

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: propylthiouracil

4972 t/m 4975

ATA = American Thyroid Association; ESCPG = Endocrine Society Clinical Practice Guideline; FDA = Food and Drug Administration; FT4 = concentratie vrij T₄ in serum; hCG = humane choriongonadotrofine; M/P-ratio = melk/plasma-ratio; NIV = Nederlandse Internisten Vereniging; NVOG = Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; PTU = propylthiouracil; T₃ = trijodiumthyronine; T₄ = thyroxine/tetraiodothyronine; TGA = Therapeutic Goods Administration; TIS = Teratologie Informatie Service; TSH = thyroïd stimulerend hormoon/thyrotropine; TSH-R-antistoffen = TSH-receptorautoantistoffen

Bron	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Lareb TIS. Geneesmiddelen bij Zwangerschap en Borstvoeding. http://www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZB.aspx . Geraadpleegd 10-12-2014.	<i>zwangerschap</i> Voor propylthiouracil waren er in meerdere studies tot voor kort geen aanwijzingen voor een verhoogd risico. Enkele recente studies laten wel een mogelijk licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen zien bij gebruik van propylthiouracil tijdens de zwangerschap. Dierstudies onderbouwen deze resultaten. Of er werkelijk een licht verhoogd risico bestaat op aangeboren afwijkingen, is nog niet duidelijk. Met propylthiouracil worden afwijkingen aan het hoofd, de nek en het hart gemeld. Verder zijn carbimazol, thiamazol en propylthiouracil in verband gebracht met hypothyreoïdie en struma van de pasgeborene. Propylthiouracil geeft mogelijk een licht verhoogd risico op hepatotoxiciteit. In de zwangerschap streeft men naar een zo laag mogelijke spiegel van de thyreostatica (de maternale schildklierfuncties bij voorkeur in het hoognormale gebied). <i>borstvoeding</i> Propylthiouracil gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn geen meldingen van effecten op de schildklierfunctie van de zuigeling. Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van lage doseringen thyreostatica (propylthiouracil < 300 mg/dag) tijdens de borstvoeding schadelijk is voor de zuigeling.	<i>zwangerschap</i> Gebruik van propylthiouracil afwegen. Bij gebruik controleren op nadelige effecten. De behandeling van hyperthyreoïdie dient niet te bestaan uit de combinatie van thyreostatica en thyreomimetica. De behandeling dient zich te beperken tot de laagst mogelijke dosis thyreostaticum. Er is geen voorkeur te geven voor één van de middelen binnen de groep. Controle van maternale en neonatale schildklierfunctie is noodzakelijk. De groei van het kind en de foetale hartfrequentie dienen tijdens de zwangerschap gecontroleerd te worden. <i>borstvoeding</i> Op basis van beschikbare informatie lijkt er geen bezwaar tegen gebruik van propylthiouracil tijdens de borstvoeding. Overwogen kan worden om de schildklierfunctie van de zuigeling te controleren, zeker als hoge doseringen worden toegepast.
ref. 2 Schaefer C et al. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Londen: Academic Press; 2013. p. 422, 787.		<i>zwangerschap</i> Manifest hyperthyroidism should be treated during pregnancy with thyrostatics, whereby a dose as low as therapeutically possible should be chosen; a combination with thyroxine is contraindicated. Due to the lack of teratogenicity, propylthiouracil is seen in many places as the drug of choice in pregnancy. Since an embryopathy after carbimazole, thiamazole/methimazole

Bron	Effect	Opmerkingen
		seldom occurs and the very rare severe liver toxicity is more frequently observed in propylthiouracil-treated patients than after carbimazole/thiamazole, these risks have to be weighed up against each other. At least in the first trimester, propylthiouracil is preferable. On the other hand, a woman who was already stably adapted to (low doses) of carbimazole/thiamazole (methimazole) should not change the treatment. Therapy with thiamazole (methimazole) and carbimazole in the first trimester warrants a second trimester detailed ultrasound diagnostic examination. <i>borstvoeding</i> Thiamazole is the thyrostatic of choice during breastfeeding, since propylthiouracil has been associated with severe liver impairment in adults (in this case lactating women). Both thiamazole and propylthiouracil result in a non-clinically significant exposure for the newborn infant. If the breastfeeding mother has been, or still is being, treated with a dosage in the upper therapeutic range, the thyroid parameter of the infant should be tested after about 3 weeks just to be safe. Thyroid hormones should not be given together with thyrostatics, because a higher thyrostatic dosage would be necessary.
ref. 3 TGA. Prescribing medicines in pregnancy database. http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm. Geraadpleegd 22-05-2014.	Thyreostatica kunnen door remming van de thyroxinesynthese aangeboren struma veroorzaken bij de foetus.	Categorie C: Geneesmiddelen waarvan bekend is of waarvan op basis van hun farmacologische effecten wordt aangenomen, dat zij schadelijke effecten veroorzaken bij de foetus of neonaat zonder misvormingen te veroorzaken.
ref. 4 LactMed. Gebruik van geneesmiddelen tijdens de lactatie. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT. Geraadpleegd 03-04-2015.	<i>borstvoeding</i> Propylthiouracil had been considered the antithyroid drug of choice during lactation. However, recent findings that the rates of liver injury higher with propylthiouracil than with methimazole may alter this judgement. No cases of propylthiouracil-induced liver damage have been reported in breastfed infants and it is unknown if the small amounts of the drug in breastmilk can cause liver damage. Little propylthiouracil passes into breastmilk and infant thyroid suppression does not occur with usual maternal dosages.	<i>borstvoeding</i> Some experts now recommend that methimazole be considered the antithyroid drug of choice in nursing mothers. The American Thyroid Association and others state that it is safe for nursing mothers to use propylthiouracil in dosages up to 300 mg daily in divided doses. Some authors have suggested that dosages up to 450 mg daily may be acceptable. Taking propylthiouracil doses right after nursing and waiting for 3 to 4 hours before nursing again should minimize the infant dosage.

Bron	Effect	Opmerkingen
	Rarely, agranulocytosis or liver toxicity might occur. No case of thyroid function alteration has been reported among infants exposed to propylthiouracil via breastmilk.	The infant should be watched for signs of infection and liver disease (e.g., bruising, jaundice). Monitoring of the infant's complete blood count and differential is advisable if there is a suspicion of a drug-induced blood dyscrasia. Some authors have recommended routine monitoring of the breastfed infant's thyroxine (T4) and thyrotropin (TSH) during maternal propylthiouracil use. Other sources state that routine monitoring of thyroid function is unnecessary. Propylthiouracil or breastfeeding should be discontinued if liver toxicity is suspected.
ref. 5 NIV-Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. 2012.	<i>zwangerschap</i> Blootstelling aan thiamazol, met name in het 1^e trimester, is geassocieerd met verschillende congenitale afwijkingen, voornamelijk aplasia cutis en het syndroom van "thiamazol embryopathie" dat choanale en oesophagus atresie en dysmorphe kenmerken in het gelaat omvat. Er zijn aanwijzingen dat propylthiouracil teratogene effecten kan hebben, hoewel dat niet bevestigd wordt in een grote studie waarin bij pasgeborenen van vrouwen die thiamazol gebruikten 4,1% aangeboren afwijkingen werd gesignaleerd, terwijl bij pasgeborenen van vrouwen die propylthiouracil gebruikten dit 1,9% was. Dit was vergelijkbaar met dat van vrouwen die geen medicatie voor de ziekte van Graves gebruikten. Propylthiouracil kan tijdens de behandeling op elk moment leverschade toebrengen en heeft mogelijk evenals thiamazol teratogene effecten. Starten met thiamazol en overschakelen op propylthiouracil heeft als mogelijk nadeel dat schommelingen in schildklierstatus optreden. Het primaire doel van medicamenteuze therapie is een serum FT4 te bereiken binnen, of net boven de normaalwaarden. De combinatie van schildklierhormoon en thyreostatica leek het recidiveren van de ziekte van Graves post partum niet te verminderen. Wel resulteert het in hogere doseringen thyreostatica en kan zo leiden tot foetale hypothyreoïdie. De enige indicatie voor de combinatie van thyreostatica en schildklierhormoon is voor de behandeling van foetale hyperthyreoïdie.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Thyreotoxische vrouwen dienen euthyreoot te zijn alvorens pogingen tot zwangerschap worden ondernomen. Thyreotoxische vrouwen dienen bij voorkeur een definitieve behandeling te ondergaan voordat pogingen tot zwangerschap worden ondernomen. Naar de mening van de commissie is operatieve behandeling een goede keuze. <i>zwangerschap</i> Propylthiouracil heeft de voorkeur bij de behandeling van hyperthyreoïdie in het 1^e trimester. Patiënten die worden behandeld met thiamazol, dienen over te schakelen op propylthiouracil wanneer de zwangerschap is bevestigd in het 1^e trimester. Na het 1^e trimester dient de overstap op thiamazol overwogen te worden. Er is geen voorkeur voor een van beide middelen. Monotherapie dient in de laagst mogelijke dosering te worden gegeven. Medicamenteuze therapie is niet aanbevolen voor de behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie. De passende behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie door de internist en hyperemesis gravidarum door de gynaecoloog omvat ondersteunende therapie, behandeling van uitdroging en zo nodig ziekenhuisopname. Bij vrouwen die behandeld worden met medicatie tijdens de zwangerschap, dienen FT₄ en TSH ongeveer elke 4 tot 6 weken gecontroleerd te worden. Als de patiënt een huidige of vroegere geschiedenis met de ziekte van Graves heeft, dient een maternale serumbevestiging

Bron	Effect	Opmerkingen
		van TSH-R-antistoffen te worden verkregen bij 20-24 weken zwangerschap. Het combineren van schildklierhormoon en thyreostatica dient niet plaats te vinden tijdens de zwangerschap, behalve in de zeldzame situatie dat er van foetale hyperthyreoïdie sprake is.
ref. 6 Vissenberg R et al. Schildklierdisfunctie bij zwangeren. Ned Tijdschr Geneesk 2012;156:A5163	<i>zwangerschap</i> Gebruik van thiamazol kan gepaard gaan met een aantal zeer zeldzame congenitale afwijkingen zoals aplasia cutis, oesofagusatresie of choane-atresie. Propylthiouracil lijkt geen verband te hebben met deze kenmerkende malformaties, maar wel met ernstig leverfalen bij volwassenen en kinderen. Het risico op congenitale malformaties bij behandeling van hyperthyreoïdie lijkt hoger met thiamazol dan bij propylthiouracil, maar propylthiouracil geeft een verhoogd risico op leverfalen. De absolute risico's op congenitale afwijkingen en leverfalen zijn echter extreem laag. Zowel de NVOG-, de NIV- als de ESCPG-richtlijn geven aan dat behandeling met propylthiouracil de voorkeur heeft boven thiamazol om eventuele teratogene effecten van thiamazol te voorkomen. De waarschuwing die de Amerikaanse FDA op het label voor propylthiouracil heeft toegevoegd lijkt de aanleiding geweest voor de ATA om in haar richtlijn het advies op te nemen na het 1^e trimester over te stappen op thiamazol, om eventuele risico's van propylthiouracil te voorkomen. De FDA baseerde zijn waarschuwing op 32 gerapporteerde patiënten (22 volwassenen en 10 kinderen) met ernstige leverschade door propylthiouracil sinds de introductie van propylthiouracil in de VS in 1947. In dezelfde periode zijn ook 5 volwassenen met thiamazol-geïnduceerd leverfalen gerapporteerd.	Conclusie auteurs: <i>kinderwens (vrouw)</i> Vrouwen met hyperthyreoïdie dienen preconceptioneel goed geïnformeerd te worden over andere behandelmethoden, zoals subtotale thyreoïdectomie of behandeling met radioactief jodium, zodat behandeling tijdens een zwangerschap met thionamides voorkomen kan worden. Een zwangerschap is pas veilig na 6 maanden behandeling met radioactief jodium. <i>zwangerschap</i> Klinische hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap wordt bijna altijd behandeld met thionamides. Deze middelen lijken veilig. Het risico op congenitale malformaties bij behandeling van hyperthyreoïdie lijkt hoger met thiamazol dan bij propylthiouracil, maar propylthiouracil geeft een verhoogd risico op leverfalen. De absolute risico's op congenitale afwijkingen en leverfalen zijn echter extreem laag. <i>borstvoeding</i> Thionamides lijken veilig en kunnen ook gegeven worden tijdens de borstvoeding.
ref. 7 SPC Propylthiouracil 29-05-2013.	<i>zwangerschap</i> Propylthiouracil passeert de placenta. Behandeling vermindert de kans op vroegtijdige geboorte ten gevolge van hyperthyreoïdie. <i>borstvoeding</i> Propylthiouracil gaat over in de moedermelk.	<i>zwangerschap</i> In het algemeen wordt propylthiouracil beschouwd als het middel van 1^e keus bij hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap. Het verdient de voorkeur boven carbimazol of thiamazol. Het is essentieel de laagst mogelijke dosis propylthiouracil tijdens de zwangerschap te gebruiken en de thyreoïdfunctie van de pasgeborene nauwkeurig te evalueren. Behandeling tijdens de zwangerschap dient uitsluitend te geschieden onder nauwkeurige controle van de specialist. <i>borstvoeding</i>

Bron	Effect	Opmerkingen
		Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling wordt ontraden.

Opmerkingen:

- Een subklinische hyperthyreoïdie is niet geassocieerd met zwangerschapscomplicaties en behoeft geen behandeling. (Vissersberg R et al. 2012)
- On(der)behandelde hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op aangeboren afwijkingen en zwangerschapscomplicaties, zoals foetale groeiachterstand, pre-eclampsie, vroeggeboorte, intra-uteriene vruchtdood en perinatale morbiditeit. (Schaefer C. et al. 2013, NIV. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen 2012)

	Effect	Actie	Datum
Beslissing KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum			23 april 2015
Kinderwens (vrouw)*	ja	ja	
Zwangerschap	ja	ja	
Borstvoeding	onbekend	ja	
Kinderwens (man)**	onbekend	nee	

* Kinderwens, gebruik van het middel door de vrouw

**Kinderwens, gebruik van het middel door de man