# Doel

Gezamenlijke en eenduidige VSV afspraken maken m.b.t. het opsporen, verwijzen en behandelen van vrouwen met kinderwens en zwangeren met schildklieraandoeningen om complicaties t.g.v. schildklieraandoeningen in de zwangerschap te voorkomen.

# Doelgroep

1e lijns verloskundigen, 2e lijns verloskundigen, gynaecologen, O-verpleegkundigen, kinderartsen.

**Algemene aandachtspunten**

* Overtuig je van de juiste patiënt door naam en geboortedatum te controleren.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
| Definities | Referentiewaarden |
| * TSH: Schildklier stimulerend hormoon
 | * 0.4-4.0 mU/L
 |
| * FT4: Vrij Thyroxine (T4)
 | * 9-24 pmol/L
 |
| * TSHR-as (TSHR-AS): TSH receptor antistoffen
 | * TSHR-as < 1.0 U/L (onzeker risico: 1.0-3.0 U/L; hoog risico: >3.0 U/l)
 |
| * Hyperthyreoïdie
 | * TSH < 0.4 mU/L en FT4 > 24 pmol/L
 |
| * Hypothyreoïdie
 | * TSH > 4.0 mU/L en FT4 < 9 pmol/L
 |

 |  |

De schildklier produceert 2 hormonen: Thyroxine (T4) en thyronine (T3). De productie bestaat voor 90% uit T4 en 10% uit T3. T4 is vergeleken met T3 relatief inactief, maar kan in de lever en andere weefsels worden omgezet in het actievere T3. In het bloed is slechts een klein percentage T4 en T3 aanwezig als vrij hormoon. Het overgrote deel is gebonden aan eiwitten, vooral aan het thyroid-bindend globuline (TBG). Alleen het vrije T4 (FT4) en T3 (FT3) zijn in staat om hormonale werking uit te oefenen.

Bij een hyperthyreoïdie is er een teveel aan vrij T4 (FT4) en T3 (FT3) in het bloed aanwezig en bij een hypothyreoïdie is er te weinig vrij T4 (FT4) en T3 (FT3) in het bloed aanwezig.

# Incidentie

Hyperthyreoïdie komt voor bij 1 tot 4 op de 1000 zwangeren, meestal (> 90%) t.g.v. een auto-immuunaandoening (de ziekte van Graves).

Hypothyreoïdie komt voor bij 6 op de 1000 zwangeren, meestal t.g.v. een auto-immuunaandoening (de ziekte van Hashimoto), soms secundair t.g.v. behandeling van een hyperthyreoïdie of schildkliercarcinoom, in endemische gebieden t.g.v. een jodiumdeficiëntie, of erfelijk via ouder met congenitale hypothyreoidie.

# Indicatie

Hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie kunnen in de zwangerschap, indien inadequaat behandeld, leiden tot een verhoogde maternale morbiditeit. Maternale hypothyreoïdie vroeg in de zwangerschap kan leiden tot suboptimale hersengroei en –ontwikkeling. Foetale hyperthyreoidie is een potentieel lethale aandoening.

* Risicofactoren

 Naast vrouwen met kinderwens en zwangeren met verdenking op of bekendheid met een

 schildklieraandoening zijn er ook vrouwen met kinderwens en zwangeren met een

 verhoogd risico op een schildklieraandoening door:

* Een schildklieraandoening in de voorgeschiedenis
* Een schildklieraandoening bij 1e graads familieleden
* Obesitas (BMI > 35)
* Een auto-immuunaandoening, m.n. Diabetes Mellitus type 1, de ziekte van Addison, coeliakie, pernicieuze anemie en vitiligo.

**Werkwijze/onderzoek/behandeling**

Verhoogd risico op een schildklieraandoening

*Preconceptioneel / prenataal:*

Bij vrouwen met een verhoogd risico op schildklierafwijkingen, zoals hierboven beschreven wordt het volgende geadviseerd:

* Screen preconceptioneel of zo vroeg mogelijk in de zwangerschap op TSH/FT4.
* Let op struma/uitpuilende ogen/tremoren.
* Bij een hyperthyreoïdie in de voorgeschiedenis tevens bepaling van TSH receptor antistoffen in eerste of tweede trimester.

Hyperthyreoïdie

*Preconceptioneel (voor de internist):*

* Overweeg om de hyperthyreoïdie vóór de zwangerschap definitief te bestrijden d.m.v. behandeling met radioactief jodium of operatie (zwangerschap is in de eerste 6 maanden na behandeling met radioactief jodium gecontra-indiceerd en eenmalige behandeling met radioactief jodium is soms niet afdoende). In overleg met de patiënte kan ook gekozen worden voor medicamenteuze therapie, hierbij heeft propylthiouracil de voorkeur, zie onder.

