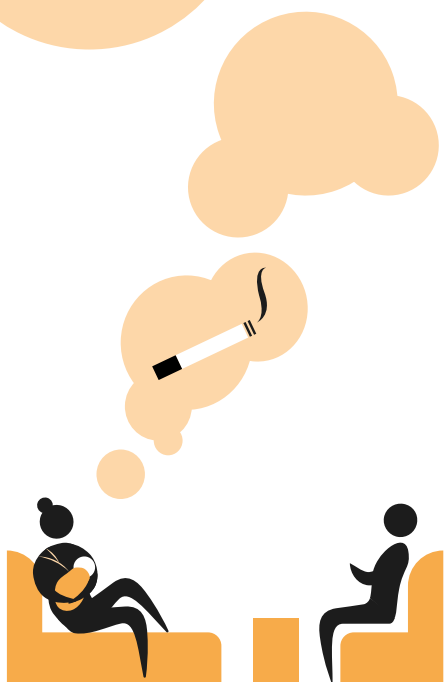


PRAKTIJKADVIES

OVER ROKEN EN NICOTINEGEBRUIK TIJDENS DE BORSTVOEDING



Na de geboorte van hun kind kiezen heel wat moeders ervoor om borstvoeding te geven. Dat heeft tal van gezondheidsvoordelen, voor kind én moeder.

In de periode net na de bevalling vervallen veel vrouwen die gestopt waren met roken tijdens de zwangerschap in hun oude rookgedrag. Roken of vaperen leidt bij moeders van pasgeboren kinderen vaak tot **terughoudendheid en twijfels** omtrent borstvoeding geven. Dat geldt ook voor moeders die na de geboorte (opnieuw) een rookstop poging (willen) ondernemen met behulp van nicotinevervangers. Ze vrezen dat hun kind gezondheidsrisico's loopt door de nicotine in de moedermelk en dat het geven van kunstvoeding voor hen de enige optie is.

Als zorg- of welzijnsprofessional kan je in contact komen met moeders die dergelijke bezorgdheden hebben. Wat je hen kan adviseren, lees je in dit praktijkadvies. De informatie en aanbevelingen in dit advies zijn gebaseerd op een synthese van het actuele wetenschappelijke onderzoek over deze thematiek.

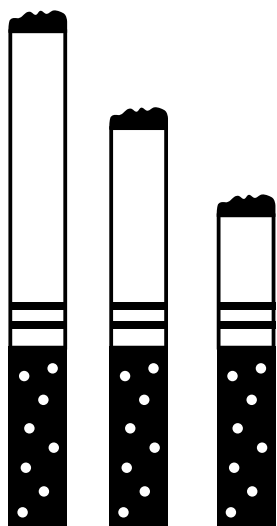
UITGANGSPUNT VAN DIT ADVIES?

(Kersverse) moeders die roken, vaperen of nicotinevervangers gebruiken, vragen zich vaak af of het een goed idee is om borstvoeding te geven. Borstvoeding is altijd de beste keuze, óók als de moeder rookt, vaperen of andere nicotineproducten gebruikt. Maar het is uiteraard aan de moeder om te beslissen of ze borstvoeding of kunstvoeding geeft.

Borstvoeding op vraag van het kind blijft prioritair. Moeders stellen de voedingsmomenten dus beter niet uit om te roken of vaperen. Dat kan immers ook een negatieve invloed hebben op de melkproductie en borstvoedingsperiode^a.

^a Sommige richtlijnen adviseren om 2 tot 3 uur na het roken, vaperen of gebruik van nicotinevervangers geen borstvoeding te geven. Borstvoeding uitstellen omdat het interval nog niet verstreken is, kan de melkproductie, de groei van het kind en de borstvoedingsperiode negatief beïnvloeden. Om de borstvoeding niet in het gedrang te brengen en tegelijk de blootstelling aan nicotine zoveel mogelijk te beperken, adviseren we om meteen na een borstvoeding te roken, vaperen of nicotinevervangers te gebruiken en het kind verder op vraag te voeden.

BEGRIPS- VERDUIDELIJKING



EEN SIGARET

BESCHRIJVING

Een sigaret is een dun, wit staafje van papier met daarin tabak, chemische additieven en meestal een filter.

GEBRUIK

Als genotsmiddel

RISICO-INSCHATTING VOOR DE GEBRUIKER^b

- Schadelijkste nicotineproduct
- Sterk verslavend

^bGebaseerd op figuur uit Abrams, D. B., Glasser, A. M., Villanti, A. C., Pearson, J. L., Rose, S., & Niaura, R. S. (2018). Managing nicotine without smoke to save lives now: Evidence for harm minimization. Preventive medicine, 117, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.06.010>

EEN E-SIGARET

BESCHRIJVING

In een e-sigaret of elektronische sigaret wordt een **vloeistof verhit en omgezet in damp**. De e-vloeistof bevat propyleenglycol en/of glycerol, water, aroma's en meestal nicotine. In tegenstelling tot een klassieke sigaret wordt er bij het gebruik van een e-sigaret **geen tabak verbrand**. Daarom is de e-sigaret in vergelijking met gerookte tabak een product met een lager, maar nog steeds reëel risico voor de gezondheid.

De gebruiker ademt geen rook in, maar damp. Elektronisch roken wordt daarom ook 'dampen' of 'vaperen' genoemd.

Een e-sigaret bestaat uit **drie basiscomponenten**:

Een verdamer om de vloeistof te verdampen (met een verhittings-element of 'coil')

Een batterij voor de verdamer

Een reservoir met vloeistof (e-vloeistof)

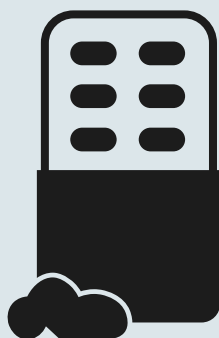
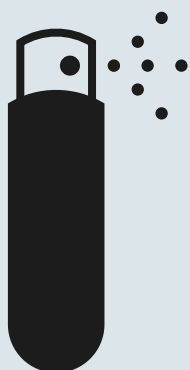
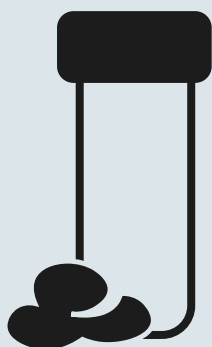


GEBRUIK

- Als genotsmiddel en veiliger alternatief voor gerookte tabak.
- Als rookstopmiddel. De roker kan aan zijn nicotinebehoefte voldoen of die stelselmatig afbouwen zonder in contact te komen met schadelijke tabakstoffen.

RISICO-INSCHATTING VOOR DE GEBRUIKER^b

- Minder schadelijk dan sigaretten (omdat er geen tabak in zit), maar niet onschadelijk
- Sterk verslavend



NICOTINEVERVANGERS

BESCHRIJVING

Een nicotinevervanger is een product op basis van nicotine, dat kan helpen om te stoppen met roken. Het gebruik ervan verlicht de symptomen van nicotineontwenning.

Het aanbod nicotinevervangers bestaat uit middelen met een langdurige afgifte en middelen met een snelle afgifte van nicotine. De nicotinepleister is de enige nicotinevervanger die het lichaam continu, gedurende 16 of 24 uur van nicotine voorziet.

Naast de nicotinepleister bestaan er ook nicotinevervangers die direct nicotine afgeven aan het lichaam, zoals kauwgom, zuigtabletten, mondspray en de inhalator. Die worden gebruikt wanneer er ineens een sterke 'rookdrang' optreedt.

GEBRUIK

Als rookstopmiddel

RISICO-INSCHATTING VOOR DE GEBRUIKER^b

- Veiligste nicotineproduct
- Weinig verslavend



^b Gebaseerd op figuur uit Abrams, D. B., Glasser, A. M., Villanti, A. C., Pearson, J. L., Rose, S., & Niaura, R. S. (2018). Managing nicotine without smoke to save lives now: Evidence for harm minimization. *Preventive medicine*, 117, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.06.010>

IN EEN NOTENDOP

WELK ADVIES GEEF JE OVER BORSTVOEDING EN ...

Roken

Geef een moeder die rookt het advies dat ze borstvoeding kan (blijven) geven aan haar kind.

Vertel haar dat borstvoeding meer gezondheidsvoordelen inhoudt voor haar kind dan kunstvoeding, zelfs als ze rookt. Moedermelk bevat immers stoffen die baby's beschermen tegen allerlei infecties en het immuunsysteem versterken.

Adviseer haar om de **nicotineblootstelling** van haar pasgeboren kind te **beperken**:

- Het is belangrijk dat er zoveel mogelijk tijd zit tussen het roken en de volgende borstvoeding. Adviseer de kersverse moeder daarom om meteen na de borstvoeding te roken. Zeker niet vlak ervoor.
- Wijs haar op het belang om de handen te wassen en van kledij te wisselen voordat ze borstvoeding geeft. Zo wordt ook de blootstelling aan derdehandsrook voor de baby beperkt.
- Adviseer ouders om niet te roken in het bijzijn van hun kind, en dus ook niet tijdens het geven van borstvoeding. Zeg hen dat ze dat ook aan de andere personen die in de buurt komen van het kind mogen vragen.

Adviseer kersverse ouders die roken dat ze best volledig stoppen met roken als ze de risico's voor hun kind helemaal willen doen afnemen^d.

Vapen

Geef een moeder die vapet het advies dat ze borstvoeding kan (blijven) geven aan haar kind.

Vertel haar dat borstvoeding meer gezondheidsvoordelen inhoudt voor haar kind dan kunstvoeding, zelfs als ze vapet. Moedermelk bevat immers stoffen die baby's beschermen tegen allerlei infecties en het immuunsysteem versterken.

Adviseer haar om de **nicotineblootstelling** van haar pasgeboren kind te **beperken** door meteen na de borstvoeding te vaperen, en zeker niet vlak ervoor.

Adviseer ouders om niet te vaperen in het bijzijn van hun kind, en dus ook niet tijdens het geven van borstvoeding. Zeg hen dat ze dat ook aan de andere personen die in de buurt komen van het kind mogen vragen.

Adviseer kersverse ouders die vaperen dat ze best **volledig stoppen met vaperen** als ze de risico's voor hun kind helemaal willen doen afnemen. Als ze dat niet kunnen of willen, dan blijft vaperen wel beduidend minder risicovol dan roken.

Nicotinevervangers

Geef een moeder die nicotinevervangers gebruikt het advies dat ze borstvoeding kan (blijven) geven aan haar kind.

Als stoppen met roken er niet meteen in zit voor de kersverse moeder, adviseer haar dan om door te gaan met het gebruik van **nicotinevervangers**. Opnieuw beginnen roken houdt veel meer risico's in.

Adviseer haar om de **nicotineblootstelling** van haar pasgeboren kind te **beperken** door:

- de voorkeur te geven aan kortwerkende nicotinevervangers met een laag nicotinegehalte;
- meteen na de borstvoeding een nicotinevervanger in te nemen;
- bij gebruik van nicotinepleisters te kiezen voor die met een laag nicotinegehalte en de pleister 's nachts te verwijderen.

^c 'Derdehandsrook' is de cocktail van giftige tabaksstoffen die neerdalen en zich vasthechten aan heel wat zaken en oppervlakken lang nadat de sigaret gedoofd is. De stoffen kunnen op meubels, kleding, speelgoed, het tapijt en het lichaam zitten. Na een tijd kunnen ze opnieuw in de lucht komen. Jonge kinderen komen meer met deze schadelijke stoffen in contact. Ze nemen ze op via de huid, de mond en door ze in te ademen.

^d Een rookstop bespreken met rokende moeders en vaders (in spe) is geen makkelijke taak. Om je daarbij te helpen, werden er in samenwerking met de Taskforce Rookvrije Start ondersteuningsmaterialen ontwikkeld. Een gespreksmethodiek, e-learning, maar ook factsheets, infographics en ondersteunende beeldverhalen vind je allemaal op www.rookvrijestart.be.



WELKE GEVOLGEN HEBBEN SIGARETTEN EN NICOTINEPRODUCTEN OP DE BORSTVOEDING?



Verminderde melkproductie of kortere borstvoedingsperiode

Vrouwen die roken starten minder vaak met borstvoeding¹. Doen ze dat wel, dan stoppen ze er sneller mee dan moeders die niet roken^{1,2}. Een belangrijke oorzaak van dat snel stoppen is dat roken zorgt voor een lagere melkproductie, verminderde toeschietreflex en een verminderde aanmaak van moedermelkhormonen, zoals prolactine². Pasgeboren baby's van moeders die roken hebben vaker een verminderde zuigreflex en een lagere zuigkracht bij het voeden².

Moeders die roken en borstvoeding geven, lopen ook meer risico op borstontstekingen².

Of vaperen of het gebruik van nicotinevervangers de keuze om borstvoeding te geven beïnvloedt, weten we (nog) niet. Ook over de impact ervan op de duur van de borstvoedingsperiode bestaat er vandaag onvoldoende wetenschappelijke evidentie^{6,11}.

