

### LATENTE HYPOTHYREOSE UND AUTOIMMUNE SCHILDDRÜSENFUNKTIONSTÖRUNGEN - SUBSTITUTION VOR KÜNSTLICHER BEFRUCHTUNG?

#### HINTERGRUND

Gerade zur Notwendigkeit einer Thyroxinsubstitution bei Frauen mit latenter Hypothyreose und/oder autoimmunen Schilddrüsenfunktionsstörungen bei bestehendem Kinderwunsch kursieren die unterschiedlichsten Empfehlungen, vor allem bzgl. des zu erreichenden Zielwertes für TSH. Dabei kann eine vernünftige SchilddrüsenEinstellung eine wichtige Rolle sowohl für den Verlauf der künstlichen Befruchtung, als auch für den Schwangerschaftsverlauf auch unabhängig von der Art der Konzeption spielen.

#### TSH-WERT

Immer wieder wird eine Einstellung auf TSH von 1 mIU/l postuliert. Die ATA Guidelines haben 2017 die Normbereiche für jede Schwangerschaftsphase festgelegt und haben sich insbesondere auch mit der Frage befasst, ob eine Thyroxintherapie die ART-Ergebnisse positiv beeinflusst (1). Sie geben eine „strong recommendation“ für einen TSH-Wert  $< 2,5$  mIU/l für Frauen vor einer künstlichen Befruchtung. Die deutsche Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART) gibt folgende Konsensempfehlung: Frauen mit einem TSH  $> 2,5$  mIU/l sollten mit L-Thyroxin substituiert werden, sodass der TSH-Wert  $< 2,5$  mIU/l liegt (2). Die deutsche LL findet auch keine Evidenz für eine TSH-Einstellung auf Werte von 1 mIU/l. Eine Cochrane-Analyse von 2019 erbrachte bei unzureichender Datenlage keine klare Schlussfolgerung bzgl. einer Thyroxinsubstitution (3).

Neuere Studien stellen sogar den Grenzwert von 2,5 mIU/l für TSH in Frage. In einer belgischen Studie wurden insgesamt 1321 Schwangeren ohne Schilddrüsenantikörper untersucht (4). Es fand sich im Schwangerschaftsverlauf kein Unterschied bei TSH-Werten  $> 2,5$  mIU/l (mittlerer Wert 2,98 mIU/l) im Vergleich zu TSH-Werten  $< 2,5$  mIU/l (mittlerer Wert 1,31 mIU/l). Eine amerikanische Studie untersuchte aus einer Kohortenstudie mit insgesamt 5.405 Schwangeren mit latenter Hypothyreose die Aborthäufigkeit bei den 16%, die eine Thyroxinsubstitution erhielten (5). Ein therapeutischer Effekt auf die Aborthäufigkeit hing vom TSH-Wert vor der Substitution ab. Bei einem initialen TSH von 4,1 – 10 mIU/l konnte die Abortwahrscheinlichkeit durch Substitution um 55% gesenkt werden, bei initialen Werten zwischen 2,5 und 4,0 mIU/l fand sich kein Effekt. So et al. fanden weder für Frauen mit ART noch für Frauen ohne ART Unterschiede in der kumulativen Schwangerschaftsrate zwischen den Gruppen mit TSH  $< 2,5$  mIU/l und TSH-Werten von 2,5 bis 3,8 mIU/l (6).

#### EMPFEHLUNGEN BEI VORLIEGEN VON SCHILDDRÜSENANTIKÖRPERN

Das alleinige Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern beeinflusst die künstliche Befruchtung und den Schwangerschaftsverlauf wahrscheinlich nicht, auch wenn eine prospektive Beobachtungsstudie eine höhere Abort- und niedrige Lebendgeburtenrate beschrieben hat (7).

Zwei aktuelle randomisierte Studien fanden keinen Unterschied. In der Pregnancy Outcomes Study in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity After Levothyroxine (POSTAL) wurde der Effekt von Thyroxin bei 600 randomisierten euthyreoten TPO-AK positiven Frauen mit IVF-Behandlung untersucht (8). Die Abortrate war mit und ohne Thyroxin gleich (10,3% vs. 10,6%). Auch die klinische Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate unterschieden sich nicht. In der Thyroid AntiBodies and LevoThyroxine (TABLET) Studie wurde die Gabe von 50 µg Levothyroxin bei euthyreoten Frauen mit TPO-Antikörpern in einem randomisierten, doppelt-blinden, placebokontrollierten Design untersucht (9). Sowohl Frauen mit geplanter Spontankonzeption als auch mit geplanter ART wurden eingeschlossen. 266 der mit Levothyroxin substituierten und 274 der Frauen der Placebogruppe wurden schwanger. Es fand sich kein Unterschied bzgl. der Lebendgeburtenrate.

#### FAZIT

Eine Einstellung auf einen TSH-Wert  $< 2,5$  mIU/l ist ausreichend, es findet sich keine Evidenz für Einstellung auf TSH-Werte um 1 mIU/l. Bei euthyreoten, antikörperpositiven Frauen mit normalen TSH-Werten ist eine Thyroxingabe nicht gerechtfertigt.

W

W

W

.

d

g

g

e

f

.

d

e

## REFERENZEN

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S.  
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
- Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, Dittrich R, Goeckenjan M, Hancke K, Kliesch S, Köhn FM, Krüssel J, Kuon R, Liebenthron J, Nawroth F, Nordhoff V, Pinggera GM, Rogenhofer N, Rudnik-Schöneborn S, Schuppe HC, Schüring A, Seifert-Klauss V, Strowitzki T, Tüttelmann F, Vomstein K, Wildt L, Wischmann T, Wunder D, Zschocke J.  
Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGEF, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019) - Part 1, Basic Assessment of the Woman.  
Geburtshilfe Frauenheilkd (2019) 79:1278-1292
- Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L.  
Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism.  
Cochrane Database Syst Rev (2019) Jun 25;6:CD011009
- Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Salajan A, Rozenberg S, Pepersack T, Poppe K.  
Pregnancy outcomes are not altered by variation in thyroid function within the normal range in women free of thyroid disease.  
Eur J Endocrinol (2018) 178:189–197
- Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, Stan MN, Brito JP, Montori VM.  
Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment.  
BMJ (2017) 356:i6865
- So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F.  
Effect of moderately increased thyroid-stimulating hormone levels and presence of thyroid antibodies on pregnancy among infertile women.  
Reprod Med Biol (2019) 19:82-88
- Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Robinson RD, Huang H, Alvero R, Hansen KR, Jin S, Eisenberg E, Zhang H, Santoro N, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network.  
Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women.  
Fertil Steril (2017) 108:843-850
- Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, Li R, Liu P, Wang C, Tian Q, Zhou Z, Yang J, Liu Y, Wei R, Mol BWJ, Hong T, Qiao J.  
Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial.  
JAMA (2017) 318:2190–2198
- Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E, Ghobara T, Gupta P, Jurkovic D, Khalaf Y, MacLean M, McCabe C, Mulbagal K, Nunes N, Overton C, Quenby S, Rai R, Raine-Fenning N, Robinson L, Ross J, Sizer A, Small R, Tan A, Underwood M, Kilby MD, Boelaert K, Daniels J, Thangaratinam S, Chan SY, Coomarasamy A.  
Levothyroxine to increase live births in euthyroid women with thyroid antibodies trying to conceive: the TABLET RCT.  
Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019 Oct.

## AUTOR | KONTAKT

Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki

Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 440, 69121 Heidelberg | E-Mail: thomas\_strowitzki@med.uni-heidelberg.de