

Tidlig bruk av paracetamol og risiko for atopisk

SAMMENDRAG

Den økte forekomsten av astma og allergier hos barn og unge i den vestlige verden har medført at forskerne har forsøkt å finne årsaker til denne nesten epidemiske utviklingen. I samme tidsperiode har bruken av smertestillende medikamenter også nådd nye høyder, og det har vært hevdet at noe av veksten i forekomsten av allergisk sykdom og astma kan ha sammenheng med økt bruk av paracetamol både i svangerskapet og senere i livet. Det er derfor fremmet forslag om flere mekanismer på biologisk nivå som kan bidra til å forklare sammenhengen mellom inntak av paracetamol og utvikling av astma og allergier.

En av teoriene er at paracetamol gir en forskyvning av balansen mellom T-hjelperceller (Th) fra Th1 til Th2, noe som gir større risiko for utvikling av allergisk inflammasjon. En annen teori bygger på at paracetamol svekker antioksidantforsvaret i kroppen. Feber hos barn er en del av den naturlige fysiologiske infeksjonsbekjempelsen og kan derfor ha positive effekter. Man skal derfor være restriktivt med å senke barns feber med legemidler, særlig hvis allmenntilstanden ikke er påvirket av feberen. I mangel av gode alternativer til paracetamol, både i svangerskapet og i barnealder, vil paracetamol fortsatt være førstevalg ved behov for smertelindring.

Egil Bakkeheim, overlege, PhD, Norsk senter for cystisk fibrose. Nasjonale kompetansetjenester for sjeldne diagnoser og funksjonshemninger, Kvinne- og barneklivnikken, Oslo universitetssykehus.

KONTAKTADRESS:

Egil Bakkeheim
Kvinne- og barneklivnikken
Oslo universitetssykehus HF
Ullevål sykehus
Postboks 4956 Nydalen
NO-0424 Oslo
Egil.Bakkeheim@ous-hf.no

EGIL BAKKEHEIM, *Oslo universitetssykehus*

Det er de siste tiårene beskrevet en økende prevalens av de atopiske sykdommene astma, allergi og eksem i store deler av den industrialiserte verden (1). Astma kan oppstå når som helst i livet, men begynner gjerne i tidlig barnealder. Dårlig tilvekst i svangerskapet, dårlig maternell ernæringsstatus og røyking i svangerskapet er faktorer som har vært særlig forbundet med nedsatt lungefunksjon hos små barn, og de er også knyttet til senere astmautvikling (2, 3). Gjennom oppveksten skjer det store endringer i det «naturlige» forløpet av astma. Jenter har i tenårene større risiko for å få astma enn gutter (i motsetning til i prepupertal alder). I førskolealder blir ca 50% av de med astma symptomfrie etter 6–7 års alder (4, 5). Astma som sykdom kan likevel komme tilbake i voksen alder hos de som tidligere har hatt astma i barneårene (6). I den norske miljø- og barneastmastudien fant man at 20.2% av tiåringer hadde en tidligere astmadiagnose, mens 11.1% hadde aktiv astma med symptomer eller behandling det siste året før undersøkelsen (7).

Infeksjoner eller eksponering for mikrobiologiske produkter kan ha beskyttende effekter på utvikling av allergisk sykdom, og denne hypotesen har vært begrunnet på forskjellige måter. Dette har først og fremst skjedd gjennom forskning på hvilken rolle virale og bakterielle infeksjoner spiller for astma- og allergiutvikling (8). I tillegg har det vært fokus på betydningen av miljøeksponering for mikrobielle komponenter og hvilken effekt dette har på grunnleggende responser både i medfødt og opparbeidet immunitet (9).

Utvikling av atopiske sykdommer

skyldes sannsynligvis både arv og miljøfaktorer, men det er ingen enighet internasjonalt om hvilke enkeltfaktorer som spiller størst rolle (10). På listen over mulige årsaksfaktorer for økende forekomst av astma og allergi står tidlig bruk av paracetamol hos barn, samt vedvarende bruk av dette legemidlet opp til voksen alder (11).

Økt bruk av paracetamol

Paracetamol er i dag det smertestillende og febernedsettende medikamentet som er mest forordnet og mest brukt av barn i den vestlige verden (12). Bruken av acetylsalisylsyre (Dispril®, Aspirin®), et annet velkjent smertestillende og febernedsettende medikament, har derimot gått betydelig ned pga muligheten for en assosiasjon med Reye-syndrom. Et tredje alternativ, ibuprofen, er beskrevet å ha flere bivirkninger enn paracetamol, spesielt i forhold til mage-tarm-symptomer og nyrefunksjonsforstyrrelser.

I Norge har det vært en dobling i bruken av paracetamol hos barn og unge de siste tjue årene og en tredobling i bruken hos voksne. I 2009 ble det i Norge solgt 780.000 pakker paracetamol for barn under 12 år, nok til én pakke per barn i året. Høsten 2003 ble det åpnet for å selge paracetamol andre steder enn på apotek. Statistikk fra 2010 viste at om lag én av fire kjøp av paracetamol til barn skjer i matbutikker eller på bensinstasjoner, og at det er her salgsveksten har vært størst. Dette fikk i 2010 stor oppmerksomhet i norske medier. De siste tre årene har salget av paracetamol derimot stagnert, og det har vært en stabil fordeling mellom salg i og utenfor apotek (13).

etamol sykdom

Sammenhengen mellom paracetamol og atopisk sykdom – mekanismer

Mekanismene bak de foreslåtte sammenhengene mellom bruk av paracetamol og utvikling av astma og allergi er uklare. Det har likevel blitt lansert noen forskjellige forklaringer.

En hypotese er at gjentatte økninger av kroppstemperaturen over 38° C (feber) kan redusere risikoen for allergisk sensitivisering senere i livet (14). Infeksjoner er den vanligste årsaken til feber hos unge, men de nøyaktige mekanismene som styrer feber er ufullstendig forstått. Den innledende mekanismen er ansett å være stimulering av leukocytter (hvite blodlegemer) fra mikrober og mikrobeprodukter. Denne stimuleringen fører til markert økning i sirkulerende cytokiner (peptidhormoner) i kroppen.

I Norge er det registrert en dobling i bruken av paracetamol hos barn og unge de siste tjue årene. I mangel på andre alternativer er legemiddelet fortsatt førstevalg som smertestillende medikament for barn, men terskelen for bruk av paracetamol ved feber bør være høy, mener artikkelforfatteren. FOTO: COLOURBOX.COM

Disse cytokinene kan fungere som såkalte pyrogener (øker kroppstemperatur), mens noen også kan være antipyrogener (senker kroppstemperatur). Enkelte av disse cytokinene er antatt å være viktig i modulerende immunresponser mot allergener, ved enten å øke eller redusere sannsynligheten for en allergenspesifikk IgE-respons gjennom T-hjelpeceller (Th) (15). Kompleksiteten i disse cytokinendringene gjør det vanskelig å spekulere på en presis mekanisme for sammenhengen mellom feber og allergisk sensitivisering, men en teori er at gjentatt stimulering av immunsystemet fører til et regulerende nettverk av dendrittiske celler og T-celler som nedregulerer allergiske responser, blant annet gjennom

produksjon av cytokinene TGF- β og IL-10 (16). Hvis det er slik at feber er et symptom på perioder med intens immunstimulering, vil hver episode med feber forventes å redusere sannsynligheten for utvikling av allergisk sensitivisering. Den febernedsettende effekten av paracetamol kan derfor være med på å redusere den beskyttende effekten av feber på utvikling av astma og allergier.

En annen foreslått mekanisme som peker i samme retning, er at paracetamols relativt svake hemming av cyklooksygenase-2 (COX-2)-enzymet, endrer produksjonen av cytokiner ved virale infeksjoner og dermed skifter balansen mellom T-hjelpeceller fra Th1 til Th2 (17). En overvekt av Th2-celler er forbundet med økt



risiko for utvikling av astma og allergier [11].

En annen teori er at inntak av paracetamol kan medføre økt allergisk inflammasjon ved å senke glutatinnivåene i kroppen [18]. Paracetamols evne til å senke nivåene av glutatation, som er en endogen antioksidant i lungevevet, kan gi redusert motstand mot frie radikaler og dermed økt oksidativt stress [19]. Dette gir totalt sett en reduksjon av kroppens antioksidantforsvar og økt inflammasjon gjennom endring av cytokinutskillelsen i de hvite blodcellene. Et redusert antioksidantforsvar ved bruk av paracetamol hos barn er kompatibelt med den såkalte antioksidanthypotesen som sier at de siste tiårenes endring av kostholdet i den vestlige verden, med redusert inntak av naturlige antioksidanter, kan være en mulig årsak til økt forekomst av astma og allergier [20].

Videre er det foreslått at mindre bruk av ibuprofen og acetylsalisylsyre til fordel for paracetamol, har vært med på å øke forekomsten av allergisk sykdom [20]. I tillegg har et randomisert forsøk med paracetamol

og ibuprofen hos barn med astma vist at de som brukte paracetamol, måtte hyppigere til legen pga astmasymptomer enn de som fikk ibuprofen [21].

Sammenhengen mellom paracetamol og atopisk sykdom – epidemiologiske data

Det ble funnet en sannsynlig sammenheng mellom bruk av paracetamol hos barn og utvikling av astma og allergi i den verdensomfattende ISAAC-studien (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [22]. Dette er også vist i andre studier som har brukt validerte «verktøy» fra ISAAC [23–25]. Selv om epidemiologiske data stort sett peker i retning av en positiv assosiasjon mellom bruk av paracetamol tidlig i livet og senere utvikling av astma og allergi, så er de få prospektive studiene som er gjort på området mindre konsistente. En stor fødselskohortstudie fra Italia undersøkte sammenhengen mellom bruk av paracetamol og senere utvikling av astma hos 6–7 åringer. De så på flere fenotyper, tidlige astmasymptomer (første to leveår),

persisterende astmasymptomer og senere debut av astma (siste tolv måneder). Den sterkeste assosiasjonen til bruk av paracetamol var med den første fenotypen, og dette ble forklart med at hvesing ved virale infeksjoner ofte er feiltolket som tidlige astmasymptomer [26].

I den norske miljø- og barneastmastudien, som var en prospektiv fødselskohortstudie med 1016 barn inkludert ved fødsel og fulgt opp ved ti års alder, hadde mødrene til 31 barn brukt paracetamol i første trimester og 32 i andre og/eller tredje trimester. Totalt 83 barn (42 gutter og 41 jenter) hadde fått minst en dose paracetamol før fylte seks måneder. Studien fant økt risiko for allergisk rhinitt ved ti års alder dersom mor hadde brukt paracetamol i første trimester, men ingen økt risiko for nåværende astma eller allergisk sensitivering ved ti års alder. Bruk av paracetamol de første seks måneder av barnets liv ga økt risiko for allergisk sensitivering og tidligere astma hos jenter [27].

En omfattende svensk studie med mer enn 4000 deltagere fant at barn født av mødre som brukte paracetamol i svangerskapet hadde økt risiko for å stå på inhalasjonssterioider pga astma (hvesing) i 4–5 års alder [28].

En dansk studie med 345 barn av astmatiske mødre så en sammenheng mellom bruk av paracetamol første leveår og hvesing fra 0–3 år, men de kunne ikke på vise noen sikker sammenheng mellom tidlig bruk av paracetamol og forekomst av astma ved sju års alder. Videre var det i denne danske studien ingen assosiasjon mellom bruk av paracetamol i tredje trimester av svangerskapet og astma i tidlig barnealder [29].

Det at forskningen på dette feltet ikke alltid peker i samme retning, er ofte forklart gjennom det epidemiologiske begrepet revers kausalitet. Det betyr i denne sammenhengen at barn med erkjente luftveissykdommer, inklusive astma, har større sannsynlighet for å bruke paracetamol tidlig i livet enn ellers friske [30]. Ved en slik sammenheng er inntaket av paracetamol heller en konsekvens av sykdom enn en årsak til sykdom. Eksponering for paracetamol i svangerskapet ville sannsynligvis ikke bli påvirket av revers kausalitet, men hvis for

I den norske miljø- og barneastmastudien fant man at bruk av paracetamol de første seks måneder av barnets liv ga økt risiko for allergisk sensitivering og tidligere astma hos jenter. FOTO: COLOURBOX.COM





Det er lansert flere ulike forklaringer på hvorfor bruk av paracetamol kan øke risikoen for astma og allergi hos barn. En mulig forklaring kan være at paracetamol svekker antioksidantforsvaret i kroppen. Feber hos barn er en del av den naturlige fysiologiske infeksjonsbekjempelsen og kan derfor ha positive effekter. FOTO: COLOURBOX.COM

eksempel mor har kjent astma eller allergi, måtte dette tas hensyn til i vurderingen av resultatene.

Bruk av paracetamol i svangerskapet og andre tilstander

En dansk studie konkluderer med at bruk av paracetamol i svangerskapet gir økt risiko for kryptorkisme (dvs. at testiklene ikke vandrer ned i pungen hos guttefoster) (31). Nylig ble det også kjent at data fra den store norske Mor-Barn-undersøkelsen viser at barn som hadde blitt eksponert for paracetamol i mer enn 28 dager av svangerskapet, hadde dårligere grovmotorikk, dårligere evne til kommunikasjon og mer

atferdsproblemer sammenlignet med ueksponerte søsken (32). Studien fant ikke noen tilsvarende langtidseffekter etter bruk av ibuprofen.

Bør gravide og barn fortsatt bruke paracetamol?

Generelt oppfordres det til forsiktighet med all legemiddelbruk, inkludert paracetamol, både i svangerskapet og hos små barn. Man bør bare behandle på klar indikasjon, og alltid vurdere behov og fordeler mot risiko og bivirkninger. Ibuprofen og lignende medikamenter, som diklofenak og naproxen, er i svangerskapet rapportert å gi nyreskade hos fosteret med lite fostervann som følge (33). De siste tre måneder av svangerskapet bør en

ikke benytte ibuprofen pga. risiko for blødninger og for tidlig lukking av ductus arteriosus (liten blodåre som forbinder hovedpulsåren med lungepulsåren i fosterlivet) (12). Feber hos barn er en del av den naturlige fysiologiske infeksjonsbekjempelsen og kan derfor ha positive effekter. Det er viktig å ha en klar og fortløpende vurdering av allmenntilstanden hos små barn og ha mindre fokus på selve feberen. På den annen side er det av stor betydning å tilby barn god smertelindring ved behov. Det finnes i dag ikke så mange valgmuligheter for enkel smertelindring, for eksempel ved operative inngrep på barn eller etter andre prosedyrer hvor det kan være blødningsfare. Ibuprofen og acetylsalisylsyre kan påvirke blod-



platenes evne til å koagulere blodet. Opiater skal bare brukes kortvarig og det er nylig kommet begrensninger for bruk av kodeinfosfat (for eksempel Paralgin Minor®) til barn. I mangel på andre alternativer er derfor paracetamol fortsatt førstevalget som smertestillende medikament til barn. Det bør i alminnelighet være en høy terskel for å gi febernedsettende medikamenter til barn, men ved påvirket allmenntilstand og feber finnes det ingen klart bedre alternativ enn paracetamol.

REFERANSER

- Eder W, Ege MJ, von ME. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355 (21): 2226–35.
- Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (4): 662–8.
- Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109(2 Suppl): 362–7.
- Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gend Med* 2007; 4 Suppl B: S133–S146.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349(15): 1414–22.
- Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(11): 1480–8.
- Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy* 2006; 61(4): 454–60.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax* 2000; Suppl 1: S2–10.
- von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis—the epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007; 212(6): 433–9.
- Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118(7): 439–50.
- Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(1): 32–41.
- Barzaga AZ, Choonara I. Balancing the risks and benefits of the use of over-the-counter pain medications in children. *Drug Saf* 2012; 35(12): 1119–25.
- Gir dobbelt så mye paracetamol. *Aftenposten* 2010 Aug 2. <http://www.aftenposten.no/nyheter/Gir-dobbelt-sa-mye-paracetamol-5343055.html>
- Williams LK, Peterson EL, Ownby DR, Johnson CC. The relationship between early fever and allergic sensitization at age 6 to 7 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 291–6.
- Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354 Suppl 2: SII12–SII15.
- Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van RR. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002 19; 296(5567): 490–4.
- Varner AE, Busse WW, Lemanske RF, Jr. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(4): 347–51.
- Rahman I, MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* 1998; 53(7): 601–12.
- Nuttall SL, Khan JN, Thorpe GH, Langford N, Kendall MJ. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28(4): 289–94.
- Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52(2): 166–70.
- Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002; 109(2): E20.
- Beasley R, Clayton T, Crane J, von ME, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372(9643): 1039–48.
- Koniman R, Chan YH, Tan TN, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(2): 128–34.
- Karimi M, Mirzaei M, Ahmadi MH. Acetaminophen use and the symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5(2): 63–7.
- Wong GW, Leung TF, Ma Y, Liu EK, Yung E, Lai CK. Symptoms of asthma and atopic disorders in preschool children: prevalence and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(2): 174–9.
- Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La GS, et al. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol* 2011; 40(3): 662–7.
- Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Haland G, Carlsen KC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr* 2011; 100(1): 90–6.
- Goksoer E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. *Acta Paediatr* 2011; 100(12): 1567–71.
- Kreiner-Moller E, Sevelsted A, Vissing NH, Schoos AM, Bisgaard H. Infant acetaminophen use associates with early asthmatic symptoms independently of respiratory tract infections: the Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000 (COPSAC2000) cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(6): 1434–6.
- Kummeling I, Thijs C. Reverse causation and confounding-by-indication: do they or do they not explain the association between childhood antibiotic treatment and subsequent development of respiratory illness? *Clin Exp Allergy* 2008; 38(8): 1249–51.
- Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sorensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010; 21(6): 779–85.
- Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013 Oct 24. [Epub ahead of print]
- Cuzzolin L, Dal CM, Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf* 2001; 24(1): 9–18.