

Tyreoidesydommer under graviditet og fødsel

Åse Torunn R Pettersen – Universitetssykehuset Nord Norge

ase.torunn.revholt.pettersen@unn.no

Ingrid Norheim (endokrinolog) – OUS-Aker

Patji Alnæs – OUS-Ullevål

Sindre Grindheim – Haukeland universitetssjukehus

Cathrine Dahl Rafaelsen – Sykehuset i Vestfold

Henrik Husby – OUS-Rikshospitalet

Guri Grimnes (endokrinolog) - Universitetssykehuset Nord Norge

Anbefalingene er samstemt med anbefalinger i Nasjonal Veileder i endokrinologi 2018 (www.endokrinologi.no) og Helsedirektoratets anbefalinger for graviditet og ernæring (Helsedirektoratet.no).

Anbefalinger

- Hos gravide og kvinner som ammer anbefales et jodinntak på minst 175 µg jod/døgn, men ikke over 600 µg jod/døgn, da høyere inntak kan føre til hypotyreose hos fosteret (I)

Hypotyreose

- Hypotyreose i svangerskapet skal behandles (III)
- Subklinisk hypotyreose foreslås behandlet om kvinnen har autoimmun tyreoiditt, jodmangel eller er tyreoidaoperert eller radiojodbehandlet (III-IV)
- Det anbefales brukt levotyrosin (T4) i behandling av hypotyreose (III-IV)
- Behandlingsmålet er TSH i trimesterspesifikt referanseområde*. (III) Ved behandlet hypotyreose før svangerskapet, bør dosen levotyrosin økes med ca. 20 % så snart det foreligger en positiv graviditetstest – for eksempel ved å øke ukedosen fra 7 til 8 dagsdoser (II)
- TSH måles månedlig fram til uke 30 og minst en gang mot slutten av svangerskapet (II)
- Det anbefales prekonsepsjonell optimalisering av behandling (II)
- Grav hypotyreose bør vurderes av endokrinolog og fostermedisiner (IV)
- En godt behandlet hypotyreose medfører ikke økt risiko for mor eller barn (I)
- Tyroksindosen justeres umiddelbart ned etter fødsel (III)

Hypertyreose

- Gravide med hypertyreose bør ved påvist svangerskap straks henvises til endokrinolog (II)
- Gravide med hypertyreose bør henvises obstetriker og følges fra ca. uke 28 med henblikk på tegn på føtal hypertyreose (veksthemming, tachycardi) (III)

- Kvinner med symptomer på hypertyreose eller uttalt hyperemesis bør få målt tyreoidfunksjon (IV?)
- Vi anbefaler at eutyreose tilstrebes før graviditet (II)
- *Propyltiouracil* er anbefalt tyreostatikum ved planlegging av svangerskap og i 1. trimester, *kabimazol* i 2. og 3. trimester samt i ammeperioden (IV)
- Radiojod og tyreoidescintigrafi er kontraindisert i graviditet (I)

Søkestrategi

UpToDate, Pubmed, *Retningslinjer i Nasjonal Veileder i endokrinologi 2018*

Søkeord for appversjonen

Hypothyreose, hyperthyreose, tyreoida, jod, jodbehov, jodmangel, stoffskifte, Levaxin, levaksin, TSH, Graves

Bakgrunn

- Tyroksinproduksjonen og jodbehovet øker i gjennomsnitt med 50 % gjennom svangerskapet. Kvinner med jodmangel eller liten evne til å øke tyroksinproduksjonen vil kunne utvikle hypothyreose i løpet av svangerskapet.
- Alvorlig hypothyreose hos mor gir risiko for neurologiske og kognitive skader hos barnet.
- Ved optimalt behandlet hypothyreose er det ingen kjent økt risiko for komplikasjoner i svangerskapet.
- Dårlig regulert hypertyreose gir økt risiko for spontan abort, preterm fødsel, hypertensive svangerskapskomplikasjoner, veksthemming og intrauterin fosterdød
- Tegn på autoimmun tyreoiditt (anti-TPO) sees hos 10-20 % av gravide kvinner, og opptil 50 % av dem vil utvikle postpartumtyreoiditt.

Tyreoida funksjonstester, antistoffer og graviditet

TSH er beste mål på tyreoidfunksjon i svangerskapet. TSH-måle metodene som brukes i Norge er pålitelige og sammenlignbare under graviditet. HCG- stimulering av tyreoida i graviditet leder til fysiologisk lavere TSH-verdi enn hos ikke-gravide. Hvis laboratoriet har eget trimesterspesifisk referanseområde for TSH, skal det benyttes.

*Dersom laboratoriet ikke har eget TSH-referanseområde for gravide, anbefales følgende:

- I første trimester settes nedre referansegrense 0,4 mIU/L lavere og øvre referansegrense 0,5 mIU/L lavere enn hos ikke-gravide.
- Deretter gradvis økning til ikke-gravid referanseområde gjennom 2. og 3. trimester.

Fritt-T₄-metodene er mindre pålitelige og ikke sammenlignbare mellom laboratorier under graviditet. Variasjon i FT₄ og FT₃ kan også skyldes endringer i serumproteiner i graviditeten. Enkelte målemetoder gir lavere FT₄-konsentrasjon i siste del av svangerskapet.

Forhøyet TRAS eller TSI (TSH-reseptor-antistoffer eller tyreoidestimulerende immunoglobulin) er diagnostisk for Graves' sykdom. TRAS transporteres aktivt over placenta og kan lede til hypertyreose hos foster og nyfødt barn. Kvinner som tidligere er behandlet for Graves' sykdom kan ha vedvarende høy TRAS i mange år. Dette er det viktig å kjenne til om kvinnen blir gravid.

Forhøyet anti-TPO-nivå ses ved autoimmun tyreoiditt. Høyt nivå støtter start av tyroksinbehandling hos gravid kvinne med subklinisk hypotyreose. Ultralyd tyreoida bør utføres ved mistanke om tyreoidaknute.

Selektiv screening for tyreoidesykdom

Måling av TSH, fritt-T₄ og anti-TPO ved første svangerskapskontroll bør gjøres med lav terskel og anbefales hos kvinner med følgende:

- Tidligere tyreotoksikose, postpartum tyreoiditt, tyreoidakirurgi eller strålebehandling mot hals/nakke
- Familiær disposisjon for tyreoidesykdom
- Struma
- Kjente forhøyede tyreoida-antistoff
- Symptomer på tyreoidelidelse
- Type 1 diabetes eller andre autoimmune sykdommer
- Infertilitet, tidligere abort og/eller for tidlig fødsel.
- Bruk av *amiodaron*, *litium*, *alemtuzumab* eller nylig fått røntgenkontrast med jod

Jodinntak under graviditet og amming

- Meieriprodukter og hvit fisk er viktigste jodkilder i Norge.
- Gravide og ammende kvinner anbefales inntak av minst 175 mikrogram jod/døgn. Jodinntak over 600 mikrogram/døgn frarådes, da det kan lede til hypotyreose hos fosteret. Se Helsedirektoratets anbefalinger for graviditet og ernæring.
- Dersom man mistenker for lavt jodinntak, anbefales et daglig kosttilskudd med 150 - 175 mikrogram jod. Ved planlagte graviditet anbefales å starte kosttilskudd med 150 mikrogram jod/døgn ca. 3 mnd. før graviditet.

Hypotyreose og graviditet

Diagnostikk og behandling

Primær hypotyreose i svangerskapet skal alltid behandles. Det gjelder alle kvinner med

- TSH over trimesterspesifikt referanseområde kombinert med FT₄ nedenfor nedre referansegrense

- TSH over 10 mIU/L, uavhengig av FT4- og anti-TPO-nivå

Kvinnen bør umiddelbart starte med 75-100 µg tyroksin daglig. Ved uttalt primær hypotyreose kan man gi 200 µg daglig de første 2-3 dagene.

