

**Redaktion**

S. Kreuer, Homburg/Saar  
B. Pannen, Düsseldorf

C.A. Nassen<sup>1</sup> · C. Schaefer<sup>2</sup> · J. Wirbelauer<sup>3</sup> · A. Hömig<sup>4</sup> · P. Kranke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>2</sup> Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

<sup>3</sup> Neonatologie, Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>4</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Katholisches Klinikum Mainz

# Anästhesie und Analgesie in der Stillperiode

## Kriterien der Medikamentenauswahl

**Abhängig von der Pharmakokinetik können Medikamente und deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen und nach oraler Aufnahme ggf. auch einen relevanten Plasmaspiegel beim Säugling erzeugen. Wird während der Stillperiode eine Anästhesie oder Analgesie notwendig, stellt sich die Frage nach der Wahl geeigneter Medikamente.**

### Hintergrund

Stillen ist die natürliche Form der Säuglingsernährung. Durch das Stillen konnten zahlreiche positive Effekte für den Säugling und die Mutter belegt werden [13]. Obwohl einige Substanzen in Fachinformationen und dem Arzneimittelverzeichnis *Rote Liste* mit Kontraindikationen während der Stillzeit versehen sind, müssen diese im klinischen Alltag bei stillenden Müttern oft eingesetzt werden, sodass eine gewisse klinische Erfahrung, auch ohne Zulassung („off label use“), im Umgang mit diesen Substanzen besteht (■ **Tab. 1**).

Durch einen übervorsichtigen Umgang im Sinne einer defensiven Vorgehensweise wird nicht selten von behandelnden Ärzten die Empfehlung ausgesprochen, nach einer Allgemeinanästhesie eine 24-stündige Stillpause einzuhalten und die Muttermilch zu verwerfen oder gar abzustillen, obwohl für einige perioperativ verabreichte Medikamente nachgewiesen werden konnte, dass nur ein sehr

geringer Anteil in die Muttermilch übergeht. Zudem finden sich z. T. noch größere Zeitspannen, innerhalb derer das Stillen nach Herstellerangaben auszusetzen ist. Diese werden dem berechtigten Wunsch nach einer Ernährung des Neugeborenen durch Muttermilch keinesfalls mehr gerecht.

In der Praxis bietet die Homepage des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryotoxikologie in Berlin (<http://www.embryotox.de>) schnelle Hilfe. Hier finden sich Informationen über das Gefährdungspotenzial zahlreicher Medikamente. Da keine randomisierten Studien zur Testung von neuen und auch von bekannten Arzneimitteln an stillenden Müttern und deren Kindern durchgeführt werden können, sind neben dem Erfahrungsschatz – basierend auf Zwischenfallmeldungen – pharmakologische Betrachtungen notwendig, um das Risiko einer Gefährdung für den Säugling durch die über die Muttermilch aufgenommenen Substanzen abzuschätzen.

Bei entsprechendem Plasmaspiegel erreichen Substanzen, meist durch passive Diffusion entlang ihres Konzentrationsgradienten, die Muttermilch. Die Plasmakonzentration einer Substanz ist von der verabreichten Dosis und der Eliminationskinetik abhängig. Der Übertritt in die Muttermilch wird durch niedrige molare Masse, hohe Lipidlöslichkeit, geringe Proteinbindung (da nur der gelöste Teil überreten kann) und einen niedrigen Ionisationsgrad begünstigt. Der pH-Wert der

Muttermilch ist niedriger als der des Plasmas, sodass basische Substanzen leichter in die Muttermilch diffundieren. Durch Protonierung im sauren Milieu der Muttermilch wird die Rückdiffusion im Sinne einer Ionenfalle erschwert.

Das Verhältnis der Konzentration einer Substanz in der Muttermilch zum mütterlichen Plasma ist der sogenannte Milch-Plasma-Quotient (M/P-Quotient). Der effektive Plasmaspiegel beim Säugling wird durch die aufgenommene Menge Muttermilch und die orale Bioverfügbarkeit einer Substanz bestimmt und wird durch weitere Faktoren wie Zeitpunkt der Mahlzeit, Reife des Kindes und Ausscheidungskapazität beeinflusst. Die täglich aufgenommene Menge einer Substanz wird durch seine Konzentration in der Muttermilch bestimmt, die sich aus der Multiplikation von Plasmaspiegel der Mutter, M/P-Quotienten und der Menge der aufgenommenen Milch ergibt, die ca. 150 ml/kgKG/Tag beträgt.

$$\begin{aligned} & \text{Aufgenommene Menge [mg/kg]} \\ &= \text{Plasmaspiegel} \times \text{M/P-Quotient} \times \\ & \text{Volumen Muttermilch} \end{aligned}$$

### Relative Dosis

Um das Expositionsrisiko der Dosis einer Substanz zu beurteilen, wird die relative Dosis berechnet. Diese bezeichnet das Verhältnis von via Muttermilch aufgenommener Menge einer Substanz (pro kgKG des Säuglings) und der Menge, die

zuvor der Mutter appliziert wurde (pro kgKG der Mutter).

