

Factsheet Schildklier en Zwangerschap

Versie 3, april 2019

Auteur: Daphne Leeffers

1.1 Aanleiding

Actuele ontwikkelingen op het gebied van integrale zorg en ontwikkeling van regionale protocollen over uiteenlopende onderwerpen in de verloskundige zorg, kunnen aanleiding zijn om factsheets op te stellen. Doel van de factsheets is om verloskundigen een overzicht te geven van de belangrijkste feitelijke gegevens uit beschikbare nationale en internationale richtlijnen, gegevens uit Perined-database en wetenschappelijke literatuur over een onderwerp dat ter sprake kan komen binnen een verloskundig samenwerkingsverband (VSV). De verkregen gegevens zijn in samenwerking met de werkgroep, bestaande uit praktiserende verloskundigen en docenten/onderzoekers van de verloskunde opleiding tot stand gekomen*. De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) heeft de informatie in deze factsheet met grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. De KNOV heeft haar uiterste best gedaan zorgvuldig deze factsheet te ontwikkelen maar geeft geen garantie dat de informatie volledig is, en dat alle recente informatie is verwerkt. De factsheet en bijbehorende Time Task Matrix (TTM) is ontwikkeld voor verloskundigen om te gebruiken als hulpmiddel ter ondersteuning bij het voeren van overleg met ketenpartners en cliënten over schildklierfunctiestoornissen in de zwangerschap.

1.2 Inleiding

Schildklierfunctiestoornissen zijn een regelmatig voorkomend onderwerp in de verloskunde praktijk. Na diabetes mellitus is een schildklierfunctiestoornis de meest voorkomende endocriene aandoening bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.¹ Er zijn een aantal overwegingen die de keuze voor het behandelen van schildklierfunctiestoornissen in de zwangerschap kunnen beïnvloeden. Voor adviezen in de preconceptionele fase wordt verwezen naar de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL).² In tabel 1 is een lijst met belangrijke afkortingen opgenomen.

Tabel 1. Afkortingen met betrekking tot schildklierproblematiek

Schildklierhormonen	
T3	Tri-jodothyronine
T4	Thyroxine
FT4	Vrij thyroxine

* Voor beschrijving van de werkgroep inclusief werkgroep leden zie: werkgroep op pagina 16

TSH	Thyroid Stimulerend Hormoon		
TBG of Tg	Thyroid bindend globuline		
TPO	Thyroid Peroxidase		
Schildklier auto-antistoffen			
<i>Tegen TSH receptor</i>	TSH-receptor-stimulerende antistoffen	TSI	TSab
	TSH-receptor-blokkerende antistoffen	TBI	TBab
	<i>Samen TSH-receptor-antistoffen genoemd</i>	TBII	TRab
<i>Tegen Schildklierweefsel</i>	Anti-Thyroid peroxidase (TPO)	Anti-TPO	TPOab
	Anti-Thyreoglobuline	Anti-Tg	Tgab
	<i>Samen schildklier auto-antistoffen genoemd</i>		Tab
Medicatie			
LT4	Levothyroxine		
MM	Strumazol		
PTU	Propylthiouracil		

1.3 Fysiologie

Maternaal

In de zwangerschap vinden aanzienlijke fysiologische en endocriene veranderingen in de maternale schildklierfunctie plaats.³ Fysiologische veranderingen in de zwangerschap zorgen ervoor dat de schildklierhormoonproductie met 40 tot 100% toeneemt zodat aan de verhoogde maternale en foetale behoefte kan worden voldaan.⁴ Hoge hCG waarden in het begin van de zwangerschap stimuleren de schildklier tot de productie van meer schildklierhormoon. Dit leidt tot een toename van Thyroxine (T4) en vrij thyroxine (fT4) en een daling van het Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH). Gelijktijdig ontstaat onder invloed van hoge oestrogene waarden een toename van het Thyroid bindend globuline (TBG), geproduceerd door de lever, met een piek rond 20 weken zwangerschap waarna dit stabiliseert. Door de hogere TBG waarden wordt er meer T4

gebonden, waardoor met name de totale concentratie T4 en niet zozeer de ongebonden fractie (fT4) stijgt. De toename van het serum thyroxine (T4 en T3) heeft een piek rond 10-15 weken waarna dit een plateau bereikt bij waarden die 40-100% hoger zijn dan voor de zwangerschap. Rond de 20^{ste} zwangerschapsweek zijn de TSH levels teruggekeerd, door het dalende HCG, naar het niveau van voor de zwangerschap (zie figuur 1).⁵ Belangrijk bij laboratorium bepaling van het TSH is dat de onder- en bovengrens van TSH (uit serum) trimester specifiek is en deze bepaling kan per regio verschillen door variaties in analysemethoden. Indien er geen normaalwaarden zijn afgesproken wordt aanbevolen de normaalwaarden van buiten de zwangerschap aan te houden; TSH 0,4-4,0 mIU/L.^{6,7} Bij meerlingzwangerschappen zijn de HCG levels hoger en de neerwaartse verschuiving van TSH is dan ook meer uitgesproken. Daarnaast zijn er ook kleine maar significante etnische verschillen; Negroïde en Aziatische vrouwen hebben TSH-waarden die gemiddeld 0,4 mIU/L lager liggen dan bij Kaukasische vrouwen. Zwangeren van Marokkaanse, Turkse of Surinaamse afkomst die in Nederland wonen hebben een 0,2-0,3 mIU/L lagere TSH waarde in vergelijking met Kaukasische vrouwen.^{6,8,9} In de dagelijkse praktijk wordt hier echter geen rekening mee gehouden.

