KU LEUVEN

Medicatiegebruik tijdens lactatie

Pentalfa lezing – 20 mei 2021



Dr. Apr. Michael Ceulemans
Klinische Farmacologie & Farmacotherapie, KU Leuven
Teratologie Informatie Service, Bijwerkingencentrum Lareb (NL)

Inhoud

- De huidige situatie
- Algemene principes
- Samen op weg naar de toekomst
- Q&A



De huidige situatie

KU LEUVEN

Informatienoden bij patiënten en zorgverleners

TABLE 4 Prevalence of the five most commonly involved medicines during pregnancy- and lactation-related calls between 2012 and 2017, as categorized by ATC level 5

Pregnancy: Exposure (n = 367)	Pregnancy: Non-exposure (n = 358)	Lactation: Exposure (n = 129)	Lactation: Non-exposure (n = 772)
Progesterone: 9.3%	Paracetamol[a]: 11.2%	Paracetamol[a]: 7.0%	Ibuprofen[a]: 5.3%
Paracetamol[a]: 6.3%	Ibuprofen[a]: 3.9%	Desogestrel: 5.4%	Amoxicillin (+clav. acid): 4.8%
Ibuprofen[a]: 4.6%	Amoxicillin (+clav. acid): 3.4%	Ibuprofen[a]: 4.7%	(Levo)cetirizine[a]: 3.2%
Levothyroxine: 3.3%	(Levo)cetirizine[a]: 2.0	Tramadol: 3.1%	Paracetamol[a]: 3.0%
Zolpidem: 3.3%	Alprazolam: 2.0% Ranitidine[a]: 2.0%	Pseudoephedrine, combinations[a]: 3.1%	Butylscopolamine[a]: 3.0%

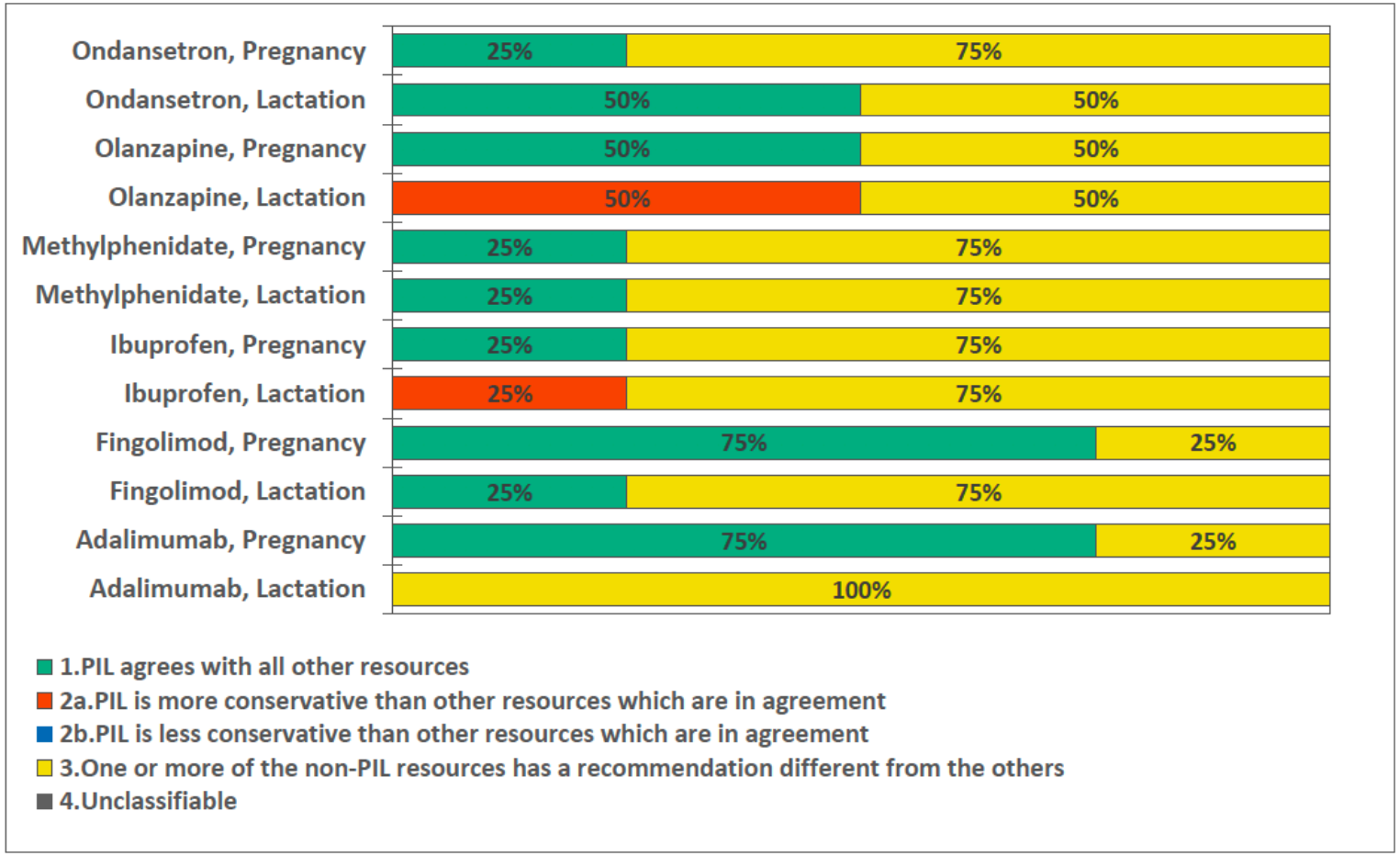
Abbreviation: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical.

