

STAND VAN ZAKEN

Schildklierdisfunctie bij zwangeren

KLINISCHE DILEMMA'S

Rosa Vissenberg, Mariëtte Goddijn, Ben Willem Mol, Joris A. van der Post, Eric Fliers en Peter H. Bisschop

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5094 en A5477

- Hyper- en hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap houden verband met maternale en neonatale zwangerschapscomplicaties. Hypothyreoïdie dient behandeld te worden met levothyroxine. Hyperthyreoïdie dient behandeld te worden met propylthiouracil of thiamazol.
- Subklinische hypothyreoïdie en schildklier-autoimmunititeit houden eveneens verband met maternale en neonatale zwangerschapscomplicaties. Voor subklinische hypothyreoïdie en schildklier-autoimmunititeit is behandeling met levothyroxine echter niet bewezen effectief in het voorkomen van zwangerschapscomplicaties.
- Voor de Nederlandse populatie kunnen als referentiewaarden van TSH in de zwangerschap 0,01-4,00 mU/l worden aangehouden voor het 1e en het 2e trimester. Referentiewaarden voor het 3e trimester zijn niet gerapporteerd voor de Nederlandse populatie; waarschijnlijk zijn deze vergelijkbaar met die voor het 2e trimester.

Schildklierfunctiestoornissen komen voor bij 2-3% van alle zwangere vrouwen en kunnen gepaard gaan met diverse zwangerschapscomplicaties (tabel 1).¹ Hypothyreoïdie wordt zowel binnen als buiten de zwangerschap altijd behandeld met levothyroxine. Naast het verhelpen van de klachten, vermindert levothyroxine ook de met hypothyreoïdie geassocieerde zwangerschapscomplicaties (tabel 2, te vinden op www.ntvg.nl, zoek op A5163).²⁻⁵ Hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap dient eveneens behandeld te worden, net zo goed als buiten de zwangerschap, omdat hyperthyreoïdie klachten geeft en verband houdt met zwangerschapscomplicaties zoals neonatale hyperthyreoïdie (tabel 3, te vinden op www.ntvg.nl). Maar meestal gaat het bij schildklierfunctiestoornissen tijdens de zwangerschap om subklinische hypothyreoïdie of subklinische hyperthyreoïdie, waarbij wel de concentratie van TSH afwijkend is, maar niet die van vrij thyroxine (FT₄). Er kan ook sprake zijn van schildklier-autoimmunititeit waarbij de concentraties TSH en FT₄ geen van beide afwijkend zijn, maar waarbij wel antistoffen tegen thyreoïdperoxidase (TPO) aanwezig zijn. Deze TPO-antistoffen worden bij 5-15% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd gevonden.¹¹

De meest voorkomende zwangerschapscomplicatie in de algemene bevolking is een miskraam, die optreedt bij 10-15% van alle zwangerschappen. Verder eindigt 8% van alle zwangerschappen in een spontane vroeggeboorte. Pre-eclampsie is zeldzamer, met een prevalentie van 1-7%, maar zowel pre-eclampsie als vroeggeboorte zijn belangrijke oorzaken van perinatale en maternale morbiditeit en sterfte. Het risico op een miskraam, pre-eclampsie of vroeggeboorte is verhoogd bij vrouwen met subklinische

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Gynaecologie en Obstetrie:

drs. R. Vissenberg, arts-onderzoeker;

dr. M. Goddijn, prof.dr. B.W. Mol en

prof.dr. J.A. van der Post, gynaecologen.

Afd. Endocrinologie en Metabolisme:

prof.dr. E. Fliers en dr. P.H. Bisschop,

internist-endocrinologen.

Contactpersoon: drs. R. Vissenberg

(r.vissenberg@amc.uva.nl).

