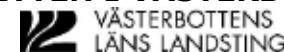


MEDIACIN

Nr 9/15 21 maj

MEDICINSKT MAGASIN UTGIVET AV LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I VÄSTERBOTTEN



Utkommer varannan vecka. Sökväg: vll.se och [linda /Vård /Läkemedel/](mailto:linda@vll.se)

REDAKTION: Läkemedelskommitténs kansli
ANSVARIG UTGIVARE: Bertil Ekstedt
REDAKTÖR: Magdalena Pettersson 090-785 31 96
Nästa nummer utkommer torsdag 4 juni 2015 med
calendarieuppgifter för veckorna 24 och 25 2015

Bidrag ska vara redaktionen tillhanda senast måndag 1 juni kl 12.00 till magdalena.pettersson@vll.se eller fax: 090-12 04 30 Postadress: Magdalena Pettersson, Läkemedelscentrum, NUS, 901 85 Umeå

Paracetamol och ADHD?

Finns det någon ökad risk för att barn till kvinnor som behandlades med paracetamol under graviditet utvecklar ADHD?

ADHD

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) är en störning som kännetecknas av symptom som hyperaktivitet, impulsivitet och/eller koncentrations-svårigheter. Tillstånden diagnostiseras oftast under tidig skolålder (1). Prevalensen till ADHD uppskattas till 5-11 % hos skolbarn och är vanligare hos pojkar än flickor. Det ligger dock stor osäkerhet bakom prevalensen beroende på olika diagnostiska kriterier. Patogenesen till ADHD är inte fullständigt klarlagd, men i 75-90 % av fallen spelar ärftliga faktorer en stor roll med obalans i katekolamin-metabolismen i cerebrala cortex (2). Andra predisponerande faktorer är rökning eller etanolintag under graviditet samt låg födelsevikt (1).

Paracetamol

Paracetamol är ett av de mest använda läkemedlen mot smärta och feber i alla åldersgrupper och används även i stort omfång under graviditet (3, 4). Paracetamol säljs receptfritt till låg kostnad och betraktas ha en gynnsam biverknings- och riskprofil. I Storbritannien har över 85 % av alla barn under 7,5 år någon gång använt paracetamol (5). I USA tar omkring 80 % av befolkningen och 35 % av alla gravida kvinnor

regelbundet paracetamol. Verkningsmekanismen bakom paracetamol är fortfarande inte fullständigt klarlagd (3). Det är dock säkert att paracetamol hämmar prostaglandinsyntesen intracellulärt samt visar en viss preferens för COX-2 hämning. Paracetamol hämmar också peroxidas-enzymen som t.ex. myeloperoxidas.

I juni 2005 publicerades en djurstudie på råttor som föreslog en ny verkningsmekanism för paracetamol. De såg att paracetamolmetaboliten aminophenol kan konjugeras med arakidonsyra och bilda en ny metabolit, AM404 (6). AM404 hämmar återupptaget av anandamid, en endogen ligand till cannabinoidreceptorn, vilket teoretiskt skulle bidra till den smärtstillande effekten av paracetamol. Endocannabinoidsystemet spelar även en viktig roll vid utvecklingen av hjärnan (7). Epidemiologiska studier indikerar att prenatal exponering för cannabinoider kan resultera i beteendeproblem hos mus och teoretiskt även hos barn efter fetal exponering (4). En teoretisk möjlighet finns att AM404 även kan bildas i människa efter intag av fysiologiska doser av paracetamol. Det har dock visats att endast 1-2 % av en oral dos paracetamol metaboliseras till aminophenol, vilket sedan konjugeras till AM404 och frågan är om detta är tillräckligt för att kunna påverka fostrets metabolism (3).

Paracetamol och ADHD

I december 2013 publicerade svenska forskare en koppling mellan fetal paracetamol-exponering och försämrad neonatal neuroutveckling hos möss (4). Denna studie visade att neonatal exponering till 2 x 30 mg paracetamol resulterade i en försämrad motorisk aktivitet och inlärningsförmåga hos fullvuxna möss, utan att det påverkade smärtrespons eller ångestliknande beteende. Detta indikerar att exponering till paracetamol under en kritisk period av hjärnutveckling kan i djurförsök inducera långtidseffekter på kognitiva funktioner.

I en norsk prospektiv kohortstudie undersöktes den neuro-psykiatriska utvecklingen hos 48 631 barn vars mödrar behandlats med paracetamol under graviditeten mellan 1999 och 2008 (8). Mödrarna fyllde i frågeformulär under graviditetsvecka 17, 30 och 6 månader postpartum samt en gång till innan barnet fyllde tre år. Totalt exponerades 46,1 % av barnen för paracetamol under graviditeten och 3,8 % hade exponerats längre än 28 dagar. Justering för familjära och genetiska faktorer gjordes genom att jämföra med 2919 könsmatchade syskonpar. Bland syskonparen hade 27,6 % exponerats för paracetamol och 4,6 % av dessa hade exponerats längre än 28 dagar. Prenatal behandling med paracetamol längre än 28 dagar var associerat med mer utagerande beteende och emotionallitet. I den syskonmatchade kohortstudien sågs en sämre grovmotorisk utveckling, kommunikationsförmågan, utagerande

CALENDARIUM

MEDICORUM BOTNIAE OCCIDENTALIS

Calendarium tar upp t.ex. föreläsningar, kurser, disputationer och andra evenemang av medicinskt intresse i hela Västerbotten – bidrag mottages tacksamt!

När inte annat anges är platsen NUS

beteende, introvert beteende och ökad aktivitetsnivå i gruppen som exponerats för paracetamol >28 dagar jämfört med oexponerade barn.

I en dansk prospektiv kohortstudie undersöktes ADHD-risken i samband med prenatal exponering till paracetamol (9). Totalt studerades 64 322 barn som föddes mellan 1996 till 2002. Information från mödrarna inhämtades via telefonintervjuer och frågeformulär vid graviditetsvecka 12, 30 och 6 månader postpartum samt vid sju års ålder. Utöver detta samlades också information om diagnostisering av hyperkinetisk störning samt barnens medicinering mot ADHD med metylfenidat, atomoxetin eller modafinil hos dessa barn. I denna studie hade ca 55 % av alla mödrar använt paracetamol under graviditeten. Barn som exponerades för paracetamol under graviditeten hade en ökad risk att diagnostiseras med hyperkinetisk störning, ADHD-liknande beteende eller att använda ADHD-läkemedel vid 7 års ålder jämfört med barn som inte exponerats för paracetamol. Sambandet var starkare när paracetamol användes under flera trimestrar eller totalt under mer än 20 veckor under graviditeten.

I en prospektiv, longitudinell studie från Nya Zeeland undersöktes associationer mellan behandling med paracetamol under graviditet och ökad risk för ADHD under skolåldern hos 871 barn födda mellan 1995 och 1997 (10). Vid födseln samlades information om läkemedelsintag under graviditet, moderns hälsa och livsstilsfaktorer. Sedan följdes barnen under mottagningsbesök vid 1, 3½, 7 och 11 års ålder. Vid 7 och 11 års ålder fick föräldrarna och barnen fylla i frågeformulär. 49.8 % av alla kvinnor använde paracetamol under graviditeten. Barn som exponerades

hade en ökad risk för ADHD-liknande beteende vid 7 års ålder, men inte vid 11 års ålder.

Omnämnda studier hade både styrkor och svagheter. Styrkorna är att studierna var baserade på stora kohorter. Dessutom studerade den norska studien exponering hos syskonpar. Den danska studien registrerade även hyperkinetiska störningar och ADHD-medicinering hos barnen. Svagheter i alla tre studier är att de ej hade ADHD som primärt utfallsmått. Författarna tog heller inte med ADHD-diagnoser hos föräldrarna eller övriga barnen i analysen. Studierna var således inte justerade för ärftlighet från föräldrar. Det finns endast minimal information om dosering, behandlingens längd och indikation för paracetamol-behandling. Två av de frågeformulären som användes var primärt utformade för att identifiera barn med ökad risk för försenad neurologisk utveckling och var inte validerade för diagnostisering av ADHD. De var inte heller anpassade för att kunna särskilja förändrad neurologisk utveckling från övriga pediatrika befolkningen. I den norska studien har man dessutom endast studerat barn upp till tre års ålder och det finns svårigheter med att diagnostisera ADHD i så tidig ålder. I samtliga studier föreligger en risk för minnesfel.

Myndigheternas rekommendation

Läkemedelsverket, European Medicine Agency (EMA) och U.S Food and Drug Administration (FDA) har gjort en samlad värdering av dessa tre studier och gått ut med en bedömning av riskerna i samband med användning av paracetamol under graviditet (11-13). De konstaterar att det inte finns något vetenskapligt stöd för ett samband mellan paracetolanvändning

under graviditet och påverkan på barnets neuropsykiatriska utveckling. Alla tre myndigheterna konkluderade med att paracetamol kan användas under graviditet när det är medicinskt motiverat. Man bör dock använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid. Läkemedelsverket rekommenderar att överväga andra behandlingsmetoder än läkemedel vid kortvariga smärttillstånd under graviditet. Under graviditet är paracetamol fortfarande förstahandsmedel vid feber och smärttillstånd.

SAMMANFATTNING

Tre nyligen publicerade större kohortstudier indikerade att det kan finnas en ökad risk för försämrad neurologisk utveckling eller ADHD vid exponering av paracetamol under graviditeten. Detta har lett till stor mediauppmärksamhet och oro i befolkningen. Läkemedelsverket, EMA och FDA har emellertid bedömt att dessa epidemiologiska studier inte har kunnat bevisa ett säkert orsakssamband mellan prenatal paracetamolexponering och negativa effekter på nervsystemets utveckling. I dagsläget rekommenderas därför fortfarande paracetamol som förstahandsmedel vid smärta och feber under graviditet, men det bör tas i lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid.

Anna Sandqvist
Apotekare

Jörn Schneede
Specialistläkare i
klinisk farmakologi

För en fördjupad utredning med referenser eller om ni önskar boka en fördjupad föreläsning angående utredningen, maila till elinor@vll.se