

Präkonzeptionell und in der Schwangerschaft

# Die Schilddrüse

Peer  
Reviewed

**Die Schilddrüsenfunktion verändert sich in der Schwangerschaft. Da die fetale Schilddrüse erst zur Mitte der Schwangerschaft voll funktionsfähig ist, sind wichtige Stadien der intrauterinen Gehirnentwicklung von der maternalen Schilddrüsenversorgung abhängig. Deshalb steht eine Dysregulation der Schilddrüse in der Schwangerschaft mit mannigfaltigen Komplikationen für Mutter und Kind in Zusammenhang. Im folgenden Artikel werden wichtige Punkte bezüglich Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie beleuchtet.**

Die Schilddrüsenfunktion verändert sich in der Schwangerschaft. Die Schilddrüsenhormone und ihre Bindungsproteine steigen mit höher werdendem Estradiol an. Zum Ende des ersten Trimenons verläuft das TSH spiegelbildlich zum HCG. Erst zur Mitte der Schwangerschaft ist die fetale Schilddrüse voll funktionsfähig. Wichtige Stadien der intrauterinen Gehirnentwicklung sind demnach von der maternalen Schilddrüsenversorgung abhängig. Eine Dysregulation der Schilddrüse in der Schwangerschaft wird mit mannigfaltigen Komplikationen für Mutter und Kind in Zusammenhang gebracht. Daher ist schon präkonzeptionell und während der Schwangerschaft eine gute Einstellung der Schilddrüse wichtig.

Eine overt Hypo- oder Hyperthyreose ist immer zu behandeln. In welcher Situation, mit welchem Benefit und mit welcher Evidenz eine subklinische Hypothyreose behandelt werden sollte, wird meist kontrovers diskutiert. Daher wird im Folgenden hauptsächlich auf diese Entität eingegangen.

In der Vergangenheit wurde vielfach gefordert, auch die normale Schilddrüsenfunktion mit einem TSH > 2.5 mIU/l zu behandeln. Der Artikel soll zeigen, dass dies unnötig ist und dadurch weniger Frauen als krank gekennzeichnet werden.

## Definitionen

### Subklinische Hypothyreose

TSH oberhalb des oberen Referenzbereiches (> 4,2 mIU/l); T3 und T4 (fT4) normal

### Overt Hypothyreose

TSH oberhalb und T3 oder T4 unterhalb der Referenz

Einige Gesellschaften sprechen bereits ab einem TSH von 10 mIU/l, bei noch normalen peripheren Hormonen, von einer overten Hypothyreose (American Thyroid Association und Endo Society).

### Subklinische Hyperthyreose

TSH niedrig bei normalen T3 und fT4

### Overt Hyperthyreose

Niedriges bis undetektierbares TSH und erhöhtes T3 und / oder fT4

### Euthyreose

TSH > 2.5 und < 4.2 mIU/l mit allen anderen Schilddrüsenparametern (einschliesslich Antikörper) im normalen Referenzbereich.



Prof. Dr. med.  
Jürgen M. Weiss  
Luzern

## Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft

Durch das steigende Estradiol erhöhen sich die Bindungshormone wie das Thyroxin-bindende Globulin (TBG). Die Produktion von Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3) steigt ab der 7. Schwangerschaftswoche (SSW). Das totale T4 und T3 steigt konsekutiv. Durch den Anstieg der Typ III Deiodinase werden T3 und T4 vermehrt abgebaut wodurch ebenso wieder ihr Bedarf steigt. Die erhöhte Iodclearance führt zu einem erhöhten Jodbedarf. Dieser und der erhöhte T3 und T4 Bedarf führt zu einer Volumenzunahme der Schilddrüse und in Jodmangelgebieten zu einem Kropf. TBG, T3 und T4 erreichen ihren Peak in der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) und bleiben bis zum Ende der Schwangerschaft hoch. T4 steigt um 50% (1, 2).

Dem erhöhten Schilddrüsenhormonbedarf wird in der Schwangerschaft durch das humane Choriongonadotropin (HCG) begegnet. Das HCG steigt von Beginn an und erreicht zum Ende des ersten Trimenons sein Maximum. HCG besitzt eine Affinität für den TSH-Rezeptor. Das fT4 steigt an und das TSH fällt ab. Diese Entwicklung verläuft spiegelbildlich zum HCG (3). Bei Zuständen mit erhöhten HCG wie Mehrlingsschwangerschaften oder Blasenmolen wird dieser physiologische Effekt verstärkt und es kommt zur passageren Hyperthyreose.

