Skal forhøjet stofskifte i graviditeten behandles og i givet fald med hvilken medicin?

LEDER

Laszlo Hegedüs

Ugeskr Læger 2015;177:V66695

I Danmark gennemføres der ca. 60.000 graviditeter årligt. 0,5-1,0% af de gravide, svarende til 300-600 kvinder, vil være eller har været i behandling med antityroid medicin under graviditeten, langt de fleste pga. Graves' sygdom. Hos næsten alle er der konstateret hypertyroidisme forud for konceptionen, og de har således fået information om antityroid medicin, herunder om præparatvalg og mulige bivirkninger. De fleste vil gå i remission i løbet af det første trimester, og resten vil have brug for beskedne doser antityroid medicin. Ubehandlet hypertyroidisme er forbundet med betydelige maternelle og føtale komplikationer samt medfødte misdannelser [1].

I over 60 år har standardbehandlingen i Danmark været imidazolderivatet thiamazol, og thiouracilderivatet propylthiouracil (PTU). Brugen hos voksne er i høj grad baseret på evidens, og førstevalgspræparat er thiamazol, idet det har en langt gunstigere bivirkningsprofil end PTU [2]. Hvis man rådgiver de kvinder, som påtænker at blive gravide, om skift til PTU prækonceptionelt, vil det således påføre vedkommende en øget risiko for alvorlige bivirkninger i en kortere eller længere periode. Først i de senere år har specielt amerikanske forskere fået øjnene op for dette og kraftigt advaret mod brugen af PTU, som tidligere var førstevalget [3]. Hvordan kan det så være, at den diametralt modsatte holdning, dvs. anbefaling af PTU, som i øvrigt ikke er tilgængeligt i en række lande, gælder allerede ved planlæggelse af graviditet [4]? Litteraturen sandsynliggør, at der er en øget forekomst af medfødte misdannelser ved brug af både thiamazol (i en dansk undersøgelse fundet at være øget med 3,4%) og PTU (i en dansk undersøgelse fundet at være øget med 2,3%), og at misdannelserne er mere alvorlige efter eksposition for thiamazol [4], om end der ikke er enighed om dette [5]. Effekten af stofskiftesygdom per se, graden af stofskifteforhøjelse og eventuel dosisrelateret teratogenicitet ved brugen af antityroid medicin er uafklaret. Risikoen for misdannelser synes at være størst i graviditetsuge 6-10, hvor mange endnu ikke har registreret graviditetens indtræden.

Statusartiklen af *Andersen & Laurberg* i dette nummer af Ugeskrift for Læger er i høj grad baseret på danske data, hvilket nødvendigvis må vægtes meget højt, da det er danske patienter, vi skal behandle [4]. Når det er sagt, er der iboende svagheder i *Andersens & Laurbergs* data [4]. Der er i væsentlig grad tale om registerdata, og der foreligger ikke randomiserede prospektive undersøgelser om brug af thiamazol og PTU. De kvinder, som får PTU baseret på ovennævnte ræsonnement, får det med overvejende sandsynlighed, fordi de ikke kan tåle thiamazol. Dette øger i sig selv sandsynligheden for bivirkninger af PTU. Vi kender ikke noget til den selektion, som er baseret på mulige forskelle i fertilitet samt tidlig abort, og som teoretisk kan være lavere respektive højere for PTU end for thiamazol. Man må derfor se på hele problemkomplekset fra ønsket om og til gennemført graviditet. Det, som bekymrer mest, er imidlertid, hvad den foreslåede komplekse information betyder for kvinden og hendes graviditet. Det vil således ikke være indlysende for den gravide kvinde, at thiamazol, som prækonceptionelt blev tilrådet, nu frarådes. Men kun i nogle få uger, hvorefter der atter skal overvejes skift tilbage fra PTU til thiamazol. Det er tænkeligt, at den samlede risiko, inklusive den angst og mulige stofskiftepåvirkning, som disse informationer påfører alle kvinder, ved de givne anbefalinger overstiger en let øget risiko for alvorlige misdannelser hos et fåtal af de thiamazoleksponerede gravide.

Man kan således ikke med baggrund i den aktuelle viden bebrejde den læge, som i lighed med mig og andre [5] ved en samlet vurdering og i dialog med patienten vælger at anbefale thiamazol før, under og efter graviditeten, indtil stærkere evidens for andet foreligger.

Med en omskrivning af *Shakespeare*, nu vi er i Hamlets land: »At behandle eller ikke at behandle med antityroid medicin i graviditeten? Det er spørgsmålet«. Svaret må være: »Ja, når nødvendigt og med omtanke«.

LITTERATUR

1. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:238-49.
2. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38:355-71.
3. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2543-65.
4. Andersen SL, Laurberg P. Brug af antityroid medicin bør begrænses mest muligt i første trimester. Ugeskr Læger 2014;176:V05140299.
5. Napier C, Pearce SHS. Rethinking antithyroid drugs in pregnancy. Clin Endocrinol 5. aug 2014 (epub ahead of print). Doi: 10.1111/cen.12577

KORRESPONDANCE:
Laszlo Hegedüs,
Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, Kløvervænget 6, 5000 Odense C. E-mail: laszlo.hegedus@rsyd.dk

INTERESSEKONFLIKTER:
ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk