

Paracetamol til børn: Dosis og bivirkninger.



Forskningsopgave ÅN 22, sommer 2014

**Jeppe Bohl Larsen
Jacob Breining
Carsten Pedersen**

Vejleder: Bo A. Christensen

Baggrund og formål	3
Metode	4
Studier om dosering (dosis respons).....	5
Pediatric Dosing of Acetaminophen	5
Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery.....	8
Acetaminophen Pediatric Dose Selection: Caregiver Satisfaction Regarding the Antipyretic Efficacy of Acetaminophen in Children	11
Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial	11
Bivirkninger ved brug af paracetamol	13
Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated with Liver Injury in Children: A Systematic Review	13
Danske anbefalinger.....	14
Paracetamoldosering til børn – anderledes end til voksne	14
Paracetamol til børn: Fortsat sikkert - men med omtanke.....	15
Konklusion	16
Slutnoter	18

Baggrund og formål

Paracetamol er det hyppigst brugte antipyretiske og analgetiske lægemiddel mod svage smerter i Danmark. Midlet har været brugt verden over i mere end 50 år og er velundersøgt i mange forskellige patientgrupper og aldre. Det er generelt betragtet som værende sikkert at bruge i terapeutiske doser og med få bivirkninger. De mest alvorlige bivirkninger er leverpåvirkning med forhøjede leverenzzymer, samt udvikling af astma, påvirkning af knoglemarv og anafylaksi. Påvirkning af knoglemarv og anafylaksi er dog meget sjældne, ifølge produktresuméet under 0,01%. Udviklingen af astma er endnu ikke endeligt belyst.

Under vores virke som hospitalslæger er vi stødt på flere forskellige retningslinjer i forhold til dosering af paracetamol til børn. Dette har vakt vores undren og er baggrunden for at gå dybere ned i dette emne.

Hvem	Per oralt mg/kg	Rektalt mg/kg	Maks. døgndosis mg/kg
Pædiatrisk, AUH ¹	12,5	12,5	50
Øre-næse-hals, AUH ¹	15-22,5	15-22,5	60-90
Ortopæd., AUH ¹	15	20	60-80
Organ, AUH ¹	*	*	*
Rheumato. AUH ¹	*	*	*
Region Midt ¹	*	*	*
Pro.medicin.dk	12,5	12,5	50
Pædiatrisk selskab	*	*	*
Vejledning IRF ²	10-15	20	35-90
WHO ³	15		60-90

Tabel 1: Anbefaling for paracetamol dosering, *=ingen guidelines/instrukser

Som det fremgår af tabel 1 varierer dosis fra 50-90 mg/kg/døgn både ved oral og rectal administration på forskellige afdelinger alene i Århus.

Formålet med denne opgave er blandt andet, at belyse evidensen for de tilsyneladende meget forskellige paracetamoldoseringer, som er anført ovenfor. Altså at kigge nærmere på dosis-respons, samt finde dokumentation for sikkerheden ved høje doseringer. Således ønsker vi også at belyse, om der kunne være rationale for at ændre på gældende retningslinier – det gælder sig både i hospitals- og praksisregi.

Metode

Vi lavede en litteratursøgning på PubMed/MEDLINE.

Her søgte vi på ordene: 'pediatric' AND 'acetaminophen' kombineret med 'dose' OR 'response' OR 'administration'. Hvilket gav i alt 504 artikler.

For at indsnævre søgningen filtrerede vi efter følgende: 'clinical trial', 'review', 'systematic review', 'published in the last 10 years', 'human'. Disse ord blev udvalgt, da vi gerne ville se på den nyeste litteratur og kun på data fra humane studier.

Således endte vi op med i alt 114 artikler. Disse 114 artikler blev gennemgået i første omgang på overskrift og derefter på abstract. En stor del af disse studier kiggede på NSAID og/vs paracetamol og blev derfor frasorteret. Andre havde kun meget lidt med paracetamol at gøre og derfor ikke relevante for vores opgave. Vi endte i første omgang op med 12 relevante artikler, som dog efter grundigere gennemlæsning blev reduceret til 4 stk. Dog supplerede vi disse 4 artikler med 2 artikler ældre end 10 år, som vi kunne se havde været vigtige i forhold til retningslinjer for dosering af paracetamol, da der ofte var refereret til disse i nyere studier.

Derudover har vi søgt på relevante instrukser på afdelinger i Region Midt, anbefalinger fra IRF samt WHO og giftlinjen samt Ugeskrift for Læger. Dette for at få indblik i både regionale, nationale og internationale retningslinjer

Desuden har vi haft en mailkorrespondance med formand for pædiatrisk selskab. Hun var så venlig at henvise til en enkelt artikel, som heldigvis allerede var blandt vores udvalgte artikler.

