

Tyreoidia och graviditet

2020-02-06

Mats Palmér

Glad pensionär

Fall 1

33-årig frisk sjuksköterska. 0-gravida nu dock gravid i vecka 7. Screenas med tyreoidaprøver som visar TSH 3,7 mIE/L och fritt T4 15 pmol/L.

Vad gör Ni nu?

1. Gäspar och lämnar det hela därhän
2. Förslår nya prøver om 4-6 veckor
3. Sätter in Levaxin 50 µg x 1 och tar nya prøver om 4-6 veckor

Fall 2

33-årig frisk blivande distriktsläkare som tror att hon har haft cirka 8 tidiga missfall.

Rekommenderades att kontrollera prover som visade:

TSH 2,3 IE/L, fritt T3 och fritt T4 i mitten av referensområdena och anti-TPO kraftigt positivt.

Jag insatte behandling med Levaxin 50 µg dagligen och kollegan är nu mamma till två barn.

Fråga: Är jag pappa till barnen?

1. Ja
2. Nej
3. Nja

Fall 3

28-årig undersköterska som för 4 månader sedan födde sitt andra barn. Ammar barnet och vill fortsätta med det i cirka 8 månader till. Har nu tre veckor anamnes på typiska tyreotoxiska symtom med hjärtklappning, värmeintolerans, tremor, oroskänsla och viktnedgång.

Prover: TSH <0.01 mIU/L , fritt T4 65 pmol/L och fritt T3 22 pmol/L.

TRAK 5,2 U/L och anti-TPO 440 U/L

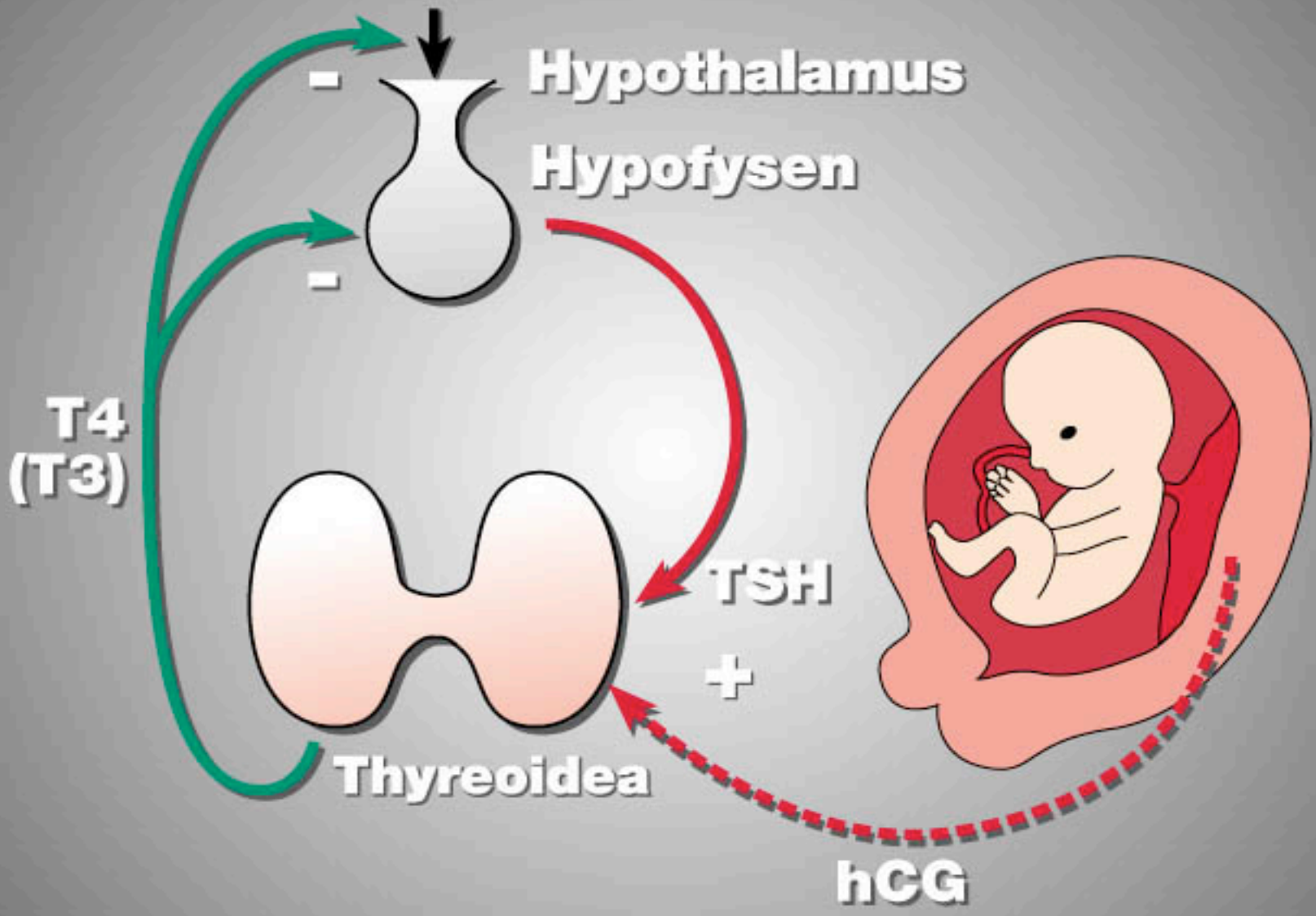
Vad gör vi nu?

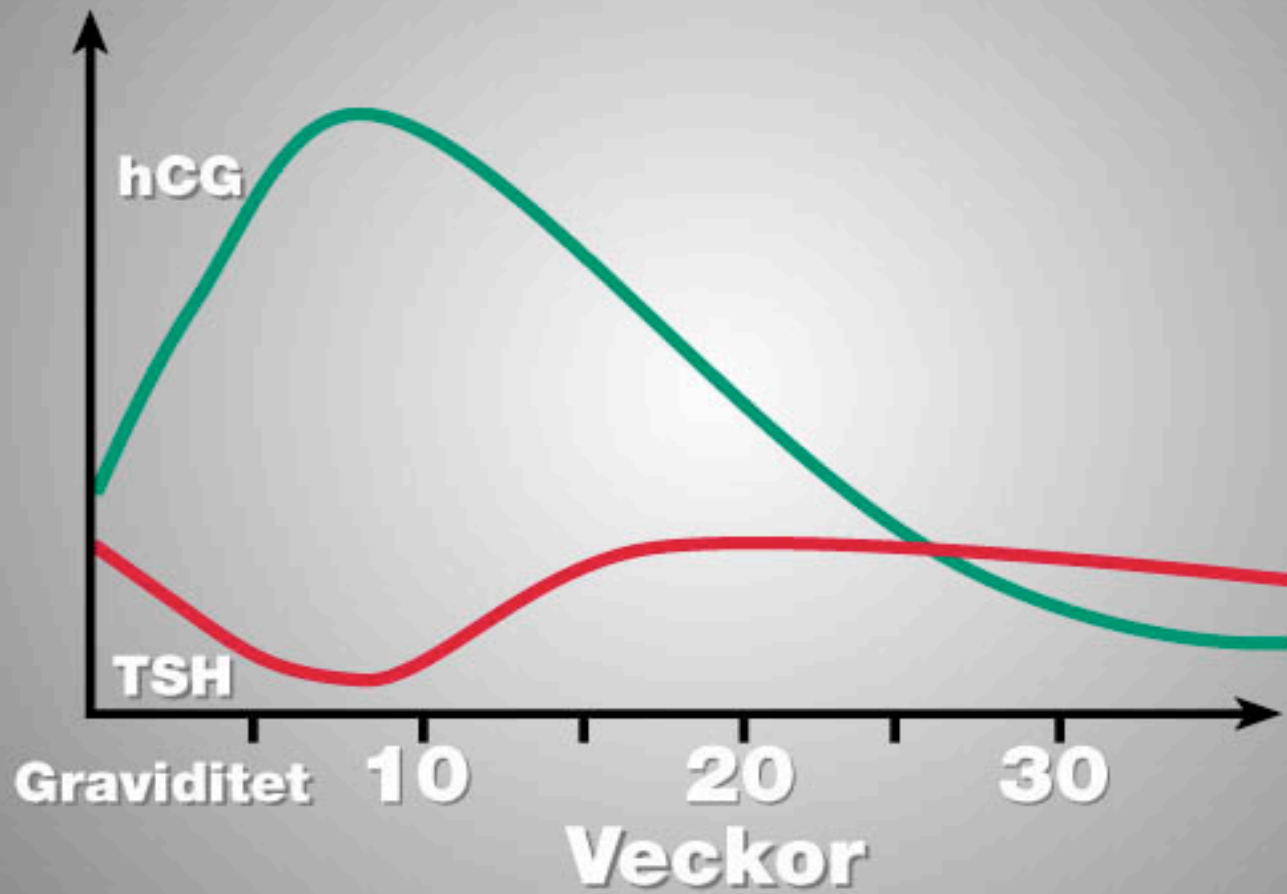
1. Får sluta amma och sätts in på bloc and replace
2. Fortsätter amma och sätts in på propylthiouracil i låg dos
3. Fortsätter amma och sätts in på betablockerare med nya prover om 2-3 veckor

