

# Anestesiprocedyrer og amming

Mange kvinner gjennomgår anestesiprocedyrer i forbindelse med en fødsel eller i ammeperioden. De aller fleste anestesimidler er lipofile og går dermed over i morsmelken. I denne artikkelen gis det en oversikt over anestesimidlers overgang i morsmelk og de effektene slik eksponering eventuelt kan ha på barnet. Hvilke praktiske konsekvenser dette kan ha for ammingen omtales også.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen | Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

De fleste kvinner får smertestillende legemidler under fødselen. Mange gjennomgår dessuten anestesi i forbindelse med keiser- snitt eller utskrapning etterpå. Også i ammeperioden kan det være nødvendig å gi anestesi i forbindelse med operative inngrep eller invasive prosedyrer.

De aller fleste anestesimidler er lipofile, dermed går de over i morsmelken i større eller mindre grad. Forholdet mellom legemiddelkonsentrasjonen i melken og konsentrasjonen i morens plasma, ofte kalt M/P-ratio (melk-plasma-ratio), forteller noe om hvor mye legemiddel som går over i melken. Et bedre mål på hvilken eksponering den lille utsettes for, er relativ dose hos barnet. Dette er den dosen det får i seg per kilo kroppsvekt sett i forhold til morens dose per kilo kroppsvekt. Ofte er barnets relative dose bare noen få prosent, og for praktiske formål anses det gjerne at et legemiddel er trygt å bruke hvis den relative dosen er under 10%. M/P-ratio og barnets relative dose for noen vanlige brukte legemidler i forbindelse med anestesi presenteres i tabell 1.

Effekten hos barnet er også relatert til dets evne til å eliminere legemidlet. Nyfødte og særlig premature har umoden lever- og nyrefunksjon. De kan derfor bli påvirket også av doser som er så små at de tilsynelatende er ufarlige. Det skjer imidlertid i all hovedsak når barnet blir eksponert over tid, som ved gjentatt dosering eller langtidsbehandling av moren. Dette forholdet er dermed av underordnet betydning i forbindelse med anestesi.

Det er dokumentert at amming har positive psykologiske og fysiologiske effekter på både mor og barn. Nøkkelspørsmålet er derfor om valget av anestesimiddel har innvirkning på hvor raskt ammingen kan gjenopptas. Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over anestesimidlers utskilling i morsmelk og praktiske konsekvenser for bruk av midlene når mor ammer.

## Benzodiazepiner

Mange benzodiazepiner har lang halveringstid. De fleste har dessuten aktive metabolitter, noe som ytterligere forlenger eksponeringstiden. Generelt er det minst risikabelt å bruke benzodiazepiner med kort halveringstid, f.eks. midazolam.

### Diazepam

Både diazepam og den aktive metabolitten N-desmetyldiazepam har svært lang halveringstid. Metabolismen av diazepam skjer via enzymet CYP2C19. Ca. 4% av kaukasiere har en genvariant som medfører at dette enzymet er inaktivt. Disse individene vil derfor ha redusert nedbrytningskapasitet for diazepam og risiko for høye plasmakonsentrasjoner. Dette spiller ikke noen stor rolle ved engangsdosering, men vil være av betydning ved gjentatt dosering. Det finnes ikke holdepunkter for å tro at enkelt-doser av diazepam kan gi ugunstige effekter hos barnet, men ved bruk over flere dager er påvirkning på diebarn beskrevet (1).

Siden oksazepam har kortere halveringstid enn diazepam og passerer over i morsmelken i mindre grad, er dette midlet trolig et bedre alternativ ved gjentatt dosering. Også ved bruk av oksazepam over flere dager bør imidlertid barnet observeres med tanke på ugunstige effekter, som sedasjon, muskulær hypotoni og nedsatt sugeevne, og høye doser bør unngås (2).

### Midazolam

En norsk studie har vist at 15 mg midazolam som innsovningsmiddel gitt peroralt til mor ikke ga målbare konsentrasjoner av midlet eller den aktive metabolitten  $\alpha$ -hydroksymidazolam i morsmelken 4–7 timer senere (3). I tiden før dette var konsentrasjonene så lave at barnets dose vil være neglisjerbar. Funne er senere bekreftet av andre etter intravenøs administrasjon til moren (10). Tilgjengelige data tyder derfor på at det vil være trygt å amme så snart det er praktisk gjen-

nomførbart etter bruk av midazolam i forbindelse med anestesi.

## Opioider

Bruk av opioider som smertelindring hos ammende mødre er omtalt i denne spalten tidligere (4). Artikkelen konkluderer med at morfin generelt bør foretrekkes fremfor andre opioider fordi det er mangelfulle data for de andre midlene (4). Dessuten gir noen av midlene større påvirkning på barnet enn det morfin gir. Dette gjelder ikke minst petidin, noe som skyldes at den toksiske metabolitten norpetidin akkumuleres i melken over tid (5).

### Kodein

Nylig er det rapportert et dødsfall hos et nyfødt barn som ble ammet etter at moren hadde brukt kodein i en drøy uke rett etter fødselen (6). Det viste seg at hun var en ultrarask omsetter av legemidler via CYP2D6 (som 2–10% av befolkningen er) og dermed metaboliserte store mengder kodein til morfin, som så barnet fikk i seg. Kodein i mer enn enkelt-doser bør derfor trolig unngås hos ammende mødre.

### Morfin

Etter inntak av en enkelt-dose morfin faller konsentrasjonen i morsmelk raskt, og etter seks timer er nivåene svært lave (7). Det kan derfor konkluderes med at bruk av enkelt-doser morfin ikke vil ha noen ugunstig effekt på barnet. Også ved bruk av pasientkontrollert analgesi etter keisersnitt er nivåene så lave at det ikke vil gi noen påvirkning på barnet (8).

Morfin metaboliseres til morfin-3-glukronid, som ikke har noen analgetisk effekt, og morfin-6-glukronid, som har en aktivitet som er minst like høy som morfin selv. Ved bruk av morfin over lengre tid vil nivåene av morfin-6-glukuronid i melken etter hvert

## Hovedbudskap

- Barn som dier får i seg svært lave doser av anestesimidler via morsmelken
- Ammingen kan starte så snart det er mulig etter anestesi – det er ikke nødvendig å kaste melken først
- Ved lengre tids bruk av benzodiazepiner og opioider må det tas spesielle forholdsregler

**Tabell 1** Anestesimidler og overgang til morsmelk. For inhalasjonsanestetika og muskelrelaksantia finnes det ingen data

Legemiddel	M/P-ratio <sup>1</sup>	Barnets relative dose [%] <sup>2</sup>
Benzodiazepiner		
Diazepam	0,1–0,6 <sup>3</sup>	5–12 <sup>4</sup>
Midazolam	0,15 <sup>5</sup>	0,1 <sup>6</sup>
Opioider		
Morfin	0,1–2,5 <sup>7</sup>	< 6 <sup>8</sup>
Fentanyl	Svært lav	0,4–3
Alfentanil	– <sup>9</sup>	– <sup>9</sup>
Generelle anestetika		
Propofol	0,6–1,3	0,2–1,5
Tiopental	0,4–0,5	< 3

<sup>1</sup> Melk-plasma-konsentrasjonsratio, dvs. forholdet mellom legemiddelkonsentrasjonen i morsmelk og i mors plasma

<sup>2</sup> Barnets dose per kilo kroppsvekt i prosent av morens dose per kilo kroppsvekt når barnet fullammes

<sup>3</sup> M/P-ratio for den aktive metabolitten desmetyldiazepam er 0,1–0,5

<sup>4</sup> Gjelder for summen av diazepam og den aktive metabolitten desmetyldiazepam

<sup>5</sup> M/P-ratio for den aktive metabolitten  $\alpha$ -hydroksymidazolam er også 0,15

<sup>6</sup> Gjelder for summen av midazolam og den aktive metabolitten  $\alpha$ -hydroksymidazolam

<sup>7</sup> M/P-ratio for den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid er 0,8–2,7

<sup>8</sup> Den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid er ikke inkludert i beregningen

<sup>9</sup> Kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data

langt overstige nivåene av morfin – i en studie var nivået 38 ganger høyere i melken, mot seks ganger høyere i plasma. Videre er halveringstiden for morfin hos nyfødte 5–7 ganger lengre enn hos voksne. Langtidsbehandling med morfin til moren vil derfor trolig gi signifikante plasmanivåer av morfin/morfin-6-glukuronid hos barnet, med risiko for ugunstige effekter som sedasjon, dårlig sugerevne, obstipasjon og respirasjonsdepressjon. Ved gjentatt bruk av morfin bør man derfor utvise tilbakeholdenhet med å tillate amming. Imidlertid kan man på individuelt grunnlag vurdere amming – det vil være avhengig av mors dose og barnets alder samt eventuell toleranse for opioider hos barnet, som for eksempel hvis mor har vært behandlet med opioider også i slutten av graviditeten (2).

#### Fentanyl og alfentanil

Fentanyl går over i morsmelk i svært liten grad. Etter intravenøse doser på i alt inntil 400  $\mu$ g i forbindelse med fødsel ble det påvist fentanyl i morsmelk kun i noen få prøver, og i disse var konsentrasjonene svært lave (9). Etter ti timer var det ikke mulig å påvise fentanyl i noen av prøvene. Med mer følsomme metoder har det vært mulig å påvise fentanyl i inntil 24 timer (10). Det er uansett ingen holdepunkter for å hevde at

slik eksponering via melk gir negative effekter hos barnet.

Også overgangen av alfentanil er liten, selv om visse data tyder på at konsentrasjonene i melk vil være noe høyere enn for fentanyl. Det er påvist innhold av alfentanil i melk i inntil 28 timer etter administrasjon til mor (11). Trolig er alfentanilkonsentrasjonene av for lave til å gi ugunstige reaksjoner etter bruk av enkeltdoser eller noen få gjentatte doser til moren.

Det finnes ikke data om overgang i morsmelk for sufentanil og remifentanil.

#### Propofol

Propofol er svært lipidløselig, og en betydelig del av dosen lagres i fettvev og frigjøres langsomt derfra. Selv om virketiden er kort på grunn av redistribusjon, er den terminale halveringstiden hos voksne i størrelsesorden 3–12 timer eller mer.

Det er påvist propofol i morsmelk hos kvinner som har fått anestesi i forbindelse med keisersnitt (12) og i ammeperioden (10), men nivåene har vært svært lave. Konsentrasjonene var høyest etter 2–4 timer, og etter 24 timer var nivåene kun 6% av dette (12). Siden barnet under diing får i seg propofol peroralt og det skjer en omfattende nedbrytning av midlet i mage/tarm og lever, vil den mengden som når systemisk sirkulasjon hos barnet være svært liten. Det er derfor ingenting som tyder på at det skulle være problematisk å amme så snart det er praktisk gjennomførbart etter anestesi med propofol.

#### Tiopental

I forbindelse med keisersnitt er barnets eksponering for tiopental via morsmelken minimal sammenliknet med det som passerer via placenta (13). Siden tiopental har kort virketid og gjennomgår en betydelig redistribusjon, er nivåene i mors plasma og dermed også i melken så lave når det er mulig å gjennomføre amming at det ikke anses nødvendig med restriksjoner.

#### Inhalasjonsanestetika

I en eldre studie ble det påvist halotan i morsmelk (14), men konsentrasjonene var så lave at det ble ansett som uproblematisk å amme. Det finnes ingen studier som kan besvare hvorvidt nyere inhalasjonsanestetika går over i morsmelk, men da det aller meste av stoffene er eliminert når kvinnen våkner, burde det ikke by på spesielle problemer å tillate henne å amme (2).

#### Muskelrelaksantia

Det er ikke kjent hvorvidt muskelrelaksantia går over i morsmelk. Siden dette er kvarternære aminer med høy poliaritet, passerer de biologiske membraner svært dårlig. De vil derfor teoretisk sett ha minimal passasje over i morsmelk. Dessuten vil slike forbindelser knapt nok absorberes fra tarmen etter peroralt inntak. Det er derfor lite sannsynlig at barnet vil bli påvirket (2).

#### Konklusjon

Som hovedregel er det ingen grunn til å fraråde amming så snart det er praktisk gjennomførbart etter anestesi. Siden et legemiddel tilbakedistribueres fra melken til mors plasma etter hvert som hun eliminerer det, er det heller ingen grunn til at hun skal pumpe seg og kaste melken før man tillater amming. Ved lengre tids bruk av benzodiazepiner eller opioider må imidlertid situasjonen vurderes på individuell basis.

#### Hassan Z. Khiabani

*hassan.khiabani@legemiddelverket.no*

Avdeling for legemiddelbruk

Statens legemiddelverk

Sven Oftedals vei 6

0950 Oslo

#### Olav Spigset

Avdeling for legemidler

St. Olavs Hospital

og

Institutt for laboratoriemedisin,

barne- og kvinnesykdommer

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

#### Litteratur

- Dusci LJ, Good SM, Hall RW et al. Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose diazepam and oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 123–6.
- Spigset O. Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 94–103.
- Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 787–93.
- Spigset O. Valg av analgetikum til ammende kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1775–6.
- Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioides in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990; 73: 864–9.
- Koren G, Cairns J, Chitayat D et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 238: 704.
- Feilberg VL, Rosenborg D, Broen CC et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 426–8.
- Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ et al. Colostrum morphine concentrations during post-caesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 184–7.
- Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 1990; 9: 336–7.
- Nitsun M, Szokol JW, Saleh J et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 549–57.
- Giesecke A, Rice L, Lipton J. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology* 1985; 63: A284.
- Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD et al. Intravenous propofol during caesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989; 71: 827–34.
- Andersen LW, Qvist T, Hertz J et al. Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 30–2.
- Coté CJ, Kenep NB, Reed SB et al. Trace concentrations of halothane in human breast milk. *Br J Anaesth* 1967; 48: 541–3.

Manuskriptet ble mottatt 27.9. 2007 og godkjent 11.1. 2008. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.