### TSH-Referenzbereich in der Schwangerschaft

1. Trimenon oberer Referenzwert: 4.0 mIU/l
2. und 3. Trimenon: normaler Referenzbereich des Labors.

## Prävalenz

Eine subklinische Hypothyreose kommt bei ca. 3.5–18% der Schwangeren je nach Grenzwerten und Region vor. Eine overt Hypothyreose bei ca. 0.5% der Schwangeren. Positive Antikörper der Thyroxinperoxidase (TPO) oder des Thyreoglobulin weisen 10–15% der Frauen im reproduktiven Alter auf. Eine Hyperthyreose kommt bei knapp 1% der Frauen im reproduktiven Alter vor.

## Screening

Ein generelles Screening wird nicht empfohlen. In Sinne einer case-finding Strategie empfehlen die Fachgesellschaften ein Screening für Frauen über 30 mit Infertilität, bei Autoimmunerkrankungen,

familiären oder aktuellen Schilddrüsenerkrankungen (auch wenn nur Schilddrüsenantikörper erhöht sind), nach Fehl- und Frühgeburten, nach Kopf- oder Halsbestrahlungen und bei Frauen aus Jodmangelgebieten (4).

#### Praxistipp:

Als erster Schritt Abnahme von TSH und TPO-Antikörper.

### Welches ist die richtige präkonzeptionelle SchilddrüsenEinstellung für Frauen mit Kinderwunsch?

Sicher haben Sie schon mal davon gehört, dass behauptet wird, dass Frauen mit Kinderwunsch ein präkonzeptionelles TSH < 2.5 mIU/l aufweisen sollten.

Wie kommt man eigentlich auf 2.5 mIU/l?

Die National Academy of Clinical Biochemistry der USA stellt fest, dass 95% der Gesunden ein TSH von < 2,5 mIU/l haben. Der Median des 50% Quantil des Assays, der von unserem Labor verwendet wird, liegt bei: 1,16 mIU/l (Roche Elecsys Test), also auch unter 2.5 mIU/l. Zudem wurde früher der TSH Referenzbereich im ersten Trimenon mit kleiner als 2,5 mIU/l angegeben.

Nach der neuesten ATA Guideline der American Thyroid Association (ATA) von 2017 beträgt dieser obere Grenzwert für das erste Trimenon jedoch 4.0 mIU/l (5,6). Schon alleine dadurch ist die Sinnhaftigkeit des Grenzwertes von 2.5 mIU/l als oberer Grenzwert für die optimale präkonzeptionelle Einstellung bei Frauen mit Kinderwunsch in Frage gestellt.

Nach neuesten Erkenntnissen reicht es aus, wenn die Schilddrüsenwerte präkonzeptionell im normalen Referenzbereich des Labors liegen.

### Schilddrüse und Reproduktion

Zahlreiche Experimente legen nahe, dass die Schilddrüsenfunktion nahezu jeden für die Reproduktion erforderlichen Prozess beeinflusst. So sollen T3 und T4 die Fertilisation v.a. bei künstlicher Befruchtung, die Plazenta, das Spermium, die Granulosazellen, Transporterproteine des Endometriums, den Trophoblast und letztlich den Fötus beeinflussen (7). Da viele dieser Resultate im Tier- oder Zellversuch gewonnen wurden, ist deren klinische Bedeutung meist nicht ausreichend geklärt.

### Hyperthyreose und Schwangerschaft

Eine Hyperthyreose kommt in der Schwangerschaft seltener vor (bei ca. 0.2%) und die Empfehlungen sind weniger kontrovers. Daher wird hier nur kurz das Wichtigste in Merksätzen aufgenommen:

- Die optimale präkonzeptionelle Einstellung der Schilddrüse ist entscheidend. Chirurgie, Radiojodtherapie oder Thyreostatika sind die Optionen.
- M. Basedow als häufigste Ursache der Hyperthyreose in der Schwangerschaft geht mit einer Erhöhung der TSH-Rezeptor Antikörper (TRAK) einher.
- Zu Beginn der Schwangerschaft (so früh wie möglich schon bei positivem Test) sollte immer erwogen werden, ob die Therapie mit Thyreostatika gestoppt werden kann, da alle Medikamente potentiell teratogen sind, v.a. in der 5-10. SSW.
- Im ersten Trimenon vorzugsweise Propylthiouracil (PTU), ab dem zweiten Trimenon Methimazol (MMI) oder Carbimazol. Alle Medikamente sind teratogen. MMI führt zu mehr und schwereren Fehlbildungen im ersten Trimenon. Ein switch von MMI auf PTU im ersten Trimenon erfolgt meist zu spät und ist dann nicht mehr sinnvoll (8).
- Thyreostatika passieren die Plazenta und supprimieren auch die fetale Schilddrüse. Dies kann zu fetalem Kropf und Hypothyreose führen. T4

und TSH sollten alle 4 Wochen gemessen werden. Thyreostatika sollten, wenn möglich, im letzten Trimenon reduziert oder weggelassen werden.

- Eine passagere biochemische Hyperthyreose in der Frühschwangerschaft aufgrund eines erhöhten HCGs bedarf in den allermeisten Fällen keiner Behandlung. Eine damit einhergehende Hyperemesis gravidarum wird supportiv behandelt.

### Besonderheiten bei positiven TPO-Antikörper

Da zum TPO-Antikörper (TPO-AK) die meisten Daten vorliegen, empfehlen wir für das erste Screening zum TSH den TPO-AK aus pragmatischen Gründen gleich mitabzunehmen. Notwendig wird die TPO-AK-Bestimmung jedoch nur bei einem TSH > 2.5 mIU/l. Eine TPO-AK-Positivität wird mit vielerlei negativen Folgen in Zusammenhang gebracht und stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Das Risiko für eine Fehlgeburt und eine Frühgeburt ist erhöht (9). Ob eine L-Thyroxintherapie dieses Risiko vermindert, ist noch nicht ausreichend belegt. Häufig kommt es zu erhöhten TSH-Werten im Fortlauf der Schwangerschaft (10). Daher sollte bei positiven Antikörpern während der Schwangerschaft alle 4 Wochen das TSH gemessen werden. Eine Selen-Therapie ist nicht empfohlen.

### Verbessert die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose die Fertilität?

Schon von Basedow hat 1840 bei seinen Patientinnen mit Hyperthyreose eine Amenorrhoe festgestellt. Diese Erstbeschreibung ebnet den Weg für die Hoffnung, dass die Fruchtbarkeit mit der Behandlung einer subklinischen Hypothyreose (SCH) verbessert werden könne.

Obwohl die TSH Spiegel bei Infertilen etwas höher sein mögen, ist die Inzidenz der SCH bei Infertilen gleich wie bei Gesunden. Des Weiteren gibt es insuffiziente Daten um zu belegen, dass eine SCH mit Infertilität assoziiert sei. Auch beim Vergleich von Frauen mit geringer und hoher ovarieller Reserve ergibt sich kein Unterschied in den fT4 und TSH Werten (11).

Die Behandlung einer SCH wird die Fertilität nicht verbessern.

### Verbessert die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose die Lebendgeburt?

Erste Publikationen zeigten eine Verbesserung der Lebendgeburt rate (LBR) nach künstlicher Befruchtung mittels IVF/ICSI (ART) durch eine Senkung der Abortrate nach der Behandlung einer SCH mit Schilddrüsenhormon (12). Rezenter Studien mit deutlich mehr eingeschlossenen Frauen zeigten allerdings keinen Unterschied in der LBR (13).

Die Behandlung einer SCH kann die LBR nach ART durch eine Senkung der Abortrate verbessern. Je höher das TSH, desto größer der Benefit.

Im TSH Bereich von 2.5 bis 4.2 mIU/l bringt die Behandlung mit L-Thyroxin keine Verbesserung. In diesem Bereich kam es gar signifikant vermehrt zu schwangerschaftsinduzierten Hypertonien (14).

### Verringert die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose Schwangerschaftskomplikationen?

Einige Arbeiten postulieren einen Zusammenhang einer SCH mit Schwangerschaftskomplikationen wie Diabetes, Präeklampsie und Fruchttod (15, 16).

Eine SCH ist wahrscheinlich mit einer höheren Komplikationsrate der Schwangerschaft verbunden.

Im TSH Bereich von 2.5 bis 4.2 mIU/l gibt es sehr wahrscheinlich keine erhöhte Komplikationsrate.

## Verbessert die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose die kognitive Entwicklung des Kindes?

Nach der ersten Publikation von Haddow und anderen im Jahre 1999 (17), die einen verminderten IQ bei Kindern fand, deren Mütter eine unbehandelte Hypothyreose hatten, blieb in vielen Köpfen hängen, dass eine maternale Schilddrüsenunterfunktion zu einer kognitiven Beeinträchtigung der Kinder führen könnte. Hierbei handelte es sich allerdings um eine overt Hypothyreose mit einem medianen TSH-Wert von 13 mIU/l.

Nachfolgende Studien bei mildereren Formen der Unterfunktion wie subklinischer Hypothyreose, konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen.

In der Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) Studie wurden Schwangere in der 13. SSW mit 150 µg L-Thyroxin behandelt oder nicht (18). Der IQ der Kinder unterschied sich auch im neuesten follow-up im Alter von 9.5 Jahren nicht. Er betrug bei den behandelten 101.7 und bei den unbehandelten 102.3 (19).

Meistens wurden die Schwangeren jedoch erst im späten ersten Trimenon oder im frühen zweiten behandelt. Dieser Behandlungsbeginn könnte auch zu spät erfolgt sein.

Eine prospektive Kohortenstudie aus England, die in diesem Jahre veröffentlicht wurde, ergab, dass eine milde maternale Schilddrüsendysfunktion die Schulleistung der Kinder bis zum 15. Lebensjahr nicht negativ beeinflusst (20).

Eine dänische und eine niederländische Kohortenstudie fand einen inversen U-förmigen Zusammenhang mit den TSH bzw. auch fT4 Spiegel und der Testung im Alter von 5 bzw. 6 Jahren (21). Das heisst, dass sowohl maternale Über- als auch Unterfunktionen mit einer schlechteren Testung der Kinder assoziiert waren. Die IQ Werte waren um 1-3 Punkte reduziert. Ein signifikanter Unterschied war in der dänischen Studie erst bei einem TSH von grösser 10 mIU/l und einem fT4 von unter 10 pmol/l erreicht (22). Dies sind Hypothyreosen in ähnlichem Ausmass wie in der ersten Studie von Haddow.

## Eine overt maternale Hypothyreose führt zu einer kognitiven Einschränkung beim Kind.

Für eine maternale subklinische Hypothyreose lassen sich wahrscheinlich keine signifikanten Einschränkungen der Kognition beim Kind finden.

Die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose im späten ersten Trimenon der Schwangerschaft bringt keinen Benefit.

Im TSH Bereich von 2.5 bis 4.2 mIU/l gibt es keine Einschränkung der kindlichen Entwicklung.

## Iod

Der Iodbedarf steigt in der Schwangerschaft und Stillzeit. Eine adäquate Iodzufuhr vor und während der Schwangerschaft kompensiert dies. Eine unzureichende Jodzufuhr in Jodmangelgebieten kann zum Kropf und zu einer kognitiven Einschränkung beim Kind führen, im Extremfall bis hin zum Kretinismus.

Die Gesamtzufuhr von Jod für eine schwangere Frau sollte 250 µg/Tag insgesamt betragen, davon können 150 µg/Tag als Nahrungsergänzung zugeführt werden als Kaliumiodid. Die Obergrenze von 500 µg/Tag als Gesamtzufuhr sollte nicht überschritten werden. Behandelte SD-Erkrankungen benötigen kein zusätzliches Jodid.

## Empfehlungen

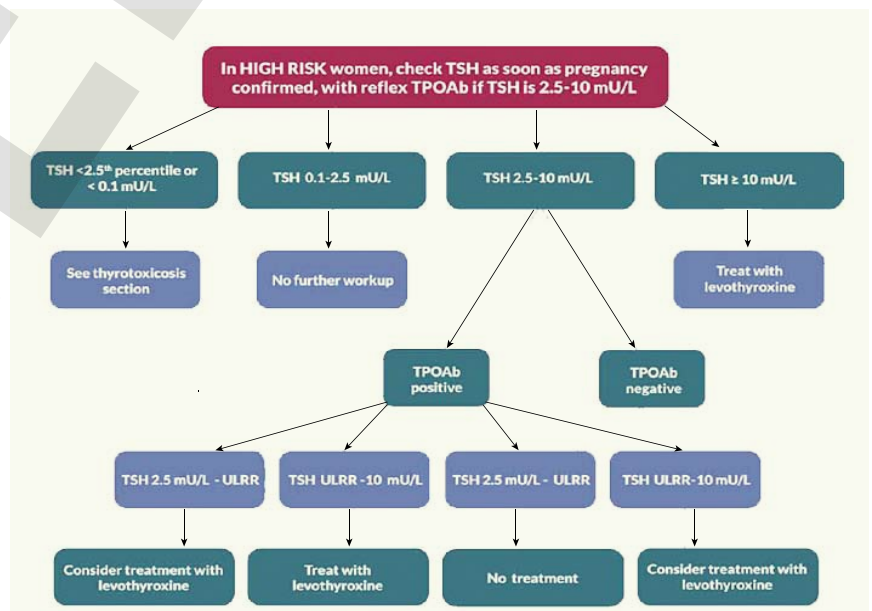
- ▶ Screening:
  - Kein generelles Screening, aber TSH und TPO-AK in Kinderwunschprechstunde entsprechend einer case-finding Strategie
- ▶ Wie vorgehen?
  - Bei overt und subklinischer Hypothyreose: L-Thyroxin
  - Bei TSH zwischen 2,5 mIU/l und 4,2 mIU/l mit AK+: Tendenz zu L-Thyroxin
  - Bei TSH zwischen 2,5 mIU/l und 4,2 mIU/l mit AK-: Kein L-Thyroxin.
- ▶ Behandlung in Schwangerschaft
  - Behandlungsziel: TSH: < 2.5
  - Behandlung mit LT4
  - Startdosis 25–50 µg
- ▶ Monitoring
  - Bei overt und subklinischer Hypothyreose
  - Bei Euthyreoten mit AK+, nach Hemithyroidektomie oder nach Radiojodtherapie
  - alle 4 Wochen bis zur Mitte der SS und dann mind. noch einmal in der 30.SSW
- ▶ Direkt nach positivem HCG: Erhöhung des LT4 um 30–50% bei präkonzeptioneller LT4-Behandlung
- ▶ Postpartal: Reduktion auf präkonzeptionelle Dosis und Kontrolle TSH nach 6 Wochen

Prof. Dr. med. Jürgen M. Weiss,

Leiter der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Frauenklinik, Luzerner Kantonsspital Spitalstrasse, 6000 Luzern 16 juergen.weiss@luks.ch

➤ **Interessenskonflikte:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

DOI: 10.23785/ARZT.2018.07.003



**Literatur:**

1. A longitudinal study of serum TSH, and total and free thyronines during normal pregnancy. Weeke et al. 1982 Acta Endocrinologica 101:531.
2. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Brent 1997 Mar;40:3-15
3. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. Glinoeer et al; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 71:276, 1990
4. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. De Groot et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug;97(8):2543-65
5. ATA Thyroid & Pregnancy Guidelines 2017
6. ASRM Guideline Fertil Steril 2015 Sep;104(3):545-53
7. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Vissenberg et al. Human Reproduction Update, Vol.21, No.3 pp. 378-387, 2015
8. Methimazole Has a Dose-Dependent Association With Congenital Malformations, but Switching to PTU in the First Trimester Seems Too Late Korevaar T Clin Thyroidol 2018;30:104-107
9. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. He et al. Eur J Endocrinol 2012; 167(4):455-464.
10. Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy. Korevaar T et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103:778-789.
11. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. Polyzos et al. Hum Reprod. 2015 Jul;30(7):1690-6
12. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Kim et al. Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1650-4
13. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. Plowden et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jun;101(6):2358-65
14. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. Maraka et al. BMJ 2017;356:i6865
15. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Tudela et al. Obstet Gynecol. 2012 May;119(5):983-8.
16. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. Wilson et al. Obstet Gynecol. 2012 Feb;119(2 Pt 1):315-20.
17. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. Haddow et al. NEJM 1999;341:549-55
18. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. Lazarus et al. NEJM 2012; Feb 9;366(6):493-501
19. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition.Hales et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1583-1591
20. Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. Nelson et al. BMJ 2018;360:k452
21. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Korevaar et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jan;4:35-43
22. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Neuropsychological Performance of the Child at 5 Years of Age. Anderson et al. JCEM 2018 103 (2), 660-670