

REKOMMANDATION VEDRØRENDE ANÆSTESI OG AMNING

DASAIM 2015

INTRODUKTION

Rekommandationen er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat i samarbejde mellem DASAIM's obstetriske udvalg og anæstesiudvalget primo 2014.

Arbejdsgruppens medlemmer:

Overlæge Karina Bækby Houborg, Aarhus Universitetshospital Skejby

Overlæge Sven Felsby, Aarhus Universitetshospital Skejby

Læge Michele Lefort Sønderskov, Rigshospitalet

Overlæge Ulla Bang, Aarhus Universitetshospital Skejby

Opdateringen af de enkelte afsnit blev uddelegeret til 1 eller 2 medlemmer af arbejdsgruppen.

Afsnit	Forfattere
Baggrundsviden	Sven Felsby
Midler til generel anæstesi	Karina Bækby Houborg
Muskelrelaxantia	Michele Lefort Sønderskov
Lokalanalgetika	Ulla Bang
Postoperativ smertebehandling	Michele Lefort Sønderskov og Karina Bækby Houborg
Øvrige midler	Michele Lefort Sønderskov
Andre faktorer	Karina Bækby Houborg

Afsnittene blev udsendt til kommentar og efter revision til godkendelse af hele arbejdsgruppen.

Den samlede rekommandation er endelig godkendt af DASAIM's obstetriske anæstesiudvalg, DASAIMS anæstesiudvalg og DASAIM's bestyrelse.

Forfatterne for de enkelte afsnit er ansvarlige for litteratursøgning og gradering af rekommandationernes styrke.

Der blev søgt engelsksproget litteratur i PubMed og Embase frem til 1. september 2014.

Rekommandationernes styrke blev i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefaling graderet ifølge anbefalingerne fra The GRADE working group: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>

OVERSIGT OVER DE VÆSENTLIGSTE ANBEFALINGER

HYPNOTIKA OG ANÆSTETISKE GASSER

Thiomebumal kan anvendes til anæstesiindledning uanset barnets alder. 2B

Propofol kan anvendes til indledning og vedligeholdelse af anæstesi. 2C

Ketamin kan ud fra teoretiske overvejelser anvendes til anæstesi til ammende kvinder. 2B

Midazolam kan i en enkelt dosering anvendes til ammende kvinder. 2B

Sevofluran og desfluran kan anvendes. 1C

OPIOIDER

Morfin kan anvendes uden udmalkning og bortkastning af mælk i forbindelse med anæstesi til ammende kvinder, når kvinden ikke er påvirket af medicin og er i stand til at amme. Barnet bør observeres for sedation ved anvendelse af høje doser eller ved langtidsbehandling. Dette gælder specielt børn under 1-2 måneder eller for tidligt fødte. 1B

Fentanyl kan anvendes til ammende kvinder. 1B

Sufentanil er ud fra teoretiske betragtninger et alternativ til fentanyl med samme anbefalinger. 2B

Fentanyl 100 µg og sufentanil op til 50 µg kan anvendes til epidural analgesi postpartum. 2B

Alfentanil kan anvendes til ammende kvinder. 2B

Remifentanil kan anvendes til ammende kvinder. 2B

MUSKELRELAXANTIA

Teoretisk er der ingen kontraindikation for brug af suxameton, rocuronium, cisatracurium eller mivacurium til ammende kvinder. 1C

LOKALANÆSTETIKA

Lidocain anses for sikkert at anvende til epidural anæstesi til fødende eller ammende kvinder. 1C

Bupivacain anses for sikkert at anvende som epidural anæstesi til ammende kvinder. 1C

Ropivacain anses for sikkert at anvende til epidural anæstesi og analgesi til fødende og ammende kvinder. 1C

ANALGETIKA

Ketorolac kan anvendes til ammende kvinder. 2C

Naproxen vurderes sikkert at anvende til ammende kvinder. Lægger man vægt på et stof med kort halveringstid, er naproxen ikke førstevalg. 2C

Ibuprofen er sikkert at anvende under amning. 1B

Diclofenac er sikkert at anvende under amning. 2C

Paracetamol kan anvendes til ammende kvinder. 1C

Petidin kan benyttes til ammende kvinder som enkeltdosering, men gentagne doseringer må frarådes. 1B

Oxycodon: Enkeltdoser kan formentlig gives uden problemer, særligt umiddelbart efter fødslen, inden mælken løber til. 1B

Kodein frarådes til ammende kvinder. 1A

PONV MIDLER

Ondansetron, dexametason og DHB: Der foreligger ingen undersøgelser af ammende kvinder.

Rutinemæssig brug af dexametason bør undgås. 2C

BENZODIAZEPINER

Triazolam: Der foreligger ingen evidens for sikkerheden ved brug af hos ammende kvinder

Diazepam til ammende kvinder bør undgås. 2B

RESUME

Almindeligt anvendte droger til anæstesi kan anvendes til ammende kvinder med undtagelse af petidin, kodein og diazepam.

Moderen kan amme, når hun er vågen og i stand til at håndtere barnet.

INDLEDNING

"Der er ikke evidens for betydningen af at malke ud, før amningen genoptages efter anæstesi". Sundhedsstyrelsen 2013¹.

Anæstesilæger møder ammende kvinder ved både akutte og elektive indgreb. Det er ikke muligt at estimere antallet; der er generelt tale om yngre raske kvinder, og amning registreres ikke systematisk.

Vi ønsker med denne gennemgang at komme med en anbefaling på baggrund af den nyeste dokumenterede viden om håndtering af anæstesi til den ammende kvinde. Hovedvægten er lagt på anæstesimidler eller medikamenter relateret til den perioperative periode. Vi har fokuseret på medikamenter, som er indregistrerede og anvendes i Danmark. Anbefalingen gælder mature børn født til termin. For præmature børn kan særlige forhold gøre sig gældende, hvorfor man muligvis skal være mere restriktiv med amning af præmature, når mor har været i anæstesi².

Området er præget af, at der af etiske grunde findes meget få randomiserede kliniske forsøg, hvorfor anbefalingen primært er baseret på teoretiske overvejelser, kasuistiske meddelelser om påvirkning af barnet, observationsstudier af børn eller målinger af koncentrationer af medikamenter hos moder, i modermælk eller hos barnet. Der findes yderst få studier med langtidsobservation af børn, dvs. ud over få timer eller dage.

BAGGRUND

Amning er den bedste ernæring af nyfødte og spædbørn og har bl.a. ernæringsmæssige, immunologiske og psykologiske fordele. Både på verdensplan af WHO og nationalt anbefales amning¹. Anbefalingerne er fuld ernæring ved amning i 6 måneder, herefter delvis amning til 12 mdr. Danske befolkningsundersøgelser viser, at ammefrekvensen er 60% ved 4 måneder og 12-25% ved 6 måneders alder og op til 12%, når barnet er 12 måneder. Dette er globalt set høje ammefrekvenser¹.

Der er gennem tiden publiceret flere anbefalinger vedrørende valg af anæstesimidler og timing af amning og udmalkning i forhold til anæstesi^{1,3,4}. Fremkomsten af midler med kort halveringstid har ændret forholdene omkring udmalkning efter generel anæstesi.

En dansk oversigt over lægemidlers udskillelse i modermælk fra 1980⁵ nævner ikke anæstetika, men skriver at amning frarådes hos morfinister.

Denne blev i 1987³ modificeret til følgende konklusion: Præmedicinering: petidin eller morfin. Lokalanalgesi i form af ledningsblok eller spinal/epidural blokade bør så vidt muligt foretrækkes. Til induktion af generel anæstesi foreslås tiomebumal. Til vedligeholdelse af generel anæstesi anbefales inhalationsanæstetikum som halotan, enfluran eller isofluran samt N₂O. Hvis ovenstående ikke muligt, anbefales udmalkning og kassering af modermælk et par timer efter anæstesi og derefter genoptagelse af amning.

Den seneste danske gennemgang af området⁴ konkluderer: de almindeligste midler kan anvendes uden udmalkning med følgende forbehold: diazepam, kodein og petidin bør undgås og morfin bør kun anvendes i lave til moderate doser i kortere tid.

Sundhedsstyrelsens "Amning - en håndbog til sundhedspersonale"¹ fra 2013 indeholder et bilag med anbefalinger om anæstesi under amning. Generelt anbefales det at undgå elektiv kirurgi, og der nævnes anbefalede anæstesimidler,

som om nødvendigt kan anvendes. Der er ingen midler, som ikke kan anvendes, og det eneste middel, der tages forbehold for, er morfin.

En nyere dansk oversigtsartikel⁴ nævner også, at DLI/Lægemiddelkataloget har en mere restriktiv politik og anbefaler udmalkning ved flere præparater end anbefalet i Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

I et review af 100 publicerede kasuistikker, der omhandlede komplikationer i forbindelse med medicin og amning, hvor man klassificerede komplikationerne som definitive, sandsynlige eller mulige, kunne ingen spædbørnsdødsfald sikkert relateres til moderens medicinindtagelse eller til specifikke medikamenter⁶.

