

Empfehlungen der AGG (Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe, Sektion maternale Erkrankungen) zum Umgang mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft

Recommendations of the AGG (Working Group for Obstetrics, Department of Maternal Diseases) on How to Treat Thyroid Function Disorders in Pregnancy



Autoren

Amr Hamza^{1,2}, Dietmar Schlembach³, Ralf Lothar Schild⁴, Tanja Groten⁵, Joachim Wölfle⁶, Wilgard Battefeld⁷, Sven Kehl⁸, Michael O. Schneider⁸

Institute

- 1 Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg a. d. Saar
- 2 Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Kantonspital Baden, Baden, Schweiz
- 3 Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
- 4 Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Diakovere Perinatalzentrum Hannover, Hannover
- 5 Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena
- 6 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen
- 7 Heigl Health GmbH MVZ Kempten-Allgäu, Kempten
- 8 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Key words

thyroid disease in pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism

Schlüsselwörter

Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft, Hypothyroidismus, Hyperthyroidismus

eingereicht 9. 5. 2022
angenommen nach Revision 23. 10. 2022
online publiziert 9. 3. 2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 504–516
DOI 10.1055/a-1967-1653
ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr med. Amr Sherif Hamza
Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin,
Kantonspital Baden
Im Ergel 1, 5400 Baden, Schweiz
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Reproduktionsmedizin, Universität des Saarlandes
Kirrbergerstraße 1, 66424 Homburg, Deutschland
Amr.hamza@ksb.ch

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Diese Empfehlungen der AGG (Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Sektion maternale Erkrankungen) zum Umgang mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft haben das Ziel der Verbesserung der Diagnostik und des Managements von Schilddrüsenanomalien während der Schwangerschaft.

Methoden Basierend auf der aktuellen Literatur entwickelten die Mitglieder der Task Force die vorliegenden Empfehlungen und Stellungnahmen. Diese Empfehlungen wurden nach einem Konsens der Mitglieder der Arbeitsgruppe verabschiedet.

Empfehlungen Das folgende Manuskript beschäftigt sich mit einem Einblick in physiologische und pathophysiologische Schilddrüsenveränderungen in der Schwangerschaft, Empfehlungen zur klinischen und subklinischen Hypo-, Hyperthyreose sowie fetale und neonatale Diagnose- und Managementstrategien.

ABSTRACT

Objective These recommendations from the AGG (Committee for Obstetrics, Department of Maternal Diseases) on how to treat thyroid function disorder during pregnancy aim to improve the diagnosis and management of thyroid anomalies during pregnancy.

Methods Based on the current literature, the task force members have developed the following recommendations

and statements. These recommendations were adopted after a consensus by the members of the working group.

Recommendations The following manuscript gives an insight into physiological and pathophysiological thyroid changes during pregnancy, recommendations for clinical and subclinical hypo- and hyperthyroidism, as well as fetal and neonatal diagnostic and management strategies.

1. Einleitung

Die Schwangerschaft hat einen tiefgreifenden Einfluss auf die Schilddrüse und ihre Funktion. Die Produktion der Schilddrüsenhormone und Jodbedarf steigen um fast 50%. Bei manchen Schwangeren können signifikante und schwangerschaftsrelevante Schilddrüsenfunktionsstörungen auftreten, die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen erkannt werden sollten. Weiterhin unterscheidet sich die Beurteilung der maternofetalen Schilddrüsenfunktionen signifikant während der Schwangerschaft und bildet somit eine weitere klinische und laborchemische Herausforderung. Aufgrund der neuen Studienlage, der Komplexität und maternalen Relevanz der Schilddrüsenerkrankungen entschied sich die Sektion für maternale Erkrankungen der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränataldiagnostik (AGG) für die Erstellung einer Stellungnahme mit entsprechenden Empfehlungen zum Umgang mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft.

2. Methodik

Grundlage für die Erarbeitung der vorliegenden Stellungnahme war die 2017 aktualisierte Version der amerikanischen Leitlinie zum Management von Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft (19). Darüber hinaus führten wir eine Medline-Literaturrecherche unter Verwendung der Suchbegriffe „pregnancy AND thyroid“, „pregnancy AND hypothyroidism“, „pregnancy AND hypothyroidism“ and „pregnancy AND subclinical hypothyroidism“ und der Filter „Meta-Analysis“, „systematic review“ and „5 years“ durch. Die Abstracts wurden auf ihre Relevanz geprüft und die entsprechenden Studien für die Publikation verwendet. Zu einzelnen spezifischeren Fragestellungen wurden themenbezogene Literaturrecherchen angeschlossen. Die formulierten Empfehlungen wurden mit der Sektion „Mütterliche Erkrankungen“ der Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) abgestimmt.

3. Pathophysiologie/Screening und Diagnostik in der Schwangerschaft

3.1. Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

AGG-STATEMENT (1)

Aufgrund der Rezeptorhomologie zwischen TSH- und LH/ β -HCG-Rezeptor **sinken die TSH-Werte** bereits im 1. Trimenon bis 0,1 mU/ml, steigen dann aber mit fortschreitendem Gestationsalter an.

AGG-EMPFEHLUNG (1)

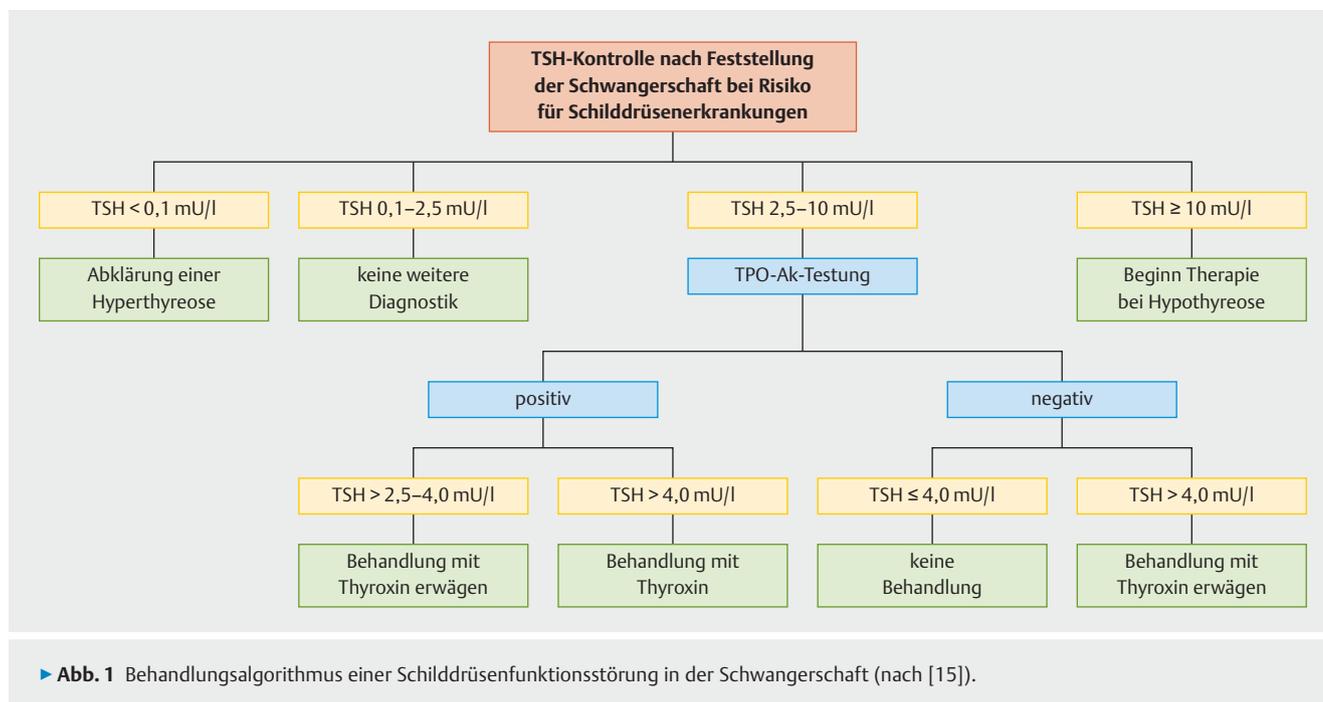
Schwangeren sollte eine tägliche Einnahme von **100–150 μ g Jod pro Tag** empfohlen werden. Ein kindlicher protektiver Effekt ist bei Jodmangel allerdings umstritten.

