
SCHILDDRÜSEN KONSENS
FACHGRUPPEN NUKLEARMEDIZIN (KN, NÖ, OÖ, STMK, WIEN)

SCHILDDRÜSE UND SCHWANGERSCHAFT

Autoren: S. Bachmayr, W. Buchinger, K-M. Dümpelfeld-Liebentritt, T. Hartmann, I. Hurlt, S. Kohlfürst, G. Krotla, A. Kurtaran, T. Leitha (Editor), R. Lengauer, J. Mayr, S. Meghdadi, S. Mirzaei, W. Pflieger, F. Prasch, M. Rodrigues-Radischat, E. Schmidl, G. Stangl, A. Staudenherz, W. Zehetner, G. Zettinig

Methodik:

Konsens von thyreologisch tätigen Nuklearmedizinern der genannten Fachgruppen auf Basis von EBM und bei Fehlen entsprechender Daten durch Konsens der Teilnehmer. Grundlage waren u.a. die Clinical Guidelines der Endocrine Society (¹)

Fragen aus der Praxis stammen aus einer Umfrage unter den Nuklearmedizinern der beteiligten Fachgruppen

Zielsetzung:

Praxisnahe Anleitung zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft

Inhalt:

I. Definitionen:	2
II. Problembereich:.....	2
III. Physiologie.....	3
IV. Schilddrüse und Kinderwunsch	3
V. Schilddrüse während der Schwangerschaft	4
V.a. Screening.....	4
V.b. Jodsubstitution.....	4
V.c. Hyperemesis gravidarum.....	5
V.d. Hypothyreose, Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto).....	5
V.e. Hyperthyreose, Schwangerschaftshyperthyreose, M. Basedow	6
V.f. Struma nodosa.....	6
V.g. Therapeutika während der Schwangerschaft.....	6
V.h. Kontrollintervalle	7
VI. Schilddrüse nach der Schwangerschaft.....	7
VI.a. Schilddrüsenmedikation und Laktation.....	7
VI.b. Postpartum Thyreoiditis (PPT)	7
VII. Fragen aus der Praxis.....	8
Welche Empfehlungen geben wir bei Kinderwunsch und bekanntem M. Basedow?	8
Sollen TSH-Zielwerte für Substitutionstherapie in Abhängigkeit vom Trimenon vorgegeben werden?.....	8
Therapieindikation und -ziel bei Hyperthyreose in der Schwangerschaft?	9
Wann ist bei therapieresistenter Hyperthyreose in der Schwangerschaft eine Operation indiziert?	9
Muss eine hCG-Hyperthyreose thyreostatisch behandelt werden?	9
Wie ist das Management des SD-Knotens in der Schwangerschaft?	9
Ist SD-Screening in der Schwangerschaft angezeigt?	9
Welche Regeln gelten für eine Hormonsubstitution während der Schwangerschaft?	9
Wie erkenne ich eine Postpartum Thyreoiditis?.....	10
Welcher TSH-Zielwert wird bei Pat. mit Kinderwunsch angestrebt?	10
Wie oft soll der TRAK in der Schwangerschaft bestimmt werden?	10
Welche Bedeutung hat der TRH-Test für Indikationsstellung und Therapiekontrolle einer Thyroxinsubstitution bei Kinderwunsch?.....	10
Soll eine Suppressionstherapie in der Schwangerschaft nach SD-Karzinom beibehalten werden, wenn diese in rezenten Leitlinien beim vorliegenden Ausgangsstadium nicht mehr empfohlen wird?.....	10

¹) J Clin Endocrin Metab 2007; 92 (8) Suppl) S1-S47

I. Definitionen:

1. Die **Stoffwechsellage der Mutter** (Hypothyreose-Euthyreose-Hyperthyreose) wird durch die Bestimmung der **peripheren Hormone** im Blut (TSH, fT3, fT4) und unter Berücksichtigung der klinischen, biochemischen und biologischen Zeichen der Hormonwirkung im Gewebe beurteilt.
2. Die Routinediagnostik von **Schilddrüsen-Autoantikörpern** umfasst die Bestimmung von Antikörpern gegen den TSH Rezeptor (TSH-R-AK, TRAK), gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) und gegen Thyreoglobulin (Tg-AK). Häufig wird der TRAK noch mittels Assays bestimmt, die auf porcinen Thyreozytenmembranen basieren, nach Verfügbarkeit sind jedoch Tests, bei denen als Antigen der rekombinante menschliche TSH-Rezeptor eingesetzt wird, zu bevorzugen (hTSH-R-AK).
3. Die **Morphologie der Schilddrüse** wird durch die **Sonografie** erfasst.
4. In der Schwangerschaft, wo die Durchführung einer Schilddrüsenzintigrafie i.d.R. kontraindiziert ist, basiert die Differenzialdiagnostik (insbesondere zwischen Schwangerschaftshyperthyreose/Beta hCG induzierter Hyperthyreose, M. Basedow und Thyreoiditis) auf dem klinischen, laborchemischen und sonografischen Befund.
5. Eine unbehandelte, manifeste Hypothyreose beeinflusst die **Fertilität** der Mutter negativ.
6. In der **Schwangerschaft** sind zusätzlich die physiologische Wirkung des Beta hCG und die physiologischen Veränderungen der Bindungsproteine in der Beurteilung der Laborwerte zu berücksichtigen.
7. Die **Stoffwechsellage des Ungeborenen** lässt sich in der Regel nur nicht-invasiv über klinische und biologische Zeichen abschätzen und kann sich durch die unterschiedliche Durchlässigkeit der Plazenta für Schilddrüsenhormone und Antikörper **deutlich von der der Mutter unterscheiden**.

