

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

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



Authors

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

Affiliations

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

Key words

thyroid disease in pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism

Schlüsselwörter

Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft, Hypothyroidismus, Hyperthyroidismus

received 9.5.2022
accepted after revision 23.10.2022
published online

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2023
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

Correspondence

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

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.

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.

1. Introduction

Pregnancy has a profound impact on the thyroid gland and its functions. The production of thyroid hormones and the requirement for iodine increase by almost 50% during pregnancy. Some pregnant women may experience significant and pregnancy-related thyroid function disorders, which should be identified during screening examinations. Furthermore, the assessment of materno-fetal thyroid function differs significantly during pregnancy and thus constitutes another challenge in terms of the clinical aspect and laboratory-based tests. Given the emerging body of evidence, the complexity and importance of maternal thyroid diseases, the Working Group for Obstetrics and Prenatal Diagnostics (AGG) decided to prepare a statement of specific recommendations on how to treat thyroid function disorders during pregnancy.

2. Method

The basis for the preparation of this statement was the updated version of the 2017 American guidelines for the management of thyroid diseases during pregnancy (19). In addition, we performed a Medline literature review using the search terms “pregnancy AND thyroid”, “pregnancy AND hypothyroidism”, “pregnancy AND hypothyroidism”, and “pregnancy AND subclinical hypothyroidism”, and the filters “meta-analysis”, “systematic review”, and “5 years”. Abstracts were reviewed for relevance before inclusion of the corresponding studies in the current publication. For individual more specific questions, a subject-related literature search was carried out. The formulated recommendations were coordinated with the “Maternal Diseases” department of the Working Group for Obstetrics of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG).

3. Pathophysiology/Screening and Diagnostics during Pregnancy

3.1. Physiological changes during pregnancy

AGG STATEMENT (1)

Due to the TSH receptor and LH/ β -hCG receptor homology, **TSH values already fall** to 0.1 mU/ml in the first trimester, but then rise with advancing gestational age.

AGG RECOMMENDATION (1)

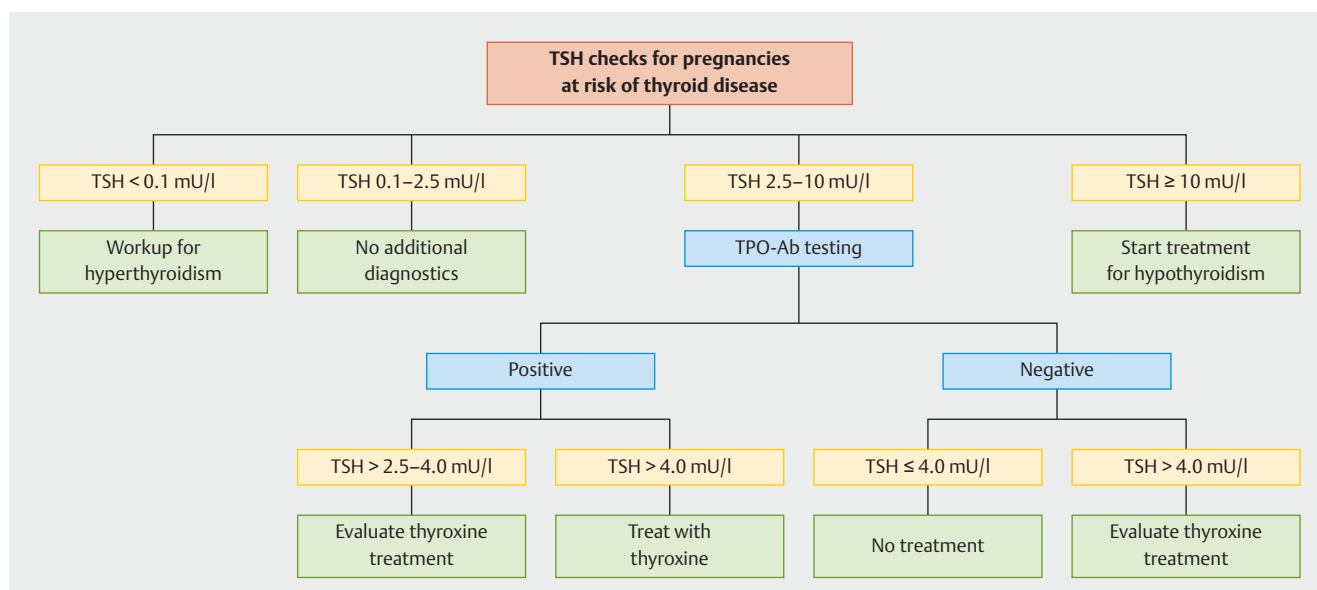
A **daily intake of 100–150 μ g of iodine** should be recommended to pregnant women. It is however debatable whether this actually protects children from iodine deficiency.

AGG RECOMMENDATION (2)

The TSH serum concentration should be determined prior to conception in all women who intend to undergo **reproductive medicine measures**.

Physiological changes occur during pregnancy, which must be taken into account when assessing thyroid parameters.

Due to its affinity for the TSH receptor, β -hCG has thyrotropic properties. A negative feedback loop leads to a significant drop in TRH and TSH secretion between 7 + 0–12 + 0 weeks of pregnancy [1–11]. The TSH values reach their nadir between 11 + 0 and 14 + 0 weeks of pregnancy [12,13]. The TSH values between 4 + 0–6 + 0 weeks of gestation are similar to those of non-pregnant women [14]. In the first trimester, the upper threshold drops by approx. 0.5 mU/l and the lower threshold by approx. 0.4 mU/l (standard values: 0.1–2.5 mU/l). As the pregnancy progresses, the values approach the normal range again as they would be in non-pregnant women [15,16]. With higher β -hCG levels, e.g., in a multiple pregnancy, significantly lower TSH values and higher thyroid hormone values were measured [12,17–20]. The TSH reference range depends on several factors, such as the iodine status of the population, the TSH assay used, BMI, geographic region



► **Fig. 1** Treatment algorithm for thyroid function disorder during pregnancy (according to [15]).

and ethnicity [15,21]. Ideally, any available local and trimester-specific reference values should be based on healthy and TPO-Ab negative pregnant women with normal iodine levels. If such data is not available, an **upper TSH threshold of 4.0 mU/l** is currently recommended internationally [15]. This effectively renders any prior trimester-specific threshold values inapplicable. The frequency of a subclinical hypothyroidism diagnosis thus also decreases. Notwithstanding these specifications, the recommendation to carry out further diagnostics from a TSH value of 2.5 mU/l continues to apply (► **Fig. 1**).

The thyroid hormones (T3, T4) and thyroxine-binding globulins (TBG) increase with the β -hCG values in the first trimester [11]. After an initial T3 and T4 plateau, in first semester serum, these values steadily decrease during the second and third trimester [11]. Thus, when determining normal values, the trimester of pregnancy must be taken into account [22]. When quantifying fT4 by conventional immunoassays, discrepant results may be obtained in routine practice on account of methodological susceptibilities to interference during pregnancy. Tandem mass spectrometry can reliably quantify fT4 levels during pregnancy. However, as a routine procedure, this method is not cost-effective and is technically complex [23–25]. Alternatively, the fT4 measurement can be replaced by determining the free T4 index or the total T4 value [26]. As a result, the T3 uptake must also be determined by means of a laboratory analysis. The free T4 index is calculated as follows:

$$\text{FTI} = \frac{(\text{total})\text{T4} \times \text{T3 uptake}}{100}$$

In pregnant women, the estimated daily iodine requirement is 160 $\mu\text{g/d}$ and the recommended daily intake is 220 $\mu\text{g/d}$ [27]. Severe iodine deficiency increases TSH production, which may stimulate materno-fetal goiter formation [28]. There is an association, albeit contentious, between maternal iodine deficiency during

pregnancy and increased complications in children, e.g., placenta hypotrophy, smaller neonatal head circumference, attention deficit during childhood, as well as hyperactivity and neurocognitive deficits during childhood [29–33]. Due to regional differences in the availability of iodine from the diet and the environment, a regional iodine supplementation policy for pregnant women is indicated [15]. The German Society for Nutrition (DGE), the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) and the Working Group for Iodine Deficiency (AKJ) recommend a daily intake of 100–150 μg iodine for pregnant women and women that are breastfeeding in Germany, where possible starting from three months prior to conception, to prevent subclinical maternal and fetal hypothyroidism (SCH) [34]. A protective childhood effect of iodine supplementation is, however, a matter of contentious debate in the literature [35,36]. Women should avoid an intake of more than 500 μg iodide per day due to its potential for inducing thyroid dysfunction in children [15,37].

3.2. Should there be universal screening for thyroid disease during pregnancy?

AGG RECOMMENDATION (3)

All pregnant women should be asked about their medical history of thyroid disease and about any risk factors for thyroid disease at their initial examination. It is recommended to carry out a screening for thyroid disease by determining the TSH value during pregnancy if risk factors are present.

A physiological thyroid hormone concentration is essential for a good materno-fetal outcome [38]. The unfavorable outcome of clinical hyperfunction and hypofunction of the thyroid gland is undisputed [38,39]. Manifest (“overt”) thyroid dysfunction is signifi-

► **Table 1** Risk factors for a thyroid disease during pregnancy (incl. subclinical hypothyroidism) (according to [15, 44]).

Condition after miscarriage/premature birth or a medical history of infertility
Evidence of a medical history or a clinical suspicion of hypothyroidism/hyperthyroidism
A self-reported or family history of thyroid disease
Positive antibody status (thyroid peroxidase [TPO-Ab], TSH receptor antibodies [TR-Ab], thyroglobulin antibodies [T-Ab])
Existing goiter
Condition after thyroid operation or neck/throat radiotherapy
Thyrotoxic medications
Age > 30 years
BMI > 40 kg/m ²
Multiparity (≥ 2)
Type 1 diabetes mellitus
Autoimmune diseases
Residence in an area with pronounced iodine deficiency

cantly less common than the subclinical variants [40]. A general TSH screening is primarily used to diagnose subclinical/latent thyroid dysfunction. The literature is inconsistent with regards to whether the outlook of subclinical thyroid dysfunction is purely a “laboratory cosmetic effect” or whether it offers fetal neurocognitive protection [41, 42]. In Germany, due to a lack of studies, there is no consensus on the inclusion of thyroid examinations in the catalog of health insurance benefits as part of standard prenatal care [43].

The conflicting results from the literature, with respect to the subclinical forms of thyroid dysfunction, are discussed below. Despite these contrasting results, and in light of the association with miscarriage and premature birth, TSH screening should be carried out if risk factors are present (► **Table 1**), particularly in positive antibody cases (thyroid peroxidase [TPO-Ab], TSH receptor antibodies [TR-Ab], or thyroglobulin antibodies [T-Ab]) [15, 44]. An algorithm is shown in ► **Fig. 1** and will be discussed in the next subchapters.

4. Subclinical thyroid Function Disorder

Subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism is correspondingly defined as an elevated (subclinical hypothyroidism) or a reduced/not measurable (subclinical hyperthyroidism) serum TSH concentration, where the serum concentrations of free (unbound) thyroid hormones, triiodothyronine (fT3) and thyroxine (fT4), are within the normal range. Subclinical hypothyroidism (SCH) is particularly important with regards to pregnancy. The clinical symptomatology is vague for the most part, so subclinical thyroid function disorders are largely “laboratory diagnoses”.

The most common cause of (latent) hypothyroidism during pregnancy is Hashimoto’s thyroiditis, characterized by elevated TPO-Ab and/or T-Ab levels and more rarely inhibitory TR-Ab concentrations.

4.1. Subclinical hypothyroidism and pregnancy complications

The prevalence of SCH is specified at 2–3% [42]. Hypothyroidism and iodine deficiency during pregnancy have an adverse effect on the pregnancy as well as fetal/neonatal development [15, 45]. Numerous observational studies and meta-analyses have demonstrated an association between SCH and both pregnancy complications and fetal/neonatal complications. However, there is no unequivocal association between SCH and the neurocognitive development of the child [45].

Other studies and meta-analyses have not been able to confirm the association between SCH and complications during pregnancy. These discrepancies can to some extent be explained by the different threshold values of the TSH level and the varying definitions of SCH [15].

4.1.1. Miscarriage

AGG STATEMENT (2)

Subclinical hypothyroidism is associated with an **increased risk of miscarriage**.

Whilst a recent meta-analysis states that SCH does not appear to be associated with an increased risk of repeat miscarriages – albeit that the available data is limited – [46], a systematic review and a meta-analysis published in 2020 confirms SCH as a risk factor for miscarriages prior to 19 + 0 weeks of pregnancy, irrespectively of the SCH diagnostic criteria applied [47]. A pregnancy loss (defined as a miscarriage, intrauterine death, or neonatal death) is associated with SCH, with the risk increasing as TSH levels increase [48–50]. In SCH, the risk of miscarriage appears to increase in the presence of a positive TPO-Ab status [49, 51].

4.1.2. Premature birth

AGG STATEMENT (3)

Pregnant women with subclinical hypothyroidism have an **increased risk of giving birth prematurely**.

According to current studies, SCH is a risk factor for premature births (OR 1.29 [95% CI, 1.01–1.64] to 4.58 [95% CI, 1.46–14.4]) [52, 53]. Conversely, women with a medical history of premature births are also more frequently diagnosed with SCH [54].

Although numerous additional studies substantiate the association between SCH and an increased risk of a premature birth – the reverse has also been reported [15, 55]. These conflicting results may arise due to studies “pooling” pregnant women with SCH and with manifest hypothyroidism or because only a very small number of pregnant women were included in the analysis. Differences in cut-off values and TPO-Ab positivity, in particular, may also have contributed [56].

4.1.3. Pregnancy complications (preeclampsia, fetal growth restriction [FGR])

AGG STATEMENT (4)

Subclinical hypothyroidism is not associated with an increased risk of preeclampsia or fetal growth restriction.

Most studies that investigated an association between SCH and preeclampsia or other hypertensive pregnancy disorders and FGR did not find an increased risk [15, 55].

4.1.4. Subclinical hypothyroidism and neurocognitive outcomes

AGG STATEMENT (5)

Subclinical hypothyroidism does not appear to be associated with an increased risk of adverse neurocognitive outcomes in children.

The majority of studies do not show an increased risk of adverse neurocognitive outcomes in SCH [15, 55]. At best, a weak association with autism spectrum diseases was demonstrated [57]. However, in these available studies, SD hormone replacement was generally only randomized in the late stages of the second trimester, which means that the effects of earlier SD hormone replacement on childhood cognition remain to be conclusively established.

4.2. Management of subclinical hypothyroidism during pregnancy

4.2.1. Screening

AGG RECOMMENDATION (4)

For pregnant women with a TSH concentration > 2.5 mU/l, the TPO-Ab status should be determined.

4.2.2. Therapy

AGG RECOMMENDATION (5)

Levothyroxine substitution may be considered in women with subclinical hypothyroidism and infertility problems who are planning to conceive.

AGG RECOMMENDATION (6)

For women with a positive TPO-Ab status and a TSH concentration between 2.5 and 4.0 mU/l, substitution with levothyroxine may be appropriate.

AGG RECOMMENDATION (7)

Women that are TPO-Ab positive, with a TSH value above 4.0 mU/l, should receive levothyroxine substitution.

AGG RECOMMENDATION (8)

Women that are TPO-Ab negative, with a TSH value below 4.0 mU/l, should not receive levothyroxine substitution.

AGG RECOMMENDATION (9)

Substitution with levothyroxine may be considered in TPO-Ab negative women with a TSH level between 4.0 mU/l and 10.0 mU/l.

AGG RECOMMENDATION (10)

TPO-Ab negative women, with a TSH concentration from 10 mU/l, should receive levothyroxine substitution.

The usefulness of screening for SCH depends on the effectiveness of treatment. The treatment goals are, on the one hand, the reduction of maternal complications and, on the other hand, the avoidance of neurocognitive handicaps in the child.

Based on our current understanding, L-thyroxine should be used as treatment when the TPO-Ab and/or T-Ab status is positive, and the TSH concentration is above 4.0 mU/l; manifest hypothyroidism and cases of SCH in which the TSH value is over 10 mU/l definitely require treatment [15].

Levothyroxine treatment may reduce the rate of miscarriages in women that are TPO-Ab positive with TSH values > 2.5 mU/l, or in women that are TPO-Ab negative with TSH concentrations above 4.0 mU/l [15]. However, to what extent SCH treatment prevents an adverse outcome remains unclear [42, 58]. What appears to be important is the early start of treatment in the first trimester [55, 59, 60].

An unequivocal benefit of levothyroxine treatment for SCH could not be proven, neither for pregnancy complications nor for the neurocognitive development of the child.

5. Hypothyroidism during Pregnancy

AGG STATEMENT (6)

Hypothyroidism is defined as the combination of elevated TSH levels and decreased peripheral thyroid hormone levels.

AGG RECOMMENDATION (11)

The dose of LT4 should be adjusted as early as possible to accommodate the increased requirements during pregnancy.

AGG RECOMMENDATION (12)

LT4 administration should aim for a TSH target value of <2.5 mU/l.

AGG RECOMMENDATION (13)

Thyroid function should be examined **six weeks postpartum**.

5.1. Definition and diagnosis

Hypothyroidism is defined as the **combination of elevated TSH levels and reduced peripheral thyroid hormone levels** [15].

If pregnant women have adequate iodine levels, **Hashimoto's thyroiditis** is the most common cause of hypothyroidism; anti-thyroid tissue autoantibodies are detected in 30–60% of pregnant women with elevated TSH levels [61]. Rare causes such as a TSH-secreting pituitary gland tumor, thyroid hormone resistance, or the extremely rare variant of central hypothyroidism due to the biologically inactive form of TSH resulting from a mutation in the TSH gene require further investigation [15]. In cases of newly diagnosed hypothyroidism, the TPO-Ab and TR-Ab status should also be determined. If these yield negative results, the T-Ab status should be redetermined [62].

5.2. Consequences

If pregnant women have manifest hypothyroidism, this worsens the prognosis for mother and child because it is associated with a **significantly increased risk of pregnancy complications and negative effects on the neurocognitive and physical development of the child**. Typical complications include increased rates of gestational hypertonia (mother), premature birth, low birth weight, intrauterine fetal death, lower IQ, higher prevalence of asthma, type 1 diabetes, and thyroid disease (child) [15, 55, 63, 64].

5.3. Treatment

Treatment with LT4 should only be administered orally; no treatment with T3 or T3/T4 combinations.

The majority of pregnant women who have already received preconception treatment need to increase their LT4 dose. This should be done **as early as possible** after the pregnancy has been confirmed. Usually, one of the following two options is chosen:

1. Increase the number of doses per week by two, i.e., nine instead of seven administrations per week [65]
2. Increase of the daily LT4 dose by 25–30% [15]

If LT4 treatment only starts during pregnancy, the daily dose should be **at least 50 µg**. The starting dose depends on the severity of the hypothyroidism, the patient's BMI, and concomitant medical problems. In order to prevent interactions with food and other medication, L-thyroxine should be taken **in the morning on an empty stomach and 4–5 hours before taking other medications, such as vitamins, calcium, or iron** [62]. For pregnant women suffering from emesis gravidarum, taking the medication in the evening before going to bed is recommended.

LT4 treatment should aim for a **TSH target value of <2.5 mU/l**. The TSH values should be assessed **every four weeks up to about 20 + 0 weeks of pregnancy**, then **at least once at 30 + 0 weeks of pregnancy** [15].

The risk of obstetric complications does not increase with proper medical treatment; the only exceptions are Graves' disease patients who underwent surgery or radioablation. In these cases, TR-Ab monitoring is recommended. Otherwise, there is no indication for additional prenatal testing [15].

After delivery, the LT4 dose is generally reduced to the preconception level [15]. However, one study did prove that this approach was not effective in more than 50% of women with Hashimoto's thyroiditis, since the postpartum dosage had to be increased beyond the preconception level [66]. Treatment can be stopped after delivery if the required LT4 dose during pregnancy was very low ($\leq 50 \mu\text{g}$ LT4). In all cases, the **thyroid function** must be assessed again **six weeks postpartum** [15].

6. Hyperthyroidism during Pregnancy

AGG RECOMMENDATION (14)

Women with **manifest hyperthyroidism** should be stabilized to have normal thyroid function prior to pregnancy (euthyroid).

AGG RECOMMENDATION (15)

If an attempt is made to discontinue **ongoing thyrostatic treatment** when a pregnancy is diagnosed, care should be taken to ensure that the mother's metabolism is strictly euthyroid.

AGG RECOMMENDATION (16)

Women with **hyperthyroidism who wish to conceive** should be informed about the necessary treatment adjustments during pregnancy and should consult their attending gynecologist and/or endocrinologist immediately if pregnancy is diagnosed.

AGG RECOMMENDATION (17)

If medication is required to treat **hyperthyroid women during pregnancy**, treatment should be initiated with propylthiouracil in the first trimester and continued with thiamazole from the second trimester.

AGG RECOMMENDATION (18)

Women who take antithyroid medications continuously during pregnancy should have interdisciplinary consultations relating to the **birth plan** with the involvement of the pediatricians who will care for the child postnatally.

Hyperthyroidism is characterized by elevated FT4 and FT3 levels, and low or unmeasurable TSH. The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease, in which activating TR-Abs lead to overstimulation of the thyroid gland. The primary symptoms of hyperthyroidism are tachycardia, increased blood pressure, increased sweating, and anxiety. Graves' disease also includes exophthalmos, which is due to the effect of antibodies on the retrobulbar tissue. Radioiodine therapy, antithyroid medication, and thyroidectomy are used as treatments. Graves' disease is a rather rare complication in pregnancy – with a prevalence of only 0.1 to 0.2% in all pregnant women [67].

6.1. Manifest hyperthyroidism

Since manifest hyperthyroidism is associated with an increased rate of spontaneous miscarriages, premature births, stillbirths, and preeclampsia, a euthyroid metabolic status should be confirmed prior to conception. For treatment with antithyroid medication during pregnancy, consider: propylthiouracil (PTU) (50 to 300 mg/d), thiamazole (5 to 15 mg/d), or carbimazole (10 to 15 mg/d). In principle, treatment with antithyroid medication during pregnancy is problematic. When taking thiamazole and carbimazole (methimazole), there is an increased rate of malformations in the first trimester. Accordingly, the "Rote-Hand-Brief" dated February 6, 2019, expressly states that carbimazole and thiamazole should only be prescribed during pregnancy after a strict individual risk-benefit evaluation has been carried out. Severe liver dysfunction in mothers as well as newborns have been reported with PTU use, which is why the administration of PTU should also be assessed critically [68,69]. In the current Anglo-American recommendations, if therapy is necessary in the first trimester, the administration of PTU and a change of medication to thiamazole or carbimazole from the second trimester is recommended [15]. In principle, the pharmacotherapy of hyperthyroidism, as always during pregnancy, should achieve the desired clinical effect with monotherapy and the lowest effective dose possible [15,67]. It therefore makes sense to attempt to discontinue treatments to achieve this objective if planning to conceive or when a pregnancy is diagnosed.

6.2. Latent hyperthyroidism

AGG RECOMMENDATION (19)

The **FT4** value should be determined first if the **TSH** value is **<0.1 mU/l**. If these values are within the **normal range**, there is no need for treatment. In these cases, the thyroid antibody status should be determined, particularly if there is a positive medical history of Graves' disease.

Latent hyperthyroidism (TSH suppressed, FT3 and FT4 within the normal range) affects between 6–18% of all pregnant women. In early pregnancy, the increase in β -hCG, which is very similar to TSH in its molecular structure, leads to an increase in thyroid hormones and the suppression of TSH. TSH levels below the detection limit (<0.01 mU/l) may still be normal. In patients that are clinically inconspicuous and have normal thyroid hormone levels, this type of subclinical hyperthyroidism does not require treatment [15].

6.3. Gestational thyrotoxicosis

AGG RECOMMENDATION (20)

Symptomatic treatment (antiemetics, β -blockers) is sufficient for **symptomatic gestational hyperthyroidism** with increased FT3 and FT4 levels.

β -hCG can cause the release of thyroid hormones to increase, which may induce gestational thyrotoxicosis and be associated with hyperemesis. In cases presenting with this type of clinical picture, treatment with β -blockers may be considered; antithyroid therapy is not indicated [70].

6.4. TSH receptor autoantibodies (TR-Ab) during pregnancy

AGG RECOMMENDATION (21)

If **TR-Ab** (or **TSH receptor autoantibodies**) are detected, they should be checked every trimester.

AGG RECOMMENDATION (22)

If there is an **elevation of TSH receptor antibodies** in the mother (>5 IU/l or >3 times above the threshold value), or if there is uncontrolled maternal hyperthyroidism during pregnancy, regular checks should be carried out by a physician experienced in prenatal diagnosis to rule out fetal hyperthyroidism.

AGG RECOMMENDATION (23)

If there are signs of **fetal hyperthyroidism**, intrauterine treatment is already carried out by administering antithyroid medication to the mother; this may also be necessary in euthyroid mothers that are TR-Ab positive. In addition, a pediatrician (preferably a pediatric endocrinologist) should be consulted and the diagnostics required for the newborn after delivery should be planned.

If TSH is significantly low and thyroid values are normal, the determination of TSH receptor antibody status is indicated, particularly in the presence of a positive medical history of Graves' disease. TR-Ab pass through the placenta and usually have a stimulating effect on the TSH receptor, but can, in rare cases, also have an inhibitory effect on fetal and neonatal thyroid hormone synthesis. Likewise, both TR-Ab variants may be produced simultaneously in the same patient. Ordinarily, however, there are stimulating TR-Ab that can cause hyperthyroidism in the fetus and even a thyrotoxic crisis in the newborn. The development of hyperthyroidism in the fetus is independent of the mother's symptoms and may occur even if thyroid levels are normal, most notably in thyroidectomized and hormone-substituted pregnant women [15]. If TR-Abs are detected, these should be checked every trimester. Pregnant women with elevated TR-Ab concentrations should be treated in a facility with the appropriate experience during early pregnancy.

If pregnant women have TR-Ab concentrations that exceed the normal value by more than three times, intensified obstetric monitoring of the child should be carried out (see below) [15]. If there are sonographic signs of fetal hyperthyroidism, the mother should be treated with antithyroid medication, which in this case will treat the child transplacentally.

7. Fetal and neonatal Diagnosis and Therapy

AGG STATEMENT (7)

Treated hypothyroidism alone is not an indication for extended fetal diagnostics during pregnancy. An exception here is hypothyroidism after treating Graves' disease with persistent TR-Abs (see recommendation 22).

The presence of stimulating TR-Abs and the intake of antithyroid medication by the mother are particularly relevant for the fetus during pregnancy and may result in fetal hyper- or hypothyroidism – even in the euthyroid mother.

Treated latent or manifest maternal hypothyroidism is not an indication for fetal diagnostics during pregnancy that go beyond normal prenatal care [15]. An exception here is hypothyroidism after treating Graves' disease with persistent TR-Abs (see recommendation 27).

7.1. TSH receptor antibodies (TR-Abs)

AGG RECOMMENDATION (22) – REPETITION

If there is an **elevation of TSH receptor antibodies** in the mother ($> 5 \text{ IU/l}$ or > 3 times above the threshold value), or if there is uncontrolled maternal hyperthyroidism during pregnancy, regular checks should be carried out by a physician experienced in prenatal diagnosis to rule out fetal hyperthyroidism.

Circulating maternal TR-Abs can increasingly permeate the placental barrier during the course of pregnancy and trigger fetal hyperthyroidism from about 20 + 0 weeks of pregnancy [71]. The incidence of fetal/neonatal hyperthyroidism in pregnant women with Graves' disease is 1–5% [15]. Congenital neonatal hyperthyroidism has a mortality rate of up to 25% [72].

Two studies have demonstrated that a cut-off value of maternal TR-Abs in the second and third trimester of $> 5 \text{ IU/l}$ (or > 2 – 3 -fold increase above the upper limit) had a sensitivity of 100% for the development of neonatal hyperthyroidism [73, 74].

Signs of fetal hyperthyroidism include fetal tachycardia, fetal growth restriction, fetal goiter, premature ossification, cardiac abnormalities (e.g., tricuspid regurgitation), and hydrops fetalis. Several working groups have published nomograms for assessing the fetal thyroid gland (► **Fig. 2**) [75–80]. ► **Fig. 3** shows the location/size of the fetal thyroid gland.

Fetal goiter can develop both in the context of fetal hyperthyroidism with maternal TR-Abs and in fetal hypothyroidism due to maternal antithyroid treatment. Central perfusion on ultrasound is described as a feature of hyperthyroid goiter, in contrast to peripheral perfusion, which is more frequently found in hypothyroid goiter [81, 82].

In the case of fetal goiter that does not have a unclear origin (e.g., simultaneous presence of TR-Abs and maternal use of antithyroid medication), percutaneous umbilical cord blood sampling may be carried out in selected cases to differentiate between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism [83–85].

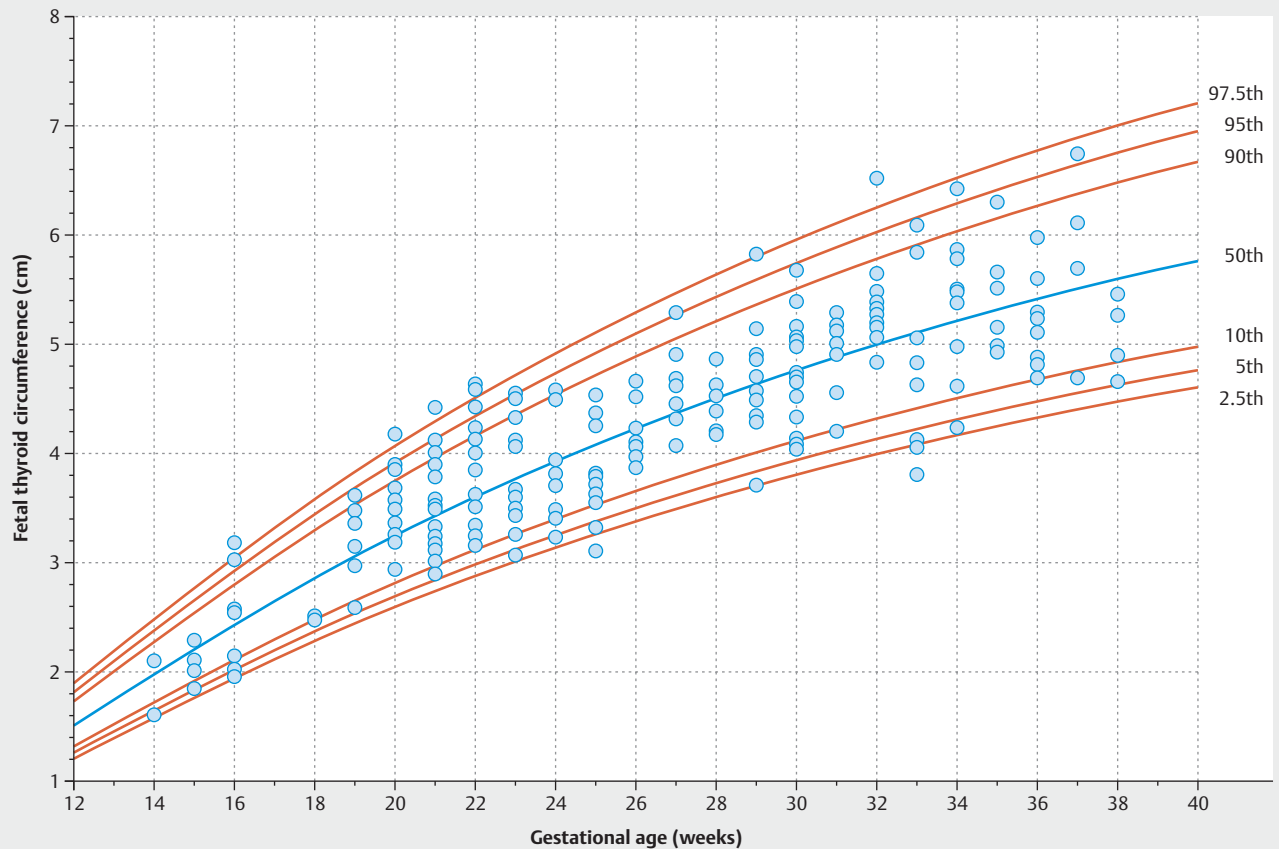
7.2. Intake of thyrostatic agents

AGG RECOMMENDATION (24)

After **taking thyrostatic agents** during the first trimester of pregnancy, the patient should be offered a further **differentiated ultrasound examination**.

AGG RECOMMENDATION (25)

If antithyroid medication is taken during pregnancy, **regular examinations should be carried out by an experienced prenatal diagnostician** to rule out fetal hypothyroidism (specifically fetal hypothyroid goiter).



► **Fig. 2** Nomogram of the fetal thyroid circumference according to gestational age (Fig. based on data from [76]).

Various studies have reported an increased rate of fetal malformations in pregnant women who were treated with antithyroid medication (carbimazole/thiamazole, propylthiouracil) during the first trimester.

Thiamazole and carbimazole are considered mild teratogens. The typical malformation pattern, which may occur in about 2–4% of children exposed to these medications, consists of aplasia cutis, choanal atresia, esophageal atresia, defects of the abdominal wall, ventricular septal defects and facial dysmorphism [86–89].

The available data is inconsistent for propylthiouracil with the majority of studies not able to determine an increased risk of malformations, although a slightly increased potential for malformations could not be ruled out [88].

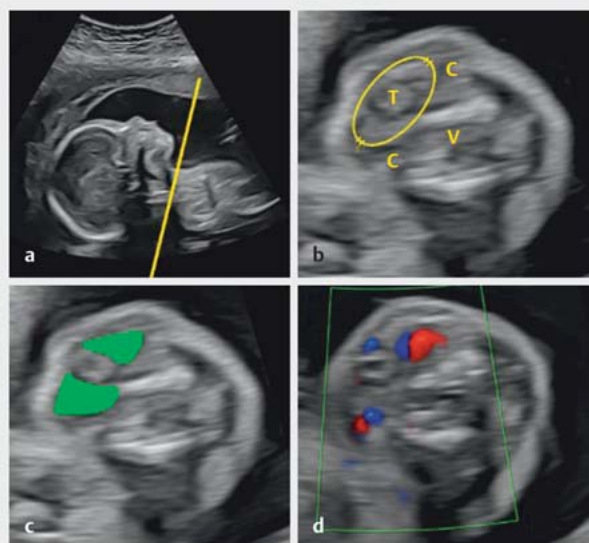
Since antithyroid medications effectively cross the placental barrier, an effect on fetal thyroid gland function is to be expected if medication is taken continuously during pregnancy. Fetal hypothyroidism with the formation of goiter and the risk of complications such as polyhydramnios, tracheal displacement, and FGR may also occur in euthyroid mothers [90]. Therefore, from the fetal point of view, pregnant women should be treated with the lowest possible dose of antithyroid medication and the fetuses should be monitored for any signs of hypothyroidism (particularly fetal goiter).

7.3. Treatment options for hyperthyroidism

AGG STATEMENT (8)

There is currently limited evidence-based information for the treatment of **fetal hyperthyroidism**.

Case reports and reviews describe the following medication treatment options: the transplacental use of antithyroid medications (thiamazole, PTU) and, if necessary, propranolol via oral intake by the mother. In individual cases, successful intrauterine treatment with potassium iodide was reported [91]. Fetal heart rate, fetal blood analyses by means of percutaneous umbilical cord blood sampling, or a decrease in cardiac changes detected by sonography were used as antepartum outcome measures for treatment [92–96].



► **Fig. 3** Treatment algorithm for thyroid function disorders during pregnancy. **a** Transverse section of the fetal thyroid gland. **b** Transverse section of the fetal thyroid gland at 22 + 0 weeks of pregnancy. The thyroid gland is located within the ellipse, lateral to the trachea (T), flanked by the common carotid artery (C), and ventrally by the cervical vertebrae (V). **c** Transverse section showing the fetal thyroid gland (in green), **d** Transverse section of a color Doppler of the normal thyroid gland. Own images, courtesy of M.S. (co-author).

7.4. Treatment options for fetal thyroid disease

AGG RECOMMENDATION (26)

Intrauterine therapies for fetal hyper- and hypothyroidism should only be carried out after careful consideration of the risks and in facilities with prenatal diagnostic and therapeutic expertise.

AGG RECOMMENDATION (27)

In case of thyrostatic treatment during pregnancy, uncontrolled maternal hyperthyroidism, or maternal TR-Abs in the second or third trimester, the delivery should take place in a **prenatal center with pediatric staff that have the relevant expertise.**

If there are signs of disfunction of the fetal thyroid gland that have already been diagnosed prenatally, the delivery should take place at a Level I perinatal center.

Case series and reviews describe the reduction of maternal anti-thyroid therapy and intraamniotic injections of LT4 as treatment options for fetal hypothyroid goiter, which resulted in a size reduction of the fetal goiter in more than half of the cases [84, 85, 90, 93].

7.5. Peripartum aspects of maternal thyroid disease

Postnatal TSH screening in the newborn is sufficient for newborns who are born to mothers with hypothyroidism and if there is no evidence of TR-Abs. Relating thereto, we refer to the S2k guideline “Diagnostics in newborns of mothers with thyroid function disorder” (12/2018) [97].

Antithyroid treatment during pregnancy may give rise to neonatal hypothyroidism; uncontrolled hyperthyroidism and/or maternal TR-Abs may induce neonatal hyperthyroidism resulting in high mortality rates. It should be noted here in particular that the manifestation of TR-Ab induced neonatal hyperthyroidism can be delayed due to the antithyroid medication that is transferred to the newborn transplacentally. In these cases, it is necessary for pediatric staff to carry out interdisciplinary planning of the birth and postnatal diagnostics (e.g., from cord blood) as well as monitoring of the newborn.

Both the hyper- and hypothyroid fetus can also develop goiter with compression of the airways. In these cases, a cesarean section should be considered with interdisciplinary ex-utero-intrapartum treatment (EXIT) [85].

Acknowledgements

We would like to thank the AGG for the continuous support and motivation to improve our standards that we offer to our patients.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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

- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Weeke J, Dybkjaer 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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
- [18] 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
- [19] Šálek T, Dhaifalah 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
- [20] Grün JP, Meuris S, De Nayer P et al. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (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
- [21] 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
- [22] McNeil AR, Stanford PE. Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. *Clin Biochem Rev* 2015; 36: 109–126
- [23] 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
- [24] Anckaert E, Poppe K, Van Uytanghe 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 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
- [28] 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
- [29] 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
- [30] 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. Accessed November 08, 2022 at: <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. Accessed November 08, 2022 at: <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] Nassie 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] Jølling 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-Schifferl 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/endocrj.ej13-0248
- [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. Accessed November 08, 2022 at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-024l_S2k_Diagnostik-bei-Neugeborenen-von-Muettern-mit-Schilddruesenfunktionsstoerungen_2019-02.pdf

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 Wölfe⁶, 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, Kantonsspital 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

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023
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,
Kantonsspital 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)

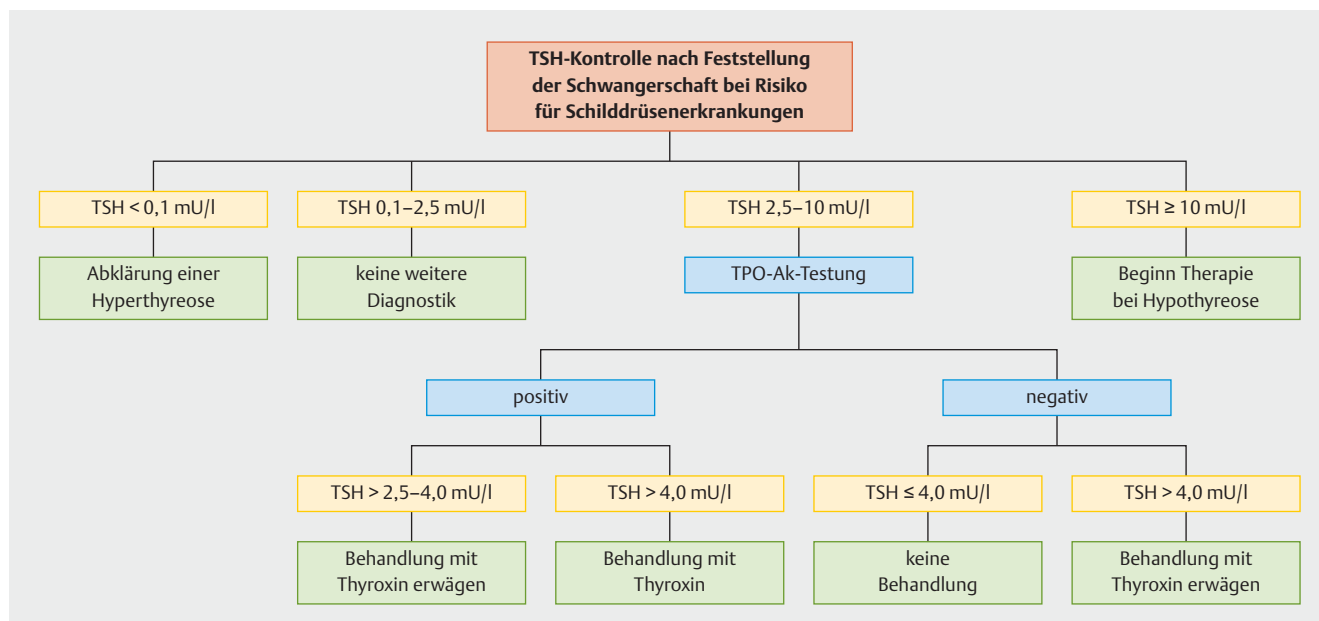
Schwangeren sollte eine tägliche Einnahme von **100–150 μ g Jod pro Tag** empfohlen werden. Ein kindlicher protektiver Effekt ist bei Jodmangel allerdings umstritten.

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



► **Abb. 1** Behandlungsalgorithmus einer Schilddrüsenfunktionsstörung in der Schwangerschaft (nach [15]).

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:

$$FTI = \frac{(\text{Gesamt})T4 \times T3\text{-Uptake}}{100}$$

Bei Schwangeren liegt der täglich geschätzter Jodbedarf bei 160 $\mu\text{g/d}$ und die empfohlene Tageseinnahme bei 220 $\mu\text{g/d}$ [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 Schilddrüsendysfunktion 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 Serumkonzentration 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
Wohnort 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 Autismspektrum 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), Frühgeburtslichkeit, 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 radioablativ 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 **manifeste 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 Stoffwechsellaage 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 Stoffwechsellaage 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 $\beta\text{-hCG}$ 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.

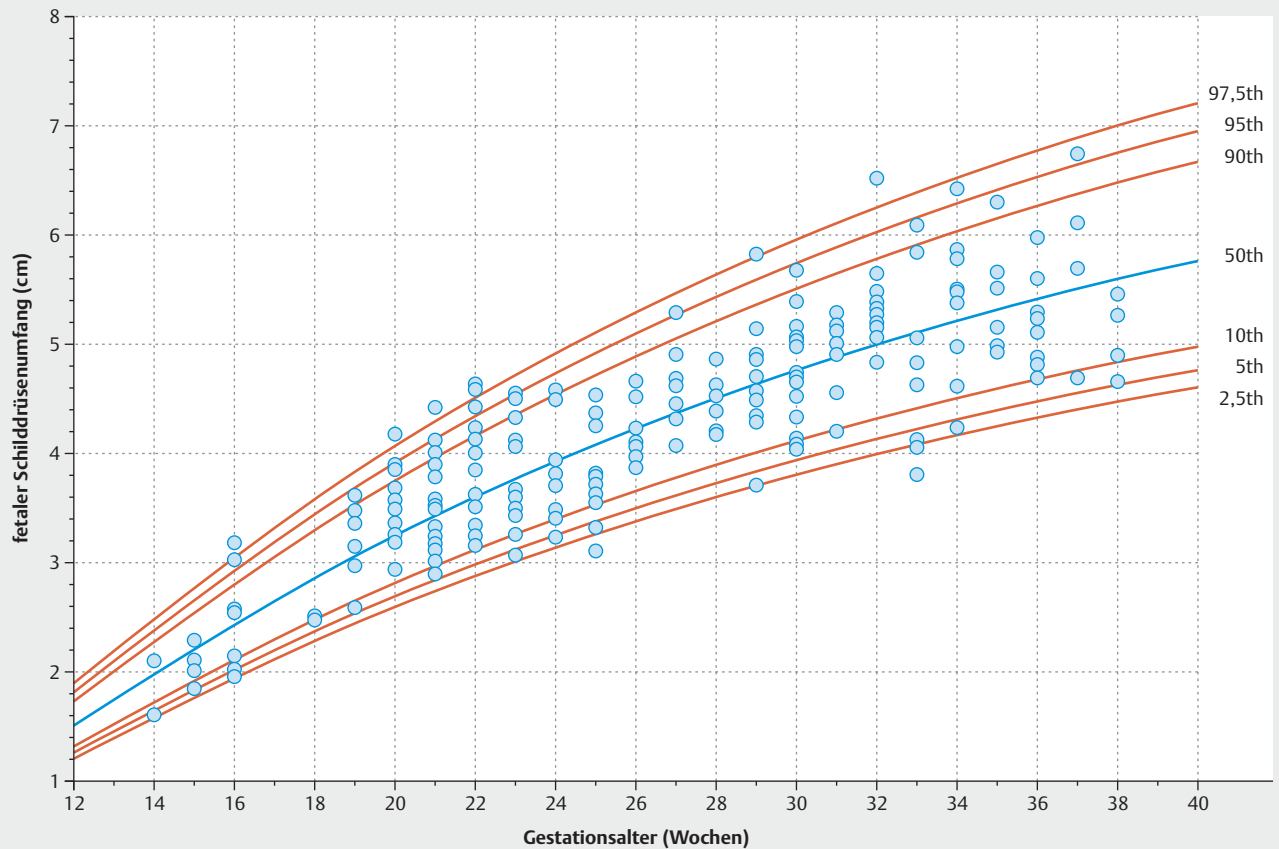
Eine behandelte latente oder manifeste maternale Hypothyreose stellt keine Indikation für eine über die normale Schwangerschaft hinausgehende fetale Diagnostik während der Schwangerschaft [15] dar. Eine Ausnahme ist die Hypothyreose nach behandeltem Morbus Basedow mit persistierenden TRAK (s. Empfehlung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

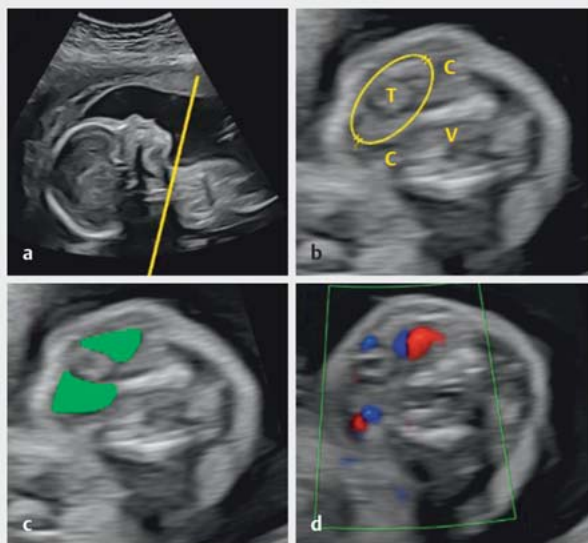
AGG-EMPFEHLUNG (24)

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 transplazentare 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

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Weeke J, Dybkjaer 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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
- [18] 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
- [19] Šálek T, Dhaifalah 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
- [20] 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
- [21] Medici M, Korevaar TI, Visser WE et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem* 2015; 61: 704–713. doi:10.1373/jclinchem.2014.236646
- [22] McNeil AR, Stanford PE. Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. *Clin Biochem Rev* 2015; 36: 109–126
- [23] 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
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 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
- [28] 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
- [29] 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
- [30] 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] Nassie 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-Schifferl 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, Bornaud 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.je13-0248
- [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