

Manglende evidens for medicinsk behandling af ammeinsufficiens

Paul Bryde Axelsson¹, Flemming Bjerrum² & Ellen Christine Leth Løkkegaard¹

STATUSARTIKEL

1) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød
2) Gynækologisk Klinik, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V06130415

Sundhedsstyrelsen anbefaler modermælk som den primære ernæringskilde til spædbørn i de første seks levemåneder [1]. Trods deres vilje til at amme udvikles der dog hos nogle mødre ammeinsufficiens, især hos førstegangsfødende, men også hos kvinder, der tidligere har haft dårlige ammeerfaringer, eller hvor barnets evne til at die er mindsket, for eksempel på grund af præmaturitet. Nogle kvinder mangler også tiltro til, at de kan amme og føler sig usikre på, hvor meget modermælk barnet får, hvilket kan resultere i uhensigtsmæssig brug af modermælkserstatning og derved mindre amning. Man har traditionelt forsøgt at afhjælpe dette ved information, undervisning i korrekt ammeteknik og medicinsk behandling.

Medicinsk behandling af ammeinsufficiens har været anvendt igennem 40 år. Flere forskellige præparater har været anvendt, bl.a. syntetisk oxytocin og metoclopramid, der typisk anvendes som antiemetika. Ingen af disse præparater er registreret til anvendelse ved ammeinsufficiens. I de senere år har der været mere fokus på undervisning i bl.a. hud til hud-kontakt, hyppig udmalkning, massage af brystet før amning og anvendelse af brystpumper. I dag tilbydes der ammeundervisning til gravide på mange fødesteder i Danmark. Det øgede fokus på korrekt ammeteknik og effekten heraf har gjort, at der i den kliniske dagligdag er usikkerhed om relevansen af medicinsk behandling af ammeinsufficiens.

MEDICINSK PÅVIRKNING AF MÆLKEPRODUKTION

Umiddelbart efter fødslen er mælkeproduktionen styret af endokrine faktorer som f.eks. prolaktin, men

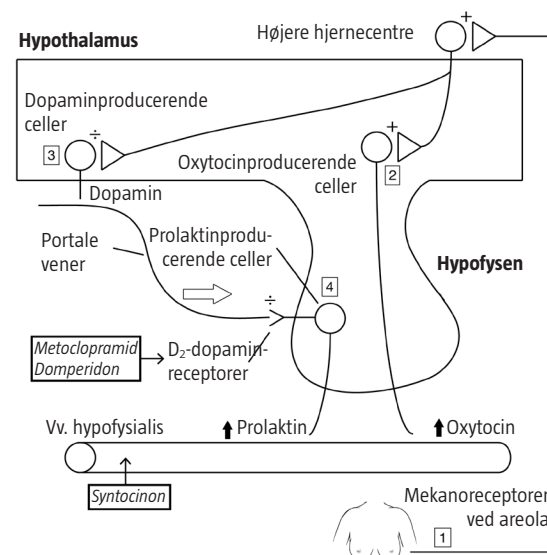


Mælk er godt! (Billedrettigheder: AV-Afdelingen, Nordsjællands Hospital, Hillerød).

påvirkes også af andre faktorer. Prolaktins udskillelse fra hypofysen reguleres af hypothalamus ved en negativ feedbackmekanisme (Figur 1). Hypothalamus udskiller dopamin, som hæmmer laktotrope celler i hypofysen, der derved inhiberer prolaktinproduktionen [2]. Metoclopramid virker bl.a. som en dopaminreceptorantagonist og blokerer dopamins negative effekt på de laktotrope celler, som derved øger serumniveauet af prolaktin. Domperidon er ligeledes et kvalmestillende middel og en dopaminreceptorantagonist, men krydser til forskel fra metoclopramid ikke blod-hjerne-barrieren og udskilles i mindre mængder i mælken [3]. Hypofysen er lokaliseret

FIGUR 1

Nedløbsrefleksens og produktion af hormonerne prolaktin og oxytocin samt den medicinske indvirkning på systemet. 1. Stimulation af areola sender nervesignaler til hjernen. 2. De højere hjernecentre stimulerer (+) oxytocinceller til at producere mere oxytocin og udskille det via hypofysen. 3. De højere hjernecentre hæmmer (-) produktionen af dopamin, som normalt udskilles til de portale vener, som fører til hypofysen. 4. Mindre dopamin betyder mindre hæmning af laktotrope celler i hypofysen, hvilket fører til øget udskillelse af prolaktin til blodet. Metoclopramid og domperidon blokerer D₂-dopaminreceptorer på de laktotrope celler. Syntocinonspray diffunderer hen over slimhinden i næsen til de nærliggende vener og føres videre derfra til sit virkningssted i mammae.



uden for blod-hjerne-barrieren, hvorfor domperidon alligevel kan nå at påvirke dens prolaktinproduktion [4].

Oxytocin dannes i hypothalamus og udskilles fra den posteriore del af hypofysen. Oxytocin stimulerer glatmuskelcellerne, der sidder omkring hver enkelt alveole i mammae, derved skubbes mælken ud af alveolerne og ud i ductus lactiferi. Stimulation af mekanoreceptorer i og omkring areola sender nerveimpulser op til hypothalamus, hvilket fører til øget udskillelse af oxytocin og forårsager således udskillelse af mælk. Dette kaldes ofte nedløbsrefleks. Denne tømning af alveolerne aktiverer prolaktinreceptorene og fjerner den negative lokale effekt af *feedback inhibitor of lactation*-proteiner i mælken. Indirekte fremmer oxytocin således mælkeproduktionen [2].

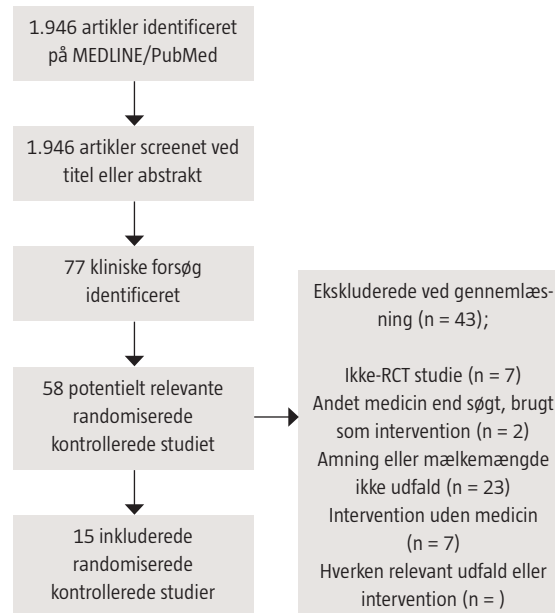
Metoclopramid

I litteraturen er der beskrevet syv dobbeltblindede randomiserede kontrollerede studier (RCT), hvor man har undersøgt anvendelsen af metoclopramid (Figur 2).

I to ældre studier fandt man signifikant effekt af metoclopramid (Tabel 1). Begge studier var små med 13 patienter i hvert, der var ingen beskrivelse af deltagere, og mælkeproduktionen blev målt indirekte ved at veje børnene før og efter amning [6, 7]. I *de Gezelles* studie fra 1983 var der ingen signifikant forskel i S-prolaktinkoncentrationer mellem grupperne ($p = 0,86$), selvom forhøjelse af S-prolaktin skulle være mekanismen bag den øgede mælkeproduktion [6]. I *Kauppilas* studie fra 1985 var det primære effektmål de hormonale ændringer bedømt ved prolaktin- og thyroideahormonniveau, hvorfor man også inkluderede kvinder uden ammeinsufficiens [7]. Man fandt også her en signifikant stigning i prolaktin, men mælkeproduktion før påbegyndelse i behandlingen var lavere i metoclopramidgruppen end i placebo-gruppen, hvilket er relevant, da man målte øgningen i mælkeproduktion i hver gruppe for sig selv. Det forhold tog forfatterne ikke højde for i deres konklusion, som var, at mælkemængden øges ved metoclopramidbehandling. I fem dobbeltblindede RCT af højere kvalitet [5, 8-11] har man ikke kunnet finde forskel mellem resultaterne af behandling med metoclopramid og placebo. Til forskel fra de to tidligere studier blev der i disse fem studier tilbudt undervisning, råd og støtte til alle mødre. Særligt interessant er et studie [9], hvor man inkluderede 57 mødre til præmature børn, der var født før 34. uge. I dette studie var der veldefinerede inklusions- og eksklusionskriterier, grupperne var sammenlignelige på flere parametre, mælkemængde blev målt ved hjælp af brystpumpe, kvinderne fik undervejs støtte af en amme-

FIGUR 2

Litteratursøgning afsluttet den 12. maj 2013 blev udført ved at søge på henholdsvis *metoclopramide*, *oxytocin* eller *domperidone*, kombineret med enten *lactation*, *breastfeeding* eller *galactagogue*. Søgningen blev udført med termerne både som fritekst og MeSH-termer og uden restriktioner.



RCT = randomiseret kontrolleret studie.

specialist, og kompliance blev undersøgt ved at måle metoclopramidniveauet i mælken. Over de første 17 dage post partum fandt man ikke nogen forskel mellem grupperne, der fik henholdsvis placebo og metoclopramid. I to studier, hvor man inkluderede kvinder med ammeinsufficiens ($n = 20$ og $n = 50$), var der god effekt af ammeundervisning og ingen forskel på, om kvinderne fik placebo eller metoclopramid [8, 10].

Domperidon

Der findes tre dobbeltblindede RCT om domperidon (Figur 2). I dem alle fandt man, at domperidon øgede mælkeproduktionen signifikant i forhold til placebo [3, 12, 17].

I det største studie fra 2010 [13] inkluderede man 44 kvinder, der uden at opnå effekt havde været hos en ammespecialist. Man fandt 267% øget mælkemængde hos domperidongruppen i forhold til ved behandlingsstart, hvor der var kun 19% øgning hos placebo-gruppen ($p = 0,005$) ved studiets afslutning. Selve mælkemængden var dog i gennemsnit 380 ml hos kvinderne i domperidongruppen og 250 ml hos kvinderne i placebo-gruppen ved studiets afslutning (52% mere i domperidongruppen). To uger efter stu-

TABEL 1

De randomiserede kontrollerede studier, der findes på henholdsvis metoclopramid, domperidon og syntocinon sammenlignet med placebo (PL). Effekt vises som forhold mellem studiegruppens og PL's slutværdier (med p-værdi) eller som ikkesignifikant effekt (NS).

Reference	Årstal	Patienter, n	Amme-insufficiens	Præterm	Primipara	Fremskaffelse	Målemetode	Under-visning	Effekt
<i>Metoclopramid</i>									
Lewis et al [5]	1980	10 vs. 10 PL	Nej	3 i hver gruppe	Blandet	Amning	Succesfuld amning	Ja	NS
de Gezelle et al [6]	1983	7 vs. 6 PL	Nej	Nej	Ja	Amning	Barnets vægt	–	× 2,0 (0,01)
Kaupilla et al [7]	1985	8 vs. 5 PL	Ja	?	?	Amning	Barnets vægt	–	× 1,2 (0,01)
Seema et al [8]	1997	25 vs. 25 PL	Ja	?	?	Amning	Barnets vægt/succesfuld amning	Ja	NS
Hansen et al [9]	2005	28 vs. 29 PL	Nej	Ja	Blandet	Brystpumpe	Mælkemængde i 17 dage	Ja	NS
Sakha & Behbahan [10]	2008	10 vs. 10 PL	Ja	Nej	Ja	Amning	Barnets vægt efter 15 dage	Ja	NS
Fife et al [11]	2011	10 vs. 9 PL	Nej	Ja	Blandet	Brystpumpe hver 3. time	Mælkemængde i 8 dage	Ja	NS
<i>Domperidon</i>									
Da Silva et al [3]	2001	7 vs. 9 PL	Ja	Ja	Blandet	Brystpumpe	Mælkemængde	Ja	× 2,8 (0,05)
Campbell-Yeo et al [12]	2010	22 vs. 22 PL	Ja	Ja	Blandet	Brystpumpe	Mælkemængde	Ja	× 1,5 (0,005)
Jantarsaengaram & Sreewapa [13]	2012	22 vs. 23 PL	Nej	Nej	Blandet	Brystpumpe og amning	Mælkemængde stikprøve 2 × dgl.	–	× 2,1 (0,003)
<i>Syntocinon</i>									
Huntingford [14]	1961	24 vs. 24 PL	Nej	Nej	Ja	Amning	Barnets vægt på 7. dag	–	× 1,5 (0,001) NS (0,1-0,2) ^a
Ruis et al [15]	1981	8 vs. 4 PL	Nej	Ja (< 38 uger)	Blandet	Brystpumpe	Mælkemængde	–	× 3,9 (0,0002)
Fewtrell et al [16]	2006	27 vs. 24 PL	Nej	Ja (< 35 uger)	Blandet	Brystpumpe hver 3. time	Mælkemængde	Ja	NS

– = ikke nævnt.

DP = domperidon

a) Studiet målte estimeret mælkemængde på syvendagedag, som var signifikant forhøjet i studiegruppen, og børnenes vægt ved udskrivelse, der var ikke signifikant større.

diets afslutning var der ikke signifikant forskel på antal ammende i grupperne: 86,4% i domperidongruppen og 62,5% i placebogruppen ($p = 0,13$).

I et studie fra 2001, hvor man inkluderede 16 patienter [3], var der allerede inden randomiseringen forskel på mælkeproduktion i placebogruppen og domperidongruppen (112 ml i domperidongruppen vs. 48 ml i placebogruppen). Studiet var ellers af et godt design, hvor kvinderne fik undervisning samt anvendte brystpumpe, og deres karakteristika var matchet. Fire ud af 11 kvinder i domperidongruppen droppede ud af studiet.

I et studie af mellemgod kvalitet fra 2012, hvor man inkluderede 45 patienter, der havde fået kejsersnit [13], var undervisning ikke specifikt nævnt, ud over at kvinderne blev opfordret til at amme. Man vurderede effekten ved at måle mælkemængden to gange dagligt i fem dage med en brystpumpe og ikke ved at måle hele mælkemængden pr. døgn.

Der er et større RCT af domperidon på vej; studiet kommer til at inkludere i alt 560 kvinder med ammeinsufficiens [18]. Studiet forventes afsluttet i 2015.

I et ikkeplacebokontrolleret studie fra 2012 [19], hvor man sammenlignede metoclopramid med domperidon (50 kvinder) fandt man, at begge præparater øgede mælkeproduktionen, men man fandt ingen signifikant forskel. Ammespecialister vejledte patienterne under forsøget og gav dem råd og støtte undervejs. Forfatterne nævner selv, at det kan have været med til at øge mælkeproduktionen.

Syntocinon

Der findes i alt tre dobbeltblindede RCT af syntocinon over for placebo (Figur 2). I det nyeste studie fra 2006, hvori man havde fokus på undervisning af alle mødre og hyppige tømninger af brysterne, var der ingen signifikant effekt af syntocinon [16]. Ud af 22 kvinder, der troede, at de fik syntocinon, fik ni (41%) placebo.

I de to ældre studier fra hhv. 1961 og 1981, hvor man fandt effekt af syntocinon, var der intet nævnt om undervisning [14, 15]. Desuden skulle kvinderne i studiet fra 1981 kun bruge brystpumpen fire gange i løbet af ét døgn. Huntingfords studie fra 1961 [14] viste, at syvendagedagsmælkeportioner var større i synto-

cinongruppen ($p < 0,001$) end i placebogruppen, men der var til gengæld ikke signifikant forskel i børnenes vægt ved udskrivelsen ($p = 0,1-0,2$).

DISKUSSION

Forskellen på nyere og ældre studier

Først i de senere år er der kommet fokus på betydningen af ammeteknik og undervisning. Beskrivelse af ammeundervisning har derfor manglet i ældre studier. Det kan muligvis forklare, at man i nyere studier i modsætning til ældre ikke finder nogen øget effekt af medicinsk behandling, når der gives undervisning og instruktion i ammeteknik.

Ældre studier er kendetegnet ved dårlige udfaldsparametre, dårlige målemetoder og små patientgrupper. Der er ofte manglende beskrivelse af hyppighed og længde af hver amning, kalorieindtag, supplerende modermælkserstatning samt vurdering af stressniveau og smerter; alle faktorer, der vides at kunne påvirke amningen. I de nyere studier foretager man oftest sammenligning af materielle karakteristika, såsom paritetet, fødselsmåde, civilstand osv. for at undgå konfundering.

At veje børnene før og efter amning for at måle, om der er sufficient mælkeproduktion, må anses for at være inferiørt i forhold til at måle mælkemængden direkte. Ved at amme børnene i stedet for at bruge mælkepumpe, kan man ikke sikre, at brysterne er tømte ud, og at det i virkeligheden ikke er dårlig ammeteknik, mæthed eller træthed hos barnet, der er skyld i den lavere mælkeproduktion. Et eksempel på dette er studiet af *Huntingford* [14].

Effekten er afhængig af patientgruppen

I nogle studier har man ikke undersøgt behandling af ammeinsufficiens, men snarere effekten på mælkeproduktionen hos kvinder, der ikke oplevede problemer med amning. Det, at medicin kan øge mælkeproduktionen, er ikke ensbetydende med, at kvinder, der oplever ammeinsufficiens, også ville have gavn af behandlingen. Kvinder med allerede etableret mælkeproduktion kan have nemmere ved at øge

mælkeproduktionen end kvinder, hvis mælkeproduktion er insufficient af evt. andre årsager end hormonelle.

Studiernes inklusionskriterier var forskellige, idet der blev fokuseret på kejsersnitpatienter, kvinder, der havde haft præmature fødsler, kvinder med og uden ammeproblemer, førstegangsfødende samt multipara, og interventionerne blev initieret på forskellige tidspunkter og var af varierende længde. Desuden var der forskellige udfald i studierne; den hyppigste var forskel i mælkemængde, men også i børnenes vægtøgning, og om amning blev succesfuldt etableret. Forskellen på studiedesign gør, at det er svært at sammenligne studierne resultater.

Alle tre studier med domperidon viste en gavnlig effekt, på trods af at patienterne var igennem ammeundervisning før behandlingen i to af de nyere studier. Yderligere studier er nødvendige, før man kan anbefale domperidon i tilfælde af ammeinsufficiens, men domperidon er et potentielt alternativ til den nuværende praksis med metoclopramid og syntocinon.

Bivirkninger ved medicinsk behandling

Metoclopramid krydser blod-hjerne-barrieren og har mange, potentielt alvorlige, bivirkninger (agranulocytose, supraventrikulær takykardi, hyperaldosteronisme, malignt neuroleptisk syndrom, ekstrapyramidale gener, tardive dyskinesier og anafylaksi) samt mange mindre alvorlige bivirkninger (depression, hovedpine, træthed og diarré). Formentlig medfører anvendelse af metoclopramid ikke en øget risiko for barnet, selvom den også udskilles i modermælk, da den relative vægtjusterede dosis er ca. 4% [20]. I de nævnte studier er der kun rapporteret om mindre alvorlige bivirkninger hos mødre og ingen hos børnene.

Domperidon krydser ikke blod-hjerne-barrieren og udskilles minimalt i modermælken. Den relative vægtjusterede dosis er mindre end 0,1% [21]. I de studier, som vi har gennemgået, var tør mund den eneste rapporterede bivirkning hos mødre, og der blev ikke rapporteret om nogen hos børnene.

Der findes ikke noget medicin, der er godkendt af Lægemiddelstyrelsen til behandling af ammeinsufficiens, men syntocinon er dog indiceret bl.a. til spændte bryster ved amning.

KONKLUSION

I nyere studier af høj kvalitet har man ikke fundet nogen effekt af hverken metoclopramid eller syntocinon givet samtidig med ammeundervisning. Metoclopramid har bl.a. potentielt farlige, irreversible bivirkninger for moderen, om end de er sjældne. Domperidon har færre alvorlige bivirkninger og har potentielt

FAKTABOKS

Der findes ingen medicin, der er godkendt til behandling af ammeinsufficiens.

Metoclopramid og syntocinon har i nyere studier ikke vis nogen effekt på ammeinsufficiens.

Metoclopramidbehandling kan medføre bivirkninger for moderen.

Domperidon øger muligvis mælkeproduktionen og har færre bivirkninger end metoclopramid.

en gunstig effekt på mælkeproduktionen. I et igangværende stort RCT forventes man at afklare domperidons rolle.

SUMMARY

Paul Bryde Axelsson, Flemming Bjerrum & Ellen Christine Leth Løkkegaard

Pharmaceutical treatment of lactation deficiency lacks evidence
Ugeskr Læger 2014;176:V06130415

In this review we have looked at the evidence for the pharmacological treatment of lactation deficiency. Five RCTs (n = 166) of metoclopramide found no effect on lactation and two RCTs (n = 26) of older date and lesser quality found significant effect. One RCT (n = 51) of syntocinon found no effect on lactation and two older RCTs (n = 60) of lesser quality found significant effect. Three RCTs (n = 105) found significant effect of domperidone on lactation. Education on breastfeeding is important to avoid the need for pharmacological treatment.

KORRESPONDANCE: Paul Bryde Axelsson, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød. E-mail: paulbryde@gmail.com
ANTAGET: 28. november 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Eva Ellegaard Jønsson, Barselsafdelingen, Nordsjællands Hospital, Hillerød, takkes for idé, sparring, diskussion og adgang til billeder.

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Amning. 2010. www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Ernaering/Amning.aspx (13. feb 2013).
2. Riordan J. Anatomy and physiology of lactation. I: Riordan J, red. Breastfeeding and human lactation. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Publishers, 2010:88-94.
3. Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM et al. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001;164:17-21.
4. Nussey S, Whitehead S. The pituitary gland. I: Nussey S, red. Endocrinology: an integrated approach. London: BIOS Scientific Publishers, 2001.
5. Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. Controlled trial of metoclopramide in the initiation of breast feeding. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:217-9.
6. de Gezelle H, Ooghe W, Thiery M et al. Metoclopramide and breast milk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;15:31-6.
7. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S et al. Metoclopramide and breast feeding: efficacy and anterior pituitary responses of the mother and the child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:19-22.
8. Seema A, Patwari AK, Satyanarayana L. Relactation: an effective intervention to promote exclusive breastfeeding. *J Trop Pediatr* 1997;43:213-6.
9. Hansen WF, McAndrew S, Harris K et al. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:383-9.
10. Sakha K, Behbahan AG. Training for perfect breastfeeding or metoclopramide: which one can promote lactation in nursing mothers? *Breastfeed Med* 2008;3:120-3.
11. Fife S, Gill P, Hopkins M et al. Metoclopramide to augment lactation, does it work? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1317-20.
12. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics* 2010;125:e107-14.
13. Jantarsaengaram S, Sreewapa P. Effects of domperidone on augmentation of lactation following cesarean delivery at full term. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:240-3.
14. Huntingford PJ. Intranasal use of synthetic oxytocin in management of breastfeeding. *Br Med J* 1961;1:709-11.
15. Ruis H, Rolland R, Doesburg W et al. Oxytocin enhances onset of lactation among mothers delivering prematurely. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:340-2.
16. Fewtrell MS, Loh KL, Blake A et al. Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F169-74.
17. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S et al. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:281-7.
18. Asztalos EV, Campbell-Yeo M, daSilva OP et al. Enhancing breast milk production with Domperidone in mothers of preterm neonates (EMPOWER trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:87.
19. Ingram J, Taylor H, Churchill C et al. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F241-F245.
20. Damkier P. *Medicin.dk – Emperal*. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/78> (25. apr 2013).
21. Wan EW-X, Davey K, Page-Sharp M et al. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:283-9.