Voor een goede werking van de schildklier is ook jodium van belang. De maternale jodiumbehoefte is in de zwangerschap verhoogd door jodiumtransport naar de foetus en door verhoogde uitscheiding tijdens de zwangerschap. Daardoor is de dagelijkse aanbevolen jodium inname verhoogd tot 250µg per dag tijdens zwangerschap en lactatie met het advies niet meer dan 500µg per dag in te nemen.⁸⁻¹⁰ Een tekort aan jodium kan schadelijke gevolgen hebben voor de hersenontwikkeling van het ongeboren kind, terwijl een veel te hoge inname tot foetale hypothyreoïdie en struma kan leiden.⁸ De belangrijkste voedingsbronnen van jodium zijn: gejodeerd keukenzout (in brood), zeevis en zeewier.¹¹ Voor adviezen zie ook <http://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/gezonde-voeding-en-voedingsstoffen/hoe-krijg-ik-voldoende-jodium-binnen-.aspx>

Foetaal

De maternale schildklierfunctie is essentieel voor de foetale stofwisseling, botrijping en hersenontwikkeling.⁵ De foetus is vanaf de 12^{de} zwangerschapsweek in staat jodium te stapelen en schildklierhormoon T4 te vormen. Pas vanaf week 18-20 is de foetale schildklier volledig functioneel.¹² Tot die tijd is de foetus afhankelijk van het maternale schildklierhormoon.¹⁰

Thyreotropine-‘releasing’ hormoon (TRH) wordt door de maternale hypothalamus en de placenta geproduceerd. TRH passeert de placenta en stimuleert via de foetale hypofyse (activeert TSH-productie) de foetale schildklier. Maternaal TSH passeert de placenta niet. T4 en T3 kunnen worden omgezet in inactieve metabolieten die de placenta wel passeren en daarmee bijdragen aan het foetale schildklierhormoon.¹²

Figuur 1. Overzicht veranderingen schildklierstoffen maternaal en foetaal¹³

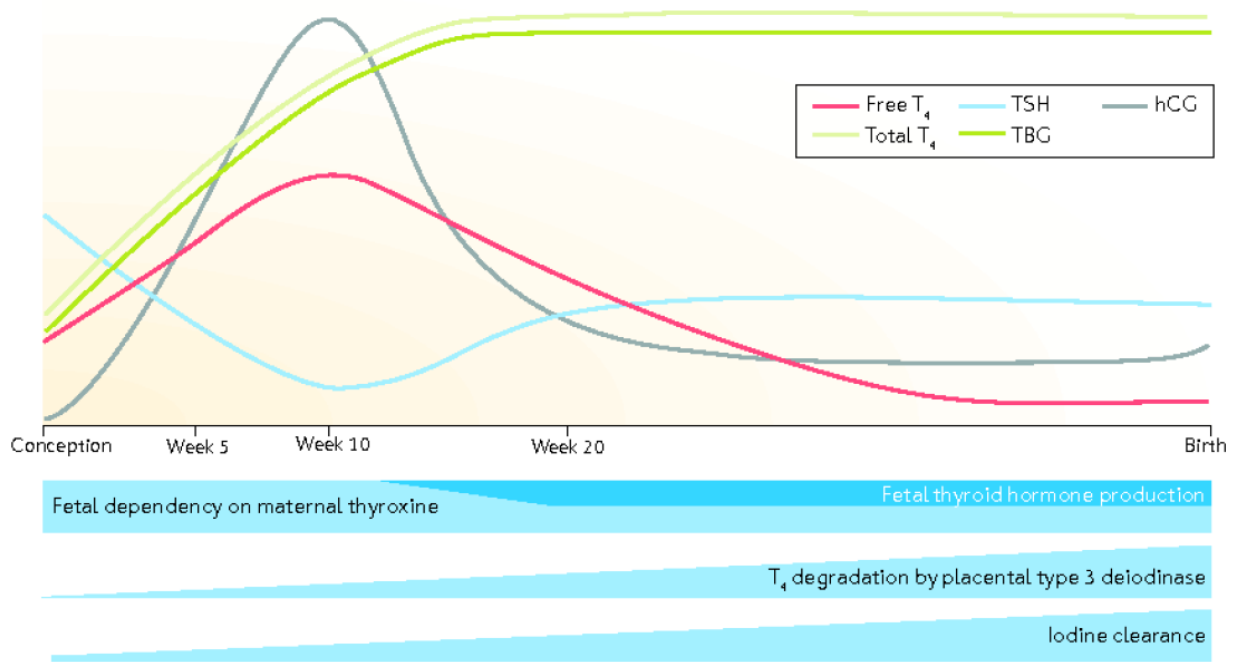


Figure 1 | **Changes in thyroid physiology during pregnancy.** The figure shows the most important changes that occur in thyroid physiology during pregnancy. An increase in thyroxine-binding globulin (TBC), an increase in thyroxine consumption by the fetus and an increase in placental type 3 deiodinase expression require an upregulation of thyroid hormone production to maintain adequate thyroid hormone availability. This upregulation is largely mediated via increased thyroidal stimulation by human chorionic gonadotropin (hCG), which ultimately leads to a net increase in free T₄ concentration and a subsequent decrease in TSH concentration.

1.4 Definitie

Schildklierfunctiestoornissen worden gedefinieerd als een hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie. In 95% van de gevallen gaat het om een primaire aandoening waarbij de schildklier zelf is aangedaan. Het betreft dan vrijwel altijd een auto-immuunziekte.¹⁴ Bij auto-immuniteit keert het eigen immuunsysteem zich tegen het schildklierweefsel (anti-TPO/anti-Tg) of tegen de TSH receptoren (anti-TSI/anti-TBI). Secundair zit het probleem in de hypofyse en tertiair in de hypothalamus.¹⁴

1.5 Hypothyreoïdie

Definitie

Hypothyreoïdie wordt gediagnosticeerd door een TSH concentratie boven de in de zwangerschap gestelde normaalwaarden en een verlaagd FT₄. Hypothyreoïdie wordt in >90% veroorzaakt door een auto-immuunziekte (Ziekte van Hashimoto) of ten gevolge van de behandeling van een hyperthyreoïdie. Er kunnen autoantistoffen tegen thyroglobuline (anti-Tg of TgAb) of tegen thyroid peroxidase (anti-TPO of TPOAb)

aanwezig zijn. Onbehandelde hypothyreoïdie komt weinig voor in de zwangerschap omdat dit in veel gevallen een anovulatie veroorzaakt.^{6, 10} *Subklinische* hypothyreoïdie wordt gedefinieerd door een verhoogd TSH met een normaal FT4, en komt veel vaker voor. Tenslotte heeft 5-10% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd met normale schildklierfuncties (euthyreoot) anti-TPO antistoffen.¹⁵

Prevalentie/incidentie

Hypothyreoïdie komt voor bij 4-6 van de 1.000 zwangeren. Subklinische hypothyreoïdie komt voor bij ongeveer 5-15% van de zwangeren, afhankelijk van de definitie die is gebruikt in de verschillende studies.

Symptomen en risicofactoren voorkomend bij hypothyreoïdie.

Er zijn een aantal symptomen of klinische tekenen die op een schildklierfunctiestoornis kunnen wijzen.^{1, 10, 16} Echter, de meeste symptomen zijn weinig specifiek omdat ze ook kunnen lijken op normale zwangerschapssymptomen.

- Haaruitval
- Obstipatie
- Lethargie
- Brokkelige nagels
- Kouwelijkheid
- Aanwezigheid van struma of uitpuilende ogen (exofthalmus)
- Bekende antistoffen tegen TPO (Anti-TPO)
- Herhaalde miskraam in de anamnese
- Premature partus in de anamnese
- Bestraling van het hoofd of hals in de anamnese
- Diabetes type 1 of andere auto-immuun ziekte
- Schildklierfunctiestoornissen in de anamnese
- Schildklierchirurgie in de anamnese
- Gebruik van amiodaron of lithium of recente (minder dan zes maanden geleden) toediening van jodium houdende contrastmiddelen
- Belaste familiegeschiedenis
- BMI >40
- In de late postpartum periode malaise en stemmingswisselingen

Risico's voor moeder en kind

Bij een hypothyreoïdie wordt in de meeste studies een sterke associatie gevonden met een verhoogd risico op miskraam, diabetes gravidarum, hypertensie, pre-eclampsie, intra-uteriene groei restrictie*, en een verhoogde kans op perinatale morbiditeit en mortaliteit.¹⁷⁻²⁰ Bij een TSH hoger dan 6,0 mIU/L en lineair toenemend bij een TSH > 10mIU/L, is er een significant sterk verhoogde kans op een IUVD.^{9, 21} Een laag FT4 is gerelateerd aan een

* IUGR gedefinieerd als <10^{de} percentiel voor de amenorroeduur.

verminderde foetale neurocognitieve ontwikkeling maar of dit consequenties heeft op latere leeftijd blijft onduidelijk ^{6, 10, 21, 22}

Zwangere vrouwen met een normale schildklierfunctie met positieve anti-TPO of -Tg hebben een verhoogde kans op een miskraam en premature partus.^{4, 17} Er is echter nog onvoldoende bewijs om aanvullend anti-TPO te bepalen voor zwangeren met herhaalde miskraam en/of premature partus in de anamnese omdat het onduidelijk is of behandeling effect heeft. Er lopen twee studies (T4lifetrial en TABLET trial) om de effectiviteit van behandeling met Levothyroxine bij deze groep vrouwen te onderzoeken.^{6, 8, 23, 24}

Een overzicht van complicaties gerelateerd aan hypothyreoïdie zijn opgenomen in tabel 2.

Congenitale hypothyreoïdie ontstaat bij 1 op de 4.000 pasgeborenen en is meestal het gevolg van een abnormale ontwikkeling van de foetale schildklier en/of van de schildklierhormoonsynthese. Bij de meeste neonaten wordt na counseling van de ouders door middel van de hielprik gescreend op een congenitale hypothyreoïdie. Neonatale passagère hypothyreoïdie kan ook voorkomen in gevallen waarbij de moeder met thyreostatica is behandeld of TSH-receptorblokkerende antistoffen heeft (zeer zeldzaam). Onbehandelde foetale en neonatale hypothyreoïdie kan leiden tot mentale retardatie, doofheid, spasticiteit, strabismus en abnormale seksuele maturatie.¹⁰

Tabel 2. Risico's moeder en kind bij maternale hypothyreoïdie

Complicatie	Risico	Studie	Conclusie
Miskraam	Aangepaste Odds Ratio (AOR) 1,8 (95% BI 1,07-3,03) $p=0.027$ N(aantal)=2497	Benhadi et al., 2009 Prospectieve cohortstudie (ABCD studie)	De kans op 'child loss' nam met 60% toe bij elke verdubbeling van TSH hoogte >1.48 . Child loss is een miskraam/IUVD of neonatale sterfte/
	6.1% vs 3.6% ($p=0.006$) N=4123	Negro et al., 2010 Prospectief cohortstudie	Significant verschil met TSH>2.5-5 en een verhoogde kans op een miskraam
	Odds Ratio (OR) 3.40, 7.1% vs. 2.2% Betrouwbaarheids Interval (BI) 1,62-7,15) $P=0.002$, N=3315	Lui et al., 2010 Prospectief cohortstudie	TSH>5.2-10 significant verhoogd risico op miskraam en verder verhoogd indien TPO-AB positief
Diabetes gravidarum	OR 1.57 (99% BI 1,33-1,86) N = 223.512	Männistö et al., 2013 Retrospectief cohort	Hogere kans op diabetes gravidarum
IUGR (<p10)	OR 3.3 (95% BI 1,39-7,53) N=1051	Monen et al., 2015 Prospectief cohort	TSH waarden aan de bovengrens van het referentie interval zijn geassocieerd met een verhoogde kans op IUGR.

Pre-eclampsie	OR 1.47 (99% BI 1,20-1,81) N = 216.901 vrouwen	Männistö et al., 2013 Retrospectief cohort	Grotere kans op pre-eclampsie bij stijgende TSH waarden
	OR 1.84 (95% BI 0,23-14,7) n=18 (5153controles) $p=0.56$	Medici et al., 2014 (generation-R-studie) Prospectief cohort	Geen significant verhoogd risico
Vroeggeboorte (<37wk)	OR 1,34 (99% BI 1,17-1,53) N= 216.901	Männistö et al., 2013 Retrospectief cohort	Hogere kans in vergelijking met een normale schildklierwerking
	5.1% vs 4.7%, (p =niet significant) N= 4123	Negro et al., 2010 Prospectief cohort	Er werd geen verschil gezien in de kans op vroeggeboorte bij vrouwen met TSH>2.5-5
Perinatale sterfte	IUVD 5.1% vs 3.9% ($p=0.005$) N=166	Negro et al., 2010 Prospectieve cohortstudie	Er was een significant verschil tussen TSH>2,5-5,0 en de verhoogde kans op IUVD vs TSH <2,5
Neurocognitieve ontwikkelingen van het kind	IQ 97 vs 94 ($p=0.71$) N=677 bij kinderen van vijf jaar waarbij de moeders wel of niet met thyrox behandeld waren bij subklinische hypothyreoïdie	Casey et al., 2017 Randomized controlled trial	Er was geen evidence dat behandeling met thyrox een positief effect heeft op het IQ en vice versa
	B= 0,22 per SD of TSH (95% BI 0.04, 0.40, B=0.10 per SD for internalizing scores; 95% BI -0.01, 0.21) (B = schatting van de toename in Child Behaviour Checklist score per SD schildklier parameters) N=3736	Ghassabian et al., 2011 ²⁵ Prospectieve cohortstudie (Generation R Study)	Lineair verband met hogere TSH waarden en gedragsproblemen bij kinderen van 1,5-3jaar

Screening en diagnostiek

Screening

Er is onvoldoende bewijs om routinematig alle zwangeren te testen op (subklinische) hypothyreoïdie ter reductie van ongunstige zwangerschapsuitkomsten en neurocognitieve ontwikkeling van het kind.^{6, 26} Eveneens is er nog onvoldoende bewijs om aanvullend anti-TPO te bepalen voor zwangeren met herhaalde miskraam en/of premature partus in de anamnese. Er lopen twee studies (T4lifetrial en TABLET trial) om de effectiviteit van behandeling met Levothyroxine bij deze groep vrouwen te onderzoeken.^{6, 8, 23, 24}

Bij welke groep zwangeren diagnostiek ter uitsluiting (subklinische) hypothyreoïdie inzetten en op welk moment

Bij symptomen en/of risicofactoren waarbij het vermoeden op een hypothyreoïdie bestaat dienen schildklierfuncties te worden bepaald. Bij vrouwen die bekend zijn met de ziekte van Hashimoto dienen alleen TSH en FT4 te worden bepaald.

Verder is het te overwegen om bij vrouwen die recent naar Nederland geëmigreerd zijn of een vluchtelingenstatus hebben, met name als zij uit bergachtige gebieden komen uit centraal Afrika, Noord-Azië of Zuid-Amerika, schildklierfuncties te bepalen (TSH en FT4) omdat hypothyreoïdie in de genoemde landen veel voorkomend is en wordt veroorzaakt door een jodiumdeficiëntie (veroorzaakt door een te lage jodium inname).¹ Helaas is er geen goede manier om de jodium status van het individu te meten. Urine jodium excretie wordt om die reden dan ook niet aanbevolen in het kader van klinische diagnostiek.

Bij bekende antistoffen tegen TPO dient TSH, FT4 en anti-TPO bepaald te worden. Dit dient zo vroeg mogelijk in het eerste trimester van de zwangerschap bepaald te worden en indien verhoogd/aanwezig in het derde trimester herhaald te worden.¹⁰ Bij bekende anti-TPO is er een verhoogde kans op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie.¹⁴

Referentiewaardes

De onder- en bovengrens van TSH (uit serum) is trimesterspecifiek en kan per regio verschillen door verschillen in analysemethode. Zie eerdere uitleg op pagina drie onder kopje fysiologie.

Beleid Hypothyreoïdie

Preconceptie

In de literatuur is geen consensus over de optimale TSH-waarden voor vrouwen die Levothyroxine (LT4) gebruiken en zwanger willen worden. Maternale serum TSH-concentraties <2,5 mIU/L zijn mogelijk gunstig in het verlagen van obstetrische risico's en lijken voor veel vrouwen streefwaarden die haalbaar zijn. Vrouwen die zwanger willen worden en behandeld worden met LT4 dienen in overleg met de behandelend arts de Levothyroxine aan te passen voor de beoogde TSH-streefwaarden.^{2,6} Voor vrouwen die geen LT4 gebruiken, gelden de referentie waarden van TSH en FT4 die ook voor vrouwen zonder zwangerschapswens gebruikt worden.

Zwangerschap

Maternale hypothyreoïdie dient tijdens de zwangerschap behandeld te worden waarbij gestreefd wordt naar een TSH binnen de (termijn-afhankelijke) normaalwaarden om eventuele obstetrische complicaties te verminderen. Bij vrouwen die voor de zwangerschap met LT4 worden behandeld is het advies voor de behandelend arts de dosis met 25-50% te verhogen na een positieve zwangerschapstest. Dit kan door op twee van de zeven dagen een dubbele dagdosis te adviseren. Bij vrouwen die met LT4 worden behandeld dient in de eerste helft van de zwangerschap het serum TSH eenmaal per vier tot zes weken bepaald te worden.⁶ In de

tweede helft van de zwangerschap is er op dit moment onvoldoende bewijs voor een optimale frequentie van controle en het advies is vooralsnog eenmaal tussen 26 en 32 weken zwangerschap het serum TSH te bepalen.⁶ Zwangeren die naast een hypothyreoïdie ook diabetes hebben, met name type 1, hebben een verhoogde behoefte aan insuline of orale antidiabetica.¹⁴

Indien bij vrouwen met subklinische hypothyreoïdie (verhoogd TSH normaal FT4) geen behandeling is geïndiceerd adviseert de Nederlands Internisten Vereniging (NIV) om serum TSH en FT4 minimaal eenmaal in de zwangerschap te (her-)bepalen.^{1, 6} Daarnaast beveelt de American Thyroid Association (ATA) aan om bij een TSH > 2,5 mIU/L ook anti-TPO te bepalen.⁷ Het is te overwegen om behandeling met Levothyroxine aan te bevelen bij subklinische hypothyreoïdie indien TSH-waarden > 4,0 mIU/L zijn om de kans op een miskraam te verlagen.^{7, 27} Verder dient men alert te zijn dat vrouwen met een hypothyreoïdie en diabetes, met name type 1, een verhoogde insuline of orale anti diabetica behoefte hebben [ref NHG standaard].

Bij vrouwen met antistoffen tegen TPO maar verder een normale schildklierfunctie (euthyreoot) en die geen LT4 gebruiken wordt volgens de recente richtlijn van de ATA geadviseerd zo vroeg mogelijk in de zwangerschap serum TSH en FT4 te bepalen en daarna elke vier weken tot 20 weken.⁷ Er lopen twee studies (T4lifetrial en TABLET trial) waarbij onderzocht wordt of het effectief is om vrouwen met herhaalde miskraam en anti-TPO antistoffen (schildklier auto-immuniteit), te behandelen met Levothyroxine.^{6, 8, 23, 24} Er is nog onvoldoende bewijs om aanvullend anti-TPO te bepalen voor zwangeren met herhaalde miskraam en/of premature partus in de anamnese omdat er nog geen effectieve behandeling is voor vrouwen met positieve anti-TPO.

Tenslotte, er kan ook een hypothyroxinemie bij onderzoek naar de schildklierfunctie in de zwangerschap worden gevonden. Een hypothyroxinemie is gedefinieerd als een FT4 waarde onder 2.5^{de} percentiel met een normale TSH waarde. Het kan het gevolg van een jodium deficiëntie zijn, maar komt ook in gebieden met voldoende jodium intake voor.⁹ Hypothyroxinemie is geassocieerd met een verminderde neurocognitieve ontwikkeling van het kind, maar omdat er geen bewijs is dat behandeling dit verbetert, hoeft dit niet routinematig behandeld te worden in de zwangerschap.⁶

Kraambed en Borstvoeding

Postpartum dient de dosis Levothyroxine te worden teruggebracht tot de preconceptie dosis, in overleg met de behandelend arts. Zes tot twaalf weken post partum dient het serum TSH bepaald te worden. Levothyroxine kan gebruikt worden in combinatie met borstvoeding.⁶

1.6 Hyperthyreoïdie

Definitie

In meer dan 85- 90% van de gevallen wordt hyperthyreoïdie veroorzaakt door de ziekte van Graves. Hyperthyreoïdie is gedefinieerd als een TSH-concentratie lager dan de in trimester specifieke normaalwaarden en een verhoogd FT4. Daarbij zijn meestal autoantistoffen (TSH-R-antistoffen) gericht tegen de TSH-receptor in het bloed aanwezig (synoniemen zijn TSI, TBI, TBII, TSab, TBab en TRab). Deze antistoffen zijn van de IgG klasse en passeren de placenta en bereiken de foetus. De ziekte van Graves wordt altijd gekenmerkt door positieve TSH-R-antistoffen.^{10, 16} *Subklinische* hyperthyreoïdie is gedefinieerd als een verlaagde TSH-concentratie met een normaal FT4

Prevalentie en incidentie

Hyperthyreoïdie komt voor bij ongeveer 1-4 per 1.000 zwangeren, meestal veroorzaakt door de ziekte van Graves (>90%).¹⁰ Subklinische hyperthyreoïdie komt voor bij 1% tot 3% van alle zwangeren.¹³

Symptomen en risicofactoren voorkomend bij hyperthyreoïdie

Voor het uitsluiten van een hyperthyreoïdie bij de zwangere zijn de volgende risicofactoren van belang;

- Warmte intolerantie
- Moeheid
- Emotionele labiliteit
- Misselijkheid
- Tachycardie
- Excessief gewichtsverlies
- Tachycardie
- Diarree
- Proximale spierzwakte
- Struma
- Exophthalmus (uitpuilende ogen)
- Mola hydatidosa en chorioncarcinoom (zeldzaam)

Risico's voor moeder en kind

Er is een verhoogd risico op miskraam, (dreigende) partus prematurus, abruptio van de placenta, intra-uteriene vruchtdood, pre-eclampsie, hartfalen en intra-uteriene groei restrictie en craniosynostose.^{5, 8, 10, 16} De maternale antistoffen (TSI/TBI) kunnen de placenta passeren en ook bij de foetus een hyperthyreoïdie en struma veroorzaken (afhankelijk van het type antistof (stimulerend of blokkerend) kan ook hypothyreoïdie worden veroorzaakt). Bij vrouwen met een hyperthyreoïdie in de voorgeschiedenis die behandeld is, waarbij er positieve antistoffen waren en er momenteel een normale schildklier status is (euthyroot), kunnen er nog steeds antistoffen in het maternale bloed zijn. Deze antistoffen (TSI/TBI) kunnen de placenta passeren en effect hebben op de foetale schildklierfunctie.⁶ Deze zwangeren worden daarom in de tweede lijn behandeld in verband met de risico's voor de foetus.

Foetale hyperthyreoïdie kan ontstaan in het derde trimester van de zwangerschap wanneer de schildklier volkomen functioneel is en de passage van de antistoffen door de placenta dan een hyperthyreoïdie kan veroorzaken. Gevolgen van een foetale hyperthyreoïdie kunnen zijn:

- intra-uteriene groeirestrictie
- foetale tachycardie
- decompensatie cordis
- struma

Behandeling intra-uterien is moeilijk en kan in zeldzame gevallen bestaan uit het toedienen van schildklier stimulerende en remmende medicatie. Binnen 2-3 maanden post partum zijn de antistoffen uit het neonatale bloed geklaard en herstelt de neonatale hyperthyreoïdie.¹⁰

Subklinische hyperthyreoïdie kan voorkomen bij vrouwen met hyperemesis gravidarum. Dit wordt niet geassocieerd met een verhoogde kans op maternale en foetale morbiditeit en de schildklierfunctie hoeft in die gevallen niet behandeld te worden.^{6, 16}

Screening en diagnostiek

Screening

Er is onvoldoende bewijs om routinematig alle zwangeren te testen op (subklinische) hyperthyreoïdie ter reductie van ongunstige zwangerschapsuitkomsten en neurocognitieve ontwikkeling van het kind.

Bij welke groep zwangeren diagnostiek ter uitsluiting (subklinische) hyperthyreoïdie inzetten en op welk moment

Bij een hyperthyreoïdie (tgv ziekte Graves) dienen TSH, FT4 en TSI/TBII-antistoffen te worden bepaald. Bepaling van deze antistoffen is van belang omdat ze de placenta passeren en effect hebben op de schildklierfunctie van de foetus. Bij symptomen in de zwangerschap waarbij er een vermoeden is op hyperthyreoïdie en bij een behandelde hyperthyreoïdie in het verleden dienen TSH, FT4 en TSH-receptor antistoffen bepaald te worden (TSI /TBII).

Referentiewaardes

Zoals besproken bij de fysiologie zijn de onder- en bovengrens van TSH trimester specifiek en kunnen ze per regio verschillen door verschillen in analysemethode. Zie eerdere uitleg op pagina drie onder kopje fysiologie.

Hyperthyreoïdie veroorzaakt door de metabole veranderingen in de zwangerschap kan gedifferentieerd worden van Graves' hyperthyreoïdie. Bij een serum TSH <0.1 mIU/L is een FT4 bepaling geïndiceerd. Als beide afwijkend zijn staan hyperthyreoïdie veroorzaakt door de zwangerschap en de ziekte van Graves als de prevalentie oorzaken in de differentiaal diagnose. Bepaling van antistoffen (TSI/TBII) kan helpen bij het stellen van de diagnose. Indien verhoogd is de diagnose de ziekte van Graves. Een hyperthyreoïdie veroorzaakt door de zwangerschap is tijdelijk en kan aan het einde van het eerste trimester nog fysiologisch zijn door de stijging van het hCG.⁶