Prevalens av tyreoidearubbningar

- Palpabel struma 10%
- Sökt läkare för sköldkörtelproblem 10%
- Känd hypertyreoidism 2-3%
- Diagnostiserad hypotyreos 2-3%
- 5-10 gånger vanligare hos kvinnor än hos män

- Diagnostiserad manifest hypotyreos under graviditet 0.3-0.5 %
- Subklinisk hypotyreos under graviditet 2-3 %
- Anti-TPO-positivitet hos 5-15 % av kvinnor i fertil ålder





**När behandla nydiagnostiserad
hypotyreos?**

Historik
(SFOG 2014)

TSH > 2,5 mIE/L

**OBS! Behandla aldrig utan
upprepad provtagning.**

Referensvärden under graviditet

Historik

(SFOG 2014)

Trimester

TSH-värde

Första trimester

0,1-2,5 mIE/L

Andra trimestern

0,2-3,0 mIE/L

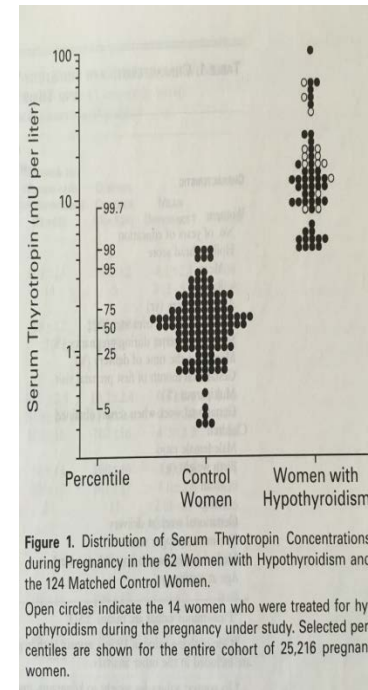
Tredje trimestern

0,3-3,0 mIE/L

Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child

Haddow et al, NEJM 1999

- 62 kvinnor jmf 124 kontroller
 - 48 obehandlade
 - 14 på tyroxin men med förhöjt TSH
 - Provtagning andra trimestern, retrospektivt analyserade
- Mild-svår klinisk hypotyreos
 - TSH medel 13,2 range 4-100
- TPO-Ak+ 77 %
- Barnen 7-9 år undersöktes med 15 tester
 - Hypotyreos IQ 4 poäng lägre; fler med IQ ≤ 85
 - Obehandlade: 7 poäng lägre; Behandlade: ingen skillnad
 - Övriga tester: ingen skillnad



Vilka ska testas för sköldkörtelsjukdom i samband med graviditet?

Historik

(SFOG 2014)

- Ålder >35 år
- BMI >35 kg/m²
- Struma eller kliniska tecken på tyreoidasjukdom
- Anamnes på pågående eller tidigare genomgången tyreoidasjukdom
- Ärftlighet för autoimmun tyreoidasjukdom eller hypotyreos
- Typ 1 diabetes eller annan autoimmun sjukdom
- Anti-TPO-positivitet
- Svår hyperemesis gravidarum
- Infertilitet (>1 år)
- Anamnes på upprepade missfall eller sent missfall

Ifrågasättande i Läkartidningen 2016

KOMMENTAREN

Otillräcklig kunskap om lindrig TSH-stegring under graviditet

ÄNNU FÖR TIDIGT FÖR SCREENING INOM MÖDRAVÅRDSPROGRAMMET

En arbetsgrupp inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) har utarbetat riktlinjer för spårande och behandling av hypotyreoos i samband med graviditet [1]. Dessa riktlinjer presenteras i något reviderad form i veckans nummer av Läkartidningen, där synen på betydelsen av subklinisk hypotyreoos för graviditetskomplikationer har modifierats jämfört med det ursprungliga förslaget.

Avsikten är att dessa riktlinjer, som i huvudsak baseras på rekommendationer som tagits fram inom några amerikanska specialistföreningar, ska tillämpas i den svenska mödravårdsprogrammet [2, 3]. Vi ifrågasätter av flera skäl detta ställningstagande.



Rolf Jansson, docent, överläkare, medicinkliniken, Västerås sjukhus
• rolf.g.jansson@tv.se



F Anders Karlsson, professor, överläkare, sektionen för endokrinologi, metabolism och diabetes, Akademiska sjukhuset, Uppsala; Uppsala universitet

Särskilt intressant i detta sammanhang är den roll placentahormonet hCG (humant koriongonadotropin) spelar för insöndringen av hypofysens styrhormon TSH (tyreoideastimulerande hormon). Eftersom hCG har sköldkörtelstimulerande effekt minskar behovet av TSH under graviditeten, vilket får till följd att TSH-nivåerna i serum är lägre än hos icke-gravida. Detta avspeglas i ett lägre referensintervall för TSH under graviditet.

Hos kvinnor med försämrad placentafunktion är det fysiologiska hCG-påslaget dock ofta sänkt, och TSH-nivån följaktligen något högre. Dessa kvinnor med ökad risk för graviditetskomplikationer kan

sänkning av TSH-nivån som således normalt sker under graviditeten. Man menar att subklinisk hypotyreoos föreligger om TSH överstiger 2,5 mIE/l i första trimestern och 3 mIE/l under andra och tredje trimestern. Dessa värden rekommenderas också som åtgärdsgräns för behandling med tyroxin.

En kartläggning av gravida kvinnor i Tjeckien, där jodsituationen liknar den i Sverige, visar att drygt 16 procent, dvs var sjätte kvinna, skulle behöva behandlas om dessa gränsvärden tillämpas [8].

Liknande siffror har rapporterats från Danmark och Nederländerna och nyligen också i en svensk studie där drygt 12 procent hade TSH-förhöjning [9-11]. Hos merparten av dessa kvinnor påvisas inte TPO-antikroppar (se nedan), som är typiska för subklinisk hypotyreoos hos icke-gravida.

Screening med TSH-gräns 2,5

- TSH-gränsen 2,5 mU/L i första trimestern leder till en betydande överdiagnostik av hypotyreos
 - Icke-gravid referensgräns (ca 4) = 2-4% ↑
 - Trimestersspecifik referensgräns (ca 2,5-3) = 10-20% ↑
- Referensgräns (>97,5% percentilen) är inte detsamma som åtgärdsgräns
- Samband mellan graviditetskomplikationer och små avvikelser av tyreoidfunktion i tidig graviditet behöver inte tyda på orsakssamband
 - Vilken roll spelar TPOAk?
- Kontrollerade interventionsstudier krävs för att bevisa orsakssamband

Lätt hypotyreos och kognitiv påverkan

Flera studier talar emot samband subklinisk hypotyreos och kognitiv påverkan

Lazarus JH et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;366(6):493-501.

Casey BM et al. Treatment of subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia in pregnancy. N Engl J Med 2017;376(9):815-825.

Förenklad screening

- För att förenkla rekommenderas ny TSH och fritt T4 i basprogrammet på MVC

Screening

- Vid normalt TSH (för icke-gravida) ingen åtgärd eller uppföljning. Litet frågetecken kring Anti-TPO positiva med multipla missfall.

När behandla nydiagnostiserad hypotyreos? (SFOG 2018)

TSH inom noramlintervallet

- Behandla ej

TSH 4,0-9,9 mIE/L

Alternativ 1

- Sätt in 50 µg tyroxin omgående

Alternativ 2

- Ta inom några dagar nytt blodprov för TSH, fT4 och TPOak
- Om TPOak påvisas sätt in 50 µg tyroxin
- Om TPOak saknas och TSH fortfarande <10 mIE/L avstå behandling och ta nya prover efter 6 veckor

TSH 10,0-19,9 mIE/L

Omgående behandling med 75 µg Levaxin

TSH >20 mIE/L

Omgående behandling med 125 µg Levaxin. Remiss.

Referensvärden under graviditet (SFOG 2018)

Trimester	TSH-värde
Första trimester	0,1-4,0 mIE/L
Andra trimestern	0,2-4,0 mIE/L
Tredje trimestern	0,3-4,0 mIE/L

Uppföljning nydiagnostiserad hypotyreos? (SFOG 2018)

Under graviditet

På alla tyroxinbehandlade kontrolleras TSH och fT4 var 4:e-6:e vecka till graviditetsvecka 25. Justera tyroxindosen så att TSH ligger inom referensområdet. Efter v 25 vanligtvis ingen provtagning om normalt TSH.

Postpartum

Om tyroxindos högst 50 µg dagligen sätt ut tyroxin, annars sänk 50 µg dagligen. Ny provtagning TSH och fT4 (och TPOak om det inte tagits tidigare) 8-12 veckor postpartum.

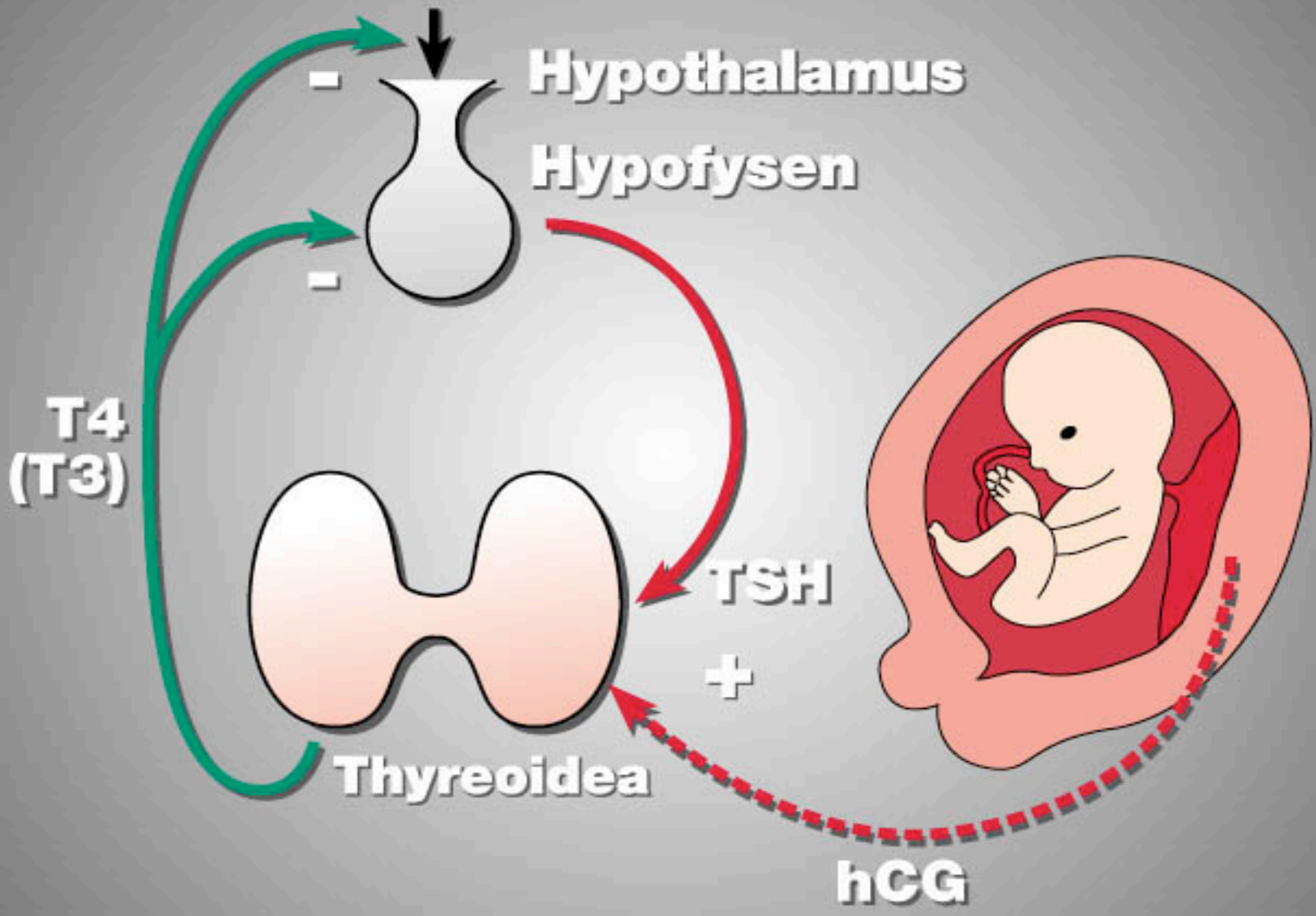
Uppföljning tidigare Graves – nu frisk (SFOG 2018)

Tag vid första besök på mödravården TSH, fT4 och TRA.

Om normala nivåer ingen ytterligare provtagning under graviditeten.

Om avvikande prover uppföljning som vid nyupptäckt hypotyreoos respektive tyreotoxikos.

Om positiv TRAk remiss spec-MVC eller endokrinolog.



Tyreotoxikos och graviditet

Skilj Graves tyreotoxikos från graviditetstyreotoxikos

Diagnosen Graves sjukdom stöds av:

- Förekomst av annan autoimmun sjukdom
- Diffus struma
- Positiv TRAK

Om osäkerhet behandla symtomatiskt och följ tyreoideaprover

Tyreotoxikos upptäckt under graviditet

- TRAK normalt utan struma eller ögonsymtom första trimestern oftast symtomlindring med betablockare annars remiss. Följ TSH och fT4 var 2-4:e vecka till v 16. Om då inte normaliserade nivåer remiss.
- Associerat till graviditetsillamående

Graviditet och tyreotoxikos

- Om Graves eller toxiskt nodulus behandla med tyreostatika utan tyroxintillägg
- Propylthiouracil (PTU) rekommenderas under första trimestern. Metimazol är ett alternativ under första trimestern och rekommenderas under resten av graviditeten
- Dosen kan ofta sänkas under graviditeten
- Amning – tyreostatika utan tyroxintillägg OK

Aktuell tyreotoxikos med tyreostatikabehandling (SFOG 2018)

Handläggs av spec-MVC eller endokrinolog.

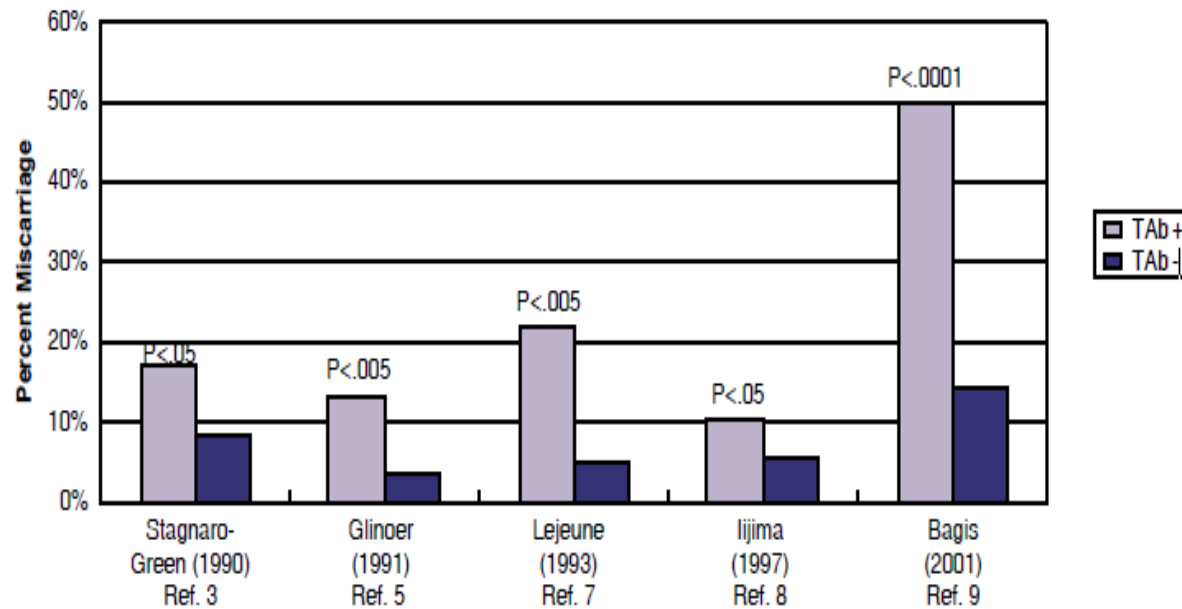
Anti-TPO och graviditet

Ökad risk för infertilitet

Ökad risk för missfall

Ökad risk för tidig förlossning

Förekomst av TPO-Ak ökar risken för missfall

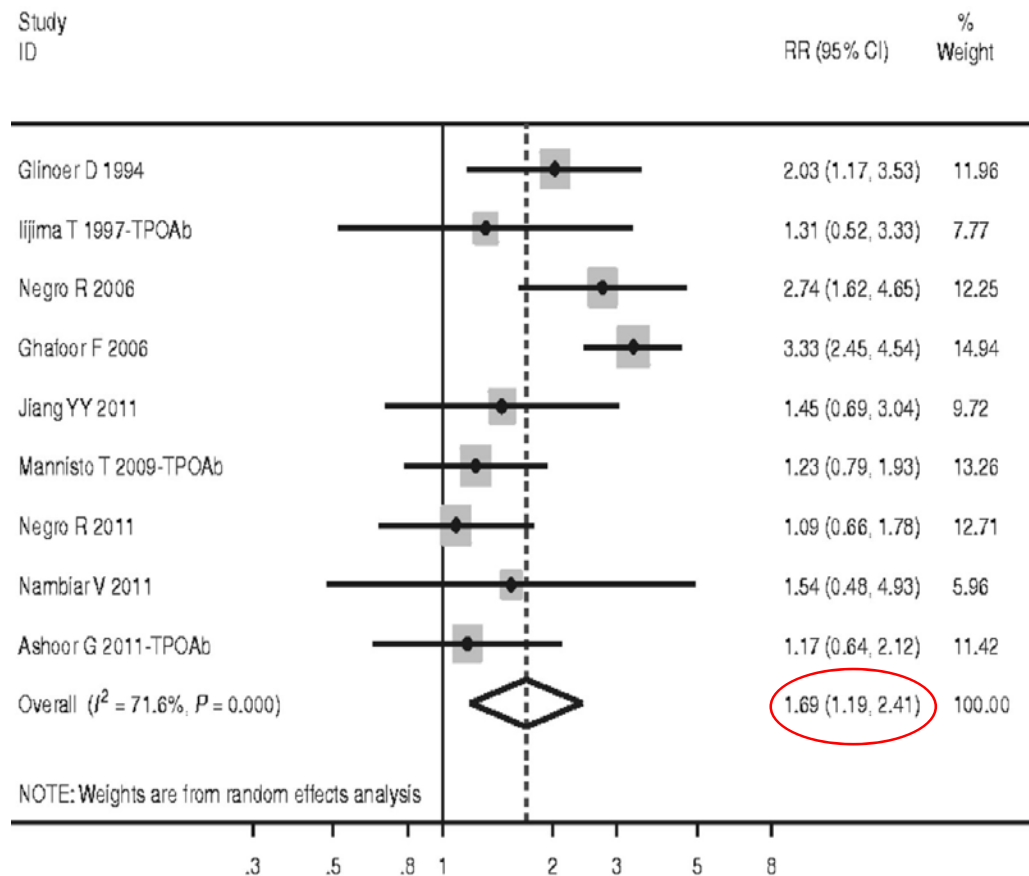


Stagnaro-Green A, Glinoeer D. Clinical endocrinology & metabolism. 2004; 18, 167-81

Thyroid antibodies and risk of **preterm delivery**: a meta-analysis of prospective cohort studies

He et al, Eur J Endocrinol 2012

Metaanalys, 11 studier med 35467 kvinnor



Hypoteser om graviditetspåverkan av TPOAk

- Påverkan på tyreoidfunktion
- TPOAk samvarierar med ***ålder*** vilket i sin tur kan påverka graviditeten
- Generell markör för autoimmunitet

Impact of Levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH<2,5 mIU/L

Negro et al, 2016

- **Ej visat positiv effekt**

Postpartumtyreoidit

- Högst hypothyreosincidens cirka 6 månader efter förlossningen
- Tyreotoxisk fas efter 2-4 månader
- Frikostig provtagning postpartum
- Levaxinbehandla hypothyros 6-12 månader sedan utsättningsförsök
- Vid TRAK-negativ tyreotoxikos postpartum ha litet "is i magen". Beta-blockad. Nya prover efter 2-4 veckor.

Svar på fallen

Fall 1

33-årig frisk sjuksköterska. 0-gravida nu dock gravid i vecka 7. Screenas med tyreoidaprøver som visar TSH 3,7 mIE/L och fritt T4 15 pmol/L.

