

Kodein och amning



Är kodeinbehandling förenlig med amning?

SVAR: ANNIKA ASPLUND / YLVA BÖTTIGER, Karolic (Stockholm), augusti 2006, Drugline nr 22980

Kodein är en pro-drug som metaboliseras via cytokrom P-450 (CYP) 2D6 till morfin, som svarar för den analgetiska effekten [1]. Cirka 7–10 procent av alla vita saknar CYP2D6 och får ingen analgetisk effekt av kodein [2]. Å andra sidan är en procent av vita och t ex upp till 29 procent av etiopier ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6 och riskerar biverkningar på grund av höga morfinkoncentrationer [3]. Morfin metaboliseras sedan vidare genom glukuronidering [4].

Tillfälligt kodeinintag har tidigare ansetts förenligt med amning [5]. Kodein går över i bröstmjolk, och då det är en svag bas samt ett mycket lipofilt läkemedel är koncentrationerna i mjölk 1,3–2,5 gånger högre än i moderns plasma [6]. Hos två mödrar nåddes den maximala koncentrationen av kodein i bröstmjolk, 455 ng/ml, en timme efter en singeldos av 60 mg kodein. Utifrån detta kan en viktsjusterad barndos beräknas till högst 6,8 procent. Även morfin passerar över i bröstmjolk och har en halveringstid på ca 6 timmar och är detekterbart i 24 men inte 48 timmar [6].

I en annan studie mättes nivåerna av fritt kodein och morfin i bröstmjolk från sju mödrar och plasmanivåerna hos elva



Foto: IBL Bildbyrå

Kodein går över i bröstmjolk, och då det är en svag bas samt ett mycket lipofilt läkemedel är koncentrationerna i mjölk 1,3–2,5 gånger högre än i moderns plasma.

fullgångna spädbarn [7]. Kodeinnivåerna i bröstmjolk varierade mellan 33,8 och 314 ng/ml och morfinnivåerna mellan 1,9 och 20,5 ng/ml. Plasmakodeinkoncentrationerna hos barnen varierade mellan <0,8 och 4,5 ng/ml, medan morfinkoncentrationerna varierade mellan <0,5 och 2,2 ng/ml. Inget av barnen hade någon opiatbiverkan.

Nyligen publicerades dock en rapport om ett dödsfall som misstänks bero på opiattoxicitet hos ett ammat barn [8]. Modern fick höga kodeindoser. Vid sju dagars ålder var barnet somnolent och svårattmat, och vid 14 dagars ålder dog barnet. Morfinkoncentrationerna post mortem var höga (70 mg/ml). Mjölkkoncentrationen var tio gånger högre än vad som tidigare setts. Modern visades vara ultrasnabb metaboliserare av CYP2D6.

Förmågan att metabolisera via CYP2D6 mognar efter födseln. Den är bara ca 9 procent av den vuxnes förmåga under den första levnadsveckan och upp till 24 procent under den andra veckan. De fetala mikrosomerna har 10–20 procent av den vuxnes förmåga att katalysera morfins glukuronidering. Morfin har därför 3–4 gånger så lång halveringstid hos nyfödda som hos vuxna. Förlossningen sätter igång en ökad enzymaktivitet, och vid tre månaders ålder har barnet 30 procent av den vuxnes glukuronideringsförmåga [9, 10].

Sammanfattningsvis kan sägas att enstaka doser av kodein kan användas under amning, men vid långtidsbehandling kan kodein och dess aktiva metabolit morfin ackumuleras hos barnet. Om kodein används under amningsperioden ska barnet observeras med avseende på opiatbiverkningar.

REFERENSER

1. Micromedex Healthcare Series: Thomson Micro-medex, Greenwood Village, Colorado (citerad 2006-08-21) <http://www.thomsonhc.com>
2. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:111-22.
3. Dalén P, Frengell C, Dahl ML, Sjöqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit.* 1997;19(5):543-4.
4. Dollery C, editor. *Therapeutic drugs*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
5. Drugline nr 17412 (år 2001).
6. Findlay JW, DeAngelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;29(5):625-33.
7. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller JL, Brown S. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact.* 1993;9(4):237-40.
8. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368:704.
9. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55:667-86.
10. Spigset O, Hägg S. Analgesics and breast-feeding. Safety considerations. *Paediatr Drugs.* 2000;2(3):223-38.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Hud-dinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbase-rade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu