

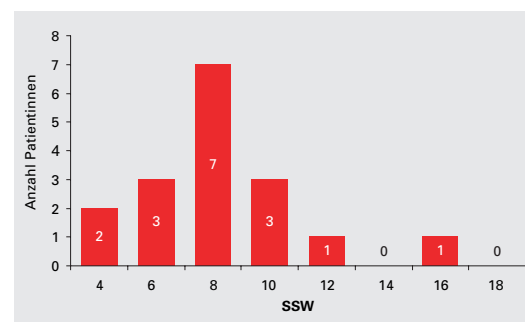
# Endokrinologie: Schilddrüsenhormontherapie in der Schwangerschaft – 20 Jahre lang 2 Monate zu spät

Stefan Bilz

Nach der Einführung der Jodsalzvorsorge in Appenzell-Ausserrhoden 1922 und später in den anderen Kantonen gilt der Kretinismus als Maximalform des frühkindlichen Schilddrüsenhormonmangels in der Schweiz als ausgestorben – der letzte betroffene Patient verstarb wahrscheinlich in den 1970er Jahren. Erst beginnend zu dieser Zeit wurden jedoch erste Studien, welche die wichtige Bedeutung des Schilddrüsenhormons bereits für die fetale Hirnentwicklung aufzeigen, publiziert und ein Zusammenhang zwischen mütterlichen Schilddrüsenhormonkonzentrationen und der nachfolgenden kognitiven Entwicklung der Kinder beschrieben [1]. Die Entdeckung nahezu normaler Schilddrüsenhormonwerte bei Kindern mit einem angeborenen Schilddrüsenhormon-Synthesedefekt war schliesslich hinweisend, dass mütterliche Schilddrüsenhormone in die kindliche Zirkulation übertreten können und während der gesamten Schwangerschaft massgeblich zur fetalen Schilddrüsenhormonversorgung beitragen. Eine fetale Schilddrüsenhormonproduktion kann jedoch erst ungefähr am Ende des ersten Trimenons nachgewiesen werden. In der Tat hat eine mütterliche Hypothyroxinämie vor der 12. Schwangerschaftswoche nachteilige Auswirkungen auf die späterer kognitive und motorische Entwicklung des Kindes [2]. Bei der schilddrüsengesunden Mutter kommt es unter dem Einfluss von Östrogenen schon in der Frühschwangerschaft unter anderem zu einem Anstieg des thyroxinbindenden Globulins und somit der Thyroxin-(T4)-Bindungskapazität. Nur ein gleichzeitiger, durch steigende HCG-Spiegel induzierter Anstieg der thyroidalen T4-Sekretion vermag in der Folge den Mehrbedarf an T4, in der Regel ca. 50%, während der anschliessenden Schwangerschaftsmonate zu decken. Bei Patientinnen mit einer vorbestehenden primären Hypothyreose bleibt der kompensatorische Anstieg der T4-Sekretion aus, die Substitutionsdosis muss erhöht werden [1]. Gemäss bisher akzeptierten Richtlinien wurde zumeist am Ende des ersten Trimenons eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone vorgenommen und die T4-Dosis angepasst – mit dem Ziel, das TSH im euthyreoten Bereich zu halten.

Da aber die fetale T4-Versorgung während des ersten Trimenons ausschliesslich durch die Mutter gewährleistet wird und die Hirnentwicklung

bereits in dieser Periode abläuft, wurde in einer nun publizierten prospektiven Studie der genaue zeitliche Ablauf des T4-Bedarfes bereits während des ersten Schwangerschaftstrimenons bei Patientinnen mit primärer Hypothyreose analysiert [3]. Neunzehn Patientinnen mit primärer Hypothyreose und Schwangerschaftswunsch wurden bereits vor Eintritt der Schwangerschaft rekrutiert und nach erstmaligem Ausbleiben der Periodenblutung während des ersten Trimenons in zweiwöchentlichen, anschliessend in monatlichen Abständen, untersucht. Die T4-Dosis wurde um 25 µg erhöht, sobald die TSH-Konzentration den oberen laborspezifischen Referenzbereich (5 µU/ml) überschritt. Bei den nachfolgenden Konsultationen erfolgte eine Dosiserhöhung um 12,5 µg, wenn der TSH-Wert zwischen 5 und 10 µU/ml gelegen war und um 25 µg bei Werten >10 µU/ml. Bei sechs Patientinnen mit vorbestehend suppressiver T4-Therapie bei Schilddrüsenkarzinom wurde dieselbe Dosisadaptation beim Erreichen von TSH-Werten von 0,5 und 5 µU/ml vorgenommen. Bereits in den ersten 10 Wochen konnte ein TSH-Anstieg gefunden werden, der bei 85% der Patientinnen eine Erhöhung der T4-Dosis, im Durchschnitt um 29%, notwendig machte (Abb. 1). Bis zur



**Abbildung 1.**

Zeitpunkt der ersten T4-Dosiserhöhung, die zum Erreichen der im Text genannten TSH-Zielwerte während 17 Schwangerschaften notwendig war [3].

20. Woche musste die T4-Dosis schliesslich um durchschnittlich 48% gegenüber der Dosis vor der Konzeption erhöht werden, um das TSH-Ziel zu erreichen. Hierbei stieg der T4-Bedarf zwischen der 6. und 16. Schwangerschaftswoche rasch an, um anschliessend ein Plateau zu errei-

chen. Auffallend war weiterhin die grosse individuelle Variabilität, mit einem Hormonmehrabbedarf zwischen 0 und 85% des Ausgangswertes. Diese Resultate zeigen, dass mit der bisher verbreiteten Praxis, die T4-Dosis erstmals um die 12. Schwangerschaftswoche zu erhöhen, bei einem Grossteil der Schwangeren in einer kritischen Phase der fetalen Entwicklung eine Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen mit der möglichen Konsequenz einer späteren kognitiven Leistungsminderung der Kinder in Kauf genommen wird. Die Autoren der Studie schlagen aufgrund dieser Resultate vor, Patientinnen mit T4-Substitution zu instruieren, beim ersten Schwangerschaftsnachweis 2 Tabletten der bisherigen Tagesdosis zusätzlich pro Woche, entsprechend einer ca. 30% Dosissteigerung, einzunehmen und anschliessend baldmöglichst eine

TSH-gesteuerte Dosisanpassung vorzunehmen. Vom Verfasser der die Publikation begleitenden Editorials wird ein ähnliches Vorgehen – Erhöhung der T4-Dosis um 25–50 µg bei Schwangerschaftsnachweis und Kontrolle des TSH-Wertes innerhalb von 4 bis 6 Wochen befürwortet.

Die physiologischen Veränderungen des Schilddrüsenhormonsystems während der Frühschwangerschaft sind seit mehr als 20 Jahren gut charakterisiert – die geschilderte Studie hätte wohl schon längst durchgeführt werden können, zumal nur 19 Patientinnen untersucht werden mussten, um diese Erkenntnisse zu gewinnen. Bei Patientinnen mit primärer Hypothyreose sollte nun der T4-Substitution bereits in der Frühschwangerschaft oder besser noch bereits bei der Planung einer Schwangerschaft Aufmerksamkeit geschenkt werden!

Korrespondenz:  
Dr. med. Stefan Bilz  
Abteilung Endokrinologie,  
Diabetologie und  
klinische Ernährung  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[sbilz@uhbs.ch](mailto:sbilz@uhbs.ch)

#### Literatur

- 1 Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
- 2 Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282-8.

- 3 Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.

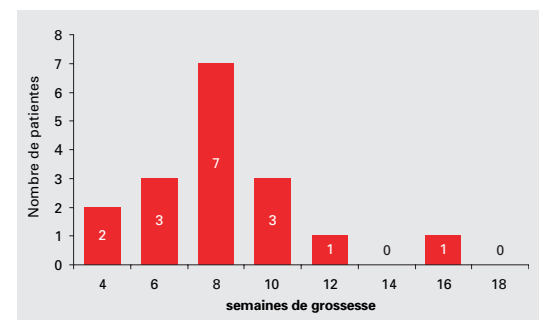
# Endocrinologie: hormonothérapie thyroïdienne durant la grossesse – toujours 2 mois en retard depuis 20 ans

Stefan Bilz

Après l'introduction en 1922 du iode dans le sel à but préventif en Appenzell Rhodes-Extérieures, puis plus tard dans les autres cantons du pays, le crétinisme, cette forme extrême de la carence en hormone thyroïdienne dans la petite enfance, est considéré en Suisse comme éradiqué. Le dernier décès dû à cette maladie remonte vraisemblablement aux années 1970. Ce n'est qu'à cette époque qu'ont été publiées les premières études ayant souligné l'importance d'hormone thyroïdienne pour le développement du cerveau fœtal et décrit la relation existant entre les concentrations de l'hormone thyroïdienne chez la mère et le développement ultérieur des facultés cognitives de l'enfant [1]. La découverte de taux hormonaux pour ainsi dire normaux chez des enfants atteints d'un défaut congénital de la synthèse de l'hormone thyroïdienne a finalement indiqué que l'hormone thyroïdienne maternelle doit passer dans la circulation de l'enfant et assurer en grande partie durant toute la grossesse l'approvisionnement du fœtus en hormone thyroïdienne. Une production d'hormone thyroïdienne fœtale n'est en fait décelable qu'à partir de la fin du premier trimestre. Il est vrai qu'une hypothyroïdémie chez la mère durant la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse s'accompagne d'effets délétères sur le développement ultérieur des fonctions cognitives et motrices de l'enfant [2]. Chez la mère euthyroïdienne on assiste toutefois dès le début de la grossesse à une augmentation de la thyroglobulinémie et donc de la capacité de fixation de la thyroxine T4 sous l'effet des œstrogènes. Ce n'est que l'augmentation simultanée de la sécrétion de T4 thyroïdienne, due à l'élévation ascension des taux d'HCG, qui permet de couvrir les besoins en T4 accrus habituellement de l'ordre de 50% durant les mois suivants de la grossesse. Chez les patientes avec hypothyroïdisme primaire préexistante, on n'observe en revanche pas d'augmentation compensatrice de la T4 et les doses administrées dans le cadre du traitement substitutif doivent être augmentées [1]. On conseillait en général jusqu'ici de procéder à une détermination des hormones thyroïdiennes à la fin du premier trimestre, afin d'adapter les doses de T4 pour maintenir la TSH dans la fourchette euthyroïdienne.

Comme l'approvisionnement du fœtus en T4 durant le premier trimestre est exclusivement assuré par la mère, alors que le cerveau est déjà

en pleine phase de développement, une étude prospective qui vient d'être publiée a examiné les besoins précis tout au long du premier trimestre de grossesse chez des patientes atteintes d'hypothyroïdisme primaire [3]. Dix-neuf patientes souhaitant devenir enceintes et présentant une hypothyroïdisme primaire ont été recrutées avant d'être tombées enceintes. Dès l'interruption des menstruations, elles ont été examinées à intervalles de deux semaines durant le premier trimestre, puis une fois par mois. La dose de T4 était augmentée de 25 µg dès que la concentration de TSH dépassait la limite supérieure de la norme spécifique au laboratoire chargé des analyses (5 µU/ml). Le dosage était ensuite augmenté lors des consultations suivantes de 12,5 µg si les taux de TSH étaient situés entre 5 et 10 µU/ml et de 25 µg en cas de valeurs >10 µU/ml. Chez six patientes atteintes d'un carcinome thyroïdien et déjà sous traitement suppressif T4, les mêmes adaptations de posologie étaient pratiquées en cas de taux de TSH situés entre 0,5 et 5 µU/ml. Une augmentation de la TSH a été observée dès les 10 premières semaines avec la nécessité d'augmenter les doses de T4 de 29% en moyenne chez 85% des patientes (fig. 1 [4]). Jusqu'à la 20<sup>e</sup> se-



**Figure 1.** Moment de la première adaptation de posologie de la T4 nécessaire au maintien des valeurs cibles de TSH. Observation de 17 grossesses [3].

maine, les doses de T4 devaient encore être augmentées de 48% par rapport à la posologie d'avant la conception pour atteindre les valeurs cibles de TSH. Les besoins en T4 ont notamment augmenté rapidement entre la 6<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse pour atteindre ensuite un plateau. Un autre aspect frappant était la très grande variabilité interindividuelle avec une

augmentation des besoins en hormone par rapport aux valeurs initiales pouvant aller de 0 à 85%. Ces résultats démontrent que la pratique habituelle, qui consistait à augmenter les doses de T4 entre la 8<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse, risquait d'entraîner chez une grande partie des femmes enceintes une insuffisance des apports en hormones thyroïdiennes au fœtus au cours d'une phase critique de son développement avec comme conséquence une diminution des fonctions cognitives chez l'enfant. Considérant ces résultats, les auteurs de l'étude proposent donc de demander aux patientes sous traitement substitutif de T4 d'ajouter dès leur premier test de grossesse positif 2 comprimés supplémentaires par semaine à leur dose journalière, ce qui correspond en fait à une augmentation de posologie d'environ 30%, puis de faire faire le plus rapidement possible un contrôle de la TSH pour

ajuster les doses plus précisément. L'auteur de l'éditorial accompagnant la publication recommande une attitude semblable: augmentation de la dose de T4 de 25-50 µg en cas de grossesse confirmée, puis contrôle des valeurs de TSH dans un délai de 4 à 6 semaines.

Les adaptations physiologiques du système hormonal thyroïdien accompagnant le début de la grossesse sont connues depuis plus de 20 ans – l'étude précitée aurait certainement pu être réalisée bien plus tôt, puisqu'il a suffi de suivre 19 patientes pour parvenir à ce résultat. On en conclut qu'il faudra surveiller plus attentivement, dès les premiers mois de grossesse ou mieux encore dès la planification de toute grossesse, le traitement de substitution en T4 chez les patientes atteintes d'hypothyroïdie primaire!

*Traduction Dr R. W. Bielinski*

Correspondance:  
Dr Stefan Bilz  
Département d'endocrinologie,  
de diabétologie  
et de nutrition clinique  
Hôpital universitaire de Bâle  
Petersgraben 4  
CH-4031 Bâle  
[sbilz@uhbs.ch](mailto:sbilz@uhbs.ch)

#### Références

- 1 Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
- 2 Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282-8.

- 3 Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.