

Apné hos nyfödd

När är risken över om modern fått opioid under förlossningen?

MAGNUS LICHTENSTEIN, med lic, sjukhus, Trollhättan
överläkare, barn- och ungdoms- magnus.lichtenstein@
kliniken, Norra Älvsborgs läns- vregion.se

Att ge en opioid till modern i analgetiskt syfte under förlossningen är en av de mest etablerade och välkända metoderna för smärtlindring i modern obstetrik [1]. Direkta effekter på det nyfödda barnet är välkända sedan decennier, men allvarliga effekter (livshotande påverkan) är ovanliga och beror i så fall på andningsdepression hos barnet [1-3].

Det nyfödda barnet kan förhållandevis lätt utveckla apné av farmaka, till exempel opioider. Om barnet är övervakat och misstanke om andningsdepression har uppkommit är tillståndet väl behandlingsbart och en apné inte livshotande. Om barnets apné däremot uppkommer oväntat och utan strukturerad observation kan händelsen vara ödesdiger. Ett flertal studier av effekter (andningsdepression inkluderad) av farmaka på det nyfödda barnet publicerades under framför allt 1970- och 1980-talen [1-4].

Även allvarliga effekter av transplacentärt överförd opioid har beskrivits [5]. Ett flertal fallbeskrivningar finns som gäller nyfödda som ammas och där mödrarna medicinerat med till exempel kodein. Barnen har i några av dessa fall utvecklat apné, även med letalt förlopp [6].

Det finns också rapporter om att naloxon givit god effekt på andningen hos nyfödda som drabbats av andningsdepression då modern behandlats med till exempel petidin timmarna före partus [2, 7, 8]. Effekterna var dock mest påtagliga vid kort duration (<4 timmar) mellan tidpunkten då opioiddosen gavs till modern och barnets födelse [1, 9, 10].

Här beskrivs två fall där nyfödda fick apné som krävde återupplivning och intensivvård. I båda fallen fanns stark misstanke om orsakssamband mellan moderns analgesi (opioid) och barnets kollaps. Eftersom det hade gått relativt lång tid mellan tidpunkten då mödrarna gavs opioid och barnets födelse var apnéerna överraskande och därmed livshotande.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1: pojke född i januari 2009. Modern var i detta fall en frisk, normalviktig kvinna, 1-gravida, 0-para, utan känd överkänslighet. På grund av sannolik vattenavgång utan värkar i 1,5 dygn togs modern in för induktion i graviditetsvecka 40 + 1. Hon inducerades med dinoproston. Efter cirka 12-16 timmar fick hon smärtsamma sammandragningar och fick i smärstillande syfte först 1 gram paracetamol, därefter akupunktur, följd av ketobemidon (Ketogan Novum) 5 mg intramuskulärt. Det senare gav god smärstillande effekt. Bensylpenicilin gavs på grund av långvarig vattenavgång före partus. Förlossningen fortsatte på normalt sätt med »normala övervakningsparametrar«. Mot slutet gavs lustgas.

»I båda fallen fanns stark misstanke om orsakssamband mellan moderns analgesi (opioid) och barnets kollaps.«

Pojken föddes i partus normalis, 5 timmar och 40 minuter efter moderns ketobemidondos. Apgarpoäng 9-10-10. Lindrig metabol acidosis noterades med pH i navelartär på 7,18, basöverskott (BE) -15 mmol/l, och i navelven pH 7,2, BE -15 mmol/l. Vid efterskötningen 1 timme efter förlossningen antecknade barnmorskan: »Barnet knorrar sedan födelsen, rosa, fin och pigg.« 15 minuter senare skrev barnmorskan: »Kollega hittar barnet livlöst och blekt, akutlarmar. Startar hjärtmassage och ventilering direkt.« Först tre minuter efter påbörjad hjärt-lungräddning noterades hjärtverksamhet. Ett par minuter senare fick barnet naloxon intramuskulärt, vilket ledde till tonusökning och begynnande egenandning (narkosläkares muntliga besked), och cirka 5 minuter senare gavs naloxon intravenöst med tydlig andningsstimulerande effekt. Cirka 20 minuter efter att återupplivningen inleddes hade spontanandning etablerats. Första pH 6,84, och BE -26 mmol/l, i perifer ven noterades cirka 12 minuter in i förloppet. Barnet uppvisade övergående ljusstela pupiller och initialt påtaglig irritabilitet. Kylbehandling (33,5 graders rektaltemperatur i 3 dygn) påbörjades cirka 2 timmar efter att man inlett återupplivningen.

Kliniskt sågs några misstänkta mindre kramper när barnet var 10 timmar, inget säkert konvulsivt på CFM (cerebral function monitor) eller EEG. Barnet hade inga stora problem med cirkulation eller diures. Respiratorbehandling kunde avvecklas efter 1,5 dygn, och det kliniska förloppet var mycket gynnsamt. Vid utskrivningen amrades barnet fullt ut och uppvisade normal neurologi, normalt EEG och normal hjärnstamsaudiometri. Förutom en liten blödning i nära anslutning till cerebellums utsida (troligen inte signifikant) bedömdes även MR hjärna i samband med utskrivningen som normal. Den kliniska uppföljningen vid 10 månaders ålder bedömdes som helt utan anmärkning, men ytterligare uppföljning planerades.

Fall 2: pojke född i februari 2002. Modern var frisk och graviditeten bedömdes som helt normal. Pojken föddes i vecka 38 + 5 i partus normalis. Apgarpoäng 8-9-10. NavelsträngspH uppmättes till 7,19, BE -6 mmol/l. Knappt 7 timmar före partus fick modern 75 mg petidin intramuskulärt. Barnet bedömdes initialt som opåverkat. 50 minuter efter partus hittades barnet med apné och långsam bradykardi. Naloxon gavs under återupplivning, vilket gav en påtaglig effekt på andning och tonus. Barnet utvecklade sedan persisterande pulmonell hypertension och hypoxisk ischemisk encefalopati grad 2 under fortsatt intensivvård. Vid uppföljningen konstaterades att det kliniska förloppet varit gynnsamt med normal neurolo-

■ sammanfattat

Här beskrivs två fall där spädbarn hittats nästan livlösa cirka 1 timme efter födseln. Båda barnen bedömdes initialt pigga och opåverkade.

Mödrarna hade fått ketobemidon respektive petidin cirka 6 respektive 7 timmar före partus. Barnen började andas efter behandling med naloxon.

Efter en tids intensivvård hämtade sig barnen, och båda har klarat sig utan neurologiska sequelae.

Någon annan medicinsk förklaring än misstänkt samband med moderns opioidmedicinering har inte framkommit.

Att barn kan reagera med andningsdepression post partum sedan opioider givits till modern timmarna före partus är väl känt, men frågan är om det finns något säkert tidsintervall?

Ett svar ges under vinjetten Läkemedelsfrågan i denna tidning.

gisk och somatisk utveckling. Någon medicinsk förklaring till barnets apné gick inte att fastställa, men det fanns misstankar om opioideffekt på grund av moderns medicinering.

DISKUSSION

Det finns mycket stor erfarenhet av att ge generell opioidanalgesi till mödrar under förlossning. Allvarliga akuta effekter på barnet uppstår högst undantagsvis, men det är samtidigt väl känt att nyfödda kan drabbas av andningsdepression och annan påverkan (till exempel sugovillighet) på grund av transplacentärt överförd opioid [1-4].

Det är också känt att nyfödda är mer benägna att drabbas av apné tillbud på grund av farmaka (till exempel opioider) än äldre barn och vuxna [11].

De två fallbeskrivningarna exemplifierar hur en opioid som givits till mödrar relativt långt före partus (6-7 timmar) under vissa förutsättningar skulle kunna orsaka livshotande apné tillstånd hos i övrigt friska nyfödda barn. Barnen uppfattades initialt som opåverkade och hölls under normal observation av föräldrar och personal den första timmen efter förlossningen. I båda dessa fall har man dock inte kunnat säkerställa ett samband mellan moderns opioidmedicinering och barnets apné tillbud.

Alternativa förklaringar till dessa fall av apné tillbud/cirkulationskollaps är till exempel infektion, metabola tillstånd (såsom hypoglykemi), arytmi (till exempel lång QT-syndrom), medfödda CNS-sjukdomar eller hypoxi (pulmonella eller kardiella orsaker). I de aktuella fallen gav dock laboratoriefynd respektive kliniska fynd inte grund för att misstänka något av dessa tillstånd. Multifaktoriella orsaker till CNS-depression (inklusive hypoxi) kan i efterhand inte helt uteslutas, men även då kan en eventuell opioideffekt vara en delförklaring. Barnens fulla tillfrisknande och bibehållna hälsa under en uppföljningstid talar också emot alternativa orsakssamband.

Naloxon gav en tydlig andningsstimulerande effekt på båda barnen men har inte visats ha effekt i fall då det inte rör sig om en opioidorsakad andningsdepression [10,12]. Ett av barnen

»... nyfödda är mer benägna att drabbas av apné tillbud på grund av farmaka (till exempel opioider) än äldre barn och vuxna.«

utvecklade persisterande pulmonell hypertension, en inte ovanlig komplikation vid livlöshetstillstånd med acidosis hos nyfödda. Det behöver således inte föreligga något direkt samband mellan orsaken till apné tillståndet och den pulmonella hypertensionen. Inga läkemedelskoncentrationer i serum har uppmätts från vare sig barnen eller mödrarna i de två fallen. De serumkoncentrationer av opioid som rapporterats från nyfödda är vanligen ungefär desamma som för deras mödrar; aktiva metaboliter kan ligga högre och uppstå senare i förloppet [8, 10, 12].

I de aktuella fallen föddes båda barnen med en lätt metabol acidosis (mätt i navelsträngsblod), vilket kan ha bidragit till en förhöjd serumkoncentration av opioid. Det finns inga rapporter om apné tillbud hos nyfödda där en opioid givits så lång tid (6-7 timmar) före partus. Det farmakologiska utlåtandet vad gäller dessa två fall (se Läkemedelsfrågan, sidan xxxx i detta nummer av LT) ger dock visst stöd för att man kan tänka sig att det under specifika förutsättningar, och med beaktande av tidsintervall, skulle kunna uppstå sådana effekter.

Sammanfattningsvis är sambandet mellan den opioid som gavs till modern under förlossningen och de livshotande apné tillbuderna hos barnen någon timme efter partus sannolikt, men inte säkerställt, i de beskrivna fallen. Den farmakologiska genomgången stärker misstanken om att även långa intervaller mellan moderns opioidanalgesi och barnets födelse kan vara förenliga med denna allvarliga biverkan. Barn som inte övervakas kan i sådana fall befinna sig i en utsatt situation. Frågan är om barnen bör observeras på ett mer omfattande och formaliserat sätt än vad som nu är regel?

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSLISTA

- Mattingly JE, D'Alessio J, Ramathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. *Paediatr Drugs*. 2003;5(9):615-27.
- Reynolds F, Sharma SK, Seed PT. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. *BJOG*. 2002;109(12):1344-53.
- Rooth G, Lysikiewicz A, Huch R, Huch A. Some effects of maternal pethidine administration on the newborn. *Br J Obstet Gynaecol*. 1983;90(1):28-33.
- Nissen E, Widström AM, Lilja G, Matthieson AS, Uvnäs-Moberg K, Jacobsson G, et al. Effects of routinely given pethidine during labour on infants' developing breastfeeding behaviour. Effects of dose-delivery time interval and various concentrations of pethidine/norpethidine in cord plasma. *Acta Paediatr*. 1997;86(2):201-8.
- Refstad SO, Lindbæk E. Ventilatory depression of the newborn of women receiving pethidine or pentazocine. A double-blind comparative trial. *Br J Anaesth*. 1980;52(3):265-71.
- Naumburg EG, Meny RG. Breast milk opioids and neonatal apnea. *Am J Dis Child*. 1988;142(1):11-2.
- Brice JE, Moreland TA, Walker CH. Effects of pethidine and its antagonists on the newborn. *Arch Dis Child*. 1979;54(5):356-61.
- Herschel M, Khoshnood B, Lass NA. Role of naloxone in newborn resuscitation. *Pediatrics*. 2000;106(4):831-4.
- Kuhnert BR, Kuhnert PM, Tu AS, Lin DC. Meperidine and normeperidine levels following meperidine administration during labor. II. Fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(8):909-14.
- Moreland TA, Brice JE, Moham-dee O, Walker CH. The influence of dose-delivery time interval on neonatal plasma pethidine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983;62(6):549-53.
- Koren G, Butt W, Chinyanga H, Soldin S, Tan YK, Pape K. Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *J Pediatr*. 1985;107(6):963-7.
- Tomson G, Garle RI, Thalme B, Nisell H, Nylund L, Rane A. Maternal kinetics and transplacental passage of pethidine during labour. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(5):653-9.

Vad är på gång?

Alla aktuella disputationer på Lakartidningen.se/disputationer

Utmanande saklig

Läkartidningen