AGG-EMPFEHLUNG (2)

Eine Bestimmung der TSH-Serumkonzentration sollte bereits präkonzeptionell bei allen Frauen, bei denen eine **reproduktionsmedizinische Maßnahme** geplant ist, erfolgen.

Im Rahmen der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Veränderungen, die bei einer Beurteilung der Schilddrüsenparameter zu berücksichtigen sind.

β -HCG besitzt aufgrund einer Affinität an den TSH-Rezeptor thyreotrope Eigenschaften. Eine negative Rückkopplung führt zu einem signifikanten Abfall der TRH- und TSH-Ausschüttung zwischen 7 + 0–12 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW) [1–11]. Dabei erreichen die TSH-Werte ihren Nadir zwischen 11 + 0–14 + 0 SSW [12, 13]. Die TSH-Werte zwischen 4 + 0–6 + 0 SSW ähneln denen von Frauen im nicht schwangeren Status [14]. Im 1. Trimenon sinkt der obere Grenzwert um ca. 0,5 mU/l und der untere Grenzwert um ca. 0,4 mU/l (Normwerte: 0,1–2,5 mU/l). Im weiteren Schwangerschaftsverlauf nähern sich die Werte wieder dem Normbereich außerhalb der Schwangerschaft an [15, 16]. Bei höheren β -HCG-Spiegeln, z. B. bei Mehrlingsschwangerschaften, konnten signifikant niedrigere Werte für TSH und höhere



Werte für Schilddrüsenhormone gemessen werden [12, 17–20]. Der TSH-Referenzbereich ist von mehreren Faktoren wie Jodstatus der Bevölkerung, verwendetem TSH-Assay, BMI, geografischer Region und Ethnizität abhängig [15, 21]. Idealerweise liegen lokale und trimenonspezifische Referenzwerte vor, die an gesunden und TPO-AK-negativen Schwangeren mit normalen Jodwerten ermittelt wurden. In Ermangelung dieser Daten wird international aktuell ein **oberer TSH-Grenzwert von 4,0 mU/l** empfohlen [15]. Damit gelten die bisher trimenonspezifischen Grenzwerte nicht mehr. Somit sinkt auch die Häufigkeit der Diagnose einer subklinischen Hypothyreose. Unabhängig von dieser Festlegung gilt weiterhin die Empfehlung, ab einem TSH-Wert von 2,5 mU/l eine weiterführende Diagnostik durchzuführen (► **Abb. 1**).

Die Schilddrüsenhormone (T₃, T₄) und thyroxinbindenden Globuline (TBG) steigen mit den β-HCG-Werten im 1. Trimenon an [11]. Nach einem initialen Serum T₃- und T₄-Plateau im 1. Trimenon sinken diese stetig im 2. und 3. Trimenon ab [11]. Bei der Erstellung von Normwerten muss daher das Schwangerschaftstrimenon berücksichtigt werden [22]. Bei der fT₄-Quantifizierung mit gängigen Immunoassays kann es mit den in der Routine eingesetzten Verfahren wegen methodischer Störanfälligkeit während der Schwangerschaft zu diskrepanten Ergebnissen kommen. Durch eine Tandem-Massenspektrometrie können die fT₄-Spiegel im Rahmen der Schwangerschaft zuverlässig quantifiziert werden. Allerdings ist dieses Verfahren als Routineverfahren nicht kosteneffizient und technisch aufwendig [23–25]. Alternativ kann die fT₄-Messung durch die Bestimmung des freien T₄-Indexes oder die Bestimmung des Gesamt-T₄ ersetzt werden [26]. Dadurch muss der T₃-Uptake in der Laboranalytik zusätzlich bestimmt werden. Der freie T₄-Index wird folgendermaßen berechnet:

$$FTI = \frac{(\text{Gesamt})T_4 \times T_3\text{-Uptake}}{100}$$

Bei Schwangeren liegt der täglich geschätzter Jodbedarf bei 160 µg/d und die empfohlene Tageseinnahme bei 220 µg/d [27]. Durch einen schweren Jodmangel erhöht sich die TSH-Produktion, welches zu einer maternofetalen Strumabildung führen kann [28]. Es besteht, wenn auch umstritten, ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Jodmangel in der Schwangerschaft und vermehrten kindlichen Komplikationen, z. B. Plazentahypotrophie, kleinerem neonatalen Kopfumfang, kindlichem Aufmerksamkeitsdefizit, kindlicher Hyperaktivität und neurokognitiven Defiziten [29–33]. Aufgrund von regionalen Unterschieden in der Jodverfügbarkeit in der Nahrung und der Umwelt wird auf eine regionale Jodzufuhrpolitik bei Schwangeren hingewiesen [15]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und der Arbeitskreis Jodmangel (AKJ) empfehlen für Schwangere und Stillende in Deutschland eine tägliche Einnahme von 100–150 µg Jod, wenn möglich bereits ab 3 Monaten vor Konzeption, um einer subklinischen mütterlichen und fetalen Hypothyreose (SCH) vorzubeugen [34]. Ein kindlicher protektiver Effekt einer Jodsupplementation wird allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert [35, 36]. Die Einnahme von mehr als 500 µg Jodid pro Tag sollte aufgrund des Potenzials der Induktion einer kindlichen Schilddrüsendifunktion vermieden werden [15, 37].

3.2. Soll ein universales Screening für Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft stattfinden?

AGG-EMPFEHLUNG (3)

Bei allen Schwangeren soll bei der Erstuntersuchung anamnestisch nach Schilddrüsenerkrankungen oder Risikofaktoren für eine Schilddrüsenerkrankung gefragt werden. Ein Screening auf Schilddrüsenerkrankungen durch die Bestimmung vom TSH-Wert in der Schwangerschaft soll beim Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen werden.

Eine physiologische Schilddrüsenhormonkonzentration ist essenziell für ein gutes maternofetales Outcome [38]. Unumstritten ist das ungünstigere Outcome bei einer klinischen Über- und Unterfunktion der Schilddrüse [38, 39]. Die manifeste („overt“) Schilddrüsendysfunktion ist signifikant seltener als die subklinischen Varianten [40]. Ein generelles TSH-Screening dient hauptsächlich der Diagnostik subklinischer/latenter Schilddrüsendysfunktionen. Ob die Einstellung einer subklinischen Schilddrüsendysfunktion eine reine „Laborkosmetik“ ist oder einen fetalen neurokognitiven Schutz bietet, ist in der Literatur umstritten [41, 42]. In Deutschland besteht aufgrund mangelnder Studienlage kein Konsensus über die Aufnahme der Schilddrüsenuntersuchung in den Katalog der Krankenkassenleistungen im Rahmen der normalen Schwangerschaftsvorsorge [43].

Auf die kontroverse Studienlage in den subklinischen Formen der Schilddrüsendysfunktionen wird im weiteren Text eingegangen. Trotz der kontroversen Studienlage sollte in Anbetracht der Assoziation zu Fehl- und Frühgeburt ein TSH-Screening bei vorliegenden Risikofaktoren (► **Tab. 1**) erfolgen, insbesondere wenn positive Antikörper (thyreoidale Peroxidase [TPO-AK], TSH-Rezeptor-Antikörper [TRAK], Thyreoglobulin-Antikörper [TAK]) nachweisbar sind [15, 44]. Ein Algorithmus wird in ► **Abb. 1** dargestellt und in den nächsten Subkapiteln besprochen.

4. Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen

Eine subklinische Hypo- oder Hyperthyreose liegt vor, wenn die Serumkonzentration des TSH erhöht (subklinische Hypothyreose) bzw. erniedrigt oder nicht messbar ist (subklinische Hyperthyreose) und die Serumkonzentrationen der freien (nicht gebundenen) Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (fT3) und Thyroxin (fT4) im Normbereich liegen. Für die Schwangerschaft von Bedeutung ist insbesondere die subklinische Hypothyreose (SCH). Die klinische Symptomatik ist meistens unspezifisch, subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen sind somit meist „Labordiagnosen“.

Häufigste Ursache einer (latenten) Hypothyreose in der Schwangerschaft ist die Hashimoto-Thyreoiditis, gekennzeichnet durch erhöht nachweisbare TPO-AK und/oder TAK, seltener inhibierende TRAK.

