

Hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap: toch screenen?*

M.A.C. BROEREN¹, W. WIERSINGA² en V.J. POP³

De keuze om geen algemene screening op hypothyreoïdie in de zwangerschap uit te voeren is met name gebaseerd op onvoldoende bewijs over het nut van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie. Er is wel consensus dat in de zwangerschap hypothyreoïdie, gedefinieerd als een verhoogd TSH i.c.m. een verlaagd FT4 of een TSH > 10 mIU/l ongeacht de waarde van FT4, direct behandeld moet worden. Prevalentiecijfers hiervan zijn echter slechts beperkt bekend. In deze studie hebben we de prevalentie van hypothyreoïdie of een TSH > 10 mIU/l vastgesteld bij 4199 gezonde Nederlandse zwangeren uit de regio Zuidoost Brabant. De prevalentie bleek 0,6%. Bij 96% van deze vrouwen was de concentratie van anti-TPO (sterk) verhoogd. Als dit percentage zou worden toegepast op het aantal geboorten in Nederland, dan worden per jaar ongeveer 1000 vrouwen gemist die volgens nationale en internationale richtlijnen direct behandeld dienen te worden vanwege risico's op o.a. vroeggeboorte, perinatale sterfte en een gestoorde neuropsychologische ontwikkeling van de foetus. Wij pleiten ervoor dat de discussie over screening op hypothyreoïdie in de zwangerschap gebaseerd wordt op de prevalentie van hypothyreoïdie bij "gezonde" zwangeren, en niet wordt gebaseerd op de behandeling van subklinische hypothyreoïdie.

In de afgelopen 10 jaar heeft er een felle discussie gewoed over de vraag of het wel of niet zinvol is te screenen op hypothyreoïdie in het eerste trimester van de zwangerschap. De richtlijn van de American Thyroid Association (ATA) uit 2011 adviseert om alleen op basis van klinische verdenking op hypothyreoïdie bij zwangeren diagnostiek uit te voeren vanwege "onvoldoende bewijs voor of tegen universele TSH screening bij het onderzoek in het eerste trimester" (1). De leden van de Endocrine Society Task Force, die een jaar later een update van de richtlijn "Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" publiceerden, konden geen overeenstemming bereiken over dit onderwerp. Sommige leden waren voor screening van alle zwangeren, terwijl

anderen voorstander waren van diagnostiek bij een klinische verdenking op hypothyreoïdie, zich realiserend dat het soms onmogelijk is deze risicogroep adequaat te identificeren (2). De controversie is gebaseerd op tegenstrijdige resultaten omtrent de behandeling van subklinische hypothyreoïdie (verhoogd TSH, normaal FT4) en hypothyroxinaemie (normaal TSH, verlaagd FT4). Het is onvoldoende duidelijk of in deze groepen behandeling met levothyroxine van meerwaarde is voor de zwangere of haar kind.

Voor hypothyreoïdie is er wel algemene consensus dat dit behandeld dient te worden. Onder hypothyreoïdie wordt volgens de ATA een verhoogd TSH op basis van trimesterspecifieke referentiewaarden verstaan in combinatie met een verlaagd FT4, maar ook een TSH > 10 mIU/l ongeacht de waarde van FT4. Dit is gebaseerd op overtuigend bewijs uit verschillende retrospectieve studies en case-controlled studies dat hypothyreoïdie in de zwangerschap ernstige complicaties kan veroorzaken voor moeder en kind. In de eerste helft van de zwangerschap is de foetus volledig afhankelijk van de maternale schildklierhormoon productie. Schildklierhormoon is essentieel voor de neuronale ontwikkeling van de foetus en een tekort hieraan is geassocieerd met een gestoorde neuropsychologische ontwikkelingen zoals een verminderde intelligentie, concentratievermogen en taalontwikkeling. Daarnaast is hypothyreoïdie geassocieerd met (herhaalde) miskraam, een lager geboortegewicht, vroeggeboorte, pre-eclampsie en perinatale sterfte (3).

Screening op hypothyreoïdie bij alle zwangeren is volgens de ATA slechts zinvol indien wordt voldaan aan 4 criteria: 1) hypothyreoïdie moet aanwezig zijn bij asymptomatische zwangeren 2) er moet een betrouwbare test zijn om patiënten te identificeren 3) er moet een adequate behandeling mogelijk zijn en 4) de behandeling moet kosteneffectief zijn. Voor hypothyreoïdie geldt dat er over criteria 2, 3 en 4 consensus is, maar dat criterium 1) discutabel is. Onbehandelde hypothyreoïdie komt niet veel voor in de zwangerschap omdat hypothyreoïdie meestal gepaard gaat met anovulatie. Daarnaast wordt geadviseerd om patiënten met bepaalde risicofactoren zoals diabetes mellitus type I of andere auto-immuunziekten wel te screenen op hypothyreoïdie. De vraag is wat de prevalentie is van hypothyreoïdie bij patiënten buiten deze risicogroepen die geen schildklier gerelateerde klachten

Klinisch chemicus, klinisch chemisch laboratorium, Máxima Medisch Centrum Veldhoven en Eindhoven¹; emeritus hoogleraar endocrinologie, afdeling endocrinologie en metabolisme, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam² en MD, PhD, hoogleraar eerstelijnszorg, medische en klinische psychologie, Universiteit van Tilburg³

E-mail: m.broeren@mmc.nl

* Dit artikel is gebaseerd op: Pop VJ, Broeren MAC, Wiersinga W. The attitude toward hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind? *Thyroid*. 2014;24(10):1541-1546.

Tabel 1. TSH, FT4 en a-TPO uitslagen van de gezonde zwangeren waarbij een hypothyreoïdie of een TSH > 10 mIU/l is vastgesteld op basis van trimesterspecifieke, zelf vastgestelde referentiewaarden.

	TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	Anti-TPO (kU/l)
Studie 2002, n = 1354			
Referentie-interval: TSH: 0,11-2,8 mIU/l			
FT4: 11,2-21,5 pmol/l, a-TPO: <35 kU/l			
Hypothyreoot	6,4	10,2	141
	8,7	7,8	1950
	9,7	8,9	450
	14,7	8,7	265
	30,7	6,9	4816
TSH > 10 mIU/l	10,7	12,7	482
	11,8	13,1	792
Studie 2005, n = 1602			
Referentie-interval: TSH: 0,14-2,9 mIU/l			
FT4: 12,0-20,6 pmol/l, a-TPO < 35 kU/l			
Hypothyreoot	9,2	11,0	31000
	3,1	11,1	66
	7,9	10,9	3600
	6,2	7,1	2400
	86,0	2,5	930
	4,4	11,0	9
	22,0	9,4	2200
TSH > 10 mIU/l	10,8	13,4	920
	11,4	12,9	389
	14,2	13,2	212
Studie 2013, n = 1243			
Referentie-interval: TSH 0,19-3,9 mIU/l			
FT4: 11,2-18 pmol/l, a-TPO: < 35 kU/l			
Hypothyreoot	120	4,6	550
	5,1	11,0	72
	13,0	11,0	750
	6,7	10,4	230
	8,1	9,9	200
	8,6	10,7	350
TSH > 10 mIU/l	12,0	15,0	350
	11,4	12,9	382
	11,8	11,9	470

hebben. In de afgelopen 10 jaar zijn verschillende populatiestudies over dit onderwerp verschenen maar die zijn moeilijk te vergelijken omdat er variabiliteit is in de onderzochte populaties, het moment van bloedafname en de gehanteerde methode om de referentieintervallen van TSH en FT4 vast te stellen. In dit onderzoek hebben we op basis van 3 regionale studies naar schildklierafwijkingen bij Nederlandse zwangeren trimesterspecifieke referentiewaarden vastgesteld en onderzocht wat de prevalentie is van hypothyreoïdie.

