

Farmacologie voor vroedvrouwen, huisartsen en gynaecologen



# FARMACOLOGIE

VOOR VROEDVROUWEN,  
HUISARTSEN EN  
GYNAECOLOGEN



# VOORWOORD

(BIJ DE EERSTE EDITIE)

Het boek *Farmacologie voor vroedvrouwen* is het eerste in ons taalgebied dat op zeer volledige wijze de farmacologische kennis omvat die moet toelaten om wetenschappelijk onderbouwd medicatie toe te dienen tijdens de zwangerschap. Het boek is geen vertaling van een of ander tekstboek, maar werd opgesteld als een praktische leidraad voor de dagelijkse praktijk. De farmacologie die aan bod komt, laat echter niet enkel toe om op een zelfstandige manier de normale zwangerschap en de normale bevalling te begeleiden, het boek omvat tevens een uitgebreide farmacologische kennis over een brede waaier farmaca die vaak worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Het boek ligt daarenboven volledig in de lijn van de veranderingen in de vroedvrouwopleiding en de komst van het vernieuwde curriculum. Als vroedvrouwen zelfstandig zwangerschappen willen begeleiden, moeten ze op de hoogte zijn van de interacties van de zwangerschap met medicatie en van de invloed van geneesmiddelen op de zwangerschap. Dergelijke informatie moet in de toekomst deel uitmaken van de basiskennis van vroedvrouwen.

Dit boek is kwaliteitsvol omdat het werd opgesteld door twee obstetrici, dr. Dominique Bayot en dr. Gilles Faron, die steeds het verband hebben weten te leggen tussen de farmacologische basiskennis en de kliniek. Het boek is helder en overzichtelijk, in eenvoudige en begrijpelijke taal gebracht en uitvoerig geïllustreerd. Het benadrukt ook de farmacologische aanpak van veelvoorkomende en belangrijke problemen in de verloskundige praktijk. De informatie is up-to-date en waar mogelijk evidencebased. Het boek past daarom in de huidige politiek van de gezondheidszorg, waar gestreefd wordt naar een protocollair handelen met uniforme afspraken.

Het boek *Farmacologie voor vroedvrouwen* werd oorspronkelijk in het Frans geschreven en wordt momenteel gebruikt in de vroedvrouwopleiding in Franstalig België, Frankrijk, Zwitserland en Canada. Hopelijk vindt de Nederlandse uitgave in zowel Vlaanderen als Nederland eveneens de weg naar de vroedvrouwopleiding. Als de farmacologische kennis in dit boek deel zou uitmaken van de basiskennis van de vroedvrouw, zou dat ongetwijfeld ten goede komen aan de kwaliteit van de moeder-kindzorg. Dat laatste is ongetwijfeld de zorg geweest van de twee auteurs, die zelf jarenlang mee verantwoordelijk zijn geweest voor de opleiding van vroedvrouwen.

Prof. Walter Foulon  
Hoofddienst Verloskunde UZ Brussel – VUB



# VOORWOORD

## IN MEMORIAM

Beste Dominique,

Jouw overlijden op 14 november 2022 betekent niet het einde van ons gezamenlijke avontuur: het dienen van studenten verloskunde en, via hen, zwangere vrouwen en hun families.

Ik weet zeker dat je, waar je ook bent, goed zult kijken naar deze nieuwe editie, de vierde al! Ik heb het boek zo aangepast dat het ook interessant is voor studenten geneeskunde, huisartsen en verloskundigen. Ik hoop dat je er veel plezier aan zult beleven. Het is opgedragen aan je nagedachtenis. Je passie voor geneeskunde in het algemeen en verloskunde in het bijzonder, je verlangen om je kennis te vergroten en te actualiseren en jouw altruïsme ten opzichte van je medemens zijn allemaal verdiensten die je familie en ik herkennen in jouw rijke en lange carrière. Wij zullen je eeuwig dankbaar zijn.

In alle bescheidenheid probeer ik jouw werk voort te zetten. Met de toestemming van de uitgever – die ik bedank voor zijn niet-aflatende steun – wilde ik de reikwijdte van ons werk uitbreiden naar studenten geneeskunde en assistenten-verloskunde. Dit boek zou ook voor hen heel nuttig moeten zijn.

Deze nieuwe editie is vergelijkbaar met haar voorgangers, maar houdt rekening met ontwikkelingen in de geneeskunde en technologische vooruitgang die het leren gemakkelijker maken. Dertien jaar zijn verstreken sinds de eerste editie en het aantal nieuwe of teruggetrokken geneesmiddelen, doseringsaanpassingen en wijzigingen in indicaties is bijna niet te overzien. Vooruitgang in pathofysiologische kennis en het verschijnen van nieuwe virussen hebben de farmaceutische industrie ertoe aangezet nieuwe stoffen te ontwikkelen. Om voor de hand liggende ethische redenen is het niet mogelijk geweest om het gebruik ervan te testen bij zwangere vrouwen, en deze nieuwe geneesmiddelen moeten uiterst voorzichtig worden gebruikt, zelfs als diergegevens of kleinschalig (onbedoeld) gebruik geruststellend lijken. Dit is een grote uitdaging: hoe kan de morbiditeit van de moeder worden verminderd door een chemische stof toe te dienen zonder het kind in gevaar te brengen? Naast deze legitieme overwegingen moeten we ook de zeer kleine economische ‘markt’ noemen die zwangere vrouwen vertegenwoordigen voor de farmaceutische industrie: bij gebrek aan gegarandeerde winstgevendheid gezien de kosten die gepaard gaan met het op de markt brengen, zijn er helaas maar weinig farmaceutische groepen die in hen geïnteresseerd zijn en erin investeren. Erger nog, bepaalde moleculen waarmee we zeer vertrouwd zijn en waarvan bewezen is dat ze veilig zijn, worden om puur economische redenen uit de farmacopee gehaald...

Het beroep van verloskundige is echter vol vreugde, belooft prachtige ontmoetingen en is voortdurend in ontwikkeling. Het heeft een mooie toekomst: moeders zullen altijd een troostende aanwezigheid nodig hebben die getraind is in de nieuwste wetenschappelijke kennis om veilig te bevallen. Farmacologie is een essentiële schakel in de keten die versterkt moet worden.

Mijn wens – onze wens – is om door het delen van kennis onze studenten van dienst te zijn en hun toekomstige beroep te verbeteren.

Gilles Faron,  
professor aan de Erasmushogeschool Brussel (VUB),  
aan de Haute École Ilya Prigogine (HELB) (ULB) en  
Kliniekhofd Verloskunde aan het Universitair Ziekenhuis Brussel

# INHOUD

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Inleiding - Algemene informatie over het metabolisme van geneesmiddelen | 14 |
| 1 - Zwangerschap                                                        | 15 |
| <i>Farmacologie specifiek voor de zwangerschap</i>                      | 15 |
| <i>Farmacologie tijdens de zwangerschap</i>                             | 17 |
| 2 - Borstvoeding                                                        | 19 |
| <br>                                                                    |    |
| Hoofdstuk 1 - Geneesmiddelen voor hart en bloedvaten                    | 26 |
| Neurofysiologie                                                         | 27 |
| Fysiologie van het cardiovasculaire systeem                             | 31 |
| 1 - Geneesmiddelen voor hartfalen                                       | 36 |
| 2 - Antiangina-pectorisgeneesmiddelen: nitraatderivaten                 | 37 |
| 3 - Antiarritmica                                                       | 39 |
| 4 - Antihypertensiva                                                    | 40 |
| 5 - Diuretica                                                           | 45 |
| 6 - Medicatie voor hypotensie (acuut of chronisch)                      | 48 |
| 7 - Hypolipemiërende middelen                                           | 49 |
| 8 - Venotrope en capillarotrope stoffen                                 | 51 |
| 9 - Medicatie voor pulmonale hypertensie                                | 52 |
| 10 - Middelen bij hypertrofische obstructieve cardiomyopathie           | 52 |
| <br>                                                                    |    |
| Hoofdstuk 2 - Geneesmiddelen die inwerken op bloed en stolling          | 54 |
| Fysiologie van de bloedstolling                                         | 55 |
| 1 - Antitrombotica                                                      | 57 |
| 2 - Antibloedingeneesmiddelen                                           | 60 |
| 3 - Geneesmiddelen voor hematopoëse                                     | 62 |

|                                                                                                        |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Hoofdstuk 3 - Geneesmiddelen voor het maag-darmstelsel</b>                                          | <b>64</b>     |
| 1 - Geneesmiddelen voor maag- en darmpathologie                                                        | 65            |
| 2 - Spasmolytica                                                                                       | 70            |
| 3 - Geneesmiddelen voor lever, galblaas en alvleesklier                                                | 71            |
| 4 - Anti-emetica                                                                                       | 71            |
| 5 - Laxeermiddelen                                                                                     | 73            |
| 6 - Antidiarreemiddelen                                                                                | 75            |
| 7 - Geneesmiddelen voor inflammatoire darmziekten                                                      | 76            |
| 8 - Darmantiseptica                                                                                    | 77            |
| 9 - Anale pathologieën                                                                                 | 77            |
| <br><b>Hoofdstuk 4 - Geneesmiddelen voor het urogenitale stelsel</b>                                   | <br><b>78</b> |
| 1 - Geneesmiddelen tegen blaasproblemen                                                                | 79            |
| 2 - Medicijnen voor goedaardige prostaathyperplasie en verwante mictiestoornissen                      | 80            |
| 3 - Geneesmiddelen voor impotentie bij mannen                                                          | 80            |
| 4 - Diversen                                                                                           | 81            |
| <br><b>Hoofdstuk 5 - Geneesmiddelen voor het ademhalingsstelsel</b>                                    | <br><b>82</b> |
| Pathofysiologie                                                                                        | 83            |
| 1 - Astma- en COPD-medicijnen                                                                          | 86            |
| 2 - Hoestonderdrukkende (antitussiva), slijmoplossende (mucolytica)<br>en expectorantia geneesmiddelen | 89            |
| 3 - Addenda                                                                                            | 90            |
| 4 - Geneesmiddelen voor longfibrose (en diffuse interstitiële longaandoeningen)                        | 91            |
| 5 - Geneesmiddelen voor rinitis en sinusitis                                                           | 91            |
| 6 - Geneesmiddelen voor KNO en stomatologie                                                            | 92            |
| <br><b>Hoofdstuk 6 - Geneesmiddelen tegen pijn en ontsteking</b>                                       | <br><b>94</b> |
| Pathofysiologie van ontsteking                                                                         | 95            |
| 1 - Ontstekingsremmers                                                                                 | 97            |
| 2 - Morfinepijnstillers                                                                                | 108           |

|                                                                                          |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Hoofdstuk 7 - Geneesmiddelen voor het zenuwstelsel</b>                                | 110     |
| 1 - Slaapmiddelen (hypnotica), kalmeringsmiddelen (sedativa) en anxiolytica              | 111     |
| 2 - Antipsychotica                                                                       | 115     |
| 3 - Antidepressiva                                                                       | 119     |
| 4 - Centrale stimulantia (aandachtsstoornissen: ADHD en narcolepsie)                     | 125     |
| 5 - Medicijnen voorgeschreven voor afhankelijkheid (tegen verslaving)                    | 125     |
| 6 - Cholinesteraseremmers                                                                | 127     |
| 7 - Specifieke geneesmiddelen voor bepaalde zenuwaandoeningen                            | 128     |
| <br><b>Hoofdstuk 8 - Geneesmiddelen voor het hormoonstelsel</b>                          | <br>138 |
| 1 - Glucocorticoïden                                                                     | 139     |
| 2 - Schildkliermedicijnen                                                                | 145     |
| 3 - Geslachtshormonen                                                                    | 150     |
| 4 - Diabetesmedicijnen                                                                   | 171     |
| 5 - Geneesmiddelen voor de bijnierschors                                                 | 175     |
| 6 - Andere geneesmiddelen voor hormonale systemen                                        | 176     |
| <br><b>Hoofdstuk 9 - Geneesmiddelen die de samentrekking van de baarmoeder moduleren</b> | <br>178 |
| Fysiologie                                                                               | 179     |
| 1 - Oxytocica                                                                            | 181     |
| 2 - Geneesmiddelen die de samentrekking van de baarmoeder remmen (tocolytica)            | 187     |
| <br><b>Hoofdstuk 10 - Geneesmiddelen tegen infecties</b>                                 | <br>192 |
| Pathofysiologie van infectie                                                             | 193     |
| 1 - Antibacteriële middelen                                                              | 193     |
| 2 - Antimycotica (schimmelwerende geneesmiddelen)                                        | 209     |
| 3 - Antiparasitica                                                                       | 210     |
| 4 - Antivirale geneesmiddelen                                                            | 213     |

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Hoofdstuk 11 - Immuneitsmedicijnen</b>                                    | 220 |
| Fysiologie van immuneit                                                      | 221 |
| 1 - Vaccins                                                                  | 222 |
| 2 - Immunoglobulinen                                                         | 229 |
| 3 - Immunomodulatoren                                                        | 230 |
| 4 - Antihistaminica                                                          | 234 |
| 5 - Immunosuppressiva                                                        | 236 |
| 6 - Allergiemedicatie                                                        | 237 |
| <br><b>Hoofdstuk 12 - Vitaminen, mineralen en probiotica</b>                 | 238 |
| 1 - Vitaminen                                                                | 239 |
| 2 - Mineralen                                                                | 242 |
| 3 - Probiotica                                                               | 247 |
| 4 - Blaasontsteking voorkomen                                                | 249 |
| <br><b>Hoofdstuk 13 - Geneesmiddelen voor uitwendig gebruik</b>              | 250 |
| 1 - Antiseptica en ontsmettingsmiddelen                                      | 251 |
| 2 - Corticosteroïden en NSAID's                                              | 252 |
| 3 - Diverse geneesmiddelen voor dermatologische aandoeningen                 | 252 |
| 4 - Geneesmiddelen voor vulvovaginale aandoeningen                           | 255 |
| 5 - Plaatselijke verdovingsmiddelen                                          | 256 |
| <br><b>Hoofdstuk 14 - Diverse geneesmiddelen voor zeer specifiek gebruik</b> | 258 |
| 1 - Geneesmiddelen tegen kanker                                              | 259 |
| 2 - Contrastmiddelen en diagnostische middelen                               | 260 |
| 3 - Geneesmiddelen voor het botmetabolisme                                   | 262 |
| 4 - Systemische behandelingen van bepaalde dermatologische aandoeningen      | 262 |
| 5 - Homeopathische geneesmiddelen                                            | 263 |
| 6 - Geneesmiddelen tegen obesitas                                            | 263 |
| 7 - Tegengiften en chelaatvormers                                            | 264 |
| 8 - Oogheekunde                                                              | 265 |
| 9 - Keel, neus, oor (KNO)                                                    | 266 |

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| 10 - Algemene anesthesie            | 266 |
| 11 - Zeldzame of aangeboren ziekten | 267 |
| 12 - Enkele nuttige aanbevelingen   | 267 |

## Hoofdstuk 15 - Illegale drugs 270

|                                              |     |
|----------------------------------------------|-----|
| 1 - Cannabis                                 | 271 |
| 2 - Distikstofoxide ( $N_2O$ )               | 273 |
| 3 - Poppers (amylnitriet)                    | 273 |
| 4 - Xtc (MDMA)                               | 274 |
| 5 - Lsd (lisergide) en hallucinogene planten | 274 |
| 6 - Cocaïne en crack                         | 275 |
| 7 - Fencyclidine (PCP)                       | 276 |
| 8 - Gamma-hydroxyboterzuur (GHB)             | 276 |
| 9 - Shisha-tabak                             | 277 |

## Hoofdstuk 16 - Begrip toxicologie 278

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| 1 - Zware metalen                                 | 279 |
| 2 - Hormoonontregelaars (endocriene verstoorders) | 280 |
| 3 - Nanodeeltjes                                  | 281 |
| 4 - Microplastics (en ftalaten)                   | 282 |
| 5 - Pfas (per- en polyfluoralkylverbindingen)     | 283 |
| 6 - Methylxanthines en cacao                      | 284 |
| 7 - Koolmonoxide (CO)                             | 285 |
| 8 - Straling en nucleaire bestraling              | 285 |
| 9 - Echografie (ultrasonografie - doppler)        | 286 |

## Hoofdstuk 17 - Enkele definities (algemene farmacologie) 288

## Index van stoffen geciteerd in INN 294

## Bijlagen 307

INLEIDING

# Algemene informatie over het metabolisme van genees- middelen

De cytochroomfamilie van enzymen aanwezig in de lever zijn essentiële co-enzymen in het metabolisme van drugs. Deze enzymatische eiwitten katalyseren de oxidatie van *xenobiotica* (drugs, alcohol, sigarettenrookderivaten in het bloed...). Op deze manier (bio)transformeren ze deze stoffen en maken ze over het algemeen inactief (uitzonderlijk actiever, afhankelijk van hun aard). Sommige cytochromen zijn ook aanwezig in de placenta en nemen deel aan de bescherming van de foetus.

De activiteit van deze enzymen varieert enorm van individu tot individu en hangt voornamelijk af van genetische factoren, maar ook van omgevingsfactoren. Sommige geneesmiddelen versterken het effect van andere behandelingen (door cytochromen te remmen) of verminderen juist hun activiteit (door de activiteit van cytochromen te verhogen). Een typisch voorbeeld is de vermindering van het anticonceptieve effect van de pil wanneer tegelijkertijd bepaalde anti-epileptica worden ingenomen. De precieze rol van deze factor is momenteel moeilijk te beoordelen. We kunnen hopen dat in de toekomst een 'gepersonaliseerde' dosering voor bepaalde geneesmiddelen zal worden ontwikkeld die rekening houdt met deze individuele enzymactiviteit.

Wanneer dit proces van bijzonder belang is voor het onderzochte geneesmiddel, wordt het vermeld.

## 1 - ZWANGERSCHAP

### Farmacologie specifiek voor zwangerschap

Epidemiologische studies geven aan dat zwangere vrouwen vaak geneesmiddelen gebruiken: in Nederland meldde een publicatie uit 2019 dat 30% van de moeders geneesmiddelen had gebruikt met een mogelijk effect op hun baby en dat 6,5% teratogene geneesmiddelen had gebruikt.<sup>1</sup> In de VS had 73% van de moeders minstens één geneesmiddel gebruikt tijdens hun zwangerschap (vitaminen niet meegerekend), waarvan 55% tijdens het eerste trimester: anti-emetica (19%), antibiotica (12%) en pijnstillers (16%, waarvan 3% opioïden).<sup>2</sup> In Ierland omvatte in 2021 minder dan 50% van de bijscholingsprogramma's voor artsen die zwangere

---

1 De Waard, M. et al. (2019). Medication use during pregnancy and lactation in a Dutch population. *J Hum Lact.*, 35(1), 154-164.

2 Haas, D. M. et al. (2018). Prescription and other medication use in pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 131(5), 789-798.

vrouwen volgen, het gebruik van geneesmiddelen bij zwangere vrouwen.<sup>3</sup> Er is dus dringend behoefte aan verbetering van deze situatie.

Het is daarom belangrijk om kennis te hebben van:

- bijwerkingen;
- mogelijke en soms gevaarlijke interacties;
- de mogelijke inductie van misvormingen in het embryo: **dit risico is geconcentreerd tijdens de periode van embryogenese, dat wil zeggen tussen 13 en 56 dagen na de conceptie**. In de periode tussen de conceptie en volledige implantatie is er nauwelijks weefselcontact tussen de moeder en de bevruchte eicel. Deze periode duurt ongeveer twee weken: tot ongeveer 28 dagen na de eerste dag van de laatste menstruatie. Ofwel komt de eicel 100% ongedeerd uit de blootstelling aan een toxische stof (en is het risico op een kind met een aangeboren afwijking naar verwachting ongeveer 2 tot 4% (basisrisico)), ofwel stopt de ontwikkeling (miskraam): dat staat bekend als de 'alles of niets'-wet;
- foetotoxiciteit: vanaf dag 57 en tijdens de borstvoeding kunnen bepaalde geneesmiddelen de ontwikkeling van de foetus *in utero* en vervolgens van de baby (na de geboorte) beïnvloeden, gezien de grotere gevoeligheid van dit groeiende en rijpende wezen. Een negatieve invloed op de groei kan dus indirect leiden tot vroeggeboorte.

Het effect van deze stoffen hangt dus af van wanneer ze worden ingenomen, hoelang ze worden ingenomen, de totale dosis en hun aard. Maar het hangt ook af van de mogelijke potentiëring (combinatie) tussen producten, hun eigenschappen, de manier waarop ze worden toegediend en... genetische factoren die specifiek zijn voor elke patiënt en elke foetus!

Sommige geneesmiddelen worden erkend als potentieel toxisch, wat betekent dat ze als algemene regel schade zullen toebrengen aan het ongeboren kind. Sommige daarvan zijn daarom a priori verboden ('gecontra-indiceerd'), maar we mogen nooit vergeten dat dit ook kan afhangen van de context en in het bijzonder van de behandeling die de moeder nodig heeft. Als haar leven in gevaar is, moet de baten-risicoverhouding in overweging worden genomen en moet zo volledig mogelijke informatie worden gegeven. Gelukkig zijn deze soms moeilijke keuzes zeldzaam. Dit boek zal je helpen om de juiste beslissingen te nemen in overleg met alle betrokken specialisten.

---

3 McCarthy, C. M. et al. (2021). Medication use in pregnancy and lactation: A gap to be filled in postgraduate medical education. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 260, 52-55.

## Farmacologie tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap wijzigen een aantal metabole parameters de kinetiek van geneesmiddelen die aan de moeder worden toegediend.

### 1.1 - In het moederlijke compartiment

De kinetiek van een geneesmiddel dat een vrouw binnenkrijgt, is anders wanneer ze zwanger is dan wanneer ze dat niet is. Dat komt doordat alle stadia in de kinetiek (absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie) veranderingen ondergaan, waarvoor zwangerschapshormonen vaak verantwoordelijk zijn. Deze veranderingen kunnen de activiteit van het geneesmiddel verhogen of verlagen. Hier volgen de details.

#### 1.1.1 - Absorptie

De absorptie in de maag wordt verminderd omdat de pH hoger (en dus minder zuur) is dan normaal. Aan de andere kant bevorderen de verminderde beweeglijkheid van de darmen door progesteron en het volume van de zwangere baarmoeder de opname van hydrofiele stoffen.

#### 1.1.2 - Distributie

Distributie vindt plaats in een groter waterig volume: het totale volume water in het lichaam aan het einde van de zwangerschap is ongeveer 8 liter, waarvan 1,2 liter meer in het plasma in het derde trimester. Een fractie van de stof wordt afgetrokken en gaat naar het foeto-placentale compartiment. Aan de andere kant verhoogt een daling van het maternale albumine de actieve vrije fractie. Op deze manier wordt de schijnbare verdunning gecompenseerd door een verhoogde rand van actieve moleculen, die niet gebonden zijn aan eiwitten.

#### 1.1.3 - Biotransformatie

De biotransformatie van het geneesmiddel (oxidatie, omzetting door cytochromen en glyconono- en sulfoconjugatie) is minder in de lever, door de aanwezigheid van hoge concentraties progesteron en oestrogenen in het bloed. Dat verhoogt de vrije fractie van het geneesmiddel en daarmee de potentiële activiteit.

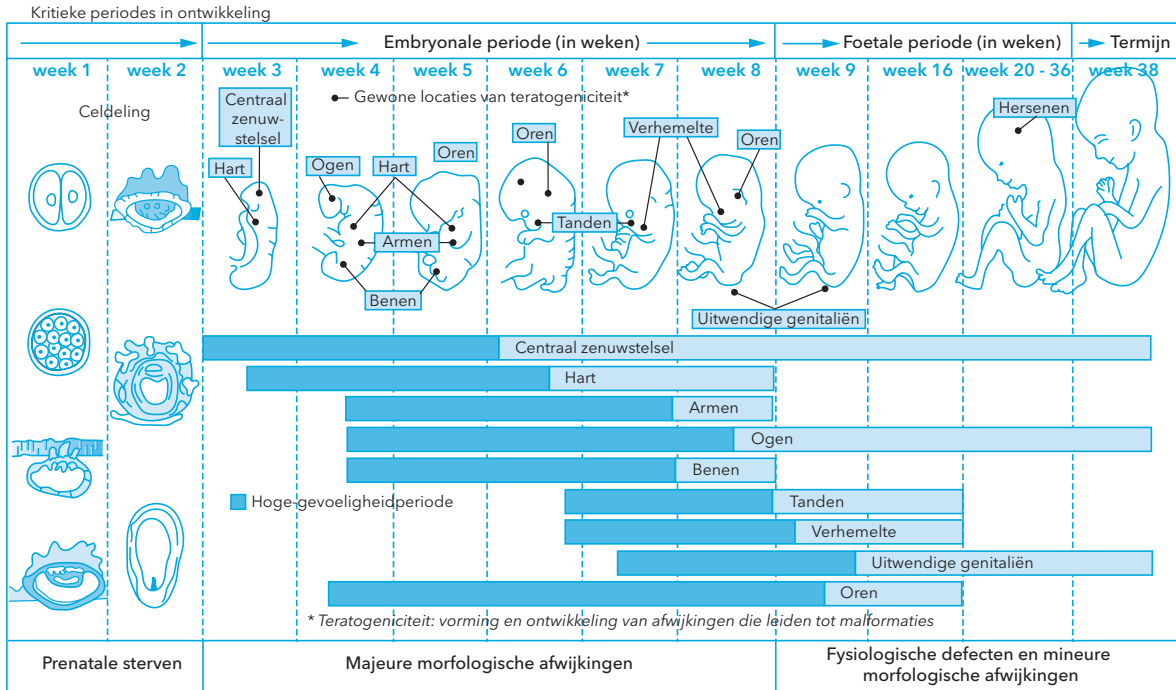
#### 1.1.4 - Verwijdering

Aangezien de eliminatie wordt versterkt door biotransformatie, wordt ze minder effectief. Aan de andere kant is de glomerulaire filtratie van de nieren groter, waardoor de eliminatie toeneemt. Uiteindelijk varieert de eliminatie met de zwangerschapsduur en de aard van de stof.

#### 1.1.5 - Hemodilutie

De hemodilutie die gepaard gaat met zwangerschap verlaagt de plasmaconcentratie van de stof.

Ondanks de grote variabiliteit in parameters zal dezelfde dosis geneesmiddel tijdens de zwangerschap lagere plasmaconcentraties veroorzaken dan wanneer er geen zwangerschap zou zijn.



Figuur 1. Chronologie van de kritieke periodes in de foetale ontwikkeling en de potentiële risico's van blootstelling aan geneesmiddelen.

### 1.2 - In het placentale compartiment

De mechanismen van passage in de placenta hangen af van verschillende factoren:

- Het **moleculuwigewicht** van de toegediende stof: als dat minder dan 400 dalton is, zal de stof gemakkelijk passeren door eenvoudige diffusie. Als het gewicht minder dan 100 dalton is (bijvoorbeeld ethylalcohol), zal de stof zeer gemakkelijk passeren, bijna onmiddellijk; boven 1000 dalton (bijvoorbeeld insuline) zal de stof niet passeren.
- De **liposolubiliteit** van het geneesmiddel verhoogt de placentale passage aanzienlijk en deze stoffen hebben de neiging geconcentreerd te worden in de foetus, die daardoor een hogere concentratie kan hebben dan de moeder.
- Als het **molecuulgeïoniseerd is**, zal het moeilijker passeren vanwege de ongelijke pH-waarden van de maternale en foetale zijde van de placenta.
- De **farmacologische eigenschappen** van de stof zijn ook doorslaggevend: een vaatverwijdende stof activeert bijvoorbeeld de doorgang, terwijl een vaatvernauwende stof dat juist tegengaat.

Er zijn dus geen vaste regels, vooral omdat we niet volledig op de hoogte zijn van het intraplacentaire metabolisme van de toegediende stoffen.

### 1.3 - In het foetale compartiment

De enzymatische processen die betrokken zijn bij het katabolisme van geneesmiddelen die de placenta zijn gepasseerd, zijn onvolgroeid in de foetus, wat de accumulatie van het geneesmiddel verklaart, waarvan de gevolgen voor het lichaam afhangen van de zwangerschapsduur. De meest vreselijke effecten zijn veranderingen in de celdeling, wat leidt tot ontwikkelingsstoornissen, zoals geïllustreerd in figuur 1:

- **Weken 1-2 (postconceptie):** een toxische werking kan leiden tot de dood van het embryo en de uitdrijving ervan ('alles of niets'-wet).
- **Weken 3-9** (periode van organogenese): het risico op teratogenese is hoog en heeft betrekking op de organen in wording op dat moment; het risico op een miskraam neemt toe.
- **Na week 9** en tot aan het voldragen kind blijft het risico beperkt tot morfologische afwijkingen of (kleine) fysiologische veranderingen. Het **centrale zenuwstelsel** blijft echter zeer gevoelig; dat leidt soms tot acute problemen bij het gebruik van kalmerende middelen, die de neiging hebben zich op te hopen in de lever van de foetus.

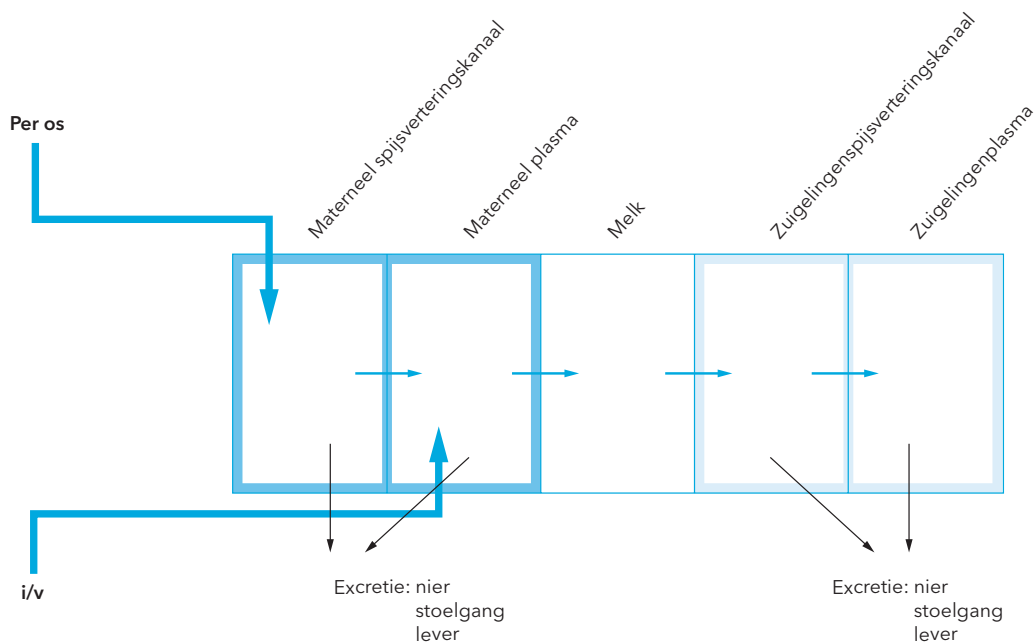
### 1.4 - Conclusie

In de praktijk zal de dosering dus niet anders zijn voor een zwangere vrouw, maar de concentratie van geneesmiddelen met een smalle therapeutische marge (bijvoorbeeld bepaalde *antiepileptica*) zal moeten worden gecontroleerd door middel van regelmatige plasmametingen.

## 2 - BORSTVOEDING

Geneesmiddelen die aan de moeder worden toegediend, gaan over in de moedermelk en kunnen een effect hebben op het lichaam van het kind. Om dat effect te beoordelen, moeten we rekening houden met de verschillende stadia in het metabolisme van de stof:

- absorptie als de moeder het geneesmiddel oraal inneemt;
- zijn metabolisme in maternaal plasma: of het nu oraal wordt ingenomen of parenteraal wordt toegediend;
- de passage van maternaal plasma in haar melk;
- de passage door het spijsverteringskanaal van de zuigeling;
- zijn metabolisme in het lichaam van het kind.



Figuur 2. Schematische voorstelling van de metabolische stappen van een geneesmiddel bij een moeder die borstvoeding geeft.

## 2.1 - Passage van het geneesmiddel door de moeder

Als het geneesmiddel **oraal wordt ingenomen**, moet rekening worden gehouden met de absorptie via de spijsvertering. Sommige geneesmiddelen worden helemaal niet geabsorbeerd (bijvoorbeeld de meeste laxemiddelen) en worden daarom niet beïnvloed door een eventuele passage in de melk.

Als de geneesmiddelen daarentegen **goed geresorbeerd** worden of **parenteraal** toegediend worden, ondergaan ze metabole veranderingen in het maternale plasma, die hun passage in de melk beïnvloeden:

- De bindsnelheid aan de eiwitten die ze inactiveren, verschilt van stof tot stof.
- Het mechanisme van sulfo- en glycuronoconjugatie maakt de stoffen oplosbaar en vergemakkelijkt de renale uitscheiding.
- De vernietiging door de cytochromen die specifiek zijn voor deze familie van geneesmiddelen elimineert de stoffen.
- De stoffen kunnen via de enterohepatische cyclus in de feces worden uitgescheiden.
- Als het verdelingsvolume van het geneesmiddel, berekend door de concentratie in het lichaam te delen door de concentratie in het bloed, klein is, betekent dat meestal dat het geneesmiddel in het plasma blijft (en niet goed diffundeert in de weefsels) en daarom gemakkelijker in de melk terechtkomt.

Al deze mechanismen – absorptie/metabolisme/excretie – leiden tot een sleutelbegrip: **de halfwaardetijd** van het geneesmiddel in maternaal plasma. Hoe langer de halfwaardetijd, hoe groter de kans op concentratie in de melk. Aangenomen wordt dat 97% van het geneesmiddel wordt geëlimineerd na een periode die gelijk is aan 5 keer de halfwaardetijd. **Penicilline** heeft bijvoorbeeld een geschatte halfwaardetijd van 30 minuten in het lichaam (**amoxicilline** iets meer dan een uur), maar **fluoxetine** heeft bijvoorbeeld een halfwaardetijd van 50 uur!

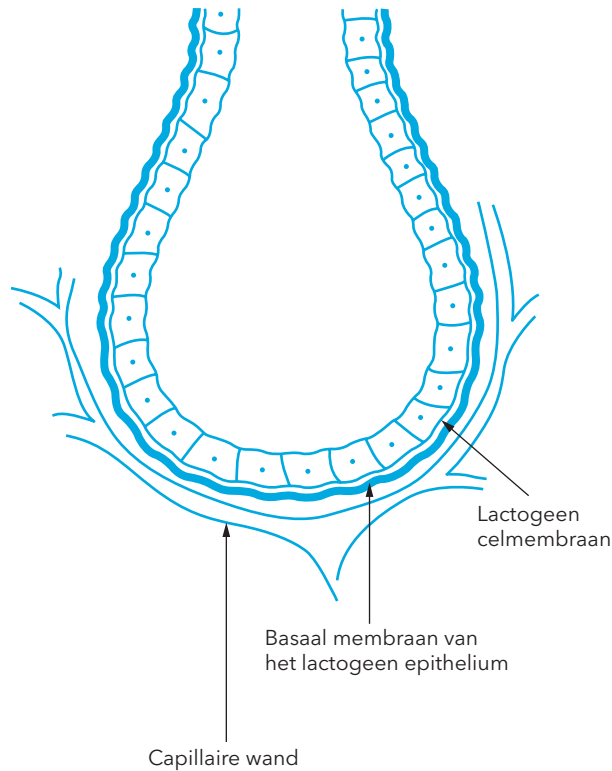
## 2.2 - Passage van maternaal plasma in melk

Tussen het maternale plasma en het alveolaire melklumen moeten drie membranen worden overgestoken: de capillaire wand, het basale membraan van de melkklieren en de alveolaire celwand.

Deze overgang is afhankelijk van een aantal factoren:

- Het volume van het molecuul: als dat kleiner dan 200 dalton is (**alcohol**, **nicotine**, **cafeïne**), kan het gemakkelijk passeren door eenvoudige passieve diffusie; als het groter dan 400 dalton is (bijvoorbeeld **insuline**), zal het molecuul niet passeren.
- De ionisatie, die afhangt van de chemie van het geneesmiddel en de pH van de melk: deze is licht zuur en varieert tussen 6,6 en 7,3 (plasma is 7,4).
- De mate van eiwitbinding, die zeer variabel is: als deze vrij hoog is, zoals in geval van **ibuprofen** of **sertraline**, wordt het geneesmiddel minder goed opgenomen.
- De vetoplosbaarheid van de stof: dat is de moeilijkste parameter om te beoordelen, omdat hij sterk varieert van stof tot stof en omdat het vetgehalte van melk varieert. Colostrum bevat bijna geen vet, terwijl het lipidegehalte tijdens actieve lactatie 's ochtends hoger is dan 's avonds.

Tot slot moet er rekening mee worden gehouden dat de melksecretie grotendeels ex tempore is. Bijgevolg is de plasmaconcentratie van het geneesmiddel in het bloed van de moeder op **het moment van de voeding** doorslaggevend. Daarom raden we aan **om medicatie vlak na de voeding in te nemen** in plaats van vlak ervoor.



Figuur 3. Schematische voorstelling van de membranen die een medicamenteuze stof moet overwinnen om van het moederplasma door te dringen tot het lumen van de melkklier.

### 2.3 - Passage door het spijsverteringskanaal van de zuigeling

De passage van een stof door het spijsverteringskanaal van een zuigeling wordt gekenmerkt door verschillende verschijnselen:

- Er is minder binding aan eiwitten die het geneesmiddel inactiveren.
- Zuigelingen hebben een glycuronidase in hun lever die de stof vrijgeeft die geïnactiveerd is door glycuronoconjugatie.
- De hoeveelheid ingenomen medicijn hangt uiteraard af van het volume van de voeding, dat toeneemt met de leeftijd van het kind.
- De fysiologische achlorhydria van de maag van de pasgeborene kan de biologische beschikbaarheid van bepaalde geneesmiddelen verhogen, met name van bepaalde antibiotica.

Als gevolg hiervan zullen de meeste medicijnen biologisch beter beschikbaar zijn voor het kind dan voor de moeder.

## 2.4 - Metabolisme in het plasma van zuigelingen

Op dit niveau is het uiteraard heel belangrijk om de effecten te identificeren:

- De gevoeligheid van baby's **neemt af met de leeftijd**, ze zijn het gevoeligst in de eerste levensmaand.
- **De oppervlakte van het maag-darmkanaal** is verhoudingsgewijs groter dan bij volwassenen, waardoor de passage naar het plasma toeneemt.
- **De binding aan eiwitten**, voornamelijk albumine, is zwakker omdat albumine wordt gemobiliseerd door bilirubine en vetzuren, die overvloedig aanwezig zijn bij pasgeborenen en een hoge eiwitbindende affiniteit hebben. Deze competitie tussen het geneesmiddel en bilirubine kan soms verklaren waarom icterus kan optreden of verergeren als er te veel eiwit wordt gemobiliseerd.
- **De klaring** (= het vermogen om het geneesmiddel uit te scheiden) is veel lager dan bij volwassenen. Op de leeftijd van ongeveer twee maanden is ze nog maar een tiende van dat van een volwassene. Dit komt:
  - door een tekort aan cytochroom P450, een afbraakenzym;
  - door een tekort in glycuronoconjugatie (leverglycuronidase niet erg actief); hoewel de eliminatie door sulfoconjugatie actiever is, compenseert dat niet;
  - doordat de renale eliminatie van geneesmiddelen die minder snel oplosbaar worden gemaakt door de lever, veel lager is dan bij volwassenen;
  - doordat een niet-herkend tekort aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase soms kan leiden tot ophoping van het geneesmiddel in het lichaam van de pasgeborene.

De verhouding tussen de melk- en plasmaconcentratie is geen goede indicator voor toxiciteit. Als de verhouding 1 is, geeft dat aan dat de concentraties in melk en plasma gelijk zijn, maar het kan gebeuren dat de concentratie in het plasma erg laag is (groot distributievolume) en daarom ook laag zal zijn in de melk. Het is beter om de relatieve dosis proberen te berekenen die de baby binnenkrijgt. Bereken eerst de dagelijkse hoeveelheid geneesmiddel die de baby per kg lichaamsgewicht binnenkrijgt (je moet de concentratie van het geneesmiddel in de melk kennen en uitgaan van een melkinname van 150 ml/kg/dag, wat de dosis geeft die via de moedermelk per kg lichaamsgewicht wordt doorgegeven). Deel dit getal door de hoeveelheid geneesmiddel die de moeder per kg inneemt en je krijgt de relatieve dosis.

Bijvoorbeeld **paracetamol**: de concentratie in melk is berekend en is gemiddeld 14 mg/l. De baby weegt 3 kg, de moeder 60 kg en ze heeft 4 x 1 g paracetamol/24 uur ingenomen.

$$14 \times 0,150/\text{kg}/\text{dag} = 2,1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$$

Relatieve dosis =  $2,1/(4000/60) = 3,15\%$ . De baby kreeg dus ongeveer 3% van de dosis van de moeder.

Een andere manier om de via de melk ontvangen dosis voor dit voorbeeld te analyseren: de baby kreeg  $3 \times 2,1$  mg paracetamol, dus 6,3 mg. Vergeet niet dat de maximaal verdraagbare dosis 60 mg/kg/dag is (in dit geval 180 mg per 24 uur), dus we zitten er ver vanaf.

### **Praktische conclusies voor het gebruik van geneesmiddelen tijdens de borstvoeding**

1. Een medicijn – wat het ook is – zal altijd geconcentreerder en actiever zijn bij zuigelingen.
2. Een groot aantal variabele parameters maakt het moeilijk om het effect op het lichaam van een kind te voorspellen. Hoe jonger het kind, hoe gevoeliger het is (zie ook zijn gewicht).
3. De halfwaardetijd van het geneesmiddel is de belangrijkste factor: het is beter om geneesmiddelen met een korte halfwaardetijd te kiezen.
4. Als het geneesmiddel onmiddellijk na een voeding wordt toegediend en als de halfwaardetijd korter is dan de tijd tussen twee voedingen, zal de plasmaconcentratie lager zijn en de doorgang van het geneesmiddel door de melk zo klein mogelijk, omdat de doorgang van het geneesmiddel door het lichaam van de moeder evenredig is met de plasmaconcentratie.
5. In de praktijk zal de dosering dus niet anders zijn voor een vrouw die borstvoeding geeft, maar bij de keuze van het geneesmiddel moet rekening worden gehouden met de beschikbare farmacologische gegevens.

## **2.5 - Medicijnen voor lactatie**

Dopamine is de neurotransmitter die verantwoordelijk is voor de afscheiding van prolactine door de voorkwab (adenohypofyse).

### **2.5.1 - Lactatiebevorderende middelen**

Van twee antidopamines is bekend dat ze de afscheiding van prolactine verhogen. Ze worden aanbevolen om de melksecretie te verbeteren bij bepaalde moeders die lijden aan hypogalactie.. Ze staan ook bekend als anti-emetica (zie hoofdstuk 3, paragraaf 4).

Bij deze indicatie wordt **metoclopramide** gebruikt in een dosis van 30 tot 45 mg/dag, verdeeld in 3 doses.

**Domperidon**, waar experts de voorkeur aan geven, wordt gebruikt in een dosis van 30 mg/dag in 3 doses.

Er bestaat geen consensus over het gebruik van deze stoffen bij deze indicatie. Naast hun prolactinogene werking kunnen ze het QT-interval van het cardiogram verlengen en waren ze naar verluidt verantwoordelijk voor hartstilstanden als gevolg van *torsades de pointes* (vooral met **domperidon**).<sup>4</sup> Daarom erkennen de Franse medische scholen deze indicatie niet, terwijl de Angelsaksische scholen beweren dat dit gevaar bij de gebruikte doses onbestaande is, zelfs voor pasgeborenen. Het mag echter niet worden voorgeschreven aan patiënten met hartritme-stoornissen of leverfalen.

### 2.5.2 - Lactatieremmers

Deze producten zijn *dopaminergica*.

**Cabergoline** wordt aangeboden in twee tabletten van 0,5 mg. Om de borstvoeding te remmen moeten 2 tabletten meteen na de bevalling worden ingenomen. Om de borstvoeding later te stoppen (na enkele dagen of weken) wordt het schema  $4 \times 0,25$  mg (= 1/2 tablet), met een interval van 12 uur gedurende 48 uur.

Bij deze indicatie wordt **bromocriptine** ingenomen in een dosis van  $2 \times 2,5$  mg/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door nog eens 2,5 mg/dag gedurende een week. **Bromocriptine** wordt ook toegediend bij post-partumcardiomyopathie, omdat het de prognose verbetert (5 mg/dag).

**Cabergoline** is duidelijk de eerste keuze bij deze indicatie. **Bromocriptine** veroorzaakt een aantal bijwerkingen en vereist een grotere therapietrouw. Er bestaan ook niet-medicamenteuze maar effectieve alternatieve methoden (koude kompressen, ondersteuning...), die steeds meer de voorkeur krijgen.

---

4 Shen, Q., Khan, K. S., Du, M. C., Du, W. W., & Ouyang, Y. Q. (2021). Efficacy and safety of domperidone and metoclopramide in breastfeeding: A systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med.*, 16(7), 516-529.