

Graviditetsutfall hos Eutyroida Gravida Kvinnor med Autoimmun Tyreoideasjukdom



Författare:
Dafer Aldabbas, ST-allmänmedicin
Närhälsan Vargön vårdcentral

Rapport 2017:04

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:04

FoU i VGR: <http://www.researchweb.org/is/vgr/project/225951>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, docent
Närhälsan FoU primärvård, Västra Götalandsregionen

Sammanfattning

Litteraturstudiens syfte är att sammanfatta studier om hur autoimmun sköldskörtelsjukdom kan påverka komplikationer hos gravida även om de har normal sköldskörtelfunktion. Studien påvisar en förhöjd risk för missfall och förtidsbörd. Allmän screening av sköldkörtelsjukdomar hos gravida bör övervägas. I Sverige behövs nationella riktlinjer för dessa sjukdomar.

Nyckelord

Pregnancy outcomes, autoimmune thyroid disease, euthyroid, and thyroid autoantibodies.

Introduktion

Tyreoidesjukdomar framför allt de med autoimmun orsak är vanligt hos kvinnor i fertil ålder. Även om komplikationer av uppenbar klinisk hypotyreos eller hypertyreos på graviditetsutfallet och neonatal och barnets utveckling är väl kända, har vi fortfarande otillräcklig kunskap om sambandet mellan subklinisk hypotyreos eller eutyroid autoimmun tyreoidesjukdom (förekomst av tyreoida autoantikroppar) och komplikationer under graviditet och nyföddhetsperiod (1).

Tyreoidaantikroppar är vanligt förekommande hos kvinnor i reproduktiv ålder. 2-6 % av kvinnor har Tyreoidaantikroppar, oftast är antityreoperoxidastyp (TPO-ak) (2).

10-20 % av gravida är TPO-ak positiva. Det finns ett väl dokumenterat samband mellan förekomsten av TPO-ak och utvecklingen av autoimmun hypotyreos (2).

Autoimmun tyreoidesjukdom är även med normal tyreoidfunktion förenat med hög grad av missfall. Tre hypoteser förklarar denna association:

- 1- Tyreoida antikroppar kan representera en markör för en generaliserad autoimmun obalans som kan ge missfalls.
- 2- Förekomst av TPO-ak kan vara en tidig markör på sviktande tyreoidfunktion.
- 3- Eftersom autoimmunitet är en riskfaktor för infertilitet, gravida med TPO-ak är äldre vid sina graviditeter, åldern i sig en riskfaktor för missfall (3).

Trots ett något starkare vetenskapligt underlag för allmän screening, rekommenderar svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) i sin riktlinje från Endokrin ARG, 2014, en riktad screening (TSH så snart graviditeten är känd, om TSH >2,5mIE/L, T4 och eventuellt TPO-ak) för kvinnor med särskilda riskfaktorer för tyreoiddysfunktion. En stor vetenskaplig debatt pågår huruvida allmän eller riktad screening av tyreoidfunktion vid graviditet ska rekommenderas (4).

Syfte

Utröna om gravida kvinnor med autoimmun tyreoidesjukdom (förekomst av TPO-ak) men med normal tyreoidfunktion (eutyroida) har en högre risk för negativ graviditets- och förlossningsutfall.

Metod

Sökning i PubMed februari 2017 på söksträng ”pregnan* outcomes AND autoimmun* AND eutyroid. Det gav 31 utfall. Vid begränsning till bara RCT- studier blir bara 2 kvar varav en relevant. Vid begränsning till endast

meta-analyser blir bara 3 som inte handlar om frågan. Vid begränsning till endast systematisk litteraturöversikt blir 5 kvar, varav en är relevant. Vid sökning på liknande artiklar till den relevant RCT, får man ytterligare en systematisk litteraturöversikt, 2 prospektiva studier, 1 meta-analys, och en pågående internationell RCT. Därtill riktlinjer från svensk förening av obstetrik och gynekologi (SFOG). I sammanlagt fanns 10 artiklar att referera.

Resultat

Metaanalyser och litteraturöversikter

En systematisk litteraturöversikt av Nazarpour et al 2016 från Iran (2) visade att det finns ett väl dokumenterat samband mellan förekomsten av TPO-ak och utvecklingen av autoimmun hypotyreos. Studier indikerar att eutyreoida gravida med TPO-ak under påbörjande av sin graviditet, har risk för utveckling av subklinisk hypotyreos under, som gör dem mottagliga för tyreoidedysfunktion. Totalt 26 studier mellan 1990-2012 undersökte fetomaternala komplikationer hos eutyreoida gravida med positiva autoimmuna ak. 18 studier visade högre risk för missfall hos dessa kvinnor, 5 studier visade högre risk för prematurbörd, en studie visade hög risk för mycket för tidig födsel, en studie visade hög risk för prematur vattenavgång, en studie visade ingen förhöjd risk för missfall och en visade ingen förhöjd risk för prematurbörd. Sammanställningen studien visade att de flesta studier indikerar negativa graviditets- och förlossningsutfall hos eutyreoida gravida med autoimmun tyreoidesjukdom.

