

De fleste anæstesimidler kan bruges uden skadelig påvirkning af barnet ved amning

Michèle Lefort Sønderskov, Charlotte Krebs Albrechtsen, Anders Bastholm Bille, Steen Henneberg & Arash Afshari

OVERSIGTSARTIKEL

Anæstesiafdeling 4013,
Juliane Marie Centret,
Rigshospitalet

RESUME

Ammende kvinder, der undergår generel anæstesi, får ofte vidt forskellige anbefalinger angående behovet for udmalkning før genoptagelse af amningen. Der foreligger kun sparsom forskning på området, men for langt de fleste anæstesimidler gælder, at der ingen evidens er for udmalkning. Dog bør enkelte stoffer som diazepam, morfin, codein og pethidin om muligt undgås og ellers kun anvendes som enkeltdoser samt under observation af barnet. Der er dog fortsat brug for yderligere belysning af området gennem systematisk forskning.

I denne oversigtsartikel tilstræber vi at belyse emnet anæstesi og amning med fokus på de hyppigst anvendte farmaka. I Danmark anbefales som minimum amning i de første seks måneder af barnets liv, men hvordan forholder man sig, når moderen skal bedøves i denne periode?

Der foreligger kun sparsomt med litteratur på området, og konklusionerne er oftest baseret på kasuistiske meddelelser eller teoretiske betragtninger. Dette afspejles også i den diskrepans, der hersker mellem de eksisterende internationale (f.eks. WHO) og danske retningslinjer (centralt stammer retningslinjerne fra medicin.dk, Dansk Obstetrisk Selskab og Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, og desuden findes der forskellige lokale retningslinjer).

METODE

Til denne oversigtsartikel er der søgt på PubMed med søgeordene: *anaesthesia* og *anesthesia AND lactation, AND breastfeeding* samt de enkelte stoffer i kombination med *lactation* og *breastfeeding*. Derudover er referencerne fra de fundne artikler gennemset for relevante artikler. Søgningen har været begrænset til litteratur om mennesker på sprogene engelsk, dansk, svensk og norsk. Der er fortrinsvis inkluderet artikler fra 1990 og frem, men hvor materialet har været sparsomt, er ældre artikler medtaget. Den nævnte databasesøgning, håndsøgning og gennemgang af referencer frembød i alt 768 potentielle referencer. Heraf blev 737 ekskluderet (dyrestudier, andre patientkategorier og studier med fokus på fostre eller andre irrelevante endepunkter), og 31 referencer blev inkluderet (Figur 1).

PASSAGE AF LÆGEMIDLER FRA MOR TIL BARN

Et lægemiddels koncentration i modermælk er afhængig af flere faktorer [1-4]. På den materielle side er plasmakoncentrationen afhængig af dosis, hyppighed af dosering, metabolisering, lipidopløselighed, proteinbinding m.m. Det er kun den frie (ubundne) fraktion af lægemidlet, der kan passere fra det materielle plasma over i modermælken. Denne passage sker som en koncentrationsafhængig passiv diffusion over en semipermeabel membran. Dette indebærer, at koncentrationen i modermælk altid vil være en funktion af den aktuelle plasmakoncentration hos moderen. Hvor stor en andel af lægemidlet, der kan passere over, er desuden afhængig af pK_a -værdi, lipidopløselighed og molekylvægt. Modermælk har lavere pH end plasma, og det resulterer i, at svage baser oftest opnår højere koncentration end svage syrer. Endelig er optaget hos barnet bestemt af mælkeindtaget og stoffets gastrointestinale biotilgængelighed [1-4]. Faktorer som højere ventrikel-pH, anden gastrointestinal flora, forsinket ventrikeltømning og nedsatte mængder af galde salte samt pancreasenzym medfører, at den gastrointestinale biotilgængelighed ikke er identisk hos voksne og hos nyfødte [5].

