

# Paracetamoldosering til børn – anderledes end til voksne

Reservelæge Kaspar Buus Jensen & overlæge Kim P. Dalhoff

H:S Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling

## Resume

Paracetamol er det mest anvendte febernedsættende og smertestillende medikament til børn i Danmark. Imidlertid er der et misforhold mellem det store forbrug og vores viden om farmakokinetik og farmakodynamik hos netop denne patientgruppe, idet forhold omkring biotilgængelighed, terapeutiske intervaller og toksicitetspotentiale er forskellige fra børn til voksne. I denne oversigtsartikel gennemgås på baggrund af et litteraturstudie den eksisterende viden om rationel brug af paracetamol til børn, og områder med manglende viden belyses. Endvidere opsummeres de nyeste rekommandationer, og evidensen for disse gennemgås.

Paracetamol er det mest anvendte febernedsættende og smertestillende medikament til børn i Danmark. Paracetamol (acetaminophen, N-acetyl-p-aminophenol) er et syntetisk derivat og en aktiv metabolit af phenacetin og kan gives oralt, rektalt og parenteralt. Det blev første gang introduceret af *von Mering* i 1893 [1], men blev først udbredt i 1950'erne. Paracetamols popularitet tiltog i 1980'erne, efter at man blev opmærksom på relationen mellem Reyes syndrom og acetylsalicylsyre [2, 3]. Man gik således over til at anvende paracetamol frem for acetylsalicylsyre til at behandle smerter og feber. Paracetamol anses for at være et veltålt medikament og har siden 1984 været udleveret i håndkøb. Salget i primærsektoren er siden 1994 ca. fordoblet fra 27,6 til 52,1 (defineret døgndosis (DDD) pr. 1.000 indbyggere pr. døgn), og var i 2003 det mest solgte præparat i Danmark iflg. Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistik. Nye paracetamolformuleringer specielt beregnet til børn er i de seneste år kommet på markedet (mikstur, suppositorier, smeltetabletter, brusetabletter m.m.), og man ved fra Frankrig, at et øget salg er udtryk for et øget forbrug – også hos børn [4]. Imidlertid er der et misforhold mellem det store forbrug af paracetamol til børn og den eksisterende viden om farmakokinetik og farmakodynamik hos netop denne patientgruppe, idet forhold omkring biotilgængelighed, terapeutiske intervaller og toksicitetspotentiale er forskellige fra børn til voksne. I Danmark har det traditionelt været anbefalet at behandle børn med en oral dosis på 10-15 mg pr. kg legemsvægt fire gange daglig. Ved rektal indgift øges dosis med 25% [5]. En sådan anbefaling tager imidlertid ikke hensyn til den aldersafhængige variationen i kinetikken. Selv om paracetamol opfattes som et sikkert medikament til

børn, kan akut, subakut og kronisk overdosering give alvorlige og ofte fatale hepatotoksiske bivirkninger [6-15]. Der er desuden publiceret rapporter om hepatotoksicitet og død ved multiple doseringer af paracetamol omkring maksimal rekommanderet dosis [9-10]. Formålet med denne artikel er at belyse den eksisterende viden om forskelle i kinetik, terapeutiske intervaller og toksicitetspotentiale hos børn i forhold til hos voksne.

## Metode

Litteraturen er udvalgt på baggrund af søgning i PubMed (1966-april 2004), EMBASE (1980-april 2004) og Cochrane-databasen. Desuden via manuel gennemgang af artiklernes referencelister. Følgende søgeord blev anvendt: *paracetamol, acetaminophen, children, infants, neonates, pharmacokinetics, pharmacodynamics* og *hepatotoxicity*. Kun engelsk-, norsk- og dansksprogede artikler er inkluderet.

## Generel udviklingsfarmakologi

I forbindelse med medicinsk behandling af nyfødte og større børn bør man tage hensyn til en række specielle forhold, idet farmakokinetikken og farmakodynamikken for en række lægemidler ændrer sig under opvæksten. De aldersrelaterede ændringer i fysiologiske variabler, der er relevante for medicindoseringen er summeret i **Tabel 1**.