II. Problembereich:

1. Es bestehen mannigfache **Querverbindungen** zwischen **Reproduktion** und **Schilddrüse**.
2. Frauen im gebärfähigen Alter stellen ein Kollektiv dar, in dem häufig **Autoimmunthyreopathien** gefunden werden.
3. Hypothyreose und Hyperthyreose können bei Frauen zu **Zyklusstörungen, Anovulation** und **Infertilität** führen ⁽²⁾. Es ist gesichert, dass eine Hypothyreose die Konzeptionsfähigkeit reduziert; wie weit dies auch für die subklinische Hypothyreose gilt, ist in Diskussion.
4. **In der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen während der Schwangerschaft muss bedacht werden, dass dabei stets zwei Patienten behandelt werden: die Mutter und der Fetus. Es muss stets eine Balance zwischen effektiver Therapie des einen und minimaler Beeinträchtigung des anderen gefunden werden** ⁽³⁾.
5. **Schwangere und laktierende Frauen** haben einen **erhöhten Jodbedarf** (physiologische TBG-Erhöhung, größerer extrathyreoidaler T4-Verteilungsraum, daraus resultierend erhöhte Thyroxin-Produktion, erhöhte renale Ausscheidung).
6. Schwangere haben einen **erhöhten Thyroxinbedarf**, der von der gesunden Schilddrüse gedeckt werden kann. Bei Schilddrüsenerkrankungen mit verminderter Syntheseleistung (Hashimoto Thyreoiditis, Zustand nach Hemithyreoidektomie,...) kann dies ohne adäquate Substitution zur mütterlichen Hypothyreose und konsekutiv zu einer gestörten körperlichen und intellektuellen Entwicklung des Kindes führen.
7. Die Häufigkeit der klinisch manifesten **Hypothyreose** in der Schwangerschaft beträgt 1,4–3/1000 ⁽⁴⁾. Die **unbehandelte mütterliche Hypothyreose** bedeutet ein erhöhtes Risiko für **Aborte, Präeklampsie** sowie **vermindertes Geburtsgewicht, kongenitale Fehlbildungen** und **neurologische Defizite** ^(5, 6). **Ein primär bereits erhöhtes TSH sinkt in der Frühschwangerschaft unter der Wirkung von Beta hCG in den Normalbereich ab und täuscht eine Euthyreose vor, wenn es nicht im Zusammenhang mit den freien Hormonspiegeln (fT3, fT4) beurteilt wird** ⁽⁷⁾.

²⁾ Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril. 2000;74(6):1063-70.

³⁾ Chan GW, Mandel S. Therapy Insight: management of Graves' disease during pregnancy. <http://www.nature.com/ncpendmet/journal/v3/n6/full/ncpendmet0508.html> (11.1.2009)

⁴⁾ Antolic B, Gersak K, Verdenik I, Novak-Antolic Z. Adverse effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome: epidemiologic study in Slovenia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006; 19(10):651-4.

⁵⁾ Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol. 1988;72(1):108-12.

⁶⁾ Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. Clin Endocrinol. 1995;42(4):353-8.

Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement.

⁷⁾ Hershman JM. The Role of Human Chorionic Gonadotropin as a Thyroid Stimulator in Normal Pregnancy (Editorial) J Clin Endocrinol Metab, September 2008, 93(9):3305–3306

8. Etwa 2 von 1000 Schwangeren entwickeln eine klinisch manifeste **Hyperthyreose**, die unbehandelt mit erhöhtem Risiko für **Aborte, Präeklampsie, Retardierung und Frühgeburtlichkeit** einhergeht⁽⁸⁾. Eine **Thyreostatikatherapie** der Mutter wurde vereinzelt mit kongenitalen Fehlbildungen assoziiert und kann funktionelle Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, das Wachstum und die neurologische Entwicklung des Feten haben.
9. Im Rahmen der **Hyperemesis gravidarum** verändern sich Schilddrüsenparameter und z.T. das klinische Bild im Sinne einer Hyperthyreose. Eine thyreostatische Therapie kann im Ungeborenen jedoch eine Unterfunktion induzieren.
10. Die Abklärung **knotiger Schilddrüsenveränderungen** wird durch eine Schwangerschaft modifiziert.
11. Durch die **selektive plazentare Durchlässigkeit** für mütterliches Jod, TSH, Schilddrüsenhormone, -antikörper und -medikamente kann es zu **großen Diskrepanzen in der Stoffwechsellage von Mutter und Ungeborenem** kommen.
12. Die Prävalenz einer **Postpartum-Thyreoiditis (PPT)** schwankt international beträchtlich (1- 21%, Mittelwert und im Großraum Wien 7%⁽⁹⁾). Etwa 10 % der Patientinnen mit PPT entwickeln eine permanente Hypothyreose.
13. Häufig kommt es postpartal zur Exazerbation präkonzeptionell bestehender Schilddrüsenerkrankungen.
14. Thyreostatika treten in die Muttermilch über.

III. Physiologie

1. Eine primäre Hypothyreose bewirkt über das hohe TRH einen Anstieg von Prolactin und einen Abfall von Dopamin. Dadurch wird die normale Funktion des Ovars beeinträchtigt⁽¹⁰⁾.
2. Das in der Plazenta produzierte **humane Choriongonadotropin**, (Beta hCG) hat strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit dem TSH.
3. **Beta hCG** bindet am TSH-Rezeptor und hat eine **schwach stimulierende Wirkung auf die Schilddrüse**.
4. **Physiologisch** führt dies bei primär normalem TSH bis zur Mitte des ersten Trimenons zu einem **TSH Abfall** auf Werte, die unterhalb des Normalwertes von Nicht-Schwangeren liegen. Am Übergang zwischen erstem und zweitem Trimenon fällt Beta hCG ab und TSH steigt im zweiten und dritten Trimenon wieder an.
5. **Nur der freie Anteil an Schilddrüsenhormonen ist funktionell wirksam**. Während der Schwangerschaft verändern sich die Bindungsproteine (TBG-Bindungskapazität steigt, Albumin-, Transthyretin (TBPA)-Bindungskapazität fällt) und die automatischen Bestimmungsmethoden für fT4 und fT3 sind weniger verlässlich, da sie auf diese Verhältnisse nicht optimiert sind⁽¹¹⁾.
6. Die **Plazenta ist undurchlässig für TSH, gering permeabel für T3 und T4 und gut durchgängig für Jod, Schilddrüsen-Antikörper (TPO, TRAK) und Thyreostatika**. Die Durchgängigkeit für fT4 reicht aber aus, um eine Agnesie der Schilddrüse funktionell weitgehend zu kompensieren.
7. Die **fetale Schilddrüse** akkumuliert erst ab der 10. bis 12. Woche Jod und wird erst ab der 20. Woche durch das eigene fetale TSH gesteuert. In der 36. Woche erreichen die Serumspiegel von TSH, TBG, fT4 und fT3 die Werte Erwachsener.

IV. Schilddrüse und Kinderwunsch

1. Entsprechend der Leitlinie der ÖEGGG ist eine TSH Bestimmung obligater Bestandteil jeder Infertilitätsabklärung bei der Frau⁽¹²⁾.
2. Die Konsensteilnehmer möchten erneut (siehe Konsens Autoimmunthyreoiditis Hashimoto,¹³) auf die Wichtigkeit der Sonografie für die Diagnostik der Autoimmunthyreoiditis hinweisen, da dies in manchen Leitlinien nicht ausreichend betont wird.
3. Wird vor der Konzeption eine Hypothyreose festgestellt, so muss eine Thyroxin-Substitution begonnen werden. Der TSH-Zielbereich liegt zwischen 0,5 - 2,5 µU/ml.
4. Im Rahmen der Kinderwunschbehandlung berichten manche Autoren über „gute Erfahrungen“ mit einer Thyroxin-Substitution auf noch niedrigere obere TSH-Zielwerte (z.B.: < 1,5) oder durch die

⁸⁾ Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism Obstet Gynecol. 1994 ; 84(6):946-9

⁹⁾ Kurtaran A, Weissel M, Kurz Ch. Ergebnisse einer Screeningsuntersuchung auf postpartum Thyreoiditis im Großraum Wien. Acta Medica Austriaca 1992, Sonderheft 2, Jahrgang 19. S 40

¹⁰⁾ Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. Thyroid 2004;14(Suppl 1): S5-S15.

¹¹⁾ Midgley JEM. Direct and Indirect Free Thyroxine Assay Methods: Theory and Practice Clinical Chemistry 2001; 47:8 1353-1363

¹²⁾ ÖEGGG Leitlinie zur Abklärung des unerfüllten Kinderwunsches mit Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung in gynäkologischen Praxen und Abteilungen ohne IVF

¹³⁾ <http://bv-nuklearmedizin.at/downloads/konsensaitfinal.pdf> (12.1.2009)

Orientierung am TRH-Test (¹⁴, ¹⁵). Durch methodische Schwächen dieser Studien ist ihre Evidenz nicht allgemein akzeptiert.

V. Schilddrüse während der Schwangerschaft

V.a. Screening

1. Die Konsensteilnehmer empfehlen bei Autoimmunerkrankungen (Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, ...) oder bekannten Schilddrüsenerkrankungen bereits vor einer geplanten Schwangerschaft ein Schilddrüsenkompetenzzentrum zu Rate zu ziehen. Spätestens soll dies nach Eintreten der Schwangerschaft noch im ersten Trimenon erfolgen.
2. In einer österreichischen Leitlinie wird ein generelles TSH-Screening bis zur 12. SSW empfohlen (¹⁶).
3. Die Clinical Guideline der Endocrine Society empfiehlt hingegen nur ein **“targeted case finding”**. Die Konsensteilnehmer schließen sich dieser Empfehlung an, empfehlen jedoch unter Punkt a nicht nur die Hemithyrektomie sondern jede Form der Strumektomie zu inkludieren, da es erfahrungsgemäß schwierig ist, das Ausmaß des Eingriffs anamnestisch zu eruieren und den Punkt b im Hinblick auf die höhere Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen mit Bedacht zu interpretieren:
 - a. Frauen mit anamnestischen Hinweisen auf Hyperthyreose, Hypothyreose oder einer Hemithyreoidektomie
 - b. Frauen mit der Familienanamnese einer Schilddrüsenerkrankung
 - c. Frauen mit Struma
 - d. Frauen mit bekannten Schilddrüsenantikörpern
 - e. Frauen mit den Symptomen oder klinischen Zeichen der Hypothyreose
 - f. Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus
 - g. Frauen mit anderen Autoimmunerkrankungen
 - h. Infertile Frauen sollten eine TSH-Bestimmung im Rahmen der Abklärung ihrer Infertilität erhalten
 - i. Frauen mit Kopf oder Halsbestrahlung in der Anamnese
 - j. Frauen mit Abortanamnese
4. Unstrittig ist, dass bei Frauen mit **Diabetes mellitus Typ 1** präkonzeptionell bzw. spätestens bei Nachweis der Schwangerschaft eine TSH-Bestimmung durchgeführt werden soll (¹⁷, ¹⁸). Bei abnormem TSH wird eine weiterführende Untersuchung (fT4, AK, Sonographie) empfohlen.

V.b. Jodsubstitution

1. **Frauen im gebärfähigen Alter wird eine tägliche Jodaufnahme von 150µg empfohlen.**
2. **Schwangeren und Laktierenden wird eine tägliche Aufnahme von 250µg empfohlen.**
3. Der individuelle Jodversorgungszustand ist in der Routine nur schwer objektivierbar und wäre nur durch mehrere Bestimmungen der Harnjodidausscheidung messbar. Diese Analyse ist aufwendig und wird nicht flächendeckend angeboten.
4. **Alle euthyreoten Schwangeren sollen auf den erhöhten Jodbedarf hingewiesen werden und nach Meinung der Konsensteilnehmer soll ihnen eine jodreiche Ernährung empfohlen und eine Jodsubstitution angeboten werden.** Die therapeutische Breite ist so groß, dass auch bei ausreichender Jodversorgung keine Überdosierung durch ein Supplement von 100µg/die zu erwarten ist. **Die häufig in der Schwangerschaft verordneten Präparate wie Elevit® und Pregnavit® enthalten jedoch kein Jod** (¹⁹). Es werden jedoch auch Kombinationspräparate angeboten, die Jod enthalten.

¹⁴) Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. Hum Reprod 2003;18:707–714.

¹⁵) Eldar-Geva, Talia, Shoham, Michal, Rösler, Ariel, Margalioth, Ehud J., Livne, Keren and Meirou, Dror. Subclinical hypothyroidism in infertile women: The importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropinreleasing hormone stimulation test', Gynecological Endocrinology (2007),23:6,332 — 337

¹⁶) Dietrich W, Tempfer C. Leitlinien Geburtshilfe Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2007; 25 (3) 13-14

¹⁷) DDG April 2008: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/057-023.pdf>

¹⁸) Dietlein M Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur Schilddrüsendiagnostik 2003: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/031-001.htm>

¹⁹) Dietrich W, Tempfer C. Leitlinien Geburtshilfe Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2007; 25 (3) 13-14

5. Eine Jodidgabe (bis 100 µg täglich) ist auch bei erhöhten Schilddrüsen-Antikörper möglich, ohne dass eine Autoimmunthyreoiditis verschlechtert wird (²⁰, ²¹). Viele Konsensteilnehmer sind hier aber zurückhaltend.
6. Ein Jodsupplement bei Hyperthyreose ist kontraindiziert.

V.c. Hyperemesis gravidarum

1. Der Übergang zwischen **Emesis gravidarum** in unstillbares Erbrechen ist fließend.
2. **Hyperemesis gravidarum** (Gesteigertes Schwangerschaftserbrechen) ist die häufigste Gestoseform der ersten Hälfte der Gravidität und tritt oft in Kombination mit **Ptyalismus gravidarum** (gesteigerter Speichelfluss bis zu 1000ml/Tag) auf. Das Auftreten liegt meist um die 6. Woche und dauert selten länger als bis zur 16. Woche und ist mit hohem Beta hCG assoziiert (²²).
3. Eine **Abklärung der Schilddrüsenfunktion** unter Berücksichtigung der physiologischen Veränderungen ist bei allen Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum angezeigt.
4. Ein **5%-iger Gewichtsverlust, Zeichen der Dehydrierung und Ketonurie** sind die wesentlichen Warnsignale! Weitere klinische Zeichen und Komplikationen sind:
 - a. gerötete Schleimhäute, trockene Zunge, Durstgefühl, verminderte Urinmenge, Temperatursteigerung (=Exsikkose)
 - b. Hypoglykämie
 - c. Obstartiger Mundgeruch, Azeton im Urin (Fettstoffwechselstörung mit Bildung von Ketonkörpern)
 - d. Hypochlorämie (Chlorverlust durch ständiges Erbrechen)
 - e. Beeinträchtigung der Nierenfunktion (sog. Salzmangelurämie)
5. 30–60% der Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum haben zusätzlich erhöhte fT4 Spiegel (²³). In der Differenzialdiagnose zur echten Hyperthyreose empfiehlt sich neben der **Schilddrüsensonografie** die Bestimmung von **fT3**, da nur etwa 12% mit Hyperemesis gravidarum auch ein erhöhtes fT3 haben (²⁴). Ein M. Basedow tritt in der Frühschwangerschaft nur sehr selten auf, steht er doch in Differenzialdiagnose, dann ist ergänzend ein TRAK zu bestimmen.
6. In der Regel ist keine thyreostatische Therapie erforderlich.

V.d. Hypothyreose, Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)

1. **Bei gesicherter (auch nur subklinischer) Hypothyreose der Mutter ist eine Substitution zum Schutz des Fetus unbedingt erforderlich.**
2. Als Grenzwert, ab dem bei einer Graviden an eine Hypothyreose gedacht werden muss wird ein **TSH > 2,5** angegeben, wobei die physiologische TSH-Suppression in der Frühschwangerschaft berücksichtigt werden muss.
3. Bei bekannter Autoimmunthyreoiditis oder einem Zustand nach Schilddrüsenresection muss an die **verminderte Syntheseleistung** des Organs gedacht werden.
4. Bei vorbestehender Substitutionspflicht ist ab der 4.-6. Gestationswoche mit einem um 30-50% höheren Bedarf zu rechnen. Die Konsensteilnehmer sprechen sich gegen eine routinemäßige Steigerung aus und empfehlen die Orientierung an aktuellen Schilddrüsenfunktionsparametern.
5. Als **Ziel einer Substitutionstherapie wird ein fT4 im obersten Normalbereich von Nichtschwangeren** und ein TSH von 0,5 - 2,5 im ersten und 0,5 - 3,0 im zweiten und dritten Trimenon empfohlen.
6. Bei Schwangeren mit positiven Schilddrüsen-Antikörpern wird eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter 4-6 Wochen, 3 und 6 Monate post partum empfohlen, da ein erhöhtes Risiko für eine Postpartum Thyreoiditis vorliegt.

