

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2265 BA Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 16, nr 7.

13 mei 1982

GENEESMIDDELEN IN DE MOEDERMELK*

GENEESMIDDELEN IN DE MOEDERMELK

Het aantal vrouwen dat, met name gedurende de eerste weken na de partus, borstvoeding geeft is, na een sterke daling in de jaren zestig, de laatste tijd weer toegenomen. Iedere huisarts kan derhalve in toenemende mate worden geconfronteerd met het probleem dat een zogende vrouw geneesmiddelen gebruikt of dat aan haar geneesmiddelen moeten worden voorgeschreven.

De meeste geneesmiddelen die tijdens de lactatie worden gebruikt komen in de moedermelk terecht. Daardoor kan de zuigeling een zekere hoeveelheid van het geneesmiddel uit de moedermelk opnemen.

Of en zo ja in hoeverre dit consequenties kan hebben voor het kind, is onderwerp van dit artikel. Eerder verscheen een artikel hierover in Geneesmiddelenbulletin 5 (1971) nr 12.

FARMACOKINETIEK

Welke uitwerking een door de moeder gebruikt geneesmiddel zal hebben op het kind, hangt af van een aantal farmacokinetische factoren, zowel bij de moeder als bij het kind.

Concentratie in het plasma bij de moeder

In de eerste plaats zal de concentratie van het geneesmiddel in de melk worden bepaald door de concentratie van die stof in het plasma van de moeder. Het verloop van de plasmaconcentratie hangt af van de dosering,

wijze van toedienen, verdeling over de vloeistofcompartimenten en weefsels ('verdelingsvolume'), metabolisering en eliminatie via de nieren en/of de lever. Geneesmiddelen met een groot verdelingsvolume zullen in lage concentraties in het plasma, en dus ook in moedermelk, aanwezig zijn. Geneesmiddelen met een korte halfwaardetijd bereiken vaak een te lage plasmaspiegel om in belangrijke mate in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Diffusie naar de moedermelk

Geneesmiddelen gaan in wisselende mate vanuit het bloed naar de moedermelk. Het melkklierepitheel functioneert als een lipoïdmembraan en vormt de scheiding tussen het bloed en de melk. Een geneesmiddel dat zich in de bloedbaan bevindt kan via de epitheelcel of via de poriën tussen de epitheelcellen diffunderen naar de melk. Kleinmoleculaire stoffen die in water oplosbaar zijn (b.v. lithiumzouten en alcohol) passeren gemakkelijk, evenals stoffen die niet zijn geïoniseerd en goed oplosbaar zijn in vet. Geneesmiddelen die in geïoniseerde vorm aanwezig zijn zullen nauwelijks de membraan passeren. Zwak basische geneesmiddelen zijn in het bloed grotendeels in de niet-geïoniseerde vorm aanwezig. Omdat over de lipoïdmembraan bovendien een pH-verschil bestaat (bloed $\pm 7,4$; melk $\pm 7,0$) zullen deze geneesmiddelen gemakkelijk naar de melk diffunderen. De concentratie van zwak

*Mw drs L.T.W. de Jong-v.d. Berg en prof. dr T. Huizinga, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

basische geneesmiddelen in de melk is vaak gelijk aan of soms hoger dan die in het plasma van de moeder. In dat geval spreken we van een melk/plasma-ratio (M/P-ratio) gelijk aan of groter dan 1: de M/P-ratio is de concentratie van het geneesmiddel in de melk gedeeld door de concentratie van het geneesmiddel in het plasma van de moeder. Zwak zure geneesmiddelen zijn in het bloed grotendeels in de geïoniseerde vorm aanwezig en zullen daarom minder gemakkelijk de membraan van het melkklierepithelium passeren. We spreken dan van een M/P-ratio kleiner dan 1.

Sterk aan plasma-eiwit gebonden geneesmiddelen zullen eveneens moeilijk diffunderen naar de melk. Overigens bevinden zich in de melk ook eiwitten, maar over de bindingskarakteristieken van geneesmiddelen aan deze eiwitten is weinig bekend.

Goed vetoplosbare stoffen zullen echter gemakkelijker in het melkvet overgaan.

Behalve het bovenvermelde passieve transport door diffusie heeft ook actieve secretie plaats van bepaalde geneesmiddelen in de melk. Dit geldt onder meer voor (radioactief) jodium (M/P-ratio \pm 60) en thiouracilderivaten (M/P-ratio 3-12).

Invloed van geneesmiddelen op de melkproduktie

Er moet bovendien rekening worden gehouden met het effect van het geneesmiddel op de melkproduktie. Oestrogenen, bromocriptine en diuretica doen de melkproduktie afnemen, terwijl fenothiazinen de melkproduktie juist stimuleren.

Opneming en uitwerking bij het kind

De hoeveelheid van een geneesmiddel die de zuigeling binnenkrijgt is afhankelijk van de concentratie ervan in de melk en van de hoeveelheid melk die hij of zij per dag drinkt. Niet alle geneesmiddelen worden echter vanuit het maagdarmkanaal van de zuigeling opgenomen. Geneesmiddelen die parenteraal aan de moeder worden gegeven omdat ze bij orale toediening niet worden opgenomen en/of worden geïnactiveerd (b.v. heparine, aminoglycosiden, insuline), zullen ook door de zuigeling niet uit het maagdarmkanaal worden geresorbeerd.

Bij de zuigeling kunnen ook kleine hoeveelheden van een geneesmiddel een nadelige invloed uitoefenen.

Met name tijdens de eerste vier levensweken verlopen resorptie, verdeling over de weefsels, metabolisme en uitscheiding anders dan bij oudere kinderen en volwassenen. Verder heeft de zuigeling, in vergelijking tot de volwassene, een veel groter volume extracellulair vocht (resp. 40 en 20% van het totale lichaamsgewicht), waardoor wateroplosbare geneesmiddelen zich meer over de weefsels kunnen verspreiden (groter verdelingsvolume). Ook is de permeabiliteit van de bloedliquorbarrière gedurende de eerste levensweken verhoogd. De zuigeling is daardoor uitermate gevoelig voor geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken (tricyclische antidepressiva, diazepam). Tevens functioneren verschillende leverenzymssystemen nog onvoldoende, waardoor de geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd vertraagd zullen worden geëlimineerd (chlooramfenicol, fenytoïne). Geneesmiddelen die bilirubine uit de eiwitbinding verdringen kunnen aanleiding geven tot kernicterus. Verder is de nierfunctie in de eerste weken nog ontoereikend. Hierdoor kunnen geneesmiddelen die dagelijks, al is het in geringe hoeveelheden, met de melk worden opgenomen, cumuleren en werkzame, eventueel zelfs toxische, plasmaspiegels bereiken.

HET OVERZICHT

In de tabel wordt een overzicht gegeven van verschillende geneesmiddelen en de uitscheiding ervan in moedermelk. Tot nu toe is hierover erg weinig onderzoek verricht; in een aantal gevallen hebben de gegevens in de tabel slechts betrekking op één enkele waarneming. Bovendien zijn de gegevens en conclusies van de verschillende auteurs nogal eens tegenstrijdig. Indien in een kolom achter een geneesmiddel niets is ingevuld betekent dit niet dat er geen bijzonderheden zijn, maar dat betrouwbare gegevens ontbreken.

Van sommige geneesmiddelen is (om de oriëntatie te vergemakkelijken) ook de merknaam vermeld. De toedieningswijze is alleen aangegeven als deze afwijkt van de orale.

Als het advies luidt 'afwegen', dan wordt bedoeld dat de voordelen van de borstvoeding tijdens gebruik van het geneesmiddel moeten worden afgewogen tegen de mogelijke risico's hiervan. Er wordt dus *niet bedoeld*: dosisverlaging van de aan de moeder gegeven geneesmiddelen.

Het advies 'staken' kan betekenen dat óf de borstvoeding, óf de toediening van het geneesmiddel moet worden gestaakt; dit hangt af van de indicatie van het desbetreffende middel en van het belang van de borstvoeding.

Volledigheidshalve wordt opgemerkt dat bovengenoemde adviezen gelden voor vrouwen in de Westerse wereld. Voor vrouwen in ontwikkelingslanden kan de afweging anders zijn omdat daar beide: het geneesmiddel voor de moeder én de moedermelk voor het kind van levensbelang kunnen zijn.

CONCLUSIE

Concluderend kan worden gezegd dat alleen op strikte indicatie geneesmid-

delen aan zogende vrouwen moeten worden voorgeschreven. Wanneer deze geneesmiddelen voor de moeder noodzakelijk zijn, maar nadelige effecten kunnen hebben op het kind, moet steeds de ernst van deze ongewenste reacties worden afgewogen tegen de voordelen van borstvoeding voor moeder en kind. Wanneer tijdens geneesmiddelengebruik van de moeder de borstvoeding wordt gecontinueerd moet bij het kind worden gelet op specifieke verschijnselen zoals slecht drinken, sufheid en apathie.

In het algemeen zal kortdurend gebruik van geneesmiddelen in normale therapeutische doseringen evenwel weinig risico's opleveren voor de zuigeling. Voor het merendeel van de farmaca geldt verder, dat de concentratie ervan in de moedermelk afneemt met die in het plasma. Daarom kan de eenvoudige raad worden gegeven het kind zo laat mogelijk na de laatste dosis te zogen; bij voorkeur vlak voordat de volgende zal worden ingenomen.

Literatuur op aanvraag verkrijgbaar

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
S. Flikweert, Nijkerk	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

MOEDER	MOEDERMELK		KIND	ADVIES
<i>toegediend geneesmiddel</i>	<i>uitscheiding in de melk</i>	<i>M/P-ratio</i>	<i>opmerkingen/waargenomen verschijnselen</i>	<i>handhaven : H afwegen : A staken : S</i>
ANTIMICROBIELE MIDDELEN (afzonderlijk of per groep)				
aminoglycosiden				
gentamicine (i.m.)	+		[slechte resorptie uit maagdarmkanaal, verstoring darmflora	S
kanamycine (i.m.)	+	0,6-1		S
streptomycine (i.m.)	+	± 1		S
cefalosporinen	+	0-0,2	eventueel darmstoornissen, kans op overgevoeligheid	H
chlooramfenicol	+	0,5-0,7	kans op cumulatie door onderontwikkeld enzymstelsel in de lever; Gray-syndroom	S
colistine (sulfaat)	+	0,17-0,18		A
fusidinezuur	+			A
erytromycine	+	0,5-3,0		A
lincomycinegroep				
lincomycine	+	0,15	geen effect beschreven, mogelijk gevaar voor pseudomembraneuze colitis	A
clindamycine	+	± 0,15		A
penicillinen				
ampicilline	+		kans op overgevoeligheid	H
amoxicilline	+	0-0,2		H
carbenicilline	+			H
benzylpenicilline (i.m.)	+	0,25		H
sulfonamiden	+	0,2-1,0	kans op kernicterus, niet toepassen in de eerste levensweken; niet toepassen bij G6PD-deficiënte zuigelingen: hemolytische anemie	S
co-trimoxazol ¹	+	± 1		S
tetracyclinen	+	0,6-0,8	inactivering door vorming van niet-resorbeerbaar Ca-complex; geen plasmaspiegels bij zuigeling meetbaar; in literatuur geen nadelige effecten beschreven bij de zuigeling; op theoretische gronden (wegens mogelijke invloed op gebit en groei van beenderen) liever niet toepassen.	S
tuberculostatica				
isoniazide	+	± 1	kans op isoniazide-intoxicatie	S
rifampicine	+	0,20-0,60		S
streptomycine (zie aminoglycosiden)				
urinegewesinfectantia				
amandelzuur	+	[0,2	hemolytische anemie beschreven niet bij G6PD-deficiënte zuigelingen	H
methenamine ²	+			S
nalidixinezuur ³	+			A
nitrofurantoin	+			S
trimethoprim ⁴	+			
antiprotozoaire middelen				
metronidazol ⁵	+	1,0	melk krijgt onaangename metaalsmaak	S
antimalariamiddelen				
chloroquine ⁶	-			A
kinine (sulfaat)	+	0,14		A
ANALGETICA/ANTIRHEUMATICA				
codeïne (sulfaat)	+			H
dextropropoxyfeen ⁷	+			H
diamorfine (heroïne)	+		sufheid en onthoudingsverschijnselen	S
methadon	+	0,8		S
morfine (oraal, i.m.)	+			A
pethidine (i.m.)	+			A
acetylsalicylzuur	+		bij hoge doses en/of chronisch gebruik borstvoeding staken; verhoogde bloedingsneiging	H
Na-salicylaat	+		bij hoge doses; braken, diarree, krampen	A
fenacetine	+			A
paracetamol	+			H

