

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Lægemedler og amning

Af Per Damkier*

Modermælken er den bedste ernæring for barnet i de første 4-6 måneder. I Danmark begynder mere end 95 % af alle danske mødre at amme. Det er sjældent nødvendigt at seponere amningen, hvis en ammende kvinde skal behandles med medicin. Selv om de fleste lægemidler udskilles i mælken, findes de oftest i en så lav koncentration, at det er uden betydning for det diende barn. Man skal dog også vægte en række andre forhold af betydning for moder-barn-forholdet og det kliniske forløb af moderens sygdom. Særligt inden for psykiatrien kan det være relevant at vægte en stabil døgnrytme hos moderen, da søvnforstyrrelser kan have væsentlig betydning for det kliniske forløb af sygdommen.

I princippet udskilles alle lægemidler, med undtagelse af de allerstørste molekyler som heparin, i modermælken. Mængden af lægemiddel i modermælken varierer utroligt meget, primært afhængigt af en række egenskaber ved lægemidlet og administrationen af lægemidlet. Vigtigst er dosis, molekylets størrelse, fedtopløselighed, plasmakoncentration, eliminationshalveringstid og proteinbinding. Det er dog ikke muligt at forudsige graden af udskillelse ud fra kendska-

bet til lægemidlets fysisk-kemiske egenskaber, og i praksis må man indhente denne viden direkte gennem bestemmelse af lægemiddelkoncentrationer i modermælken. Der er overraskende mange data på dette område, og for lægemidler, som ikke er helt nye på markedet, vil denne information ofte være tilgængelig.

Tidligere anvendtes mælke/plasma (M/P) ratio ganske udbredt og temmelig ukritisk som en parameter til evaluering af barnets eksposition under amning. Dette er et obsolet princip. Det afgørende for vurderingen er en estimering af den dosis lægemiddel, som det diende barn vil få tilført gennem modermælken. I moderne medicin anvendes nu det direkte mål *Relative Infant Dose* (eller *Relative Weight-Adjusted Dose*), som vi fordanser til relativ vægtjusteret dosis, RVD. Dette er et direkte estimat af den vægtjusterede dosis, som barnet vil tilføres per døgn. Beregningen baserer sig på data fra koncentrationsbestemmelser af lægemidler i modermælken (ideelt ved forskellige materielle doser) og med den forudsætning, at et barn indtager omkring 150 ml modermælk per kilo per døgn. RVD er, såfremt den er bestemt, angivet på www.pro.medicin.dk.

I praksis anvendes estimatet således:

For *sertralin* er RVD omkring 1 %.

Såfremt en ammende moder på 70 kg behandles med 50 mg dagligt, vil et skøn over den dosis, som et barn på 5 kg tilføres per døgn, være:

$$\frac{50 \text{ mg}}{70 \text{ kg}} \times 0,01 \times 5 \text{ kg} = 0,04 \text{ mg}$$

Regulatoriske forhold

Produktresumeeet er en integreret del af markedsføringstilladelsen og baseres på den viden, der er om et givet lægemiddel på introduktionstidspunktet. Produktresumeeet forpligter producenten i forhold til markedsføringen, men er ikke bindende i forhold til lægers kliniske anvendelse af lægemidlet, heller ikke hvad angår anvendelse under graviditet eller amning. Der er som udgangspunkt ikke humane data for udskillelse af nye lægemidler i modermælken. Det er producentens pligt at opdatere disse oplysninger i forhold til løbende indsamlet eller publiceret viden. Producentens interesse i forhold til anvendelse under amning er entydigt af defensiv karakter, og motivationen for at klassificere et lægemiddel som anvendeligt under amning er næsten ikke-eksisterende, primært af juridiske grunde. I modsætning til forholdene under graviditet er der ingen konkrete anvisninger i *European Medicines Agency's* (EMA) guideline i forhold til risikoestimering i forbindelse med amning. Alle faktorer af

* Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital



Foto: Colourbox.

betydning er omtalt, men hvorledes denne viden skal implementeres i en anbefaling er uklart, og udkastet til anbefalingen i produktresumeeet er derfor i betydelig grad overladt til producenten.

I praksis kan der således ganske hyppigt optræde diskrepans mellem udsagn i produktresumeeet og indlægssedler, og andre kilder som for eksempel denne artikel eller www.pro.medicin.dk. Det er her meget vigtigt at erindre, at medens der ikke er angivet nogen eksplicitte kriterier for klassifikationen i produktresumeeet eller indlægssedlen, er formålet med denne artikel at give konkret og klinisk anvendelig vejledning baseret på eksplicitte og transparente kriterier.

Risikoestimat

De fleste lægemidler har en RVD på 1-2 % eller derunder. Der er ikke nogen regulatorisk eller international konsensus om, hvilket RVD-niveau, som er acceptabelt. En del internationale, anerkendte institutioner bruger 10 % som øvre grænse. Fra en pragmatisk og empirisk synsvinkel er RVD-værdier under 5 % betryggende og vil kun undtagelsesvist medføre, at det diende barn eksponeres for lægemidlet i en mængde, som kan give anledning til bekymring. Undtaget fra denne empiriske tilgang er lægemidler, hvor virkningsmekanismen giver anledning til særlig *a priori* mistanke om uønskede effekter, for eksempel antineoplastiske og potente immunmodulerende lægemidler. En række farmakokinetiske forhold hos det diende barn er også af betydning for graden af systemisk lægemiddeleks-

ponering, men disse faktorer er typisk af minimal betydning i forhold til et fornuftigt estimat af mængden af tilført lægemiddel.

Klassifikationskriterier

For at kunne klassificeres som anvendelig under amning skal mindst ét af følgende tre sæt af kriterier opfyldes (undtagelser omtales specifikt og begrundes):

A

- Lægemidlets egenskaber giver ikke grund til særlig bekymring for neonatal påvirkning, og
- der foreligger ikke data, der tyder på neonatal påvirkning, og
- RVD er maksimalt 5 %

B

- Lægemidlets egenskaber giver ikke grund til særlig bekymring for neonatal påvirkning, og
- der foreligger data, der tyder på fravær af neonatal påvirkning, og
- RVD er maksimalt 10 %

C

- Lægemidlets egenskaber giver ikke grund til særlig bekymring for neonatal påvirkning, og
- den systemiske absorption er minimal

Undgå disse lægemidler

Få lægemidler anses som absolut kontraindiceret under amning. Dette gælder:

- Antineoplastiske lægemidler
- Potente i immunmodulerende lægemidler
- Lægemidler indeholdende guldforbindelser
- Radioaktive lægemidler
- Amiodaron
- Litium

TERAPEUTISKE GRUPPER MED KONKRETE ANBEFALINGER

Følgende er *ikke* en komplet gennemgang af tilgængelige lægemidler i Danmark. Derimod omtales de hyppigst anvendte lægemidler inden for nogle af de almindeligste terapeutiske grupper. Følgende præmisser gælder som udgangspunkt også:

- Specifikke lægemidler, som IKKE er nævnt, opfylder som udgangspunkt ikke kriterierne for at anbefale anvendelse under amning
- Overordnet gælder anbefalingerne for lægemidlerne anvendt i monoterapi. Anvendes flere lægemidler samtidigt, kan man ikke tvangsfrit antage, at dette er problemfrit, selv om lægemidlerne hver for sig har en lav RVD og er kategoriseret som »kan anvendes«.

Antidepressiva

Typisk kan en behandling gennemført under graviditeten fortsættes under amning. Det er dog vigtigt at overveje andre forhold af betydning for morbarn-forholdet. Især er moderens søvnmønster af betydning for det kliniske behandlingsforløb, og der er afgjort kliniske forløb, hvor man ikke skal insistere på at gennemføre amning. Ved behandlingsopstart anbefales sertralin eller paroxetin (som dog i praksis kan give interaktionsproblemer hos patienter i samtidig behandling med andre psykofarmaka) alternativt nortriptylin.

Kan anvendes

Sertralin, paroxetin, duloxetin, imipramin, nortriptylin, amitriptylin, klomipramin.

Særlige kommentarer

Citalopram, escitalopram, venlafaxin, fluoxetin: Den relative vægtjusterede (RDV) dosis er højere (5-14 %) for disse præparater, som derfor kræver en mere omhyggelig overvejelse. En igangværende effektiv behandling med citalopram, escitalopram eller venlafaxin kan dog nok fortsætte, men man skal være opmærksom på

mulige bivirkninger som døsighed, nedsat mælkeindtagelse og nedsat trivsel. Fluoxetin bør undgås på grund af en relativt høj vægtjusteret dosis og en meget lang halveringstid med risiko for akkumulation hos det ammede barn.

Antipsykotika

Typisk kan en behandling gennemført under graviditeten fortsættes under amning; perfenazin anbefales som udgangspunkt ikke på grund af utilstrækkelige data. Det er dog vigtigt at overveje andre forhold af betydning for mor-barn-forholdet. Især er moderens søvnmønster af betydning for det kliniske behandlingsforløb, og der er afgjort kliniske forløb, hvor man ikke skal insistere på at gennemføre amning.

Kan anvendes

Olanzapin, quetiapin, risperidon, aripiprazol.

Særlige kommentarer

Første generations-antipsykotika som haloperidol, perfenazin og zuclophenitoxil bør ikke anvendes under amning, da data er utilstrækkelige.

Clozapin bør ikke anvendes på grund af bivirkningsprofilen på trods af en lav vægtjusteret dosis.

Sulpirid bør ikke anvendes på grund af høj vægtjusteret dosis.

Litium: Må ikke anvendes

Midler mod ADHD

Kan anvendes

Metylfenidat

Særlig kommentar

Andre centralstimulerende lægemidler bør undgås.

Antiepileptika

Kan anvendes

Valproat, carbamazepin, fenytoin, levetiracetam.

Særlige kommentarer

Lamotrigin: Kan anvendes i doser op til 400 mg hos fuldbårne børn med opmærksomhed på mulige bivirknin-

ger hos det ammede barn. Den relative vægtjusterede dosis er 8-10 %, og plasmakoncentrationen hos barnet er omkring 20 % af moderens. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos ammede børn bortset fra ét tilfælde forbundet med en høj maternel dosis på 850 mg daglig. Der er derimod publiceret ganske mange observationer af mor-barn-par uden bivirkninger. Lamotrigin metaboliseres primært ved glukuronidering, og denne funktion er meget dårligt udviklet hos præmature og kan i denne situation teoretisk medføre akkumulation.

Nyere antiepileptika bør generelt undgås under amning, da data typisk er utilstrækkelige.

Topiramet bør undgås, da den vægtjusterede dosis er høj, omkring 25 %.

Hypnosedativa og anxiolytika

Selv om den vægtjusterede dosis opfylder kriterierne for, at nedenstående præparater kan anvendes, bør de kun tages i kortere tid (< 1 uge), da der ikke er observationelle data for længerevarende brug.

Særlige kommentarer

Oxazepam (bør være første valg) og lorazepam kan anvendes i kortere tid (<1 uge).

Diazepam må ikke anvendes på grund af høj vægtjusteret dosis og lang halveringstid.

Zolpidem og zopiklon kan anvendes i kortere tid (<1 uge).

Analgetika

Kan anvendes

Paracetamol, NSAID (ibuprofen bør være første valg).

Særlige kommentarer

Acetylsalicylsyre i analgetisk dosering må ikke anvendes.

Opioider (morfin, tramadol): Udskillelsen i modermælken er ret variabel, og der er utilstrækkelige data efter oral administration. Disse bør alene anvendes i kortere tid (<3 dage) i lave doser og kun under behø-

rig opmærksomhed på sedative symptomer hos det ammede barn.

Kodein bør kun anvendes som enkelt-doser, da omsætningen til morfin hos moderen er styret af enzymer med stor genetisk variation.

Migrænemidler

Kan anvendes

Sumatriptan, eletriptan

Særlig kommentar

Ergotaminholdige lægemidler må ikke anvendes.

Antihypertensiva

Kan anvendes

Hydrochlorthiazid.

Nifedipin, nitrendipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, captopril, enalapril, quinapril, propranolol, metoprolol.

Særlig kommentar

Atenolol må ikke anvendes på grund af høj vægtjusteret dosis og bivirkninger hos ammede børn.

Kolesterolsænkende lægemidler

Statiner bør ikke anvendes.

Antikoagulerende lægemidler

Kan anvendes

Lavdosis acetylsalicylsyre, hepariner, warfarin.

Særlig kommentar

Nyere antikoagulerende midler (NOAK) bør undgås.

Antihistaminer

Kan anvendes

Cetirizin, loratidin/desloratidin, fexofenadin.

Glukokortikoider

Alle glukokortikoider kan anvendes.

Midler mod astma

Kan anvendes

Alle inhalerede lægemidler og systemiske glukokortikoider kan anvendes.

Særlig kommentar

Monteluklast bør undgås.

Midler mod syrerelaterede sygdomme og gastrointestinale symptomer

Kan anvendes

Alle antacida, alle protonpumpehæmmere og ranitidin.

Domperidon

Loperamid

Laksantia: alle kan anvendes.

Særlig kommentar

Metoclopramid. Nyligt regulatoriske begrænsninger i anvendelse uden for kemoterapiinduceret kvalme og opkastninger, på grund af risikoen for neurologiske bivirkninger, omfatter behandlingsvarighed (<5 dage) og en kontraindikation til børn <1 år. Selv om den relative vægtjusterede dosis er lav, frarådes anvendelse under amning.

Antidiabetika

Kan anvendes

Insulinpræparater, metformin, glibenclamid, tolbutamid.

Særlig kommentar

Alle nyere orale antidiabetika (glitazoner, SGLT-2 og DPP-IV hæmmere, GLP-1 analoger) bør undgås, da der er utilstrækkelige data.

Antibiotika

Kan anvendes

Benzylpenicillin, fenoxymetylpencillin, ampicillin, pivampicillin, amoxicillin, mecillinam, sulfamethizol, cefuroxim, cefalexin, erytromycin, azitromycin, klaritromycin, klindamycin, gentamycin.

Særlige kommentarer

Ciprofloxacin har en relativ vægtjusterede dosis på under 3 %, hvilket almindeligvis er betryggende lavt.

Pseudomembranøs colitis er dog beskrevet hos et to måneder gammelt barn, hvor moderen indtog ciprofloxacin i 6 dage.

Doxycyclin og tetracyclin kan anvendes i kortere tid (< 1 uge).

Metronidazol bør kun anvendes i kortere tid (< 1 uge) og ikke ved præmaturitet.

Trimetoprim og nitrofurantoin bør ikke anvendes.

Fluconazol: Den relative vægtjusterede dosis er estimeret til ca. 16%, hvilket er højt. Den mængde, barnet indtager, udgør kun 3-6% af den terapeutiske dosis (3-6 mg/kg/dag), der er beskrevet at være veltolereret hos både nyfødte og børn med lav fødselsvægt. Kan anvendes, men frarådes ved langtidsbehandling og ved behandling med høje doser.

Midler mod alkohol- og opioidafhængighed

Kan anvendes

Buprenorfin

Særlige kommentarer

Metadon: Den vægtjusterede dosis er betryggende lav, og ved maternelle doser under 100 mg synes risikoen for det ammede barn beskeden. Der er dog en del rapporter om abstinenslignende symptomer hos ammede børn ved pludselig seponering af behandlingen eller ammeophør. Ved behandlingsstart anbefales klart buprenorfin; en igangværende recidivprofylaktisk behandling kan fortsætte med ovenstående forbehold for dosis og pludselig seponering.

Disulfiram, acamprosat, natrexon og namelfen bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data.

Variae

Lokalbehandling kan som udgangspunkt anvendes, da den systemiske tilgængelighed kun undtagelsesvist er af klinisk relevans i forhold til udskillelse i modermælk. Følgende kan anvendes:

Bakteriel vaginose og vaginitis: Alle vaginatorier kan anvendes.

Lokal antibiotisk behandling: Alle præparater kan anvendes.

Midler mod hæmorider og analfissur: Proctosedyl og Doloproct kan anvendes.

Yderligere information

Følgende Klinisk Farmakologiske Afdelinger tilbyder supplerende og uddybende rådgivning:

- **København**
Lægemedelrådgivningen, Klinisk Farmakologisk Afdeling & Region Hovedstads Apotek, Bispebjerg Hospital.
Tlf.: 35 31 50 90.
Mail: Medicininfo@bbh.regionh.dk
Mandag-fredag kl. 8-15.30
- **Odense**
Lægemedelinformationen, Afdeling for Biokemi & Farmakologi, Odense Universitetshospital.
Tlf.: 20 22 88 55
Mail: li@health.sdu.dk
Mandag-fredag kl. 9-15
- **Århus**
Lægemedelrådgivningen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Tlf.: 23 38 06 01
Mail: kfc@farm.au.dk
Mandag-fredag kl. 9-15

Korrespondance

Per Damkier, pdamkier@health.sdu.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk.