



VERLOSKUNDIG SAMENWERKINGS VERBAND
ZOETERMEER

Ketenprotocol

Schildklierziekte in de zwangerschap

Oorspronkelijke Auteurs versie 1.0:

Henk Waanders

Marieke Frasa

Yvette Heijnen-van den Berg

Mei Lie Lim

Datum goedkeuring : oktober 2018

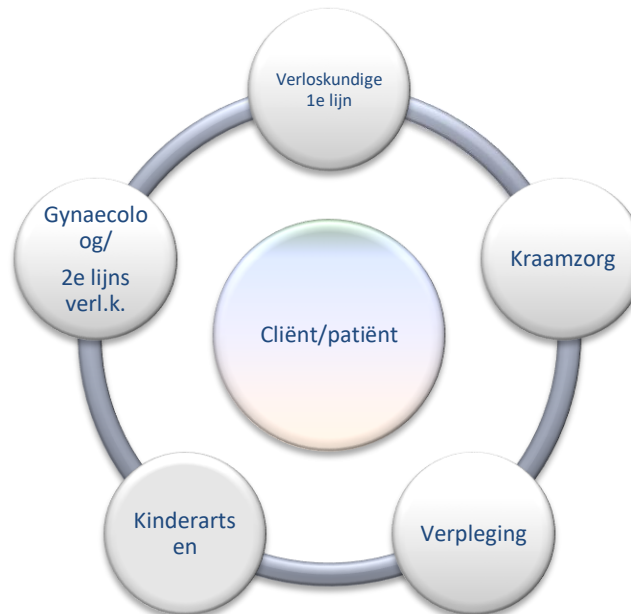
Laatste herziening door : Mei Lie Lim

Versie 3.0 goedgekeurd op : 15 maart 2022

Algemeen

Het Verloskundig Samenwerkings Verband Zoetermeer (VSV Zoetermeer) is in 2012 formeel opgericht ter verbetering van de verloskundige zorg in Zoetermeer. Het uitgangspunt is het bieden van een samenhangend zorgtraject waarbij alle ketenpartners verantwoordelijk zijn binnen hun eigen domein.

Stroomdiagram verloskundige keten



Doel van dit protocol

Inzicht krijgen in schildklierziekten in de zwangerschap
Behandeling tijdens de zwangerschap, kraambed en beleid neonaat

Uitgangspunten

Helderheid krijgen betreffende verschillende schildklieraandoeningen en het beleid rondom de zwangerschap en postpartum.

Betrokken disciplines bij dit protocol

Verloskundigen 1^e lijn
Verloskundigen 2^e lijn
Gynaecologen
Kinderartsen
Internisten
Huisartsen
Klinisch chemicus

Inleiding

Tot ongeveer 20-24 weken zwangerschap heeft het kind schildklierhormoon van de moeder nodig voor zijn/haar ontwikkeling. Vooral voor de ontwikkeling van de hersenen van het kind is voldoende schildklierhormoon nodig. Vanaf circa 20 weken gaat het kind zelf schildklierhormoon aanmaken.

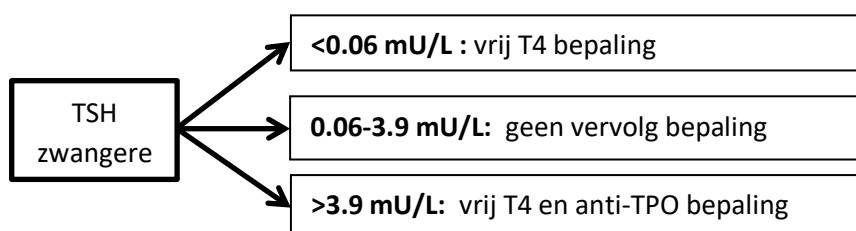
De schildklierhuishouding verandert onder invloed van de zwangerschap, onder meer door de veranderde metabole behoefte. Er is een toename van totale T4 en TBG (Thyroxine-Bindend Globuline). De schildklier activiteit wordt in de zwangerschap gestimuleerd door β -HCG, hierdoor daalt het TSH (Thyroid Stimulerend Hormoon) in het eerste trimester.

Selectieve screening

Serum TSH waarde bepaling wordt preconceptioneel, of vroeg in de zwangerschap, aanbevolen bij vrouwen met een hoog risico op een schildklierfunctiestoornis:

- Schildklierfunctiestoornis en/of schildklierchirurgie in de voorgeschiedenis
- Positieve schildklierantistoffen
- Symptomen of klinische tekenen van hypothyreoïdie
- Diabetes mellitus type I
- Meerdere miskramen of vroegtijdige bevallingen in de voorgeschiedenis
- auto-immuun ziekten zoals vitiligo, bijnierinsufficiëntie, hypoparathyreoïdie, atrofische gastritis, pernicieuze anemie, systemische sclerose, systemische lupus erythematodes (SLE), syndroom van Sjögren
- Eerdere bestraling van hoofd of nek
- Vrouwen behandeld met amiodaron of lithium
- Recente (in de laatste 6 weken) blootstelling aan jodium bevattende radiologische contrastagentia
- BMI > 40

Analyse bloed zwangeren 12^e week (vervolg door laboratorium LLZ, mits aangevraagd op roze labformulier)



We onderscheiden de volgende situaties, uitgaande van zwangeren of patiënten die zwanger willen worden:

- A. subklinische hypothyreoïdie
- B. hypothyreoïdie
- C. hyperthyreoïdi

A. Subklinische hypothyreoïdie

Er is sprake van een afwijkend TSH met een normaal vrije T4 (**referentie LLZ**: FT4 12-21 pmol/l, voor zwangerschap bij Am 12 weken). Dit kan een bekende patiënte zijn, of het resultaat van de selectieve screening.

Het beleid is afhankelijk van de hoogte van het TSH en of er anti-TPO antistoffen (referentiewaarde LLZ < 25 IU/mL) aanwezig zijn.

De referentiewaarde van TSH bij zwangeren ligt iets lager dan bij niet-zwangeren. Derhalve wordt geadviseerd om bij de aanvraag van TSH aan te geven op de laboratoriumaanvraag dat het een zwangere betreft en bij het RHMDC (LLZ/RdG)-laboratorium middels aanvraag van het specifieke pakket TSH 12^e weeks zwangere (in Zorgdomein of op een roze lab formulier). De klinische interpretatie is in een stroomdiagram (figuur 1) weergegeven. Dit bevat de recente richtlijnen van de Amerikaanse schildklier associatie (ATA, 2017). Hierbij is een belangrijke plaats voor het wel of niet aanwezig zijn van anti-TPO antistoffen.

TPO-antistoffen binden aan de eigen schildkliercellen waardoor deze worden afgebroken. De antistoffen vernietigen de schildkliercellen waardoor de schildklier te weinig of geen hormoon meer aanmaakt. Er ontstaat een hypothyreoïdie. Dit is het geval bij de ziekte van Hashimoto.

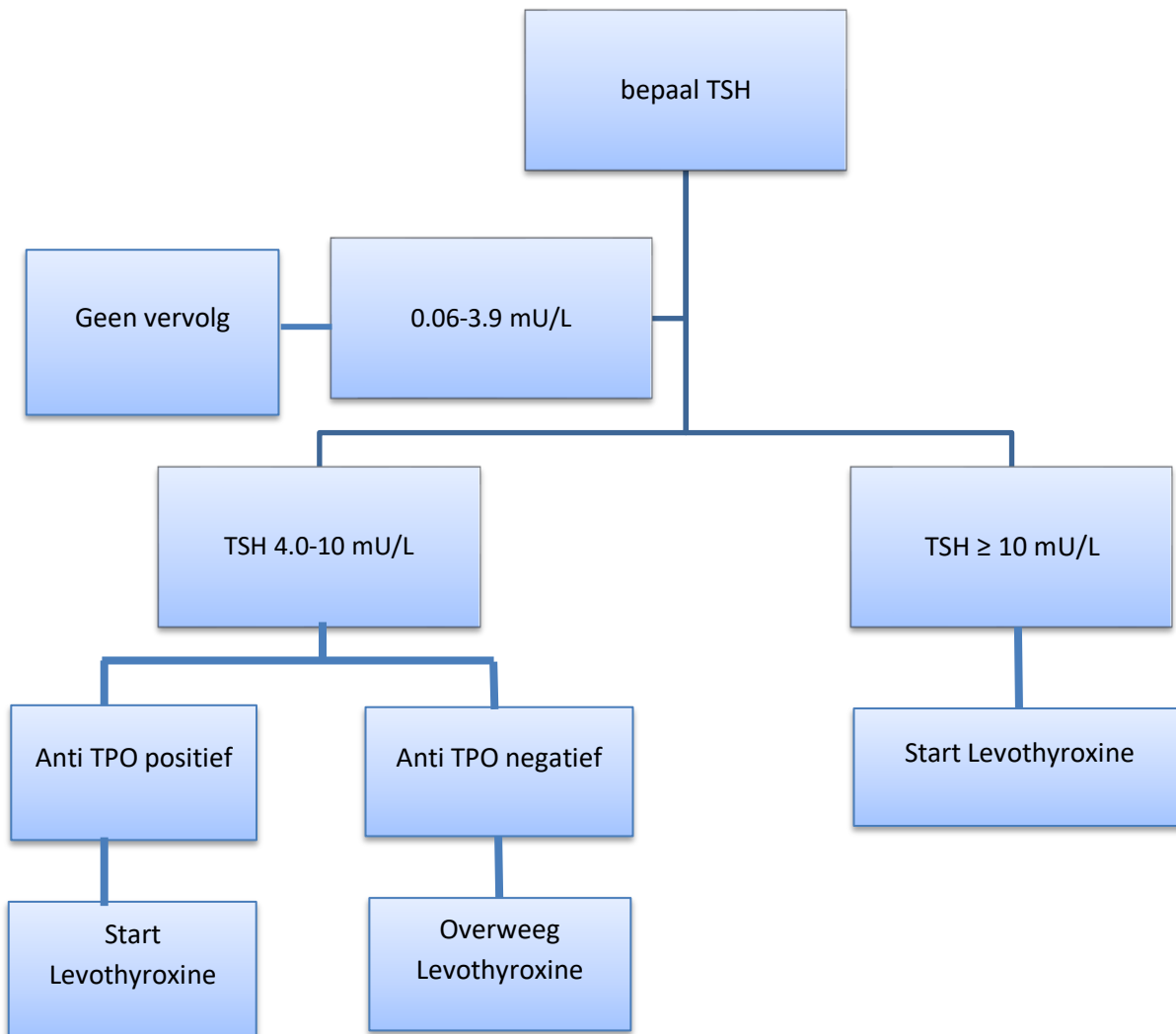
TPO-antistoffen komen echter ook voor bij schildklierpatiënten met de ziekte van Graves en andere schildklierandoeningen. Deze antistoffen kan men verder bij zich dragen zonder een schildklierstoornis te ontwikkelen, en heeft geen invloed op de schildklierwerking van de foetus. Bij een sterk verhoogd TSH ≥ 10 mU/l is behandeling noodzakelijk ongeacht de aanwezigheid van anti-TPO antistoffen.

