DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 49, S. 1; Ausgabe 01 / 2015

Behandlung der manifesten und subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft

Zusammenfassung: Die sorgfältige Substitution einer bekannten Hypothyreose mit Thyroxin ist vor und während einer Schwangerschaft wichtig für eine normale Entwicklung des Embryos und Fetus. Bei primärer Hypothyreose soll der TSH-Wert im 1. Trimenon auf 2,5 mU/l, in den späteren Monaten auf 3,0 mU/l eingestellt werden. Auf die Einnahme-Adhärenz ist zu achten. Unter subklinischer Hypothyreose (SKH) versteht man ein mäßig erhöhtes TSH bei normaler Konzentration des freien Thyroxins im Serum. Schlüssige Interventionsstudien zur Substitutionstherapie bei SKH vor und während der Schwangerschaft liegen noch nicht vor. Ein generelles Screening der Schilddrüsenwerte wird bei Planung einer Schwangerschaft nicht empfohlen. Bei Risikofaktoren für eine Hypothyreose und auf besonderen Wunsch der Frau vor oder während der Schwangerschaft sollte TSH gemessen und bei auffälligem Wert ein(e) Endokrinologe(in) konsultiert werden. Alle Schwangeren sollten zusätzlich zur Nahrung täglich 150-200 µg Jodid einnehmen.

Einleitung und Definitionen: In der Schwangerschaft sezerniert die gesunde Schilddrüse (SD) 30-50% mehr Schilddrüsenhormon (SH) als zuvor und danach. In den ersten Wochen ist der Embryo auf eine Versorgung mit SH durch die Mutter angewiesen. Bei manifester und unsubstituierter Hypothyreose der Mutter kommt es beim Feten oft zu Entwicklungsstörungen des Gehirns.

Eine *manifeste primäre Hypothyreose* (häufigste Ursachen: Autoimmun-Thyreoiditis, Zustand nach Schilddrüsen-Operationen) wird definiert als erniedrigte Konzentration von freiem Thyroxin (fT4) bei erhöhter Konzentration von thyreotropem Hormon (TSH) im Serum/Plasma. Das freie Trijodthyronin (fT3), das eigentlich wirksame SH, wird überwiegend durch periphere Konversion von T4 zu T3 gebildet und fällt bei Hypothyreose später ab als T4, weil in diesem Zustand die Konversion von T4 zu T3 zunimmt.

Unter *subklinischer Hypothyreose* versteht man einen Zustand, bei dem die Mutter noch keine Symptome hat, das fT4 noch im Normbereich, TSH jedoch über (unterschiedlich festgelegte) Obergrenzen der Norm erhöht ist. Im BMJ ist kürzlich ein „State of the Art Review“ zum Thema Hypothyreose in der Schwangerschaft erschienen. In ihm werden neuere Richtlinien zur Therapie der Hypothyreose und zur Definition der subklinischen Hypothyreose zusammengefasst (1).

Bei der *sekundären Hypothyreose* (verursacht durch Erkrankungen der Hypophyse) ist nur die Messung von fT4 von diagnostischem Wert, da die verminderte Sekretion von TSH die Ursache dieses Zustands ist und TSH nicht adäquat auf den Abfall von SH im Serum reagieren kann. Sekundäre Hypothyreosen sind bei Schwangeren sehr selten.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Substitution von T4 in der Schwangerschaft bei bereits zuvor bekannter Hypothyreose: Die Richtlinien hierzu sind relativ klar. Im Durchschnitt muss bei den meisten Schwangeren mit Hypothyreose die tägliche T4-Dosis um ca. 30% über die Dosis vor der Schwangerschaft erhöht werden (vgl. 2). T4 ist immer morgens nüchtern mit mindestens 30 Minuten Abstand zur ersten Nahrungsaufnahme einzunehmen (vgl. 3; alternativ spätabends nüchtern). Die amerikanische Thyroid Association (ATA) und die Endocrine Society empfehlen bei primärer Hypothyreose, dass der TSH-Wert im 1. Trimenon 2,5 mU/l und im 2. und 3. Trimenon 3,0 mU/l sein soll. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es nach einer Dosiserhöhung von T4 etwa 2-3 Wochen dauert bis sich ein neuer halbwegs konstanter fT4- und TSH-Wert eingestellt hat. Ist das TSH bei einer Frau, die eine Schwangerschaft plant, bereits relativ hoch, dann ist es sinnvoll, die tägliche T4-Dosis sogleich um ca. 30% zu erhöhen. Da TSH-Werte in der gleichen Blutprobe von Labor zu Labor unterschiedlich sein können, empfehlen die Fachgesellschaften, auch den "Normbereich" des jeweiligen Labors zu berücksichtigen. Eine leichte Überdosierung von T4 hat keine gravierenden Folgen für den Fetus. Im Lauf der Schwangerschaft sollen TSH und fT4 alle 4-8 Wochen erneut gemessen und die T4-Dosis ggf. angepasst werden. TSH-Werte 0,5 mU/l unter Substitution sind zu vermeiden. TSH im Blut hat einen Tagesrhythmus und sollte möglichst morgens gemessen werden.

