

# **Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft- erforderlich oder übertrieben?**

**Ein Literaturreview**

**Bachelor-Thesis**

Kunz Sabrina

Schneider Angela

Berner Fachhochschule Fachbereich Gesundheit

Bachelor of Science Hebamme

Bern, 2017

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Ausgangslage und Relevanz	4
1.2 Zielsetzung und Fragestellungen	5
1.3 Eingrenzungen	5
<b>2 Theoretische Grundlagen</b>	<b>6</b>
2.1 Physiologische Anpassung der Schilddrüse in der Schwangerschaft	6
2.1.1 Physiologie der fetalen Schilddrüse	7
2.1.2 Transfer der mütterlichen Schilddrüsenhormone zum Kind	8
2.1.3 Kongenitale Hypothyreose	9
2.2 Arten der Hypothyreose	9
2.3 Hypothyreose in der Schwangerschaft	11
2.4 Modell der Sekundärprävention	13
2.5 Voraussetzungen für die Screeningeinführung	15
<b>3 Methode</b>	<b>17</b>
3.1 Suchstrategie	17
3.2 Literatursuche	18
3.3 Literaturanalyse	19
3.4 Synthese	22
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>22</b>
4.1 Ergebnisse der Literatursuche	22
4.2 Ergebnisse der Literatursuche	24
4.3 Literaturanalyse	27
4.4 Synthese der Ergebnisse	71
<b>5 Diskussion</b>	<b>78</b>
5.1 Bedeutung der Ergebnisse	82
5.2 Limitationen und Stärken	83
<b>6 Schlussfolgerung</b>	<b>85</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>86</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>94</b>

**ABSTRACT**

**Einleitung:** Hypothyreose ist die zweithäufigste Erkrankung während der Schwangerschaft (Moore, 2016). Schilddrüsenhormone sind für die Steuerung fetaler Gehirnentwicklung essenziell (Korevar et al., 2015). Shrestha und Chawal (2014) benennen Spontanabort, Frühgeburtlichkeit, vorzeitige Plazentalösung und irreversible neonatale Schäden als Folgen einer Hypothyreose während der Schwangerschaft.

**Ziel:** Das Ziel dieser Review ist, die aktuelle Evidenzlage betreffend ein Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft (SS) und dessen mütterliche und kindliche Outcome zu erarbeiten.

**Methoden:** Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Chochrane Library, PubMed, Midirs und Ovid Medline vom Februar 2017 bis Juni 2017 durchgeführt. Die eingeschlossene Literatur wurde mittels wissenschaftlicher Kriterien analysiert und zudem das Evidenzniveau eingeschätzt.

**Ergebnisse:** Analysiert wurden acht Studien, ein Review und zwei Leitlinien. Die Ergebnisse konnten in drei Hauptkategorien: mütterliches Outcome, kindliches Outcome und Screening unterteilt werden. Jede der Hauptgruppen beinhaltet weiter Untergruppen. Die Ergebnisse zeigten mehrere negative Outcome von Mutter und Kind aufgrund einer Hypothyreose in der Schwangerschaft. Das Management von einem Hypothyreosescreening wird in der Literatur verschieden beschrieben. Die Autoren zeigen ein universal oder Risikoscreening als Möglichkeit auf. Die Mehrheit davon spricht sich für eine Implementierung eines universal Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft aus.

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Hypothyreose in der Schwangerschaft resultiert, unbekannt und unbehandelt, in einer Outcomeverschlechterung von Mutter und Kind. Durch eine Früherkennung und –behandlung kann die Schwangere ein komplikationsarmer Schwangerschaftsverlauf erleben. Viele Studien sprechen sich für ein universal Screening aus, jedoch ist immer noch eine Uneinigkeit zu erkennen. Viele positive Aspekte sprechen für ein universal Screening, um dies jedoch evidenzbasiert zu implementieren, ist weitere Forschung nötig, dies vor allem in der Schweiz.

**Schlüsselwörter:** pregnancy, hypothyroidism screening, outcome, recommendation

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Ausgangslage und Relevanz

Zu den häufigsten endokrinen Störungen zählen Schilddrüsenerkrankungen (Mönig, Hensen & Lehnert, 2010). Besonders Frauen im reproduktiven Alter sind oft davon betroffen (Mönig et al., 2010). Moore (2016) beschreibt Hypothyreose als die zweithäufigste endokrine Erkrankung während der Schwangerschaft. Die Prävalenz einer Hypothyreose während der Schwangerschaft präsentiert sich wie folgt: offene Hypothyreose 0.3-0.5% und 2-3% subklinische Hypothyreose (Mayr, Kohlfürst, Gallowitsch, Lind & Mikosch, 2009). Schilddrüsenantikörper werden bei 5-15% der Frauen im gebärfähigen Alter nachgewiesen (Mayr et al., 2009).

Weltweit wird nach wie vor der Jodmangel als häufige Ursache der Schilddrüsenunterfunktion angesehen (Mayr et al., 2009).

Eine scheinbar gesunde schwangere Frau kann von Hypothyreose betroffen sein, da sich die subklinische Hypothyreose nicht mit typischen Symptomen zeigt (Chang & Pearce, 2013). Mittels eines Hypothyreosescreenings werden alle gesunden Schwangeren untersucht, vorerkrankte Frauen werden nicht gescreent, da sich diese schon in Behandlung befinden.

Aus einer Hypothyreose in der Schwangerschaft resultieren schwerwiegende Folgen wie Spontanabort, Frühgeburtlichkeit, vorzeitige Plazentalösung und irreversible neonatale neurologische Schäden (Shrestha & Chawla, 2014). Zudem beschreiben Shrestha und Chawla (2014) ein Risiko des perinatalen Kindstod. Korevaar et al. (2015) beschreiben die zentrale Bedeutung der Schilddrüsenhormone für die fetale Entwicklung des Gehirns. Sie gehen davon aus, dass die Migration, Proliferation und Differenzierung der neuronalen Zellen beim Feten durch diese Hormone gesteuert werden. Die fetale Schilddrüse ist ab der 36 Schwangerschaftswoche voll funktionsfähig (Mayr et al., 2009).

Für eine Hebamme ist es von Bedeutung die Physiologie der Schilddrüse und die Thematik der Hypothyreose während der Schwangerschaft zu kennen, da die Inhalte der Hebammenberatung vielfältig sind (Schäfers, 2011). Die Beratung beinhaltet unter anderem die Themen eines gesundheitsfördernden Verhaltens, allgemeine Lebensführung und Inanspruchnahme von Untersuchungen und medizinischen Massnahmen einschliesslich der Pränataldiagnostik (Schäfers, 2011).

Aktuell wird vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) kein Merkblatt bezüglich Schwangerschaft und Hypothyreosescreening zur Verfügung gestellt. Sowohl von der

deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wie auch von der schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) konnten mittels Handsuche keine Leitlinien oder Stellungnahmen gefunden werden. Die schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) erwähnt in einem Fortbildungsbeitrag, dass das seit 1970 eingeführte neonatale Screening (Guthrie) die Diagnose einer kongenitalen Hypothyreose ermöglicht (Szinnai, 2012). Das Neugeborenen Screening wird als eines der erfolgreichsten und kosteneffizientesten Sekundärpräventionsprogramme in der Medizin behandelt (Szinnai, 2012).

Die Literatur zeigt Auswirkungen von Hypothyreose in der Schwangerschaft auf Mutter und Kind, jedoch konnten keine Empfehlungen oder Guidelines in der Schweiz betreffend Hypothyreosescreening für die Praxis gefunden werden.

## 1.2 Zielsetzung und Fragestellungen

Zielsetzungen:

- Literaturgestützte Erkenntnisse über ein Screening betreffend Hypothyreose in der Schwangerschaft und dessen Auswirkungen auf das maternale und kindliche Outcome erarbeiten.
- Die aktuellen Empfehlungen betreffend Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft beschreiben und die jeweilige Methodik und Durchführungsempfehlung einander gegenüberstellen.

Daraus leiten wir folgende Fragestellungen ab:

- Welchen Einfluss hat ein Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Mutter-Kind-Einheit?
- Sollte ein Hypothyreosescreening während der Schwangerschaft in die labordiagnostische Standard Untersuchung eingeschlossen werden?

## 1.3 Eingrenzungen

Das Augenmerk der Literaturreview liegt auf der Notwendigkeit eines Hypothyreosescreenings in der Schwangerschaft. Nicht berücksichtigt wird das Folgemanagement bei positiven Screeningergebnissen. Für den Review werden nur gesunde Frauen einbezogen. Frauen mit einer vorbestehenden Hypothyreose werden ausgeschlossen, da ein Screening bei ihnen nicht sinnvoll und aussagekräftig ist.

Literatur, welche älter als 10 Jahre ist, wird in dieser Arbeit nicht verwendet, um eine möglichst hohe Aktualität zu erreichen.

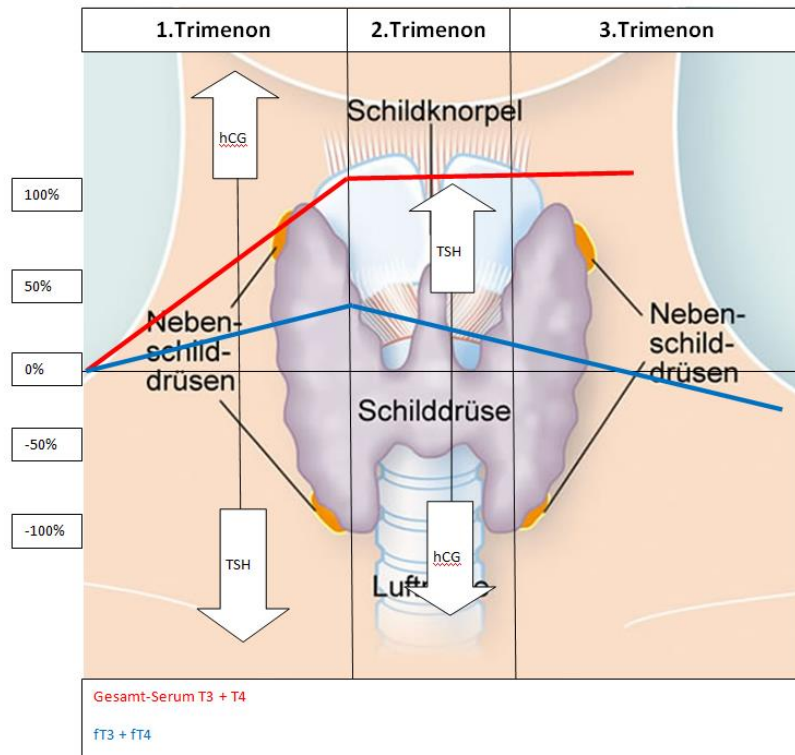
## 2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

### 2.1 Physiologische Anpassung der Schilddrüse in der Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft finden verschiedene physiologische Anpassungen im mütterlichen Körper statt (Zimmermann & Weber, 2012). Eine davon betrifft die Schilddrüse (Zimmermann & Weber, 2012). Gemäss Zimmermann und Weber (2012) führt die gesteigerte Konzentration des humanen Choriongonadotropins (hCG) im ersten Trimenon zu einer schwachen Wirkung des Thyreotropin-Rezeptors. Dadurch fallen die Thyreotropinwerte (TSH-Werte) bei 10-20% der Schwangeren unter den Referenzbereich (Zimmermann & Weber, 2012). Das von den Autoren Zimmermann und Weber (2012) beschriebene Ungleichgewicht legt sich im zweiten Trimenon wieder, der TSH-Wert steigt und die hCG-Konzentration nimmt ab. Hinzu kommt, dass die vermehrte Östrogenproduktion die Produktion des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) stimuliert, was zu einer erhöhten Synthese und verminderten renalen Clearance führt (Zimmermann & Weber, 2012). Bis zur 16.-20. Schwangerschaftswoche (SSW) haben die TBG-Levels sich verdoppelt (Dawson, Schröer, & Hehrmann, 2009). Gemäss Dawson et al. (2009) wird durch diese Strukturveränderung die Halbwertszeit von TBG von ca. 15 Minuten auf bis zu 3 Tage verlängert. Weiter beschreiben Dawson et al. (2009) einen parallelen Anstieg der Serumkonzentrationen des Gesamt-Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Dieser Anstieg findet zum Beginn der Schwangerschaft (SS) rasch statt und bleibt ab dem Beginn des zweiten Trimenon auf einem Konzentrationslevel, welches 30-100% über dem der Vorschwangerschaftswerten liegt (Dawson et al., 2009). Die Level der freien Schilddrüsenhormone zeigen im Vergleich zu den Serumkonzentrationen nur eine geringe Veränderung auf: Im 1. Trimenon kommt es zu einem Anstieg von freiem T3 (fT3) und freiem T4 (fT4), im 2. und 3. Trimenon ist ein Abfall dieser Hormone ersichtlich, sodass die freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Schnitt am Termin ca. 25% niedriger sind als vor der SS (Dawson et al., 2009). Dawson et al. (2009) nennen die verlängerte Halbwertszeit von TBG als Grund für die 4-6 wöchige Dauer der Normalisierung der Hormonlevel nach der Geburt.

Zimmermann und Weber (2012) sprechen von einer physiologischen Veränderung bei einem Anstieg des Jodbedarfs. Dieser Anstieg wird durch die erhöhte Hormonsynthese, die verstärkte renale Clearance und den Verbrauch des Feten erklärt (Zimmermann & Weber 2012). Eine tägliche Jodzufuhr von 250 µg während der SS und Stillzeit wird von Dawson et al. (2009) empfohlen.

Abbildung 1: Physiologische Schilddrüsenanpassung während der Schwangerschaft (in Anlehnung an Ibelherr, 2014)



### 2.1.1 Physiologie der fetalen Schilddrüse

Die fetale Schilddrüse beginnt ab der 10.-12. SSW mit der Produktion von Schilddrüsenhormonen und thyreoidalen Konzentrationen von Jod (Dawson et al., 2009). Dawson et al. (2009) beschreiben bereits vorher ein Nachweis von thyreoidalen Rezeptoren im fetalen Gewebe und Gehirn, da vorerst maternales T4 und T3 die Funktion übernehmen. Weiter erläutern die Autoren, dass die fetalen Gesamt-T3 und ft3-Konzentrationen während der gesamten Schwangerschaft relativ niedrig bleiben im Vergleich zu den Gesamt-T4 und ft4-Konzentrationen, welche sich bis zum Beginn des 3. Trimenon den mütterlichen Werten annähern. Da die Speicherkapazität der fetalen Schilddrüse bis zur Geburt gering ist, ist der Fetus während aller Trimenen auf die mütterliche Versorgung mit Schilddrüsenhormonen angewiesen (Dawson et al., 2009). Die embryonale Entwicklung ist laut Dawson et al. (2009) besonders im 1. Trimenon gefährdet. Daher ist eine ausreichende maternale Versorgung mit Schilddrüsenhormonen in dieser Zeit essenziell für den Embryo (Dawson et al., 2009).

## 2.1.2 Transfer der mütterlichen Schilddrüsenhormone zum Kind

Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass die Plazenta für Schilddrüsenhormone undurchlässig ist (Chan, Vasilopoulou & Kilby, 2008). Im Jahr 1980 wurde das erste Mal eine zirkulierende T4-Konzentration von 25-50% der normalen Konzentration am Termin bei einem athyroiden Fetus festgestellt (Chan et al., 2008). 99,7% der zirkulierenden Schilddrüsenhormone sind an ein Protein gebunden (Chan et al., 2008). Für die Aufnahme ins Gewebe und den transplazentaren Transport stehen nur ungebundene Hormone zur Verfügung (Chan et al., 2008). Mütterliche Schilddrüsenhormone sind zuständig für den Stoffwechsel in den verschiedenen Geweben sowie für die Regelung der lokalen Verfügbarkeit und das Zusammensetzen der verschiedenen Formen der Hormone, die zirkulieren, welche für die optimale Entwicklung erforderlich sind (Chan et al., 2008). Die Anzahl mütterlicher Schilddrüsenhormone, welche den Fetus erreichen, wird durch die Plazenta in Zusammenarbeit mit der kindlichen Schilddrüse, Leber und Niere reguliert (Chan et al., 2008). Chan et al. (2008) definieren die Rolle der Plazenta darin, die optimale Konzentration der fetal zirkulierenden Schilddrüsenhormone während der gesamten Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Die transplazentare Versorgung von Schilddrüsenhormonen für den Fetus wird primär durch die mütterliche Konzentration der zirkulierenden Hormone bestimmt (Chan et al., 2008).

Der Weg der Schilddrüsenhormone in oder aus einer Zelle findet durch einen Plasmamembran-Schilddrüsenhormon-Transporter statt (Chan et al., 2008). Chan et al (2008) nennen die Plasmamembranschicht der verschiedenen Plazenta-Zelltypen, als Barriere, die dazu beiträgt, den Unterschied zwischen der mütterlichen und kindlichen zirkulierenden Zusammensetzung der Schilddrüsenhormone und ihrer Metaboliten aufrechtzuerhalten. Während dem Übertritt der mütterlichen Schilddrüsenhormone zum Fetus hat jeder Plasmamembran-Schilddrüsenhormon-Transporter seine spezifische Rolle, entweder im zellulären Zustrom und Abfluss oder in beidem (Chan et al., 2008).

In der frühen Schwangerschaft ist weder die Plazenta noch das sich entwickelnde fetale Zentralnervensystem (ZNS) in der Lage Veränderungen der mütterlichen Schilddrüsenhormone zu kompensieren (Chan et al., 2008). Des Weiteren scheint die Plazenta die Fähigkeit, Mängel in der fetal zirkulierenden Schilddrüsenhormonen vollständig auszugleichen, nicht zu besitzen (Chan et al., 2008). Dementsprechend kann gemäss Chan et al. (2008) die Plazenta den transplazentalen Schilddrüsenhormondurchgang nicht wieder normalisieren oder gar verändern. Dies aufgrund der geringen zirkulierenden T4 Konzentration bei einem stark hypothyroiden Fetus (Chan et al., 2008).



### 2.1.3 Kongenitale Hypothyreose

Eine angeborene Hypothyreose zählt zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen eines Neugeborenen (Hoppmann, Pfäffle & Kiess, 2016). Mädchen sind interessanterweise im Verhältnis häufiger davon betroffen als Jungen (Hoppmann et al., 2016). Des Weiteren haben gemäss den Autoren Hoppmann et al. (2016) Frühgeborene und Trisomie 21-Kinder ein erhöhtes Risiko zu erkranken. Es findet sich eine Vielzahl an möglichen Ursachen, um an einer angeborenen Hypothyreose zu erkranken (Hoppmann et al., 2016). Es gibt zwei unterschiedliche Verlaufsformen (Hoppmann et al., 2016). Es kann eine permanente oder transiente Hypothyreose entstehen (Hoppmann et al., 2016). Zu der Gruppe der permanenten Hypothyreose zählt die primäre und die zentrale Hypothyreose (Hoppmann et al. 2016). Eine primäre angeborene Hypothyreose kann die Konsequenz aus einer Störung der Schilddrüsenentwicklung oder eines Defektes der Schilddrüsenhormonsynthese sein (Segni, 2017). Kinder mit einer kongenitalen Hypothyreose weisen eine erhöhte Inzidenz an Herzanomalien und eine erhöhte Prävalenz von Nieren- und Harnwegsanomalien auf (Segni, 2017). Die Ursache einer zentralen Hypothyreose ist eine hypothalmische und/oder hypophysäre Entwicklungsstörung, welche in einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz endet (Hoppmann et al., 2016). Ursachen der vorübergehenden Anomalie der Schilddrüsenfunktion von Neugeborenen können sein: pränataler und postnataler Jodmangel oder Überschuss, mütterliche TSH-Rezeptorblockierende Antikörper, mütterliche Hypothyreose, Frühgeburtslichkeit, Drogen, verschiedene Gendefekte und Hypothyroxinämie (Segni, 2017).

## 2.2 Arten der Hypothyreose

Bei einer Hypothyreose handelt es sich um eine Störung der Schilddrüsenfunktion, welche fehlenden, mangelhaften, metabolischen oder hormonellen Ursprungs sein kann (Gollor, 2015; Alemu, Terefe, Abebe & Biadgo, 2016). Bei dem Begriff Schilddrüsenunterfunktion handelt es sich um einen Oberbegriff, es werden verschiedene Formen der Hypothyreose in der Literatur beschreiben: offene Hypothyreose, subklinische Hypothyreose, isolierte Hypothyreose und die Schilddrüsenantikörper Positivität (Chang & Pearce, 2013).

Die offene Hypothyreose, auch klinische oder manifeste Hypothyreose genannt, wird als erhöhtes TSH Level mit erniedrigtem freiem T4 definiert (Chang & Pearce, 2013). Chang und Pearce (2013) benennen rund 0,5% aller schwangeren Frauen als betroffene. Symptome wie allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Leistungsmangel, Gewichtszunahme, Kältegefühl und verlangsamte Darmtätigkeit, sowie

Antriebslosigkeit und depressive Verstimmung können sich zeigen (Knabl, Kainer & Gärtner, 2012). Die chronische autoimmune Thyreoditis, auch Hashimoto Thyreoditis genannt, beschreiben sie als die häufigste Krankheitsursache einer offenen Hypothyreose in der Schwangerschaft. Durch diese Autoimmunerkrankung wird die Schilddrüse angegriffen und so resultieren Entzündungen und übermässige Produktion von TSH (Alemu, et al., 2016). Zudem können Hashimotobetroffene eine vorübergehende Struma (Kropf) entwickeln, der sich jedoch wieder zurückbildet (Alemu et. al., 2016). Gemäss Chang und Pearce (2013) ist eine unbehandelte offene Hypothyreose mit verschiedenen Komplikationen anzusehen. Erhöhtes Risiko für Abort, tiefes Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Atemnotsyndrom (ANS) und fetaler und neonataler Tod beschreiben Chang und Pearce (2013) als solche Komplikationen. Zudem weisen die Autoren auf schädliche Auswirkungen der offenen Hypothyreose auf die fetale neurokognitive Entwicklung hin. Ausserdem steigt das Risiko einer schwangerschaftsbedingten Hypertonie im Vergleich zur normal funktionierenden (euthyroider) Schilddrüse oder zur subklinischen Hypothyreose um über 20% an (Chang & Pearce, 2013). Wegen der Zusammenhänge zwischen der offenen Hypothyreose und den Risiken der Mutter-Kind-Einheit ist eine Behandlung wichtig (Chang & Pearce, 2013).

Die subklinische Hypothyreose, auch als milde oder latente Hypothyreose bekannt, wird als erhöhtes TSH Level mit normalem freiem T4 definiert (Sharmeen, Shamsunnahar, Laita & Chowdhury, 2014). Es sind zwischen 0.25-2.5% der Schwangeren betroffen (Chang & Pearce, 2013). Symptome der subklinischen Hypothyreose sind, wenn überhaupt vorhanden, schwer zu erkennen, da sie auch mit der Schwangerschaft assoziiert werden können (Chang & Pearce, 2013; Knabl et al., 2012). Chang & Pearce (2013) beschreiben die Symptome als typischerweise subtil. Folgende Symptome können jedoch ein Hinweis für subklinische Hypothyreose sein: gesteigerte Kälteempfindlichkeit, körperlicher und geistiger Leistungsabbau, Obstipation und trockene, kühle teigige Haut (Knabl et al., 2012). Weiter wird die subklinische Hypothyreose, gemäss Chang und Pearce (2013), mit Eklampsie, Präeklampsie, Plazentaabnormalitäten und Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht.