Materiaal en methoden

Patiënten

De resultaten van drie studies uit 2002, 2005 en 2013 naar schildklierafwijkingen bij Nederlandse zwangeren in het zuidoosten van Nederland zijn gebruikt in dit onderzoek. Alle deelnemers werden volgens hetzelfde protocol benaderd. Bij zwangeren die schriftelijk toestemming gaven werd bij het eerste reguliere bezoek aan de verloskundige tussen week 10 en 12 in de zwangerschap bloed afgenomen voor analyse van TSH, FT4 en antistoffen tegen schildklierperoxidase

(anti-TPO). Deelname aan dit onderzoek varieerde van 74 tot 82% van de benaderde vrouwen. Voor deelname werden de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) exclusie criteria toegepast: vrouwen met een historie van schildklierafwijkingen zoals Hashimoto thyreoïditis of de ziekte van Graves, een historie van auto-immuunziekten (bv. diabetes mellitus type I, reumatoïde artritis) of het gebruik van medicatie die invloed heeft op de schildklier (bv. lithium, amiodarone) werden geëxcludeerd (4). Vrouwen met een meerlingzwangerschap of met een zwangerschap na in vitro fertilisatie werden ook geëxcludeerd. De dataset van schildklieranalyses omvatte uiteindelijk 4199 vrouwen.

Analyses

In 2002 en 2005 werden analyses van TSH, FT4 en anti-TPO uitgevoerd uit serum door middel van solid-phase immunometrische assays (Immulite platform, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Referentiewaarden voor volwassenen waren: TSH: 0,45-4,5 mIU/l, FT4: 10,3-25,7 pmol/l, a-TPO: < 35 kU/l. In 2013 werden analyses van TSH, FT4 en a-TPO

uitgevoerd uit heparineplasma met electrochemoluminescentie assays (Cobas platform, Roche Diagnostics, Mannheim, Duitsland). De referentiewaarden voor volwassenen waren: TSH: 0,4-4,0 mIU/l, FT4: 10,0-24,0 pmol/l, a-TPO: < 35 kU/l. In alle studies is het referentie-interval voor TSH en FT4 in het eerste trimester gedefinieerd als het 2,5^e en 97,5^e percentiel van de a-TPO negatieve vrouwen (<35 kU/l). Statistische analyses van de data zijn uitgevoerd met SPSS voor Windows v. 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Resultaten

In 2002 werden bij 113 van de 1354 geïncludeerde vrouwen (8,3%) antistoffen tegen TPO gevonden. Bij de 1241 a-TPO negatieve vrouwen werd het 2,5^e en 97,5^e percentiel voor TSH en FT4 vastgesteld op respectievelijk 0,11-2,8 mIU/l en 11,2-21,5 pmol/l. In tabel 1 staan de labuitslagen weergegeven van de vrouwen met een afwijkend TSH en FT4, of met een TSH > 10 mIU/l ongeacht de waarde van FT4. In 2002 hadden 7 vrouwen (0,5%) hypothyreoïdie (5) of een TSH > 10 mIU/l (2). Ze waren allemaal a-TPO positief. In 2005 werden bij 137 van de 1602 vrouwen (8,5%) antistoffen tegen TPO gevonden. Het referentie-interval werd vastgesteld op 0,14-2,9 mIU/l voor TSH en 12,0-20,6 pmol/l voor FT4. Er werden 10 vrouwen (0,6%) gevonden met hypothyreoïdie (7) of een TSH > 10 mIU/l (3). Hierbij werden in 9 van de 10 gevallen antistoffen tegen TPO gevonden. In 2013 werden bij 97 van de 1243 vrouwen (7,8%) antistoffen tegen TPO gevonden. Het referentie-interval werd vastgesteld op 0,19-3,9 mIU/l voor TSH en 11,2-18,0 pmol/l voor FT4. Er werden 9 vrouwen (0,6%) gevonden met hypothyreoïdie (7) of een TSH > 10 mIU/l (3), allen a-TPO positief. Op basis van de drie studies wordt een gemiddelde prevalentie van 0,62% (26 van 4199) gevonden voor hypothyreoïdie of een TSH > 10 mIU/l.

Discussie

Deze studie toont aan dat hypothyreoïdie, gedefinieerd als een verhoogd TSH met een verlaagd FT4 of een TSH > 10 mIU/l, een (verrassend) hoge prevalentie van 0,6% heeft bij gezonde zwangeren uit de regio Zuidoost Nederland. Dit getal is gebaseerd op zelf vastgestelde referentiewaarden volgens de NHANES exclusie criteria. Als we dit percentage zouden toepassen op het aantal geboorten in Nederland (~175.000 geboorten in 2014) zouden ongeveer 1000 zwangeren per jaar gemist worden die volgens nationale en internationale richtlijnen direct behandeld dienen te worden vanwege risico's op o.a. een gestoorde neuropsychologische ontwikkeling van de foetus, vroeggeboorte en perinatale sterfte.

Het gevonden percentage vrouwen met antistoffen tegen TPO is vergelijkbaar met waarden gevonden in de literatuur (1). Een vergelijking van de prevalentie van hypothyreoïdie in onze studie t.o.v. andere studies is complexer. Niet alle studies hebben gebruik gemaakt van de NHANES criteria bij het vaststellen van referentiewaarden, sommige studies maken bij het vaststellen van de referentiewaarden geen onderscheid tussen anti-TPO positieve of negatieve zwangeren en sommige studies gebruiken het 5^e - 95^e percentiel als

grenswaarden voor het referentie-interval in plaats van het 2,5^e - 97,5^e percentiel. Als we onze prevalentie vergelijken met studies die een vergelijkbare opzet hebben lijken de uitkomsten reëel. Een recente studie van Potlukova et. al. rapporteert bij 5223 zwangeren uit Tsjechië (net zoals Nederland een jodium-sufficiënt gebied) een prevalentie 0,75% (0,4% hypothyreoïdie, 0,35% TSH > 10 mIU/l) hetgeen vergelijkbaar is met onze resultaten (5). Lazarus et.al. vinden een prevalentie van 0,26% voor hypothyreoïdie, en bij navraag 0,33% voor TSH waarden > 10 mIU/l (6). De Rotterdamse Generation-R studie vond een prevalentie van 0,3% voor hypothyreoïdie, maar dit is exclusief TSH waarden > 10 mIU/l (7). Verder is opvallend dat bij 96% van de vrouwen met hypothyreoïdie of een TSH > 10 mIU/l antistoffen tegen TPO worden gevonden, regelmatig met hoge titers. Dit suggereert dat de hypothyreoïdie wordt veroorzaakt door (stille) auto-immun thyreoïditis. Het percentage anti-TPO positieven daalt van 96% naar 54% indien 2,5 mIU/l als bovengrens voor een normaal TSH in het eerste trimester wordt gehanteerd, of als het 5^e - 95^e percentiel wordt genomen als referentie-interval. Dit suggereert dat het gekozen 2,5^e - 97,5^e percentiel voor het referentie-interval van TSH juist is: vrouwen met een verhoogd TSH hebben meestal ook anti-TPO antistoffen. Het referentie-interval van TSH is daarnaast afhankelijk van de gebruikte methode. De bovengrens van het referentie-interval van TSH ligt voor de analyses uitgevoerd op het Immulite platform (studie 2002 en 2005) 1,0-1,1 mIU/l lager dan voor de analyses uitgevoerd op het Cobas platform (studie 2013). Het gebruik van methode onafhankelijke referentie-intervallen voor TSH in het eerste trimester van de zwangerschap kan dus resulteren in vals positieve of vals negatieve resultaten afhankelijk van de gekozen grenzen. In algemene zin speelt dit aspect een nog veel grotere rol bij de diagnostiek van subklinische hypothyreoïdie (8). Samenvattend kunnen we concluderen dat hypothyreoïdie in de zwangerschap, gedefinieerd als een verhoogd TSH i.c.m. een verlaagd FT4, of een TSH > 10 mIU/l ongeacht het FT4, een verrassend hoge prevalentie heeft van 0,6%. Dit zijn vrouwen die volgens nationale en internationale richtlijnen direct behandeld dienen te worden met levothyroxine vanwege de negatieve gevolgen voor moeder en kind zoals zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, intra-uteriene groeiretardatie of foetale dood. Nederlandse richtlijnen adviseren zelfs om bij zwangeren met een TSH waarde > 4,0 mIU/l behandeling te starten (9). Een nationale screening bij alle zwangere vrouwen kan eenvoudig worden uitgevoerd omdat deze vrouwen al een regulier bloedonderzoek krijgen rond de 12 weken zwangerschap. Daarnaast is de behandeling met levothyroxine relatief eenvoudig en niet duur. De discussie rondom het wel of niet screenen in de zwangerschap heeft zich toegespitst op de relevantie van het behandelen van subklinische hypothyreoïdie, wat veel vaker voorkomt (prevalentie 1-3%) maar waarvan het effect van behandeling niet goed is aangetoond. Hierbij zou het risico op onnodig medicaliseren ontstaan. Misschien wordt het tijd dit standpunt te herzien (10).

