Thyreostatika in Schwangerschaft und Stillzeit

Thomas Böhler
LKH Feldkirch, Abteilung für Nuklearmedizin

15.11.2019

THYROID
Volume 27, Number 3, 2017
© American Thyroid Association
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2016.0457

SPECIAL ARTICLE

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,[1,*] Elizabeth N. Pearce,[2,*] Gregory A. Brent,[3] Rosalind S. Brown,[4] Herbert Chen,[5] Chrysoula Dosiou,[6] William A. Grobman,[7] Peter Laurberg,[8,†] John H. Lazarus,[9] Susan J. Mandel,[10] Robin P. Peeters,[11] and Scott Sullivan[12]

ATA-Guidelines 2017 für Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft

Background: Thyroid disease in pregnancy is a common clinical problem. Since the guidelines for the management of these disorders by the American Thyroid Association (ATA) were first published in 2011, signif-

European Thyroid Journal

Guidelines

Eur Thyroid J 2018;7:167–186
DOI: 10.1159/000490384

Received: April 26, 2018
Accepted after revision: May 24, 2018
Published online: July 25, 2018

2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism

George J. Kahaly[a] Luigi Bartalena[b] Lazlo Hegedüs[c] Laurence Leenhardt[d] Kris Poppe[e] Simon H. Pearce[f]

[a]Department of Medicine I, Johannes Gutenberg University (JGU) Medical Center, Mainz, Germany; [b]Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy; [c]Department of Endocrinology and Metabolism, Odense University Hospital, Odense, Denmark; [d]Thyroid and Endocrine Tumors Unit, Pitié Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, Paris, France; [e]Endocrine Unit, CHU Saint-Pierre, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium; [f]Department of Endocrinology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

ETA-Guidlines 2018 für Therapie des Morbus Basedow

Thyreostatika

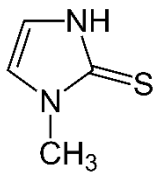
Thyreostatika hemmen die SD-Hormonproduktion

-> Bei überaktiver SD = **Produktionshyperthyreose**, v.a. Morbus Basedow, bei SD-Autonomie (v.a. zur Überbrückung bis zur definitiven Therapie), bei iodinduzierter Hyperthyreose

-> **Nicht indiziert** bei **Zerfallshyperthyreose** - Freisetzung von SD-Hormon bei Gewebszerfall, selbstlimitiert, z.B. Hashitoxikose, Thyreoiditis de Quervain

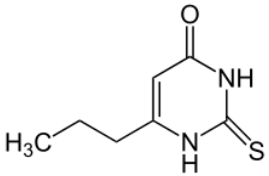
Thyreostatika in der Schwangerschaft

- Thiamazol (= Methimazol, MMI, Thiamazol Sandoz®):
  20 mg Tabletten
  Tagesdosis in 1 Einzeldosis



- (Carbimazol (CBZ): in Österreich nicht verfügbar)

- Propylthiouracil (Prothiucil®, PTU): 20 mg Tabletten
  Deutsches Präparat: „Propycil“: 50 mg Tabletten
  Tagesdosis nach Möglichkeit in 2-3 Einzeldosen (kurze HWZ)



-> können die Plazenta passieren und signifikanten Effekt auf die fetale/neonatale Schilddrüsenfunktion haben

Thyreostatika - Nebenwirkungen

- Nebenwirkungen sind in der Regel dosisabhängig
- Häufig (ETA: 1-5 %, ATA: 3-5 %): Hautausschlag, Urtikaria, Arthralgie, Polyarthritis, Fieber, transiente milde Leukopenie
- Gelegentlich (0,1 – 1 %): gastrointestinale Beschwerden, Störungen des Geschmacks- und Geruchsempfindens, **Agranulozytose** (ETA: 0,28 %, ATA: 0,15%), Panzytopenie
- Selten (<0,1 %):
  - Thiamazol + Prothiucil: cholestatischer Ikterus
  - Prothiucil: **akute Hepatitis/Leberversagen**, lupus-ähnliche Vaskulitis, Hypoglykämie, aplastische Anämie, Thrombozytopenie

Thyreostatika – Teratogenität ?

