

Chronische medicatie? Borstvoeding kan vaker dan je denkt

dr J.L.M. Passier klinisch wetenschapper Moeders van Morgen, Bijwerkingencentrum Lareb

dr P.J. Woestenberg epidemioloog onderzoeker Bijwerkingencentrum Lareb, Moeders van Morgen

Sommige geneesmiddelen kunnen beter niet gecombineerd worden met het geven van borstvoeding. Maar voor veel geneesmiddelen geldt dat niet. Welke geneesmiddelen noemen moeders als reden om geen borstvoeding te gaan geven? En is die voorzichtigheid terecht?

Het geven van borstvoeding biedt veel voordelen, zowel fysiek als psychologisch, voor de gezondheid van moeder en kind. Daarom bevelen verschillende organisaties, zoals de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de American Academy of Pediatrics (AAP), exclusieve borstvoeding aan gedurende de eerste zes levensmaanden.¹ Tijdens de borstvoedingsperiode is het belangrijk om kritisch te kijken naar het gebruik van geneesmiddelen. Bij vrouwen met een chronische aandoening dient de medicatie vaak voortgezet te worden. Kan de moeder dan wel borstvoeding gaan geven? Verschillende aspecten moeten worden meegenomen in deze overweging:

1. Komt het geneesmiddel in de melk terecht en zo ja, hoeveel?

De meeste geneesmiddelen kunnen in enige mate overgaan vanuit het bloed van de moeder naar het melkcompartiment. Een veelgebruikte maat voor de hoeveelheid is de relatieve kinddosis (RID). Deze geeft aan welk percentage van de dosering die de moeder gebruikt, bij het kind terecht komt, waarbij wordt gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht:

$$RID = \frac{\text{kinddosis (mg/kg/ dag)}}{\text{maternale dosis (mg/kg/ dag)}} * 100\%$$

Veel geneesmiddelen hebben een RID-waarde van lager dan 10%. Dan kan borstvoeding worden gegeven. Bij RID-waarden van >10% is het geven van borstvoeding mogelijk niet veilig en bij waarden van >25% wordt borstvoeding afgeraden.^{2,3}

2. Leidt de borstvoeding tot significante blootstelling van de zuigeling?

Met de RID-waarde kan worden ingeschat hoeveel mg geneesmiddel via de melk bij het kind terecht komt. Maar een hoge RID betekent niet automatisch dat de zuigeling ook een meetbare bloedspiegel krijgt. Bijvoorbeeld omdat afbraak van het geneesmiddel plaatsvindt in de maag van het kind, of omdat het niet wordt opgenomen vanuit het maagdarmkanaal.

3. Zijn er bijwerkingen gerapporteerd bij zuigelingen via de moedermelk?

Beperkte capaciteit van de lever- en nierfunctie bij de neonat kan ertoe leiden dat het geneesmiddel niet goed kan worden afgebroken. Dan kan stapeling optreden. Als er bij er bij het kind sprake is van meetbare bloedspiegels kan dit in theorie leiden tot nadelige effecten, maar dat is niet altijd het geval. Voor sommige geneesmiddelen zijn case reports van nadelige effecten bij de zuigeling beschreven.

Bij veel geneesmiddelen is de overgang naar de melk laag en is de combinatie met borstvoeding goed mogelijk. Bij slechts enkele wordt borstvoeding afgeraden.³ In dit onderzoek is gekeken naar de situatie in de praktijk: besluiten moeders om de juiste redenen om van borstvoeding af te zien?

Methode

Voor dit onderzoek is gebruikgemaakt van de data van Moeders van Morgen (MvM). Het MvM-cohortonderzoek (voorheen pREGnant⁴) heeft als doel: vergroten van de kennis over het gebruik van geneesmiddelen rondom de zwangerschap en de veiligheid hiervan; zowel geneesmiddelen op recept als vrij verkrijgbare middelen. Zwangere vrouwen in Nederland kunnen zichzelf aanmelden voor MvM. Zij krijgen dan per e-mail een uitnodiging voor het invullen van online vragenlijsten, drie tijdens de zwangerschap en drie na de geboorte.

In de eerste vragenlijst postpartum krijgen vrouwen de vraag of ze zijn gestart met het geven van borstvoeding. Aan vrouwen die aangaven niet te zijn gestart werd gevraagd: 'Heeft geneesmiddelgebruik een rol gespeeld in de keuze om geen borstvoeding te geven?' Bij een positief antwoord werd gevraagd om welke geneesmiddelen het ging en om een toelichting in een open tekstveld.

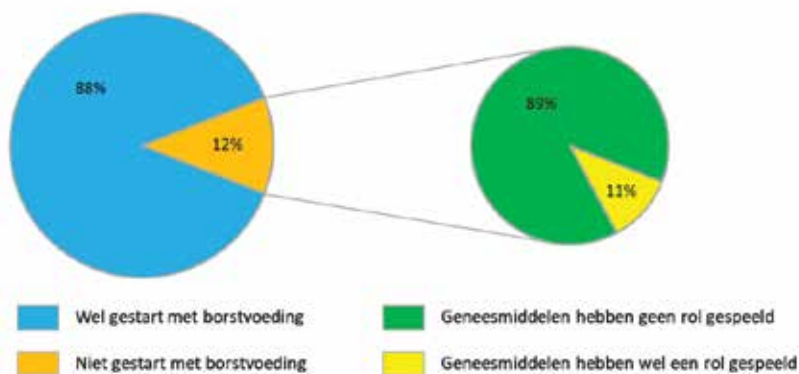
Bij de eerste analyse van dit onderzoek is als uitgangspunt de groep van MvM-deelnemers genomen die besloten geen borstvoeding te gaan geven vanwege de door hun gebruikte medicatie. Hoe groot is die groep en om welke geneesmiddelen gaat het? Alleen de enkelvoudige geneesmiddelen die daarbij werden genoemd, zijn meegenomen in de analyse. Vrouwen die een complexere situatie beschreven met gebruik van meerdere geneesmiddelen als reden om niet met borstvoeding te starten, zijn buiten beschouwing gelaten.

Bij de tweede analyse zijn de meest genoemde geneesmiddelen uit de eerste analyse als uitgangspunt genomen. Hoeveel van de totale groep MvM-deelnemers die de betreffende medicatie gebruikten rondom de bevalling, gaan wel borstvoeding geven? En noemen de vrouwen die besluiten geen borstvoeding te gaan geven, allemaal het geneesmiddelgebruik als reden?

Resultaten

Analyse 1: Geen borstvoeding door medicatie

Bij de eerste analyse is gekeken naar de totale groep deelnemers binnen MvM die bevallen zijn van een levend geboren kind, waarvan gegevens bekend waren over de borstvoeding. Het percentage vrouwen dat aangaf niet gestart te zijn met borstvoeding was 11,9% (509 van 4276). Binnen deze groep gaf 11,2% aan dat geneesmiddelgebruik daarbij een rol heeft gespeeld (57 van 509). Zie figuur 1.



Figuur 1. Percentage vrouwen dat niet is gestart met het geven van borstvoeding en hoe vaak geneesmiddelen hierbij een rol hebben gespeeld

Van 48 vrouwen was duidelijk welke geneesmiddel de reden was om niet met borstvoeding te starten, waarvan 39 vrouwen één geneesmiddel noemden. De geneesmiddel(groep)en die het vaakst genoemd werden waren: 3x lithium (indicatie bipolaire stoornis), 5x lamotrigine (indicatie epilepsie), 8x SSRI's (indicatie depressie of angststoornis). De onderverdeling bij de SSRI's was 4x fluoxetine, 1x sertraline, 1x escitalopram en 2 x citalopram.

Analyse 2: Wel of geen borstvoeding bij specifieke medicatie

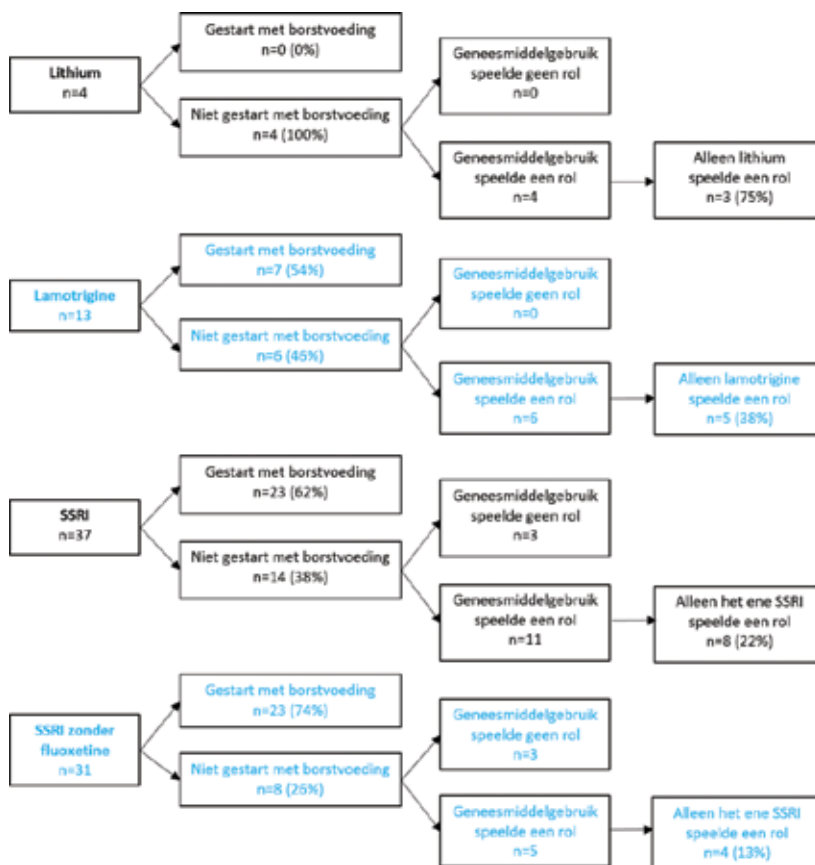
Bij de tweede analyse is gekeken naar alle vrouwen die lithium, lamotrigine of een SSRI gebruikten rondom de bevalling, de meest genoemde geneesmiddelen uit analyse 1. Eerst is berekend welk percentage van deze vrouwen wel borstvoeding is gaan geven. Voor lithium was dat 0% (0/4), voor lamotrigine 54% (7/23), en voor de SSRI's 62% (23/37). Als in de groep SSRI's fluoxetine buiten beschouwing

wordt gelaten, stijgt het percentage naar 74% (23/31). Zie figuur 2. Daarna is berekend welk aandeel van de vrouwen besloot geen borstvoeding te gaan geven vanwege enkelvoudig geneesmiddelgebruik. Dat percentage was voor lithium 75%, voor lamotrigine 38%, voor de SSRI's 22%. Als fluoxetine buiten beschouwing wordt gelaten, komt het percentage bij de SSRI's uit op 13%. Zie figuur 2.

De tweede analyse leverde ook enkele vrouwen op die meerdere geneesmiddelen noemden als reden om geen borstvoeding te geven. Deze geneesmiddelcombinaties zijn apart benoemd in tabel 1, maar niet meegenomen in de berekening van bovenstaande percentages.

Tabel 1. Combinaties van geneesmiddelen die werden genoemd als reden om niet met borstvoeding te starten

Geneesmiddelencombinatie	Aantal keer genoemd
lithium + lorazepam + haloperidol	1
lamotrigine + levetiracetam	1
fluoxetine + metoprolol	1
fluoxetine + quetiapine + diazepam	1
sertraline + quetiapine	1



Figuur 2. Overzicht van borstvoedingskeuzes door vrouwen met een specifiek medicament (lithium, lamotrigine of SSRI)

