SCHILDKLIER EN ZWANGERSCHAP

Versie 2.0
Verantwoording NVOG, gebaseerd op een CBO richtlijn
Inhoudsopgave

Omschrijving van het probleem ..................................................................................................................................................1

Analyse van de beschikbare kennis ........................................................................................................................................2
  Inleiding ..................................................................................................................................................................................2
  Symptomatologie en diagnostiek ........................................................................................................................................3
    Hyperthyreoïdie en zwangerschap ..................................................................................................................................3
    Foetale-neonatale hyperthyreoïdie ..................................................................................................................................3
    (Subklinische) hypothyreoïdie en zwangerschap ...........................................................................................................3
    Foetale-neonatale hypothyreoïdie ......................................................................................................................................4
  Therapie .................................................................................................................................................................................4
    Hyperthyreoïdie .................................................................................................................................................................4
    Hypothyreoïdie .....................................................................................................................................................................5
    Lactatie en kraambed ............................................................................................................................................................5

Conclusies en aanbevelingen ..............................................................................................................................................7

Referenties ......................................................................................................................................................................................8

Colofon .....................................................................................................................................................................................10

Disclaimer .....................................................................................................................................................................................11
Omschrijving van het probleem

In de zwangerschap kunnen hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie, indien inadequaat behandeld, leiden tot een verhoogde maternale en perinatale morbiditeit. Verder kan bij 1-2% van de pasgeborenen uit moeders met een morbus Graves, in heden of verleden, een neonatale hyperthyreoïdie optreden.
Analyse van de beschikbare kennis

Inleiding

Tijdens de zwangerschap ondergaat de maternale schildklierfunctie aanzienlijke veranderingen. Allereerst is de jodiumbehoeften door jodiumtransport naar de foetus verhoogd. Tijdens zwangerschap en lactatie is de aanbevolen jodiumintake daarom hoger dan normaal, namelijk minimaal 250 µg per dag.\textsuperscript{1,2} Onder invloed van toename van de oestrogeenconcentratie in het bloed stijgt de concentratie van thyroïdbindend globuline (TBG) in het bloed met een factor 2 tot 2,5 met een plateau na 12 weken. De toename van de TBG-concentratie wordt veroorzaakt door een verhoogde TBG-productie in de lever en tevens door een verlaagde TBG-afbraak in de lever. Door de toename van de TBG-concentratie in het bloed stijgen de spiegels van totaal T4 en T3. Ten gevolge van toename van de concentratie van hCG in het bloed stijgen aan het eind van het eerste trimester de concentraties van vrij T4 en T3, gewoonlijk binnen het normale gebied. Tegelijkertijd daalt de concentratie van TSH in het serum bij 10% van alle zwangeren tot < 0,4 mE/l (figuur 1)\textsuperscript{3,4} In de tweede helft van de zwangerschap is er een daling van de spiegels van vrij schildklierhormoon. Bij de foetus komt de hypofyse-schildklieras vanaf de 12e week langzaam op gang. Voor de ontwikkeling van de foetale hersenen is schildklierhormoon nodig en daarom is in de eerste helft van de zwangerschap de foetus afhankelijk van moederlijk schildklierhormoon. Hyperthyreoïdie komt voor bij 1 tot 4 op de 1000 zwangeren. Meestal (> 90%) op basis van een auto-immuunaandoening (de ziekte van Graves). Hypothyreoïdie is geassocieerd met subfertiliteit; derhalve komen voornamelijk milde vormen van hypothyreoïdie voor in de zwangerschap (6 per 1000). De oorzaken van hypothyreoïdie zijn veelal de ziekte van Hashimoto (auto-immuun thyreoïditis), secundair aan een behandeld hyperthyreoïdie of schildkliercarcinoom, of jodiumdeficiëntie in endemische gebieden.

![Graph showing TSH levels during gestational age](image-url)
Symptomatologie en diagnostiek

Hyperthyreoidie en zwangerschap

Vele klassieke symptomen zoals warmte-intolerantie, moeheid, emotionele labiliteit, misselijkheid en tachycardie komen ook voor in de normale zwangerschap. Excessief gewichtsverlies en een hartfrequentie van meer dan 100 slagen per minuut zijn vrij specifiek voor hyperthyreoidie. Andere symptomen die voorkomen zijn diarree, proximale spierzwakte, struma en exofthalmus.

Biochemische bevestiging wordt verkregen door bepaling van een verlaagd thyroïdstimulerend hormoon (TSH < 0,05 µU/ml) en een verhoogd vrij T4. In het eerste trimester van de zwangerschap echter kunnen zowel bij normale zwangerschappen als bij zwangeren met hyperemesis gravidarum verlaagde serumwaarden voor TSH en verhoogde serumwaarden voor vrij T4 gevonden worden. Deze ‘zwangerschapsthyreotoxicose’ ontstaat ten gevolge van de TSH-achtige eigenschappen van het humaan choriongonadotrofine (hCG). Zeldzame vormen van hyperthyreoidie komen als gevolg hiervan ook voor bij mola hydatidosa en het chorioncarcinoom.

Foetale-neonatale hyperthyreoidie

De ziekte van Graves wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van autoantistoffen gericht tegen de TSH-receptor in het bloed. Van belang is dat deze antistoffen de placenta kunnen passeren en de functie van de foetale schildklier kunnen beïnvloeden. Indien de titer hoog genoeg is kan er een foetale en/of neonatale hyperthyreoidie ontstaan (ook hyperthyreoidie is mogelijk). Deze antistoffen kunnen bij de moeder in het bloed aanwezig blijven, ook wanneer de hyperthyreoidie door middel van behandeling met radioactief jodium of door middel van operatie definitief bezworen is. Foetale neonatale hyperthyreoidie is vrij zeldzaam (bij circa 1-5% van alle zwangerschappen bij vrouwen met de ziekte van Graves), maar is toch belangrijk omdat er in circa 20% van de gevallen intra-uteriene vruchtdood optreedt. Foetale hyperthyreoidie ontwikkelt zich pas in het derde trimester, omdat pas dan de passage van de antilichamen door de placenta voldoende is, en omdat de TSH-receptor bij de foetus pas na 20-25 weken functioneel is. Symptomen zijn groeiachterstand, foetale tachycardie (meer dan 160/min.), decompensatio cordis en strumaontwikkeling bij de foetus. De behandeling is moeilijk en bestaat uit het geven van schildklierafremmende medicijnen aan de moeder (eventueel in combinatie met extra schildklierhormoon). Soms wordt de hyperthyreoidie pas post partum vastgesteld (neonatale Graves' hyperthyreoidie). Deze vorm van neonatale hyperthyreoidie is tijdelijk, daar de maternale antistoffen tegen de TSH-receptor binnen 2-3 maanden door de neonaat geklaard worden. Het is mogelijk om het risico van foetale-neonatale Graves' hyperthyreoidie in te schatten door middel van bepaling van de titer aan antistoffen tegen de TSH-receptor binnen 2-3 maanden door de neonatologe. Het is echter mogelijk om het risico van foetale-neonatale Graves' hyperthyreoidie in te schatten door middel van bepaling van de titer aan antistoffen tegen TSH-receptoren. Geadviseerd wordt om deze bepaling te laten verrichten bij alle zwangeren met de ziekte van Graves in heden of verleden. De bepaling kan plaatsvinden in het eerste of tweede trimester en moet, indien de titer verhoogd is, herhaald worden in het derde trimester. Indien de uitslag van de antistoffbepaling in het derde trimester meer dan 5-10 U/l is (bepaald met de Dynotest Trac human, Brahms [1]), bestaat er een duidelijk verhoogd risico op foetale-neonatale hyperthyreoidie. Zie de tabel voor gevonden dat een antistoftiters van > 5 U/l een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 76% voor neonatale hyperthyreoidie had. Andere en oudere studies laten echter een veel lagere specificiteit zien. Direct na de geboorte dient de neonatologe de kinderarts klinisch en biochemisch gecontroleerd te worden met o.a. hormoonbepalingen in de navelstreng, direct post partum en op dag 2 en 10 na de geboorte.

[1] In Nederland de meest gebruikte assay

(Subklinische) hypothyreoidie en zwangerschap

Onbehandelde hypothyreoidie komt niet vaak voor in de zwangerschap, aangezien hypothyreoidie meestal gepaard gaat met anovulatie. Symptomatologie wordt vaak gemaskeerd door de hypermetabole status van de zwangerschap. Bij kouwelijkheid, lethargie, obstipatie, haaruitval en brokkelige nagels moet aan een inadequade schildklierfunctie worden gedacht. Ook hierbij is bepaling van TSH en vrij T4 meestal voldoende
voor de diagnostiek. Bij diabetes mellitus type 1 en auto-immunziekten zoals pernicieuze anemie en de ziekte
van Addison komt hypothyreoïdie vaker voor en screening wordt in deze groep aanbevolen.
Vanaf 1999 zijn er publicaties verschenen waarbij er een relatie wordt gelegd tussen subklinische
hypothyreoïdie of geïsoleerde hypothyroxinemie bij zwangeren in het eerste trimester, en lagere neonatale
psychomotore ontwikkelingsscores en lagere IQ-scores op 4-7-jarige leeftijd. Er zijn geen RCT's die
aantonen dat suppletie van levothyroxine bij zwangeren met subklinische hypothyreoïdie leidt tot betere
neonatale neurologische ontwikkeling en hogere IQ-scores.
Recent verscheen een grote cohortstudie waarbij de relatie tussen subklinische hypothyreoïdie en de
obstretische uitkomst werd bestudeerd. Van 17.298 zwangeren waren er in het eerste trimester 404
zwangeren met een TSH > 97,5 percentiel en een laag-normaal FT4. In deze groep van vrouwen met
subklinische hypothyreoïdie trad er 3× zo vaak een abruptio placentae op (RR 3,0 , 95%-CI 1,1-8,2) en
geringe toename in vroeggeboorte (RR 1,8, 95%-CI 1,1-2,9). Verder hebben zwangere vrouwen met
TSH-waarden > 10 mU/l significant meer intra-uteriene sterfte. Ook in een Nederlandse cohortstudie zijn bij
zwangeren zonder ouverte hypothyreoïdie hogere TSH-waarden geassocieerd met miskraam en foetale en
neonatale sterfte (OR 1,60 95%-CI 1,04-2,47).
In de literatuur over subklinische hypothyreoïdie en zwangerschap zijn geen nadelige effecten van
thyroxinebehandeling beschreven. Het lijkt daarom gerechtvaardigd om zwangeren met subklinische
hypothyreoïdie met levothyroxine te behandelen. Er is vaak discussie of bepaling van schildklierantistoffen bij zwangeren met hypothyreoïdie zinvol is. Alleen bij patiënten met een iatrogene hypothyreoïdie als gevolg van een met radioactief jodium of chirurgie behandelde
ziekte van Graves is bepaling van antistoffen tegen de TSH-receptor (TBII) geïndiceerd. Bepaling in eerste of
tweede trimester en indien verhoogd te herhalen in het derde trimester (zie ook Hyperthyreoïdie en
zwangerschap).

Foetale-neonatale hypothyreoïdie
Neonatale hypothyreoïdie treedt op in 1 op de 4000 pasgeborenen, meestal t.g.v. een abnormale ontwikkeling
van de foetale schildklier en/of van de schildklierhormoonsynthese. Passagère hypothyreoïdie kan optreden
bij moeders behandeld met thyreostatica en bij maternale TSH-receptorblokkerende antistoffen. Dit laatste is
zeer zeldzaam (1:180.000 pasgeborenen). Bij alle neonaten vindt in Nederland d.m.v. de hielprik 5-7 dagen
post partum screening plaats naar congenitale hypothyreoïdie. Foetale en/of neonatale hypothyreoïdie kan leiden tot mentale retardatie, doofheid, spasticiteit, strabismus en
abnormale seksuele maturatie. Bij zwangeren die behandeld worden met hoge doseringen thyreostatica kan
met echoscopisch onderzoek een eventueel foetaal struma worden vastgesteld. Tevens dient de foetale groei
te worden beoordeeld, aangezien hyperthyreoïdie gepaard gaat met foetale groeivertraging. Post partum is
het raadzaam bij deze groep schildklierfuncties te bepalen uit het navelstrengbloed.

Therapie
Hyperthyreoïdie
Preconceptie
Wanneer er bij een vrouw met een (Graves') hyperthyreoïdie sprake is van een zwangerschapswens op korte
of lange termijn dient altijd overwogen te worden om de hyperthyreoïdie vóór de zwangerschap definitief te
bestrijden door middel van behandeling met radioactief jodium of operatie. Hierbij dient bedacht te worden dat
zwangerschap in de eerste 6 maanden na behandeling met radioactief jodium gecontra-indiceerd is en dat
een einmalige behandeling met radioactief jodium soms niet afdoende is. In overleg met de patiënte kan
echter ook gekozen worden voor medicamenteuze therapie, met name bij al wat oudere vrouwen die op korte
termijn zwanger willen worden.

Zwangerschap
Wanneer er reeds sprake is van zwangerschap is behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium
uiteraard absoluut gecontra-indiceerd en is operatieve therapie minder aantrekkelijk. Daarom wordt in de
zwangerschap meestal gekozen voor medicamenteuze behandeling van de hyperthyreoïdie, waarbij gestreefd
wordt naar vrij-T4-concentraties in het serum in het hoognormale gebied. Dit betekent monotherapie en
frequentie controle van de schildklierfunctie (b.v. elke 4 weken). Traditioneel wordt de voorkeur gegeven aan
behandeling met PTU boven behandeling met methimazol, omdat methimazolgebruik in verband is gebracht
met een congenitale afwijking van de foetale schedel, aplasia cutis, en ook met andere congenitale
malformaties zoals oesofagusatresie en choanaenatresie. Gestreefd wordt naar behandeling met de laagst
mogelijke dosis PTU (b.v. 3× daags 25 mg) vanwege de kans op neonatale hypothyreoidie bij hogere doseringen. Bij 1/3 van de vrouwen kan het thyreostaticum gestopt worden in het derde trimester. Zwangeren die wegens de ziekte van Graves met thyreostatica behandeld worden dienen behalve door een internist ook altijd gecontroleerd te worden door een gynaecoloog, waarbij speciaal gelet moet worden op groei van het kind en foetale hartfrequentie. In uitzonderingsgevallen wordt operatieve therapie voor hyperthyreoidie in de zwangerschap toegepast, bij voorkeur in het tweede trimester.

**Hypothyreoidie**

*Preconceptie*

De prevalentie van subklinische hypothyreoidie bij infertiele vrouwen met en zonder ovulatoire disfunctie is laag en bedraagt 0,23-0,88%. Manifeste hypothyreoidie moet worden behandeld, maar er is geen bewijs dat behandeling van subklinische hypothyreoidie leidt tot meer zwangerschappen. Aangezien subklinische hypothyreoidie in de zwangerschap leidt tot slechtere obstetrische en neonatale uitkomsten lijkt het pragmatisch om subklinische hypothyreoidie bij ongewenste infertilité te behandelen.

Er zijn geen aanwijzingen dat preconceptuele ophoging van de levothyroxinedosering bij een adequaat ingestelde patiënté met hypothyreoidie zinvol is, aangezien de stijging van oestrogeenspiegels in de vroege zwangerschap de etiologische factor is van de toegenomen levothyroxinebehoefte.

**Zwangerschap**

De toename van de behoefte aan levothyroxine bij zwangeren met hypothyreoidie is 25-50%. Zo spoedig mogelijk in het eerste trimester (d.w.z. bij positieve zwangerschapstest) moet de dosering levothyroxine met 30% worden verhoogd (in het artikel van Alexander wordt aanbevolen om bij een positieve zwangerschapstest op 2 van de 7 weekdagen de dosis levothyroxine te verdubbelen), waarna op geleide van de TSH de dosering thyroxine verder wordt aangepast. Deze aanbeveling komt voort uit een zorgvuldige maar kleine cohortstudie met beperkte evidence. In het algemeen moet de dosering met 25-50% worden aangepast.

**Lactatie en kraambed**

*Borstvoeding* PTU en carbimazol gaan in geringe mate over in de moedermelk. Bij PTU zijn bij lage doseringen geen negatieve effecten op de neonatale schildklierfuncties beschreven. Tijdens het geven van borstvoeding lijkt behandeling met PTU < 300 mg per dag en methimazol < 20 mg per dag veilig voor het kind. Bij hogere doseringen wordt borstvoeding ontraden. Ook levothyroxine passeert slechts in geringe mate naar de moedermelk en borstvoeding kan zonder problemen gegeven worden.