HUMAN MÆLKEPRODUKTION

HORMONEL KONTROL

Progesteron er en potent hæmmer af prolaktin i alveolærcellen. Derudover hæmmer østrogen også hypofyseforlappens produktion af prolaktin. Når koncentrationen af progesteron og østrogen falder umiddelbart postpartum, øges prolaktins effekt og mælkeproduktionen starter.

Tilløbsrefleksen, hvor myoepiteliale celler omkring alveolerne kontraheres, styres af oxytocin, der frigøres ved barnets stimulation af brystvorten. Denne stimulation øger tillige prolaktinniveauet.

Mængden af modermælk er reguleret af barnets indtag, idet øget amning øger mælkeproduktionen. Typisk indtager barnet 150ml/kg/d.

Mælkeproduktionen 1-5 dage efter fødslen

Barnets alder	Referencer	Gennemsnitlig mængde/døgn i ml (variation)	Gennemsnitlig mængde/måltid i ml
Dag 1 (0-24 timer)	Houston, Saint, Casey	37 (7-123)	7
Dag 2 (24-48 timer)	Houston	84 (44-335)	14
Dag 3 (48-72 timer)	Houston, Saint, Casey, Neville	408 (98-775)	38
Dag 4 (72-96 timer)	Houston, Saint	625 (378-876)	58
Dag 5 (96-120 timer)	Houston, Saint, Casey	700 (452-876)	70

Tabel 1. Mælkeproduktionen umiddelbart postpartum.¹

Modermælkens sammensætning ændrer sig postpartum. Man har anvendt betegnelsen colostrum for de første dages mælk, der indeholder mere protein, herunder immunoglobuliner, og mindre fedt. I realiteten er der tale om et kontinuum, hvor mælken ændrer sammensætning i løbet af de første 14 dage.

UDSKILLELSE AF DROGER I MODERMÆLK

MATERNEL FARMAKOKINETIK

I de første tre dage postpartum udskilles droger i højere grad i modermælk pga. uudviklede "tight junctions" mellem alveolærceller i mamma. Herefter er der fuld kontakt mellem alveolærcellerne, og transport af droger foregår derfor gennem alveolærcellerne⁷.

Drogers udskillelse i modermælk afhænger af følgende faktorer:

1. Maternel plasmakoncentration
2. Molekylvægt
3. Proteinbindingsgraden
4. Lipofilitet
5. pKa

1. Plasmakoncentrationen hos moderen er den mest betydende faktor for mængden af farmaka, der overføres til mælken. Der er dynamisk ligevægt mellem mælk og plasma, bestemt ved passiv diffusion. Derfor medfører metabolisering eller perifer distribution af farmaka hos moderen, at koncentrationen også falder i mælken⁸. Anæstetika med hurtig perifer distribution vil efter kort tid have lav koncentration i modermælken. Mængden af droge, som overføres til mælken, afhænger derfor også af amningstidspunktet i relation til tidspunktet for indgift af drogen.

Man anvender betegnelsen Mælk/Plasma (M/P) ratio som udtryk for graden af udskillelse af droge i modermælken. M/P ratio for den samme droge ændrer sig imidlertid i forhold til administrationstidspunktet, og stoffer med høj M/P ratio kan stadig udskilles i meget små absolutte mængder. For en kvantitativt betydende vurdering skal man se på maternal AUC (area under curve) for plasmakoncentrationen af en given droge som det mest relevante mål for udskillelse i mælken. I praksis er RID (Relative Infant Dose, se nedenfor) mest anvendelig.

Droger med aktive metabolitter udgør en større risiko for barnet, da den totale mængde aktivt stof, der overføres til mælken, er større. Eksempler: morfin, petidin, kodein, fluoxetin.

2. Droger med Molekylvægt < 300 dalton udskilles let i modermælken, mens stoffer > 1000 dalton stort set ikke udskilles.

3. Droger med lav proteinbinding udskilles lettere i modermælk.

4. Lipofile droger udskilles lettere i modermælk

5. høj pKa, der øger den uioniserede fraktion og dermed diffusionen.

Da mælk er surere end plasma, kan der optræde ion trapping der vil forhindre diffusion fra mælk tilbage til plasma.

Lav mælkeproduktion pga. maternal dehydratio vil øge koncentrationen af droger i modermælken⁹.

NEONATAL FARMAKOKINETIK

Det nyfødte barns ventrikel producerer ikke syre før ca. 2 uger postpartum, og basiske lægemidler optages derfor lettere i denne periode. Samtidigt er den biliære funktion uudviklet, og lipidopløselige farmaka absorberes derfor dårligere.

Renal elimination af droger er lav umiddelbart postpartum, og stiger i løbet af måneder til normalt niveau¹⁰. Det skyldes både nedsat RBF, GFR og tubulær sekretion.

Cytokrom P450 systemet i jejunum og leveren er det væsentligste metaboliseringssystem. Det udvikles først sent, men voksenrater for f.eks. barbiturater nås allerede 2-4 uger postnatalt¹¹.

Barnet har højere TBW og lavere fedtindhold, og effektivt fordelingsvolumen for lipofile droger er derfor nedsat.

OPTAGELSE AF DROGER FRA MODERMÆLK TIL BARNETS KREDSLØB

Den mængde droger, barnet udsættes for, er udtrykt ved $C_{\text{mælk}} \times V_{\text{mælk}}$.

Graden af eksposition af barnet kan estimeres ved udtrykket

$$\text{Relativ Infant Dose (RID)} = \frac{C_{\text{mælk}} \times V_{\text{mælk}}}{\text{Maternel dosis}}$$

Generelt anses $\text{RID} < 0.1$ for at være foreneligt med amning.

Droger, der ikke optages via barnets tarmkanal udgør ingen risiko. Eksempler: Heparin, insulin, aminoglykosider.

DOSER OG KONCENTRATIONER

CNS-aktive stoffer er med få undtagelser lipofile og udskilles derfor også nemt i modermælk. For mange anæstetikas vedkommende er farmakokinetiske parametre dog udviklet, så der sker en hurtig perifer distribution, som medfører et hurtigt fald i plasmakoncentrationen. Det vil betyde en tilbageresorption fra modermælken.

Såfremt moderen har behov for medikamentel behandling i ammeperioden, kan mængden af droger, der udskilles i mælken minimeres ved at moderen indtager medicinen umiddelbart efter amning. Herved vil drogen have maksimal maternel plasmakoncentration på et tidspunkt, hvor der ikke ammes, og mængden af droge i mælken vil have tid til at falde inden næste amning. Som nævnt ovenfor har mange stoffer imidlertid farmakologisk aktive metabolitter. Mødre er sædvanligvis opmærksomme på risikoen ved indtagelse af opioider, men kodein i håndkøb opfattes ikke som et risikabelt stof. Kodein "rapid metabolisers" udgør imidlertid en risiko for barnet, og der er set dødsfald blandt børn af mødre, der indtog rekommanderede doser af kodein.

VURDERING AF EVIDENS

Der findes kun kasuistikker, ingen kontrollerede studier af maternelt administrerede anæstetikas påvirkning af det diende barn. Data vedrørende anæstesi og amning skal vurderes kritisk i forhold til de anvendte anæstetika, da udskillelsen af sevofluran, propofol og remifentanil i ammemælk påvirker barnet i ringere grad end barbiturater og længerevirkende opioider.

MIDLER TIL GENEREL ANÆSTESI

HYPNOTIKA OG ANÆSTETISKE GASSER

THIOMBUMAL

Tiomebumal er et hypnotikum af barbiturattypen. Dets farmakologiske karakteristika er anført i tabel 2. Udskillelsen af tiomebumal i colostrum og mælk er undersøgt i et studie af henholdsvis 8 kvinder i forbindelse med sectio i generel anæstesi og 8 kvinder efter elektiv kirurgia minor mindst 2 uger postpartum¹². I begge grupper foregik anæstesiindledning med tiomebumal 3,8-7,0 mg/kg. Prøver af blod og mælk blev udtaget før indledning og efter 2 (ikke sectio gruppen), 4, 6, 12, 24 og 36 timer. I begge grupper blev den højeste koncentration målt på det første prøvetidspunkt, og var gennemsnitlig 3,4 µmol/l efter 2 timer i gruppen med den modne mælk og gennemsnitlig 1,3 µmol/l efter 4 timer i gruppen med colostrum. Omregnet til vægt/volumen/ var maksimale koncentrationer 0,09 µg/ml i moden mælk og 0,03 µg/ml i colostrum. Børnene født efter sectio havde maksimale apgar-scorer; der er ikke oplysninger om børnene i den anden gruppe. Forfatterne konkluderer, at koncentrationer af tiomebumal i colostrum og modermælk er negligable.

Esener et al¹³ har sammenlignet koncentrationer af tiomebumal og etomidat i maternelt plasma, umbilicalveneblood og i colostrum hos 40 kvinde-barn par efter sectio i generel anæstesi hvor stofferne blev anvendt til induktion. Hvordan kvinderne blev fordelt mellem grupper er ikke oplyst. Tiomebumaldosis var 5 mg/kg. I tiomebumalgruppen blev blodprøver udtaget efter 5 min, 2, 4, 9 og 12 timer og fra colostrum efter 30 min, 4 og 9 timer. I colostrum var den højeste gennemsnitlige koncentration 1,98 µg/ml efter 30 min, og den højeste enkeltmåling var 4,7 µg/ml. Der er ingen oplysninger om effekten på børnene.

Samlet set modtager barnet en lille dosis i colostrum og moden mælk, så tiomebumal kan anvendes til anæstesiindledning uanset barnets alder. 2B

PROPOFOL

Propofol anvendes til induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi. Dets farmakologiske karakteristika er anført i tabel 2.

I et fransk studie fra 1987¹⁴ har man hos fem kvinder målt koncentrationer i colostrum efter indledning og vedligeholdelse med propofol til kortvarige anæstesier hhv. 15, 30, 60, 120, 240 og 360 minutter efter induktion. Højeste målte koncentration var 4,9 µg/ml efter 30 minutter.

Et senere studie¹⁵ målte propofolkoncentrationer i plasma og colostrum hos 21 kvinder, som fik foretaget elektivt sectio i generel anæstesi. Kvinderne var delt i 2 grupper, hvor den ene gruppe fik anæstesen vedligeholdt med N2O og halotan og den anden gruppe med propofol. Studiet var ikke randomiseret. Der findes kun data for colostrum for 7 af patienterne. Colostrum blev udtaget efter 4 og 8 timer. Den højeste målte propofolkoncentration var 0,74 µg/ml. Der blev udtaget umbilicale blodprøver og foretaget neonatale vurderinger, man fandt ingen sammenhæng mellem neonatale propofolkoncentrationer og neonatale APGAR/neurologisk scoring. I et studie af Nitsun¹⁶ foretog man

døgnmålinger af midazolam, propofol og fentanyl i moden mælk fra ammende kvinder, der havde været i anæstesi 11 uger postpartum. Den mediane døgn dosis af propofol i moden mælk var 0,026mg.

Samlet vurdering er, at kun meget små doser propofol overføres via modermælk. Man kan derfor anvende propofol til indledning og vedligeholdelse af anæstesi. 2C

KETAMIN

Ketamin anvendes overvejende til generel anæstesi hos hypovolæme patienter og er kendt for sine hallucinogene sidevirkninger. Karakteristika er anført i tabel 2.

Der findes ingen publikationer om udskillelsen af ketamin i modermælk eller om påvirkninger af børn, der via modermælken har været udsat for ketamin. Ud fra en teoretisk betragtning om kort halveringstid og ringe oral biotilgængelighed, anses udskillelsen af ketamin i modermælk for at være lille.

Ud fra teoretiske overvejelser kan ketamin anvendes til anæstesi til ammende kvinder. 2B

MIDAZOLAM

Midazolam er et hypnotikum i benzodiazepingruppen. Det nedbrydes til 1-hydroxymidazolam (60-70%) og 4-hydroxymidazolam (5%), der begge er ækvipotente med midazolam¹⁷. Karakteristika ses i tabel 2.

I en kasuistik fik en kvinde midazolam 6 mg iv i forbindelse med anæstesi 4 måneder postpartum¹⁸. Midazolamkoncentrationen i modermælken blev efterfølgende målt til 25 ug/l efter 30 min, 12 ug/l efter 1 time og 7 ug/l efter 2 timer. Efter 4 timer var koncentrationen af midazolam umåleligt lavt (<5 ug/l). Der blev i undersøgelsen ikke målt hydroxymidazolam.

Matheson et al udførte et dobbeltblindet, randomiseret studium hos 22 ammende kvinder¹⁹, som 5 dage efter en fødsel tog imod tilbuddet om en sovepille og blev randomiseret til enten nitrazepam 5 mg eller midazolam 15 mg. Koncentrationen af midazolam i blod og mælk blev målt 7 timer senere. Kun hos én kvinde fandtes en målbar koncentration (dvs. > 5nmol/l) på 30 nmol/l, og denne kvinde havde fejlagtigt fået 2 tabletter om aftenen. Studiet blev suppleret med målinger af koncentrationer i blod og mælk 2-3 måneder postpartum efter indtagelse af en sovetablet. Der blev taget prøver en gang i timen indtil 7 timer efter indtagelse af tablet 15mg midazolam. Observation af børnene er ikke beskrevet i studiet.

I det før nævnte studium af Nitsun fik 5 kvinder 2 mg midazolam iv ved anæstesiindledningen. Efterfølgende indsamledes al modermælk over 24 timer fordelt på i alt 5 udmalkninger. Den enkelte kvindes mælk blev poollet og analyseret. Man fandt mellem 0,03 og 0,26 ug midazolam i modermælken. Forfatterne estimerede, at det enkelte barn ville indtage 0,016 ug/kg over 24 timer efter denne enkelt dosis på 2 mg. Dette svarer til 0,06% af den maternelle vægtjusterede dosis¹⁶.

Der er ikke fundet meddelelser om studier eller bivirkninger hos de ammede børn efter midazolam givet til moderen.

Samlet set vurderes det, at en enkelt dosis midazolam kan anvendes til ammende kvinder. 2B

Medikament	pKa	Molekylvægt	T _{1/2}	Oral biotilgængelighed	RID	M:P ratio
Thiomebumal	7,6	264	3-8 timer	variabel	2,6 %	0,7 - >1
Propofol	11,0	178	30-60min	ukendt	4,4 %	0,6-1,3
Midazolam	6,2	326	1,5-6,5 timer	27-44 %	0,004-0,6 %	0,15
Ketamin	7,5	237	2,5-3 timer	16 %	uoplyst	uoplyst

Tabel 2. Medikamenter med angivelse af farmakologiske karakteristika. Baseret på Hale "Medications and mothers milk"²⁰, www.drugs.com samt anførte referencer.

SEVOFLURAN OG DESFLURAN

Sevofluran og desfluran er halogenerede inhalationsanæstetika. Der findes ikke studier over udskillelsen i modermælk af de pågældende stoffer, så anbefalingerne baserer sig på teoretiske overvejelser. Begge gasser har kort halveringstid og lav metaboliseringsgrad, så teoretisk overføres der kun begrænsede mængder^{2,4}. Ud fra farmakokinetiske overvejelser vil koncentrationen i modermælk være lavere med desfluran end sevofluran pga. lavere blod- og vævsopløselighed og kortere halveringstid⁴. Der findes ingen oplysninger om oral biotilgængelighed.

Den samlede anbefaling er at inhalationsanæstetika sevoflurane og desfluran kan anvendes, og amning kan genoptages, når moderen er vågnet efter anæstesi. 1C

Medikament	Fordelingskoefficient blod/gas	Fordelingskoefficient fedt/blod	T _{1/2}
Sevofluran	0,65	27	1,8-3,8 timer
Desfluran	0,45	48	uoplyst

Tabel 3. Karakteristika for anæstesigasser. Baseret på "Anæstesi", FaDLs forlag²¹, og Hale "Medications and mothers milk"²⁰.

OPIOIDER

Tabel 4 viser farmakologiske karakteristika for udvalgte opioider. Et review fra 2012²² gennemgår den eksisterende viden og vurdering af risikoen ved anvendelse af opioider som smertebehandling til ammende kvinder. Essensen fra dette review er:

1. Hvis smertebehandling er nødvendig, skal paracetamol og NSAID være første valg
2. Undgå kodein til langtidsbehandling
3. Anvend laveste effektive dosis opioid og undgå høje doser opioid, som medfører maternel sedation.
4. Udvis skærpet opmærksomhed ved nyfødte (uger) eller immature børn.
5. Udmalkning og kassering af mælk er sandsynligvis kun nødvendigt i de sjældne tilfælde, hvor moderen er påvirket (sederet eller respirationsdeprimeret).

MORFIN

Morfins farmakologiske karakteristika fremgår af tabel 4. Morfin er lipofilt og forventes ud fra teoretiske overvejelser koncentreret i mælk. Biotilgængeligheden er 20-30 % efter oral indgift. Morfin metaboliseres hepatiske med 2 metabolitter, inaktivt morfin-3-glucuronid, som udgør 90%, og det aktive morfin-6-glucuronid, som udgør 10%²³. De fleste undersøgelser angiver højere koncentrationer i mælk end i plasma/serum og en M:P-ratio > 1. Oftest angives M:P-ratio til 2,46²⁴. Feilberg finder værdier mellem 1,1 og 3,6 i et studie af 5 kvinder efter enten epidural eller kombineret intravenøs/intramuskulær administration²⁵. I modsætning hertil finder Baka²⁶ en M:P ratio på 0,32 for morfin i colostrum i et studie på syv postoperative kvinder udstyret med IV-PCA efter elektivt sectio. Der blev udtaget prøver på faste tidspunkter uden beskrevet relation til PCA-dosering. I samme studie blev der målt højere koncentrationer i colostrum af den aktive metabolit morfin-6-gluconoride med den højeste koncentration på 0,1 µg/ml.

Koncentrationen af morfin i modermælk ser ud til at følge plasmakoncentrationen med 30-60 minutters forsinkelse²⁵ efter både epidural og IV/IM administration, men teoretisk vil koncentrationen i modermælk også være afhængigt af, hvornår i brystets tømningperiode, det er målt, idet fedtkoncentrationen er højest i slutningen af udmalkningen¹, og dermed også koncentrationen af lipofile stoffer. Der er ikke fundet studier, der kan bekræfte denne teori.

Den højeste koncentration af morfin målt i modermælk er 500 ng/ml^{25,27}.

Effekten på barnet er undersøgt i 2 studier fra samme gruppe med næsten identisk setup. Hos nyfødte anvendte man Brazeltons Neonatal Behavioural Assessment Scale til at vurdere effekten af i.v. opioid PCA til moderen efter sectio. I det ene studie²⁸ af 10 kvinder blev IV-PCA med hhv. morfin og petidin sammenlignet. På dag 3 blev der fundet mindre neonatal påvirkning hos morfinbehandlede kvinder. Der blev fundet koncentrationer i modermælk på op til 65 ng/ml efter 24 timer og 48 timer. I det andet studie²⁹ blev 102 ammende mødre randomiseret til 3 grupper: petidin IV-PCA, morfin IV-PCA eller flaskeernæring. I de første 2 dage var børnenes sedationsscore ikke signifikant forskellige, men på dag 3 og 4 var børnene i morfingruppen mere livlige end børnene i petidingruppen og i kontrolgruppen, der ikke

havde været udsat for opioid. Vi har ikke fundet meddelelser om observationer af bivirkninger hos det ammede barn. De seneste reviews anfører, at morfin er sikkert at anvende, og moderen kan amme, når hun er i stand til at tage vare på sit barn^{1, 2, 4, 20, 30-32}.

Morfin kan anvendes uden udmalkning og bortkastning af mælk i forbindelse med anæstesi til ammende kvinder, når kvinden ikke er påvirket af medicin og er i stand til at amme. Barnet bør observeres for sedation ved anvendelse af høje doser eller ved langtidsbehandling, specielt ved børn under 1-2 måneder eller for tidligt fødte. 1B

FENTANYL

Farmakologiske karakteristika anført i tabel 4.

Fentanyl i colostrum er undersøgt hos kvinder efter både vaginal fødsel og sectio. Leuschen et al³³ har undersøgt 10 raske kvinder efter vaginal fødsel med fentanyl som fødselsanalgesi i refrakte doser á 50-100 µg administreret højest en gang i timen med måling af koncentrationer i brystmælk 4 og 24 timer postpartum. Den højeste dosis var 0,14 ng/ml. Børnene blev observeret og vurderet neurologisk ved fødslen og indenfor det første døgn og var upåvirkede.

Steer et al³⁴ har undersøgt koncentrationen i colostrum og maternelt serum efter 2 µg/kg som analgesi hos 9 kvinder efter sectio i spinal anæstesi og hos 5 kvinder efter postpartum sterilisation. Der blev ikke givet yderligere fentanyl. Blod- og colostrumprøver blev udtaget på faste tidspunkter efter amning af barnet op til 10 timer efter indgift af fentanyl. Fentanyl koncentrationen var på alle tidspunkter højere i colostrum end i serum svarende til en M/P ratio > 1. Den højeste målte koncentration var 0,95 ng/ml. Der foreligger ikke data på børnene.

I et studie fra 2006 gennemgik fem kvinder anæstesi og operation i gennemsnit 11 uger postpartum¹⁶. Studiet var designet til at belyse en farmakokinetisk model for overførsel af midazolam, propofol og fentanyl til brystmælk. Kvinderne fik 2 mg midazolam som anxiolytikum umiddelbart præoperativt, og anæstesi blev induceret med propofol og fentanyl. Al mælk blev opsamlet på faste tidspunkter, hvor koncentrationen af de enkelte doser blev målt og efterfølgende blev den totale døgndosis målt. Det er ikke muligt at aflæse koncentrationerne ud fra artiklen, men konklusionen er, at den mediane døgndosis fentanyl i modermælken er 0,024 µg. Der er ikke beskrevet observationer af børnene.

Der er ikke fundet meddelelser om bivirkninger ved ammede børn.

Fentanyl overføres til modermælk i ubetydelige doser. Fentanyl kan anvendes til ammende kvinder. 1B

SUFENTANIL

Sufentanil minder farmakologisk meget om fentanyl. I et studie³⁵ undersøgte varigheden af den postoperative analgesi af epidural indgift af 100 µg fentanyl eller sufentanil 10, 20, 30 eller 50 µg efter sectio. Stoffernes koncentrationer i modermælk blev målt hos de kvinder, der ammede, på opvågningsafsnittet. Den nedre detektionsgrænse var 0,1 ng/ml. Colostrum fra 8 kvinder i fentanylgruppen og 9 kvinder i gruppen med 50 µg sufentanil blev undersøgt, og intet opioid blev fundet.

Den samlede vurdering er, at både fentanyl 100 µg og sufentanil op til 50 µg kan anvendes til epidural analgesi postpartum. Der er ikke studier af intravenøs anvendelse af sufentanil, men ud fra teoretiske betragtninger er sufentanil et alternativ til fentanyl med samme anbefalinger²⁰. 2B

ALFENTANIL

Farmakologiske karakteristika er anført i tabel 4. Koncentrationen af alfentanil er undersøgt i et studie på 9 kvinder, som blev steriliseret i generel anæstesi den tidlige postpartum periode³⁶. Der blev givet 50 µg/kg efter intubation og suppleret med refrakte doser á 10 µg/kg. Koncentrationer i colostrum blev målt 4 og 28 timer efter sidste injektion. Gennemsnitskoncentrationen efter 4 timer var 0,88 ng/ml og efter 28 timer 0,05 ng/ml.

Der er ikke fundet meddelelser om bivirkninger ved det ammede barn og ingen observationsstudier af børn. Alfentanil kan anvendes til ammende kvinder. 2B

REMIFENTANIL

Farmakologiske karakteristika er anført i tabel 4. Der er ikke fundet kliniske studier, men ud fra farmakologiske overvejelser med ultrakort halveringstid, metabolisering uafhængig af nyre- eller leverfunktion samt dårlig oral biotilgængelighed vurderes stoffet at kunne anvendes til ammende kvinder uden klinisk relevant påvirkning af barnet. 2B

Medikament	pKa	Molekylvægt	T _{1/2}	Oral biotilgængelighed	RID	M:P ratio
Morfin	8,1	285	2 timer	20-60 % Obs. metabolitter	9,1	1,1-3,6
Fentanyl	8,4	336	trifasisk	25-75 %	2,9-5 %	>1
Alfentanil	6,5	471	1-2 timer	43 %	0,4%	uoplyst
Remifentanil	7,1	412	10-20 minutter	dårlig	uoplyst	uoplyst

Tabel 4. Opioider med angivelse af farmakologiske karakteristika².

MUSKELRELAXANTIA

ROCURONIUM

Der foreligger ingen evidens vedrørende brugen af rocuronium til ammende kvinder. Ved fysiologisk pH er rocuronium ioniseret hvilket begrænser passage over i modermælken³⁷.

Teoretisk er der ingen kontraindikation for brug af rocuronium til ammende kvinder. 1C

SUXAMETON

Der foreligger ingen studier vedrørende brugen af suxameton til ammende kvinder. Suxameton hydrolyseres hurtigt til en inaktiv metabolit, og det er tvivlsomt om stoffet når over i modermælken^{17,37}. Ydermere absorberes stoffet dårligt efter oral indgift¹⁷.

Teoretisk er der ingen kontraindikation mod brug af suxameton til ammende kvinder. 1C

CISATRACURIUM

Der foreligger ingen evidens vedrørende brugen af cisatracurium til ammende kvinder men stoffet absorberes dårligt efter oral indgift¹⁷.

Teoretisk er der ingen kontraindikation mod brug af cisatracurium til ammende kvinder.1C

MIVACURIUM

Der foreligger ingen evidens vedrørende brugen af mivacurium til ammende kvinder.

Teoretisk er der ingen kontraindikation mod brug af mivacurium til ammende kvinder.1C

Medikament	Molekylvægt	T _{1/2}	Oral biotilgængelighed
Suxameton	290	uoplyst	uoplyst
Rocuronium	529	14-18 min	dårlig
Cisatracurium	1243	22 min	uoplyst
Mivacurium	1029	1,7-2,6 min	uoplyst

Tabel 5. Farmakologiske karakteristika for muskelrelaxantia

LIDOKAIN:

Lidokain og dets metabolit monoethylglycinexylidid (MEGX) udskilles i modermælken.

Udskillelsen af lidokain og MEGX i brystmælk er undersøgt efter i.v. indgift, infiltrationsanæstesi til tandbehandling og efter neuraxial anæstesi og analgesi i forbindelse med fødsler og kejsersnit.

Uanset administrationsmåden udskilles lidokain og MEGX i lave koncentrationer, der ikke kontraindicerer amning. Der foreligger ikke undersøgelser af plasmakoncentrationerne hos barnet efter indtagelse af lidokainholdig brystmælk.

Lokal infiltrationsanæstesi

Der foreligger få og oftest kasuistiske publikationer om lidokainudskillelsen i brystmælk efter infiltrationsanæstesi.

I en undersøgelse publiceret i 2001 bestemte man udskillelsen af lidokain og MEGX hos 7 ammende kvinder efter lokalanæstesi til tandbehandling³⁸. Der blev givet 3.6-7.2 ml 2 % lidokain uden adrenalin. Lidokain og MEGX blev målt i blod og mælk efter henholdsvis 2 og 3 timer og igen efter 6 timer.

Lidokainkoncentrationen i plasma efter 2 timer var i gennemsnit 347 µg/l, og i mælk efter 3 timer 120 µg/L og 58 µg/l efter 6 timer. MEGX koncentrationen i plasma efter 2 timer var 58 µg/l, medens koncentrationerne af MEGX i mælk efter 3 og 6 timer var 97 µg/l og 52 µg/l.

Epidural anæstesi

I en publikation fra 1999 har man undersøgt udskillelsen af lidokain og bupivakain i brystmælk efter epidural anæstesi til sectio hos 22 kvinder³⁹. Den epidurale anæstesi blev udført med anvendelse af en blanding af lidokain 2 %, bupivakain 0,5 % og hos nogle patienter endvidere fentanyl. Kvinderne fik i gennemsnit 183 (60-500) mg. Blod og mælk blev udtaget til bestemmelse af lidokain og bupivakain 2, 6 og 12 timer efter anæstesen.

Gennemsnitligt var koncentrationerne af lidokain i blod og mælk efter 2 timer henholdsvis 940 og 860 µg/l efter 6 timer 440 og 446 µg/l, og efter 12 timer 220 og 220 µg/l. Der sker således en hurtig og parallel elimination af lidokain i plasma og mælk.

Konklusion: Lidocain anses for sikkert at anvende til epidural anæstesi til fødende eller ammende kvinder. 1C

BUPIVAKAIN:

Bupivakain udskilles i lave koncentrationer i brystmælk, og da det ikke absorberes oralt, har anvendelse til moderen ingen klinisk betydning for amning. Den mængde, som barnet eksponeres for, vil overvejende stamme fra den epidurale eller spinale administration før fødslen. Der er ikke beskrevet bivirkninger heraf hos barnet.

Epidural anæstesi

Udskillelsen af bupivakain i blod og brystmælk er undersøgt hos 22 kvinder, der fik foretaget sectio i anæstesi med en blanding af lidokain 2 % og bupivakain 0,5 %. Der blev udtaget blod og mælk til bestemmelse af lidokain, bupivakain og dets metabolit pipecolylxylylidid (PPX) efter 2, 6 og 12 timer³⁹.

Kvinderne fik, udover lidokain, i gennemsnit 82 (25-168) mg bupivakain. Gennemsnitskoncentrationerne af bupivakain i henholdsvis plasma og mælk var efter 2 timer 230 og 90 µg/l, efter 6 timer 150 og 60 µg/l og efter 12 timer 110 og 40 µg/l. Koncentrationen af både lidokain og bupivakain faldt således parallelt i plasma og brystmælk

PPX målingerne viste derimod en stigning i såvel plasma- som brystmælk koncentrationerne i tidsrummet fra 2-12 timer. Efter 12 timer var PPX i mælk igennemsnit 250 µg/l.

I en anden randomiseret, enkeltblindet undersøgelse fra 2014 har man sammenlignet blod og mælkekoncentrationer hos 20 kvinder, der fik anæstesi til sectio med enten bupivakain 0,5 % eller levobupivakain 0,5 %⁴⁰. Gennemsnitligt blev der givet 82,5 mg bupi/levobupivakain. Både bupivacain og levobupivacain kunne måles i brystmælk 30 minutter efter den epidurale administration og havde en maksimal koncentration efter 2 timer. Koncentrationerne af begge stoffer viste derefter et konstant og parallelt fald i plasma og mælk, og var umålelige efter 24 timer. Koncentrationerne af begge stoffer var cirka 3 gange lavere i brystmælk end i plasma.

Konklusion: Bupivakain anses for sikkert at anvende som epidural anæstesi til ammende kvinder. 1C

ROPIVAKAIN

Ropivakain udskilles kun i ringe mængde i brystmælk og absorberes ikke ved oral indtagelse. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos spædbørn, der har været udsat for ropivakain i brystmælk eller for intrauterin eksposition via neuraxial anæstesi/analgesi med ropivakain til moderen.

Epidural anæstesi

Ropivakain er målt i colostrum hos 25 kvinder, der efter sectio fik postoperativ epidural analgesi med ropivakain 0.15 % tilsat fentanyl 2 µg/ml⁴¹. Kvinderne fik PCEA med basalrate 6 ml/time og demand dose på 4 ml/ 20 minut. Den kumulative maternelle dosis af ropivakain efter 18 og 24 timer var 188 (69-296) mg og 248 (131-378) mg. Ropivakain målt i colostrum var henholdsvis 246 og 301 µg/l. Ud fra disse resultater konkluderede man, at indtagelse af 40 ml colostrum i løbet af de første 24 timer efter fødslen ville resultere i at den nyfødte ville indtage indtage 10-12 µg ropivakain.

Alle de 25 nyfødte børn havde normale APGAR scores efter sectio og normale NACS scores.

Konklusion: Ropivacain anses for sikkert at anvende til epidural anæstesi og analgesi til fødende og ammende kvinder. 1C

BETYDNING AF OPIOIDTILSÆTNING TIL NEURAXIAL ANÆSTESI

Intrapartum neuraxial anæstesi med opioidtilsætning påstås at kunne medføre nedsat ammesucces. I et nyligt review fra 2013 finder man imidlertid ikke, at man kan drage nogen konklusion. De tilgængelige studier er alle behæftet med mangler og confounders, som indikerer at der er brug for yderligere forskning på området⁴².

POSTOPERATIV SMERTEBEHANDLING.

NONOPIOIDER

NSAID

Oversigtsartikler anfører, at ketorolac, naproxen, diclofenac og ibuprofen er kompatible med amning^{4, 20, 31, 43-45}

KETOROLAC

Ketorolac administreres intravenøst i Danmark som ketorolactrometamol. Karakteristika er anført i tabel 5.

Udskillelsen af ketorolac i brystmælk efter oral dosering er undersøgt på 10 kvinder 2-6 dage postpartum⁴⁶. Der er altså tale om colostrum og overgangsmælk. Studiet varede 3 dage: dag 1 og 2 blev der givet ketorolac 10 mg x 4 og udtaget blod- og mælkeprøver 2 og 6 timer efter 1. dosis, 4 timer efter 2. dosis og 2 timer efter 3. dosis. Dag 3 blev der taget blod- og mælkeprøver. Nedre målegrænse var 5 ng/ml. Hos 4 af 10 patienter var koncentrationen i mælk på intet tidspunkt over målegrænsen. Det samme sås ved alle målinger før dosis 1, 6 timer efter dosis 1 og på dag 3. Den højeste målte koncentration målttes 7,9 ng/ml.

American Academy of Pediatrics anfører⁴³, at ketorolac kan anvendes af ammende, men i en oversigtsartikel⁴⁵ om NSAID behandling under graviditet og amning anføres at FDA advarer mod ketorolac til ammende kvinder pga. risiko for bivirkninger hos spædbørn ved behandling med prostaglandinhæmmende midler, muligvis pga. glucuronidmetabolitter⁴⁷. Advarslen findes ikke for ibuprofen og naproxen, og det er uklart, hvad sikkerhedsadvarslen for ketorolac baserer sig på. Ovennævnte studie af Wischnik⁴⁶ er det eneste tilgængelige.

Ketorolac kan anvendes til ammende kvinder. 2C

NAPROXEN

Naproxen administreres som tablet 2 gange dagligt og har længere halveringstid end ibuprofen og ketorolac, som det fremgår af tabel 5.

En kasuistik fra 1983⁴⁸ på en ammende kvinde med reumatoid lidelse med et 5 måneder gammelt barn beskriver blodkoncentrationen og mælkeudskillelsen af naproxen efter 250 mg x 2 og efter øgning til 375 mg x 2. Prøverne er taget 0, 2, 4, 8 og 12 timer efter den lave dosis. Efter dosisøgning gentog man prøverne to uger senere. Den højeste naproxenkoncentration på 2,37 mg/l fandtes 4 timer efter indtagelse af 375 mg.

Der findes ikke systematiske undersøgelser af børnene, men der eksisterer en canadisk opgørelse fra en telefonlinie, hvor kvinder kunne henvende sig for information om skadelige virkninger på barnet efter medicin indtaget samtidig med amning. Der blev efterfølgende foretaget follow-up opkald med henblik på nærmere beskrivelse af medikament, amning, ændringer i barnets adfærd og evt. lægehenvendelse. To af 20 henvendelser om naproxen drejede sig om sløvhed hos barnet.

Det vurderes sikkert at anvende naproxen til ammende kvinder. Lægger man vægt på et stof med kort halveringstid, er naproxen ikke førstevalg. 2C

IBUPROFEN

Ibuprofen administreres som tablet. Karakteristika findes i tabel 5. Ibuprofen kan købes i håndkøb i Danmark.

Udskillelsen af ibuprofen i modermælk er beskrevet i 3 studier med samstemmende resultater.

Weibert et al⁴⁹ undersøgte i 1981 udskillelsen af ibuprofen i mælk hos en kvinde i behandling med ibuprofen 400 mg x 2. Barnets alder er uoplyst, men studiet er foretaget > 2 uger postpartum. Blod- og mælkeprøver blev udtaget 1, 2, 3, 3, 6 og 8 timer efter indtagelse af tablet 400 mg. På intet tidspunkt oversteg koncentrationen i mælk detektionsgrænsen på 0,5 µg/ml.

Townsend et al⁵⁰ finder lignende resultater i et studie af ibuprofenudskillelsen i brystmælk hos 12 kvinder 3-5 dage postpartum efter sectio. Dosis af ibuprofen var 400mg 4 gange dagligt, og prøver af blod og mælk blev udtaget efter 2, 4, 6, 24, 26, 28, 30, 32 og 34 timer efter behandlingsstart. Alle mælkeprøver viste umålelige koncentrationer (<1 µg/ml) af ibuprofen. Forfatterne skønner, at dette svarer til en mulig maksimal indtagelse hos barnet af 0,4-0,9 mg/dag.

Målelige koncentrationer af ibuprofen i brystmælk finder Rigourd⁵¹ i et studie af 20 ammende kvinder, der som smertebehandling mindst 7 dage postpartum indtog ibuprofen 200 mg x 3. Der var tale om ambulante kvinder, som kontaktede en netværkslinie for at forhøre sig om risikoen ved at indtage ibuprofen samtidig med amning. Kvinderne udmalkede brystmælk 1,5-8 timer efter 3. dosis ibuprofen 200 mg. Højeste målte koncentration var 590 µg/l.

Det vurderes, at ibuprofen er sikkert at anvende under amning. 1B

DICLOFENAC

Karakteristika er anført i tabel 5.

Diclofenacudskillelsen i modermælk er undersøgt hos 6 kvinder postpartum. Kvinderne fik 50 mg x 3 på dag 1, 50 mg x 2 på dag 2 og udskillelsen i brystmælk var 5 µg/l mælk⁵².

I en gennemgang af diclofenac⁵³ er refereret for Ciba-Geigy, at diclofenac ikke findes udskilt i modermælk hos kvinder efter 100 mg dagligt, men hos én kvinde er fundet en koncentration i modermælk på 0,1 µg/ml efter 150 µg dagligt. Der er ikke nærmere oplysninger om omstændighederne.

Der er ikke fundet publikationer om observationer hos børn, hvis mødre har anvendt diclofenac.

Det vurderes, at diclofenac er sikkert at anvende under amning. 2C

PARACETAMOL

Karakteristika for paracetamol ses i tabel 5.

Paracetamol er førstevalg af nonopioider til smertebehandling og kan købes i håndkøb. Der foreligger ikke undersøgelser over forbruget blandt ammende kvinder, men generelt er anvendelsen udbredt.

Udskillelsen af paracetamol i brystmælk er i 1981⁵⁴ undersøgt hos 3 kvinder, som besluttede at ophøre med amning; børnenes alder er ikke beskrevet. Hver kvinde indtog en engangsdosis på 500mg paracetamol. Efter 2, 4, 6, 8, 10 og 12 timer blev der taget af brystmælk- og blodprøver. Den højeste koncentration i mælk fandtes efter 2 timer med et gennemsnit på 27,8 µmol/l, med den højeste koncentration 29,1 µmol/l. Konklusionen er, at amning ikke skal afbrydes efter konventionelle doser paracetamol.

Notarianni et al⁵⁵ har i 2 studier undersøgt hhv. 4 og 9 kvinder. I det første studie indtog 4 kvinder 2-8 måneder postpartum 1 g paracetamol. Blodprøver blev udtaget hver ½ time i 3-3,5 timer efter. Den højeste målte koncentration var 14mg/l; målt over opsamlingsperioden på 3-3½ time var gennemsnitskoncentrationen for de 4 kvinder 6,1 mg/l. I den anden del af studiet fik kvinder 2-10 dage postpartum taget blod- og mælkeprøver efter 1-2 g paracetamol indenfor de seneste 12 timer; der fandtes M:P ratio på 0,95 for colostrum og overgangsmælk.

Der foreligger kun en enkelt meddelelse om alvorlig bivirkning efter paracetamol: En kasuistik fra 1985⁵⁶ omhandler et 2 måneder gammelt barn, som udvikler et makulopapuløst udslæt på overkrop og ansigt efter maternal indtagelse af 1 g pamol. En ny provokation under observation resulterede i et lignende udslæt. Der fandtes paracetamolkoncentrationer i mælk på 3,8-7,1mg/l efter 135-195 minutter.

Det vurderes, at det er sikkert at anvende paracetamol til ammende kvinder. 1C

Præparat	pKa	Molekylvægt	T _{1/2}	Oral biotilgængelighed	RID	M:P ratio
Paracetamol	9,5	151	2 timer	>85 %	8,8-24,2 %	0,91-1,41
Ketorolac	3,5	255	2,5 timer	>81 %	0,2 %	0,015-0,037
Naproxen	5,0	230	12-15	74-99 %	3,3 %	0,01
Ibuprofen	4,4	206	1-2,5 timer	80 %	0,1-0,7 %	Uoplyst
Diclofenac	4,0	318	1,1 time	100%	1,2 %	Uoplyst

Tabel 6. Farmakologiske karakteristika ved analgetika. Primært baseret på Hale 2012²⁰.

OPIOIDER

PETIDIN

Petidin og dets aktive metabolit, norpetidin, overføres til modermælk. Særligt norpetidin ophobes ved gentagne doseringer i modermælk og både petidin og norpetidin har lang halveringstid hos neonatale^{20,57}.

I en undersøgelse fra 1990 af 10 kvinder, der gennemgik elektivt sectio, fordeltes kvinderne til iv-PCA med morfin (n=5) og iv-PCA med petidin (n=5) som eneste smerteregime²⁸. Bedømt med Brazelton Neonatal Behavioral Assessment scale på 3. dagen var børnene i petidin gruppen signifikant mere påvirkede end børnene i morfingruppen.

I et studie fra 1997 blev 102 kvinder, der undergik elektivt sectio²⁹, randomiseret til iv-PCA med enten morfin eller petidin. 47 af kvinderne valgte at amme (n=24 petidin, n=23 morfin), og de øvrige 56 valgte at give modermælksersatning og udgjorde således kontrolgruppen. PCA pumpen blev stoppet på 2.-3. dagen, hvorefter kvinderne overgik til peroral ibuprofen som eneste smerteregime. De nyfødte børn blev dagligt scoret med Brazelton Neonatal Behavioral Assessment scale ved en pædiatrisk psykolog de første 4 dage. De første 2 dage sås ingen forskel grupperne imellem men på 3. dagen var børn af mødre i morfingruppen mere livlige end børn af mødre i petidingruppen samt mere overraskende også mere livlige end kontrolgruppen. Også på 4. dagen scorede børn af mødre i morfingruppen bedre end petidingruppen. De to grupper af kvinder havde efter 48 t fået sammenlignelige doser af hhv. morfin (0,54 mg/kg) og petidin (4,7 mg/kg).

Ifølge American Academy of Pediatrics er petidin kompatibelt med brug under amning⁴³.

Samlet set kan petidin formentlig godt benyttes til ammende kvinder som enkelt dosering, men gentagne doseringer må frarådes. 1B

OXYCODON

Oxycodon nedbrydes til forskellige aktive metabolitter med varierende potens, heraf 10% til oxymorphon, som er 14 gange så potent som oxycodon og har 40 gange større affinitet til μ -receptoren⁵⁸. Oxycodon overføres til modermælk og eliminationen er nedsat hos spædbørn med stor individuel variation¹⁷.

Et retrospektivt studie fra 2011 inkluderede i alt 533 ammende kvinder, som kontaktede en informationstelefon (Motherisk Program) gennem en årrække for at spørge til brugen af paracetamol, kodein eller oxycodon under amning⁵⁸. De inkluderede blev delt i 3 grupper: paracetamol (n=184), kodein (n=210) og oxycodon (n=139) og telefoninterviewet for at belyse tegn på CNS depression og reversibilitet af dette ved ophør af amning eller ved seponering af medikamentet. I oxycodon gruppen rapporterede 20 % af kvinderne om neonatal CNS depression sammenlignet med kun 0,5 % i paracetamol gruppen ($p < 0,0001$) og 16,7 % i kodein gruppen. I oxycodon gruppen indtog mødrene af de børn, der udviste CNS depression signifikant større doser af oxycodon sammenlignet med mødre til asymptomatiske børn: median 0,4(0,03-4,06) mg/kg/dag versus median 0,15(0,02-2,30) mg/kg/dag. 38 ud af 39 kvinder rapporterede endvidere at symptomerne forsvandt, da de ophørte med amningen eller med oxycodon.

I en undersøgelse fra 2007 fik 50 kvinder 30 mg oxycodon rektalt efter sectio og herefter 5-15 mg oxycodon peroralt op til hver anden time⁵⁹. I det første døgn fik kvinderne i gennemsnit 60 (30-90) mg oxycodon, i andet døgn 40 (0-90) mg og i tredje døgn 20 (0-50) mg. Prøver fra modermælken efter 24 timer indeholdt 58 (7-130) µg/l oxycodon, efter 48 timer 49 (0-168) µg/l og efter 72 timer 0-31 µg/l. Efter 24, 48 og 72 timer målt koncentrationen af oxycodon i blodet hos 41 af de neonatale (i alt 45 blodprøver). Detektionsgrænsen på 2 µg/l var kun overskredet hos 1 barn med en koncentration på 7,4 µg/l. 10 mødre havde over 100 µg/l i colostrum og 5 havde målelige mængder oxycodon i mælken 37 timer efter sidste dosering. Børnenes lave koncentration af oxycodon kan skyldes den lille mængde colostrum der indtages i de første 3 levedøgn. Ifølge forfatterne vil et barn en uge postpartum efter en maternel dosis på 0,1 mg/kg iv. dosis oxycodon have en maksimal plasmakoncentration på 60-70 µg/l, som efter 24 timer vil være faldet til 8 µg/l.

En kasuistik beskriver et 3 dage gammelt barn, der de første 2 levedøgn er fuldstændig normalt, men som på tredje dagen bliver sløvt, svært at vække og vil ikke sutte⁶¹. Man finder, at barnet sløvt, hypotermt med pin-point pupiller og dårlig sutterefleks. Der gives naloxon hvorefter barnet vågner op. Moderen fortæller at hendes mælk er løbet til aftenen før, samme aften tog hun 10 mg oxycodon og næste morgen yderligere 5 mg oxycodon i et kombinationspræparat sammen med paracetamol. Sedationen formodes at skyldes oxycodon udskilt i modermælken.

Oxycodon: Enkelt doser kan formentlig gives uden problemer, særligt umiddelbart efter fødslen, inden mælken løber til. Det ser ud til, at der er risiko for ophobning i modermælken ved gentagne doseringer ligesom der er risiko for CNS depression selv ved lave doseringer, når modermælken er løbet til og barnet indtager større mængder. 1B

KODEIN

Kodein og dets aktive metabolitter morfin og morfin-6-glucuronid passerer vanligvis over i modermælk i så små mængder, at det anses for at være insignifikant³⁷. Trods dette foreligger der en case report fra 2006 med et neonatalt dødsfald grundet maternelt kodeinforbrug⁶². Barnet blev tiltagende sløvt på 7. levedag, udviklede nedsat appetit på 12. dagen og døde dagen efter. Moderen havde indtaget 60 mg kodein x 2 på 1. og 2. dagen og 30 mg x 2 dagligt de efterfølgende dage. Efterfølgende analyser afslørede, at moderen var en såkaldt "ultra-rapid metabolizer" resulterende i store mængder af morfin i hendes modermælk. Postmortem undersøgelser på barnet afslørede, at dets plasmakoncentration af morfin var 70 ng/ml. Analyse af modermælk udmalket og gemt fra dag 10 viste en morfinkoncentration på 87 ng/ml.

Samme forfattere gennemførte senere et case-control studie på 72 nyfødte, hvis mødre indtog kodein. 17 børn udviste tegn på CNS-depression. Hos børn med symptomer indtog mødrene i gennemsnit en højere dosis kodein (1,62 mg/kg/dag mod 1,02 mg/kg/dag) end hos de asymptotiske børn. Den laveste maternelle dosis der resulterede i symptomatisk CNS-depression hos barnet var 0,63 mg/kg/dag⁶³.

Et andet studie har undersøgt sløvhed hos børn, hvis mødre tog paracetamol som eneste smerteregime sammenlignet med børn hvis mødre tog paracetamol plus kodein⁵⁸. Undersøgelsen viste at 16,7% af børn hvis mødre tog paracetamol plus kodein udviste sløvhed mod 0,5% i den rene paracetamol gruppe.

Frekvensen af ultrarapid metabolizers varierer fra 1 % i Danmark og Finland til 29% i Etiopien.

Brugen af kodein til ammende kvinder må således frarådes. 1A

TRIAZOLAM

Der foreligger ingen evidens for sikkerheden ved brug af triazolam hos ammende kvinder^{17, 37}

DIAZEPAM

Diazepam og dets aktive metabolit n-desmethyldiazepam overføres til modermælk^{64, 65}. I en kasuistik fra 1972 fik en ammende kvinde på 6. dagen postpartum diazepam 10 mg x 3 pga. depression. Efter et samlet indtag hos moderen på 90 mg diazepam blev barnet sløvt og begyndte at tabe sig. Amningen ophørte, hvorefter barnet kvikkede op og tog på i vægt. Diazepam og oxazepam, en aktiv metabolit fra diazepam, blev efterfølgende påvist i barnets urin⁶⁵.

I et case-series studie fra 1997 fik 9 ammende kvinder 0-10 mg diazepam i forbindelse med sterilisation. Børnene var mellem 32 og 341 dage gamle. Prøver af modermælk 1-4 timer, 8-10 timer og 24-29 timer efter anæstesiindledning blev analyseret, uden at der kunne påvises diazepam eller metabolitter⁶⁶.

En kasuistik omhandlede en moder, der indtog 6-10 mg diazepam dagligt. Hun berettede, at barnet blev sløvt, når det blev ammet mindre end 8 timer efter indtagelse af diazepam⁶⁷. American Academy of Pediatrics klassificerer virkningen af diazepam på det ammende barn som ukendt, men med grund til bekymring⁴³.

Trods den sparsomme evidens bør brug af diazepam til ammende kvinder undgås. 2B

ANTIEMETIKA

ONDANSETRON

Der foreligger ingen undersøgelser af ondansetron til ammende kvinder. Ud fra molekylvægten må det forventes, at ondansetron passerer over i modermælk, men hvorvidt dette medfører nogen skadelige virkninger er uvist³⁷.

DEXAMETHASON

Der foreligger ingen undersøgelser af dexamethason til ammende kvinder. Ud fra molekylvægten af stoffet må det forventes at dexamethason, som andre steroider, passerer over i modermælk³⁷. Dexamethason hæmmer prolaktin sekretionen hos ikke-ammende kvinder^{68,69}. Ledinjektion af moderate til høje doser kortikosteroid har medført et forbigående fald i mælkproduktionen^{70,71}.

Trods sparsom evidens må brugen af dexamethason rutinemæssigt frarådes til ammende kvinder. 2C

DEHYDROBENZPERIDOL (DHB)

Der foreligger ingen evidens vedrørende sikkerheden for brug af DHB hos ammende kvinder³⁷.

ANDRE FAKTORER.

Ikke kun anæstesen, men også akut sygdom eller elektiv kirurgi kan påvirke amningen. For lidt søvn og bekymring kan reducere mælkeproduktion eller forstyrre den ro, der skal til for at amningen fungerer. Smerter, dehydrering og blodtab kan nedsætte mælkeproduktionen, så man skal sikre at moderen er tilstrækkeligt smertedækket og normohydreret, og at sundhedspersonalet støtter amningen ved ikke-transfusionskrævende anæmi.

Ud fra kasuistikker over medicinbivirkninger ved amning ses børn under 2 måneder, og specielt under 1 måned, som særligt sårbare⁶. Formentlig gælder dette også præmature indtil en vis gestationsalder. Når man vurderer risikoen ved medicinordination til den ammende patient er det derfor rimeligt at tage højde for barnets alder, omend den øgede risiko formentlig er lille ved anvendelsen af præparater med kort halveringstid.

REFERENCES

1. Sundhedsstyrelsen. The Danish Health and Medicin Authority. Amning - en håndbog for sundhedspersonale. : Sundhedsstyrelsen, 2013.
2. Hale TW. Medications in breastfeeding mothers of preterm infants. *Pediatr Ann* 2003; 32:337-4.
3. Hansen OB, Fjaellegaard S. Breast feeding and anesthesia. *Ugeskr Laeger* 1987; 149:797-8.
4. Sonderskov ML, Albrechtsen CK, Bille AB, Henneberg S, Afshari A. Most anaesthetics can be used without damaging effects of the breastfed child. *Ugeskr Laeger* 2011; 173:2332-6.
5. Peitersen B. Excretion of drugs into human milk. *Ugeskr Laeger* 1980; 142:1166-9.
6. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42:325-40.
7. Neville M. Milk secretion: an overview. ; 2014.
8. Riordan J. WK. Breastfeeding and human lactation. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2010.
9. Hale T. Using medications in breastfeeding mothers. 2007; 2014.
10. Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in the infant. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 11:107-10.
11. Merck Manuals. Pharmacokinetics in children. ; 2014.
12. Andersen LW, Qvist T, Hertz J, Mogensen F. Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:30-2.
13. Esener Z, Sarihasan B, Guven H, Ustun E. Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma, and in colostrum. *Br J Anaesth* 1992; 69:586-8.
14. Schmitt JP, Schwoerer D, Diemunsch P, Gauthier-Lafaye J. Passage of propofol in the colostrum. Preliminary data. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987; 6:267-8.
15. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinet P, Jorrot JC, Devery J, Harmey JL, Conseiller C. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989; 71:827-34.
16. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, Murphy GS, Vender JS, Luong L, Raikoff K, Avram MJ. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:549-57.
17. [Anonymous]. . U.S. National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database (LactMed). .
18. Koitabashi T, Satoh N, Takino Y. Intravenous midazolam passage into breastmilk. *J Anesth* 1997; 11:243-244.
19. 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.
20. Hale T. Medications and Mothers Milk. Amarillo, Texas: Hale Publishing, 2012.

21. Mogensen JV, Rasmussen LV, Andersen TV. Anæstesi. Copenhagen: FADLs forlag, 2007.
22. Hendrickson RG, McKeown NJ. Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50:1-14.
23. Hand CW, Moore RA, McQuay HJ, Allen MC, Sear JW. Analysis of morphine and its major metabolites by differential radioimmunoassay. *Ann Clin Biochem* 1987; 24 (Pt 2):153-60.
24. Findlay JW, DeAngelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:625-33.
25. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Mogensen JV. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:426-8.
26. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ, Laxenaire MC. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002; 94:184,7, table of contents.
27. Robieux I, Koren G, Vandenberg H, Schneiderman J. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28:365-70.
28. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990; 73:864-9.
29. Wittels B, Glosten B, Faure EA, Moawad AH, Ismail M, Hibbard J, Senal JA, Cox SM, Blackman SC, Karl L, Thisted RA. Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg* 1997; 85:600-6.
30. Montgomery A, Hale TW, Academy Of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012. *Breastfeed Med* 2012; 7:547-53.
31. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, Bortnik O, Berkovitch M. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26:925-3.
32. Chu TC, McCallum J, Yui MF. Breastfeeding after anaesthesia: a review of the pharmacological impact on children. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41:35-40.
33. Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 1990; 9:336-7.
34. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth* 1992; 39:231-5.
35. Madej TH, Strunin L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. *Anaesthesia* 1987; 42:1156-61.
36. Giesecke AH, Rice LJ, Lipton JM. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology* 1985; 63:A284.
37. Briggs G. *Drugs in pregnancy and lactation.* , 2011.
38. Giuliani M, Grossi GB, Pileri M, Lajolo C, Casparrini G. Could local anesthesia while breast-feeding be harmful to infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:142-4.
39. Ortega D, Viviani X, Lorec AM, Gamberre M, Martin C, Bruguerolle B. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:394-7.

40. Bolat E, Bestas A, Bayar MK, Ozcan S, Erhan OL, Ustundag B. Evaluation of levobupivacaine passage to breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2014; 23:217-21.
41. Matsota PK, Markantonis SL, Fousteri MZ, Pandazi AK, Manikis DE, Christodouloupoulou TC, Loizou MM, Kostopanagiotou GG. Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34:126-9.
42. Szabo AL. Review article: Intrapartum neuraxial analgesia and breastfeeding outcomes: limitations of current knowledge. *Anesth Analg* 2013; 116:399-405.
43. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-89.
44. Kanto J. Risk-benefit assessment of anaesthetic agents in the puerperium. *Drug Saf* 1991; 6:285-301.
45. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg* 2013; 116:1063-75.
46. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, Bullingham R, Thompson JS. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:521-4.
47. Byron MA. Treatment of rheumatic diseases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:236-8.
48. Jamali F, Stevens DR. Naproxen excretion in milk and its uptake by the infant. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17:910-1.
49. Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG, Naylor AJ. Lack of ibuprofen secretion into human milk. *Clin Pharm* 1982; 1:457-8.
50. Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, Cengiz C, Gillespie WR, Gschwend J, Albert KS. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:184-6.
51. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, Bruneau A, Seraissol P, Florent A, Urien S, Magny JF, Serreau R. Ibuprofen Concentrations in Human Mature Milk-First Data About Pharmacokinetics Study in Breast Milk With AOR-10127 "Antalait" Study. *Ther Drug Monit* 2014.
52. Kåss E. Voltaren - new findings. In: Sioufi A, Stierlin H, Schweizer A, Botta L, Degen P, Theobald W, Brechbühler S, eds. Recent findings concerning clinically relevant pharmacokinetics of diclofenac sodium. Berne, Switzerland: Hans Huber Publishers, 1981; 23-24.
53. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988; 35:244-85.
54. Bitzen PO, Gustafsson B, Jostell KG, Melander A, Wahlin-Boll E. Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20:123-5.
55. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24:63-7.
56. Matheson I, Lunde PK, Notarianni L. Infant rash caused by paracetamol in breast milk? *Pediatrics* 1985; 76:651-2.
57. Hale TW. Anesthetic medications in breastfeeding mothers. *J Hum Lact* 1999; 15:185-94.

58. Lam J, Kelly L, Ciszkowski C, Landsmeer ML, Nauta M, Carleton BC, Hayden MR, Madadi P, Koren G. Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. *J Pediatr* 2012; 160:33,7.e2.
59. Seaton S, Reeves M, McLean S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:181-5.
60. Timm NL. Maternal use of oxycodone resulting in opioid intoxication in her breastfed neonate. *J Pediatr* 2013; 162:421-2.
61. Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, Teitelbaum R, Karaskov T, Aleksa K. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007; 53:33-5.
62. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, Koren G. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:31-5.
63. Erkkola R, Kanto J. Diazepam and breast-feeding. *Lancet* 1972; 1:1235-6.
64. Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P. Diazepam and breast-feeding. *Lancet* 1972; 1:542-3.
65. Borgatta L, Jenny RW, Gruss L, Ong C, Barad D. Clinical significance of methohexital, meperidine, and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:186-92.
66. Wesson DR, Camber S, Harkey M, Smith DE. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs* 1985; 17:55-6.
67. la Marca A, Torricelli M, Morgante G, Lanzetta D, De Leo V. Effects of dexamethasone and dexamethasone plus naltrexone on pituitary response to GnRH and TRH in normal women. *Horm Res* 1999; 51:85-90.
68. Hubina E, Nagy GM, Toth BE, Ivan G, Gorombey Z, Szabolcs I, Kovacs L, Goth MI. Dexamethasone and adrenocorticotropin suppress prolactin secretion in humans. *Endocrine* 2002; 18:215-9.
69. McGuire E. Sudden loss of milk supply following high-dose triamcinolone (Kenacort) injection. *Breastfeed Rev* 2012; 20:32-4.
70. Babwah TJ, Nunes P, Maharaj RG. An unexpected temporary suppression of lactation after a local corticosteroid injection for tenosynovitis. *Eur J Gen Pract* 2013; 19:248-50.