Overordnet anbefales, at forbruget af medicin til ammende mødre begrænses med henblik på at minimere forekomsten af medicin og medicinrester i mo-



Diende spædbarn. Foto: ©Colourbox

dermælken. Et fuldt ammet spædbarn få ca. 150 ml brystmælk pr. kg legemsvægt pr. døgn [6, 7]. Ud fra koncentrationen af en given medicin i brystmælken eller den maternelle plasmakoncentration og mælkeplasma-ratio samt barnets vægt kan barnets døgndosis således beregnes. For at kunne sammenligne den maternelle dosis med barnets beregnes voksendosis pr. kg legemsvægt og barnets dosis pr. kg legemsvægt. Barnets dosis kan så udregnes som procent af voksendosis. Hos et ellers raskt spædbarn, der er født til termin, vil udsættelse for medicin gennem modermælken formentlig være ubetydelig, såfremt dosis ikke overstiger 10% af den terapeutiske børnedosis, eller såfremt denne ikke er kendt, den vægtkorrelede voksendosis [6].

LÆGEMIDLER

Intravenøse anæstetika

Propofol er et kortvarigt virkende anæstetikum til intravenøs indledning og til vedligeholdelse af anæstesi. Derudover benyttes stoffet til sedation af respiratorpatienter. Stoffet har høj lipidopløselighed med sekundær distribution til fedtvæv og langsom afgift herfra. Det elimineres gennem metabolisering i leveren og udskillelse i form af metabolitter via nyrene.

Efter generel anæstesi med propofol er det kun muligt at genfinde meget små mængder af stoffet i modermælken [8]. Den maksimale perorale dosis til barnet er således mindre end 0,1% af den maternelle intravenøse dosis gennem det første døgn efter indgift [9]. Barnet eksponeres kun for propofol via gastrointestinkanalen, hvor det i vidt omfang nedbrydes, hvorfor optagelsen formentlig er meget lille [10, 11]. Der findes således p.t. ingen evidens, som taler imod, at amning efter propofoladministration kan genoptages, så snart moderens tilstand tillader det (Tabel 1).

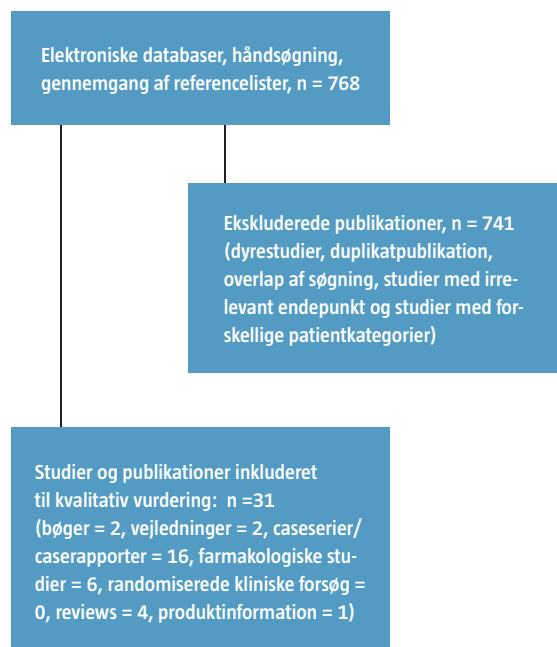
Thiopental er et barbitursyrederivat, der primært anvendes til kortvarig anæstesi eller anæstesiindledning. Plasmakoncentrationen af thiopental falder hurtig efter en bolusdosis på grund af en hurtig redistribution. Stoffet elimineres ved biotransformation i leveren. Gentagne doseringer vil forlænge virkningen.

Efter en induktionsdosis af thiopental vil kun en begrænset mængde overgå til modermælken. Ved en maternal dosis på i gennemsnit 5,0-5,4 mg/kg synes indholdet i etableret ammemælk at stige til et maksimum på 0,9 mg/l ca. fire timer senere og i kolostrum 0,34 mg/l [12]. Mælke/plasmatioen skønnes således til ca. 0,4 for etableret ammemælk og 0,3 for kolostrum. WHO klassificerer thiopental som kompatibelt med amning [13] (Tabel 1).

Ketamin bruges til intravenøs eller intramuskulær

FIGUR 1

Litteratursøgning.



lær anæstesiindledning og til længerevarende anæstesi til hypovolæmiske og cirkulatorisk ustabile patienter. Det har en bifasisk elimination og høj fedtopløselighed. Det har ikke været muligt at finde studier om dette medikament og amning, men ud fra stoffet halveringstid hos raske personer estimeres ketamin til at være umåleligt 11 timer efter dosering [14]. Ved amning herefter skulle barnet således ikke udsættes for nævneværdige mængder af lægemidlet. Ketamin er af WHO vurderet til at være kompatibelt med amning [13] (Tabel 1).

Inhalationsanæstetika

Sevofluran og desfluran er de hyppigst anvendte inhalationsanæstetika i Danmark. Begge er halogene gasser. Der foreligger ingen studier om koncentrationen af sevofluran eller desfluran i modermælk efter anæstesier med disse medikamenter, og den eksisterende viden bygger på gamle studier af halotan, som ikke længere benyttes i Danmark [14, 15]. Både sevofluran og desfluran har en kort halveringstid og findes derfor kun kort tid i moderens blodbane. Det antages derfor, at kun små mængder trænger over i modermælken, og at amning kan genoptages, så snart moderen vågner efter anæstesen, uden behov for udmalkning og kassering af mælken. Grundet lavere blod- og vævsopløselighed og kort halveringstid vil koncentrationen i modermælk formentlig være lavere ved desfluran end ved andre halogene anæstetisgasser [14] (Tabel 1).

TABEL 1

Anbefalinger vedrørende brugen af de enkelte medikamina.

Medikamina	Evidensgrad D ^a	WHO-rekommandation	Lægemiddelkatalogets rekommandation	Vores vurdering
Propofol	Kasuistiske meddelelser	Ikke nævnt	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Thiopental	Kasuistiske meddelelser	Kompatibelt med amning	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Ketamin	Teoretiske overvejelser	Kompatibelt med amning	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Inhalationsanæstetika	Ekstrapolering fra Halotan samt teoretiske overvejelser	Ikke nævnt (Halotan er kompatibelt med amning)	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Morfin	Kasuistiske meddelelser	Kompatibelt med amning ved enkelt dosering. Gentagne doser bør undgås. Barnet bør monitoreres	Må anvendes under visse forudsætninger	Kan anvendes som enkelt dosering, gentagne doser bør undgås
Diazepam	Kasuistiske meddelelser	Kompatibelt med amning i enkelt-dosis. Gentagne doser bør undgås. Barnet bør monitoreres	Må ikke anvendes	Andet benzodiazepin bør om muligt anvendes. Gentagne doser eller høje enkelt doser bør undgås
Petidin	Kasuistiske meddelelser	Kompatibelt med amning i enkelt-dosis. Gentagne doser bør undgås. Barnet bør monitoreres	En enkelt dosis udgør formentlig ingen risiko men ved gentagen dosering frarådes amning	Kan anvendes som enkelt dosering, gentagne doser bør undgås
Kodein	Kasuistiske meddelelser	Ikke nævnt	En enkelt dosis udgør formentlig ingen risiko men ved gentagen dosering frarådes amning	Kan anvendes som enkelt dosering, gentagne doser bør undgås
Fentanyl	Kasuistiske meddelelser	Ikke nævnt	Kan anvendes	Kan anvendes
Sufentanil	Kasuistiske meddelelser	Ikke nævnt	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Remifentanil	Teoretiske overvejelser	Ikke nævnt	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Alfentanil	Kasuistiske meddelelser	Ikke nævnt	Udmalkning og kassering af første portion modermælk	Kan anvendes
Midazolam	Kasuistiske meddelelser	Ikke nævnt	Kan anvendes	Kan anvendes
Triazolam	Teoretiske overvejelser, grad D	Ikke nævnt	Bør ikke anvendes pga utilstrækkelige data	Utilstrækkelige data
Lidokain	Kasuistiske meddelelser	Kompatibelt med amning	Kan anvendes	Kan anvendes
Bupivacain	Kasuistiske meddelelser	Kompatibelt med amning	Kan anvendes	Kan anvendes
Suxametonium	Teoretiske overvejelser	Ikke nævnt	Kan anvendes	Kan anvendes
Rocuronium	Teoretiske overvejelser	Ikke nævnt	Kan anvendes	Kan anvendes
Cisatracurium	Teoretiske overvejelser	Ikke nævnt	Kan anvendes	Kan anvendes

a) Evidens fra ekspertkomiteer, velestimerede autoriteter, enkelttilfælde og små serier.

Muskelrelaksantia

Succinylkolin, rocuronium og cisatracurium er de hyppigst anvendte muskelrelaksantia. Der foreligger ingen studier om disse stoffers passage over i modermælken. Suxamethon hydrolyseres meget hurtigt til en inaktiv metabolit, og det er derfor tvivlsomt, om stoffet overhovedet når over i modermælken [14]. Rocuronium er ved fysiologisk pH ioniseret, hvorfor det formentlig kun er en begrænset mængde, der er tilgængelig for passage over i modermælken. Brugen af rocuronium skønnes derfor at være uden betydning for barnet [14]. Det har ikke været muligt at finde studier, der omhandlede cisatracurium og amning, ej heller via producenten, men ifølge medicin.dk er der ingen hindring for anvendelse under igangværende amning (Tabel 1).

Lokalanæstetika

Lidocain, bupivacain og ropivacain er de hyppigst anvendte lokalanæstetika. For disse stoffer gælder, at de kun genfindes i modermælk i meget lave koncentrationer og menes at være sikre at bruge for ammende mødre [16-18] (Tabel 1).

Opioider

Morfin passerer hurtigt over i modermælken med parallelle koncentrationer/tidskurver i plasma og modermælk [19]. Morfin har forlænget halveringstid og nedsat clearance hos spædbørn < 1 måned [20]. Overordnet betragtes morfin som sikkert at bruge trods igangværende amning, såfremt det drejer sig om engangsdoser eller lave til moderate doser over

en kortere periode [19, 13]. Således genfindes kun ubetydelige mængder morfin og metabolitter i modermælken ved opioidbaseret analgesi efter sectio [21]. Ved gentagne doser over længere tid eller høje doser er der risiko for ophobning af den aktive metabolit morfin-6-glucuronid hos barnet med mulighed for respirationsdepression, nedsat suttekraft, obstipation og sedation [11] (Tabel 1).

Fentanyl er et potent opioid med forlænget halveringstid hos neonatale sammenlignet med hos voksne [22]. Undersøgelser af overførslen af fentanyl har dog kun vist sparsomme koncentrationer i modermælken, hvilket resulterer i et indtag for det ammede barn på under 3% af den vægtjusterede maternelle dosis pr. døgn [23, 9]. Koncentrationen i kolostrum er tilsyneladende noget højere, men på grund af ringe volumen og lav oral biotilgængelighed regnes dette ikke for at være problematisk [24]. Fentanyl betragtes derfor som et sikkert medikament til brug under amning [11, 14, 15, 23] (Tabel 1).

Sufentanil er næsten 1.000 gange mere potent end morfin. Der findes ingen data om intravenøs brug af sufentanil under amning. Ud fra molekylvægten af stoffet er passage over i modermælken forventelig, men den kliniske betydning af dette er ukendt [14]. Efter epidural indgift af en enkelt dosis sufentanil er der ikke fundet spor af stoffet i modermælken [25]. Forsøg med sufentanilindgift som en del af patientkontrolleret epidural analgesi før og efter sectio har dog resulteret i målelige mængder af sufentanil i modermælken, dog uden at man kunne estimere barnets døgn dosis [26]. Plasmakoncentrationen efter intravenøs indgift er formentlig noget højere end efter epidural indgift, hvorfor koncentrationen i modermælken også må forventes at være højere (Tabel 1).

Alfentanil er et fentanylderivat og en ren opioidagonist med hurtig virkning. Alfentanil kan efter maternal dosis genfindes i modermælken op til 28 timer efter administration om end kun i så lave doser, at den kliniske betydning for barnet forventes at være ubetydelig såfremt der er tale om enkeltstående doser til moderen [14, 27, 28] (Tabel 1).

Remifentanil er en fentanyl analog og en ren opioidagonist med en plasmahalveringstid på 3-10 min. Der findes ingen data om brug af remifentanil under amning. Molekylvægten og den høje lipidopløselighed giver formodning om, at passage til modermælken må forventes. Dog vil den kliniske betydning for et ammet spædbarn formentlig ikke være af betydning i betragtning af remifentanils korte plasmahalveringstid [14] (Tabel 1).

Pethidin er en opioidagonist med en aktiv metabolit: norpethidin. Særligt norpethidin ses ved gentagne maternelle doseringer at ophobes i moder-

mælk. Dette sammenholdt med, at både pethidin og norpethidin har lang halveringstid hos neonatale, betyder, at gentagne doser af pethidin må frarådes til ammende kvinder [28]. Ved sammenligning har neonatale, hvis mødre får morfin, mindre påvirket adfærd, end neonatale, hvis mødre får pethidin [29] (Tabel 1).

Codein og dets aktive metabolit morfin-6-glucuronid passerer vanligvis over i modermælk i små mængder [14]. Trods dette er et neonatalt dødsfald beskrevet efter maternelt codeinforbrug gennem længere tid [30]. Efterfølgende undersøgelser viste, at moderen var en såkaldt *ultrarapid metaboliser*, hvilket resulterede i øget omdannelse af codein til morfin. Som følge deraf indeholdt modermælken høje koncentrationer af morfin, som barnet blev udsat for. Det anslås, at ca. 1% af befolkningen i Danmark tilhører denne genotype, hvorimod det er tilfældet hos op mod 29% af etiopere [14]. Codein bruges ofte i kombination med paracetamol for at undgå anden opioidbehandling, men baseret på ovenstående bør længevarende forbrug af codein hos ammende mødre undgås, og selv ved kort tids forbrug (1-2 dage) bør barnet observeres for symptomer på intoksikation. I tvivlstilfælde kan behandling med naloxon forsøges [14] (Tabel 1).

Benzodiazepiner

Diazepam er et anxiolytikum i benzodiazepingruppen. Stoffet har høj lipidopløselighed og lang halveringstid ligesom hovedmetabolitten desmethyldiazepam, og begge passerer derfor over i modermælken [14, 28]. Desuden er det påvist, at 3-5% af kaukasiere er såkaldte *slow metabolisere*, hvilket medfører signifikant højere plasmakoncentration og som følge deraf højere koncentration i modermælken [28]. Sløvhed og vægttab hos barnet er set ved gentagne maternelle doser [14, 28], ligesom man formentlig bør være påpasselig med høje enkeltdoser til ammende patienter [28] (Tabel 1).

Midazolam er et anxiolytikum i benzodiazepin-gruppen. Tilgængelige studier viser, at maternelle enkeltdoser af midazolam resulterer i så lave koncentra-



FAKTABOKS

For størstedelen af de i dag hyppigst anvendte anæstetika er der ingen evidens for skadelig påvirkning af barnet.

Brugen af diazepam, pethidin og codein bør undgås.

Morfin bør kun bruges i lave til moderate doser og kun over kortere tidsforløb pga. risikoen for ophobning af aktive metabolitter.

Den foreliggende evidens er primært baseret på teoretiske overvejelser og kasuistiske meddelelser.

tioner af lægemidlet og den aktive metabolit α -hydroksymidazolam i modermælken, at det er uden betydning for barnet [9, 28, 31] (Tabel 1).

Triazolam er et korttidsvirkende anxiolytikum i benzodiazepingruppen. Der foreligger ingen studier, hvor brugen af triazolam under amning bliver belyst. Molekylvægten af stoffet indikerer, at passage over i modermælken må forventes [14] (Tabel 1).

DISKUSSION

Som det fremgår af ovenstående, er det kun meget få af de lægemidler, vi bruger i anæstesiologisk sammenhæng, der potentielt er problematiske i forhold til igangværende amning. Således er der som hovedregel intet til hinder for, at moderen efter anæstesi genoptager amningen, så snart hendes tilstand tillader det, og der er ingen evidens for, at det bør forudgås af udmalkning og kassering af første portion mælk (Tabel 1).

Det er vigtigt at understrege, at denne artikels konklusioner er baseret på mature, raske spædbørn. Præmature vil ofte have en anden (lavere) tolerans for samt ændret optag og udskillelse af lægemidler.