## Farmakokinetik

Paracetamol er en svag syre, som overvejende forekommer nonioniseret ved fysiologisk pH, og bindes svagt til plasma-

### Hovedbudskab

- Børn er mindre følsomme for lever- og nyreskader end voksne
- Hos børn <3 måneder må doseringsintervallet øges pga. reduceret *clearance*
- Hos børn >3 måneder er den maksimale døgndosis 75-90 mg pr. kg pr. døgn
- Ved brug af suppositorier til børn 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
- Risikoen for toksiske bivirkninger ved brug af paracetamol over længere tid er dårligt dokumenteret, hvilket medfører tilbageholdenhed ved dosering over flere dage

proteiner. Paracetamol krydser blod-hjerne-barrieren og placenta. Hos større børn er absorptionen næsten fuldstændig (80-90%) efter peroral indgift. Hos nyfødte er pH-værdien højere i ventriklen end hos voksne. Syresekretionen når først voksenværdier, når børnene er omkring tre måneders gamle. Dette medfører øget ioniseringsgrad af paracetamol, hvilket resulterer i langsommere og muligvis nedsat totalabsorption. Desuden er ventrikeltømmningstiden forlænget, og peristaltikken er uregelmæssig, hvilket medfører langsom og variabel absorption fra mave-tarm-kanalen [16, 17]. Ventrikeltømmningstiden forkortes, tyndtarmsperistaltikken øges, og syresekretionen i ventriklen øges gennem barnealderen, hvilket resulterer i hurtigere og sandsynligvis større totalabsorption.

Ved rektal administration af paracetamol – specielt suppositorier – er absorptionen variabel og afhænger af alder [18-20]. Således er biotilgængeligheden hos ældre børn på ca. 50% [19] og på næsten 100% hos neonatale [21, 22]. Proksimal administration af paracetamol i rectum medfører en større *first-pass*-metabolisme, idet venerne her tømmer sig i portal-kredsløbet. De distale vener i rectum tømmer sig i vena cava inferior og »bypasser« derved leveren. Imidlertid komplicerer de mange anastomoser mellem venerne billedet. Hos neonatale børn vil sandsynligheden for proksimal applikation af paracetamol være større [21], hvilket muligvis kan medføre nedsat biotilgængelighed med nedsat effekt. Maksimal plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) opnås først 2-4 timer efter rektal indgift [20, 21] sammenlignet med 0,5-1 time efter oral indgift og generelt hurtigere efter indgift af brusetablet, mikstur, afdelt pulver og dråber (brusetabletter indeholder imidlertid meget natrium til gene for de mindste børn).

Grundet den forsinkede og variable absorption efter rektal indgift skal paracetamol ved denne administrationsform gives ca. 1-2 timer før kirurgisk intervention, hvis den analgetiske effekt skal være maksimal.

Paracetamol bliver overvejende metaboliseret i leveren. Cirka 80% af en dosis konjugeres til glukuronsyre og uorganisk sulfat, som udskilles gennem nyrene, og ca. 5% udskilles uændret gennem nyrene. Nyfødte har ikke en veludviklet evne til at glukuronidere, hvorimod kapaciteten for binding til uorganisk sulfat er større og er den vigtigste udskilningsvej helt op til 9-12-års-alderen [16, 21, 23]. Størstedelen af resten omdannes via cytokrom P-450-systemet (CYP1A2, CYP2E1 og CYP3A4) til en toksisk metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinonimin). Ved terapeutiske paracetamoldoser detoxificeres denne ved konjugering til glutation (GSH) og derefter udskilles metabolitten i form af cystein- eller merkaptosyrekonjugater. Aktiviteten af cytokrom P450 (CYP)-systemet er lavere hos nyfødte og øges gradvist til voksenniveau i løbet af barndommen [21], hvilket muligvis er en af forklaringerne på, at børn er mindre udsat for paracetamolinduceret lever- og nyreskade end voksne.

*Clearance*-ændringer er ikke velundersøgt for børn, men der foreligger dog to studier, hvori man har fundet en lavere *clear-*

*ance* hos neonatale (4,5-6,5 l pr. time) end hos større børn (10-14 l pr. time) [22, 24]. Dette medfører, at doseringsintervallet må øges hos de mindste børn for at undgå toksiske koncentrationer.

