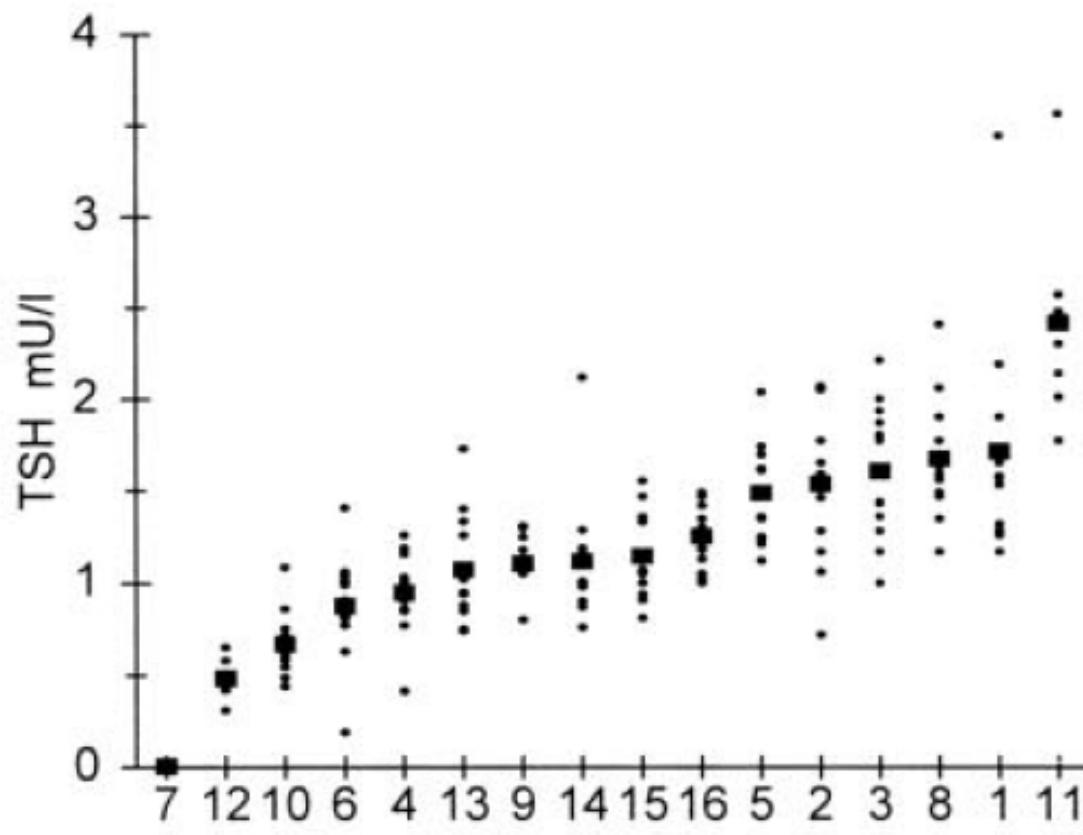


TSH < 1 bei Kinderwunsch ?

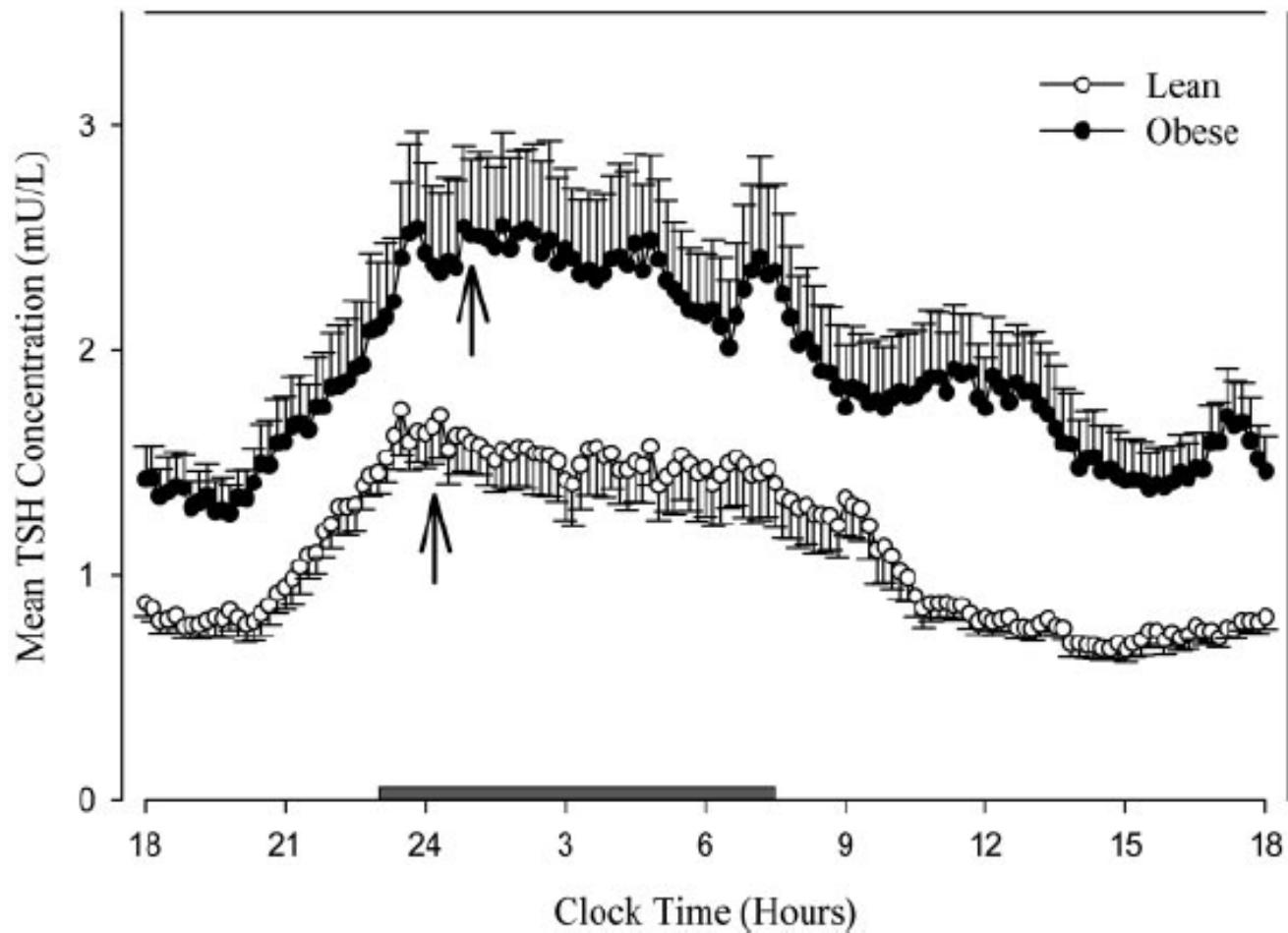
ao.Univ.Prof.Dr. Michael Krebs
Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Univ. Klinik für Innere Medizin III,
Med. Univ. Wien

TSH – Individuelle Variation

16 gesunde Männer – monatliche Blutabnahmen



TSI und Adipositas



Kork et al, JCEM, 2005

TSH und morbide Adipositas

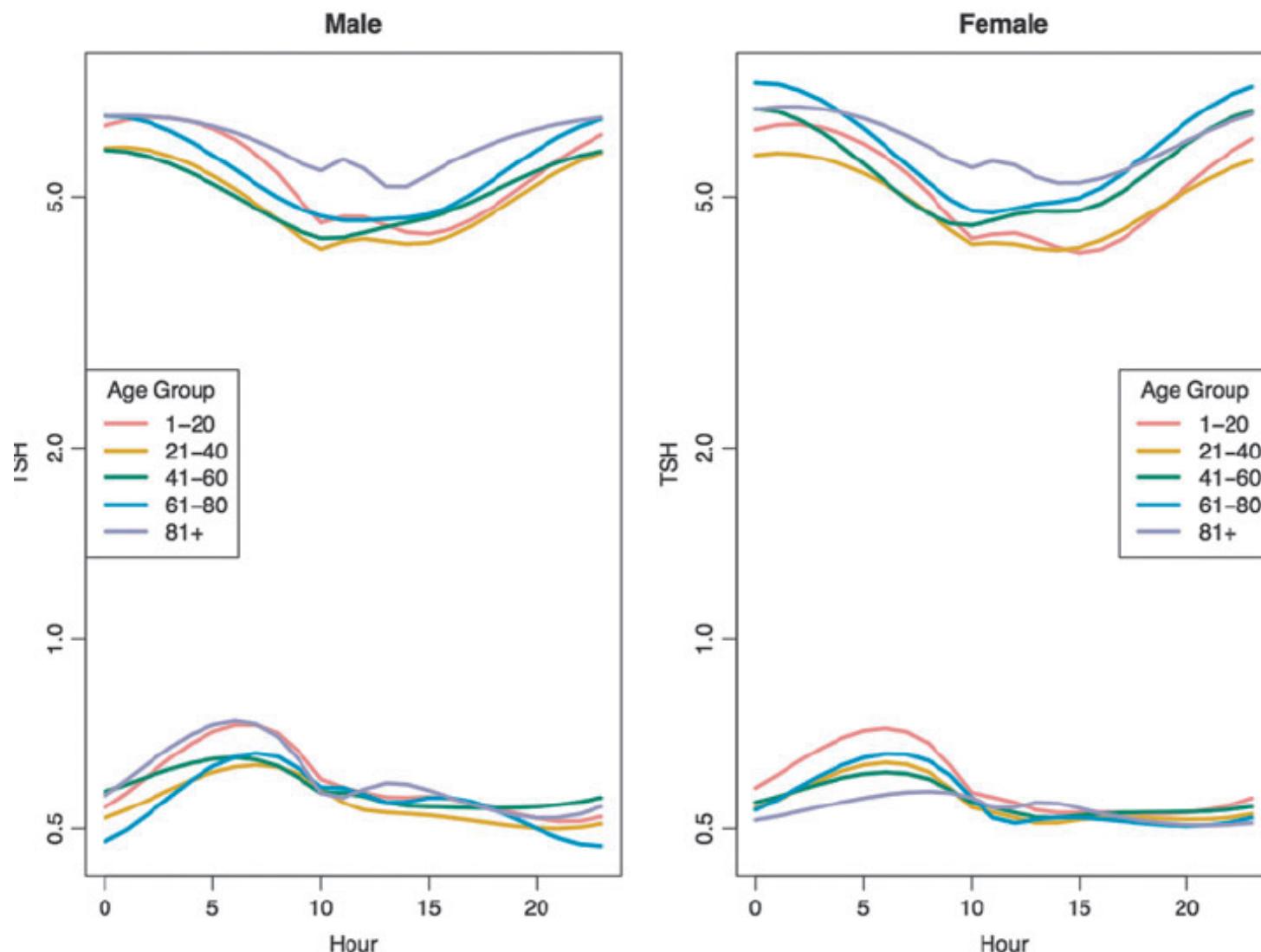
TSH sinkt nach Gewichtsabnahme
(bariatische OP)

	Vor OP	6 Monate	12 Monate	p
BMI (kg/m ²)	47±7	36±6	32±7	< 0.001
TSH (mU/l)	2.4±1.2	1.8±1	1.8±1	< 0.001



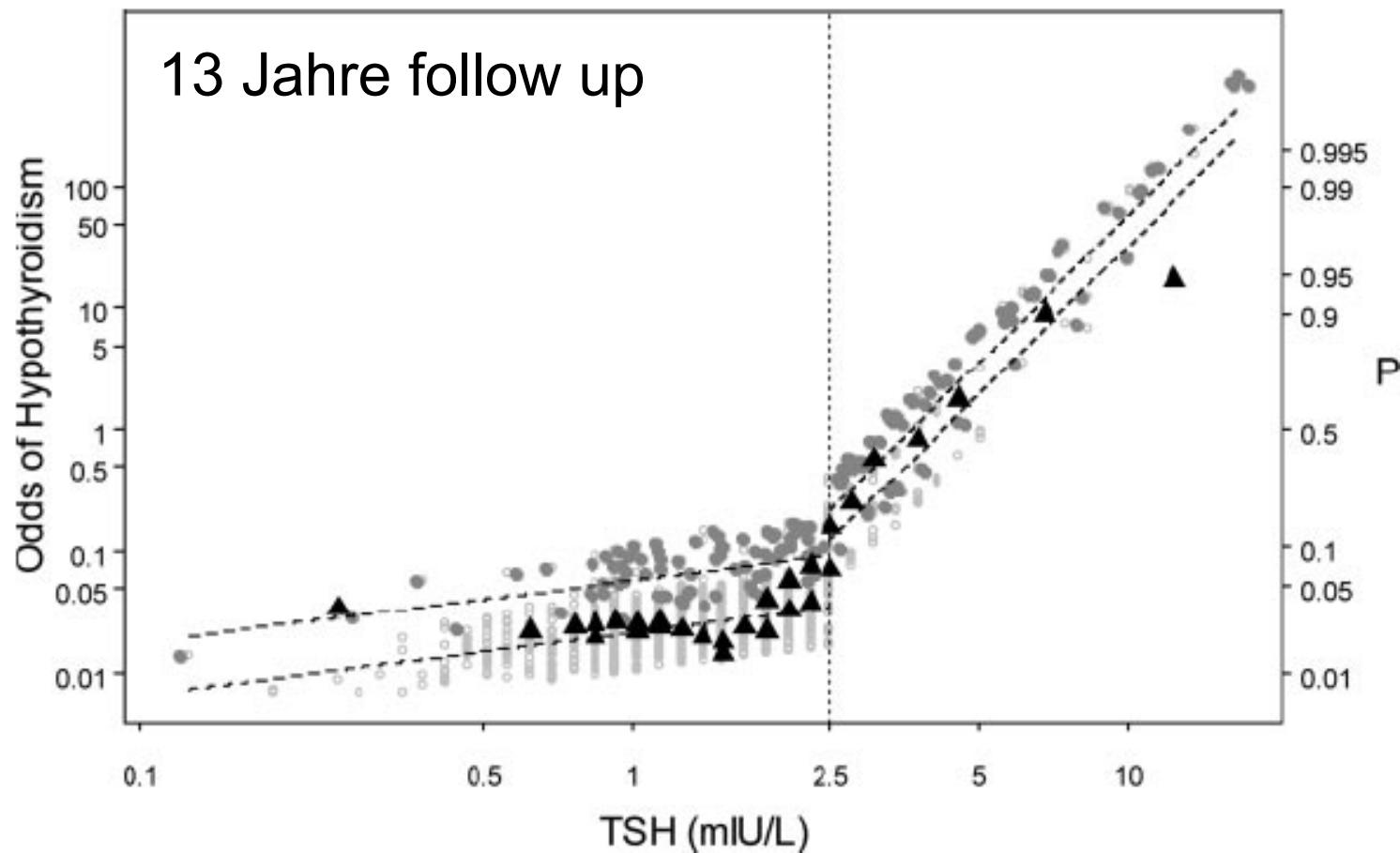
TSH - Erhöhung ist nicht Ursache, sondern
Folge der Adipositas

TSH – Tageszeit



Ehrenkranz et al., Thyroid 2015

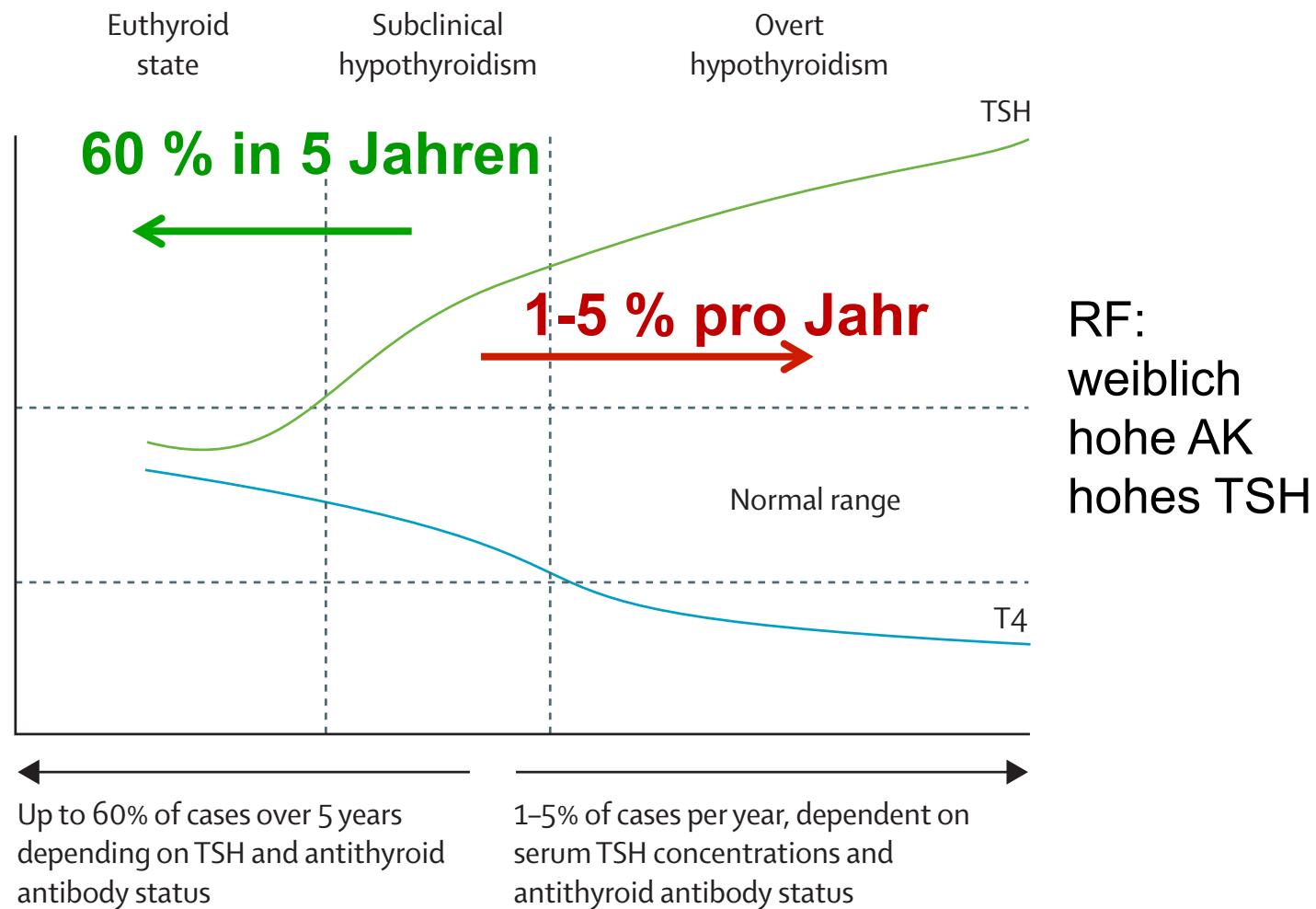
TSH und spätere Hypothyreose



●, Antibody positive; ○ antibody negative; ▲ actual odds ratios

Walsch et al., JCEM, 2010

Latente Hypothyreose - Diagnose



SD-Hormone und Schwangerschaft

Latente Hypothyreose:

- 2 - 7 % der Schwangerschaften ($TSH > 4$)
- 15 % der Schwangeren ($TSH > 2.5$)

Manifeste Hypothyreose 0.2 – 0.5 %

TPO AK + in 10%

SD Hormonrezeptoren im Fetalen Hirn ab der 8 SSW
Funktion der fetalen SD ab der 20 SSW

Am Soc Reproduct MedFertility Sterility 2015

Lazarus et al., Europ Thyroid Journal 2014

Korevaar et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2015



Leitlinien SD-Schwangerschaft

Europäische SD Gesellschaft 2014

Begriffe:

Latente Hypothyreose: TSH über Trimenon spez.
Referenzbereich

Isolierte Hypothyroxinämie: (f)T4 < 2.5 Perzentile (Trimenon
spez. Referenzbereiche)

Ursachen: Autoimmun, Jodmangel

Normalwerte : fT4

fT4 Assay Med. Univ. Wien

Erwachsene: 0.76 - 1.66 ng/dl

Schwangerschaft:

- 1. Trimenon: 0,94 - 1,52 ng/dl**
- 2. Trimenon: 0,75 - 1,32 ng/dl**
- 3. Trimenon: 0,65 - 1,21 ng/dl**

Änderungen in TBG, Albumin: fT4 Test in der Schwangerschaft verlässlich ?

Normalwerte: fT4

fT4 Assay Med. Univ. Wien

Erwachsene: 0.76 - 1.66 ng/dl

Schwangerschaft:

- 1. Trimenon: 0,94 - 1,52 ng/dl**
- 2. Trimenon: 0,75 - 1,32 ng/dl**
- 3. Trimenon: 0,65 - 1,21 ng/dl**

Änderungen in TBG, Albumin: fT4 Test in der Schwangerschaft verlässlich ?

Normalwerte : TSH

Erwachsene: 0.44 - 3.77 uU/ml

Graubereich: bis 0.1 bzw. 4.0 uU/ml

Laut Leitlinien (ATA, Endocrine Society)

Schwangere:

1. Trimenon: 0.1 - 2.5 uU/ml

2 Trimenon: 0.2 - 3.0 uU/ml

3 Trimenon: 0.3 – 3.5 uU/ml

Normalwerte in der Schwangerschaft

4800 schwangere Frauen in China

Population	n	TSH, mIU/L			P Value
		2.5th	50th	97.5th	
Nonpregnant	640	0.69	2.07	5.64	
Pregnant					
4–6 wk	384	0.56	2.15	5.31	0.784
7–12 wk	640	0.10	1.47	4.34	0.000 ^b
4–12 wk	1024	0.14	1.66	4.87	0.000 ^b

SD-Hormone und Fruchtbarkeit

Leitlinie 2015: American Society for Reproductive Medicine

There is fair evidence that SCH, defined as a TSH level >4 mIU/L during pregnancy, is associated with miscarriage,

but insufficient evidence that TSH levels between 2.5 and 4 mIU/L are associated with miscarriage.

Latente Hypothyreose - Fruchtbarkeit

Leitlinie 2015: American Society for Reproductive Medicine

There are **insufficient data** to conclude that **SCH is clearly associated with infertility.**

SD-Hormone und Fruchtbarkeit

TSH und Prolaktin ?

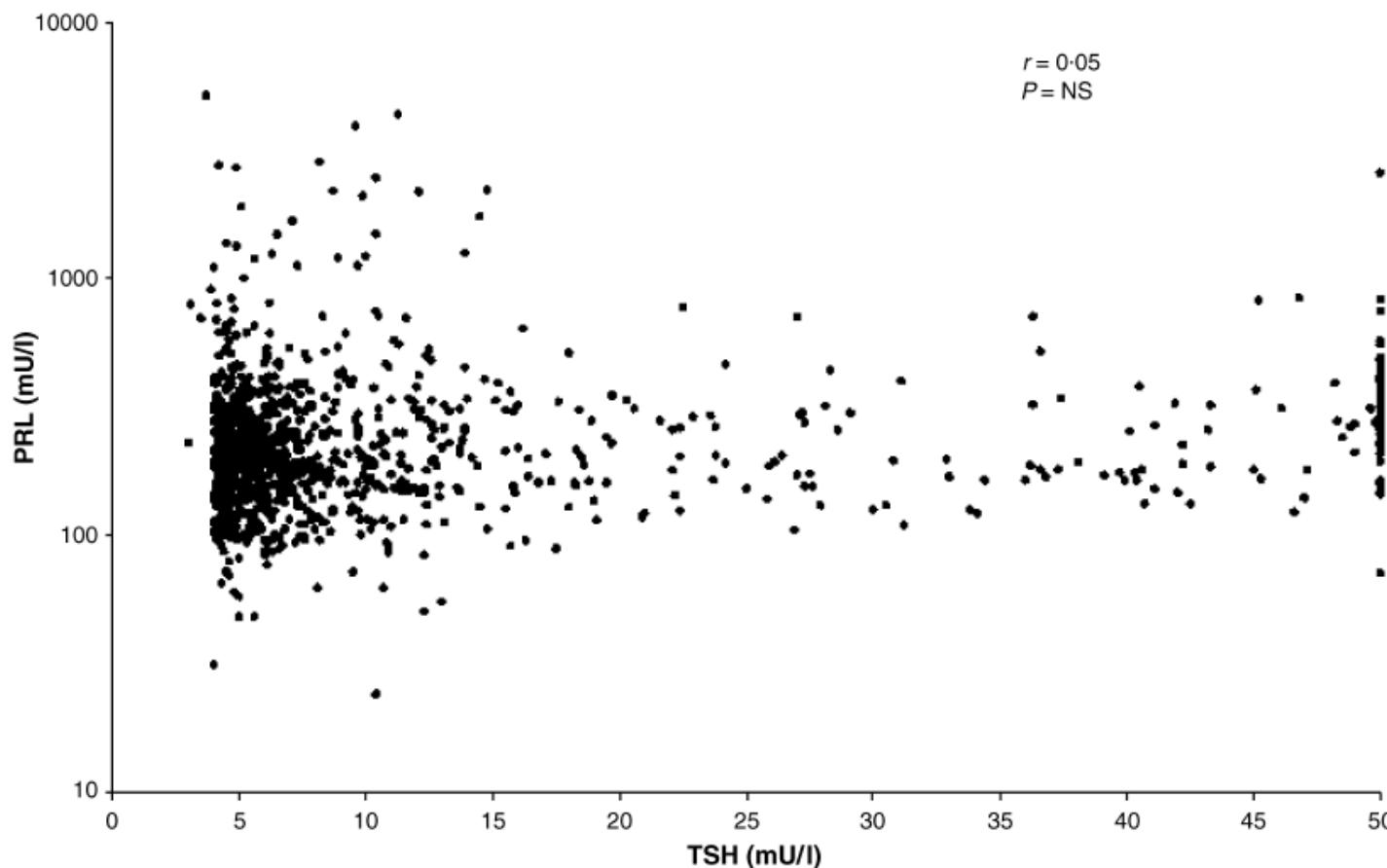


Fig. 1 Distribution of serum PRL concentrations in 1003 patients with subclinical and overt hypothyroidism. No correlation was found between TSH and PRL irrespective of the degree of hypothyroidism.

