

# TYREOIDEASJUKDOM I SAMBAND MED GRAVIDITET

SFOG-RIKTLINJE från Endokrin ARG, 2014-12-28

Under graviditet gäller andra referensgränser för TSH än hos icke-gravida. Helst ska lokala trimester- och laboratoriespecifika referensvärden för TSH användas och vara framtagna i populationer med optimalt jodintag. Om detta inte finns, kan nedanstående referensvärden användas, för både obehandlade och levotyroxinbehandlade kvinnor.<sup>1</sup>

Första trimestern:	TSH 0.1– 2.5 mIE/L
Andra trimestern:	TSH 0.2– 3.0 mIE/L
Tredje trimestern:	TSH 0.3– 3.0 mIE/L

Jodbehovet ökar under graviditeten och Livsmedelsverket påminner om att gravida bör använda jodberikat salt. Ett dagligt intag av 250 µg jod rekommenderas för gravida och ammande kvinnor.<sup>2</sup>

## Provtagning UNDER GRAVIDITET

Vid screening eller vid misstanke om tyreoidedysfunktion under graviditet bedöms serumnivåer av TSH samt vid behov fritt T4 (fT4), TPO-ak och TRAk. Klinisk hypotyreos definieras som ett förhöjt TSH i kombination med ett sänkt fT4-värde, medan subklinisk hypotyreos innebär att TSH är förhöjt medan fT4 är normalt. Vid hypertyreos är TSH lågt i kombination med ett högt fT4-värde. TSH har störst klinisk betydelse och är vägledande vid bedömning, uppföljning och behandling av tyreoidedysfunktion. TPO-ak positivitet påverkar inte handläggningen under graviditet men har betydelse för risken av tyreoidedysfunktion senare i livet. Därför bör TPO-ak kontrolleras vid hypotyreos under graviditeten (helst i första trimestern) eller postpartum.

En vetenskaplig debatt pågår huruvida allmän eller riktad screening ska rekommenderas. Trots ett något starkare vetenskapligt underlag för allmän screening, rekommenderas en riktad provtagning hos kvinnor med riskfaktorer för tyreoidesjukdom.<sup>3</sup>

Kontrollera **TSH så snart graviditeten är känd** om kvinnan har någon av följande riskfaktorer:

- Ålder över 35 år
- BMI över 35 kg/m<sup>2</sup>
- Struma eller kliniska tecken på tyreoidesjukdom (t.ex. långsam puls, förstoppning, muskelsvaghet, uttalad trötthet, frusenhet, torr hud, dålig viktuppgång takykardi, ögonproblem, nervositet eller finvågig tremor, värmeintolerans)
- Anamnes på pågående eller tidigare genomgången tyreoidesjukdom\*, inklusive levotyroxinbehandling enbart under graviditet, tyreoidesjukdom eller kirurgi/strålning mot halsen
- Hereditet för tyreoidesjukdom

<sup>1</sup> Svag rekommendation enligt GRADE.

<sup>2</sup> Stark rekommendation/Evidens⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE

<sup>3</sup> Allmän screening vid första besök under graviditeten (svag rekommendation/Evidens⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE) - Riktad (svag rekommendation/Evidens⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE)

- Autoimmun sjukdom (diabetes mellitus typ 1, B-12 brist, Addisons sjukdom, reumatoid artrit, coeliaki etc.)
- Kända TPO-ak<sup>4</sup>
- Svår hyperemesis gravidarum med kliniska tecken på hypertyreos
- Anamnes på infertilitet (> 1 år)
- Anamnes på upprepade missfall (3 konsekutiva i första trimestern), sent missfall (åtminstone ett i andra trimestern) eller prematurbörd

\*Vid pågående eller tidigare genomgången giftstruma se punkt II B.

Provtagningsresultat och fortsatt utredning i första trimestern:

- TSH <0.1 mIE/L: Ta fT4 och TRAk, se avsnitt II<sup>5</sup>
- TSH: 0.1-2.5 mIE/L: Ingen ytterligare utredning
- TSH >2.5mIE/L: Ta fT4 och eventuellt TPO-ak<sup>6</sup>, se avsnitt I

## Behandling UNDER GRAVIDITET

### I. HYPOTYREOS<sup>7</sup>

A. Nydiagnostiserad under graviditet (TSH>2.5 mIE/L i 1a trimester eller >3.0 mIE/L i 2a-3e trimester)

- Sätt in behandling (tyroxindosen är beroende av TSH-nivå, kroppsvikt, etiologi till hypotyreos samt individuell känslighet bl.a. beroende på absorption):<sup>8</sup>

- TSH 2.5-4.2 mIE/L: Påbörja levotyroxinbehandling omgående, dos 50-100 µg/dag (1,2 µg/kg).<sup>9</sup>
  - vid ≤50-55 kg: 50 µg/dag
  - vid 65 kg: 75 µg/dag
  - vid ≥80 kg: 100 µg/dag
- TSH >4.2-10 mIE/L: Påbörja levotyroxinbehandling omgående, dos 75–125 µg /dag (1,4 µg/kg).
  - vid ≤50-55 kg: 75 µg/dag
  - vid 65 kg: 87,5 µg/dag (Halv tablett á 175 µg)
  - vid ≥80 kg: 100-125 µg/dag

<sup>4</sup> Patienter med kända TPOak som är eutyreoida i början av graviditeten bör provtas med TSH i första och andra trimestern samt postpartum, eftersom de löper en ökad risk att insjukna i hypotyreos senare under graviditeten eller efter partus (stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕○ enligt GRADE)

<sup>5</sup> Med fördel kan TSH kontrolleras om i samband med att man tar prov för fT4 och autoantikroppar

<sup>6</sup> I första trimestern eller postpartum

<sup>7</sup> Behandling av klinisk hypotyreos (stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕○ enligt GRADE). Behandling av subklinisk hypotyreos med positiva TPOak, för obstetriskt utfall (stark rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE), och barnutfall (svag rekommendation/saknas underlag); för subklinisk hypotyreos med negativa TPO-ak, för obstetriskt utfall (svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE), för barnutfall (svag rekommendation/saknas underlag).

<sup>8</sup> Vid hög kroppsvikt är behovet av levotyroxin större. Det är ovanligt med överbehandling under graviditet. Vanligaste symtomet är hjärtklappning. Är TSH mindre än 0.1 mIE/L ska man sänka dosen.

<sup>9</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE

- TSH >10 mIE/L: Påbörja levotyroxinbehandling omgående, dos 125-150 µg /dag och snar kontakt med SMVC/endokrinolog för fortsatt terapi och uppföljning.
  - vid ≤50-55 kg: 125 µg/dag
  - vid >65 kg: 150 µg/dag
- Kontrollera TSH och fT4 var 4-6:e vecka tills TSH-värdet ligger inom referensintervallet för gravida.<sup>10,11</sup> Ytterligare ett prov tas kring vecka 25 och om detta ligger inom referensintervallet för gravida behövs inga ytterligare prover under graviditeten.<sup>12</sup> Observera ändrat referensintervall i andra och tredje trimestern.
- Information till patienten om extra kontroller postpartum om TPO-ak positiva.
- För dosjustering och kontroller efter partus, se respektive avsnitt.

## B. Känd levotyroxinsubstituerad hypotyreos

Kvinnan bör kontrolleras vid planerad graviditet<sup>13,10</sup> eller så snart graviditeten är känd. Levotyroxindosen brukar behöva ökas direkt med minst 30% mellan 4-6:e graviditetsveckan innan ny provtagning.<sup>14</sup> Kvinnan kan rekommenderas öka vid konstaterad graviditet från 7 dygnsdoser/vecka till 9 dygnsdoser/vecka. Det är speciellt viktigt att öka dosen hos patienter med bortopererad tyreoida. Provtagning och dosjustering bör bestämmas av MVC-läkare, alternativt allmänläkare som har handlagt patienten tidigare.

Vid första besöket på MVC bör man:

1. Ta anamnes om tidigare giftstruma (vid tidigare giftstruma, ta TRAK)<sup>15</sup>
2. Informera patienten om provtagningsprogrammet
3. Ta TSH, fT4 och eventuellt TPO-ak om inte gjort tidigare

Provresultat:<sup>16</sup>

- TSH <0.1 mIE/L: Ta TRAK om det är indicerat, se ovan. Överväg att reducera levotyroxindosen.
- TSH 0.1-2.49 mIE/L: Ingen ytterligare utredning (fortsätt med samma dos)

Ökningen av tyroxindosen är beroende av TSH-nivå, pågående tyroxindos, kroppsvikt, etiologi till hypotyreos samt individuell känslighet bl.a. beroende på absorption. Vanligen behöver man öka med 25-50% under graviditet vilket i praktiken ofta innebär en ökning med 25 µg vid lätt förhöjt TSH (2.5-4.2 mIE/l) och högre doser däröver.

<sup>10</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE

<sup>11</sup> I många lokala PM används 2.0 mIE/L som övre TSH-gräns för uppföljning av levotyroxinbehandling men det saknas evidens för detta behandlingsmål hos gravida kvinnor

<sup>12</sup> Ej tillräcklig evidens för att rekommendera för eller emot (ATA)

<sup>13</sup> Justering av dosen rekommenderas, till TSH<2.5 mIE/L (stark rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE)

<sup>14</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE

<sup>15</sup> Kvinnor med levotyroxinsubstituerad hypotyreos efter tidigare hypertyreos/tyreotoxikos kan ha kvarstående förhöjda nivåer av TRAK (antikropp som stimulerar sköldkörteln till överproduktion av tyreoidhormon vid giftstruma) och bör provtas även för TRAK vid första besöket.

<sup>16</sup> Notera att det gäller andra värden för andra och tredje trimestern, se första tabell.

- TSH 2.5-4.2 mIE/L: Höj levotyroxin med 25 µg/dag.
- TSH >4.2-10 mIE/L: Höj levotyroxin med 50 µg/dag.
- TSH >10-20 mIE/L: Höj levotyroxin med 75 µg/dag.
- TSH >20 mIE/L: Höj levotyroxin med 100 µg /dag och remiss till SMVC/endokrinolog angående fortsatt terapi och uppföljning.

Kontroller av TSH och fT4 var 4:e vecka tills TSH ligger inom referensintervallet för gravida.<sup>17</sup> Därefter kontroll av TSH och fT4 var 4-6:e vecka. Om TSH-värdet ligger inom referensintervallet för gravida, tas ytterligare ett prov kring graviditetsvecka 25. Ligger då TSH inom referensintervallet för gravida behövs det inga ytterligare prover under graviditeten.<sup>18</sup> Observera ändrat referensintervall i andra och tredje trimestern.

Efter förlossningen kan patienten vanligtvis återgå till samma levotyroxindos som före graviditeten. Kontroll av TSH 8 veckor efter partus via MVC och sedan remitteras/söker kvinnan till ordinarie vårdgivare för fortsatta kontroller.<sup>19</sup>

## II. HYPERTYREOS

### A. Nyupptäckt vid provtagning under graviditet (TSH < 0.1 mIE/L i första trimestern)

Om TSH < 0.1 mIE/L, kan det föreligga en hypertyreos; ta fT4 och TRAK<sup>15</sup>;

- Om TRAK-nivåer är förhöjda, kvinnan har struma (palpatoriskt) eller ögonsymtom (endokrin oftalmopati), så föreligger det sannolikt en autoimmun tyreotoxikos. Skriv omgående remiss till SMVC/endokrinolog för ställningstagande till tyreostatikabehandling samt remiss till SMVC för kontroller av barnet.

- Om TRAK-nivåer normala men fT4 ökat, konsultera endokrinolog.

- Om TRAK- och fT4-nivåer är normala, och kvinnan varken har struma eller ögonsymtom, föreligger det oftast en gestationell hypertyreos som är ofarlig. Exspektans rekommenderas.<sup>20</sup> Ta om TSH och fT4 var 4-6:e vecka upp till graviditetsvecka 16. Föreligger det fortfarande avvikelser, konsultera endokrinolog.

- Kvinnor med gestationell hypertyreos och eventuell svår hyperemesis bör behandlas symptomatiskt (vätsketerapi, inläggning, vid behov betablockerare såsom propranolol 40 mg x 1-3).<sup>21</sup>
- Tyreostatiska rekommenderas vanligtvis ej för behandling av gestationell hypertyreos.

<sup>17</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE

<sup>18</sup> Ej tillräcklig evidens för att rekommendera för eller emot (ATA)

<sup>19</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE

<sup>20</sup> Svag rekommendation/ Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE

<sup>21</sup> Svag rekommendation/ Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE

## B. Tidigare genomgången giftstruma

Hos kvinnor med anamnes på giftstruma, tas TSH, fT4 och TRAk vid första MVC besöket.<sup>22</sup> (Dessa kvinnor kan ha kvarstående förhöjda nivåer av TRAk mycket länge).

Vad gäller TRAk:

- Vid normalt värde behöver tyreoideahormoner och TRAk inte kontrolleras om under graviditeten eller postpartum.<sup>23</sup> Om det föreligger en iatrogen hypotyreos, se avsnittet om hypotyreos.
- Vid förhöjda TRAk (>1,75 U/L eller annat värde enligt lokal metod) remiss till SMVC/endokrinolog.

Vad gäller TSH, vid negativa TRAk, se avsnittet ovan.

## C. Hypertyreos med pågående behandling

Omedelbar remiss till endokrinolog/SMVC.

## Provtagning POSTPARTUM

Följande grupper rekommenderas provtagning med TSH 8-12 veckor postpartum, eller tidigare vid symptom **samt** 6 månader postpartum:

- positiva TPO-ak<sup>24</sup>
- anamnes<sup>25</sup> eller symtom på postpartum tyreoidit (trötthet och irritabilitet under hypertyreosfasen och trötthet, viktökning, frusenhet, depression, torr hud under hypotyreosfasen)
- typ 1 diabetes, kronisk viral hepatit eller anamnes på giftstruma<sup>26</sup>
- postpartum depression<sup>27</sup>
- insatt på levotyroxinbehandling under graviditet eller under behandling redan innan graviditet, efter relevanta dosjusteringar, se avsnittet nedan.

<sup>22</sup> Stark rekommendation/ Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE

<sup>23</sup> Svag rekommendation enligt GRADE

<sup>24</sup> Stark rekommendation/Evidens RADE ⊕⊕⊕○ enligt GRADE

<sup>25</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕○ enligt GRADE

<sup>26</sup> Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE

<sup>27</sup> Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE

## Behandling POSTPARTUM

### A. Levotyroxinbehandling startad under graviditet:

När kvinnan är förlöst,<sup>28</sup> justeras levotyroxindosen enligt följande:

#### Sätt ut levotyroxin vid partus om:

- tyroxindosen är  $\leq 50 \mu\text{g}$  och TPO-ak är negativa eller om TPO-ak inte är kontrollerat under första trimestern\*
  - TSH vid debut under graviditet varit max 10 mIE/L och TPO-ak är negativa eller om TPO-ak inte är kontrollerat under första trimestern\*
- (\*Kontroll av TPO-ak rekommenderas 8 veckor postpartum om det inte finns prov från första trimestern)

Kontrollera TSH efter 8-12 veckor:

- Om TSH då är inom referensintervallet för icke-gravida, planeras inga fler kontroller.
- Om TSH är förhöjt enligt referensintervallet för icke gravida, remitteras patienten till allmänläkare.

#### Däremot om:

1. levotyroxindosen är  $> 50 \mu\text{g}$  eller
2. TSH vid debut var högre än 10 mIE/L eller
3. positiva TPO-ak oavsett levotyroxindos och TSH vid debut

**- minska dosen med 50  $\mu\text{g}$  vid partus och remittera till allmänläkare för uppföljning 8-12 veckor postpartum.**

### B. Levotyroxinbehandling redan innan graviditet

Efter förlossningen kan patienten vanligtvis återgå till samma levotyroxindos som före graviditeten (om patienten var välinställd då).<sup>29</sup> Kontroll av TSH ca 8 veckor efter partus via ordinarie vårdgivare.

### C. Nyupptäckt tyreoidadysfunktion

- Om TSH-värdet 8-12 veckor postpartum ligger högre än referensintervallet för icke-gravida ges information till patienten och remiss till allmänläkare för snabb uppföljning på misstanke postpartumtyreoidit.
- Om TSH-värdet ligger lägre än referensintervallet för icke-gravida, ta fT4 och TRAk och skriv remiss till endokrinolog som är ansvarig för differentialdiagnostiken mellan postpartum tyreoidit och giftstruma.

<sup>28</sup> Gäller även kvinnor som inte har lyckats bli gravida efter insättning av levotyroxinbehandling. Remiss till vårdcentralen för utsättning av medicineringen.

<sup>29</sup> Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE

#### Slutliga kommentarer:

- Kvinnor med TPO-ak samt de med anamnes på postpartumtyreoidit remitteras till allmänläkare för fortsatta årliga kontroller med TSH,<sup>30</sup> på grund av hög risk för utveckling av hypotyreos senare i livet.
- Om behandling med levotyroxin inleds just innan eller under graviditet och därefter avslutas måste kvinnan upplysas om att hon ska kontrollera tyreoidfunktionen postpartum och tidigt under en eventuell ny graviditet. Hon ska också informeras av mödrhälsovården om att hon har ökad risk att få hypotyreos senare i livet.
- Samarbete mellan MVC/SMVC och speciellt intresserad endokrinolog i varje ort bör eftersträvas

#### Identifierade kunskapsluckor:

- Avsaknad av trimester-specifika referensintervall för TSH avseende svenska gravida kvinnor och med de olika analysmetoder som används i landet.
- Avsaknad av svenska studier av eventuell jodbrist hos svenska gravida kvinnor
- Otillräcklig evidens för om behandling av subklinisk hypotyreos har positiv effekt på barnens kognitiva utveckling.

---

<sup>30</sup> Stark rekommendation (ATA)

## Om riktlinjen:

Tyreoidesjukdomar är vanliga bland gravida och nyförlösta kvinnor och kan ha negativa konsekvenser för både mor och barn om de inte diagnostiseras och behandlas i tid.

Entydiga riktlinjer för handläggning av tyreoidesjukdomar under och efter graviditet har saknats i Sverige. Endokrin-ARG fick 2012 uppdraget av SFOG att ta fram evidensbaserade riktlinjer. Den senaste litteratursökningen gjordes 2014-01-15.

I uppdraget ingick att arbetsmetoden skulle rapporteras och att GRADE – systemet (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) skulle användas för evidensgradering av det vetenskapliga underlaget och för gradering av rekommendationer.

I arbetet medverkade Evidens-ARG och dokumentet har granskats av MÖL-gruppen.

Gruppen utarbetade en preliminär riktlinje, som publicerades den 25 juni 2014 på SFOG:s hemsida för möjlighet till granskning och förslag till förändringar från alla medlemmar. Riktlinjen presenterades och diskuterades under SFOG veckan 2014 (28 augusti 2014), och reviderades sedan i enlighet med framkomna synpunkter. Den slutliga versionen togs fram efter möte med MÖL-gruppen, presentation på Riksstämman tillsammans med endokrinologer och synpunkter från SFOGs vetenskapliga nämnd.

Revidering av riktlinjen kommer att göras vart tredje år eller oftare vid behov.

Gradering av evidensstyrkan enligt GRADE baseras på det samlade vetenskapliga underlaget:

- Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕). Osannolikt att framtida forskning ändrar uppfattning om effekt.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.
- Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○). Mycket sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Uppskattade effekter mycket osäkra.

<http://sbu.se/sv/Evidensbaserad-vard/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka/>

Rekommendationen kan vara stark eller svag för eller emot en intervention. Den baseras på styrkan i det vetenskapliga underlaget graderat enligt GRADE, nytta-risk balans för interventionen, eventuella etiska implikationer och andra värderingar samt kostnadsaspekter. En svag rekommendation kan innebära att vissa villkor måste vara uppfyllda eller att det är en nytta-risk balans som kan värderas olika för olika patienter.

I dokumentet anges:

Styrkan i rekommendationen/styrkan i det vetenskapliga underlaget



## **Förkortningar:**

ATA= American Thyroid Association

fT4= fritt tyroxin

MVC= Mödravårdcentral

MÖL= Mödrahälsovårdsöverläkare

PPT= postpartum tyreoidit

SMVC = Specialmödravården

TPO-ak= tyreoperoxidas-antikroppar

TRAk= tyreoglobulin-antikroppar

TSH= tyreoidestimulerande hormon

I gruppens arbete deltog:

### **Från Endokrin ARG**

-Marie Bixo, Professor, Kvinnokliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

-Michaela Granfors, Biträdande överläkare, doktorand, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhus, Solna

-Angelica Lindén Hirschberg, Professor, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

-Alkistis Skalkidou, Docent, Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

-Ann-Charlotte Skjöldebrand-Sparre, Docent, Kvinnokliniken, Danderyds sjukhus

### **Endokrinologi:**

-Helena Filipsson Nyström, Docent, Överläkare, Endokrinsektionen, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

### **Från Evidens ARG**

-Annika Strandell, Docent, Kvinnosjukvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

### **Kommentarer och synpunkter inkom även från:**

- Joy Ellis, Anna Glantz och Annika Eckerlid, från MÖL gruppen

- Bengt Hallengren, Docent, Överläkare, Endokrinologi och Reproduktionsmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Malmö/Lund

- SFOGs vetenskapliga nämnd

### **Deltagarnas deklARATION av eventuella intressekonflikter:**

Ingen av deltagarna hade jäv eller intressekonflikter att redovisa i den aktuella frågan.