Relative Dosis (%)

$$= \frac{\text{Aufgenommene Menge des Säuglings/kgKG}}{\text{Aufgenommene Menge der Mutter/kgKG}} \cdot 100$$

### Prämedikation

Da Midazolam eine kurze Halbwertszeit (HWZ) von 2 h und einen niedrigen M/P-Quotienten von 0,15 aufweist, ist es Mittel der 1. Wahl zur Prämedikation stillender Mütter. Der aktive Metabolit Hydroxymidazolam (HWZ 5 h) konnte ebenfalls in der Muttermilch nachgewiesen werden. Von der verabreichten Menge Midazolam erreichen maximal 0,7% der mütterlichen gewichtsbezogenen Dosis das Kind [21]. Lang wirksame Benzodiazepine mit aktiven Metaboliten sind zur Prämedikation nicht geeignet. Eine sedierende/anxiolytische Prämedikation kann bedarfsadaptiert mit Midazolam erfolgen und stellt in den hierzu üblichen Dosen keine Einschränkung für die Wiederaufnahme des Stillens nach dem Eingriff dar, da es sich um die Gabe einer Einzeldosis und nicht um eine Dauertherapie handelt. Bei wiederholter Gabe bzw. Dauertherapie mit Benzodiazepinen müsste die bei Neugeborenen deutlich längere HWZ beachtet werden.

### Injektionsnarkotika/Hypnotika und Inhalationsanästhetika

Aufgrund ihres lipophilen Charakters besitzen Injektionsnarkotika und Hypnotika einen relativ hohen M/P-Quotienten und gehen schnell vom Plasma in die Muttermilch über. Dieser Vorgang ist reversibel. Aufgrund einer kurzen HWZ und rascher Umverteilung sinkt die Konzentration im Plasma schnell ab, und es kommt zur Rückdiffusion der Hypnotika von der Muttermilch ins Plasma, sodass diese Substanzen nur kurze Zeit in der Muttermilch nachweisbar sind. Bei einer Untersuchung an 5 stillenden Müttern wurde eine Einmalpropofolgabe zur Einleitung einer Allgemeinnarkose verwendet. Innerhalb der nächsten 24 h wurde die Muttermilch gesammelt. Durchschnittlich 0,015% der verabreichten Propofoldosis waren in der Muttermilch nachzuweisen [22]. Verglichen mit

der Propofolmenge, die bei einer Allgemeinanästhesie zur Sectio caesarea via Plazenta in den Kreislauf des Fetus übergeht, ist der mit der Muttermilch aufgenommene Gehalt zu vernachlässigen [17]. Für Thiopental konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die maximale Konzentration nach einer Einleitungs-dosis von 5 mg/kgKG in reifer Milch 0,9 mg/l und im Kolostrum 0,34 mg/l betrug [2]. Obwohl Thiopental bei Neonaten eine längere HWZ besitzt, wird die Aufnahme dieser Mengen als unbedenklich eingestuft [17]. Für Etomidat, (S-)Ketamin und Dexmedetomidin liegen keine Daten bezüglich des Übertritts in die Muttermilch vor. Es wurde bisher aber auch nicht über Nebenwirkungen beim Säugling berichtet, wenn die Mutter nach einer Narkose mit einem dieser Medikamente gestillt hat. Bisher gibt es keine Untersuchung über den Nachweis der aktuell in Deutschland gebräuchlichen volatilen Inhalationsanästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran in der Muttermilch. Aufgrund der Pharmakokinetik dieser Substanzen ist jedoch davon auszugehen, dass nach einer Allgemeinanästhesie nur geringe Mengen in die Muttermilch übertreten [17]. Für Lachgas liegen ebenfalls keine Daten vor. Da Lachgas eine kurze HWZ besitzt, gilt eine Gefährdung für den Säugling als sehr unwahrscheinlich [11].

### Relaxanzien

Alle im klinischen Alltag angewendeten (nichtdepolarisierenden und depolarisierenden) Muskelrelaxanzien haben die strukturelle Eigenschaft, dass sie mindestens eine quarternäre Ammoniumverbindung besitzen, somit eine Polarität aufweisen und nicht lipophil sind. Aufgrund dessen ist die Diffusion größerer Mengen in die Muttermilch als sehr unwahrscheinlich anzusehen [5, 17]. Daten, die diese Überlegung bestätigen, fehlen jedoch. Selbst wenn der Säugling relevante Mengen via Muttermilch aufnehmen würde, ist eine enterale Resorption der Muskelrelaxanzien zu bezweifeln. Der Verzehr von durch Kurare erlegten Tieren führte bei südamerikanischen Indianern auch zu keinen Lähmungserscheinungen.

### Opioide

Fentanyl konnte nach i.v.-Applikation in der Muttermilch nachgewiesen werden. In der 24-h-Milch-Produktion wurden 0,024% der zuvor verabreichten 100- $\mu$ g-Fentanyl-Dosis nachgewiesen [22]. In einer weiteren Studie führte die Gabe von 50–400  $\mu$ g Fentanyl ebenfalls zu keinem signifikanten Übertritt in die Muttermilch [18]. Dies kann durch die kurze HWZ, die 185 min beträgt, und die rasche renale Elimination erklärt werden [8]. Da nur geringe Mengen vom Säugling aufgenommen werden, ist nach Einmalgaben nicht mit einer Beeinträchtigung zu rechnen. Nach epidural verabreichtem Fentanyl konnten keine Verhaltensauffälligkeiten der Säuglinge beobachtet werden [3]. Weder epidural verabreichtes Fentanyl noch Sufentanil wurden im Kolostrum detektiert [20]. Untersuchungen über den Nachweis von Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil und Piritramid in reifer Muttermilch wurden bisher nicht durchgeführt. Aufgrund der HWZ von Sufentanil (164 min) und Alfentanil (98 min) ist davon auszugehen, dass nur geringe Mengen dieser Substanzen in die Muttermilch übergehen. Remifentanil wird mit einer HWZ von 3–10 min als sichere Substanz angesehen. Eine Gefährdung für den Säugling kann ausgeschlossen werden. Eine Stillpause nach Einzelgaben von Piritramid ist aufgrund klinischer Erfahrung nicht notwendig.

Bei wiederholten Pethidingaben höherer Dosierung wurden neurologische Auffälligkeiten der Säuglinge beobachtet [29]. Eine mögliche Kumulation von Pethidin und seinem Metaboliten Norpethidin sollte beachtet werden. Stillende Mütter sollten somit keine Pethidindauermedikation erhalten; Einzeldosen erfordern aber keine Stillpause. Eine Studie konnte zeigen, dass Oxycodon in die Muttermilch übergeht. Hierbei erhielten 50 stillende Mütter in den ersten 72 h nach Sectio caesarea Oxycodon zur postoperativen Analgesie. Die maximale gemessene Oxycodonkonzentration der Muttermilch betrug 168 ng/ml. Dies entspricht einer relativen Dosis von ca. 3%. Es konnte jedoch nur im Plasma eines Neugeborenen Oxycodon bestimmt werden. Die Autoren der Studie sind der Ansicht, dass die Einnahme

me von Oxycodon bis zu 72 h nach Sectio caesarea nur ein geringes Risiko für den Säugling darstellt, da in diesem Zeitraum lediglich geringe Mengen an Muttermilch aufgenommen werden [28].

Im Zusammenhang mit Codein gibt es den dokumentierten Todesfall eines gestillten Säuglings, dessen Mutter analgetisch mit Codein behandelt wurde [19]. Codein ist ein Pro-Drug, das zu einem geringen Anteil im menschlichen Körper mithilfe von CYP2D6 zu Morphin metabolisiert wird und über Morphin den größten Teil seiner Wirkung entfaltet. Pharmakogenetisch gibt es individuelle Unterschiede bei der Verstoffwechslungsrate von Codein (CYP2D6-Polymorphismus). Es sind Menschen mit hoher Stoffwechselrate („ultrarapid metabolizer“) bekannt, die nach Codeineinnahme in größeren Mengen Morphin erzeugen. Bei kontinuierlicher Codeingabe werden schnell toxische Morphinkonzentrationen erreicht. Im oben beschriebenen Todesfall handelte es sich bei der Mutter nachweislich um einen „ultrarapid metabolizer“. Nach tagelanger Codeineinnahme stieg die Morphinplasmakonzentration der Mutter so stark an, dass sich klinische Zeichen einer Opioidintoxikation manifestierten. Da die Mutter weiterhin stillte, kam es über die Muttermilch zur letalen Intoxikation des Säuglings durch Morphin. Aufgrund dieser pharmakogenetischen Besonderheit sollte Codein während der Stillzeit nur in Einzeldosen und bei guter Beobachtung des Säuglings verabreicht werden.

## Lokalanästhetika

Bei der Durchführung einer Regionalanästhesie muss bedacht werden, dass ein Teil des Medikaments nach Resorption die Blutbahn erreicht und somit einen Plasmaspiegel erzeugt. Es liegt ein Fallbericht vor, bei dem eine stillende Mutter mit Mitralklappenprolaps antiarrhythmisch mit einer kumulativen Dosis von 965 mg Lidocain behandelt wurde. Die Konzentration im Plasma betrug 2 mg/l und in der Muttermilch 0,8 mg/l (entsprechend einem M/P-Quotienten von 0,4). Die relative Dosis wurde mit 1,8% angegeben [32]. Andere Untersuchungen nach epiduraler Lidocainapplikation gaben Plasmaspiegel

von 1,19–3,1 mg/l an [17]. Die vom Säugling oral aufgenommene Menge Lidocain liegt unter 1% der von Pädiatern zur antiarrhythmischen Therapie von Kindern angegebenen Dosierung. Da die orale Bioverfügbarkeit von Lidocain nur etwa 30% beträgt, ist nicht von einer Gefährdung des Säuglings auszugehen. Im Rahmen einer kontinuierlichen Epiduralanästhesie mit Bupivacain zur Sectio caesarea wurden nach 2, 6 und 12 h die Konzentrationen von Bupivacain im Plasma und der Muttermilch bestimmt. Geringe Bupivacainmengen konnten in der Muttermilch nachgewiesen werden; die gestillten Neugeborenen zeigten 24 h nach der Geburt keine Auffälligkeiten [23]. In einer weiteren Studie erhielten Patientinnen eine geburtserleichternde epidurale Analgesie mit Bupivacain oder Ropivacain. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe (ohne analgetische Therapie) wurden bei den Neugeborenen keine negativen Effekte festgestellt [9]. Es ist ohnehin davon auszugehen, dass der Säugling bei einer Epiduralanästhesie im Rahmen einer Sectio caesarea mehr Regionalanästhetika über die Plazenta aufnimmt als postnatal durch die Muttermilch [10]. Aufgrund der klinischen Erfahrung kann Bupivacain als sicheres Lokalanästhetikum in der Stillzeit angesehen werden.

Für Mepivacain, Prilocain, Articain und Procain liegen keine Daten, die während der Stillzeit erhoben wurden, vor. Bei Lokalanästhetika mit kurzer HWZ (Mepivacain) oder hoher Proteinbindung (Articain) sollte unter pharmakologischen Gesichtspunkten nur ein geringer Teil die Muttermilch erreichen. Prilocain sollte wegen der möglichen Methämoglobinbildung in größeren Dosen vermieden werden. Eine Spinalanästhesie unter Einsatz vergleichsweise geringer Dosen (z. B. 3 ml 2%iges hyperbares Prilocain) scheint aufgrund pharmakologischer Überlegungen und klinischer Erfahrung keine Stillpause zu erfordern.

## Nichtopioidanalgetika

Ibuprofen und Paracetamol sollten als Nichtopioidanalgetika der 1. Wahl eingesetzt werden [17, 29]. Die in der Muttermilch nachgewiesene Menge Paracetamol ist zu gering, um bei Säuglingen einen ef-

Anaesthesist 2014 · 63:415–421  
DOI 10.1007/s00101-014-2311-1  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

C.A. Nassen · C. Schaefer · J. Wirbelauer · A. Hönig · P. Kranke

## Anästhesie und Analgesie in der Stillperiode. Kriterien der Medikamentenauswahl

### Zusammenfassung

Valide Informationen aus größeren klinischen Studien über den sicheren Einsatz von Anästhetika und Analgetika während der Stillzeit sind so gut wie nicht vorhanden und beschränken sich oft auf Fallberichte oder Untersuchungen an kleinen Kollektiven. Angaben der Herstellerfirmen über die Verwendung der Medikamente sind aus haftungsrechtlichen Gründen restriktiv und häufig mit Gegenanzeige oder Kontraindikation für die Stillzeit versehen. Trotz fehlender Zulassung müssen diese Medikamente gleichwohl täglich bei stillenden Müttern eingesetzt werden. Der vorliegende Beitrag vermittelt einen Überblick darüber, welche Erkenntnisse und klinische Erfahrungen es im Hinblick auf die Pharmakotherapie bei stillenden Müttern, insbesondere bezüglich der im Rahmen einer Anästhesie verabreichten Substanzen, gibt.

### Schlüsselwörter

Muttermilch · Säugling, Neugeborenes · Postoperative Periode · Halbwertszeit · Medikamentenassoziierte Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen

## Anesthesia and analgesia in the lactation period. Criteria for drug selection

### Abstract

There is no sound information concerning the safe and correct use of analgesics and anesthetics during the lactation period based on studies with a large sample size. Available information is limited to case studies and small sample observations. As a result, information given by the drug manufacturers about the use of drugs during the lactation period is often restrictive or contains contraindications for the lactation period. Although some drugs are not officially licensed for use during lactation they need to be administered in daily (off-label) use. This review gives an overview about the recent knowledge and clinical experience concerning the perioperative use of anesthetics and analgesics during breast feeding.

### Keywords

Breast milk · Infant, new born · Postoperative period · Half life · Drug-related side effects and adverse reactions

**Tab. 1** Informationen zur Anwendung von Anästhetika, Opioiden und Muskelrelaxanzien bei stillenden Müttern

Wirkstoff	Rote Liste	Fachinformation	Schaefer et al. [27]	Klinische Empfehlung
Thiopental (z. B. Trapanal 0,5 g <sup>®</sup> )	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Thiopental geht in die Muttermilch über“	„Thiopental ist in der Muttermilch bis zu 36 h nach der Injektion nachweisbar. In dieser Zeit sollte auf das Stillen verzichtet werden“	„Nach i.v. Verabreichung von 5 mg/kg Thiopental ... M/P-Quotient ca. 0,5, wurden in der Milch maximal 0,9 µg/ml gemessen. Demnach erhält ein voll gestillter Säugling 0,14 mg/kg oder etwa 2–3% der i.v. verabreichten gewichtsbezogenen mütterlichen Dosis. Realistisch sind aber eher weniger als 0,1% mit der auf die Narkose folgenden ersten Stillmahlzeit“ (S. 606)	Keine Stillpause
Propofol (z. B. Propofol 1%/2% MCT Fresenius <sup>®</sup> )	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Substanz geht in die Milch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Mütter sollten für 24 h nach der Anwendung von Propofol das Stillen unterbrechen und die Muttermilch verwerfen“	„Untersuchungen an stillenden Müttern haben gezeigt, dass Propofol in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Frauen für 24 h nach der Anwendung von Propofol nicht stillen. Die während dieser Zeit gebildete Milch sollte verworfen werden“	„Propofol (M/P-Quotient ca. 1) erscheint nur in geringer Menge im Kolostrum, wenn es zur Einleitung einer Sectio gegeben wird ... Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass ein Säugling mit einer Mahlzeit nicht mehr als 1% der gewichtsbezogenen mütterlichen Dosis über die Milch erhält“ (S. 606)	Keine Stillpause
Midazolam (z. B. Dormicum <sup>®</sup> )	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Nach Midazolamgabe sollte 24 h nicht gestillt werden“		„Einzelgaben von Benzodiazepinen wie z. B. Midazolam zur Einleitung einer Anästhesie, erfordern keine Einschränkung des Stillens“ (S. 696)	Keine Stillpause
Fentanyl (z. B. Fentanyl <sup>®</sup> -Janssen 0,1 mg)	<b>Kontraindikation</b> „Substanz geht in die Milch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekanntgeworden; kein Stillen vor Ablauf von 24 h nach Fentanylgabe“	„Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann Sedierung und/oder Atemdepression beim Säugling hervorrufen. Daher sollen Frauen bis mindestens 24 h nach der letzten Applikation von Fentanyl nicht stillen“	„Fentanyl und Sufentanil sind während des Stillens die Opioid-Analgetika der Wahl. Eine Kurzzeittherapie scheint unproblematisch und eine Stillpause nicht notwendig zu sein“ (S. 604)	Keine Stillpause
Sufentanil (z. B. Sufenta epidural <sup>®</sup> )	<b>Kontraindikation</b> „Sufentanil wird in der Muttermilch ausgeschieden. 24 h nach der Anästhesie kann wieder gestillt werden“	„Sufentanil wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher ist Sufentanil bei stillenden Müttern kontraindiziert. Unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten kann vierundzwanzig Stunden nach dem Ende einer Narkose wieder mit dem Stillen begonnen werden“	Siehe Fentanyl	Keine Stillpause
Remifentanil (Ultiva <sup>®</sup> )	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Milch übergeht. Stillen ist nach Verabreich. von Remifentanil für 24 h zu unterbrechen“	„Es ist nicht bekannt, ob Remifentanil in die Muttermilch übergeht ... Stillende Frauen sollten darauf hingewiesen werden, das Stillen nach Verabreichung von Remifentanil für 24 h zu unterbrechen“	„Es gibt keine Daten zum Übergang in Muttermilch, bei der kurzen HWZ ist allerdings nur ein geringes Risiko für gestillte Säuglinge zu erwarten“ (S. 604)	Keine Stillpause
Piritramid (z. B. Dipidolor <sup>®</sup> )	<b>Kontraindikation</b> „Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Milch übergeht. Das Stillen frühestens 24 h nach der letzten Gabe wieder aufnehmen“	„Das Stillen soll während der Behandlung mit Piritramid unterbrochen und frühestens 24 h nach der letzten Piritramidgabe wieder aufgenommen werden“	„Zum Übergang von Piritramid liegen keine Daten vor ... Einzelgaben von Piritramid stellen keine Stilleinschränkung dar“ (S. 605)	Keine Stillpause

**Tab. 1** Informationen zur Anwendung von Anästhetika, Opioiden und Muskelrelaxanzien bei stillenden Müttern (Fortsetzung)

Wirkstoff	Rote Liste	Fachinformation	Schaefer et al. [27]	Klinische Empfehlung
<b>Rocuronium</b> (z. B. Esmeron®)	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung bei stillenden Frauen vor. Andere Arzneimittel dieser Stoffgruppe werden nur in geringem Maße über die Muttermilch ausgeschieden und vom gestillten Kind resorbiert“	„Es ist nicht bekannt, ob Esmeron in die Muttermilch übertritt. In Tierstudien fanden sich unbedeutende Mengen von Esmeron in der Muttermilch. Esmeron sollte stillenden Frauen nur dann verabreicht werden, wenn es der behandelnde Arzt nach Risikoabwägung für indiziert hält“	„Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ sind quaternäre Ammoniumverbindungen, die aufgrund ihrer geringen Lipophilie kaum in die Milch übergehen dürften und praktisch nicht intestinal resorbiert werden: Seit langem ist bekannt, dass der Verzehr von mit Curare-Pfeilen erlegtem Wild keine toxischen Symptome verursacht“ (S. 589)	Keine Stillpause
<b>Suxamethoniumchlorid</b> (z. B. Lysthenon 1%®)	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Da Übergang in Muttermilch und Auswirkung auf Säugling nicht bekannt“	„Es ist nicht bekannt, ob Suxamethonium in die Muttermilch übertritt und welche Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten sind. Daher sollte Lysthenon 1% während der Stillzeit nicht angewendet werden“	Keine Angaben	Keine Stillpause
<b>Sevofluran</b> <b>Isofluran</b> <b>Desfluran</b>	<b>Strenge Indikationsstellung</b> „Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Milch übergeht“		„...im Zusammenhang mit anderen Inhalationsanästhetika wie Desfluran, Enfluran, Isofluran und Sevofluran wurde nicht über unerwünschte Wirkungen beim Säuglingen berichtet“	Keine Stillpause

