

Domperidon lijkt effectief ter stimulatie van borstvoeding

Geregeld bellen apothekers de Teratologie Informatie Service met de vraag of domperidon mag worden gebruikt tijdens de borstvoeding. Het gaat hier om off-labelgebruik. In dit geval lijkt er voldoende *evidence* voor de effectiviteit zonder dat de veiligheid voor moeder en kind in het geding komt.

30

Pharm Weekbl 30 mei 2014:149-22|23

Auteur **J.L.M. Passier**

Domperidon is geregistreerd voor verlichting van maagklachten, misselijkheid en braken. In Nederland wordt het daarnaast off-label gebruikt om de aanmaak van borstvoeding te stimuleren [1]. Bij insufficiënte melkproductie bij een gezonde moeder en gezonde zuigeling zijn fysiologische maatregelen, zoals frequent en op de juiste wijze aanleggen, altijd eerste keus [2,3]. Medicamenteuze stimulatie beperkt zich meestal tot zeldzame gevallen, bijvoorbeeld een moeder die kolft voor haar zieke of premature baby.

De melkproductie staat onder invloed van het hormoon prolactine. Domperidon is een dopamine-antagonist en kan door verhoging van de prolactinespiegel de melkproductie stimuleren [4,5]. Gedurende de zwangerschap is de prolactinespiegel hoog (tot 400 ng/ml). Na de geboorte neemt de spiegel geleidelijk af tot ongeveer 75 ng/ml na zes maanden, ook bij adequate melkproductie. Bij vrouwen met onvoldoende melkproductie is soms sprake van verlaagde (<75 ng/ml) prolactinespiegels. In deze gevallen kan gebruik van een dopamine-antagonist effectief zijn [6].

Effectiviteit

Er zijn enkele studies verricht naar de effectiviteit van domperidongebruik als lactatiebevorderend middel. In een meta-analyse werd een significant effect op de melkproductie gevonden van domperidon ten opzichte van placebo [7]. Bij de drie geïncludeerde *rando-*

mized controlled trials (RCT's) [8-10] werd het effect van behandeling met driemaal daags 10 mg domperidon vergeleken met placebo bij een totaal aantal van 78 vrouwen (37 domperidon /51 placebo). De behandeling met domperidon werd gestart enkele weken post partum en duurde één week [8], twee weken [9], of tien dagen [10].

Bij de studies van Da Silva [8] en Campbell [9] werd de melkproductie bij moeders van premature neonaten bepaald door meting van de afgekolfde melk. Bij de derde geïncludeerde studie (Petraglia [10]) werd bij aterm geboren zuigelingen het gewicht na en voor de voeding van elkaar afgetrokken als maat voor de melkproductie. In de meta-analyse van deze drie studies werd een statistisch significante toename in melkproductie gevonden van 75% ten opzichte van placebo [7].

Ingram [11] vergeleek het effect van domperidon met dat van metoclopramide in een RCT. Moeders van prematuur geboren zuigelingen werden gedurende tien dagen behandeld. De melkproductie, gemeten na kolven, nam bij beide middelen significant toe ten opzichte van het uitgangsniveau. Er was geen significant verschil in toename tussen domperidon (gemiddelde toename 96%, n=31) en metoclopramide (94%, n=34).

Op basis van deze gegevens lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat bij kortdurend gebruik van 30 mg domperidon per dag, gedurende

**ENKELE WEKEN
AFBOUWEN
VOORKOMT
ACHTER-
UITGANG IN
DE MELK-
PRODUCTIE**

zeven tot veertien dagen, de melkproductie toeneemt.

Dosering

Bij bovengenoemde studies is steeds een standaard dosering van driemaal daags 10 mg domperidon gebruikt. Over het effect van een hogere dosering domperidon is beperkte informatie voorhanden uit twee kleine studies [12].

In de RCT van Wan [13] (n=6) is het effect van 60 mg domperidon per dag vergeleken met 30 mg per dag. Het betrof moeders van premature neonaten, de melk werd gekolfd. Na een inlooffase van één week volgden twee weken behandeling (gerandomiseerd) met de ene dosis en twee weken met de andere dosis. Twee van de zes vrouwen reageerden helemaal niet op domperidon, bij de overige vrouwen was er een niet-significante trend tot hogere melkproductie bij de hogere dosis. Er werden wel meer (voornamelijk maagdarm-) bijwerkingen gemeld bij de moeders met de hoge dosis. In de studie van Knoppert [14] werden moeders van premature neonaten enkele weken na de bevalling gedurende vier weken behandeld met 30 mg (n=8) of 60 mg (n=7) domperidon, in de vijfde en zesde week werd de dosering afgebouwd van driemaal daags naar respectievelijk tweemaal daags en eenmaal daags. De melk werd gekolfd. Er was sprake van een significante toename in melkproductie ten opzichte van uitgangsniveau, maar het verschil tussen de twee doseringen was niet significant. Bij de dosisverlaging in week vijf en zes trad geen significante verandering op. Er was slechts één moeder die een bijwerking (misselijkheid) ondervond. Samenvattend heeft een hogere dosis domperidon in deze studies geen significant sterker effect op de melkproductie, het geeft mogelijk wel meer kans op bijwerkingen bij de moeder. Afbouw van de dosering na vier weken behandeling lijkt de melkproductie niet te verminderen.

Risico kind

Hoe zit het met de overgang van domperidon naar de melk? Kan de zuigeling via de borstvoeding last krijgen van het gebruik door de moeder?

Domperidon wordt in de praktijk ook



DE KANS IS ERG KLEIN DAT EEN ZUIGELING VIA DE MOEDERMELK LAST KRIJGT VAN DOMPERIDON.

Behandelingsduur

Hoe lang dient domperidon gebruikt te worden voor optimale stimulatie van de melkproductie? En blijft de melkproductie op peil na staken van de behandeling? Hierover is weinig bekend. In de meeste onderzoeken is alleen de effectiviteit van een korte behandelperiode van één tot twee weken bestudeerd. Er is niet onderzocht wat er na staken met de melkproductie gebeurt [8-11].

Bij twee studies is onderzocht wat het effect was van afbouwen van de dosering. In de studie van Knoppert (n=15) werd na een domperidonbehandeling van vier weken de dosering gedurende twee weken afgebouwd; de melkproductie bleef op peil [14].

Ook bij de studie van Livingston (n=25) bleek dat de melkproductie niet terugliep bij stapsgewijs afbouwen van de domperidondosering gedurende twee tot vier weken [20].

direct voorgeschreven aan baby's voor maagklachten [15]. Het passeert de bloed-hersenbarrière nauwelijks, in tegenstelling tot metoclopramide [5,11]. Echter, bij (premature) neonaten is de bloed-hersenbarrière nog niet volledig ontwikkeld [16]. In theorie kunnen

**HET RISICO
VOOR DE
ZUIGELING
IS BIJ KORT-
DUREND
GEBRUIK DOOR
DE MOEDER
MINIMAAL**

ALLEEN VOOR VROUWEN MET EEN CARDIO- VASCULAIRE AANDOENING IS VOORZICHTIG- HEID GEBODEN

er dus tijdens de borstvoeding bijwerkingen optreden indien er daadwerkelijk blootstelling via de melk optreedt. In verschillende studies [zoals 8,9,13] is gemeten hoeveel domperidon in de melk terecht komt.

De relatieve kinddosis die hieruit berekend kan worden is heel laag: 0.01%-0.04%.

De relatieve kinddosis geeft de verhouding weer tussen de geschatte dosis geneesmiddel per kg lichaamsgewicht die het kind via de borstvoeding binnenkrijgt en de dosis die de moeder krijgt (beide in mg/kg/dag). Er gaat dus een zeer kleine hoeveelheid over naar de melk. Daarnaast is de orale biologische beschikbaarheid slechts rond de 15%, dus als domperidon al via de melk bij de baby terecht komt, kan het slechts beperkt systemisch beschikbaar komen. Er zijn bij kortdurend gebruik tot nu toe geen nadelige effecten bij de zuigeling beschreven.

Het risico voor de zuigeling is dus bij kortdurend gebruik door de moeder minimaal [5].

Risico moeder

In 2013 is onrust ontstaan over de mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen (inclusief acute hartdood) die in studies in verband zijn gebracht met gebruik van domperidon.

Om die reden heeft het Europese geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) het gebruik van domperidon – voor de geregistreerde indicatie misselijkheid en braken – opnieuw beoordeeld. Aangezien het verhoogde risico met name werd gezien bij patiënten ouder dan 60 jaar, bij doseringen hoger dan 30 mg/dag, en bij gebruik van risico-verhogende comedicaatie, is geconcludeerd

Beschikbaarheid

Domperidon is in Nederland en België vrij verkrijgbaar. In de UK en Canada is het op recept verkrijgbaar en wordt het off-label toegepast voor bevordering van de lactatie. In de Verenigde Staten is gebruik van dit middel op grond van de mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen helemaal niet toegestaan (FDA black box warning)

dat gebruik van dit middel aan bepaalde voorwaarden verbonden dient te worden. Vooral beperking van de dosis en duur van behandeling wordt aangeraden [17,18]. Heeft dit ook consequenties voor moeders die domperidon gebruiken tijdens de borstvoeding? Het verhoogde cardiovasculaire risico in de studies geldt voor een populatie die niet vergelijkbaar is met gezonde vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bij kortdurend gebruik van een lage dosering domperidon door gezonde jonge moeders lijkt dit dan ook niet van toepassing. Alleen bij vrouwen met een cardiovasculaire aandoening, of bij gebruik van andere middelen die het QT-interval verlengen of die de afbraak van domperidon vertragen, is voorzichtigheid geboden [19].

Conclusie

Bij insufficiënte melkproductie zijn fysiologische maatregelen, zoals frequent en op de juiste wijze aanleggen, eerste keus. Uit meerdere studies blijkt dat kortdurend gebruik van domperidon (driemaal daags 10 mg gedurende één tot twee weken) de melkproductie effectief kan stimuleren bij gezonde jonge moeders. Langzaam afbouwen gedurende enkele weken wordt aangeraden om achteruitgang in de melkproductie te voorkomen [6].

Langdurig gebruik en gebruik van hogere doseringen domperidon voor bevordering van de lactatie worden afgeraden omdat hiervoor geen onderbouwing is en om mogelijke risico's voor moeder en zuigeling tot een minimum te beperken [3]. ■

Zie voor literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

JLM Passier is verbonden aan de Teratologie Informatie Service, Lareb, den Bosch. De Teratologie Informatie Service (TIS, onderdeel van Lareb) is de vraagbaak voor zorgverleners op het gebied van de mogelijke effecten van geneesmiddelengebruik en andere blootstellingen op de zwangerschap, het ongeboren kind en de borstvoeding. De TIS telefoondienst is bereikbaar op werkdagen van 9-17 uur op 073-6469702. Daarnaast kunt u zelf op onze website de meest recente informatie raadplegen afkomstig uit het TIS naslagwerk Geneesmiddelen, Zwangerschap en Borstvoeding, zie <http://www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-gzb>.

1. Tent M. Off-labelgebruik: bij gebrek aan beter. *Pharm Weekbl* 2013;24.
2. Beroepsverenigingen, borstvoedingsorganisaties. Multidisciplinaire richtlijn borstvoeding. <http://www.richtlijnborstvoeding.nl/richtlijn/starten-met-borstvoeding> 2011 [cited 2014 Apr 6];
3. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Clinical Protocol 9: Use of galactagogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (First Revision January 2011). *Breastfeed Med* 2011 Feb;6(1):41-9.
4. Forinash AB, Yancey AM, Barnes KN, Myles TD. The use of galactagogues in the breastfeeding mother. *Ann Pharmacother* 2012 Oct;46(10):1392-404.
5. Hale TW. Medications and Mothers' Milk. Pharmasoftware Publishing L.P.; 2012.
6. Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2013 Feb;60(1):275-94.
7. Osadchy A, Moretti ME, Koren G. Effect of domperidone on insufficient lactation in puerperal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:642893.
8. Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Canadian Medical Association Journal* 2001 Jan 9;164(1):17-21.
9. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, Ledwidge JM, Caddell K, Allen VM, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics* 2010 Jan;125(1):e107-e114.
10. Petraglia F, De L, V, Sardelli S, Pieroni ML, D'Antona N, Genazzani AR. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985 May;19(5):281-7.
11. Ingram J, Taylor H, Churchill C, Pike A, Greenwood R. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 Jul;97(4):F241-F245.
12. LactMed. Domperidone. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/temp/-B-K3sK1:1> 2014 June 3
13. Wan EWX, Davey K, Page-Sharp M, Hartmann PE, Simmer K, Ilett KF. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008;66(2).
14. Knoppert DC, Page A, Warren J, Seabrook JA, Carr M, Angelini M, et al. The Effect of Two Different Domperidone Dosages on Maternal Milk Production. *J Hum Lact* 2013 Feb;29(1):38-44.
15. NKF. Kinderformularium, informatie domperidon. <http://www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=97> 2014 April 8 [cited 2014 Apr 10];
16. Hunsel FPAM, Puijenbroek EP. Domperidon en extrapirimidale stoornissen, risico bij kinderen. *Pharm Weekbl* 2007;142(39):33-4.
17. European Medicines Agency. PRAC recommends restricting use of domperidone. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500162559.pdf 2014 March 7
18. Van Roeden SE, Belle-van MG, van Tuyl SA, van de Ree MA, Muller AF. [Domperidone and the risk of sudden cardiac death]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(45):A6770.
19. Bozzo P, Koren G, Ito S. Health Canada advisory on domperidone: Should I avoid prescribing domperidone to women to increase milk production? *Can Fam Physician* 2012 Sep;58(9):952-3.
20. Livingston V.: Stancheva B., Stringer J. The effect of withdrawing domperidone on formula supplementation. *Breastfeed Med* 2[278], Abstract 3. 2007. Ref Type: Abstract.