Roken wijzigt de samenstelling en smaak van moedermelk

Nicotine uit sigaretten verandert de geur en smaak van de moedermelk, wat de eetlust van het pasgeboren kind of de wens om via de borst gevoed te worden,

kan doen afnemen. Het vetgehalte in de moedermelk van moeders die roken ligt 19% tot 26% lager dan dat van niet-rokende moeders². Ook het eiwitgehalte en aantal calorieën in de moedermelk nemen af als de moeder rookt¹. Dat kan leiden tot een tragere gewichtstoename bij het kind². Roken vermindert daarnaast de concentraties antioxidanten (vitamines C en E) en jodium in moedermelk^{1,2}.

Hogere blootstelling van het kind aan nicotine (en andere stoffen)

Kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die roken en/of een e-sigaret/nicotinevervangers gebruiken, hebben een verhoogde inname van nicotine. Via de moedermelk komt de nicotine in het spijsverteringsstelsel en vervolgens in het bloed van het pasgeboren kind terecht. Hoe meer een moeder rookt of vaperen, hoe hoger de concentratie nicotine die haar kind via de moedermelk binnenkrijgt². Die ligt zelfs 2 tot 3 keer hoger dan de nicotineconcentraties die aanwezig zijn in het bloed van de moeder^{2,3}. De concentratie ligt hoger naarmate de tijdsperiode tussen de laatste (e-)sigaret en het geven van de borstvoeding kleiner wordt⁴.

Door te roken komen er mogelijk ook andere tabakstoffen, zoals zware metalen, in de moedermelk terecht². De concentratie cadmium in de moedermelk van rokende moeders is bijvoorbeeld vier keer hoger dan bij niet-rokende moeders. Cadmium verstoort het metabolisme van bepaalde stoffen die het pasgeboren kind via de moedermelk binnenkrijgt, zoals ijzer, magnesium, selenium en zink. Veel tabakstoffen zijn ook terug te vinden in andere schadelijke bronnen, zoals in fijnstof, waardoor het vaak niet te achterhalen is of een bepaalde stof in de moedermelk terecht kwam door het

roken of via een andere bron². Bij nicotine is die duidelijke link met roken er wel.

De nicotinevervangers en de e-sigaret zijn erkende hulpmiddelen die rokers kunnen ondersteunen bij hun rookstop⁶. Een borstvoedende moeder die nicotinevervangers gebruikt om te stoppen met roken neemt beduidend minder risico's dan als ze zou roken of vaperen tijdens de borstvoedingsperiode. De nicotine wordt langzamer opgenomen in de moedermelk in vergelijking met nicotine uit tabak of e-sigaretten. Daarnaast wordt het kind ook niet blootgesteld aan tweede- en derdehandsrook. En het voornaamste: het pasgeboren kind krijgt enkel nicotine binnen via de moedermelk en niet de andere (mogelijk) schadelijke stoffen uit tabak of e-sigaretvloeistof.

Bij gebruik van een e-sigaret gaat het concreet over de smaakstoffen propyleenglycol en/of glycerol uit de e-vloeistof en mogelijk ook de zware metalen uit de verstuiver of verdampert van de e-sigaret. Propyleenglycol en glycerol zijn veilig als voedingsmiddel, maar over de toxiciteit van blootstelling via de moedermelk aan de verdampte concentraties van deze stoffen, is nog onvoldoende geweten⁵. De concentratie schadelijke stoffen is meestal wel lager dan in klassieke sigaretten⁶. Het exclusieve gebruik van een e-sigaret (in het kader van rookstop) is dus beter dan (opnieuw) roken. Het gebruik van nicotinevervangers als rookstopmiddel is uiteraard nog veiliger.

⁶ Het Vlaamse Consortium Tabak (het Vlaams Instituut Gezond Leven, de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding, Stichting tegen Kanker en Kom op tegen Kanker) erkent 6 effectieve rookstopmethoden: tabakoloog, e-sigaret, huisarts/apotheker, Allen Carr en Tabakstop.

BORSTVOEDING GEVEN IS ALTIJD EEN GOED IDEE

De gevolgen voor een kind die via de moedermelk blootgesteld wordt aan nicotine en andere stoffen uit tabaksrook of e-sigarettdamp zijn slechts beperkt onderzocht. Borstvoeding heeft algemene gezondheidseffecten voor het kind, zoals minder luchtweg-, urineweg- en maagdarminfecties, middenoorontstekingen en wiegendood. Daarnaast biedt borstvoeding ook bescherming tegen de nadelige effecten van blootstelling aan tweedehandsrook^{2,7}.