Bij lagere waarden: zie figuur 1. Het starten van een behandeling dient het liefst zo vroeg mogelijk aan te vangen, aangezien de foetus in de eerste 16 weken geen eigen schildklierhormoon productie heeft.

Beleid bij subklinische hypothyreoïdie:

- Het overwegen van behandeling, en de behandeling van een subklinische hypothyreoïdie bij zwangeren dient plaats te vinden in de 2e lijn, bij een in deze behandeling ervaren internist.
- Voorkeur behandeling te starten zo spoedig mogelijk, liefst voor 14 weken
- Indien indicatie voor starten behandeling, via gynaecoloog alvast R/levothyroxine 50mcg 1dd1 voorschrijven. Deze zal vervolgens een consult bij de internist regelen
- Zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie, die initieel niet worden behandeld, dienen gecontroleerd te worden op progressie van subklinische naar klinische hypothyreoïdie, waarbij het advies is om de bepaling van serum TSH en FT4, minimaal eenmaal te herhalen 4 weken na de eerste afname.
- Indien geen behandelindicatie: postpartum geen follow up noodzakelijk.

Figuur 1: flowchart screening hoogrisico zwangeren.



Hypothyreoïdie

Als de schildklier te weinig schildklierhormoon maakt, is er sprake van een hypothyreoïdie. Oorzaken zijn o.a. aangeboren hypothyreoïdie, ziekte van Hashimoto, na thyreoïdectomie (partieel of geheel), na behandeling van radioactief jodium, na halsbestraling, na thyreoïditis. Symptomatologie wordt vaak gemaskeerd door de hypermetabole status van de zwangerschap. Bij kouwelijkheid, lethargie, obstipatie, haaruitval en brokkelige nagels moet aan een inadequate schildklierfunctie worden gedacht.

Beleid bij hypothyreoïdie:

Voor vrouwen met een bekende hypothyreoïdie, die al voor de graviditeit met levothyroxine behandeld worden, geldt het volgende:

- Ophogen dosering levothyroxine met 25-30% direct bij een positieve zwangerschapstest. In de praktijk betekent dit 2 tabletten per week extra, van de gebruikte dagdosis. Vaker (à 4 wk tot de 20^e week, nadien minder frequent) follow-up serumbepalingen (via de huisarts of internist) dan voor de zwangerschap.
- Indien de patiënte al een hoge dosis levothyroxine heeft, met een TSH < 1,5, kan een minder forse verhoging van dosis mogelijk zijn.
- Prenatale controles via 1e lijns verloskundige, indien er geen andere medische indicatie is.
- TSHR-as bepalen bij routine zwangeren lab aanvraag, bij M.Graves in anamnese of bij iatrogene hypothyreoïdie (door operatie of radioactief jodium).
- Indicatie voor GUO bij TSHR-as > 1.8 IU/L in 1^e trimester.
- Evt. verwijzing internist. Belang van goede instelling preconceptioneel en 1e trimester (zie onder: gevolgen)
- Streefwaarde met substitutie: TSH 1 - 2.5 mU/L
- Zwangere vrouwen met positieve TPO-antistoffen (ziekte van Hashimoto) zonder medicatie controleren op TSH en FT4 en TSH receptor antistoffen (TSHR-as) bij 12 wk. Indien TSHR-as > 0.6 IU/l zie TSHR-as.

Gevolgen voor de zwangerschap bij onvoldoende substitutie:

- Hoger risico op zowel zwangerschapscomplicaties als schadelijke effecten op de neurocognitieve ontwikkeling van de foetus.
- Groter risico op vroeggeboorte en laag geboortegewicht
- Groter risico op miskraam bij niet adequaat behandelde klinische hypothyreoïdie (60%)
- Zwangerschapshypertensie (22%)
- Verhoogd risico op foetale sterfte

Beleid Postpartum

- Postpartum kan de dosering levothyroxine terug worden gebracht naar de dosering van voor de zwangerschap.
- Borstvoeding niet gecontraïndiceerd.
- Controle schildklierfunctie postpartum: 6 weken nadat de dosis is aangepast. Pas zo nodig de dosering levothyroxine aan.

Neonaat

Indien moeder van pasgeborene een schildklierandoening had of heeft, moet de vraag gesteld worden: Is er, of was er sprake van een maternale auto-immuun hyperthyreoïdie (de ziekte van Graves)? Er zijn dan een drietal mogelijkheden:

1. Zo ja, is (zijn) dan tijdens deze zwangerschap TSHR-as concentraties gemeten en zo ja wat was/waren de uitslagen?
2. Indien onbekend; dan is het risico voor de pasgeborene onduidelijk en moet men uitgaan van “worst case” scenario: status na de ziekte van Graves met hoge concentratie TSHR-as.
3. Zo nee: Het risico op het ontstaan van neonatale hyperthyreoïdie is nihil. (Uitzondering: de pasgeborene van een moeder met een erfelijke vorm van hyperthyreoïdie t.g.v. een activerende TSHR gen. Dan is het advies: overleg met kinderarts-endocrinoloog. (Verder beleid zie stroomschema

In situatie 1 (Indien er tijdens deze zwangerschap TSHR-as concentratie is gemeten) zijn er een drietal mogelijkheden naar aanleiding van het laatst gemeten TSHR-as concentratie:

- A. Als > 3 maal bovengrens van het referentie interval, dan HOOG risico voor de pasgeborene. Dan advies beleid A.
- B. Als $>$ bovengrens van het referentie interval, maar ≤ 3 x bovengrens, dan onzeker risico voor de pasgeborene. Dan advies beleid B
- C. Als \leq bovengrens van het referentie interval, dan LAAG risico voor de pasgeborene. Dan advies: beleid C.

In situatie 2 (als onbekend is wat de TSHR-as waren en of onduidelijkheid of er sprake was van Graves bij moeder) is het advies te kiezen voor beleid B, of zelfs voor beleid A.

Beleid A:

Opname ter observatie

NS bloed: TSH, FT4 en TSHR-as (CITO). Als geen NS bloed beschikbaar, dan bloedafname 1^e levensuren

Op dag 3 (48-72 uur pp), dag 5 (96-120 uur pp), dag 10-14 en leeftijd 4 weken: Anamnese, lichamelijk onderzoek en lab onderzoek: TSH en FT4

Als TSHR-as \leq bovengrens ref. interval, dan ontslag; alleen nog poliklinische controle op leeftijd 4 weken met controle lab TSH, FT4.

Als TSHR-as > bovengrens, maar \leq 3 maal bovengrens RI, dan ontslag verdere poliklinische controles: (dag 3, 5, 10-14 en leeftijd 4 weken: anamnese, lichamelijk onderzoek en lab-onderzoek: TSH en FT4)
Als TSHR-as > 3 x bovengrens RI of uitslag niet bekend, maar op dag 5 en 10-14 klinisch en biochemisch euthyreoot, dan verdere controles poliklinisch; overweeg extra laboratorium controle op leeftijd 3 weken.

Beleid B:

Als beleid A, echter, GEEN opname.

NS bloed: TSH, FT4 en TSHR-as (CITO). Als geen NS bloed beschikbaar, dan bloedafname 1^e levensuren

Op dag 3 (48-72 uur pp), dag 5 (96-120 uur pp), dag 10-14 en leeftijd 4 weken: Anamnese, lichamelijk onderzoek en lab-onderzoek: TSH en FT4.

Als TSHR-as \leq bovengrens ref. interval, dan ontslag; alleen nog poliklinische controle op leeftijd 4 weken met controle lab TSH, FT4.

Als TSHR-as > bovengrens, maar \leq 3 maal bovengrens RI, dan ontslag verdere poliklinische controles: (dag 3, 5, 10-14 en leeftijd 4 weken: Anamnese, lichamelijk onderzoek en lab-onderzoek: TSH en FT4)
Als TSHR-as > 3 x bovengrens RI of uitslag niet bekend, maar op dag 5 en 10-14 klinisch en biochemisch euthyreoot, dan verdere controles poliklinisch; overweeg extra lab-controle op leeftijd 3 weken

Beleid C:

Geen aanvullend onderzoek.