¹Bactrimel®, Eusaprim®, Sulfotrim® ²Reflux®, Urocedulamin® ³Negram® ⁴Monotrim®, Wellcoprim® ⁵Flagyl®
⁶Nivaquine®, Resochin® ⁷Depronol®, Dolorphen®

MOEDER	MOEDERMELK		KIND	ADVIES
<i>toegediend geneesmiddel</i>	<i>uitscheiding in de melk</i>	<i>M/P-ratio</i>	<i>opmerkingen/waargenomen verschijnselen</i>	<i>handhaven : H afwegen : A staken : S</i>
pyrazolinonderivaten	+			S
fenazon	+	0,1-0,3	kans op bloedafwijkingen	S
fenylbutazon	+			S
oxyfenbutazon	+			S
indometacine ⁸	+		convulsies gemeld	S
goudpreparaten (i.m.)	+			S
INHALATIE ANAESTHETICA				
cyclopropan	+] 1		S
ether	+			S
halothaan	+			S
chloroform	+			S
SEDATIVA				
alcohol	+	1	sufheid, krampen, slecht drinken bij kinderen van chronische alcoholisten	H* S**
barbituraten	+	tot 1	langzame eliminatie bij het kind; sedering	A
benzodiazepinen (zie onder anti-epileptica)				
broomzouten	+			S
choralhydraat (rectaal)	+	tot 0,5	sufheid; slecht drinken	S
fenothiazinen				
chloorpromazine	+	0,3-0,5	[bij therapeutische doseringen geen effecten bij de zuigelingen beschreven; stimuleren lactatie	A
perfenazine	+			A
prochloorperazine	+			A
triflupromazine	+			A
meprobamaat	+	2-4	sufheid; intoxicatieverschijnselen	S
hydroxyzine ⁹	+			S
thiopental (i.v.)	+	2-4,5		S
ANTIPARKINSONMIDDELEN				
levodopa (+ decarboxylaseremmers) ¹⁰	+			S
amantadine ¹¹	+		braken, urineretentie, exantheem	S
ANTI-EPILEPTICA				
carbamazepine ¹²	+	0,6-0,7	kind goed observeren	A
benzodiazepinen				
diazepam ¹³	+	0,1 en hoger	[cumulatie bij het kind; slaperigheid, gewichtsverlies	S
oxazepam ¹⁴	+			S
clonazepam ¹⁵	+			S
ethosuximide ¹⁶	+	0,8		A
fentyoïne	+	0,4-2	cumulatie bij het kind; methemoglobinemie (in combinatie met fenobarbital)	A
primidon	+	1	sufheid	A
valproïnezuur ¹⁷	+			A
ANTIDEPRESSIVA				
imipramine ¹⁸	+	0,08-0,5	[kind in de eerste levensweken extra gevoelig voor geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken	S
amitriptyline ¹⁹	+			S
desipramine ²⁰	+			S
lithiumzouten ²¹	+	0,5	slaperigheid, cyanosis, slecht drinken	S
AMFETAMINEN				
	+		prikkelbaarheid, slecht slapen	S
XANTHINEDERIVATEN				
theofylline	+	0,7	huilerigheid, slecht slapen	A
coffeïne	+		bij therapeutische doseringen waarschijnlijk niet schadelijk voor het kind; combinatie met andere middelen die xanthinederivaten bevatten vermijden (koffie, thee, cola, chocola)	A

⁸Indocid® ⁹Atarax®, ¹⁰Eldopal®, Larodopa®, Madopar®, Rigakin®, Sinemet® ¹¹Symmetrel® ¹²Tegretol® ¹³Stesolid®, Valium® ¹⁴Seresta® ¹⁵Rivotril® ¹⁶Emeside®, Ethymal®, Zarontin® ¹⁷Depakine®(Na-zout), Propymal®(Na-zout), Depakinezuur® ¹⁸Tofranil® ¹⁹Sarotex®, Tryptizol® ²⁰Pertofran® ²¹Litrex®, Priadel®

*indien een enkel glaasje **indien chronisch alcoholisme

MOEDER	MOEDERMELK		KIND	ADVIES
<i>toegediend geneesmiddel</i>	<i>uitscheiding in de melk</i>	<i>M/P-ratio</i>	<i>opmerkingen/waargenomen verschijnselen</i>	<i>handhaven : H afwegen : A staken : S</i>
OVERIGE MIDDELEN BIJ CARA				
salbutamol (inhalatie) ²²	+		[bij gebruik inhaler wordt nauwelijks iets in de melk uitgescheiden]	H
terbutaline (inhalatie) ²³	+			H
cromoglicaat (inhalatie)	+			H
ORALE ANTICONCEPTIE				
combinatiepreparaten	+		uiteenlopende effecten: oestrogenen remmen lactatie; hyperplasie van het vaginale epitheel en gynaecomastie is beschreven; de effecten op lange termijn zijn nog niet bekend; het gebruik tijdens de lactatie wordt daarom ontraden; de voorkeur dient uit te gaan naar een andere vorm van anticonceptie	S
medroxyprogesteron (i.m.)	+		bevordert lactatie; nagenoeg geen oestrogene activiteiten	A
lynestrenol ²⁴	+			A
CORTICOSTEROIDEN				
cortison	+		in dierexperimenten ernstige effecten geconstateerd; bij mens weinig bekend; bij hoge doseringen borstvoeding staken; substitutietherapie handhaven	A
hydrocortison	+			A
prednison	+			A
prednisolon	+			A
CORTICOTROPINE (i.m.)	+		wordt niet geresorbeerd in maagdarmkanaal	H
BROMOCRIPTINE²⁵			remt lactatie	S
THYREOSTATICA				
jood (131 I)	++	30-60	hypothyreoïdie, struma	S
thiouracilderivaten	+	3-12	hypothyreoïdie	S
JODIDEN	+		chronisch gebruik remt schildklierfunctie	S
BLOEDSUIKERVERLAGENDE STOFFEN				
insuline (i.m.)	+		wordt uit maagdarmkanaal kind niet opgenomen	H
orale preparaten	+			S
MAAGDARMMIDDELEN				
laxantia				
osmotisch werkende (o.a. Mg-zouten)			20% van het Mg wordt in het maagdarmkanaal geresorbeerd; mogelijk ook uitscheiding in moedermelk	A
zwelmiddelen	-			H
glijmiddelen	-			H
antrachinonen (aloë, senna, cascara, dantron, rhamnusprep., etc.)	+		tegenstrijdige gegevens; diarree	S
fenolftaleïne	+		in literatuur tegenstrijdige gegevens betreft één referentie	A
bisacodyl	-			H
middelen tegen ulcus pepticum				
carbenoxolon ²⁶			geen gegevens bekend; indien gebruikt elektrolytenbalans bij kind goed observeren	A
cimetidine²⁷	+	5-12		S
middelen tegen diarree				
difenoxylaate ²⁸	+		geen gegevens bekend	A
loperamide ²⁹	+		geen gegevens bekend	A
atropinebevattende preparaten	+		remt lactatie, kans op atropine-intoxicatie	S
ANTIHYPERTENSIVA & DIURETICA				
reserpine	+		verstopte neus, diarree	S
propranolol ³⁰	+			A
metoprolol ³¹	+		geen effecten bij het kind beschreven	A

²²Ventolin® ²³Bricanyl® ²⁴Exluton®, Orgametril® ²⁵Parlodel® ²⁶Biogastrone® ²⁷Tagamet® ²⁸Reasec® (combinatiepreparaat met 0,025 mg atropine / tablet of ml-oplossing) ²⁹Imodium® ³⁰Inderal® ³¹Lopresor®, Selokeen®

MOEDER	MOEDERMELK		KIND	ADVIES
toegediend geneesmiddel	uitscheiding in de melk	M/P-ratio	opmerkingen/waargenomen verschijnselen	handhaven : H afwegen : A staken : S
oxprenolol ³²	+			A
sotalol ³³	+		bradycardie en hypotensie	A
diazoxide ³⁴	+		hyperglykemie	S
guanethidine ³⁵	+		één studie, geen effect bij kind	H
methyl dopa (L- en DL-vorm) ³⁶	+			S
thiaziden	+	0,25-0,50	geen effecten bij kind beschreven	A
chloortalidon ³⁷	+	0,03	halfwaardetijd van ± 60 uur bij volwassenen	A
furosemide ³⁸				A
spironolacton ³⁹	-		metabolieten in melk	S
DIGOXINE	+	0,5	er worden bij het kind geen therapeutische spiegels bereikt; geen effecten beschreven	H
ANTICOAGULANTIA				
cumarinederivaten ^{40 41 42 43}	+		indien cumarinen worden gebruikt, m.n. gedurende de eerste weken protrombintijd v.h. kind controleren; indien nodig vit.K ₁ aan het kind toedienen 1 mg/dag oraal	A
heparine (i.m.)	-			H
FARMACA WERKZAAM OP HET AUTONOME ZENUWSTELSEL				
antihistaminica				
difenhydramine ⁴⁴	+		[geen effecten bij kind waargenomen	H
alimemazine ⁴⁵	+			H
tripelennamine ⁴⁶	+			H
ergotpreparaten (oraal/rectaal), waaronder ook methysergide ⁴⁷	+		braken, diarree, hypotonie bij 90% van de zuigelingen	S
efedrine	+		opwinding, verstoring slaappatroon	S
CYTOSTATICA	+			S
RADIOFARMACA	+			S
DIVERSE STOFFEN				
vit. D.: ergocalciferol	+		hoge doseringen vermijden	H
ijzerzouten	+			H
loodzouten	+		bij gebruik van loodacetaat bevattende tepelzalven kans op loodintoxicatie	S
nicotine	+		roken bij voorkeur achterwege laten	
fluor	+		hoeveelheid die de zuigeling binnenkrijgt is heel gering	H

³²Trasicor® ³³Sotacor® ³⁴Hyperstat®, Proglidem® ³⁵Ismelin ³⁶Aldomet®, Hyperpax®, Mulfasin®, Sembrina®
³⁷Hygroton® ³⁸Lasiletten®, Lasix® ³⁹Aldactone®, Spiroctan® ⁴⁰Sintrom® ⁴¹Marcoumar® ⁴²Dicumol® ⁴³Dicusat®
⁴⁴Benadryl® ⁴⁵Nedeltran® ⁴⁶Azaron® ⁴⁷Deseril®