

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 hypotyreos i samband med graviditet [1]. Dessa riktlinjer presenteras i något reviderad form i veckans nummer av Läkartidningen, där synen på betydelsen av subklinisk hypotyreos 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 mödravårds-vården [2, 3]. Vi ifrågasätter av flera skäl detta ställningstagande.

Inget säkert orsakssamband

Den huvudsakliga grunden för det program som utarbetats av SFOG:s arbetsgrupp är iakttagelser att hypotyreos kan innebära ökad risk för graviditetskomplikationer. Detta kan anses säkerställt vad gäller klinisk hypotyreos, även om inte alla studier kan bekräfta detta samband [4].

Däremot är resultaten vad gäller samband med subklinisk hypotyreos mycket motsägelsefulla. Det kan förklaras av vetenskapliga brister på grund av retrospektiva sammanställningar och små och dåligt genomförda studier samt att man inte uppmärksammat alternativa förklaringar [5, 6].



Rolf Jansson, docent, överläkare, medicinkliniken, Västerås sjukhus
● rolf.g.jansson@ltv.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 därför, trots en normal sköldkörtelfunktion, ge en falsk bild av en riskökning vid subklinisk hypotyreos.

Subklinisk hypotyreos

Subklinisk hypotyreos karakteriseras av något förhöjd TSH-nivå vid samtidig normal nivå av de perifera tyreoideahormonerna. TSH fungerar som ett styrhormon som via återkopplingsreglering säkerställer att serumpoolen av trijodtyronin (T3) och tyroxin (T4) upprätthålls.

T4 är ett prohormon som i huvudsak omvandlas intracellulärt till det aktiva tyreoideahormonet T3, vilket i sin tur utövar den hormonella effekten i cellkärnorna. Den rådande uppfattningen är att det lätt ökade TSH-påslaget vid subklinisk hypotyreos är tillräckligt för att upprätthålla normal intracellulär tyreoideafunktion. Den övre referensgränsen för TSH i en normalpopulation, i de flesta laboratorier 3,5–4 mIE/l, ska således inte likställas med en åtgärdsgräns [7].

Hos de flesta patienter med lätt TSH-förhöjning är därför kontroll utan behandling den lämpligaste åtgärden, med insättande av behandling vid tendens till stigande TSH-nivåer och fallande T4-nivåer i serum.

Förhöjt TSH under graviditet

I SFOG:s riktlinjer tar man fasta på den

sänkning av TSH-nivån som således normalt sker under graviditeten. Man menar att subklinisk hypotyreos 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 hypotyreos hos icke-gravida.

»Säkra bevis saknas således i dagsläget för ett kausalsamband mellan lätt TSH-stegring och negativt graviditetsutfall.«

Arbetsgruppen efterlyser också trimesterspecifika referensintervall för en svensk gravid population för att ytterligare förfina diagnostiken. Men en jämförande studie har visat att analysmetoderna för TSH inte är samstämmiga, vilket innebär att nivån 2,5 mIE/l varierar med över 1 mIE/l mellan olika metoder [12].

Det kan därför antas att screeningutfallet oberoende av denna skenbara exakthet skulle visa en betydande slumpvariation beroende på var i landet analysen sker.

Men även om vi förfogade över populationspecifika referensintervall och enhetliga analysmetoder kvarstår bristen på vetenskaplig evidens för att det föreligger

HUVUDBUDSKAP

- Övertygande bevis saknas för att subklinisk hypotyreos innebär ökad risk för graviditetskomplikationer och skadlig fosterutveckling.
- Gravida kvinnor kan vid provtagning felaktigt bibringa uppfattningen att de lider av sköldkörtelsjukdom som kan äventyra graviditeten.
- I väntan på att kunskapsläget förbättras kan inte bred screening för sköldkörtelsjukdom under graviditet rekommenderas.



Foto: Alice S/BSIP/Science Photo Library/IBL

Kunskapsläget är ännu för osäkert för att bred screening för sköldkörtelsjukdom under graviditet ska kunna rekommenderas.

ökad risk för graviditetskomplikationer vid lätt förhöjda TSH-nivåer.

Autoimmun tyreoidit och TPO-antikroppar

I de riktlinjer som utformats av SFOG:s arbetsgrupp rekommenderas riktad screening av gravida kvinnor baserad på ålder, vikt och ett antal riskfaktorer som är typiska för autoimmun tyreoidit. Hos icke-gravida patienter som diagnostiseras med subklinisk hypotyreoos föreligger i regel antikroppar mot tyreoperoxidase (TPO-antikroppar) som uttryck för underliggande autoimmun tyreoidit.

Förekomst av TPO-antikroppar har kopplats till ökad risk för graviditetskomplikationer, men det är oklart om behandling med tyroxin eliminerar den riskökningen [13, 14]. I stället kan det hos dessa kvinnor finnas en generell autoimmun benägenhet som i sig kan ligga bakom tidiga missfall.

TPO-antikropparnas betydelse kartläggs för närvarande i två randomiserade studier: brittiska TABLET och holländska T4-LIFE. I dessa ges tyroxin till eutyreoida kvinnor med TPO-antikroppar [14].

Ingen påverkan på barnets utveckling

Det är välkänt att det i jodbriststrakter föreligger en risk att fostret påverkas på ett ogynnsamt sätt, vilket får effekt på barnets neuropsykologiska utveckling. Studier inom detta forskningsfält är metodologiskt komplicerade, och det finns inte stöd

för att påstå att subklinisk hypotyreoos påverkar barnets utveckling negativt i områden med adekvat jodtillgång.