Leitlinien SD-Schwangerschaft

Europäische SD Gesellschaft 2014

Begriffe:

Latente Hypothyreose: TSH über Trimenon spez.
Referenzbereich

Isolierte Hypothyroxinämie: (f)T4 < 2.5 Perzentile (Trimenon
spez. Referenzbereiche)

Ursachen: Autoimmun, Jodmangel

Assoziation mit negativen Ergebnissen für Mutter und Kind.
Keine Evidenz für verbesserte Ergebnisse unter T4 Therapie

Auswirkungen auf Schwangerschaft

Latente Hypothyreose in der Schwangerschaft

- Gestationsdiabetes
- Abort
- Fetaler Tod
- Eklampsie
- Hypertonie

Maraka et al., Thyroid 2016
Lazarus et al., Europ Thyroid Journal 2014

Latente Hypothyreose in der Schwangerschaft

Metaanalyse

Pregnancy outcome	Pooled RR [95% CI]
Pregnancy loss	2.01 [1.66–2.44]
Preterm labor	0.93 [0.58–1.51]
Preterm delivery	1.20 [0.97–1.50]
Gestational hypertension	1.22 [0.84–1.78]
Preeclampsia	1.30 [1.00–1.68]
Gestational diabetes	1.28 [0.90–1.81]
Placental abruption	2.14 [1.23–3.70]
Placenta previa	0.78 [0.19–3.18]
PROM	1.43 [1.04–1.95]
Caesarean delivery	1.06 [0.94–1.19]
IUGR	1.70 [0.83–3.50]
Low birth weight	1.34 [0.98–1.82]
Low Apgar score	1.08 [0.71–1.65]
Small for gestational age	1.17 [0.65–2.09]
Neonatal death	2.58 [1.41–4.73]

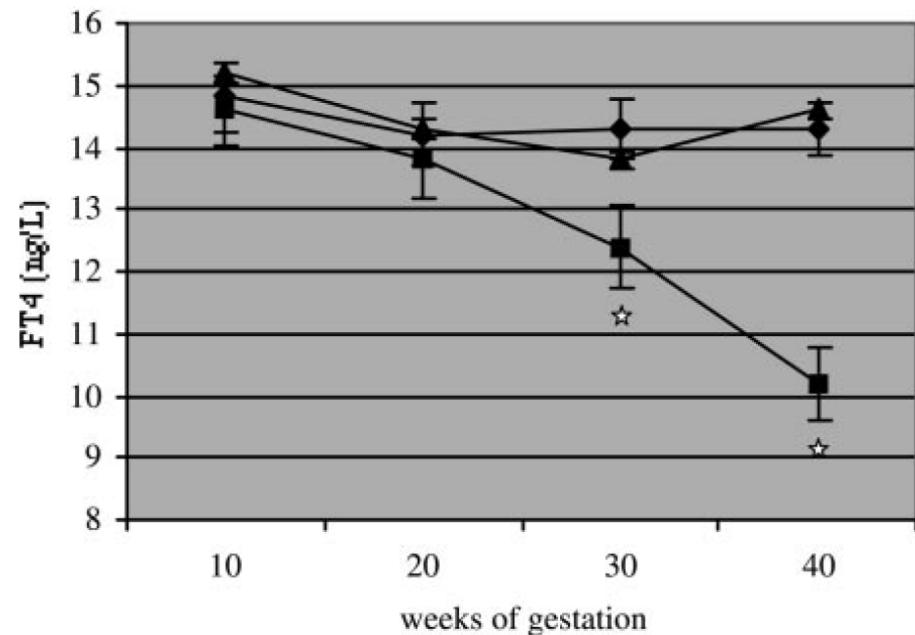
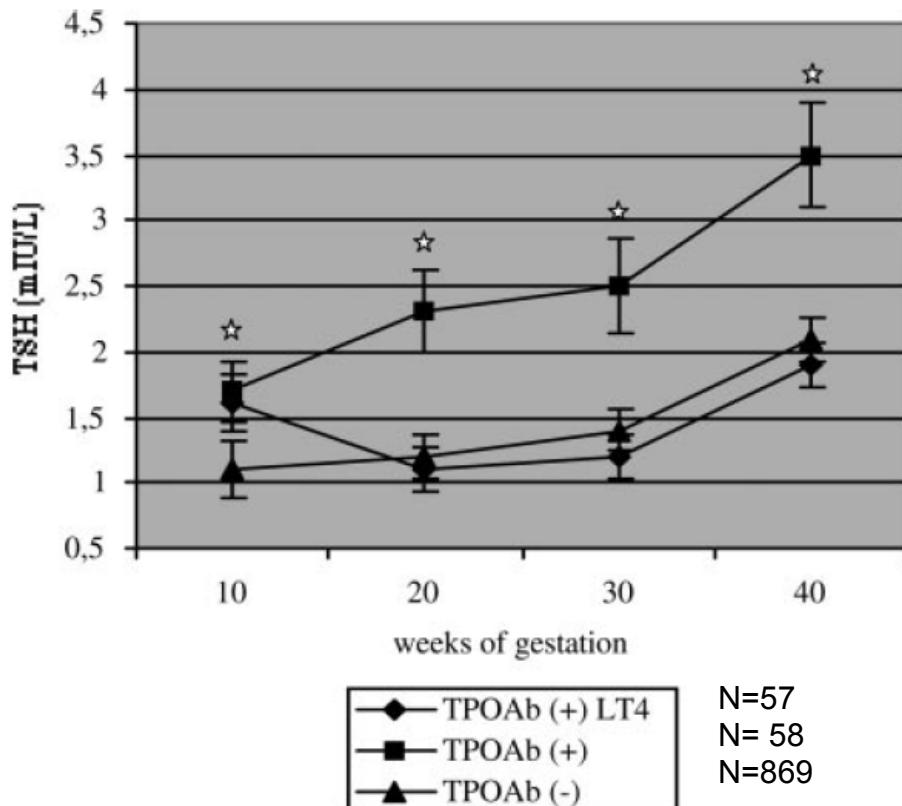
Latente Hypothreose: Komplikationen

Leitlinie 2015: American Society for Reproductive Medicine

There is **fair evidence** that SCH during pregnancy is associated with **adverse obstetric outcomes** in pregnant patients with TSH outside of the normal reference range in pregnancy.