TABEL 1 Zwangercomplicaties bij schildklierfunctiestoornissen**complicatie**

subfertiliteit
miskraam
herhaalde miskraam
pre-eclampsie
lager geboortegewicht*
vroeggeboorte
perinatale sterfte
lagere intelligentiescores*
thyreoiditis post partum

* In vergelijking met kinderen van euthyreote moeders

hypothyreoïdie (tabel 4) en schildklier-autoimmunititeit (tabel 5; beide te vinden op www.ntvg.nl).¹

Gezien de hoge prevalentie van deze subklinische schildklieraandoeningen, maar ook door de hoge prevalentie en de gevolgen van de geassocieerde zwangerschapscomplicaties kan een effectieve behandeling een grote impact hebben. De behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie bij zwangere vrouwen is inmiddels gemeengoed, de behandeling van subklinische hypothyreoïdie en schildklier-autoimmunititeit juist nog niet. Rond schildklier en zwangerschap zijn namelijk een aantal vraagstukken. Het betreft (a) referentie- en streefwaarden voor TSH en FT₄ in de zwangerschap; daarmee samenhangend (b) de definitie en behandeling van subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap; (c) de keuze van het thyreostaticum bij zwangere vrouwen met hyperthyreoïdie; en (d) behandelmogelijkheden bij euthyreote vrouwen met TPO-antistoffen.

Dit artikel geeft een overzicht van de literatuur en richtlijnen over schildklieraandoeningen in de zwangerschap, met de nadruk op genoemde vraagstukken. Daarmee willen we de medicus practicus handvaten aanreiken voor de behandeling van zwangeren met schildklieraandoeningen.

LITERATUURONDERZOEK

In PubMed, Embase en in de Cochrane Library zochten wij met MeSH-termen en trefwoorden gericht op schildklieraandoeningen en zwangerschapscomplicaties. Alle artikelen werden beoordeeld op relevantie en kwaliteit volgens de CONSORT- en STROBE-richtlijnen ('CONSORT' staat voor 'Consolidated standards of reporting trials', 'STROBE' voor 'Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology'). Voor een gedetailleerdere beschrijving van de zoekstrategie verwijzen we naar onze eerder gepubliceerde systematische

reviews.^{1,5} Daarnaast maakten wij gebruik van relevante richtlijnen over schildklier en zwangerschap van de American Thyroid Association (ATA),⁴ Endocrine Society Clinical Practice Guideline (ESCPG),³ de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG),² het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG),¹⁷ en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).¹⁸

REFERENTIEWAARDEN TSH EN VRIJ T₄ IN DE ZWANGERSCHAP

Het schildklierhormoonmetabolisme verandert tijdens de zwangerschap. Door de toename van de oestrogeenconcentratie in het bloed neemt de productie van het thyroxinebindend globuline (TBG) toe. Ondanks de stijgende TBG-concentratie daalt de concentratie ongebonden en biologisch beschikbaar FT₄ niet, doordat ook de productie van schildklierhormoon toeneemt. Bij die toename speelt naast TSH ook de stijgende concentratie β -humaan choriongonadotrofine (β -hCG) een rol. β -hCG kan namelijk net als TSH de TSH-receptor in de schildklier activeren. De zeer hoge β -hCG-concentraties die optreden bij hyperemesis gravidarum kunnen zelfs leiden tot een tijdelijke thyreotoxicose.¹⁹

Door de toename van de TBG- en β -hCG-concentraties stijgen de concentraties van totaal T₄ en T₃ in het 1e trimester; gewoonlijk blijven deze concentraties binnen de referentiewaarden. Tegelijkertijd daalt de TSH-concentratie in het serum in geringe mate, mede door toename van de concentratie β -hCG; bij 10% van alle zwangeren daalt deze concentratie echter tot < 0,4 mU/l, wat meestal als ondergrens van de referentiewaarden wordt gehanteerd. De daling in de TSH-concentratie is meer uitge-

TABEL 2 Verbanden tussen klinische hypothyreoïdie en zwangerschapscomplicaties*

complicatie†	oddsratio	95%-BI	studiepopulatie; n	niveau bewijskracht‡
miskraam ⁶	5,78	2,4-14	34	2
herhaalde miskraam ⁷	7,6	0,9-62	8	2
pre-eclampsie	1,52	0,36-6,5	34	2
lager geboortegewicht ^{6‡}	2,6	0,9-7,6	34	2
vroeggeboorte ⁵	2,6	0,6-6,9	34	2
perinatale mortaliteit ⁶	2,4	0,1-42,0	34	2
lagere intelligentiescores [§]	-	-	62	2

* De gegevens zijn gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek.¹

† Alleen complicaties waarvan een verband met hypothyreoïdie is gepubliceerd, zijn vermeld. Oddsratio's van statistisch significante verbanden zijn rood en vet gedrukt.

‡ Niveaus volgens de Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

§ Lager in vergelijking met kinderen van euthyreote moeders.

|| Van deze complicatie is geen oddsratio gepubliceerd. Het betreft wel een statistisch significant verschil ($p = 0,001$).

TABEL 3 Verbanden tussen klinische hyperthyreoïdie en zwangerschapscomplicaties*

complicatie†	oddsratio	95%-BI	studie-populatie; n	niveau bewijskracht‡
miskraam ⁹	1,24	0,6- 2,4	115	2
pre-eclampsie ¹⁰	1,7	1,1- 9,7	57	2
lager geboortegewicht ¹⁰ §	3,91	1,8- 8,3	57	2
vroegeboorte ¹⁰	5,93	2,3-15,3	57	2

* De gegevens zijn gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek.¹

† Alleen complicaties waarvan een verband met hypothyreoïdie is gepubliceerd, zijn vermeld. Oddsratio's van statistisch significante verbanden zijn rood en vet gedrukt.

‡ Niveaus volgens de Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

§ Lager in vergelijking met kinderen van euthyreote moeders.

sproken bij een meerlingzwangerschap. Ook in het 2e en 3e trimester is de gemiddelde TSH-concentratie lager dan die van niet-zwangere vrouwen. De FT₄-waarden zijn tijdens de zwangerschap ook gemiddeld lager, vooral in het 3e trimester (figuur).²⁰

De huidige NVOG- en de NIV-richtlijnen adviseren een bovengrens voor de TSH-concentratie van 4,0 mU/l, ongeacht de zwangerschapsduur; deze waarde is gebaseerd op een onderzoek bij 13.559 eenlingzwangerschappen.^{2,18,21} De NHG-standaard en de ESCPG-richtlijn geven geen referentie-intervallen voor de TSH-concentratie in de zwangerschap.^{3,17} De richtlijn van de ATA daarentegen adviseert de volgende trimester-specifieke referentiewaarden voor TSH aan te houden: in het 1e trimester 0,1-2,5 mU/l, in het 2e trimester 0,2-3,0 mU/l, en in het 3e trimester 0,3-3,0 mU/l.²² Deze adviezen zijn gebaseerd op de resultaten van 5 studies uit verschillende delen van de wereld met in totaal 5185 zwangere vrouwen. Recentere gegevens uit de Nederlandse 'Generation R'-studie laten zien dat in een cohort van 5393 vrouwen met een zwangerschapsduur van 9-18 weken de 97,5e percentiel voor de TSH-concentratie 4,04 mU/l bedroeg.²³ Bij toepassing van de ATA-richtlijn op dit Nederlandse cohort zou 8,6% van de zwangeren in het 1e trimester een verhoogde TSH-concentratie hebben (> 2,5 mU/l).

De conclusie is dat TSH-concentraties tijdens de zwangerschap gemiddeld lager zijn dan in de algemene bevolking, maar de absolute grenzen lijken sterk afhankelijk van de onderzochte populatie. De 'Generation R'-studie is het best bruikbaar om referentiewaarden voor de Nederlandse zwangeren vast te stellen, omdat het onderzoek bij een Nederlandse populatie heeft plaatsgevonden. Deze studie rapporteert referentiewaarden voor het 1e en 2e trimester van 0,01-4,05 mU/l. Referentiewaarden voor het 3e trimester werden niet gerapporteerd, maar zijn waarschijnlijk

vergelijkbaar met die voor het 2e trimester. Door het hanteren van de juiste referentiewaarden kan voorkomen worden dat zwangeren onnodig gemedicaliseerd worden, of dat hen onterecht therapie onthouden wordt.

SUBKLINISCHE HYPOTHYREOÏDIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

DEFINITIE

Subklinische hypothyreoïdie is gedefinieerd als een verhoogde TSH-waarde bij een niet-afwijkende FT₄-concentratie. Subklinische hypothyreoïdie is uitsluitend een biochemische diagnose, die gesteld wordt ongeacht de aan- of afwezigheid van klachten. Hoewel klachten dus geen rol spelen bij het stellen van de diagnose, kunnen klachten als vermoeidheid, kouwelijkheid, lethargie, obstipatie of gewichtstoename wel een reden zijn om behandeling te starten.¹⁸ Bij zwangere vrouwen speelt nog een andere belangrijke factor mee, namelijk het mogelijk negatieve effect van een subklinische hypothyreoïdie op de zwangerschapsuitkomst en de daarmee samenhangende vraag of behandeling de zwangerschapsuitkomst kan verbeteren.