Normale TSH Konzentration und freies T4 in den unteren fünften oder zehnten Perzentilen, wird als isolierte Hypothyreose, auch als Hypothyroxinämie, definiert (Chang & Pearce, 2013). Als häufigste Ursache wird eine Unterversorgung mit Jod beschrieben (Dosiou & Medici, 2017). Gemäss Dosiou und Medici (2017) sind jedoch 1-2% der schwangeren Frauen in einer Gesellschaft mit ausreichender Jodversorgung von isolierter Hypothyreose betroffen. Erhöhtes Risiko für Aborte im ersten Trimenon,

im zweiten Trimenon erhöhtes Risiko der Erkrankung an Gestationsdiabetes mellitus (GDM) werden von den Autoren beschrieben. Zudem wird das erhöhte Risiko der erschwerten und verspäteten motorischen und psychomotorischen Entwicklung des Neugeborenen aufgezeigt und diskutiert (Dosiou & Medici, 2017).

Bei 10-20% aller Frauen im gebärfähigen Alter können Thyreoperoxidase (TPO) Antikörper entdeckt werden (Chang & Pearce, 2013). Laut Chang & Pearce (2013) sind die Mehrheit der Frauen mit positiven Schilddrüsenantikörper euthyroid. Die Autoren beschreiben zudem, dass 16% der TPO Antikörper (Ak) positiven Frauen eine subklinische Hypothyreose entwickeln können und 33-50% der Frauen mit positiven Schilddrüsenantikörper eine postpartum Thyreoditis entwickeln. Weiter weisen die Autoren auf den Zusammenhang der Fehlgeburten, wiederkehrende Aborte, Frühgeburtlichkeit und einem kindlichen tiefen Intelligenzquotient (IQ) hin.

### **2.3 Hypothyreose in der Schwangerschaft**

Um während der Schwangerschaft an einer Hypothyreose zu erkranken, gibt es verschiedene Ursachen, unter anderem Hashimoto-Thyreoiditis, Zustand nach Schilddrüsenoperation und sekundäre Hypothyreose bei Hypophysenerkrankung (Führer, 2011). Als häufigste Ursache für eine Schilddrüsendysfunktion in der Schwangerschaft wird der Jodmangel angegeben (Dawson et al., 2009). Besonders betroffen sind dabei die Entwicklungsländer (Dawson et al., 2009). Gemäss Kressas, Karras und Pontikides (2015) wird die autoimmune Schilddrüsenenerkrankung als Hauptursache einer Schilddrüsenenerkrankung in der Schwangerschaft angesehen. Laut Dawson et al. (2009) haben Frauen mit einer vorbestehenden Autoimmunthyreopathie (chronisch entzündliche Schilddrüsenenerkrankung [AITP]), auch bei euthyreoter Stoffwechsellage zu Beginn der Schwangerschaft, ein erhöhtes Risiko um eine Schilddrüsendysfunktion zu entwickeln. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus Typ 1 Erkrankung, Autoimmunerkrankungen und schwangerschaftsassozierte Erkrankungen mit erhöhten hCG-Werten (Dawson et al., 2009).

Janssen und Benker (2011) beschreiben vier mögliche Oberthemen als Ursache:

- Präexistente Schilddrüsenenerkrankungen: Autoimmunthyreoiditis, Zustand nach Schilddrüsenoperationen, Zustand nach Radiojodtherapie, Schilddrüsenkarzinome, angeborene Hypothyreose, Hypophysenerkrankungen mit sekundärer Hypothyreose

- Präexistente Immunabwehr: Schilddrüsenantikörper mit funktionierender Schilddrüse, welche als Risikofaktor für einen TSH-Anstieg oder für die Entwicklung einer latenten Hypothyreose fungiert
- Medikamente: Thyreostatika bei vorbestehender Hyperthyreose
- Jodmangel: jedoch nur bei sehr ausgeprägtem Mangel

Kressas et al. (2015) beschreiben die erhöhte Schilddrüsenhormonproduktion als Hauptveränderung der Schilddrüse während einer Schwangerschaft. Diese physiologische Veränderung kann jedoch nur stattfinden, wenn eine ausreichende Jodversorgung und eine funktionierende Schilddrüse vorhanden ist (Kressas et al., 2015).

### **Auswirkungen**

Tritt eine Hypothyreose in der Schwangerschaft auf, kann diese die intrauterine neurologische Entwicklungen des Kindes negativ beeinflussen (Modesto et al., 2015). Es konnte festgestellt werden, dass Kinder, deren Mutter an einer Hypothyreose während der Schwangerschaft erkrankten, häufiger Symptome eines Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktive Störungen aufweisen (Modesto et al., 2015). Weiter beschreiben Modesto et al (2015) folgende Auswirkungen, welche mit einer Hypothyreose assoziiert sind: negative neurokognitive Ergebnisse der Kinder wie verzögerte Sprache, verzögerte kognitive Funktion, reduzierte Leistung in psychomotorischen Fähigkeiten, autistische Merkmale und einen niedrigen IQ bei älteren Kindern. Es wird davon ausgegangen, dass eine unbehandelte Hypothyreose während der frühen Schwangerschaft zu einer Schädigung der neurophysiologischen Entwicklung führt (Ghassabian, Henrichs, & Tiemeier, 2013). Trat eine leichte Hypothyreose vor der 18. Schwangerschaftswoche auf, wurde eine signifikante Sprachverzögerung im Alter von 1,5 Jahren und 2,5 Jahren der Kinder nachgewiesen (Ghassabian et al., 2013). Weiter fanden Linding Andersen, Olsen und Lauerberg (2015) heraus, dass ein erhöhtes Risiko für Neugeborenenkrämpfe, Fieberkrämpfe und Epilepsien bei mütterlicher Hypothyreose für die Nachkommen besteht. Bei Jugendlichen, welche von einer Mutter mit Hypothyreose geboren wurden, wurde ein signifikant häufiger Gebrauch von Antipsychotika und Beruhigungsmittel ermittelt (Linding Andersen et al., 2015).

## 2.4 Modell der Sekundärprävention

Der Begriff Prävention, welcher historischerweise als Krankheitsprävention bezeichnet wurde, entwickelte sich in der Sozialmedizin des 19. Jahrhunderts aus der Debatte um soziale Hygiene und Volksgesundheit (Hurrelmann, Klotz, & Haisch, 2014). Weiter werden von den Autoren Hurrelmann et al. (2014) alle Begriffe, welche eine Vermeidung des Auftretens einer Krankheit, und somit die Verminderung der Auswirkung wie auch ihre Verringerung der Verbreitung zum Ziel haben unter den Begriffen Vorbeugung, Vorsorge, Prophylaxe oder Prävention zusammengefasst. Weiter erwähnen Hurrelmann et al. (2014), dass die Interventionsform Prävention auf einer Abschätzung der Eintrittswahrscheinlichkeit der unerwünschten Krankheit, welche als Zukunftsprognose angesehen wird, beruht. Dabei wird davon ausgegangen, dass das frühe Erkennen der Voraussetzungen für das Eintreten der Krankheit und das Berücksichtigen des Krankheitsverlaufes, zu einer gezielten Intervention zur Abwendung des Eintreffens der Krankheit oder deren Folgen ergriffen werden können (Hurrelmann et al., 2014).

Franzkowiak (2015) beschreibt Prävention als Früherkennung und Frühbehandlung von Krankheitsrisiken, wobei das Fortschreiten der Krankheit in ein schlimmeres Stadium, Folgestörungen somatischer, psychischer und sozialer Art, sowie chronische Verläufe, vermieden werden soll.

Des Weiteren beschreibt Franzkowiak (2015), dass die Krankheitsprävention sich in erster Linie um Risikogruppen mit erwartbarem, erkennbarem oder bereits im Ansatz erkennbare Anzeichen einer Krankheit oder gesundheitlicher Störung kümmert. Franzkowiak (2015) erläutert weiter, dass die pathogenetische Dynamik der jeweiligen Krankheit in all ihren Entwicklungsstufen und Verlaufsstadien bekannt sein muss. Sowohl beim Individuum wie auch in einem grossen Kollektiv (Franzkowiak, 2015).

Präventionsziele werden in vier Kernpunkte gegliedert (Franzkowiak, 2015).

- Mortalität und Morbidität und deren Einschränkungen am sozialen Leben und der Lebensqualität vermeiden, abschwächen und/oder zeitlich verschieben (Franzkowiak, 2015)
- Direkte Krankheitskosten von Kuration (Heilung), Rehabilitation und Sozialversicherungen verringern, vermeiden und/oder zeitlich verschieben (Franzkowiak, 2015)
- Indirekte Krankheitskosten durch eingeschränktes Engagement, Wohlfahrtsverlust und reduzierte Produktivität zeitlich verschieben, vermeiden

und/oder verringern und das soziale und wirtschaftliche Produktionspotenzial aufrechterhalten (Franzkowiak, 2015)

- Investition in Gesundheit als wichtigen Aspekt des Humankapitals (Franzkowiak, 2015). Die Prävention wird in drei Stufen gegliedert: Primärprävention, Sekundärprävention und Tertiärprävention, je nach Ansatzpunkt im Krankheitsverlauf (König & Riedel-Heller, 2008)

Sekundärprävention wird in der Latenz-oder präklinischen Phase angewendet (König & Riedel-Heller, 2008). Zu diesem Zeitpunkt besteht die Krankheit bereits, jedoch ohne klinische Symptome (König & Riedel-Heller, 2008). Franzkowiak (2015) bezeichnet das Ziel der Sekundärprävention für die Bevölkerung und Gesundheitspolitik als Senkung der Inzidenz von fortgeschrittenen und manifesten Krankheiten. Weiter beschreiben König und Riedel-Heller (2008) das Ziel der Sekundärprävention als die frühzeitige Erkennung und Behandlung einer Krankheit, um die Chance auf Heilung zu erhöhen oder die Prognose zu verbessern. König und Riedel-Heller (2008) beschreiben das Screening als Arbeitsinstrument der Sekundärprävention.

Zusätzlich kann Krankheitsprävention mittels Spezifitätsmodell in drei weitere Kategorien eingestuft werden: universelle, spezifische und indizierte Krankheitsprävention (Franzkowiak, 2015). Diese Klassifikation erfolgt gemäss Franzkowiak (2015) nach einem „Risk-Benefit-Modell“. Dieses Modell beinhaltet das individuelle Erkrankungsrisiko, Interventionsrisiken und die mit einer Massnahme verbundenen Kosten und Aufwände (Franzkowiak, 2015).

Tabelle 1: Spezifitätsmodell der Krankheitsprävention nach Franzkowiak (2015)

Klassifikation	Zielgruppen	Nutzen, Aufwand und Umsetzung
<b>Universelle Prävention</b>	Gesamtbevölkerung Grosse Teilpopulation	Für jeden und jede nützlich oder notwendig, können zum Teil auch ohne Professionelle durchgeführt werden Zum Beispiel (z. B.) Jodprophylaxe
<b>Selektive Prävention</b>	Vermutetes durchschnittliches Risiko. Risikoträger und Trägerinnen	Empfohlene Vorsorge- oder Früherkennungsmassnahmen umsetzen z. B. Aufklärungskampagne
<b>Indizierte Prävention</b>	Personen, welche ein gesichertes Risiko mit sich bringen. Störungen oder Devianzen	Interventionen für spezifische Hochrisikopersonen, die vorsorgend, frühbehandelnd oder schadensminimierende wirken z. B. Screening und Früherfassung um nach der Diagnose eine Behandlung einzuleiten.

Durch gezielte Interventionsmassnahmen will die Prävention das Auftreten einer Krankheit oder unerwünschten psychischen wie physischen Zustand verhindern oder verzögern (König & Riedel-Heller, 2008).

## **2.5 Voraussetzungen für die Screeningeinführung**

Ein Screening ist nur dann zu empfehlen und einzuführen, wenn bestimmte Voraussetzungen, wie häufig anzutreffende Krankheit, bedeutende Morbidität und Mortalität, Diagnostizierbarkeit in der präklinischen Phase der Erkrankung, Verfügbarkeit von geeignetem Test und viele weitere, erfüllt sind (Vutuc, Waldhör & Haifinger, 2010).

Screenings sind dazu da, um vor dem Auftreten von ersten Krankheitszeichen und Symptomen Erkrankungen zu entdecken (Hoffmeister, Haug & Brenner, 2008). Um ein Screening einzuführen, müssen dazu klinische, epidemiologische und ökonomische Voraussetzungen gegeben sein (Hoffmeister et al., 2008).

Hoffmeister et al. (2008) beschreiben als Ziel eines Screenings die Morbidität sowie als auch die Mortalität der Erkrankung zu reduzieren. Die Früherkennung einer Erkrankung als Behandlungsvorteil ist, gemäss den Autoren, für einen sinnvollen Einsatz des Screenings erforderlich. Krankheiten bei denen eine sehr kurze oder keine bis anhin erkennbare präklinische Phase durchlaufen, oder für deren Früherkennung es keinen geeigneten Test gibt, sowie Krankheiten, bei denen eine frühere Diagnose keine Vorteile bringt, klassifizieren sie als ungeeignet für ein Screening. Ob sich eine Erkrankung tatsächlich für ein Screeningprogramm eignet, kann unter anderem mithilfe der Prävalenz-, Inzidenz- und Mortalitätsraten beurteilt werden (Hoffmeister et al., 2008). Gemäss Hoffmeister et al. (2008) kann jedoch auch eine relativ seltene Erkrankung für ein Screening geeignet sein, wenn diese einen schwerwiegenden Verlauf aufweist und leicht vermeidbar wäre. Um eine möglichst hohe Effizienz zu erreichen, muss laut den Autoren genau festgelegt sein, wer ab welchem Alter wie oft mit welchem Test gescreent werden soll. Dazu müssen genügend Einrichtungen für die Untersuchung im Labor und wenn nötig zur Durchführung vorhanden sein (Hoffmeister et al., 2008). Zudem sollten Screeningtests kostengünstig, bequem, ohne Schmerzen und komplikationsfrei sein, um eine hohe Akzeptanz zu erreichen (Hoffmeister et al., 2008). Um jedoch überhaupt ein Screeningvorhaben zu realisieren, ist die Verfügbarkeit eines adäquaten diagnostischen Tests zur Früherkennung Voraussetzung (Hoffmeister et al., 2008).

Gemäss Hoffmeister et al. (2008) wird die Validität mittels Sensitivität und Spezifität erhoben und so ein Test bewertet. Die Sensitivität wird von den Autoren als den Anteil

der erkrankten und tatsächlich erkannten Patientinnen und Patienten (richtig positiven) beschrieben. Die Spezifität hingegen wird von ihnen als den Anteil der nicht erkrankten Personen, die richtigerweise als solche erkannt wurden (richtig negativen) definiert.

Die Prävalenzen von offener Hypothyreose und subklinischer Hypothyreose in Europa werden von Vila et al. (2014) als limitiert beschrieben. Die Autoren zeigen eine Prävalenz von 1.6-2% für klinische Hypothyreose und 4.6-11.8% für subklinische Hypothyreose der schwangeren Frauen auf. Zudem können laut Vila et al. (2014) zwischen 5-14% der gesunden schwangeren Frauen mit TPOAk und anti-TBG Antikörper, welche stärker mit einer höheren Konzentration von TSH und einer tieferen Konzentration von fT4 in Verbindung gebracht werden als Schwangere mit negativen Antikörpern, gefunden werden. Die Möglichkeit schwangere Frauen mit Schilddrüsenfunktionsstörungen zu entdecken und somit das Outcome von Mutter und Kind zu verbessern, wird von ihnen als wichtig beschrieben. Ein Screening betreffend Schilddrüsenfunktionsstörungen kann in der ersten frühen Schwangerschaftskontrolle mittels einer einfachen Blutprobe, z. B. während der normalen Blutprobengewinnung anderer Parameter, durchgeführt werden (Vila et al., 2014). Zudem beschreibt Vila et al. (2014) weiter ein Screening in der Frühschwangerschaft als notwendig, da eine Behandlung von Hypothyreose möglichst bald und vor der 12. SSW erfolgen sollte, um fetale neuronale Beeinträchtigungen zu vermeiden. TSH wird von Vila et al. (2014) als ein sehr sensitiver Marker von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der SS beschrieben. Jedoch wird es von ihnen als wichtig erachtet spezielle TSH Referenzwerte in der SS zu gebrauchen. Die Messung von fT4 wird als anfällig für Messfehler von den Autoren beschrieben. Sie zeigen die Messung vom tT4 oder vom fT4 Index (fT4I) als Alternative auf. Ein universales Screening wird im Vergleich zu kein Screening und Screening nur von Risiko Patientinnen als am kosten effizientestes Verfahren beschrieben (Vila et al., 2014). Ein Hypothyreosescreening kostet pro Patientin (Messung TPOAk, TSH, tT4, fT3 und TBG) Franken (Fr.) 88.50 (BAG, 2017). Die Behandlung von Hypothyreose mit Levothyroxin ist leicht zugänglich und kostet in einer Dosis von 50µg/Tag für 100 Tage maximal Fr. 16.- (Swissmedic, 2011; Swissmedic, 2015). Hypothyreose in der Schwangerschaft zeigt negative mütterliche und kindliche Outcome, wie z.B. mütterliche Anämie, oder 10-20% mehr fetale kongenitale Anomalien, 20% höhere perinatale Mortalität, 50-60% höhere Rate von beeinträchtigter mentaler und somatischer Entwicklung (Sharmeen et al., 2014). Eine adäquate Therapie von Hypothyreose in der Schwangerschaft minimiert die vorhandenen Risiken und verschafft den Schwangeren die Möglichkeit ohne Komplikationen die Schwangerschaft bis zum Termin zu erhalten (Sharmeen et al., 2014).



### 3 METHODE

Diese Arbeit soll die aktuellen Empfehlungen betreffend Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft beschreiben und einander gegenüberstellen. Zudem werden die Auswirkungen des Hypothyreosescreenings auf das maternale und kindliche Outcome mittels literaturgestützten Erkenntnissen erläutert. Dafür wird ein systematisches Literaturreview im Rahmen der Bachelor Thesis durchgeführt, welches sich am Vorgehen von Polit, Beck und Hungler (2012) orientiert. In diesem Kapitel werden die Methodik der Literatursuche, Ein- und Ausschlusskriterien und die Analysemethoden der Literatur beschrieben.

#### 3.1 Suchstrategie

Kunz, Ollenschläger, Raspe, Jonitz und Donner-Banzhoff (2007) benennen die eigene Formulierung der Fragestellung als essentiellen Prozess vor der medizinischen Literaturrecherche. Um geeignete Literatur zu finden, werden die Datenbanken Cochrane Library, PubMed, MIDIRS und Ovid Medline von den beiden Autorinnen unabhängig durchsucht. Der Zeitraum der Literaturrecherche dauert vom Februar 2017 bis Juni 2017.

Für die Recherche haben sich aus den Fragestellungen folgende Begriffe ergeben:

Population: pregnant woman, pregnan\*, antepartal, gestation

Intervention: hypothyroidism, thyroid dysfunction, thyroid disorde, thyroid hypofunction, hypofunction oft he thyroid  
screening, test

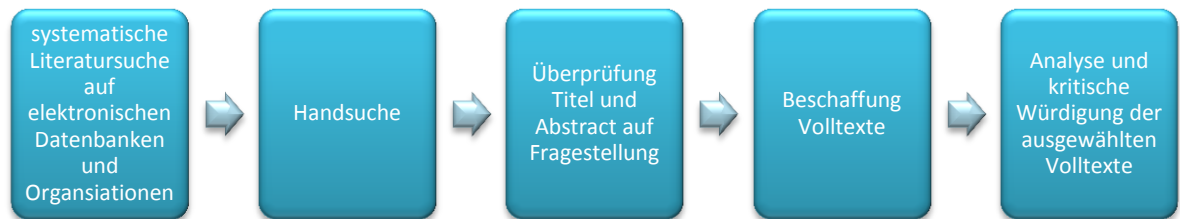
Endpunkte: effect\*, otucome\*, recommendation\*, impact, consequence, implication, ramification, repercussion

Die Suchbegriffe werden mittels den Booleschen Operatoren (and/not/or) und wenn möglich mit MeSh Terms kombiniert.

Zu Beginn wird von den beiden Autorinnen unabhängig eine systematische Literatursuche auf den oben erwähnten Datenbanken durchgeführt. Wenn erforderlich wird, um noch weitere Literatur zu finden, zusätzlich mittels Handsuche gesucht. Nach der Recherche werden die Titel und Abstracts der gefundenen Artikel auf ihre Eignung zur Beantwortung der Fragestellung überprüft und anschliessend durch die beiden Autorinnen diskutiert. Als nächster Schritt werden die Volltexte der ausgewählten Literatur, wie in Abbildung 2 dargestellt, beschaffen und geprüft. Weiter werden die

Volltexte bei Eignung analysiert und kritisch gewürdigt. Zusätzlich wird nach aktuellen Guidelines betreffend dem Thema der Fragestellung gesucht. Kontaktiert werden dazu Plattformen folgender Organisationen: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Abbildung 2: Ablauf der Suchstrategie von Studien, Reviews und Leitlinien



### 3.2 Literaturauswahl

Der Zeitraum der eingeschlossenen Studien wird von 2007-2017 festgelegt. Die geeignete Literatur sollte in Englisch oder Deutsch veröffentlicht worden sein. Als Design werden nur quantitative Studien oder Reviews eingeschlossen, da qualitative Studien nicht mit den Fragestellungen dieser Review übereinstimmen. Eine quantitative Forschung beschäftigt sich mit der Sammlung und Analyse numerischer Informationen und streben nach einer Verallgemeinerbarkeit (Polit et al., 2012). Eine qualitative Forschung hat ihr Ziel im Verstehen der gelebten, menschlichen Erfahrungen und sammelt sowie analysiert Daten, welche sich im Feld ergeben (Polit et al., 2012).

Zur Auswahl der relevanten Literatur wurde durch die Autorinnen in Tabelle 2 die Ein- und Ausschlusskriterien definiert und dargestellt.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

	<b>Eischlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Population</b>	Frauen mit bisherigem physiologischem Schwangerschaftsverlauf und keiner vorbestehender (bekannter) Hypothyreose	Frauen mit regelabweichenden Schwangerschaftsverlauf, behandelte vorbestehende Hypothyreose, Mehrlingsschwangerschaften
<b>Intervention</b>	Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft	Kein Hypothyreosescreening
<b>Ergebnisparameter</b>	Erkenntnisse über das Outcome der Mutter-Kind-Einheit nach Hypothyreosescreening, Empfehlungen betreffend Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft	Keine Outcomes der Mutter-Kind-Einheit nach Hypothyreosescreening analysiert, keine Empfehlungen für das Vorgehen betreffend Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft
<b>Studiendesign</b>	Quantitative Studien oder Reviews, Leitlinien	Qualitative Studien

### 3.3 Literaturanalyse

Die von den Autorinnen ausgewählten Studien werden nach dem Analyseraster für quantitative Studien von Kunz et al. (2007) bewertet. Die zu bewertenden Punkte sind folgende: Risiko für systematische Fehler, Störfaktoren, Glaubwürdigkeit der Ergebnisse, Ethik, Evidenzstärke und Nützlichkeit der Ergebnisse für die eigene Fragestellung.

In dieser Arbeit wird auf vier besondere Bias geachtet: Der Selectionsbias beschreibt die Verzerrung durch Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen (Cochrane Deutschland, 2016). Bei ungleicher Behandlung der Gruppenteilnehmer und unterschiedlicher Rahmenbedingungen tritt der Performancebias auf, weiter kann ein Attritionbias durch systematische Unterschiede in der Anzahl und den Ursachen fehlender Daten zwischen den Behandlungsgruppen (z.B. wegen Studienabbruch) auftreten (Cochrane Deutschland, 2016). Der Detectionbias tritt auf, wenn Studienpersonal sowie –teilnehmende bei einer subjektiven Endpunkterhebung die jeweiligen Gruppenzugehörigkeiten kennen

(Cochrane Deutschland, 2016). Zudem können Störfaktoren wie das Alter, die Parität, familiäre Disposition und Nikotinkonsum, auf die Ausgangslage und die Studienergebnisse Einfluss nehmen (Cochrane Deutschland, 2016). Die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse hängt damit zusammen, wie sicher vom gemessenen Ergebnis der Studie auf den wirklich wahren Wert der Grundpopulation geschlossen werden kann (Bertelsmann, Lerzynski & Kunz, 2007).

