



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Behandling av hypothyreose under

Spørsmål til RELIS

RELIS har fått flere spørsmål fra leger om bruk av Levaxin (levotyrosin) under graviditet og amming. Er det noen risiko forbundet med bruk av levotyrosin i svangerskap? Hvor mye øker man dosen når kvinnen blir gravid? Hvor ofte kontrollerer man med blodprøver? Kontrollerer man noe mer enn fritt T4 og TSH? Er det generelt bedre å ligge litt for høyt enn litt for lavt? Hva er referanseområdene for TSH? Hva er farene ved for lavt versus for høyt inntak av levotyrosin i svangerskapet? Er det risiko for at barnet kan få tyreoidesykdom etter fødsel? Hvordan er det med levotyrosin og amming? Hvor ofte skal man kontrollere barnet for stoffskiftesykdom etter fødsel?

Vurdering

Bakgrunn

Hypothyreose assosieres ofte med sykdom som rammer middelaldrende kvinner, men hypothyreose forekommer også hos yngre kvinner i fertil alder og insidensen ser ut til å være økende. I følge reseptregisteret var det i 2011 ca. 149 000 kvinnelige brukere av levotyrosin i Norge, hvorav ca. 17 000 var i aldersgruppen 20–40 år. De sist fem år har det vært en økning i antall brukere i denne aldersgruppen med om lag 2400 (1). Siden hypothyreose hos mor under svangerskapet har skadelige effekter for både fosteret og kvinnen selv, er det viktig at kvinnene blir adekvat behandlet både i forkant og under svangerskapet. Kvinner i fertil alder som bruker levotyrosin bør derfor få informasjon om dette før de planlegger graviditet. Det anbefales TSH mellom 0,5 og 2,0 mIU/l ved konsepsjon (2).

Er det noen risiko forbundet med bruk av Levaxin (levotyrosin) i svangerskap?

Nei, det er tvert imot forbundet med risiko både for mor og barn dersom substitusjonsbehandlingen med levotyrosin ikke er adekvat (2). Noen pasienter bruker en kombinasjon av levotyrosin og liotyronin (T3) for sin hypothyreose. Kvinner som ønsker å bli gravide bør kun bruke levotyrosin. Behandling med T3 under svangerskap anbefales ikke (3).

Hvor mye øker man dosen når kvinnen er gravid?

Substitusjonsbehovet øker hos gravide, og økningen er størst i første halvdel av svangerskapet. Norsk legemiddelhandbøk anbefaler at dosen bør høynes etter prøvesvar (2). Det kan allerede få uker etter befruktning være behov for doseøkning (4), og TSH bør derfor måles kort tid etter befruktning (5). En studie fra USA som undersøkte TSH ved første svangerskapskontroll hos gravide som stod på levotyrosin mot hypothyreose, viste at én av fire hadde høy TSH. Det indikerer at de ikke var adekvat substituert (4). Nye retningslinjer anbefaler derfor at kvinner som er eutyrote ved

konsepsjon etter avtale med lege, selv øker dosen av levotyrosin med 25–30 prosent så snart graviditeten er påvist, for å unngå en forsinket doseøkning (3, 6, 7). Kvinnen bør så ta kontakt med lege for videre oppfølging. Mange har ved slutten av graviditeten en levotyrosin-dose som er 1,5–2 ganger høyere enn den dosen de brukte før de ble gravide (2).

Kontrollerer man noe mer enn T4 og TSH?

Det er TSH og T4 som måles. Serum TSH er den viktigste indikatoren for tyreoidestatus hos gravide med primær hypothyreose (3). Under graviditet øker østrogenproduksjonen kraftig, spesielt i første trimester. Det fører til en økning i konsentrasjonen av TBG (tyrosinbindende globulin), som er én av årsakene til at levotyrosindosen ofte må økes med minst 50 prosent, og at doseøkningen bør skje i første trimester. Resultatene av de andre funksjonsprøvene kan være vanskelige å tolke, fordi vanlige referanseområder ikke gjelder på grunn av økningen i TBG (8). Referanseområdet for fritt T4 varierer også stort mellom ulike målemetoder (3), og det er derfor nødvendig med metodespesifikke data.