# TYREOIDEASJUKDOM I SAMBAND MED GRAVIDITET

## BAKGRUNDSdokUMENT

### Introduktion

Tyreoidesjukdomar är en av de vanligaste endokrina åkommorna hos kvinnor i fertil ålder.<sup>1,2</sup> Med dagens kunskap vet vi att tyreoidedysfunktion kan påverka graviditetsutfallet samt barnets kognitiva utveckling.

### *Graviditet och tyreoidesjukdom*

Graviditeten anses vara ett "stresstest" för många organsystem och tyreoidesjukdom är inget undantag. Under graviditeten sker en fysiologisk omställning av många parametrar, som till exempel en ökning av tyroxinbindande globulin (TBG) och blodvolym samt förhöjd utsöndring av jod via njurarna, vilket sammantaget innebär ökade krav på tyreoidesjukdomsfunktionen. Produktionen av tyroxin (T4) och trijodtyronin (T3) ökar normalt med ungefär 50 %, samtidigt som också jodbehovet ökar med 50 %.<sup>3</sup> Detta är viktigt för att tillgodose fostrets behov, eftersom fostret först kring graviditetsvecka 18 börjar producera tyreoidesjukdomshormon.

Humant koriongonadotropin (hCG) har vissa strukturella likheter med tyreoidesjukdomstimulerande hormon (TSH) och kan binda till TSH-receptorn och stimulera tyreoidesjukdomshormonproduktionen. Följaktligen ligger TSH i normalfallet lågt eller till och med omätbart under första trimestern. Huvudtransportören av tyroxin, TBG stiger på grund av de förhöjda östrogennivåerna med 100-150% under första halvan av graviditeten, ligger sedan på en stabil nivå och sjunker till pregravid nivå c:a 6 veckor efter partus. Eftersom T3 och T4 främst är bundna till transportprotein såsom TBG och i mindre utsträckning till albumin (som är sänkt under graviditeten) stiger de totala hormonnivåerna. I och med att blodvolymen ökar kommer referensområdet av fritt T4 (fT4) och fritt T3 (fT3) att förändras under graviditet, vilket innebär vissa svårigheter att bedöma fria halter av tyreoidesjukdomshormon. Under graviditet anses därför TSH vara en mera pålitlig indikator på tyreoidesjukdomsfunktionen än fT4.<sup>1,3</sup>

### *Jod*

Jod är en bristvara i naturen men är nödvändig för produktionen av sköldkörtelhormon. Våra huvudkällor för jod är fisk och skaldjur, mjölprodukter och joderat salt. Idag utgör jodsalt c:a 50 % av jodintaget för befolkningen i Sverige. Jod tillsätts i salt i Sverige sedan 1936 då man konstaterade att struma och bristande sköldkörtelhormonproduktion till följd av jodbrist var vanligt i den svenska befolkningen. Då förekom också kretinism, kortvuxenhet, struma och uttalad utvecklingsrubbing som uttryck för grav hypotyreos. Hos det nyfödda barnet tar hjärnan snabbt skada om inte sköldkörtelhormon finns tillgängligt. Sedan länge är sköldkörtelhormonbrist en av de sjukdomar man screenar för vid födseln för att snabbt kunna säkerställa tillräcklig hormontillgång och förhindra kretinism. Medfödd sköldkörtelhormonbrist förekommer vid 1 av 3000 födselar. Numera är de vanligaste förklaringarna till detta att sköldkörteln inte utvecklats i normal omfattning eller att det finns en genetiskt defekt hormonsyntes men jodbrist var tidigare en vanlig orsak till kretinism i Sverige. I andra delar av världen är jodbrist den vanligaste orsaken till hypotyreos och enligt WHO har ca 285 miljoner skolbarn jodbrist.

Genom jodering av bordssalt minskade strumafrekvensen i Sverige och vår befolkning anses numera ha ett tillräckligt jodintag under normala omständigheter.<sup>1,4,5</sup> Det är dock oklart om gravida och ammande kvinnor får i sig tillräckligt med jod eftersom jodbehovet vid dessa tillstånd är större. Under senare delen av graviditeten sker en direkt transport av jod över placenta till barnet och dessutom utsöndras jod i bröstmjölken. Detta är särskilt viktigt då fostrets och barnets hjärnutveckling är beroende av sköldkörtelhormon och även mild jodbrist har visat sig ge kognitiv påverkan hos barn.<sup>3,6</sup> Det är därför väsentligt att tillgodose ett tillräckligt jodintag både under graviditet och amning. En vuxen kvinna rekommenderas inta 150 µg jod/dygn. En gravid eller ammande kvinna behöver 250 µg jod/dag för att klara de ökade kraven som ställs på sköldkörteln.<sup>1,7</sup> Det dagliga jodintaget ska dock inte överskrida 500 µg. För närvarande pågår studier där man undersöker förekomsten av jodbrist hos svenska gravida och ammande kvinnor.

### *Hypotyreos*

Prevalensen för klinisk hypotyreos under graviditet uppskattas vanligen till 0.3-0.5 % och 2-3 % för subklinisk hypotyreos.<sup>3,8-10</sup> Dock finns det enstaka studier som pekar på högre prevalenssiffror.<sup>11-14</sup> En klinisk hypotyreos definieras som ett förhöjt TSH i kombination med ett sänkt fT4-värde. Vid en subklinisk hypotyreos är enbart TSH förhöjt, medan fT4 är normalt.<sup>15-17</sup>

Jodbrist anses globalt vara den vanligaste orsaken till hypotyreos.<sup>15,18-20</sup> I jodsufficienta länder som Sverige,<sup>4,5,21-24</sup> är dock kronisk autoimmun hypotyreos (Hashimoto tyreoidit) den vanligaste orsaken till hypotyreos.<sup>25</sup> Andra tillstånd kan också ligga bakom en hypotyreos, som exempelvis status efter behandling av hypertyreos eller tyreoidcancer. Hypotyreos är associerad med både infertilitet och missfall.<sup>26</sup> Kvinnor med en obehandlad klinisk, och delvis även med en subklinisk hypotyreos, har en ökad risk för tidiga och sena graviditetskomplikationer såsom graviditetsrelaterad hypertoni/preeklampsi, placentaavlossning, prematurbörd, låg födelsevikt samt fetal död.<sup>2,10,27</sup> Senare rapporter tyder även på en ökad risk för gestationsdiabetes.<sup>11,13,28</sup> Fostrets kognitiva utveckling påverkas också av de bristande hormonnivåerna och nedsatt intellektuell kapacitet hos avkomman har kopplats till underbehandlad hypotyreos.<sup>29</sup> Det är odiskutabelt att klinisk hypotyreos snarast skall behandlas med adekvata doser av levotyroxin för att öka chansen att bli gravid och för att förbättra graviditetsutfallet och det ofödda barnets framtida hälsa.<sup>1,3,30</sup> En del data pekar även på fördelar med levotyroxinsubstitution vid subklinisk hypotyreos.<sup>31-33</sup>

Autoantikroppar mot tyreoida som tyreoperoxidas antikroppar (TPO-ak) är vanligt förekommande i befolkningen och ökar risken för utveckling av hypotyreos. Hos gravida med klinisk hypotyreos är förekomsten av TPO-ak mer än 80 % och hos gravida med subklinisk hypotyreos är den cirka 50 %.<sup>25</sup> Flera studier har visat oberoende samband mellan förekomst av TPO-ak och missfall samt förtidsbörd.<sup>9,31,34</sup> Det är således viktigt att påvisa autoimmunitet vid utredning av misstänkt hypotyreos.

### *Hypertyreos*

Hypertyreos (tyreotoxicos) definieras som ett (omätbart) lågt TSH i kombination med ett förhöjt fT4 eller fT3. Subklinisk hypertyreos innebär att TSH ligger lågt men fT4 ligger fortfarande inom normalområdet.

Prevalensen av tyreotoxikos under graviditet, vilken oftast orsakas av Graves sjukdom (autoimmun hypertyreos), uppskattas till 0.1-0.4 %.<sup>35</sup> Maternell tyreotoxikos är, speciellt om den är inadekvat behandlad eller obehandlad, associerad med risker för både modern och fostret.<sup>36</sup> Riskerna är relaterade till både sjukdomen i sig och till behandlingen. Förekomst av autoantikroppar (TSH- receptor antikroppar; TRAk) kan bekräfta att det rör sig om Graves sjukdom.<sup>1,3</sup> TRAk kan passera placentan och stimulera barnets sköldkörtel, vilket kan resultera i fetal och/eller neonatal hypertyreos med takykardi och risk för hjärtinsufficiens, dålig viktuppgång och för snabb benmognad som följd.

Efter tidigare behandling av Graves sjukdom kan TRAk kvarstå förhöjd under många år. Radiojodbehandling leder vanligen till betydligt längre kvarstående förhöjning av TRAk-nivåer. Kvinnor med tidigare hypertyreos bör informeras noggrant om eventuella risker vid graviditet och TRAk-nivåer bör kontrolleras före planerad graviditet.

En viktig differentialdiagnos till tyreotoxikos är den övergående gestationella hypertyreosen. Gestationell hypertyreos är hCG-inducerad och uppträder enbart under den första halvan av graviditeten. Den kännetecknas av frånvaro av autoantikroppar (TRAk).<sup>37</sup>

#### *Postpartumtyreoidit*

Aktivering av tidigare subklinisk autoimmun tyreoidit kan leda till postpartum tyreoidit några månader efter förlossningen. Denna autoimmuna tyreoidit har det klassiska förloppet av först förhöjda hormonnivåer under 4-6 veckor följt av en hypotyreotisk fas på några månader. Sannolikt insjuknar fler än de som kommer till klinisk diagnos. Grupper som löper stor risk att insjukna inkluderar de kvinnor med TPO-ak, typ 1 diabetes, kronisk viral hepatit eller anamnes av giftstruma.

