

SCHILDKLIER EN ZWANGERSCHAP

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG, gebaseerd op een CBO richtlijn

Inhoudsopgave

<u>Omschrijving van het probleem</u>	1
<u>Analyse van de beschikbare kennis</u>	2
<u>Inleiding</u>	2
<u>Symptomatologie en diagnostiek</u>	3
<u>Hyperthyreoïdie en zwangerschap</u>	3
<u>Foetale-neonatale hyperthyreoïdie</u>	3
<u>(Subklinische) hypothyreoïdie en zwangerschap</u>	3
<u>Foetale-neonatale hypothyreoïdie</u>	4
<u>Therapie</u>	4
<u>Hyperthyreoïdie</u>	4
<u>Hypothyreoïdie</u>	5
<u>Lactatie en kraambed</u>	5
<u>Conclusies en aanbevelingen</u>	7
<u>Referenties</u>	8
<u>Colofon</u>	10
<u>Disclaimer</u>	11

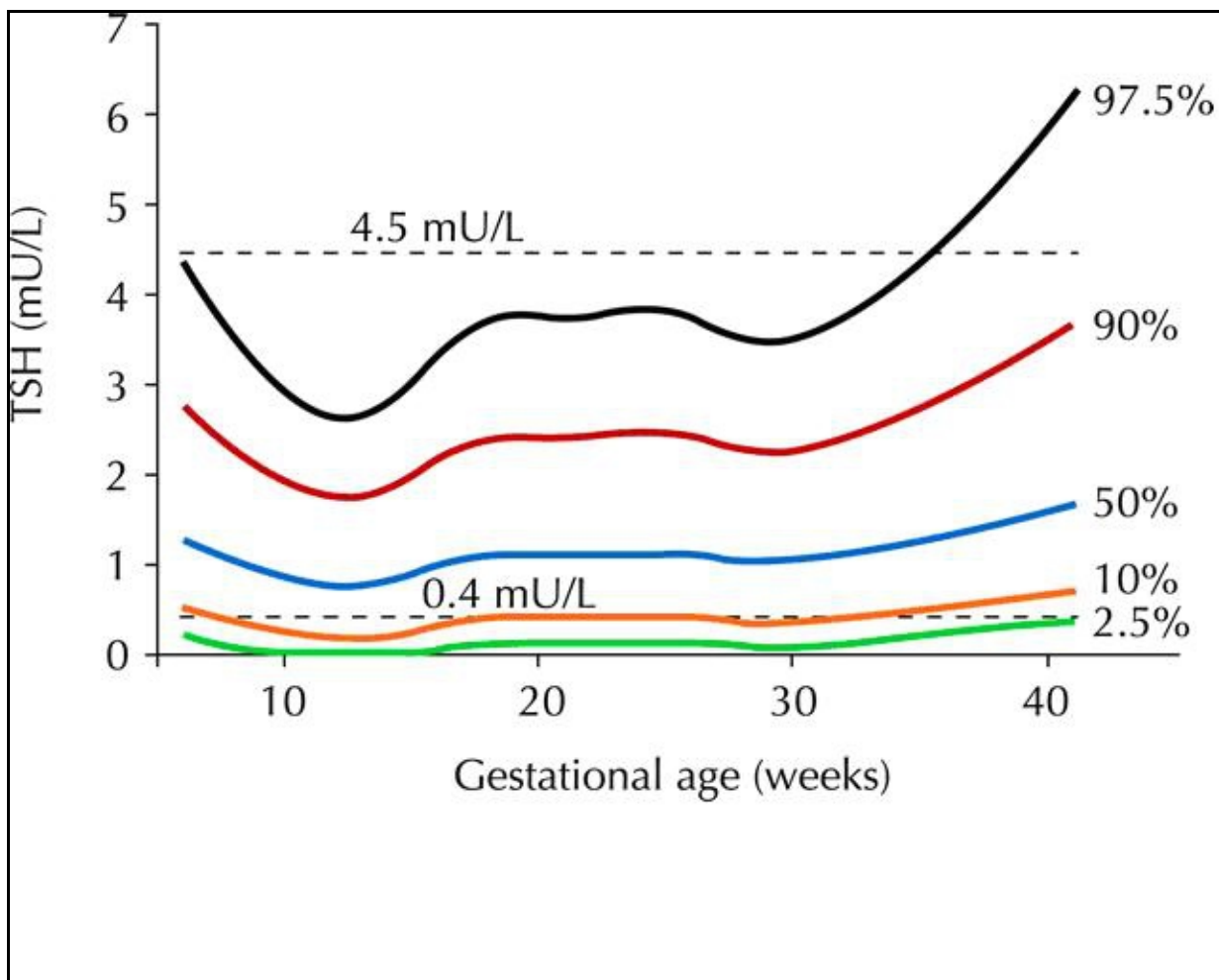
Omschrijving van het probleem

In de zwangerschap kunnen hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie, indien inadequaaf behandeld, leiden tot een verhoogde maternale en perinatale morbiditeit. Verder kan bij 1-2% van de pasgeborenen uit moeders met een morbus Graves, in heden of verleden, een neonatale hyperthyreoïdie optreden.

Analyse van de beschikbare kennis

Inleiding

Tijdens de zwangerschap ondergaat de maternale schildklierfunctie aanzienlijke veranderingen. Allereerst is de jodiumbehoefte door jodiumtransport naar de foetus verhoogd. Tijdens zwangerschap en lactatie is de aanbevolen jodiumintake daarom hoger dan normaal, namelijk minimaal 250 µg per dag.^{1,2} Onder invloed van toename van de oestrogeenconcentratie in het bloed stijgt de concentratie van thyroïdbindend globuline (TBG) in het bloed met een factor 2 tot 2,5 met een plateau na 12 weken. De toename van de TBG-concentratie wordt veroorzaakt door een verhoogde TBG-productie in de lever en tevens door een verlaagde TBG-afbraak in de lever. Door de toename van de TBG-concentratie in het bloed stijgen de spiegels van totaal T4 en T3. Ten gevolge van toename van de concentratie van hCG in het bloed stijgen aan het eind van het eerste trimester de concentraties van vrij T4 en T3, gewoonlijk binnen het normale gebied. Tegelijkertijd daalt de concentratie van TSH in het serum bij 10% van alle zwangeren tot < 0,4 mE/l (figuur 1).