Rookt de moeder zelf, dan nemen de gezondheidsvoordelen van borstvoeding af². Kinderen die gevoed worden met moedermelk van rokende moeders hebben daarnaast ook hogere risico's op kolieken, slaapstoornissen, ademhalings- en hartritmestoornissen, allergieën en wiegendood⁴.

De voordelen van borstvoeding blijven evenwel opwegen tegen die risico's^{1,4}. Ook voor kinderen van moeders die vaperen heeft borstvoeding meer gezondheidsvoordelen dan kunstvoeding. Daarom wordt borstvoeding niet afgeraden aan moeders die roken of vaperen. Dat geldt ook voor vrouwen die nicotinevervangers gebruiken⁸.

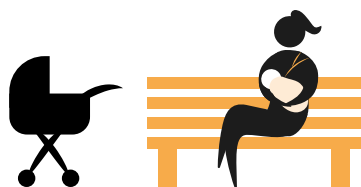
Als een moeder borstvoeding wil geven, dan is dat altijd een goed idee!



ADVISEER OM DE NICOTINE- INNAME DOOR HET KIND TE BEPERKEN

Wanneer een borstvoedende moeder precies een (e-)sigaret opsteekt of nicotinevervanger gebruikt, speelt een belangrijke rol. **De concentratie van de nicotine in de moedermelk neemt immers geleidelijk af na het roken, vaperen of gebruiken van een nicotinevervanger.** Voor roken en vaperen geldt dat ook voor de concentraties van andere (mogelijk) schadelijke stoffen die een (e-)sigaret bevat. Hoe groter de tijdspanne tussen het roken, vaperen of gebruiken van een nicotinevervanger en het geven van borstvoeding, hoe lager de nicotineconcentraties in de moedermelk. Moeders roken of vaperen daarom best meteen nadat ze hun kind borstvoeding hebben gegeven of nadat ze moedermelk hebben afgekolfd^{2,9}. Zo zorgen ze ervoor dat de concentratie nicotine in hun moedermelk zo laag mogelijk is bij de volgende borstvoeding. Dat geldt ook voor het gebruik van nicotinevervangers.

Minder sigaretten roken, minder vaperen of een e-sigaret met een lagere nicotinedosis gebruiken helpen vaak niet om de blootstelling van het pasgeboren kind aan nicotine te verminderen. Dat komt omdat de moeder dan compenserend gaat roken of vaperen, door dieper te inhaleren of meer trekjes per (e-)sigaret te nemen^{10,11}. Het gevolg is dat uit minder (e-)sigaretten (bijna) evenveel nicotine en andere potentieel schadelijke stoffen in haar moedermelk en bij de baby terechtkomen.



We raden moeders die **nicotinevervangers** gebruiken om te stoppen met roken aan om tijdens de borstvoedingsperiode **kortwerkende middelen met een laag nicotinegehalte** te gebruiken, zoals kauwgom, zuigtabletten, mondspray en de inhalator. Die zorgen voor een directe afgifte van nicotine op het moment dat daar nood aan is. Dat maakt het mogelijk om zoveel mogelijk tijd te plannen tussen het gebruik van een kortwerkende nicotinevervanger en het geven van borstvoeding. Ook hier is de aanbeveling: gebruik de nicotinevervanger meteen na de borstvoeding.

De nicotinepleister is minder geschikt bij borstvoeding. Ze is de enige nicotinevervanger die het lichaam (en dus ook de moedermelk) continu, gedurende 16 of 24 uur, van nicotine voorziet. Het gebruik van nicotinevervangers is altijd beter dan roken, bij hoog risico op herval kan ook de nicotinepleister gebruikt worden. Vrouwen die hun rookstop poging niet volhouden zonder nicotinepleister, kunnen de nicotineblootstelling van hun kind verminderen door een pleister met een lager nicotinegehalte (14 mg of 7 mg) te gebruiken of door de pleister 's nachts te verwijderen zodat het kind 's ochtends gevoed kan worden met moedermelk zonder nicotine¹².

Daarnaast is het **belangrijk dat het kind nooit meerookt**. Roken tijdens het geven van borstvoeding en in de omgeving van een vrouw die borstvoeding geeft, wordt ten eerste afgeraden². Om het risico op blootstelling aan derohandsrook te verminderen, kan een moeder haar handen wassen en zich omkleden net voor ze borstvoeding geeft, of ze kan haar kleding en haren bedekken tijdens het roken.



DE MOEDER GEBRUIKT (OOK) CANNABIS. WELK ADVIES KAN IK HAAR GEVEN?

MEER INFORMATIE?

Bekijk de materialen en informatie over borstvoeding en middelengebruik op [de catalogus van VAD](#).

VAD is het Vlaams expertisecentrum voor alcohol, illegale drugs, psychoactieve medicatie, gokken en gamen. Het is de partnerorganisatie van de Vlaamse overheid in het kader van het preventiebeleid voor alcohol- en andere drugproblemen.

Raad haar aan om geen cannabis te gebruiken tijdens de borstvoedingsperiode.

Bij gebruik van cannabis (en ook andere drugs zoals cocaïne, XTC en zelfs vluchtige snuifmiddelen zoals lachgas), komen schadelijke stoffen **via de moedermelk in het lichaam van de baby** terecht. THC, de werkzame stof in cannabis, blijft verschillende weken in het vetweefsel van de moeder en de baby opgeslagen. In moedermelk is THC tot 6 dagen na (éénmalig) cannabisgebruik terug te vinden. Dit in hoge concentraties, doordat moedermelk veel vetten bevat, en THC vetoplosbaar is.

Bij de baby kan dit schade veroorzaken aan het **centrale zenuwstelsel, waaronder de hersenen**. Daarnaast wordt **rechtstreekse blootstelling** aan de baby van de cannabis, en de rook ervan, best vermeden. De precieze effecten op lange termijn zijn nog niet geweten.

Wordt er toch cannabis gebruikt tijdens de borstvoeding? Dan is het belangrijk dat de gezondheid van de baby nauw opgevolgd wordt door een **vroedvrouw en kinderarts**.

REFERENTIES

- ¹ Macchi, M., Bambini, L., Franceschini, S., Alexa, I. D., & Agostoni, C. (2021). The effect of tobacco smoking during pregnancy and breastfeeding on human milk composition-a systematic review. *European journal of clinical nutrition*, 75(5), 736–747. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00784-3>
- ² Napierala, M., Mazela, J., Merritt, T. A., & Florek, E. (2016). Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. *Environmental research*, 151, 321–338. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.002>
- ³ Amir, L. H., & Donath, S. M. (2002). Does maternal smoking have a negative physiological effect on breastfeeding? The epidemiological evidence. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 29(2), 112–123. <https://doi.org/10.1046/j.1523-536x.2002.00152.x>
- ⁴ Banderali, G., Martelli, A., Landi, M., Moretti, F., Betti, F., Radaelli, G., Lassandro, C., & Verduci, E. (2015). Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *Journal of translational medicine*, 13, 327. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0690-y>
- ⁵ Johnston, E.J., (2020) E-cigarettes: an acceptable alternative to smoking for breastfeeding mothers? PhD thesis, University of Nottingham.
- ⁶ Johnston, E. J., Campbell, K., Coleman, T., Lewis, S., Orton, S., & Cooper, S. (2019). Safety of Electronic Cigarette Use During Breastfeeding: Qualitative Study Using Online Forum Discussions. *Journal of medical Internet research*, 21(8), e11506. <https://doi.org/10.2196/11506>
- ⁷ Moshammer, H., & Hutter, H. P. (2019). Breast-Feeding Protects Children from Adverse Effects of Environmental Tobacco Smoke. *International journal of environmental research and public health*, 16(3), 304. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030304>
- ⁸ Reece-Stremtan, S., & Marinelli, K. A. (2015). ABM clinical protocol #21: guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, revised 2015. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 10(3), 135–141. <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.9992>
- ⁹ Mendelsohn, C., Gould, G. S., & Oncken, C. (2014). Management of smoking in pregnant women. *Australian family physician*, 43(1), 46–51.
- ¹⁰ Benowitz, N. L., (2001) Compensatory Smoking of Low-Yield Cigarettes. In Wigand, J., et. al., (Eds.) *Risks Associated with Smoking Cigarettes with Low Machine Measured Yields of Tar and Nicotine* (pp. 39–63) California: U.S. Department of Health and Human Services.
- ¹¹ Cox, S., Goniewicz, M. L., Kosmider, L., McRobbie, H., Kimber, C., & Dawkins, L. (2021). The Time Course of Compensatory Puffing With an Electronic Cigarette: Secondary Analysis of Real-World Puffing Data With High and Low Nicotine Concentration Under Fixed and Adjustable Power Settings. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 23(7), 1153–1159. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab013>
- ¹² Ilett, K. F., Hale, T. W., Page-Sharp, M., Kristensen, J. H., Kohan, R., & Hackett, L. P. (2003). Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 74(6), 516–524. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.08.003>