In der heutigen Zeit haben die meisten Disziplinen ihren eigenen Ethik-Kodex (Polit et al., 2012). In der Forschung wurde der Belmont Report, welcher drei primäre ethische Grundsätze formuliert, von verschiedenen Fachgebieten angenommen (Polit et al., 2012). Die drei Grundsätze sind Nutzen, Achtung vor der menschlichen Würde und die Gerechtigkeit (Polit et al., 2012).

Das Prinzip des Nutzens beinhaltet den Aspekt vor allem nicht zu schaden, welcher in verschiedene Dimensionen unterteilt wird (Polit et al., 2012). Die Autoren Polit et al. (2012) beschreiben folgende Inhalte vom Prinzip Nutzen: Es ist inakzeptabel die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen einer Gefahr auszusetzen, welche zu vorübergehenden oder dauerhaften Schäden führen kann. Des Weiteren machen die Autoren darauf aufmerksam, dass die Forschenden jeder Zeit mit einem Abbruch der Teilnahme rechnen müssen. Daten, die verwendet werden, dürfen zu keinem Zeitpunkt gegen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer verwendet werden (Polit et al., 2012). Des Weiteren dürfen keine Ausbeutungen stattfinden (Polit et al., 2012).

Unter dem Prinzip Achtung vor der Würde des Menschen werden die Rechte auf Selbstbestimmung und umfassende Information berücksichtigt (Polit et al., 2012). Bei der Selbstbestimmung sind die Menschen in der Lage ihre Aktivitäten zu kontrollieren (Polit et al., 2012). Sie haben das Recht freiwillig zu entscheiden, ob sie an einer Studie teilnehmen möchten oder nicht, Fragen zu stellen oder ihre Teilnahme zu beenden (Polit et al., 2012). Polit et al. (2012) beschreiben die umfassende Information als Vorgang, bei dem die forschende Person den Aufbau der Studie mit ihren möglichen Nutzen und Risiken offen legt. Zusammen mit der Selbstbestimmung und der umfassenden Information kann die an der Studie teilnehmende Person dann eine informierte Zustimmung abgeben (Polit et al., 2012). Eine informierte Zustimmung wird durch eine Einverständniserklärung dokumentiert (Polit et al., 2012).

Mit dem Prinzip von Gerechtigkeit wird darauf achtgegeben, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer fair behandelt werden und ihre Privatsphären eingehalten werden (Polit et al., 2012). Für die Autoren Polit et al. (2012) findet eine faire Behandlung vor,

während und nach der Teilnahme statt. Es werden folgende Inhalte von den Autoren beschrieben: die Auswahl der Teilnehmenden erfolgt nach den Anforderungen der Forschungsarbeit, eine vorurteilslose Behandlung, Einhalten aller vorher getroffenen Vereinbarungen, Informationen dürfen zu jeder Zeit geklärt und eingeholt werden, professionelle Unterstützung bei aufgetretenen Schäden, Nachbesprechung, Sensibilität der verschiedenen Kulturen und eine höfliche und taktvolle Behandlung zu jeder Zeit. Die Privatsphäre soll mittels Anonymität gewahrt werden (Polit et al., 2012). Ist dies nicht möglich, soll die Vertraulichkeit gesichert werden, indem beispielsweise Identifikationsnummern verteilt werden (Polit et al., 2012).

Da es sich bei schwangeren Frauen um eine vulnerable Gruppe handelt, sollten den ethischen Dimensionen eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden (Polit et al., 2012). Dafür hat die Regierung der Vereinigten Staaten Anforderungen veröffentlicht (Polit et al., 2012). Diese Anforderungen beinhalten den Schutz der Schwangeren, welche einer erhöhten körperlichen und seelischen Gefährdung ausgesetzt ist, wie auch dem Fötus, welcher keine Zustimmung zur Studie geben kann (Polit et al., 2012). Forschung an Schwangeren darf nur dann durchgeführt werden, wenn der Zweck der Arbeit der Förderung der Gesundheit dient und Gefahren für Frau und Fetus auf ein Minimum reduziert sind (Polit et al., 2012).

Eine externe Überprüfung der ethischen Aspekte der Studie ist wünschenswert und wird oft gefordert (Polit et al., 2012).

Die Evidenzstärke wird anhand des Bewertungssystems der Canadian Hypertension Society für Studien und Empfehlungen geprüft und definiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF] & Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung [ÄZQ], 2001).

Für die Analyse der Reviews wird das Raster gemäss Behrens und Langer (2006) verwendet.

Die Leitlinien werden nach der Leitlinienbewertung gemäss AWMF (2006) und ÄZQ (2001) bewertet. Das verwendete Analyseraster beinhaltet unter anderem folgende Aspekte:

- Geltungsbereich und Zweck: Für wen wird die Leitlinie entworfen, und wozu?
- Methode der Leitlinienentwicklung: Ist die Entwicklung der Leitlinie klar ersichtlich? Wurde die Literatursuche systematisch gemacht? Welche Arbeitsgruppen werden involviert? Wurden Kontrollen und Revisionen gemacht?

- Generelle Anwendbarkeit: Werden finanzielle Auswirkungen beschrieben? Sind anwendbare Messgrößen aufgeführt?
- Anwendbarkeit: Sind die Massnahmen beschrieben? Werden die jeweiligen Massnahmen empfohlen oder nicht? Wird der Entscheidungsprozess klar dargestellt?
- Empfehlungen für die Fragestellung: Sind die Empfehlungen der Leitlinien auf die Fragestellungen der Review übertragbar?
- Empfehlungsklasse: Die Leitlinie wird in den Empfehlungsklassen A-E eingestuft.

### **3.4 Synthese**

Um eine übersichtliche und sinnvolle Darstellung der Ergebnisse zu erreichen, werden diese in Hauptkategorien und Kategorien aufgeteilt. Die Kategorienbildung basiert auf den Fragestellungen sowie dem theoretischen Hintergrund. Die Ergebnismasse werden demnach in folgenden Hauptkategorien unterteilt:

- maternales Outcome
- kindliches Outcome
- Screening

Diese werden dann in weitere Kategorien gegliedert.

## **4 ERGEBNISSE**

Zum Einschluss in dieses Review konnten 11 Artikel, davon zwei Guidelines, acht Studien und ein Cochrane Review, ermittelt werden. Es konnten damit relevante Hinweise auf die Fragestellung erhoben werden. Im nun folgenden Kapitel wird die eingeschlossene Literatur und deren Ergebnisse beschrieben und die jeweiligen Stärken und Schwächen der Literatur erleuchtet. In der Synthese werden die Ergebnisse in Hauptkategorien und Kategorien unterteilt und zusammengefasst.

### **4.1 Ergebnisse der Literatursuche**

Die Literatursuche wurde auf den vorhergesehenen Datenbanken durchgeführt. Die Handsuche wurde aufgrund der reichlich gefundenen Literatur unterlassen. Es wurden keine Guidelines auf den Plattformen NICE und WHO betreffend Hypothyreose gefunden. Ebenfalls ergab die Suche auf der schweizerischen und deutschen Plattform

für Gynäkologie und Geburtshilfe kein Anhaltspunkt zum Management einer Hypothyreose während der Schwangerschaft.

Insgesamt wurden 586 Treffer verzeichnet, davon wurden 112 Abstracts und 35 Volltexte gelesen. Die Studien, welche auf verschiedenen Datenbanken gefunden wurden, sind in der unten dargestellten Tabelle nur bei einer Datenbank vermerkt.

Tabelle 3: Suchergebnisse

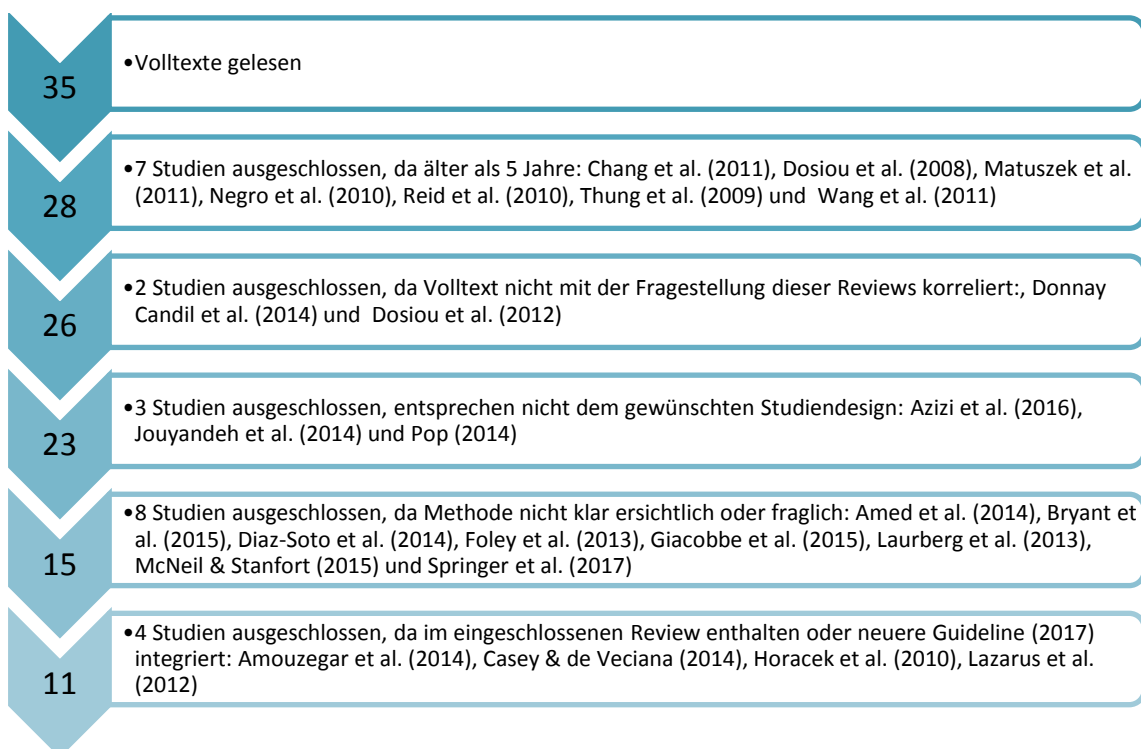
Datenbank	Treffer/ Gelesene Titel	Gelesene Abstract	Gelesene Volltexte	Autoren
<b>Pubmed</b>	307	50	17	Alexander et al. (2017), McNeil & Stanford (2015), Pop (2014), Lazarus, Brown, Daumerie, Hubalewska-Dydejczyk, Negro & Vaidya (2014), Sarapatkova, Sarapatka & Fryska (2013), Ajmani, Aggarwal, Bhatia, Sarabhai, Paul & Sharma (2013), Saki et al. (2014), Granfors et al. (2014), Yang et al. (2014), Horacek et al. (2010), Dosiou, Sanders, Araki & Crapo (2008), Negro, Schwartz, Gismondi, Tinelli, Mangieri & Stagnaro-Green (2010), Wang et al. (2011), Springer, Jiskra, Limanova, Zima & Potlukova (2017), Amouzegar, Mehran, Sarvghadi, Delshad, Azizi & Lazarus (2014), Azizi, Mehran, Amouzegar, Alamdari, Subetki, Saadat, Moini & Sarvghadi (2016), Spencer, Bubner, Bain und Middleton (2015)
<b>Pubmed mesh- terms</b>	62	11	9	Nazarpour et al. (2016), Donnay Candil, Balsa Barro, Alvares Hernandez, Crespo Palomo, Pérez-Alcantarea & Polanco Sanchez (2015), Ahmed, Eid, El Orabi & Ibrahim (2014), Diaz-Soto, Largo, Alvarez-Colomo, Martinez-Pion & de Luis (2014), Foley et al. (2013), Matuszek, Zakoscielna, Baszak-Radomska, Pyzik & Novakowski (2011), Blatt, Nakamoto & Kaufman (2012), Chang, Leung, Braverman & Pearce (2011), Thung, Funai & Grobman (2009)

<b>Cochrane</b>	34	11	3	Lazarus et. al. (2012), Ma et. al. (2015), Reid, Middleton, Cossich & Crowther (2010)
<b>MIDIRS</b>	119	25	2	Bryant, Nelson, McIntire, Casey & Cunningham (2015), Casey & de Vaciana (2014)
<b>Ovid Medline</b>	64	15	4	Giacobbe, Grasso, Triolo, Tonni & Granese (2015), Jouyandeh, Hasani-Ranjbar, Qorbani & Larijani (2014), Laurberg, Andersen, Pederen, Andersen, & Carlé (2013), Dosiou, Barnes, Schwartz, Negro, Crapo & Stagnaro-Green (2012)

## 4.2 Ergebnisse der Literatursauswahl

Nach der Überprüfung der Volltexte wurde, um eine möglichst hohe Aktualität zu erlangen, der Zeitraum der Studien auf fünf Jahre verringert. Danach wurden 18 weitere Studien ausgeschlossen. Die Gründe dafür waren unter anderem: Nicht Übereinstimmung mit der Fragestellung und Methodik Fehler. Die detaillierte Übersicht des Reduktionsprozesses ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Reduktionsprozess





Die folgenden 11 eingeschlossenen Studien, Reviews und Leitlinien werden kurz vorgestellt.

- Ajmani et al. (2013) untersuchten in einer prospektiven Studie die derzeitige Prävalenz der Schilddrüsenfunktionsstörungen in der normalen Schwangerschaft und deren Einflüsse auf Mutter und Kind.
- Alexander et al. (2017) erarbeiteten die amerikanische Leitlinie der Schilddrüsenvereinigung (American Thyroid Association [ATA]) für das Management von Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft und post partum.
- Blatt et al. (2012) schätzten, in einer Aufzeichnungsstudie, die Schilddrüsenrate und deren Positivität in der Schwangerschaft und post partum ab.
- Granfors et al. (2014) untersuchten mittels einer retrospektiven Kohorten Studie die Wirksamkeit von einem gezielten Schilddrüsen screening während der Schwangerschaft in der klinischen Praxis.
- Lazarus et al. (2014) entwickelten eine europäische Leitlinie für das Management von subklinischer Hypothyreose in der Schwangerschaft und von Kinder.
- Ma et al. (2015) evaluierten in einer prospektiv, einseitig verblindete, randomisierte kontrollierte Studie den Effekt von subklinischem Hypothyreosescreening und die Behandlung sowie dessen Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Zudem wurde die Signifikanz von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der frühen Schwangerschaft erforscht.
- Nazarpour et al. (2016) verglichen in ihrer prospektiven querschnitt Studie das Vorgehen eines universal Screening mit einem gezielten Risikoscreening für die frühe Diagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft iranischer Frauen.
- Saki et al. (2014) untersuchten mittels einer prospektiven Studie die Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft und deren Outcome in Südiran.
- Sarapatkova et al. (2013) ermittelten in ihrer prospektiven Studie die Vorteile eines universal Screening in der Schwangerschaft zur Entdeckung von Schilddrüsenerkrankungen.

- Spencer et al. (2015) beurteilten mittels Review die verschiedenen Screeningmethoden für Schilddrüsenfunktionsstörungen vor und in der Schwangerschaft auf die mütterlichen und fetalen Outcome.
- Yang et al. (2014) evaluierten in einer prospektiven Studie die Wirksamkeit eines gezielten Risikoscreenings der Frauen im ersten und zweiten Trimenon um Schilddrüsenfunktionsstörungen zu identifizieren.

### 4.3 Literaturanalyse

Die Studien und Reviews welche in die Analyse eingeschlossen wurden, werden in der unterstehenden Tabelle aufgeführt. Die Literatur wird alphabetisch geordnet und die Autoren, Jahr, Studienname, Design, Ziele, Sample, Methode und Intervention, Referenzwerte und die für diese Arbeit relevanten Ergebnisse als wichtigste Eckpunkte abgebildet.

Tabelle 4: Übersicht der analysierten Studien

Autoren, Studie, Design	Jahr,	Ziel	Sample	Methode Intervention	Referenzwerte	Relevanten Ergebnisse
<b>Ajmani et al. (2013)</b> <b>Prevalence of Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction Among Pregnant Women and Its Effect on Maternal and Fetal Outcome</b> <b>Prospektive Studie</b>		Untersuchung der derzeitigen Prävalenz der Schilddrüsenfunktionsstörungen in der normalen Schwangerschaft und deren Einflüsse auf Mutter und Kind.	400 schwangere Patientinnen welche in die Antenatal Clinics in die Vorsorge gingen. <u>Einschlusskriterien:</u> gesunde Schwangere keine weiteren medizinischen Krankheiten, Einlingsschwangerschaft, zwischen der 13.-26. SSW. <u>Ausschlusskriterien:</u> Mehrlingsschwangerschaft, bekannte metabolische Erkrankung wie Diabetes, bekannte Schilddrüsenerkrankung, Hypertension, Geschichte von Fehlgeburten und Aborten.	<b>Methode</b> Abteilung der Gynäkologie und Geburtshilfe im Kasturba Spital, Indien. Studie wurde zwischen März 2012 bis März 2013 durchgeführt. Referenzwerte für die Blutanalyse basierten auf der ATA Guideline. Outcome Kategorien wurden gebildet und erklärt. Unterteilung der Ergebnisse in euthyroid, subklinische Hypothyreose, offene Hypothyreose Zudem wurden die Komplikationen genau definiert (PE, Intrauterine Wachstumsrestriktion [IUWR] etc.).	TSH: 1. Trimenon: 0.1-2.5µIU/ml 2. Trimenon: 0-2-3.0µIU/ml 3. Trimenon: 0.3-3.0µIU/ml fT4: Werte nicht konkret genannt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz für Hypothyreose war 12%, 3% hatten offene Hypothyreose, 9% subklinische Hypothyreose</li> <li>• TPOAk-Antikörper positiv waren 52% aller hypothyroiden Patientinnen.</li> <li>• Maternales Alter war signifikant höher in der Gruppe offene Hypothyreose als bei den anderen Gruppen</li> <li>• Weiter hatten adipöse Schwangere eine höhere TSH Konzentration und sind signifikant anfälliger eine Hypothyreose zu entwickeln.</li> <li>• <u>Maternales Outcome:</u></li> </ul>

			<p><u>Statistik:</u> SPSS, Fischer Test um zwei Variablen zu Vergleichen. T-Test.</p> <p>Signifikanz → <math>p \leq 0.05</math></p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Detaillierte persönliche Anamnese, normale Routine Untersuchung.</p> <p>Blutentnahme → TSH getestet.</p> <p>Bei jenen welche der TSH Wert auffällig war, wurde zudem freies T4 und TPOAk Antikörper getestet.</p> <p>Schwangere mit gestörter Schilddrüsenfunktion wurden behandelt und engmaschig bis zum Termin begleitet. Betroffene mit abweichenden Tests wurden behandelt und die Tests wurden alle 6 Wochen wiederholt, die Medikamentendosis jeweils wenn nötig angepasst.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Offene Hypothyreose → Auftreten Präeklampsie ist höher (16.6% versus [vs.] 7.8%, in Vergleich offene Hypothyreose zu euthyroid)</li> <li>• Vorzeitige Plazentalösung ist signifikant höher (16.6 vs. 0.8%, <math>P = 0.009</math>)</li> <li>• Keine Signifikanz in Anämie, GDM und post partale Hämorrhagie (PPH)</li> <li>• Die Sectorate war im Vergleich zu euthyroider Schwangeren signifikant höher (41.6% vs. 17.1%, <math>P = 0.0031</math>).</li> <li>• Subklinische Hypothyreose → Signifikante assoziiert mit PE (22.3% vs. 7.8%, <math>P = 0.0010</math>) im Gegensatz zu euthyroider Frauen</li> <li>• Keine Signifikanz im Risiko Anämie, vorzeitige Plazentalösung, GDM, PPH.</li> <li>• <u>Fetales Outcome:</u></li> <li>• offene Hypothyreose → Auftreten von Spontanabort (16.6% vs. 2.39%, <math>P = 0.04</math>), Frühgeburtlichkeit (50% vs. 12.11%, <math>P =</math> nicht ersichtlich), IUWR (25% vs. 4.9%, <math>P = 0.02</math>)</li> </ul>
--	--	--	--	--

- und fetaler Tod (16.6% vs. 1.7%,  $P=0.024$ ) waren hoch signifikant
- Das durchschnittliche Geburtsgewicht war im Vergleich zu euthyroider SS signifikant tiefer ( $P= 0.0002$ )
  - Zudem war der 1min APGAR <7 signifikant häufiger anzutreffen (37.5% vs. 5.4%,  $P= 0.008$ )
  - Subklinische Hypothyreose → In dieser Kategorie war nur die Frühgeburtlichkeit statistisch signifikant ( $P= 0.02$ )
  - Neonatales Outcome:
  - Nur in der Gruppe der offenen Hypothyreose war das respiratory distress syndrom (=ANS) signifikant höher ( $\leq 0.005$ )
  - Sonst wurden keine weiteren signifikanten Ergebnisse gefunden (wie z.B. Hyperbilirubinämie, Sepsis, intrakranielle Blutungen)
  - Die fetale Gehirnentwicklung wird direkt mit dem Status der Schilddrüsenhormone in Zusammenhang gesetzt

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyreose in der Frühschwangerschaft zeigt die Tendenz von irreversiblen Auswirkungen auf den Feten wie auch auf die Plazenta</li> <li>• Ausgehend von den verschiedenen signifikanten nachteiligen Auswirkungen auf Mutter und Kind zeigen die Autoren die Wichtigkeit eines routine universal Screenings in der SS auf</li> <li>• Es sollte in der Frühschwangerschaft gescreent werden</li> </ul>
<p><b>Blatt et al. (2012)</b></p> <p><b>National Status of Testing for Hypothyroidism during Pregnancy and Postpartum</b></p> <p><b>Aufzeichnungsstudie mit eine grossen</b></p>	<p>Das Ziel der Studie war die Schilddrüsentestrate und Positivität während der Schwangerschaft und post partum abzuschätzen</p>	<p>502036 amerikanische Frauen</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u> Röteln-Test während des ersten Besuches, mütterliches Serum-Screeningresultat mit dem Gestationsalter und Rassenzugehörigkeit</p> <p>Jeder weitere Labortest wurde durch Quest-Diagnostic zwischen der geschätzten 30. und 45. SSW durchgeführt.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> wurden</p>	<p><b>Methode</b></p> <p>Screening welches im Juni 2005 durchgehend bis Mai 2008 stattgefunden hat.</p> <p>Die Testergebnisse wurden im grössten privaten-klinischen Labordatenlager in den USA gespeichert.</p> <p>Daten über Gewicht und Ethnizität wurden aus den Daten von den Ärzten abgeleitet.</p> <p>Vergleiche wurden zwischen der Studienpopulation und der im Jahre 2006 schwangeren Frauen</p>	<p>TSH:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trimenon 0,10-2,50 mIU/L</li> <li>2. Trimenon 0,55-2,75 mIU/L</li> <li>3. Trimenon 0,43-2,91 mIU/L</li> </ol> <p>SS- Hypothyroxinämie : ft4 &lt; 0,7 ng/dl oder 9,0 pmol/L bei schwangeren Frauen mit einem TSH-Level</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Von 502036 Teilnehmenden Frauen wurden 117892 (23%) für SS-Hypothyreose mittels TSH getestet</li> <li>• Bei Frauen im Alter von 35-40 Jahren ist es 2.2 mal so wahrscheinlich für SS-Hypothyreose getestet zu sein als im Alter von 18-24 Jahren</li> <li>• Bei Frauen welche über 125kg wiegen ist es 1.3 mal so wahrscheinlich für SS-Hypothyreose getestet zu sein</li> </ul>

<p><b>nationalen Stichprobe</b></p>		<p>von den Autoren nicht definiert.</p>	<p>von den vereinigten Staaten aufgestellt. Um die TSH-Testrate zu berechnen wurde die Rate der TSH-getesteten Frauen geteilt durch die Anzahl identifizierten Frauen welche Schwanger waren geteilt. Die positive Rate an SS-Hypothyreose wurde kalkuliert: Anzahl schwangere Frauen mit SS-Hypothyreose geteilt durch die Anzahl schwangeren Frauen die getestet wurden. Die SS-Hypothyroxinämie Testrate für schwangere hypothyroide Frauen oder hypothyroide Frauen wurde kalkuliert mit der Anzahl Frauen welche ein freies T4 hatten, geteilt durch die Anzahl schwangere euthyroide Frauen oder hypothyroide-Frauen. Die TPO-Ab-Testrate für schwangere-euthyroid oder hypothyroide Frauen wurde kalkuliert als die Anzahl Frauen, welche einen TPO-Ab Test in der SS hatten geteilt durch die Anzahl SS-Frauen die euthyroid oder</p>	<p>innerhalb oder über dem oberen Referenzwert.</p>	<p>als Frauen welche zwischen 45,4 und 56.2 kg wiegen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatinnen waren 1,8 mal wahrscheinlicher positiv für SS-Hypothyreose getestet als Afroamerikanerinnen</li> <li>• Von den 117892 Frauen im Alter von 18-40 Jahre welche für SS-Hypothyreose getestet wurden hatten 18291 (15,5%) ein positives Testergebnis</li> <li>• Asiatinnen hatten die höchste positive Rate für SS-Hypothyreose als andere grosse ethnische Gruppen</li> <li>• Die Inzidenz für SS Hypothyreose stieg mit dem mütterlichen Alter</li> <li>• Frauen im Alter von 35-40 Jahren entwickeln 1.8 mal wahrscheinlicher eine SS-Hypothyreose als jene im Alter von 18-24 Jahren</li> <li>• Frauen mit einem Gewicht von mehr als 125 kg werden 2,5 mal wahrscheinlicher eine SS-Hypothyreose entwickeln</li> <li>• Asiatinnen sind fast 5 mal wahrscheinlicher davon betroffen eine SS-</li> </ul>
-------------------------------------	--	---	---	---	---

			<p>hypothyroid waren.</p> <p>Die TPO-Ab-positive Rate für schwangere-euthyroid oder hypothyroide Frauen wurde kalkuliert als die Anzahl Frauen, die euthyroid oder hypothyroid mit positive TPO-Ab-Resultat in der SS geteilt durch die totale Anzahl von euthyroiden und hypothyroiden Frauen beziehungsweise TPO-Ab Test in der SS.</p> <p>Statistik: Statistische Vergleiche wurden mittels Pearson x2-Test für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den Populationen verwendet. Eine mehrfache Logistik-Regression, um die Wahrscheinlichkeit zwischen zwei Rassen Gewicht und Altersgruppe zu bestimmen. P-Wert &lt;0.05 bezeichnet die statistische-Signifikanz.</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Screening für Hypothyreose in der Schwangerschaft -für Hypothyroxinämie, autoimmune Hypothyreose, pp-Hypothyreose-Überwachung,</p>		<p>Hypothyreose zu entwickeln im Vergleich zu Afroamerikanerinnen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die fT4 Testrate von hypothyroiden Frauen unterschieden sich signifikant über die Ethnizität</li> <li>• Auch die positive fT4 Rate zeigte eine Signifikanz bezüglich der Ethnizität</li> <li>• Euthyroiden Frauen zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Ethnizität und der TPOAk-Test rate</li> <li>• Hispanische Frauen hatten die höchste TPO-Ab Testrate von 1.1% im Vergleich dazu hatten Afroamerikanerinnen die niedrigste Testrate von 0.2 %</li> <li>• Der Vergleich zwischen den einzelnen ethnischen Gruppen gab keinen signifikanten Unterschied in der Positivität des TPOAk von euthyroiden Frauen</li> <li>• Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte bezüglich der Ethnizität in der Testrate von Hypothyreose Frauen beim TPOAk-Test festgestellt werden</li> </ul>
--	--	--	--	--	---



			Screening für TPO-Antikörper, für isolierte Hypothyroxinämie.		<p>. Ebenfalls war die Rate an positiven Tests in dieser Gruppe hinsichtlich der Herkunft der Frauen signifikant</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Im Vergleich von der TPOAk-Testrate und der Positivität des Tests konnte kein signifikanter Unterschied über der Ethnizität festgestellt werden</li><li>• Die Testrate von hypothyroiden Frauen postpartum war je nach Ethnie signifikant, das Testergebnis jedoch nicht</li><li>• 120 Frauen bei denen ein erhöhter TSH-Wert vorhanden war, wurden auf TPO-Ab getestet. 78 Frauen hatten ein TPO-Ab positives Ergebnis. Hispanische Frauen hatten die höchste TPO-Ab positive Rate (77.4%) im Vergleich dazu hatten Asiatinnen die niedrigste Rate (45.5%)</li><li>• Von 93312 welche ihren TSH-Wert im Referenzbereich hatten, erhielten 276 ein TPO-Ab-Test. Von diesen 276 getesteten Frauen hatten 41 ein positives Resultat</li><li>• Caucasian Frauen hatten die</li></ul>
--	--	--	---	--	--

					<p>höchste TPO-Ab positive-Rate von 18% während Afroamerikanerinnen die niedrigste Rate mit 3% hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Screening von allen schwangeren Frauen mit TSH oder TPOAk hat gezeigt, dass es kostengünstiger ist als kein Screening. Der Test ist einfach und preiswert</li> </ul>
<p><b>Granfors et al. (2014)</b></p> <p><b>Targeted Thyroid Testing During Pregnancy in Clinical Practice</b></p> <p><b>Retrospektive Kohorten Studie</b></p>	<p>Evaluation der Wirksamkeit vom Ansatz eines gezielten Schilddrüsencreening während der Schwangerschaft in der klinischen Praxis</p>	<p>5254 Frauen deren Daten von der Uppsala Biobank in Schweden stammen. Nach Ausschluss und Randomisierung wurden 891 Frauen getestet.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u> 18-jährig oder älter, schwedisch sprechend, keine angeborenen Blutkrankheiten, selber voraussichtlicher Zeitraum für den Geburtstermin.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Levothyroxine-Behandlung bei der Konzeption.</p>	<p><b>Methode</b></p> <p>Daten wurden von der Uppsala Biobank von schwangeren Frauen abgeleitet, deren Blutprobe in der Konsultation während dem Routine-Ultraschall-Screening-Termin abgenommen wurden. Es wurden Daten zu chronischen Erkrankungen, Mediation, Rauchen, Grösse und Gewicht in einem Zeitraum von Februar-Mai 2012 gesammelt. 4200 Frauen von 5252 Frauen wurden nicht getestet. Von den 4200 Frauen wurden 1006 randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt, um die Jahre 2009,2010,2011 zu repräsentieren. Die Randomisierung fand durch den</p>	<p>TSH:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trimenon 2,5 milliunits/Liter</li> <li>2. und 3. Trimenon 3.0 milliunits/Liter.</li> </ol> <p>ft4:</p> <p>2. Trimenon zwischen der 2,5. und 97,5. Perzentile und betrug 9,7-15,7 pmol/Liter</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die trimenonspezifische TSH Höhe war 12,6% in der gezielten Screeninggruppe und 12.1% in der ungetesteten Gruppe</li> <li>• Von den 5'254 Frauen, welche in der Studie integriert waren, wurden ca. 82% mit erhöhtem TSH-Level bei einem gezielten Screening verpasst</li> </ul>

			<p>Manager der Biobank statt, welcher über den Zweck und die Absicht der Studie nicht informiert war. Es wurde eine „oversamplin“-Überbelastung genutzt, um nach der Laboranalyse genügend Daten zu haben. Die Frauen wurden im Dezember 2012 auf das TSH-Level, freies T4 und Thyroid-peroxidase-Antikörper getestet.</p> <p><u>Statistik:</u></p> <p>Vergleiche der beiden Resultate wurden mittels <math>\chi^2</math>-Test oder Fisher's exakter Test durchgeführt. Der t-Test wurde für gruppenweise Vergleiche genutzt. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS-Software durchgeführt.</p> <p>Signifikanzlevel .05</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Vor der routine Ultraschalluntersuchung der Teilnehmerinnen wurde eine Blutprobe entnommen und bei -70°C aufbewahrt. Thyrotropin, freies T4 und Thyroid-peroxidase-Antikörper wurden in beiden Gruppen mittels</p>		
--	--	--	---	--	--

			derselben Labormethode getestet. Es wurden Nonfasting-Blutproben verwendet. Die Analyse wurde mit automatischen Immunanalysatoren durchgeführt. Die Analysen wurden im Routinelabor vom Department der klinischen Chemie im Universitätsspital Uppsala durchgeführt → es ist zertifiziert.		
<p><b>Ma et al. (2015)</b></p> <p><b>The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function</b></p>	<p>Die Effekte eines subklinischen Hypothyreosescreening und Behandlung und dessen Auswirkungen auf die Schwangerschaft evaluieren. Zudem die Signifikanz von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der frühen Schwangerschaft erforschen.</p>	<p>Rekrutierung in zwei Zentren in Peking (Peking Union Medical College Hospital und Haidian Maternal &amp; Child Health Hospital). Schwangere welche in den zwei Spitälern die erste pränatale Kontrolle hatten wurden für die Studie eingeladen. 1975 Frauen wurden rekrutiert, davon 1671 Schwangere im ersten Trimenon, nur diese wurden in die Studie eingeschlossen. 675 Frauen waren in der Screeninggruppe, 996 Frauen in der Kontrollgruppe. <u>Ausschlusskriterien:</u> Alter &lt;18 Jahren, ektopische</p>	<p><b>Methode</b></p> <p>Prospektive Multizenter single-blind randomisierte, kontrollierte Studie aus China. Eine Clusterrandomisierung wurde genutzt. Schwangere die im Peking Union Medical College Hospital betreut wurden, wurden in die Screeninggruppe eingeteilt, die Schwangeren aus dem Haidian Maternal &amp; Child Health Hospital waren die Kontrollgruppe. Die Teilnehmerinnen waren verblindet und wussten nicht in welcher Gruppe sie zugeteilt waren. Die perinatalen Daten und die Schwangerschaftskomplikationen, welche erfragt worden sind,</p>	<p>Offene Hypothyreose: &gt;2.5mIU/L und tiefe fT4 Werte. Zudem wurden sie auch als hypothyroid diagnostiziert wenn das TSH Level <math>\geq 10.0</math>mIU/L war, dabei spielte das Level von fT4 keine Rolle. Subklinische Hypothyreose: TSH Serum zwischen 2.5-10mIU/L mit normaler fT4 Konzentration. Isolierte Hypothyreose: gesenktes fT4 Level</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 419 Schwangere (25.1%), davon 167 von der Screeninggruppe, hatten eine subklinische Hypothyreose</li> <li>• 105 Frauen mit subklinischer Hypothyreose und 4 Frauen mit Hypothyreose der Screeninggruppe wurden medikamentös behandelt</li> <li>• Das Risiko für Fehlgeburten (<math>P &lt; 0.001</math>) und fetale Makrosomie (<math>P = 0.001</math>) waren in der Kontrollgruppe signifikant höher</li> <li>• In der Screeninggruppe war nur das Risiko für eine Sectio caesarea (<math>P = 0.002</math>) signifikant höher</li> </ul>

<p><b>screening test during pregnancy</b></p> <p><b>Prospektive, einseitig verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie</b></p>		<p>Schwangerschaft, Zwillingsschwangerschaft, bekannte Schilddrüsenerkrankung.</p>	<p>wurden genau beschrieben. Die Referenzwerte für TSH und fT4 basieren auf der ATA Guideline.</p> <p><u>Statistik:</u> Die Methode der Laboranalyse wurde beschrieben. Die Datenanalyse geschah mittels SPSS Software (19.0 Version). Shapiro-Wilk-normality Test wurde für die Baseline Charakteristik (Alter, TSH etc.) genutzt. Die gaussischen Daten wurden danach mit dem t-Test verglichen, die Daten ohne gaussische Verteilung wurden mit dem Wilcoxon Test verglichen. Chi-square Test wurde für kategoriale Variablen benutzt. Die erste Analyse wurde nach dem Intention-to-treat Prinzip gemacht. Signifikanz <math>\rightarrow &lt; P=0.05</math>.</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Der Screeninggruppe sowie der Kontrollgruppe wurde eine Blutprobe abgenommen. Die Blutproben (Serum) der Kontrollgruppen wurden bei <math>-20^{\circ}\text{C}</math> eingefroren und das TSH, fT4 und TPOAk wurde kurz nach der Geburt gemessen.</p>	<p>mit normalem TSH Status.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle anderen Schwangerschaftskomplikationen und Outcome zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant</li> <li>• Das Screening und die nachfolgende Behandlung von subklinischer Hypothyreose kann die Fehlgeburt rate signifikant vermindern</li> <li>• Eine Einigkeit betreffend der Outcomes von subklinischer Hypothyreose konnte nicht erreicht werden</li> </ul>
---	--	--	---	---------------------------------	---

			<p>In der Screeninggruppe wurden das TSH, fT3, fT4 und die Schilddrüsenantikörper untersucht. TSH &gt;2,5mIU/L und fT4 Level im normalen Bereich wurde als positives Screeningresultat erachtet. Die positiven Schwangeren erhielten regelmässige Untersuchungen durch den Endokrinologen, welcher auch die jeweilige Therapie mit ihnen besprach. Einen Teil der positiven Schwangeren (je nach TSH Level) erhielt eine Therapie mittels Levothyroxine. TSH und fT4 wurden zwei Wochen nach Therapiebeginn und danach alle vier Wochen, zusätzlich der Medikamentendosis, überprüft. Der andere Teil der positiven Gruppe ohne Medikation erhielt nach jedem Besuch bei der Gynäkologin, beim Gynäkologen eine Untersuchung bei der Endokrinologin, beim Endokrinologen. Die demografische Herkunft sowie die Familiengeschichte betreffend</p>		
--	--	--	--	--	--

			Schilddrüsenerkrankungen, perinatale Daten, Schwangerschaftskomplikationen und die neonatalen Outcome wurden festgehalten. Die Outcome der Schwangerschaft wurden zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe verglichen.		
<p><b>Nazarpour et. al (2016)</b></p> <p><b>Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders</b></p> <p><b>Prospektive querschnitt Studie</b></p>	Vergleichen von universal und gezieltem Risikoscreening für frühe Diagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen iranischer schwangeren Frauen	Es wurde ein Cluster Sampling gemacht. 1600 schwangere Frauen im ersten Trimenon wurden rekrutiert welche in Pränatalzentren, die in Zusammenarbeit von der Shahid Beheshti University of Medical Sciences standen, in die Untersuchungen gingen. Zweidrittel der Bevölkerung von Teheran wird von Zentren der Shahid Beheshti University of Medical Sciences medizinisch versorgt. <u>Ausschlusskriterien:</u> Schwangere Frauen <18 Jahren, Zwillingsschwangerschaften,	<p><b>Methode</b></p> <p>Teheran, Iran von September 2013 bis September 2014. Teilnehmerinnen wurde in zwei Gruppen anhand ihrer Risikofaktoren in die tief Risikogruppe und hoch Risikogruppe eingeteilt. Als hoch Risiko wurden Frauen mit einem oder mehreren Risikofaktoren eingestuft.</p> <p>Die Definitionen für euthyroid, offene Hypothyreose, subklinische Hypothyreose, isolierte Hypothyreose sowie offene Hyperthyreose und positive TPOAk aber euthyroid wurden genau mit den Referenzwerten gestellt. Das Schwangerschaftsalter</p>	Euthyroid: TSH Level <2.5 µIU/ml, FTI: 1–4.5 und TPOAk <50 IU/ml (negativ), Offene Hypothyreose: TSH Levels >10 µIU/ml, oder 5–10 µIU/ml und FTI <1. Subklinische Hypothyreose: TSH Levels zwischen 2.5 und 10 µIU/ml, und FTI zwischen 1 und 4.5, egal ob TPOAk Status positiv oder negativ. Isolierte Hypothyreose: TSH Levels <2.5 µIU/ml, FTI <1 und TPOAk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persönliche Krankengeschichte der Schilddrüse wurde bei 57 Frauen (3,9%) gefunden</li> <li>• Familiäre Schilddrüsenerkrankungen wurden bei 168 Frauen (11.4%) ermittelt</li> <li>• Die drei häufigsten Risikofaktoren waren Alter ≥30 Jahre, Aborte und familiäre Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• Jedoch waren nur zwei Risikofaktoren, vorgängige persönliche Krankengeschichte (P&lt;0.001) und familiäre Geschichte der Schilddrüsenerkrankungen (P=0.031) signifikant mit Schilddrüsenerkrankungen assoziiert</li> </ul>

		<p>diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen. Nach den Ausschlusskriterien betrug die Studienpopulation 1480 Frauen.</p>	<p>wurde mittels Naegele Regel ermittelt, bei Frauen mit unregelmässiger Menstruation oder die sich nicht an den ersten Tag der letzten Menstruation erinnern konnten, wurde das Gestationsalter durch den Ultraschall festgelegt.</p> <p><u>Statistik:</u> Kontinuierliche Variablen wurden mittels one-sample Kolmogorov-Smirnoff Test ermittelt.</p> <p>Kategorische Variablen als Prozente dargestellt, wurden mit Hilfe des Pearson verglichen. Die Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mittels t-Test verglichen.</p> <p>Für die statistische Analyse wurde die SPSS Software Version 18 verwendet.</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Durch ein persönliches Interview wurden Fragen betreffend der demografischen Herkunft, der Fortpflanzung, der medizinischen und pränatalen Geschichte erfragt. Zudem wurde eine Checkliste betreffend der Risikofaktoren nach ATA für jede</p>	<p>&lt;50 IU/ml (negativ). Positiv TPOAk euthyroid: TSH Levels &lt;12.5 µIU/ml, FTI zwischen 1 und 4.5 und TPOAk &gt;50 IU/ml (positiv).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 65,8% der Studienpopulation waren euthyroid</li> <li>• 34.2% (506 Frauen) hatten eine Schilddrüsenerkrankung. Genauer waren 31.2% (462 Frauen) hypothyroid (offene Hypothyreose 1,1%, subklinische Hypothyreose 30,1%)</li> <li>• 8.9% (132 Frauen) waren TPOAk positiv</li> <li>• 2,3% (34 Frauen) waren euthyroid und TPOAk positiv</li> <li>• In der tief Risikogruppe mit Schilddrüsenerkrankungen war der durchschnittliche BMI sowie das Schwangerschaftsalter signifikant höher als bei den Schwangeren ohne Erkrankung</li> <li>• In der hoch Risikogruppe war das Durchschnittsalter der nicht erkrankten signifikant höher als bei den erkrankten</li> <li>• 39.6% der hoch Risikogruppen waren erkrankte, in der tief Risikogruppe waren es 27.4%</li> <li>• <u>Hyperthyreose:</u> 8 Fälle waren in der hoch Risikogruppe, 2 in der tief Risikogruppe</li> </ul>
--	--	---	---	--	--



			<p>Teilnehmende erstellt.          Körperliche Untersuchungen der Schilddrüse und weitere Untersuchungen wie Gewicht, Grösse und Blutdruck wurden erhoben. Blutproben wurden entnommen und über Nacht eingesammelt, zentrifugiert und dem Research Institute of Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences geschickt und betreffend TSH, fT4 (hier FTI, fT4 Index genannt) und TPOAk analysiert.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Offene Hypothyreose</u>: 88,2% der betroffenen Frauen waren in der hoch Risikogruppe und 11,8% in der tief Risikogruppe</li> <li>• <u>Subklinische Hypothyreose</u>: Davon waren 60.9% in der hoch Risikogruppe, in der tief Risikogruppe waren 39.1% betroffen</li> <li>• In dieser Studie werden, wenn ein Risikoscreening genutzt wird, 20% der Frauen mit Hyperthyreose, 11,8% der Frauen mit offener Hypothyreose und 39,1% der Frauen mit subklinischer Hypothyreose übersehen</li> <li>• Ein Risikoscreening für Schilddrüsenerkrankungen übersieht eine von drei erkrankte schwangere Frauen</li> <li>• Ein universales Screening wird empfohlen, da es kosteneffizient und leicht zugänglich ist, sobald weitere Evidenzen betreffend der Therapie von subklinischer Hypothyreose gefunden werden</li> </ul>
--	--	--	--	--	---

<p><b>Saki et al. (2014)</b></p> <p><b>Thyroid Function in Pregnancy and Its Influences on Maternal and Fetal Outcomes</b></p> <p><b>Prospektive Studie</b></p>	<p>Evaluation der Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft und deren Auswirkungen in Südiran</p>	<p>600 Frauen mit Einlingsschwangerschaft welche in den Shiraz University of Medical Sciences obstetric hospitals (Zeinabieh Hospital und Hafez Hospital) in die Vorsorgeuntersuchungen gingen wurden rekrutiert. Davon lehnten 14 die Studie ab. Somit waren 586 Schwangere bis zum Ende der Studie dabei.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u> gesunde Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft, wohnhaft in der Provinz in Südiran, zwischen der 15.-28 SSW</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> bekannte chronische Krankheiten, unter anderem Schilddrüsenerkrankungen, Medikamente für Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck.</p>	<p><b>Methode</b></p> <p>Setting: Schiraz, Südiran</p> <p>Studie wurde von Juni 2011 bis März 2012 durchgeführt.</p> <p>Die Schwangerschaftskomplikationen wurden genau definiert und erklärt.</p> <p>Die benutzten Tests für die Laboranalyse wurden beschrieben.</p> <p>Die Referenzwerte basieren auf der ATA.</p> <p>Die Schwangeren wurden aufgrund der Laborresultate in fünf Kategorien aufgeteilt (davon 2 Hyperthyreose). Die Kategorie der euthyroiden Schwangeren wurde als Kontrollgruppe genutzt.</p> <p><u>Statistik:</u> Analyse wurde mittels SPSS Software (Version 18) gemacht. Die quantitativen Variablen wurden mit dem Kolmogrov-Smirnov Test bewertet. Um Unterschiede zu Vergleichen wurden ANOVA und Kruskal-Wallis Test verwendet. Die Auswirkungen von Schilddrüsenerkrankungen wurden mit dem Auftreten der</p>	<p>2. Trimenon</p> <p>TSH: 0.2-3mIU/L</p> <p>fT4: 11.84±3.86 pmol/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 Schwangere (2,4%) hatten klinische Hypothyreose, 66 Frauen (11.3%) subklinische Hypothyreose, isolierte Hypothyreose wurde bei 1,4% diagnostiziert</li> <li>• Es waren keine signifikanten Unterschiede betreffend Alter, Gewicht etc. in den Kategorien zu erkennen</li> <li>• Weiter wurden auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien betreffend Schwangerschaftsalter, Kopfumfang, Gewicht und Länge, und APGAR gefunden</li> <li>• Die Prävalenz von Hypothyreose war 13,7% (klinische 2,4%, subklinische 11,3%)</li> <li>• Hypothyreose wurde mit IUWR (P=0.017), tiefer APGAR in der ersten Lebensminute (P=0.04) assoziiert</li> <li>• Das Risiko für IUWR ist um 2.2 mal und für einen tiefen APGAR um 1.95 mal erhöht</li> <li>• Klinische Hypothyreose wurde nicht mit Frühgeburtlichkeit</li> </ul>
---	---	---	---	---	--

			<p>Outcome in den jeweiligen Kategorien untersucht. Das Konfidenzintervall betrug 95%. Signifikanz: <math>P = &lt; 0.05</math>.</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>In der ersten Schwangerschaftskontrolle wurden Informationen betreffend Risikofaktoren für Schilddrüsenerkrankungen, Medikamentengebrauch, körperliche Untersuchungen und Laborinformationen erhoben.</p> <p>Im zweiten Trimenon und vor der Geburt wurden mütterliches Alter, Parität, geburtshilfliche Anamnese, Schwangerschaftsalter, Medikamenteneinnahme in Zusammenhang mit der Schilddrüse und die körperliche Untersuchung erhoben.</p> <p>Die neonatalen Untersuchungen (APGAR, Gewicht, Kopfumfang und Länge) wurden im Geburtszimmer gemacht.</p> <p>Das Screening wurde bei der ersten Kontrolle im zweiten Trimenon abgenommen. 10ml Blut wurde allen Schwangeren</p>	<p>assoziiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subklinische Hypothyreose zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für IUWR (<math>P = 0.028</math>) und tiefem APGAR in der ersten Lebensminute (<math>P = 0.022</math>) auf</li> <li>• Die Prävalenz von Präeklampsie war bei den hypothyroiden Schwangeren höher, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant</li> <li>• Der durchschnittliche TSH Level der Teilnehmerinnen war höher als die ATA Werte. Dies zeigte auch weitere Studien von Indien und Iran. Mit anderen Methoden in den Labors, unterschiedliche Probengewinnung, mütterlicher Jodstatus, Ethnie, Genetik und die Umweltfaktoren könnten die Differenzen erklären</li> </ul>
--	--	--	---	---

			abgenommen, zentrifugiert und bei -70°C eingefroren. TSH und fT4 wurde erst nach der Geburt gemessen.		
<p><b>Sarapatkova et al. (2013)</b></p> <p><b>What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies?</b></p> <p><b>Prospektive Studie</b></p>	Erforschen der Vorteile eines universal Screening in der Schwangerschaft zur Entdeckung von Schilddrüsenerkrankungen	592 schwangere Frauen welche eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben.	<p><b>Methode</b></p> <p>Setting: Tschechien</p> <p>In Kooperation mit den Gynäkologinnen und Gynäkologen wurden 2 Jahre lang Blutproben (2010, 2011) von schwangeren Frauen welche in der 6.- 10. SSW einem Screening unterzogen wurden, gesammelt. TSH, fT4 und TPOAk wurden gemessen.</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Resultate der Frauen welche sich keinen weiteren Untersuchungen unterzogen haben (73 Frauen) wurden analysiert Den Frauen wurde nach der ersten Kontrolle bei der Gynäkologin, beim Gynäkologen Jod (100 µg/Tag) empfohlen. Dies wurde mittels Multivitaminpräparat für Schwangere abgegeben. Der Beginn war oft erst nach den Blutproben.</p> <p>Schwangeren welche TSH, fT4</p>	TSH: 0.3-4.0 mU/L fT4: 9.55-23pmol/L TPOAk: >5.61Ku/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Risikofaktoren:</u></li> <li>• Von 141 Frauen welche sich den weiteren endokrinen Untersuchungen unterzogen haben, hatten 8 Frauen (5,8%) eine persönliche Geschichte von Schilddrüsenerkrankungen, 42 (29.8%) hatten eine positive Familiengeschichte</li> <li>• Jedoch hatte keiner davon Diabetes Typ 1 oder weitere bekannte Autoimmunerkrankungen</li> <li>• 91 (64.5%) Frauen welche weiter untersucht worden sind, hatten keine bekannten Risikofaktoren für Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• In der Gruppe mit einer Familiengeschichte betreffend Schilddrüsenerkrankungen wurde 13 Frauen mit positiven TPOAk und auffälligem</li> </ul>

			<p>oder TPOAk Werte ausserhalb der Referenzwerte hatten, wurden endokrinologische Untersuchungen empfohlen. Dies traf auf 214 (36.1%) Frauen zu, davon unterzogen sich 141 (23.8%) die Untersuchung. Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse, Erhebung der persönlichen und Familiengeschichte zu Schilddrüsenerkrankungen wurde erhoben. Zudem wurde die persönliche Geschichte bezüglich Autoimmunerkrankungen ergänzt. Retrospektiv wurden die verfügbaren Blutproben der Frauen welche nicht an weiteren Untersuchungen teilgenommen haben analysiert.</p>		<p>Ultraschall gefunden. Weitere 5 Frauen hatten positive TPOAk jedoch mit unauffälligem Ultraschall. 14 Schwangere hatten einen pathologischen Ultraschall, jedoch negative TPOAk. 32 Frauen in dieser Gruppe benötigten endokrinologische Überwachung, 18 Frauen hatten positive TPOAk</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Keine Risikofaktoren:</u></li> <li>• In der Gruppe ohne Risikofaktoren (91 Frauen) wurden 22% neu diagnostizierte autoimmune Schilddrüsenerkrankungen gefunden, 14 Frauen waren euthyroid, weitere 6 hatten subklinische Hypothyreose mit pathologischem Ultraschall und positive TPOAk. 7 Schwangere mit Hypothyreose hatten einen pathologischen Ultraschall jedoch negative TPOAk. 18 Frauen hatten isolierte Hypothyreose, negative TPOAk und pathologischer Ultraschall</li> <li>• 45 schwangere Frauen ohne Risikofaktoren, das sind knapp</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

					<p>die Hälfte dieser Gruppe, wurden mit neu erkannten Schilddrüsenerkrankungen entdeckt. Diese wurden zu einer Endokrinologin, einem Endokrinologen überwiesen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Von 100 Schwangeren ohne Risikofaktoren für Schilddrüsenerkrankungen werden 17 mit neu entdeckter Erkrankung gefunden</li> <li>• Dadurch empfehlen die Autoren die Implementierung eines universalen Screening</li> <li>• Zudem empfehlen sie der Zeitpunkt des Screening (Messung TSH und fT4) in der 5.- 10. SSW zu setzen</li> <li>• Weiter empfinden sie die Zusammenarbeit zwischen Gynäkologin, Gynäkologe, Endokrinologin, Endokrinologe und Hausärztin, Hausarzt als essentiell.</li> </ul>
<b>Spencer et al. (2015)</b>	Beurteilen der Effekte von verschiedenen Screening-Methoden für Schilddrüsenerkrankung vor der	Ins Review wurden zwei Studien integriert. Negro et al. (2010) mit 4562 Frauen und Lazarus et	<b>Methode</b> Es wurde eine elektronische Suche auf der Cochrane-Datenbank durchgeführt mit den	Es werden keine Referenzwerte angegeben.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose Hypothyreose: In der Schwangerschaft, wurden mehr Frauen in der</li> </ul>

<p><b>Screening and Subsequent Management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health</b></p> <p><b>Review</b></p>	<p>Schwangerschaft und während der Schwangerschaft</p> <p>Ergebnisse für Mutter und Kind</p>	<p>al.(2012) mit 21846 Frauen</p> <p><u>Auswahlkriterien für die Studien:</u></p> <p>randomisierte oder quasi-randomisierte kontrollierte Studien, Vergleiche der Screening-Methode zur Entdeckung von Schilddrüsendysfunktionen in der Vorschwangerschaft oder während der Schwangerschaft zu keinem Screening oder alternativen Screening-Methoden.</p> <p>Studien welche zwei oder mehrere Screening-Methoden miteinander vergleichen.</p> <p>3882 Frauen, Frauen entweder vor der Schwangerschaft oder in der Schwangerschaft.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Vorbestehende Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung</p> <p>.</p>	<p>vorgegebene Auswahlkriterien für die Studien, im Juli 2014-</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Die Studien wurden auf ihre Bias, Qualität analysiert und die Daten synthetisiert.</p> <p>Sie planten verschiedene Vergleiche.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jede Screeningmethode vs. kein Screening</li> <li>2. Eine Methode im Vergleich mit verschiedenen Methoden und Risikoscreening vs. universal Screening</li> </ol>		<p>universal Screeninggruppe mit Hypothyreose diagnostiziert im Vergleich zur Risiko-Screeninggruppe. Insgesamt wurden 2.8% der Frauen mit Hypothyreose in der universal Screeninggruppe im Vergleich zu 0,9% Frauen in der Fallfindung diagnostiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde keine klare Differenz für die Diagnose von Hypothyreose in der Schwangerschaft festgestellt zwischen dem universal Screening und der Fallfindung bei Frauen, welche als Hoch-Risiko definiert wurden</li> <li>• Für Frauen, die als low-Risk klassifiziert waren, wurden signifikant mehr Frauen als Hypothyreose in der Schwangerschaft mittels universal Screening identifiziert</li> <li>• Ergebnisse von Negro et al. (2010) deuten darauf hin, dass universelle Screening, verglichen mit Risikoscreening, mehr Frauen mit Hypothyreose identifizieren</li> <li>• Insgesamt wurden 2,8%</li> </ul>
--	--	---	--	--	--

(63/2280) Frauen mit Hypothyreose in der universellen Screeninggruppe diagnostiziert verglichen dazu wurden 20 von 2282 Frauen in der Risikogruppe identifiziert, was 0.9% darstellt

- Mehr low-Risk Frauen in der universal Screeninggruppe erhielten die Diagnose Hypothyreose als die low-Risk Frauen der Risiko-Screeninggruppe (44 vs. 0)
- Trotz der erhöhten Anzahl von Frauen die mit Hypothyreose diagnostiziert wurden in der universellen-Screeninggruppe und damit auch eine erhöhte Anzahl von Frauen die anschließend behandelt wurden, konnte insgesamt keine klaren Auswirkungen auf die mütterlichen und kindlichen Outcome beobachtet werden
- Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem universal Screening und dem Risikoscreening bezüglich dem Outcome PE und Frühgeburt nachgewiesen werden



- Weiter konnte kein signifikanter Unterschied in den Outcome: Fehlgeburt, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, GDM, kongestiver Herzinsuffizienz, Kaiserschnitt, Frühgeburt, vorzeitige Plazentalösung, perinatale Mortalität, Atemnotsyndrom, niedriges Geburtsgewicht, neugeborenen- Intensivstationseintritt und andere angeborenen Missbildungen aufgezeigt werden
- Nachteilige Ergebnisse waren weniger wahrscheinlich bei "risikoarmen" Frauen in der universellen Screeninggruppe im Vergleich zu "low-risk" Frauen in der Fallfindung Gruppe
- Entschluss: Universal Screening im Vergleich zu Risikoscreening resultiert in keiner Verringerung der negativen Ergebnisse
- 4.6% der Frauen wurden mittels universal Screening während der SS diagnostiziert,

im Vergleich dazu wurden 5% Frauen in der kein-Screeninggruppe als positiv diagnostiziert nach ihrer Geburt

- Frühgeburtlichkeit:
- Kein deutlicher Unterschied zwischen dem Screening und der Kontrollgruppe(kein Screening) für das Risiko der Frühgeburtlichkeit
- Es gab kein klaren Unterschied zwischen der Screening und der Kontrollgruppe(kein Screening) im Bezug auf die Anzahl Kinder, welche einen IQ von weniger als 85 hatten nach den drei Jahren oder von der Anzahl Kinder mit einem IQ-Z-Score von weniger als einem Jahr im Alter von drei Jahren
- Universal Screening im Vergleich zu keinem Screening kann mehr Frauen mit Hypothyreose während der Schwangerschaft identifizieren
- 499 von 10924 Frauen wurden mit Hypothyreose während der Schwangerschaft aufgrund des universal Screenings identifiziert= 4,6% verglichen

					<p>mit der Nichtscreeninggruppe deren Blutprobenanalyse post partal stattgefunden hat wurden 511 von 10915 Frauen identifiziert = 5%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Frauen die während der Schwangerschaft mit Levothyroxine behandelt wurden konnten keine deutlichen Auswirkungen auf die Mutter und den Säugling beobachtet werden, auch für die Outcome IQ-Score konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden</li> <li>• Es konnte kein eindeutiger Einfluss vom universellen Screening und anschließendem Management auf das kindliche Outcome wie kindliche Entwicklungsverzögerung, IQ und IQ-Z-Score im Alter von 3 Jahren entdeckt werden</li> </ul>
<p><b>Yang et al. (2014)</b> <b>Screening Strategies for Thyroid Disorders</b></p>	<p>Evaluation der Wirksamkeit des Vorgehens einer gezielten hoch-risiko-Fallfindung, um Frauen mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung während dem ersten und</p>	<p>Insgesamt wurden 3882 schwangere Frauen eingeschlossen. 1169 davon befanden sich im ersten Trimenon und 2713 im zweiten Trimenon.</p>	<p><b>Methode</b> Es wurden Frauen ausgewählt, die sich einer pränatalen Untersuchung im Thir-Affiliated Spital von der Wenzhou Medical Universität und Ruian</p>	<p>TSH: 1. Trimenon 0.09-3.47 mIU/L, 2. Trimenon 0.20-3.81 mIU/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanter Unterschied zwischen den Frauen im ersten und zweiten Trimenon was die Bereiche vorherige Schwangerschaften, Rauchgewohnheiten,</li> </ul>

<p><b>in the First and Second Trimenon of Pregnancy in China</b></p> <p><b>Prospektive Studie</b></p>	<p>zweiten Trimenon zu identifizieren</p>	<p><u>Ausschlusskriterien:</u> Frauen über der 28 Schwangerschaftswoche und lebten länger als 5 Jahren in der Region.</p>	<p>mütterliches und kindliches Pflegeservice Zentrum. Der Zeitraum war zwischen Februar 2009 und 2012. <u>Statistische Analyse:</u> Wurde mittels SPSS-Software gemacht. Vergleiche wurden mittels dem Chi-square test durchgeführt, wenn dies signifikant war wurden weitere Vergleiche mit einer Multivariate-logistische Regression analysiert. Wenn der P-Wert &lt;0,05 war galt das Resultat als signifikant. <b>Intervention</b> Es wurde jeweils am Morgen ein Blutestdurchgeführt. Das Serum wurde mittels Zentrifugation isoliert und bei -80C° gelagert bis es getestet wurde. Die Serumkonzentrationen des TSH, fT4 und TPOAk wurden durch eine Elektrochemilumineszenz-Immunanalyse-Diagnostik nachgewiesen und mit einem E601-Modul-Immunologie-Analysator analysiert. Intra- und Inter-Assay-Variabilität</p>	<p>fT4: 1. Trimenon 7,74-15,80 pmol/L 2. Trimenon 5,55-12,56 pmol/L</p>	<p>Frühgeburtlichkeitsrate, Unfruchtbarkeit, persönliche Geschichte von Schilddrüsenfunktionsstörungen, Familiäre Geschichte von Schilddrüsenfunktionsstörungen, Diabetes Typ 1 oder andere Autoimmunerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gruppe der zweit-Trimenon Frauen war signifikant älter als die der erst-Trimenon Frauen</li> <li>• Vergleiche zwischen dem universal Screening und hoch-Risikoscreening für Schilddrüsenfunktionsstörung im ersten Trimenon. Von den 1169 Frauen wurden 257 als hoch-Risiko kategorisiert und 9123 als nicht-hoch-Risiko. 63 Frauen hatten Schilddrüsenfunktionsstörungen, 51 mit Hypothyreose und 12 mit Hyperthyreose. 15 Frauen hatten niedrige fT4-Levels und 118 wurden TPOAk positiv getestet</li> <li>• Von den 51 Frauen mit erhöhten TSH-Werten, hatten zwei offene Hypothyreosen und</li> </ul>
---	---	---	---	---	--

			hatten Variationskoeffizienten kleiner als 10%.		<p>49 subklinische Hypothyreose. In der hoch-Risikogruppe hatten zwei offene Hypothyreose und sieben subklinische Hypothyreose</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Häufigkeit für offene Hypothyreose in der hoch-Risikogruppe war signifikant höher als in der nicht-Risiko Gruppe. <math>P=0,008</math></li><li>• Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den hoch-Risiko und nicht-hoch-Risiko Gruppe in der Gesamtheit der Häufigkeit der Hypothyreose oder subklinischen Hypothyreose aufgezeigt werden</li><li>• Die Häufigkeit der niedrigen Schilddrüsenhormone war gleich in beiden Gruppen. (1,6% vs 1,2%)</li><li>• Die Häufigkeit von Hypothyreose bei TPOAk positiven Frauen war signifikant höher als bei TPOAk negativen Frauen</li><li>• Geschichte von Schilddrüsendysfunktionen und positive TPOAk Test wurden</li></ul>
--	--	--	---	--	---

					<p>als Risikofaktoren zur Entwicklung einer Hypothyreose in der Schwangerschaft erarbeitet</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vergleiche zwischen universal Screening und hoch-Risikoscreening für Schilddrüsenfunktionsstörungen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft</li><li>• Von der nicht-Risikogruppe hatten 42 Frauen eine Hypothyreose, für 72.4% von allen Hypothyreosen, eingeschlossen von drei offenen Hypothyreosen und 39 subklinischen Hypothyreosen. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der hoch-Risiko und nicht-hoch-Risikogruppe bei der Prävalenz der Hypothyreose festgestellt werden.</li><li>• Die Prävalenz von Hypothyroxinämie war in der hoch-Risikogruppe signifikant höher als in der nicht-Risikogruppe</li><li>• Die Prävalenz von TPOAk-positiv getesteten Frauen war</li></ul>
--	--	--	--	--	--

					<p>signifikant höher in der hoch-Risikogruppe als in der nicht-Risikogruppe</p> <p><u>Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Häufigkeit von Hypothyreose in der Schwangerschaft welche eine Geschichte von Schilddrüsenfunktionsstörung, positiver TPOAk-Test, Geschichte von Frühgeburten, war signifikant höher als in der entsprechenden Gruppe ohne Risikofaktoren</li><li>• Universal Screening mit TSH, fT4 und TPOAk Testen ist kosteneffizienter als wenn nur die Risikogruppe allein gescreent wird</li><li>• Ein hoch-Risiko Screening würde die Mehrheit der Frauen mit Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Schwangerschaft verpassen</li><li>• Ein universal Screening mit TSH, fT4 und TPOAk ist essentiell im ersten und zweiten Trimenon</li><li>• Sie unterstützen eine</li></ul>
--	--	--	--	--	---

Implementieren des universal  
Screening in der  
Schwangerschaft

Um die Ergebnisse der Literaturanalyse und deren Nützlichkeit für die Praxis einzuschätzen, wurde eine Stärken und Schwächen Analyse gemacht und das Evidenzniveau der Studien und Reviews bestimmt und begründet. Die vollständige Übersicht ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Einschätzung der Stärken und Schwächen der analysierten Studien

Studie	Stärken	Schwächen	Evidenz Niveau (+Begründung)
<b>Ajmani et al. (2013)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien transparent</li> <li>• Outcome in drei Gruppen aufgeteilt und diese genau definiert. Schafft gute Übersicht</li> <li>• Referenzwerte für TSH wurden von ATA übernommen, da es keine einheitlichen Referenzwerte gab</li> <li>• Wenn das Resultat signifikant war, wurde immer der P-Wert angegeben</li> <li>• Tabellen übersichtlich, Signifikanz jeweils gut markiert</li> <li>• Risiko für Bias eher klein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendesign nicht klar genannt</li> <li>• In der Tabelle 4 Resultate von zwei Spalten verwechselt</li> <li>• Es wurden keine Störfaktoren ermittelt</li> <li>• Zudem wurden die Studie nur kurz kritisch gewürdigt (TPO Antikörper nicht bei allen gemessen, Nabelschnurblut wurde nicht TSH Level geprüft)</li> </ul>	<p>Level 3III</p> <p>Da die Studie nicht randomisiert wurde, jedoch aber Teilnehmende in Gruppen aufgeteilt wurden</p>



<p><b>Blatt et al. (2012)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse wurde durchgeführt unter zwei Aspekten positiv getestet und Entwicklung von Hypothyreose</li> <li>• Es sind Einschlusskriterien definiert</li> <li>• Der P-Wert ist erwähnt</li> <li>• Die weiteren Labortests wurden vom gleichen Institut vorgenommen</li> <li>• Bias-Risiko mittel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Ausschlusskriterien definiert. Es ist nicht ersichtlich ob die getesteten Frauen keine vorbekannte Schilddrüsenerkrankung hatten, ob es eine Einlingsschwangerschaft ist</li> <li>• Keine Europäer in der Studie integriert, dies macht Generalisierung schwierig</li> <li>• Resultate in der Tabelle sind nicht alle im Text erläutert</li> </ul>	<p>Level 3/I</p> <p>Die Studie wurde randomisiert. Die signifikanten Unterschiede waren bezüglich Testrate und Ethnizität sowie bei den positiven-Testergebnissen und der Ethnizität ersichtlich</p>
<p><b>Granfors et al. (2014)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein-und Ausschlusskriterien sind definiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Blutproben wurden nicht in beiden Gruppen in derselben Schwangerschaftswoche abgenommen</li> <li>• Es wurden nicht alle Frauen auf das freie T4 und Schilddrüsenperoxidase-Antikörper getestet, daher konnte in diesem Bereich kein Vergleich stattfinden</li> <li>• Bei wiederholten TSH-Messungen wurde nur der erste TSH-Testwert untersucht</li> <li>• Es sind wenige Resultate beschrieben</li> <li>• Die in der Tabelle beschriebenen Resultate werden im Text nicht</li> </ul>	<p>Level 1/III</p> <p>Die Studie beinhaltet mehr als 50 Teilnehmerinnen beim Screening und mehr als 50 Teilnehmerinnen ohne Screening. Der Test und der Standard der Diagnose werden beschrieben. Frauen, welche bereits eine Behandlung hatten und somit im Wissen waren die Krankheit zu haben, wurden ausgeschlossen</p>

		gleich beschreiben	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sind insgesamt wenig Resultate beschrieben</li> </ul>	
<b>Ma et al. (2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grosses Sampling</li> <li>• Verblindung der Teilnehmerinnen</li> <li>• Methode wurde sehr genau beschrieben</li> <li>• Hohe interne Validität</li> <li>• Tabelle jeweils mit den P-Werten angegeben</li> <li>• Intention-to-treat Analyse wurde miteingeschlossen</li> <li>• Limitationen der Studie wurden von den Autoren genannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht genau ersichtlich wann der Messzeitpunkt in der Schwangerschaft war (frühe SS)</li> <li>• Einige Resultate nur im Abstract zu lesen, in der Studie nicht auffindbar</li> <li>• Zudem waren einige signifikante Resultate nur in der Tabelle ersichtlich, im Text wurden sie jedoch nicht erwähnt</li> <li>• Cluster Randomisierung, ungleich grosse Gruppen</li> </ul>	<p>Level 3II</p> <p>Gute Qualität der Studie, jedoch einige Resultate nicht im Text auffindbar und nur im Abstract zu lesen, Randomisierung durch Cluster Methode</p>
<b>Nazarpour et al. (2016)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grosses Sampling</li> <li>• Um die Störfaktoren zu minimieren wurden diese mittels Fragebogen evaluiert</li> <li>• Methode wurde genau und nachvollziehbar beschrieben</li> <li>• Definitionen der Gruppen und die dazugehörigen Referenzwerte sind beschrieben</li> <li>• Stärken und Schwächen der Studie werden von den Autoren kurz aufgeführt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanz-Niveau nicht angegeben</li> <li>• P-Wert bei den signifikanten Ergebnissen nicht immer angegeben</li> <li>• Cluster Sampling anfällig für Selectionbias.</li> </ul>	<p>Level 3III</p> <p>Keine individual Randomisierung jedoch Cluster Randomisierung</p>

<b>Saki et al. (2014)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert</li> <li>• Ergebnisse mit den Kategorien strukturiert und übersichtlich</li> <li>• Störfaktoren wurden durch gute Anamnese minimiert</li> <li>• Eine Limitation der Studie wurde von den Autoren genannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine spezifische Randomisierung</li> <li>• Nur zwei Spitalzentren wurden eingeschlossen</li> <li>• TPOAk wurde nicht gemessen.</li> </ul>	<p>Level 3II</p> <p>Gute Qualität aber da nur zwei Spitalzentren eingeschlossen wurden, bedingte Randomisierung (Cluster)</p>
<b>Sarapatkova et al. (2013)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einteilung der Gruppen und Ergebnisse sind nachvollziehbar</li> <li>• Risikofaktoren verständlich aufgeführt</li> <li>• Setting ist realistisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien nicht ersichtlich</li> <li>• Keine kritische Betrachtung der eigenen Studie</li> <li>• Keine weiteren ethischen Abklärungen gemacht</li> <li>• Tests zum Vergleichen der Studie nicht beschrieben</li> <li>• Ziel war es Signifikanz zu finden, wurde aber gar nicht untereinander mit Methode verglichen (somit kein P-Wert, keine Signifikanz)</li> <li>• Mögliche Vermischung prospektiv und retrospektives Design</li> </ul>	<p>Level 1IV</p> <p>Test Prozedur wird beschrieben, &gt; 50 Probandinnen welche Erkrankung haben und &gt;50 Probandinnen welche Erkrankung nicht hatten</p>
<b>Spencer et al. (2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Glaubwürdigkeit der eingeschlossenen Studien wurde mit den folgenden Bias überprüft: Selectionsbias, Performancebias, Detectionsbias, Attritionsbias und Reportingbias. Die Einstufung ist ersichtlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es werden nur zwei Studien verwendet.</li> </ul>	<p>Level 4: II</p> <p>Es wurde eine umfassende Suche für Evidenzen durchgeführt.</p> <p>Die beiden integrierten Studien haben eine niedrige Rate an Bias, welche von den Autoren beurteilt wurde.</p> <p>Die Evidenz der verwendeten Artikel wurde mittels GRADE-Ansatz analysiert.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Qualität wurde mittels GRADE beurteilt</li> <li>• Die Beurteilung ist nachvollziehbar</li> <li>• Es wird ein Flow-Diagramm dargestellt von der Studiensuche</li> <li>• Kriterien für den Studieneinschluss und Ausschluss sind definiert</li> </ul>		<p>Schlussfolgerungen der Autoren wurden auf der Basis der beiden integrierten Studien aufgebaut</p>
<p><b>Yang et al. (2014)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grosse Stichprobengrösse</li> <li>• Tabellen gut lesbar und übersichtlich</li> <li>• Signifikanzniveau angegeben</li> <li>• Keine Fehler in der Tabelle ersichtlich</li> <li>• Alle Studienteilnehmerinnen stammen aus derselben Region</li> <li>• Es werden Vergleiche innerhalb der Trimenon unter den Gruppen Screening und Risikoscreening durchgeführt</li> <li>• Die Frauen wurden gemäss Auswertung des Fragebogens in Risiko oder nicht-Risiko-Screeninggruppe eingeteilt.</li> <li>• Ethikkomitee war eingeschaltet und die Frauen gaben eine schriftliche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterien sind spärlich beschrieben</li> <li>• Einschlusskriterien sind nicht beschrieben</li> </ul>	<p>Level 3/III                  Es wurde nicht randomisiert jedoch wurde eine systematische Methode ausgewählt.                  Randomisierung jedoch auch nicht sinnvoll beim Vergleich Risikoscreening und universal Screening</p>

informierte Einwilligung zur  
Studienteilnahme.

Es wurden zwei Leitlinien, die Guideline der European Thyroid Association und die Guideline der American Thyroid Association, analysiert. Die wichtigsten Daten zum Zweck und Geltungsbereich, Methodik, Anwendbarkeit, Empfehlungen für die Fragestellung und die Empfehlungsklasse werden in der unten stehenden Tabelle kurz vorgestellt.

Tabelle 6: Übersicht der analysierten Leitlinien

Leitlinie	Geltungsbereich und Zweck	Methoden	Generelle Anwendbarkeit	Anwendbarkeit	Empfehlungen für die Fragestellung	Empfehlungsklasse
<b>Alexander et al. (2017)</b> <b>2017 Guidelines of the American Thyroid Association of the Diagnosis and</b>	Ziel der Leitlinie ist es Klinikern, Patienten, Forschern und gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern über veröffentlichte Hinweise zur Diagnose und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen während der Schwangerschaft, vor der Konzeption und post partalen Periode zu informieren	Die ATA-Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaftsrichtlinie wurde zuvor im Jahr 2011 veröffentlicht. Aufgrund des raschen Wachstums der Literatur bezüglich diesem Themas wurden Pläne zur Überarbeitung der Leitlinie innerhalb von 4-5 Jahren nach	Es werden keine möglichen finanziellen Auswirkungen berücksichtigt die bei ihren Empfehlungen verursacht werden könnten.  Es werden Referenzwerte angegeben als Überprüfungs-kriterien für den jeweiligen Test.	Leitlinien-Rapport: Es wird ein Manuskript erwähnt, jedoch ist es nicht ersichtlich. Es werden Empfehlungen zur Prävention (Jodversorgung), Diagnostik (Referenzwerte) und Therapie abgegeben.  Mittels „Algorithmus“ im Anhang wird der Entscheidungsprozess bei positivem Test	<u>Referenzwerte für TSH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im ersten Trimenon kann der untere Referenzbereich von TSH um ca. 0,4 mU / l reduziert werden, während der obere Referenzbereich um ca. 0,5 mU / l reduziert wird</li> <li>• Entspricht in der frühen Schwangerschaft einem oberen TSH-Referenzwert von 4,0mU/l</li> <li>• Diese Referenzgrenze sollte in der Regel angewendet werden, beginnend mit dem späten ersten Trimenon,</li> </ul>	A  Die Aussagen sind durch schlüssige Literatur mit guter Qualität belegt, es wird davon ausgegangen das mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie verwendet wurde aufgrund der Vorbereitung für die Leitlinie

<p><b>Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum</b></p>		<p>der Veröffentlichung zu Beginn des Projekts gemacht. Eine Arbeitsgruppe wurde vom ATA-Präsident mit Zustimmung des Vorstandes ernannt. Es wurde eine Arbeitsgruppe von Fachkräften mit komplementärer Expertise ernannt. Darin enthalten waren erwachsene und pädiatrische Endokrinologen, Geburtshilfe, mütterliche-fetale Medizin, endokrine Chirurgen, Jod-Nahrung und Epidemiologen.</p> <p>Um eine breite Spezialität und geografische Darstellung sowie neue Perspektiven zu erhalten, wird</p>		<p>systematisch nachvollzogen und schnell erfasst, er ist ausserdem verständlich. Strategie/Konzept für Vorbereitung Leitlinie: die Methodik der Leitlinie wird erläutert, die dafür benötigten Instrumente werden erwähnt. Es wird auch erwähnt dass die Leitlinie einem Autor gewidmet ist, welcher in der Vorbereitung verstorben war.</p>	<p>Wochen 7-12</p> <p><u>TSH-Referenzbereich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn verfügbar, sollten Populations- und Trimenonspezifische Referenzbereiche für das Serum TSH während der Schwangerschaft durch ein Institut/Laboratorium definiert werden und sollten die typische Population darstellen. Sie sollten bei gesunden TPOAk negativen Schwangeren mit optimaler Jodaufnahme und ohne Schilddrüsenerkrankung definiert werden</li> <li>• Wenn dies nicht möglich ist, sollten Referenzwerte bezogen werden, die aus ähnlichen Patientenpopulationen gewonnen werden</li> <li>• Wenn interne oder übertragbare Referenzwerte nicht verfügbar sind, kann eine obere Referenzgrenze von ~4,0mu/l verwendet werden</li> </ul> <p>fT4:</p>	
---	--	--	--	---	---	--

		<p>etwa ein Drittel der Arbeitsgruppe für jede Iteration (Wiederholung) der Leitlinie zu ersetzen, nach ATA-Politik. Vor dem Beginn wurden allen Mitgliedern schriftlich und mündlich in Gruppenberatungen in die Durchführung der elektronischen Literatursuche, kritische Bewertung der Artikel und Gründe für die Formulierung der Stärke der Empfehlungen versorgt. Standardisierte Datenerfassungsmethoden wurden von allen Gutachtern verwendet. Für jede Frage führte ein primärer Gutachter eine Literatursuche durch,</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die fT4-Werte bei schwangeren Frauen gemessen werden, sollten untersuchungsspezifische Methoden und trimenonspezifische SS-Referenzwerte angewendet werden</li> <li>• Anstelle der Messung des freien T4 wird gesamte-T4-Messung als ein zuverlässiges Mittel zur Schätzung der Hormonkonzentration während des letzten Teils der Schwangerschaft angesehen</li> <li>• Die genaue Schätzung der freien T4-Konzentration kann auch durch die Berechnung eines freien Thyroxin-Indexes erfolgen</li> <li>• Frauen mit einer offenen oder subklinischen Hypothyreose (behandelt oder unbehandelt) oder solche mit einem Risiko für Hypothyreose sollten mit einer Serum-TSH-Messung ca. alle 4 Wochen bis Mitte</li> </ul>	
--	--	--	--	--	---	--

		<p>beurteilte die relevante Literatur und generierte Empfehlungen, Begleittext und eine entsprechende Bibliographie. Dies wurde dann von beiden Vorsitzenden überprüft, bei Bedarf überarbeitet und zur Überprüfung dem gesamten Gremium vorgestellt. Feedback und Vorschläge zur Revision von den Vorsitzenden und dem Gremium wurden per E-Mail, regelmässig geplanten Telefonkonferenzen und persönliche Treffen mitgeteilt. Sobald das Manuskript entworfen worden war, wurden alle Vorschläge für</p>			<p>der Schwangerschaft und mindestens einmal in der Nähe von 30. Schwangerschaftswochen überwacht werden</p>	
--	--	--	--	--	--	--



		<p>Revisionen regelmässig durch das gesamte Gremium in Form von einem verfolgten Änderungsentwurfs Manuskript und Telefonkonferenzen überprüft. Der Entwurf des Dokuments wurde solange überarbeitet bis keine Vorschläge für weitere Revisionen von einem Gremiummitglied mehr angefordert wurde. So konnte ein allgemeiner Konsens über die Akzeptanz von den Empfehlungen und den Manuskripttext erreicht werden, mit dem grundlegenden Verständnis, dass nicht alle Empfehlungen in</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>allen Praxiseinrichtungen möglich sind und die Anpassung der Leitlinienempfehlung an die individuelle Betreuung erforderlich ist. Formelle Stakeholderbeiträge für die Entwicklung der Leitlinie wurden durch eine online Befragung im Oktober 2014 von den ATA- Mitgliedschaften beantragt. Es wurden ebenfalls alle Literaturen, Leitartikel, Bewertungen von der Leitlinie aus 2011 auf Wiederholungen geprüft. Vorveröffentlichung mündlicher Rückmeldungen zu einigen wichtigen</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>Leitfaden-Empfehlungen wurden bei einem Satelliten-Symposium in Verbindung mit der Endokrinen Gesellschaft in einer Sitzung in Boston am 31.März 2016 erhalten.</p> <p>Die Leitlinie wurde dann der ATA-Mitgliedschaft zur Überprüfung und für Kommentare für eine Zeitperiode von 2 Wochen bereitgestellt.</p> <p>Das Leitfadenmanuskript wurde als nächster Schritt überprüft und vom ATA-Vorstand genehmigt.</p> <p>Rückmeldungen und Vorschläge wurden offiziell vom Gremium besprochen und</p>				
--	--	--	--	--	--	--

		Revisionen wurden an das Manuskript vor der mündlichen Einreichung eingereicht.				
<b>Lazarus et al. (2014)</b> <b>2014</b> <b>European Thyroid Association</b> <b>Guidelines for the Management of subclinical Hypothyroidism in pregnancy and Children</b>	Management für subklinische Hypothyreose im Bereich der Schwangerschaft und Kinder	Der Vorstand der europäischen Schilddrüsen Gesellschaft und das Leitlinien Gremium hat eine Arbeitsgruppe nominiert für die Entwicklung der Leitlinie. Die Arbeitsgruppe hatte keine kommerzielle Unterstützung und die Mitglieder erklärten keinen Interessenkonflikt. Es wurde eine Liste mit allen relevanten Themen zum Thema erarbeitet, dann wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Auf	Die finanziellen Auswirkungen werden sehr spärlich beschrieben. Es wird eine Studie zitiert, welche eine Kosteneffektivität für das Screening von allen Frauen für autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörung mit keinem Screening verglichen hat → universal Screening hatte ein positiveren Kosten-Nutzen im Vergleich zu keinem Screening. Es wurde keine finanzielle Auswirkung aufgrund ihrer Empfehlungen durchgeführt. Wesentliche Messgrößen für das Monitoring/Überprüfungskriterien: es werden jeweilige	Es werden Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie abgegeben. Die Methoden erscheinen als gut anwendbar und aktuell. Medizinische Entscheidungsprozesse sind systematisch nachvollziehbar und schnell erfassbar. Die Vorbereitung der Leitlinie wird detailliert erläutert, Bewertungssysteme werden erklärt. Ein Leitlinien-Rapport wurde nicht hinterlegt.	<u>Empfehlungen für die Diagnose SCH in der Schwangerschaft:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trimenonspezifische Referenzwerte für TSH und T4 sollten vom Labor in jedem Spital festgelegt sein. Ist dies nicht möglich werden folgende Referenzwerte im Oberbereich empfohlen: 1. Trimenon 2,5mU/l, 2. Trimenon 3,0 mU/l, 3. Trimenon 3,5mU/l</li> <li>• tT4 und fT4 werden beide als geeignet erachtet für Schilddrüsenfunktionsteste während der SS</li> <li>• TSH sollte zu Beginn der SS gescreent werden. Wenn das TSH erhöhte ist sollte fT4 und TPOAk weiter bestimmt werden.</li> <li>• Im Fall das erhöhte TSH und negative TPOAk</li> </ul>	Level nicht einschätzbar. Es wird erwähnt wie die Studien in ihrer Evidenz bewertet werden, es ist jedoch nicht ersichtlich welches Level die verwendeten Studien hatten

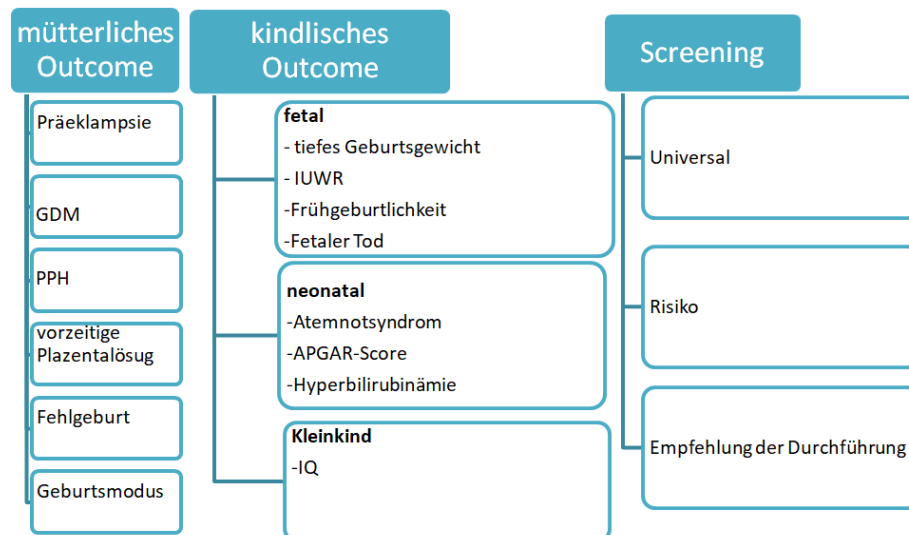
		<p>den Plattformen Pubmed und Medline: es wurde nach Originalen und Review-Artikeln gesucht, welche zwischen 1970 und Dezember 2013 publiziert wurden. Verwendete Suchbegriffe waren: TSH, Levothyroxin, Schwangerschaft, subklinische Hypothyreose, Nebenwirkungen, Abtreibung, Fehlgeburt, Jod, Schilddrüsen-Antikörper, Kinder und Hashimoto-Krankheit. Die Leitlinie wurde basierend auf den besten wissenschaftlichen Evidenzen konstruiert und den Fähigkeiten der Arbeitsgruppe</p>	<p>Referenzwerte und Supplementierungs-Werte angegeben.</p>		<p>vorhanden sind sollte TgAb gemessen werden</p>	
--	--	--	---	--	---	--

		bewertet. Das GRADE-System wurde eingesetzt, um die Aussagen zu bewerten.				
--	--	---	--	--	--	--

## 4.4 Synthese der Ergebnisse

Unsere Fragestellungen konnten mittels der verschiedenen Literatur beantwortet werden. Um die Vielfalt der unterschiedlichen Aussagen zu vergleichen, wurden Kategorien und Hauptkategorien erstellt. Die drei Hauptkategorien Outcome Mutter, Outcome Kind und Screening wurden aufgrund der Fragestellungen und des theoretischen Hintergrunds abgeleitet. Daraus wurden wiederum die Kategorien Präeklampsie, Fehlgeburt, GDM, vorzeitige Plazentalösung, PPH und Geburtsmodus aus der Hauptkategorie Outcome Mutter abgeleitet. Aus der Hauptkategorie Outcome Kind wurden drei Stränge, fetales Outcome, neonatales Outcome und Kleinkind formuliert. Diese wurden wiederum in tiefes Geburtsgewicht, IUWR, Frühgeburtlichkeit, fetaler Tod, ANS, APGAR Score, Hyperbilirubinämie und IQ aufgliedert.

Abbildung 4: Kategorienbildung



Im Folgeabschnitt werden die jeweiligen Ergebnisse mittels der Kategorien beschrieben.

### Mütterliches Outcome

Die Ergebnisse der Literaturanalyse zeigen verschiedene Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit. Entsprechende Folgen werden beschrieben:

- Präeklampsie

Die Präeklampsierate in der Gruppe der offenen Hypothyreose lag bei 16.6%, im Vergleich dazu lag die Präeklampsierate bei euthyroiden Frauen bei 7.8% (Ajmani et al. 2013). Gemäss Ajmani et al. (2013) sind subklinische Hypothyreosen signifikant mit Präeklampsie in Verbindung zu bringen (22.3% vs. 7.8%). Saki et al. (2014)

beschreiben eine erhöhte Prävalenz von Präeklampsie bei hypothyroiden Schwangeren, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Hingegen konnte zwischen den Gruppen vom universal Screening und dem Risikoscreening kein signifikanter Unterschied bezüglich der Präeklampsie gefunden werden (Spencer et al., 2015).

- GDM

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des GDM in der Unversalscreeninggruppe im Vergleich zur Risikoscreeninggruppe ermittelt werden (Spencer et al., 2015). Ma et al. (2015) weisen eine Signifikanz zwischen Screeninggruppe (behandelt) und Kontrollgruppe auf (102/188 Frauen). Gemäss Ajmani et al. (2013) wurde keine Signifikanz im Auftreten eines GDM in den Gruppen offener und subklinischer Hypothyreose im Vergleich mit euthyroiden Frauen gefunden.

- PPH

Offene und subklinische Hypothyreose zeigen kein signifikant erhöhtes Risiko eine PPH zu entwickeln (Ajmani et al., 2013). Auch Ma et al. (2015) zeigen keine Signifikanz betreffend der Hypothyreose und PPH.

- Vorzeitige Plazentalösung

Laut Ajmani et al. (2013) fand sich eine Signifikanz zwischen den Gruppen der offenen Hypothyreose und euthyroiden Frauen (16.6% vs. 0.8%), in der subklinischen Gruppe jedoch wurde keine Signifikanz aufgezeigt. In den Resultaten von Ma et al. (2015) wurde zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied von vorzeitigen Plazentalösungen beschrieben. Kein Unterschied zwischen der universal Screeninggruppe und der Risikoscreeninggruppe fand Spencer et al. (2015).

- Fehlgeburt

Die Auswertung der Ergebnisse zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe ergab eine signifikante Differenz in der Prävalenz der Fehlgeburten (21/85 Frauen) (Ma et al., 2015). Die Mütter des universal Screenings im Vergleich mit den Müttern des Risikoscreening wiesen keinen signifikanten Unterschied an der Anzahl Fehlgeburten auf (Spencer et al., 2015).

- Geburtsmodus

Ma et al. (2015) zeigen Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer Sectio cesarean in der Screeninggruppe. Die Sectiorate war bei den Patientinnen mit offener Hypothyreose



signifikant höher als bei gesunden Schwangeren, die Hauptindikation war fetaler Distress (Ajmani et al., 2013). Jedoch ist das Risiko in der subklinischen hypothyroiden Gruppe nicht signifikant (Ajmani et al., 2013). Spencer et al. (2015) konnten in ihren Vergleichen von universal Screening und Risikoscreening keine Abweichung zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Sectorate benennen.

### **Kindliches Outcome**

Auswirkungen auf das Kind können in drei Untergruppen, fetale, neonatale und Kleinkind Outcome unterteilt werden.

- Fetales Outcome

#### Tiefes Geburtsgewicht

Signifikante Ergebnisse von tiefem Geburtsgewicht in den Gruppen offene Hypothyreose (50% vs. 12.11%) und subklinischer Hypothyreose (25% vs. 12.11%), im Vergleich zur euthyroiden Gruppe, werden von Ajmani et al. (2013) beschrieben. Hingegen wird von Saki et al. (2014) keine Signifikanz bezüglich dem Geburtsgewicht zwischen den hypothyroiden und euthyroiden Gruppen aufgezeigt. Gemäss Spencer et al. (2015) findet sich kein Unterschied zwischen universal und Risikoscreening Gruppe, was die Häufigkeit von niedrigem Geburtsgewicht betrifft.

#### IUWR

Die Resultate der Ergebnisse sind in Ajmani et al. (2013) und Saki et al. (2014) betreffend IUWR bei hypothyroiden Frauen statistisch signifikant. Gemäss Ajmani et al. (2013) sind jedoch nur die Auswertungen der Gruppe von offener Hypothyreose im Vergleich zu euthyroiden Schwangeren signifikant (25% vs. 4.9%). Die subklinische Hypothyreose zeigt im Vergleich zu euthyroiden Frauen keine Signifikanz (8.4% vs. 4.9%) auf (Ajmani et al., 2013). Ein gegensätzliches Resultat der einzelnen Gruppen zeigt Saki et al. (2014), da die Signifikanz in der Gruppe der subklinischen Hypothyreose ( $P=0.028$ ) nachgewiesen wurde und es zeigte ein 2.18 mal erhöhtes Risiko für IUWR. Ma et al. (2015) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit in der Screeninggruppe (behandelt) vs. Kontrollgruppe ( $P=0.235$ ).

#### Frühgeburlichkeit

Im Vergleich von universal Screening und Risikoscreening sowie im Vergleich von Screening und keinem Screening konnte kein signifikanter Unterschied von Frühgeburlichkeit festgestellt werden (Spencer et al., 2015). Eine hohe Signifikanz im Auftreten von Frühgeburlichkeit bei der subklinischen ( $P=0.02$ ) und offenen ( $P=0.04$ ) Hypothyreose zeigten Ajmani et al. (2013). Gemäss Saki et al. (2014) konnte keine

Signifikanz in der subklinischen oder klinischen Hypothyreose und im Unterschied zwischen hypothyroiden und euthyroiden Frauen gefunden werden. Auch Ma et al. (2015) zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen Screeninggruppe und Kontrollgruppe.

#### Fetaler Tod

Signifikanz von fetalem Tod wird von Ajmani et al. (2013) mit dem P-Wert von 0.024 (16.6% vs. 1.7%) bei offener Hypothyreose im Vergleich zu euthyroiden Frauen beschrieben. Kein Unterschied zwischen dem universal Screening und dem Risikoscreening betreffend der perinatalen Mortalität erläutern Spencer et al. (2015).

- Neonatales Outcome

#### ANS

Gemäss Spencer et al. (2015) wurde kein Unterschied zwischen den universal und risiko gescreenten Frauen gefunden. Ein signifikantes Ergebnis zeigte Ajmani et al. (2013) bei Frauen mit offener Hypothyreose ( $P \leq 0.005$ ) zu gesunden Frauen.

#### APGAR Score

Hypothyreose wurde nach Saki et al. (2014) signifikant mit einem niedrigen erstminuten APGAR in Verbindung gebracht ( $P=0.04$ ). Auch wird das Risiko für einen niedrigen APGAR Score um 1.95 mal erhöht. Eine subklinische Hypothyreose erhöht das Risiko signifikant um 2.15 mal und wies einen P-Wert von 0.022 auf (Saki et al., 2014). Die klinische Hypothyreose wird jedoch als nicht signifikant mit tiefem APGAR in Verbindung gebracht (Saki et al., 2014).

#### Hyperbilirubinämie

Ajmani et al. (2013) beschreiben keine Signifikanz der hypothyroiden Frauen im Zusammenhang mit neonataler Hyperbilirubinämie.

- Kleinkind

#### IQ

Kein Unterschied vom IQ-Score unter 85 von dreijährigen Kinder von Müttern in der Screeninggruppe und Kontrollgruppe wurde von Spencer et al. (2015) erhoben. Andererseits wird von Ajmani et al. (2013) der direkte Zusammenhang vom Status der Schilddrüsenhormone und die fetale Gehirnentwicklung beschrieben.

## Screening

Verschiedene Management und Empfehlungen werden in der Literatur beschrieben.

- Universal

Während dem Screening von Frauen ohne Risikofaktoren wurden gemäss Sarapatkova et al. (2013) von 100 Frauen 17 mit neu entdeckter Erkrankung gefunden. Weiter empfehlen sie aufgrund dieser Resultate die Implementierung eines universal Screenings. Auch Ajmani et al. (2013) zeigen die Wichtigkeit eines routine universal Screening in der SS aufgrund der verschiedenen signifikanten nachteiligen Auswirkungen. Nazarpour et al. (2016) spricht sich für ein universal Screenings aus, da es kosteneffizient und leicht zugänglich ist, sobald weitere Evidenzen betreffend der Therapie von subklinischer Hypothyreose gefunden werden. Mittels universal Screening werden nach Spencer et al. (2015) 2,8% (63 Frauen von 2280 Frauen) mit Hypothyreose erkannt. Zusätzlich beschreiben die Autoren keine Signifikanz bezüglich dem mütterlichen und kindlichen Outcome nach Behandlung bei Hypothyreose aufgrund eines universal Screenings. Blatt et al. (2012) konnte aufzeigen, dass ein Screening von allen schwangeren Frauen mit TSH oder TPOAk kostengünstiger ist als kein Screening, der Test einfach und preiswert ist. Auch Yang et al. (2014) fand heraus, dass ein Universal Screening mit TSH, ft4 und TPOAk-Testen kosteneffizienter ist, als wenn nur die Risikogruppe gescreent wird. Die Implementierung eines universal Screenings in der Schwangerschaft wird deshalb von Yang et al. (2014) unterstützt.

- Risiko

Von 5254 Frauen, welche in der Studie von Granfors et al. (2014) eingeschlossen waren, wurden 82% mit erhöhten TSH Werten während des gezielten Risikoscreening verpasst. Kein signifikanter Unterschied zwischen dem universal Screening und Risikoscreening bezüglich der Gesamthäufigkeit im Auftreten der Hypothyreose im ersten Trimenon, wurde in Yang et al. (2014) beschrieben. Jedoch wurde im zweiten Trimenon eine Signifikanz in der Prävalenz in der Hypothyroxinämie festgestellt (Yang et al., 2014). Das Übersehen bei einer von drei Frauen mit einer Schilddrüsenerkrankung wird von Nazarpour et al. (2016) als Folge des Risikoscreenings benannt. Gemäss Spencer et al. (2015) werden beim Risikoscreening 20 Frauen von 2282 (0.9%) mit Hypothyreose diagnostiziert. Im Vergleich von universalem Screening zu Risikoscreening konnte keine Verringerung der negativen Outcome von Mutter und Kind von den Autoren festgestellt werden. Die Guideline von ATA benennt bei Schwangeren mit Risiken für eine Hypothyreose, eine

Serum TSH Messung ca. alle 4 Wochen bis Mitte der Schwangerschaft und mindestens einmal in der Nähe der 30. SSW (Alexander et al., 2017). Ein Risikoscreening würde gemäss Yang et al. (2014) die Mehrheit der Frauen mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung verpassen.

Tabelle 7: Screeningempfehlungen der verschiedenen Studien und Leitlinien

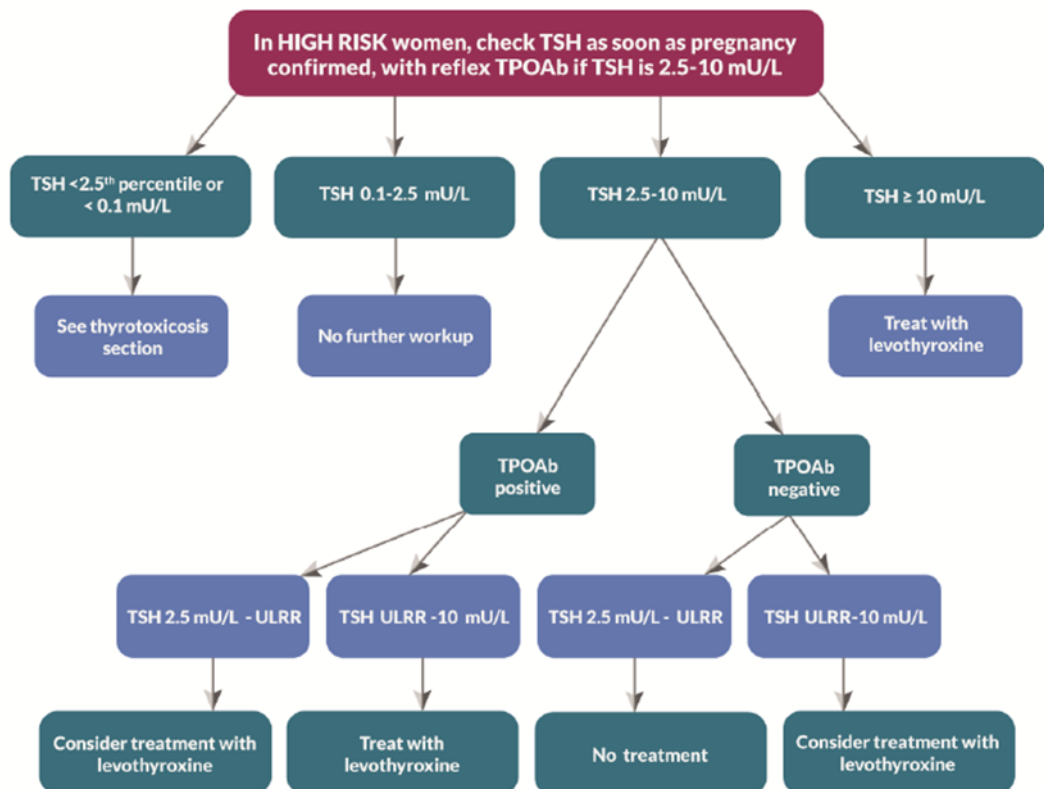
Studie	Screening ja	Welches Screening	Begründung
Ajmani et al. (2013)	x	Universal Screening	Verschiedene signifikante nachteilige Ergebnisse (ohne Screening)
Alexander et al. (2017)	x	Risikoscreening	TSH-Messung ca. alle 4 Wochen bis Mitte SS mindestens einmal in der Nähe der 30.SSW
Blatt et al. (2012)	x	Universal Screening	Universal Screening mittels TSH oder TPOAk ist kostengünstiger als kein Screening
Granfors et al. (2014)		Tendenz für universal Screening	82% der Frauen wurden mittels Risikoscreening verpasst
Lazarus et al. (2014)		Tendenz für universal Screening	Einmalige TSH-Bestimmung zu Beginn der Schwangerschaft, wenn Wert erhöht, weitere Abklärungen vornehmen
Nazarpour et al. (2016)	x	Universal Screening	Kosteneffizient und leicht zugänglich, benötigen jedoch noch weitere Evidenzen bezüglich Therapie der subklinischen Hypothyreose, übersehen bei Risikoscreening eine von drei Frauen mit einer Schilddrüsenerkrankung
Sarapatkova et al. (2013)	x	Universal Screening	Von 100 Frauen ohne Risikofaktoren wurden 17 mit Hypothyreose entdeckt
Spencer et al. (2015)	x	Universal Screening	Universal Screening ist wirksamer als Risikoscreening bei der Identifizierung von Hypothyreose
Yang et al. (2014)	x	Universal Screening	Universal Screening ist kostengünstiger als ein Risikoscreening und die Mehrheit der Frauen würden beim Risikoscreening verpasst werden

- Empfehlung zur Durchführung

Ein Screening wurde von Sarapatkova et al. (2013) empfohlen. Die Messung von TSH und fT4 sollte gemäss den Autoren in der 5.-10. SSW erfolgen. Weiter empfehlen sie eine enge Zusammenarbeit mit Gynäkologinnen und Gynäkologen, Endokrinologinnen und Endokrinologen und Hausärztinnen und Hausärzte. Für eine Implementierung eines Screenings sprechen Ajmani et al. (2013). Die Leitlinie der europäischen

Schilddrüsengesellschaft empfiehlt zu Beginn der Schwangerschaft den TSH-Wert zu screenen, sollte dieser Wert erhöht sein, sind weitere Messungen wie fT4 und TPOAk durchzuführen (Lazarus et al., 2014). Sollten erhöhte TSH-Werte und negative TPOAk-Werte vorliegen sollte zusätzlich der TgAb-Wert gemessen werden (Lazarus et al., 2014). Schwangere Frauen mit einem Risiko für Hypothyreose sollten nach Alexander et al. (2017) mit einer Serum-TSH-Messung alle vier Wochen bis Mitte der Schwangerschaft überwacht werden. Der vollständige Handlungsablauf ist in der unten aufgeführten Abbildung ersichtlich.

Abbildung 5: Hypothyreosescreening während der Schwangerschaft (Alexander et al., 2017, p.162)



## 5 DISKUSSION

Im folgenden Abschnitt werden die relevanten Ergebnisse mittels Gegenüberstellung und Verknüpfung mit weiterführender Literatur diskutiert. Daraus leiten sich mögliche Vor- und Nachteile der Anwendung eines Hypothyreosescreening ab. Zudem findet die Diskussion aus verschiedenen Perspektiven und deren Bedeutung für die Frau, Hebamme, Interprofessionalität und Gesellschaft statt. Die Limitationen der Arbeit werden transparent aufgezeigt und die Stärken benannt.

### **Mütterliches Outcome**

Ajmani et al. (2013), konnten in ihrer kleineren Studie mit 400 schwangeren Frauen eine signifikante Verbindung zwischen Präeklampsie und subklinischer Hypothyreose aufzeigen. Auch Chang und Pearce (2013) konnten subklinische Hypothyreose mit Präeklampsie in Zusammenhang stellen. Dies konnte Saki et al. (2014) ebenfalls beweisen in dem die Autoren eine erhöhte Prävalenz von Präeklampsie bei hypothyroiden Schwangeren nachweisen konnten. Diese Tendenzen sollten einerseits eine erhöhte Aufmerksamkeit von den Fachpersonen zur Folge haben und andererseits eine bessere Aufklärung der möglichen Symptome einer PE bei hypothyroiden Schwangeren mit sich bringen.

Gemäss Ajmani et al. (2013) konnte kein signifikant häufigeres Auftreten von GDM bei offener und subklinischer Hypothyreose gefunden werden. Jedoch wurde von Ma et al. (2015) eine signifikante Häufung in der unbehandelten Kontrollgruppe gefunden. Auch Dosiou & Medici (2017) beschreiben ein erhöhtes Risiko eines GDM im zweiten Trimenon. Die Prävalenz eines GDM wird im mitteleuropäischen Raum von 7-10 % angenommen, Tendenz zunehmend (Kautzky-Willer & Handisurya, 2009). Im Vergleich mit der Prävalenz einer Hypothyreose während der Schwangerschaft, welche je nach Hypothyreose Art von 0.3- 15% betragen kann (Mayr et al., 2009) scheint es sinnvoll zu sein, Frauen welche einen GDM entwickelten auf Hypothyreose zu testen und umgekehrt. Dieser Punkt zeigt auf, dass eine Erkrankung nie nur als Krankheit angesehen werden sollte, sondern der Blickwinkel für Ursachen und Folgen von weiteren Erkrankungen geöffnet wird. Den Zusammenhang von subklinischer Hypothyreose und GDM konnte in einer aktuellen Studie von Furukawa, Miyakawa, Shibata und Iwashita (2017) ebenfalls beschrieben werden. In dieser Studie von Furukawa et al. (2017) konnte eine Signifikanz in der Häufigkeit bei erhöhten TSH Werten (Werte von 3.0-10.0  $\mu\text{U/ml}$ ) im Vergleich zu den Frauen ohne subklinische Hypothyreose gefunden werden.

Fehlgeburten werden von Vila et al. (2014) hoch mit Hypothyreose assoziiert. Weiter zeigen sie ein Zusammenhang mit Fertilitätsproblemen und Hypothyreose. Eine unbehandelte offene Hypothyreose bringen auch Chang und Pearce (2013) mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten in Verbindung. Weiter kann auch eine isolierte Hypothyreose ein Risiko für Fehlgeburten darstellen (Dosiou & Medici, 2017). TPO positive Antikörper werden von Chang und Pearce (2013) mit wiederkehrenden Aborten beschrieben. In den Ergebnissen konnte auch diese Tendenz vom erhöhten Risiko von Fehlgeburten und Hypothyreose beobachtet werden. Die Aussage, dass bei Frauen mit einem TSH-Wert über 6 mIU/l im zweiten Trimenon das Risiko eines Abort um das Vierfache erhöht ist (Springer et al., 2017), unterstreicht die Bedeutung des Themas Hypothyreose und Fehlgeburten.

### **Kindliches Outcome**

Eine hohe Signifikanz betreffend Frühgeburlichkeit und Hypothyreose werden von Ajmani et al. (2013) sowie in Vila et al. (2014) beschrieben. Weiter wird von Giacobbe et al. (2015) ein 2-fach erhöhtes Risiko einer Frühgeburt vor der 34. SSW mit subklinischer Hypothyreose aufgezeigt. Andere Studien jedoch (Saki et al., 2014; Ma et al., 2015) fanden keine Signifikanz vom Auftreten einer Frühgeburt assoziiert mit Hypothyreose. Die Literatur zeigt also, dass verschieden Standpunkte dazu herrschen. Fraglich ist wie sie zu diesen verschiedenen Ergebnissen kommen. Saki et al. (2014) testeten die schwangeren Frauen erst im zweiten Trimenon. Denkbar ist zudem ein Einfluss der verschiedenen Stichprobengrößen. Ajmani et al. (2013) welche signifikante Ergebnisse zeigten, untersuchten eine kleine Anzahl Frauen (n=400), Ma et al. (2017) wie auch Saki et al. (2014) hatten mehr Probandinnen eingeschlossen (n=1671 respektive n=586 Frauen). Der genaue Grund für die Unterschiede der Ergebnisse ist aber nicht ersichtlich. Aufgrund der Datenlage, welche in der modernen Geburtshilfe eine ansteigende Rate an Frühgeburten in den entwickelten Ländern zeigt (Sheehan, Nankervis, Araujo Junior & Da Silva Costa, 2015), sind auch nur wenige Verhinderungen von Frühgeburten, wie zum Beispiel durch Hypothyreose verursacht, wichtig. Diese können dann somit durch Früherkennung und –behandlung von Hypothyreose erreicht werden.

Ein direkter Zusammenhang vom Status der Schilddrüsenhormone und der Gehirnentwicklung beschreiben Ajmani et al. (2013). Gemäss Giacobbe et al. (2015) sind die mütterliche subklinische Hypothyreose, isolierte Hypothyreose oder euthyroide Frauen mit erhöhten TPOAk, alle statistisch signifikante Prädiktoren für eine langsame motorische und intellektuelle Entwicklung von Kinder im Alter von 25 bis 30 Monate. Dagegen beschreiben Lazarus et al. (2012) keinen Einfluss auf die Differenz des IQ

von Kleinkinder, deren Mütter von einer unbehandelten oder behandelten Hypothyreose in der Schwangerschaft betroffen waren. Die negativen Ergebnisse von Lazarus et al. (2012) können einen Teil damit erklärt werden, dass die Levothyroxintherapie bei hypothyroiden Schwangeren erst um die 20. SSW erfolgte, was für einen positiven Einfluss für die Gehirnentwicklung zu spät ist (Amouzegar et al., 2014). Die gegensätzliche Studienergebnisse und die Tatsache, dass in vielen Studien jedoch ein möglicher Zusammenhang von Hypothyreose und einer nachteiligen Gehirnentwicklung beschrieben wird, regt zum Nachdenken an. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass an der gegenseitigen Beziehung von mütterlicher Hypothyreose und einer nachteiligen allgemeiner kindlicher Gehirnentwicklung, inklusiv tiefem IQ, doch etwas Wichtiges und Wahres vorhanden sein muss.

Das Risiko intrauteriner fetaler Tod im Schwangerschaftsalter unter 30. SSW beschreiben Vila et al. (2014) als erhöht wenn das TSH über 6mIU/l beträgt. Sharmeen et al. (2014) beschreiben das Risiko für die perinatale Sterblichkeit der Feten hypothyroider Mütter sogar als 20% höher als bei euthyroiden Mütter. Diese Aussagen werden von Ahmed et al. (2014) unterstützt. Ein weiterer Autor, welcher eine Signifikanz bezüglich fetalem Tod und offener Hypothyreose erläutert ist Ajmani et al. (2013). Der Tod eines Feten oder eines Neugeborenen betrifft nicht nur die Familie, sondern auch weitere Fachpersonen wie z.B. die Hebamme. Es ist ein Ereignis, welches Betroffenheit und offene Fragen bei allen beteiligten hervorruft. Aus diesem Grund kann schon nur eine leichte Senkung dieser Fälle mittels Hypothyreosebehandlung einen positiven Effekt auf die Praxis ausüben.

Aufgrund all dieser möglichen negativen Outcome für Mutter und Kind, sollten Hebammen, Gynäkologinnen und Gynäkologen auf die Problematik, welche eine Hypothyreose während der Schwangerschaft verursacht, achtsam sein.

### **Screening**

In den Ergebnissen stellte sich heraus, dass eine Uneinigkeit bezüglich der Empfehlung eines universellen oder Risikoscreening unter den verschiedenen Autoren und den beiden Leitlinien besteht. Viele Autoren sprechen sich für ein universal Screening aus (Sarapatkova et al., 2013; Ajmani et al. 2013; Nazarpour et al., 2016; Blatt et al., 2012 und Yang et al., 2014) jedoch wird es bis heute nicht so praktiziert. Auch Spencer et al. (2015) befürwortet eher ein universal Screening, allerdings fehlen ihnen für eine definitive Empfehlung weitere Daten.



Was könnten also mögliche Gründe dafür sein, dass ein universal Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft bis heute nicht routinemässig durchgeführt wird? Die Uneinigkeit der aktuellen Datenlage könnte als schwierig für eine Implementierung eines universal Screening angesehen werden. Wie oben beschrieben, zeigen viele Studien eine eindeutige Tendenz für ein universal Screening. Zudem kann die Tatsache, dass bei einem Risikoscreening zwischen 30-55% der betroffenen Frauen verpasst werden (Jouyandeh et al., 2014), als starkes Argument für ein universal Screening gesehen werden. Ein weiterer möglicher Grund gegen die Anwendung könnte der Zeitpunkt der Screeningdurchführung darstellen. In einigen Literaturen findet sich die Aussage, dass das Screening so früh wie möglich durchzuführen ist (Vila et al., 2014; Amouzegar et al., 2014 und Alemu et al., 2016). Dieser Zeitpunkt zu finden könnte sich jedoch als schwierig gestalten, da viele Frauen in dieser Zeit noch nicht bei der Gynäkologin oder beim Gynäkologen waren oder noch nichts von ihrer Schwangerschaft wissen. Vila et al. (2014) empfehlen das Screening vor der 10. Schwangerschaftswoche und eine unverzügliche Therapie. Dieses enge Zeitfenster zwischen Screening und Therapiebeginn kann also als Herausforderung angesehen werden.

Trotz dieser Gründe gegen das universal Screening sprechen einige Gründe klar für ein universal Screening. Die Ergebnisse dieser Review zeigen positive Outcome für Mutter und Kind bei einer frühzeitigen Diagnose mit Behandlung von Hypothyreose. Für das Screening steht ein sicherer und einfacher Test zur Verfügung, welcher auf zwei Arten durchgeführt werden kann. Zum einen kann während der ersten Blutuntersuchung ein Röhrchen mehr Blut abgenommen werden (Pop, 2014) oder es kann das Verfahren des bekannten Guthrietests mittels Filterpapier angewandt werden (Foley et al., 2013). Für die Testverfahren ist die Logistik bereits vorhanden und sollte deshalb keinen Mehraufwand darstellen (Pop, 2014). Auch ist eine leicht zugängliche und kostengünstige Therapie (maximal Fr. 16.- für 100 Tage bei einer Dosis von 50µg/Tag) vorhanden, welche zudem keine teratogene Wirkung verursacht. Aufgrund dessen spricht das Nutzen-Schaden-Verhältnis zugunsten des Nutzens. Hinzukommt, dass die Kosten eines universal Screening im Vergleich zum Risikoscreening und keinem Screening am effizientesten beschrieben werden (Vila et al., 2014). Die Kosten für ein Hypothyreosescreening belaufen sich pro Abklärung auf Fr. 88.50. Im Vergleich von z.B. einer Frühgeburt als Komplikation einer Hypothyreose und den damit grossen Kosten einer Neonatologie zu einem Screening und der Behandlung von Hypothyreose, wirken die oben genannten Beträge nicht gross und sollten somit kein Hindernis für eine Implementierung eines Hypothyreosescreenings darstellen.

Aus den Verbesserungen der Outcome für Mutter und Kind durch die Früherkennung und –behandlung von Hypothyreose zeigt sich, dass ein Hypothyreosescreening in der SS sinnvoll ist. Die oben genannten Ausführungen sprechen für die Durchführung eines universal Screening. Ein universal Hypothyreosescreening in die labordiagnostische Standardbetreuung der Schwangeren einzuschliessen, erscheint wertvoll.

## 5.1 Bedeutung der Ergebnisse

Die Bedeutung der Ergebnisse für die Mutter und ihr Kind, die Hebamme und die Gesellschaft wird im Folgenden betrachtet.

Für die Mutter-Kind-Einheit bedeutet eine Früherkennung und –behandlung der mütterlichen Hypothyreose ein komplikationsarmer Schwangerschaftsverlauf (Sharmeen et al., 2014). Verschiedene mögliche Risiken können dadurch minimiert werden. Eine neu gefundene Hypothyreose bedeutet zudem weitere Arzttermine und Abklärungen mit regelmässiger Medikamenteneinnahme. Dies könnte für eine Schwangere auch Einschränkungen und vermehrter Stress mit sich bringen. Jedoch wird die Gesundheit der Frau durch eine rasche Erkennung und Behandlung gefördert und die Lebensqualität erhalten. Durch eine mütterliche Behandlung kann einer fetalen angeborenen Schilddrüsenerkrankung entgegengewirkt werden. Durch eine Behandlung wird zudem die ganze fetale Gesundheit verbessert. Ausserdem kann eine frühzeitige mütterliche Behandlung einen positiven Effekt auf die neuronale fetale Entwicklung bewirken (Ajmani et al., 2013). Dies kann dazu beitragen, dass das Kind eine normale schulische Laufbahn absolvieren und dadurch ein selbständiges Leben führen kann.

Für die Arbeit der Hebamme bedeuten die Ergebnisse, dass sie ihr Fachwissen erweitern muss, um Zusammenhänge von Hypothyreose und deren möglichen Komplikationen rechtzeitig zu erkennen. Die möglichen Auswirkungen einer Hypothyreose auf den Fetus sollten bekannt sein und das Kind demnach überwacht werden. Des Weiteren sollte die Hebamme in der Lage sein, die Frau dementsprechend aufzuklären, sei dies über mögliche Risiken wie auch über daraus resultierende denkbare Komplikationen von ihr und ihrem ungeborenen Kind. Weiter kann die Schwangere von der Hebamme über das Hypothyreosescreening informiert werden. Durch ein Hypothyreosescreening und wenn nötig durch eine Behandlung wird die Gesundheit von Mutter und Kind unterstützt. Dadurch wird der Auftrag bestmögliche Outcome von der Mutter-Kind-Einheit zu erlangen erfüllt. Zusätzlich

bringt eine Hypothyreose eine engmaschige interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Gynäkologin und dem Gynäkologen sowie der Endokrinologin und dem Endokrinologen mit sich. Die Hebamme sollte dazu in der Lage sein eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aufrechtzuerhalten und zu pflegen. Eine solche interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen drei Berufsgruppen fördert das Verständnis der jeweiligen Berufsgruppen untereinander und führt so für die schwangere Frau zur bestmöglichen Behandlung.

Die Gesundheit der Gesellschaft kann mittels Sekundärprävention erhalten werden. Dadurch können Kosten im Gesundheitssystem reduziert werden (Hurrelmann et al. 2014). Die Kosten für das Screening und die danach anfallenden Behandlungskosten fallen wesentlich geringer aus, als die Kosten von lebenslanger Unterstützung eines kranken Kindes. Hinzukommt, dass ein gesundes Kind in der Zukunft die Gesellschaft wirtschaftlich unterstützen und entlasten kann. Das universal Screening erwies sich als kosteneffizientestes Screening. Eine Implementierung des universal Screenings würde im Gesundheitssystem nicht immense Kosten verursachen, da die nötige Infrastruktur bereits vorhanden ist. Kosten welche z.B. durch eine anfällige PE oder Frühgeburt entstehen könnten, würden durch eine frühzeitige Behandlung von Hypothyreose vermieden werden.

## **5.2 Limitationen und Stärken**

In diesem Abschnitt werden die verschiedenen Limitationen wie aber auch die Stärken dieses Reviews benannt.

Die Qualität und somit auch die Glaubwürdigkeit dieses Reviews werden von verschiedenen Limitationen beeinflusst. Als Limitation stellt sich die Evidenzstärke dar, welche sich unterschiedlich präsentiert trotz vieler vorhandener Studien. Aufgrund der grossen Datenmengen ist es enttäuschend, dass nicht viele hochwertige Studien zu finden sind. Dies aufgrund der zum Teil kleinen Populationsgrössen (Ajmani et al., 2013; Saki et al., 2013 und Sarapatkova et al., 2013) keiner Randomisierung und das die Testverfahren und Diagnoseverfahren nicht klar ersichtlich sind. Hinzukommt, dass viele Studien nicht in Europa publiziert sowie durchgeführt wurden, was eine Übertragung auf die schweizerische Population schwierig macht.

Die Stärke dieser Arbeit liegt in der hohen Aktualität der Literatur. Die analysierten Studien, Reviews und Leitlinien sind höchstens vor fünf Jahren publiziert worden. Dies kommt daher, dass das Thema in der Literatur bereits seit mehreren Jahren diskutiert wird. Durch unabhängiges Literaturstudium der beiden Autorinnen auf verschiedensten Datenbanken konnte das Risiko für den Datenverlust minimiert werden. Die jeweiligen

Studienanalysen sind von den beiden Autorinnen durchgeführt. Anschliessend fand eine gemeinsame Besprechung, um mögliche Fehlinterpretationen zu minimieren und die Analysen zu vervollständigen. Eine Hypothyreose während der Schwangerschaft kann zu gravierenden Auswirkungen führen und ist daher für die Hebammenarbeit relevant. Der Review zeigt aber auch auf, dass durch eine Implementierung eines universalen Screenings Folgekosten im Gesundheitswesen reduziert werden können. Da das Thema für die beiden Autorinnen sehr interessant und beeindruckend war, förderte dies die Motivation an dieser Arbeit. Durch vorangegangene gemeinsame Zusammenarbeit kannten sich die Autorinnen bereits gut und dadurch konnten die jeweiligen Stärken gut genutzt werden.

## 6 SCHLUSSFOLGERUNG

Nach Abschluss des Literaturreviews können einige Aussagen gemacht werden, welche für das zukünftige Management einer Hypothyreose in der Schwangerschaft von Bedeutung sein könnten.

Die Analyse der Literatur stellt ein negatives Outcome für Mutter und Kind bei nicht erkannter und unbehandelter Hypothyreose während der Schwangerschaft dar. Es zeigt sich, dass sowohl die Mutter wie auch ihr Kind von einem Hypothyreosescreening und wenn nötig einer Behandlung profitieren. Durch das Screenen und die anschliessende Behandlung der Hypothyreose der Mutter kann von Lebensbeginn an die Gesundheit des Kindes verbessert werden. Die bevorzugte Methode für ein Screening ist ein universal Screening. Dies ist zudem am kosteneffizientesten und einfach durchzuführen. Um den grössten Nutzen für die Mutter-Kind-Einheit zu erlangen, sollte das Screening in der Schwangerschaft so früh als möglich durchgeführt werden und eine rasche Behandlung stattfinden.

Obwohl viele positive Aspekte für eine Implementierung für ein universal Screening sprechen, reichen diese jedoch nicht für eine evidenzbasierte Empfehlung aus. Dementsprechend wird weitere hochwertige Forschung, welche die Effekte eines universalen Hypothyreosescreening in der Schwangerschaft erforscht, benötigt. Ein Teil dieser Forschung sollte in der Schweiz durchgeführt werden. Des Weiteren sollten in der Schweiz Erhebungen bezüglich der Prävalenz von Hypothyreose in der Schwangerschaft stattfinden.

Für die Mutter-Kind-Einheit bedeutet das Hypothyreosescreening ein komplikationsarmer Schwangerschaftsverlauf und die Förderung der Physiologie. Die Hebammenarbeit kann durch das Wissen der Problematik einer Hypothyreose in der Schwangerschaft verbessert werden. Durch das Screening wird das Outcome von Mutter und Kind verbessert, was für eine Hebamme essentiell ist. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fachgruppen ist von zentraler Bedeutung. Für die Gesellschaft bedeutet eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von einer mütterlichen Hypothyreose langfristig eine Kostensenkung im Gesundheitswesen.

In der heute fortschrittlichen Geburtshilfe sollte kein negatives mütterliches und kindliches Outcome aufgrund einer unentdeckten und unbehandelten Hypothyreose der Mutter in der Schwangerschaft entstehen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed, I. Z., Eid, Y. M., El Orabi, H., & Ibrahim, H. R. (2014). Comparison of universal and targeted screening for thyroid dysfunction in pregnant Egyptian women. *European Journal of Endocrinology*, 171(2), 285-291. doi:10.1530/EJE-14-0100
- Ajmani, S. N., Aggarwal, D., Bhatia, P., Sharma, M., Sarabhani, V., & Paul, M. (2013). Prevalence of Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction Among Pregnant Women and Its Effect on Maternal and Fetal Outcome. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 64(2), 105-110. doi:10.1007/s13224-013-0487-y
- Alemu, A., Terefe, B., Abebe, M., & Biadgo, B. (2016). Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14(11), 667-686. Von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153572/pdf/ijrb-14-677.pdf> abgerufen
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., . . . Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
- Amouzegar, A., Mehran, L., Sarvghadi, F., Delshad, H., Azizi, F., & Lazarus, J. H. (2014). Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines of the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *Hormones*, 13(3), 307-313. doi:10.14310/horm.2002.1486.
- AWMF & ÄZQ. (2001). *Leitlinien Manual der AWMF und ÄZQ*. Urban & Fischer. Von <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien/leitlinien-manual.html> abgerufen
- Azizi, F., Mehran, L., Amouzegar, A., Alamdari, S., Subetki, I., Saadat, N., . . . Sarvghadi, F. (2015). Prevalent Practices of Thyroid Diseases During Pregnancy Among Endocrinologists, Internists and General Practitioners. *International Journal of Endocrinology & Metabolism*, 14(1), e29601. doi:10.5812/ijem.29601
- Behrens, J., & Langer, G. (2006). *Evidence based Nursing and Caring: Methoden und Ethik der Pflegepraxis und Versorgungsforschung* (2. Ausg.). Bern: Huber Hans.
- Bertelsmann, H., Lerzynski, G., & Kunz, R. (2007). Kritische Bewertung von Studien zu therapeutischen Interventionen. In R. Kunz, G. Ollenschläger, H. Raspe, G.

- Jonitz, & N. Donner-Banzhoff (Hrsg.), *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis* (S. 133-148). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Blatt, A. J., Nakamoto, J. M., & Kaufman, H. W. (2012). National Status of Testing for Hypothyroidism during Pregnancy and Postpartum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 777-784. doi:10.1210/jc.2011-2038
- Bryant, S. N., Nelson, D. B., McIntire, D. D., Casey, B. M., & Cunningham, G. (2015). An analysis of population-based prenatal screening for overt-hypothyroidism. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 213(4), e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.061
- Casey, B., & de Veciana, M. (2014). Thyroid screening in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 211(4), 351-353.e1. doi:10.1016/j.ajog.2014.08.013
- Chan, S. Y., Vasilopoulou, E., & Kilby, M. D. (2008). The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 5(1), 45-54. doi:10.1038/ncpendmet1026
- Chang, D. L., & Pearce, E. N. (2013). Screening for Maternal Thyroid Dysfunction in Pregnancy: A Review of the Clinical Evidence and Current Guidelines. *Journal of Thyroid Research*. doi:10.1155/2013/851326
- Chang, D. L., Leung, A. M., Braverman, L. E., & Pearce, E. N. (2011). Thyroid Testing during Pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(9), E1452-E1256. doi:10.1210/jc.2011-0360
- Cochrane Deutschland. (2016). *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung*. Von [www.cochrane.de/de/rob-manual](http://www.cochrane.de/de/rob-manual) abgerufen
- Dawson, A., Schröer, A., & Hehrmann, R. (2009). Physiologische Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. *Gynäkologische Endokrinologie*, 7(4), 219-223. doi:10.1007/s10304-009-0305-x
- Diaz-Soto, G., Largo, E., Alvarez-Colombo, C., Martinez-Pino, I., & de Luis, D. (2014). Reference values and universal screening of thyroid dysfunction in pregnant women. *Endocrinol Nutrition*, 61(6), 336-338. doi:10.1016/j.endonu.2014.03.002
- Donnay Candil, S., Balsa Barro, J. A., Alvarez Hernandez, J., Crespo Palomo, C., Pérez-Alcantara, F., & Polanco Sanchez, C. (2015). Cost-effectiveness analysis

- of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain. *Endocrinologia y Nutricion*, 62(7), 322-330. doi:10.1016/j.endoen.2015.08.002
- Dosiou, C., Barnes, J., Schwartz, A., Negro, R., Crapo, L., & Stagnaro-Green, A. (2012). Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(5), 1536-1546. doi:10.1210/jc.2011-2884
- Dosiou, C., & Medici, M. (2017). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knows and unknowns. *European Journal of Endocrinology*, 176(1), R21-R38. doi:10.1530/EJE-16-0354
- Dosiou, C., Sanders, G. D., Araki, S. S., & Crapo, L. M. (2008). Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology*, 158(6), 841-851. doi:10.1530/EJE-07-0822
- Eltroxin. (2011). In Swissmedic, *Kompendium*. Abgerufen am 17. Juli 2017 von <https://compendium.ch/mpro/mnr/1642/html/de>
- Euthyrox. (2015). In Swissmedic, *Kompendium*. Abgerufen am 17. Juli 2017 von <https://compendium.ch/mpro/mnr/9192/html/de>
- Foley, T. P., Henry, J. J., Hofman, L. F., Thomas, R. D., Sanfilippo, J. S., & Naylor, E. W. (2013). Maternal Screening for Hypothyroidism and Thyroiditis Using Filter Paper Specimens. *Journal of Women's health*, 22(11), 991-996. doi:10.1089/jwh.2013.4393
- Franzkowiak, P. (2015). *Leitbegriffe der Gesundheitsförderung Prävention und Krankheitsprävention*. (B. f. Aufklärung, Hrsg.) Von Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: <https://www.leitbegriffe.bzga.de/?id=angebote&idx=130> abgerufen
- Führer, D. (2011). Schilddrüsenerkrankungen und Schwangerschaft. *Der Internist*, 52, 1158-1166. doi:10.1007/s00108-011-2823-6
- Furukawa, S., Miyakawa, K., Shibata, J., & Iwashita, M. (2017). Women with Subclinical Hypothyroidism Are at Low Risk of Poor Pregnancy Outcome in Japan. *The Thoku Journal of Experimental Medicine*, 242(3), 167-172. doi:10.1620/tjem.242.167
- Ghassabian, A., Henrichs, J., & Tiemeier, H. (2013). Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: Lessons from the Generation R Study. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(2), 221-232. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.008



- Giacobbe, A. M., Grasso, R., Triolo, O., Tonni, G., & Granese, R. (2015). Thyroid disease in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(5), 995-1002. doi:10.1007/s00404-015-3741-y
- Gollor, B. (2015). Das kranke und gefährdete Neugeborene. In C. Mändle, & S. Opitz-Kreuter (Hrsg.), *Das Hebammenbuch* (6. Aufl., S. 903-958). Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Granfors, M., Akerud, H., Skogö, J., Stridsberg, M., Wikström, A.-K., & Sundström-Poromaa, I. (2014). Targeted Thyroid Testing During Pregnancy in Clinical Practice. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 124(1), 10-15. doi:10.1097/AOG.0000000000000344
- Hoffmeister, M., Haug, U., & Brenner, H. (2008). Welche Voraussetzungen sind für ein Screening notwendig? *Der Internist*, 49(6), 655-659. doi:10.1007/s00108-008-2127-7
- Hoppmann, J., Pfäffle, R., & Kiess, W. (2016). Angeborene Hypothyreose. *Kinder und Jugendmedizin*, 16, 247-256. ISSN:1617-0288
- Horacek, J., Spitalnikova, S., Dlabalova, B., Malirova, E., Vizida, J., Svilias, I., . . . Maly, J. (2010). Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *European Journal of Endocrinology*, 163(4), 645-650. doi:10.1530/EJE-10-0516
- Hurrelmann, K., Klotz, T., & Haisch, J. (2014). Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung. In K. Hurrelmann, T. Klotz, & J. Haisch (Hrsg.), *Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung* (4. Aufl., S. 13-25). Bern: Hans Huber.
- Ibelherr, M. (2014). *Aufbau der Schilddrüse*. Von Apotheken Umschau: [www.apotheken-umschau.de/Schilddrüsenkrebs](http://www.apotheken-umschau.de/Schilddrüsenkrebs) abgerufen
- Jouyandeh, Z., Hasani-Ranjbar, S., Qorbani, M., & Larijani, B. (2014). Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy. *Endocrine*, 48(1), 116-123. doi:10.1007/s12020-014-0385-9
- Knabl, J., Kainer, F., & Gärtner, R. (2012). Endokrine Erkrankungen in der Schwangerschaft: Schilddrüse und Diabetes. *Gynäkologie*, 45(2), 103-111. doi:10.1007/s00129-011-2878-4

- König, H. H., & Riedel-Heller, S. (2008). Prävention aus dem Blickwinkel der Gesundheitsökonomie. *Der Internist*, 49(2), 146-153. doi:10.1007/s00108-007-1994-7
- Korevaar, T., Muetzel, R., Medici, M., Chaker, L., Jaddoe, V., de Rijke, Y., . . . Peeters, R. (2015). Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *The Lancet Diabetes Endocrinology*, 4(1), 35-43. doi:10.1016/S2213-8587(15)00327-7
- Kunz, R., Ollenschläger, G., Raspe, H., Jonitz, G., & Donner- Banzhoff, N. (Hrsg.). (2007). *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis* (2 Aufl.). Köln: Deutscher Ärzte Verlag GmbH.
- Laurberg, P., Andersen, S. L., Pedersen, I. B., Andersen, S., & Carlé, A. (2013). Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clinical Endocrinology*, 79(3), 297-304. doi:10.1111/cen.12232
- Lazarus, J. H., Bestwick, J. P., Channon, S., Paradise, R., Maina, A., Rees, R., . . . Wald, N. J. (2012). Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *The New England Journal of Medicine*, 366(6), 93-501. doi:10.1056/NEJMoa1106104
- Lazarus, J.H., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Child. *European Thyroid Journal*, 3(2), 76-94. doi:10.1159/000362597
- Linding Andersen, S., Olsen, J., & Laurberg, P. (2015). Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 83(6), 751-758. doi:10.1111/cen.12744
- Ma, L., Qi, H., Chai, X., Jiang, F., Mao, S., Liu, J., . . . Yan, Q. (2015). The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(9), 1391-1394. doi:10.3109/14767058.2015.1049150
- Matuszek, B., Zakoscielna, K., Baszak-Radomansk, E., Pyzik, A., & Nowakowski, A. (2011). Universal screening as arecommendation for thyroid tests in pregnant

women. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 18(2), 375-379.  
ISSN:1232-1966

- Mayr, J., Kohlfürst, S., Gallowitsch, H.-J., Lind, P., & Mikosch, P. (2009). Schilddrüse und Schwangerschaft. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 160(7), 186-193. doi:10.007/s1034-010-0760-y
- McNeil, A. R., & Stanford, P. E. (2015). Reportin Thyroid Function Tests in Pregnancy. *The Clinical Biochemist Reviews*, 36(4), 109-126. PMID:PMC4758281
- Modesto, T., Tiemeier, H., Peeters, R. P., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Verhulst, F. C., & Ghassabian, A. (2015). Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. 169(9), 838-845. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0498
- Mönig, H., Hensen, J., & Lehnert, H. (2010). Schilddrüsenerkrankungen und Schwangerschaft. *Der Internist*, 51(5), 620-624. doi:10.1007/s00108-009-2501-0
- Moore, L. E. (2016). thyroid disease in pregnancy: A review of diagnosis, complications and management. *World Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5(1), 66-72. doi:10.5317/wjog.v5.i1.66
- Nazarpour, S., Tehrani, F. R., Simbar, M., Tohidi, M., AlaviMajd, H., & Azizi, F. (2016). Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorder. *European Journal of Endocrinology*, 171(1), 77-83. doi:10.153/EJE-15-0750
- Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T., & Stagnaro-Green, A. (2010). Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4), 1699-1707. doi:10.1210/jc.2009-2009
- Polit, D. F., Beck, C. T., & Hungler, B. P. (2012). Die Ethik der Pflegeforschung verstehen. In *Lehrbuch Pflegeforschung: Methodik, Beurteilung und Anwendung* (S. 95-113). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber.
- Pop, V. J. (2014). Pregnancy, postpartum and the thyroid: isn't it time to offer women optimal care? *Facts, Views & Vision IN OBGY*, 6(3), 166-170. PMID:PMC4216983
- Reid, S. M., Middleton, P., Cossich, M. C., & Crowther, C. A. (2010). Intervention for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy (Review), 7(7). doi:10.1002/14651858.CD007752.pub2.

- Saki, F., Dabbaghmanesh, M. H., Ghaemi, S., Forouhari, S., Omrani, G. R., & Bakhshayeshkaram, M. (2014). Thyroid Function in Pregnancy and Its Influences on Maternal and Fetal Outcomes. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(4), e19378. doi:10.5812/ijem.19378
- Sarapatkova, H., Sarapatka, J., & Frysak, Z. (2013). What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies? *Biomedical papers*, 157(4), 358-362. doi:10.5507/bp.2013.041
- Schäfers, R. (2011). *Gesundheitsförderung durch Hebammen*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Sheehan, P. M., Nankervis, A., Araujo Junior, E., & Da Silva Costa, F. (2015). Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4325-4331. doi:10.1210/jc.2015-3074
- Segni, M. (2017). *Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence*. (L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. N. Hershman, . . . A. Vinik, Hrsg.) Von Endotext: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/?report=reader> abgerufen
- Sharmeen, M., Shamsunnahar, P. A., Laita, T. R., & Chowdhury, S. B. (2014). Overt and subclinical hypothyroidism among Bangladeshi pregnant women and its effect on fetomaternal outcomes. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 40(2), 52-57. doi:http://dx.doi.org/10.3329/bmrcb.v40i2.25183
- Shrestha, A., & Chawla, C. (2014). Abnormal Thyroid Function and Recurrent Pregnancy Loss. *Nepal Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 9(1), 29-32. doi:10.3126/njog.v9i1.11184
- Spencer, L., Bubner, T., Bain, E., & Middleton, P. (2015). Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health (Review). doi:10.1002/14651858.CD011263.pub.2
- Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., & Potlukova, E. (2017). Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 45(2), 102-116. doi:10.1080/10408363.2016.1269309
- Szinnai, G. (2012). Kongenitale Hypothyreose- ein Update über Diagnose, Therapie und Genetik. *Paediatrica*, 23(5), 12-15. Von <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n5/pdf/12-15.pdf> abgerufen

- Thung, S. F., Funai, E. F., & Grobman, W. A. (2009). The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *American journal of Obstetrics & Gynecology*, 200(3), 267.e1-267.e7. doi:10.1016/j.ajog.2008.10.035
- Vila, L., Velasco, I., Gonzalez, S., Morales, F., Sanchez, E., Torrejon, S., . . . Puig-Domingo, M. (2014). On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *European Journal of Endocrinology*, 170(1), R17-R30. doi:10.1530/EJE-13-0561
- Vutuc, C., Waldhör, T., & Haidinger, G. (2010). Grundlagen der Epidemiologie. In K. J. Wittmann, & R. Schoberberger, *Der Mensch in Umwelt, Familie und Gesundheit* (S. 173-176). Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG.
- Wang, W., Teng, W., Shan, Z., Wang, S., Li, J., Zhu, L., . . . Liu, W. (2011). The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 164(2), 263-268. doi:10.1530/EJE-10-0660
- Yang, H., Shao, M., Chen, L., Chen, Q., Yu, L., Cai, L., . . . Lu, X. (2014). Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China. *Public Library of Science*, 9(6). doi:10.1371/journal.pone.0099611
- Zimmermann, A., & Weber, M. (2012). Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*, 6(1), 7-13. Von [www.kup.at/kup/pdf/10514.pdf](http://www.kup.at/kup/pdf/10514.pdf) abgerufen

## 8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AITP	Autoimmunthyreopathie
Ak	Antikörper
ANS	Atemnotsyndrom
ATA	American Thyroid Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BAG	Bundesamt für Gesundheit
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Fr.	Franken
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
fT4I	freier Thyroxin Index
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
hCG	humanes Choriongonatropin
IQ	Intelligenzquotient
IUWR	intrauterine Wachstumsrestriktion
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PPH	post partale Hämorrhagie
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SGP	Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyreotropin

tT4	Gesamt-Thyroxinkonzentration (totales)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Physiologische Schilddrüsenanpassung während der Schwangerschaft (in Anlehnung an Ibelherr, 2014) .....	7
Abbildung 2: Ablauf der Suchstrategie von Studien, Reviews und Leitlinien .....	18
Abbildung 3: Reduktionsprozess .....	24
Abbildung 4: Kategorienbildung .....	71
Abbildung 5: Hypothyreosescreening während der Schwangerschaft (Alexander et al., 2017, p.162) .....	77

## 10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Spezifitätsmodell der Krankheitsprävention nach Franzkowiak (2015) .....	14
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
Tabelle 3: Suchergebnisse .....	23
Tabelle 4: Übersicht der analysierten Studien .....	27
Tabelle 5: Einschätzung der Stärken und Schwächen der analysierten Studien .....	56
Tabelle 6: Übersicht der analysierten Leitlinien .....	61
Tabelle 7: Screeningempfehlungen der verschiedenen Studien und Leitlinien .....	76