- Thiamazol:
  - Missbildungen bei insgesamt 2-4 % der Kinder, die in der Frühschwangerschaft (v.a. 6.-10. SSW) Thiamazol ausgesetzt waren
  - Aplasia cutis, faziale Dysmorphien, Choanal- oder Ösophagusatresie, Bauchwanddefekte (inkl. Umbilikozele), Defekte im Bereich der Augen und der ableitenden Harnwege, Ventrikelseptumdefekt

- Prothiucil:
  - lange als sicher angesehen
  - 2013 dänische Studie (Andersen et al.): Missbildungen in 2-3 % der Kinder, die in der Frühschwangerschaft Prothiucil ausgesetzt waren.
  - v.a. Gesichts- und Halszysten, Anomalien im männlichen Urogenitaltrakt

    -> oft erst später im Leben entdeckt

Thiamazol oder Prothiucil?

- Nebenwirkungsprofil für Prothiucil etwas ungünstiger als für Thiamazol, v.a. höhere Hepatotoxizität

-> **Im Allgemeinen: Thiamazol Thyreostatikum der 1. Wahl**

- Missbildungen bei Thiamazol + Prothiucil ähnlich häufig

  ABER: Prothiucil-assoziierte Geburtsfehler weniger schwer als die Thiamazol-assoziierten

-> **AUSNAHME**: **1. Trimenon der Schwangerschaft - Prothiucil 1. Wahl**

Hyperthyreose in der Schwangerschaft - Ursachen

- Transiente HCG-induzierte Hyperthyreose: 1-3 % der Schwangerschaften

  assoziiert mit Hyperemesis, TSH-ähnliche Wirkung von ß-HCG am TSH-Rezeptor: TSH kann erniedrigt/supprimiert sein, T3/T4 möglicherweise erhöht, Normalisierung am Anfang des 2. Trimenons -> i.d.R. keine Thyreostatika, ggf. symptomatische Therapie (ß-Blocker)

- Morbus Basedow: 0,4 – 1,0 % der Frauen vor einer Schwangerschaft, ca. 0,2 % der Frauen während einer Schwangerschaft

- Schilddrüsenautonomie: bei Schwangeren selten (SD-Autonomie selten vor 40. Lebensjahr)

- Thyreoiditis (mit Zerfallshyperthyreose): weniger häufig

- Sehr selten: TSH-produzierendes Hypophysenadenom, Struma ovarii, funktionelle Metastasen eines SD-Ca, Mutationen des TSH-Rezeptors

- Übersubstitution mit SD-Hormonen (Hyperthyreosis factitia)

Morbus Basedow in der Schwangerschaft

- Vorbestehender Mb. Basedow bei Schwangerschaftsbeginn:
  - Bei Euthyreose unter niedrigdosierter Thyreostase, TRAk nicht mehr erhöht (geringes Risiko für baldiges Hyperthyreose-Rezidiv)

    -> Absetzen erwägen (ATA + ETA: schwache Empfehlung)

    Thiamazol < 5-10 mg/Tag,

    Prothiucil: ETA < 50-100 mg/Tag bzw. ATA < 100-200 mg/Tag

  - Falls Thyreostatika abgesetzt – klinische und laborchemische Kontrolle (TSH, fT4) initial alle 1-2 Wochen, bei weiterbestehender Euthyreose Ausweitung des Kontrollintervalls auf 2-4 Wochen.

Thyreostatische Therapie des Morbus Basedow in der Schwangerschaft

- Im 1. Trimenon (bis zur 16. SSW)
  - Bei ED initiale Behandlung mit Prothiucil
  - falls Patientin bereits mit Thiamazol behandelt wird -> Wechsel auf Prothiucil

- Möglichst niedrige Dosis (Teratogenität + mögliche fetale Hypothyreose)

  -> keine Kombinationstherapie („2-Zügel-Therapie“, „block and replace“): höhere Thyreostatikadosis, diaplazentare Passage von T4 deutlich geringer

  -> Ziel: <u>fT4 am oberen Rand des Normbereichs oder auch leicht darüber</u>

- Kontrolle der SD-Werte TSH, fT4, (fT3) alle 2-4 Wochen (je nach Stabilität des SD-Funktion)

- Evtl. symptomatische Therapie mit ß-Blocker (Popranolol/Inderal®)

Dosierung

- ED Morbus Basedow während Schwangerschaft - initiale tägliche Thyreostatika-Dosis (abhängig vom Grad der Hyperthyreose):
  - ETA: Thiamazol 5-15 mg bzw. Prothiucil 50-200 mg
  - ATA: Thiamazol 5-30 mg (typischerweise 10-20 mg) bzw.
    Prothiucil 100-600 mg (typischerweise 200-400 mg)

- **Äquivalenzdosis Thiamazol : Prothiucil ?**
  - ATA: äquivalente Dosis Thiamazol : Prothiucil = 1:20
  - ETA: Empfohlene Dosen -> Thiamazol : Prothiucil = eher 1:10 bis 1:13
  - Fachinformation (Austria Codex): Thiamazol: max. 40 mg täglich, Prothiucil max. 300 mg täglich (in schweren Fällen bis 600 mg)
    -> wäre ein Verhältnis von 1 : 7,5 (bis 1 : 15)

Thyreostatische Therapie des Morbus Basedow in der Schwangerschaft

- Falls nach der 16. SSW thyreostatische Therapie notwendig:
  - ETA: schwache Empfehlung zum Wechsel auf Thiamazol
  - ATA: keine Empfehlung bzgl. Wechsel auf Thiamazol vs. Weiterführen von PTU (da im Rahmen der Umstellung möglicherweise suboptimale Therapieeinstellung)

- Absetzen der Thyreostatika im 3. Trimenon in 20-30% der Patientinnen möglich (generelle Abnahme der thyreoidalen Autoimmunität)

- Postpartaler Anstieg der thyreoidalen Autoimmunität

  -> Zunahme d. Risikos für ein Basedow-Rezidiv (oder Basedow-ED)

Thyreostatika-Nebenwirkungen: Management

- Geringfügige Nebenwirkungen (z.B. Ausschlag):
  - Antihistaminika (ohne Absetzen der Thyreostatika), evtl. Wechsel des Thyrostatikums

- Schwere Nebenwirkungen:
  - Absetzen der Thyreostatika (Wechsel nicht empfohlen) -> symptomatische Therapie mit Betablockern und ggf. frühzeitige OP

Überwachung von weißem Blubild / Leberwerten?

- Routinemäßige Kontrollen von WBB und Leberparametern wird weder in ATA- noch ETA-Guidelines empfohlen
- Kontrolle des WBB bei Symptomen einer Agranulocytose (Fieber, Pharyngitis)
- Kontrolle der Leberparameter bei Symptomen für Hepatotoxizität (Ikterus, heller Stuhl, dunkler Urin)

Mütterliche TRAk <–> Kind

- Prinzipiell können TRAk die Plazenta passieren, neben den „klassischen“ stimulierenden TRAk auch blockierende TRAk möglich

- Mütterliche TRAk können neonatale SD-Funktionsstörung bewirken:
  - neonatale Hyperthyreose (1-2 % der Mütter mit Basedow, stimulierende TRAk): in der Regel transient (1-3 Monate)

    -> Thyreostatische Therapie
  - seltener neonatale Hypothyreose (blockierende TRAk), transient (ca. 3 Monate)

    -> SD-Hormonsubstitution

TRAk-Bestimmung

- Bei Bestätigung der Schwangerschaft bei allen Pat. mit M. Basedow in der Anamnese (auch nach SD-Ablation!)

- Wenn TRAk erhöht bzw. bei notwendiger thyreostatischer Therapie:
  - nochmalige Bestimmung der TRAk in der 18. – 22. SSW
  - nochmalige Bestimmung der TRAk in der 30. – 34. SSW

-> Evaluierung der Notwendigkeit neonataler / postnataler Überwachung

- Falls mütterliche TRAk zu irgendeinem Zeitpunkt > 3x oberer Normwert
  -> fetale Überwachung – Sonographie (HF, Wachstum, Fruchtwasservolumen, Struma?), Cordozentese nur in Ausnahmefällen

Thyreostatika bei SD-Autonomie in der Schwangerschaft

- Im Gegensatz zum Morbus Basedow: keine TRAk -> fetale SD nicht stimuliert -> höheres Risiko für fetale Hypothyreose unter Thyreostatika

- Wenn während der Schwangerschaft Thyreostatika notwendig:
  -> Überwachung des Fötus hinsichtlich fetaler Struma und Zeichen einer Hypothyreose während der 2. Hälfte der Schwangerschaft

- Möglichst niedrige Dosierung der Thyreostatika – Ziel: fT4 am oberen Rand des Normbereichs oder auch etwas darüber

Thyreostatische Therapie in der Stillzeit

- Fachinformation für Thiamazol:

  „Thiamazol geht in die Muttermilch über und kann dort dem mütterlichen Serumspiegel entsprechende Konzentrationen erreichen, so dass 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**."

- Fachinformation für Prothiucil:

  „Propylthiouracil tritt in die Muttermilch über. Eine **besondere Überwachung des Kindes ist erforderlich**, da Einzelfälle von Hypothyreosen beschrieben wurden."

Thyreostatika -> Muttermilch? (ATA-Guidelines)

- Thiamazol und Prothiucil in Muttermilch nachweisbar
- Kampmann et al. 1980: 0,007% – 0,077% der von der Mutter eingenommenen Prothiucil-Dosis in der Muttermilch in den 4 h nach der Einnahme nachweisbar.
  - stillende Mutter unter Prothiucil 200 mg 3xtgl. gibt über die Muttermilch 0,149 mg Prothiucil an ihr Kind weiter
  - Weitere Studien bestätigten normale SD-Funktion bei gestillten Kindern (2 mit erhöhtem TSH innerhalb von 1 Woche nach Geburt, danach Normalisierung trotz weiterem Stillen - durch diaplazentaren PTU-Transport vor der Geburt bedingt)
- Studien für Thiamazol (+ Carbimazol) zeigten einen etwas höheren Transfer in die Muttermilch: 0,1% – 0,2% der eingenommenen Dosis in die Muttermilch
  - Johansen et al. 1982: 40 mg von Mutter eingenommenes Thiamazol -> 0,07 mg an gestilltes Kind
  - Mehrere Studien bzgl. Auswirkungen auf die kindlichen SD-Funktion: praktisch alle normale SD-Funktion (sogar bei überbehandelten, hypothyreoten Müttern)
  - Azizi et al. 1996: auch keine negativen Auswirkungen auf den IQ der gestillten Kinder

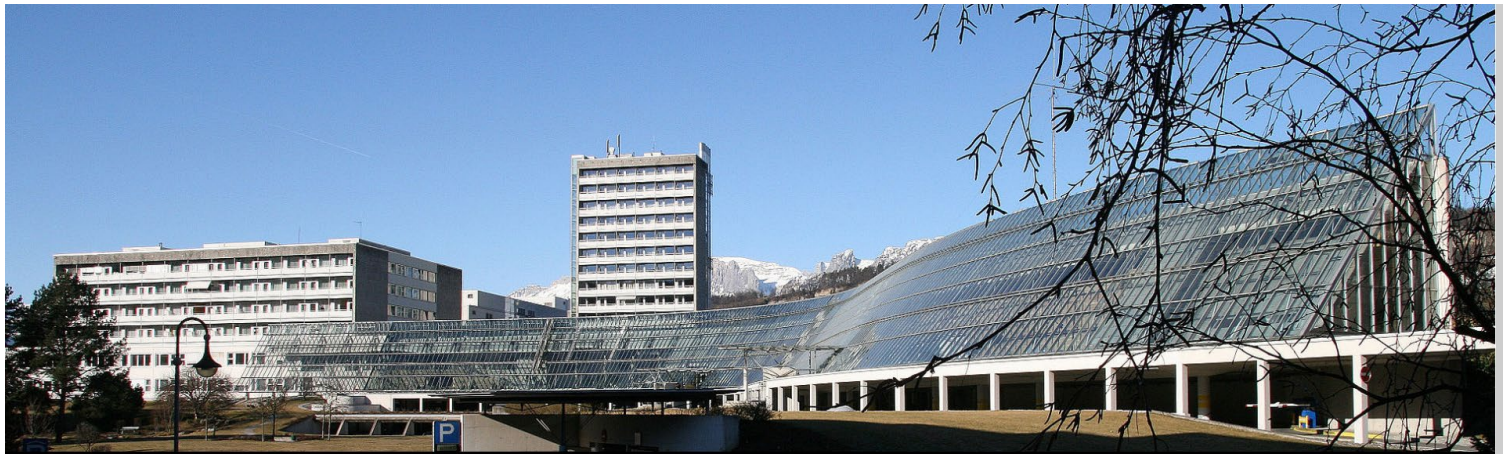
Thyreostatische Therapie in der Stillzeit

- ATA: Thyreostatika in niedrigen bis mittleren Dosen laut den vorliegenden Daten bzgl. Auswirkungen auf gestillte Kinder als sicher einzustufen
- ETA: geringe Thyreostatika-Dosen sicher für Mutter und Kind

- Sicherheitshalber Empfehlung zur Dosisbegrenzung:
  - ATA: **Thiamazol max. 20 mg täglich, Prothiucil max. 450 mg tgl.**
    - routinemäßige pädiatrische Kontrollen des gestillten Kindes, keine Routinebestimmungen der SD-Werte des Kinds
  - ETA: **Thiamazol < 20 mg tgl. bzw. Prothiucil < 250 mg tgl. sicher**
    - Thiamazol bevorzugt (Prothiucil-mediierte Hepatotoxizität)
    - Tagesdosis nach Möglichkeit in mehrere Einzeldosen aufteilen, Einnahme nach dem Stillen

Zusammenfassung

- Thyreostatika bei Produktions-Hyperthyreose in der Schwangerschaft (v.a. Morbus Basedow, selten Autonomie)
  -> Im 1. Trimenon Prothiucil 1. Wahl, sonst Thiamazol
- Basedow unter niedrigdosierter Thyreostase zu Schwangerschaftsbeginn
  -> Absetzen möglich? (v.a. wenn TRAk nicht mehr erhöht)
- Möglichst niedrige Thyreostatika-Dosis und regelm. Labor-Ko (alle 2-4 Wo)
  -> Dosisanpassung nach Wirkung, Ziel: fT4 am oberen Rand der Norm
  -> keine Kombinationstherapie (Thyreostatika plus SD-Hormon)
  CAVE schwere NW: Agranulozytose, v.a. bei Prothiucil Hepatotoxizität
- Überwachung des Fötus hinsichtlich SD-Funktionsstörung bei hohen TRAk (Basedow) oder thyreostatischer Therapie bei Autonomie
- Stillen unter thyreostatischer Therapie: ok, jedoch Dosisbegrenzung, Kontrollen der SD-Funktion des Säuglings empfohlen



LKH Feldkirch, Abteilung für Nuklearmedizin

Carinagasse 47

6807 Feldkirch