[a]Active ingredients which are available as over-the-counter medicine in Belgium.

antigif centrum centre antipoisons
070 245 245

Ceulemans et al, J Eval Clin Pract (2019)

Informatiebronnen: verschillende adviezen?!



<u>Zie adviezen ulipristal:</u>
Tussen 0 minuten en 7 dagen geen borstvoeding geven na inname ulipristal als noodanticonceptie

Nörby et al, Abstract from IMI ConcePTION study for ENTIS Conference (2020)

Informatiebronnen: de bijsluiter

Loratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van loratadine niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. (bijsluiter)

Overzicht

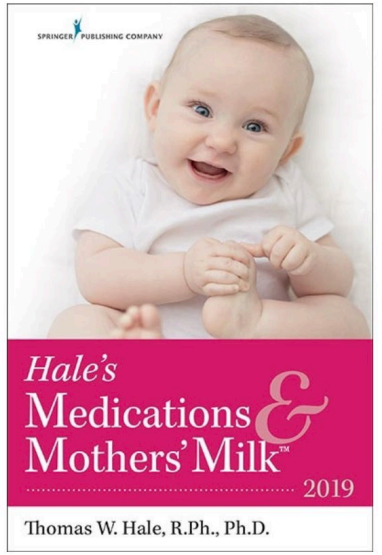
Als orale antihistaminica noodzakelijk zijn, is loratadine het middel van eerste keuze en cetirizine tweede keuze. (lareb.nl)

Summary of Use during Lactation

Because of its lack of sedation and low milk levels, maternal use of loratadine would not be expected to cause any adverse effects in breastfed infants. Loratadine might have a negative effect on lactation, especially in combination with a sympathomimetic agent such as pseudoephedrine. The British Society for Allergy and Clinical Immunology recommends loratadine at its lowest dose as a preferred choice if an antihistamine is required during breastfeeding.[1] (LactMed)

Informatiebronnen: overzicht

- Teratologie Informatie Services (TIS)
  - Lareb.nl (gratis)
  - Lecrat.fr (gratis)
  - Embryotox.de (gratis)
  - Mothertobaby.org > factsheets (gratis)
- Cybele.be (gratis)
- LactMed (gratis)
- Thomas Hale, Medications & Mothers' Milk (online / boek)
- E-lactancia (gratis)
- Gerald Briggs (online / boek)
- Reprotox (USA, online)
- …



Informatiebronnen: aandachtspunten

MEBENDAZOL

Laatste bijwerking : 2019.04.08

Synoniem:	
Toedieningsweg:	oraal
Klasse(n):	◦ Infecties • Antiparasitaire middelen • Anthelminthica

• Informatie over de vrouw

Preconceptie	0-3	4-6	7-9	Perinataal	Borstvoeding
(ja) III	(ja) I	(ja) I	(ja) I	(ja) I	(ja) II

Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet].

Show details

Contents

Search this book

Sertraline

Last Revision: February 15, 2021.

References

1. Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg OM, et al. Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021 [PubMed]

Algemene principes

KU LEUVEN

Stelling

- Wat is fout?
  A. De ‘relatieve kinddosis’ (RID) is de verhouding van de op lichaamsgewicht geschatte hoeveelheid geneesmiddel die het kind binnenkrijgt via de moedermelk (uitgedrukt in mg/kg/dag) ten opzichte van wat de moeder heeft ingenomen (uitgedrukt in mg/kg/dag)
  B. De RID is bij voorkeur < 10%
  C. De steady-state concentratie van een geneesmiddel wordt bereikt na 2 x $t^{1/2}$
  D. Het geven van borstvoeding wordt best vermeden op de T_{max} (bij geneesmiddelen die kortdurend worden gebruikt)

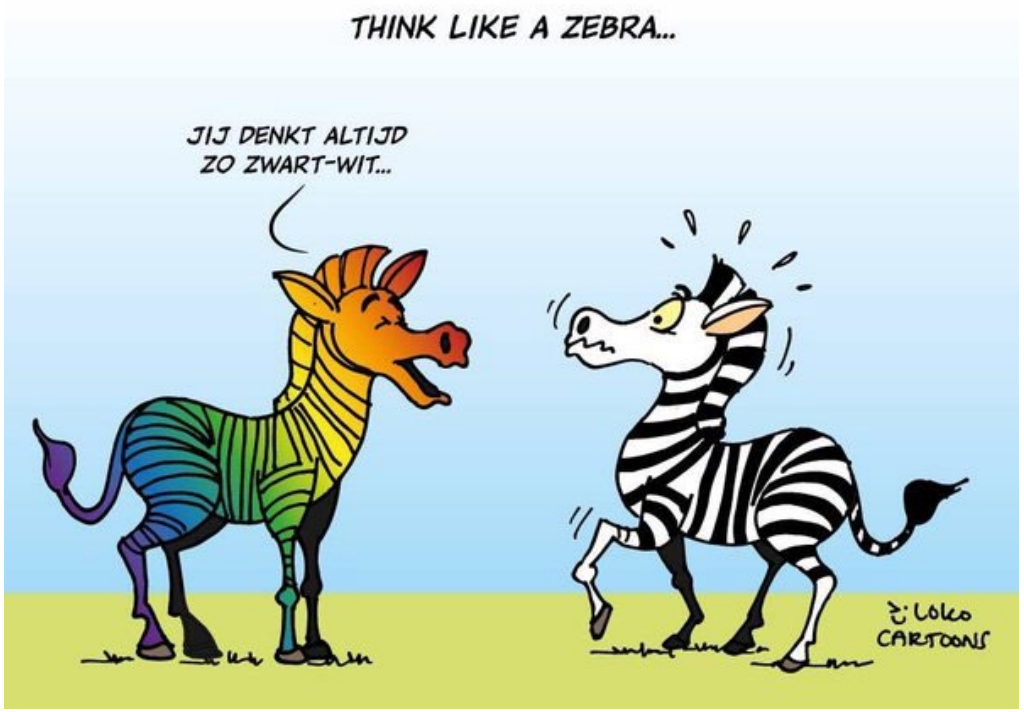
Medicatiegebruik tijdens lactatie

- Gebruik van een geneesmiddel tijdens borstvoeding = afwegen voor- en nadelen
  - Niet direct beslissen om de borstvoeding te stoppen
  - Niet direct beslissen om het geneesmiddel niet te gebruiken
  - Veel geneesmiddelen gaan in (zeer) beperkte mate over in de moedermelk
  - Veel geneesmiddelen kunnen tijdens borstvoeding worden gebruikt
  - Belang van behandelen van maternale aandoening



Medicatiegebruik tijdens lactatie

- Niet zwart-wit (“bij de ene wel, bij de andere niet”)



Medicatiegebruik tijdens lactatie

- Evaluatie per geneesmiddel (bijv. penicilline vs. antitumoraal GM)
- Evaluatie per situatie
  - leeftijd zuigeling, volume melk dat zuigeling drinkt, gebruik van geneesmiddel tijdens zwangerschap… ?

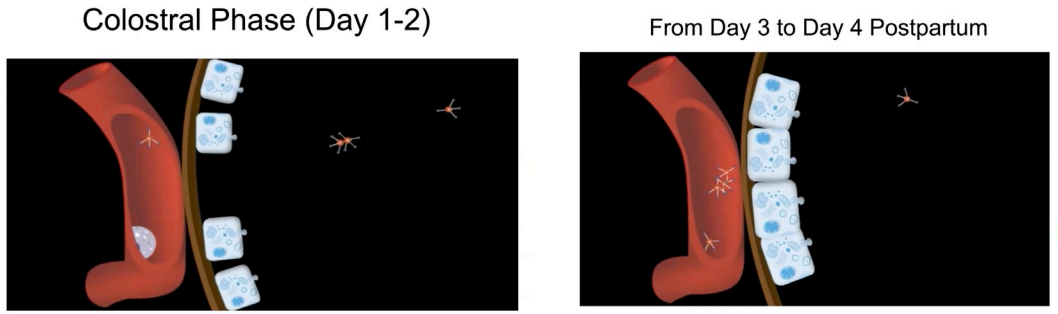
- Hoeveel van het geneesmiddel komt in de moedermelk terecht?
  - rekening houden met ‘eigenschappen’ van het geneesmiddel (chemisch/fysisch/farmacokinetisch)
- Wat is het effect bij de zuigeling?

- Verschillende scenario’s mogelijk:
  - Gebruik is toegestaan, al dan niet met toepassen voorzorgsmaatregelen
    - bijv. gebruik geneesmiddel na laatste voeding van de dag of inname steeds na borstvoeding, afkolven,..
  - Gebruik is af te raden: onveilig geneesmiddel of er bestaat een veiliger of beter bestudeerd alternatief

Overdracht van geneesmiddel naar moedermelk

- Geneesmiddel moet in maternale circulatie aanwezig zijn om naar moedermelk te kunnen overgaan
  - Uitzondering: lokaal gebruik thv tepel - borst
- Ontstaan van een evenwicht tussen concentratie in maternaal plasma en moedermelk

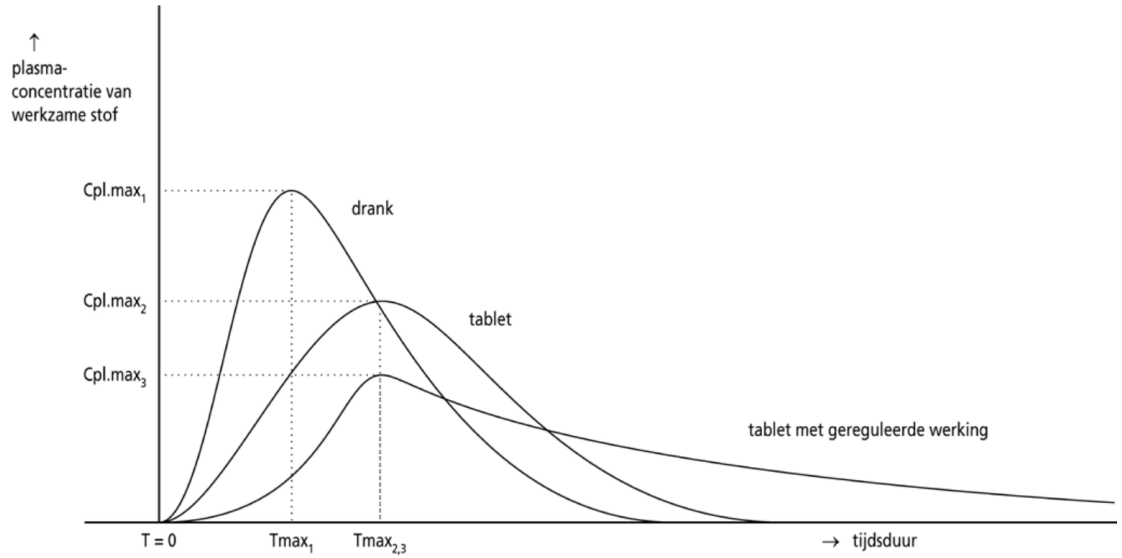
- Overdracht meeste GM via passieve diffusie (uitzondering bijv. jodium)
- Eerste dagen postpartum: GM gaan gemakkelijker over in de moedermelk (“alveolar gaps”)
  - Absolute dosis ingenomen door zuigeling beperkt gezien beperkte hoeveelheid gedronken melk



T. Hale (2020)

Overdracht van geneesmiddel naar moedermelk

- Beïnvloedende aspecten:
  - Toedieningsvorm en dosering
  - Biologische beschikbaarheid
  - Duur van blootstelling (risico op accumulatie?)
  - Halfwaardetijd ($t^{1/2}$)
  - T_{max}
  - Distributievolume
  - CYP variaties



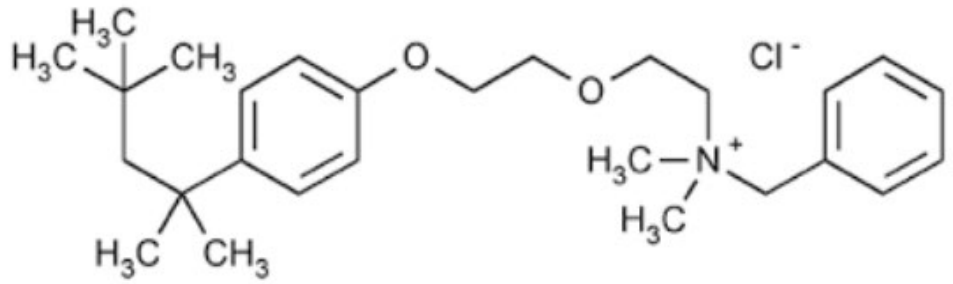
Resorptie	gering (ca. 10%).
F	de biologische beschikbaarheid is laag (ca. 22%), vanwege de zeer lage oplosbaarheid van mebendazol en een uitgebreid 'first pass'-effect (van ca. 80%) in de darmwand en lever.
T_{max}	2-4 uur.
Overig	grote interindividuele variatie in de plasmaconcentratie, een verminderde leverfunctie kan resulteren in verhoogde concentraties.
V_d	1–2 l/kg.
Eiwitbinding	ca. 95%.
Metabolisering	uitgebreid in de lever tot inactieve metabolieten (amino-mebendazol en hydroxy-mebendazol). Er worden conjugaten gevormd met mebendazol en de metabolieten.
Overig	mogelijk is er sprake van enterohepatische circulatie van conjugaten.
Eliminatie	vnl. in de vorm van metabolieten met de urine en gal.
$T_{1/2el}$	1-2 uur.

Overdracht van geneesmiddel naar moedermelk

- Invloed van chemische eigenschappen geneesmiddel:
  - Molecuulgewicht (MW)
    - MW > 600 à 800: moeilijkere passage
  - Eiwitbinding
    - Enkel ongebonden fractie gaat over
    - Hoe hoger de plasma-eiwitbinding, hoe beperkter de overdracht naar de melk
  - Lipofiliciteit
    - Hoe lipofieler het molecule, hoe beter het overgaat naar de melk
  - Zuurconstante (pKa)
    - Moedermelk is iets zuurder (pH 7,2) dan plasma (pH 7,4)
    - Zwak basische moleculen worden in moedermelk geladen en accumuleren

Overdracht van geneesmiddel naar moedermelk

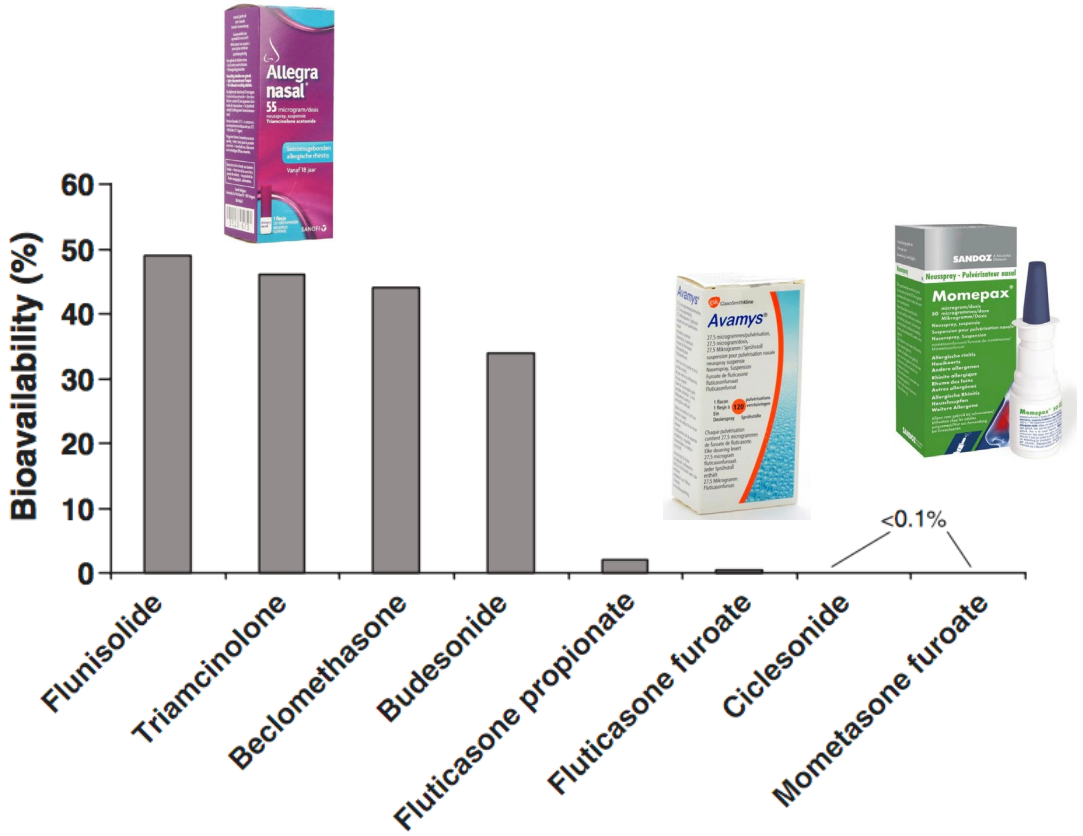
- Quaternaire ammoniumzouten:
  - Bijv. benzethoniumchloride (MW: 448)



Overdracht van geneesmiddel naar moedermelk

Corticosteroid	Systemic Bioavailability
Dexamethasone (oral)	76%
Flunisolide	49%
Triamcinolone acetonide	46%
Beclomethasone dipropionate	44%
Budesonide	34%
Fluticasone propionate[a]	<1%
Fluticasone furoate	0.5%
Mometasone furoate[a]	<0.1%
Ciclesonide aqueous	Below lower limits of assay quantification

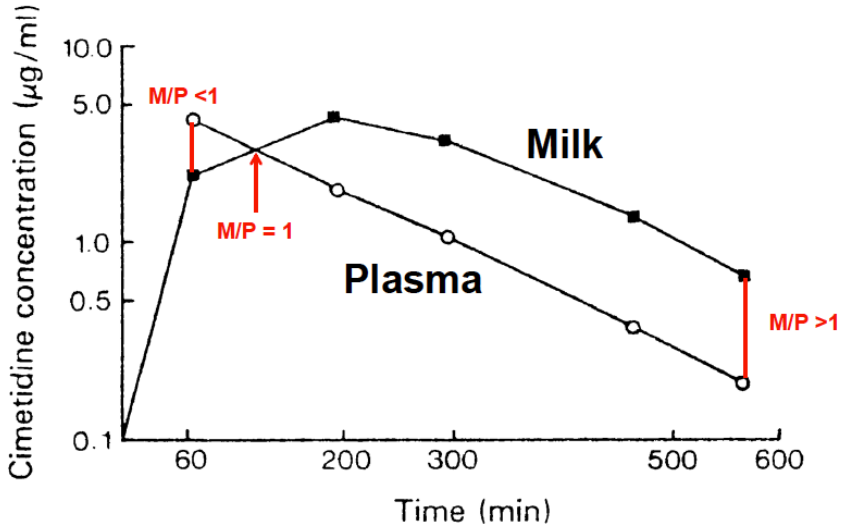




Sastre et al (2012); Demoly et al (2008); Derendorf et al (2008)

Inschatten blootstelling via moedermelk

- ‘Melk/plasma ratio’ (M/P ratio):
  - Verhouding tussen concentratie van GM in de moedermelk en concentratie in het maternale plasma
  - Geeft geen informatie over de absolute hoeveelheid geneesmiddel die de zuigeling binnenkrijgt
    - Hoge M/P ratio en lage plasmaconcentratie: blootstelling van de zuigeling kan beperkt zijn
  - Te interpreteren samen met gegevens over maternale plasmaconcentratie



Somogyi et al, Br J Clin Pharmacol (1979)

Inschatten blootstelling via moedermelk

- ‘Relatieve kinddosis’ (‘relative infant dose’ of RID)
  - Verhouding tussen de geschatte dosis GM per kg lichaamsgewicht die het kind via de borstvoeding binnenkrijgt (mg/kg/dag) en de dosis die de moeder krijgt (mg/kg/dag)
  - In het algemeen: borstvoeding acceptabel indien relatieve kinddosis (RID) < 10%

- **Allaitement**
  - La quantité de doxycycline ingérée via le lait lors d’une prise unique ou d’un traitement de quelques jours est faible : l’enfant reçoit environ 4 à 8% de la dose maternelle (en mg/kg).
  - Certains auteurs autorisent un traitement d’une semaine en cours d’allaitement et aucun évènement particulier n’a été signalé à ce jour chez des enfants allaités de mères traitées par doxycycline (en particulier pas de coloration des dents).
  - Il n’y a pas de donnée sur les traitements prolongés (acné, paludisme).
  - La doxycycline a une demi-vie longue (16 à 22 heures) ce qui est un facteur de risque d’accumulation de la molécule chez le nouveau-né allaité.
  - Au vu de ces éléments, si une cycline est réellement nécessaire chez une femme qui allaite, l’utilisation de la doxycycline est envisageable en traitement de courte durée (une semaine).

Relative Dosage in Infant Compared to Mother's Dosage for 205 Drugs

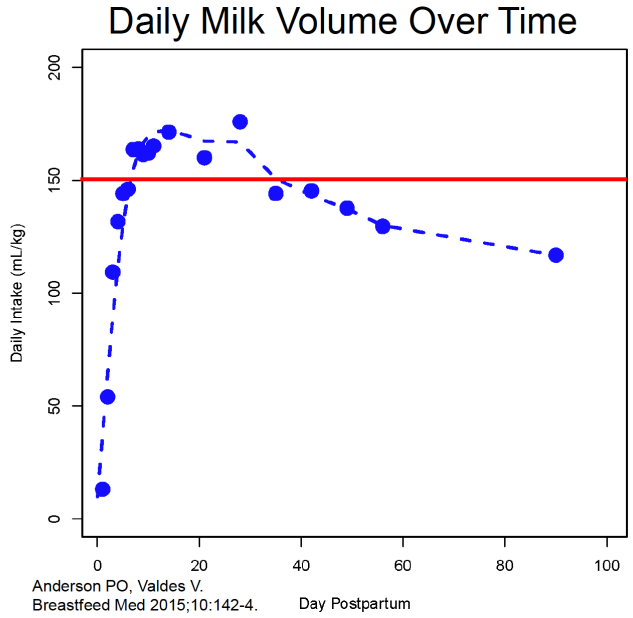
Relative Dosage*	Percentage of Drugs		Adverse Reactions (%)
< 1%	47%		0%
1-4.9%	28%	87%	2%
5-9.9%	12%		8%
10-24.9%	10%		19%
> 25%	3%		100%