Vi har som led i afgrænsningen af vores opgave valgt at fokusere alene på den feberned-sættende effekt. Dette har vi gjort af følgende årsager. Det er nemt og enkelt at måle en temperaturnedsættelse og der er tale om en objektiv værdi. Dermed er fejlkilderne og fortolkningsfejlene som udgangspunkt mindre.

Som regel når man måler smertestillende effekt anvender man f.eks. en numerisk rang skala alternativt visuel analog skala. Dette kan helt små børn ikke medvirke til. Hos børn findes udgaver der er modificerede, hos helt små børn bruges vitale parametre. Disse er naturligvis påvirkelige af f.eks. naturforløbet hos en sygdom (høj feber=høj puls, pneumoni=f.eks. påvirket saturation osv.)

Smerter hos børn og behandling heraf blev belyst i en anden forskningsopgave – i selvsamme opgave⁴ definerede man smerter som *"an unpleasant sensory and emotional experience, associated with actual or potential tissue damage"*. Selve definitionen herpå gør at smerter er subjektive og som følge heraf ikke let sammenlignelige eller enkelt målbare.

Vi er bevidste om, at læger som udgangspunkt bruger paracetamol i smertestillende øjemed og forældre i febernedsættende øjemed.

Studier om dosering (dosis respons)

Pediatric Dosing of Acetaminophen

Paracetamol blev introduceret i 1950'erne, men de første guidelines kom først meget senere. Anthony R. Temple's review artikel fra 1983⁵ er på mange måder grundpillen i de gældende retningslinjer for dosering af paracetamol på verdensplan. Selve artiklen gennemgår 5 forskellige studier og har til formål at fremstille data som skal udgøre doseringsvejledning for paracetamol. Studierne, der fokuseres på er fra slutningen af 70'erne – en periode hvor paracetamol havde været på markedet i mere end 20 år.

Studierne tager udgangspunkt i febrile børn som doseres med forskellige doser paracetamol – fra 5 mg/kg og op til 20 mg/kg. Efter dosering måles temperatur hver time samt udvalgte

plasmaværdier. I gruppen af børn som fik 5 mg/kg er der et meget lille fald i temperatur på 0,4 grader som måles efter 1 og 2 timer. For gruppen der fik 10 mg/kg er faldet op til 1,6 grader efter 3 timer og i sidste gruppe som fik 20mg/kg en smule større fald på 2,0 grader efter 4 timer.

Mg/kg	Initial tp	0,5 timer	1 timer	2 timer	3 timer	4 timer	5 timer	6 timer	8 timer	Max tp fald
5	39,5	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,1	-	0,1	0,4
10	39,5	0,3	0,8	1,5	1,6	1,4	1,1	1,2	0,9	1,6
20	39,6	0,4	1,4	1,9	-	2,0	-	-	1,9	2,0

Tabel 2: Dosis og temperaturnedsættelse over tid

Plasmaværdierne målt for alle 3 grupper viste i øvrigt ikke tegn til akkumulation ved gentagne doseringer, men viste også meget lave plasma-værdier ved 5 mg/kg, som betragtedes at være under terapeutisk effekt.

På baggrund af disse data forsøgte man sig med at udarbejde forskellige doseringsregimer. Et baseret på alder, et på overfladeareal og endeligt et på vægt. Som følge af den betydelige vægtforskel på børn (fx +/- 2 SD) gav doseringer baseret på alder både risiko for over- og underdosering. Ved forsøg på dosering efter overfladeareal var plasmaværdierne tæt på dem for vægtdosering, men da der er tale om et håndkøbspræparat, er denne model meget uhensigtsmæssig for forbrugerne.

Således konkluderer Temple et al, at den optimale dosis ligger mellem 10-15 mg/kg og at denne kan gentages hver 4. time i op til 2-3 dage.

Vurdering: Artiklen er grundlæggende i forhold til de guidelines, der findes i dag. Dette formentligt da det var det mest omfattende studie da det blev lavet og det siden hen har vist sig effektivt i forhold til ønskede virkning og med få bivirkninger.

Hvorfor Temple et al ikke anbefaler højeste dosis, som heller ikke viser tegn til akkumulering, fremgår ikke af artiklen. Muligvis er forskellen i effekt (temperaturfaldet) mellem 10-15 mg/kg og 20 mg/kg ikke stor nok til at Temple et al vil "risikere" at anbefale den højeste dosis, men dette fremkommer ikke af artiklen. Da der er tale om et systematisk review inkluderende de på daværende tidspunkt relevante artikler, findes studiet troværdigt.

