

## Zdravljenje z L-tiroksinom med nosečnostjo pri bolnicah po operaciji ščitnice

Nikola Bešič

### Povzetek

Povišana koncentracija TSH matere med nosečnostjo je povezana z zapleti med nosečnostjo in po njej ter z zastojem razvoja ploda in njegovih možganov. Nosečnice, ki so jim kirurško ali z radiojodom odstranili ščitnico, so glede koncentracije ščitničnih hormonov odvisne od vnosa L-tiroksina s tabletami. V literaturi je izredno malo podatkov o tem, za koliko naj povečamo odmerek L-tiroksina med nosečnostjo pri bolnicah z rakom ščitnice, ki so imele operacijo ščitnice in ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom. V prospektivni študiji pri 36 bolnicah z rakom ščitnice, ki jemljejo L-tiroksin v zavornih odmerkih, smo ugotovili, da se lahko koncentracija TSH med nosečnostjo zelo spremeni. TSH je ostal zavrt samo v četrtini primerov. V tretjem trimesečju je bil pri bolnicah, ki so imele zavrt TSH, povprečni odmerek L-tiroksina 160  $\mu\text{g}$ . Pri nekaterih bolnicah smo med nosečnostjo spremenili odmerek L-tiroksina, in sicer v povprečju za 31,5  $\mu\text{g}$ . Vsem nosečnicam, ki jemljejo L-tiroksin, moramo čim prej po zanositvi določiti koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov. Svetujemo, da med nosečnostjo koncentracijo hormonov določamo na 4 tedne, da lahko pravočasno spremenimo odmerek L-tiroksina in tako preprečimo porast koncentracije TSH, saj je lahko škodljiv za nosečnico in plod oz. otroka.

### Uvod

Ščitnični hormoni so pomembni za normalen potek nosečnosti in razvoj ploda (1, 2). V primerjavi z zdravimi nosečnicami imajo nosečnice s hipotirozo pogosteje zaplete: spontani splav, arterijsko hipertenzijo, odlusčenje plodovnice in poporodno krvavitev (1, 3). Neustrezno zdravljenje hipotiroza med nosečnostjo lahko povzroči zastoj rasti ploda in majhno porodno težo novorojenčka, poveča pa tudi tveganje za perinatalno smrt (1, 3, 4). Materini ščitnični hormoni so pomembni za razvoj plodovih možganov (1, 3). Otroci nosečnic, ki so imele izraženo hipotirozo, so pogosteje nevropsihološko upočasneni, imajo nizek inteligenčni količnik in učne težave (1, 3–5).

### Namen študije

V literaturi je izredno malo podatkov o tem, za koliko naj povečamo odmerek L-tiroksina med nosečnostjo pri bolnicah z rakom ščitnice, ki so imele operacijo ščitnice in ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom. Pred zanositvijo bolnice z medularnim rakom ščitnice ali s papilarnim mikrokarcinom jemljejo L-tiroksin v nadomestnih odmerkih, večina drugih bolnic pa mora jemati L-tiroksin v zavornih odmerkih.

### Material in metode

V zadnjih 10 letih smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana po operaciji ščitnice spremljali potek 103 nosečnosti 81 žensk.

S študijo smo želeli ugotoviti, kakšen odmerek L-tiroksina morajo jemati nosečnice, da TSH ostane zavrt. V prospektivni študiji smo analizirali 36 nosečnosti 28 žensk (srednja starost ob zanositvi  $29,9 \pm 0,6$  leta). Pri vseh bolnicah smo pred zanositvijo napravili totalno tiroidektomijo in ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom, L-tiroksin so dobivale v zavornih odmerkih. Koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov smo določili pred nosečnostjo, med njo in po njej. Med nosečnostjo smo koncentracijo hormonov merili na 6 do 8 tednov. Ustrezna zavora TSH je bila, če je bil TSH 0,01 do 0,29 mU/l in je bil prosti T3 znotraj referenčnega območja.

### Rezultati

V tabeli 1 so prikazani odmerki L-tiroksina in koncentracija TSH pri naših bolnicah. TSH je bil zavrt med potekom 9, znotraj referenčnega območja med potekom 22 in zvišan med potekom 5 nosečnosti. Odmerek L-tiroksina nismo spremenili v poteku 14 nosečnosti (povprečni odmerek 159  $\mu\text{g}$ ). TSH je ostal zavrt pri 5, znotraj referenčnega območja pa je bil pri 9 nosečnicah.

Ugotovili smo, da se lahko koncentracija TSH pri bolnicah z rakom ščitnice, ki jemljejo L-tiroksin v zavornih odmerkih, med nosečnostjo zelo spremeni. TSH je ostal zavrt samo v četrtini primerov. V tretjem trimesečju je bil pri bolnicah, ki so imele zavrt TSH, povprečni odmerek L-tiroksina 160  $\mu\text{g}$ . Pri nekaterih bolnicah smo odmerek spremenili, in sicer v povprečju za 31,5  $\mu\text{g}$ .

**Tabela 1.** Povprečni odmerki L-tiroksina in koncentracija TSH glede na obdobje nosečnosti pri naših 36 nosečnicah.

	Odmerek L-tiroksina povprečje ( $\mu\text{g}$ )	Povprečje TSH (mU/l)
<b>pred nosečnostjo</b>	147	0,09
<b>1. trimesečje</b>	146	2,10
<b>2. trimesečje</b>	155	1,46
<b>3. trimesečje</b>	165	0,61
<b>po porodu</b>	157	0,05

### Razprava

Fiziološke potrebe po ščitničnih hormonih se med nosečnostjo povečajo predvsem na račun povečanja količine TBG (thyroxin binding globulin) v serumu (1, 2, 6). Zdrava ščitnica ob ustrezni preskrbi z jodom (po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije naj bi nosečnica dnevno zaužila 200  $\mu\text{g}$  jodida) količino ščitničnih hormonov v telesu ustrezno prilagodi spremembam, ki se zgodijo med nosečnostjo (1, 2, 7). Koncentracija ščitničnih hormonov pri nosečnicah, ki smo jim kirurško ali z radiojodom odstranili ščitnico, pa je odvisna od vnosa tiroksina s tabletami (8–11). V zadnjih letih je bilo v strokovni literaturi objavljenih nekaj člankov (1, 4, 9–11), ki

so spremenili prej veljavna priporočila za zdravljenje nosečnic s ščitničnimi hormoni.

Podobno kot mi so tudi Loh in sod. so ugotovili (10), da pri nosečnicah, ki so zaradi raka pred zanositvijo jemale zavorne odmerke hormonov in so zato imele TSH manj kot 0,4 mU/l, odmerka med nosečnostjo pogosto sploh ni bilo treba spremeniti. Pri tistih nosečnicah z rakom ščitnice, ki so pred zanositvijo jemale nadomestni odmerek L-tiroksina (0,4 mU/l ≤ TSH < 4,5 mU/l), pa so pogosto morali povečati odmerek že v prvem trimesečju (10). Podobno so Mandel in sod. ugotovili (12), da pri nosečnicah, ki so pred zanositvijo jemale prevelik odmerek L-tiroksina, med nosečnostjo ni bilo potrebe po povečanju odmerka, saj je bila koncentracija TSH ves čas majhna. Po drugi strani pa so morali pri preostalih bolnicah, ki so jemale povprečno 104 µg L-tiroksina v nadomestnem odmerku, odmerek med nosečnostjo povečati za 45 % (12). Podobno kot pri teh so tudi švedski raziskovalci pri 63 bolnicah, ki so pred zanositvijo jemale L-tiroksin v nadomestnem odmerku (povprečno 100 µg), med nosečnostjo morali povečati odmerek pri 67 % nosečnic za povprečno 50 % (4). Več kot polovica teh bolnic je L-tiroksin jemala zaradi tiroiditisa Hashimoto (4).

#### Nosečnice imajo drugačne referenčne vrednosti ščitničnih hormonov in TSH kot normalna populacija

Do pred nekaj leti ni bilo podatkov o tem, kakšne so referenčne vrednosti hormonov TSH, prostega T3 in prostega T4 v različnih obdobjih nosečnosti. Dashe in sod. so leta 2005 objavili podatke o koncentraciji TSH v poteku 13.599 nosečnosti in dokazali, da ima veliko nosečnic predvsem v zgodnji nosečnosti fiziološko dosti nižji TSH (celo 0,1 mU/l), kot so domnevali dotlej (13).

#### Kdaj in kako spremeniti odmerek L-tiroksina?

Nekateri avtorji (Loh iz ZDA, Verga iz Italije) zagovarjajo stališče, da je treba odmerek L-tiroksina spremeniti glede na izvide koncentracije TSH in ščitničnih hormonov (10, 11), medtem ko drugi (Alexander in Jassa s Harvarda v ZDA) menijo, da je treba odmerek L-tiroksina povečati že takoj ob začetku nosečnosti (6, 9). Korak dlje je šel Rotondi iz Neaplja, ki je bodočim nosečnicam odmerek L-tiroksina povečal že pred zanositvijo (8). Žal na vprašanje, kakšna je optimalna sprememba odmerka, še vedno ni jasnega odgovora. Alexander in sod. so analizirali odnos med odmerkom L-tiroksina in koncentracijo TSH med potekom 20 nosečnosti 19 žensk (6). Vzrok za jemanje L-tiroksina je bil tiroiditis Hashimoto (N = 8), rak ščitnice (N = 6), bazedovka (N = 3) in stanje po operaciji zaradi benigne golše (N = 2). Ugotovili so, da je treba odmerek L-tiroksina povečati že peti teden nosečnosti. Zato svetujejo, naj nosečnica za 30 % večji odmerek L-tiroksina začne jemati čim prej po zanositvi (6). Loh in sod. poročajo o spremembi odmerka L-tiroksina in koncentraciji TSH med potekom 38 nosečnosti (10). Ugotovili so, da vzrok hipotiroze vpliva na velikost spremembe odmerka (10). Pred zanositvijo so bolnice s primarno hipotirozo (N = 12) povprečno jemale 92 µg, po zdravljenju bazedovke ali golše (N = 8) 140 µg in po zdravljenju raka ščitnice (N = 18) 153 µg. Do tretjega trimesečja so morali pri nosečnicah s primarno hipotirozo odmerek povečati za 16 %, pri tistih z bazedovko ali golšo za 51 % in po zdravljenju raka za 26 % (10). Opazili so, da imajo nosečnice s primarno hipotirozo še vedno preostanek ščitnice, ki pomaga zadostiti povečani potrebi po ščitničnih hormoni med nosečnostjo (10). Po drugi strani pa so morali odmerek L-tiroksina bolj povečati

nosečnicam, ki zaradi kirurške odstranitve ali radiojodnega zdravljenja niso imele preostanka ščitničnega tkiva, ki bi med nosečnostjo pomagalo zagotoviti več ščitničnih hormonov (10).

Tudi raziskovalci iz Milana so ugotovili, da vzrok hipotiroze, zaradi katere nosečnica jemlje L-tiroksin, vpliva na velikost spremembe odmerka (11). Povprečni odmerek L-tiroksina pred zanositvijo je bil pri latentni hipotirozi 63 µg, manifestni hipotirozi 97 µg in pri hipotirozi po radiojodni ablaciji 108 µg (11). V tretjem trimesečju so odmerek v primerjavi z odmerkom pred nosečnostjo pri latentni hipotirozi povečali za 70 %, pri izraženi hipotirozi za 45 % in po radiojodni ablaciji za 49 % (11).

#### Randomizirane študije o jemanju L-tiroksina

Rotondi in sod. (8) so randomizirali ženske, ki so jemale L-tiroksin in so želele zanositi, v 2 skupini. Ženske iz prve skupine so še naprej jemale L-tiroksin v nadomestnem odmerku, ženske iz druge skupine pa so jemale L-tiroksin v delno zavornem odmerku (TSH 0,32 do 0,7 mU/l; prosti T3 znotraj referenčnega območja). Povprečni nadomestni odmerek je bil 143 µg, delno zavorni odmerek pa kar 178 µg (8). Ugotovili so, da nobena od nosečnic, ki je jemala L-tiroksin v delno zavornem odmerku, ni imela povečane koncentracije TSH, v nasprotju z nosečnicami, ki so jemale L-tiroksin v nadomestnem odmerku (8). Opazili so tudi, da nobena od bolnic s tiroiditisom Hashimoto ni imela povečane koncentracije TSH (8).

**Tabela 2.** Pravila za jemanje ščitničnih hormonov (14) med nosečnostjo.

<b>Dopolnjena navodila za jemanje ščitničnih hormonov med nosečnostjo</b>
<b>Koncentracijo hormonov določimo čim prej po zanositvi.</b>
<b>Med nosečnostjo določamo koncentracijo hormonov na 4 tedne.</b>
Ščitnične hormone jemljemo natančno v takem odmerku, kot ga predpiše zdravnik.
Stalno jemljemo enake odmerke ščitničnih hormonov (oz. enake tablete istega proizvajalca).
Dnevni odmerek ščitničnih hormonov se zaužije zjutraj na prazen želodec, 20 do 30 minut pred zajtrkom.
Popijemo jih z navadno vodo (nikakor ne z mlekom, saj kalcij preprečuje resorpcijo iz prebavil).
Šele pol ure pozneje lahko vzamemo druga zdravila.
Če ščitničnih hormonov ne vzamemo zjutraj, jih vzamemo isti dan pol ure pred kosilom ali večerjo na prazen želodec.
Če je po zdravnikovem navodilu treba spremeniti odmerek tiroksina, ga največkrat spremenimo le za 25 µg.
Laboratorijska določitev koncentracije hormonov prej kot 6 tednov po spremembi odmerka ščitničnih hormonov še ne odraža novega ravnovesja med hormoni in je pogosto lahko zelo zavajajoča, zato naj izvide pregleda strokovnjak za ščitnico.
Na dan odvzema krvi za določitev ščitničnih hormonov zaužijemo hormone šele po odvzemu krvi. Tako se izognemo povečani vrednosti prostega T4 v laboratorijskih izvidih.
Ščitničnih hormonov ne smemo hraniti na toplem ali na svetlobi.

Yassa in sod. (9) so izvedli prospektivno randomizirano študijo na nosečnicah, ki so pred zanositvijo jemale L-tiroksin v nadomestnem odmerku (povprečno 110 µg). Vsem so odmerek L-tiroksina povečali takoj ob zanositvi (9). Polovici bolnic so odmerek povečali za 29 % (na 145 µg), drugi skupini pa za 43 % (na 156 µg). Tako so v prvi skupini bolnic zavoro TSH

dosegli v 32 %, v drugi pa kar v 65 %. TSH je bil manj kot 0,1 mU/l pri 8 % bolnic iz prve skupine in pri 26 % bolnic iz druge skupine (9). Z multivariatno analizo so ugotovili, da je neodvisni napovedni dejavnik za nastanek zavore TSH, če je odmerek L-tiroksina velik vsaj 100 µg. Ugotovitev njihove študije je, da povečanje odmerka L-tiroksina za 29 % takoj ob zanositvi prepreči porast TSH na več kot 2,5 mU/l v 85 %, na več kot 5 mU/l pa v 100 % (9).

#### Kako pogosto testirati bolnice, ki jemljejo L-tiroksin?

Yassa in sod. so nosečnicam prvih 20 tednov nosečnosti na 2 tedna vzeli krvne vzorce ter določili koncentracijo ščitničnih hormonov in TSH (9). Ugotovili so, da bi, če bi kri odvzeli na 4 tedne, zaznali patološko spremembo koncentracije hormonov v 92 % primerov. Z odvzemom krvi na 6 tednov pa bi zaznali patološko spremembo koncentracije hormonov samo v 73 %. Zato svetujejo, da nosečnicam, ki jemljejo ščitnične hormone, jemljemo kri za določitev hormonov na 4 tedne (tabela 2).

#### Sklep

Ščitnični hormoni so pomembni za normalen potek nosečnosti in razvoj ploda. Med nosečnostjo se materine potrebe po ščitničnih hormonih povečajo. Koncentracijo ščitničnih hormonov in TSH moramo pri nosečnicah, ki jemljejo ščitnične hormone, določiti na 4 tedne, da lahko pravočasno spremenimo odmerek L-tiroksina in tako preprečimo porast koncentracije TSH.

#### Viri

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Clinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8 Suppl): S1–47.
2. Gaberšček S, Geršak K, Cerar MV, Hojker S, Kornhauser-Cerar L, Meglič Matoh V, Molnar-Novak H, Novak-Antolič Ž, Pirnat E, Zaletel K. Nosečnost in ščitnica. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 25–29.
3. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy--why, when, and how much? *N Engl J Med* 2004; 351: 292–4.
4. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009; 19: 391–4.
5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
6. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241–9.
7. Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 45–8.
8. Rotondi M, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Amato G, Carella C. Effects of increased thyroxine dosage pre-conception on thyroid function during early pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 695–700.
9. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234–41.
10. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009; 19: 269–75.
11. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 798–802.
12. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990; 323: 91–6.
13. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753–7.
14. Bešić N. Zavorno in nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. *Onkologija* 2008; 12: 33–34.