Beleid

Hyperthyreoïdie

Preconceptie

De meeste vrouwen met hyperthyreoïdie zijn gediagnosticeerd voor de zwangerschap en al onder behandeling van de internist. De behandeling van hyperthyreoïdie vindt bij voorkeur plaats voor aanvang van een geplande zwangerschap, dit kan bestaan uit onderdrukking van de schildklier met medicatie (block en replace) of een 'slok' jodium of operatie. Vrouwen die een 'slok' jodium hebben gehad wordt geadviseerd de eerste zes maanden niet zwanger te worden in verband met de mogelijke gevolgen van jodium op de foetus. Dit geldt ook als de man een 'slok' jodium heeft gehad, ook dan is het advies zes maanden te wachten met het proberen

zwanger te worden. Propylthiouracil (PTU) is een anti-thyroid stimulerend middel (thyreostatica). Als er een middel gebruikt moet worden in de zwangerschap dan is dit het middel bij voorkeur.¹⁶

Zwangerschap

De behandeling van hyperthyreoïdie vindt in principe plaats in de tweede lijn. Naast een bestaande hyperthyreoïdie, meestal veroorzaakt door de ziekte van Graves, kan zwangerschapshyperthyreoïdie ook tijdelijk voorkomen bij zwangeren met hyperemesis gravidarum. Naast behandeling van de hyperemesis gravidarum is er onvoldoende bewijs voor het behandelen van de zwangerschapshyperthyreoïdie. Een verlaagde maar wel detecteerbare TSH is daarom waarschijnlijk niet klinisch significant.^{6, 16} In het algemeen is een subklinische hyperthyreoïdie niet geassocieerd met ongewenste zwangerschapsuitkomsten, een verlaagde maar wel detecteerbare TSH is daarom waarschijnlijk niet klinisch relevant.⁶

In het eerste trimester van de zwangerschap kan, onder invloed van de stijging van hCG, een verergering van hyperthyreoïdie plaatsvinden. Dit kan ook ontstaan bij vrouwen met de ziekte van Graves in remissie. Bepaling van TSH, FT4 en TSH-receptor antistoffen (TSI en TBII) is dan ook vroeg in de zwangerschap geïndiceerd waarna zo nodig aanpassing van medicatie kan plaatsvinden.¹⁶ Indien de titer verhoogd is dient de antistoftiter volgens de nieuwe ATA richtlijn bij amenorroeduur (AD) 18-22weken en wanneer verhoogd opnieuw bij AD 30-34 weken bepaald te worden.^{7, 10} Verder dient men alert te zijn dat vrouwen met een hyperthyreoïdie en diabetes, met name type 1, een verhoogde insuline of orale antidiabetica behoefte hebben.¹⁴

Tijdens de zwangerschap kunnen vrouwen met de ziekte van Graves behandeld worden met PTU of Methimazole (MM), waarbij er een voorkeur is voor PTU. De gebruikte monotherapie dient in de laagst mogelijke dosering te worden gegeven omdat het middel maternale leverschade kan veroorzaken en het een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (preauricular sinuses of cystes en hydronefrose) geeft. Bij zwangeren met (doorgemaakte) ziekte van Graves of na eerdere behandeling met radioactieve jodium dan wel chirurgie waarbij er nu sprake is van een iatrogene hypothyreoïdie dient serumbepaling van TSH-receptor-antistoffen na 30 weken zwangerschap te worden gedaan. Dit geldt ook na een definitieve behandeling en een normale schildklierfunctie (euthyreoot). Indien er sprake is van een ongecontroleerde hyperthyreoïdie of verhoogde TSH-receptor-antistoffen levels wordt een multidisciplinaire behandeling door een gynaecoloog, internist en kinderarts/neonatoloog geadviseerd. Hierbij vindt monitoring middels echografie voor hartslag, groei, foetale struma en vruchtwatervolume plaats en kan in zeer uitzonderlijke omstandigheden cordocentese worden overwogen.⁶ Foetale neonatale hyperthyreoïdie is zeldzaam (1-2% van alle zwangeren met de ziekte van Graves) maar belangrijk te onderkennen, omdat in 20% van de gevallen een intra-uteriene vruchtdood optreedt.¹⁰

Partus

Bij positieve TSH-receptor-antistoffen (TSI/TBII) wordt in overleg met de kinderarts navelstrengbloed afgenomen, ter bepaling van de schildklierfunctie van het kind. TSH-receptor-antistoffen kunnen enige weken tot drie maanden hoog zijn door de maternale circulerende antistoffen in het bloed van het kind. Door middel van de hielprik wordt bij alle pasgeborenen op o.a. congenitale hypothyreoïdie gescreend. Bij ongeveer één op de 3.000-4.000 pasgeborenen wordt CHT vastgesteld.²⁸

Passagere neonatale hyperthyreoïdie komt voor bij 2-5% van de kinderen van moeders met de ziekte van Graves.¹⁶ Follow up van neonatale schildklierfunctie vindt door de kinderarts plaats en bij de meeste neonaten

is binnen 2-3 maanden na de geboorte de schildklierfunctie hersteld en de maternale invloed uit het bloed verdwenen.¹⁰