Dosing and Antipyretic Efficacy of Oral Acetaminophen in Children

Reviewet fra 1983 af Anthony Temple konkluderede altså, at den optimale orale dosis af paracetamol var 10-15 mg/kg. Dette har siden været genstand for megen debat.

Temple et al foretog derfor i 2013 et nyt review⁶, hvor man gennemgik 13 hidtil ikke-offentliggjorte studier, hvor febrile børn modtog en enkelt dosis oral paracetamol på enten 10-15 mg/kg (i alt 705 patienter) eller 20-30 mg/kg (128 patienter). Studierne var sammenlignelige, men ikke identiske i udformningen. Man målte herefter temperaturfaldet ved børnene over de næste 8 timer.

Gruppe 1 (10-15 mg/kg) fik et maksimalt temperaturfald på 1,33 grader Celcius efter 3 timer. I samlet 2,8 timer var temperaturfaldet større end 1 grad Celcius.

Gruppe 2 (20-30 mg/kg) fik et maksimalt temperaturfald på 1,74 grader Celcius efter 4 timer. I samlet 5,0 timer var temperaturfaldet større end 1 grad Celcius.

Et barn blev indlagt med opkast grundet gastroenterit, og der blev ikke vurderet sammenhæng til indtagelsen af paracetamol.

Herefter gennemgik man 40 tidligere publicerede studier med i alt 2322 børn, der alle havde akut feber. I samtlige studier havde man givet en enkelt dosis paracetamol, og efterfølgende målt temperaturfaldet over de næste 6 timer. Børnene var fra 2 måneder til 12 år, og delt op i 5 grupper: Under 10 mg/kg paracetamol, 10 mg/kg, 10-15 mg/kg, 15 mg/kg og 20-30 mg/kg.

Igen viste studierne, at 20-30 mg/kg gav et kraftigere temperaturfald i en længere periode. Der var ikke i de enkelte studier nok data til at lave reel metaanalyse, og flere data måtte estimeres. Det var derfor ikke muligt at udregne forskellen i temperaturfaldet mellem de enkelte grupper.

Temple et al konkluderer, at 10-15 mg/kg/dosis er en effektiv antipyretisk behandling uden bivirkninger. Under 10 mg/kg vurderes at være for lav en dosis til at give klinisk effekt. Der gives ikke begrundelse for hvorfor den høje dosis på 20-30 mg/kg ikke kan anbefales.

Vurdering: Stort studie, der viser, at den højeste dosis giver en kraftigere og længerevarende antipyretisk effekt. Der var ikke tegn til leverpåvirkning ved højeste dosering, men trods den bedre virkning vil forfatterne ikke anbefale denne. Doseringshyppighed og akkumuleringen af paracetamol diskuteres ikke, og kan være en årsag til, man ikke vil anbefale højere dosis. Det er dog påfaldende, at forfatteren er den samme, som i 1983 først gav dosis-anbefalinger, og nu selv fastholder anbefalingen.

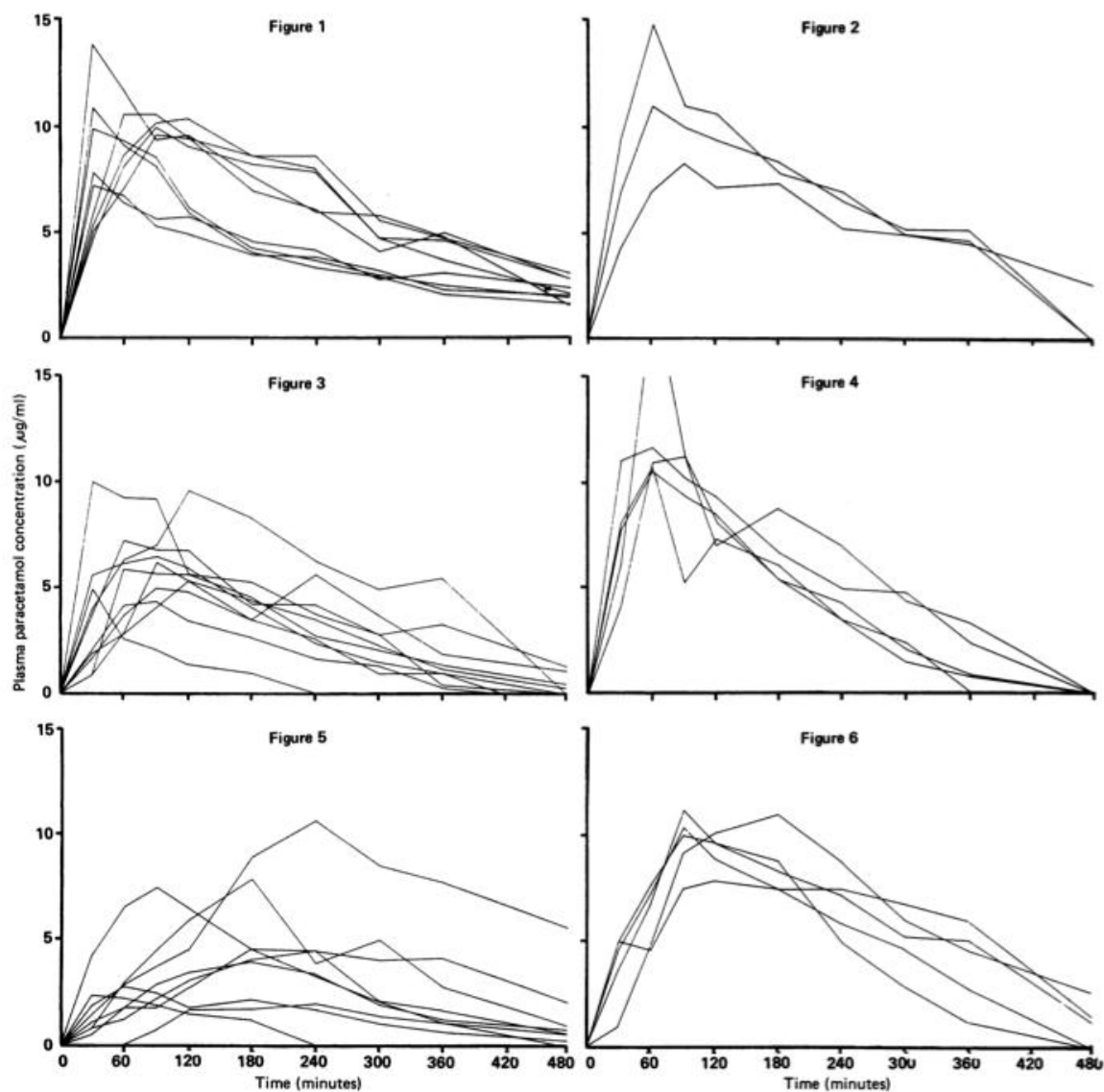
Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery

Temples studier var alle med peroral behandling. C S Hopkins et al lavede i 1990 et mindre studie på 28 børn (alder fra 9 dage til 7 år) som fik foretaget hjertekirurgi⁷. Formålet med studiet var at se på plasmakoncentrationerne af paracetamol efter rektal og per oral (via sonde) dosering og om der var nogen aldersafhængig forskel i farmakokinetikken. Derfor blev børnene inddelt i 3 grupper:

1. Neonatale
2. 1 måned - 1 år (infants)
3. 1 – 7 år (children)

De febrile børn fik samme doser paracetamol (15 mg/kg), men 1. postoperative dag var doseringen rektal og 2. postoperative dag var den via nasogastrisk sonde. Dog er det kun 13 af de 28 børn som også havde behov for paracetamol på 2. operationsdøgn.

På baggrund af doseringerne og plasmaværdier taget op til 8 timer efter indgift, udregnede de maximale koncentration (C_{max}), halveringstid ($T_{1/2}$), areal under kurven for plasmakoncentrationen (AUC) og temperaturfald ved de to administrationsmåder.



Figur 1: Farmakokinetik

	<i>No of patients</i>	<i>Sex (M/F)</i>	<i>Age</i>	<i>Weight (kg)</i>	<i>Dose (mg/kg)</i>
Neonates:					
Suppository	9	6/3	11·8 (6·9 to 16·7) days	3·7 (3·1 to 4·3)	18·1 (15·2 to 21·0)
Nasogastric dose	3	2/1	12·3 (7·3 to 17·3) days	3·3 (2·6 to 4·0)	15·9 (14·4 to 17·4)
Infants:					
Suppository	10	6/4	3·6 (2·3 to 4·9) months	4·2 (3·0 to 5·4)	17·9 (14·6 to 21·2)
Nasogastric dose	5	3/2	4·2 (2·4 to 6·0) months	4·3 (2·6 to 6·0)	19·6 (17·2 to 22·0)
Children:					
Suppository	9	5/4	2·7 (0·8 to 4·6) years	12·4 (9·1 to 15·7)	15·3 (13·0 to 17·6)
Nasogastric dose	5	3/2	2·3 (0·9 to 3·7) years	10·9 (8·2 to 13·6)	14·5 (13·9 to 15·1)

Tabel 3: Beskrivelse af patientpopulation

For gruppe 1 og 2 var der ingen signifikant forskel i AUC, mens der i gruppe 3 var en signifikant mindre AUC-værdi efter rektal dosering. Cmax værdier var signifikant mindre i gruppe 1 og 3 ved rektal dosering. Der var ingen signifikant forskel i T1/2 for de 3 grupper.

Der var ingen signifikant forskel i temperaturfald for de 2 administrationsmåder.

På baggrund af ovenstående konkluderede Hopkins et al, at begge doseringsformer er sikre ifht. leverskade, da plasmaværdierne ikke nåede i nærheden af toksisk niveau (angiver i artiklen toksisk niveau til at være 120 mikg/ml og Cmax i studiet er under 20 mikg/ml).

Hopkins et al konkluderede også, at peroral behandling gjorde plasmaværdierne mere forudsigelige og at flere patienter nåede i terapeutisk niveau (terapeutisk niveau angives i artiklen til at være 10-20 mikg/ml).

Halveringstiden for de neonatale er næsten dobbelt så lang som for gruppe 2 og 3 og på den baggrund anbefaler de flere studier mhp., om der kan være en tendens til akkumulering ved regelmæssig dosering til neonatale.

Vurdering: Studiet viser at temperaturfaldet er ens for oral og rektal brug. Det er dog sværere at forudsige optagelsen rektalt, specielt ved de større børn. Studiet er dog meget lille (n=28), og validiteten er derfor mindre.

Man kunne desuden have foretrukket doseringerne havde været randomiseret mellem rektalt og oralt, men det er desværre ikke tilfældet.

Årsagen til at vi har taget dette mindre studie med i vores endelige opgave er, at det indeholder meget præcise data fra patienterne. Der er registreret plasmaværdier på samtlige patienter og data er overført til relevante grafer.

Acetaminophen Pediatric Dose Selection: Caregiver Satisfaction

Regarding the Antipyretic Efficacy of Acetaminophen in Children

Mathew George et al lavede i 2012 et lille praksisstudie⁸, hvor to mindre grupper febrile børn (tp. under 38,9) hver 4. time fik enten 10 mg/kg (19 børn) eller 15 mg/kg (18 børn) Paracetamol.

Administrationen blev varetaget af plejepersonale, som også fik til opgave at score børnene fra 1-5, i forhold til den feberkontrollerende effekt. I begge grupper var høje tilfredshedsscores uden signifikant forskel.

På den baggrund konkluderede de, at en dosis på 10 mg/kg hver 4. time er sufficient behandling, til febril børn med temperatur omkring 39.

Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial

Nabulsi et al foretog i 2005 et lignende studie⁹, hvor den febernedsættende effekt af rektal kontra per oralt paracetamol blev undersøgt igen.

Formålet var at sammenligne rektal administration af henholdsvis 15 mg/kg og 35 mg/kg paracetamol med 15 mg/kg per oralt.

Man lavede et randomiseret, dobbeltblindet forsøg, hvor der blev givet en af ovennævnte doseringer til 51 febrile børn. Alle børn fik enten placebo peroralt og paracetamol rektalt eller omvendt. Rektaltemperaturen målt ved start og herefter hver time i 6 timer.

1. Effektmål var tid til maksimal temperaturnedsættelse.
2. Effektmål var maksimalt temperaturfald.
3. Effektmål var tiden til 1 grads temperaturfald.

Resultater

Medicin mg/kg (n)	Tid maks. temp. nedsætt. (timer)	95% CI	Max temp. nedsætt. (grader)	95% CI	Tid inden min. 1 grad ned.(timer)	95% CI	Gennemsnit + (dosisinterval mg/kg)
15 rektalt (18)	3,3	2,4-4,2	1,6	1,3-2,0	2,4	1,8-3,1	14,1 (10,7-18,5)
15 per o. (16)	3,6	2,8-4,3	1,7	1,2-2,2	3,5	2,6-4,4	15 (15)
35 rektalt (17)	3,9	3,4-4,6	2,0	1,4-2,5	2,8	2,1-3,6	31,7 (12,5-43,4)

Tabel 4: Sammenligning af 15 mg rektalt/po og 35 mg rektalt

Nabulsi et al konkluderede, at normale doser peroralt og rektalt sænker temperaturen lige meget. Højdosering behandling sænker ikke temperaturen mere effektivt. Forskerne mener den høje dosis bør bruges med forsigtighed, da flere patienter i denne gruppe tilsyneladende fik hypotermi, uden der dog forelå signifikante data.

Vurdering: Endnu et mindre studie, der dog igen viser, at der tilsyneladende ikke er fordel ved at behandle med højdosering paracetamol. Optagelsen synes lige god oralt og rektalt. Der er tale om et dobbeltblindet, randomiseret forsøg, med intent-to-treat analyse.

Antallet af patienter er som anført dog meget småt (n=51). Grupperne kan være svære at sammenligne. Det er påfaldende, at de oralt behandlede har haft feber i gennemsnit 1,3 døgn, mens de andre grupper har haft feber hhv. 3 og 5 dage, da mange feberbørn jo netop bliver spontant raske efter ca. 3-5 dage. Der er ligeledes store forskelle i antibiotika forbrug i grupperne. Desuden forekommer der i højdosering rektal gruppen 1 pt. som får for lav dosis paracetamol (12,5 mg/kg) og det kan skævvride den begrænsede datamængde.

Bivirkninger ved brug af paracetamol

Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated with Liver Injury in Children: A Systematic Review

Lavonas et al lavede i 2010 et review¹⁰, hvor man prøvede at fastslå graden af leverpåvirkning ved brug af paracetamol i terapeutiske doser. Man søgte i Medline, Embase og Cochrane Central Register for pædiatriske studier med brug af paracetamol i mere end 24 timer. Ligeledes søgte man på case reports, hvor der var beskrevet leverpåvirkning ved brug af paracetamol i terapeutiske doser.

Inklusionskriterier var orale og intravenøse doser på under 75 mg/kg/døgn og rektale doser på under 100 mg/kg/døgn. Børn blev defineret med alder fra fødsel til 18 år, der blev ikke inddelt i undergrupper. Mild leverpåvirkning blev defineret som stigning af ALAT på mere end 3-5 gange øvre grænseværdi, hvilket svarer til FDAs definition¹¹ på medicininduceret leverpåvirkning. Kraftig leverpåvirkning blev defineret som død af leversvigt, levertransplantation, ALAT-stigning på mere en 5 gange øvre grænseværdi eller basisk phosphatase stigning til over 2 gange øvre grænseværdi.

Samlet fandt de 62 studier med i alt 32414 børn. 59 af studierne beskrev ikke ét eneste tilfælde med leverpåvirkning. De 3 som beskrev leverpåvirkning var:

- James et al (2001) undersøgte brug af paracetamol ved 100 børn indlagt på børneafdeling. De mest brugte diagnoser var malign sygdom, traumer og infektion. 7 børn udviklede leverpåvirkning (3 kraftige, 4 milde), men forfatterne kunne ikke måle forhøjede paracetamol-metabolitter ved disse børn, og konkluderede "det var usandsynligt, leverpåvirkningen var relateret til paracetamol-forbruget".
- Shaoul et al (2004) undersøgte prospektivt 80 børn med paracetamolforbrug på under 75 mg/kg/døgn. 1 barn fik kraftig ALAT stigning på lav dosis paracetamol (10,7 mg/kg/døgn), mens 1 barn fik mild ALAT-stigning på 75 mg/kg/døgn. Begge børn fik

konstateret EBV-infektion, hvorfor forskerne konkluderede, at paracetamol næppe var årsagen til påvirkningen.

- Steru et al (1983) randomiserede 21 børn til enten 22 eller 35 mg/kg/døgn til behandling af feber. 1 barn fik kraftig ALAT stigning, men fandtes at have akut, viral hepatitis.

Lavonas et al fandt ligeledes 22 cases, hvor børn var beskrevet at have fået leverpåvirkning i forbindelse med brug af paracetamol. I ingen af tilfældene kunne paracetamol påvises at være den mest sandsynlige årsag. Børnene havde bl.a. akut viral hepatitis, svære infektioner, svær malnutrition, nogle var meget præmature og der var ved flere børn mistanke om autoimmun hepatitis.

Lavonas et al konkluderer samlet, at blandt de 62 studier og de 22 cases, kunne der ikke påvises ét eneste tilfælde, hvor paracetamol-forbrug i terapeutiske doser gav beviselig leverpåvirkning.

Vurdering: Meget stort review, hvor man både har gennemgået tidligere studier og cases med beskrevne leverpåvirkninger. Der er kraftig evidens for, at brug af paracetamol i doser op til 75 mg/kg/døgn oralt og 100 mg/kg/døgn rektalt ikke giver leverpåvirkning.

Danske anbefalinger

Paracetamoldosering til børn – anderledes end til voksne

I Ugeskrift for Læger (UFL) lavede Jensen et al² i 2005 en litteraturgennemgang, hvor man opsummerede de nyeste rekommandationer, og refererede til 3 artikler. Forfatterernes hovedbudskaber var:

1. børn er mindre følsomme for lever- og nyreskader end voksne
2. hos børn <3 måneder må doseringsintervallet øges pga. reduceret clearance
3. hos børn > 3 måneder er den maksimale døgndosis 75-90 mg pr. kg pr. døgn.

4. ved brug af suppositorier må den rekommanderede dosis ikke overskrides, idet man i så fald kan risikere en toksisk plasmakoncentration pga. meget variabel absorption; brugen bør derfor minimeres og anvendelsesperioden forkortes mest muligt.
5. risikoen for toksiske bivirkninger ved brug af paracetamol over længere tid er dårligt dokumenteret, hvilket medfører tilbageholdenhed ved dosering over flere dage.

Alder	Oral			Rektal			Maksimal dosis pr. dag (mg/kg)
	stødbolus (mg/kg)	vedligeholdelsesdosis (mg/kg)	doseringsinterval (timer)	stødbolus (mg/kg)	vedligeholdelsesdosis (mg/kg)	doseringsinterval (timer)	
Præterm 28-32 uger	20	15	12	20	15-20 ^a	12	35-40
Præterm 32-36 uger	20	20	8-12	20-30	20 ^a	8-12	60
0-3 mdr.	20	15-20	8	30	20 ^a	8-12	60-75
>3 mdr.	20	10-15	4-6	40	20 ^a	6	90
Ref.	[32, 33]	[25, 33]	[25, 33])	[32, 33]	[32, 33]	[32, 33]	[25, 33]

a) Suppositorium bruges i så kort tid som muligt, idet toksiske plasmakoncentrationer er beskrevet ved disse doseringer.

Figur 1: Nyeste anbefalinger i 2005, ugeskrift for læger

Man kom frem til, at en maksimal døgndosis på 90 mg/kg/døgn ved børn over 3 mdr. kunne være indiceret og for 0-3 mdr. 60-75 mg. Endvidere anførte man støddosisbehandling. Man vurderede overordnet, at rektal dosering kunne anvendes, men helst i kortest mulig tid.

Dosis skulle i givet fald være højere end per oral dosering men doseringsintervallet længere.

Vurdering: Først i 2005 udkom en samlet dansk anbefaling, der dog ikke udgik fra Dansk Pædiatrisk Selskab, men som var konkret og tog højde for aldersforskel og var relativt anvendelig. Forfatterne gennemgik seneste nye undersøgelser.

Ved gennemgang af de referencer anført i det danske review, så fandtes mere udførlig anbefaling i originalartiklerne – helt konkret behandlingslængde ved de anførte doser.

Paracetamol til børn: Fortsat sikkert - men med omtanke...

Den svenske lægemiddelstyrelse foretog i 2009 en eksperthøring med litteraturgennemgang på baggrund af mistanke om børn fik for lav dosering af paracetamol. Institut for Rationel

Farmakoterapi (IRF) gennemgik i 2010 den litteraturgennemgang¹² som de svenske myndigheder lavede i 2009 anført ovenfor, som opfølgning på de anbefalinger, som fremgik af reviewet publiceret i Ugeskrift for læger i 2005².

IRFs konklusion var:

1. Korrekt anvendt er paracetamol et godt og sikkert lægemiddel – også til børn.
2. Ved stærke smerter, fx post-operativt og efter lægefaglig vurdering, kan dosis af paracetamol øges kortvarigt og maksimalt i 2-3 døgn. Samlet døgndosis må dog aldrig overstige 75-90 mg/kg.
3. Generelt er evidensen for en effekt af analgetika på feber og almentilstand hos små børn begrænset, og paracetamol reducerer ikke risikoen for feberkramper. En dansk oversigtsartikel har da også påpeget, at brugen af paracetamol så vidt muligt bør begrænses til smertebehandling.

IRF konkluderede, at det er sikkert at anvende paracetamol op til 90 mg/kg/døgn ved børn.

Konklusion

Vi har i vores gennemgang forsøgt at finde frem til de væsentligste og største undersøgelser om paracetamolbrug ved børn inden for de sidste 10 år. Der er dog blevet suppleret med ældre undersøgelser, da vi fandt det nødvendigt for at forstå og beskrive anbefalingerne bedre.

Flere af undersøgelserne er meget store metaanalyser, hvilket gør sikkerheden af resultatet meget højt. Ligeledes er flere af de mindre forsøg randomiserede, hvilket øger kvaliteten.

Undersøgelserne viser, at paracetamol er et sikkert produkt ved doser op til 90 mg/kg/døgn i få døgn til i øvrigt sunde børn. Der er ikke sikkert beskrevet leverbivirkninger ved anbefalede doser. Vi har ikke undersøgt studier omkring andre bivirkninger.

Blandt studierne er der ingen, der anbefaler højere dosis end 10-15 mg/kg/døgn (samlet 50 mg/kg/døgn). Dette på trods af, flere af undersøgelserne har undersøgt højere doser, der giver en bedre og længerevarende temperatursænkende effekt uden tegn til bivirkninger. Holdningen synes at være, at temperatursænkningen ved nuværende doser er store nok til at gøre en signifikant effekt, og man vil ikke risikere eventuelle uventede bivirkninger ved højere doser. Vi må endvidere konstatere at vore kolleger, som lavede en forskningsopgave omkring smertelindring heller ikke kom frem til en højere dosering af paracetamol end 50 mg/kg/døgn⁴ – de anfører i deres konklusion at såfremt man ikke opnår tilstrækkelig smertelindring kan man tilføje NSAID.

Vores gennemgang viser også, at de fleste studier kun ser på den febernedsættende effekt. Dette er problematisk – da febernedsættende effekt ikke nødvendigvis er ensbetydende med den smertestillende effekt. Man kan heller ikke nødvendigvis konkludere, at større temperaturnedsættelse giver bedre almen tilstand.

Ligeledes har vi ikke kunne finde akkumulationsstudier, der kigger på risikoen ved længerevarende behandling (over 3 dage). Flere forfattere anfører dog, at behandling med paracetamol ved børn oftest varer kortere end 3 dage.

De gældende retningslinjer på de forskellige afdelinger på Aarhus Universitetshospital synes alle sikre. Der er således ikke evidens for at frygte, at doser op mod 90 mg/kg/døgn kan give leverpåvirkning. I Danmark mener Giftlinjen, at terapeutisk dosis er 50 mg/kg, toksisk dosis for i øvrigt raske børn og voksne er 150 mg/kg/døgn og 75 mg/kg/døgn for risikopatienter.¹³. Flere studier påviser faktisk bedre og længerevarende febernedsættende (og smertestillende?) effekt. Det virker dog uhensigtsmæssigt, at der på et enkelt sygehus er så stor variation i anbefalingerne. Der bør efter vores mening være ensartede nationale retningslinjer.

Flere studier konkluderer endvidere, at rektal administration giver en meget forskellig optagelse, og bør derfor så vidt mulig begrænses. Det er vanskeligt at forudsige farmakokinetikken, og endvidere er det svært at vægtdosere, da det kun findes i præfabrikerede doser.

Slutnoter

¹ Både AUH afd. og region midt: Søgt på www.e-dok.rm.dk : børn og paracetamol

*=ved søgning enten på e-dok eller på selskabets hjemmeside, ingen instruks/vejledning

² Buus Jensen K og Dalhoff K. Paracetamoldosering til børn – anderledes end til voksne.

Ugeskrift for Læger 2005;167(38):3569-3573.

³ WHO: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFC_2010.pdf - side 20 - ej særskilt anbefaling hvad angår rektal dosering.

⁴<http://www.lokal.alm.au.dk/speam/forskningstræning/rapporter/Behandling%20af%20smarter%20hos%20børn%20i%20almen%20praksis.pdf>

⁵ Anthony R. Temple, MD, Pediatric Dosing of Acetaminophen, Pediatric Pharmacology 3:321-327 (1983)

⁶ Anthony R. Templ, Brigham R. Temple, Edwin K. Kuffner, Dosing and Antipyretic Efficacy of Oral Acetaminophen in Children, Clinical Therapeutics, Vol 35, Number 9, 2013: 1361-1372

⁷ C S Hopkins, S Underhill, P D Booker. Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery, Archives of Disease in Childhood 1990; 65: 971-976

⁸ Mathew George, Mitch A. Phelps and Joseph P. Kitzmiller, Acetaminophen Pediatric Dose Selection: Caregiver Satisfaction Regarding the Antipyretic Efficacy of Acetaminophen in Children, Clin Pediatr 2012 51: 1030

⁹ Nabulsi M, Tamin H, Sabra R, Mahfoud Z, Malaeb S, Fakih H, Mikati M. Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial. BMC Pediatrics 2005;35 doi: 10.1186/1471-2431-5-35

¹⁰ Eric J. Lavonas, Kate M. Reynolds and Cihard C. Dart., Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated with Liver Injury in Children: A Systematic Review, Pediatrics 2010; 126; e1430

¹¹www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceComplianceRegulatoryInformaion/guidances/UCM174090.pdf

¹² http://www.irf.dk/dk/aendrede_retningslinjer/paracetamol_til_boern_fortsat_sikkert_-_men_med_omtanke.htm

¹³ http://www.afdelingz.dk/acrobat/gj_paracetamol_rev%203_final.pdf