Het verband tussen subklinische hypothyreoïdie en negatieve zwangerschapsuitkomsten (pre-eclampsie, perinatale mortaliteit en lagere intelligentie van het kind) wordt beschreven in meerdere studies (zie tabel 4).^{1,12-14} De diagnose 'subklinische hypothyreoïdie' werd in deze studies gedefinieerd als een TSH-waarde > 97,5e percentiel. Zoals besproken in de vorige paragraaf is de absolute TSH-waarde behorend bij de 97,5e percentiel in de ene populatie niet per definitie even groot als in een andere

TABEL 4 Verbanden tussen subklinische hypothyreoïdie en zwangerschapscomplicaties*

complicatie†	oddsratio	95%-BI	studie-populatie; n	niveau bewijskracht‡
subfertiliteit ¹²	4,0	1,7 -9,8	40	2
miskraam ¹³	0,69	0,1 -5,0	240	2
pre-eclampsie ¹	1,7	1,1 -2,6	738	1
lager geboortegewicht ¹ §	0,93	0,4 -1,9	383	1
vroegeboorte ¹	1,0	0,59-1,8	838	1
perinatale sterfte ¹	2,7	1,0 -4,7	1010	1
lagere intelligentiescores ¹⁴ §	16	4,7 -52	18	2

* De gegevens zijn gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek.¹

† Alleen complicaties waarvan een verband met hypothyreoïdie is gepubliceerd, zijn vermeld. Oddsratio's van statistisch significante verbanden zijn rood en vet gedrukt.

‡ Niveaus volgens de Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

§ Lager in vergelijking met kinderen van euthyreote moeders.

TABEL 5 Verbanden tussen schildklier-autoimmunititeit en zwangerschapscomplicaties*

complicatie†	oddsratio	95%-BI	studie-populatie; n	niveau bewijskracht‡
subfertiliteit ¹	1,5	1,1 -2,0	334	1
miskraam ¹	3,7	1,8 -7,6	966	1
herhaalde miskraam ¹	2,3	1,5 -3,5	460	1
pre-eclampsie ⁵	1,4	0,42-4,8	58	2
vroegegeboorte ¹	1,9	1,1 -3,5	225	1
perinatale sterfte ¹⁶	0,49	0,03-8,6	146	2
lagere intelligentiescores [§]	6,7	2,3 -19	34	2
post-partumthyreoiditis ¹	12,0	5,6 -24	305	1

* De gegevens zijn gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek.

Schildklier-autoimmunititeit is gedefinieerd als antistoffen tegen thyroïdperoxidase.¹

† Alleen complicaties waarvan een verband met hypothyreoïdie is gepubliceerd, zijn vermeld. Oddsratio's van statistisch significante verbanden zijn rood en vet gedrukt.

‡ Niveaus volgens de Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

§ Lager in vergelijking met kinderen van euthyreote moeders.

populatie. Op grond van de resultaten van de 'Generation R'-studie is het verdedigbaar om in Nederland te spreken van een subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap bij een TSH-waarde > 4,0 mU/l, overeenkomstig het advies dat gegeven wordt in de NVOG- en NIV-richtlijnen.^{2,18}

BEHANDELING

De NVOG- en NIV-richtlijnen adviseren beide om behandeling met levothyroxine te starten bij een TSH-waarde > 4,0 mU/l, hoewel bij het verschijnen van de richtlijnen geen RCT's beschikbaar waren en de bewijskracht voor dit advies dus beperkt is (niveau van bewijskracht 2, dat wil zeggen: cohortstudies). In dit advies is meegewogen dat er geen grote nadelen verbonden lijken aan de toediening van levothyroxine aan zwangeren met subklinische hypothyreoïdie. Bij patiënten die al preconceptioneel behandeld werden met levothyroxine dient de dosering meestal met 25-50% verhoogd te worden op geleide van de TSH-waarde.²⁴

Onlangs verschenen resultaten van de 'Controlled Antenatal Screening'(CATS)-trial, de eerste RCT waarin het behandelingseffect van levothyroxine op intelligentiescores bij het kind werd onderzocht.²⁵ Aan deze trial namen ongeveer 800 kinderen van moeders met een afwijkende schildklierfunctie deel; zij waren bij deelname 3 jaar oud. Vrouwen met een TSH-concentratie > 97,5e percentiel, een FT₄-concentratie < 2,5e percentiel of beide, werden bij een gemiddelde amenorroede van 13 weken behandeld met levothyroxine of placebo. Er werd geen signifi-

cant verschil gevonden tussen de 2 groepen kinderen. Een punt van kritiek op de CATS-trial is dat behandeling mogelijk te laat werd gestart om nog een positief effect te hebben op de hersenontwikkeling van de foetus. Op dit moment loopt nog een andere studie, de TSH-trial (NCT 00388297). Dit is een gerandomiseerde studie die kijkt naar het behandelingseffect van levothyroxine op de neurologische ontwikkeling op 5-jarige leeftijd bij kinderen van moeders met subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap. Op dit moment zijn er nog geen studies van voldoende kwaliteit naar het effect van behandeling van subklinische hypothyreoïdie op andere obstetrische uitkomsten.

Het is dus nog niet bewezen dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij zwangeren resulteert in verbetering van de zwangerschapsuitkomst of een betere neurologische ontwikkeling van het kind. Toch wordt deze behandeling in de praktijk al veelvuldig toegepast.²⁶ Gezien de verbanden tussen subklinische hypothyreoïdie enerzijds en de obstetrische uitkomsten en neurologische ontwikkeling van het kind anderzijds is het invoelbaar dat men zo'n behandeling wil geven, maar dit kan ook leiden tot onnodige medicalisering. Gerandomiseerde onderzoeken zullen moeten aantonen of behandeling van subklinische hypothyreoïdie gerechtvaardigd is om zwangerschapscomplicaties te verminderen.

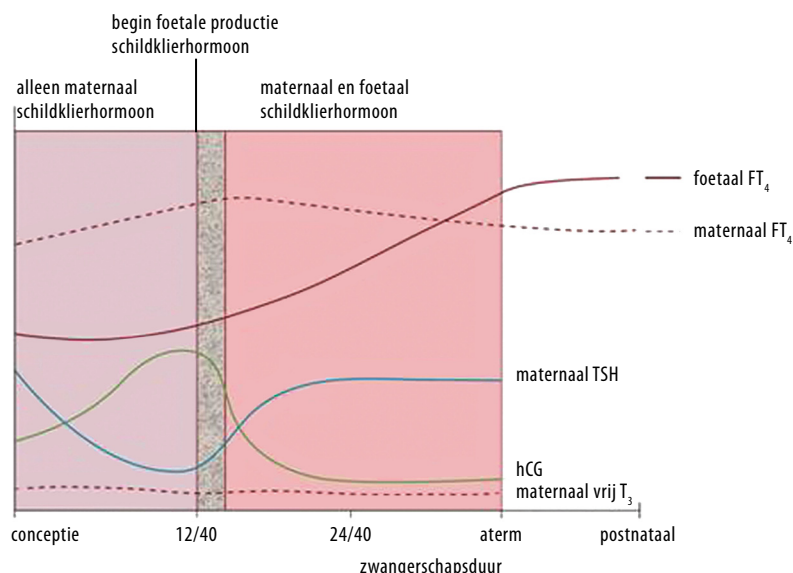
ZWANGERE VROUWEN MET HYPERTHYREOÏDIE

Subklinische hyperthyreoïdie is niet geassocieerd met zwangerschapscomplicaties en behoeft geen behandeling.^{27,28}

Klinische hyperthyreoïdie in de zwangerschap wordt bijna altijd behandeld met thionamides. Deze middelen lijken veilig en kunnen ook gegeven worden tijdens borstvoeding. Via competitieve remming van het enzym thyroïdperoxidase in de schildklier wordt de jodering van tyrosine en daarmee de vorming van schildklierhormoon tegengegaan. Gebruik van thiamazol kan gepaard gaan met een aantal zeer zeldzame congenitale afwijkingen zoals aplasia cutis, oesofagusatresie of choane-atresie.⁵ Propylthiouracil (PTU) lijkt niet geassocieerd te zijn met deze kenmerkende malformaties, maar wel met ernstig leverfalen bij volwassenen en kinderen.²⁹

WELK THYREOSTATICUM?

Zowel de NVOG-, de NIV- als de ESCPG-richtlijn geven aan dat behandeling met PTU de voorkeur heeft boven thiamazol om eventuele teratogene effecten van thiamazol te voorkomen.^{2,3,18} De waarschuwing die de Amerikaanse FDA op het label voor PTU heeft toegevoegd lijkt de aanleiding te zijn geweest voor de ATA om in haar richtlijn het advies op te nemen na het 1e trimester over



FIGUUR Relatieve veranderingen in de maternale en foetale schildklierfunctie tijdens de zwangerschap, van de conceptie tot de geboorte (figuur afgedrukt met toestemming).²⁰

te stappen op methimazol, om eventuele risico's van PTU te voorkomen.⁴ De FDA baseerde zijn waarschuwing op 32 gerapporteerde patiënten – 22 volwassenen en 10 kinderen – met ernstige leverschade door PTU sinds de introductie van PTU in de VS in 1947. Overigens zijn in dezelfde periode ook 5 volwassenen met methimazolgeïnduceerd leverfalen gerapporteerd.

Vrouwen met hyperthyreoïdie dienen preconceptioneel goed geïnformeerd te worden over andere behandelmethoden, zoals subtotale thyreoïdectomie of behandeling met radioactief jodium, zodat behandeling tijdens een zwangerschap met thionamides voorkomen kan worden. Een zwangerschap is overigens pas veilig 6 maanden na behandeling met radioactief jodium.

De conclusie is dat het risico op congenitale malformaties bij behandeling van hyperthyreoïdie met thiamazol hoger lijkt dan bij PTU, maar dat PTU een verhoogd risico op leverfalen geeft. De absolute risico's op congenitale afwijkingen en leverfalen zijn echter extreem laag. Het advies van de ATA-richtlijn kan gevolgd worden, maar continueren van PTU hoeft niet per se ontraden te worden, aangezien het risico op ernstige leverschade zeer beperkt is.

TPO-ANTISTOFFEN EN DE MOGELIJKHEDEN VOOR BEHANDELING

Ook schildklier-autoimmunititeit, in dit artikel gedefinieerd als de aanwezigheid van TPO-antistoffen bij een

niet-afwijkende schildklierfunctie, wordt in verband gebracht met zwangerschapscomplicaties. De aanwezigheid van TPO-antistoffen geeft een verhoogd risico op onverklaarde subfertiliteit, miskraam, herhaalde miskraam, vroeggeboorte en post-partumthyreoïditis (zie tabel 5)¹. Zoals gezegd is echter onduidelijk wat de TSH-referentiewaarde moet zijn bij zwangere vrouwen.

Bij 5-15% van de vrouwen van vruchtbare leeftijd worden TPO-antistoffen aangetoond.¹¹ Een van de hypothesen voor een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties bij schildklier-autoimmunititeit is dat TPO-antistoffen mogelijk leiden tot een verminderde capaciteit van de schildklier om zich tijdens de zwangerschap aan te passen aan de toegenomen behoefte aan schildklierhormoon.

Het effect van behandeling van schildklier-autoimmunititeit met levothyroxine werd in 2 kleine gerandomiseerde studies onderzocht. Meta-analyse van deze 2 studies laat een halvering zien van de kans op een de miskraam, waarbij de significantie van dit effect wel afhankelijk blijkt van het type statistische analyse ('random effects'-model of 'fixed effects'-model).^{5,30} Een van de studies toonde ook een relatieve risicoreductie van 69% op vroeggeboorte.