Subklinisk og mild hypotyreose: TSH mellom øvre referansegrense og 10 mIU/L, kombinert med FT4 innenfor referanseområdet.

- Diagnosen bekreftes i ny blodprøve og anti-TPO måles før man vurderer behandling.
- Gravid kvinne med subklinisk hypotyreose bør behandles om hun har autoimmun tyreoiditt, jodmangel eller er tyreoidaoperert. Disse kvinnene kan ha liten evne til å øke tyroksinproduksjonen utover i graviditeten.
- Retningslinjer for tyroksindosering og kontroller er som for annen hypotyreose.
- Dersom det ikke startes behandling, bør TSH følges månedlig gjennom svangerskapet og behandling startes ved stigende TSH.

Kjent autoimmun tyreoidesykdom (forhøyet anti-TPO) med normale tyreoidafunksjonsverdier:

- Kvinnen risikerer å utvikle hypotyreose under graviditeten.
- TSH måles etter 4-6 uker og ved svangerskapsuker 16 og 24.
- Tyroksinbehandling bør startes om TSH stiger over det trimesterspesifikke referanseområdet.
- Oppfølging av tyreoidafunksjon postpartum anbefales på grunn av risiko for postpartumtyreoiditt.

Behandling av gravid kvinne med kjent hypotyreose

- Graviditet bør planlegges. Tyroksindosen bør være optimal, med TSH innen anbefalt nivå, når man blir gravid. Kvinnen skal være informert om at tyroksinbehovet stiger og at TSH skal følges i svangerskapet.
- Tyroksinbehovet øker tidlig i svangerskapet. Kvinnen kan informeres om at tyroksindosen bør økes med 20 % så snart graviditet er konstatert. En enkel huskeregel er at ukedosen av tyroksin kan økes fra 7 til 8 dagsdoser så snart graviditet er konstatert.
- TSH måles månedlig fram til svangerskapsuke 30 og minst én gang i slutten av svangerskapet.
- Tyroksindosen justeres raskt etter prøvesvarene. Mange må øke substitusjonsdosen med 50-80 % i løpet av graviditeten.
- Kvinner med hyperemesis og risiko for ikke å få i seg nok tyroksin bør innlegges for behandling for å hindre hypotyreose hos fosteret i tidlig graviditet.
- Tyroksin må ikke seponeres under graviditet.
- Behandlingsmål er TSH i trimesterspesifikt referanseområde. Supprimert TSH bør unngås, men lav TSH aksepteres i første trimester.

Behandling med T3 (tyreoidaekstrakt eller liotyronin) frarådes i graviditet

Obstetrisk kontroll av pasienter med hypotyreose

Det er ikke noen kjent økt risiko for obstetriske komplikasjoner hos gravide kvinner med optimalt behandlet hypotyreose. Ved dårlig behandlet hypotyreose er det økt risiko for hypertensive svangerskapsykdommer, vekstretardasjon, preterm fødsel, abruptio placentae og mental retardasjon.

Gravide med godt regulert hypotyreose kan følges på vanlig måte hos fastlege og kan føde ved lav-risiko-enhet, f eks fødestue. Ved doseringsproblemer bør det være samarbeid mellom fastlege og endokrinolog.

Gravide med uttalt hypotyreose eller dårlig kontroll av hypotyreosen tidlig i graviditeten bør vurderes av endokrinolog og fostermedisiner. Risiko for cerebral skade på fosteret er stor, og helhetsvurdering i forhold til eventuelt svangerskapsavbrudd bør gjøres i samråd med pasient, endokrinolog og fostermedisiner. Ultralydundersøkelsen ved ca. uke 18 bør være organrettet mtp malformasjoner, og bør utføres av lege med fostermedisinsk kompetanse. Fødselen bør skje på sykehus med barneavdeling.

Etter fødsel

Kvinnen kan amme; Levotyroxin går ikke over i morsmelk. Pasienten skal redusere tyroksindosen til pregravid dose (evt litt høyere, tyroksindosen er avhengig av kvinnens vekt). Pasienten bør kontrollere stoffskiftet hos fastlege 6-8 uker etter fødselen. Ved subklinisk hypotyreose kan behandling vurderes seponert etter endt amming.

Hypertyreose og graviditet

Gravide med hypertyreose bør henvises til endokrinolog for diagnostikk og behandling. Pasienten bør også følges av obstetriker grunnet risiko for utvikling av misdannelser, struma og hypertyreose hos fosteret. Kvinner med dårlig regulert hypertyreose har økt risiko for spontan abort, preterm fødsel, hypertensive svangerskapskomplikasjoner, veksthemming og intrauterin fosterdød.

Diagnostikk

- Hypertyreose diagnostiseres ved å påvise TSH under nedre referansegrense og forhøyet fritt-T₄ og/eller fritt-T₃
- TSH-reseptor-antistoffer (TRAS og TSI) er forhøyet ved Graves' sykdom. Anti-TPO kan være forhøyet ved alle former for autoimmun tyreoidesykdom. Kvinner med hypertyreose som følge av hCG-effekt (typisk i slutten av første trimester) eller autonom funksjon i en eller flere tyreoidaknuter har forhøyet stoffskifte, men normale tyreoidaantistoff
- Tyreoidescintigrafi er kontraindisert i graviditet
- Ultralyd tyreoida bør utføres ved mistanke om tyreoidaknute

Behandling og oppfølging

Graves' sykdom før svangerskap

- Kvinner med Graves' sykdom må planlegge graviditet i samråd med behandler.
- Prevensjon anbefales så lenge sykdommen er under behandling med tyreostatika.
- Det optimale er å ferdigbehandle sykdommen før kvinnen blir gravid. Ved vissig Graves' sykdom bør det utføres total tyreoidektomi, og man bør vente med graviditet til tyreoidfunksjonen er stabilisert.

Dersom man allikevel velger å bli gravid

- Man bør vente til sykdomsaktiviteten er lav og stoffskiftet stabilisert
- Kvinne med graviditetsønske bør følges av endokrinolog og bruke tyreostatika i lavest mulige dose, uten tillegg av tyroksin. Kombinasjonsbehandling må avsluttes i god tid før graviditet
- Det anbefales å bytte til *propyltiouracil* før svangerskap
- *Karbimazol* anbefales ikke brukt ved planlegging av svangerskap eller i 1. trimester, uten etter streng individuell vurdering av nytte/risiko. Fertile kvinner som bruker *karbimazol* skal ha informasjon om å stoppe umiddelbart hvis svangerskap mistenkes/påvises og kontakte lege.
- Hvis mulig bør man unngå å bruke tyreostatika i graviditetsuke 5 - 10, som er de ukene der fosteret er mest sensitivt for misdannelser
- Kvinnen bør, uavhengig av behandling, ta graviditetstest omgående (helst innen 5. graviditetsuke) når hun mistenker graviditet. Ved positiv graviditetstest bør hun straks kontakte behandlende lege. Ved lav sykdomsaktivitet (lav TRAS og eutyreose på lav tyreostatikadose) bør behandlingen seponeres med tette blodprøvekontroller (hver 1.-2. uke initialt). Behandling med tyreostatika startes igjen ved stigende FT4 og FT3.
- Fra 2. trimester anbefales bytte fra *propyltiouracil* til *karbimazol* grunnet risiko for leverpåvirkning hos mor.
- Prøvetakningsintervallet kan økes til 2 - 4 ukers mellomrom i 2. og 3. trimester dersom kvinnen er stabilt eutyreot

