

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: thiamazol

4976 t/m 4979

ATA = American Thyroid Association; ESCPG = Endocrine Society Clinical Practice Guideline; FDA = Food and Drug Administration; FT4 = concentratie vrij T₄ in serum; M/P-ratio = melk/plasma-ratio; NIV = Nederlandse Internisten Vereniging; NVOG = Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; T₃ = trijodiumthyronine; T₄ = thyroxine of tetrajodothyronine; 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 03-04-2015.	<i>zwangerschap</i> Thiamazol geeft een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Bij thiamazol en carbimazol worden met name aplasia cutis congenita, oesofagusatresie, omphalocèle en choana-atresie beschreven. Thiamazol, carbimazol en propylthiouracil zijn in verband gebracht met hypothyreoïdie en struma van de pasgeborene. 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> Thiamazol gaat in grotere hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn tot nu toe geen meldingen van effecten op de schildklierfunctie van de zuigeling. Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van lage doseringen thiamazol (< 20 mg/dag) tijdens de borstvoeding schadelijk is voor de zuigeling.	<i>zwangerschap</i> Gebruik van thiamazol afwegen. Bij gebruik controleren op ongewenste 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. 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 thiamazol tijdens de borstvoeding. Er kan worden overwogen de schildklierfunctie van de zuigeling te controleren.
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 seldom occurs and the very rare severe liver toxicity is more frequently observed in propylthiouracil-treated patients than after carbimazole/thiamazole, these

Bron	Effect	Opmerkingen
		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 LactMed. Gebruik van geneesmiddelen tijdens de lactatie. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT. Geraadpleegd 03-04-2015.	<i>borstvoeding</i> Maternal methimazole therapy does not affect thyroid function or intellectual development in breastfed infants with doses up to 20 mg daily. Rare idiosyncratic reactions (e.g., agranulocytosis) might occur, and the infant should be watched for signs of infection. No case of thyroid function alteration has been reported among infants exposed to methimazole via breastmilk.	<i>borstvoeding</i> The American Thyroid Association and others state that it is safe for nursing mothers to use methimazole in dosages up to 20 to 30 mg daily taken in divided doses right after nursing. Taking methimazole right after nursing and waiting for 3 to 4 hours before nursing again should minimize the infant dosage. However, doses greater than 20 mg daily have an insufficient amount of data to support safe use during breastfeeding. 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

Bron	Effect	Opmerkingen
		use. Other sources state than routine monitoring of thyroid function is unnecessary. Alternate drugs to consider: Propylthiouracil
ref. 4 NIV-Richtlijn Schildklierfunctiestoorn issen. 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 thyreostatcia 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

Bron	Effect	Opmerkingen
		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 serumbepaling 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. 5 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 6 maanden na behandeling met radioactief jodium. <i>zwangerschap</i> Klinisch manifeste hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap kan worden behandeld met propylthiouracil of thiamazol. Behandeling met propylthiouracil heeft de voorkeur heeft boven thiamazol. <i>borstvoeding</i> Thionamides lijken veilig en kunnen ook gegeven worden tijdens de borstvoeding.
ref. 6	<i>zwangerschap</i>	<i>zwangerschap</i>

Bron	Effect	Opmerkingen
SPC Strumazol 23-10-2012.	Thiamazol passeert de placentabarrière en bereikt in foetaal bloed concentraties die gelijk zijn aan die in het serum van de moeder. Bij een verkeerde dosering kan dit tot strumavorming en hypothyreoïdie bij de foetus leiden en tot een verlaagd geboortegewicht. Er zijn herhaalde meldingen van partiële aplasia cutis op het hoofd van neonaten die geboren zijn uit met thiamazol behandelde vrouwen. Dit defect genas spontaan binnen enkele weken. Daarnaast is er een bepaald patroon van verschillende misvormingen die geassocieerd worden met hoog gedoseerde thiamazoltherapie tijdens de eerste weken van de zwangerschap, zoals choanaalatresie, oesofagusatresie, hypoplastische tepels, en vertraagde psychische en motorische ontwikkeling. Daarentegen hebben verschillende casussen met prenatale blootstelling aan thiamazol geen stoornissen in de morfologische ontwikkeling of beïnvloeding van de schildklier of de fysieke en intellectuele ontwikkeling van de kinderen aan het licht gebracht. Onbehandelde hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap kan tot ernstige complicaties leiden zoals vroeggeboorte en misvorming. Maar hypothyreoïdie veroorzaakt door behandeling met verkeerde doses thiamazol gaat ook gepaard met een grotere kans op abortus. <i>borstvoeding</i> Thiamazol komt in de moedermelk terecht waar het concentraties kan bereiken die overeenkomen met die in het serum van de moeder. De concentratie thiamazol in de moedermelk kan risico op hypothyreoïdie bij de pasgeborene geven.	Omdat embryotoxische effecten niet geheel kunnen worden uitgesloten, mag thiamazol alleen tijdens de zwangerschap worden toegediend na een strenge afweging van de voordelen en de risico's en alleen bij de laagste nog effectieve dosis zonder aanvullende toediening van schildklierhormonen. <i>borstvoeding</i> Borstvoeding is mogelijk tijdens behandeling met thiamazol; echter, alleen lage doses tot 10 mg per dag mogen worden gebruikt zonder aanvullende toediening van schildklierhormonen. De functie van de schildklier van de neonat moet regelmatig worden gecontroleerd.

Opmerkingen:

- Thiamazol is de werkzame metaboliet van carbimazol. (Schaefer C. et al. 2013, SPC Carbimazol)
- 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