HWZ Halbwertszeit.

fektiven Plasmaspiegel erreichen zu können [7]. Nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen und Diclofenac besitzen eine hohe Proteinbindung und geringe Fettlöslichkeit. Ihr pH-Wert ist deutlich niedriger als der pH-Wert der Muttermilch. Aufgrund dieser Eigenschaften ist der Übertritt in die Muttermilch erschwert. Die vom Säugling mit der Muttermilch aufgenommene Menge Ibuprofen reicht nicht aus, um nachteilige Effekte zu erzielen [31]. Bei einer Patientin mit Diclofenacdauermedikation von 150 mg/Tag wurden 100 µg/l Diclofenac in der Muttermilch gemessen. Für den Säugling entspricht dies in etwa einer täglich aufgenommenen Menge von 0,03 mg/kgKG Diclofenac [30]. Diclofenac stellt bei kurzzeitiger Anwendung somit eine Alternative zu Ibuprofen dar. Für Acetylsalicylsäure konnte ein nachteiliger Effekt auf die gestillten Kinder gezeigt werden [1]. Nach Einnahme einer Acetylsalicylsäureinzeldosis (650 mg) konnten in 24 h produzierter Muttermilch 9–21% der eingenommenen Menge nachgewiesen werden [6]. Eine andere Arbeit beschreibt nach Einzeldosen von 500–1500 mg Acetylsalicylsäure deutlich geringere Spiegel

in der Muttermilch, wodurch etwa maximal 15% der gewichtsbezogenen antipyretischen Säuglingsdosis erreicht werden [14]. Aufgrund der langen HWZ, Kumulationsgefahr bei wiederholter Einnahme, Blutungsgefahr durch Thrombozytenaggregationshemmung, Verdrängung des Bilirubins aus der Proteinbindung und daraus resultierendem Kernikterus sowie der Gefahr eines Reye-Syndroms sollten zur postoperativen Analgesie andere Nichtopioidanalgetika bevorzugt eingesetzt werden. Einzelgaben der selektiven Zykllooxygenase (COX)-2-Inhibitoren Celecoxib und Parecoxib scheinen während der Stillzeit unbedenklich zu sein [12, 24], sollten aber aufgrund mangelnder Erfahrung und den vorhandenen Alternativen nicht 1. Wahl sein. Zur Einnahme von Metamizol in der Stillzeit liegen nur wenige Daten vor. Metamizol und seine Metaboliten erreichen einen M/P-Quotienten von ca. 1. Aufgrund hoher Serumspiegel beim Säugling [34] und eines dokumentierten Falls, bei dem Zyanoseanfälle eines Säuglings nach Metamizoleinnahme der Mutter beobachtet wurden [26], sollte Metamizol während der Stillzeit nur in Ausnahmefällen ver-

abreicht werden. Einzeldosen erfordern aber keine Stillpause.

## Antiemetika

Zur antiemetischen Therapie und Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen („postoperative nausea and vomiting“, PONV) werden u. a. Antihistaminika, Prokinetika, Glukokortikoiden und Setrone eingesetzt. Die am häufigsten verwendeten Substanzen werden im Folgenden besprochen: Das Antihistaminikum Dimenhydrinat wird seit vielen Jahren als Antiemetikum eingesetzt. Bisher gibt es keine Daten, die gegen den Einsatz von Dimenhydrinat sprechen [13]. Metoclopramid wirkt prokinetisch über die gastrale D<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade. Neben seiner Funktion als Antiemetikum wird Metoclopramid während der Stillzeit zur Unterstützung der Milchproduktion als Dauermedikation in einer Dosierung von bis zu 3-mal 15 mg/Tag eingesetzt [33]. Bei dieser Indikationsstellung betrug die mit der Milch aufgenommene Metoclopramidmenge laut einer Untersuchung maximal 4,8% der gewichtsbezogenen Kinderdosis [15]. Metoclopra-

mid kann daher während der Stillzeit eingenommen werden. Untersuchungen zu Dexamethason und zur Stoffgruppe der Setrone, wie z. B. Ondansetron, liegen nicht vor. Die Verabreichung von Einzeldosen ist möglich und erfordert keine Stillpause [16].

### Antibiotika

Abhängig vom operativen Eingriff wird perioperativ häufig die prophylaktische Einmalgabe eines Antibiotikums („single shot“) verabreicht. Penizillinderivate und ältere Cephalosporine wie Cefuroxim werden nur in geringer Menge vom Säugling über die Muttermilch aufgenommen (etwa 1% der therapeutischen Dosis, [4]). Sie gehören in der Stillzeit zu den Antibiotika der Wahl und können ohne Stilleinschränkung verabreicht werden.

Metronidazol geht in die Muttermilch über und kann beim Säugling bis zu 20% der gewichtsbezogenen therapeutischen Dosis erreichen. Nennenswerte Nebenwirkungen wurden allerdings nicht beobachtet. Vereinzelt kam es, wie auch bei anderen Antibiotika, zu einer weicheren Stuhlkonsistenz der Säuglinge [25].

### Weitere in der Anästhesie verwendete Medikamente

Es ist unklar, ob Atropin in die Muttermilch übertritt. Nach Einzelgaben im Rahmen einer Narkose muss das Stillen nicht unterbrochen werden. Auf anticholinerge Symptome des Säuglings sollte geachtet werden. Es existiert keine Untersuchung, die eine Stillpause nach Antagonisierung einer Muskelrelaxation mit Neostigmin oder Pyridostigmin fordert. Zu Physostigmin und Sugammadex liegen keine dokumentierten Erfahrungen vor. Gleichwohl wurde und wird Sugammadex in einigen Institutionen regelhaft im Kontext einer Allgemeinanästhesie bei Kaiserschnittentbindung zur Reversierung der rocuroniuminduzierten Blockade eingesetzt. Ein Übertritt größerer Mengen von Sugammadex in die Muttermilch ist aufgrund der hohen molaren Masse und der hydrophilen Außenseite des Moleküls unwahrscheinlich.

### Praktisches Vorgehen

Unmittelbar vor Verabreichung der Prämedikation sollte der Säugling gestillt werden, um die Stillpause so kurz wie möglich zu halten. Um längere Operationszeiten zu überbrücken, kann dem Säugling bis zum Erreichen einer „Stillfähigkeit“ durch die Patientin (Mutter) selber zuvor abgepumpte Muttermilch verabreicht werden. Die Mutter kann wieder stillen, sobald sie ausreichend wach ist, um das Kind selbst anzulegen.

Bedarfsadaptiert kann die Mutter eine anxiolytische/sedierende Prämedikation mit Midazolam erhalten. Zur Einleitung der Narkose kann Propofol (oder Thiopental) injiziert werden. Bei entsprechender Indikation können auch Etomidat, S-Ketamin bzw. Ketamin angewendet werden, ohne dass eine längere Stillpause einzuhalten ist. Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie kann mit einem volatilen Narkosegas oder Xenon erfolgen. Einmalgaben von Fentanyl und Sufentanil sind unbedenklich. Aufgrund der kurzen HWZ eignet sich Remifentanyl zur weiteren intraoperativen Analgesie. Denkbar ist auch die Durchführung einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl, da bei Zurückhaltung gegenüber einer prophylaktischen Antiemetikagabe die TIVA mit einer reduzierten PONV-Inzidenz assoziiert ist. Neben Piritramid bieten sich zur postoperativen Analgesie v. a. Ibuprofen und Paracetamol an. Regionalanästhesieverfahren, insbesondere die Spinalanästhesie (niedrige Mengen an Lokalanästhetika), sind ebenfalls zur Anästhesieführung geeignet. Besteht die Notwendigkeit einer postoperativen antiemetischen Therapie, können Dimenhydrinat und Metoclopramid, aber auch Setrone und eine antiemetisch wirksame Kortikoiddosis (Einmalgaben) verabreicht werden. Unter Berücksichtigung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verabreichten Medikamente und Verwendung von Medikamenten, die aufgrund langjähriger Erfahrung als sicher eingestuft werden, kann das Stillen unmittelbar nach Durchführung einer Allgemeinanästhesie wieder begonnen werden, sobald die Mutter dazu selbst in der Lage ist.

### Fazit

**Wenn auch für die Stillperiode die offizielle Zulassung vieler Medikamente fehlt, besteht notwendigerweise doch eine gewisse Erfahrung mit zahlreichen in der Anästhesie eingesetzten Substanzen. Zur Durchführung einer Regional- oder Allgemeinanästhesie sollten die in der Stillzeit als sicher geltenden Medikamente vorrangig eingesetzt werden. Aufgrund pharmakologischer Überlegungen sind Substanzen mit kurzer HWZ zu bevorzugen. Unter Beachtung dieser Aspekte kann nach Durchführung einer Allgemeinanästhesie das Stillen zeitnah – wenn die Schwangere sich wieder in der Lage dazu sieht – wieder aufgenommen werden. Bei sorgfältiger Wahl der geeigneten Medikamente bedarf es keiner Stillpause und schon gar nicht des Abstillens.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. P. Kranke**  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie,  
Universitätsklinikum Würzburg  
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg  
Kranke\_P@ukw.de

### Einhaltung der ethischen Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Nassen, C. Schaefer, J. Wirbelauer, A. Höning und P. Kranke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. American Academy of Pediatrics Committee On Drugs (2001) Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108:776–789
2. Andersen LW, Qvist T, Hertz J, Mogensen F (1987) Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:30–32
3. Beilin Y, Bodian CA, Weiser J et al (2005) Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology* 103:1211–1217
4. Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al (2005) The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit* 27:499–502
5. Berlin CM Jr (1981) Pharmacologic considerations of drug use in the lactating mother. *Obstet Gynecol* 58:175–235

6. Berlin CM Jr, Pascuzzi MJ, Yaffe SJ (1980) Excretion of salicylate in human milk. *Clin Pharmacol Ther* 27:245–246
7. Berlin CM Jr, Yaffe SJ, Ragni M (1980) Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1:135–141
8. Bower S, Hull CJ (1982) Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 54:871–877
9. Chang ZM, Heaman MI (2005) Epidural analgesia during labor and delivery: effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding. *J Hum Lact* 21:305–314 (quiz 315–309, 326)
10. Datta S, Camann W, Bader A, Vanderburgh L (1995) Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 82:1346–1352
11. Hale TW (1999) Anesthetic medications in breastfeeding mothers. *J Hum Lact* 15:185–194
12. Hale TW, McDonald R, Boger J (2004) Transfer of celecoxib into human milk. *J Hum Lact* 20:397–403
13. Ito S, Lee A (2003) Drug excretion into breast milk – overview. *Adv Drug Deliv Rev* 55:617–627
14. Jamali F, Keshavarz E (1981) Salicylate excretion in breast milk. *Int J Pharm* 8:285–290
15. Kauppila A, Arvela P, Koivisto M et al (1983) Metoclopramide and breast feeding: transfer into milk and the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 25:819–823
16. Kranke P (2012) PONV-Prophylaxe in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Kranke P, Eberhart L (Hrsg) *Übelkeit und Erbrechen in der perioperativen Phase (PONV)*. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 112–121
17. Lee JJ, Rubin AP (1993) Breast feeding and anaesthesia. *Anaesthesia* 48:616–625
18. Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF (1990) Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 9:336–337
19. Madadi P, Ciszowski C, Gaedigk A et al (2011) Genetic transmission of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) ultrarapid metabolism: implications for breastfeeding women taking codeine. *Curr Drug Saf* 6:36–39
20. Madej TH, Strunin L (1987) Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. *Anaesthesia* 42:1156–1161
21. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE (1990) Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 30:787–793
22. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ et al (2006) Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 79:549–557
23. Ortega D, Viviand X, Lorec AM et al (1999) Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:394–397
24. Paech MJ, Salman S, Ilett KF et al (2012) Transfer of parecoxib and its primary active metabolite valdecoxib via transitional breastmilk following intravenous parecoxib use after cesarean delivery: a comparison of naive pooled data analysis and nonlinear mixed-effects modeling. *Anesth Analg* 114:837–844
25. Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, D'Arcy PF (1988) Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. *Br J Clin Pharmacol* 26:45–51
26. Rizzoni G, Furlanut M (1984) Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyrone. *Hum Toxicol* 3:505–507
27. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (2012) Analgetika, Opiate und Anästhetika. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg) *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. Elsevier, München, S 595–613
28. Seaton S, Reeves M, Mclean S (2007) 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* 47:181–185
29. Spigset O, Hagg S (2000) Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2:223–238
30. Todd PA, Sorkin EM (1988) Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 35:244–285
31. Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG, Naylor AJ (1982) Lack of ibuprofen secretion into human milk. *Clin Pharm* 1:457–458
32. Zeisler JA, Gaarder TD, De Mesquita SA (1986) Lidocaine excretion in breast milk. *Drug Intell Clin Pharm* 20:691–693
33. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C et al (2010) Safety and efficacy of galactagogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci* 13:162–174
34. Zylber-Katz E, Linder N, Granit L, Levy M (1986) Excretion of dipyrone metabolites in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 30:359–361

## Selten aber bedeutsam: Krankheitsbilder, die Sie kennen sollten

Erkrankungen, die trotz ihrer Seltenheit mit einer gewissen Regelmäßigkeit in der stationären und ambulanten inneren Medizin vorkommen, sollten jedem Mediziner ge-



läufig sein. Vermeiden Sie diagnostische oder therapeutische Fallstricke, die zu einer Verschleppung der Diagnosestellung oder zu therapeutischen Fehl-

entscheidungen führen können durch die Lektüre der folgenden Beiträge, publiziert in *Der Internist* 10/2013:

- Kardiologische Krankheitsbilder
- Gastroenterologische Krankheitsbilder
- Hämatookologische Krankheitsbilder
- Endokrine Krankheitsbilder
- Krankheitsbilder in der Pneumologie

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 36,- EUR zzgl. Versandkosten bei

**Springer Customer Service Center**  
Kundenservice Zeitschriften

Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

E-Mail: [leserservice@springer.com](mailto:leserservice@springer.com)

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.

Weitere Infos unter [springermedizin.de/eMed](http://springermedizin.de/eMed).