*Prenataal:*

* Zwangerschapscontroles in 2e lijn.
* Verwijs binnen 1 week naar internist indien nog niet bekend bij internist met schildklieraandoening.
* Radioactief jodium is gecontra-indiceerd en operatieve therapie minder aantrekkelijk. Daarom medicamenteuze behandeling met propylthiouracil (PTU).

Carbimazol is gecontra-indiceerd, omdat uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat deze stof schadelijk kan zijn voor de vrucht. Het middel is in verband gebracht met een congenitale afwijking van de foetale schedel, aplasia cutis, en ook met andere congenitale malformaties zoals oesofagusatresie en choanenatresie.

* Frequente controle van TSH/FT4, bijv. elke 4 weken.
* Streefwaarde FT4 in het hoognormale gebied.
* Bepaling van TSH receptor antistoffen in eerste of tweede trimester en, indien verhoogd, te herhalen in het derde trimester, aangezien deze antistoffen de placenta kunnen passeren en de functie van de foetale schildklier kunnen beïnvloeden.

Foetale hyper- of hypothyreoïdie ontwikkelt zich pas vanaf het eind van het tweede trimester, omdat pas dan de passage van de antilichamen door de placenta voldoende is en de TSH-receptor bij de foetus pas na 20-25 weken functioneel is.

Symptomen van foetale hyperthyreoïdie zijn groeiachterstand, foetale tachycardie (> 160 sl/min), decompensatio cordis en struma-ontwikkeling bij de foetus. De behandeling is moeilijk en bestaat uit het geven van schildklierafremmende medicijnen aan de moeder (eventueel in combinatie met extra schildklierhormoon).

Soms wordt een hyperthyreoïdie pas postpartum vastgesteld (neonatale Graves' hyperthyreoïdie). Neonatale hyperthyreoïdie is tijdelijk, daar de maternale antistoffen tegen de TSH-receptor binnen 2-3 maanden door de neonaat geklaard worden.

Indien maternale TSHR-AS ≥ 5.0 U/L:

Vanaf 26 weken: bepaal 1x/week de foetale hartfrequentie en 1x/2 weken de foetale groei.

Bij 28 weken verwijzing voor PND van de foetale schildklier.

(Subklinische) hypothyreoïdie.

*Preconceptioneel en prenataal (voor de behandeld arts (huisarts, internist, obstetricus):*

* Aangezien subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap leidt tot slechtere obstetrische en neonatale uitkomsten lijkt het gerechtvaardigd om vrouwen met kinderwens en zwangeren met een subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine te behandelen.
* Er zijn geen aanwijzingen dat preconceptionele ophoging van de dosering levothyroxine bij een adequaat ingestelde patiënte met een (subklinische) hypothyreoïdie zinvol is.
* Zo spoedig mogelijk in het eerste trimester (d.w.z. bij positieve zwangerschapstest) moet de dosering levothyroxine met 30% worden verhoogd, bijv. door op 2 van de 7 weekdagen de dosis levothyroxine te verdubbelen, vervolgens na 1-2 weken controle TSH/FT4 en controle afspraak plannen. Streefwaarde TSH rond de 1.0 mU/L, hier wordt de dosering levothyroxine op aangepast.
* Streefwaarde FT4 9-24 pmol/L.
* Na start/wijziging van de dosering levothyroxine: Controleer TSH/FT4 na 4 weken en pas zo nodig de dosering levothyroxine aan.
* TSH/FT4 worden tot 20 weken iedere 6 weken bepaald, en na 20 weken nog eenmalig in het tweede en in het derde trimester.

Obstetrisch beleid:

* Indien goed ingesteld: bespreken in GIB. Zwangerschapscontroles kunnen in principe volledig in 1e lijn en partus in 1e lijn.
* Alleen bij patiënten met een iatrogene hypothyreoïdie als gevolg van een met radioactief jodium of chirurgie behandelde ziekte van Graves is bepaling van TSH receptor antistoffen geïndiceerd. Bepaling in eerste of tweede trimester en indien verhoogd te herhalen in het derde trimester.
* Kinderartsen bespreking : Indien Graves i.a. of een verhoogd TSHR-as

# Nazorg

*Neonataal:*

Als patiënte behandeld wordt met thyreostatica en/of afwijkende TSHR-AS heeft:

* Patiënte dient besproken te worden op de kinderartsenbespreking.
* Consult kinderarts: Na de geboorte dient de neonaat door de kinderarts klinisch en biochemisch gecontroleerd te worden met o.a. TSH/FT4 bepalingen direct post partum (**dit mag *niet* uit het navelstreng bloed**) in een buis) en op dag 2, 4, 6 en 8-10 na de geboorte. Uit navelstrengbloed wordt ook TSHR-AS bepaald, als die bij moeder positief waren. Bij hoge maternale TSHR-as blijft de neonaat opgenomen voor observatie.
* Bij de ziekte van Hashimoto is er een laag risico op tijdelijke congenitale hypothyreoidie. Deze aandoening wordt echter opgespoord door de neonatale CH screening.