► **Tab. 1** Risikofaktoren für eine Schilddrüsenerkrankung in der Schwangerschaft (inkl. subklinische Hypothyreose) (nach [15, 44]).

| |
|---|
| Z. n. Fehl-/Frühgeburt oder Infertilitätsanamnese |
| Anamnestischer Hinweis oder klinischer V. a. Hypo-/Hyperthyreose |
| Schilddrüsenerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese |
| positiver Antikörperstatus (thyreoidale Peroxidase [TPO-AK], TSH-Rezeptor-Antikörper [TRAK], Thyreoglobulin-Antikörper [TAK]) |
| bestehende Struma |
| Z. n. Schilddrüsen-OP oder Radiatio Hals/Nacken |
| thyreotoxische Medikamente |
| Alter > 30 Jahre |
| BMI > 40 kg/m ² |
| Multiparität (≥ 2) |
| Diabetes mellitus Typ 1 |
| Autoimmunerkrankungen |
| Wohnt in einem ausgeprägten Jodmangelgebiet |

4.1. Subklinische Hypothyreose und Schwangerschaftskomplikationen

Die Prävalenz einer SCH wird mit 2–3% angegeben [42]. Hypothyreose und Jodmangel in der Schwangerschaft haben einen ungünstigen Einfluss auf die Schwangerschaft und fetale/neonatale Entwicklung [15, 45]. Für die SCH zeigten zahlreiche Beobachtungsstudien und Metaanalysen eine Assoziation sowohl mit Schwangerschaftskomplikationen als auch fetalen/neonatalen Komplikationen. Eine zweifelsfreie Assoziation zur neurokognitiven Entwicklung des Kindes besteht bei SCH jedoch nicht [45].

Andere Studien und Metaanalysen konnten die Assoziation der SCH mit Schwangerschaftskomplikationen nicht bestätigen. Die Diskrepanzen können z.T. mit unterschiedlichen Grenzwerten des TSH-Spiegels und den unterschiedlichen Definitionen für die SCH begründet werden [15].

4.1.1. Fehlgeburt

AGG-STATEMENT (2)

Die subklinische Hypothyreose geht mit einem **erhöhten Fehlgeburtsrisiko** einher.

Während die SCH nach einer aktuellen Metaanalyse nicht mit einem erhöhten Risiko für wiederholte Aborte assoziiert zu sein scheint – wobei die Datenlage hier limitiert ist – [46], bestätigt ein systematischer Review und eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 die SCH als Risikofaktor für eine Fehlgeburt vor 19 + 0 SSW, unabhängig vom diagnostischen Kriterium der SCH [47]. Ein Schwangerschaftsverlust (definiert als Fehlgeburt, intrauteriner Fruchttod oder neonataler Tod) ist mit einer SCH assoziiert, wobei das Risiko mit ansteigenden TSH-Werten ansteigt [48–50]. Das Risiko für eine Fehlgeburt bei SCH scheint bei positivem TPO-AK-Befund erhöht zu sein [49, 51].

4.1.2. Frühgeburt

AGG-STATEMENT (3)

Schwangere mit einer subklinischen Hypothyreose weisen ein **erhöhtes Frühgeburtsrisiko** auf.

Nach aktuellen Studien ist eine SCH ein Risikofaktor für eine Frühgeburt (OR 1,29 [95%-KI, 1,01–1,64] bis 4,58 [95%-KI 1,46–14,4]) [52,53]. Umgekehrt weisen Frauen mit einer positiven Frühgeburtsanamnese zudem häufiger eine SCH auf [54].

Zahlreiche weitere Studien belegen die Assoziation einer SCH mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt – allerdings werden auch konträre Ergebnisse berichtet [15,55]. Die konträren Ergebnisse sind durch verschiedene Punkte erklärbar: Studien „poolten“ Schwangere mit SCH und manifester Hypothyreose oder schlossen nur sehr wenige Schwangere ein, insbesondere unterschiedliche Cut-off-Werte und TPO-AK-Positivität spielen hier eine Rolle [56].

4.1.3. Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, fetale Wachstumsrestriktion [FGR])

AGG-STATEMENT (4)

Eine subklinische Hypothyreose ist nicht mit einem **erhöhten Risiko für Präeklampsie oder fetaler Wachstumsrestriktion** assoziiert.

Die meisten Studien, die eine Assoziation der SCH mit einer Präeklampsie oder anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und FGR untersuchten, fanden kein erhöhtes Risiko [15,55].

4.1.4. Subklinische Hypothyreose und neurokognitives Outcome

AGG-STATEMENT (5)

Eine subklinische Hypothyreose scheint nicht mit einem erhöhten Risiko für ein **ungünstiges neurokognitives Outcome** der Kinder assoziiert zu sein.

Die meisten Studien zeigen bei einer SCH kein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges neurokognitives Outcome [15,55]. Allenfalls wurde eine schwache Assoziation zu Erkrankungen aus dem Autismusspektrum aufgezeigt [57]. Allerdings erfolgte in den vorliegenden Studien die Randomisierung für eine SD-Hormonsubstitution meist erst im fortgeschrittenen 2. Trimenon, sodass die Effekte einer früheren SD-Hormonsubstitution auf die kindliche Kognition noch nicht endgültig geklärt sind.

4.2. Management der subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft

4.2.1. Screening

AGG-EMPFEHLUNG (4)

Bei Schwangeren mit einer TSH-Konzentration **> 2,5 mU/l** sollte der TPO-AK-Status erhoben werden.

4.2.2. Therapie

AGG-EMPFEHLUNG (5)

Eine Substitution mit Levothyroxin kann bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose und Infertilitätsproblemen, die eine Schwangerschaft planen, erfolgen.

AGG-EMPFEHLUNG (6)

Eine Substitution mit Levothyroxin kann bei TPO-AK-positiven Frauen und TSH-Konzentration **von 2,5 bis 4,0 mU/l** erwogen werden.

AGG-EMPFEHLUNG (7)

Eine Substitution mit Levothyroxin soll bei TPO-AK-positiven Frauen mit einem TSH-Wert **oberhalb 4,0 mU/l** durchgeführt werden.

AGG-EMPFEHLUNG (8)

Eine Substitution mit Levothyroxin bei TPO-AK-negativen Schwangeren und einer TSH-Konzentration **unter 4,0 mU/l** soll nicht erfolgen.

AGG-EMPFEHLUNG (9)

Eine Substitution mit Levothyroxin kann bei TPO-AK-negativen Frauen mit einem TSH-Spiegel eines Wertes **von 4,0 mU/l bis 10,0 mU/l** erwogen werden.

AGG-EMPFEHLUNG (10)

Eine Substitution mit Levothyroxin soll bei TPO-AK-negativen Frauen und einer TSH-Konzentration **ab 10 mU/l** durchgeführt werden.

Die Sinnhaftigkeit eines Screenings auf SCH hängt von der Effektivität einer Therapie ab. Therapeutische Ziele sind einerseits die Reduktion von maternalen Komplikationen und andererseits die Vermeidung von neurokognitiven Handicaps des Kindes.

Nach derzeitigem Wissensstand soll zumindest dann mit L-Thyroxin behandelt werden, wenn TPO-AK und/oder TAK positiv nachweisbar sind und die TSH-Konzentration über dem Wert von 4,0 mU/l liegt; in jedem Fall behandlungsbedürftig ist die manifeste Hypothyreose sowie Fälle der SCH, bei denen der TSH-Wert über 10 mU/l liegt [15].

Die Therapie mit Levothyroxin kann die Fehlgeburtenrate bei TPO-AK-positiven Schwangeren mit TSH-Werten > 2,5 mU/l bzw. bei TPO-AK-negativen Schwangeren mit einer TSH-Konzentration über 4,0 mU/l senken [15]. Inwieweit eine Therapie der SCH ein ungünstiges Outcome verhindern kann, bleibt allerdings unklar [42, 58]. Ein früher Therapiebeginn im 1. Trimenon scheint von Bedeutung [55, 59, 60] zu sein.

Ein zweifelsfreier Benefit einer Levothyroxintherapie bei SCH konnte bislang weder für Schwangerschaftskomplikationen noch für die neurokognitive Entwicklung des Kindes nachgewiesen werden

5. Hypothyreose in der Schwangerschaft

AGG-STATEMENT (6)

Eine Hypothyreose ist definiert durch die Kombination von erhöhten TSH- und erniedrigten peripheren Schilddrüsenhormon-Werten.

AGG-EMPFEHLUNG (11)

Die LT4-Dosis sollte so früh wie möglich an den gesteigerten Bedarf in der Schwangerschaft angepasst werden.

AGG-EMPFEHLUNG (12)

Unter LT4- Gabe soll ein TSH-Zielwert < 2,5 mU/l angestrebt werden.

AGG-EMPFEHLUNG (13)

Die Schilddrüsenfunktion sollte **6 Wochen post partum** überprüft werden.

5.1. Definition und Diagnose

Eine Hypothyreose ist definiert durch die **Kombination von erhöhten TSH- und erniedrigten peripheren Schilddrüsenhormon-Werten** [15].

Bei ausreichender Jodversorgung ist eine **Hashimoto-Thyreoiditis** die häufigste Ursache einer Hypothyreose; Autoantikörper

gegen Schilddrüsengewebe lassen sich bei 30–60% schwangerer Frauen mit erhöhten TSH-Werten nachweisen [61]. An seltene Ursachen wie einen TSH-sezernierenden Hypophysentumor, eine Schilddrüsenhormonresistenz oder die extrem seltene Variante einer zentralen Hypothyreose in Form von biologisch inaktivem TSH bei Mutation im TSH-Gen soll gedacht werden [15]. Bei Neu-diagnose einer Hypothyreose sollten zusätzlich die TPO-AK und TRAK bestimmt werden. Bei negativen Werten sollte TAK nachbestimmt werden [62].

5.2. Folgen

Eine manifeste Hypothyreose verschlechtert die Prognose von Mutter und Kind, da sie mit einem **deutlich erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und negativen Auswirkungen für die neurokognitive und körperliche Entwicklung des Kindes einhergeht**. Zu den typischen Komplikationen zählen erhöhte Raten an gestationsbedingtem Hypertonus (Mutter), Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht, intrauterinem Fruchttod, niedrigerem IQ, eine höhere Prävalenz von Asthma, Typ-1-Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen (Kind) [15, 55, 63, 64].

5.3. Therapie

Die Therapie sollte ausschließlich mit **LT4** per os erfolgen, nicht mit T3 oder T3/T4-Kombinationen.

Die Mehrzahl der bereits präkonzeptionell behandelten Schwangeren muss die LT4-Dosis erhöhen. Dies sollte **so früh wie möglich** nach Feststellen der Gravidität erfolgen. Meist wird eine der beiden Optionen gewählt:

1. Die Zahl der Dosen pro Woche um 2 erhöhen, d.h. 9 statt 7 Einnahmen pro Woche [65]
2. Erhöhung der täglichen LT4-Dosis um 25–30% [15]

Wird die LT4-Therapie erst in der Schwangerschaft initiiert, sollte die Dosis **mindestens 50 µg** pro Tag betragen. Die Höhe der Startdosis ist abhängig von der Schwere der Hypothyreose, vom BMI und von begleitenden medizinischen Problemen. Um Interaktionen mit der Nahrung und anderen Arzneimitteln zu verhindern, sollte die L-Thyroxin-Einnahme **morgens auf nüchternen Magen und 4–5 Stunden vor Einnahme anderer Medikamente wie Vitamine, Kalzium oder Eisen erfolgen** [62]. Bei Emesis gravidarum ist die Einnahme am Abend vor dem Zubettgehen zu empfehlen.

Mit der LT4-Therapie sollte ein **TSH-Zielwert < 2,5 mU/l** angestrebt werden. Die TSH-Werte sollten **alle 4 Wochen bis ca. 20 + 0 SSW** kontrolliert werden, danach **mindestens einmal um 30 + 0 SSW** [15].

Bei fachgerechter medikamentöser Behandlung ist das Risiko für geburtshilfliche Komplikationen nicht erhöht. Eine einzige Ausnahme sind Patientinnen nach einem chirurgisch oder radioaktiv behandelten Morbus Basedow. In diesen Fällen ist ein TRAK-Monitoring indiziert. Ansonsten besteht eine Indikation für zusätzliche vorgeburtliche Tests nicht [15].

Nach der Entbindung wird die LT4-Dosis im Allgemeinen auf die präkonzeptionelle Konzentration reduziert [15]. Allerdings konnte eine Studie belegen, dass dieses Vorgehen bei mehr als 50% der Frauen mit Hashimoto-Thyreoiditis nicht zielführend war, da die postpartale Dosierung über das präkonzeptionelle Niveau hinaus gesteigert werden musste [66]. Falls die erforderliche

LT4-Dosis während der Schwangerschaft nur sehr niedrig lag ($\leq 50 \mu\text{g}$ LT4), kann die Therapie nach Entbindung beendet werden. In allen Fällen ist die **Schilddrüsenfunktion 6 Wochen post partum** erneut zu überprüfen [15].

6. Hyperthyreose in der Schwangerschaft

AGG-EMPFEHLUNG (14)

Frauen mit **manifesten Hyperthyreose** sollten vor einer Schwangerschaft stabil euthyreot eingestellt werden.

AGG-EMPFEHLUNG (15)

Wird mit Schwangerschaftsfeststellung ein Auslassversuch einer **laufenden thyreostatischen Therapie** versucht, soll auf eine streng euthyreote Stoffwechsellage der Mutter geachtet werden.

AGG-EMPFEHLUNG (16)

Frauen mit **Hyperthyreose und Kinderwunsch** sollten über die notwendige Therapieanpassung in der Schwangerschaft informiert werden und bei Schwangerschaftsfeststellung unmittelbar ihren betreuenden Frauenarzt und/oder Endokrinologen konsultieren.

AGG-EMPFEHLUNG (17)

Ist bei **hyperthyreoten Frauen in der Schwangerschaft** eine medikamentöse Therapie notwendig, sollte im 1. Trimenon mit Propylthiouracil und ab dem 2. Trimenon mit Thiamazol therapiert werden.

AGG-EMPFEHLUNG (18)

Frauen, die in der Schwangerschaft dauerhaft mit Thyreostatika behandelt werden, sollten zur **Geburtsplanung** eine interdisziplinäre Beratung unter Einbeziehung der Pädiater, die das Kind postnatal betreuen, erhalten.

Die Hyperthyreose ist gekennzeichnet durch erhöhte Werte von FT4 und FT3 und ein niedriges oder nicht mehr messbares TSH. Häufigste Ursache für die Hyperthyreose ist der Morbus Basedow, bei dem es durch stimulierende TRAK zu einer Überstimulation der Schilddrüse kommt. Leitsymptome der Hyperthyreose sind Tachykardie, erhöhter Blutdruck, vermehrtes Schwitzen und innere Unruhe. Zum Vollbild des Morbus Basedow gehört auch der Exophthalmus, der auf die Wirkung der Antikörper auf das retrobulbäre Gewebe zurückzuführen ist. Therapeutisch werden die Radiojodtherapie, die Behandlung mit Thyreostatika, aber auch

die Thyreodektomie eingesetzt. Der Morbus Basedow ist mit 0,1 bis 0,2% aller Schwangeren eine eher seltene Komplikation in der Schwangerschaft [67].

6.1. Manifeste Hyperthyreose

Da eine manifeste Hyperthyreose mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten, Früh- und Totgeburten und Präeklampsien einhergeht, sollte eine euthyreote Stoffwechsellage vor Eintritt der Schwangerschaft erreicht werden. Zur Behandlung mit Thyreostatika stehen in der Schwangerschaft Propylthiouracil (PTU) (50–300 mg/d), Thiamazol (5–15 mg/d) oder Carbimazol (10–15 mg/d) zur Verfügung. Dabei ist grundsätzlich die Behandlung mit Thyreostatika in der Schwangerschaft problematisch. Unter der Einnahme von Thiamazol und Carbimazol (Methimazol) ist im 1. Trimenon mit einer erhöhten Fehlbildungsrate zu rechnen. Entsprechend wird im „Rote-Hand-Brief“ vom 6. Februar 2019 ausdrücklich formuliert, dass Carbimazol und Thiamazol in der Schwangerschaft nur nach Durchführung einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung rezeptiert werden sollten. Für PTU sind schwere Leberfunktionsstörungen bei der Mutter, aber auch bei neugeborenen Kindern beschrieben, daher ist auch die Gabe von PTU kritisch zu bewerten [68,69]. In den aktuellen anglo-amerikanischen Empfehlungen wird daher aktuell bei notwendiger Therapie im 1. Trimenon die Gabe von PTU und die Umstellung der Therapie auf Thiamazol oder Carbimazol ab dem 2. Trimenon empfohlen [15]. Grundsätzlich gilt für die Pharmakotherapie der Hyperthyreose, wie immer in der Schwangerschaft, die angestrebte klinische Wirkung mit der niedrigsten effektiven Dosis einer Monotherapie zu erzielen [15,67]. Ein Auslassversuch der Therapie ist aus diesen Gründen bei Schwangerschaftsplanung oder -feststellung sinnvoll.