Discussie

Een groot aandeel van alle MvM-deelnemers start wel met borstvoeding: zo'n 88%. Dit percentage komt overeen met de 80% die in 2015 werd gemeten door TNO.⁵ De enkelvoudige geneesmiddelen die in deze studie het meest genoemd werden bij de beslissing om geen borstvoeding te gaan geven, waren lithium, lamotrigine en een SSRI, ter behandeling van een chronische aandoening. Bij de nadere analyse bleken lithium en fluoxetine de uitschieters: alle vrouwen binnen MvM die deze medicatie gebruikten, besloten om geen borstvoeding te gaan geven, maar ook bij lamotrigine- en overige SSRI's-gebruikers besloot een aanzienlijk deel niet te starten met borstvoeding vanwege het geneesmiddelgebruik. Is dat terecht? *Informatie per geneesmiddel* (zie tabel 2).

Tabel 2. Risico-informatie over het gebruik van medicatie tijdens de borstvoedingsperiode. (bron: website Moeders van Morgen: <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>)

Geneesmiddel	RID*	Significante bloedspiegel bij zuigeling?	Effect op zuigeling	Categorie	Opmerkingen
lithium	0-30%	ja	Case reports van lithium-toxiciteit**	Mogelijk risico: borstvoeding wordt meestal afgeraden	Case by case beoordelen
lamotrigine	6-18%	ja	Eén case report van dyspnoe	Waarschijnlijk veilig: borstvoeding kan worden overwogen	Kindje monitoren op bijwerkingen
fluoxetine	2-15%	ja	Slechts bij enkele zuigelingen milde bijwerkingen gezien	Waarschijnlijk veilig: doorgebruik fluoxetine na de bevalling is geen beletsel voor borstvoeding	Kindje monitoren op bijwerkingen
overige SSRI's***	≤ 5%	nee	Slechts bij enkele zuigelingen milde bijwerkingen gezien	Veilig: hebben voorkeur boven fluoxetine bij start SSRI tijdens de borstvoeding	Kindje monitoren op bijwerkingen

* RID: relatieve kinddosis

** mogelijk nog te wijten aan de blootstelling tijdens de zwangerschap

*** paroxetine, sertraline, (es)citalopram, fluvoxamine

1. Lithium is op de Lareb-website (Moeders van Morgen informatie: <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>) ingedeeld in de categorie 'mogelijk risico': het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van lithium wordt meestal afgeraden. De gemeten RID varieert van 0 tot 30%, met een gemiddelde rond de 12%. De halfwaardetijd is bij de pasgeborene langer dan bij de moeder. In de literatuur worden vele kinderen beschreven die borstvoeding kregen vanaf de geboorte en bij wie geen toxiciteit of ontwikkelingsproblemen optraden. Maar er zijn ook case reports van zuigelingen met verschijnselen van lithiumtoxiciteit gemeld. De lithiumspiegels bij deze zuigelingen waren hoog, maar mogelijk nog te wijten aan de intra-uteriene blootstelling. Symptomen van lithiumtoxiciteit zijn een verminderde spierspanning, tremoren, rusteloosheid, lethargie, problemen met drinken en cyanose. Ook kunnen de thyroïd-stimulerend-hormoon (TSH)-spiegels stijgen. Toch is bij gebruik van lithium borstvoeding niet altijd onmogelijk: bij goede monitoring van zuigeling kan borstvoeding worden overwogen.^{6,7}

2. Lamotrigine staat in de categorie 'waarschijnlijk veilig'. De gemeten waarden voor de RID variëren sterk: tussen 6-18%. De gemeten bloedconcentraties bij zuigelingen kunnen tot farmacologische effecten leiden. Nadelige effecten bij de zuigelingen zijn echter niet vaak gemeld, en de klachten waren in het algemeen niet ernstig en herstelden vanzelf.⁸ Eén zuigeling kreeg dyspnoe (benauwdheid) bij een hoge maternale dosering van 850 mg per dag.⁹ Op basis van dit zeer geringe aantal case reports van bijwerkingen ten opzichte van het hoge aantal gebruikers, vinden de meeste bronnen dat het gebruik van lamotrigine kan worden gecombineerd met borstvoeding.¹⁰⁻¹¹ Dus: als de moeder lamotrigine nodig heeft, is dat geen reden om van borstvoeding af te zien. Wees daarbij voor alle zekerheid extra alert op mogelijke bijwerkingen bij de zuigeling, zoals benauwdheid, huiduitslag en slecht drinken.

3) Bij de SSRI's staan paroxetine en sertraline in de categorie 'meest veilig'; (es)citalopram, fluvoxamine en fluoxetine zijn ingedeeld in de categorie 'veilig'. Er gaat maar weinig over

naar de melk en zijn er heel weinig, milde effecten op de zuigeling gemeld.¹² Alleen bij fluoxetine zijn RID-waarden boven de 10% en relevante bloedspiegels bij de neonaat gemeten. Als een vrouw tijdens de borstvoedingsperiode gaat starten met een SSRI, heeft fluoxetine dus niet de voorkeur. Echter, als een vrouw al tijdens haar zwangerschap fluoxetine gebruikte, kan zij het blijven gebruiken tijdens de borstvoeding. Wees daarbij uit voorzorg alert op klachten als sedatie en slecht drinken.

Als een vrouw een geneesmiddel gebruikt waarbij borstvoeding wordt afgeraden, kunnen de volgende opties worden overwogen:

- Stoppen van de medicatie vanwege de borstvoeding. Bij de vrouwen uit deze studie is dat geen optie, gezien de onderliggende chronische aandoening.
- Switchen naar een ander geneesmiddel. Overstappen naar een middel dat minder in de melk terecht komt is bij de vrouwen in deze studie geen goede optie. Als zij goed zijn ingesteld op lithium voor bipolaire stoornis of op lamotrigine voor epilepsie, is omzetting niet gewenst (als een 'veiliger' alternatief überhaupt voorhanden zou zijn). Ook omzetten van fluoxetine naar een ander, veiligere SSRI wordt niet aangeraden, omdat de switch de kans op een (postnatale) depressie vergroot. N.B. Bij een nieuwe kindwens wordt idealiter de medicatie al preconceptioneel heroverwogen zodat eventuele aanpassingen tijdig kunnen worden ingezet.
- Geen borstvoeding geven. Dit geeft zekerheid dat de zuigeling niet via de melk wordt blootgesteld, een zekerheid die bij medicatie tijdens de zwangerschap niet mogelijk is. Maar het betekent ook dat baby en moeder de voordelen van borstvoeding missen.
- Afwisselen van borstvoeding en flesvoeding. Hiermee kan worden ingeschat of de zuigeling anders reageert na de borstvoeding. Bovendien wordt de blootstelling van het kindje op deze manier verminderd.

Andere overwegingen in de risico-baten-analyse:

- Vrouwen die chronische medicatie gebruiken voor bijvoorbeeld epilepsie of depressie, hebben deze meestal al gedurende de hele zwangerschap gebruikt. Het geven van borstvoeding wordt hen juist aangeraden vanwege het positieve effect op de zuigeling en kan zelfs bijdragen aan vermindering van ontweningsverschijnselen bij de baby.^{3,10}
- De blootstelling van de neonat via de melk is meestal veel lager dan de blootstelling die al tijdens de zwangerschap heeft plaatsgevonden.^{3,12-15}

Conclusie

Bij ongeveer 1 op de 10 (11%) vrouwen die besluiten geen borstvoeding te gaan geven, speelt geneesmiddelgebruik een rol. Daarbij worden ook geneesmiddelen genoemd waarvoor het niet nodig is om deze beslissing te nemen, zoals lamotrigine of een SSRI. Een goede informatievoorziening aan zowel zorgverleners als zwangere vrouwen maakt een weloverwogen keuze mogelijk. We hopen hieraan bij te dragen met de informatie op onze website (<https://www.lareb.nl/mvm-kennis>).

Samenvatting

De meeste deelnemers aan het Moeders van Morgen register (78%) starten na de bevalling met borstvoeding. Van de 12% vrouwen die besloten om niet met borstvoeding te beginnen, gaf ongeveer 1 op de 10 (11%) aan dat geneesmiddelgebruik daarbij een rol speelde. Enkelvoudige geneesmiddelen(groepen) die het vaakst werden genoemd, waren lithium, lamotrigine en SSRI's, alle gebruikt voor chronische ziekten. Geen van de vrouwen die lithium gebruikten, begon aan borstvoeding, een terechte keuze. Het gebruik van lamotrigine of een SSRI hoeft echter geen reden te zijn om bezorgd te zijn over negatieve effecten op het kind via de borstvoeding. Toch speelde dat wel een rol bij 40% van de lamotrigine-gebruikers en 22% van de SSRI-gebruikers die geen borst-

Referenties

1. Section on B. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552 [published Online First: 2012/03/01]
2. Anderson PO, Sauberman JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100(1):42-52. doi: 10.1002/cpt.377 [published Online First: 2016/04/10]
3. Newton ER, Hale T. Drugs in Breast Milk. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(4):868-84. doi: 10.1097
4. Vorstenbosch S, te Winkel B, Van Gelder MMH, et al. Aim and Design of pREGnant, the Dutch Pregnancy Drug Register. *Drug Saf* 2018
5. Peeters D, Lanting CI, van Wouwe JP. Peiling melkvoeding van zuigelingen 2015, 2015:1-27.
6. Heinonen E, Totterman K, Back K, et al. Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. *Acta Paediatr* 2022 doi: 10.1111/apa.16444 [published Online First: 2022/06/09]
7. Newmark RL, Bogen DL, Wisner KL, et al. Risk-Benefit assessment of infant exposure to lithium through breast milk: a systematic review of the literature. *International Review of Psychiatry* 2019;31(3):295-304. doi: 10.1080/09540261.2019.1586657
8. Yashima K, Obara T, Matsuzaki F, et al. Evaluation of the Safety of Taking Lamotrigine During Lactation Period. *Breastfeed Med* 2021;16(5):432-38. doi: 10.1089/bfm.2020.0210 [published Online First: 2021/04/06]
9. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Annals of Pharmacotherapy* 2009;43(11):1893-97.
10. Al-Faraj AO, Pang TD. Breastfeeding recommendations for women taking anti-seizure medications. *Epilepsy Behav* 2022:108769. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108769 [published Online First: 2022/06/12]
11. Veiby G, Bjork M, Engelsen BA, et al. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015;28:57-65.
12. Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence - an update. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(10):949-63. doi: 10.1080/14740338.2019.1658740 [published Online First: 2019/08/21]
13. Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *TidsskrNor Laegeforen* 2012;132(9):1089-93.
14. Cardoso E, Monfort A, Ferreira E, et al. Maternal drugs and breastfeeding: Risk assessment from pharmacokinetics to safety evidence - A contribution from the ConcePTION project. *Therapie* 2023 doi: 10.1016/j.therap.2023.01.008 [published Online First: 2023/02/22]
15. Moise AC, Gerard EE. Antiepileptic Medications in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2023;50(1):251-61. doi: 10.1016/j.ogc.2022.10.014 [published Online First: 2023/02/24]

voeding gaven. Met een betere informatievoorziening aan zowel zorgverleners als zwangere vrouwen hopen we hierin verbetering te brengen.

Trefwoorden

borstvoeding, geneesmiddelgebruik, farmacovigilantie, informatie

Summary

Most participants in the Dutch Pregnancy Drug Register (78%) start breastfeeding after giving birth. Of the 12% of women who decided not to start breastfeeding, about 1 in 10 (11%) indicated that drug use played a role in this decision. Single drug (groups) most frequently mentioned were lithium, lamotrigine and SSRIs, all used for chronic diseases. None of the women taking lithium started breastfeeding, a justified choice. However, the use of lamotrigine or

an SSRI should not be a cause for concern about negative effects on the child through breastfeeding. Our study showed that this did play a role in 40% of lamotrigine users and 22% of non-breastfeeding SSRI users. We hope to improve this situation by providing better information to both healthcare providers and pregnant women.

Keywords

breastfeeding, drug use, pharmacovigilance, information

Contact

Anneke Passier, a.passier@lareb.nl

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.