*Lactatie*:

* Bij levothyroxine toegestaan.
* Bij PTU toegestaan, mits doseringen < 300 mg/dag. Overwogen kan worden om de schildklierfunctie van de zuigeling te controleren, zeker als hoge doserin­gen worden toegepast.
* Bij carbimazol en thiamazol wordt borstvoeding afgeraden (L3). Bij een lage dosis thiamazol (< 20 mg/dag) zijn er volgens Lareb echter GEEN aanwijzingen dat gebruik schadelijk is en kan besloten worden tot borstvoeding met poliklinische controle van het kind (inclusief bloedonderzoek).
* Bij kaliumjodide is borstvoeding gecontraïndiceerd.

*Post-partum*:

* Cave exacerbatie M.Graves, post-partum thyreoïditis. Symptomen: tachycardie, hartkloppingen, transpiratie, trillende vingers, overactiviteit, gewichtsverlies, moeheid, diarree. Mogelijk relatie met post-partum depressie.
* Medicatie post-partum dient gewijzigd te worden in dosering als vóór de zwangerschap indien van toepassing.
* 4 weken post-partum controle TSH/FT4.

# Bronnen

* [Richtlijn](https://infoland.pantein.nl/iprova/management/HyperlinkLoader.aspx?HyperlinkID=d316fa8a-b320-4b7e-8bb0-8b27f3bc6281) ‘Schildklier en zwangerschap’ van de NVOG, 4-06-2010.
* Verloskundige Indicatielijst (VIL) van de [KNOV](https://infoland.pantein.nl/iprova/management/HyperlinkLoader.aspx?HyperlinkID=21de69a9-13aa-4e38-b9e9-97bb945d5dfe), 2003. Herziene onderwerpen Verloskundige indicatielijst 2014
* [Richtlijn](https://infoland.pantein.nl/iprova/management/HyperlinkLoader.aspx?HyperlinkID=aaa30159-8bba-44b8-8ea6-398e10a13a1e) ‘Schildklierfunctiestoornissen Revisie 2012’ van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).
* Richtlijn Beleid bij kind van moeder met schildklieraandoening. Kinderartsen Maasziekenhuis Pantein Boxmeer 2015.

# Bijlage : Flowchart schildklierpathologie onderzoek en behandeling

Is of was er sprake van de diagnose
ziekte van GRAVES (auto-immuun
HYPERthyreoïdie) NB: thyreostaticum
gebruik wijst i.h.a. op HYPERthyreoïdie

**Afkortingen**

CH: congenitale hypothyreoïdie
CH-C: CH van centrale origine

CH-T: CH van thyreoidale origine

RI: referentie interval

Ja Nee

 Onbekend (diagnose), of niet bepaald

Zijn tijdens deze zwangerschap
TSHR-as bepaald en, zo ja,
wat waren de uitslag(en)?

 of bekend TSHR-antistoffen (= as)

**Behandeling**

* Is geïndiceerd als er sprake is van klinische verschijnselen van een HYPERthyreoïdie:
-geïrriteerdheid/prikkelbaarheid, transpireren, matige gewichtstoename, voedingsproblemen
-tachycardie, tachypneu, respiratoire ‘distress’, warme/vochtige huid, hyperthermie, ‘grote’/prominerende ogen, struma
 met daarbij biochemisch bewijs voor ‘te veel’ schildklierhormoon
 🡪 een verlaagde of onmeetbaar lage plasma TSH concentratie in combinatie met een hoge FT4 (+FT3) concentratie
**NB1** FT4 stijgt sowieso sterk in de eerste levensdagen, TSH is daarom de belangrijkste parameter
* Overwegen als er (nog) geen klinische verschijnselen zijn, maar de TSH concentratie daalt tot < het RI,
in combinatie met een FT4 (+FT3) > het RI
* Bestaat uit thiamazol (o,5mg/kg/dag in 2-3 dd. **NB2** let op bijwerkingen thiamazol) + levothyroxine (8-10ug/kg/dag in 1dd;
bijstarten als FT4 gedaald is tot in RI; T1/2 FT4 = 3-4dagen) volgens het ‘block and replace’ principe; bij sympathische hyperactiviteit:
overweeg behandeling met propranolol (2mg/kg/dag in 2dd); bij hemodynamische instabiliteit: overweeg behandeling met lugol oplossing of glucosecorticoïden
* Na start behandeling 1x per 1-2weken anamnese, lichamelijk onderzoek en lab onderzoek: **TSH en FT4**. 1x per 4 weken **TSHR-as**.
Wanneer TSH-as niet meer meetbaar is, dan stop behandeling. Behandeling duurt meestal 2-3maanden

**NB3** Niet behandelen als er geen klinische verschijnselen van HYPERthyreoïdie zijn, en het TSH niet daalt tot <de ondergrens van het RI

**NB4** Behandeling altijd door, of in nauw overleg met kinderarts-endocrinoloog

Een enkele keer wordt de zieke van Graves tijdens de zwangerschap gevolgd door centrale CH bij de pasgeborene en is deze diagnose de eerste aanwijzing voor de ziekte van Graves bij moeder.

Zie hiervoor het werkboek congenitale hypothyreoïdie, hoofdstuk 3C

**Onderzoek**

🡪 Direct na de geboorte bloedafname, *capillair of veneus*: **TSH, FT4 en TSHR-as (CITO)**
Indien geen navelstreng bloed aanwezig, dan bloedafname 1e levensuren
**NB1** TSH hoort dan verhoogd te zijn.

🡪 Op dag 3 (48-72u), dag 5 (96-120u), dag 10-14 en leeftijd 4 weken:
anamnese, lichamelijk onderzoek en lab onderzoek: **TSH en FT4**

Interpretatie en beleid (op basis van schildklierfunctie en TSHR-as concentratie):

* Als klinisch of biochemisch HYPERthyreoïdie, dan, start **behandeling** (zie hieronder)
* Als (nog) geen HYPERtheroïdie en:
-TSHR-as **< bovengrens** RI, dna alleen nog poliklinisch controle op leeftijd 4 weken
Lab onderzoek : **TSH en FT4**
-TSHR-as **> bovengrens, maar <3x bovengrens** RI, dan poliklinische controles zoals hierboven beschreven. Dag 3,5, 10-14 en leeftijd 4 weken)
-TSHAR-as **> bovengrens** RI of uitslag nog niet bekend, maar op dag 5 en 10-14 klinisch en biochemisch EUthyroot, dan verdere controles poliklinisch; overweeg extra lab controle op leeftijd 3 weken

**NB2** zie werkboek kinderendocrinologie voor referentiewaardes TSH en FT4

**NB3** laagdrempelig overleg met kinderarts-endocrinoloog

UITZONDERINGEN

**NB1** Als er sprake is **of** was van een auto-immuun HYPOthyreoïdie (ziekte van Hashimoto), dan is er een laag risico op voorbijgaande CH-T

🡪 Advies : **Geen** aanvullend onderzoek

Deze aandiening wordt opgespoord door de neonatale CG screening

**NB2** Pasgeborene van moeder met een erfelijke vorm van HYPERthyreoïdie t.g.v. activerende TSHR gen mutatie

🡪 Advies : contact kinderarts-endocrinoloog

**NB3** Pasgeborene van moeder met een erfelijke vorm van HYPOThyreoïdie (meestal autosomaal recessief)

🡪 Advies : contact kinderarts-endocrinoloog

Het risico op het ontstaan van neonatale HYPERthyreoïdie is NIHIL

🡪 Advies : **Geen** aanvullend onderzoek

* Als **> bovengrens** van het RI, **maar
< 3x bovengrens**, dan ONZEKER risico voor de pasgeborene

🡪 Advies : **Wel** aanvullend onderzoek.
 In principe **poliklinisch**

* Als **>3x bovengrens** van het RI, dan HOOG risico voor de pasgeborene

🡪 Advies : **Wel** aanvullend onderzoek, overweeg **opname**

Als precieze diagnose van moeder onbekend is, **of** het TSHR-as niet bepaald zijn **of** uitslag niet bekend is, dan is het risico voor de pasgeborene onduidelijk

‘Worst case’ scenario: (st. na) de ziekte van Graves met hoge concentratie TSHR-as

🡪 Advies : **Wel** aanvullend onderzoek

Overweeg **opname** bij klinische verschijnselen van HYPERthyreoïdie, bij start behandeling, of bij twijfel aan nakomen afspraken door ouders

**NB** hoe eerder diagnose moeder duidelijk is, des te sneller bijstelling beleid

Laatst gemeten TSHR-as concentratie in 1e, 2e of 3e trimester:

* Als **< bovengrens** van het RI, dan LAAG risico voor de pasgeborene

🡪 Advies : **Geen** aanvullend onderzoek