^{3,4} In de tweede helft van de zwangerschap is er een daling van de spiegels van vrij schildklierhormoon. Bij de foetus komt de hypofyse-schildklieras vanaf de 12e week langzaam op gang. Voor de ontwikkeling van de foetale hersenen is schildklierhormoon nodig en daarom is in de eerste helft van de zwangerschap de foetus afhankelijk van moederlijk schildklierhormoon. Hyperthyreoïdie komt voor bij 1 tot 4 op de 1000 zwangeren. Meestal (> 90%) op basis van een auto-immuunaandoening (de ziekte van Graves). Hypothyreoïdie is geassocieerd met subfertiliteit; derhalve komen voornamelijk milde vormen van hypothyreoïdie voor in de zwangerschap (6 per 1000). De oorzaken van hypothyreoïdie zijn veelal de ziekte van Hashimoto (auto-immuun thyreoïditis), secundair aan een behandelde hyperthyreoïdie of schildkliercarcinoom, of jodiumdeficiëntie in endemische gebieden.



Figuur 1. Zwangerschapsduur-specifiek nomogram van TSH-waarden verkregen bij 13599 zwangeren met een eenling en 132 zwangeren met een tweeling.⁴

Symptomatologie en diagnostiek

Hyperthyreoïdie en zwangerschap

Vele klassieke symptomen zoals warmte-intolerantie, moeheid, emotionele labiliteit, misselijkheid en tachycardie komen ook voor in de normale zwangerschap. Excessief gewichtsverlies en een hartfrequentie van meer dan 100 slagen per minuut zijn vrij specifiek voor hyperthyreoïdie. Andere symptomen die voorkomen zijn diarree, proximale spierzwakte, struma en exofthalmus.

Biochemische bevestiging wordt verkregen door bepaling van een verlaagd thyroïdstimulerend hormoon (TSH < 0,05 µU/ml) en een verhoogd vrij T4. In het eerste trimester van de zwangerschap echter kunnen zowel bij normale zwangerschappen als bij zwangeren met hyperemesis gravidarum verlaagde serumwaarden voor TSH en verhoogde serumwaarden voor vrij T4 gevonden worden. Deze 'zwangerschapsthyreotoxicose' ontstaat ten gevolge van de TSH-achtige eigenschappen van het humaan choriogonadotrofine (hCG).⁵ Zeldzame vormen van hyperthyreoïdie komen als gevolg hiervan ook voor bij mola hydatidosa en het chorioncarcinoom.

Foetale-neonatale hyperthyreoïdie

De ziekte van Graves wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van autoantistoffen gericht tegen de TSH-receptor in het bloed. Van belang is dat deze antistoffen de placenta kunnen passeren en de functie van de foetale schildklier kunnen beïnvloeden. Indien de titer hoog genoeg is kan er een foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie ontstaan (ook hypothyreoïdie is mogelijk). Deze antistoffen kunnen bij de moeder in het bloed aanwezig blijven, ook wanneer de hyperthyreoïdie door middel van behandeling met radioactief jodium of door middel van operatie definitief bezworen is. Foetale neonatale hyperthyreoïdie is vrij zeldzaam (bij circa 1-5% van alle zwangerschappen bij vrouwen met de ziekte van Graves),⁶ maar is toch belangrijk omdat er in circa 20% van de gevallen intra-uteriene vruchtdood optreedt. Foetale hyperthyreoïdie ontwikkelt zich pas in het derde trimester, omdat pas dan de passage van de antilichamen door de placenta voldoende is, en omdat de TSH-receptor bij de foetus pas na 20-25 weken functioneel is. Symptomen zijn groeiachterstand, foetale tachycardie (meer dan 160/min.), decompensatio cordis en strumaontwikkeling bij de foetus.⁷⁻¹¹ De behandeling is moeilijk en bestaat uit het geven van schildklierafremmende medicijnen aan de moeder (eventueel in combinatie met extra schildklierhormoon). Soms wordt de hyperthyreoïdie pas post partum vastgesteld (neonatale Graves' hyperthyreoïdie). Deze vorm van neonatale hyperthyreoïdie is tijdelijk, daar de maternale antistoffen tegen de TSH-receptor binnen 2-3 maanden door de neonaat geklaard worden. Het is mogelijk om het risico van foetale-neonatale Graves' hyperthyreoïdie in te schatten door middel van bepaling van de titer aan antistoffen tegen TSH-receptoren. Geadviseerd wordt om deze bepaling te laten verrichten bij alle zwangeren met de ziekte van Graves in heden of verleden.^{7,8,12-14} De bepaling kan plaatsvinden in het eerste of tweede trimester en moet, indien de titer verhoogd is, herhaald worden in het derde trimester. Indien de uitslag van de antistofbepaling in het derde trimester meer dan 5-10 U/l is (bepaald met de Dynotest Trac human, Brahms [1]) bestaat er een duidelijk verhoogd risico op foetale-neonatale hyperthyreoïdie. Zo werd in een studie⁸ gevonden dat een antistoftiter van > 5 U/l een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 76% voor neonatale hyperthyreoïdie had. Andere en oudere studies laten echter een veel lagere specificiteit zien. Direct na de geboorte dient de neonaat door de kinderarts klinisch en biochemisch gecontroleerd te worden met o.a. hormoonbepalingen in de navelstreng, direct post partum en op dag 2 en 10 na de geboorte.

[1]) In Nederland de meest gebruikte assay

(Subklinische) hypothyreoïdie en zwangerschap

Onbehandelde hypothyreoïdie komt niet vaak voor in de zwangerschap, aangezien hypothyreoïdie meestal gepaard gaat met anovulatie. Symptomatologie wordt vaak gemaskeerd door de hypermetabole status van de zwangerschap. Bij kouwelijkheid, lethargie, obstipatie, haaruitval en brokkelige nagels moet aan een inadequate schildklierfunctie worden gedacht. Ook hierbij is bepaling van TSH en vrij T4 meestal voldoende

voor de diagnostiek. Bij diabetes mellitus type 1 en auto-immuunziekten zoals pernicioze anemie en de ziekte van Addison komt hypothyreoïdie vaker voor en screening wordt in deze groep aanbevolen.

Vanaf 1999 zijn er publicaties verschenen waarbij er een relatie wordt gelegd tussen subklinische hypothyreoïdie of geïsoleerde hypothyroxinemie bij zwangeren in het eerste trimester, en lagere neonatale psychomotorische ontwikkelingscores en lagere IQ-scores op 4-7-jarige leeftijd.¹⁵⁻¹⁷ Er zijn geen RCT's die aantonen dat suppletie van levothyroxine bij zwangeren met subklinische hypothyreoïdie leidt tot betere neonatale neurologische ontwikkeling en hogere IQ-scores.

