

# SFOG-råd: Tyreoidesjukdom i samband med infertilitet och habituell abort

Dessa råd gäller de speciella överväganden som behövs i samband med infertilitet och habituell abort. För handläggning av tyreoidearubbningar i samband med graviditet, se SFOG's råd på [www.sfog.se](http://www.sfog.se)<sup>1</sup>

Generellt kan tyroxinbehandling motiveras om det ger en positiv effekt på barnets utveckling eller på graviditetsutfallet.

Både hypotyreos och hypertyreos kan negativt påverka utfallet av en graviditet. Hur det påverkar chansen till att bli gravid är inte fullständigt klarlagt.

Två stora randomiserade, prospektiva placebokontrollerade studier<sup>2,3</sup> har visat att tyroxinbehandling vid subklinisk hypotyreos (= TSH är förhöjt samtidigt som fritt tyroxin (fT4) ligger inom referensområdet) i början av graviditeten inte har någon påvisbar positiv inverkan på barnets neurokognitiva utveckling. Inte heller fann man någon effekt av tyroxinbehandling på graviditetskomplikationer (missfall, prematur förlossning) i den ena av dessa studier där detta undersöktes<sup>2</sup>.

American Thyroid Association (ATA) har 2017 reviderat sina riktlinjer<sup>4</sup> och anger att gravida kvinnor med subklinisk hypotyreos, trots avsaknad av säkerställd behandlingsvinst, även fortsättningsvis i vissa situationer bör behandlas med tyroxin. Det gäller särskilt kvinnor med påvisbara tyreoperoxidasantikroppar (TPOAk), en riskfaktor för graviditetskomplikationer såsom missfall och förtidsbörd.

Det vetenskapliga underlaget för att subklinisk hypotyreos är associerad med **infertilitet** är dock otillräckligt, liksom att behandling av kvinnor med TSH-nivåer mellan >2,5 och 4,0 mIU/L samt negativa TPOAk skulle vara förknippat med ökad chans till graviditet. Evidensläget är även svagt gällande om tyroxinbehandling kan förbättra utfallet hos

eutyroida kvinnor som har TPOAk och en randomiserad studie finns som inte visar någon fördel med behandling av denna patientgrupp<sup>5</sup>. Ytterligare en stor dubbel blind placebokontrollerad studie, inkluderande kvinnor med TPOAk och anamnes på missfall eller infertilitet, kunde inte påvisa någon fördel med Levotyroxinbehandling<sup>6</sup>. TPOAk positivitet indikerar ett inflammatoriskt tillstånd i tyreoidea som vid ökad belastning, såsom graviditet eller hormonstimulering i samband med **IVF behandling**<sup>7</sup>, kan medföra en underfunktion. Tyroxinbehandling kan därför övervägas till kvinnor i denna undergrupp om IVF-behandling planeras (svag rekommendation, låg kvalitet på evidens).

Kvinnor med **upprepade missfall** blir som regel lätt gravida och har primärt inte någon infertilitetsproblematik. ATA anger i sina riktlinjer<sup>3</sup> att det vetenskapliga stödet för tyroxinbehandling av eutyroida kvinnor med förekomst av TPOAk är otillräcklig men att behandling med en låg dos tyroxin (25-50 µg) kan övervägas i vissa fall. ESHRE däremot, har i sina riktlinjer<sup>8</sup> gällande behandling av **upprepade missfall** rekommenderat att tyroxinbehandling till euthyroida kvinnor med TPOAk endast ska ske inom ramen för kliniska studier.

Liksom de tidigare SFOG-råden för utredning och behandling av tyreoidearubbnings hos gravida<sup>1</sup>, har dessa råd utarbetats i samarbete mellan SFOG:s arbetsgrupper Fert-ARG, Endokrin-ARG, MHÖL gruppen samt medlemmar från Endokrinologföreningen.

## Referenser:

<sup>1</sup> SFOG råd Tyreoideasjukdom i samband med graviditet

<sup>2</sup> Lazarus JH et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;366(6):493-501.

<sup>3</sup> Casey BM et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. N

Engl J Med 2017;376(9):815- 825.

<sup>4</sup>Alexander EK et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Post partum. Thyroid 2017;27(3):315-389.

<sup>5</sup> Wang H et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318(22):2190-2198

<sup>6</sup> Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1316-1325. doi: 10.1056/NEJMoa1812537. Epub 2019 Mar 23.

<sup>7</sup> Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. Eur J Endocrinol. 2015; 173: 417-24.

<sup>8</sup> Guideline on the management of recurrent pregnancy loss ESHRE 2017.

## Råd

Provtagning med TSH och fritt T4 (fT4) rekommenderas för alla kvinnor som utreds för infertilitet och habituell abort.

Den övre referensgränsen för TSH är densamma som för icke infertila, vanligen 4,0 mIE/L<sup>4</sup>. Andra referensgränser kan förekomma beroende på metod och laboratorium.

Doseringen av tyroxin förenklas och baseras endast på graden av TSH-förhöjning, oberoende av kvinnans vikt.

TPOAk tas ej rutinmässigt vid första provtagningen vid utredning av infertilitet och habituell abort.

*Eftersom evidensläget är oklart kan man överväga att provta för TPO-ak om IVF planeras och om TSH ligger mellan >2,5 och 4,0. Andra*

*referensgränser förekommer beroende på metod och laboratorium.*

## **Provtagning**

Provtagning för TSH och fT4 genomförs på alla kvinnor som söker för infertilitet och habituell abort.

Vid TSH 0,4-4,0, ingen ytterligare provtagning.

Vid TSH >4,0 omkontrolleras TSH och fT4

Vid TSH <0,4 omkontrolleras TSH och fT4 och kompletteras med TRAk.

TRAk (= antikroppar som stimulerar sköldkörteln till överproduktion av tyreoidhormon) tas vid första besöket på kvinnor med aktiv giftstruma och på de som tidigare genomgått behandling för giftstruma oavsett om de nu står på tyroxinbehandling eller ej (se avsnitt IVa).

Beslut om initiering av tyroxinbehandling ska alltid baseras på minst två provtagningar.

## **Referensintervall för TSH vid *infertilitet***

0,4-4,0 mIE/L.

Andra referensgränser förekommer beroende på metod och laboratorium.

# Handläggning *infertilitet*

## I. TSH inom referensintervallet

Vid TSH 0,4-4,0 mIE/L behövs ingen ytterligare provtagning.

Om fT4 ligger utanför referensområdet medan TSH är normalt bör också förnyad provtagning ske och vid kvarstående avvikelse konsulteras endokrinolog. Vid undervikt och energibrist ses ofta lågt fT4 men normalt TSH. Ett sådan funktionell rubbning ska **inte** behandlas med Levaxin.

## II. Nydiagnostiserad hypotyreoos under infertilitetsutredningen (se flödesschema)

Handläggs vanligen av gynekolog eller allmänläkare.

### A TSH 4,1-19,9 mIE/L, oavsett TPOAk status

Starta behandling med 50 µg tyroxin dagligen. Uppföljning med provtagning för TSH och fT4 efter 4-6 veckor. Justera tyroxindosen i steg om 25 µg/dag så att TSH ligger inom referensintervallet. Undvik fT4-nivåer över referensgränsen. Målvärde TSH 0,4-2,5 mIU/L. Avvakta med fertilitetsbehandling till målvärdet är uppnått. (Stark rekommendation, moderat kvalitet på evidens).

**B. TSH  $\geq$ 20 mIE/L** Sätt omgående in behandling med tyroxin 50 µg dagligen. Konsultera endokrinolog för vidare handläggning och uppföljning. Avvakta med fertilitetsbehandling till målvärdet är uppnått.

**Om patienten blir gravid rekommenderas hon öka veckodosen tyroxin från 7 till 9 ordinarie dygnsdoser så snart graviditeten konstaterats.**

Det är särskilt viktigt att denna dosökning sker hos kvinnor med bortopererad sköldkörtel. Första provtagning TSH och fT4 sker 3-4 veckor efter doshöjning. Vid samma tillfälle tas dessutom TRAk på kvinnor med tidigare giftstruma (se avsnitt IVa). Fortsatt behandling sker enligt riktlinjer för gravida, se [www.sfog.se](http://www.sfog.se).

## **Fortsatt behandling efter graviditet hos patienter som fått Levaxin i samband med fertilitetsbehandling**

Om TSH 4,1-9,9 mIE/L avslutas behandling efter graviditet eller avslutad fertilitetsbehandling. Uppföljande kontroller via VC.

Om TSH 4,1-9,9 mIE/L och förekomst av TPOAk minskas Levaxin med 25 µg och fortsatt uppföljning sker via VC.

Om TSH  $\geq$ 10,0 minskas Levaxin med 25 µg och fortsatt uppföljning sker via VC.

## **III. Känd tyroxinsubstituerad hypotyreos**

Handläggs av ordinarie läkare eller gynekolog enligt lokal organisation.

Det är en fördel om hypotyreosjukdomen är välreglerad inför graviditet. Målvärde 0,4-2,5 mIE/L. Bristande följsamhet till medicineringen är en inte helt ovanlig förklaring till ett förhöjt TSH-värde.

## **TSH inom referensintervallet 0,4-2,5 mIE/L**

Ingen ytterligare provtagning om TSH ligger inom målintervallet. Årlig kontroll av TSH, fT4.

## **TSH 4,1-19,9 mIE/L**

Tyroxindosen höjs med 25 µg dagligen. TSH och fT4 tas efter 4-6 veckor. Justera tyroxindosen i steg om 25 µg/dag så att TSH ligger inom referensintervallet. Undvik fT4-nivåer över referensgränsen.

Avvakta med fertilitetsbehandling till målvärde är uppnått.

## **TSH $\geq$ 20 mIE/L**

Konsultera endokrinolog som sedan ansvarar för vidare handläggning och uppföljning.

## **TRAk positiv**

Handläggs av endokrinolog. Se avsnitt IVa.

## **TSH under referensgränsen:**

Sänk tyroxindosen med 25 µg dagligen om fT4 är förhöjt. Om TSH <0,4 med fT4 normalt minska med 25 µg varannan dag och fT4 tas efter 4-6 veckor. Dosjustering vid behov.

**Efter avslutad infertilitetsbehandling / graviditet.** Uppföljning hos ordinarie läkare.

## **IVa. Tidigare genomgången Graves sjukdom, hos nu frisk kvinna**

Hos friska kvinnor med anamnes på giftstruma tas utöver TSH och fT4 även TRAk. TRAk-nivåerna kan trots tidigare behandling kvarstå

förhöjda, särskilt om kvinnan behandlats kirurgiskt eller med radiojod.

## **Normala nivåer av TRAk, TSH och fT4**

Ingen ytterligare provtagning.

## **Avvikande nivåer av tyreoidhormoner**

Se avsnitt om nyupptäckt hypotyreos respektive nyupptäckt tyreotoxikos.

## **Förhöjt TRAk**

Konsultera endokrinolog.

## **IVb. Aktuell tyreotoxikos med tyreostatikabehandling**

Handläggs av endokrinolog enligt lokal organisation.

Fertilitetsbehandlingen skjuts upp tills behandlingen av tyreotoxikosen är avslutad.

## **V. Obehandlade kvinnor med påvisade TPOAk**

Kvinnor med kända TPOAk ska informeras om risken att insjukna i tyreoidesjukdom senare i livet. Utöver den provtagning som sker enligt avsnitt II, bör om kvinnan blir gravid, TSH och fT4 kontrolleras 6 månader postpartum (oftast på vårdcentral).

Kvinnor med TPOAk ska informeras om att söka läkare vid symptom tydande på sköldkörteldysfunktion (oförklarlig trötthet, hjärklappning, uttalade viktförändringar, depression m.m.)

*Enligt ATA's riktlinjer kan tyroxinbehandling övervägas hos kvinnor med tidigare påvisade TPOAk om TSH vid upprepad provtagning är mellan*



>2,5-4,0 mIE/L (svag rekommendation, låg kvalitet på evidens).

## VI Handläggning vid *habituell abort*

TPOAk är en känd riskmarkör för framtida hypotyreos och utveckling av övergående postpartumtyreoidit.

Förekomst av TPOAk är associerad med en ökad risk för upprepade spontanta missfall och har även associerats med prematurbörd.

Kvinnor med upprepade missfall är inte infertila och genomgår som regel inte någon hormonell behandling som kan påverka tyroideafunktionen. Då det vetenskapliga underlaget för behandling av euthyroida kvinnor med positivitet för TPOAk är otillräckligt har ESHRE i sina riktlinjer gällande behandling av upprepade missfall rekommenderat att tyroxinbehandling till euthyroida kvinnor med TPOAk endast skall ske inom ramen för kliniska studier.

*ATA anser att det vetenskapliga stödet för tyroxinbehandling av eutyroida kvinnor med positivitet för TPOAk är otillräcklig men att behandling med en låg dos tyroxin (25-50 µg) kan övervägas i vissa fall (svag rekommendation, låg kvalitet på evidens).*

## Referensintervall för TSH vid *habituell abort*

0,4-4,0 mIE/L

0,4-2,5 mIE/L om kvinnan sedan tidigare behandlas för hypotyreos.

Andra referensgränser förekommer beroende på metod och laboratorium.

# Nydiagnostiserad hypothyreos eller hyperthyreos under utredning av habituell abort.

Se punkt II-IV

## Appendix

### Jodbehov under graviditet

Icke gravida kvinnor rekommenderas inta 150 µg jod/dygn. Gravida föreslås inta 175-250 µg/dygn och använda joderat salt. Jodbehovet är ökat under graviditet och intaget av jod bör vara högre än för icke-gravida. Vid misstanke om bristfällig nutrition bör ett kosttillskott av jod på 150 µg/dag övervägas. Multivitaminpreparat för gravida innehåller ofta jodtillskott.

### Att bevaka inför framtida revidering

Evidensläget gällande behandling av subklinisk hypothyreos i samband med infertilitet och habituella aborter är fortfarande svagt. Det pågår studier som i framtiden kan komma att stärka och förändra bevisläget.

SFOG-råden kommer vid behov att revideras om nya evidens framkommer.

### Arbetsgruppens deltagare:

**Från Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG)**

### För Fert ARG

Anna Karin Lind, Med Dr, Medicinsk chef, Livio, Göteborg

Elizabeth Nedstrand, Med Dr, Överläkare, Kvinnokliniken  
Universitetssjukhuset, Linköping

Johannes Gudmundsson, Överläkare, Kvinnokliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala

Kjell Wångren, Docent, Överläkare, Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Lennart Blomqvist, Överläkare, Kvinnokliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Åsa Magnusson, Med Dr, Överläkare, Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

### **För Endokrin ARG**

Angelica Lindén Hirschberg, Professor, Överläkare, Kliniken för Gynekologi och Reproduktionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

### **För MHÖL gruppen**

Ann-Christine Nilsson, Mödrahälsovårdsöverläkare, Universitetssjukhuset, Örebro.

### **Från Svenska Endokrinologföreningen**

Helena Filipsson Nyström, Docent, Överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Jan Calissendorff, Med dr, Överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.