I en systematisk litteraturöversikt och meta-analys av Thangaratinam et al 2011 från England (5) undersöktes totalt 36 studier som inkluderade:

- 1- 31 studier (19 kohortstudier och 12 fall-kontrollstudier) med 12126 eutyreoida gravida utvärderades för association mellan tyreoida autoantikroppar och missfall. 28 av 31 studier visade positiv association. Metaanalys av kohortstudier visade mer än 3 gånger odds av missfall med förekomst av autoantikroppar, oddskvot 3,90, $p < 0,001$. Fallkontrollstudier visade oddskvot 1,80, $p = 0,002$.
- 2- 5 kohortstudier med 12566 gravida utvärderades för association med prematurbörd. Alla visade positiv association. Metaanalys visade fördubbling av odds för prematurbörd, oddskvot 2,07, $p = 0,01$.

Studien kom med slutsatsen att förekomsten av tyreoida autoantikroppar hos gravida med normal tyreoidfunktion är kraftigt associerad med missfall och prematurbörd.

En meta-analys från Kina av Zhang et al 2016 (6) fann man att TPO positivitet under graviditet med normal tyreoidfunktion ökar risken för missfall och prematurbörd. Slutsatsen har tagits från abstraktet då fulltexten är på kinesiska.

Originalstudier

I en RCT (randomiserad kontrollerad studie) av Nazarpour et al 2017 från Iran (1) utvärderades negativa graviditetsutfall hos gravida kvinnor med TPO-ak och normal tyreoidfunktion eller subklinisk hypotyreos och om levotyroxinbehandling förbättrar graviditetsutfall. Totalt 1746 gravida screenades för tyreoidedysfunktion. 1028 eutyreoida TPO-ak negativa togs som kontroll grupp (grupp C) och jämfördes med 131 TPO-ak positiva utan

uppenbar tyreoidadysfunktion. Den sist nämnda gruppen delades på ett randomiserat sätt till två grupper, grupp A (65 gravida) fick levotyroxinbehandling och grupp B (66 gravida) fick ingen behandling. Man har noterat att grupp C har låg risk för prematurbörd (födsel före vecka 37:e veckans utgång) 5,6 % jämför med grupp B 23,7%, $p < 0,001$. Barn som behövde neonatalvård var i grupp B 20,7% jämför med i grupp C bara 8,0 %, $p = 0,001$.

I en prospektiv studie av Negro et al 2016 från Italien (3) jämfördes graviditets- och förlossningsutfall hos 58 gravida med TPO-ak med 869 gravida utan antikroppar. Båda grupper hade normal tyreoidafunktion i graviditetsvecka 10. Missfall sågs hos 13,8% av de TPO-ak positiva, hos 2,4 % av de TPO-ak negativa, $p < 0,01$. Prematurbörd sågs hos 22,4% av de TPO-ak positiva, hos 8,2 % av de TPO negativa, $p < 0,01$. För andra komplikationer som graviditetshypertension, preeklampsi och abruptio placentae såg man ingen signifikant skillnad. TSH kvarstod högre i TPO-ak positiva jämfört med TPO-ak negativa under hela graviditeten. Studien kom med slutsats att eutyroida gravida kvinnor med förekomst av TPO-ak utvecklar tyreoidadysfunktion som är associerad med stigande risk för missfall och prematurbörd.

I en annan prospektiv studie från Italien av Negro et al 2011 (7) jämfördes graviditetsutfall hos 245 gravida med TPO-antikroppar med 3348 gravida utan antikroppar avseende 13 graviditets- och förlossningsutfall. Båda grupperna hade normal tyreoidafunktion ($TSH < 2,5$ mIU/liter). För två av utfallen noterades en skillnad mellan grupperna. Risken för andningssvårigheter med cyanos var 3,3 % för de nyfödda med TPO-ak-positiva mödrar jämfört med 1,2 % för barnen med TPO-ak-negativa mödrar, $p = 0,005$. Mycket för tidig födsel, 28 till < 32 veckor, sågs hos 4,5 % av de TPO-ak-positiva, hos 1,8 % av de TPO-ak-negativa, $p = 0,003$. Studien kom med slutsats att det finns evidens om association mellan TPO-positivitet under den första trimestern och för tidig födsel hos gravida med normal tyreoidafunktion.

I en prospektiv studie från USA av Haddow et al 2010 (8) jämfördes graviditetsutfall hos 1247 gravida med tyreoida-antikroppar (TPO-ak eller tyreoglobulin-ak eller båda) med 8423 gravida utan antikroppar. Båda grupperna utan tyreoidadysfunktion. Prematurbörd (födsel innan v37) sågs hos 7,2 % av de ak-positiva, hos 6,4 % av de ak-negativa, $p = 0,32$. Mycket för tidig födsel (innan v32) sågs hos 1,1 % av de ak-positiva, hos 0,7 % av de ak-negativa, $p = 0,15$. Födelsevikt mindre än 2500 g sågs hos 4,5 % av de ak-positiva, 4,0 % av de ak-negativa, $p = 0,37$. Prematur vattenavgång sågs hos 1,8 % av de ak-positiva, hos 1,2 % av de ak-negativa, $p = 0,12$. I studien sågs alltså ingen säkert eller kraftigt förhöjd risk för vara sig prematuritet eller sänkt födelsevikt hos gravida med tyreoida-antikroppar.

Diskussion

I de flesta publicerade studier och litteraturöversikter risken för komplicerade och oönskade graviditets- och förlossningsutfall ses förhöjda hos eutyroida kvinnor med autoimmun tyreoidesjukdom (förekomst av antikroppar). I första hand ökad risk för missfall och prematurbörd men även för mycket för tidig födsel och behov av neonatalvård. Man kan notera att den normala TSH i den första trimestern hos TPO-positiva gravida, kan stiga under hela graviditeten. Dessa kvinnor har tendens att utveckla subklinisk hypotyreos under graviditet, men även klinisk hypotyreos efter förlossning. Med andra ord kan förekomst av autoimmuna antikroppar i början av graviditet vara en tidig markör på sviktande tyreoidesjukdom. Dock är ak-positiva gravida ofta äldre än de utan eftersom autoimmun tyreoidesjukdom representerar en risk faktor för infertilitet. En del studier utvärderade effekt av levotyroxinbehandling för TPO-positiva gravida trots normal tyreoidesjukdom för att förbättra graviditets- och förlossningsutfall (1, 3, 5, 6). Slutsatsen blev att levotyroxinbehandling minskar risken för missfall och prematurbörd. Dock finns det ingen konsensus om nyttan av levotyroxinbehandling för eutyroida TPO-positiva gravida kvinnor. Det är grått område som behöver förklaras med flera randomiserade kliniska studier. RCT av Vissenberg et al är en stor internationell multi-center randomiserad, dubbel blind placebo kontrollerad, klinisk studie, i Nederländerna, Danmark och Belgien, som pågår för att fastställa effekten av levotyroxinbehandling på levande födelsetal och komplikationer under graviditet hos eutyroida TPO-positiva gravida med återkommande missfall (9).

En studie från Sverige av Granfors et al 2013 (10) visade att lokala riktlinjer om hypotyreos under graviditet i Sverige är olika utformade och dåligt kompatibla med internationella riktlinjer. Dessutom visade studien att genomförandet av den riktade provtagningen inte är optimalt och andelen av gravida med förhöjda TSH-värden vid provtagning är extremt hög i vissa subgrupper. Studien visade på behovet av nationella riktlinjer för att förebygga tyreoidesjukdom under graviditet.

Konklusion/slutsats

Det finns starkt vetenskapligt underlag för sambandet mellan negativa graviditets- och förlossningsutfall och eutyroida gravida med autoimmun tyreoidesjukdom (förekomst av ak) framför allt missfall och prematurbörd. Man bör överväga allmän screening av tyreoidesjukdom hos kvinnor i början av graviditet. Befintliga riktlinjer i Sverige bör uppdateras utifrån klargörande kliniska studier i världen. Man behöver nationella riktlinjer om tyreoidesjukdom i samband med graviditet i Sverige.

Referenser

1. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar S, et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017 Feb; 176(2):253-65. Doi: 10.1530/EJE-16-0548.
2. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar S, et al. Thyroid autoantibodies and the effect on pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):3-9
3. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul; 91(7):2587-91.
4. Tyreoideasjukdom i samband med graviditet. SFOG-RIKTLINJE från Endokrin ABG, 2014-12-28.
5. https://www.sfog.se/media/193365/sfog_riktlinje_tyreoidea.pdf (åtkomst 2017-03-15)
6. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011 May 9;342: d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
7. Zhang SC, Wang SW, Zhao XD, et al. Obstetrical complications of thyroid peroxidase antibody positive during pregnancy and effects of intervention: a meta-analysis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016 Apr 25;51(4):250-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.04.003. Chinese.
8. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Thyroid antibody positivity I the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun; 96(6):E920-4. Doi: 10.1210/jc.2011-0026.
9. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul; 116(1):58-62. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e10b30.
10. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials*. 2015 Sep; 44:134-8. Doi: 10.1016/j.cct.2015.08.005.
11. Granfors M, Åkerund H, Berglund A, et al. Thyroid testing and management of hypothyroidism during pregnancy: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul; 98(7):2687-92. Doi: 10.1210/jc.2013-1302.

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal