

Tyreoideasjukdom i samband med graviditet

SFOG (Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi)-RIKTLINJE från Endokrin ARG 2014, reviderad i samråd med Mhöl (Mödrhälsöverskövårdsläkare)-gruppen inom SFOG och Svenska Endokrinologföreningen 2017-06-05; justerad efter diskussion under SFOG-veckan 2017, 2017-10-09.

De SFOG-riktlinjer som fastställdes 2014-12-28 var i huvudsak baserade på amerikanska riktlinjer från American Thyroid Association (ATA) och Endocrine Society. Sedan dessa introducerades har en intensiv debatt förts kring betydelse, diagnostik och behandling av lindrig tyreoideafunktionsrubning under graviditet.

Två stora randomiserade, prospektiva placebokontrollerade studier^{1,2} har nu visat att tyroxinbehandling vid subklinisk hypotyreos (= TSH är förhöjt samtidigt som fritt tyroxin (fT4) ligger inom referensområdet) i början av graviditeten inte har någon påvisbar positiv inverkan på barnets neurokognitiva utveckling. Inte heller fann man någon effekt av tyroxinbehandling på graviditetskomplikationer (missfall, prematur förlossning) i den ena av dessa studier där detta undersöktes². Andra randomiserade studier pågår, framför allt avseende obstetriska komplikationer, och kan förväntas påverka kommande versioner av dessa riktlinjer.

ATA har nyligen reviderat sina riktlinjer³ och anger att gravida kvinnor med subklinisk hypotyreos trots avsaknad av säkerställd behandlingsvinst även fortsättningsvis i vissa situationer bör behandlas med tyroxin. Det gäller särskilt kvinnor med påvisbara tyreoperoxidasantikroppar (TPOAk), en riskfaktor för graviditetskomplikationer såsom missfall och förtidsbörd. I de nya riktlinjerna har den övre referensgränsen för TSH för diagnos av subklinisk hypotyreos under graviditet höjts. Under första trimestern anges en referensgräns som är 0,5 mIE/L lägre än referensgränsen för icke-gravida, medan den under andra och tredje trimestern är densamma som för icke-gravida. De trimesterspecifika undre referensgränserna kvarstår däremot oförändrade.

Vid den revidering av SFOG-riktlinjerna, som nu presenteras i samarbete mellan SFOG:s Endokrin-ARG och Mhöl-grupp samt representanter för Endokrinologföreningen, har hänsyn även tagits till de erfarenheter och praktiska förutsättningar som rapporterats från landets barnmorskemottagningar/mödravårdscentraler (BMM).

I stället för en riktad screening baserad på riskfaktorer (som ATA fortfarande förordar) införs nu tyreoideaprovtagning som en del i basprogrammet för alla gravida. Det ger en heltäckande möjlighet att upptäcka kvinnor med klinisk hypotyreos, som är en etablerad riskfaktor för graviditetskomplikationer. Dessutom innebär det att barnmorskan enbart behöver identifiera kvinnor som redan behandlas med tyroxin (Levaxin[®], Euthyrox[®]) samt de med pågående eller tidigare behandling för Graves sjukdom (giftstruma). För dessa gäller särskilda provtagningsanvisningar.

¹ Lazarus JH et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;366(6):493-501.

² Casey BM et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. N Engl J Med 2017;376(9):815-825.

³ Alexander EK et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Post partum. Thyroid 2017;27(3):315-389.

Nyheter i uppdaterade riktlinjer

- Provtagning med TSH och fritt T4 på alla gravida som basprogramspv vid första kontakt med BMM. *Undantag: 1) gravida med behandlad hypotyreoos som har höjt tyroxindosen så snart graviditet konstaterats samt 2) gravida med tidigare genomgången/aktuell giftstruma, hos dessa tas också TRAk.*
- Den övre referensgränsen för TSH under graviditet är densamma som för icke-gravida, vanligen 4,0 mIE/L⁴. Andra referensgränser förekommer beroende på metod och laboratorium.
- Doseringen av tyroxin förenklas och baseras endast på graden av TSH-förhöjning, oberoende av kvinnans vikt.
- TPOAk tas senast 8-12 veckor post partum på kvinnor med förhöjt TSH. Kvinnor med påvisbara TPOAk följs upp post partum hos allmänläkare.

Provtagning

- Provtagning för TSH och fT4 genomförs på alla icke-tyroxinbehandlade gravida vid första besöket på BMM.
- Hos kvinnor som tyroxinbehandlats före graviditeten tas TSH och fT4 först 3-4 veckor efter att dosen höjts (se avsnitt III). Skulle dosen av någon anledning inte ha höjts, tas TSH och fT4 även på dessa gravida vid första besöket på BMM.
- TRAk (= antikroppar som stimulerar sköldkörteln till överproduktion av tyreoidhormon) tas vid första besöket på BMM på kvinnor med aktiv giftstruma och på de som tidigare genomgått behandling för giftstruma, detta oavsett om de nu står på tyroxinbehandling eller ej (se avsnitt IVa).
- TPOAk tas post partum på tyroxinbehandlade kvinnor som varit obehandlade före graviditeten, om inte TPOAk kontrollerats tidigare.

Referensintervall för TSH under graviditet⁵

- Första trimestern: 0,1-4,0⁴ mIE/L
- Andra trimestern: 0,2-4,0 mIE/L
- Tredje trimestern: 0,3-4,0 mIE/L

⁴ Under första trimestern föreligger ett hCG-påslag som kan motivera en gräns som är 0,5 mIE/L lägre än för icke-gravida.

⁵ Gäller både för insättning av behandlingen och som målintervall under behandling.

Handläggning

I. TSH inom referensintervallet

Vid normalt TSH behövs ingen ytterligare provtagning under graviditeten såvida inte misstanke om sköldkörtelrubbing uppstår senare.

Om fT4 ligger utanför referensområdet bör förnyad provtagning ske och vid kvarstående avvikelse konsulteras endokrinolog.

II. Nydiagnostiserad hypotyreos under graviditet

Handläggs vanligen av mödrahälsovårdsläkare eller allmänläkare.

TSH 4,0-9,9 mIE/L

Sätt in 50 µg tyroxin dagligen utan ytterligare provtagning. Uppföljning enligt nedan.

*Eftersom kunskapsläget ännu är oklart om vinsten med tyroxinbehandling kan en **alternativ** handläggning baserad på betydelsen av TPOAk (se Appendix) övervägas.*

- *Ta inom några dagar nytt blodprov för TSH, fT4 samt TPOAk.*
- *Om TPOAk påvisas insätts 50 µg tyroxin dagligen. Uppföljning enligt nedan.*
- *Om TPOAk saknas och TSH fortfarande är <10 mIE/L kan man avstå från behandling och följa upp med ny provtagning efter 6 veckor.*

TSH 10,0-19,9 mIE/L

Sätt omgående in behandling med 75 µg tyroxin dagligen Uppföljning enligt nedan.

Uppföljning, dosjustering

På alla tyroxinbehandlade kontrolleras TSH och fT4 var 4:e-6:e vecka till graviditetsvecka 25. Justera tyroxindosen så att TSH ligger inom referensintervallet. Undvik fT4-nivåer över referensgränsen. Efter vecka 25 behövs vanligen ingen provtagning om TSH är normalt.

Post partum

Tyroxin sätts ut vid partus om dosen då är maximalt 50 µg dagligen. Om dosen är högre sänks den med 50 µg dagligen.

Provtagning TSH, fT4 utförs 8-12 veckor post partum, antingen på vårdcentral eller BMM beroende på lokal organisation. Dessutom tas TPOAk, om det inte tagits tidigare.

Kvinnor med TPOAk och/eller fortsatt tyroxinbehandling handläggs sedan av allmänläkare.

TSH ≥20 mIE/L

Sätt omgående in behandling med tyroxin i dosen 125 µg dagligen.

Konsultera endokrinolog för vidare handläggning och uppföljning, inklusive post partum.

Fostret övervakas med viktskattning, amniotic fluid index (AFI) och flödesmätning från vecka 28.

III. Känd tyroxinsubstituerad hypotyreos

Handläggs av ordinarie läkare eller mödrhälsovårdsläkare enligt lokal organisation.

Det är en fördel om hypotyreosjukdomen är välreglerad inför graviditet. Observera att bristande följsamhet till medicineringen är en inte helt ovanlig förklaring till ett förhöjt TSH-värde.

Patienten rekommenderas öka veckodosen tyroxin från 7 till 9 ordinarie dygnsdoser så snart graviditeten konstaterats, vilket ofta äger rum innan inskrivning på BMM. Det är särskilt viktigt att denna dosökning sker hos kvinnor med bortopererad sköldkörtel.

Första provtagning TSH och fT4 sker 3-4 veckor efter doshöjning. Har inte doshöjning skett eller vid tveksamhet tas TSH och fT4 vid första kontakten med BMM. Vid samma tillfälle tas dessutom TRAk på kvinnor med tidigare giftstruma (se avsnitt IVa).

Avseende behandling med Liothyronin[®] (T3) och sköldkörtelextrakt under graviditet, se Appendix.

TSH inom referensintervallet

TSH och fT4 tas var 4:e-6:e vecka till graviditetsvecka 25, därefter behövs vanligen ingen ytterligare provtagning om TSH är normalt. Dosjustering vid behov.

TSH 4,0-9,9 mIE/L

Tyroxindosen höjs med 50 µg dagligen. TSH och fT4 tas var 4:e-6:e vecka till graviditetsvecka 25, därefter behövs vanligen ingen ytterligare provtagning om TSH är normalt. Dosjustering vid behov.

TSH 10-19,9 mIE/L

Tyroxindosen höjs med 75 µg dagligen. TSH och fT4 tas var 4:e-6:e vecka till graviditetsvecka 25, därefter behövs vanligen ingen ytterligare provtagning om TSH är normalt. Dosjustering vid behov.

TSH ≥20 mIE/L

Konsultera endokrinolog eller specialist-MVC som sedan ansvarar för vidare handläggning och uppföljning.

Fostret övervakas med viktskattning, AFI och flöde från vecka 28.

TRAk positiv

Handläggs av, eller i samråd med, endokrinolog eller specialist-MVC. Se avsnitt IVa.

TSH under referensgränsen:

Sänk tyroxindosen med 25 µg dagligen om fT4 är förhöjt. TSH och fT4 tas var 4:e-6:e vecka till graviditetsvecka 25, därefter endast vid avvikelse. Dosjustering vid behov.

Post partum sker återgång till den pregravida dosen. Uppföljning hos ordinarie läkare.

IVa. Tidigare genomgången Graves sjukdom, nu frisk

Hos friska kvinnor med anamnes på giftstruma tas utöver TSH och fT4 även TRAk vid första BMM-besöket. TRAk-nivåerna kan trots tidigare behandling kvarstå förhöjda, särskilt om kvinnan behandlats kirurgiskt eller med radiojod. TRAk passerar placenta och kan påverka fostrets sköldkörtel vilket innebär risk för fetal tyreotoxikos.

Normala nivåer av TRAk, TSH och fT4

Ingen ytterligare provtagning under graviditeten.

Avvikande nivåer av tyreoidhormoner

Se avsnitt om nyupptäckt hypotyreos respektive nyupptäckt tyreotoxikos.

Förhöjt TRAk

Konsultera specialist-MVC eller endokrinolog. TRAk tas om i graviditetsvecka 20-22. Om TRAk kvarstår förhöjt övervakas fostret med ultraljud från graviditetsvecka 20-22 och minst en gång per månad i syfte att upptäcka fetal hypertyreos. Utöver viktskattning, AFI och flöde kan kontroll av hjärtfrekvens, tyreoidastorlek, hydrops och andra tecken till hjärtsvikt samt benmognad vara av värde.

IVb. Aktuell tyreotoxikos med tyreostatikabehandling

Handläggs av specialist-MVC eller endokrinolog enligt lokal organisation. Viktigt med snabb kontakt när graviditet konstaterats, särskilt vid Thacapzol[®]-behandling.

Fostret övervakas med ultraljud enligt avsnitt IVa från graviditetsvecka 20-22 vid förhöjt TRAk, annars med tillväxt, AFI och flöde från graviditetsvecka 28.

IVc. Tyreotoxikos upptäckt under graviditeten

Om TSH är lågt under första eller början av andra trimestern kan det antingen föreligga en Graves sjukdom eller, vilket är vanligare, en gestationell tyreotoxikos orsakad av den TSH-liknande effekten som hCG utövar i tidig graviditet med maximum kring vecka 10-12. Differentialdiagnosen avgörs av TRAk och fT4.

- **TRAk är förhöjt och/eller typiska ögonsymptom för Graves sjukdom föreligger:** Graves sjukdom. Konsultera specialist-MVC eller endokrinolog för ställningstagande till tyreostatikabehandling och fosterövervakning enligt ovan.
- **TRAk är normalt och kvinnan har varken struma eller ögonsymptom:** Sannolikt gestationell tyreotoxikos, som är ofarlig. Ibland behövs betablockerare för symtomlindring. Vid kraftigt förhöjt fT4 remiss till endokrinolog eller specialist-MVC för ställningstagande till tyreostatika. I övriga fall ta om TSH och fT4 var 2-4:e vecka till graviditetsvecka 16. Om TSH då inte normaliserats konsulteras endokrinolog.

V. Obehandlade kvinnor med påvisade TPOAk

Kvinnor med kända TPOAk ska informeras om risken att insjukna i tyreoidesjukdom under post partumperioden och senare i livet. Utöver den provtagning som sker enligt avsnitt II, bör TSH och fT4 kontrolleras 6 månader post partum (oftast på vårdcentral).

Kvinnor med TPOAk ska informeras om att söka allmänläkare vid symptom tydande på sköldkörteldysfunktion (oförklarlig trötthet, hjärklappning, uttalade viktförändringar, depression m.m.)

Enligt ATA's riktlinjer kan tyroxinbehandling övervägas hos kvinnor med tidigare påvisade TPOAk om TSH vid inskrivning på BMM är 2,5-4 mIE/L. Det kan särskilt bli aktuellt hos kvinnor med upprepade missfall eller assisterad befruktning, även om det är oklart vilken nytta man gör med denna behandling.

VI. Tyreoidesjukdom med debut post partum

Post partumtyreoidit har i regel i två faser. Den **toxiska fasen** (debut 2-4 månader post partum, duration 2-4 veckor) passerar ofta utan tydliga besvär men ibland föreligger lätta tyreotoxiska symtom, vanligast takykardi som kan behandlas symtomatiskt med betablockerare.

Därefter följer den **hypotyreotiska reparationsfasen** (vanligtvis 3-12 månader post partum, duration 4-20 veckor) med hypotyreotiska symtom som oftast är mer uttalade än symtomen i den toxiska fasen. TPOAk föreligger alltid. Behandlas med tyroxin, vanligen hos allmänläkare.

I de flesta fall av post partumtyreoidit normaliseras tyreoidfunktionen inom sex månader, men hypotyreosfasen kan bli permanent. Kvinnan har en förhöjd risk att insjukna i post partumtyreoidit vid efterföljande graviditeter, och en förhöjd risk att insjukna i hypotyreos senare i livet.

Provtagning vid misstanke om hypotyreos post partum: TSH och fT4.

Prov för TPOAk tas enbart om det inte är känt sedan tidigare att patienten är TPOAk-positiv.

Tyreotoxikos post partum kan antingen vara Graves sjukdom eller den toxiska fasen av post partumtyreoidit. Remitteras till endokrinolog för differentialdiagnostik och fortsatt handläggning.

Provtagning vid misstanke om tyreotoxikos post partum: TSH, fT4, TRAk samt ev. TPOAk. Om TRAk påvisas rör det sig om Graves sjukdom, däremot ger ett negativt utfall ingen differentialdiagnostisk vägledning. Ofta kan det i stället räcka med upprepad provtagning, eventuellt under behandling med betablockerare, för att avgöra i vilken riktning som tyreotoxikosen utvecklas.

Appendix

Jodbehov under graviditet

Gravida kvinnor ska använda joderat salt. Jodbehovet är ökat under graviditet och intaget av jod bör vara högre än de 150 µg/dygn som rekommenderas för icke-gravida. Gravida föreslås därför inta 175-250 µg/dygn. Vid misstanke om bristfällig nutrition bör ett kosttillskott av jod på 150 µg/dag övervägas. Multivitaminpreparat för gravida innehåller ofta jodtillskott.

Liothyronin[®] (T3) och sköldkörtelextrakt i samband med graviditet

T3-behandling är olämplig under graviditet och finns ej dokumenterad i vetenskaplig litteratur. Om kvinnan står på Liothyronin[®] ska hon omgående kontakta ordinarie läkare för byte till tyroxin. Även sköldkörtelextrakt ska bytas till tyroxin under graviditet.

TPOAk (tyreoperoxidasantikroppar)

Särskilt intresse har på senare år riktats mot betydelsen av TPOAk, som är en sedan länge känd riskmarkör för framtida hypotyreos och utveckling av övergående post partumtyreoidit.

Förekomst av TPOAk är associerad med en ökad risk för upprepade spontanta missfall, vilket är väl dokumenterat i vetenskaplig litteratur. Förekomst av TPOAk har även associerats med prematurbörd. Detsamma gäller subklinisk hypotyreos och det är möjligt att TPOAk är orsaken till denna association. Kunskapsläget är ännu oklart. Förhoppningsvis kommer pågående, väl utformade studier (Tablet Trial, England och T4-Life, Nederländerna) att kunna ge besked om behandling med tyroxin kan påverka graviditetsutfallet hos TPOAk-positiva kvinnor.

Att bevaka inför framtida revidering

Bedömning av fT4-nivåer i början av graviditeten är inte lika problematisk som i senare skede och provsvar är tillförlitliga i första trimestern. Provet bedöms av endokrinologer vara viktigt för att särskilja klinisk hypo- och hypertyreos, samt diagnosticera central hypotyreos. Då referensintervallet skiljer sig mellan laboratorier har arbetsgruppen avstått från att ange referensintervall i denna riktlinje.

Kommande studieresultat tydliggör förhoppningsvis vilken roll tyroxinbehandling har i att förebygga obstetriska komplikationer vid subklinisk hypotyreos hos TPO-positiva respektive TPO-negativa gravida.

Revidering av riktlinjerna kommer att göras vartannat år eller oftare vid behov.

Arbetsgruppens deltagare:

Från Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG)

För Endokrin ARG

Alkistis Skalkidou
Professor, överläkare
Kvinnokliniken
Akademiska sjukhuset
Uppsala

Angelica Lindén Hirschberg
Professor, överläkare
Kliniken för Gynekologi och Reproduktionsmedicin
Karolinska universitetssjukhuset
Solna

För Mödrahälsovårdsöverläkargruppen

Joy Ellis
Mödrahälsovårdsöverläkare, medicinsk rådgivare
MHV-enheten
Närhälsan
Västra Götalandsregionen

Caroline Lilliecreutz
Mödrahälsovårdsöverläkare, PhD
Kvinnokliniken
Universitetssjukhuset
Linköping

Från Svenska Endokrinologföreningen

Jan Calissendorff
Med.dr., överläkare
Kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes
Karolinska universitetssjukhuset
Solna

Helena Filipsson Nyström
Docent, universitetssjukhusöverläkare
Endokrinsektionen, Medicinkliniken
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Göteborg

Rolf Jansson
Docent, överläkare
Medicinkliniken
Västmanlands sjukhus
Västerås

Anders Karlsson
Professor, överläkare
Institutionen för Medicinska Vetenskaper
Sektionen för Endokrinologi och Diabetes
Akademiska sjukhuset
Uppsala

Anastasia Trouva
Specialistläkare, doktorand
Endokrinsektionen, Medicinkliniken
Mälarsjukhuset, Eskilstuna
Centrum för Klinisk Forskning Sörmland, Uppsala universitet samt
Institutionen för Molekylär Medicin och Kirurgi
Karolinska Institutet