Referenties

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;10:1081-1125.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543-2565.
3. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:478-487.
4. Spencer CA, Hollowell JG., Kazarosyan M, Braverman LE. National health and nutrition examination survey III. Thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4236-4240.
5. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, Springer D. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1945-1952.
6. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012;366:493-501.
7. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VV, Hofman A, Hooijkaas H, Steegers EA, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation-R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:646-652.
8. Coene KL, Demir A, Broeren MAC, Verschuure P, Lentjes EG, Boer AK. Subclinical hypothyroidism: a 'laboratory-induced' condition? *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul 28. [Epub ahead of print].
9. Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. Schildklierdisfunctie bij zwangeren, klinische dilemma's. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156:A5163.
10. Stagnaro-Green A. Screening pregnant women for overt thyroid disease. *JAMA* 2015;313:565-566.

Summary

Broeren MAC, Wiersinga W, Pop VJ. Hypothyroidism during pregnancy: is it necessary to screen? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2015;40: 239-242.

Background: The approach not to screen thyroid function of all pregnant women is mainly based on conflicting evidence of whether treatment of women with mild hypothyroidism is beneficial. However, there is consensus that all women with overt hypothyroidism (OH) and those with a thyrotropin (TSH) >10 mIU/L should be treated immediately, but data on these conditions are scarce. We assessed the prevalence of OH and a TSH >10 mIU/L during the first trimester of pregnancy.

Methods: Thyroid function was assessed at 10-12 weeks gestation in 4199 Dutch Caucasian healthy pregnantwomen from three studies conducted in 2002, 2005, and 2013 from the same iodine sufficient area in the southeast of The Netherlands. We defined the first trimester specific cutoffs (2.5th-97.5th percentile) for TSH and free thyroxine (fT4) in thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) negative women in each study to determine the prevalence of women with OH and those with a TSH >10 mIU/L. We extrapolated these figures to the pregnant population of 2014 in The Netherlands.

Results: The prevalence of OH or a TSH >10 mIU/L in these 4199 women was 26 (0.62%) of whom 96% had (highly) elevated TPO-Ab titers. Based on the birth figures of 2014, if all pregnant women from The Netherlands were screened, the conservative annual number of cases would be 1000.

Conclusion: Our findings show that the discussion concerning thyroid screening during pregnancy should be based on data of overt hypothyroidism in healthy pregnant women. Screening of thyroid function is not expensive because all pregnant women have a standardized blood sample test at 8-12 weeks' gestation. Positive patients largely benefit from a cheap, safe, and effective treatment.