Kantonsspital St.Gallen

Hypothyreose/Autoimmunthyreoiditis

vor, während, nach

der Schwangerschaft

Dr. Barbara Bischofberger-Baumann

Übersicht

- Veränderung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft
- Folgen der Hypothyreose in der Schwangerschaft
- Screening bzgl. Hypothyreose und Autoimmunthyreoiditis
- Levothyroxintherapie vor, während und nach der Schwangerschaft
- Jod-Supplementation

Fallbeispiel

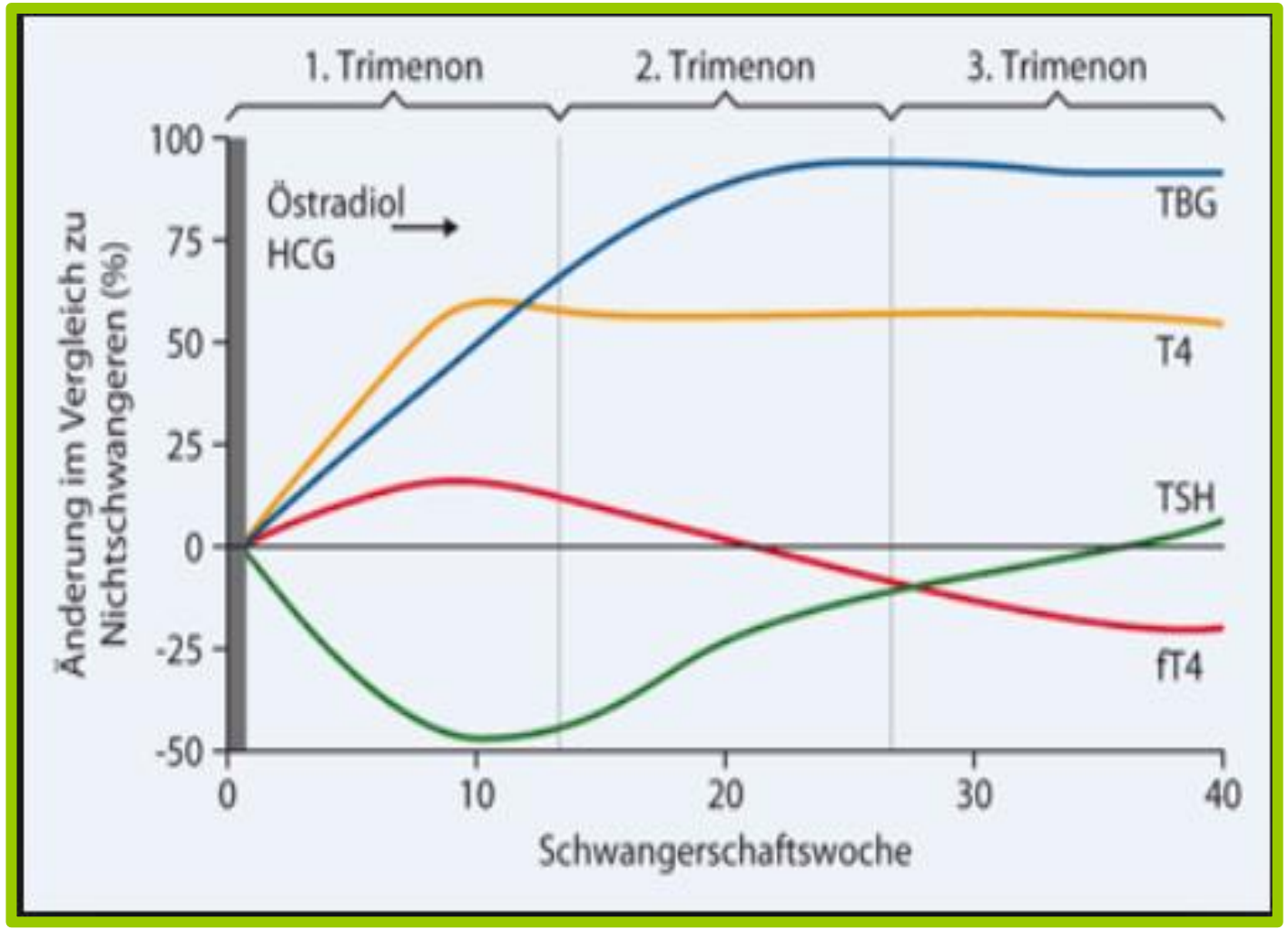
- 35-jährige Patientin
- St.n. totaler Thyreoidektomie bei Struma multinodosa 2007
- Substitution mit Euthyrox 100 ug/d, seit längerem
- TSH 2.1 mU/l
- Äussert Kinderwunsch
- Möchte wissen, ob das mit der Schilddrüse so passt

Was ändert in der Schwangerschaft?

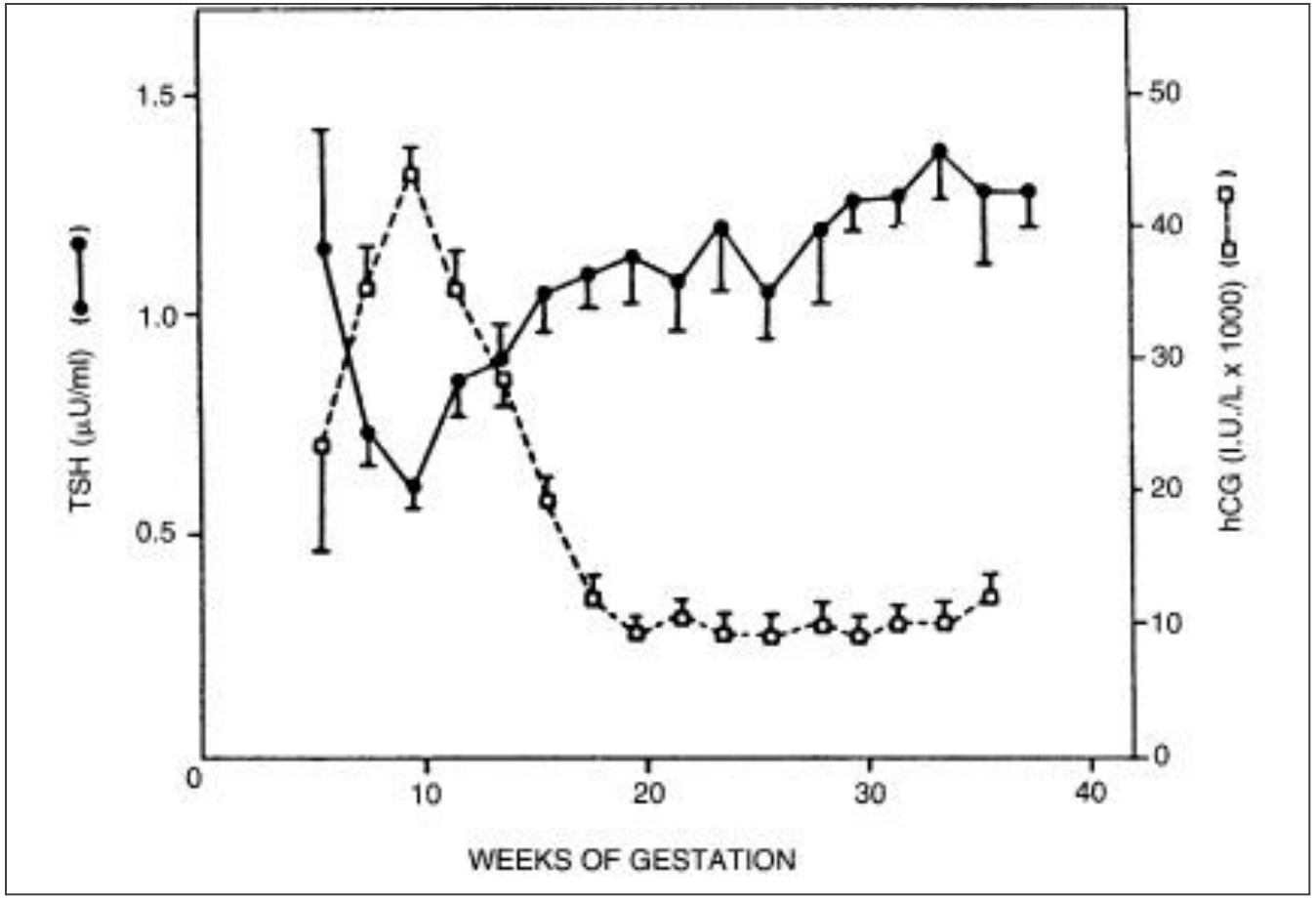
Was ändert in der Schwangerschaft

- **Estradiol:** erhöht TBG-Produktion, vermindert hepatische TBG-Clearance
- Thyreotroper Effekt von **ßHCG** (Homologie zu TSH)
- Anstieg von SD-Hormon-Synthese,T4/T3-Konzentration steigt
- Anstieg der GFR und somit **Anstieg der Jodidclearance**
  ➔ gesteigerter Jodbedarf (150 ug/d → 250 ug/d)
- Transplazentarer Transfer von T4 und Jodid.

Was ändert in der Schwangerschaft



TSH und hCG während der Schwangerschaft

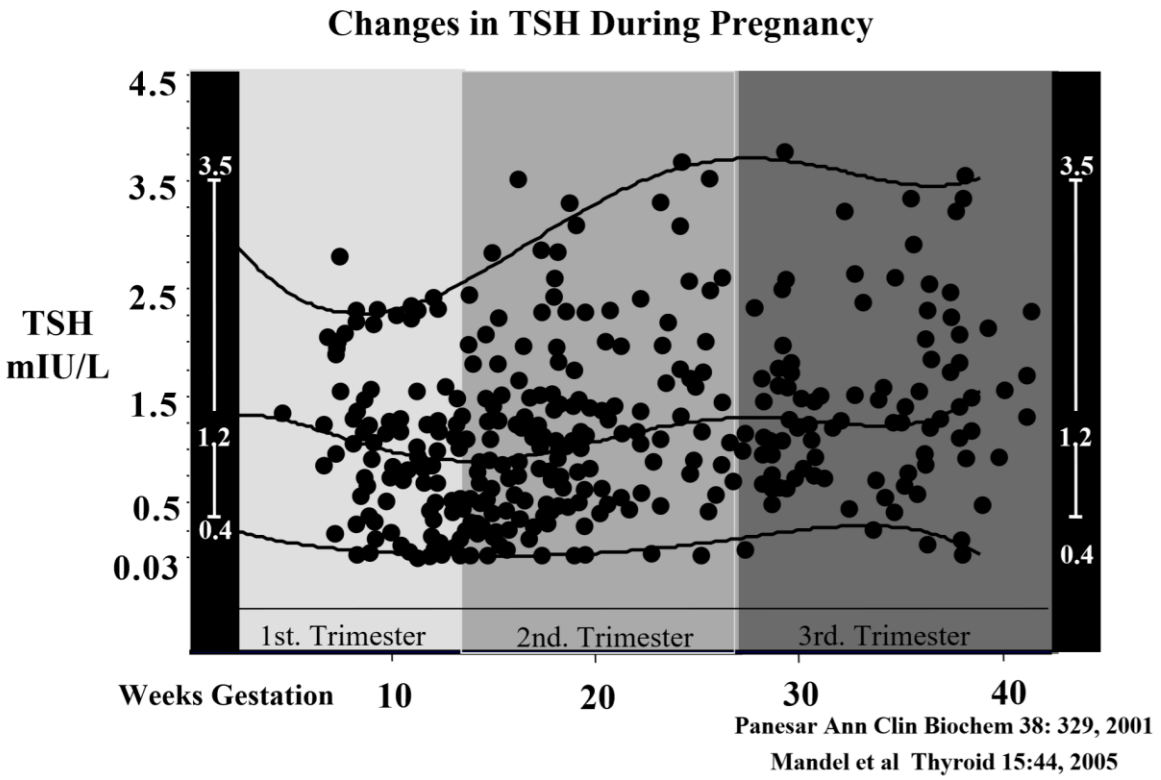


Trimenon-spezifische TSH-Referenzwerte

1. Trimenon
   TSH 0.1 – 2.5 mU/l

2. Trimenon
   TSH 0.2 – 3.0 mU/l

3. Trimenon
   TSH 0.3 - 3.0 /3.5 mU/



2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children

Trimenon-spezifische TSH-Referenzwerte

Aber:
- Referenzwerte sind populationsspezifisch!
- Oberer TSH-Referenzwert whs. weniger reduziert!

Empfehlung:
- optimal: Labor-eigene Referenzwerte
- falls nicht verfügbar:
    1. Trimenon: unterer Referenzwert – 0.4 mU/l, oberer – 0.5 mU/l (ca. 0.1- 4.0 mU/l)
    2./3. Trimenon: schrittweise Angleichung an Referenzbereich vor SS

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Welche Folgen hat eine Hypothyreose in der Schwangerschaft?

Folgen einer Hypothyreose in der Schwangerschaft

Kantonsspital St.Gallen

- Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, erhöhte perinatale Mortalität
- SD-Hormone essentiell für die Hirnentwicklung
  ➔ ausreichende fetale SD-Hormonsynthese erst Mitte 2. Trimenon.
- Verzögerte neuropsychologische Entwicklung, verminderter IQ, Lernschwierigkeiten

Nachweis bei manifester Hypothyreose (TSH > 10 mU/l),
Hinweisende Daten bei subklinischer Hypothyreose (TSH 4-10 mU/l)
und isolierter Hypothyroxinämie (fT4↓)

Verbessert Levothyroxin den Outcome?

Verbessert Levothyroxin den Outcome?

- **Vorbestehende**, adäquat substituierte Hypothyreose
  ➔ kein erhöhtes Risiko

- In Schwangerschaft diagnostizierte **manifeste** Hypothyreose
  ➔ Benefit von LT4 anzunehmen

- **Subklinische** Hypothyreose/isolierte Hypothyroxinämie
  ➔ keine klaren Daten, dass LT4 Outcome verbessert
  ➔ v.a. bei Substitutionsbeginn nach der 12. SSW

Kantonsspital St.Gallen

Bei wem soll die Hypothyreose gesucht werden?

Screening bzgl. Hypothyreose

- universelles Screeening umstritten (fehlende Evidenz)
- **klinische** Evaluation bei Schwangerschaftswunsch oder Schwangerschaft
- TSH-Kontrolle sicher bei Vorliegen von 1 oder mehreren Risikofaktoren

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Screening

- Anamnese/Klinik für Hypo-/Hyperthyreose
- St.n. Radiatio der Kopf- oder Halsregion, St.n. Schilddrüsenoperation
- Struma
- positive SD-Antikörper
- Alter >30 Jahre
- Diabetes mellitus Typ 1 oder andere Autoimmunerkrankungen
- Abort, Frühgeburt oder Infertilität in der Anamnese
- Multipara (> 2)
- Positive FA für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen oder Dysthyreose
- Morbide Adipositas (BMI > 40 kg/m2)
- Amiodarone oder Lithium-Einnahme, oder kürzliche Verabreichung von jodhaltigem KM
- Gebiet mit moderatem oder schweren Jodmangel

Screening für Autoimmunthyreoiditis

- chronische Autoimmunthyreoiditis
  = häufigste Ursache der Hypothyreose
- bei TSH > 2.5 mU/l Bestimmung der Anti-TPO, falls negativ zusätzlich Anti-TG
- Bei positiven Anti-TPO: höheres Risiko für Hypothyreose in der SS

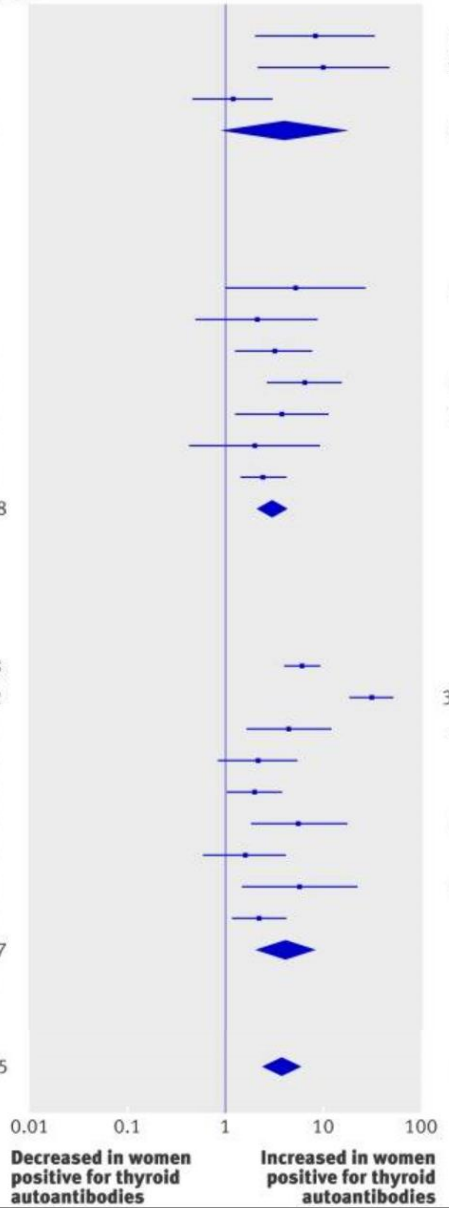
Kantonsspital St.Gallen

Bedeuten positive SD- Antikörper ein Risiko für die Schwangerschaft?

Positive SD- AK und Abort-Risiko bei Euthyreose

- Anti- TPO oder Anti-Tg bei 2-17% der schwangeren Frauen
- signifikant höheres TSH bei pos. AK, Fähigkeit für T4↑ reduziert
- Assoziation mit erhöhter Abort-/Frühgeburtsrate (2– 3.5 x erhöhtes Risiko)
  ➔ Ursache unklar

	Events: Positive for thyroid autoantibodies	Events: Negative for thyroid autoantibodies	Random effects odds ratio (95% CI)
Women with recurrent miscarriages			
De Carolis 2004[20]	6/14	5/60	8.25 (2.04 to 33.44)
Pratt 1993[8]	8/13	4/29	10.00 (2.15 to 46.51)
Rushworth 2000[22]	10/24	30/81	1.21 (0.48 to 3.07)
Subtotal (95% CI)	24/51	39/170	4.22 (0.97 to 18.44)
Test for heterogeneity: τ^2=1.27, χ^2=8.03, df=2, P=0.02, I^2=75%			
Test for overall effect: z=1.91, P=0.06			
Women with subfertility			
Kim 1998[9]	4/10	4/35	5.17 (1.00 to 26.60)
Muller 1999[10]	4/12	8/42	2.13 (0.51 to 8.85)
Negro 2005[23]	11/21	82/318	3.17 (1.30 to 7.73)
Negro 2007[11]	8/58	21/869	6.46 (2.73 to 15.31)
Poppe 2003[24]	9/17	20/87	3.77 (1.29 to 11.05)
Poppe 2004[25]	5/9	10/26	2.00 (0.43 to 9.27)
Singh 1995[26]	28/106	49/381	2.43 (1.44 to 4.11)
Subtotal (95% CI)	69/233	194/1758	3.15 (2.23 to 4.44)
Test for heterogeneity: τ^2=0.00, χ^2=4.75, df=6, P=0.58, I^2=0%			
Test for overall effect: z=6.50, P<0.001			
Unselected or other populations			
Bagis 2001[27]	54/108	108/768	6.11 (3.96 to 9.38)
Ghafoor 2006[28]	61/168	24/1332	31.07 (18.63 to 51.83)
Glinoer 1991[12]	6/45	20/603	4.48 (1.70 to 11.81)
Glinoer 1994[29]	6/87	20/606	2.17 (0.85 to 5.56)
Iijima 1997[30]	13/125	52/951	2.01 (1.06 to 3.80)
Lejeune 1993[31]	5/23	16/340	5.63 (1.85 to 17.08)
Sezer 2009[32]	8/28	20/100	1.60 (0.62 to 4.16)
Sieiro Netto 2004[33]	3/29	10/505	5.71 (1.48 to 22.01)
Stagnaro-Green 1990[34]	17/100	33/392	2.23 (1.18 to 4.19)
Subtotal (95% CI)	173/713	303/5597	4.28 (2.06 to 8.92)
Test for heterogeneity: τ^2=1.07, χ^2=72.27, df=8, P=0.001, I^2=89%			
Test for overall effect: z=3.89, P<0.001			
Total (95% CI)	266/997	536/7525	3.90 (2.48 to 6.12)
Test for heterogeneity: τ^2=0.74, χ^2=93.38, df=18, P<0.001, I^2=81%			
Test for overall effect: z=5.91, P<0.001			



Kantonsspital St.Gallen

In allen analysierten Studien:

gehäuft Aborte/Frühgeburten bei positiven Anti-TPO

Thangaratinam S et. Al., 2011: Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. BMJ 342:d2616

Kantonsspital St.Gallen

Was bringt die Therapie bei euthyreoten Frauen mit Schilddrüsen- Autoimmunität?

Was bringt die Therapie bei euthyreoten Frauen mit SD- Autoimmunität?

?

Levothyroxin: 25-50ug Negro et al; JCEM 2006; 91: 2587

- Senkt Abortrate von 13.8% auf 3.5%
- Senkt Frühgeburtenrate von 22.4% auf 7%

Steroide

- Generell keine Evidenz
- Frgl. Benefit bei ART

Selen

- Widersprüchliche Daten, keine Empfehlung

IVIG

- Kleine Fallserien, zu wenig Evidenz
- Kompliziert, hohe Kosten

Kantonsspital St.Gallen

ORIGINAL ARTICLE

Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception

- Multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie
- Levothyroxin versus Placebo
- **Kein Signifikanter Unterschied bei Lebendgeburtrate**
- **Kein signifikanter Unterschied bei neonatalem Outcome**

Rachel Small, B.Sc., F.R.C.O.G., Alex Tan, M.B., Ch.B., Martyn Underwood, M.B., Ch.B., Mark D. Kilby, D.Sc., M.D., Kristien Boelaert, M.D., Ph.D., Jane Daniels, Ph.D., Shakila Thangaratinam, Ph.D., Shiao Y. Chan, M.B., Ch.B., Ph.D., and Arri Coomarasamy, M.B., Ch.B., M.D.

N ENGL J MED 380;14 NEJM.ORG APRIL 4, 2019

Wer soll Levothyroxin erhalten?

Substitution mit Schilddrüsenhormonen vor, während, nach der Schwangerschaft

- Levothyroxin (kein fT3)
- Euthyrox, Eltroxin, Tirosint
- Einnahmemodus: morgens nüchtern, 20-30 min vor Essen

➔ Einnahme vor Bettruhe genau so gut

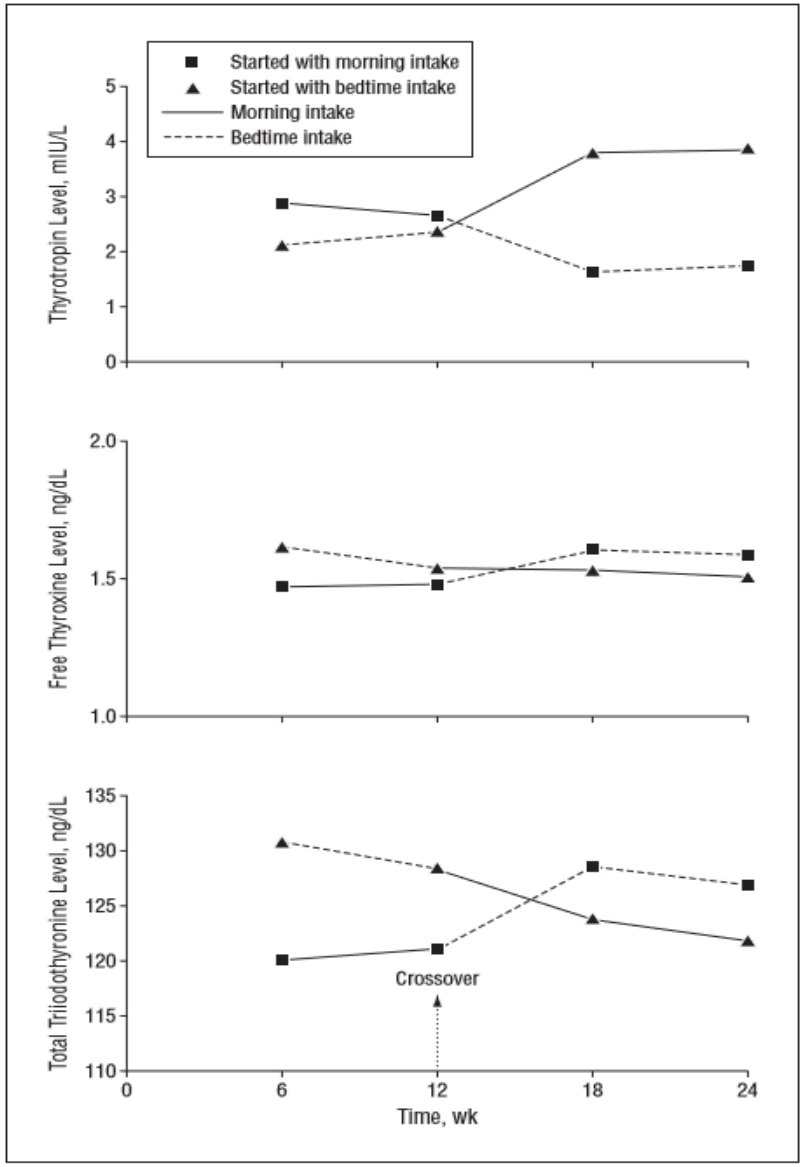


Figure 2. Thyroid hormone levels after 6 and 12 weeks of morning or bedtime intake of levothyroxine sodium. To convert thyrotropin level to micrograms per liter, multiply by 1.0; free thyroxine level to picomoles per liter, multiply by 12.871; and total triiodothyronine level to nanomoles per liter, multiply by 0.0154.

TSH

fT4

tT3

12 Wochen LT4 morgens, 12 Wochen abends

12 Wochen LT4 abends, 12 Wochen morgens

Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake: A Randomized Double-blind Crossover Trial; Nienke Bolk, MD; Theo J. Visser, PhD; Judy Nijman, BSc; Ineke J. Jongste, RN; Jan G. P. Tijssen, PhD; Arie Berghout, MD, PhD, FRCP; Arch Intern Med. 2010

Bei geplanter Schwangerschaft

- Levothyroxin bei subkl./manifester Hypothyreose
- Ziel-TSH: unterer Normbereich (0.5-2.5 mU/l)
- Levothyxroxin bei euthyreoten, TPO-pos. Frauen **nicht** empfohlen (ausser bei ART)
- TSH-Kontrolle bei TPO-pos/euthyreot bei SS-Beginn, dann alle 4 Wo bis Mitte Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft

Kantonsspital St.Gallen

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,[1,*] Elizabeth N. Pearce,[2,*] Gregory A. Brent,[3] Rosalind S. Brown,[4] Herbert Chen,[5] Chrysoula Dosiou,[6] William A. Grobman,[7] Peter Laurberg,[8,†] John H. Lazarus,[9] Susan J. Mandel,[10] Robin P. Peeters,[11] and Scott Sullivan[12]

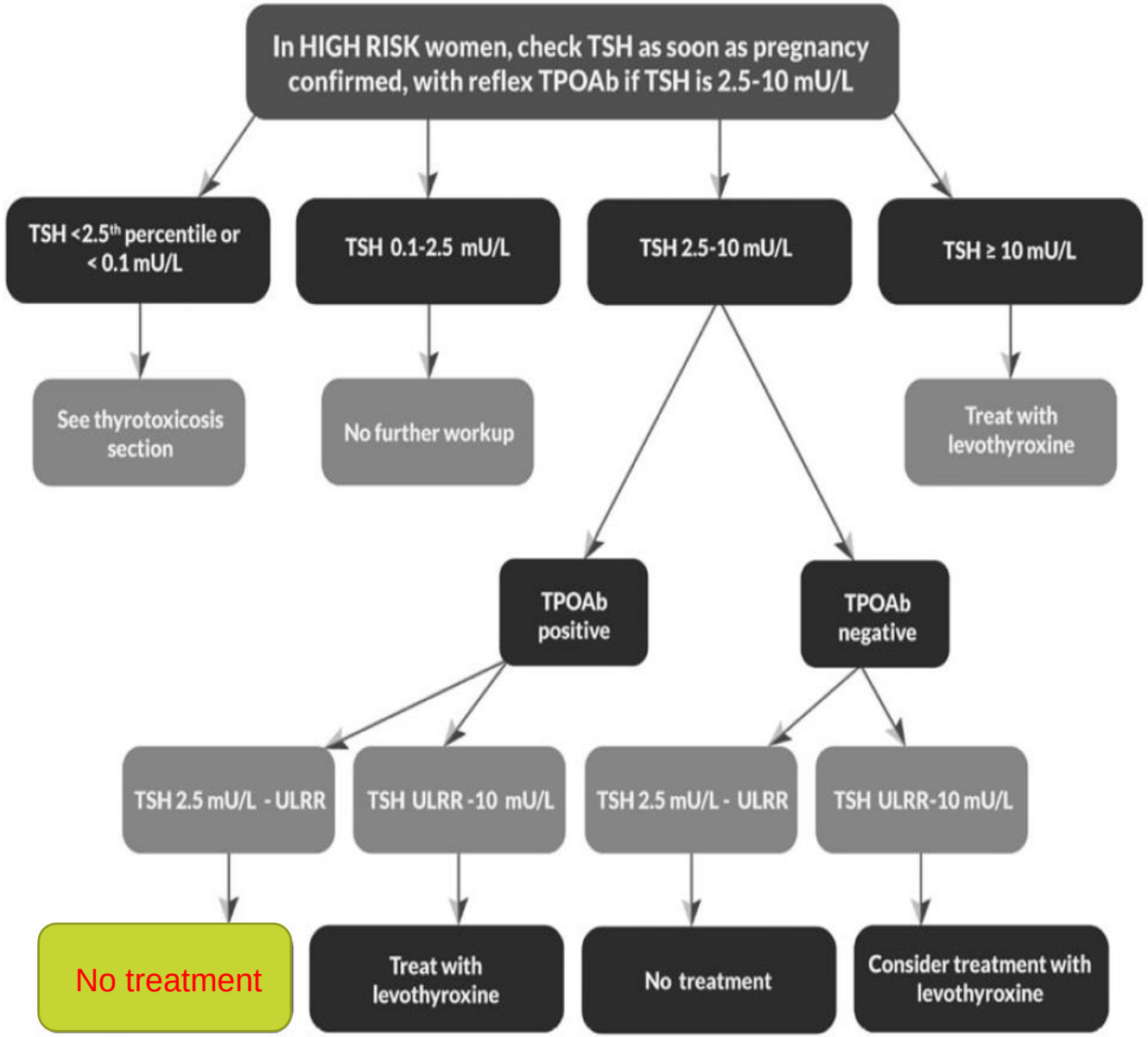


FIG. 1. Testing for thyroid dysfunction in pregnancy. ULRR, upper limit of the reference range.

ATA Guidelines 2017

TSH-Ziel bei Levothyroxin-Therapie

- TSH in der unteren Hälfte des Trimenon-spezifischen Referenzbereichs

  ➔ **TSH 0.1 – 2.5 mU/l**

- TSH-Kontrollen: 1. Trimenon alle 4 Wochen, dann 1 x pro Trimenon

Dosisanpassung bei vorbestehender LT4- Therapie

Kantonsspital St.Gallen

- Gesteigerter Bedarf bereits in Frühschwangerschaft
- Fetale SD- Anlage 10-12.SSW
- Bis 12. SSW Fetus komplett von mütterlichem T4/T3 abhängig
- Insbesondere Reifung ZNS- Strukturen in Zeit der fehlenden fetalen SD-Hormonproduktion

Bei bestätigter Schwangerschaft Levothyroxin-Dosis um 20-30 % steigern
z.B. Tagesdosis an 2 Wochentagen verdoppeln

Nach der Schwangerschaft

- Levothyroxin auf Dosis vor Schwangerschaft reduzieren
- TSH-Kontrolle nach 6 Wochen
- Bei geringer Dosis in SS (< 50 ug/l) ev. Levothyroxin ausschleichen

Zurück zum Fallbeispiel

- 35-jährige Patientin
- St.n. totaler Thyreoidektomie bei Struma multinodosa 2007
- Substitution mit Euthyrox 100 ug/d, seit längerem
- TSH 2.1 mU/l
- Äussert Kinderwunsch
- Möchte wissen, ob das mit der Schilddrüse so passt

- **Euthyrox so belassen: Ziel TSH 0.5-2.5 mU/l**
- **Dosisanpassung bei SS: doppelte Dosis an 2 Wochentagen**
- **Regelmässige Kontrollen während Schwangerschaft**

Kantonsspital St.Gallen

Braucht es eine Jodsupplementation in der Schwangerschaft?

Jodbedarf in SS/Stillzeit

Jodbedarf↑

- Erhöhte SD- Hormonproduktion
- Erhöhte renale Jodexkretion
- Fetaler Verbrauch

Empfohlene tgl. Jodversorgung

- Nicht-Schwangere: 50-150ug
- Frauen, die SS planen: 150ug
- SS/Stillzeit: 250 ug

Jod-Mangel

Hans Eggenberger (1881 – 1946)

Chefarzt Spital Herisau 1916 -1940

Zusammenhang zwischen täglicher Jodaufnahme der Bevölkerung, Kropf und Kretinismus bei Schulkindern

< 10 – 20 ug	viele Kretins, Kropf bei 80-100%
50 – 80 ug	keine Kretins, Kropf bei 30%
80 – 250 ug	keine Kretins, kein Kropf

Einführung der **Jodsalzprophylaxe** in Appenzell Ausserrhoden 1922 nach einer Volksinitiative … trotz Widerstand der eidgenössischen Kropfkommission …

Jodsupplementation in SS/Stillzeit

- Mittlere Jodgehalt im Urin (ges. Bevölkerung) ≥ 100 ug/l
  ➔ ausreichende Versorgung, keine Supplementation

- Mittlere Jodgehalt im Urin < 100 ug/l
  ➔ Jodmangel: Supplementation

CH (2014): Schulkinder 120 ug/l
Schwangere 162 ug/l

Suffizient?

Jodbedarf in SS/Stillzeit

- 14 % der Schwangeren mit ungenügender Jodzufuhr
- Empfehlung: Jod-Supplementation von 150 ug/d (minimal risk)

- **Achtung:** in Elevit kein Jod enthalten

Burgerstein SS / Stillzeit:	150 ug Jod/Tagesdosis (= 2Tbl.)
Gynefam:	200 ug Jod/Tablette
Andreavit:	200 ug Jod/Tablette
Actilife Pro Natal (Migros):	150 ug Jod/Tablette

Zusammenfassung

- TSH-Bestimmung bei erhöhtem Risiko
- LT4 bei manifester und subklinischer Hypothyreose
- Kein Benefit von LT4 bei Anti-TPO + und Euthyreose
- Dosisanpassung in SS bei vorbestehender LT4-Substitution
- Jodsupplementation empfohlen

Danke