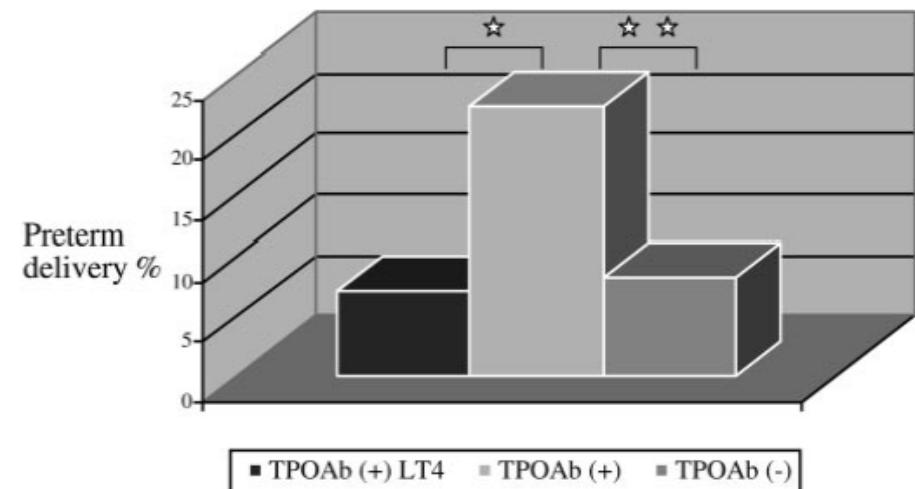
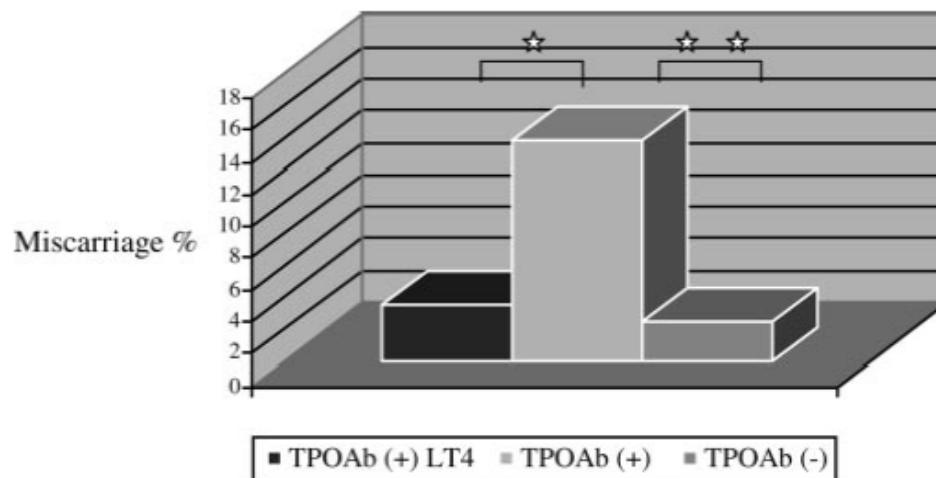
Was bringt Therapie ?

T4 Therapie bei + TPO AK ?



Was bringt Therapie ?

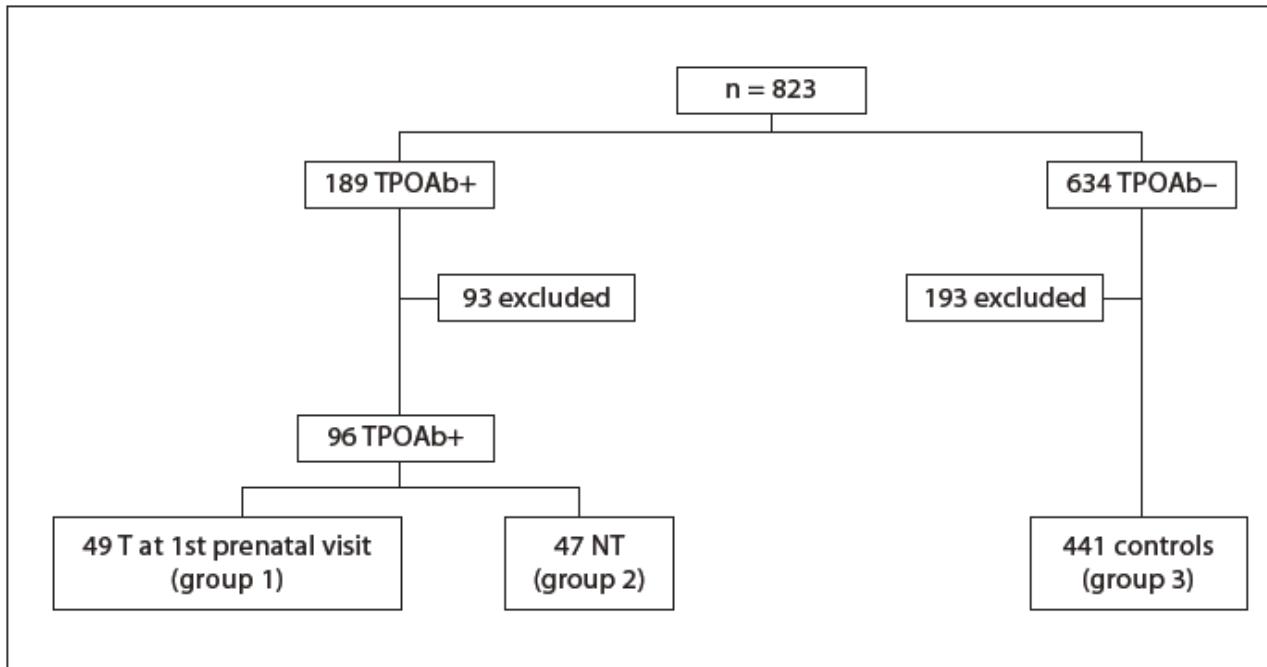
T4 Therapie bei + TPO AK ?



Negro et al., JCEM 2006

Was bringt Therapie ?

50 µg T4 bei TSH > 1 und TPO+, Retrospektive Analyse



a Miscarriage

	TPOAb+		TPOAb-		p value group 1 vs. 2 group 3 vs. 2
	group 1 (n = 34)	group 2 (n = 31)	group 3 (n = 311)		
Miscarriage, n	0 (0)	5 (16.1)	25 (8)	0.02	0.17
		(%)			

Lepoutre et al., Gynecol Obstet Invest 2012

Was bringt die Behandlung ?

Leitlinie 2015: American Society for Reproductive Medicine

There is good evidence that levothyroxine treatment in women with SCH defined as TSH >4.0 mIU/L is associated with improvement in pregnancy and miscarriage rates.

There is insufficient evidence that levothyroxine therapy in women with TSH levels between 2.5 and 4 mIU/L is associated with improvement in pregnancy and miscarriage rates.

Was bringt die T4 - Therapie ?

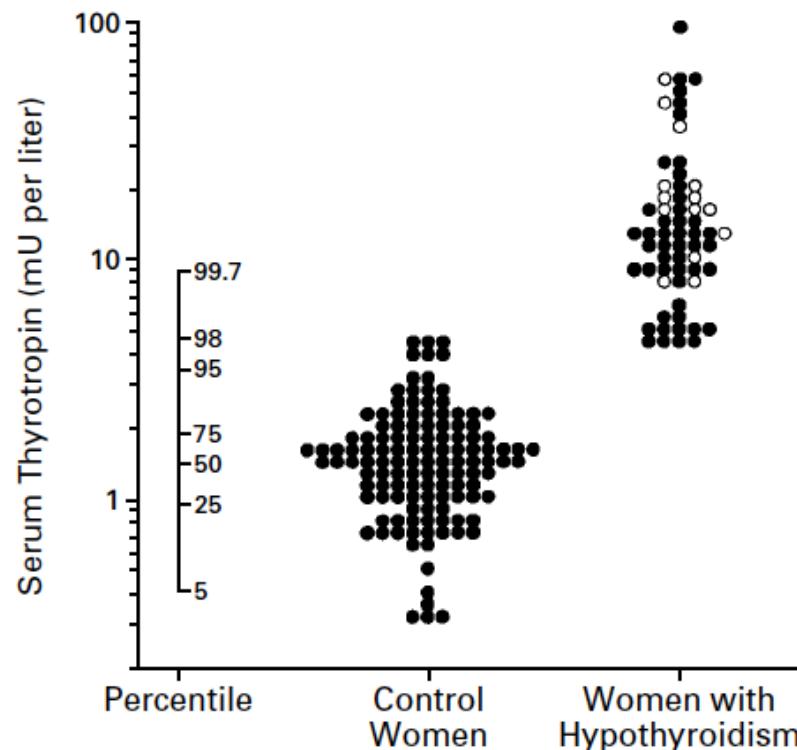
Leitlinie 2015: American Society for Reproductive Medicine

There is good evidence that **thyroid autoimmunity** is associated with miscarriage and fair evidence that it is associated with infertility.

Levothyroxine treatment may improve pregnancy outcomes in women with positive thyroid antibodies, especially if the TSH level is over 2.5 mIU/L.

Hypothyreose: fetale Hirnentwicklung

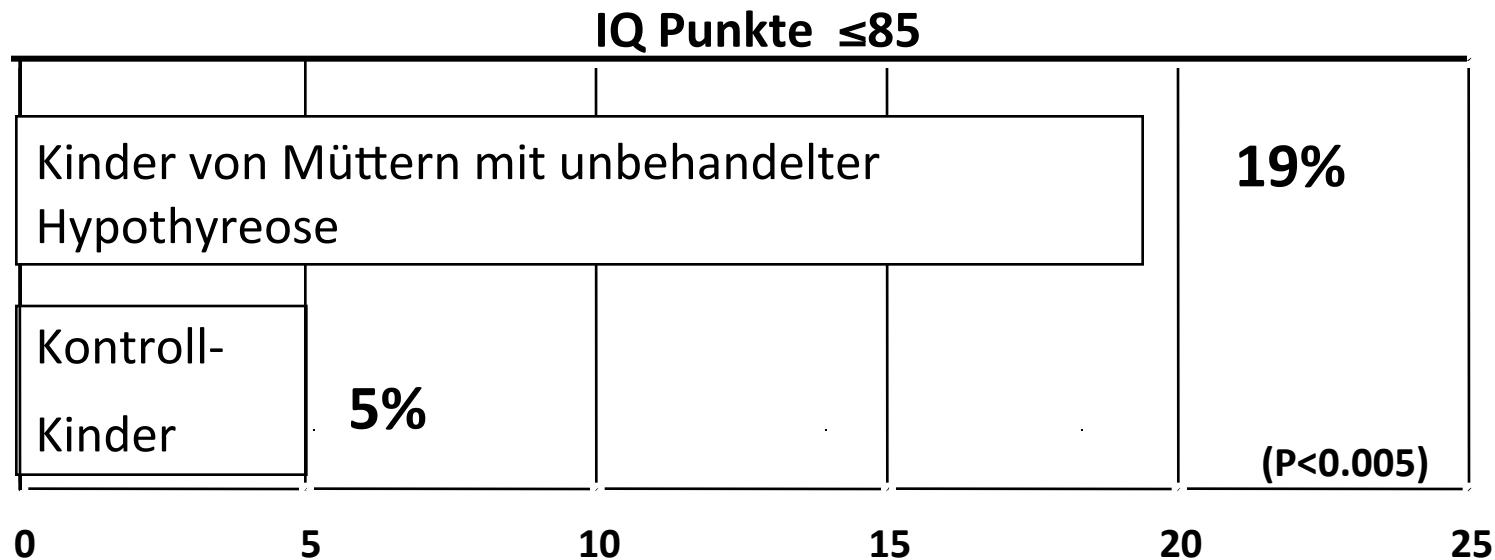
TSH Messung in der Schwangerschaft (2 Trimester) bei 25.000 Frauen
-> 62 Frauen mit erhöhtem TSH vs. 124 Kontrollen



Hypothyreose: fetale Hirnentwicklung

Kinder von Müttern mit unbehandelter Hypothyreose während der Schwangerschaft:

durchschnittlich 7 Punkte weniger bei IQ Test*



*Wechsler Intelligenz Test für Kinder

Hypothyreose: fetale Hirnentwicklung

Leitlinie 2015: American Society for Reproductive Medicine

There is **good evidence that overt hypothyroidism** and **fair evidence that SCH** diagnosed in pregnancy are associated with **adverse neurodevelopmental** outcomes.

However, there is no evidence that prepregnancy TSH levels between 2.5 and 4 mIU/L are associated with adverse developmental outcomes.

Schwere Hypothyreose in der Frühschwangerschaft

<i>Mother #</i>	<i>Week of gestation</i>	<i>Free T4 (ng/dL)</i>	<i>TSH (mU/L)</i>
1 ^a	3	—	68
	9	1.4	32
	16	1.8	49
	19	1.3	30
	23	1.1	11
	25	1.8	6
	27	—	1
	32	—	0.3
	36	2.3	—
2 ^b	5	0.7	65
	9	1.0	18
	15	0.9	27
	24	—	6
	31	1.1	9

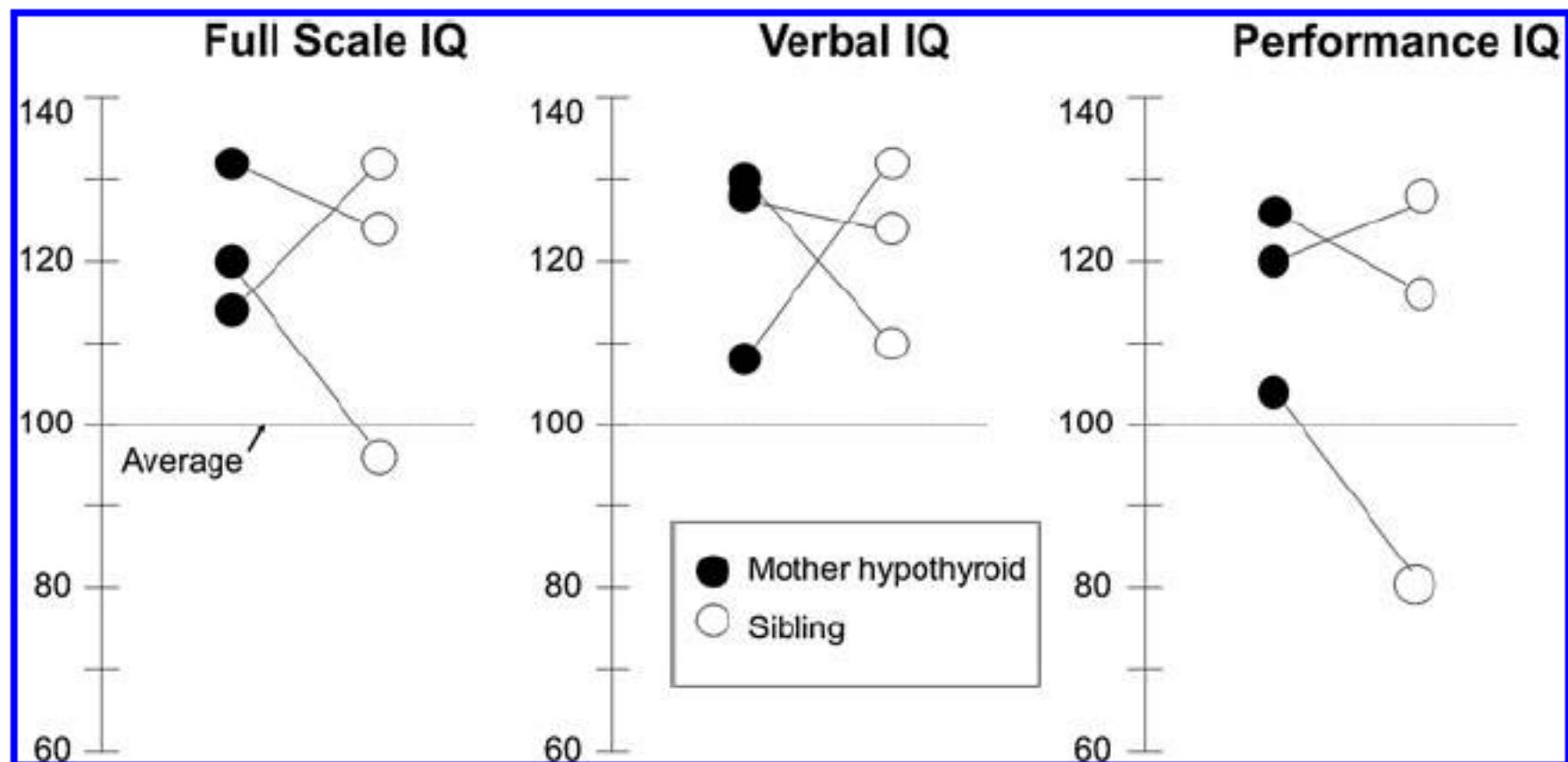
Schwere
Hypothyreose
der Mutter
(blockierende
TSH-R AK)

	<i>Representative normal values (Quest Diagnostics)</i>	
	<i>Free T4 (ng/dL)</i>	<i>TSH (mU/L)</i>
1st trimester	0.7–2.0	0.3–4.5
2nd trimester	0.6–1.6	0.5–4.6
3rd trimester	0.5–1.6	0.8–5.2

Downing et al., Thyroid 2012

Schwere Hypothyreose in der Frühschwangerschaft

IQ Test im 5-6 LJ



Downing et al., Thyroid 2012

TSH Screening + Therapie sinnvoll ?

Blutabnahme um die 12 SSW vs. Kontrollgruppe

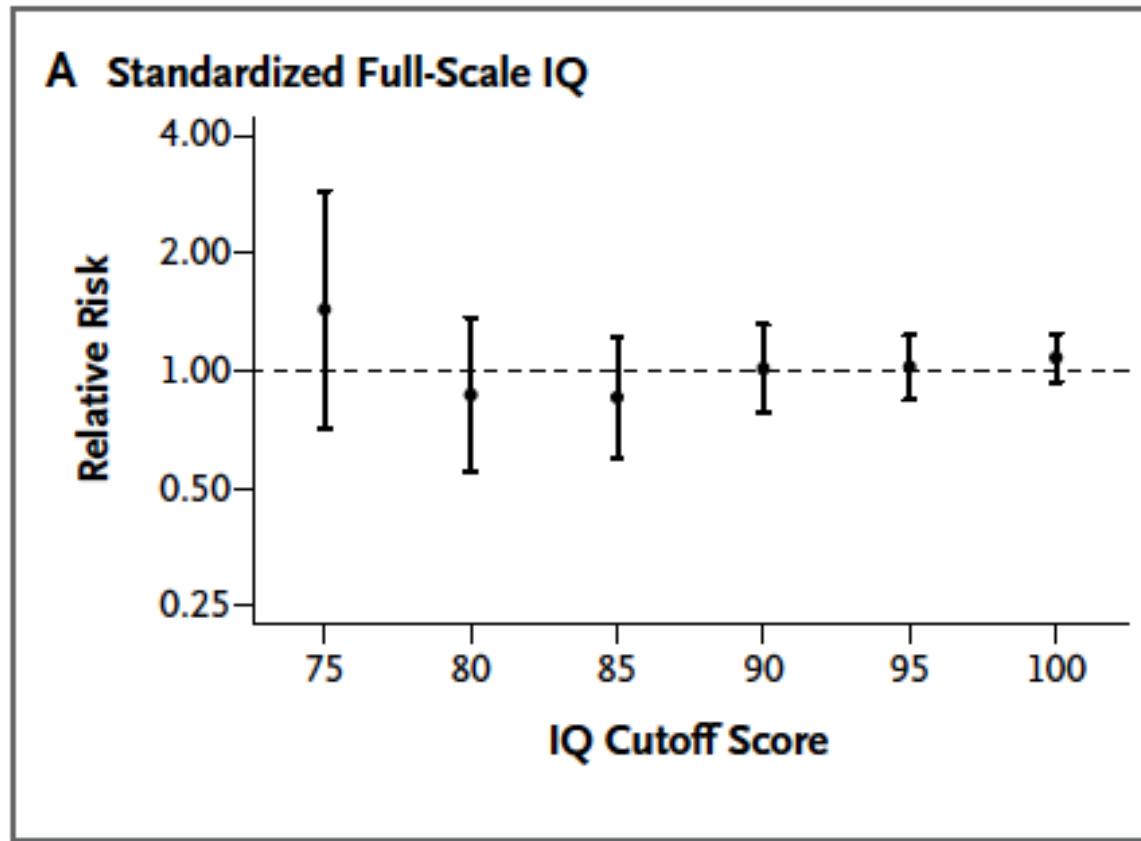
Falls TSH über 97.5 Perz. oder fT4 unter 2.5 Perz:

150 µg T4 p.o.TSH Ziel 0.1 – 1 mU/I

	Screening	Kontrollgruppe
TSH (mU/l)	3,5	2,8
fT4 (ng/dl)	0,73	0,73

T4 Therapie in der Schwangerschaft

IQ Test der Kinder im 3 LJ



Internet Newsletter

SCH: 677 women, gestational age 16.5 weeks; TSH was 4.5 mU/L; placebo or 100 µg levothyroxine. The treatment goal was a TSH of 0.1-2.5 mU/L;

There was no significant difference in the primary outcome of child IQ at 5 years.



Dr. Brian Casey

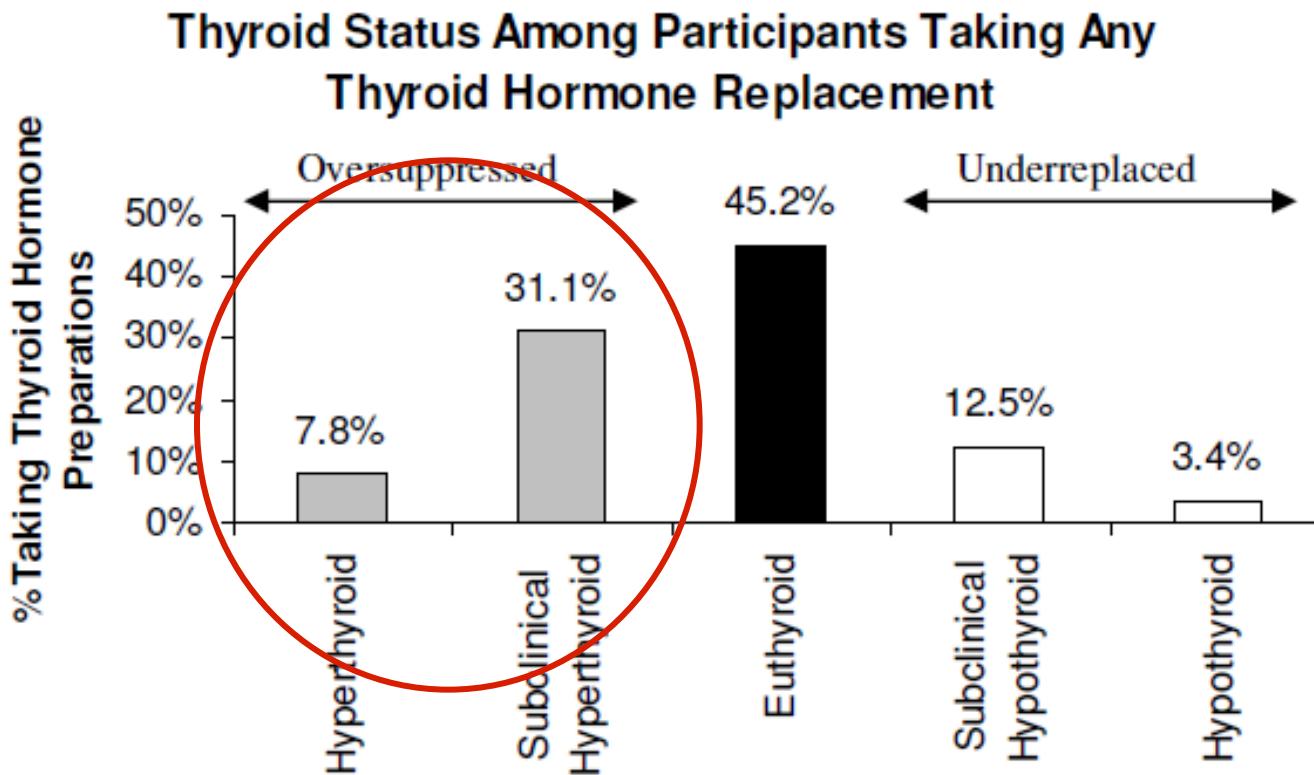
Hypothyroxinemia trial: 467 women, gestational age of 18 weeks; placebo or 50 µg levothyroxine; TSH was 1.5 mU/L, free T4 0.8 ng/dL; Treatment goal: free T4 of between 0.86 and 1.90 ng/dL; There was no difference on the primary outcome of child IQ at 5 years.

Leitlinien SD-Schwangerschaft

Europäische SD Gesellschaft 2014

- Eine latente Hypothyreose bei Frauen mit Kinderwunsch / Schwangerschaft sollte behandelt werden.
- „**Reasonabe practice to maintain TSH < 2.5 mU/l especially when TPO+“**
- Keine Evidenz für Behandlung von Hypothyroxinämie
- Eine Evidenz, dass T4 Therapie das neurologische Outcome der Kinder verbessert.
- Möglicherweise Effekt auf Abortusrate oder Frühgeburten bei Frauen mit nachweisbaren TPO AK (kleine Studien)
- T4 Monotherapie

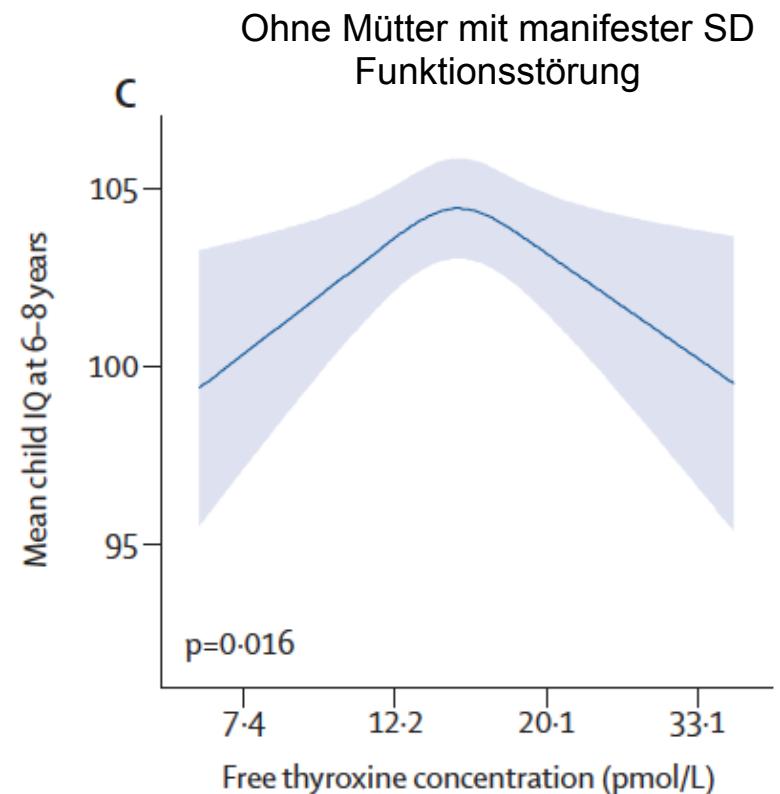
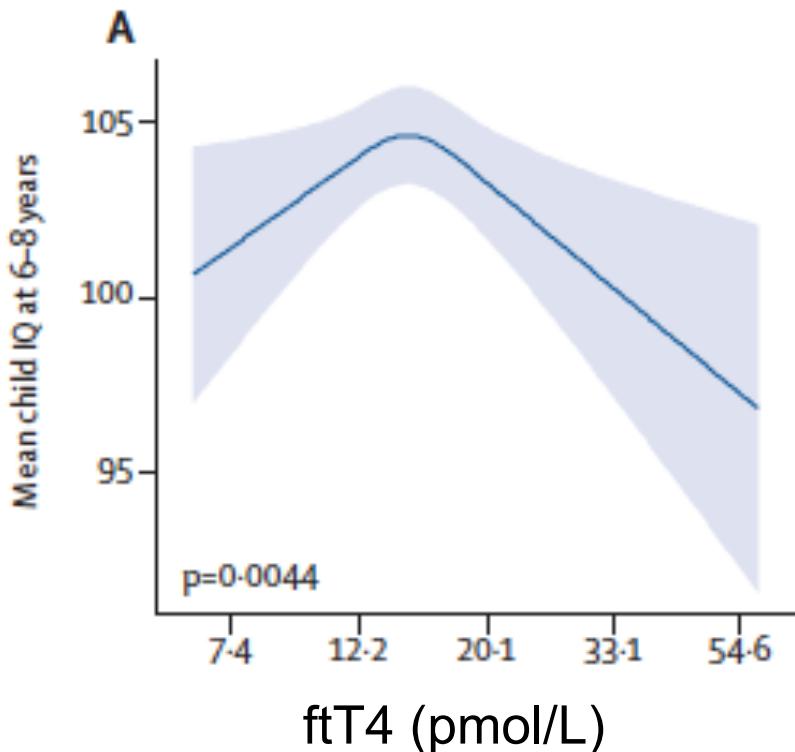
Gefahr der Übertherapie ?



~ 40 % Übersubstitution !

Zu viel ist auch nicht gut

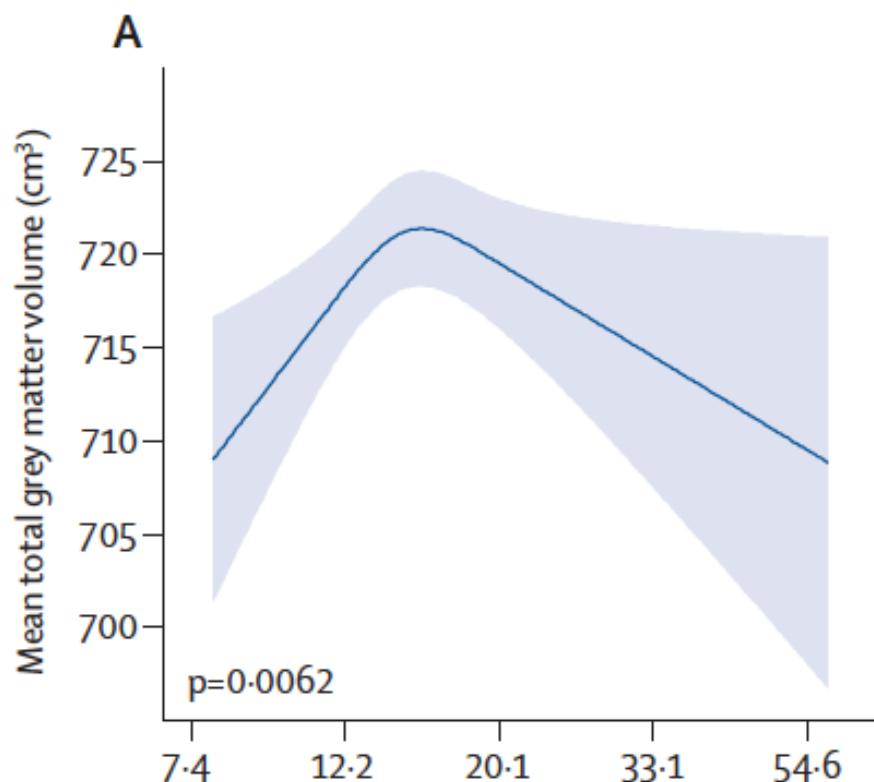
Generation R Study (Rotterdam)
Blutabnahme in der Schwangerschaft (< 18 SSW)
Nicht verbaler Intelligenztest der Kinder 6 LJ (n = 3839)



Korevaar et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2015

Zu viel ist auch nicht gut !

MRI Scan 8 LJ (n=646)



Korevaar et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2015

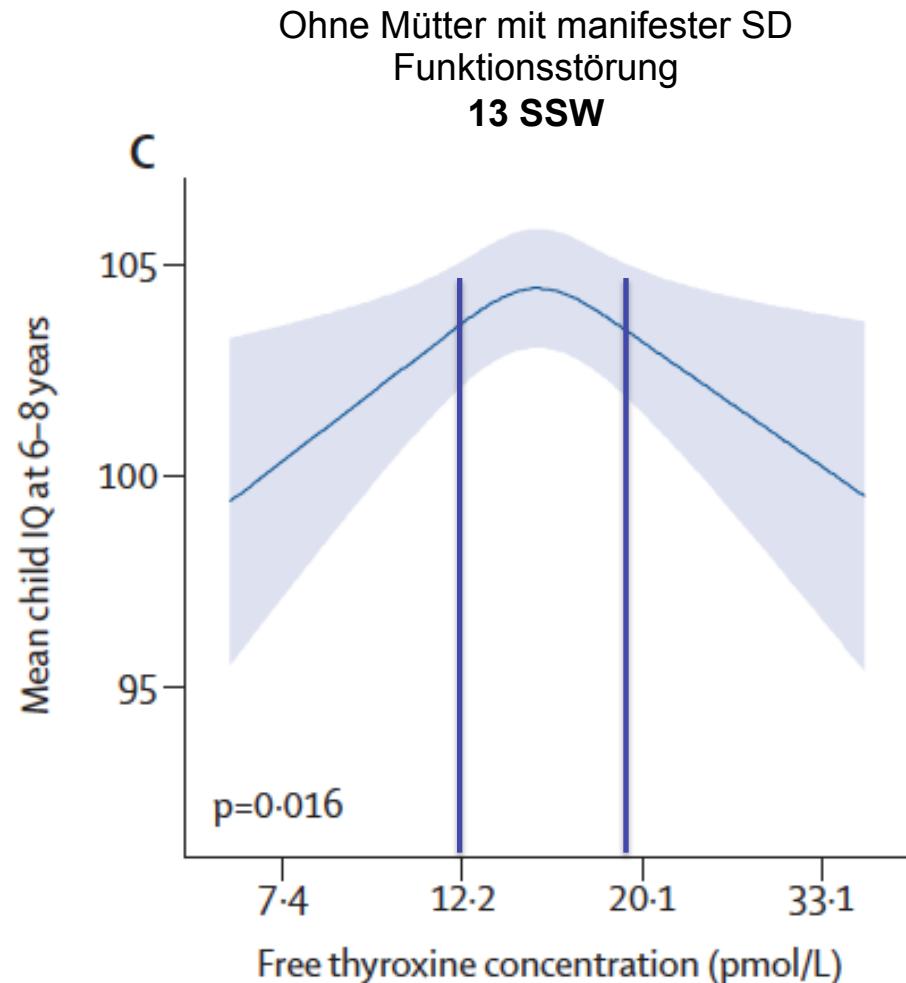
Therapieziel ?

> 19 Jahre 0.76 - 1.66 ng/dl

Schwangerschaft:

1. Trimenon 0,94 - 1,52 ng/dl
2. Trimenon 0,75 - 1,32 ng/dl
3. Trimenon 0,65 - 1,21 ng/dl

Nur schwache
Assoziation TSH mit
IQ !



Korevaar et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2015

TSH < 1 bei Kinderwunsch ?

**Was würden Sie basierend auf der vorhandenen
Evidenz empfehlen ?**

Vielen Dank !

