

## Samenvatting voor de praktijk - schildklierfunctiestoornissen

### [Revisie 2012]II. THERAPIE THYREOTOXICOSE

Alvorens te kiezen voor een vorm van behandeling is het bij iedere patiënt met thyreotoxicose noodzakelijk om de oorzaak vast te stellen.

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de patiënt te worden bepaald.

Voor de meeste patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie is therapie met thyreostatica een goede optie. Met name bij patiënten met een ernstige Graves' hyperthyreoïdie en/of een groot struma en bij patiënten met een hoge titer aan TSH-receptorantilichamen moet primair therapie met radioactief jodium of chirurgie worden overwogen (na voorbehandeling met thyreostatica).

De keus tussen radioactief jodium en chirurgie dient dan samen met de patiënt te worden gemaakt. Bij patiënten met een hyperthyreoïdie ten gevolge van een toxisch adenoom of een toxisch multinodulair struma wordt geadviseerd om als primaire therapie radioactief jodium of chirurgie te kiezen. Gezien de leeftijd van de meeste van deze patiënten is behandeling met radioactief jodium een aantrekkelijke optie. Wanneer vanwege de grootte van het struma snelle decompressie is geïndiceerd, is chirurgie aangewezen. Er is geen plaats voor behandeling met thyreostatica of radioactief jodium in geval van een thyreoïditis.

Patiënten die zijn behandeld voor hyperthyreoïdie met thyreostatica, radioactief jodium of chirurgie dienen jaarlijks controle van de schildklierfunctie te ondergaan gezien de kans op recidief hyperthyreoïdie en de ontwikkeling van hypothyreoïdie.

## **[Revisie 2012]II.2. Medicamenteuze therapie bij Graves' hyperthyreoïdie**

### **[Revisie 2012]II.2.1 Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?**

Behandeling met thiamazol heeft de voorkeur boven behandeling met PTU.

Patiënten die met thyreostatica worden behandeld dienen schriftelijk te worden geïnformeerd dat in geval van koorts, zeker wanneer er ook sprake is van keelpijn, het bloedbeeld moet worden gecontroleerd ter uitsluiting van agranulocytose. Gezien het plotselinge ontstaan van agranulocytose heeft routinematige controle van het bloedbeeld geen zin.

### **[Revisie 2012]II.2.2 Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?**

Het block/replace regime en het titratierégime zijn beide goed bruikbaar.

### **II.2.3 Beïnvloedt toediening van L-thyroxine na behandeling met thyreostatica de kans op een remissie?**

Toediening van L-thyroxine na stoppen van behandeling met thyreostatica wordt niet aanbevolen.

### **[Revisie 2012]II.2.4 Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans op korte c.q. lange termijn?**

Behandeling met thyreostatica dient in het algemeen niet langer dan 12 tot 18 maanden te worden voortgezet. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica in remissie (d.w.z. euthyreoïdie na het staken van thyreostatica) is, wordt geadviseerd om de schildklierfunctie 1x/ 4 maanden te controleren gedurende 1 jaar en daarna jaarlijks. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica recidiveert, wordt behandeling met radioactief jodium of chirurgie **[Revisie 2012]** of opnieuw medicamenteuze therapie aanbevolen. De keus voor één van deze **[Revisie 2012]** drie opties dient samen met de patiënt te worden gemaakt.

### **II.2.5 Welke aanvangsdosis thyreostaticum moet worden gebruikt?**

Bij patiënten met hyperthyreoïdie wordt aanbevolen met 1x daags 30 mg thiamazol per dag te starten. Bij patiënten met veel klachten kan in de eerste weken van de behandeling een bètablokker worden toegevoegd (b.v. propranolol 80 mg per dag of metoprolol 100 mg of atenolol 50 mg per dag).

## [Revisie 2012] II.3 <sup>131</sup>Itherapie bij Graves' hyperthyreoïdie

### [Revisie 2012] II.3.1 Wanneer is radioactief jodium als secundaire therapie geïndiceerd?

[Revisie 2012] <sup>131</sup>I is een van de drie opties die moet worden overwogen bij alle patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie die niet in remissie zijn na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica.

### II.3.2 Is er een optimale dosering, c.q. geabsorbeerde dosis <sup>131</sup>I met betrekking tot de kans op remissie van de hyperthyreoïdie en met betrekking tot het vermijden van het ontstaan van hypothyreoïdie?

Bij de behandeling met <sup>131</sup>I is een geïndividualiseerde of een vaste doseringsmethode naar keuze toepasbaar.

Voor het vaststellen van de therapeutische dosering <sup>131</sup>I dient de patiënt te worden voorgelicht over de mogelijke uitkomsten en de consequenties daarvan.

Bij patiënten die na <sup>131</sup>I-therapie hypothyreoot zijn geworden, dient bepaling van TSH (na staken van L-thyroxine behandeling) zes maanden na <sup>131</sup>I-therapie te worden herhaald, teneinde passagère hypothyreoïdie uit te sluiten en onnodige levenslange substitutietherapie te voorkomen.

### II.3.3 Wat is het nut van vóór- resp. nabehandeling met thyreostatica?

Als medicamenteuze voorbehandeling voor <sup>131</sup>I-therapie heeft thiamazol de voorkeur boven PTU.

Medicamenteuze therapie met thiamazol (c.q. een combinatietherapie van thiamazol en levothyroxine) dient minimaal 3-5 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de <sup>131</sup>I-behandeling te worden onderbroken.

Indien met PTU wordt voorbehandeld, dient de medicatie >15 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de <sup>131</sup>I-behandeling te worden onderbroken.

Geadviseerd wordt het gebruik van thyreostatica (c.q. de combinatietherapie van thyreostatica en levothyroxine) tot 3 maanden na <sup>131</sup>I-behandeling te continueren, teneinde een recidief van klachten en symptomen te voorkomen. Dit geldt met name voor oudere patiënten met cardiovasculaire morbiditeit.

## II.4. Chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie

Chirurgie voor hyperthyreoïdie dient te worden uitgevoerd door chirurgen met een specifieke belangstelling en ervaring in schildklierchirurgie.

Gezien de lage frequentie van thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie wordt verwijzing aanbevolen naar een centrum waar minimaal 20 schildklieroperaties per jaar verricht worden en dat ook anderszins voldoet aan de eisen zoals geformuleerd door de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (rapport Normering Chirurgische Behandelingen).

### II.4.4 Hoe uitgebreid dient de chirurgie te zijn?

Indien besloten wordt tot chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie is (near) totale thyreoïdectomie geïndiceerd in geval van:

- hyperthyreotisch (multi)nodulair struma
- contra-indicaties voor radioactief jodium-behandeling
- levensbedreigende reacties op thyreostatica, zoals vasculitis, agranulocytose of leverfalen
- onwenselijkheid van een reoperatie
- ernstige hyperthyreoïdie.

Indien gekozen wordt voor een subtotale resectie van de schildklier verdient een lobectomie met isthmusresectie met contralaterale subtotale resectie de voorkeur, waarbij 4-7 gram schildklierweefsel wordt achtergelaten (max. 1x1x2,5 cm).

## III.1. Graves' ophthalmopathie (GO)

### III.1.2 Kwaliteit van leven

Goede voorlichting over het beloop van Graves' ophthalmopathie en de te verwachten uitkomst is uiterst belangrijk. Patiëntenverenigingen kunnen hierbij behulpzaam zijn.

### III.1.3 Organisatie van zorg

Immunosuppressieve of chirurgische behandeling van GO patiënten kan het best plaats vinden in gespecialiseerde centra met multidisciplinaire gecombineerde spreekuren van internist en oogarts.

Patiënten met unilaterale GO of euthyreïde GO dienen altijd naar een oogarts te worden verwezen. Patiënten met GO dienen urgent naar een oogarts te worden verwezen indien er sprake is van: a) visusdaling, b) verandering in intensiteit of kwaliteit van kleurenzien, c) subluxatie van de oogbol, d) troebele cornea, e) papiloedeem.

Niet-urgente verwijzing van GO patiënten is geïndiceerd bij: a) excessief zandgevoel in de ogen, niet verbeterend na 1 week kunsttranen, b) lichtschuwheid of pijn in of achter de ogen, verergerend in laatste 1-2 maanden, c) veranderend uiterlijk in laatste 1-2 maanden, d) dubbelzien, beperkte oogbewegingen, of torticollis oculi, e) hinderlijke ooglidretractie, of abnormale zwelling/roodheid van oogleden/conjunctiva.

### **III.1.4 Roken**

Stoppen met roken moet dringend worden geadviseerd aan iedere roker met Graves' ophthalmopathie.

### **III.1.5 Schildklierbehandeling**

Er dient gestreefd te worden naar normale schildklierhormoonspiegels ten einde het risico op verslechtering van GO zo klein mogelijk te maken.

Bij de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie zijn thiamazol en subtotale thyroïdectomie neutraal t.a.v. het risico op oogverschijnselen. <sup>131</sup>I-therapie is goed mogelijk bij inactieve Graves' ophthalmopathie, maar dient met steroidprofylaxe te gebeuren bij patiënten met een verhoogd risico op oogverschijnselen (waaronder patiënten waarbij sprake is van pre-existente actieve GO, ernstige hyperthyreoïdie, en/of roken).

Indien men besluit tot <sup>131</sup>I-therapie bij actieve GO, wordt aangeraden steeds ook prednison te geven.

### **[Revisie 2012]III.1.6 Oogbehandeling**

In ieder stadium van GO dient te worden overwogen of de klachten zijn te verlichten door grote donkere brillenglazen, prismabril, en liberaal gebruik van kunsttranen.

Immunosuppressieve behandeling van GO dient te worden beperkt tot patiënten met een actieve GO; de kans op actieve GO is hoog bij een clinical activity score  $\geq 4$  en een duur van het ooglijden korter dan 18 maanden.

In geval van resterende oogverschijnselen bij patiënten met inactieve GO is rehabilitatieve chirurgie te overwegen.

Bij patiënten met milde GO zijn er verschillende opties:

- een 'wait-and-see' politiek
- [Revisie 2012] seleniumsuppletie gedurende 6 maanden, 200 µg dagelijks;
- retrobulbaire bestraling is te overwegen bij patiënten met retrobulbaire pijn en/of motiliteitsstoornissen

Diabetes mellitus is een contra-indicatie voor retrobulbaire bestraling bij GO patiënten.

[Revisie 2012] Voor de behandeling van matig ernstige, actieve GO met intraveneuze methylprednisolon pulstherapie wordt het volgende behandelingschema voorgesteld: 500 mg IV per week gedurende 6 weken, gevolgd door 250 mg per week gedurende 6 weken, waarbij de cumulatieve dosis 4.5 gram is. Een cumulatieve dosis van meer dan 8 gram dient vermeden te worden gezien het risico op ernstige bijwerkingen bij deze hoge doses.

Bij intraveneuze methylprednisolon pulstherapie dient regelmatig de leverfunctie te worden gecontroleerd. [Revisie 2012] Een cardiovasculaire voorgeschiedenis is een relatieve contra-indicatie.

Bij onvoldoende respons op methylprednisolon pulsen is verdere behandeling te overwegen met bv de combinatie van oraal prednison 20 mg daags met cyclosporine, [Revisie 2012] of van oraal prednison 20 mg daags met retrobulbaire bestraling, of alleen met intraveneuze immunoglobulinen.

Intraveneuze pulsen van hoge doses methylprednisolon gedurende 2 weken wordt aangeraden bij DON patiënten, gevolgd door óf oraal prednison gedurende enkele maanden, óf onmiddellijke chirurgische decompressie van de orbita, als de visuele functies na twee weken pulsen niet zijn verbeterd. [Revisie 2012] Gesuggereerd wordt om 3 opeenvolgende dagen 1 gram in week 1 en 2 te geven.

## III.2. Jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie

### III.2.2 Jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose door röntgencontrastmiddelen

Preventie van 'iodine-induced thyrotoxicosis' t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen door thyreostatica wordt niet aanbevolen.

Bij patiënten 'at risk' voor 'iodine-induced thyrotoxicosis' t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (bejaarden met nodulair struma en onderdrukt TSH) wordt bepaling van de schildklierfunctie aanbevolen na ± 4 weken.

### **[Revisie 2012] III.2.3 Amiodarone geïnduceerde thyreotoxicose (AIT)**

Bij patiënten die amiodarone gaan gebruiken, is vooraf bepaling van TSH- en TPO-antistoffen nuttig. Aangezien het nut van het routinematig bepalen van TSH en FT4 tijdens amiodaronemedicatie beperkt is, kan bepaling van TSH en FT4 tijdens amiodaronegebruik beter alleen op indicatie geschieden.

**[Revisie 2012]** Het onderscheid tussen AIT type I en type II kan moeilijk zijn, omdat mengvormen kunnen voorkomen.

Indien duidelijk sprake is van AIT type I wordt aanbevolen amiodarone te staken en te behandelen met thiamazol (30 mg/dag) en natriumperchloraat (2 x daags 500 mg).

Indien duidelijk sprake is van AIT type II is voortzetting van amiodarone mogelijk. De aanbevolen behandeling bestaat uit prednison (30 mg/dag) gedurende 2-3 maanden. Wanneer de TSH-spiegel eerder genormaliseerd is kan overwogen worden de prednison eerder af te bouwen.

Indien type I of II niet eenduidig onderscheiden kan worden, dan wordt geadviseerd :

- voor zover de cardiale situatie dit toelaat, eerst prednison + thiamazol te geven en na enkele weken het effect te evalueren. Bij onvoldoende respons wordt perchloraat toegevoegd.
- in ernstige gevallen direct prednison + thiamazol + perchloraat te geven .

Bij AIT resistent tegen medicamenteuze therapie is totale thyreoïdectomie aan te bevelen.

## **III.3. Thyreotoxische crise**

### **III.3.2 Behandeling thyreotoxische crise**

De werkgroep is van mening dat patiënten met een thyreotoxische crise op een intensive care afdeling moeten worden behandeld waarbij de vitale functies worden bewaakt en zo nodig worden ondersteund en waarbij een aantal specifieke maatregelen wordt genomen gericht op de afgifte en werking van schildklierhormoon.

## **[Revisie 2012] III.4. Subklinische hyperthyreoïdie**

### **[Revisie 2012] III.4.3 Subklinische hyperthyreoïdie: behandelen of niet behandelen?**

Naar de mening van de werkgroep dienen patiënten met een onderliggend schildklierlijden en een bij herhaling aangetoonde subklinische hyperthyreoïdie (m.n. indien de TSH-spiegel < 0,1 mU/l bedraagt) te worden behandeld indien er symptomen van hyperthyreoïdie bestaan, wanneer er atriumfibrilleren en/of andere cardiale pathologie) aanwezig is, of wanneer er sprake is van een erminderde botdichtheid.

Aan dit advies liggen pathofysiologische en epidemiologische overwegingen ten grondslag.

Naar de mening van de werkgroep zijn wel en niet behandelen bij overige patiënten met endogene subklinische hyperthyreoïdie beide te verdedigen opties. Bij het maken van een keuze dienen naar de mening van de werkgroep de menopauzestatus en de leeftijd van de patiënt te worden betrokken. De werkgroep adviseert postmenopauzale vrouwen en personen ouder dan 60 jaar te behandelen, m.n. indien de TSH-spiegel  $< 0,1$  mU/l bedraagt. Wanneer tot een expectatief beleid wordt besloten, wordt jaarlijkse controle aanbevolen.

### **III.5. Thyreoïditis**

#### **III.5.1 Subacute granulomateuze thyreoïditis (thyreoïditis van De Quervain)**

Behandeling van de inflammatie bij subacute granulomateuze thyreoïditis is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's, eventueel gevolgd door steroïden.

Behandeling van thyreotoxicose in het kader van subacute granulomateuze thyreoïditis dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker. Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicose in het kader van subacute granulomateuze thyreoïditis.

Behandeling van hypothyreoïdie kan na twee maanden worden gestaakt om te zien of remissie is opgetreden.

#### **III.5.2 Subacute lymfocyttaire thyreoïditis**

Behandeling van thyreotoxicose in het kader van subacute lymfocyttaire thyreoïditis dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker. Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicose in het kader van subacute lymfocyttaire thyreoïditis.

De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-thyroxine.

## **[Revisie 2012]IV. THERAPIE PRIMAIRE HYPOTHYREOÏDIE**

### **[Revisie 2012]IV.1. Klinische hypothyreoïdie**

Bij de behandeling van primaire hypothyreoïdie bij gezonde patiënten kan met een volledige substitutiedosis worden gestart. Bij patiënten ouder dan 59 jaar of bij patiënten met cardiovasculaire co-morbiditeit wordt een lagere startdoserings geadviseerd.



Blijf bij primaire hypothyreoïdie de dosering levothyroxine verhogen tot de TSH-concentratie binnen het referentiegebied is gekomen en de patiënt klachtenvrij is. Verhoog de dosering niet verder als de TSH-waarde 0,5 mU/l is.

**[Revisie 2012]** Geef als voorschrift voor het gebruik van levothyroxine: inname eenmaal daags op een lege maag, elke dag op dezelfde wijze: 's ochtends, minimaal een half uur voor het ontbijt, of 's avonds, dit laatste eveneens op een lege maag.