Särskilt tydligt blev detta i en uppmärksam kontrollerad studie där man gav tyroxintillägg till gravida med lindrig TSH-förhöjning i tidig graviditet och utvärderade en eventuell effekt på barnet vid 3 års ålder utan att finna någon skillnad mellan grupperna [15]. I en subgruppsanalys fann man dessutom inte någon skillnad vad gäller graviditetskomplikationer.

Värdet av screening oklart

Införande av ett screeningprogram förutsätter ett väl underbyggt underlag med hög evidensgrad vad gäller nytta och risk i den population som ska utsättas för provtagningen. Någon studie som visar utfallet i vårt land finns inte. Även på internationell nivå är sådana studier få och motsägsfulla och avspeglar förhållanden i populationer med andra förutsättningar. En placebokontrollerad amerikansk studie (Thyroid therapy for mild thyroid deficiency in pregnancy) pågår dock och beräknas redovisa resultat med avseende på graviditetsutfall inom det närmaste året [16].

Mot bakgrund av nuvarande kunskapsläge riskerar screening att leda till att många kvinnor på felaktig grund bibringas uppfattningen att de lider av sköldkörtelsjukdom som kan äventyra deras graviditet. Det är också oklart hur den insatta behandlingen ska hanteras under och efter graviditeten. Det faktum att man vid screening även skulle upptäcka patienter med klinisk hypotyreoos (som är mycket få) eller kvinnor med TPO-antikroppar, varav en del riskerar att få sköldkörtelhormonförändringar i postpartumperioden, är enligt vår mening inte tillräckligt för att rättfärdiga omfattande screening.

SFOG:s riktlinjer leder till betydande merarbete för andra läkarkategorier än den egna specialitetens. Det är främst allmänläkarna som förväntas ta hand om de gravida kvinnor som fångas i screeningen. Risken är stor att läkare som inte är så insatta i området lockas till extra provtagningar och patientkontakter, vilket i sin tur genererar såväl ökade kostnader som obefogad oro hos de gravida.

Det innebär att SFOG:s riktlinjer inte bara ska värderas strikt vetenskapligt utan även prioriteras mot andra arbetsuppgifter som läggs på allmänläkarna.

Avvakta kontrollerade studier

Säkra bevis saknas således i dagsläget för ett kausalsamband mellan lätt TSH-stegring och negativt graviditetsutfall. Av denna anledning finns det bland många experter inom tyreoidaområdet en stor tveksam-

het till den betydelse lätta TSH-stegringar på senare år tillmätts bland främst gynekologer och reproduktionsforskare. Lika stor tveksamhet råder om värdet av att tillföra tyroxin till en stor grupp av kvinnor utan tecken på traditionell subklinisk hypotyreoos.

Inte minst i Europa är därför en rådande uppfattning att fortsatta forskningsstudier krävs innan beslut fattas om ett omfattande mödravårdsprogram [5, 6, 17].

Inom såväl American Thyroid Association som European Thyroid Association har nu initiativ tagits för att revidera de riktlinjer som ligger till grund för de förslag som SFOG:s arbetsgrupp lagt fram [Peter Laurberg, Ålborg, Danmark, pers medd; 2015].

Vi ansluter oss i nuläget till den uppfattningen och föreslår att Svenska endokrinologföreningen tar initiativ till en arbetsgrupp med allsidig sammansättning som ges i uppdrag att bevaka utvecklingen och behovet av riktlinjer och screening för tyreoidesjukdom under graviditet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DU36

REFERENSER

1. Tyreoideasjukdom i samband med graviditet. SFOG-riktlinje från Endokrin-ARG. 28 dec 2014 [citerat 9 dec 2015]. https://www.sfog.se/media/193365/sfog_riktlinje_tyreoidea.pdf
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
4. Hirsch D, Levy S, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:313-20.
5. Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, et al. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol.* 2013;79:297-304.
6. Brabant G, Peeters RP, Chan SY, et al. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? *Eur J Endocrinol.* 2015;173:P1-11.
7. Pearce S, Brabant G, Duntas L, et al. 2013 ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28.
8. Potlukova E, Potluk O, Jiskra J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1945-52.
9. Laurberg P, Andersen S, Carlé A, et al. The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:232-9.
10. Medici M, Ghassabian A, Visser W, et al. Women with high early pregnancy urinary iodine levels have an increased risk of hyperthyroid newborns: the population-based Generation R Study. *Clin Endocrinol.* 2014;80:598-606.
11. Granfors M, Åkerud H, Skogö J, et al. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice. *Obstet Gynecol.* 2014;124:10-5.
12. Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74:95-101.
13. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
14. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol.* 2015;82:313-26.
15. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.
16. US National Institutes of Health. Thyroid therapy for mild thyroid deficiency in pregnancy. www.clinicaltrials.gov/NCT00388297.
17. Vissenberg R, van den Boogaard, van Wely M, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:360-73.

SUMMARY

Guidelines of the Swedish Society of Obstetricians and Gynecologists suggest screening for thyroid disease in early pregnancy in accordance with some international guidelines. A recommendation to treat all pregnant women with an increase of serum TSH above the trimester specific reference limit with levothyroxine is included. In a commentary on these guidelines from the authors, published in this issue of *Läkartidningen*, a more cautious approach to this controversial standpoint is noticed. Until further experience is gained and the scientific problem is resolved it is unjustified to implement a broad screening procedure for thyroid disease in the Swedish maternity health system.