

Paracetamol till barn och gravida – försiktighetsprincipen bör råda

Var återhållsam med paracetamol medan riskerna för ADHD och astma utreds



INGE AXELSSON, professor emeritus, barnläkare, Östersunds sjukhus; Mittuniversitetet, Östersund inge.axelsson@miun.se

Under 2012 köptes det ut 122 000 000 definierade dygnsdoser av paracetamol i Sverige [1]. Flera nya studier pekar på att exponering för paracetamol under fosterlivet eller spädbarnstiden ökar risken för astma och neuropsykologiska problem senare under barnaåren. Jag diskuterar här balansen mellan nytta och skada hos barn av paracetamol (acetaminophen i amerikansk litteratur).

Smärtstillande och febernedsättande

Paracetamol stillar smärta effektivt och ger sällan biverkningar i dosen 10–15 mg/kg kroppsvikt $\times$ 4 i högst 1 vecka. Dubbel dos ger troligen inte bättre smärtlindring [2] och kan vara toxisk.

Paracetamol sänker effektivt temperaturen hos ett barn med feber, och barnet blir i ca 31 procent av fallen piggar men får mer sällan ökat välbefinnande (20 procent) eller ökad lust att dricka (12 procent) (publicerad metaanalys av studier av Kramer et al [3] och Gupta et al [4]). Dessa data är väl förenliga med min erfarenhet av flera decenniers arbete inom akut pediatrik.

År 1927 fick Julius Wagner-Jauregg Nobelpriset i fysiologi eller medicin sedan han botat patienter från syfilis genom att höja kroppstemperaturen med hjälp av malariaparasiter. Att feber kan vara bra mot infektioner visste vi tills vi på 1960-talet gjorde en omvärdering som knappast var evidensbaserad: feber blev farlig och skulle bekämpas [5]. Vi vet inte om feber är nyttig [6–8], men in vitro-studier och djurstudier har visat att antibiotika bekämpar bakterier effektivare vid febertemperaturer [5].

Paracetamol sänker temperaturen vid både svåra och lindriga infektioner; det kan därför inte användas för att skilja farliga infektioner från ofarliga [9].

Neuropsykologiska skador – möjligen

Under det senaste året har fyra studier

(en djurexperimentell och tre epidemiologiska) starkt misstankarna om att exponering av foster eller spädbarn för paracetamol kan ge neuropsykologiska skador.

Forskare vid Uppsala universitet undersökte hur nyfödda möss påverkades av 1 eller 2 doser paracetamol (mätt i mg/kg kroppsvikt en hel respektive en dubbel dygnsdos för människa, enligt Fass). De möss som hade fått paracetamol hade som vuxna fler avvikelser, tex svårare att lära sig hitta i en labyrint, än de möss som fått placebo [10].

En forskargrupp i Oslo har följt en stor kohort barn ($n=48\,631$) från fosterstadiet. En studie gjordes på samkönade syskonpar, där bara det ena syskonet exponerats för paracetamol som foster [11]. När barnen var 3 år besvarade föräldrarna en enkät, som visade att barn som exponerats prenatalt under ≥ 28 dagar (oftast i korta perioder) hade 50–70 procent ökad förekomst av avvikande motorik, beteende och/eller temperament jämfört med syskonet. Att ibuprofen inte påverkade utvecklingen talar mot att sambandet orsakats av störfaktorer. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA förväntas inom kort

publicera en granskning av denna och andra studier av paracetamol.

När paracetamol infördes mot smärta vid omskärning av nyfödda pojkar ökade förekomsten av autism och autismspektrumtillstånd i USA:s delstater och i flera länder i proportion till andelen omskurna pojkar [12] enligt en ekologisk studie med lågt bevisvärde.

En registerstudie av 64 322 danska barn visade att om mammorna ätit paracetamol under graviditeten ökade risken i ett dos-responsförhållande för barnen att vårdas på sjukhus för hyperaktivitet, medicineras med AD-



Misstankarna om att exponering för paracetamol hos foster eller spädbarn kan ge neuropsykologiska skador har stärkts. Foto: Steve Horrell/SPL/IBL

HD-mediciner eller visa ADHD-beteende [13].

I en kommenterande ledare ansåg man att framtida forskning skulle använda sknaturliga, experimentella studieupplägg, exempelvis studier av syskon med olika antenatal exponering. Ledaren lyfte även fram djurstudiers betydelse [14]. Viberg et al [10] och Brandlistuen et al [11] har just gjort sådana studier, vilka tydligen inte var kända när kommentaren skrevs.

Sammanfattningsvis finns måttlig evidens för att paracetamol prenatalt och neonatalt kan ge störningar i barnets neuropsykologiska utveckling.