Graves' sykdom i svangerskapet

- Gravid kvinne med Graves' sykdom (kjent eller nyopptaget) henvises spesialisthelsetjenesten og bør få rask time. Behandlingen styres av endokrinolog/spesialist i indremedisin
- TSH, FT4 og FT3 kontrolleres annenhver uke initialt, og etterhvert hver 3. - 4. uke
- Tyreostatika bør doseres slik at fritt-T₄ holder seg høyt i referanseområdet, for å unngå at fosteret blir hypothyreot. Lav TSH aksepteres
- TRAS synker vanligvis utover svangerskapet, og tyreostatika kan ofte seponeres
- Kombinasjonsbehandling med tyreostatika og tyroksin skal ikke brukes i svangerskapet
- Beta-blokker (ikke selektive) kan brukes i lav dose, men ikke i 3. trimester
- Gravide som har brukt *karbimazol* i 1. trimester bør vurderes av fostermedisiner med henblikk på misdannelser

- Svangerskapsutviklingen bør følges ved føde poliklinikk i siste trimester, også med henblikk på økt risiko for andre svangerskapskomplikasjoner
- TRAS bør kontrolleres igjen før fødselen (i uke 36). Høy TRAS hos mor i slutten av graviditeten gir risiko for at barnet kan få hypertyreose de første ukene etter fødselen. Dette er viktig å kjenne til for å kunne behandle barnet, og i slike tilfeller bør barnelege kontaktes
- Fødsel bør skje på sykehus med barneavdeling

Toksisk knutestruma / toksisk adenom

Kjennetegnes ved TSH under referanseområdet, fritt-T₄ og ev. fritt-T₃ over referanseområdet og normale tyreoidaantistoffverdier. Behandles med tyreostatika i lavest mulige dose for å holde fritt-T₄ i øvre del av referanseområdet. TSH og fritt-T₄, følges månedlig. Videre utredning kan vente til etter ammeperioden.

HCG-stimulert hypertyreose

Ses oftest i graviditetsuke 10-16, særlig hos kvinner med hyperemesis gravidarum. Tilstanden er forbigående og forårsakes av høyt nivå av hCG, som stimulerer TSH-reseptoren med hypertyreose som resultat. Normal TRAS gjør autoimmun hypertyreose meget lite sannsynlig. Vanligvis er FT₄ < 35-40 pmol/L. TSH og fritt-T₄ bør kontrolleres med 2 ukers mellomrom inntil avklaring. Situasjonen normaliseres vanligvis i 14.-18. svangerskapsuke. Medikamentell behandling er svært sjelden nødvendig. Hos kvinner med hyperemesis kan det være behov for hospitalisering. Differensialdiagnose: Toksisk knutestruma / toksisk adenom, se over.

Subklinisk hypertyreose

TSH under referanseområdet og normal fritt-T₃ og fritt-T₄. TRAS og anti-TPO bør måles. Tilstanden skyldes oftest forbigående hCG-stimulering og vil da normaliseres tidlig i andre trimester. Ved subklinisk hypertyreose som varer lenger, bør TSH og fritt-T₄ følges gjennom graviditeten. Det er ingen evidens for at behandling er nødvendig i svangerskapet med mindre hypertyreosen blir mer uttalt. Ved vedvarende subklinisk hypertyreose bør kvinnen utredes videre etter fødsel og ammeperiode (lavgradig toksisk knutestruma eller toksisk adenom?).

Tyreoidektomi

Dersom tyreoidektomi er nødvendig for behandling av hypertyreose i svangerskapet (meget sjelden), anbefales dette utført i annet trimester.

Kirurgi kan være aktuelt ved:

- allergi/kontraindikasjon mot tyreostatika
- non-compliance
- store doser tyreostatika (>400 mg *propyltiouracil*/30 mg *karbimazole* daglig)

Høyt TRAS-nivå

TRAS bør måles før og tidlig i graviditet hos kvinne

- Med aktiv Graves' sykdom
- Som tidligere er behandlet for Graves' med radioaktiv jod eller tyreoidektomi.

- Som tidligere har født barn med neonatal hypertyreose

Høyt TRAS- bør kontrolleres i uke 20. Hvis TRAS da er $> 3 \times$ øvre referansegrense, anbefales henvisning til fostermedisinsk vurdering med tanke på hypertyreose hos fosteret. Se ellers under Graves.

Obstetrisk og fostermedisinsk oppfølging

Gravide med hypertyreose bør henvises til obstetriker da det ved dårlig regulert hypertyreose foreligger økt risiko for spontan abort, preterm fødsel, hypertensive svangerskapskomplikasjoner, veksthemming og intrauterin fosterdød.

Gravide med TRAS $< 3 \times$ øvre referansegrense henvises svangerskapspoliklinikk og følges med fostertilvekst i svangerskapsuke 28, 32 og 36

Gravide som behandles med tyreostatika eller som har TRAS-nivå $> 3 \times$ øvre referansegrense etter uke 20, selv ved normalt stoffskifte, bør henvises til fostermedisinsk vurdering. Fosteret kan få hypertyreose (grunnet for lav dose tyreostatika til mor), hypotyreose (grunnet for høy dose tyreostatika til mor) eller misdannelser pga tyreostatikabehandlingen. Fosteret bør vurderes med spørsmål om føtal hypertyreose (veksthemming, tachycardi) og det kan evt. suppleres med ultralyd mtp føtalt struma. Fosteret bør undersøkes omkring uke 28 og deretter etter individuell vurdering, i uke 32 og 36.

Fødsel bør skje på sykehus med barneavdeling.

Oppfølging etter fødsel

Kontroll av nyfødte

Alle nyfødte av mødre med forhøyet TRAS skal vurderes med henblikk på tyreoidedysfunksjon før hjemreise fra barselavdelingen. Barnelegene informeres om at et barn av hypertyreot mor er født, og at barnet kan risikere å få høyt stoffskifte i løpet av de første ukene.

Det anbefales klinisk vurdering av barnet og tyreoidaprøver (TSH, fritt-T₄ og TRAS) 2 dager etter fødsel og etter 10-12 dager.

Oppfølging av mor etter fødsel

Hos endokrinolog/indremedisiner. Pasienter med Graves' sykdom får ofte tilbakefall i løpet av de første månedene / det første året etter en fødsel. Kvinnen må informeres om å ta kontakt ved symptomer på høyt stoffskifte eller dersom formen er dårlig. TSH og FT₄ bør kontrolleres regelmessig det første året.

Amming

Graves' sykdom i ammeperioden behandles med *karbimazol* i lavest mulige dose (inntil 20 mg/dag fordelt på to doser). Medisinen anbefales tatt rett etter amming. Slik behandling regnes som trygg for barnet. Barnets vekst og utvikling bør følges opp. Kontroll av barnets tyreoidaprøver er sjelden nødvendig.

Postpartum tyreoiditt

For utredning og behandling av dette, vises til Nasjonal veileder i endokrinologi.

Referanser:

1. Nasjonal Veileder i endokrinologi: Hypotyreose og svangerskap
<http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=8pKwbv6L>
2. Nasjonal veileder i endokrinologi: Hypertyreose og svangerskap
<http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=PPArRJSW>
3. Erik K Alexander et al. *2017 Guidelines og the American Thyroid Association for the Diagnoses and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum*. Thyroid 2017;27(3):315-389
4. Jonklaas, J., et al., *Guidelines for the treatment of hypothyroidism*: Thyroid, 2014. 24(12): p. 1670-751.
5. *Helsedirektoratets anbefalinger for graviditet og ernæring*. Helsedirektoratet.no
6. *Tyreoidesjukdom i samband med graviditet*, SFOG ock Svenska Endokrinologforeningen 2017
7. Statens legemiddelverk: Sikkerhetsinformasjon om karbimazol 2019
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/dokument/brev-helsepersonell-karbimazo>