Recent verscheen een grote cohortstudie¹⁸ waarbij de relatie tussen subklinische hypothyreoïdie en de obstetrische uitkomst werd bestudeerd. Van 17.298 zwangeren waren er in het eerste trimester 404 zwangeren met een TSH > 97,5 percentiel en een laag-normaal FT4. In deze groep van vrouwen met subklinische hypothyreoïdie trad er 3x zo vaak een abruptio placentae op (RR 3,0, 95%-CI 1,1-8,2) en geringe toename in vroeggeboorte (RR 1,8, 95%-CI 1,1-2,9). Verder hebben zwangere vrouwen met TSH-waarden > 10 mU/l significant meer intra-uteriene sterfte.¹⁹ Ook in een Nederlandse cohortstudie zijn bij zwangeren zonder overtuete hypothyreoïdie hogere TSH-waarden geassocieerd met miskraam en foetale en neonatale sterfte (OR 1,60 95%-CI 1,04-2,47).²⁰

In de literatuur over subklinische hypothyreoïdie en zwangerschap zijn geen nadelige effecten van thyroxinebehandeling beschreven. Het lijkt daarom gerechtvaardigd om zwangeren met subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine te behandelen.

Er is vaak discussie of bepaling van schildklierantistoffen bij zwangeren met hypothyreoïdie zinvol is. Alleen bij patiënten met een iatrogene hypothyreoïdie als gevolg van een met radioactief jodium of chirurgie behandelde ziekte van Graves is bepaling van antistoffen tegen de TSH-receptor (TBI) geïndiceerd. Bepaling in eerste of tweede trimester en indien verhoogd te herhalen in het derde trimester ([zie ook Hyperthyreoïdie en zwangerschap](#)).

Foetale-neonatale hypothyreoïdie

Neonatale hypothyreoïdie treedt op in 1 op de 4000 pasgeborenen, meestal t.g.v. een abnormale ontwikkeling van de foetale schildklier en/of van de schildklierhormoonsynthese. Passagère hypothyreoïdie kan optreden bij moeders behandeld met thyreostatica en bij maternale TSH-receptorblokkerende antistoffen. Dit laatste is zeer zeldzaam (1:180.000 pasgeborenen). Bij alle neonaten vindt in Nederland d.m.v. de hielprik 5-7 dagen post partum screening plaats naar congenitale hypothyreoïdie.

Foetale en/of neonatale hypothyreoïdie kan leiden tot mentale retardatie, doofheid, spasticiteit, strabismus en abnormale seksuele maturatie. Bij zwangeren die behandeld worden met hoge doseringen thyreostatica kan met echoscopisch onderzoek een eventueel foetaal struma worden vastgesteld. Tevens dient de foetale groei te worden beoordeeld, aangezien hyperthyreoïdie gepaard gaat met foetale groeivertraging. Post partum is het raadzaam bij deze groep schildklierfuncties te bepalen uit het navelstrengbloed.

Therapie

Hyperthyreoïdie

Preconceptie

Wanneer er bij een vrouw met een (Graves') hyperthyreoïdie sprake is van een zwangerschapswens op korte of lange termijn dient altijd overwogen te worden om de hyperthyreoïdie vóór de zwangerschap definitief te bestrijden door middel van behandeling met radioactief jodium of operatie. Hierbij dient bedacht te worden dat zwangerschap in de eerste 6 maanden na behandeling met radioactief jodium gecontra-indiceerd is en dat een eenmalige behandeling met radioactief jodium soms niet afdoende is. In overleg met de patiënte kan echter ook gekozen worden voor medicamenteuze therapie, met name bij al wat oudere vrouwen die op korte termijn zwanger willen worden.

Zwangerschap

Wanneer er reeds sprake is van zwangerschap is behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium uiteraard absoluut gecontra-indiceerd en is operatieve therapie minder aantrekkelijk. Daarom wordt in de zwangerschap meestal gekozen voor medicamenteuze behandeling van de hyperthyreoïdie, waarbij gestreefd wordt naar vrij-T4-concentraties in het serum in het hoognormale gebied.^{21,22} Dit betekent monotherapie en frequente controle van de schildklierfunctie (b.v. elke 4 weken). Traditioneel wordt de voorkeur gegeven aan behandeling met PTU boven behandeling met methimazol, omdat methimazolgebruik in verband is gebracht met een congenitale afwijking van de foetale schedel, aplasia cutis, en ook met andere congenitale malformaties zoals oesofagusatresie en choanenatresie.²²⁻²⁸ Gestreefd wordt naar behandeling met de laagst

mogelijke dosis PTU (b.v. 3× daags 25 mg) vanwege de kans op neonatale hypothyreoïdie bij hogere doseringen. Bij 1/3 van de vrouwen kan het thyreostaticum gestopt worden in het derde trimester. Zwangeren die wegens de ziekte van Graves met thyreostatica behandeld worden dienen behalve door een internist ook altijd gecontroleerd te worden door een gynaecoloog, waarbij speciaal gelet moet worden op groei van het kind en foetale hartfrequentie. In uitzonderingsgevallen wordt operatieve therapie voor hyperthyreoïdie in de zwangerschap toegepast, bij voorkeur in het tweede trimester.

Hypothyreoïdie

Preconceptie

De prevalentie van subklinische hypothyreoïdie bij infertiele vrouwen met en zonder ovulatoire disfunctie is laag en bedraagt 0,23-0,88%.^{29,30} Manifeste hypothyreoïdie moet worden behandeld, maar er is geen bewijs dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie leidt tot meer zwangerschappen. Aangezien subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap leidt tot slechtere obstetrische en neonatale uitkomsten lijkt het pragmatisch om subklinische hypothyreoïdie bij ongewenste infertiliteit te behandelen.

Er zijn geen aanwijzingen dat preconceptionele ophoging van de levothyroxinedosering bij een adequaat ingestelde patiënte met hypothyreoïdie zinvol is, aangezien de stijging van oestrogeenspiegels in de vroege zwangerschap de etiologische factor is van de toegenomen levothyroxinebehoefte.³¹

Zwangerschap

De toename van de behoefte aan levothyroxine bij zwangeren met hypothyreoïdie is 25-50%.^{30,32} Zo spoedig mogelijk in het eerste trimester (d.w.z. bij positieve zwangerschapstest) moet de dosering levothyroxine met 30% worden verhoogd (in het artikel van Alexander³¹ wordt aanbevolen om bij een positieve zwangerschapstest op 2 van de 7 weekdays de dosis levothyroxine te verdubbelen), waarna op geleide van de TSH de dosering thyroxine verder wordt aangepast. Deze aanbeveling komt voort uit een zorgvuldige maar kleine cohortstudie met beperkte evidence.³¹ In het algemeen moet de dosering met 25-50% worden aangepast.^{31,33}

Lactatie en kraambed

Borstvoeding PTU en carbimazol gaan in geringe mate over in de moedermelk. Bij PTU zijn bij lage doseringen geen negatieve effecten op de neonatale schildklierfuncties beschreven. Tijdens het geven van borstvoeding lijkt behandeling met PTU < 300 mg per dag en methimazol < 20 mg per dag veilig voor het kind.³⁴⁻³⁷ Bij hogere doseringen wordt borstvoeding ontraden.

Ook levothyroxine passeert slechts in geringe mate naar de moedermelk en borstvoeding kan zonder problemen gegeven worden.³⁸

Postpartum-thyreoiditis

Postpartum-thyreoiditis is gedefinieerd als een syndroom van tijdelijke of permanente schildklierfunctiestoornis die ontstaat in het eerste jaar na een partus en veroorzaakt wordt door destructieve auto-immuun thyreoiditis. In een klassiek geval wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie.

Wereldwijd varieert de incidentie tussen de 1,1 en 21,1%.³⁹ In een tweetal Nederlandse studies waarin van de in totaal 830 geïnccludeerde vrouwen er 613 minstens 8 maanden post partum werden vervolgd, lag de incidentie tussen de 5,2 en 7,2%.^{40,41}

In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie. De thyreotoxicose kan optreden vanaf de eerste tot de zesde postpartum-maand, duurt doorgaans 1 tot 2 maanden en gaat altijd spontaan over (immers destructie-gemedieerd).³⁹ Een kwart van de patiënten heeft een thyreotoxicose die niet gevolgd wordt door een hypothyreoïdie. Bij een kwart wordt de thyreotoxicose gevolgd door een hypothyreoïdie. De overige 50% presenteert zich met een hypothyreoïdie zonder voorafgaande - manifeste - thyreotoxicose. De fase van hypothyreoïdie begint meestal in de vierde tot achtste postpartum-maand en duurt 4-6 maanden.

Van alle patiënten met postpartum-thyreoiditis ontwikkelt uiteindelijk ongeveer een kwart een permanente hypothyreoïdie.⁴² Van belang is om op te merken dat dit ook kan optreden na een lange periode van euthyreoidie.³⁹

De aanwezigheid van TPO-antistoffen is sterk geassocieerd met postpartum-thyreoiditis.