Selenium speelt een rol in de omzetting van T_4 naar T_3 en heeft belangrijke effecten op het immuunsysteem. In 2 studies was de behandeling met selenium onderzocht. Geen van beide studies liet een significante afname zien van de kans op post-partumthyreoïditis (relatief risico:

LEERPUNTEN

- **Schildklierdisfunctie bij zwangere vrouwen kan gepaard gaan met diverse complicaties bij moeder en kind, van miskraam tot lagere intelligentie bij het kind.**
- **Hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap dient behandeld te worden met levothyroxine.**
- **Klinisch manifeste hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap kan behandeld worden met propylthiouracil of thiamazol.**
- **Het is verdedigbaar om te spreken van een subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap bij een TSH-waarde > 4,0 mU/l.**
- **Er is nog onvoldoende bewijs dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie of schildklier-autoimmunitet tijdens de zwangerschap effect heeft op het ontstaan van complicaties.**

0,85; 95%-BI: 0,39-1,85).⁵ In de NVOG-richtlijn en de NHG-standaard wordt schildklier-autoimmunitet niet genoemd.^{2,17} Screening op TPO-antistoffen is volgens de NIV- en ESCPG-richtlijn niet geïndiceerd, omdat de uitslag geen consequenties voor de behandeling heeft.^{3,18} Alleen de ATA-richtlijn adviseert bij vrouwen met TPO-antistoffen een TSH-controle iedere 4-6 weken in de 1e helft van de zwangerschap en tenminste 1 keer tussen 26 en 32 weken amenorroe duur, omdat er een verhoogd risico is op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.²²

Het is dus nog niet bewezen dat behandeling van schildklier-autoimmunitet effectief is bij het voorkómen van zwangerschapscomplicaties. Binnenkort zal in Nederland een RCT van start gaan die zal onderzoeken of behandeling met levothyroxine – preconceptioneel gestart – effectief is voor vrouwen met herhaalde miskraam en schildklier-autoimmunitet; dit is de ‘T4-LIFE’-trial (NTR3364). In Engeland is recent de ‘Thyroid antibodies and levothyroxine’(TABLET)-trial gestart, een

RCT die vrouwen met 1 of meer miskramen en schildklier-autoimmunitet randomiseert tussen behandeling met levothyroxine of met placebo (ISRCTN 15948785). De resultaten van de bovengenoemde studies zullen meer bewijskracht kunnen verschaffen.

CONCLUSIE

Klinische hyper- en hypothyreoïdie dienen altijd behandeld te worden tijdens de zwangerschap. De meeste richtlijnen adviseren behandeling van subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap, maar een eenduidige definitie van subklinische hypothyreoïdie wordt bemoeilijkt doordat populatiespecifieke referentiewaarden voor TSH in de zwangerschap ontbreken; de betekenis van subklinische hypothyreoïdie voor de uitkomst van de zwangerschap is bovendien onduidelijk. Ook ontbreekt bewijs dat behandeling met levothyroxine resulteert in betere zwangerschapsuitkomsten.

Er is behoefte aan gerandomiseerde prospectieve interventiestudies met klinisch relevante uitkomstmaten voor zowel subklinische hypothyreoïdie als schildklier-autoimmunitet in de zwangerschap. De onlangs gepubliceerde resultaten uit de CATS-studie zijn een eerste aanzet hiertoe. In de komende jaren zullen de resultaten van recent gestarte trials belangrijke nieuwe informatie verschaffen.²⁵

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 30 oktober 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5163

 **Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk**

LITERATUUR

- 1 Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17:605-19.
- 2 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn Schildklier en Zwangerschap. Utrecht: NVOG; 2010.
- 3 Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(Suppl):s1-47.
- 4 Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125.
- 5 Vissenberg R, van den Boogaard E, van WM et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012;18:360-73.
- 6 Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1699-707.
- 7 Rao VR, Lakshmi A, Sadhni MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci*. 2008;62:357-61.
- 8 Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.

- 9 Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:609-17.
- 10 Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84:946-9.
- 11 Krassas GE, Poppe K, Glinier D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
- 12 Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:279-83.
- 13 Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112:85-92.
- 14 Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:825-9.
- 15 Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2587-91.
- 16 Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:985-91.
- 17 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG standaard schildklierandoeningen. *Huisarts Wet.* 2006;49:361-73.
- 18 Nederlandsche Internisten Vereniging. Schildklierfunctiestoornissen. Utrecht: NIV; 2007.
- 19 Rodien P, Jordan N, Lefevre A, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update.* 2004;10:95-105.
- 20 Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:164-70.
- 21 Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol.* 2005;106:753-7.
- 22 Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:652-7.
- 23 Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:646-52.
- 24 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.
- 25 Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.
- 26 Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:49-54.
- 27 Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD008633.
- 28 Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med.* 1995;46:197-204.
- 29 Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:132041.
- 30 Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.