Hypothyreose in der Schwangerschaft

Die Inzidenz einer manifesten Hypothyreose in der Schwangerschaft liegt bei 0.3–0.5 %. Die subklinische (TSH erhöht, normaler T4-Spiegel) Variante ist wesentlich häufiger und wird bei 2–3 % der schwangeren Frauen angetroffen. Schilddrüsenantikörper (TPO, Tg-Ak) werden in 5–15 % der Frauen im gebärfähigen Alter gefunden und dies unterstreicht auch die Tatsache, dass die chronische, autoimmune Thyreoiditis – neben dem Jodmangel – die häufigste Ursache einer Hypothyreose darstellt (1). Andere Ursachen sind ein Zustand nach Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie wegen Hyperthyreose, Tumoren, kongenitale Hypothyreose und selten eine lymphozytäre Hypophysitis.

Eine Hypothyreose in der Schwangerschaft kann das Risiko für Abort, Anämie, Hypertonie, vorzeitige Plazentalösung und Atonie ist erhöht und entsprechend finden wir auch eine höhere perinatale Morbidität sowie Mortalität. Da eine adäquate Versorgung mit Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft kritisch für die fetale Hirnentwicklung ist, weisen diese Kinder eine erhöhte Prävalenz von gestörten motorischen und psychologischen Reaktionen auf, bis hin zu signifikant tieferen IQ-Werten (2–4).

In Anbetracht dieser relativ hohen Inzidenz und auch Relevanz der Problematik wird die entsprechende Literatur in regelmässigen Abständen gesichtet und Guidelines formuliert bzw. bestehende angepasst. Dabei konkurrieren einerseits die „American Society of Endocrinology“ und andererseits eine spezifischere Gesellschaft, die „Ameri-

Tab. 1. Guidelines für Hypothyreose in der Schwangerschaft

Empfehlungen	Kommentar
Labor	Es sollten trimesterspezifische Normwerte für das TSH und das freie T4 (fT4) verwendet werden. Für das TSH kann im 1.Trimester **0.1–2.5 mIU/L**, 2.Trimester **0.2–3.0 mIU/L** und im 3. Trimester **0.3–3.0 mIU/L** als Richtwert verwendet werden. Positive SD-Antikörper (TPO und Thyreoglobulin-Ak) beweisen eine autoimmune Ursache
Manifeste Hypothyreose (TSH↑, fT4↓)	Sollte immer behandelt werden! – Diagnose präkonzeptionell: T4-Substitution so dass TSH <2.5 mIU/L – bei Ausbleiben der Menstruation (4–6 Wochen) Steigerung der T4-Substitution um 30–50 % (idR um 25–50 µg/d bei einem TSH zwischen 5–10 mIU/L) – Diagnose während der Schwangerschaft: rasche Senkung des TSH auf trimesterspezifische Normwerte. Die Schilddrüsenparameter sollten in der 1.SS-Hälfte alle 4 Wochen und dann einmalig zwischen der 26. und 32. Woche kontrolliert werden (alternativ alle 4–6 Wochen) = unterschiedliche Weisungen
Subklinische Hypothyreose (TSH↑, fT4 normal)	TPO+: T4-Substitution empfohlen (Langzeitoutcome aber unklar) TPO-: Kontrolle von TSH und T4 alle 4 Wochen bis 16–20 Wochen, dann einmalig zwischen der 26. und 32. Woche
TPO pos, Euthyreose[3–5]	Eine T4-Substitution mit der Idee die Abortrate zu senken, vor ART, oder als Frühgeburtsprävention wird von beiden Gesellschaften z.Z. nicht empfohlen. Falls TPO+, dann Kontrolle des TSH alle 4–6 Wochen um die Entstehung einer Hypothyreose zu erfassen.
Postpartum	Reduktion der T4-Dosierung auf präkonzeptionelle Werte und das TSH sollte etwa 6 Wochen postpartal kontrolliert werden

can Thyroid Association“. Letztere publizierte ihre Guidelines letztmals 2011. Im Jahr 2012 hat die amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie ihre Richtlinien angepasst, welche im Folgenden kurz diskutiert werden (5). Beruhigend bei der Lektüre dieser zwei Publikationen ist die Tatsache, dass sie praktisch in allen Punkten deckungsgleich sind.

Luigi Raio

Literatur

1. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD. et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin. Endocrinol. 1991; 35:41–46.
2. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormione. J. Neuroendocrinol. 2008; 20:764–794.
3. Stagnaro-Green A et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21:1–45.
4. De Groot L. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practical guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab 2012; 97:2543–2565.
5. Mehran L. et al. Management of thyroid peroxisdase antibody euthyroid women in pregnancy: comparison of the American thyroid association and the endocrine society guidelines. Journal of Thyroid Research 2013; ID542692, 6 pages.

Mammakarzinom und Schwangerschaft: Was wir wissen und was wir wissen sollten

Die Diagnose eines Mammakarzinoms während oder direkt nach einer Schwangerschaft stellt uns immer wieder vor eine Herausforderung. Seit wir den Zusammenhang zwischen hormoneller Stimulation und Brustkrebs kennen, gelten Mammakarzinome, die in der Schwangerschaft diagnostiziert werden als aggressiver und schlechter behandelbar. Die Diagnose eines Mammakarzinoms während der Schwangerschaft wird oft verspätet gestellt und entsprechend ist das Tumorstadium meist fortgeschrittener.

In einer aktuell publizierten multizentrischen Kohortenstudie wurde die Prognose von Brustkrebspatientinnen mit assoziierter Schwangerschaft aus den Jahren 2003 bis 2011 verglichen mit der Prognose von Patientinnen mit Mammakarzinom ohne assoziierte Schwangerschaft. Endpunkte der Studie waren das ereignisfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Ergebnisse wurden im Journal of Clinical Oncology publiziert (Amant F. et al., JCO 2013; 31:2532–2539).

Von 447 Frauen mit Schwangerschaft-assoziiertem Mammakarzinom wurden 311 Patientinnen, die für die Studie qualifizierten, mit 865 dem Kollektiv entsprechenden nicht schwangeren Mammkarzinom-Patientinnen verglichen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die während ihrer Behandlung schwanger wurden und Patientinnen bei denen die Diagnose erst postpartum gestellt wurde. Das mittlere Alter betrug 33 Jahre für die schwangeren und 41 Jahre für die nicht-schwangeren Patientinnen. Die Hazard Ratio lag bei 1.34 für das ereignisfreie Überleben und bei 1.19 für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das ereignisfreie Überleben von 65 % auf 71 % und das Gesamtüberleben von 78 % auf 81 % ohne das Vorliegen einer Schwangerschaft verbessert.

Kommentar
Die Ergebnisse zeigen ein ähnliches Gesamtüberleben für Patientinnen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken verglichen mit nicht-schwangeren Mammakarzinom-Patientinnen. Dies ist eine wichtige Information zur Beratung von schwangeren Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Diagnose von Brustkrebs während einer bestehenden Schwangerschaft ist ein seltener Fall, wenn gleich 0.2 % bis 2.6 % aller Mammakarzinome während einer Schwangerschaft diagnostiziert werden, und stellt die meisten Gynäkologinnen und Gynäkologen vor eine grosse Herausforderung. Das klinische Dilemma besteht darin nicht nur meist sehr junge Patientin zu behandeln, sondern dies auch mit einem möglichst geringen Risiko für das ungeborene Kind vorzunehmen.

Der Zusammenhang zwischen Hormonen, vor allem Östrogenen, und Mammakarzinom ist bekannt. Klinische Berichte beschreiben eine schlechtere Prognose von Patientinnen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken. Nach den gewonnenen Erkenntnissen über den Östrogenrezeptor und seine Rolle beim Mammakarzinom verfestigte sich die Annahme, dass durch eine Abortinduktion im Sinne einer Reduktion des hormonellen Einflusses, die Prognose von Patientinnen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken, gesteigert werden könnte. Der ethische Konflikt für den Arzt und das betroffene Paar ist unumstritten. Ist das Leben der Mutter über das Leben des ungeborenen Kindes zu stellen? Bis zu welcher Schwangerschaftswoche wäre eine Abortinduktion vertretbar und indiziert? Während die Schwangerschaft als solche eine Bedrohung für das Wohlergehen der Patientin darstellt, ist die onkologische Behandlung eine Bedrohung für das Wohlergehen und das Überleben des Feten. In der Literatur folgten im Verlauf vereinzelte Berichte über schwangere Mammakarzinompatientinnen – jedoch immer mit limitierten Patientinnenzahlen und kontroversen Ergebnissen.

Die jetzt präsentierte multizentrische Kohortenstudie schließt eine große Anzahl Patientinnen aus unterschiedlichen Ländern ein. Die Patientinnen wurden mit der gleichen Chemotherapie (gemäss jeweils aktuellen Leitlinienempfehlungen) im zweiten und dritten Trimenon behandelt wie die nicht-schwangeren Patientinnen. Insgesamt wurde bei 200 Patientinnen während der Schwangerschaft eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Das entscheidende Ergebnis ist, dass kein statistisch signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben (p = 0.14) und im Gesamtüberleben (p = 0.51) zwischen schwangeren und nicht-schwangeren bestand. 14 % der schwangeren und 12 % der nicht-schwangeren Patientinnen verstarben während des medianen follow-up von 61 Monaten. Es wurde kein negativer Effekt auf den Fetus bei Verabreichung der Chemotherapie während des 2. und 3. Trimenons beobachtet. Vorangegangene Studien beschrieben lediglich eine vermehrte Frühgeburtlichkeit (49,6 % Geburten vor der 37. SSW gegenüber 10–15 % vor der 37. SSW) ohne Nachweis eines Anstiegs fetaler Fehlbildungen (Loibl S. et al., Lancet Oncol. 2012; 13:887–896).

Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass die Leitlinien-orientierte Standardbehandlung in der Schwangerschaft unter Einbezug einer Chemotherapie mit dem besten maternalen Outcome verbunden ist. Die Studie liefert eine Grundlage für die Beratung von Frauen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken.

***Trotz korrekter Karzinomtherapie kann die Schwangerschaft fortgesetzt werden und das Outcome für Mutter und ungeborenes Kind scheint unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens und der Therapie zu sein**.*

Zudem ergänzt die Studie vorangegangene Arbeiten über die Bedeutung einer Schwangerschaft nach vorausgegangener erfolgreicher Therapie eines Mammakarzinom. Ebenso wie bei einer Karzinomerkrankung in der Schwangerschaft ist man davon ausgegangen, dass eine Schwangerschaft die Prognose durch die hormonelle Veränderung auch nach abgeschlossener Therapie negativ beeinflussen könnte. Diese Annahmen wurden retrospektiv aus Daten von Studien mit geringen Fallzahlen getroffen. Bereits 2012 konnten Azim et al. (Azim, HA. et al., J. Clin. Oncol., 2012; 31:73–79) in einer retrospektiven multizentrischen Studie zeigen, dass kein Unterschied im Rezidivrisiko nach Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinom-Erkrankung besteht, wenn die Patientin nach der Behandlung schwanger wird. Das Gesamtüberleben war bei diesem Patientinnenkollektiv in der Gruppe der Patientinnen mit einer folgenden Schwangerschaft sogar höher. Dieses Ergebnis erlaubt jedoch nur spekulative Erklärungen und kann nicht begründet werden.

In Kenntnis dieser Studienergebnisse sollten wir unsere

Patientinnen zum Fortführen einer bestehenden Schwangerschaft bei gleichzeitiger korrekter onkologischer Therapie ermutigen. Die Diagnose eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft erfordert die intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit und individuelle Beratung der Patientin.

Für eine Empfehlung, keine Schwangerschaft nach der Behandlung einer Mammkarzinom-Erkrankung zu planen, um das Rezidivrisiko zu reduzieren, gibt es keine Daten und diese sollte nicht mehr ausgesprochen werden. Das individuelle Rezidiv- und Metastasierungsrisiko muss jedoch berücksichtigt und mit der Patientin besprochen werden und hier soll auch dem frühen Rezidivrisiko-Peak (2–3 Jahre nach Erstdiagnose) Beachtung geschenkt werden.

Rebekka Welter
Nik Hauser

Die Arbeitszeitreduktion senkt nicht nur die Kernkompetenz der Ärzte in Ausbildung, sondern sie bewirkt erstaunlicherweise auch eine Abnahme der Lebensqualität und eine Zunahme der Anzahl „Burnouts“ bei Assistenzärztinnen und Assistenzärzte.

In den USA hat das Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) 2011 die allgemeine Arbeitszeit für Assistenzärzte und Assistenzärztinnen (= AA) auf 80 Stunden pro Woche und die maximale Dienstzeit auf 16 Stunden pro Dienst reduziert. In den letzten Monaten wurden mehrere Arbeiten publiziert, welche nicht nur eine Abnahme der Kernkompetenzen der AAs in allgemeiner Chirurgie sondern überraschender Weise auch eine Abnahme der Lebensqualität der betroffenen AAs nachweisen konnte.
In einer prospektiven Arbeit haben Amiel RM und Mitarb. (JAMA Surg. 2013; 148:448–455) die Auswirkungen der Arbeitszeitreduktion auf 156 AAs aus 11 verschiedenen Ausbildungsprogramme für allgemeine Chirurgie untersucht. Das Ziel der Studie war einerseits die Selbsteinschätzung der betroffenen AAs betreffend der Auswirkungen der Arbeitszeitreduktion auf ihre Ausbildung zu erfragen, andererseits den Unterschied der Einschätzung zwischen dem Beginn ihrer Ausbildung (wo noch keine Arbeitszeitbeschränkung bestand) im Vergleich mit dem aktuellen Zustand zu untersuchen und schlussendlich die Lebensqualität sowie die Häufigkeit von Burnouts am Ende der Ausbildung zum allgemeinen Chirurg zu definieren. Die teilnehmenden AAs füllten 2011 und dann Ende 2012 einen elektronischen Fragebogen aus.
Um einen möglichen Einfluss auf ihre Kernkompetenz feststellen zu können, mussten die TeilnehmerInnen 6 Frageserien zu folgenden Punkten beantworten (in Klammern ist der Text, welcher der untenstehenden Tabelle entspricht):

1) Patientensicherheit und Qualität der Behandlung („patient care“);
2) Erwerb von medizinischem Wissen („medical knowledge“);
3) Selbsteinschätzung der eigenen Kompetenz in der Patientenbehandlung („practice-based learning and improvement“);
4) Effektivität der zwischenmenschlichen Kommunikation mit den Patienten und deren Familienangehörigen sowie interprofessionnel („interpersonal and communication skills);
5) Kompetenz auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen („professionalism“);
6) Koordination der Behandlung der Patienten („systems-based practice“).

Im weiteren mussten die AAs bewerten, wie sich die Arbeitszeit- und Dienstzeitreduktion auf folgende Punkte ihrer Ausbildung auswirkten: Kontinuität in der Patientenbetreuung („continuity with hospitalized patients“), Entwicklung der chirurgischen Fertigkeiten („development of surgical skills“), im Operationssaal verbrachte Zeit („time in the operating room“), auf der Abteilung

Abb. 1. Views on How the New Duty Hours Will Impact the ACGME Core Competencies and Additional Aspects of Graduate Medical Education of General Surgery Interns Who Responded in July 2011 and May 2012 to Our Questionnaire

	No. (%)						
	2011 Responders[18] (n = 179)			2012 Responders (n = 156)			
Item	No Change	Increase	Decrease	No Change	Increase	Decrease	*P* Value[a]
Patient care	69 (39)	50 (28)	60 (34)	72 (46)	27 (17)	57 (37)	.06
Medical knowledge	67 (37)	26 (18)	86 (48)	76 (49)	15 (10)	64 (41)	.08
Practice-based learning and improvement	75 (42)	58 (33)	45 (25)	87 (57)	25 (16)	42 (27)	.002
Interpersonal and communication skills	92 (51)	37 (21)	50 (28)	87 (56)	25 (16)	44 (28)	.53
Professionalism	83 (47)	42 (24)	53 (30)	84 (55)	23 (15)	47 (30)	.12
Systems-based practice	52 (29)	23 (13)	102 (58)	60 (39)	13 (8)	83 (53)	.14
Continuity with hospitalized patients	31 (17)	4 (2)	143 (80)	41 (26)	6 (4)	109 (70)	.08
Resident fatigue	45 (25)	24 (13)	110 (61)	66 (43)	21 (13)	68 (44)	.002
Surgical skills	75 (42)	9 (5)	95 (53)	68 (44)	7 (4)	81 (52)	.94
Time in operating room	54 (30)	4 (2)	121 (67)	59 (38)	8 (5)	88 (57)	.08
Time on floor	68 (38)	16 (9)	95 (53)	76 (49)	21 (13)	59 (38)	.02
Overall education	57 (32)	30 (17)	91 (51)	56 (36)	23 (15)	75 (49)	.69

Abbreviation: ACGME, Accreditation Council for Graduate Medical Education.
[a] χ^2 Test, *P* values are 2-sided.

Abb. 1. (aus JAMA Surg. 2013)

verbrachte Zeit („time spent with patients on the floor"), Müdigkeit der AAs („resident fatigue") und allgemeine Erfahrung mit der Arbeitszeitänderung („overall educational experience").

Wie in der Abbildung ersichtlich fanden weniger als die Hälfte der befragten AAs (44 %), dass die neuen Arbeitszeitreduktionen einen Einfluss auf ihre allgemeine Müdigkeit hatten. Im Gegensatz dazu waren sich die meisten einig, dass Sie eine Abnahme ihrer Kernkompetenz feststellen konnten. So fanden 52 % der Befragten, dass ihre chirurgische Fähigkeiten nach Einführen der Arbeitszeitreduktion abgenommen hatte. Am Ende ihrer Ausbildung fanden 82 % der befragten AAs, dass ihre Lebensqualität normal bis gut war. Erstaunlicherweise konnte aber keine Verbesserung der QOL nach Einführen der Arbeitszeitreduktion nachgewiesen werden, auch nicht wenn die erhobenen Zahlen mit einer Befragung von AA's in innerer Medizin aus dem Jahre 2008 verglichen wurden (JAMA. 2011; 306:952–960). Des Weiteren gaben ungefähr ein Drittel der befragten AA's in allgemeiner Chirurgie an, weiterhin an einem suboptimalen Gleichgewicht zwischen professionellem Leben und privatem Leben zu leiden. (JAMA Surg. 2013; 148:448–455).

Kommentar
Mit den erlaubten 80 Stunden pro Woche bleiben die Arbeitszeiten trotz Reglementation in den USA weiterhin viel höher als in der Schweiz und in den meisten europäischen Ländern. Leider sind mir keine ähnlichen europäischen Studien bekannt, aber auch bei uns müssten ähnliche Studien durchgeführt werden, wenn die Facharztausbildung weiterhin sinnvoll und gezielt gestaltet werden soll. Möglicherweise sind 80 Stunden pro Woche immer noch zu viel, deshalb ist die Häufigkeit von Burnouts bei amerikanischen AAs in allgemeiner Chirurgie immer

noch hoch, andererseits stellt sich auch die Frage, wie die Ausbildung in einem chirurgischen Fach mit 52 Stunden sichergestellt werden kann, wenn AAs mit 80 Stunden schon das Gefühl haben ihre chirurgische Fertigkeiten kämen bei diesem Arbeitspensum zu kurz. Damit in unserem Fach den Auszubildenden auch in Zukunft eine gute chirurgische Ausbildung sichergestellt werden kann, spielen nebst der am Operationstisch verbrachte Zeit viele andere Faktoren eine wichtige Rolle. Je weniger Zeit im Operationssaal verbracht wird umso strukturierter und selektiver muss jedoch die Ausbildung sein.

Michael D. Mueller