Lichamelijk onderzoek neonaat door kinderarts

Symptomen van hypothyreoïdie bij neonaat:

Vergrote achterste fontanel

Hypotonie, inactiviteit

Grote tong

Droge huid

Navelbreuk

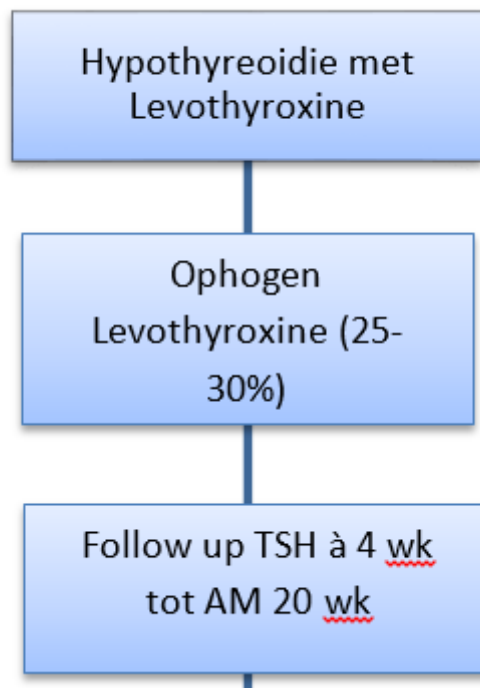
Voedingsproblemen

Obstipatie

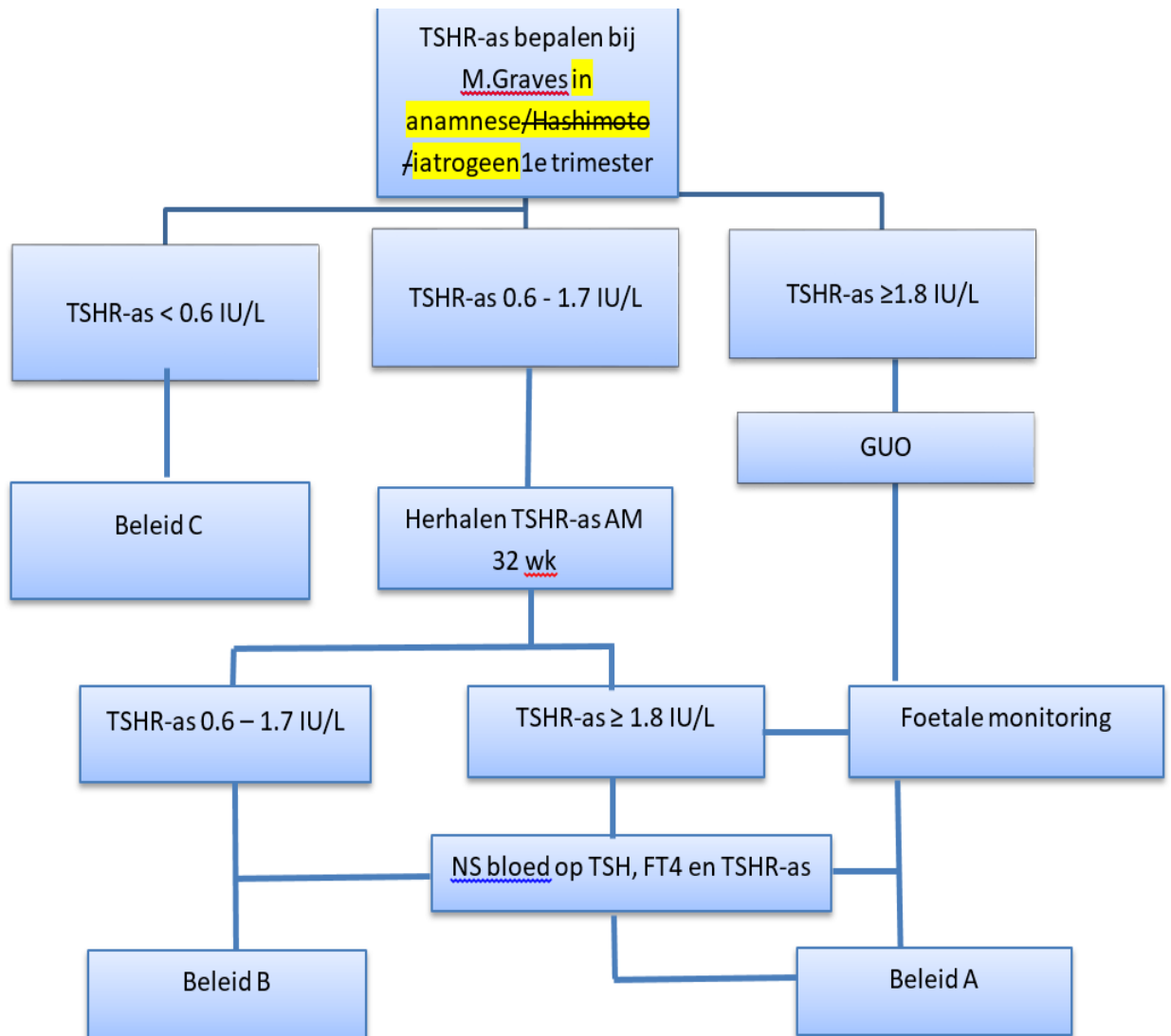
“niet fysiologische” icterus

Behandeling: levothyroxine

Figuur 2a. Flowchart hypothyreoidie



Figuur 2b.