6.2. Latente Hyperthyreose

AGG-EMPFEHLUNG (19)

Bei einem **TSH-Wert $< 0,1 \text{ mU/l}$** sollte zunächst **ft4** bestimmt werden. Sind diese im **Normbereich**, besteht kein Therapiebedarf. Eine Bestimmung der Schilddrüsenantikörper sollte in diesen Fällen, insbesondere bei positiver Anamnese für Morbus Basedow, erfolgen.

Von einer latenten Hyperthyreose (TSH supprimiert, ft3 und ft4 im Normbereich) sind 6–18% aller Schwangeren betroffen. In der Frühschwangerschaft kommt es unter dem Anstieg des in seiner molekularen Struktur dem TSH sehr ähnlichen β -hCG zu einem Anstieg der Schilddrüsenhormone und zu einer Suppression von TSH. Dabei können auch TSH-Spiegel unterhalb der Detektionsgrenze ($< 0,01 \text{ mU/l}$) noch normal sein. Bei klinisch unauffälligen Patientinnen mit normwertigen Schilddrüsenhormon-Werten ist diese subklinische Hyperthyreose nicht behandlungsbedürftig [15].

6.3. Gestationsthyreotoxikose

AGG-EMPFEHLUNG (20)

Bei **symptomatischer Gestationshyperthyreose** mit erhöhten fT3 und fT4 ist eine symptomatische Therapie (Antiemetika, β -Blocker) ausreichend.

Unter dem Einfluss von β -HCG kann es zur verstärkten Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen kommen, die eine Gestationsthyreotoxikose induzieren und mit einer Hyperemesis einhergehen kann. In dieser Konstellation kann eine Therapie mit β -Blockern erwogen werden, eine thyreostatische Therapie ist nicht indiziert [70].

6.4. TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) in der Schwangerschaft

AGG-EMPFEHLUNG (21)

Sind **TRAK (oder TSH-Rezeptor-Autoantikörper)** nachgewiesen, sollten diese in jedem Trimenon kontrolliert werden.

AGG-EMPFEHLUNG (22)

Bei **erhöhten maternalen TSH-Rezeptor-Antikörpern** (> 5 IU/l oder > 3 -fach oberhalb des Grenzwertes) oder einer unkontrollierten maternalen Hyperthyreose in der Schwangerschaft sollten regelmäßige Kontrollen zum Ausschluss einer fetalen Hyperthyreose durch einen pränataldiagnostisch erfahrenen Arzt erfolgen.

AGG-EMPFEHLUNG (23)

Bei Zeichen einer **fetalen Hyperthyreose** erfolgt die Therapie bereits intrauterin durch die Gabe von Thyreostatika an die Mutter. Dies kann auch bei euthyreoten Müttern mit positiven TRAK notwendig werden. Zusätzlich sollte ein Pädiater (möglichst pädiatrischer Endokrinologe) zur Beratung hinzugezogen und die nach Entbindung notwendige Diagnostik beim Neugeborenen geplant werden.

Bei stark erniedrigtem TSH und normalen Schilddrüsenwerten ist insbesondere bei positiver Anamnese für einen Morbus Basedow die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper angezeigt. TRAK sind plazentagängig und üben in der Regel eine stimulierende Wirkung am TSH-Rezeptor aus, können aber selten auch inhibierend auf die fetale und neonatale Schilddrüsenhormonsynthese wirken. Ebenso können beide TRAK-Varianten gleichzeitig bei derselben Patientin produziert werden. In der Regel finden sich aber stimulierende TRAK, die beim Fetus eine Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise des Neugeborenen verursachen können. Die Entwicklung der Hyperthyreose beim Fetus ist dabei un-

abhängig von den Symptomen der Mutter und kann, insbesondere bei thyreoidektomierten und hormonsubstituierten Schwangeren, auch bei normalen Schilddrüsenwerten entstehen [15]. Sind TRAK nachgewiesen, sollten sie in jedem Trimenon kontrolliert werden. Schwangere mit erhöhten TRAK-Konzentrationen sollten bereits früh in der Schwangerschaft in einer Einrichtung mit entsprechender Erfahrung mitbetreut werden.

Bei TRAK-Konzentrationen, die die Norm um mehr als das Dreifache überschreiten, soll ein intensiviertes geburtshilfliches Monitoring des Kindes (s. u.) erfolgen [15]. Zeigen sich sonografische Zeichen einer fetalen Hyperthyreose, ist die Therapie der Mutter mit Thyreostatika angezeigt, die in diesem Fall transplazentar das Kind therapieren.

7. Fetale und neonatale Diagnostik und Therapie

AGG-STATEMENT (7)

Eine behandelte Hypothyreose stellt alleine keine Indikation für eine erweiterte fetale Diagnostik in der Schwangerschaft dar.

Eine Ausnahme ist die Hypothyreose nach behandeltem Morbus Basedow mit persistierenden TRAK (s. Empfehlung 22).

Für den Fetus sind in der Schwangerschaft insbesondere das Vorliegen von stimulierenden TRAK und die maternale Einnahme von Thyreostatika relevant, wodurch sich eine fetale Hyper- bzw. Hypothyreose entwickeln kann – auch bei euthyreoter Mutter.

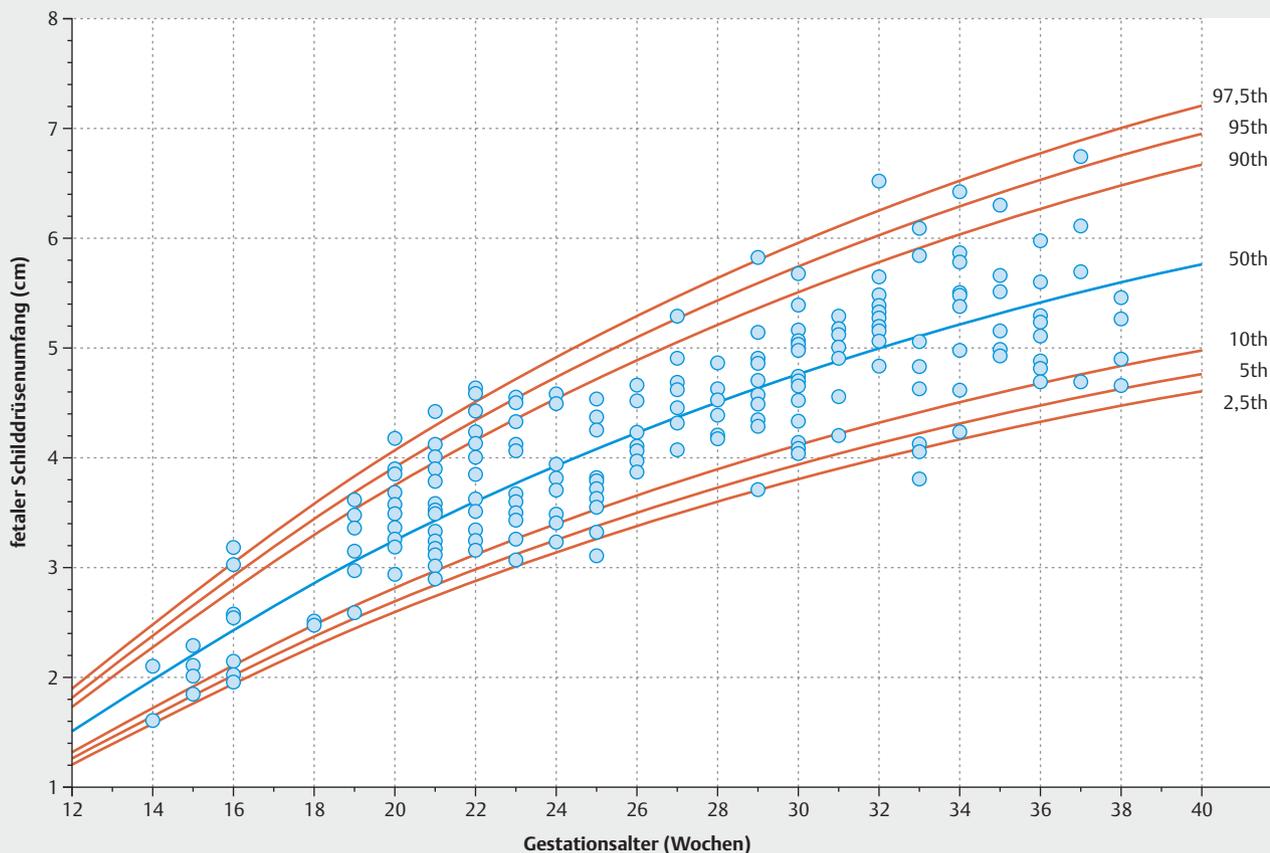
Eine behandelte latente oder manifeste maternale Hypothyreose stellt keine Indikation für eine über die normale Schwangervorsorge hinausgehende fetale Diagnostik während der Schwangerschaft [15] dar. Eine Ausnahme ist die Hypothyreose nach behandeltem Morbus Basedow mit persistierenden TRAK (s. Empfehlung 27).

