

Paracetamol til børn: Rektal eller oral administration?



Billedkilde: Samvirke

Projektgruppe:

Helga Gøtke Christiansen

Louise Berg Krogsgaard

Cathrine Dyrskov

ÅN 23

Vejleder:

Carsten Krogh Jørgensen

Paracetamol til børn – rektal eller oral administration?

INDHOLD

BAGGRUND & FORMÅL	3
METODE.....	4
RESULTATER.....	5
Serum-koncentration:	5
Walson et al: Pharmacokinetic comparison of acetaminophen elixir versus suppositories in vaccinated infants (2013)	5
Coulthard et al: Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children (1998)	6
Marel et al: Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery (2001).....	6
Temperatur:.....	7
Scolnik et al: Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children (2002)	7
Nabulsi et al: Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen (2005)	8
Goldstein et al: Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen (2008).....	8
Vernon et al: Rectal paracetamol in small children with fever (1979).....	9
DISKUSSION	10
KONKLUSION & VEJLEDNING.....	13
REFERENCER	14
Referencer	14
Bilag 1: Doseringsvejledninger	16
Bilag 2: Skema over artikler og udvalgt indhold.....	17

BAGGRUND & FORMÅL

Paracetamol (Engelsksproget litteratur: Acetaminophen) er det hyppigste brugte smertestillende og febernedsættende middel til børn. Det kan købes i håndkøb, og behandlingen startes både derhjemme af forældrene og i samråd med en sundhedsperson.

Under vores uddannelse har vi alle været på Børneafdelingen i Skejby, hvor vi blev præsenteret for en holdning om, at paracetamol til børn bør doseres oralt så vidt muligt i stedet for rektalt ud fra en antagelse om, at oral paracetamol optages bedre og kan doseres mere nøjagtigt end rektal. Vi har alle oplevet, at plejepersonalet i Børnemodtagelsen gav støddosis med dobbelt dosis paracetamol, når det blev givet rektalt (dvs. 100 mg/kg/døgn) – en væsentlig højere dosis end vi har været vant til.

Når man ser på instrukserne fra en række børneafdelinger i Region Nord (1) (2) og Region Midt (3) (4) (5) samt anbefalingerne fra IRF (6) og Medibox (7) (Bilag 1: Doseringsvejledninger), kan man se, at der er store forskelle i dosering både på døgnmængde og på administrationsform. Det gav anledning til forundring og en bekymring i forhold til, hvordan vi bruger paracetamol i vores kliniske hverdag.

Viden om paracetamols farmakokinetik hos voksne kan ikke direkte overføres til børn, da der er aldersrelaterede ændringer. Tilgængeligheden ved de forskellige administrationsformer ændrer sig med patientens alder. Den orale absorption hos større børn er oppe på 80-90 %, mens den hos nyfødte er nedsat grundet forlænget ventrikeltømmningshastighed, uregelmæssig peristaltik og nedsat syresekretion i ventriklen. Hos neonatale er den rektale tilgængelighed næsten 100 % og falder i variabel grad, jo ældre barnet bliver (8).

Paracetamol omsættes overvejende i leveren. Op til 9-12 års alderen er den vigtigste udskilningsvej binding til uorganisk sulfat og i mindre grad konjugering til glukuronsyre, hvilket samlet er ca. 80 % af omsætningen. Resten omsættes via cytokrom P-450- systemet til en toksisk metabolit (NAPQI), som ved terapeutiske doser af paracetamol kan konjugeres, detoksificeres og udskilles vha. glutathion. Hvis serumniveauet af paracetamol overstiger kapaciteten af nedbrydningsvejen vha. glutathion, ophobes der NAPQI, hvilket forårsager levercellenekrose.

Børn har et lavere niveau af aktivitet af P-450-systemet, men denne aktivitet øges igennem barndommen. Det kan være en forklaring på, at børn er mindre udsatte for lever- og nyretoksiske bivirkninger fra paracetamol, da der ikke i samme grad dannes toksiske metabolitter (8).

Der er øget risiko for levertoxicitet hos børn med kroniske leversygdomme, samtidig brug af anden medicin (aktiverer cytokrom P450systemet), akut underernæring (reducerede glutathiondepoter) eller ved multipel overdosering (9). Der er en reel risiko for ikke-intenderet overdosering og deraf øget risiko for toksicitet i den kliniske hverdag – påvist hos op til 12 % i en Pædiatrisk modtagelse (10).

Paracetamol er i Danmark godkendt til 50 mg/kg/døgn til børn uanset administrationsmåde (11).

Det er i terapeutiske doser et sikkert præparat at bruge til børn. Dette konkluderes af Lavonas et al. i et review fra 2010 (12)¹

¹ Review med i alt 62 studier og 22 cases med leverpåvirkning hos børn under samtidig behandling med paracetamol. Doserne var orale og i.v. doser op til 75 mg/kg/døgn og rektale doser op til 100 mg/kg/døgn.

Paracetamol er et meget anvendt præparat, hvilket understøttes af salgstallene: I 2013 i Danmark blev der solgt 229.600 10 stks pakninger af paracetamol suppositorier til børn (125 mg eller 250 mg) inkl. håndkøbssalg. Samme år blev der solgt i alt 35.478 liter flydende opløsning med paracetamol (13).

Vores personlige erfaring fra det kliniske arbejde er, at brugen af paracetamol til børn er meget vekslende, både i forhold til præference af administrationsform, doseringsinterval samt indikation (14).

Alt i alt gav dette et behov for at undersøge paracetamol nærmere, med henblik på bedre at kunne vejlede vores patienter. Vi vil derfor gerne undersøge ud fra et litteraturstudie, om rektal og oral paracetamol er ligeværdige som behandling til børn, hvilken dosering, der anbefales, og om der er grundlag for at nuancere vores vejledning til forældrene ude i Almen Praksis.

Vores formål er at undersøge de to administrationsformer af paracetamol, oral mikstur versus rektal suppositorier, i forhold til

1. Forskel i effekt ud fra fald i temperatur
2. Forskel i effekt i forhold til S-paracetamol

METODE

Vi foretog en litteratursøgning i den medicinske database PubMed/Medline med følgende MeSH-termer: Acetaminophen –dosage –administration -rectal, hvilket gav 93 artikler. En lignende søgning, hvor rectal blev udskiftet med suppositories/suppository gav 87 artikler – de fleste af disse artikler blev også fundet under den første søgning. Søgningen var med et aldersbegrænset filter, der inkluderede børn fra 1 mdr. til 12 år. I udenlandske artikler benævnes paracetamol acetaminophen og det viste sig hurtigt, at artikler omhandlede paracetamol automatisk blev inkluderet ved at søge på acetaminophen.

Artikler, der omhandlede feberkramper, leversyge børn, større operationer som fx hjerteoperationer eller studier der sammenlignede paracetamol med andre smertestillende eller i.v. administration blev alle ekskluderet ligesom artikler omhandlende nyfødte eller for tidligt fødte børn. I alt 30 artikler opfyldte kriterierne, men 11 ekskluderede vi på baggrund af følgende årsager:

- 5 var kun korrespondanceartikler
- 1 kunne ikke genfindes, da det afrikanske tidsskrift ikke gemte artikler fra 1980'erne
- 1 evaluerede praktisk brug i forhold til lægernes speciale
- 1 evaluerede forældres brug og erfaringer
- 1 var en ekspertvurdering i forhold til anbefalinger, men uden litteraturgennemgang
- 1 beskrev farmakokinetik ved hjælp af en computermodel
- 1 undersøgte nøjagtigheden i at dele suppositorier.

Artiklerne blev ekskluderet efter nærmere gennemlæsning.

Vi har ikke begrænset artiklernes alder.

Efterfølgende gennemgik vi manuelt referencelister på de 19 aktuelle artikler. Dette gav ikke flere artikler der opfyldte kriterierne.

I forhold til vores formål gennemgår vi i resultat afsnittet de 7 artikler, der sammenligner oral og rektal dosering. Resten er artikler, der primært undersøger farmakokinetik og – dynamik, og de indgår i diskussionen – også med henblik på at kunne komme med en vejledning i brug af paracetamol sidst i opgaven.

Vi har også søgt i Cochrane databasen, men der var ingen artikler omhandlende emnet.

Som supplerende viden har vi fremskaffet adskillige vejledninger fra Børneafdelinger under Videreuddannelsen Nord, IRF, Medibox.dk og Pro.medicin.dk samt Lægemedelstyrelsens opgørelser over solgt medicin i Danmark (medstat.dk).

RESULTATER

Serum-koncentration:

3 artikler undersøger effekten af paracetamol doseret rektalt kontra oralt ved at måle S-koncentration. Der er stor variation i studierne opbygning, patienternes alder og dosis givet. Se Bilag 2: Skema over artikler og udvalgt indhold.

Walson et al: Pharmacokinetic comparison of acetaminophen elixir versus suppositories in vaccinated infants (2013) (15)

Studiet er et ikke-blindet, randomiseret, parallelstudie med enkeltdosis indgivet enten oralt eller rektalt. Det omhandlede 30 børn i alderen 3 til 36 mdr., som fik det som eftervaccinationsprofylakse (DTP-vaccine) mod feber og smerter. Der var ingen signifikant forskel på de 2 grupper i forhold til alder, vægt, dosis, køn og race.

I gennemsnit blev der givet 12,14 versus 12,31 mg/kg (varierer kun 1,87-1,89 mg) i de 2 grupper.

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem hastighed (T_{max} oral 1,16 >< rektalt 1,17 time²) og biotilgængelighed (C_{max} 7,65 >< 5,68 mikrog/ml samt AUC 23,36 >< 20,45 mikrog/t/ml) ved sammenligning af rektal og oral enkeltdosis, men resultaterne blev præsenteret som gennemsnitsværdier (Mean) og det er ikke muligt ud fra artiklen at regne sig frem til spredningen, da der kun er angivet P-værdier uden sikkerhedsintervaller. Det er et lille studie med kun 30 børn. Ved C_{max} er der en p-værdi på 0,06, og en procentmæssig forskel på 33%. Artiklen angiver ikke variabiliteten i mellem de enkelte personer i grupperne, eller grupperne i mellem. Resultatet ville måske have været signifikant med flere børn.

² Oralt nævnes herefter altid før rektal værdi

Coulthard et al: Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children (1998) (16)

Artiklen omhandler et ikke-randomiseret kryds-over observationsstudie (studie A) på 8 børn og et randomiseret observationsstudie (studie B) med 20 børn.

Studie A med i alt 8 børn (ml 20 – 64 kg), som gennemgik mindre operationer blev gennemført for at undersøge biotilgængeligheden af hhv. rektal og oral paracetamol ud fra AUC (areal under kurven).

På operationsdagen blev der givet en rektal dosis paracetamol af enten 2x250 mg (suppositorie med flydende væske) eller 1x500 mg (hård voks suppositorie) og der blev taget i alt 12 blodprøver indenfor 12 timer med henblik på måling af plasmakoncentrationen. Dagen efter fik de samme børn en ækvivalent oral dosis paracetamol (enten mikstur eller tablet) og der blev ligeledes taget 12 blodprøver efterfølgende.

De fandt ingen statistisk signifikant forskel i Tmax og T½ for hhv. oral og rektal administration. I gennemsnit fandt de en biotilgængelighed for rektal administration på 78 % i forhold til oral administration med et bredt konfidensinterval på 55 – 101%.

Studie B, hvor 20 børn blev randomiseret til postoperativt enten at få 2 x 250 mg suppositorie med flydende væske eller 1 x 500 mg hård voks suppositorie og over de næste 12 timer blev målt plasmakoncentrationer af paracetamol. Der blev ikke fundet en signifikant forskel i plasmakoncentrationen mellem de to typer af suppositorier.

Forfatterne konkluderer, at der ses en langsommere og lavere tilgængelighed af den rektale administration end den orale ud fra gennemsnittet af biotilgængeligheden. Det er ikke er statistisk signifikant og med et bredt konfidensinterval på 55 – 101%, hvilket er udtryk for stor usikkerhed i studiet og dårlig ekstern validitet. Studie A er et lille studie med kun 8 børn, som modtager paracetamol på 4 forskellige måder (2 forskellige typer af suppositorier, mikstur eller tablet). Det kan give problemer med reproducerbarheden, når antallet er så lille. Et eksempel på det er, at 2 børn med samme vægt (39 kg < 40 kg) har en forskel på 43% i biotilgængelighed (116% > 73%). Den interne validitet øger de ved at lave studiet som cross-over, så det er de samme børn, der både får oral og rektal dosis. Deltagerne er forholdsvis tunge (20 – 64 kg). Alder opgøres ikke, men vi må antage, at de er større børn, hvor den rektale optagelse kan være nedsat ligesom voksne(8). Det giver usikkerhed om, hvorvidt artiklens resultat kan generaliseres til børn i alle aldre eller kun de ældre børn.

Marel et al: Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery (2001) (17)

Randomiseret, kontrolleret studie med 40 inkluderede børn, som var mellem 3 måneder og 3 år og skulle gennemgå elektiv kraniofacial operation.

De ville undersøge forskelle i plasmakoncentration og effekt mellem

- 1) En gruppe (20) som fik multiple rektale doser efter den initiale rektale støddosis (40 mg/kg)
- 2) En gruppe (20) som fik orale doser efter den initiale rektale støddosis (40 mg/kg)

Sekundært ville de undersøge sammenhængen mellem dosis og plasmakoncentration og sammenhængen mellem plasmakoncentrationen og smertestillende effekt bedømt på VAS-score.

De fandt en signifikant højere plasmakoncentration over tid (areal under kurven, AUC) i den gruppe med rektal administration end ved oral administration. Hvis de oralt doserede patienter som kastede op efter medicinadministration blev ekskluderet, var der ingen signifikant forskel i AUC. Tilsvarende var der signifikant højere smertescore i den oralt doserede gruppe – den signifikans forsvandt også, hvis de ekskluderede de patienter i den orale gruppe, som havde kastet op.

Der var ingen signifikant sammenhæng mellem plasmakoncentrationen og smertescoren. 22,5 % af patienterne havde lavere plasmakoncentrationer end 10-20 mg/ml. 92,5 % opnåede på trods af dette smertescore under 4.

En mulig fejlkilde er, at den første plasmakoncentrationsmåling lå 2 timer efter medicinadministration og dermed kunne ligge efter peakværdien i den oralt doserede gruppe, hvilket kunne give et falsk for lavt AUC i den oralt doserede gruppe og dermed sløre en bedre optagelse og effekt af den oralt doserede paracetamol.

Temperatur:

Vi har inkluderet 4 artikler, som kigger på fald i temperatur ved hhv. oral og rektal administration af paracetamol. Heraf er den ene en metaanalyse, som har inkluderet de tre andre artikler. Se Bilag 2: Skema over artikler og udvalgt indhold.

Scolnik et al: Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children (2002) (18)

Det er et randomiseret kontrolleret studie, hvor man undersøgte effekten på temperaturen af den anbefalede dosis paracetamol 15 mg/kg givet oralt eller rektalt, og højdosis rektal 30 mg/kg. Studiet foregik i Toronto i børnemodtagelsen på "Hospital for Sick Children" og 70 patienter i alderen 6 mdr. til 6 år deltog. Børnene blev randomiseret til 3 forskellige grupper og fulgt i 3 timer med temperaturmålinger. Der blev givet en enkelt dosis paracetamol hhv. 15mg/kg oralt, 15 mg/kg rektalt eller 30 mg/kg rektalt.

Man fandt ingen signifikant forskel i fald i temperatur mellem de 3 grupper -hverken i ændring af temperatur over de 3 timer, maksimalt fald i temperatur eller slut temperatur.

Som gruppe havde højdosis rektal det største maksimum fald i temperatur 2,0 (+/- 0,7), men ikke signifikant forskel til rektal og oral standarddosis (hhv. 1,6 (+/- 1,0) > 1,7 (+/- 0,7)).

Suppositorierne blev delt longitudinelt, hvilket gav mere præcis dosering med en mindre variation på 29-32 mg/kg for gruppen med højdosis 30 mg/kg, og 12,3-17,1 mg/kg for standarddosis gruppen 15 mg/kg.

I studiet undersøgte man også tilfredsheden med administrationsmetode (oral > rektal) ved hjælp af en visuel analog score. Her fandt man ingen forskel i tilfredshed fra forældrene med de to forskellige administrationsformer. Det var dog ikke forældrene, der gav medicinen.

Nabulsi et al: Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen (2005) (19)

Det er et randomiseret, dobbeltblindet og dobbelt "dummy" klinisk studie. Formålet med studiet var at undersøge den antipyretiske effekt af standarddosis paracetamol rektalt og oralt og højdosis rektal paracetamol. Det foregik på indlagte patienter på to hospitaler i Beirut. Børnene havde haft feber i gennemsnitlig 3 dage, men med en variation på 0,5 – 101 dage.

51 børn i alderen 6 mdr. til 13 år blev randomiseret til en af følgende grupper: Standard oral paracetamol 15 mg/kg og rektal placebo suppositorie, standard rektal paracetamol 15 mg/kg og oral placebo eller højdosis rektal paracetamol 35 mg/kg og oral placebo.

Studiet viste ingen signifikant forskel mellem de tre grupper i forhold til tid til maksimal antipyretisk effekt. Gennemsnitstiden var 3,3 timer (2,4-4,2) for rektal standard dosis, 3,6 timer (2,8-4,3) for oral dosis og 3,9 timer (3,3-4,6) for højdosis rektal.