*Postpartum-thyreoiditis* Postpartum-thyreoiditis is gedefinieerd als een syndroom van tijdelijke of permanente schildklierfunctiestoornis die ontstaat in het eerste jaar na een partus en veroorzaakt wordt door destructieve auto-immuun thyreoiditis. In een klassiek geval wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoidie. Wereldwijd varieert de incidentie tussen de 1,1 en 21,1%. In een tweetal Nederlandse studies waarin van de in totaal 830 geïncludeerde vrouwen er 613 minstens 8 maanden post partum werden vervolgd, lag de incidentie tussen de 5,2 en 7,2%. In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoidie. De thyreotoxicose kan optreden vanaf de eerste tot de zesde postpartum-maand, duurt doorgaans 1 tot 2 maanden en gaat altijd spontaan over (immers destructie-gemedieerd). Een kwart van de patiënten heeft een thyreotoxische fase die niet gevolgd wordt door een hypothyreoidie. Bij een kwart wordt de thyreotoxicose gevolgd door een hypothyreoidie. De overige 50% presenteert zich met een hypothyreoidie zonder voorafgaande - manifeste - thyreotoxicose. De fase van hypothyreoidie begint meestal in de vierde tot achtste postpartum-maand en duurt 4-6 maanden. Van alle patiënten met postpartum-thyreoiditis ontwikkelt uiteindelijk ongeveer een kwart een permanente hypothyreoidie. Van belang is om op te merken dat dit ook kan optreden na een lange periode van euthyreoidie. De aanwezigheid van TPO-antistoffen is sterk geassocieerd met postpartum-thyreoiditis.

Er is discussie over de vraag of bij vrouwen met een schildklierziekte in de voorgeschiedenis, een positieve familieanamnese voor schildklierfunctiestoornissen, depressie na een vorige zwangerschap, diabetes mellitus type 1 en andere auto-immuunaandoeningen gescreeend zou moeten worden op de aanwezigheid van TPO-antistoffen. Uit de literatuur blijkt dat de prevalentie van de aanwezigheid van TPO-antistoffen in de zwangerschap 10% is; van deze 10% ontwikkelt ongeveer de helft een postpartum-thyreoiditis.
Een aantal argumenten pleit tegen screening. Het is onduidelijk wat het beste tijdstip van screening zou moeten zijn. Bovendien verloopt de aandoening vaak subklinisch en treedt vaak spontaan herstel op.
Conclusies en aanbevelingen

1. Bij verdenking op/ bekendheid met/ of status na schildklierpathologie is bepaling van TSH en FT4 aanbevolen (bewijskracht niveau B).
2. De werkgroep is van mening dat alleen bij zwangeren met de ziekte van Graves in het heden of verleden, bepaling van TSH-receptorantistoftiters (TBII) gewenst is (bewijskracht niveau D).
3. De werkgroep is van mening dat bij zwangeren met thyreostatica en/of verhoogde TSH-receptorantistoffen (TBII > 5U/l) een medische indicatie bestaat voor begeleiding van de zwangerschap en partus en een consult van de kinderarts post partum (bewijskracht niveau D).
4. Bij een TBII titer van >5 U/lit is er verhoogde kans op foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie en is vastlegging van de foetale hartfrequentie in het derde trimester aanbevolen (bewijskracht niveau D).
5. Bij zwangeren met hypothyreoïdie is verhoging van de dosering L-thyroxine met 25-50% in het eerste trimester nodig om de TSH-spiegel in het normale gebied te houden (bewijskracht niveau C).
6. Postpartum-thyreoiditis komt frequent voor (5-7%) en wordt veelal niet onderkend (bewijskracht niveau D).


Colofon

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Deze richtlijn, gebaseerd op een CBO richtlijn, is ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 603e ledenvergadering d.d. 4 juni 2010. Deze richtlijn is opgesteld door dr. D.J. Bekedam.
NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteerd afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.
Dagtekening 9 juni 2010

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl/
Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).