B. Hyperthyreoïdie

Als de schildklier te veel schildklierhormoon aanmaakt is er sprake van een hyperthyreoïdie. Soms is dit tijdelijk en gaat de schildklier weer normaal werken. In sommige gevallen gaat de schildklier hierna te weinig schildklierhormoon maken en is er dan sprake van een hypothyreoïdie.

Oorzaken zijn o.a. M. Graves (auto-immuunziekte, 0.1-1.0% voorkomend), ziekte van Plummer (multinodulair struma), subacute thyreoïditis (ziekte van Quervain), thyreotoxische crisis (schildklierstorm). Vele klassieke symptomen zoals warmte-intolerantie, moeheid, emotionele labiliteit, misselijkheid en tachycardie komen ook voor in de normale zwangerschap. Excessief gewichtsverlies en een hartfrequentie >100 sl/min zijn vrij specifiek voor hyperthyreoïdie. Andere symptomen die voorkomen zijn diarree, proximale spierzwakte, struma en exofthalmus.

Gevolgen in de zwangerschap

Meest voorkomende hyperthyreoïdie is de M. Graves. In het eerste trimester van de zwangerschap kunnen echter zowel bij normale zwangerschappen als bij zwangeren met hyperemesis gravidarum verlaagde serumwaarden voor TSH en verhoogde serumwaarden voor vrij T4 gevonden worden. Er zijn TSHR-as aanwezig, die de placenta passeren en de foetale schildklierfunctie kunnen beïnvloeden. Er kan in zeldzame gevallen een foetale en/of een neonatale hyperthyreoïdie optreden (1-5%). Deze antistoffen kunnen bij de moeder in het bloed aanwezig blijven, ook wanneer de hyperthyreoïdie die door middel van behandeling met radioactief jodium of door middel van operatie definitief behandeld is.

Beleid bij hyperthyreoïdie (figuur 3)

- Een multidisciplinaire behandeling door een gynaecoloog, internist en kinderarts (neonatoloog) is aangewezen. Behandeling niet altijd geïndiceerd, omdat het in de zwangerschap ook nog fysiologisch kan zijn.
- Foetale monitoring met seriële echografie onderzoeken dient in het derde trimester uitgevoerd te worden bij vrouwen met ongecontroleerde hyperthyreoïdie en/of vrouwen met verhoogde TSHR-as (> 0.6IU/l). Monitoring kan inhouden: echografie voor hartslag (tachycardie), groei, vruchtwatervolume en foetale struma (tekenen van foetale hyperthyreoïdie: tachycardie > 160/min, decompensatio cordis, hydrops, hyperkinesie, groeiretardatie, dreigende partus prematurus, craniosynostose.)
- Indien er sprake is van een hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap heeft het de voorkeur om patiënte te behandelen met propylthiouracil (PTU) volgens de titratie therapie.

Postpartum

Radioactief jodium of chirurgie. Dit is af te raden tijdens de lactatieperiode. Indien moeder TSHR-as heeft en/of Thyrax gebruikt en/of PTU ≤ 150 mg/dag gebruikt, kan zij gewoon borstvoeding geven.

Neonaat

Zie beleid bij hypothyreoïdie neonaat.

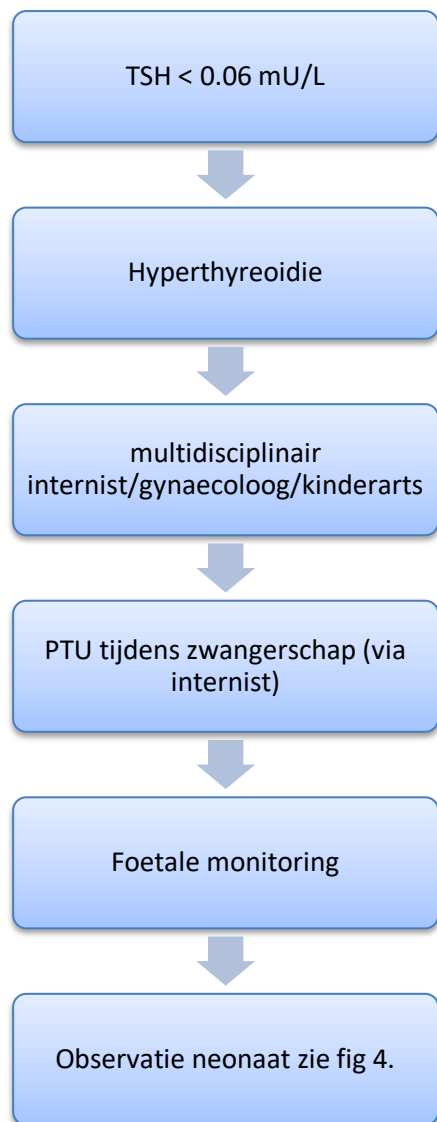
Symptomen van hyperthyreoïdie bij de neonaat:

- Prematuriteit, laag geboortegewicht
- Overbeweeglijkheid, irritatie
- Tachypneu
- Tachycardie, decompensatie, ventriculaire extrasystolen
- Exophthalmus
- Diarree
- Gewichtsverlies, ondanks adequate intake
- Craniosynostose

Behandeling:

- Propylthiouracil (PTU), remt hormoonsynthese, nooit starten met jodium (Lugol) zonder voorafgaande PTU therapie. Werking: PTU remt in de schildklier cel de productie van T4 en remt de perifere omzetting van T4 in T3
- Lugol (kaliumiodide). Werking: blokkeert de schildklierhormoonafgifte, potentieert werking PTU bij remming schildklierhormoonsynthese en interfereert met de organificatie van jodide in thyroglobuline (= Wolf-Chaikoffeffect). Bijwerking: allergische reactie (exantheem, conjunctivitis)
- Propranolol bij cardiovasculaire complicaties

Figuur 3. Flowchart hyperthyreoïdie en verlaagd TSH



Tabel: Hormoon en auto-antistof karakteristieken bij diagnose schildklier auto-immuniteit

Ziekte van Graves		Ziekte van Hashimoto	
TSH	verlaagd	TSH	verhoogd
T4, T3, FT4	verhoogd	T4, T3, FT4	verlaagd
TSHR-as (veelal stimulerend)	80-100%	TSHR-as (veelal blokkerend)	6%
TPO auto-antistoffen	45-80%	TPO auto-antistoffen (hoge titer)	95%

Aanbevelingen

Selectieve screening schildklierstoornis bij hoog risico op schildklierfunctiestoornis

(Subklinische-) hypothyreoïdie

1. Levothyroxine verhogen met 25-30 % vanaf bevestiging zwangerschap
2. Goede substitutie preconceptioneel tot en met 1^e trimester van belang
3. In geval van subklinische hypothyreoïdie en positieve anti-TPO-antistoffen, TSH en FT4 bepalen en evt. behandeling starten (zie fig. 1)
4. In geval van hypothyreoïdie na behandeling van M.Graves, TSHR-as bepalen bij 12 en 20-24 wk.
5. Bij positieve TSHR-as > 0.6 IU/l (20-24 weken) zie verder beleid TSHR-as.
6. Postpartum levothyroxine verlagen naar dosering voor de zwangerschap
7. Schildklierfunctie bepalen 6 weken postpartum
8. Borstvoeding geoorloofd

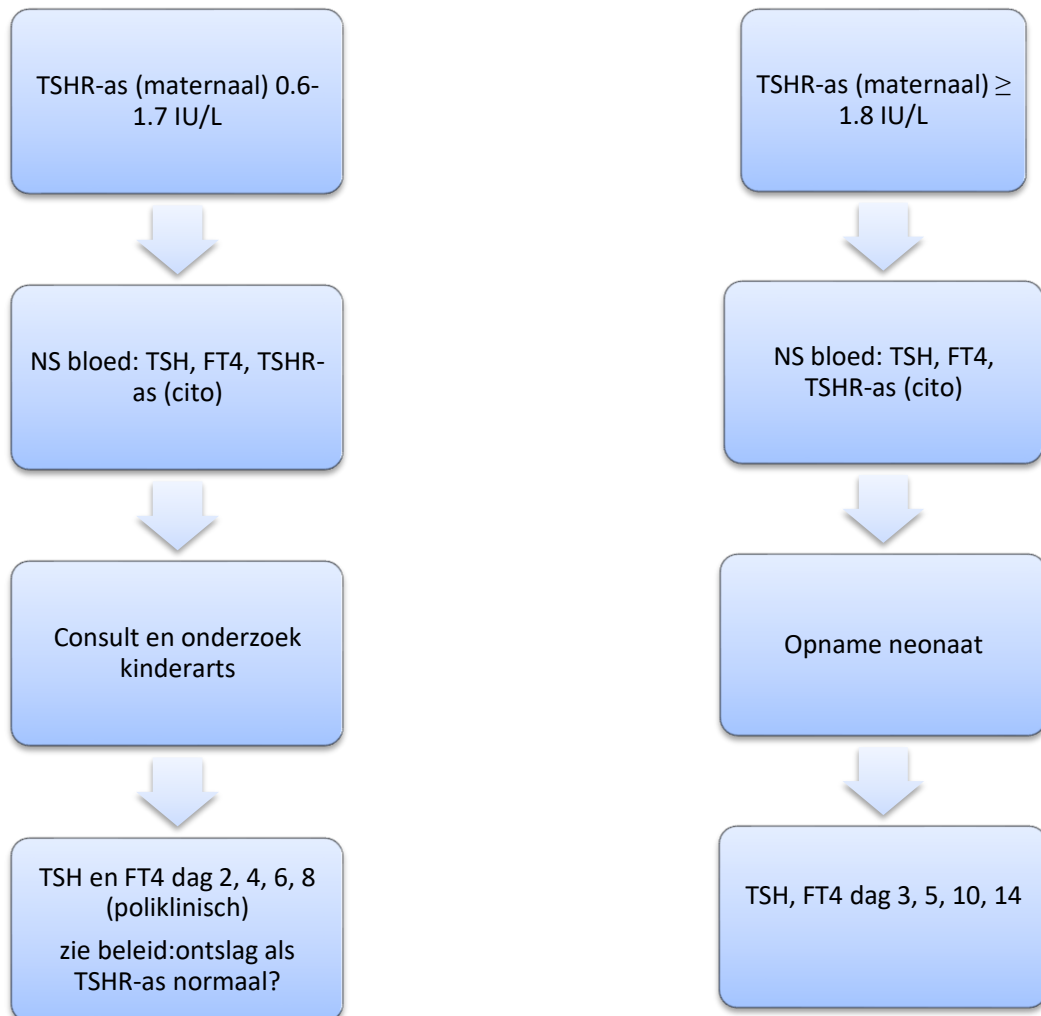
Hyperthyreoïdie

1. Multidisciplinaire aanpak gynaecoloog, internist, kinderarts
2. Adequate behandeling met PTU
3. Bepalen TSH, FT4 en TSHR-as. Foetale monitoren (hartfrequentie, groei, vruchtwater volume, foetale struma)
4. Navelstrengbloed bepaling TSH, FT4 en TSHR-as.

TSH receptor-antistoffen (TSHR-as)

1. Als patiënte behandeld wordt voor M. Graves of als er sprake is van een iatrogene hypothyreoïdie (na eerdere behandeling met radioactieve jodium of na chirurgie) of als er een euthyreoïdie is na een definitieve behandeling, dient een maternale serumbepaling van TSHR-as te worden verkregen bij 12 en 20-24 weken zwangerschap. Volgens de NIV-richtlijn hoeft bij M. Hashimoto geen TSHR-as te worden bepaald.
2. Indien TSHR-as ≥ 1.8 IU/L bij 12 weken, is er een indicatie voor GUO.
3. TSH-receptorautoantistoffen (TSH-R-antistoffen) zijn de oorzaak van de ziekte van Graves. Deze antistoffen kunnen de placenta passeren en ook de foetale TSH-receptoren stimuleren. Hierdoor kan foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie ontstaan.
4. Indien TSHR-as ≤ 0.6 IU/l bij 20 weken geen follow up.
5. Indien TSHR-as 0.6-1.7 IU/L TSHR-as bepaling bij 24 weken, herhalen bij 32 weken AM. Bij persistente waarden TSHR-as ≥ 1.8 IU/L: foetale monitoring (cortonen, echografische detectie foetale schildklier). NS bloed bepaling TSH, FT4 en TSHR-as en consult kinderarts. Zie verder neonataal beleid B.
6. Indien TSHR-as ≥ 1.8 IU/L: foetale monitoring NS bloed bepaling TSH, FT4 en TSHR-as en opname kinderafdeling ter observatie. Zie verder neonataal beleid A.
7. Anti-TPO as zijn van belang voor het beleid van de behandeling van moeder. TSHR-as hebben invloed op het kind.

Figuur 4. Flowchart opname beleid postpartum



Bronnen

Schildklier Organisatie Nederland

www.internisten.nl

Richtlijnen database: schildklierfunctiestoornissen

Guideline ATA 2017

Beleid bij kind van moeder met een schildklieraandoening. Dr. A.S.P. van Trotsenburg, namens de adviesgroep neonatale screening congenitale hypothyreoïdie April 2014

Verantwoordelijk voor implementatie : Leden VSV Zoetermeer

Versie 1.0 goedgekeurd op : oktober 2018

Ingangsdatum : oktober 2018

Revisiedata van het protocol

Versie 2.0 herzien en goedgekeurd op : 11-09-2019

Ingangsdatum : 11-09-2019

Versie 3.0 herzien en goedgekeurd op : 15-03-2022

Ingangsdatum : 15-03-2022

Volgende revisie : maart 2025

Alle protocollen van het VSV Zoetermeer zijn terug te vinden op het publieke deel van onze website. In het LangeLand Ziekenhuis zijn zij via een link in iProva op te vragen.

De herzieningstermijn van VSV-protocollen is 3 jaar.