TSH-reseptor antistoffer (TRAS) bør kontrolleres i første og siste trimester hvis pasienten er hypothyrot etter tidligere behandling med radioaktivt jod eller tyreoidektomi for en Graves sykdom (3).

Hva er referanseområdet for TSH?

Nyere amerikanske retningslinjer anbefaler trimesterspesifikke referanseområder (3, 9). Høy konsentrasjon av koriongonadotropin (hCG) kan ha stimulerende effekt på TSH-reseptoren, og fysiologisk føre til lave TSH-verdier, spesielt i første trimester. Nedre normale referansegrense for TSH kan derfor være vanskelig å definere, og går vanligvis lavt (ned til 0,1 mIU/l). Øvre referansegrense av TSH er også lavere i første trimester (< 2,5 mIU/l) enn senere i graviditeten (< 3,0 mIU/l) på grunn av hCG påvirkningen. Dette må tas hensyn til ved vurdering av prøvesvar hos en gravid kvinne (10).

Hvor ofte kontrollerer man med blodprøver?

Behovet for mer tyroksin vil melde seg i første trimester, og TSH bør derfor måles allerede kort tid etter befruktning (5). Det er vist at behovet for levotyroksin øker de første 16–20 ukene etter befruktning og deretter når et platå. Nye amerikanske retningslinjer foreslår derfor at serum TSH måles hver 4. uke i første halvdel av svangerskapet, og deretter sjekkes minimum en gang mellom uke 26 og uke 32 (3).

Dersom mor er hypotyreot etter tidligere behandling med radioaktivt jod eller tyreoiddekirurgi for en Graves sykdom og har en TRAS-verdi > tre ganger øvre referansegrense i siste halvdel av graviditeten, er det indikasjon for ekstra oppfølging av fosteret. TRAS-verdi > tre ganger øvre referansegrense når barnet fødes, er indikasjon for ekstra oppfølging av barnet hos barnelege. Hypertyreose hos disse barna oppdages ikke ved nyfødtscreeningen. Barnelegene må infor-

med dårlig metabolsk kontroll av hypotyreosen bør også følges av endokrinolog og gynekolog. Levotyroksindosen bør titreres slik at kvinnen raskt får TSH < 2,5 mIU/L (10).

For mer informasjon om tyreoidesykdommer under graviditet og fødsel henvises det til de nye norske retningslinjene som er utarbeidet av Norsk Tyreoidegruppe (10). Disse er baserte på europeiske og amerikanske retningslinjer.

Hovedbudskap

- ✓ Hypertyreose under graviditet er skadelig for både mor og foster.
- ✓ Det er viktig at kvinnen er adekvat behandlet med levotyroksin også i forkant av graviditeten.
- ✓ Det er nødvendig med tett oppfølging, og i de aller fleste tilfeller behov for doseøkning kun få uker etter befruktning.
- ✓ Levotyroksin er forenlig med amming.

Cecilie Sogn Nergård

Seniorrådgiver/Cand.pharm./Dr.scient.

RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Louise Koren Dahl

Overlege, Hormonlaboratoriet,

Oslo universitetssykehus, Aker

REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/> (søk: 11. februar 2013)
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. L3.6.1 Thyreoidhormoner. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (20. juni 2010).
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011, 21 (10): 1081–1125. doi:10.1089/thy.2011.0087.
4. Alexander EK, Marqusee E et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241–9.
5. Norsk elektronisk legehåndbok. Norsk elektronisk legehåndbok. Hypotyreose. <http://www.legehåndboka.no/> (Sist endret: 30. januar.2012).
6. Yassa L, Marqusee E et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (The THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7): 3234–41.
7. Chakera AJ, Pearce SHS et al. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 1–11.
8. Haug E. Behandling av hypotyreose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 935–7.
9. Garber JR, Cobin RH et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22(12). [Epub ahead of print]. DOI: 10.1089/thy.2012.0205
10. Tyreoidesykdommer under graviditet og fødsel. Retningslinjer utarbeidet av Norsk Tyreoidegruppe. Basert på internasjonale retningslinjer utgått fra European Thyroid Association (2007) og American Thyroid Association (2011). <https://www.tyreoidgruppen.org/> (11. februar 2013).
11. Reid SM, Middleton P et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007752.pub2.
12. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. Who to treat and how. *Drugs* 2012; 72(1): 17–33.
13. Hunsår S, redaktør. *Allmenntidsskrift*. 2003; 2. utg.: 529–31.
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Levaxin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 15. juli 2010).
15. Joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. 2007. http://www.who.int/nutrition/publications/WHOSTatement_IDD_pregnancy.pdf

graviditet og amming

Hva er farene ved hypotyreoid tilstand i svangerskapet? Er det bedre å ligge litt for høyt enn litt for lavt?

Hypotyreose hos mor under svangerskap er ugunstig både for mor og barn, og de negative effektene er størst der mor har kliniske symptomer på hypotyreose. Det er assosiert med økt risiko for svangerskapsavbrudd, svangerskapsindusert hypertensjon og preeklampsi. Anemi og postpartum blødninger har vært rapportert i flere retrospektive kohortestudier. Hypotyreose hos mor kan bidra til økt risiko for for tidlig fødsel, lav fødselsvekt og økt perinatal mortalitet og morbiditet. Negative effekter på barnets neurologiske utvikling og lavere IQ er også dokumentert (11). Ved overbehandling med tyreoidhormoner er det vist en økning i risiko for svangerskapsavbrudd, men risikoen anses som liten (12).

Hva med gravide kvinner med subklinisk/mild hypotyreose?

Dersom en kvinne med kjent subklinisk hypotyreose (TSH over øvre referanseområdet) er positiv for anti-TPO, bør hun behandles med levotyroksin i svangerskapet. Er kvinnen anti-TPO-negativ er dokumentasjonen utilstrekkelig til å gi anbefalinger for eller mot behandling med levotyroksin. Dersom kvinnen har TSH > 10, skal behandling med levotyroksin startes uavhengig av fritt T4-nivå og anti-TPO-status (3).

Er det risiko for at barnet kan få tyreoidesykdom etter fødsel? Hvor ofte skal man kontrollere barnet for stoffskiftesykdom etter fødsel?

Fosterets egenproduksjon av tyreoidhormoner starter ca. 12–14 uker etter befruktning, og det er derfor helt nødvendig med tyreoidhormoner fra mor for tidlig neurologisk utvikling (3). Dersom barnet blir født med hypotyreose (én per 5000 nyfødte) skal dette fanges opp av den nasjonale, nyfødtscreeningen (13).

meres om at barnets mor har tyreoidesykdom og om mors TRAS-verdi. Det bør tas tyreoidprøver (TSH, FT4 og TRAS) på barnet ved hjemreise, og ev. etter to til tre uker. Utskrivende barnelege på barsel må ansvarliggjøres og følge opp svaret (3, 10).

Kosttilskudd

Samtidig inntak av kosttilskudd kan hemme absorpsjonen av levotyroksin. Levotyroksin og produkter med for eksempel jern eller kalsium bør tas med minst to timers mellomrom for å unngå interaksjon (14). Noen anbefaler at disse midlene skal tas med så mye som fire til seks timers mellomrom (12). Jod er viktig for tyreoidfunksjon. Både gravide og ammende anbefales et samlet daglig inntak av jod på 250 µg (15). Substitusjon med levotyroksin vil alene ikke dekke fosterets eller det diende barns behov for jod. Joddoser over 500 µg/døgn er ikke anbefalt under svangerskap. Ved jodfattig kosthold anbefales multivitaminmineraltabletter som inneholder 150 µg jod (3, 10).

Hvordan er det med levotyroksin og amming?

Etter fødselen avtar substitusjonsbehovet raskt. Dersom kvinnen har økt i vekt, vil behovet ligge litt over det hun hadde før graviditeten. Overgang til morsmelk er minimal, og tyreoidhormoner kan brukes uten problem ved amming (2).

Når henvise til spesialist?

Hos gravide kvinner med optimalt behandlet hypotyreose, er det ingen kjent økt risiko for obstetriske komplikasjoner. Disse graviditetene kan derfor følges på vanlig måte, under forutsetning av at levotyroksindosen er riktig. Ved uttalt hypotyreose hos mor i tidlig graviditet, bør graviditeten følges som risikograviditet, med kontrollopplegg hos endokrinolog og gynekolog, med bl.a. ultralyd mtp. anomalier og fostertilvekst. Fødselen bør skje på sykehus med barneavdeling. Gravide kvinner