

Skal subklinisk hypothyreose i graviditeten behandles?

Transplacentær passage af maternelt thyroxin (T4) er nødvendig for fosterets udvikling, specielt i første halvdel af graviditeten. Subklinisk (mild) hypothyreose, defineret ved forhøjet S-thyroideastimulerende hormon (TSH)-niveau, men normale værdier for frit thyroxin (FT4), har blandt andet været kædet sammen med øget forekomst af abort, tidlig fødsel, lav fødselsvægt og nedsat IQ hos barnet. Selv om en graviditet pga. forhøjet humant choriongonadotropin nedsætter TSH-niveauet, har man i nyligt publicerede guidelines anbefalet en øvre normalgrænse ved 4,0 mIE/l [1], hvilket svarer til det, vi bruger hos ikkegravide.

Resultaterne af tidligere studier tyder på, at subklinisk hypothyreose kan have negativ betydning for barnets IQ og dermed livslange konsekvenser for mange, da tilstanden er hyppig ($\approx 5\%$). De faglige selskaber har imidlertid været uenige om, hvorvidt screening og behandling er berettiget med den nuværende viden og uden stærke beviser for behandlingseffekt. På den baggrund har Casey *et al* [2] gennemført to dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser af en population ($n = 677$) med subklinisk hypothyreose og en anden ($n = 526$) med normalt TSH-niveau, men nedsat FT4-niveau, hvilket gjaldt 6% af de screenede gravide. I de to interventionsgrupper blev der givet levothyroxin (T4-hormon) i doser, der sigtede mod normalisering af henholdsvis TSH- og FT4-niveau, afhængigt af gruppetilhørsforhold. Mødre og børn blev fulgt i fem år med barnets IQ som primært *outcome*. Trods det store antal deltagere, de mange test og den manglende korrektion for multipel testning kunne forfatterne ikke påvise nogen signifikant effekt af interventionen for graviditetsudkommet, børnenes IQ eller en række neurokognitive test frem til femårsalderen [2].

Inden vi accepterer dette som det endelige bevis for manglende effekt af behandlingen, må der tages en række forbehold. Diagnoserne baseredes på én TSH-værdi. Det er velkendt, at op til 50% af personer med let forhøjet TSH-niveau vil have normalt TSH-niveau ved genundersøgelse. Hvor mange havde egentlig persisterende subklinisk hypothyreose? Behandlingen blev iværksat mediant i gestationsuge 17-18 og havde først resulteret i normaliserede TSH- og/eller FT4-værdier i uge 24. Opnåelse af vævseutyrodisme kan meget vel tage endnu længere tid. Da barnets thyroideakirtel først producerer adækvate thyroideahormonmængder omkring gestationsuge 18-20, er spørgsmålet, om interventionen ikke kom post festum.

Min største bekymring er imidlertid en anden, nemlig at denne undersøgelses resultater fortolkes nihilistisk, som at subklinisk hypothyreose ikke kræver behandling. Vi ved fra store danske populationsbaserede registerundersøgelser, at såvel hypothyreose [3] som hypertyreose er forbundet med øget morbiditet, både somatisk og psykiatrisk, og øget mortalitet. I en nyligt publiceret undersøgelse med mere end 200.000 deltagere har vi påvist, at mortalitetsrisikoen blev forøget med en faktor 1,09 ($p < 0,0001$) og en faktor 1,03 ($p < 0,0001$), for hver seks månedersperiode en patient havde nedsat respektive forhøjet TSH-niveau [4]. Da TSH er meget stramt genetisk reguleret [5], ved vi ikke nøjagtigt, ved hvilket TSH-niveau denne risiko øges hos det enkelte individ. Vender vi tilbage til Casey *et al* [2], betyder det, at mange med ubehandlet subklinisk hypothyreose og mange, som på levothyroxin fik nedsat TSH-niveau og dermed subklinisk hypertyreose, meget vel kan være udsat for øget sygelighed, om ikke andet så på længere sigt. Hertil kommer, at uden for den kontrollerede undersøgelses rammer, vil typisk en tredjedel af de behandlede patienter med hypothyreose være eutyroide, en tredjedel hypothyroide og en tredjedel hypertyroide. De helbredsmæssige konsekvenser af dette er også ukendte.

Når vi her skal vælge mellem ikke at behandle for subklinisk hypothyreose i graviditeten eller risikere overbehandlingens farer, er det således som at sejle mellem Skylla og Charybdis. For den enkelte gravide og hendes barn kender vi ikke den rigtige kurs, og det optimale TSH-vindue kan være meget smalt. Uanset om det er i eller uden for en graviditet, bør vi med vores nuværende viden ved bekræftet subklinisk hypothyreose opnå og fastholde normalt stofskifte målt ved TSH-niveau.

LITTERATUR

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA *et al*. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.
- Casey BM, Thorn EA, Peaceman AM *et al*. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-25.
- Thiulim M, Brandt F, Almind D *et al*. Excess mortality in patients diagnosed with hypothyroidism: a nationwide cohort study of singletons and twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1069-75.
- Laulund AS, Nybo M, Brix TH *et al*. Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality. *PLoS One* 2014;9:e110437.
- Hansen PS, Brix TH, Sørensen TI *et al*. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of health Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1181-7.

LEDER

Laszlo Hegedüs

Ugeskr Læger
2017;178:V69190

KORRESPONDANCE:

Laszlo Hegedüs,
Endokrinologisk
Afdeling M, Odense
Universitetshospital.
E-mail:
laszlo.hegedus@rsyd.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

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