7.1. TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

AGG-EMPFEHLUNG (22) – WIEDERHOLUNG

Bei erhöhten **maternalen TSH-Rezeptor-Antikörpern** (> 5 IU/l oder > 3 -fach oberhalb des Grenzwertes) oder einer unkontrollierten maternalen Hyperthyreose in der Schwangerschaft sollten regelmäßige Kontrollen zum Ausschluss einer fetalen Hyperthyreose durch einen pränataldiagnostisch erfahrenen Arzt erfolgen.

Zirkulierende maternale TRAK können im Verlauf der Schwangerschaft zunehmend die Plazentaschranke überwinden und ab ca. 20 + 0 SSW eine fetale Hyperthyreose auslösen [71]. Die Inzidenz einer fetalen/neonatalen Hyperthyreose bei Schwangeren mit Morbus Basedow liegt bei 1–5% [15]. Die kongenitale neonatale Hyperthyreose hat eine Mortalität von bis zu 25% [72].



► **Abb. 2** Nomogramm des fetalen Schilddrüsenumfangs entsprechend dem Gestationsalter (Abb. basiert auf Daten aus [76]).

Ein Grenzwert von maternalen TRAK im 2. und 3. Trimenon $> 5 \text{ IU/l}$ (oder $> 2\text{--}3$ -fache Erhöhung über dem oberen Grenzwert) hatte in 2 Studien eine Sensitivität von 100% für die Entwicklung einer neonatalen Hyperthyreose [73, 74].

Zeichen einer fetalen Hyperthyreose sind fetale Tachykardie, fetale Wachstumsrestriktion, fetale Struma, vorzeitige Ossifikationen, kardiale Veränderungen (z. B. Trikuspidalinsuffizienz) und Hydrops fetalis. Zur Beurteilung der fetalen Schilddrüse haben mehrere Arbeitsgruppen Nomogramme publiziert (► **Abb. 2**) [75–80]. ► **Abb. 3** zeigt schematisch die Darstellung/Messung der fetalen Schilddrüse.

Eine fetale Struma kann sowohl im Rahmen einer fetalen Hyperthyreose bei maternalen TRAK wie auch bei fetaler Hypothyreose durch maternale thyreostatische Therapie entstehen. Als Merkmal einer hyperthyreoten Struma wird die zentrale Perfusion im Ultraschall beschrieben, im Gegensatz zur peripheren Perfusion, die häufiger bei hypothyreoten Strumata gefunden wird [81, 82].

Bei fetaler Struma unklarer Genese (z. B. gleichzeitiges Vorliegen von TRAK und maternale Einnahme von Thyreostatika) kann in ausgewählten Fällen eine Chordozentese zur Differenzierung zwischen fetaler Hyper- und Hypothyreose durchgeführt werden [83–85].

7.2. Einnahme von Thyreostatika

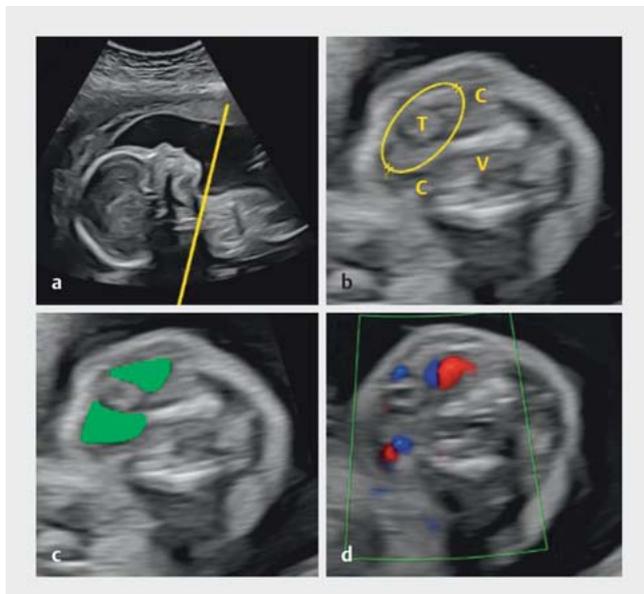
AGG-EMPFEHLUNG (24)

Nach Einnahme von Thyreostatika im 1. Schwangerschaftstrimenon soll der Patientin eine weiterführende **differenzierte Ultraschalluntersuchung** angeboten werden.

AGG-EMPFEHLUNG (25)

Bei Einnahme von Thyreostatika in der Schwangerschaft sollten **regelmäßige Kontrollen durch einen erfahrenen Pränataldiagnostiker** zum Ausschluss einer fetalen Hypothyreose (insbesondere einer fetalen hypothyreoten Struma) erfolgen.

Bei Schwangeren, die im 1. Trimenon mit Thyreostatika (Carbimazol/Thiamazol, Propylthiouracil) behandelt wurden, berichten verschiedenen Studien über eine erhöhte Rate an fetalen Fehlbildungen.



► **Abb. 3** Behandlungsalgorithmus einer Schilddrüsenfunktionsstörung in der Schwangerschaft. **a** Schnittebene zur transversalen Darstellung der fetalen Schilddrüse. **b** Transversalschnitt der fetalen Schilddrüse mit 22 + 0 SSW. Die Schilddrüse befindet sich innerhalb der Ellipse, seitlich der Trachea (T), flankiert durch die Aa. carotides (C), und ventral der Halswirbelkörper (V). **c** Transversalschnitt mit Markierung der fetalen Schilddrüse (grün), **d** Transversalschnitt mit Farb-Doppler bei unauffälliger Schilddrüse. Eigene Bilder durch M. S.

Thiamazol/Carbimazol gelten als schwaches Teratogen. Das typische Fehlbildungsmuster, das bei ca. 2–4% der exponierten Kinder auftreten kann, besteht aus Aplasia cutis, Choanalatresie, Ösophagusatresie, Bauchwanddefekten, Ventrikelseptumdefekten und fazialen Dysmorphien [86–89].

Für Propylthiouracil ist die Datenlage widersprüchlich: Die Mehrheit der Studien konnte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ermitteln, wobei ein leicht erhöhtes Fehlbildungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann [88].

Da Thyreostatika die Plazentaschranke effektiv überwinden, muss auf fetaler Seite bei kontinuierlicher Anwendung in der Schwangerschaft mit einer Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion gerechnet werden. Auch bei euthyreoter Mutter kann es zu einer fetalen Hypothyreose mit Ausbildung einer Struma und der Gefahr von Komplikationen wie Polyhydramnion, Trachealverlegung und FGR kommen [90]. Daher sollten die Schwangeren aus fetaler Sicht mit geringstmöglichen Mengen an Thyreostatika behandelt und bei den Feten auf Zeichen einer Hypothyreose (insbesondere eine fetale Struma) geachtet werden.

7.3. Therapieoptionen bei fetaler Hyperthyreose

AGG-STATEMENT (8)

Für eine Therapie der **fetalen Hyperthyreose** gibt es bislang eine eingeschränkte Evidenz.

Fallberichte und Übersichtsarbeiten beschreiben als medikamentöse Therapieoptionen die transplazentare Anwendung von Thyreostatika (Thiamazol, PTU) und ggf. Propanolol über eine orale Einnahme der Mutter. In Einzelfällen wurde eine erfolgreiche intrauterine Behandlung mit Kaliumjodid berichtet [91]. Als präpartale Erfolgskontrolle der Therapie wurden die fetale Herzfrequenz, fetale Blutanalysen mittels Chordozentese oder der sonografisch nachweisbare Rückgang von kardialen Veränderungen verwendet [92–96].

7.4. Therapieoptionen bei fetaler Schilddrüsenerkrankung

AGG-EMPFEHLUNG (26)

Intrauterine Therapien bei **fetaler Hyper- und Hypothyreose** sollten nur nach sorgfältiger Abwägung der Risiken an Zentren mit pränataldiagnostischer und -therapeutischer Expertise durchgeführt werden.

AGG-EMPFEHLUNG (27)

Im Falle von thyreostatischer Behandlung in der Schwangerschaft, einer unkontrollierten maternalen Hyperthyreose oder maternalen TRAK im 2./3. Trimenon sollte die Geburt mit **pädiatrischen Kollegen in einem Perinatalzentrum** mit entsprechender Fachexpertise geplant werden. Wurden bereits pränatal Hinweise auf eine Dysfunktion der fetalen Schilddrüse diagnostiziert, soll die Entbindung an einem Perinatalzentrum Level I erfolgen.

Als Therapieoptionen einer fetalen hypothyreoten Struma werden in Fallserien und Übersichtsarbeiten die Reduktion der maternalen thyreostatischen Therapie sowie intraamniotische Injektionen von L-T4 beschrieben, wodurch in mehr als der Hälfte der Fälle eine Größenreduktion der fetalen Struma erreicht werden konnte [84, 85, 90, 93].

7.5. Peripartale Aspekte bei maternalen Schilddrüsenerkrankungen

Postnatal ist bei Neugeborenen von Müttern mit Hypothyreose ohne Vorliegen von TRAK das TSH-Screening beim Neugeborenen ausreichend. Diesbezüglich verweisen wir auf die S2k-Leitlinie „Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenfunktionsstörungen“ (12/2018) [97].

Eine thyreostatische Behandlung in der Schwangerschaft kann zu einer neonatalen Hypothyreose führen, eine unkontrollierte Hyperthyreose und/oder maternale TRAK können eine neonatale Hyperthyreose mit hoher Mortalität verursachen. Hier ist insbesondere zu beachten, dass aufgrund der transplazentaren Übertragung von Thyreostatika die Manifestation der TRAK-induzierten neonatalen Hyperthyreose verzögert auftreten kann. Daher ist in diesen Fällen eine interdisziplinäre Planung der Geburt und der postnatalen Diagnostik (z. B. aus Nabelschnurblut)

sowie Überwachung des Neugeborenen durch pädiatrische Kollegen notwendig.

Sowohl der hyper- als auch der hypothyreote Fetus kann zudem eine Struma mit Kompression der Atemwege entwickeln. In diesen Fällen sollte die Planung einer Schnittentbindung mit interdisziplinärem Ex-utero-intrapartum-Treatment-(EXIT-)Manöver erwogen werden [85].

Danksagung

Wir danken der AGG für die stetige Unterstützung und den Anreiz, unsere Standards für unsere Patienten zu verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA et al. Specificity spillover at the hormone receptor – exploring its role in human disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 640–645. doi:10.1056/nejm198903093201005
- Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP. The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 482–491. doi:10.1210/jcem-40-3-482
- Azukizawa M, Kurtzman G, Pekary AE et al. Comparison of the binding characteristics of bovine thyrotropin and human chorionic gonadotropin to thyroid plasma membranes. *Endocrinology* 1977; 101: 1880–1889. doi:10.1210/endo-101-6-1880
- Carayon P, Lefort G, Nisula B. Interaction of human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone with human thyroid membranes. *Endocrinology* 1980; 106: 1907–1916. doi:10.1210/endo-106-6-1907
- Hershman JM, Lee HY, Sugawara M et al. Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 74–79. doi:10.1210/jcem-67-1-74
- Davies TF, Platzer M. hCG-induced TSH receptor activation and growth acceleration in FRTL-5 thyroid cells. *Endocrinology* 1986; 118: 2149–2151. doi:10.1210/endo-118-5-2149
- Yoshimura M, Nishikawa M, Horimoto M et al. Thyroid-stimulating activity of human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 277–281. doi:10.1530/acta.0.1230277
- Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimoto M et al. Human chorionic gonadotropin promotes thyroid growth via thyrotropin receptors in FRTL-5 cells. *Endocrinol Jpn* 1990; 37: 639–648. doi:10.1507/endocrj1954.37.639
- Yoshimura M, Nishikawa M, Mori Y et al. Human chorionic gonadotropin induces c-myc mRNA expression via TSH receptor in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid* 1992; 2: 315–319. doi:10.1089/thy.1992.2.315
- Tomer Y, Huber GK, Davies TF. Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1477–1479. doi:10.1210/jcem.74.6.1317388
- Weeke J, Dybjaer L, Granlie K et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101: 531–537. doi:10.1530/acta.0.1010531
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753–757. doi:10.1097/01.Aog.0000175836.41390.73
- Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 2011; 21: 291–298. doi:10.1089/thy.2010.0337
- Li C, Shan Z, Mao J et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 73–79. doi:10.1210/jc.2013-1674
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315–389. doi:10.1089/thy.2016.0457
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–2565. doi:10.1210/jc.2011-2803
- Jiang YX, Sun WJ, Zhang Y et al. Thyroid function of twin-pregnant women in early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132: 2033–2038. doi:10.1097/cm9.0000000000000381
- Ashoor G, Muto O, Poon LC et al. Maternal thyroid function at gestational weeks 11–13 in twin pregnancies. *Thyroid* 2013; 23: 1165–1171. doi:10.1089/thy.2012.0537
- Šálek T, Dhafalah I, Langova D et al. Maternal thyroid-stimulating hormone reference ranges for first trimester screening from 11 to 14 weeks of gestation. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22405. doi:10.1002/jcla.22405
- Grün JP, Meuris S, De Nayer P et al. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 719–725. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2011011.x
- Medici M, Korevaar TI, Visser WE et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem* 2015; 61: 704–713. doi:10.1373/clinchem.2014.236646
- McNeil AR, Stanford PE. Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. *Clin Biochem Rev* 2015; 36: 109–126
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 260.e1–260.e6. doi:10.1016/j.ajog.2008.10.042
- Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K et al. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1348–1353. doi:10.1016/j.cca.2010.05.032
- Sapin R, d'Herbomez M. Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. *Clin Chem* 2003; 49: 1531–1535. doi:10.1373/49.9.1531
- Azizi F, Mehran L, Amouzegar A et al. Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index. *Thyroid* 2013; 23: 354–359. doi:10.1089/thy.2012.0407
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001
- Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 536–542. doi:10.1530/eje.0.1380536
- Olivares JL, Olivi GI, Verdasco C et al. Low iodine intake during pregnancy: relationship to placental development and head circumference in newborn. *Endocrinol Nutr* 2012; 59: 326–330. doi:10.1016/j.endonu.2011.12.005
- Lean MI, Lean ME, Yajnik CS et al. Iodine status during pregnancy in India and related neonatal and infant outcomes. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1353–1362. doi:10.1017/s1368980013001201

- [31] Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054–6060. doi:10.1210/jc.2004-0571
- [32] Bath SC, Steer CD, Golding J et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 382: 331–337. doi:10.1016/S0140-6736(13)60436-5
- [33] Hynes KL, Otahal P, Hay I et al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1954–1962. doi:10.1210/jc.2012-4249
- [34] Bundesinstitut für Risikobewertung. Jod, Folat/Folsäure und Schwangerschaft. Online (Stand: 08.11.2022): <https://www.bfr.bund.de/cm/350/jod-folat-folsaeure-und-schwangerschaft.pdf>
- [35] Verhagen NJE, Gowachirapant S, Winichagoon P et al. Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 572984. doi:10.3389/fendo.2020.572984
- [36] Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD011761. doi:10.1002/14651858.CD011761.pub2
- [37] Leung AM, Avram AM, Brenner AV et al. Potential risks of excess iodine ingestion and exposure: statement by the American thyroid association public health committee. *Thyroid* 2015; 25: 145–146. doi:10.1089/thy.2014.0331
- [38] Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 610–622. doi:10.1038/nrendo.2017.93
- [39] Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249. doi:10.1016/S2213-8587(13)70086-X
- [40] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 301–316. doi:10.1038/nrendo.2018.18
- [41] Spencer L, Bubner T, Bain E et al. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD011263. doi:10.1002/14651858.CD011263.pub2
- [42] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376: 815–825. doi:10.1056/NEJMoa1606205
- [43] Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie rät zu Aufklärung – Jodmangel gefährdet Mutter und Kind. 2012. Online (Stand: 08.11.2022): <https://www.endokrinologie.net/pressemitteilungen-archiv/120606.php>
- [44] Fuhrer D. [Thyroid illness during pregnancy]. *Internist (Berl)* 2011; 52: 1158–1166. doi:10.1007/s00108-011-2823-6
- [45] Taylor PN, Muller I, Nana M et al. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101436. doi:10.1016/j.beem.2020.101436
- [46] Dong AC, Morgan J, Kane M et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020; 113: 587–600.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.003
- [47] Zhang Y, Wang H, Pan X et al. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0175708. doi:10.1371/journal.pone.0175708
- [48] Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–991. doi:10.1530/EJE-08-0953
- [49] Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E44–E48. doi:10.1210/jc.2010-0340
- [50] Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V et al. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3115–3122. doi:10.1210/jc.2012-1193
- [51] Liu H, Shan Z, Li C et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24: 1642–1649. doi:10.1089/thy.2014.0029
- [52] Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth; Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322: 632–641. doi:10.1001/jama.2019.10931
- [53] Yang J, Liu Y, Liu H et al. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 47: 104–110. doi:10.1016/j.jtemb.2018.01.013
- [54] Nassief DI, Ashwal E, Raban O et al. Is there an association between subclinical hypothyroidism and preterm uterine contractions? A prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 881–885. doi:10.1080/14767058.2016.1191065
- [55] Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS. The Need for Dynamic Clinical Guidelines: A Systematic Review of New Research Published After Release of the 2017 ATA Guidelines on Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 193. doi:10.3389/fendo.2020.00193
- [56] Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4382–4390. doi:10.1210/jc.2013-2855
- [57] Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P et al. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Neurodevelopmental Disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid* 2018; 28: 537–546. doi:10.1089/thy.2017.0425
- [58] Hales C, Taylor PN, Channon S et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1583–1591. doi:10.1210/jc.2017-02378
- [59] Zhao L, Jiang G, Tian X et al. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 845–848. doi:10.1080/09513590.2018.1451836
- [60] Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 926–935. doi:10.1210/jc.2017-01850
- [61] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–130. doi:10.1136/jms.7.3.127
- [62] Smith A, Eccles-Smith J, D’Emden M et al. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Aust Prescr* 2017; 40: 214–219. doi:10.18773/austprescr.2017.075
- [63] Liu X, Andersen SL, Olsen J et al. Maternal hypothyroidism in the perinatal period and childhood asthma in the offspring. *Allergy* 2018; 73: 932–939. doi:10.1111/all.13365

- [64] Jolving LR, Nielsen J, Kesmodel US et al. Chronic diseases in the children of women with maternal thyroid dysfunction: a nationwide cohort study. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 1381–1390. doi:10.2147/CLEP.S167128
- [65] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234–3241. doi:10.1210/jc.2010-0013
- [66] Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010; 20: 901–908. doi:10.1089/thy.2009.0391
- [67] Promintzer-Schiffel M, Krebs M. [Thyroid disease in pregnancy: Review of current literature and guidelines]. *Wien Med Wochenschr* 2020; 170: 35–40. doi:10.1007/s10354-018-0680-9
- [68] Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; 360: 1574–1575. doi:10.1056/NEJMc0809750
- [69] Hasosah M, Alsaleem K, Qurashi M et al. Neonatal Hyperthyroidism with Fulminant Liver Failure: A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: SD01–SD02. doi:10.7860/JCDR/2017/21503.9641
- [70] Tan JY, Loh KC, Yeo GS et al. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002; 109: 683–688. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01223.x
- [71] Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 470–478. doi:10.1038/ncpendmet0508
- [72] Smith C, Thomsett M, Choong C et al. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 371–376. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01173.x
- [73] Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 451–460. doi:10.1530/EJE-14-0254
- [74] Peleg D, Cada S, Peleg A et al. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040–1043. doi:10.1016/s0029-7844(02)01961-0
- [75] Barbosa RM, Andrade KC, Silveira C et al. Ultrasound Measurements of Fetal Thyroid: Reference Ranges from a Cohort of Low-Risk Pregnant Women. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 9524378. doi:10.1155/2019/9524378
- [76] Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P et al. Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 131–138. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.02.013
- [77] Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 118–122. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.11020118.x
- [78] Radaelli T, Cetin I, Zamperini P et al. Intrauterine growth of normal thyroid. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 427–430
- [79] Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC et al. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 613–617. doi:10.7863/jum.2001.20.6.613
- [80] Zamperini P, Gibelli B, Gilardi D et al. Pregnancy and thyroid cancer: ultrasound study of foetal thyroid. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29: 339–344
- [81] Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 412–420. doi:10.1002/uog.6315
- [82] Ceccaldi PF, Cohen S, Vuillard E et al. Correlation between Colored Doppler Echography of Fetal Thyroid Goiters and Histologic Study. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 233–235. doi:10.1159/000304269
- [83] Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J et al. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1–8. doi:10.1530/EJE-08-0663
- [84] Luton D, Le Gac I, Vuillard E et al. Management of Graves' Disease during Pregnancy: The Key Role of Fetal Thyroid Gland Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6093–6098. doi:10.1210/jc.2004-2555
- [85] Iijima S. Current knowledge about the in utero and peripartum management of fetal goiter associated with maternal Graves' disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 3: 100027. doi:10.1016/j.eurox.2019.100027
- [86] Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43–46
- [87] Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J et al. Maternal Thyroid Function, Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy, and Birth Defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 6040–6048. doi:10.1210/jc.2019-01343
- [88] Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res* 2020; 13: 11. doi:10.1186/s13044-020-00085-8
- [89] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167–186. doi:10.1159/000490384
- [90] Bliddal S, Rasmussen ÅK, Sundberg K et al. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 396–406. doi:10.1038/nrendo.2011.34
- [91] Matsumoto T, Miyakoshi K, Saisho Y et al. Antenatal management of recurrent fetal goitrous hyperthyroidism associated with fetal cardiac failure in a pregnant woman with persistent high levels of thyroid-stimulating hormone receptor antibody after ablative therapy. *Endocr J* 2013; 60: 1281–1287. doi:10.1507/endocr.jej13-0248
- [92] Mendez A, Bigras JL, Deladoëy J et al. Tricuspid regurgitation and abnormal aortic isthmus flow: prenatal manifestations of hyperthyroidism: fetal heart and hyperthyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 132–134. doi:10.1002/uog.17359
- [93] Nachum Z, Rakover Y, Weiner E et al. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 159–165. doi:10.1067/mob.2003.321
- [94] Juusela AL, Nazir M, Patel Batra Z et al. Fetal Heart Rate as an Indirect Indicator of Treatment Response in Fetal Hyperthyroidism Secondary to Transplacental Passage of Maternal Thyrotropin Receptor Antibodies. *J Clin Gynecol Obstet* 2019; 8: 91–96. doi:10.14740/jcgo564
- [95] Doucette S, Tierney A, Roggensack A et al. Neonatal Thyrotoxicosis with Tricuspid Valve Regurgitation and Hydrops in a Preterm Infant Born to a Mother with Graves' Disease. *AJP Rep* 2018; 8: e85–e88. doi:10.1055/s-0038-1645879
- [96] Sato Y, Murata M, Sasahara J et al. A case of fetal hyperthyroidism treated with maternal administration of methimazole. *J Perinatol* 2014; 34: 945–947. doi:10.1038/jp.2014.163
- [97] Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. AWMF-Register-Nummer Nr. 174-024. 2018. Online (Stand: 08.11.2022): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-024_S2k_Diagnostik-bei-Neugeborenen-von-Muettern-mit-Schilddruesenfunktionsstoerungen_2019-02.pdf