Vad gör Ni nu?

1. **Gäspar och lämnar det hela därhän**
2. Förslår nya prøver om 4-6 veckor
3. Sätter in Levaxin 50 µg x 1 och tar nya prøver om 4-6 veckor

Fall 2

33-årig frisk blivande distriktsläkare som tror att hon har haft cirka 8 tidiga missfall.

Rekommenderades att kontrollera prover som visade:

TSH 2,3 IE/L, fritt T3 och fritt T4 i mitten av referensområdena och anti-TPO kraftigt positivt.

Jag insatte på behandling med Levaxin 50 µg dagligen och kollegan är nu mamma till två barn.

Fråga: Är jag pappa till barnen?

1. Ja
2. **Nej**
3. Nja

- ...eller kanske Nja?

Fall 3

28-årig undersköterska som för 4 månader sedan födde sitt andra barn. Ammar barnet och vill fortsätta med det i cirka 8 månader till. Har nu tre veckor anamnes på typiska tyreotoxiska symtom med hjärtklappning, värmeintolerans, tremor, oroskänsla och viktnedgång.

Prover: TSH <0.01 mIU/L , fritt T4 65 pmol/L och fritt T3 22 pmol/L.

TRAK 5,2 U/L och anti-TPO 440 U/L

Vad gör vi nu?

1. Får sluta amma och sätts sin på block and replace
2. Fortsätter amma och sätts sin på propylthiouracil i låg dos
3. **Fortsätter amma och sätts in på betablockerare med nya prover om 2-3 veckor**

Tack för uppmärksamheten!