In der Schwangerschaft ist auch der tägliche Bedarf an Jodid erhöht (vgl. 4)**:** Einige Wochen nach Beginn der Schwangerschaft benötigt der Embryo/Fetus selbst Jodid, das er diaplazentar zugeführt bekommt. Außerdem nimmt in der Schwangerschaft das renale Glomerulusfiltrat zu, wodurch mehr Jodid verloren geht. Generell ist zu empfehlen, dass alle Schwangeren, auch solche mit erhöhten Thyroxin-Peroxidase-Antikörpern (s.u.), täglich 150-200 µg Jodid zusammen mit Folsäure (diese zur Prophylaxe von Fehlbildungen des Neuralrohrs; vgl. 5) zusätzlich zu sich nehmen. Hierfür gibt es Kombinationstabletten.

Was ist eine subklinische oder latente Hypothyreose? Vor 2011 wurde in den ATA-Richtlinien ein TSH-Wert um 4-6 mU/l als Obergrenze der Norm bei jüngeren Frauen betrachtet (6). In den neuen Richtlinien wurde diese Obergrenze auf 2,5 mU/l reduziert. Legt man einen TSH-Wert > 2,5-2,75 mU/l zugrunde, haben in den USA und in anderen Ländern nach den Ergebnissen verschiedener Studien zwischen 3% und 15% junger Frauen eine „subklinische Hypothyreose“ (SKH; 1). Negro et al. (1) listeten 16 Studien (zwischen 1993 und 2013) auf, in denen unerwünschte Ereignisse bei Schwangeren mit SKH im Vergleich mit euthyreoten Schwangeren untersucht wurden. Die zugrunde gelegten Obergrenzen des TSH-Werts waren unterschiedlich. Folgende Ereignisse wurden untersucht: Fehlgeburten, pränataler Kindstod, vorzeitige Wehen/Entbindung, Gestationsdiabetes, Eklampsie, Abruptio placentae und niedriges Geburtsgewicht. Insgesamt sind die Ergebnisse heterogen und sogar widersprüchlich.

In einer dieser prospektiven US-Studien aus dem Jahr 2005 bei 404 Schwangeren im 2. Trimenon und einer SKH-Definition als TSH > 2,74 mU/l wurden im Vergleich mit euthyreoten Schwangeren nur etwas häufiger Frühgeburten registriert. Alle anderen untersuchten Ereignisse in der Schwangerschaft waren nicht unterschiedlich (7).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Zwei neuere prospektive Studien aus den Niederlanden (8, 9) fanden bei TSH-Werten im 1. Trimenon > 2,5 mU/l keine erhöhten Risiken für ungünstige Schwangerschaftsverläufe (8), jedoch bei TSH-Werten > 4 mU/l etwas häufiger Frühgeburten, ohne dass andere ungünstige Ereignisse häufiger eintraten (9). Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass zur Definition der SKH eine noch normale fT4-Konzentration im Serum gehört.

Das Thema SKH beschäftigt nicht nur die Fachwelt, sondern wegen der o.a. Unsicherheitsfaktoren auch Frauen, die schwanger werden wollen. Schlüssige Interventionsstudien (T4-Substitution versus Nicht-Substitution bei Schwangeren mit SKH und einer TSH-Grenze von 2,5 mU/l) gibt es noch nicht. Dementsprechend empfehlen ATA und Endocrine Society bisher auch noch kein generelles TSH/T4-Screening von Frauen, die schwanger werden wollen.

Die häufigste Schilddrüsenerkrankung bei Frauen ist die *Hashimoto-Thyreoiditis*, die sehr unterschiedlich verlaufen kann. Charakteristisch ist der Nachweis von Thyroxin-Peroxydase-Antikörpern (TPO-AK) im Serum. Im Sonogramm ist die SD oft fleckig oder durchgehend hyporeflexiv. Bei einigen Frauen tritt früh eine manifeste Hypothyreose auf, bei anderen bleibt es oft über viele Jahre bei den erhöhten TPO-AK. Der Nachweis von TPO-AK ist ein deutlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer manifesten oder subklinischen Hypothyreose. Aus diesem Grund empfehlen alle Fachgesellschaften bei Frauen mit erhöhten TPO-AK die Messung von TSH mindestens einmal im Jahr.

Bei Frauen mit bekannt erhöhten TPO-AK oder mit anderen Risikofaktoren für Hypothyreose (z.B. nach Teilresektion der SD), die eine Schwangerschaft planen, sollten TSH und fT4 vor Eintritt und auch während der Schwangerschaft mehrmals gemessen werden. Bei gesunden Frauen, die vor oder während einer Schwangerschaft die Beurteilung ihrer SD-Funktion wünschen, sollte zunächst TSH gemessen werden. Bei erhöhten Werten sollte ein(e) Endokrinologe(in) die Frau genauer untersuchen und hinsichtlich T4-Substitution beraten.

Im frühen 1. Trimenon findet sich manchmal überraschend ein sehr niedriger TSH-Wert bei normaler oder leicht erhöhter fT4-Konzentration. Die Ursache hierfür ist meist eine Stimulation der gesunden SD durch HCG (Human Chorionic Gonadotropin), ein Produkt des früh-schwangeren Uterus, das das corpus luteum graviditatis im Eierstock der Frau stimuliert, bevor später der Uterus selbst Progesteron sezerniert. HCG ist strukturell eng verwandt mit TSH und kann bei hohen Konzentrationen die TSH-Rezeptoren der SD stimulieren. Als Reaktion auf den ansteigenden fT4-Wert fällt das hypophysäre TSH ab. Dieser Zustand ist von einer „wahren“ autoimmunen Hyperthyreose (M. Basedow) leicht zu unterscheiden, da beim M. Basedow die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) erhöht sind. Das Neuauftreten eines M. Basedow in der Schwangerschaft ist aber selten, da in der Schwangerschaft die Autoimmunität eher supprimiert wird.

Eine sehr ausführliche Übersicht über die Behandlung mit Schilddrüsenhormon allgemein wurde kürzlich in Endocrine Reviews veröffentlicht (10).

Literatur

1. Negro, R.,und Stagnaro-Green, A.: BMJ 2014, **349**, g4929. Link zur Quelle
2. AMB 2004, **38**,59. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

3. AMB 2001, **35**,65.Link zur Quelle
4. AMB 2000, **34**,05.Link zur Quelle
5. AMB 2004, **38**,29a Link zur Quelle . AMB 2007, **41**, 62. Link zur Quelle
6. Allen, W.C., et al.: J.Med. Screen. 2000, **7**, 127. Link zur Quelle
7. Casey, B.M.,et al.: Obstet. Gynecol. 2005, **105**, 239. Link zur Quelle
8. Kuppens,S.M., et al.: Clin. Endocrinol. 2010, **72**, 820. Link zur Quelle
9. Korevaar,T.I., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, **98**, 4382. Link zur Quelle
10. Biondi, B., und Wartofsky, L.: Endocr. Rev. 2014, **35**,433. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.