Hypothermi (<36,5) som bivirkning til medicinen opstod hos 11 (21,6%) patienter fordelt på 2 (11,2%) i gruppen med rektal standard dosis, 3 (18,8%) i den orale gruppe og 6 (35,3%) i gruppen med højdosis rektal. Der var dog ikke signifikant statistisk forskel.

I artiklen skærrer de ikke i suppositorierne og runder i stedet af til nærmeste suppositoriestørrelse. Dette resulterer i en gennemsnitsdosis for standard rektal gruppen på 14,1 mg/kg, spredning fra 10,7 til 18,5 mg/kg, og 31,7 mg/kg for højdosisgruppen, spredning fra 12,5 til 43,4 mg/kg. Det gør, at der er patienter i standarddosis-gruppen, der reelt har fået højere dosis end nogle af patienterne i højdosis-gruppen. Dette gør at grupperne lapper over hinanden, og resultaterne usikre.

Goldstein et al: Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen (2008) (20)

På baggrund af, at AAP (American Academy of Pediatrics) frarådede rutinebrugen af rektal paracetamol blev der lavet en metaanalyse af randomiserede og quasi-randomiserede kontrollerede studier, som sammenlignede oral og rektal administration af paracetamol. Studierne blev fundet enten på Medline, PubMed, Cochrane databasen, i større farmakologiske lærebøger eller ved at gennemgå de fundne artiklers referencelister.

Studierne blev delt op i temperaturstudier og smertestudier. De inkluderede artikler skulle specificere temperaturfaldet eller på en skala illustrere smertelindringen samt til hvilken tid det blev opnået. Mennesker i alle aldre var inkluderet.

Til analysen brugte man Cochrane Review Manager software (RevMan 4,2) til at udregne WMD (vægtet gennemsnitsforskelle) og 95% konfidensinterval CI.

4 artikler blev inkluderet i temperaturstudiet, hvor den ene omhandlede voksne patienter. De fandt ingen signifikant forskel, når de sammenlignede temperaturfaldet efter 1 time (WMD -0,14°C, 95% CI: -0,36°C til 0,08°C) eller efter 3 timer (WMD -0,10°C, 95% CI -0,41°C til 0,21°C). Kun 2 af artiklerne angav maksimum fald i temperatur, men der var heller ingen forskel mellem oral og rektal (WMD -0,10°C, 95% CI -0,24°C til 0,04°C). Det sidste man kiggede på, var til hvilken tid et temperaturfald på 1°C var opnået og her var

resultaterne divergerende ($P < 0,01$), men der var stadig forskel mellem oral og rektal paracetamol (WMD - $0,06^{\circ}\text{C}$, 95% CI $-1,34^{\circ}\text{C}$ til $1,23^{\circ}\text{C}$).

Konklusionen på metaanalysen var, at man ikke fandt årsager til at fraråde brugen af rektal paracetamol, da den feberreducerende effekt ved de to administrationsformer var ens. Det var dog alle studier med enkeltdosis paracetamol, så da AAP's bekymring også omhandlede risikoen for hepatotoksicitet ved akkumulering, anbefalede metaanalysen yderligere undersøgelser med henblik på evaluering af risikoen for akkumulering ved rektal paracetamol.

Kun 1 smertestudie opfyldte kriterierne, så der kunne ikke laves metaanalyse på det område.

Vernon et al: Rectal paracetamol in small children with fever (1979) (21)

Et randomiseret, ikke-blindet parallel studie som omfattede 37 børn mellem 3 mdr. og 6 år, der havde feber på minimum $38,5^{\circ}\text{C}$ på baggrund af forskellige former for infektion.

Studiet var et af de første, der undersøgte rektal paracetamol i doser højere end 10 mg/kg og baggrunden for studiet i 1979 var et ønske om et godkendt alternativ til oral paracetamol ved kramper, koma eller opkastninger. Studiet blev sponsoreret af et medicinalfirma.

De blev behandlet med enten oral eller rektal paracetamol i dosis 15 mg/kg rundet op til at gå op i 120 mg og derefter fik de målt rektal temperatur hvert kvarter i 3 timer. Børnene var delt op i en yngre og en ældre gruppe. Grupperne undersøgt var små ($10 > < 12$ under 2 år og $8 > < 7$ mellem 2 og 6 år). Der var ingen signifikant forskel i hydreringsgrad, varigheden af sygdommen eller anden behandling givet i de to grupper.

I gennemsnit blev der i den yngre gruppe givet $20,2$ versus $19,7\text{ mg/kg}$ (varierer $3,8 > < 3,0\text{ mg}$), mens i den ældre gruppe blev givet $16,3$ versus $17,8\text{ mg/kg}$ (varierer $3,3 > < 2,4\text{ mg}$) – ingen forskelle var statistisk signifikante.

Studiet viste, at begge former for paracetamol gav et signifikant fald i temperatur, som var statistisk ens. De yngre børn havde nået det maksimale fald indenfor 150 minutter, mens de ældre børns temperatur stadig faldt, da observationsperioden på de 3 timer var overstået.

Det gennemsnitlige temperaturfald efter 3 timer i den yngre gruppe var $1,83^{\circ}\text{C}$ oralt og $1,66^{\circ}\text{C}$ rektalt, mens den ældre gruppe faldt $1,63^{\circ}\text{C}$ versus $1,89^{\circ}\text{C}$. I artiklen er der i Figur 1 og 2 angivet variationen fra middel temperaturen over tid, og der ses klart en større variation rektalt end oralt i begge aldersgrupper. På baggrund af det ville man kunne forvente et mindre sikkert respons rektalt end oralt og flere ville være suboptimalt behandlede.

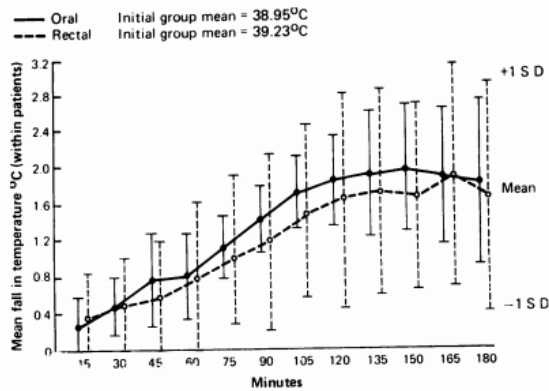


Fig. 1 Mean change from initial temperature ± 1 SD at 15-min intervals for the children under 2 years on oral or rectal paracetamol.

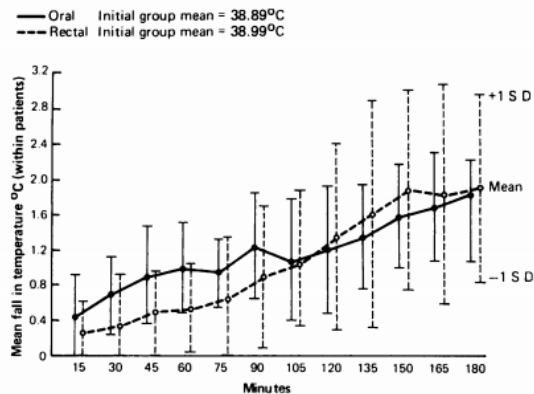


Fig. 2 Mean change from initial temperature ± 1 SD at 15-min intervals for the children aged between 2 and 6 years on oral or rectal paracetamol.

Figur 1: Figurer fra Vernon et al. (21)

Generelt kunne man se, at den orale yngre gruppe gennemsnitlig kølede bedre af end den rektale gruppe og at de ældre i den orale gruppe kølede hurtigere af, men disse forskelle var ikke statistisk signifikante.

Det kunne dog klinisk betyde, at hvis man ville være sikker på at opnå et hurtigt/effektivt temperaturfald, så ville man skulle give paracetamol oralt.

Det er u hensigtsmæssigt, at man havde stoppet forsøget inden den ældre gruppe havde opnået max. temperaturfald.

DISKUSSION

Ud fra vores erfaring fra Børneafdelingen på Skejby sygehus og de forskellige vejledninger præsenteret i vores indledning forventede vi at plasmakoncentrationen ved rektal administration ville være lavere end oralt, da man generelt anbefalede højere doser rektalt (Bilag 1: Doseringsvejledninger).

I de tre studier Walson (15), Coulthard (16) og Marel (17), som primært ser på plasmakoncentrationerne ved hhv. oral eller rektal administration ses der ikke nogen signifikant forskel i de to administrationsformer. Der ses faktisk en signifikant højere plasmakoncentration efter rektal dosering i studie S, men efter ekskludering af de børn der kaster deres orale dosering op, er der ingen signifikant forskel.

Coulthard (16) viser en tendens til lavere biotilgængelighed rektalt, men undersøger kun et lille antal børn, som spænder bredt vægtmæssigt (20-64 kg) og vi mener derfor ikke resultaterne har stor ekstern validitet. Et barn på 64 kg ville vi forvente have en rektal optagelse som en voksen, hvor absorptionen er variabel og generelt mindre end hos små børn (8). Marel (17) og Walson (15) undersøger dosering hos mindre børn under tre år, hvilket i almen praksis stemmer overens med den målgruppe, hvor det kan være relevant og hensigtsmæssigt at anvende begge administrationsmåder.

Deres resultater for plasmakoncentrationer er ikke direkte sammenlignelige, da der anvendes Tmax i den ene artikel (15) og AUC i den anden (17), hvilket betyder, at den ene artikel kun fokuserer på det maksimale

temperaturfald, men ikke undersøger hvor længe det holder, mens den anden belyser den samlede effekt i hele perioden.

De tre studier er alle korttidsstudier som ser på doseringer over maksimalt et døgn, hvilket ikke belyser en evt. akkumulering. Hahn et al. (2000) (22) har kigget på farmakokinetikken ved paracetamol doseret rektalt over 5 døgn og der fandt man ingen holdepunkter for akkumulation og kom slet ikke i nærheden af toksiske niveauer på 120 mg/l. De anbefalede dog, at man skulle være særlig varsom hos børn, som var underernærede/fejlnærede, fx fastende børn igennem længere tid eller med konkurrerende lidelser.

Den måske øgede risiko for akkumulation ved rektal administration er forsøgt belyst i flere studier end Marel et al. (17). Birmingham et al. (2001) (23) og Montgomery et al. (1995) (24) er begge studier, der kun kigger på rektal paracetamol og derfor ikke med i vores resultatafsnit. De 3 studier belyser store individuelle forskelle i plasmakoncentrationen efter rektal dosering og en mulig forsinket optagelse i det mindre studie af Montgomery (24). Der blev ikke set serumkoncentrationer i nærheden af toksiske værdier, men der blev ikke udelukket, at der ved visse patienter kunne ske en skadelig ophobning. Den store individuelle variation kunne være baggrunden for at man flere steder anbefaler oral dosering (8).

Walson et al. (15) belyser ikke en evt. individuel variation da de kun har opgjort gennemsnitsværdier af plasmakoncentrationer.

På baggrund af de valgte artikler finder vi ikke, at der er signifikant forskel hos mindre børn mellem 3 mdr. og 3 år på plasmakoncentrationen ved brug af de to forskellige administrationsformer ved korttidsbrug under et døgn. Til gengæld kan man så diskutere, hvor stor effekten er af rektal paracetamol, når forholdsvis høje doser paracetamol medfører relativt lave C_{max} (25) og i flere tilfælde flere timer efter givet dosis (26).

Der undersøges i Varela et al. (2004) (9), som er et review af 10 artikler, om der er evidens for at anbefale en enkelt høj dosis (> 30 mg/kg) rektal administreret paracetamol hos børn for at kontrollere postoperativ smerte. Forfatterens konklusion er, at der ud fra de inkluderede artikler ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale enkelt høj dosis paracetamol pga. studierne ikke kan sammenlignes tilstrækkeligt, der optræder for høj variabilitet, sikkerheden ikke er tilstrækkeligt undersøgt og i særlig grad ikke når det ofte er nødvendigt med flere doser i samme døgn når det anvendes smertestillende.

