# Schilddrüsenmedikamente in der Schwangerschaft

Univ. Doz. Dr. Georg Zettinig Schilddrüsenpraxis Josefstadt, 1080 Wien



Fachordination für Nuklearmedizin Univ. Doz. Dr. Georg Zettinig

Laudongasse 12/8 1080 Wien Tel. 01/403 29 20

kontakt@schilddruesenpraxis.at www.schilddruesenpraxis.at

# Medikamente in der Schwangerschaft - 1

- Verunsicherung bei Arzt und Patient
- Beipacktext vermittelt meist Schwangerschaft / Stillzeit als Kontraindikation
- Beipacktext rechtlich bindend für Ärzte / Apotheker / Juristen?
- Off-Label-Use wird als haftungsrechtlich problematisch gesehen



## Medikamente in der Schwangerschaft - 2

- Unbehandelte Krankheiten können Mutter und/oder Kind gefährden
- Adäquate individualisierte Risikokommunikation auf Basis wissenschaftlicher Daten notwendig
  - Therapieabbrüche
  - Fehlbildungen durch Medikamente
  - unnötige vorgeburtliche Diagnostik
  - Abbrüche gewünschter und intakter Schwangerschaften
  - unnötiges Abstillen



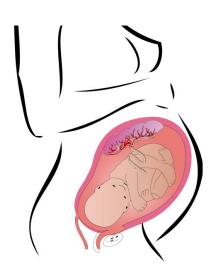
### 1. Trimester

- Fötus von der Plazenta umgeben
- Sycytiotrophoblasten überziehen die Chorionzotten als Barriere zwischen Mutter und Kind
- Keine freie Diffusion von Schilddrüsenhormon
- Zusätzlich zur Barriere aktiver Transport von SD-Hormon selbst noch im 3. Trimester (Chan SY, 2009)
  - Plazentare SD-Hormon-Transporter
  - SD-Hormon-Bindungsproteine
  - lodothyronin-Dejodinasen
  - Sulfotransferasen, Sulfatasen

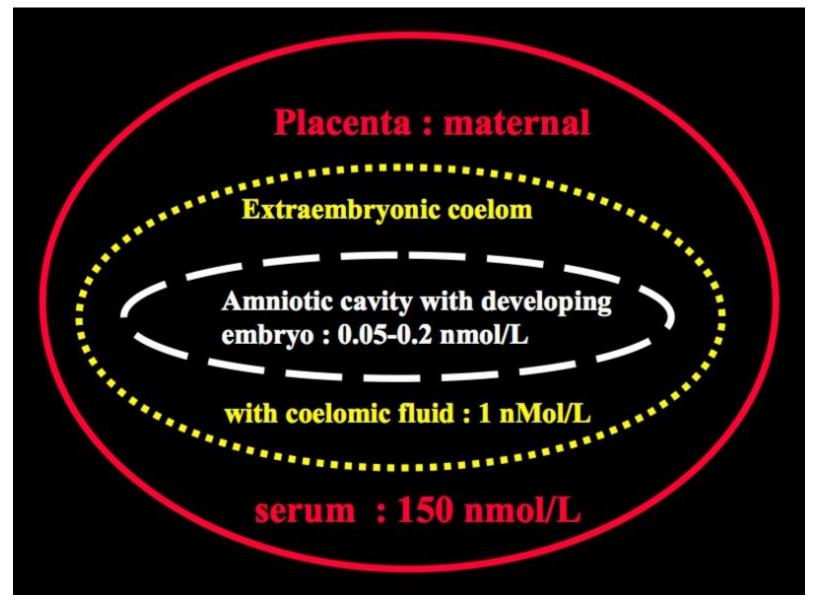


## Plazenta

- Schilddrüsenhormon für die Entwicklung der Plazenta selbst wichtig
- Plazenta konzentriert aktiv Jod
  - NIS-Expression korreliert mit Gestationsalter
  - steigt bei stärkerer Durchblutung der Plazenta
  - im Detail unklar
  - funktioniert sogar bei starken Raucherinnen mit hohen Thiocyanat-Spiegeln







Lazarus, J: Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. 2014, Endotext



# T4-Therapie in der Schwangerschaft

- Negro et al: Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function.
   J Endocrinol Invest. 2007;30:3-8.
- L-Thyroxin (1mcg/kg/day) wurde Frauen vor geplanter ivF gegeben (n=146)
- Bei TPO-positiven Frauen (n=42) Reduktion der Abortrate um 36 %



# Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications

Roberto Negro, Gianni Formoso, Tiziana Mangieri, Antonio Pezzarossa, Davide Dazzi, and Haslinda Hassan

Department of Endocrinology (R.N., G.F.), Azienda Ospedaliera LE/1, 73100 Lecce, Italy; Department of Obstetrics and Gynecology (T.M.), Casa di Cura "Salus", 72100 Brindisi, Italy; Department of Internal Medicine (A.P., D.D.), Azienda Ospedaliera PR, "Di Vaio" Hospital, 43036 Fidenza, Italy; and Endocrine Unit (H.H.), Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Hospital, Bandar Seri Begawan, Brunei Darussalam BA 1000

**Context:** Euthyroid women with autoimmune thyroid disease show impairment of thyroid function during gestation and seem to suffer from a higher rate of obstetrical complications.

**Objective:** We sought to determine whether these women suffer from a higher rate of obstetrical complications and whether levothyroxine  $(LT_4)$  treatment exerts beneficial effects.

Design: This was a prospective study.

**Setting:** The study was conducted in the Department of Obstetrics and Gynecology.

Patients: A total of 984 pregnant women were studied from November 2002 to October 2004; 11.7% were thyroid peroxidase antibody positive (TPOAb<sup>+</sup>).

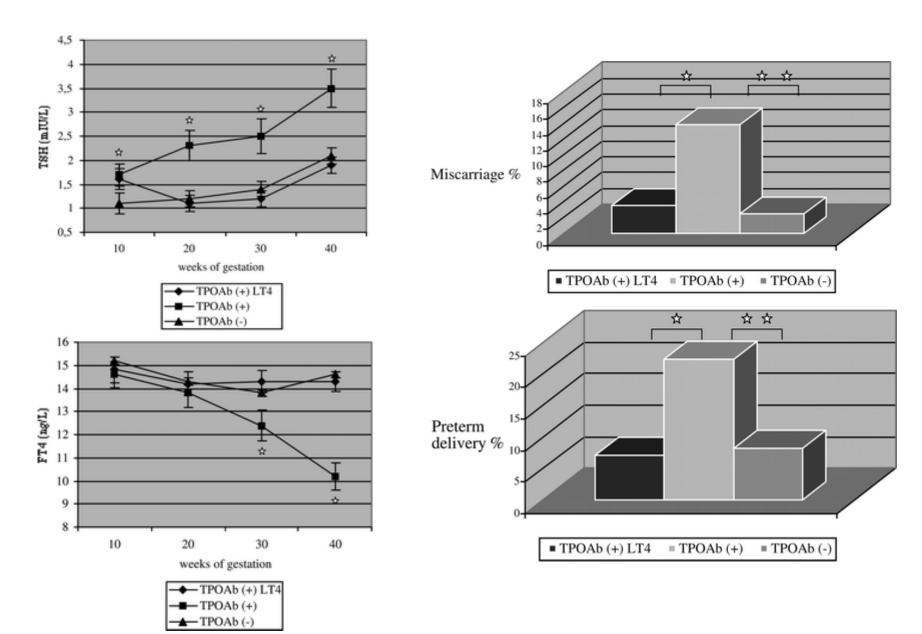
**Intervention:** TPOAb $^+$  patients were divided into two groups: group A (n = 57) was treated with LT $_4$ , and group B (n = 58) was not treated. The 869 TPOAb $^-$  patients (group C) served as a normal population control group.

Main Outcome Measures: Rates of obstetrical complications in treated and untreated groups were measured.

Results: At baseline, TPOAb $^+$  had higher TSH compared with TPOAb $^-$ ; TSH remained higher in group B compared with groups A and C throughout gestation. Free T $_4$  values were lower in group B than groups A and C after 30 wk and after parturition. Groups A and C showed a similar miscarriage rate (3.5 and 2.4%, respectively), which was lower than group B (13.8%) [P < 0.05; relative risk (RR), 1.72; 95% confidence interval (CI), 1.13–2.25; and P < 0.01; RR = 4.95; 95% CI = 2.59–9.48, respectively]. Group B displayed a 22.4% rate of premature deliveries, which was higher than group A (7%) (P < 0.05; RR = 1.66; 95% CI = 1.18–2.34) and group C (8.2%) (P < 0.01; RR = 12.18; 95% CI = 7.93–18.7).

Conclusions: Euthyroid pregnant women who are positive for TPOAb develop impaired thyroid function, which is associated with an increased risk of miscarriage and premature deliveries. Substitutive treatment with LT<sub>4</sub> is able to lower the chance of miscarriage and premature delivery. (*J Clin Endocrinol Metab* 91: 2587–2591, 2006)

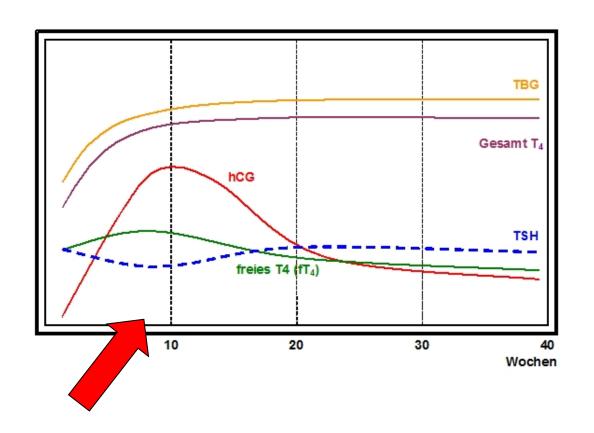






JCEM 2006; 2587-2591

# Schilddrüse und Schwangerschaft









Zettinig 2016

# Basedow - Komplikationen in der Schwangerschaft - 1

- Mutter
  - Nebenwirkungen der Thyreostatika
  - Linksventrikuläre Dysfunktion
- Geburtshilflich antepartum
  - Abort, vorzeitige Wehen, Totgeburt
  - Schwangerschaftshypertonie
  - Fetale Schilddrüsendysfunktion
- Geburtshilflich intrapartum
  - Fetal distress, Frühgeburt, Primärer Kaiserschnitt
  - Plazentalösung, postpartale Blutung



# Basedow - Komplikationen in der Schwangerschaft - 2

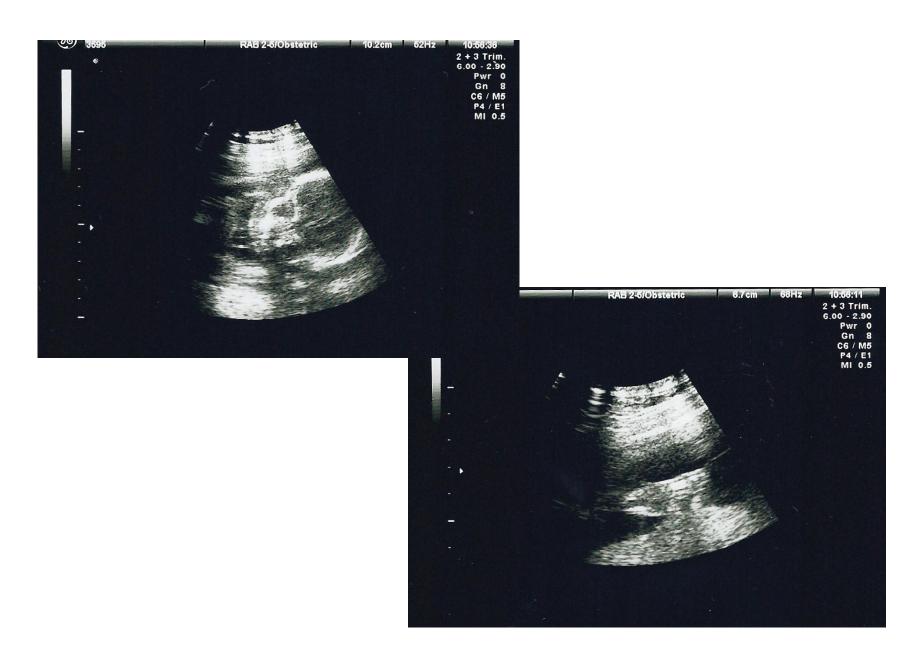
#### Neonataler Outcome

- Geburtsgewicht < 2500 g</li>
- Makrosomie >4000 g
- Apgar scores
- NCU admission
- Respiratory Distress Syndrome (RDS)
- Kongenitale Abnormalitäten
- Schilddrüsenfehlfunktion



## Fetale Hyperthyreose

- Sehr selten, aber potentiell tödlich
  - Aktiver Basedow
  - Zustand nach ablativer Therapie bei Mb. Basedow (Operation oder Radiojod)
  - Mütter mit Thyreoidektomie im 2. Trimester bei Mb. Basedow
- TRAK-Bestimmung 22.-26. Woche
- Wenn TRAK 3-5 fach erh
   öht fetale Evaluation





# Fetale Hypothyreose

- Inhibitorische TRAK k\u00f6nnen ebenfalls die Plazenta passieren (Matsuura et al, Ped Res 1997, Evans et al, Eur J Endocrinol 2004)
- Fetale Hypothyreose durch Überdosierung der thyreostatischen Therapie



## Neonataler Kropf

- Wachstumsstimulierender Effekt des maternalen TRAK
- Inhibitorischer Effekt der Thyreostatika auf die fetale Schilddrüse
- Daher beim Neugeborenen mit Struma von Überfunktion bis zu Unterfunktion alles möglich



## Neonatale Überfunktion

- 1-5 % der Neugeborenen von Basedow-Müttern haben eine Überfunktion
- Meist Balance zwischen stimulierenden und inhibierenden TRAK, mütterliche thyreostatische Therapie
- Inzidenz der neonatalen Hyperthyreose ist nicht direkt mit der mütterlichen Schilddrüsenfunktion assoziiert
- Risikofaktoren:
  - bereits betroffenes Baby,
  - St. p. RJ,
  - erhöhter TRAK bei Entbindung

Polak et al, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004, Mitsuda et al, Obstet Gynecol 1992



## Neonatale Unterfunktion

- Babys von Müttern mit unkontrollierter Überfunktion können eine neonatale Hypothyreose entwickeln
- Hohe mütterliche T4-Spiegel passieren die Plazentaschranke und supprimieren das fetale TSH
- Niedriges neonatales fT4 und TSH
- Normalisierung meist in den ersten Wochen postpartal



# Welche Medikamente?



## Thyreostatika

- Thiamazol "Thiamazol Sandoz" 20 mg
- Carbimazol in Österreich nicht mehr im Handel
- Propylthiouracyl "Prothiucil" 20 mg





## Dosierung

- 10 mg Thiamazol äquivalent zu 16 mg Carbimazol (HWZ ca. 24 h)
- PTU: HWZ wesentlich kürzer, auf mehrere Einzelgaben verteilen, Dosierung 15-mal höher als Thiamazol
- Achtung: In anderen Ländern andere Wirkstoffmenge pro Tablette
- Faustregel: ¼ Thiamazol 20 mg jeden 2. Tag entspricht
   1 Tabl. PTU 20mg



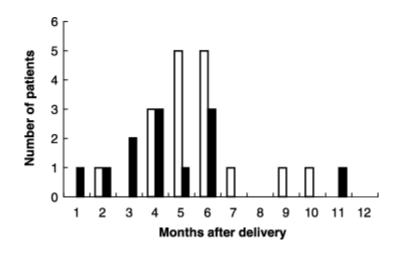
# Thyreostatika in der Schwangerschaft

- Kontrolle der mütterlichen Stoffwechsellage
- Ziel: hochnormale Funktion bzw. grenzwertige Überfunktion (Momotani N Engl J Med 1986)
- Vermeidung fetaler Hyperthyreose bzw. fetaler Hypothyreose
- Thiamazol: initial 10-20 mg tgl.
- PTU: initial 100-450 mg tgl. auf 3 Dosen
- innerhalb von Wochen Dosisreduktion auf die Hälfte



## Postpartal

- Rezidive häufig
- Nakagawa et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2002
   Niedrig dosierte Thiamazol-Therapie über die Schwangerschaft vermindert postpartale Rezidive.



Retrospektiv, nicht randomisiert 71% vs. 29%, 17/24 vs 12/41, p<0.01



# Kombinationstherapie

- Diaplazentare Passage der Thyreostatika hoch
- Diaplazentare Passage von T4 im Vergleich vernachlässigbar

In der Schwangerschaft kontraindiziert!