²⁰) Scherbaum WA, Haak T (Herausgeber) Diabetes und Schwangerschaft Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf

²¹) Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(9):3191-8.

²²) Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. Obstet Gynecol Clin N Am 35 (2008) 401–417

²³) Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Dherbomez A, Wemeau JL, Puech F 2002 [Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex]. Gynecol Obstet Fertil 30:204–209

²⁴) Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. Am J Obstet Gynecol 1992 167: 648–652

V.e. Hyperthyreose, Schwangerschaftshyperthyreose, M. Basedow

1. Physiologischerweise kommt es im ersten Trimenon zu einem Anstieg des fT4 mit Abfall des TSH. Die stärkste Ausprägung ist in der 10. SSW zu erwarten. Diese Konstellation ist physiologisch und nicht als Hyperthyreose zu interpretieren.
2. Die **Beta hCG induzierte Hyperthyreose** ist die häufigste Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion in der Schwangerschaft. Die Übergänge zur Hyperemesis gravidarum (siehe V.c.) sind fließend. Differenzialdiagnostisch ist in erster Linie ein M. Basedow abzugrenzen. Die Differenzialdiagnose basiert auf dem **sonografischen Bild** und der Bestimmung des **TRAK-Titers** und (siehe oben) dem **fT3**.
3. Die **Beta hCG induzierte Hyperthyreose** ist meist **transient**, bei Mehrlingsschwangerschaften sehr häufig und nur sehr selten therapiepflichtig. Für eine allfällige Therapieentscheidung ist das fT3 wesentlich.
4. Bei anamnestischem **Morbus Basedow** bestehen in der Frühschwangerschaft und in der Postpartalzeit (3.-6.Monat) die höchste Rezidivgefährdung bzw. Krankheitsaktivität. Das 2. und 3. Trimenon sind dagegen remissionsbegünstigt. **Bei allen Frauen mit M. Basedow, auch solchen, die zum Zeitpunkt des Eintritts der Schwangerschaft in Remission waren, ist im letzten Trimenon ein TRAK zu bestimmen**, da die Antikörper plazentagängig sind und beim Fetus eine Hyperthyreose bewirken können. Hohe Spiegel korrelieren mit postpartalen Schilddrüsenfunktionsstörungen des Neugeborenen, so dass in diesem Fall eine **geeignete neonatologische Betreuung** sichergestellt werden soll.
5. **Ist eine thyreostatische Therapie erforderlich, dann sollte mit der geringst möglichen Dosis therapiert werden**, da alle Thyreostatika plazentagängig sind und auch die Schilddrüsenfunktion des Ungeborenen beeinflussen. **Eine iatrogene Hypothyreose der Mutter ist für den Fetus gefährlicher als eine subklinische Hyperthyreose.**
6. Eine Radiojodtherapie ist 4-6 Monate präkonzeptionell, während der Schwangerschaft und während der Laktation kontraindiziert.
7. Eine **Thyreoidektomie** während der Schwangerschaft kann notwendig werden, wenn starke Nebenwirkungen auf Thyreostatika, z.B. im Sinne einer allergischen Reaktion oder Agranulozytose auftreten, wenn sehr hohe Dosen der Medikamente erforderlich sind, von Seiten der Patientin eine Non-Compliance besteht oder unkontrollierbare Hyperthyreosen auftreten. **Der optimale Zeitpunkt für die Operation ist im zweiten Trimenon** (vor der 22. SSW), da zu diesem Zeitpunkt die Organogenese abgeschlossen ist, ein geringeres Risiko für teratogene Effekte der Medikamente auf den Fetus besteht und eine relative Resistenz des Uterus gegenüber vorzeitiger Wehentätigkeit besteht. **Die Entscheidung zur Operation ist jedoch immer eine multidisziplinäre Entscheidung.**

V.f. Struma nodosa

1. Eine **szintigrafische Abklärung** der Knotenfunktion (siehe Konsens „Kalter Knoten“) ist **nicht möglich**.
2. Bei sonografisch suspekten Knoten ist eine Feinnadelaspirationsbiopsie durchzuführen.
3. **Eine operative Sanierung eines malignen Knotens kann bei wenig aggressiven Verläufen nach postpartal postponiert werden.** Eine engmaschige Kontrolle beim Spezialisten ist jedoch angezeigt. Wenn eine chirurgische Sanierung früher erfolgen soll, sollte sie im zweiten Trimester erfolgen (siehe oben).

V.g. Therapeutika während der Schwangerschaft

1. Als **Thyreostatika** stehen Thiamazol und Propylthiouracil (PTU) zur Verfügung und beide **passieren die Plazenta**.
2. **In älteren Leitlinien wurde in der Schwangerschaft häufig eine Therapie mit PTU empfohlen**, weil man hoffte, dass die höhere Proteinbindung eine geringere plazentare Passage bewirken würde (²⁵). Nachfolgende Studien konnten dies aber nicht bestätigen (²⁶).
3. Da ein bestimmtes Muster verschiedenster Missbildungen (Choanalatresie, ösophagale Atresie, hypoplastische Brustwarzen, mentale sowie motorische Entwicklungsverzögerungen) in Fallbeschreibungen mit hoch dosierter Thiamazol-Therapie während der ersten Schwangerschaftswochen in Verbindung gebracht wurde, wird für die Ersteinstellung während Schwangerschaft oft PTU empfohlen, wobei dafür keine zwingende Evidenz besteht.

²⁵) Marchant B, Brownlie BE, Hart DM, Horton PW, Alexander WD 1977 The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J Clin Endocrinol Metab 45:1187-1193

²⁶) Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I 1997 Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. J Clin Endocrinol Metab 82:3099-3102

4. Eine routinemäßige Umstellung einer laufenden Thiamazol-Therapie auf PTU wird jedoch nicht empfohlen.
5. Die Dosierung der Thyreostatika (Erhaltungsdosis) soll so niedrig wie möglich gewählt werden.
6. Die zusätzliche Jodidgabe ist bei Hyperthyreose kontraindiziert.
7. Es ist immer eine Monotherapie, d.h. keine Kombination mit Levothyroxin anzuwenden.
8. **Betablocker** (Propranolol) wirken sowohl symptomatisch als auch kausal in dem sie die Konversion von fT4 in fT3 blockieren. Teratogene Wirkungen sind nicht bekannt, jedoch sollte Propranolol nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden (mögliche Wehenauslösung, intrauterine Wachstumsverzögerung, Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression beim Neugeborenen). Eine Therapie muss zumindest 48-72 Stunden vor der Geburt abgebrochen werden.

V.h. Kontrollintervalle

1. Bei präkonzeptionell substituierter Hypothyreose wird während der Schwangerschaft eine Verkürzung der Kontrollintervalle auf 6 Wochen empfohlen (²⁷).
2. Die **Kontrollintervalle einer Thyreostatikatherapie** richten sich nach dem Ansprechen und dem individuellen Krankheitsverlauf.
3. Bei bekanntem **M. Basedow** ist im letzten Trimenon ein TRAK zu bestimmen, um rechtzeitig für ein **postpartales Monitoring des Neugeborenen** zu sorgen. Auch bei Frauen mit einem in Remission befindlichen M. Basedow wird im Hinblick auf die postpartal erhöhte Relapswahrscheinlichkeit eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion 3 und 6 Monate postpartal empfohlen (²⁸).
4. Bei **Schwangeren mit positiven Schilddrüsen-Antikörpern** wird eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter 4-6 Wochen, 3 und 6 Monate post partum empfohlen, da ein erhöhtes Risiko für eine Postpartum Thyreoiditis vorliegt.

VI. Schilddrüse nach der Schwangerschaft

VI.a. Schilddrüsenmedikation und Laktation

1. Das postpartale Vorgehen muss bereits während der Schwangerschaft mit der Schwangeren besprochen und festgelegt werden.
2. Thyreostatika treten in die Muttermilch über und haben eine blockierende Wirkung auf die Schilddrüse des Säuglings. Wie in der Schwangerschaft wurde früher PTU wegen seiner höheren Proteinbindung auch in der Laktationsphase als Mittel der Wahl gesehen, neuere Daten sehen weit geringere Vorteile gegenüber Thiamazol. Die meisten Empfehlungen sehen niedrig dosierte Thyreostatika als unbedenklich (z.B. Thiamazol max.15-20 mg/Tag, PTU max.150-300 mg/Tag). Rezente Studien sahen auch bei höheren Dosierungen keine negativen Effekte auf den Säugling (^{29, 30}). Eine entsprechende Observanz ist aber angezeigt.
3. Die Tabletteneinnahme sollte jeweils nach dem Stillen erfolgen.
4. An die Möglichkeit eines Thyreostatika induzierten Exanthems oder einer Leukopenie beim Säugling muss gedacht werden.

VI.b. Postpartum Thyreoiditis (PPT)

1. Die **PPT ist eine postpartale thyreoidale Dysfunktion im Rahmen einer Autoimmunstörung**. Sie folgt in ihrem Muster einer typischen Thyreoiditis, d.h. eine initiale **Zerfallshyperthyreose** kann zur **Hyperthyreose** führen und nach einigen Wochen sowohl in einer **Euthyreose**, aber auch nach Monaten in einer persistierenden **Hypothyreose** enden.
2. Die Prävalenz wird mit 7% aller Schwangerschaften erwartet. Bei bekanntem Typ 1 Diabetes mellitus ist die Prävalenz um das 2-3-fache höher.
3. **Differenzialdiagnostisch** muss vor allem ein erstmals auftretender oder rezidivierender **M. Basedow** ausgeschlossen werden, da hier keine Remission zu erwarten ist und eine klinisch manifeste Hyperthyreose therapiepflichtig ist. Neben dem diagnostisch meist beweisenden erhöhten **TRAK-Titer**

²⁷⁾ Dietrich W, Tempfer C. Leitlinien Geburtshilfe Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2007; 25 (3) 13-14

²⁸⁾ Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, Pirola I, Magri F, Fonte R, Castellano M, Rosei EA, Chiovato L. The Effect of Pregnancy on Subsequent Relapse from Graves' Disease after a Successful Course of Antithyroid Drug Therapy. J Clin Endocrinol Metab 93: 3985–3988, 2008

²⁹⁾ Momotani N, Yamashita R, Makino F, Yoshimura , Noh JY, Ishikawa N, Ito K, Ito K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. Clin Endo 2001; 53: 177 - 181

³⁰⁾ Mandel SJ, Cooper DS. The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation JCEM 2001;86: 2354-2359

ist der Verlauf des fT4 hilfreich. In Zweifelsfällen erfolgt die Differenzialdiagnose zwischen einer passageren, durch Zellerfall ausgelösten Hyperthyreose zu einem M. Basedow mittels **(Doppler-)Sonografie** und ggf. **Tc-99m Szintigraphie** (Verwerfen der Milch für mindestens einen, besser 2 – 3 Tage erforderlich).

4. Prädiktive Faktoren für eine postpartale Schilddrüsendiffunktion sind:
 - a. Typ 1 Diabetes
 - b. Alter > 30 Jahre
 - c. autoimmuntypische Sonographiebefunde
 - d. erhöhte TPO-AK-Titer bereits in der Frühschwangerschaft
5. Die Titerhöhe korreliert mit der Schwere und der Dauer der Erkrankung.
6. **Frauen mit PPT haben in den folgenden 10 Jahren ein signifikant erhöhtes Risiko eine Hypothyreose zu entwickeln.**
7. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen PPT und **postpartaler Depression** besteht ist noch nicht endgültig entschieden. Eine entsprechende Exploration empfiehlt sich aber in allen Fällen, in denen eines der Krankheitsbilder auftritt.
8. Es existiert keine einheitliche Empfehlung zur Therapie einer PPT. Eine **thyreostatische Behandlung** ist **kontraindiziert** und führt häufig zur schweren Hypothyreose. Hyperthyreote Phasen werden symptomatisch mit Propranolol behandelt, in hypothyreoten Phasen wird Thyroxin substituiert. Es existieren Berichte über einen günstigeren Verlauf unter Selentherapie.

VII. Fragen aus der Praxis

Welche Empfehlungen geben wir bei Kinderwunsch und bekanntem M. Basedow?

1. Die **Entscheidung** muss **individuell** mit der Patientin getroffen werden und berücksichtigt Dringlichkeit des Kinderwunsches, Compliance, SD-Volumen, Antikörper-Status, Rezidivanzahl, Alter der Patientin.
2. **Eine generelle Empfehlung zur Operation wird von den Konsensteilnehmern nicht gegeben, eine Operation und anschließende Substitutionspflicht der Mutter bei persistierenden Autoantikörpern kann zur massiven Hyperthyreose des Ungeborenen führen.** Wenn nach einem Jahr keine Remission eintritt, dann sollte eine definitive Therapie angestrebt werden. Sollte eine Radiojodtherapie bevorzugt werden, muss danach noch 4-6 Monaten eine sichere Empfängnisverhütung ⁽³¹⁾ beibehalten werden.
3. Solange eine **thyreostatische Therapie** erforderlich ist, sind die Patientinnen über das Risikoprofil der Thyreostatika aufzuklären und unter Berücksichtigung des religiösen und ethischen Umfeldes geeignete Maßnahmen zu empfehlen, damit es zu keiner Konzeption kommt. **Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter thyreostatischer Therapie besteht aber keine Notwendigkeit für einen Schwangerschaftsabbruch.** Engmaschige Kontrolle und Anpassung der Dosierung an ein nun geändertes Therapieziel (TSH kann nun auch unter dem Normalwert bleiben, solange freie Hormone nur gering über oberem Normalwert sind) sind jedoch obligat!
4. Für eine Umstellung von Thiamazol auf PTU besteht keine gesicherte Evidenz.
5. **Nach definitiver Therapie (Operation, Radiojod) ist auf die evtl. zu erwartende Erhöhung der Thyroxinsubstitutionsdosis während der Schwangerschaft und die TRAK-Bestimmung im letzten Trimenon hinzuweisen.**
6. Nach definitiver Therapie können hohe TRAK-Spiegel über viele Monate persistieren ⁽³²⁾.

Sollen TSH-Zielwerte für Substitutionstherapie in Abhängigkeit vom Trimenon vorgegeben werden?

1. Nach der Clinical Guidelines der Endocrine Society wird für das erste Trimenon < 2,5, für die beiden folgenden < 3 angegeben.
2. Die Konsensteilnehmer sehen diese Unterscheidung aber als für die Praxis nicht bedeutend an.

³¹⁾ http://nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/rit_ben_schild_v4.php (16.12.2008)

³²⁾ Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSHreceptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. European Journal of Endocrinology 2008 158 69-75.

Therapieindikation und -ziel bei Hyperthyreose in der Schwangerschaft?

1. Die Therapieindikation muss unter Berücksichtigung der **Klinik** und der **Differenzialdiagnose zur Schwangerschaftshyperthyreose** gestellt werden.
2. Eine latente Hyperthyreose wird i.d.R. unbehandelt bleiben können.
3. Nach Ausschluss einer Schwangerschaftshyperthyreose bzw. bei gesichertem **M. Basedow**, einem TSH < 0,1 µU/ml im Zusammenhang mit einem fT4 und /oder fT3 deutlich über dem oberen Normalwert wird eine engmaschig kontrollierte thyreostatische Therapie (in der Regel mit PTU) begonnen werden, um die freien Schilddrüsenhormone auf Werte knapp unterhalb des oberen Normwertes zu senken.
4. Siehe auch Punkte V.e. und g.

Wann ist bei therapieresistenter Hyperthyreose in der Schwangerschaft eine Operation indiziert?

1. Der Zeitpunkt der Indikationsstellung ist unter Berücksichtigung der Klinik und der Befunde von Mutter und Ungeborenem zu stellen. (siehe auch oben unter V.e.7.)
2. Eine subtotale Thyreoidektomie kann im Falle schwerer Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie oder therapieresistenter Hyperthyreose unumgänglich werden und sollte dann im 2. Trimester erfolgen.
3. In den Clinical Guidelines der Endocrine Society (³³) wird eine fehlende Compliance der Mutter zum Schutz des Ungeborenen als begünstigend für die Indikationsstellung gesehen, andererseits müssen auch die Gefahren einer fehlenden Compliance für die Thyroxin-Substitution berücksichtigt werden.

Muss eine hCG-Hyperthyreose thyreostatisch behandelt werden?

1. In der Regel ist dieser Zustand passager,
2. bedarf höchstens einer symptomatischen Therapie.
3. Eine Persistenz des Zustandsbildes nach längstens 12-16 Wochen sollte Anlass sein, die Diagnose zu überprüfen.

Wie ist das Management des SD-Knotens in der Schwangerschaft?

1. Das **Management unterscheidet sich nicht vom üblichen Management des kalten Knotens** (Siehe Konsens ³⁴)
 - a. Zytologische Diagnostik ab einer Knotengröße von 1 cm
 - b. Außer bei aggressiven Tumoren kann die operative Sanierung bis post partum aufgeschoben werden
 - c. Wenn eine frühere Operation erforderlich scheint, sollte diese im 2. Trimenon durchgeführt werden

Ist SD-Screening in der Schwangerschaft angezeigt?

1. Ein routinemäßiges Screening wird nicht unterstützt.
2. Siehe Punkt V.a.: “**targeted case finding**” mit zwei Modifikationen durch die Konsensteilnehmer.

Welche Regeln gelten für eine Hormonsubstitution während der Schwangerschaft?

1. Eine **laufende Schilddrüsenhormonsubstitution** (Hasimoto, Thyreoidektomie, SD-Karzinom) **darf nicht abgesetzt werden**.
2. In der Regel ist ein steigender Substitutionsbedarf (+30-50%) zu erwarten.
3. Die Konsensteilnehmer sprechen sich aber gegen eine routinemäßige Dosiserhöhung aus und empfehlen ein individuelles Vorgehen nach Kontrolle der Schilddrüsenparameter (TSH, fT4). Diese sollte möglichst früh nach Eintritt der Schwangerschaft erfolgen.

³³) J Clin Endocrin Metab 2007; 92 (8) Suppl) S1-S47

³⁴) <http://bv-nuklearmedizin.at/downloads/konsenskalterknotenfinal25102004.pdf> (11.1.2009)

Wie erkenne ich eine Postpartum Thyreoiditis?

1. **Die wesentliche Empfehlung besteht nach Ansicht der Konsensteilnehmer darin, an die Möglichkeit einer PPT bei entsprechender Klinik zu denken.**
2. Zur Abklärung gehören eine **(Doppler)-Sonografie**, die Bestimmung von **TSH, fT4** und der **Schilddrüsen-Antikörpern**. Ein positiver TRAK beweist einen M. Basedow.
3. Bei bekannter Erhöhung der Schilddrüsen Antikörper vor der Schwangerschaft wird eine Kontrolle postpartal nach 4-6 Wochen, im 3. und 6. Monat empfohlen, um eine Postpartum Thyreoiditis rechtzeitig zu erkennen.

Welcher TSH-Zielwert wird bei Pat. mit Kinderwunsch angestrebt?

1. Für keinen Zielwert innerhalb der Normalwerte für die gesunde Bevölkerung besteht eine gesicherte Evidenz.
2. Die Konsensteilnehmer beginnen bei Patientinnen mit Kinderwunsch mit einer Thyroxinsubstitution, wenn das TSH > 2,5 liegt.
Ein Hinweis für eine Autoimmunthyreoiditis und somit eine vermutlich eingeschränkte Synthesekapazität der Schilddrüse (Antikörper, sonografisch echoarme Schilddrüse) wird als zusätzliche Indikation für eine Substitution gewertet.
3. Als Zielwert sollte das TSH zwischen 0,5 und <2,5 liegen; in der Praxis wird ein Wert um 1 angestrebt. Für eine Orientierung an der Stimulierbarkeit am TRH-Test liegt kein Konsens vor.

Wie oft soll der TRAK in der Schwangerschaft bestimmt werden?

1. In der Schwangerschaft sollte bei allen Frauen mit anamnestischen Hinweisen auf einen (auch in Remission befindlichen oder definitiv therapierten) M. Basedow **mindestens eine Kontrolle** der Antikörper in der 22. bis 26. Schwangerschaftswoche (**im dritten Trimenon**) durchgeführt werden.
2. Bei **erhöhten und steigenden Antikörperspiegeln** muss das ungeborene Kind engmaschig durch Ultraschalluntersuchungen (Schilddrüsengröße) und Herztonaufzeichnung überwacht werden. Bei kritischen Verläufen empfiehlt sich eine neonatologische Betreuung des Neugeborenen vorzusehen.
3. Das routinemäßige TSH Screening beim Säugling ist methodisch für die Identifikation einer primären Hypothyreose ausgelegt und ersetzt nach Meinung der Konsensteilnehmer nicht die **postpartale Bestimmung von TSH, fTf, fT3 und TRAK beim Säugling**. Die altersspezifischen Normalwerte sind zu berücksichtigen.

Welche Bedeutung hat der TRH-Test für Indikationsstellung und Therapiekontrolle einer Thyroxinsubstitution bei Kinderwunsch?

1. Es besteht kein genereller Konsens für den TRH-Test in dieser Situation.

Soll eine Suppressionstherapie in der Schwangerschaft nach SD-Karzinom beibehalten werden, wenn diese in rezenten Leitlinien beim vorliegenden Ausgangsstadium nicht mehr empfohlen wird?

1. Eine Reduktion der präkonzeptionell verabreichten Thyroxindosis ist nach Eintritt der Schwangerschaft nicht indiziert. Allfällige Änderungen sollten bei stabilen Stoffwechselbedingungen vorgenommen werden.