Voor patiënten die geen normale thyrotropine- of FT4-waarde bereiken, wordt overschakelen op inname bij het naar bed gaan, mits op een lege maag, aanbevolen.

Patiënten dienen schriftelijk te worden geïnformeerd over de wijze van gebruik van levothyroxine en wat te doen indien zij vergeten zijn een tablet tijdig in te nemen.

Galzuurbinders, ijzerzouten, antacida, calciumcarbonaat, aluminiumhydroxide en sucralfaat moeten niet binnen 2-4 uur van levothyroxine worden ingenomen.

Bij starten of staken van oestrogenen verdient het aanbeveling om na zes weken de schildklierfunctie te controleren.

Een adequaat ingestelde patiënt kan voor verdere controles worden terugverwezen naar de huisarts.

**[Revisie 2012]** Bij terugverwijzing naar de huisarts dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden zich na 6-12 maanden te melden bij de huisarts voor de verdere follow-up,

**[Revisie 2012]** Bij patiënten met persisterende klachten is het aan te bevelen te streven naar een TSH in het laagnormale gebied.

**[Revisie 2012]** Alternatieve oorzaken van persisterende klachten, zoals met primaire – auto-immuun – hypothyreoïdie geassocieerde ziektebeelden als diabetes mellitus type I, (auto-immuun) bijnierschorsinsufficiëntie, pernicioze anemie en coeliakie, of slaapapneu of depressie dienen te worden nagegaan.

**[Revisie 2012]** Bij persisterende verhoogde TSH-waarden dient te worden geëvalueerd of zich geneesmiddeleninteracties voordoen en of er resorptieproblemen zijn.

**[Revisie 2012]** Bij persisterende klachten kan, na uitsluiting van alternatieve oorzaken, de combinatie levothyroxine met liothyronine worden overwogen. Deze behandeling dient als experimenteel te worden beschouwd en bij voorkeur door de internist te worden toegepast. Voor patiënten met

hartritmestoornissen is combinatietherapie gecontraïndiceerd. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt dient combinatietherapie te worden gestaakt. Voor een nadere toelichting op het bepalen van de juiste dosering en de te gebruiken preparaten zij verwezen naar Wiersinga et al, 2012.

Het gebruik van dierlijke schildklierhormoonpreparaten wordt ontraden.

#### **[Revisie 2012]IV.2. Subklinische hypothyreoïdie**

**[Revisie 2012]** Gezien het ontbreken van bewijs voor positieve effecten van toediening van levothyroxine op belangrijke klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire events, mortaliteit), wordt geadviseerd om personen met subklinische hypothyreoïdie niet routinematig te behandelen.

Gegeven het fluctueren van TSH wordt geadviseerd om bij een subklinische hypothyreoïdie deze waarde eenmalig opnieuw te bepalen,

Bij persisterende subklinische hypothyreoïdie en klachten kan in samenspraak met de patiënt een proefbehandeling van minimaal drie maanden worden gestart; een dergelijke behandeling dient alleen in geval van verbetering van klachten te worden gecontinueerd.

#### **IV.3. Myxoedeemcoma**

Gezien de hoge mortaliteit en co-morbiditeit van het myxoedeemcoma is de werkgroep van mening dat de behandeling van patiënten met een myxoedeemcoma op een afdeling intensieve zorg dient plaats te vinden. De vitale functies dienen hierbij te worden bewaakt en zo nodig ondersteund.

De behandeling dient initieel te bestaan uit parenterale schildklierhormoonsubstitutie in hoge doses en ondersteuning van vitale functies.

#### **IV.4. Caput selectum- Hypothyreoïdie door Lithiumgebruik**

Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en schildklierautoantistoffen te bepalen. Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen.

Behandeling is op de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen.

## V. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN IN DE ZWANGERSCHAP EN POSTPARTUMPERIODE

### V.1. SCHILDKLIERFUNCTIETESTEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

**Wat is de normale range voor TSH in elk trimester?**

[2012] Trimesterspecifieke, per centrum bepaalde, normaalwaarden worden aanbevolen. Indien er geen trimesterspecifieke normaalwaarden beschikbaar zijn, wordt gebruik van de buiten de zwangerschap gebruikelijke normaalwaarden [0,4-4,0 mU/l ] aanbevolen gezien de huidige onzekerheid en totdat meer (Nederlandse) data beschikbaar komen.

**Wat is de optimale methode om FT4 vast te stellen tijdens de zwangerschap?**

De optimale [2012] door het klinisch-chemisch laboratorium toe te passen methode om serum FT4 vast te stellen tijdens de zwangerschap is het meten van T4 in het dialysaat of ultrafiltraat van serummonsters waarbij gebruik wordt gemaakt van on-line extractie/vloeistofchromatografie en tandem massaspectrometrie (LC/MS/MS).

Wanneer FT4-meting door LC/MS/MS niet beschikbaar is, dienen klinici metingen of schattingen van FT4 te gebruiken die beschikbaar zijn in hun laboratorium, waarbij men bewust dient te zijn van de beperkingen van elke methode. Serum TSH is een nauwkeuriger indicatie van de schildklierstatus tijdens de zwangerschap dan elk van de alternatieve methoden.

Gelet op de grote variatie van FT4-bepalingen zijn methode-specifieke en trimester-specifieke referentiewaarden van serum-FT4 vereist.

### V.2. SCREENING OP SCHILDKLIERFUNCTIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

**Dienen alle zwangeren te worden getest op serum TSH in het eerste trimester van de zwangerschap?**

[2012] Er is onvoldoende bewijs om routinematig testen van alle zwangeren op een schildklierziekte d.m.v. bepaling van TSH en/of vrij T4 in de zwangerschap aan te bevelen.

**Bij welke doelgroepen van zwangeren dient serum TSH getest te worden?**

Aan alle zwangeren moet bij het eerste bezoek vanwege zwangerschap worden gevraagd naar een verleden van schildklierfunctiestoornissen en/of belaste familiegeschiedenis en/of gebruik van schildklierhormoon (LT4) of thyreostatica (MMI, carbimazol, of PTU).

[2012] Serum TSH-waarden dienen vroeg in de zwangerschap te worden verkregen bij de volgende vrouwen met een hoog risico op klinische hypothyreoïdie:

- geschiedenis van schildklierfunctiestoornissen of vroegere schildklierchirurgie
- symptomen van een schildklierfunctiestoornis of de aanwezigheid van struma
- TPOAb positiviteit
- type 1 diabetes of andere auto-immuunziekte
- geschiedenis van meerdere miskramen of vroegtijdige bevallingen
- geschiedenis van bestraling van hoofd of hals
- familiegeschiedenis van schildklierfunctiestoornissen
- gebruik van amiodaron of lithium, of recente toediening van jodium houdende contrastmiddelen.

### **V.3. SPONTANE MISKRAAM, VROEGTIJDIGE BEVALLING EN SCHILDKLIERANTISTOFFEN**

**Dienen vrouwen te worden gescreend op schildklierautoantistoffen (TPOAb) voorafgaande aan of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb) te behandelen met levothyroxine om miskramen te verminderen?**

Er is onvoldoende bewijs om screening van alle vrouwen op schildklierautoantistoffen in het eerste trimester van de zwangerschap aan te bevelen.

**Dienen vrouwen met een herhaalde miskraam te worden gescreend op schildklierantistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierantistoffen (TPOAb), te behandelen met levothyroxine of met intraveneuze immunoglobulinetherapie (IVIG) om herhaalde miskraam te verminderen?**

Er is onvoldoende bewijs om screening op schildklierautoantistoffen, of behandeling in het eerste trimester van de zwangerschap met levothyroxine of IVIG aan te bevelen, voor euthyreote vrouwen met sporadische of herhaalde miskraam.

**Dienen euthyreote vrouwen van wie bekend is dat zij positief zijn voor schildklierantistoffen, voorafgaand of tijdens de zwangerschap te worden behandeld met levothyroxine om de kans op een sporadische of herhaalde miskraam te verminderen?**

#### **Aanbeveling**

Er is onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine aan te bevelen voor euthyreote vrouwen die positief zijn voor schildklierautoantistoffen tijdens de zwangerschap.

**Dienen vrouwen die IVF ondergaan te worden gescreend op TPO antistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap?**

Er is onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine aan te bevelen voor euthyreote vrouwen met antistoffen (TPOAb+).

**Dienen vrouwen te worden gescreend op schildklierantistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen die positief worden bevonden, te behandelen met levothyroxine om het percentage vroeggeboortes te verminderen?**

Er is [2012]gegeven de beschikbaarheid van slechts één studie onvoldoende bewijs om screening aan te bevelen op schildklierantistoffen in het eerste trimester van de zwangerschap, of om TPOAb+, euthyreote vrouwen met levothyroxine te behandelen, om een vroegtijdige bevalling te voorkomen.

#### **V. 4. HYPOTHYREOÏDIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP**

**Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?**

[2012]De meeste, maar niet alle studies, wijzen op een groter risico op ongunstige uitkomsten van de zwangerschap bij subklinische hypothyreoïdie indien een bovengrens van 4 voor de normaalwaarde van TSH wordt gehanteerd.

Samengevat kan worden gesteld dat een associatie tussen maternale subklinische hypothyreoïdie en complicaties bij de foetale neurocognitieve ontwikkeling biologisch plausibel is [2012]maar dat de enige klinische, vergelijkende studie die tot nu toe beschikbaar is geen bewijs levert dat interventies zinvol zijn.

**Dient klinische hypothyreoïdie in de zwangerschap behandeld te worden?**

[2012]Klinische hypothyreoïdie dient tijdens de zwangerschap te worden behandeld.

**Dient geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap te worden behandeld?**

Behandeling van geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

**Dient subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap te worden behandeld?**

[2012]De commissie beschikt over onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine van zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie met of zonder schildklierautoantistoffen (TPOAb) aan te bevelen of af te raden.

**Indien behandeling van klinische en subklinische hypothyreoïdie wordt ingezet, wat is dan het doel van de behandeling en wat is de optimale behandeling?**

Behandeling van maternale hypothyreoïdie dient met levothyroxine plaats te vinden waarbij gestreefd dient te worden naar normale TSH waarden [2012] om eventuele obstetrische complicaties te verminderen.

Andere medicatie zoals trijodothyronine wordt ten stelligste ontraden.  
(sterke aanbeveling)

**Als zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie initieel niet worden behandeld, hoe moet de begeleiding er tijdens de zwangerschap dan uitzien?**

Zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie die initieel niet worden behandeld, dienen gecontroleerd te worden op progressie van subklinische naar klinische hypothyreoïdie, waarbij het advies is om de bepaling van serum TSH en FT4 [2012] minimaal eenmaal te herhalen.

**Hoe dient bij vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie en een zwangerschap plannen de dosering te worden aangepast?**

Patiënten die vanwege hypothyreoïdie met levothyroxine worden behandeld en net zwanger zijn, dienen:

- hun dosis te verhogen met circa 25-30% na een gemiste menstruatiecyclus of bij een positieve zwangerschapstest, en
- hun behandelend arts hiervan direct op de hoogte te brengen.

Verhoging van de dosis kan initieel plaatsvinden door [2012] op twee van de zeven weekdays een dubbele dagdosis in te nemen.

**Hoe frequent dienen vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en net zwanger zijn, voor controle gezien te worden?**

Bij zwangere vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie, dient *in de eerste helft van de zwangerschap* het serum TSH eenmaal [2012] per 4-6 weken te worden gecontroleerd.

Bewijs aangaande de optimale frequentie van controle *in de tweede helft* van de zwangerschap ontbreekt. De commissie adviseert om tenminste eenmaal in de tweede helft tussen week 26 en week 32 van de zwangerschap het TSH-gehalte te controleren.

**Hoe dient de levothyroxine-dosis postpartum te worden aangepast bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine?**

Na de bevalling dient de dosis levothyroxine te worden teruggebracht tot de preconceptionele dosis. Additionele TSH-tests dienen [2012]6-12 weken na de bevalling te worden uitgevoerd.

**Dienen, behalve het bepalen van de maternale schildklierfunctie, additionele maternale of foetale tests plaats te vinden bij vrouwen met een behandelde, hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?**

In de zorg voor zwangere vrouwen met adequaat behandelde Hashimoto-thyreoiditis worden - tenzij dit vanwege andere omstandigheden is aangewezen - geen andere maternale of foetale schildkliertests (zoals het maken van echo's van de foetus, antenataal testen, en/of afname van bloed uit de navelstreng) aanbevolen dan het bepalen van de maternale schildklierfunctie middels TSH en FT4  
*(Sterke aanbeveling)*

**Hoe dienen vrouwen die euthyreoot zijn en schildklierautoantistoffen hebben (TAb+) gecontroleerd en behandeld te worden tijdens de zwangerschap?**

Vrouwen die euthyreoot zijn, geen levothyroxine gebruiken maar wel schildklierautoantistoffen (TAb+) hebben [2012]wordt geadviseerd zich eenmalig te laten controleren op hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

## **V.5. THYREOTOXICOSE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP**

**Hoe kan zwangerschapshyperthyreoïdie gedifferentieerd worden van Graves' hyperthyreoïdie?**

Bij een onderdrukt serum-TSH in het eerste trimester (TSH<0.1 mIU/L), is een FT4 bepaling geïndiceerd. Als beiden afwijkend zijn dan zijn zwangerschapshyperthyreoïdie en de ziekte van Graves de meest prevalentie oorzaken. [2012]Meting van TRAb kan helpen bij het stellen van de diagnose.

Een schildklierscintigram is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

**Wat is de passende behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie?**

De behandeling van hyperemesis gravidarum is [2012]het domein van de gynaecoloog en omvat ondersteunende therapie, behandeling van uitdroging en zo nodig ziekenhuisopname.

*(sterke aanbeveling)*

Medicamenteuze therapie van zwangerschapshyperthyreoïdie wordt niet aanbevolen.

**Hoe dienen vrouwen met de ziekte van Graves te worden begeleid voorafgaand aan de zwangerschap?**

Thyrotoxische vrouwen dienen bij [2012]voorkeur een definitieve behandeling te ondergaan voordat pogingen tot zwangerschap worden ondernomen. [2012]Naar de mening van de commissie is operatieve behandeling een goede keuze.

*(sterke aanbeveling)*

**Hoe dienen patiënten met Graves' hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap te worden behandeld?**

[2012]Zowel PTU als MM kan gebruikt worden als monotherapie bij de behandeling van M Graves in de zwangerschap.

Monotherapie (PTU of MM) dient in de laagst mogelijke dosering te worden gegeven.

Het combineren van LT4 en thyreostatica dient niet plaats te vinden tijdens de zwangerschap, behalve in de uiterst zeldzame situatie dat er van foetale hyperthyreoïdie sprake is. [2012] Voor de behandeling van M Graves in de zwangerschap wordt monotherapie met thyreostatica (PTU of MM) in de laagst mogelijke dosering geadviseerd.

**Welke testen dienen uitgevoerd te worden bij vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld worden met thyreostatica? Wat is de streefwaarde van FT4?**

Bij vrouwen die behandeld worden met thyreostatica tijdens de zwangerschap, dienen FT4 en TSH ongeveer elke [2012]4-6 weken bepaald te worden. Het doel is een serum FT4 te bereiken binnen, of net boven, de normaalwaarden.

**Wat zijn de indicaties en timing voor chirurgie als behandeling van de ziekte van Graves tijdens de zwangerschap?**

Chirurgie tijdens de zwangerschap is zelden geïndiceerd. Indien nodig, dan is het tweede trimester van de zwangerschap de optimale periode voor chirurgie.

*(sterke aanbeveling)*



**Wat is de waarde van TRAb-metingen voor de evaluatie van een zwangere vrouw met (doorgemaakte) Graves' hyperthyreoïdie?**

Er dient een maternale serumbepaling van TRAb te worden verkregen bij 20-24 weken zwangerschap als

- de patiënt [2012] behandeld wordt voor de ziekte van Graves, óf
- er sprake is van een iatrogene hypothyreoïdie na eerdere behandeling met radioactief jodium of na chirurgie, óf
- er euthyreoïdie is na een definitieve behandeling.

**Onder welke omstandigheden dient additionele foetale echografie uitgevoerd te worden ter beoordeling van foetale groei, hartslag en struma bij vrouwen met Graves' hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap?**

Foetale monitoring met seriële echografie onderzoeken dient uitgevoerd te worden bij vrouwen met ongecontroleerde hyperthyreoïdie en/of vrouwen met verhoogde TRAb-niveaus. Monitoring kan inhouden: echografie voor hartslag, groei, vruchtwatervolume en foetale struma.

Een multidisciplinaire behandeling door een gynaecoloog, internist en kinderarts (neonatoloog) is aangewezen.

**Wanneer dienen bloedmonsters uit de navelstreng overwogen te worden bij vrouwen met de ziekte van Graves tijdens de zwangerschap?**

Cordocentese kan in uitzonderlijke omstandigheden overwogen worden en dient plaats te vinden in een geschikte (tertiaire) setting.

Het valt te overwegen wanneer een moeder die TRAb+ is,

- behandeld is met thyreostatica,
- bij aanwezigheid van foetaal struma, of
- wanneer de schildklierstatus van de foetus onduidelijk is.