1-Deiodinase: Leber, Typ-2-Deiodinase: Skelettmuskel und Fettgewebe), und eine Störung der Menge an vorhandenem T3 oder Mutationen

der Deiodinasen können über Schilddrüsenhormon-vermittelte Effekte zu einer Dysregulation auch des Blutzuckerstoffwechsels führen (14). Dabei kommt es bei Hyperthyreose über die Aktivierung der Glukoneogenese zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage, da die meisten der an der Glukoneogenese beteiligten Enzyme über Schilddrüsenhormone reguliert werden (15, 16). Die Schilddrüsenunterfunktion verringert den Bedarf an Insulin und erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Insulin (Insulinsensitivität), was den Blutzuckerspiegel sinken lässt und zu einer gefährlichen Unterzuckerung führen kann (verstärkte Hypoglykämie-neigung) (17).

In der Schwangerschaft nimmt nicht nur die Größe der Schilddrüse zu, sondern östrogenbedingt auch die Gesamtkonzentration von T3 und T4, wobei sich hauptsächlich die im Gewebe gebundenen Hormonkonzentrationen erhöhen, die Menge an freien Hormonen jedoch nicht relevant ansteigt (18). Dementsprechend liegt der TSH-Spiegel auch während der Schwangerschaft im Normbereich, sofern keine Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt (19). Allerdings ist zu beachten, dass gemäß den Empfehlungen der American Thyroid Association die Normwerte bei Schwangeren etwas anders definiert sind (20). Aufgrund der engen Verknüpfung der Schilddrüse mit dem Blutzuckerstoffwechsel wird die Entstehung eines Gestationsdiabetes durch eine Schilddrüsenfunktionsstörung während der Schwangerschaft postuliert (21–23).

Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenfunktionsstörungen vor und in der Schwangerschaft

Bereits vor einer geplanten Schwangerschaft ist die Bestimmung der Schilddrüsenparameter (TSH, bei Auffälligkeiten auch T3/T4 und Schilddrüsenautoantikörper) sinnvoll, um noch vor Schwangerschaftseintritt mögliche Schilddrüsenfunktionsstörungen zu erkennen und zu therapieren. Zudem ist seit Langem bekannt, dass sowohl Hypo- als auch Hyperthyreose zu ungewollter Kinderlosigkeit führen können (24), weshalb die Abklärung dieser endokrinen Krankheitsbilder zur Basisdiagnostik vor einer Kinderwunschbehandlung gehört (25).

Die Therapie einer Hypothyreose sowohl bei Nicht-Schwangeren als auch während der Schwangerschaft besteht in den meisten Fällen aus der Substitution von L-Thyroxin. Dabei ist zu beachten, dass die Dosis in der Schwangerschaft häufig mehrmals angepasst werden muss, was regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion voraussetzt. Auch nach der Entbindung sollte ein Funktionstest der Schilddrüse erfolgen, um die aktuell notwendige Dosis an L-Thyroxin ermitteln zu können. Bei Hashimoto-Thyreoiditis ist zu beachten, dass die Schilddrüsenfunktion sich zwar in der zweiten Schwangerschaftshälfte häufig bessert, sich nach der Entbindung jedoch meistens deutlich verschlechtert, sodass auch hier eine Anpassung der L-Thyroxin-Dosis wichtig ist.

Bisher ist eine Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen nicht Gegenstand der Mutterschaftsrichtlinien. In einer Analyse auf der Grundlage von Laboranforderungen konnte im Jahr 2017 gezeigt werden, dass nur bei einem Drittel der Schwangeren der TSH-Wert bestimmt wird (3).

Zusätzlich gibt es für eine Vielzahl von Fragen zur Diagnostik und Therapie der subklinischen Hypothyreose noch keinen breiten wissenschaftlichen Konsens auch unter den wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Dies gilt in Bezug auf:

- eine fallbasierte Diagnostik oder ein generelles Screening von Schwangeren,
- die Grenzwerte zur Diagnose der subklinischen Hypothyreose nach Trimestern oder Schwangerschaftswochen im 1. Trimenon,
- die gesonderte Berücksichtigung der TPO-Schilddrüsenantikörper bei erhöhten TSH-Werten,
- die Therapie- bzw. Dosisempfehlungen bei den unterschiedlichen Grenzwerten.

Bisher wurde kein generelles Screening empfohlen. Nach den ETA-Leitlinien (2014) (26) und den ATA-Leitlinien (2017) (20) sollte eine fallbasierte Diagnostik bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für eine Hypothyreose bei bestimmten Indikationen, wie höheres Alter, Komorbiditäten und Auffälligkeiten in der Anamnese erfolgen. In den aktuellen Leitlinien der ETA aus dem Jahr 2014 wird aber erstmals ein universelles Screening aller Schwangeren empfohlen. In den ATA-Richtlinien 2011 wurde ein TSH-Grenzwert für die subklinische Hypothyreose bei $> 2,5$ mIU/l im ersten Trimenon und $> 3,0$ mIU/l im zweiten und dritten Trimenon definiert (27). In den Richtlinien 2017 wird dieser Grenzwert nun auf 4,0 erhöht. Nach diesen Richtlinien gibt es zur Thyroxintherapie in der Schwangerschaft die folgenden Empfehlungen. Jede Hypothyreose mit einem TSH-Wert von über 10,0 mIU/l sowie jede manifeste Hypothyreose sollte therapiert werden. Bei niedrigeren TSH-Werten sollten Schwangere mit latenter Hypothyreose (d. h. TSH-Wert über dem trimesterspezifischen oberen Normalwert) und positiven TPO-AK behandelt werden. Für TPO-AK-negative Schwangere mit subklinischer Hypothyreose und einem TSH-Wert von unter 10,0 mIU/l sollte eine Therapie erwogen werden. Andere Forschergruppen konnten zeigen, dass trimesterspezifische Grenzwerte nicht ausreichend sind und empfehlen im 1. Trimenon TSH-Grenzwerte für einzelne Schwangerschaftswochen (28). Eine Übersicht zur Thyroxintherapie findet sich in Tabelle 7.

Vor dem Hintergrund dieser komplexen und sich im Zeitablauf verändernden Empfehlungen ist es nicht verwunderlich, dass die Praxis der Versorgung von Schwangeren mit subklinischer Hypothyreose stark differiert. In einer US-amerikanischen Befragung von Ärzten wurde deutlich, dass: „despite recently updated guidelines, there is still wide variation in clinical practices regarding the care of women with SCH in pregnancy“ (30). Dies dürfte auch für Deutschland gelten, obgleich aktuelle Informationen zu den Standards der Diagnostik und Therapie der subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft nicht recherchiert werden konnten.

Effektivität von Interventionen bei Schwangeren mit subklinischer Hypothyreose

Während unzählige Beobachtungsstudien epidemiologisch weitgehend gesicherte Zusammenhänge zwischen der subklinischen Hypothyreose und gesundheitlichen Risiken für Mutter und Kind zeigen (v. a. Fehlgeburten, Frühgeburten, kognitive Entwicklung des Kindes), so ergeben darauf basierende Interventionsstudien bisher weitgehend unklare Ergebnisse. Dies gilt auch für die hier interessierenden Interventionen zur Verringerung der Frühgeburten bei subklinischer Hypothyreose,

auch wenn hierzu insgesamt nur relativ wenige Studien vorliegen. Negro et al. konnten eine signifikante Verringerung der Frühgeburtenrate durch eine Therapie mit Thyroxin bei Schwangeren mit TPO-Antikörpern zeigen (31). Nazarpour et al. konnten eine signifikante Verringerung der Frühgeburtenrate bei einer Thyroxintherapie von Schwangeren mit TSH-Werten ≥ 4 mIU/l nachweisen (RR = 0,38) (32). „Similarly, the Tehran Thyroid Study showed a 70 % and 83 % decrease in preterm delivery and neonatal hospital admissions, respectively, in LT4-treated pregnant women who were TPOAb+.“ The beneficiary effect of LT4 treatment was mainly observed among TPOAb+ women with TSH ≥ 4.0 mIU/L“ (33). Torremante et al. konnten eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate bei Multiparae bei konsequentem Screening von TSH und der Substitution mit Jod und der Therapie mit Thyroxin zeigen (34).

Diskussion

Auf der Grundlage der BabyCare-Daten zeigt sich ein starker Zusammenhang zwischen der subklinischen Hypothyreose der Fehlgeburt und der Frühgeburt sowie dem Gestationsdiabetes, wobei das adjustierte Odds-Ratio 1,38, 1,51 und 1,68 beträgt. Mit Blick auf die

Management einer latenten Hypothyreose in der Schwangerschaft			
Laborbefund	Thyroxintherapie	Stärke der Empfehlung	Qualität der Evidenz
TPO-AK-positiv TSH > schwangerschaftsspezifischer Normalwert	ja	stark	moderat
TPO-AK-positiv TSH > 10 mIU/l	ja	stark	niedrig
TPO-AK-positiv TSH > 2,5 und < schwangerschaftsspezifischer Normalwert	erwägen	schwach	moderat
TPO-AK-negativ TSH > schwangerschaftsspezifischer Normalwert und < 10 mIU/l	erwägen	schwach	niedrig
Isolierte Hypothyroxinämie der Mutter	nein	schwach	niedrig

Tab. 7: Empfehlungen zur Thyroxin-Therapie bei entsprechenden Laborbefunden (29)

hohe Prävalenz der diagnostizierten Hypothyreose unter Schwangeren von 11,3 % liegen damit erhebliche präventive Potenziale vor. Dies gilt auch dann, wenn bedingt durch die vorgenommene höhere Grenzwertziehung die Prävalenzen sinken werden.

Zu berücksichtigen sind neben dem großen Leid und der oft lebenslang erhöhten Morbidität der Frühgeborenen auch die langfristigen Folgen des Gestationsdiabetes in Bezug auf erhöhte Risiken der Mütter für Diabetes Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Depressionen sowie Diabetes und Übergewicht des Kindes (35). Auch wenn die Baby-Care-Daten einige Limitationen in Bezug auf fehlende bzw. unzureichende klinische und labordiagnostische Parameter (TSH-Werte, Thyroxindosis) aufweisen, zeigen sie doch einen erheblichen Handlungsbedarf für die Schwangerenvorsorge in Deutschland. Nach wie vor kommt das Problemfeld „Schilddrüsenerkrankungen“ in den Mutterschaftsrichtlinien nicht vor und die Versorgungspraxis in der Schwangerenvorsorge ist vor dem Hintergrund unserer im Jahr 2017 durchgeführten Untersuchung (3) unzureichend, sofern sich hier keine tiefgreifenden Veränderungen ergeben haben, was nach qualitativen Interviews mit Frauenärztinnen und Frauenärzten eher nicht zu erwarten ist. De facto wird die TSH-Basisdiagnostik bei Schwangeren nicht oder nicht konti-

nuiertlich durchgeführt, womit notwendige Dosisanpassungen unterbleiben und die TSH-Werte offenbar oftmals nicht innerhalb der erwünschten schwangerschaftsspezifischen Referenzbereiche gehalten werden können. Dies konnte in Bezug auf die Fehlgeburtenproblematik detailliert gezeigt werden und könnte entsprechend auch auf die Frühgeburten zutreffen.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Auch vor dem Hintergrund der neubestimmten Grenzwerte plädieren endokrinologische Experten für die Durchführung umfangreicher randomisierter Fall-Kontroll-Studien, um die Effekte der Thyroxintherapie in Bezug auf die genannten Komplikationen gesichert nachzuweisen. Es stellt sich aber auch die Frage, ob sich das Handlungsfeld nicht auch für Modelle der Integrierten Versorgung (IV) eignet. Diese „zielen auf eine patientenorientierte interdisziplinäre medizinische Versorgung durch eine enge Kooperation unterschiedlicher Leistungserbringer (zum Beispiel Haus- und Fachärzte, ärztliche und nichtärztliche Leistungserbringer, Krankenhäuser, Medizinische Versorgungszentren, Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen, Arztnetze). Hierdurch sollen die Qualität und die Wirtschaftlichkeit der medizinischen Versorgung verbessert werden“ (36).

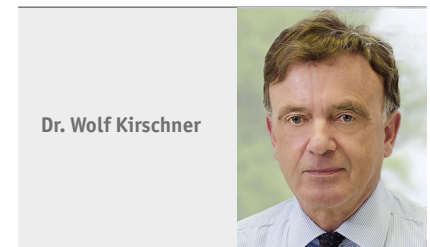
Die unstrittig notwendige interdisziplinäre Kooperation bei Schilddrüsenerkrankungen zwischen der Gynäkologie und der Allgemeinmedizin sowie in schwierigen Fällen auch mit der Endokrinologie bietet sich als Projekt der Integrierten Versorgung geradezu an und könnte diese Zusammenarbeit auf eine sichere vertragliche und auch finanzielle Grundlage stellen.

Literatur

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

Korrespondenzadresse:

Dr. Wolf Kirschner
FBE GmbH
c/o Charite Frauenklinik CVK
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
wkirschner@fbe.gmbh



Literatur

1. Melchert HU, Görsch B, Thierfelder W: Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheits-survey, Beiträge zur Gesundheitsberichterstatung des Bundes, Berlin 2002
2. Voelzke H: Abschlussbericht – Monitoring der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Erwachsenenbevölkerung. SHIP Study of Health in Pomerania, o.O., O.J.
3. Altenkirch HU, Neuber R, Kirschner W, Dudenhausen JW, Müller M, Kunz A, Röcker L: Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft: Risiken für Mutter und Kind; diagnostische Praxis in der ambulanten Versorgung. *Frauenarzt* 2017;58(7):565–574
4. McDonald SD, Beyene J: Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2010 20 Jul;341:c3428
5. Sadler L, Saftlas A: Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007;35 (1):5–9
6. Offiah I, O'Donoghue K, Kenny L: Clinical risk factors for preterm birth. In: Morrison J (ed.): *Preterm birth, mother and child*. Intec Open, 2012, p. 73ff
7. Oliver-Williams C, Fleming M, Wood AM, Smith GCS: Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland, 1980–2008: a historical cohort study. *BJOG*. 2015 Oct; 122(11):1525–1534
8. Peters SAE, Yang L, Guo Y et al.: Pregnancy, pregnancy loss and the risk of diabetes in Chinese women: findings from the China Kadoorie Biobank. *Eur J Epidemiol*. 35, 295ff
9. The Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth: Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth – a systematic review and meta-analysis *JAMA*. 2019 Aug 20; 322(7):632–641
10. Li-Li Gong He, Li-Hong Liu: Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 April;55(2):171–175
11. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R: Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014;Jul;20(7):703–714
12. Taylor PN et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10): 3895–3902
13. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis, *Thyroid*. 2005;15(8):899–903
14. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S225–239
15. Comte B, Vidal H, Laville M, Riou JP: Influence of thyroid hormones on gluconeogenesis from glycerol in rat hepatocytes: a dose-response study, *Metabolism*. 1990;39(3):259–263
16. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM: Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol*. 2000;14(7):947–955
17. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, Klein M, Visser TJ, Burger AG, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia*. 2005; 48(4):624–633
18. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (Hrsg.): *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer Verlag, 2014
19. Kaplan MM. The maternal thyroid and parathyroid glands. In: Tulchinsky D, Little B (eds.): *Maternal-fetal endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. p. 131–150
20. Alexander EK et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3): 315–389
21. Glinioer D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997; 18(3):404–433
22. Knabl J, de Maiziere L, Huttenbrenner R, Hutter S, Juckstock J, Mahner S, et al.: Cell type- and sex-specific dysregulation of thyroid hormone receptors in placentas in gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11)
23. McAninch EA, Bianco AC.: Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1311: 77–87
24. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702–755
25. Leitlinie : Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART), AWMF, 2019
26. Lazarus J et al: European Thyroid Association, Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3:76–94
27. 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 Oct; 21(10):1081–1125
28. 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 Sep;30(9):1308–1312
29. <https://www.universimed.com/ch/fachthemen/eine-kritische-betrachtung-2109521>
30. Toloza FJK et al. Practice variation in the care of subclinical hypothyroidism during pregnancy: a national survey of physicians in the United States. *J Endocr Soc*. 2019 Oct 1;3(10): 1892–1906
31. Negro R et al.: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2587–2591
32. Narzapour S et al: Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:253–265
33. Maraka S, et al.: Subclinical hypothyroidism in women planning conception and during pregnancy: Who should be treated and how? *J Endocr Soc*. 2018 June;2(6) 533–546
34. Torremante P et al.: Maternal euthyroid hyperthyroxinemia may reduce preterm birth rate in multiparous women. *Open J Obstet Gynecol*. 2017(7):623–638
35. The HAPO Study Cooperative Research Group Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 2009 Feb;58(2): 453–459
36. https://www.aok-bv.de/lexikon/i/index_00410.html