#### *Provtagning*

Det pågår en intensiv internationell debatt kring hur provtagning bör ske för att kontrollera tyreoideafunktionen före och under graviditet.<sup>18,38,39</sup> För provtagning tidigt i graviditeten finns ännu inget entydigt ställningstagande för riktad provtagning av kvinnor med riskfaktorer alternativt allmän screening.<sup>1</sup>

#### **Syfte med uppdraget**

I Sverige har det hittills saknats nationella riktlinjer gällande provtagning för och behandling av tyreoidesjukdomar under och i anslutning till graviditet. En svensk studie har nyligen visat att lokala riktlinjer i Sverige gällande hypotyreos under graviditet är olika utformade och dåligt kompatibla med internationella riktlinjer.<sup>11</sup> Dessutom fann man att genomförandet av riktad provtagning i klinisk praxis inte är optimal och att andelen gravida med hypotyreos vid provtagning är extremt hög i vissa subgrupper.<sup>14</sup>

2012 fick Endokrin- ARG uppdraget av SFOG att ta fram evidensbaserade riktlinjer gällande tyreoidesjukdomar och graviditet. I uppdraget ingick att arbetsmetoden skulle rapporteras och att GRADE- systemet för evidensgradering av det vetenskapliga underlaget och för gradering av rekommendationer skulle användas.

## Metod

Arbetsgruppen inledde med att definiera populationen och interventionen genom att använda den så kallade PICO-modellen:

P	Population/patienter	P1- gravida kvinnor P2- nyförlösta kvinnor
I	Intervention	Provtagning respektive behandling av tyreoidesjukdom I1- provtagningsstrategi (t.ex. allmän screening) I2- val av gränsvärde för TSH I3- behandling av olika typer av tyreoidesjukdom
C	Comparison/jämförelse	C1- riktad provtagning eller screening C2 - TSH-gräns C3 – behandling/placebo
O	Outcome/utfall	O1- andel provtagna O2- andel med avvikande tyreoidesjukdom O3- andel behandlade O4- obstetriskt utfall (missfall, preeklampsi, prematuritet) O5- barnutfall (neurokognition)

Följande frågeställningar formulerades (se också respektive frågeställning under Resultat och Diskussion):

1. Vilka kvinnor bör provtas under graviditet, med vilka prover och när?
2. Vilka kvinnor bör provtas postpartum, med vilka prover och när?
3. TSH gränsvärde för insättning av behandling
4. Behandlingsrekommendationer<sup>31</sup>

Litteratursökningen inleddes med att söka efter redan existerande evidensbaserade riktlinjer. Gruppen sökte rekommendationer-artiklar inom Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Danish Association of Obstetricians and Gynecologists (DSOG), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), World Health Organization (WHO), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Cochrane Library, Endocrine Society och American Thyroid Association (ATA) och hittade uppdaterade rekommendationer från ATA (2011)<sup>3</sup> och Endocrine Society (Augusti 2012).<sup>1</sup>

Gruppen bestämde sig för att även söka originalstudier och systematiska översikter med meta-analyser inom ämnet som publicerats mellan 1 Maj 2011- 25 februari 2013 i databasen PubMed. Sökstrategin samt flödesschemat över hela processen beskrivs i Figur 1.

Ytterligare en sökning gjordes i PubMed för perioden 25 februari 2013 – 15 januari 2014 för identifiering av eventuella relevanta nytillkomna randomiserade prövningar (RCT).

---

<sup>31</sup> Dokumentet innehåller behandlingsrekommendationer för hypotyreos. Patienter med hypertyreos handläggs i Sverige tillsammans med endokrinolog.

## Resultat

Totalt hittades 788 artiklar vid sökningen i Pubmed (1 Maj 2011- 25 februari 2013). Av dessa exkluderades 666 utifrån uppställda exklusionskriterier: ej relevanta enligt PICO, icke gravida/nyförlösta, översiktsartiklar, fallstudier, kommentarer, jod- eller cancerrelaterade. 122 artiklar granskades i full-text, varefter ytterligare 74 exkluderades p.g.a. dubblering eller då de ej var relevanta för frågeställningarna. De återstående artiklarna (48 st) redovisas i tabell 2. Dessa artiklar ändrar endast marginellt evidensläget men ett antal publikationer som ytterligare stärker de tidigare rekommendationerna (ES och ATA) har identifierats. Vid sökningen i PubMed för perioden 26 februari 2013 – 15 januari 2014, identifierades ingen randomiserad prövning.

Förutom dessa artiklar, har två omfattande internationella riktlinjer rörande handläggning av tyreoidesjukdom under graviditet och postpartum granskats ingående. Dessa har publicerats av ATA 2011<sup>3</sup> och Endocrine Society 2012.<sup>1</sup> Under respektive frågeställning nedan sammanfattas relevanta delar av dessa två dokument.

I ATA guidelines har gradering och rekommendationer angivits enligt "the United States Preventive Services Task Force" (USPSTF):

- Level A: Stark rekommendation baserat på hög evidensgrad
- Level B: Rekommendation baserat på medelhög evidensgrad
- Level C: Varken för eller emot rekommendation baserat på medelhög evidensgrad
- Level D: Rekommendation mot åtgärd baserat på medelhög evidensgrad
- Level I: Evidensgraden för låg för rekommendation för eller emot

I riktlinjer från Endocrine Society har evidensgradering och rekommendationer gjorts enligt GRADE-systemet som kombinerar rekommendationsstyrka och vetenskapligt underlag. Vi har valt att skriva informationen på samma sätt som i själva riktlinjen, t.ex. "Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE" vilket motsvarar en svag rekommendation som baseras på begränsat vetenskapligt underlag.

Vetenskapligt underlag:

- Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕). Osannolikt att framtida forskning ändrar slutsats om effekt.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.
- Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○). Mycket sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Uppskattade effekter mycket osäkra.

<http://sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka/>

<http://gradeworkinggroup.org/>

Att rekommendationen kan vara stark eller svag baseras på styrkan i det vetenskapliga underlaget, nytta-risk balans för interventionen, eventuella etiska implikationer och andra värderingar samt kostnadsaspekter.<sup>40</sup>

Under respektive frågeställning nedan sammanfattas relevanta delar av de två internationella riktlinjerna.

### Frågeställning 1: Vilka kvinnor bör provtas under graviditeten, med vilka prover och när?

**Endocrine Society:** Konsensusgruppen var oenig i frågan om allmän screening. Vissa förordade allmän screening av alla gravida så snart graviditeten är känd och senast i graviditetsvecka 9 (Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE), medan andra förordade en riktad provtagning av riskgrupper (se tabell 1) under samma period av graviditeten men med en liberal inställning till provtagning vid osäkerhet (Svag rekommendation/Evidens ⊕○○○ enligt GRADE). Alla förordade TSH som enda screeningprov. Screening för förekomst av TPOak rekommenderades inte.

- Eutyroida kvinnor med sedan tidigare kända TPOak skall kontrolleras med TSH från tidig graviditet (när graviditeten är känd) och därefter med 4-6 v intervall (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕○ enligt GRADE).
- Kvinnor med känd hypotyreos och pågående behandling med levotyroxin ska kontrolleras med TSH, helst före graviditet, eller så snart graviditeten är känd och därefter med 4-6 v intervall (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE).

**ATA:** Allmän screening med TSH i tidig graviditet rekommenderas inte (Level I).

- Riktad provtagning av riskgrupper (Tabell 1) i tidig graviditet med TSH rekommenderas (Level B). TSH ska tas var fjärde vecka under första halvan av graviditeten (Level B) samt en gång i graviditetsvecka 26-32 (Level I).

### Frågeställning 2. Vilka bör provtas postpartum, med vilken/vilka analyser och när?

**Endocrine Society:** Allmän screening för postpartumtyreoidit rekommenderas inte (Svag rekommendation/Evidens ⊕○○○ enligt GRADE). Riktad provtagning med TSH av följande grupper 3-6 mån post partum rekommenderas:

- kvinnor med kända TPOak (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕○ enligt GRADE)
- typ 1 diabetes (Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE)
- Graves sjukdom i remission (Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE)
- kronisk virushepatit (Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE)
- postpartumdepression (Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE)

**ATA:** Kvinnor med postpartumtyreoidit och postpartumdepression bör provtas (Level B).

### Frågeställning 3. Vilket TSH-värde är indikation för behandling under graviditet?

**Endocrine Society:** Behandling med levotyroxin bör inledas om TSH > 2.5 mU/l under första trimestern och > 3.0 mU/l under andra och tredje trimestern (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE) oavsett nivåer av tyreoideahormon.

**ATA:** Samma som ovan.

#### Frågeställning 4. Behandlingsrekommendationer

**Endocrine Society:** Målvärden för behandling med levotyroxin ska vara TSH < 2,5 mU/l under första trimestern och < 3,0 mU/l under andra och tredje trimestern (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE). Postpartum kan TSH-värden < 10 mU/l accepteras utan behandling (Svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE), men noggrann uppföljning krävs.

För kvinnor med känd hypotyreos och pågående behandling ska samma målvärden gälla (Svag rekommendation/Evidens ⊕○○○ enligt GRADE). Kontroll av TSH ska göras med 4-6 veckors intervall under graviditet, och en dosökning med 30 % är vanligtvis nödvändig (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE). Dessa kvinnor återgår till pregravid doser efter partus.-

Vid nypuptäckt hypotyreos skall behandling sättas in så snabbt som möjligt och första kontroll av TSH göras efter ca 1 månad (Stark rekommendation/Evidens ⊕⊕⊕⊕ enligt GRADE).

Kvinnor med subklinisk hypotyreos ska behandlas med levotyroxin oavsett TPOak positivitet (Behandling av subklinisk hypotyreos med positiva TPOak, för obstetriskt utfall (stark rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE), och barnutfall (svag rekommendation/saknas underlag); för subklinisk hypotyreos med negativa TPO-ak, för obstetriskt utfall (svag rekommendation/Evidens ⊕⊕○○ enligt GRADE), för barnutfall (svag rekommendation/saknas underlag).

**ATA:** Målvärden för behandling med levotyroxin ska vara TSH 0,1-2,5 mU/l i första trimestern, 0,2-3,0 mU/l i andra trimestern och 0,3-3,0 mU/l i tredje trimestern (Level A). Inga specifika målvärden anges för kvinnor post partum.

Kvinnor med känd levotyroxinbehandlad hypotyreos ska öka dosen med 25-30 % direkt vid positiv graviditetstest (Level B). Postpartum reduceras levotyroxin till pregravid dos och kontroll av TSH görs efter 6 veckor (Level B).

Kvinnor med subklinisk hypotyreos OCH TPOak ska behandlas under graviditet medan det saknas evidens för behandling av kvinnor med subklinisk hypotyreos UTAN TPOak (Level I).



## Diskussion

Rekommendationerna i denna riktlinje baseras huvudsakligen på slutsatserna i Endocrine Society's evidensbaserade kliniska riktlinjer om tyreoidasjukdom i samband med graviditet från 2012<sup>1</sup> samt ATAs riktlinjer från 2011.<sup>3</sup> Därefter publicerade studier, huvudsakligen randomiserade kliniska studier, observationsstudier och meta-analyser, har granskats men dessa har inte på något avgörande sätt ändrat slutsatserna från ovanstående internationella riktlinjer.

Följande frågor har bedömts utifrån evidens och ligger till grund för våra rekommendationer:

### **Frågeställning 1: Vilka kvinnor rekommenderas provtagning UNDER GRAVIDITET, med vilken eller vilka analyser?**

Evidensen för allmän tyreoidascreening med TSH eller TPO-ak i tidig graviditet har i nuläget inte bedömts tillräckligt stark för att rekommenderas framför riktad provtagning. I denna bedömning har även tagits hänsyn till olika förutsättningar i landet vad gäller organisation av mödravården, lokala rutiner och kostnader.

I dagsläget rekommenderas riktad provtagning med TSH så snart graviditet är konstaterad av högriskgrupper för tyreoidadysfunktion, dvs kvinnor > 30 år, BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, pågående eller tidigare behandlad tyreoidasjukdom, symtom på eller hereditet för tyreoidasjukdom, kända TPO-ak, autoimmun sjukdom, anamnes på nedsatt fertilitet, upprepade missfall eller prematurbörd. Vid svår hyperemesis eller tidig debut av preeklampsi rekommenderas också provtagning med TSH. På grund av begränsad generaliserbarhet från amerikanska studier/riktlinjer har vi anpassat gränserna till den svenska gravida populationen, och rekommenderar att gravida över 35 år eller de med BMI över 35 kg/m<sup>2</sup> provtas.

Trimesterspecifika referensintervall rekommenderas för bedömning av TSH-nivåer. Vid TSH < 0.1 mIE/L i första trimestern rekommenderas fortsatt utredning med fT4 och TRAk för att påvisa hypertyreos. Hos kvinnor med anamnes på tyreotoxikos rekommenderas samtidig provtagning av TSH, fT4 och TRAk. Vid TSH > 2.5 mIE/L i första trimestern rekommenderas provtagning av fT4 och TPO-ak för att påvisa hypotyreos. Kvinnor med känd hypotyreos och levotyroxinbehandling rekommenderas provtagning redan vid planerad graviditet för att vid behov öka dosen av levotyroxin.

Det finns stark evidens för att obehandlad klinisk hypotyreos ökar risken för graviditetskomplikationer (missfall, gestationsrelaterad hypertoni, preeklampsi) samt fetala komplikationer (försämrad kognitiv utveckling, kretinism, fetal död) enligt Endocrine Society<sup>1</sup> och ATA.<sup>3</sup> Senare studier visar dessutom ökad risk för gestationsdiabetes.<sup>11,13</sup> Subklinisk hypotyreos under graviditet är likaså associerad med ökad risk för missfall, preeklampsi, gestationsdiabetes och perinatal mortalitet, vilket har bekräftats i en systematisk översikt och i en meta-analys.<sup>15,17</sup> Det är också visat att förekomst av TPO-ak är en oberoende riskfaktor för missfall och förtidsbörd.<sup>15,19,20</sup>

Däremot finns det otillräckligt vetenskapligt underlag för att hävda att subklinisk hypotyreos och/eller förekomst av TPO-ak hos modern kan inverka menligt på barnets neurokognitiva utveckling.<sup>21-24</sup> Flera pågående studier kommer förhoppningsvis kunna ge svar på denna

fråga. I USA pågår en stor placebo-kontrollerad randomiserad prövning sponsrad av US National Institute of Health inkluderande 120 000 gravida som screenas för subklinisk hypotyreos och randomiseras till levotyroxinbehandling eller placebo. Det primära syftet är att undersöka effekten på neurokognitiv utveckling hos barnen upp till fem års ålder.

Det finns också evidens för att obehandlad hypertyreos och/eller förekomst av TRAk hos modern ökar risken för fetal och neonatal tyreotoxikos, tillväxthämning, hydrops och hjärtsvikt hos avkomman.<sup>1</sup>

En svensk studie har nyligen visat att lokala riktlinjer i Sverige är olika utformade och dåligt kompatibla med internationella riktlinjer. Genomförandet av den riktade provtagningen är inte optimal och andelen av gravida med förhöjda TSH-värden vid provtagning är extremt hög i subgrupper.<sup>14</sup> Studien visar på behovet av nationella riktlinjer samt vikten av att samtliga riskgrupper testas för att förebygga tyreoidadysfunktion under graviditet. Andra svenska studier pågår som kan ge underlag för trimesterspecifika referensvärden för både TSH och fritt T4. Normala referensvärden bygger på att populationen är jodsufficient.

Även om vi i dagsläget rekommenderar riktad provtagning av högriskgrupper för tyreoidadysfunktion går utvecklingen internationellt mot utvidgad screening. Fler riskgrupper har tillkommit sedan tidigare internationella riktlinjer och flera experter i panelen för Endocrine Society 2012, dock inte alla, förespråkade allmän provtagning av alla kvinnor i tidig graviditet. Andra studier, och speciellt en stor kostnadseffektivitetsanalys från USA, stödjer allmän provtagning.<sup>41,42</sup>

## **Frågeställning 2: Vilka kvinnor rekommenderas provtagning POSTPARTUM, med vilken eller vilka analyser?**

Postpartum tyreoidit är vanligt men det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera allmän provtagning av tyreoidadysfunktion postpartum. Däremot finns evidens för riktad provtagning av högriskgrupper. Vi rekommenderar TSH-provtagning 6-12 veckor samt 6 månader postpartum av följande riskgrupper: kvinnor med anamnes eller symtom på postpartum tyreoidit, kända TPO-ak, autoimmun sjukdom som typ 1 diabetes, kronisk viral hepatit eller anamnes på tyreotoxikos, postpartum depression samt kvinnor med pågående levotyroxinbehandling.

Kvinnor med anamnes på postpartum tyreoidit, TPO-ak och autoimmun sjukdom har ökad risk för postpartum tyreoidit eller utveckling av permanent primär hypotyreos.<sup>1</sup> Den starkaste prediktorn för postpartum tyreoidit är förekomst av TPO-ak. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att påstå att det finns ett samband mellan postpartum depression och postpartum tyreoidit men eftersom hypotyreos är en behandlingsbar orsak till depression rekommenderas riktad provtagning för att påvisa hypotyreos hos kvinnor med postpartum depression.

Nyligen har en systematisk översikt med meta-analys bekräftat att gravida kvinnor med förekomst av TPO-ak har en ökad risk för postpartum tyreoidit jämfört med kvinnor som inte har antikroppar.<sup>15</sup> Observationsstudier har visat samband mellan förhöjt TSH i slutet av

graviditeten och risken för depressiva symtom postpartum<sup>43</sup> samt förekomst av TPO-ak och risk för postpartum tyreoidit.<sup>44</sup>

### **Frågeställning 3: Vilket TSH - värde är indikation för behandling under graviditet samt post partum?**

Det vetenskapliga stödet för behandling av klinisk hypotyreos under graviditet är starkt. När det gäller behandling av subklinisk hypotyreos med eller utan TPO-ak finns det begränsat underlag för att levotyroxin har en positiv effekt på graviditetsutfall, medan evidens saknas vad beträffar neurologiskt utfall hos barnet. I dagsläget saknas evidens för levotyroxinbehandling vid förekomst av TPO-ak hos eutyroida kvinnor. Vid klinisk eller subklinisk hypotyreos med eller utan TPO-ak finns vetenskapligt stöd för insättning av levotyroxin-behandling vid TSH > 2,5 mIE/l under första trimester och vid TSH >3,0 mIE/L under andra och tredje trimestern. För insättning av behandling postpartum gäller TSH-gränser för icke-gravida.

Det är viktigt att påpeka att det idag saknas svenska referensvärden för TSH under graviditet. Vidare förekommer olika analysmetoder för TSH med varierande referensvärden för icke gravida. Normalvärden för TSH kan variera beroende på jodintag och förekomst av TPO-ak. Vid förekomst av TPO-ak ökar risken för att utveckla hypotyreos, den vanligaste orsaken till tyreoidesjukdom i vår del av världen. Prevalensen av TPO-ak i Sverige uppgår till 20 % av befolkningen medan andra länder anger lägre siffror.<sup>14</sup> Etniska skillnader i TSH-nivåer hos gravida har påvisats.<sup>45-49</sup> Detta reser krav på nationella studier som syftar till att fastställa trimester-specifika referensgränser för TSH. Sådana studier pågår för närvarande i Sverige. I USA pågår också en stor studie för att få fram referensdata för TSH under graviditet, liksom i Kina där även jodstatus studeras.<sup>50</sup>

### **Frågeställning 4: Behandlingsmål och uppföljning**

Vid känd hypotyreos rekommenderas justering av levotyroxindosen till TSH < 2,5 mIE/L redan före graviditet. Dosen kan sedan behöva ökas med 30 % eller mer i början av graviditeten. Efter partus minskas vanligen levotyroxindosen till pregravid nivå och kvinnan remitteras till allmänläkare för fortsatt uppföljning efter 4 veckor.

Vid nydiagnostiserad klinisk eller subklinisk hypotyreos under graviditet rekommenderas levotyroxinbehandling omgående med ingångsdos beroende på TSH-nivå och BMI (se schema under avsnitt IA i riktlinjedokumentet). TSH och fT4 kontrolleras var 4:e vecka tills TSH-värdet ligger inom referensintervallet för gravida, dvs TSH < 2,5 mU/l under första trimestern och < 3,0 mU/l under andra och tredje trimestern. Därefter räcker det med en kontroll ungefär i graviditetsvecka 25. Inga ytterligare kontroller behövs om TSH normaliserats.

Hos kvinnor med påbörjad behandling under graviditet kan levotyroxin sättas ut efter förlossningen om dosen är ≤ 50 µg eller TSH vid debut var max 10 mIE/L samt om TPOak är negativa. TSH kontrolleras 8-12 veckor postpartum via MVC. Om TSH är normalt planeras inga fortsatta kontroller. Om TSH är förhöjt remitteras patienten till allmänläkare för uppföljning.

Vid högre levotyroxindos än ovan, högt TSH vid diagnos eller förekomst av TPOak sänks dosen med 50 µg vid partus och patienten remitteras till allmänläkare för uppföljning efter 4 veckor.

Vid behandling av hypotyreos i klinisk praxis av icke gravida anges ofta TSH < 2,0 mIE/l som behandlingsmål. Det finns ingen evidens för detta behandlingsmål hos gravida kvinnor. Å andra sidan är risken för överbehandling liten. TGB stiger med 100-150% under första halvan av graviditeten och ökar därmed bindningen av tyroxin. Detta möjliggör att man kan höja behandlingsdosen mycket snabbare än hos icke gravida utan risk för biverkningar.

Levotyroxinbehandling i kombination med trijodtyronin (Liothyronin) rekommenderas inte under graviditet då Liothyronin (T3) inte passerar placenta och risken blir då att fostret får för låga nivåer av tyroideahormon. En patient på denna kombination bör sättas över på enbart levotyroxin inför graviditet. Vid behandling av hypotyreos under graviditet avråds också starkt från användning av svinsköldkörtelhormon då koncentrationen av detta hormon kan vara olika i olika tillverkningssatser och renheten ej säkert kan garanteras.

I Sverige har Socialstyrelsen börjat ta fram rekommendationer om nationella screeningsprogram, i syfte att nå nationell samordning kring screening och skapa förutsättningar för en jämlik vård

(<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/omnationellascreeningprogram>). Enligt Socialstyrelsen, handlar det om att riktad provtagning, liksom andra åtgärder inom hälso- och sjukvården, ska prioriteras med hänsyn till samhällets begränsade resurser. Effekten av screeningprogrammen behöver oftast vägas samman med dess kostnadseffektivitet i relation till behovet. Därför kan resultaten av pågående stora studier kring tyreoidesjukdom i anslutning till graviditet leda till ändrade rekommendationer.

### **Förkortningar:**

ATA= American Thyroid Association

fT4= fritt tyroxin

MVC= Mödravårdcentral

MÖL= Mödrahälsövårdsöverläkare

PPT= postpartum tyreoidit

SMVC = Specialmödravården

TPO-ak= tyreoperoxid-antikroppar

TRAk= tyreoglobulin-antikroppar

TSH= tyreoidstimulerande hormon

## Referenser

1. De Groot, L. *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 2543–2565 (2012).
2. Reid, S. M., Middleton, P., Cossich, M. C., Crowther, C. A. & Bain, E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* **5**, CD007752 (2013).
3. Stagnaro-Green, A. *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* **21**, 1081–1125 (2011).
4. Andersson, M. *et al.* Adequate iodine nutrition in Sweden: a cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. *Eur J Clin Nutr* **63**, 828–834 (2009).
5. Filipsson Nyström, H. *et al.* Thyroid volume in Swedish school children: a national, stratified, population-based survey. *Eur J Clin Nutr* **64**, 1289–1295 (2010).
6. Zimmermann, M. B. *et al.* Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am. J. Clin. Nutr.* **83**, 108–114 (2006).
7. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency. *Endocr. Rev.* **30**, 376–408 (2009).
8. Abalovich, M. *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, S1–47 (2007).
9. Casey, B. M. *et al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* **105**, 239–245 (2005).
10. Casey, B. M. & Leveno, K. J. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* **108**, 1283–1292 (2006).
11. Männistö, T. *et al.* Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 2725–2733 (2013).
12. Altomare, M. *et al.* High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women. *J. Endocrinol. Invest.* **36**, 407–411 (2013).
13. Karakosta, P. *et al.* Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 4464–4472 (2012).
14. Granfors, M. *et al.* Thyroid testing and management of hypothyroidism during pregnancy: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 2687–2692 (2013).
15. van den Boogaard, E. *et al.* Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* **17**, 605–619 (2011).
16. Surks, M. I. *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. in *JAMA* **291**, 228–238 (2004).
17. Tudela, C. M., Casey, B. M., McIntire, D. D. & Cunningham, F. G. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* **119**, 983–988 (2012).
18. Glinoer, D. & Abalovich, M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ* **335**, 300–302 (2007).
19. Thangaratnam, S. *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* **342**, d2616 (2011).
20. He, X. *et al.* Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Endocrinol.* **167**, 455–464 (2012).
21. Su, P.-Y. *et al.* Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 3234–3241 (2011).

22. Wasserman, E. E. *et al.* Childhood IQ, hearing loss, and maternal thyroid autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project. *Pediatr. Res.* **72**, 525–530 (2012).
23. Williams, F. *et al.* Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born  $\leq 34$  weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 1977–1985 (2012).
24. Finken, M. J. J., van Eijsden, M., Loomans, E. M., Vrijkotte, T. G. M. & Rotteveel, J. Maternal Hypothyroxinemia in Early Pregnancy Predicts Reduced Performance in Reaction Time Tests in 5- to 6-Year-Old Offspring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2013). doi:10.1210/jc.2012-3389
25. Allan, W. C. *et al.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* **7**, 127–130 (2000).
26. Krassas, G. E., Poppe, K. & Glinoe, D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* **31**, 702–755 (2010).
27. Abalovich, M. *et al.* Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* **12**, 63–68 (2002).
28. Toulis, K. A., Stagnaro-Green, A. & Negro, R. Maternal Subclinical Hypothyroidism and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta Analysis. *Endocr Pract* 1–18 (2014). doi:10.4158/EP13440.RA
29. Haddow, J. E. *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* **341**, 549–555 (1999).
30. Abalovich, M. *et al.* Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol. Endocrinol.* **23**, 279–283 (2007).
31. Negro, R. *et al.* Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, E44–8 (2010).
32. Vissenberg, R. *et al.* Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* **18**, 360–373 (2012).
33. Lazarus, J. H. *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N. Engl. J. Med.* **366**, 493–501 (2012).
34. De Vivo, A. *et al.* Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* **20**, 633–637 (2010).
35. Glinoe, D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* **8**, 859–864 (1998).
36. Millar, L. K. *et al.* Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* **84**, 946–949 (1994).
37. Goodwin, T. M., Montoro, M. & Mestman, J. H. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **167**, 648–652 (1992).
38. Lazarus, J. H. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *J Thyroid Res* **2011**, 397012 (2011).
39. Vila, L. *et al.* Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* **59**, 547–560 (2012).
40. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–926 (2008).
41. Dosiou, C. *et al.* Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 1536–1546 (2012).
42. Sarapatkova, H., Sarapatka, J. & Frysak, Z. What is the benefit of screening for thyroid function in pregnant women in the detection of newly diagnosed thyropathies? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* **157**, 358–362 (2013).
43. Sylvén, S. M. *et al.* Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* (2012). doi:10.1016/j.psyleneu.2012.10.004
44. Groer, M. W. & Vaughan, J. H. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* **42**, E26–32 (2013).
45. Mehran, L. *et al.* Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in Iranian pregnant women. *J Thyroid Res* **2013**, 651517 (2013).

46. Karakosta, P. *et al.* First- and Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Hormones during Pregnancy in 'Rhea' Mother-Child Cohort, Crete, Greece. *J Thyroid Res* **2011**, 490783 (2011).
47. Azizi, F. *et al.* Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index. *Thyroid* **23**, 354–359 (2013).
48. Larsson, A., Palm, M., Hansson, L.-O. & Axelsson, O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* **115**, 874–881 (2008).
49. Korevaar, T. I. M. *et al.* Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 3678–3686 (2013).
50. Yan, Y.-Q. *et al.* Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **74**, 262–269 (2011).
51. Mbah, A. U. *et al.* Two logistic models for the prediction of hypothyroidism in pregnancy. *BMC Res Notes* **4**, 205 (2011).
52. Potlukova, E. *et al.* Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 1945–1952 (2012).
53. Goel, P., Kaur, J., Saha, P. K., Tandon, R. & Devi, L. Prevalence, associated risk factors and effects of hypothyroidism in pregnancy: a study from north India. *Gynecol. Obstet. Invest.* **74**, 89–94 (2012).
54. Sylvén, S. M. *et al.* Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* (2012). doi:10.1016/j.psyneuen.2012.10.004

## Sökstrategi i PUBMED och Flödesdiagram:

Thyroid (MESH Major Topic) OR thyroid (MESH terms) OR Thyroid OR hyperthyroid\*  
OR hypothyroid\* OR goiter OR thyroxin OR levothyroxine OR peroxidase OR  
levothyroxine

AND

Peripartum OR perinatal\* OR antenatal\* OR prenatal\* OR antepartum OR  
postpartum OR postnatal\* OR childbirth OR delivery OR gravida OR pregnan\* OR  
infert\* OR subfert\*

AND

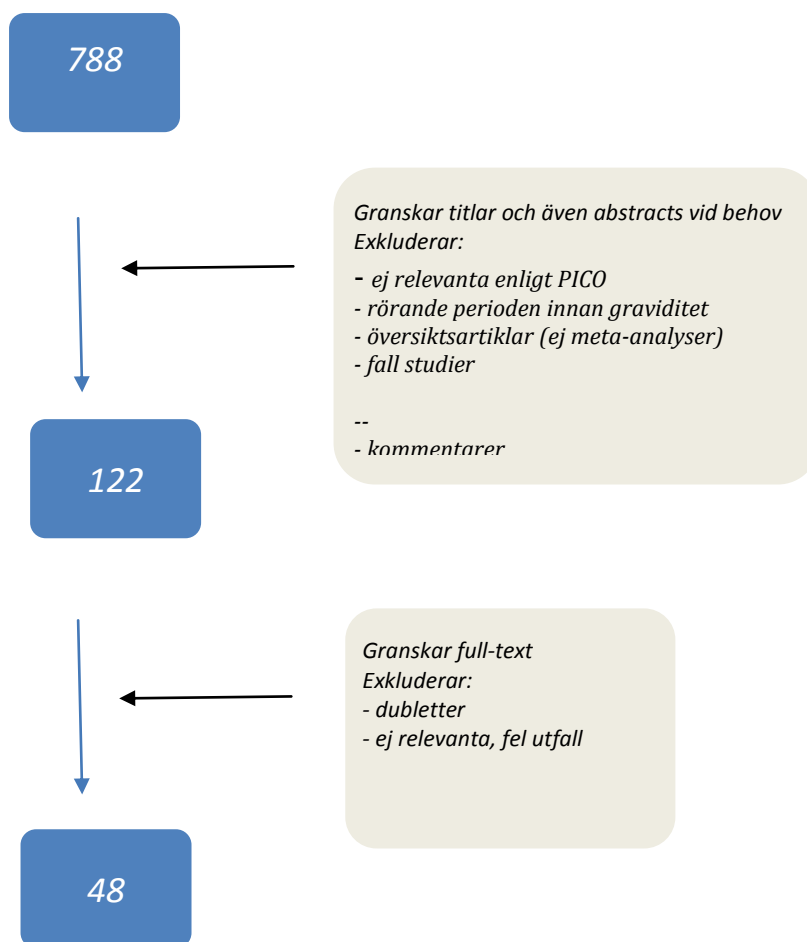
English (Language)

AND

“2011/05/01”(Date-Publication): “2013/02/25”(Date-Publication)

NOT

Animal (Filter)





Tabell 1. Riskfaktorer för tyreoidesjukdom (underlag för riktad screening)

	ES <sup>1</sup>	ATA <sup>3</sup>	Övriga källor
Levaxinsubstituerad hypotyreos	X	X	
Kliniska symtom på hypotyreos eller tyreotoxikos	X	X	
Struma	X	X	Mbah 2011 <sup>51</sup>
Kirurgi eller strålning av tyreoida	X	X	
Kända TPO-ak	X	X	
Ålder över 30	X		Potlukova 2012 <sup>52</sup>
Diabetes typ 1 eller annan autoimmun sjukdom	X	X	
Anamnes på infertilitet, habituell abort eller prematur förlossning	X	X	
Hereditet för tyreoidesjukdom eller annan autoimmunsjukdom	X	X	
Boende i, eller nyligen inflyttad från, jodfattigt område	X	X	
Obesitas (BMI≥40)		X	Mbah 2011 <sup>51</sup>
Snabb viktuppgång			Goel 2012 <sup>53</sup>
Depression	X(pp)		Groer 2013 <sup>44</sup>
Etnicitet			Sylvén 2012 <sup>54</sup>
			Azizi 2013 <sup>47</sup>
			Karakosta 2011 <sup>46</sup>
Antal graviditeter			Mbah 2011 <sup>51</sup>

ES: Endocrine Society

ATA: American Thyroid Association

pp: postpartum

Tabell 2.