Der mangler yderligere studier til at belyse sammenhængen mellem plasmakoncentrationen og effekt på smerte, da der ikke er etableret en terapeutisk plasmakoncentration mht. analgesi og heller ikke en sikker sammenhæng mellem plasmakoncentrationen og den analgetiske effekt (9). Det er ikke fastlagt om det er nødvendigt at have en plasmakoncentration mellem 10-20 mg/ml eller om børn kan opnå samme effekt med lavere plasmakoncentration. (16)

Som nævnt hos Goldstein (20) bliver fortolkningen af effekten på smerte og feber yderligere kompliceret af, at effekten ikke nødvendigvis relaterer direkte til plasmakoncentrationen, men i stedet til koncentrationen i et kompartment (som f.eks. cerebrospinalvæske). Dette kan iflg. Goldstein (20) måske forklare en del af diskrepansen mellem de målbare forskelle i farmakokinetikken mellem oral og rektal administration, men ikke i den kliniske effekt og farmakodynamikken.

Et gennemgående problem ved de inkluderede studier om plasmakoncentration Walson (15), Coulthard (16) og Marel (17) vi har kigget på er, at de er mindre studier (op til 40 børn) og der kan derfor være en reel

klinisk relevant forskel mellem den rektale og orale administration som ikke fremstår som statistisk signifikant.

Et andet væsentligt problem er når plasmakoncentrationerne opgives som gennemsnitsplasmakoncentrationer, da der dermed ikke tages hensyn til den interindividuelle variabilitet ved de to forskellige administrationsformer. I Walsons artikel (15) er der ingen data vedr. variabilitet ved rektal dosering, mens der visuelt i Marell (17) ses en betydelig interindividuel variabilitet efter den rektale initiale dosis. I Coulthard (16) er der opgjort et stort spænd (42 – 116 %) i den relative biotilgængelighed oral/rektal, hvilket kunne bunde i en betydelig variabilitet i den rektale optagelse.

Størrelsen på studierne svækker muligheden for at generalisere til en større gruppe af børn, da der kan være reelle klinisk betydende forskelle som ikke fremkommer når studierne er små.

Det faktum, at der ikke i tilstrækkelig grad er belyst den interindividuelle variabilitet ved absorptionen i de tre studier svækker muligheden for at kunne konkludere på deres resultater med sikkerhed, da der kan være skjult en betydende forskellighed i plasmakoncentrationen hos det enkelte barn.

Scolnik (18), Goldstein (20), Nabulsi (19) og Vernon (21) ser primært på reduktion i temperatur ved hhv. oral og rektal administration af paracetamol. Her fandt man ikke nogen signifikant forskel ved de to administrationsformer. I metaanalysen (20) blev der ikke fundet nogen signifikant forskel alt efter administrationsmåde eller dosis i forhold til hastighed af temperaturfaldet, tid til 1°C feberreduktion eller maksimalt temperaturfald i artiklerne.

Alle studierne er enkeltdosis studier med kort observationsperiode på hhv. 3 timer (18) (20) (21) og 6 timer (19). Der ses i Vernon (21), at temperaturfaldet ikke har stabiliseret sig i den ældre gruppe af børn, da studiet blev afsluttet efter 3 timer, hvor det må forventes at der senere opnås et yderligere temperaturfald.

Igen er det mindre studier, hvilket rejser spørgsmålet, om de har få børn inkluderet til at finde en signifikant effekt. F.eks. i Vernon (21) hvor der inkluderes 37 børn ses der en tendens til lidt mindre temperaturfald i den rektalt doserede gruppe hos de små børn under 2 år, men ikke nok til en signifikant forskel, hvilket den måske ville være i et større studie.

Variabiliteten i effekt efter rektal og oral administration visualiseres hos Vernon (21), men ikke de andre (18) (19) (20)). Den rektalt doserede gruppe ses at have større variabilitet i effekt på temperaturfald både hos større børn op til 6 år, men også isoleret set hos gruppen af børn under to år. Denne variabilitet er væsentlig at belyse, da den kan have en klinisk effekt i behandlingen hvor det er ønskværdigt at have en så forudsigelig klinisk effekt som muligt.

Scolnik (18) og Nabulsi (19) kigger på forskelle i temperaturreduktion efter hhv. standarddosis oral, standarddosis rektal og højdosis rektal paracetamol. I disse studier finder ikke signifikant forskel mellem de tre administrationsformer.

Med hensyn til om man kan ekstrapolere resultaterne fra studierne til de børn vi ser i almen praksis, skal man tage højde for, at studierne i artiklerne er foretaget på børn set og behandlet i hospitalssektoren med feber af mange forskellige årsager og med stor variation af febervarighed, f.eks. i Nabulsi (19) indgår en patient med 105 dages feber. Dette ses ikke i almen praksis, hvor der i højere grad er tale om i øvrigt raske børn som har brug for behandling af få dages varighed.

KONKLUSION & VEJLEDNING

Ud fra vores inkluderede artikler finder vi ikke signifikant forskel mellem rektalt og oralt doseret paracetamol til børn mht. Tmax, biotilgængelighed eller temperaturfald.

Dette skal dog ses med forbehold, da studierne finder en tendens til lidt lavere serumkoncentration, senere effekt og øget variabilitet i effekten, når det doseres rektalt. Der ønskes større studier til at belyse dette med henblik på om tendensen derved ville kunne blive statistisk signifikant.

Hvis begge administrationsveje er tilgængelige og ligeværdige i brug for forældre og barn, ville vi derfor anbefale den orale, da der ved det er en tendens til hurtigere effekt og mindre variabilitet - og dermed en mere forudsigelig klinisk effekt.

Såfremt den orale administrationsvej ikke er tilgængelig, f.eks. ved opkastning eller under anæstesi, er der ud fra artiklerne ikke grundlag for at fraråde rektal administration, da det kan være et godt alternativ i disse situationer. Den rektale administrationsform har sin naturlige aldersbegrænsning for de fleste børn og forældre.

Forældre kan vejledes i, at det generelt er sikkert at anvende paracetamol til ellers raske børn i de godkendte doser i kort tid.

Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at der ikke sker en akkumulering af paracetamol ved administrationen over flere dage og derfor bør vejledningen ved brugen af paracetamol til forældrene indeholde en oplysning om, at behandlingen kun skal strække sig over få dage. Der ønskes studier, der undersøger sikkerheden bag en mulig akkumulering ved anvendelse over flere på hinanden følgende døgn.

Set i lyset af, at der kan ske accidentielle fejl- og overdoseringer og at det er et hyppigt anvendt præparat er det ræsonnabelt, at den godkendte dosering ligger et stykke under den toksiske grænse.

Fremadrettet kunne det være hensigtsmæssig med en yderligere belysning af den smertestillende effekt af i forhold til S-paracetamol - opnår man tilstrækkelig analgesi hos børn med de nuværende anbefalede doseringer?

Større studier ønskes i fremtiden for yderligere at belyse effekten af paracetamol hos børn afhængig af administrationsform.

REFERENCER

1. **Pedersen, LM.** Smertebehandling af børn fra 28 dage til 15 år. *Pri.rn.dk*. Klinisk instruks, 2013, Vol. Aalborg sygehus, Børneafdeling.
2. **Chai, Q.** Paracetamol-behandling. *Pri.rn.dk*. Klinisk instruks, 2013, Vol. Sygehus Vendsyssel, Pædiatrisk afdeling.
3. **LEB, Nielsen.** Smertebehandling af børn - svage, moderate og stærke smerter. *e-dok.rm.dk*. Hospitalsenhed Midt, 2014, Vols. Regionshospitalet Viborg, Børneafdeling B, 10.3.1.
4. **Olesen, HV.** Rammeordinationer for sygeplejersker i afsnit A10 og Børnemodtagelsen. *e-dok.rm.dk*. Aarhus Universitetshospital, 2014, Vol. Børneafdeling A.
5. **Thrane, N.** Medicinsk behandling af smerter hos børn, BA. *e-dok.rm.dk*. Hospitalsenheden Vest, 2012, Vol. Børneafdeling, 2.10.0.1.
6. **IRF.** Smertebehandling af børn og unge. http://www.irf.dk/dk/nyheder/smertebehandling_af_boern_og_unge.htm. 2014.
7. **Paracetamoldosering til børn. Medibox.dk.**
8. **Jensen, KB and Dalhoff, Kim P.** Paracetamoldosering til børn - anderledes end til voksne. *Ugeskrift for læger*. 2005, pp. 3569-3573.
9. **Varela, ML and Howland, MA.** Single high-dose rectal acetaminophen in children. *The annals of Pharmacotherapy*. 2004, 38, pp. 1935-1941.
10. **JD, Losek.** Acetaminophen dose accuracy and pediatric emergency care. *Pediatric emergency care*. Maj 2004, Vol. 20, 5, pp. 285-288.
11. **Pro.medicin.dk.** <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/229060>.
12. **Lavonas, EJ, Reynolds, KM and Dart, CC.** Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated with Liver Injury in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2010, Vol. 126, p. e1430.
13. **Statens Seruminstitut, www.medstat.dk.**
14. **Helgadóttir, HL and Wilson, ME.** Parents' knowledge and choice of paracetamol dosing forms in 3- to 6-year-old children. *Scand J Caring Sci*. 2008, 22, pp. 93-97.
15. **Walson, Philip D., et al.** Pharmacokinetic Comparison of Acetaminophen Elixir Versus Suppositories in Vaccinated Infants... *Clinical Therapeutics*. Februar 2013, Vol. 35, 2, pp. 135-140.
16. **Coulthard, KP, et al.** Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children. *J Paediatr Child Health*. 34, 1998, 5, pp. 425-431.
17. **Marel, CD van der, et al.** Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. Juli 2001, pp. 82-90.
18. **Scolnik, Dennis, et al.** Comparison of Oral Versus Normal and High-Dose Rectal Acetaminophen in the Treatment of Febrile Children. *Pediatrics*. 2002, Vol. 110, 3, pp. 553-556.

19. Nabulsi, Mona, et al. Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2005, Vol. 5, 35.
20. Goldstein, Lee Hilary, et al. Effectiveness of Oral vs Rectal Acetaminophen. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008, Vol. 162, 11.
21. Vernon, S, Bacon, C and Weightman, D. Rectal paracetamol in small children with fever. *Archives of disease in childhood*. 1979, 54, pp. 469-479.
22. Hahn, TW, et al. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *British journal of anaesthesia*. 2000, 85, pp. 512-519.
23. Birmingham, PK, et al. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology*. Marts 2001, Vol. 94, 3, pp. 385-389.
24. Montgomery, CJ, et al. Plasma concentrations after high-dose (45 mg/kg) rectal acetaminophen in children. *Canadian Journal of anaesthesia*. 1995, Vol. 42, 11, pp. 982-986.
25. Birmingham, PK, et al. Twenty-for-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology*. 1997, Vol. 87, 2, pp. 244-252.
26. Anderson, BJ, Woolard, GA and Holford, NHG. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paediatric anaesthesia*. 1995, 5, pp. 237-242.
27. Tréluyer, JM, et al. Antipyretic efficacy of an initial 30 mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15 mg/kg maintenance dose. *Pediatrics*. 2001, 108, p. 73.

Bilag 1: Doseringsvejledninger

Afdeling / Kilde	Oral Stødbolus (mg/kg)	Oral Vedligeholdelsesdosis (mg/kg)	Oral Doseringsinterval (timer)	Max dosis pr. dag (mg/kg)	Rektal Stødbolus (mg/kg)	Rektal Vedligeholdelsesdosis (mg/kg)	Rektal Doseringsinterval (timer)	Max dosis pr. dag (mg/kg)
IRF	-	10-15	4 - 6	60	-	20	6	90
Pæd. afd., Viborg, E-dok *	20	10-15	4 - 6	60	40	20	6	60
Pæd. afd., Skejby, rammeordination til sygeplejersker, E-dok	-	12,5	6			12,5-25	6	
Pæd.afd., Herning, E-dok	-	10-15	6	60		15-20 **	6	60-80
Pæd.afd., Aalborg, Pri.rn.dk	-	12,5	(4) - 6		40	20	6	
Pæd.afd., Vendsyssel, Pri.rn.dk	20	15	(4) – 6		40	20	6	
Medibox	20	10-15	4 - 6	90	40	20	6	90
Dansk pædiatrisk selskab	-	-	-	-	-	-	-	-
Godkendt til børn, Pro.medicin.dk		12,5 – 16,7	6 - 8	50		12,5 – 16,7	6 - 8	50

Lavet for børn >3 mdr

**) "man kan undtagelsesvis ved manglende effekt øge dosis til max. 90 mg/kg/døgn, men aldrig udover 1 døgn" (Ikke skrevet om oralt eller rektalt)*

****) "Før operation kan initial dosis op til 40 mg/kg anvendes". "Rektal administration max. 2 døgn"*

Bilag 2: Skema over artikler og udvalgt indhold

Artikel	Metode	Antal børn	Indikatorer	Effektmål	Styrker / svagheder	Resultat	Alder	Metode - medicin	Inklusion
Walson et al: Pharmacokinetic comparison of acetaminophen elixir vs suppositories in vaccinated infants (2013)	Ikke blindet, randomiseret, parallel studie	26	Plasmakoncentration mikrog/ml	T½, Tmax, AUC	Svagthed: Randomiseret hvordan?, Ydelser til deltager, lang tid ml forsøg og publicering, observations varighed 8 timer, interessekonflikt. Resultater angivet som Mean/ gennemsnit Styrke: raske børn, ens grupper	Ingen signifikant forskel	3-36 mdr.	Enkelt dosering 10-15 mg/kg Oral eller rektalt	3-36 mdr, vægt 5,6 - 7,9kg og 10,7 - 15,9kg, Skulle have ACET for feber, smerter eller post vaccine profylakse
Coulthard et al: Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children (1998)	Study A: kryds-over, observationsstudie	7	Plasmakoncentration mikrog/ml	Tmax Cmax Relativ biotilgængelighed	Svagthed: få børn, ikke blindet, ikke randomiseret, dosis < vægt, vægt af børn Styrke: kryds-over	Oral giver hurtigere og højere konc. Relativ biotilgængelighed 78 (42-116)	20-64 kg	1. døgn: Enkelt dosis rektal 2x250mg (væske) eller 500mg (voks). 2. døgn enkelt ækvivalent dosis oralt (tablet eller flydende)	

Scolnik et al: Comparison of oral vs normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children (2002)	Randomiseret	70	Temperatur, visuel analog scores	Max ændring, ændring pr tid, Visual analog scores for satisfaction	Svagthed: deling af sup, ikke blindet, ikke placebo, enkelt dosis, ikke kendt plasma niveau, Observationsvarighed 3 timer, ift satisfaction - forældrene gav ikke selv medicinen. Styrke: antal børn, randomiseret	Ingen forskel	6 mdr. - 6 år	Enkelt dosis, enten Rektal acetaminophen 15mg/kg, rektal acetaminophen 30 mg/kg, Oral acetaminophen 15 mg/kg	>/= 39
Nabulsi et al: Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial (2005)	Randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt dummy studie	51	Temperatur (rektal)	Max fald, tid til fald >1 C, bivirkninger	Svagthed: Antal børn, enkelt dosis, indlagte patienter, Rektaldosis upræcis (ikke skære i sup), observationsvarighed 6 timer Styrker: randomiseret, dobbelt blindet og dobbelt dummy.	Ingen forskel. Hypothermi ved 21,6% af høj dosis rektal	6 mdr. - 13 år	Enkelt dosis: rektal acetaminophen 15 mg/kg, Rektal acetaminophen 35 mg/kg, oral acetaminophen 15 mg/kg	>/= 38,5 C

Goldstein et al: Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen: a meta-analysis (2008)	Meta analyse			Temperatur Smerte-reduktion	Svagthed: observationsvarighed 3 timer	Rektal og oral acetaminophen er sammenlignelige ift temperatur-reduktion		Oral og rektal acetaminophen	
Vernon et al: Rectal paracetamol in small children with fever (1979)	Inddelt i to aldersgrupper, derefter randomiseret til behandling	37	Temperatur	Fald i temperatur over tid, max fald	Svagthed: ikke blindet, variation i medicin - dosis deles med 120. støttet af Boots Drug company, observationstid 3 timer	Rektal og oral paracetamol har sammenlignelige antipyretisk effekt	3 mdr. - 2 år, 2 år - 6 år	Enkelt dosis: rektal paracetamol 15-20 mg/kg, oral paracetamol 15-20 mg/kg	>= 38,5
Marel et al: Analgesic efficacy of rectal vs oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery (2001)	Dobbeltblindet randomiseret	40	Plasmakoncentration mg/L	AUC (area under the concentration-time curve)	Svagthed: Sen (2 t) 1. blodprøve - blev peakkoncentrationen efter oral dosering misset?. Der blev givet flere forskellige medikamenter samtidigt (interaktioner?)	Højere plasmakoncentration efter rektal dosering. Efter eksklusion af de patienter som havde kastet op efter oral dosering, var der ingen signifikant forskel i plasmakoncentrationen ved oral vs rektal dosering.	6 - 20 mdr.	Rektal støddosis på 40 mg/kg, derefter enten 20 mg/kg oralt eller 20 mg/kg rektalt (samtidigt med placebopræparat hhv. rektalt/oralt)	

