



Subklinische hypothyreoïdie behandelen bij zwangere vrouwen?

Referentie

Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1606205

Duiding

Thida Kang en Gilles Henrard, Département de Médecine générale, ULiège

De behandeling van hypothyreoïdie kwam nog niet aan bod in Minerva, ook niet bij zwangere vrouwen. In geval van een verhoogde TSH-waarde en een verlaagde FT4-waarde wordt over het algemeen een behandeling met thyroïdhormonen aanbevolen (1). Het nut van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH-waarde en normale FT4-waarde) blijft onderwerp van discussie. Subklinische hypothyreoïdie komt voor bij ongeveer 3% van de zwangere vrouwen (1). Deze aandoening kan verschillende problemen veroorzaken tijdens de zwangerschap en kan de psychomotorische en cognitieve ontwikkeling van het kind verstoren (2).

Casey et al. publiceerden in 2017 een studie over het effect van thyroïdhormonen tijdens de zwangerschap op het verloop van de zwangerschap en op de ontwikkeling van het kind (3). De auteurs includeerden 677 vrouwen (gemiddelde leeftijd van 27,7 jaar) met een eenlingzwangerschap die zich vóór week 20 van de zwangerschap aanboden in 15 tweedelijnscentra (V.S.). Vrouwen met een TSH-spiegel >4mE/l bij systematische screening (zonder klinische tekenen dus) kregen tijdens een inlooffase van 7 dagen dagelijks een placebo. De vrouwen met voldoende therapietrouw (>50%) werden nadien gerandomiseerd over een behandeling met 100 µg levothyroxine (met maandelijkse aanpassing van de dosis) of placebo. Ook in de placebogroep werd de maandelijkse aanpassing van de dosis gesimuleerd om de geheimhouding van de toewijzing te garanderen. Onderzoekers en behandelaars waren niet op de hoogte van de toegewezen behandeling. Het gebruik van een inlooffase vermindert het pragmatische karakter van het onderzoek en zou de externe validiteit van de eventueel vastgestelde verschillen kunnen beperken. Als primaire uitkomstmaat kozen de auteurs voor de evaluatie van het IQ bij de kinderen op de leeftijd van 5 jaar, op basis van de **Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III**. In de levothyroxinegroep bedroeg de mediane IQ-score op 5-jarige leeftijd 97 (95% BI van 94 tot 99) en in de placebogroep 94 (95% BI van 92 tot 96). Het verschil tussen beide onderzoeksgroepen was statistisch niet significant ($p=0,71$). Als secundaire uitkomstmaat evalueerden de auteurs de psychomotorische ontwikkeling van de kinderen op andere tijdstippen (de kinderen werden jaarlijks opgevolgd) en problemen tijdens de zwangerschap of neonatale problemen. Ze konden evenmin voor de secundaire uitkomstmaten een statistisch significant verschil vaststellen. Parallel met deze onderzoekslijn onderzochten de auteurs ook het effect van dezelfde behandeling bij vrouwen met alleen hypothyreoïdie (normale TSH en verlaagde FT4-waarde). De uitkomstmaten waren dezelfde en voor alle resultaten vonden de auteurs evenmin een statistisch significant verschil. In het kader van deze korte bespreking komen de resultaten van deze onderzoeksarm niet aan bod.

Volgens het studieprotocol konden vrouwen opgenomen worden in de studie tussen week 8 en week 20 van de zwangerschap. De behandeling werd gestart na gemiddeld 16,7 weken zwangerschap, wat relatief laat is. De auteurs vermelden niet hoeveel vrouwen getest werden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en dus vroegtijdig behandeld werden met levothyroxine. In de vroege zwangerschap is de foetus immers gevoeliger voor het effect van de behandeling omdat in dat stadium de foetale schildklier nog niet actief is. De auteurs vermelden dat de resultaten van een subgroepanalyse geen significant verschil in interactie aantoonde naargelang de zwangerschapsduur, maar gaan hier niet verder op in.

De hier besproken publicatie is vergezeld van een editoriaal in de NEJM (4). Op basis van de resultaten besluiten de auteurs van dit editoriaal dat de vraag naar de behandeling van een subklinische hypothyreoïdie bij zwangere vrouwen open blijft en de auteurs pleiten in het voordeel van een substitutietherapie op grond van een gunstige risico-batenverhouding (4).

Besluit

Bij zwangere vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH-waarde en normale FT4-waarde bij systematische screening) lijkt toediening van thyroïdhormonen geen significant beter effect te hebben dan placebo

op het verloop van de zwangerschap en op de psychomotorische en cognitieve ontwikkeling van het kind na 5 jaar, toch niet als de behandeling relatief laat in de zwangerschap gestart wordt zoals in de hier besproken studie.

Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling over de opvolging van zwangerschap komen screening en behandeling van hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap niet aan bod (5). Een Europese richtlijn (2014) beveelt thyroïdhormonen aan voor zwangere vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie (sterke aanbeveling), maar geeft toe dat er geen sterk bewijs hiervoor is (6). Een Amerikaanse richtlijn (2017) raadt aan om substitutietherapie te overwegen in functie van de hoeveelheid TPO-antistoffen (1). De hier besproken studie laat niet toe om een definitieve uitspraak te doen over deze onderzoeksvraag.

Referenties

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55. DOI: 10.1056/NEJM199908193410801
3. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1606205
4. Cooper DS, Pearce EN. Subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia in pregnancy – still no answers. *N Engl J Med* 2017;376:876-7. DOI: 10.1056/NEJMe1615312
5. Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, et al. Zwangerschapsbegeleiding. *Domus Medica* 2012. Available from: <https://www.domusmedica.be/varia/docman-alles/publiek/praktijkdocumenten/richtlijnen/731-zwangerschapsbegeleiding-1.html> (website geraadpleegd: 14/03/2018)
6. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94. DOI: 10.1159/000362597