Möjligt samband paracetamol–astma

En stor randomiserad studie visade att barn som fått paracetamol vid feber hade signifikant mer astmabesvär 1 månad därefter än de som fått ibuprofen [15]. I en metaanalys [16] och en senare svensk studie [17] var paracetamol till den gravida kvinnan associerat med måttligt ökad risk för astma hos barnet. Metaanalysen var inte höggradigt signifikant (95 procents konfidensintervall 1,02–1,44; 1,00 = ingen skillnad).

En rad fakta styrker emellertid sambandet mellan paracetamol och astma. Observationsstudier har visat starkt samband, och sambanden är samstämmiga i olika åldrar, länder och kulturer.

SAMMANFATTAT

Paracetamol är ett av våra mest använda läkemedel med drygt 120 miljoner sålda dygnsdoser i Sverige 2012.

Paracetamol sänker febern effektivt hos barn, men förbättrar sällan välbefinnande eller intag av dryck.

Flera nya studier pekar på ett möjligt samband mellan exponering av foster och spädbarn för paracetamol och ökad risk för astma och ADHD senare under barnaåren.

Gravida och spädbarn bör enligt gällande riktlinjer använda paracetamol för kort tids behandling av smärta, men inte av feber.

FAKTA 1. Rekommendation för barn

Rekommendationer från Folkhälsomyndigheten 2014 (fd Smittskyddsinstitutet) till primärvården för paracetamol till barn [27]. Liknande rekommendationer har publicerats i »Rikshandboken för barnvårdscentraler» (2013) [28] och i »Vårdguiden 1177.se» (2013) [29] för föräldrar.

»Hög feber i sig är inte farlig, men orsaken kan vara farlig. Tappa inte fokus genom att försöka sänka temperaturen utan fokusera på allmäntillstånd och status. Att ett barn blir piggare av febersänkning är ingen garanti för att det inte är en allvarlig infektion. Föräldrar bör vara restriktiva med att ge febernedsättande till barn under sex månader som har feber av okänd orsak utan att först kontakta vården. Febernedsättande läkemedel förebygger inte feberkramp.»

Likasa finns ett dos-responsförhållande, och bruket av paracetamol och astmaepidemin ökade samtidigt och följdes åt på samma sätt i olika länder. Det finns både en dubbelblindad randomiserad, kontrollerad studie (se ovan) och en trovärdig biologisk förklaring (utarmning av glutation i luftvägarnas slemhinna) [18, 19].

Sammanfattningsvis finns det måttlig evidens för att foster eller spädbarn som exponeras för paracetamol löper ökad risk för astma under förskoleåren.

Sämre antikroppssvar vid vaccination

I studier har paracetamol försämrat antikroppssvaret vid vaccination [20], ökat risken för död hos vuxna intensivvårdspatienter [21, 22] och förlängt utlösningen av virus. Paracetamolbehandlingen har också gjort patienten pigg och social så att fler människor riskerar att smittas av influensavirus [23].

Behandling av feber kan ge fel fokus

Ett inlägg i Journal of Pediatrics har en träffande rubrik: »Suppressing childhood fever with antipyretics: inducing a false sense of security» [7]. Effektiv behandling av feber kan göra att familjen inte söker vård i tid eller att sjuksköterskan inte ringer på jourläkaren [24] [opubl data].

Signifikant ökning av testisretention

Tre studier har visat en lätt men signifikant ökning av kryptorkism (retentio testis) hos pojkar där modern intagit svaga analgetika, främst paracetamol, under graviditeten [25].

Frågor som bör studeras

Brittiska gynekologer tycker att gravida kvinnor kortvarigt kan medicinera med paracetamol mot smärta, men varnar för att använda paracetamol som »a life-style 'feel-better' factor» [26].

FAKTA 2. Råd till gravida

Rekommendationer från Vårdguiden för paracetamol till gravida [30].

»Det är bra att undvika värkmedicin om du kan (---) Du kan ta tabletter mot huvudvärk vid enstaka tillfällen, men undvik dem som innehåller acetylsalicylsyra. Läkemedel som bygger på substansen paracetamol anses ofarliga vid graviditet. Har du låg feber kan du avvakta. Stiger febern bör du ta febernedsättande.»

Vi bör bekämpa feberfobi hos föräldrar, sjuksköterskor och läkare. Det är viktigare att hitta orsaken till febern och eventuellt behandla den än att behandla symtomet feber.

Medicinering bör styras av bästa tillgängliga evidens och försiktighetsprincipen – primum non nocere (först av allt, skada inte). Svenska rekommendationer för användning av paracetamol till barn (Fakta 1) följer dessa principer. Råden till gravida (Fakta 2) är också kloka, men gynekologer bör överväga att stryka meningen »Stiger febern bör du ta febernedsättande».

Tyvärr finns inga alternativa smärtstillande läkemedel som är klart säkrare än paracetamol.

Ska vi avråda från att ge paracetamol till spädbarn och små barn med astma eller ADHD i familjen? Ska vi vid något tillfälle avstå från att behandla smärta med paracetamol? Det är frågor som vi bör undersöka under de närmaste åren.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ Tillägg sedan kommentarens tillkomst:

Den europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för riskbedömning av biverkningar (PRAC) har bedömt att två epidemiologiska studier (Brandlistuen, et al. Int J Epidemiol. 2013;42(6):1702-13; Liew, et al. JAMA Pediatr. 2014;168(4):313-20) inte bevisade ett orsaksamband mellan paracetamol prenatalt och avvikelser i nervsystemets utveckling (a causal relationship between paracetamol exposure during pregnancy and neurodevelopmental disorders cannot be established). Därför står rekommendationerna fast: dvs om indikation finns, kan man använda paracetamol under graviditet men i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid. De två epidemiologiska studierna diskuteras i kommentaren här. PRAC:s och min bedömning är välförenliga, men jag tycker att man ska trycka på att paracetamol ska användas mot smärta, inte mot feber.

European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 5-8 May 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/06/WC500169468.pdf

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Läkemedel – statistik för år 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. Artikelnr 2013-3-21.
2. Nord M, Böttiger Y. Inget stöd för »dubbel» dos av paracetamol. Läkartidningen. 2009;106(18-19):1288.
3. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Bräuer R, et al. Risk and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. Lancet. 1991;337:591-4.
4. Gupta H, Shah D, Gupta P, et al. Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo controlled trial. Indian Pediatr. 2007;44(12):903-11.
5. Young PJ, Saxena MK, Beasley RW. Fever and antipyresis in infection. Med J Aust. 2011;195(8):458-9.
6. Purssell E, While AE. Does the use of antipyretics in children who have acute infections prolong febrile illness? A systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2013;163:822-7.e1-2.
7. Cann SAH. Suppressing childhood fever with antipyretics: inducing a false sense of security. J Pediatr. 2013;163(6):1796-7.
8. Williams C, Roland D. Does the use of antipyretics prolong the duration of fever or illness? Arch Dis Child Educ Pract Ed. Epub 21 jan 2014.
9. King D. Does a failure to respond to antipyretics predict serious illness in children with a fever? Arch Dis Child. 2013;98:644-6.
10. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, et al. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. Toxicol Sci. 2014;138(1):139-47.
11. Brandlistuen RE, Yström E, Nulman I, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. Int J Epidemiol. 2013;42(6):1702-13.
12. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. Environ Health. 2013;12:41.
13. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr. 2014;168(4):313-20.
14. Cooper M, Langley K, Thapar A. Antenatal acetaminophen use and attention-deficit/hyperactivity disorder: an interesting observed association but too early to infer causality. JAMA Pediatr. 2014;168(4):306-7.
15. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, et al. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. Pediatrics. 2002;109(2):E20.
16. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy. 2011;41(4):482-9.
17. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. Acta Paediatr. 2011;100(12):1567-71.
18. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy. 2010;40(1):32-41.
19. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. Pediatrics. 2011;128:1181-5.
20. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. Lancet. 2009;374:1339-50.
21. Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. Surg Infect (Larchmt). 2005;6(4):369-75.
22. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. Crit Care. 2012;16(1):R33.
23. Earn DJD, Andrews PW, Bolker BM. Popula-

■ KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

- tion-level effects of suppressing fever. *Proc Biol Sci.* 2014;281:20132570.
24. Hultér Åsberg K. Svenska barn ska inte behöva dö i streptokockinfektion. *Läkartidningen.* 2012;109(47):2164-5.
25. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1191-201.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chemical exposures during pregnancy: dealing with potential, but unproven, risks to child health. Scientific Impact Paper No. 37. London: RCOG; 2013.
27. Norman C, Axelsson I (red). Tecken på allvarlig infektion hos barn. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2014.
28. Ekholm L, Feber, I. Rikshandboken Barnhälsovård [citerat 1 mar 2014]. <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Allmant/Feber/>
29. Rindforth Gillgren M (red). Feber hos barn. 1177 Vårdguiden. <http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Feber-hos-barn>
30. Rindforth Gillgren M (red). Läkemedel och graviditet. 1177 Vårdguiden. <http://www.1177.se/Tema/Gravid/Graviditeten/Halsa-under-graviditeten/Lakemedel-och-graviditet/>