Relevanta artiklar (n=48) från sökningen i Pubmed (1 maj 2011 tom 25 februari 2013). Kompletterad referenslista följer.

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Akdemir, 2011	Kohort	N= 37 HG	N= 33 ej HG	TSH, TGak, TPOak	TGak vanligare vid HG, p=0.03	TSH lägre vid HG, p=0.03, inom normalt intervall Turkiet
Alavi, 2012	Fall-kontroll	N=48 PE, hypertoni,	N=50 Friska,	TSH, TPOak	NS	
Azizi, 2013	Tvärsnitt	N=152		Trimesterspecifika referens gränser för fT4 och TSH	TSH: 0.2-3.9, 0.5-4.1 and 0.6-4.1 mIU/l	Bortfall 314/466 Iran
Behrooz, 2011	Retrospektiv kohort	N=19, SCH, N=6, HT	N=19 Friska, normalt TSH	Wechsler Intelligence Test + kognitionstest 4-15 år	HT vs SCH, NS SCH vs kontroll, NS	Små grupper Iran
Chen, 2011	Fall-kontroll, matchad	N=2830 hypertyr; PTU/MMI	N=14150 friska	Prem förl, SGA, LBW, missbildn	PTI: OR 1.40; 95% CI 1.00-1.96 for LBW	Annars inga associationer
Chevrier, 2011	Prospektiv kohort	N=287 TSH, fT4 GV 27		Kognition, psykomotorisk utveckling 6, 12, 24, 60 mån ålder	Ingen association mellan barnutfall och tyreoidestatus i GV 27	TSH<2.5 hos 94% USA, 97% latinos
Craig, 2012	Prospektiv kohort	N=98 Lågt T4 i 2:a trimestern	N=100 Normalt T4	Kognition, psykomotorisk utveckling vid 2 års ålder	NS	Övre TSH ref 3.5

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Cruz, 2012	Prospektiv kohort	N=68 SCH, diagnos under grav		TSH vid fix tyroxindos 50 µg/d	42% når adekvat TSH-nivå (<3 mIE/L)	50 µg/d för låg dos, 75 mera adekvat?
Dosiou, 2012	Kostnads-effektivitet	TSH TPO-ak 1:a trimestern		QUALY	Allmän screening mera kostnads-effektiv än riktad och ingen screening	Allmän provtagning rekommenderas USA
Ghassabian, 2011	Prospektiv kohort	N=3736 mor-barn-par TSH, T4 <GV18		CBLC (Child Behaviour Checklist) vid 1,5 och 3 år	Association högt TSH under graviditet och högt externalizing score hos barnen	T4 ej associerat med ext/int score Generation R Study, NL
Ghassabian, 2012	Prospektiv kohort	N=3736 mor-barn-par TSH, ft4, TPOak Slutet 1:a trimestern		Kognition 2,5 år Beteende 3 år	Ingen association TPOak och kognition. Association TPOak och hyperaktivitet, p=0.01	Effekt oberoende av högt TSH Generation R Study, NL
Goel, 2012	Tvärsnitt	N=34 Hypotyreos	N=942 Eutyroida	TSH, riskfaktorer	SS: Viktuppgång NS: Hereditet, DM, inf, MF, depression	TSH>3.0 Indien
Groer, 2013	Tvärsnitt	N=37 TPOak+,	N=72 TPOak-	PSS POMS	Association TPOak och depression, P<0.05	USA
He, 2012	SR med meta-analys	TPOak+	TPOak-	Preterm birth	Association TPOak och preterm birth, OR 1.7, p=0.003	11 kohortstudier N=35467

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Julvez, 2013	Prospektiv kohort	N=1761 mor-barn-par TSH, fT4 <21GV		Bayley Scales of Infant Development vid 11-23 mån ålder	Association lågt fT4 och måttligt försenad utveckling	Ingen association med TSH Spanien
Karagiannis, 2011	Fall-kontroll	N=212 SGA	N=3598	TSH, fT4, fT3, GV 11-13	Ingen skillnad i tyreoidestatus mellan fall- och kontrollgrupp, NS	
Karakosta, 2011	Tvärsnitt	N=143, 1:a trim N=260, 2:a trim N=22, 3:e trim		Trimester specifika referensgränser för TSH, fT3, fT4	TSH: 0.05-2.53 1:a vs 0.18-2.73 2:a, NS fT4: 0.96-1.60 1:a vs 0.84-1.44 2:a, p<0.001	Rhea Study, Grekland Jodsufficient population
Karakosta, 2012	Prospektiv kohort	N=1170 TSH<2.52 TSH>2.53 TPOak+ TPOak- Alla kombinationer	Referent: Normalt TSH + TPOak-	GD  LBW  Preterm birth	OR 4.3, p<0.05, högt TSH + TPOak+, ,  OR 3.7, p<0.05, högt TSH + TPOak+ OR 1.7, p<0.05, lågt TSH + TPOak+	Rhea Study, Grekland

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Keshavarzi, 2011	Fall-kontroll	N=48 PPD enligt EPDS	N=65 friska	TSH T4 T3	Ingen association mellan PPD och tyreoida-dysfunktion	Otillräcklig power Iran
Korelitz, 2012	Kohort, register	N=8050TTX	N=801551 friska	Prevalens TTX, ATD, leversjukdom fostermissbildning	Tyreotoxicos 8.34/1000; Bland TTX: -39% ATD; -Leversjd OR=2.08, p<0.001; -Missbildn OR=1.13, p=0.014	Ej association ATD-användning /missbildning USA
Lazarus, 2012	RCT	N=390 Screening GV<16 Hypotyreos - levotyroxinbeh	N=404 Ej screening Hypotyreos- obehandlade	IQ vid 3 års ålder	Ingen skillnad mellan grupperna, NS	Sen beh-start; median grav. Vecka 13+3
Le Donne, 2012	Tvärsnitt	N=74; 3 dagar postpartum		EPDS MADRS TAS	Korrelation alexitymi, depression och TPOak+, lågt ft4	
Matuszek, 2011	Fall-kontroll	N=28 TSH>2.5 GV 6-10	N=242 TSH<2.5 GV 6-10	Riskfaktorer för tyreoidasjukdom	53.6% hade riskfaktorer	Allmän screening rekommenderas
Mbah, 2011	Tvärsnitt	N=197 TSH, T4 Hela grav		Riskfaktorer för tyreoidasjukdom	HT korr med struma, vikt, GV, antal graviditeter	Riktad provtagning rekommenderas Nigeria

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Männistö, 2013	Retrospektiv kohort	N=3361, HT N=417, TTX	N=216901, ej tyreoidea-sjukdom	PE GD Preterm Sectio PE Preterm	OR 1.47 OR 1.57 OR 1.34 OR 1.31 OR 1.78 OR 1.81	Diagnosregister USA
Nambiar, 2011	Prospektiv kohort	TSH, T4, TPOak 1:a trim		MF	Assoc HT, TPO+ och MF	
Negro, 2011	Prospektiv kohort	N=245 TPOak+ 1:a trim	N=3348 TPOak- 1:a trim	14 maternella och neonatal komplikationer	Association preterm birth<GV34 och TPOak+, p=0.003, och neonatal distress, p=0.005	
Ozdemir, 2013	Fall-kontroll	N=13 HT TPOak+ N=21 HT TPOak-	N=92 ej HT, TPOak-	Preterm birth NICU-vård	Association HT, p=0.002	Turkiet
Potlukova, 2012	Tvärsnitt	N=5223		Ålder	5.63% HT, 10.74% TPOak+ Ingen association mellan ålder och tyreoideasjukdom	Tjeckien
Pradhan, 2013	Prospektiv kohort	Hypotyreos TPOak+(40%)	Hypotyreos TPOak-	MF tidigt MF sent Preterm Missbildning NICU	OR 3.1 OR 9.1 OR 2.6 OR 3.1 OR 5.3	Liten studie 56 TPOak+ vs 77 TPOak-
Saleh, 2013	Fall- kontroll	N=60 PPD	N=60 Friska	T3	Lägre T3 bland PPD, p=0.001	

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Su, 2011	Prospektiv kohort	N=1017 Hypotyreos  SCH		MF SGA Missbildning Preterm Neuroutveckling	OR 13.45 OR 9.05 OR 10.44 OR 3.32 OR 10.49	Kina
Suarez-Rodriguez, 2012	Prospektiv kohort	N=147 TSH, fT4 GV 37		McCarthys Scales of Children's Abilities vid 38 och 60 månaders ålder	Lågt fT4 associerat tillsign lägre kognitivt index, minne	
Sylvén, 2012	Tvärsnitt	n=347 TSH vid partus		Depressiva symtom 6 månader postpartum	OR=11.3 för PPD om TSH vid partus>4	
Thangaratinam 2011	SR med meta-analys	TPOak+	TPOak-	MF Preterm	OR 1.08 OR 2.07	36 kohort, fall-kontroll Minskad risk för MF och preterm med levotyroxinbeh (3 studier)
Torremante, 2011	Retrospektiv kohort	N=108 TPOak- Tyroxinbeh för T4 i övre normalområdet	Perinatalregister	Preterm birth	Sign. minskning från 7.1 till 4.4%	Tyskland
Tudela, 2012	Kohort	N=528 SCH N=584 TTX	N=23771 friska	GD	Ökad risk för GD vid SCH vs TTX och eutyroida, p=0.002	USA, 80% latino

Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Vadiveloo, 2013	Retrospektiv kohort	N=950 Tyroxin-behandlade		TSH under graviditet	55% förhöjt TSH i 1a trim Ökad tyroxindos i 60%	UK, TEARS Study
van de Boogaard, 2011	SR med meta-analys	SCH TPOak+	Normalt TSH TPOak-	PE, perinatal mortalitet Preterm, PPT	OR 1.7, 2,7 OR 1.9, 11.5	36 kohort, fall-kontroll. 2 RCT. Heterogena resultat.
van Mil, 2012	Prospektiv kohort	N=4894 TSH, T4 GV 14		Neonatalt huvudomfång	Association mellan lågt T4 och stort huvudomfång, p=0.001	Normalt TSH
Wang QW, 2011	Fall-kontroll	N=301	N=1455	TSH "self-sequential longitudinal reference intervals"		Bättre än trimester specifika som baseras på olika populationer av gravida för varje trimester. Kina
Wang S, 2012	Prospektiv kohort	N=756 SCH GV<13		MF HT, Preterm, blödning, Apgar	P=0.03 NS	Kina
Wasserman, 2012	Prospektiv kohort	N=1527 TPO+ TPO-		IQ vid 4 och 7 års ålder	Association mellan TPOak+ och lågt IQ 4 års ålder, P<0.04 7 år NS	USA, 82% afroamerikaner
Williams, 2012	Prospektiv kohort	n=38 GV<34, mild hypotyreos	n=105 GV<34, eutyroida	Kognition vid 5.5 års ålder	Association högt TSH och nedsatt kognition, p<0.05	UK



Författare, årtal	Design	Population	Kontroll	Utfallsmått	Effekt/resultat	Kommentar
Williams, 2013	Tvärsnitt	N=97 mor-barn-par GV>37, eutyroida		TPOak, TGak, TSH, T4 I navelsträng McCarthy Scales	Association lågt T4 I navelsträng och nedsatt cognition vid 5.5 års ålder	UK, jodinsufficiens i Skottland
Willoughby, 2013	Prospektiv kohort	N=79 Neonatal hypotyros el mor hypotyreos,	N=30 Friska	Kognition vid 9 och 14 års ålder	Autobiografiskt minne signifikant nedsatt vs kontroll	
Vissenberg, 2012	SR med meta-analys	Hypotyreos beh Hypertyreos beh SCH beh TPOak+ beh	Hypotyreos ej beh Hypertyreos ej beh SCH ej beh TPOak+ ej beh	MF Preterm Preterm PE Preterm, PE, MF Preterm	OR 0.19 OR 0.41 OR 0.23 OR 0.23 NS OR 0.32	Totalt 22 studier, varav 6 RCT
Yoshihara, 2012	Prospektiv kohort	Graves sjukdom MMI=1426 PTU=1578	N=1426 Ingen behandling 1:a trimestern	Fostermissbildningar	MMI 4.1% (p=0.002) PTU 1.9%, NS Kontroll 2.1%	Aplasia cutis congenita (7), omfalocele (6), GI- missbildningar (8) Japan

ATD=Anti-thyroid Drugs DM=diabetes mellitus, EPDS=Edinburgh Postnatal Depression Scale, GD=gestationsdiabetes, GV=graviditetsvecka, HG=hyperemesis gravidarum, HT=hypotyreos, LBW=Low Birth Weight, MADRS=Montgomery and Asberg Depression rating Scale, MF=missfall, MMI=methimazole, N=Number of Subjects, NS=Non-significant, OR=Odds Ratio, PE=preeklampsi, POMS=Profile of Mood States, PPD=postpartumdepression, PPT=postpartumtyreoidit, PSS=Percieved Stress Scale, PTU=propylthiouracil, QUALY=Quality-Adjusted Life-Year, RCT=Randomized Controlled Trial, SCH=Subclinical Hypotyreosis, SGA=Small for Gestational Age, SR=Systematisk Review, SS=signifikant skillnad, TAS=Toronto Alexithymia Scale, TG-ak=tyreoglobulin-antikroppar, TPO-ak=tyreoperoxidas-antikroppar, TSH=tyreoideastimulerande hormon, TTX=tyreotoxikos, T4=tyroxin



**Listan över de två riktlinjerna från Endocrine Society och American Thyroid Association samt de inkluderade artiklar från litteratursökningen (redovisas i Tabell 2)**

- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2543–65. **(Endocrine Society riktlinje)**
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2011. pp. 1081–125. **(American Thyroid Association riktlinje)**
- Akdemir N, Bilir C. Thyroid dysfunction in hyperemesis gravidarum: a study in Turkish pregnant women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011;12(3):140–3.
- Alavi A, Adabi K, Nekuie S, Jahromi EK, Solati M, Sobhani A, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies Association with Hypertensive Disorders during Pregnancy. *J Pregnancy.* 2012;2012:742695.
- Azizi F, Fereidoun A, Mehran L, Ladan M, Amouzegar A, Atieh A, et al. Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index. *Thyroid.* 2013 Mar;23(3):354–9.
- Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1143–7.
- Chen C-H, Xirasagar S, Lin C-C, Wang L-H, Kou YR, Lin H-C. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG.* 2011 Oct;118(11):1365–73.
- Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Holland N, Johnson C, Eskenazi B. Maternal Thyroid Function during the Second Half of Pregnancy and Child Neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 Months of Age. *J Thyroid Res.* 2011;2011:426427.
- Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):E22–8.
- Cruz I, Penín Álvarez M, Luna Cano R, García-Mayor RV. Treatment with fixed thyroxine doses in pregnant women with subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2012 May;59(5):284–7.
- Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(5):1536–46.
- Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VWV, Visser TJ, Visser W, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res.* 2011 Jun;69(5 Pt 1):454–9.
- Ghassabian A, Tiemeier H. Is measurement of maternal serum TSH sufficient screening in early pregnancy? A case for more randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Dec;77(6):802–5.

- Goel P, Kaur J, Saha PK, Tandon R, Devi L. Prevalence, associated risk factors and effects of hypothyroidism in pregnancy: a study from north India. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74(2):89–94.
- Groer MW, Vaughan JH. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2013 Jan;42(1):E26–32.
- He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2012 Oct;167(4):455–64.
- Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornis J, Garcia-Esteban R, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology.* 2013 Feb;24(1):150–7.
- Karagiannis G, Ashoor G, Maiz N, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at eleven to thirteen weeks of gestation and subsequent delivery of small for gestational age neonates. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1127–31.
- Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E, et al. First- and Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Hormones during Pregnancy in “Rhea” Mother-Child Cohort, Crete, Greece. *J Thyroid Res.* 2011;2011:490783.
- Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4464–72.
- Keshavarzi F, Yazdchi K, Rahimi M, Rezaei M, Farnia V, Davarinejad O, et al. Post partum depression and thyroid function. *Iran J Psychiatry.* 2011;6(3):117–20.
- Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, Li SX, Xu Y, Rivkees SA. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013 Jun;23(6):758–65.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):493–501.
- Le Donne M, Settineri S, Benvenga S. Early postpartum alexithymia and risk for depression: relationship with serum thyrotropin, free thyroid hormones and thyroid autoantibodies. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Apr;37(4):519–33.
- Matuszek B, Zakościelna K, Baszak-Radomańska E, Pyzik A, Nowakowski A. Universal screening as a recommendation for thyroid tests in pregnant women. *Ann Agric Environ Med.* 2011 Dec;18(2):375–9.
- Mbah AU, Ejim EC, Onodugo OD, Ezugwu FO, Eze MI, Nkwo PO, et al. Two logistic models for the prediction of hypothyroidism in pregnancy. *BMC Res Notes.* 2011;4:205.
- Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):2725–33.
- Nambiar V, Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Kamalanathan S, Bandgar TR, et al. Prevalence and impact of thyroid disorders on maternal outcome in asian-Indian pregnant women. *J Thyroid Res.* 2011;2011:429097.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):E920–4.
- Ozdemir H, Akman I, Coskun S, Demirel U, Turan S, Bereket A, et al. Maternal thyroid dysfunction and neonatal thyroid problems. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:987843.

- Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1945–52.
- Pradhan M, Anand B, Singh N, Mehrotra M. Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism: its effect on pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Apr;26(6):581–3.
- Saleh E-S, El-Bahei W, Del El-Hadidy MA, Zayed A. Predictors of postpartum depression in a sample of Egyptian women. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:15–24.
- Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3234–41.
- Suárez-Rodríguez M, Azcona-San Julián C, Alzina de Aguilar V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Int J Dev Neurosci.* 2012 Oct;30(6):435–8.
- Sylvén SM, Elenis E, Michelakos T, Larsson A, Olovsson M, Poromaa IS, et al. Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Nov 5.
- 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.
- Torremante P, Flock F, Kirschner W. Free thyroxine level in the high normal reference range prescribed for nonpregnant women may reduce the preterm delivery rate in multiparous. *J Thyroid Res.* 2011;2011:905734.
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2012 Jun;119(5):983–8.
- Vadiveloo T, Mires GJ, Donnan PT, Leese GP. Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):466–71.
- van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011 Sep;17(5):605–19.
- van Mil NH, Steegers-Theunissen RPM, Bongers-Schokking JJ, Marroun El H, Ghassabian A, Hofman A, et al. Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and growth of the fetal and infant head. *Reprod Sci.* 2012 Dec;19(12):1315–22.
- Wang Q-W, Yu B, Huang R-P, Cao F, Zhu Z-Q, Sun D-C, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: the advantage of self-sequential longitudinal reference intervals. *Arch Med Sci.* 2011 Aug;7(4):679–84.
- Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2012 Mar;35(3):322–5.
- Wasserman EE, Pillion JP, Duggan A, Nelson K, Rohde C, Seaberg EC, et al. Childhood IQ, hearing loss, and maternal thyroid autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project. *Pediatr Res.* 2012 Nov;72(5):525–30.
- Williams F, Watson J, Ogston S, Hume R, Willatts P, Visser T, et al. Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born  $\leq 34$  weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1977–85.

- Williams FLR, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P. Maternal and Umbilical Cord Levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in Term Infants and Neurodevelopmental Outcome at 5.5 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):829–38.
- Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet J. Effects of early thyroid hormone deficiency on children's autobiographical memory performance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013 Apr;19(4):419–29.
- Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012 Jul;18(4):360–73.
- Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2396–403.