*Wt. adjusted

LeCRAT; Bennett et al, Br J Clin Pharmacol (1996)

Inschatten blootstelling via moedermelk

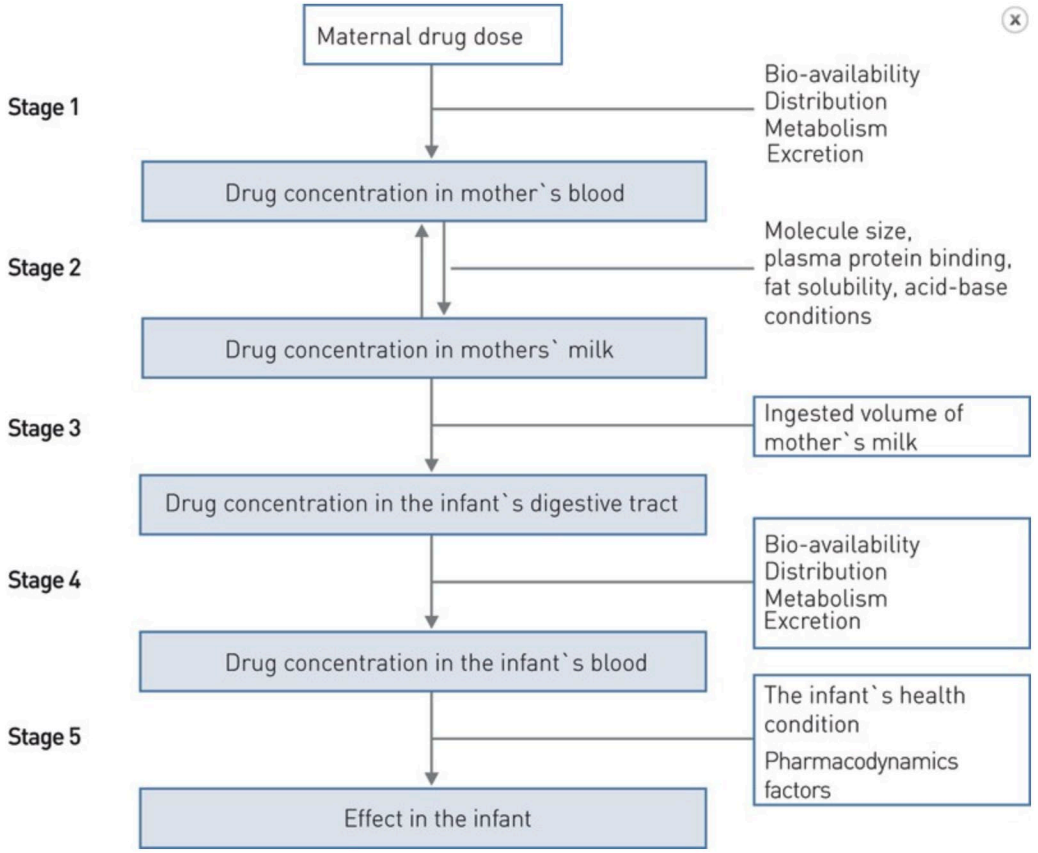
- ‘Absolute kinddosis’
  - Hoeveelheid GM die zuigeling binnenkrijgt via de moedermelk (in mg/kg/dag)
  - Concentratie GM in moedermelk x hoeveelheid gedronken melk (+- 150ml/kg/dag)
  - Vergelijken absolute kinddosis met neonatale / pediatrische dosering (www.kinderformularium.nl)



Anderson PO et al, Breastfeed Med (2015)

Effect bij de zuigeling

- Effect afhankelijk van ‘vervolg’ na drinken melk
  - Afbraak zuurgevoelige geneesmiddelen (omeprazole)
  - Afbraak peptides (LMWHs, insuline)
  - Complexeren geneesmiddelen met calcium in de melk
- Eigenschappen van het geneesmiddel
  - Lokaal effect (diarree), smaak, passage BHB
- Farmacokinetiek bij de zuigeling
  - Eventueel langere t1/2, passage BHB
- Leeftijd / conditie van de zuigeling



Nordeng et al, Tidsskr Nor Laegeforen (2012)

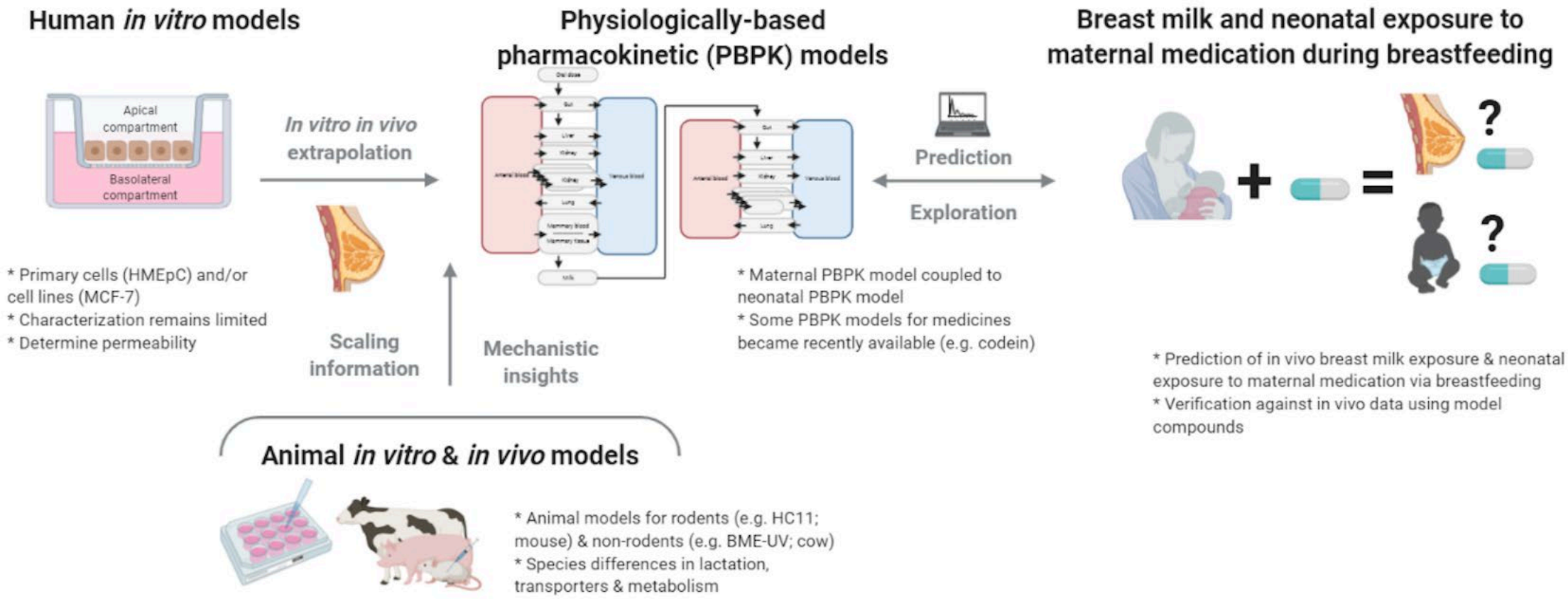
Samengevat: praktische adviezen bij keuze GM

- Voorkeur voor GM met beperkte biologische beschikbaarheid / systemische belasting (lokaal vs. oraal)
- Kies voor een GM met hoge eiwitbinding (>90%), korte t1/2 en hoog MW (>800); RID bij voorkeur <10%
- Vermijd retardpreparaten en GM met actieve metabolieten met lange t1/2 (cave: accumulatie in melk)
- Houd rekening met t1/2 en Tmax bij tijdstip inname (kortdurende) geneesmiddelen
- Weet dat 97% van het GM na vijf halfwaardetijden verwijderd is *(steady state concentratie na 5x t1/2)*
- Kies bij voorkeur voor een GM met gekend pediatrisch gebruik/dosering (www.kinderformularium.nl) & vergelijk de pediatrische dosis met de geschatte ingenomen hoeveelheid via de melk
- Heb aandacht voor leeftijd van zuigeling en monitor voor diarree, sedatie, drinkgedrag, gewichtstoename,..
- Opgepast met GM die bloedhersenbarrière passeren (passage naar melk)
- Opgepast met het gebruik van GM rechtstreeks op de tepel (bijv. vermijd jood)

Stelling

- Wat is fout?
  A. De ‘relatieve kinddosis’ (RID) is de verhouding van de op lichaamsgewicht geschatte hoeveelheid geneesmiddel die het kind binnenkrijgt via de moedermelk (uitgedrukt in mg/kg/dag) ten opzichte van wat de moeder heeft ingenomen (uitgedrukt in mg/kg/dag)
  B. De RID is bij voorkeur < 10%
  C. De steady-state concentratie van een geneesmiddel wordt bereikt na 5 x $t^{1/2}$
  D. Het geven van borstvoeding wordt best vermeden op de T_{max} (bij geneesmiddelen die kortdurend worden gebruikt)

Inschatten medicatie in moedermelk



Nauwelaerts et al, Biomedicine & Pharmacotherapy (2021)

Samen op weg naar de toekomst

Toekomstperspectieven

- **‘BELpREG’**: nieuwe kennis genereren rond medicatiegebruik tijdens de zwangerschap en postpartum d.m.v. survey gebaseerd onderzoek
  - Vanaf zomer 2021: deelnemers gezocht voor testing (>>> michael.ceulemans@kuleuven.be)
  - In 2022 piloottesting; brede uitrol BELpREG: 2023

- Belgisch expertisecentrum rond medicatie tijdens kinderwens, zwangerschap en borstvoeding **(‘belTIS’)**
  - Timing? Politieke discussie door COVID-19 on hold

DE STANDAARD
MAANDAG 4 NOVEMBER 2019

De Block onderhandelt met Geneesmiddelenagentschap over centraal informatiepunt

Gezocht: 'antigifcentrum' voor zwangere vrouwen

Veel vrouwen nemen tijdens de zwangerschap medicijnen. Nochtans worstelen zowel zijzelf als artsen met vragen over gezondheidsrisico's.

VAN ONZE REDACTRICE
SARAH VANKERSSCHAEVER

BRUSSEL | Het Belgisch Antigifcentrum krijgt bijna dagelijks een oproep over de veiligheid van een medicijn voor een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft. Vaak gaat het over preventieve vragen. Alleen: dat is niet de kerntaak van het Antigifcentrum. Dat is er voor noodsituaties, waarin iemand vreest voor vergiftiging.

Voor vragen over medicijnen kun je terecht bij de apotheker, een vroedvrouw of de behandelende arts. 'Maar zij weten het ook niet altijd goed', ondervond Michael Ceulemans, apotheker-onderzoeker aan de KU Leuven, die morgen op het onderwerp promoveert. 'Zorgverleners spreken elkaar soms tegen en in besloten groepen op sociale media zie ik hen vaak advies vragen over specifieke situaties.'