Brugen af farmaka som diazepam, morfin, pethidin og codein til ammende kvinder bør som vist ovenfor minimeres eller om muligt undlades, såfremt mødrene ønsker hurtig genoptagelse af amningen. Efter maternal indgift af diazepam er der observeret tilfælde af sløvhed og vægttab hos barnet. Endvidere vil op mod 5% af patienterne være *slow metabolisers*, hvilket medfører højere koncentrationer i modermælken. For pethidin og morfin gælder, at stofferne kan anvendes i enkelt dosering, men gentagne doseringer eller høje enkelt doser bør undgås pga. risiko for opbobling af aktive metabolitter hos barnet med risiko for sløvhed eller respirationsdepression.

Den eksisterende evidens på området er primært baseret på kasuistiske meddelelser og i enkelte tilfælde endda kun udtryk for teoretiske overvejelser. Der er således et stort behov for yderligere systematisk forskning i brugen af anæstesimidler til ammende patienter og betydningen heraf for deres spædbørn.

Indtil anden viden foreligger, bør anvendelse af de forskellige farmaka baseres på sund omtanke og uden ukritisk udmalkning og kassering af modermælk. Fordelene ved hurtig genoptagelse af amning postoperativt synes i høj grad at opveje de potentielle ulemper. Mange af de eksisterende vejledninger på området er således ikke evidensbaserede, og der synes ikke at være grundlag for den hidtidige konservative praksis med kassering af modermælk. WHO-rekommandationerne er efter vores opfattelse et bedre bud på en fornuftig praksis end en række andre mere lokale anbefalinger.

KORRESPONDANCE: *Michèle Lefort Sønderskov*, Anæstesiafdeling 4013, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: mlefort@gmail.com

ANTAGET: 23. marts 2011

FØRST PÅ NETTET: 6. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Bennett PN, red. *Drugs and human lactation*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1996.
- Wilson JT, Brown RD, Cherek DR et al. Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:1-66.
- Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:217-40.
- Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clin Pharm* 1991;10:594-624.
- Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R et al. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:369-72.
- Ito S, Koren G. A novel index for expressing exposure of the infant to drug in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:99-102.
- Glader E-L, Spigset O. Amning efter »vanlig narkos« möter inga hinder – inga skäl att pumpa ur och kasta bröstmjölk. *SFAI-Tidningen* 2009;2:74-7.
- Dailand P, Cockshott ID, Didier Lirzin J et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. *Anesthesiol* 1989;71:827-34.
- Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:549-57.
- Biddle C. AANA Journal Course: update for nurse anesthetists – "Is it okay to breast feed my baby after anesthesia?" *AANA Journal* 1994;62:537-44.
- Khiabani HZ, Spigset O. Anestesioprosedyrer og amning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008;128:704-5.
- Anderson 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.
- WHO 2002. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/55732.pdf> 8. november 2010
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2008
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
- Zeisler JA, Garder TD, de Mesquita SA. Lidocaine excretion in breast milk. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:691-3.
- Ortega D, Viviani X, Lorec AM et al. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43: 394-7.
- Matsota PK, Markantonis SL, Fousteri MZ et al. Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:126-9.
- Wittels BK, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neuro behavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990;73:864-9.
- Kadian R. Morphine sulfate. Wilmington DE: Zeneca Pharmaceuticals, Product information, 1997.
- Baka N-E, Bayoumeu F, Boutroy M-J et al. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002;94:184-7.
- Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg* 1986;65:227-37.
- Lauschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 1990;9:336-7.
- Steer RL, Biddle CJ, Marley WS et al. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth* 1992;39:231-5.
- Madej TH, Strunin L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. *Anaesthesia* 1987;42:1156-61.
- Cuypers I, Wiebalck A, Vertommen JD et al. Epidural sufentanil for postcesarean pain: breast milk levels and effects on the baby. *Acta Anaesthesiol Belg* 1995;46:104-5.
- Giesecke A, Rice L, Lipton J. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology* 1985;63: A284.
- Spigset O. Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:94-103.
- Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990;73:864-9.
- Madadi P, Koren G, Cairns J et al. Safety of codeine during breastfeeding. Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007;53:33-5.
- 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.