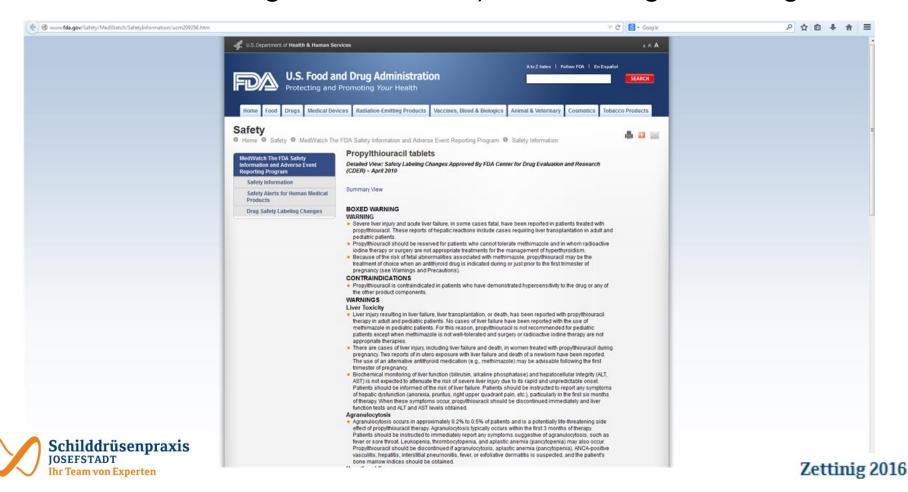
### Kontrollschemata

- Kontrollen in 2- bis 4-wöchigen Intervallen
- TRAK-Messungen essentiell
- Klassischer Verlauf des Mb. Basedow: Besserung im 2.
   Trimenon
- Bei euthyreoten Patienten mit St. p. Basedow sequentielle TRAK-Messungen nicht verpflichtend
- Bei Immunthyreopathie zumindest einmal TRAK-Bestimmung in der Schwangerschaft



## Welches Thyreostatikum?

 PTU, Thiamazol und Carbimazol (das in der Leber in Thiamazol umgewandelt wird) wirken vergleichbar gut.



## **Thiamazol**

### Aplasia Cutis

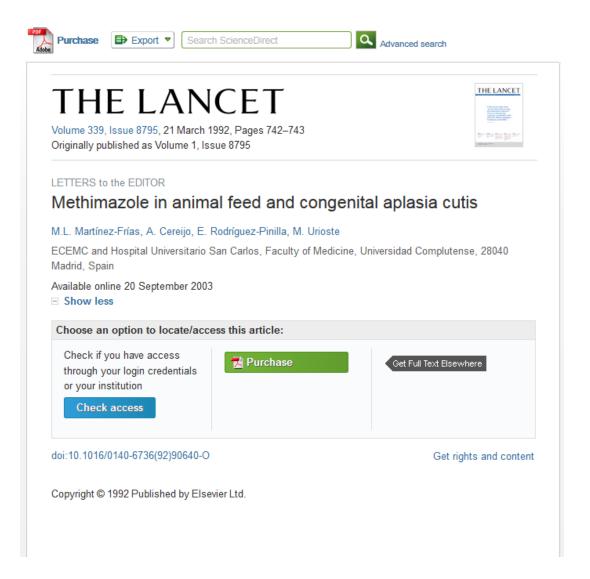
- 0.03 % spontanes Vorkommen
- Milham & Elledge (1972): 12 Fälle über 6 Monate im Bundesstaat Washington, 2 der Mütter nahmen Thiamazol
- Zwei weitere Fallberichte
- Van Dijke (1984): kein Zusammenhang
- Momotani (1984) 243 thiamazolbehandelte Mütter, keine Aplasia Cutis dabei
- einzelne weitere Fallberichte

### Thiamazolinduzierte Embryopathie

- Aplasia Cutis, Choanalatresie, tracheo-ösophageale Fisteln, hypoplastische Brustwarzen, Gesichtsanomalien, psychomotorische Verzögerung
- 8 Fälle insgesamt beschrieben



Inzidenz der Aplasia Cutis in jenen Regionen Spaniens dreifach erhöht, in denen Thiamazol illegal ins Tierfutter gemischt wird





## **Prothiucil**

- Es gibt keinen einzigen Fallbericht über Kinder von PTU behandelten Müttern
- PTU passiert leichter die Plazentaschranke
- Der sicher seltene, aber potentiell mögliche Zusammenhang zwischen Thiamazol und fetalen Anomalien in der Frühschwangerschaft spricht im ersten Trimenon eher für Prothiucil



## Betablocker

- Propranolol kann transient zur symptomatischen Behandlung gegeben werden
- Keine signifikanten teratogenen Effekte berichtet
- Bei Langzeitbehandlung verzögertes intrauterines Wachstum möglich (Redmond, Semin Perinatol 1982)



THYROID Volume 21, Number 10, 2011 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2011.0087

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

The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

Alex Stagnaro-Green (Chair), Marcos Abalovich, Erik Alexander, Fereidoun Azizi, Jorge Mestman, Roberto Negro, Angelita Nixon, Elizabeth N. Pearce, Offie P. Soldin, Scott Sullivan, and Wilmar Wiersinga

#### INTRODUCTION

PREGNANCY HAS A profound impact on the thyroid gland and thyroid function. The gland increases 10% in size during pregnancy in iodine-replete countries and by 20%–40% in areas of iodine deficiency. Production of thyroxine

Knowledge regarding the interaction between the thyroid and pregnancy/the postpartum period is advancing at a rapid pace. Only recently has a TSH of 2.5 mIU/L been accepted as the upper limit of normal for TSH in the first trimester. This has important implications in regards to interpretation of the literature as well as a critical impact for



#### RECOMMENDATION 8

SCH has been associated with adverse maternal and fetal outcomes. However, due to the lack of randomized controlled trials there is insufficient evidence to recommend for or against universal LT<sub>4</sub> treatment in TAb— pregnant women with SCH. Level I-USPSTF

#### RECOMMENDATION 9

Women who are positive for TPOAb and have SCH should be treated with LT<sub>4</sub>. Level B-USPSTF

Dissent from one committee member: There is no consistent prospective evidence demonstrating that women who are TPOAb+, but who have SCH only, achieve maternal or perinatal benefit from  $LT_4$  treatment. Correspondingly, there is no indication to treat women who are TPOAb+ and have SCH with  $LT_4$ .



#### ■ RECOMMENDATION 22

In the presence of a suppressed serum TSH in the first trimester (TSH < 0.1 mIU/L), a history and physical examination are indicated. FT<sub>4</sub> measurements should be obtained in all patients. Measurement of TT<sub>3</sub> and TRAb may be helpful in establishing a diagnosis of hyperthyroidism. Level B-USPSTF

#### ■ RECOMMENDATION 23

There is not enough evidence to recommend for or against the use of thyroid ultrasound in differentiating the cause of hyperthyroidism in pregnancy. Level I-USPSTF

#### ■ RECOMMENDATION 24

Radioactive iodine (RAI) scanning or radioiodine uptake determination should not be performed in pregnancy. Level D-USPSTF



#### ■ RECOMMENDATION 28

PTU is preferred for the treatment of hyperthyroidism in the first trimester. Patients on MMI should be switched to PTU if pregnancy is confirmed in the first trimester. Following the first trimester, consideration should be given to switching to MMI. Level I-USPSTF

#### ■ RECOMMENDATION 35

MMI in doses up to 20–30 mg/d is safe for lactating mothers and their infants. PTU at doses up to 300 mg/d is a second-line agent due to concerns about severe hepatotoxicity. ATDs should be administered following a feeding and in divided doses. Level A-USPSTF



#### Clinical Practice Guideline

#### Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Linda Barbour, Rhoda H. Cobin, Creswell J. Eastman, John H. Lazarus, Dominique Luton, Susan J. Mandel, Jorge Mestman, Joanne Rovet, and Scott Sullivan

University of Rhode Island (L.D.-G.), Providence, Rhode Island 02881; Durand Hospital and Favaloro University (M.A.), C1078AAI Buenos Aires, Argentina; Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School (E.K.A.), Boston, Massachusetts 02115; Kuma Hospital (N.A.), Kobe 650-0011, Japan; University of Colorado School of Medicine (L.B.), Aurora, Colorado 80217; Mount Sinai School of Medicine (R.H.C.), New York, New York 10029; University of Sydney Medical School (C.J.E.), Sydney, NSW 2006, Australia; Cardiff University Medical School and University Hospital of Wales (J.H.L.), Cardiff CF14 4XW, United Kingdom; Hôpital Bichat and Beaujon Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris VII (D.L.), Paris 75018, France; University of Pennsylvania School of Medicine (S.J.M.), Philadelphia, Pennsylvania 19104; Keck School of Medicine, University of Southern California (J.M.), Los Angeles, California 90089; Hospital for Sick Children (J.R.), Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8; and Medical University of South Carolina (S.S.), Charleston, South Carolina 29403

Objective: The aim was to update the guidelines for the management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum published previously in 2007. A summary of changes between the 2007 and 2012 version is identified in the Supplemental Data (published on The Endocrine Society's Journals Online web site at http://jcem.endojournals.org).

Evidence: This evidence-based guideline was developed according to the U.S. Preventive Service Task Force,



## **Endocrine Society Guidelines**

- Oberer TSH-Wert < 2.5 mIU/I (3 mIU/I in 2. und 3. Trimenon)</li>
- Behandlung der subklinischen Hypothyreose mit T4 bei subklinischer Hypothyreose, wenn TPO positiv
- Manifeste Hyperthyreose behandeln, fT4 knapp über dem oberen Normwert nichtschwangerer Frauen
- PTU im 1. Trimester 1. Wahl, ab 2. Trimester umstellen
- Keine Angaben bzgl. Stillen und Therapie



## Beipacktext - Prothiucil Tabletten 20 mg

- Während einer Schwangerschaft nur bei begründeter Indikation und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anwenden.
- Wegen der Gefahr von Hypothyreosen und Struma beim Neugeborenen möglichst niedrig dosieren.
- Die Schilddrüsenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis gegebenenfalls neu festzulegen.
- Bei einer Anwendung in der Stillzeit ist ein Abstillen angezeigt.



## Beipacktext - Thiamazol Sandoz Tabletten 20 mg

- Unbehandelte Hyperthyreosen können in der Schwangerschaft zu schwerwiegenden Komplikationen wie Frühgeburten und Missbildungen führen.
- Jedoch werden auch Hypothyreosen, bedingt durch eine nicht adäquat dosierte Thiamazol-Therapie, mit einer Neigung zu Fehlgeburten in Zusammenhang gebracht.
- Bei nicht angemessener Dosierung kann dies zur Entwicklung einer Struma und Hypothyreose beim Feten sowie zu einem erniedrigten Geburtsgewicht führen.



## Beipacktext - Thiamazol Sandoz Tabletten 20 mg

- Bei Neugeborenen, deren Mütter mit Thiamazol behandelt wurden, gab es wiederholt Berichte von partieller Aplasia cutis im Kopfbereich. Dieser Defekt heilte nach wenigen Wochen spontan ab.
- Darüber hinaus wurde ein bestimmtes Missbildungsmuster mit einer hoch dosierten Thiamazol-Behandlung in den ersten Schwangerschaftswochen in Zusammenhang gebracht, z.B. Choanalatresie, Ösophagusatresie, hypoplastische Brustwarzen, verzögerte geistige sowie motorische Entwicklung. Im Gegensatz dazu haben verschiedene Fallstudien zur pränatalen Thiamazol-Exposition weder morphologische Entwicklungsstörungen noch eine Beeinflussung der Schilddrüsenentwicklung oder der physischen und intellektuellen Entwicklung der Kinder erkennen lassen.



## Beipacktext - Thiamazol Sandoz Tabletten 20 mg

- Thiamazol geht in die Muttermilch über und kann dort dem mütterlichen Serumspiegel entsprechende Konzentrationen erreichen, sodass die Gefahr einer Schilddrüsenunterfunktion beim Säugling besteht.
- Unter der Therapie mit Thiamazol kann gestillt werden, jedoch dürfen nur niedrige Dosen bis zu 10 mg/Tag ohne zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen zur Anwendung kommen.
- Die Schilddrüsenfunktion des Säuglings ist regelmäßig zu kontrollieren.





Bilderabfrage auf www.google.at "Schwangerschaft Vitamine", abgerufen am 10. 3. 2016



# Schilddrüsendialog 2018 Save the Date:

15.-17. 3. 2018 in Seefeld