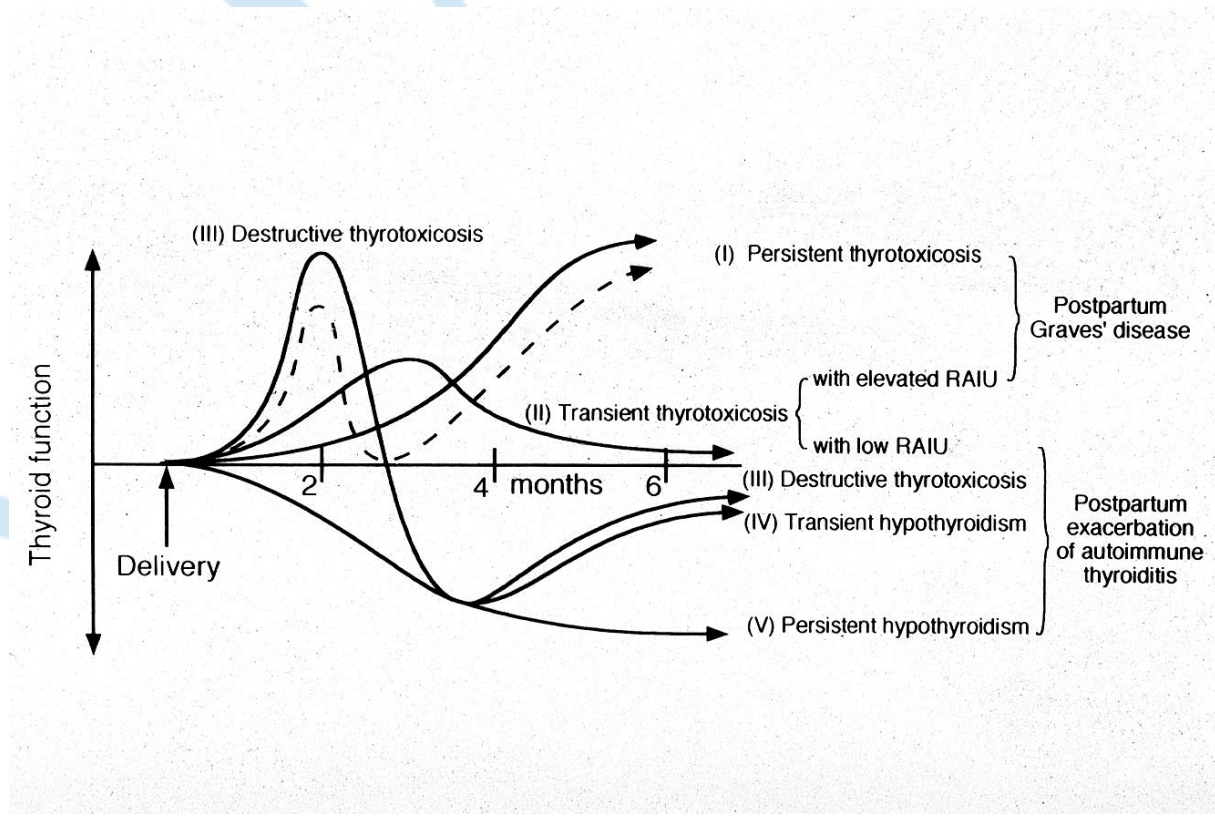
Borstvoeding en medicatie

PTU komt slechts in kleine hoeveelheden in de moedermelk en mag, mits in lage dosering (<300mg per dag), gebruikt worden tijdens borstvoeding. Carbimazol komt in kleine hoeveelheden in de borstvoeding en in overleg met de moeder dienen afspraken te worden gemaakt over de hoogte van de dosering en de keuze om borstvoeding te geven. Bij gebruik van Strumazol zijn geen negatieve effecten op de neonat gevonden bij lage doseringen (<20mg/dag).²⁹ Het Lareb kan worden geraadpleegd bij onduidelijkheid over de keuze voor borstvoeding en het gebruik van medicatie. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl>

1.7 Postpartum Thyreoïditis

Het klassieke beeld van een postpartum Thyreoïditis, waarbij als gevolg van een ontsteking een korte fase van hyperthyreoïdie ontstaat gevolgd door een hypothyreoïdie, komt voor bij 5-10% van de vrouwen in de eerste twaalf maanden na de bevalling en is een vorm van Hashimoto thyreoïditis (auto-immuunaandoening).⁶ In de schematische afbeelding (figuur2) zijn ook andere uitingsvormen van thyreoïditis afgebeeld. Bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 is deze kans zelfs rond de 25% en nog hoger bij vrouwen met een postpartum thyreoïditis in de anamnese en vrouwen met anti-TPO en een normale schildklierfunctie.⁸ Concreet betekent het dat er in de eerste maanden post partum een milde hyperthyreoïdie ontstaat die vaak niet wordt gesignaleerd. De hyperthyreoïdie wordt veroorzaakt door destructie van het schildklierweefsel door autoantistoffen waarbij schildklierhormoon vrijkomt. Daarna ontstaat door uitputting van de schildklier een hypothyreoïdie. Rond acht-negen maanden post partum herstelt de schildklier zich vaak spontaan. Bij een derde van de vrouwen is er sprake van blijvende hypothyreoïdie die behandeld dient te worden met thyreomimetica. Thyreoïditis behoeft in principe geen behandeling tenzij manifeste klachten passend bij een postpartum depressie aanwezig zijn. Bij ernstige klachten van hyperthyreoïdie kunnen bètablokkers worden voorgeschreven.¹² Het is mogelijk dat thyreoïditis opnieuw optreedt na een volgende zwangerschap en dit kan ook dan resulteren in een permanente hypothyreoïdie.⁶

Figuur 2 Schematisch verloop postpartum thyreoïditis



Takashi Akamizu. Postpartum thyroiditis. In: de Groot IJ *et al* ed. Endotext [internet]. South Dartmouth: MDText.com 2000-2015.

1.8 Conclusie

Schildklierfunctiestoornissen komen regelmatig voor in de zwangerschap en het is van belang dat er bij vrouwen met risicofactoren diagnostiek en zo nodig behandeling wordt ingezet om de obstetrische uitkomsten te verbeteren. In tabel 3 staat een samenvatting van screening en verwijfs momenten bij hypo- en hyperthyreoïdie. In het stroomdiagram schildklier en zwangerschap is een ondersteunend schema te vinden voor screening en diagnostiek in de zwangerschap.

Tabel 3 Screening en verwijfsmomenten bij afwijkende schildklierfuncties in de zwangerschap

Hypothyreoïdie	<p>Vroeg in het eerste trimester bepalen;</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSH en FT4 - Alleen bij een voorgeschiedenis van hyperthyreoïdie TSH-R-Antistoffen bepalen -> indien positief verwijzing 2elijn, - Bij ziekte van Hashimoto alleen TSH en fT4 bepalen
-----------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Vrouwen die levothyroxine gebruiken direct dosis ophogen met 25-50% (huisarts) bij een positieve zwangerschapstest, en TSH en fT4 in eerste helft zwangerschap elke 4-6 weken bepalen. In tweede trimester eenmalig tussen 26 en 30 weken. - Bij iatrogene hypothyreoïdie of normale schildklierfunctie na radioactieve jodium of chirurgie i.a., TSH-R-antistoffen nogmaals na 30 weken bepalen. Indien positief verwijzing naar tweede lijn. <p>Bij normale TSH en FT4 waarden, controles in de eerste lijn, (verloskundige en huisarts) Bij afwijkende waarden verwijzing naar de tweede lijn (gynaecoloog en internist)</p>
Hypothyroxinemie	Geen behandeling nodig
Hyperthyreoïdie	<ul style="list-style-type: none"> - Verwijzing naar tweede lijn (internist en gynaecoloog) zo vroeg mogelijk bepaling TSH, FT4 en antistoffen TSI/TBII bepalen en vervolgen. Medicatie zo nodig aanpassen.

1.9 Overwegingen van belang voor samenwerking eerste en tweede lijn

Voor de juiste afstemming van beleid ten aanzien van schildklierfunctiestoornissen in de zwangerschap is een goede communicatie tussen de verschillende disciplines van belang. Met name lokale afspraken over de TSH en fT4 afkapwaarden zijn van belang omdat er geen consensus in de literatuur is. Streef daarbij naar een zo fysiologische benadering van de veranderende schildklierfunctie in de zwangerschap. Overweeg bij vrouwen met een milde hyperthyreoïdie, negatieve TSH-antistoffen en waarbij geen schildklier blokkerende medicatie nodig was of de partus, indien door de zwangere gewenst, onder leiding van de eerste lijn kan plaatsvinden.

Aanbevelingen voor interdisciplinaire besprekingen

1. Maak regionale afspraken om bij vrouwen die recent geïmmigreerd naar Nederland zijn of een vluchtelingen status hebben, die uit bergachtige gebieden uit met name centraal Afrika, Noord-Azië of Zuid-Amerika komen, schildklierfuncties te bepalen ter uitsluiting van een hypothyreoïdie.
2. Maak regionale afspraken over afkappunten normaal waarden TSH en T4 die trimester specifiek zijn en met aandacht voor etnische verschillen.
3. Maak regionale afspraken over het bespreken van zwangere met een hyperthyreoïdie in het MDO.
4. Maak regionale afspraken over vroegtijdige onderkenning van postpartum thyreoïditis.
5. Maak regionale afspraken over het testen van de schildklierfunctie bij een postpartum depressie.

Wat weten we niet

Er is onvoldoende bewijs voor exacte normaalwaarden van TSH en FT4 tijdens de zwangerschap.

Het effect van schildklierfunctiestoornissen op de neonatale cognitieve ontwikkeling is onduidelijk, er zijn sterke aanwijzingen voor een verband met mindere cognitieve ontwikkeling maar er zijn geen randomized controlled trials die aantonen dat vroege behandeling leidt tot een verbetering.

Ten slotte, er loopt momenteel de T4 life trial, een Nederlandse studie waarbij wordt onderzocht of er een indicatie is om vrouwen met herhaalde miskraam in de anamnese en positieve TPO antistoffen te behandelen met Levothyroxine met de vraag of daarmee het aantal miskramen en vroeggeboorten bij deze groep vrouwen afneemt. Publicatie van deze studie wordt verwacht in 2020.³⁰ In Engeland loopt een soortgelijk onderzoek, de TABLET trial.²⁴

Werkgroep

De werkgroep die betrokken is bij de ontwikkeling van ondersteunende producten bestaat uit verloskundigen met een wetenschappelijke opleiding en interesse in richtlijnontwikkeling. In de werkgroep zijn verloskundigen vertegenwoordigd die werkzaam zijn in de eerste en tweede lijn en bij de opleiding. De werkgroep voor deze factsheet bestaat uit:

- Marianne Prins, MSc, docent Academie Verloskunde Amsterdam Groningen
- Anke Selles, MSc, eerstelijns verloskundige Den Haag
- Daphne Leeffers, MSc, verloskundige en beleidsmedewerker KNOV
- Robin Peeters, MD, PHD, internist-endocrinoloog EMC, hoofd schildkliercentrum Rotterdam.
- Greta Rijninks, MSc, senior beleidsmedewerker KNOV
- Relinde Walinga, PA klinisch verloskundige Jeroen Bosch Ziekenhuis
- Anne-Marije Wiersma, MSc, eerstelijns verloskundige Winsum

Literatuur

1. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(5):Cd007752.
2. Preconceptie Indicatie Lijst (nog niet gepubliceerd). Utrecht: College Perinatale Zorg, z.j.
3. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th. New York: McGraw-Hill Global Education; 2002.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. Maidenhead: McGraw-Hill Education, 2014.
5. Fraser D, Cooper M. Myles textbook for midwives. Londen: Churcill Livingstone, 2009.
6. Schildklierstoornissen in de zwangerschap en postpartumperiode. Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging, 2012.

7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, al. e. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. New Rochelle: American Thyroid Association, 2017.
8. Hyperthyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and causes: UpToDate; 2017 [https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-causes?source=history_widget#references] (Geraadpleegd op 10 augustus 2017).
9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal*. 2014;3(2):76-94.
10. NVOG-richtlijn schildklier en zwangerschap. Utrecht: NVOG, 2010.
11. Hartman E. Mens en voeding. 6e dr. ed. Amersfoort: Thieme Meulenhoff, 2006.
12. Prins M, van Roosmalen J, Scherjon S, Smit Y. Praktische verloskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2014.
13. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(10):610-22.
14. NHG-Standaard schildklieraandoeningen. Utrecht: NHG, 2013.
15. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocrine Reviews*. 2010;31(5):702-55.
16. Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(11):Cd008633.
17. 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. *European journal of endocrinology*. 2009;160(6):985-91.
18. Mannisto T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(7):2725-33.
19. Monen L. Assessing obstetric outcome: is maternal thyroid function of influence? [proefschrift]. Tilburg: Tilburg University; 2015.
20. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):E44-8.
21. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(9):815-25.
22. Nelson SM, Haig C, McConnachie A, Sattar N, Ring SM, Smith GD, et al. Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;360:k452.
23. T4-LIFE [updated 21 februari 2018]. http://www.studies-obsgyn.nl/T4-LIFE/page.asp?page_id=1326 (Geraadpleegd op 21 februari 2018).
24. TABLET trial: randomised controlled trial of the efficacy and mechanism of levothyroxine treatment on pregnancy and neonatal outcomes in women with thyroid antibodies (TABLET) Birmingham: University of Birmingham; [<https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/bctu/trials/womens/tablet/index.aspx>] (Geraadpleegd op 21 februari 2018).
25. Ghasabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Visser TJ, Visser W, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatric research*. 2011;69(5 Pt 1):454-9.
26. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(9):Cd011263.
27. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:i6865.
28. Congenitale hypothyreoïdie (CH). Bilthoven: RIVM, 2014.

29. Farmacotherapeutisch Kompas [<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>] (Geraadpleegd op 27 september 2017).
30. Levothyroxine for euthyroid women with recurrent miscarriage and positive TPO antibodies: a randomized controlled trial (T4LIFE-trial) [<https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/innovatie-in-de-zorg/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/levothyroxine-for-euthyroid-women-with-recurrent-miscarriage-and-positive-tpo-antibodies-a-randomiz/verslagen/>] (Geraadpleegd op