

GENEESMIDDELEN EN BORSTVOEDING

Bij een aantal vrouwen is op een bepaald ogenblik tijdens de periode van borstvoeding een geneesmiddel noodzakelijk. De vraag stelt zich dan of er een risico bestaat van ongewenste effecten bij het zogende kind, en of het geneesmiddel de melkproductie beïnvloedt. In dit artikel wordt besproken van welke factoren het afhangt of een geneesmiddel ongewenste effecten zal veroorzaken bij het zogende kind, en welke geneesmiddelen de melkproductie kunnen beïnvloeden.

De meeste geneesmiddelen kunnen in therapeutische doses en gedurende korte tijd zonder problemen worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Wel dient men steeds het kind te observeren voor eventuele ongewenste effecten. Een aantal geneesmiddelen (b.v. cytostatica, radioactief gemerkte stoffen...) zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

Bij de bespreking van het gebruik van geneesmiddelen door de moeder tijdens de periode van borstvoeding, moeten twee vragen gesteld worden.

- Bestaat er bij het zogende kind een risico van ongewenste effecten door het geneesmiddel ?
- Heeft het geneesmiddel een invloed op de melkproductie ?

Bestaat er bij het zogende kind een risico van ongewenste effecten door het geneesmiddel?

Het antwoord daarop hangt af van de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk, en van het risico van ongewenste effecten bij het kind voor een bepaalde geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk.

Wat is de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk ?

De concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk is afhankelijk van de karakteristieken van het geneesmiddel, zoals afbraak en plasma-eiwitbinding bij de moeder, ionisatiegraad, vetoplosbaarheid en moleculair gewicht; heparine bijvoorbeeld kan door zijn hoog moleculair gewicht niet overgaan in de moedermelk. Penetratie van een geneesmiddel vanuit het plasma naar de melk gebeurt meestal door diffusie doorheen een lipofiel membraan. Niet-geïoniseerde, lipofiele stoffen zullen gemakkelijker dit membraan passeren dan hydrofiele, geïoniseerde stoffen. Enkel de niet-eiwitgebonden moleculen kunnen het membraan passeren; gezien de uitgesproken plasma-eiwitbinding komen bijvoorbeeld warfarine en acenocoumarol praktisch niet in de moedermelk. Omdat moedermelk zwak zuur is ten opzichte van het plasma, zullen zwak basische geneesmiddelen (b.v. β -blokkers) gemakkelijker in de moedermelk overgaan dan zwak zure geneesmiddelen (b.v. niet-steroidale anti-inflammatoire middelen); dit fenomeen wordt

„iontrapping” genoemd. Naast passieve diffusie is ook actieve secretie van een geneesmiddel vanuit het plasma naar de moedermelk mogelijk.

De verhouding van de geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk ten opzichte van de concentratie in het plasma van de moeder, wordt de melk/plasma-verhouding (M/P) genoemd. Voor vele geneesmiddelen waarvoor gegevens beschikbaar zijn, is de melk/plasma-verhouding kleiner dan 1, wat dus betekent dat de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk lager is dan deze in het plasma; voor sommige geneesmiddelen is de verhouding groter dan 1.

Wat is, voor een bepaalde geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk, het risico van ongewenste effecten bij het kind ?

De concentratie in de moedermelk is niet de enige factor die bepaalt of het kind nadelige effecten van het geneesmiddel zal ondervinden. Ook de hoeveelheid melk die het kind drinkt en de kinetiek van het geneesmiddel bij het kind bepalen de mate van blootstelling van het kind aan het geneesmiddel. Voor een bepaalde hoeveelheid ingenomen melk, is de klaring van het geneesmiddel bij het kind de belangrijkste factor voor de mate van blootstelling. Wanneer het geneesmiddel traag geklaard wordt, zal de blootstelling groter zijn. Anderzijds zal bij een voldoende snelle klaring van het geneesmiddel, zelfs een hoge melk/plasma-verhouding niet leiden tot een belangrijke blootstelling, en daarenboven zullen veranderingen in klaring en in melk/plasma-verhouding minder invloed hebben op de mate van blootstelling.

Voor de meeste geneesmiddelen is niet geweten vanaf welke ingenomen hoeveelheid, ongewenste effecten bij het kind te verwachten zijn. Daarom wordt een waarde hiervoor van 10% of minder van de therapeutische dosis bij het kind als veilig aanzien; wanneer de therapeutische dosis bij het kind niet bekend is, neemt men de volwassen dosis aangepast aan het gewicht.

Deze beschouwingen gelden in principe enkel voor eenmalig of occasioneel gebruik van een geneesmiddel, en voor dosis-gebonden ongewenste effecten.

- Bij *herhaald gebruik* van een geneesmiddel kan door opstapeling (cumulatie) soms een onverwacht hoge plasmaconcentratie bij het kind bereikt worden. De lever- en nierfunctie zijn inderdaad bij het pasgeboren kind nog niet volledig ontwikkeld. De lever heeft enkele weken nodig om dezelfde metabole capaciteit als die van volwassenen te krijgen, voor de nieren duurt dit 2 tot 5 maanden. Voorbeelden van geneesmiddelen die bij het kind problemen zouden kunnen stellen zijn de renaal geklaarde aminosiden en de hepatisch geklaarde middelen diazepam en amobarbital. Respiratoire depressie is beschreven bij een kind waarvan de moeder gedurende meerdere dagen werd behandeld met pentoxyverine, een niet-narcotisch antitussivum.
- *Niet-dosisgebonden ongewenste effecten* (b.v. allergische reacties) kunnen reeds bij geringe blootstelling aan het geneesmiddel optreden. [N.v.d.r.: men dient ook rekening te houden met de mogelijkheid dat het kind door blootstelling via de moedermelk gesensibiliseerd wordt voor een geneesmiddel.

Hierdoor zou later bij de eerste toediening aan het kind een allergische reactie kunnen optreden.]

Chlooramfenicol bijvoorbeeld kan een niet-dosisgebonden aplastische anemie veroorzaken, en meestal wordt daarom gesteld dat het geneesmiddel gecontra-indiceerd is tijdens de periode van borstvoeding. Problemen kunnen ook optreden met geneesmiddelen die, reeds bij lage plasmaconcentraties, hemolyse kunnen veroorzaken ten gevolge van glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (b.v. aminofenazon en fenazon).

- Ook dient men er rekening mee te houden dat door grotere permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière bij jonge kinderen sneller ongewenste effecten ter hoogte van het centrale zenuwstelsel ontstaan.

Heeft het geneesmiddel een invloed op de melkproductie ?

De hoeveelheid en de samenstelling van de moedermelk worden door bepaalde geneesmiddelen beïnvloed. Dopamine-agonisten zoals bromocriptine, remmen het vrijkomen van prolactine en daardoor de melkproductie; dopamine-antagonisten zoals metoclopramide, domperidon en de neuroleptica stimuleren juist de vrijstelling van prolactine en bijgevolg ook de melkproductie. Deze effecten zijn vooral belangrijk in de eerste dagen van de borstvoeding wanneer er een duidelijke relatie is tussen de prolactineconcentratie en de hoeveelheid melk die geproduceerd wordt. Oestrogenen in hoge dosis en diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Enkele praktische aanbevelingen

Het probleem van toediening van geneesmiddelen aan een vrouw tijdens de periode van borstvoeding is dat men voor vele geneesmiddelen niet weet hoeveel van de door de moeder ingenomen dosis het kind daadwerkelijk bereikt, en nog minder vaak weet men wat bij die bepaalde blootstelling het risico van ongewenste effecten is. Het is daarom moeilijk een lijst op te stellen van geneesmiddelen die niet of wel mogen worden genomen tijdens de periode van borstvoeding.

Het *Committee on Drugs* van de *American Academy of Pediatrics* heeft in 1993 een lijst opgesteld van geneesmiddelen die overgaan in de moedermelk. Voor een aantal geneesmiddelen wordt duidelijk gesteld dat ze **niet** mogen worden genomen tijdens de periode van borstvoeding of dat een (tijdelijke of definitieve) onderbreking van de borstvoeding noodzakelijk is. Het gaat om alle geneesmiddelen die kunnen leiden tot misbruik, en alle cytostatica, radioactief-gemerkte stoffen, ergotamine, lithium en bromocriptine. In deze lijst wordt ook ciclosporine gecontra-indiceerd; in een recent artikel in de *New England Journal of Medicine* wordt echter geschreven dat op basis van de huidige kennis ciclosporine kan toegepast worden tijdens de periode van borstvoeding, mits concentratiebepaling in de moedermelk en bij het kind.

Voor de meeste geneesmiddelen zal kortdurend gebruik in normale therapeutische doseringen weinig risico's voor de zuigeling opleveren. Wel dient

men het kind te observeren voor het optreden van ongewenste effecten en neemt men best een aantal voorzorgen in acht. Zo kiest men best, indien mogelijk, een toedieningsweg waarbij de kans op resorptie gering is (b.v. lokaal of via inhalatie). Ook kan men de blootstelling van het kind beperken door het moment van inname van een geneesmiddel door de moeder af te stemmen met het tijdstip van borstvoeding, b.v. door het geven van borstvoeding juist vóór de volgende dosis; dit is echter slechts zinvol voor geneesmiddelen met een korte halfwaardetijd.

Naar B. De Schuiteneer: La prescription de médicaments pendant l'allaitement. *Louvain Méd.* **119**, 198-207 (2000)

S. Ito: Drug therapy for breast-feeding women. *New Engl. J. Med.* **343**, 118-126 (2000)

Geneesmiddelen en borstvoeding. *Geneesmiddelenbulletin* **27**, 71-78 (1993)

Breastfeeding. A guide for the medical profession. Mosby, Inc., 5^{de} editie, 1999.

Andere nuttige informatiebronnen in verband met geneesmiddelen en borstvoeding

Geneesmiddelen en borstvoeding. Arnette Blackwell, 1^{ste} editie, 1992

Médicaments et allaitement. Arnette Blackwell, 2^{de} editie, 1996

Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Williams & Wilkins, 5^{de} editie, 1998

FLASH

► **Fyto-oestrogenen** zijn afkomstig uit planten, en worden in het maagdarmkanaal omgezet tot oestrogeenachtige substanties [*Medical Letter* **42**, 17-18 (2000); *Lancet* **355**, 163-164 (2000); *Geneesmiddelenbulletin* **34**, 100-101 (2000)]. Het gaat vooral om isoflavonen, lignanen en coumestanen; zij komen vooral voor in sojabonen, vlaszaad, granen, (peul)vruchten en groenten. Fyto-oestrogenen vertonen in het algemeen zwak oestrogene eigenschappen, maar kunnen ook anti-oestrogene eigenschappen hebben; er is daarom gesuggereerd dat fyto-oestrogenen zouden werken als selectieve oestrogeenreceptormodulators. Fyto-oestrogenen worden gepromoot als „natuurlijk” alternatief voor hormonale substitutietherapie, en protectieve effecten tegen cardiovasculaire aandoeningen, borstkanker of osteoporose worden gesuggereerd. Of deze stoffen inderdaad dergelijke effecten uitoefenen, en hoe ze dit zouden doen, is niet duidelijk. Dergelijke klinische studies over doeltreffendheid ontbreken. Bovendien weet men niets over eventuele risico's, en is de exacte dosering niet bekend. Fyto-oestrogenen zijn niet geregistreerd als geneesmiddel, maar worden in de handel gebracht als voedingsmiddel onder voorgedoseerde vorm (b.v. capsules...). Daarenboven kan de kwaliteit van dergelijke preparaten niet worden gegarandeerd [zie ook artikel "Geneesmiddelen op basis van planten" in de Folia van december 2000].