Er is discussie over de vraag of bij vrouwen met een schildklierziekte in de voorgeschiedenis, een positieve familieanamnese voor schildklierfunctiestoornissen, depressie na een vorige zwangerschap, diabetes mellitus type 1 en andere auto-immuunaandoeningen gescreend zou moeten worden op de aanwezigheid van TPO-antistoffen.³⁹ Uit de literatuur blijkt dat de prevalentie van de aanwezigheid van TPO-antistoffen in de zwangerschap 10% is; van deze 10% ontwikkelt ongeveer de helft een postpartum-thyreoiditis.^{43,44}

Een aantal argumenten pleit tegen screening. Het is onduidelijk wat het beste tijdstip van screening zou moeten zijn. Bovendien verloopt de aandoening vaak subklinisch en treedt vaak spontaan herstel op.

Conclusies en aanbevelingen

1. Bij verdenking op/ bekendheid met/ of status na schildklierpathologie is bepaling van TSH en FT4 aanbevolen (bewijskrachtniveau B).
2. De werkgroep is van mening dat alleen bij zwangeren met de ziekte van Graves in het heden of verleden, bepaling van TSH-receptorantistoftiters (TBII) gewenst is (bewijskrachtniveau D).
3. De werkgroep is van mening dat bij zwangeren met thyreostatica en/of verhoogde TSH-receptorantistoffen (TBII > 5U/l) een medische indicatie bestaat voor begeleiding van de zwangerschap en partus en een consult van de kinderarts post partum (bewijskrachtniveau D).
4. Bij een TBII titer van >5 U/lit is er verhoogde kans op foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie en is vastlegging van de foetale hartfrequentie in het derde trimester aanbevolen (bewijskrachtniveau D).
5. Bij zwangeren met hypothyreoïdie is verhoging van de dosering L-thyroxine met 25-50% in het eerste trimester nodig om de TSH-spiegel in het normale gebied te houden (bewijskrachtniveau C).
6. Postpartum-thyreoiditis komt frequent voor (5-7%) en wordt veelal niet onderkend (bewijskrachtniveau D).

Referenties

1. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from national health and nutrition examination surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3401-08.
2. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11: 471-81.
3. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 329-32.
4. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire, Byrd EW, Leveno KJ. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: the importance of gestational-age specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753-57.
5. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-34.
6. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Medicatie* 2000; 343: 1236-48.
7. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 159-65.
8. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040-43.
9. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 509-12.
10. Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA Grant SS. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 513-17.
11. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-33.
12. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-63.
13. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidenced based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 584-86.
14. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6093-98.
15. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir, Mitchell ML, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
16. Pop VJ, Kuijpers JL, Baar AL van, Verkerk G, Son MM van, Vijlder JJ de, Vulmsa T, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-55.
17. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, Baar AL van, Vijlder JJ de. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282-88.
18. Casey B, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-45.
19. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermoes RJ, Faix JD, Kleine RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-30.
20. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma, JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985-91.
21. Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU level measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 101-7.
22. Martinez-Frias ML, Cereijo A, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 1992; 339: 742-43.
23. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4: 129-33.
24. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43-46.
25. Greenberg F. Brief clinical report: choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 28: 931-34.

26. Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Gen* 1998; 75: 220-22.
27. Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid mother on methimazole. *Lancet* 1997; 350: 1520.
28. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo P, Cournot M, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64: 262-66.
29. Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 71: 1191-92.
30. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkerniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12: 997-1001.
31. 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: 241-49.
32. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33. Review.
33. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical Review 80. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1679-82.
34. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. *Lancet* 1980; 1: 736-37.
35. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, Teramo K, Pekonen F, Peltola J, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 81-87.
36. Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 3: 591-95.
37. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3233-38.
38. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ *Drugs in pregnancy and lactation*; 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
39. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605-30.
40. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? [see comments]. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 36-43.
41. Pop VJ, Rooy HA de, Vader HL, Heide D van der, Son MM van, Komproe IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 26-30.
42. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 367-71.
43. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM* 1996; 89: 429-35.
44. Sakaiharu M, Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Shimada S, Kobashi G, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy [In Process Citation]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 487-92.

Colofon

© 2010 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, gebaseerd op een CBO richtlijn, is ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 603e ledenvergadering d.d. 4 juni 2010. Deze richtlijn is opgesteld door dr. D.J. Bekedam. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening 9 juni 2010

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

www.nvog.nl/

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).