Ceulemans pleit daarom voor de oprichting van een Teratologie Informatie Service (TIS) in België. Dit is een onderzoeks- en aanspreekpunt dat alle kennis bundelt over geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding, en dat ook aan preventie kan doen.

Nóg een expertisecentrum. Is daar nood aan?

'Toch wel. Veel landen, waaronder onze buurlanden, hebben al jaren zo'n aanspreekpunt en het wordt vaak gecontacteerd. Vrouwen die bijvoorbeeld een medicijn namen dat een verhoogd risico geeft op afwijkingen bij borelingen, overwegen soms abortus als ze ontdekken dat ze op het moment van de inname al zwanger waren. Op dat moment moet binnen een TIS bekeken worden of de vrouw effectief een verhoogd risico loopt.'

'Evengoed stoppen vrouwen soms bewust met het gebruik van medicijnen die ze echt nodig hebben, bijvoorbeeld middelen tegen epilepsie of depressie. Of staan ze weigerachtig tegenover antibiotica, die nochtans nodig kunnen zijn om een blaasinfectie te behandelen. Zoals altijd bij het gebruik van geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding, moet het voordeel van de behandeling worden afgewogen tegenover eventuele nadelen voor het (ongeboren) kind. Die afweging is complex, vraagt de nodige expertise en toegang tot de meest up-to-date informatie. Een TIS kan de zorgverlener daarin bijstaan. Om een voorbeeld te geven: een niet-behandelde blaasinfectie kan leiden tot vroegtijdige weeën en dus een premature geboorte. Het gezondheidsrisico is in sommige gevallen dus groter als de medicijnen niét worden ingenomen. En je wilt zeker correct advies geven over gezondheidsrisico's indien een vrouw abortus overweegt.'

Nemen we vandaag dan ondoordachte beslissingen?

'Nee, maar je neemt beslissingen op basis van de kennis die je hebt. De expertise in België zit momenteel versnipperd bij verschillende diensten en zorgverleners. Als we het gebruik van geneesmiddelen en de gezondheidsuitkomsten bij moeder en kind, zowel tijdens als na de zwangerschap, centraal zouden registreren, kunnen we eventuele problemen vroeger ontdekken. Want ethisch gezien is het uiteraard niet wenselijk om medicijnen te testen op zwangere vrouwen, dus zijn we afhankelijk van een goede registratie. Zo kan een TIS helpen tragedies te voorkomen zoals die zich in de jaren 60 hebben voorgedaan met Softenon.'

'Vrouwen stoppen nu soms bewust met het gebruik van medicijnen die ze echt nodig hebben'



MICHAEL CEULEMANS
KU Leuven



Apotheker, vroedvrouw, arts ... soms weet niemand exact **welke medicijnen een zwangere vrouw nog mag nemen**. © wavebreakmedia

Waar wacht België dan op?

'Terechte vraag. Eind 2016 werd de oprichting van een TIS in België aanbevolen aan minister van Volksgezondheid Maggie De Block (Open VLD). We wachten nog steeds op het startschot, ondanks de urgentie. Vandaag neemt 80 procent van de vrouwen in ons land gedurende de zwangerschap minstens één terugbetaald medicijn. Veel vrouwen en zorgverleners hebben vragen daarover. De KU Leuven is bereid om, in samenwerking met andere partners, een TIS op te richten. Daarvoor is jaarlijks een budget van maximaal een half miljoen euro nodig. Ook onder meer het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en het Antigifcentrum zijn vragende partij. We hebben daarom een beleidsnota voorgelegd aan het kabinet-De Block met een plan van aanpak. Als reactie daarop hebben we enkele dagen geleden vernomen dat er gesprekken tussen het kabinet en het FAGG zijn opgestart.'

Wat kunnen vrouwen in de tussentijd doen?

'Veel zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, raadplegen dokter Google, maar online vind je veel onjuiste informatie. Een betrouwbare bron is www.gezondzwangerworden.be en je kunt ook steeds je behandelende arts, vroedvrouw of apotheker consulteren.'

Medicijnen

50%
De helft van de ondervraagde zwangere vrouwen gebruikte in de zeven dagen voor het onderzoek minstens een geregistreerd geneesmiddel.

42%
vond dat tijdens de zwangerschap de voorkeur gegeven moet worden aan plantaardige producten, maar gegevens over het veilige gebruik ervan ontbreken.

6%
van de zwangere vrouwen rookt en/of drinkt alcohol tijdens de zwangerschap.

KU LEUVEN

Tijdschr. voor Geneeskunde, 76, nr. 5, 2020
doi: 10.2143/TVG.76.05.2003029

Standpunten

Het registreren en verspreiden van gegevens over het veilige gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap en borstvoeding: zijn we overtijd aan het gaan?

M. Ceulemans[1, 2]

Veilig gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap en borstvoeding: op weg naar een nationale informatieservice?



DOOR MICHAEL CEULEMANS EN VEERLE FOULON. Vrouwen en zorgverleners hebben veel vragen over het veilig gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarnaast wordt er in België amper data bijgehouden over gebruik van geneesmiddelen en gezondheidsuitkomsten bij moeders en kinderen, wat onderzoek bemoeilijkt. Beide bevindingen onderstrepen dat de oprichting van een nationaal expertisecentrum in België noodzakelijk is.

kuleuvenblogt.be

KU LEUVEN

Bedankt voor uw aandacht!



Michael Ceulemans, PharmD, PhD
Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy
Department of Pharmaceutical & Pharmacological Sciences
e-mail: Michael.ceulemans@kuleuven.be