### Dosering og effekt

Dosering af paracetamol til børn og neonatale er kontroversiel. Rekommandationerne er baseret på enkelt-dosisstudier, og der findes ingen større studier med dosering over flere dage (uger). Den effektive plasmakonzentration, som medfører analgesi, er 10-20 mg pr. l [25]. Den plasmakonzentration, som medfører febernedsættelse, er ikke veldefineret, men er korreleret med stigende paracetamolplasmakonzentration og den observeres ca. 1-2 timer efter  $C_{max}$ . Denne tidsforskydning er formentlig betinget af tiden til hypothalamus har induceret de nødvendige fysiologiske ændringer. Man ved ikke med sikkerhed, om det terapeutiske interval er ens for de to indikationer, og man ved heller ikke, om effekten er afhængig af gennemsnitskoncentrationen,  $C_{max}$  eller tiden til maksimal koncentration ( $T_{max}$ ).

### Antipyretisk effekt

Feber er et hyppigt forekommende symptom hos børn og medfører ofte lægekontakt, idet forældre føler sig utrygge, når feberen stiger hos deres børn. Selv om feberen ofte er harmløs og muligvis har en gavnlig effekt i bekæmpelse af en infektion [26], mener mange forældre og sundhedspersonaler, at paracetamol hjælper på barnets sygdom og velbefindende. Der er ikke i nogen studier fundet klare fordele ved brug af paracetamol til febrile børn. I et *Cochrane-review* fra 2003 er der ikke påvist overbevisende effekt af paracetamol i forhold til placebo [27]. I mange studier i dette *review* har man dog anvendt så små doser, at der sandsynligvis ikke er opnået en effektiv plasmakonzentration.

Den maksimale temperaturreduktionen kendes ikke, men man ved fra små studier, at den bl.a. er relateret til den initiale temperatur. Ved anvendelse af rekommanderede doser skulle man kunne forvente en feberreducerende effekt på ca. 0,5-1,5°C [28].

Hos patienter med kardiopulminal sygdom kan paracetamol reducere oxygenforbruget, CO<sub>2</sub>-produktion og kardial output [22]. Konklusionen er, at paracetamol som antipyretikum til virale infektioner er dårligt belyst i litteraturen, og at vi i dag ikke kender alle fordele og risici ved denne behandling.

### Virkning på almentilstanden

Det eneste velgennemførte randomiserede studie på området blev publiceret i *Lancet* i 1991. Her undersøgte man 225 febrile børn og fandt ingen signifikant forskel imellem placebo og paracetamol på humør, velbefindende, appetit eller væskeindtag. Kun på aktivitet og opmærksomhed var der en positiv korrelation til behandling med paracetamol [29]. Forældrene havde svært ved at afgøre, om deres barn fik paracetamol eller

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Aldersrelaterede fysiologiske ændringer, der er relevante for doseringen af paracetamol<sup>a</sup>.

Fysiologisk system	Aldersrelateret ændring	Klinisk betydning vedrørende paracetamol
Kropssammensætning	Neonatal: fedtmængde nedsat, vandmængde øget; øget fordelingsvolumen for vandopløselige stoffer	Anvendelse af stødbolus til børn og herefter forlænget dosisinterval
Plasmaproteinbinding	Neonatal: nedsat koncentration af albumin og $\alpha_1$ -glykoprotein samt nedsat bindingsevne	Ingen relevans, da paracetamol overvejende er frit i plasma
Hepatiske enzymesystem relevant for metabolismen	Neonatal: immaturlt cytokrom P-450-system og glukuronyl transferase. Børn 2-6 år: øget hepatisk masse	Reduceret produktion af toksiske metabolitter
Renal filtration og ekskretion	Neonatal: nedsat glomerulær filtrationsrate til ca. 50% af voksniveau, kompromitteret opkoncentreringsevne.	Halveringstiden er øget, hvilket medfører øget doseringsinterval

a) Forskellene i fysiologiske variabler hos børn er udtrykt som en øget eller faldende tendens i forhold til hos voksne.

**Tabel 2.** Oversigt over de nyeste publicerede rekommandationer for brug af paracetamol til børn.

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 <sup>a</sup>	12	35-40
Præterm 32-36 uger	20	20	8-12	20-30	20 <sup>a</sup>	8-12	60
0-3 mdr.	20	15-20	8	30	20 <sup>a</sup>	8-12	60-75
>3 mdr.	20	10-15	4-6	40	20 <sup>a</sup>	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.

placebo (45% korrekt for paracetamol og 52% for placebo). Dette passer fint med tidligere studier, hvori man fandt, at brug af antipyretika ikke accelererer tiden til helbredelse hos febrile børn.

### Analgetisk effekt

I mange kliniske studier har man undersøgt paracetamol i forhold til andre smertestillende præparater – især efter kirurgisk intervention. Resultaterne er meget svingende pga. stor variabilitet i smertestimuli og doseringer, og i få studier er serum-paracetamol målt. I to studier er effekten af oral paracetamol (10 mg pr. kg) over for placebo efter myringotomi og ved faryngitis/tonsillitis blevet undersøgt, uden at der kunne påvises signifikante forskelle i effekt [30, 31]. I disse studier indikerer det, at årsagen til det nonsignifikante resultat var subterapeutiske doser. *Anderson & Holford* [19] fandt, at ved serum-paracetamol i terapeutisk interval fik 60% af børnene tilfredsstillende smertedækning efter tonsillektomi uden øget effekt ved højere koncentrationer. De påviste endvidere, at man kunne komme over nedre effektive serumkoncentration med en oralbolusdosis på 20 mg pr. kg. Konklusionen er, at farmakokinetikken og -dynamikken for paracetamol varierer med administrationsform og patienternes alder, og at dosis derfor skal justeres efter dette. De nyeste publiceret rekommandationer er summeret i **Tabel 2**.

### Bivirkninger og toksicitet

Paracetamol anses for at være et sikkert og bivirkningsfrit medikament, men ikke desto mindre er vores viden overvejende bygget på empiri og ikke evidens. Vores viden om multiple doseringer til børn er mangelfuld, og vi ved mindre om paracetamols farmakodynamik end om mange andre nye markedsførte smertestillende præparater. I flere publikationer er der rejst mistanke om, at paracetamol akkumuleres efter multiple doseringer hos børn [8, 12]. Forklaringen skulle være, at glutationslageret, som bruges til detoxifikation af den toksiske metabolit NAPQI, tømmes ved repeterende doseringer. Børn har normalt en større evne til nysyntese af glutation end voksne, men celledød kan forekomme, hvis der dannes usædvanligt store mængder NAPQI. Dette kan ske ved f.eks. CYP2E1-enzyminduktion pga. behandling med rifampicin, phenytoin eller phenobarbital. Børn er også signifikant mere disponeret for hepatotoksicitet ved underernæring, dehydrering, febrilia og/eller renal/hepatisk sygdom [10, 34]. I sådanne situationer må man reducere dosis eller bruge et andet medikament. Det er dog fortsat umuligt at forudsige, hvilke børn der udvikler hepatotoksicitet. Vi ved, at interaktionen mellem sygdom, udviklingsstadium, genetiske faktorer og administration af CYP2E1-inducerende medikamenter kan øge børns risiko for at få leverskade. Det er uvist, om der er forskel i denne risiko hos børnene, alt efter om paracetamol gives

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

pga. feber eller smerter. Det er endog muligt, at paracetamol forøger potentialet for hepatotoksicitet via en anden mekanisme f.eks. udløst af en viral infektion.

Paracetamoloverdosering kan medføre hepatotoksiske bivirkninger – også hos børn. Food and Drug Administration (FDA) og National Poisons Center i USA har udarbejdet en omfattende oversigt over hepatotoksicitet efter paracetamolbehandling hos børn [9, 10]. Her har man gennemgået alle indberetninger om hepatotoksicitet i USA over en 15-årig periode. Man fandt 47 tilfælde, hvor børn i alderen fem uger til ti år udviklede hepatotoksicitet efter indtagelse af doser på 60-420 mg pr. kg pr. dag. Indtagelsen skete over en periode på 1-42 dage. Mortaliteten var høj, idet 24 børn døde. Seks af de døde børn havde indtaget paracetamoldoser omkring maksimal anbefalet dosering (100 mg pr. kg pr. dag). Antallet af indberetninger må være underestimeret, idet man må forvente, at mindre alvorlige tilfælde af hepatotoksicitet ikke blev indberettet. I samme studie fandt man også, at underernærede og febrile børn var mere disponerede for hepatotoksicitet.

Det eneste større prospektive studie på området er et stort randomiseret studie med 27.000 febrile børn og en sammenligning mellem risikoen for bivirkninger ved behandling med paracetamol (12 mg pr. kg pr. dosis) og med ibuprofen (5 eller 10 mg pr. kg pr. dosis) [35]. Der blev i gennemsnit indtaget 6-10 doser over tre dage. Risikoen for hospitalisering efter fire ugers opfølgning var 1,4%. Der var ingen forskel imellem grupperne, som fik paracetamol og ibuprofen og ingen tilfælde af hepatotoksicitet blev rapporteret.

### Diskussion

Paracetamol til børn udgør et forholdsvis lille marked for den farmaceutiske industri, hvilket historisk set har medført en vis tilbageholdenhed med gennemførelse af kliniske studier i denne patientpopulation. Konsekvensen af dette har været, at vores viden om paracetamol til børn er sparsom sammenlignet med de nye markedsførte præparater. Denne knaphed på data medfører vanskeligheder med at udarbejde præcise rekommandationer om rationel brug af paracetamol til børn. For i øvrigt sunde og raske børn må brugen af paracetamol inden for de rekommanderede doser anses for sikkert (Tabel 2), selv om hepatotoksicitet og død er beskrevet også ved anvendelse af rekommanderede doser. Man kan dog ikke udelukke, at overdosering til børn kan ske ved almindelige omregningsfejl fra voksendoseringer. Disse inkluderer milligram-mikrogram-fejl, decimalfejl, fortyndingsfejl, forvirring imellem daglig dosis og fraktioneret dosis f.eks. (100 mg pr. kg pr. dag opdelt i doser givet hver sjette time versus 100 mg pr. kg pr. dosis givet hver sjette time). Den øgede tilgængelighed af paracetamolpræparater til børn kan måske minimere ovenstående fejl, men medfører muligvis et øget forbrug og heraf en øgning i antallet af børn med hepatotoksiske bivirkninger. Det bør dog påpeges, at der i Danmark kun findes en

styrke af paracetamolmiksturen (24 mg pr. ml) på markedet. Dette i modsætning til i andre lande, hvor der findes flere styrker og samtidig en større risiko for fejdosering.

I et nyligt publiceret norsk studie fra 2004 fandt man, at hvert andet barn under seks år var blevet behandlet med paracetamol inden for en tremånedersperiode – hyppigst de 1-2-årige [36]. Forholdene i Danmark er formentlig tilsvarende og afspejler et stort forbrug i børnefamilierne. Øget forekomst af paracetamolforgiftninger – også hos børn, – er blevet sat i relation til den øgede tilgængelighed af lægemidlet [37].

Paracetamolforbruget er steget kraftigt siden 1980'erne på bekostning af forbruget af acetylsalicylsyre. Dette har været en gunstig udvikling set ud fra en bivirkningsbetragtning. Bortset fra at store doser giver en øget risiko for hepatotoksicitet, er der få kendte bivirkninger ved anvendelse af paracetamol i terapeutisk dosering. Det skal dog nævnes i denne sammenhæng, at det tog lang tid før den fulde bivirkningsprofil for acetylsalicylsyre blev kendt, og fremtiden må derfor vise, om bivirkningerne af paracetamol forøges og bliver mere alvorlige end dem, vi kender i dag. Der er publiceret rapporter, hvori man har mistanke om en sammenhæng imellem paracetamol og øget forekomst af atopisk dermatitis [38] og astma hos voksne [39]. Disse observationer kræver mere uddybende undersøgelser, før en eventuel årsagssammenhæng kan verificeres. Omvendt skal man dog ikke miste det afbalancerede overblik og forlange paracetamol gjort receptpligtig (igen), men blot minde os om, hvor lidt vi ved om langtids-effekterne ved brugen af paracetamol.

Paracetamol reducerer ikke risikoen for feberkrampe [40], og man kan derfor sætte spørgsmålstegn ved, om det har et klinisk formål at reducere temperaturen. Anvendelse til bedring af almentilstanden hos børn er en yderst tvivlsom indikation og dårligt dokumenteret i litteraturen. Tilbage står den analgetiske effekt, og indtil yderligere dokumentation foreligger, må man anbefale, at brugen af paracetamol hovedsagelig begrænses til denne indikation.

Korrespondance: *Kaspar Buus Jensen*, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q 7642, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: Buus@dadlnet.dk

Antaget: 23. september 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

### Litteratur

1. Prescott LF. Paracetamol (acetaminophen): A Critical Bibliographic Review. London: Taylor & Francis, 1996:2.
2. Tarlow M. Reye's syndrome and aspirin. *BMJ* 1986;292:1543-4.
3. Waldman RJ, Hall WN, McGee H et al. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982;247:3089-94.
4. Maison P, Guillemot D, Vauzelle-Kervroedan F et al. Trends in aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drug use in children between 1981 and 1992 in France. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:659-64.
5. Lægemiddelkataloget 2004. København: Dansk Lægemiddel Information A/S, 2004:401
6. Alonso EM, Sokol RJ, Hart J et al. Fulminant-hepatitis associated with centrilobular hepatic-necrosis in young-children. *J Pediatr* 1995;127:888-94.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

7. Blake KV, Bailey D, Zientek GM et al. Death of a child associated with multiple overdoses of Acetaminophen. *Clin Pharm* 1988;7:391-7.
8. Day A, Abbott GD. Chronic Paracetamol poisoning in children – a warning to health-professionals. *NZ Med J* 1994;107:201.
9. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132:22-7.
10. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr* 1998;132:5-8.
11. LihLai MW, Sarnaik AP, Newton JF et al. Metabolism and pharmacokinetics of Acetaminophen in a severely poisoned young-child. *J Pediatr* 1984;105:125-8.
12. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE et al. Acetaminophen accumulation in pediatric-patients after repeated therapeutic doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:57-9.
13. Nogen AG, Bremner JE. Fatal Acetaminophen overdosage in a young-child. *J Pediatr* 1978;92:832-3.
14. RiveraPenera T, Gugig R, Davis J et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997;130:300-4.
15. Wilson JT, Brown RD, Bocchini JA et al. Efficacy, disposition and pharmacodynamics of Aspirin, Acetaminophen and Choline Salicylate in young febrile children. *Ther Drug Monit* 1982;4:147-80.
16. Levy G, Khanna NN, Soda DM et al. Pharmacokinetics of Acetaminophen in human neonate – formation of Acetaminophen Glucuronide and Sulfate in relation to plasma bilirubin concentration and D-glucuric acid excretion. *Pediatrics* 1975;55:818-25.
17. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:284-94.
18. Anderson BJ, Monteleone J, Holford NHG. Variability of concentrations after rectal paracetamol. *Pediatr Anaesth* 1998;8:274.
19. Anderson BJ, Holford NHG, Woollard GA et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 1999;90:411-21.
20. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children – an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997;87:244-52.
21. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NHG. Pharmacokinetics of rectal Paracetamol after major surgery in children. *Pediatr Anaesth* 1995;5:237-42.
22. Hopkins CS, Underhill S, Booker PD. Pharmacokinetics of Paracetamol after cardiac-surgery. *Arch Dis Childh* 1990;65:971-6.
23. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL et al. The development of hepatic drug-metabolizing enzyme-activity in the neonatal calf and its effect on drug disposition. *Drug Metab Dispos* 1987;15:676-81.
24. Vvan Lingen RA, Deinum JT, Quak JME et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Childh* 1999;80:F59-F63.
25. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:20-9.
26. Autret E, Dutertre JP, Breteau M et al. Pharmacokinetics of Paracetamol in the neonate and infant after administration of Propacetamol Chlorhydrate. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:129-34.
27. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane review). I: The Cochrane Library, issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
28. Prescott LF. Paracetamol (acetaminophen): A Critical Bibliographic Review. London: Taylor & Francis, 1996:214-5.
29. Kramer MS, Naimark LE, Robertsbrauer R et al. Risks and benefits of Paracetamol antipyresis in young-children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991;337:591-4.
30. Bertin L, Pons G, Dathis P et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of Ibuprofen versus Acetaminophen (Paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991;119:811-4.
31. Watcha MF, Ramirezruiz M, White PF et al. Perioperative effects of oral Ketorolac and Acetaminophen in children undergoing bilateral myringotomy. *Can J Anaesth* 1992;39:649-54.
32. Berde CB. Drug therapy: analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-103.
33. Rygnestad T, Spigset O. Bruk av paracetamol til barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:708-9.
34. Makin AJ, Williams R. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments. *Adv Intern Med* 1997;42:453-83.
35. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric Ibuprofen – a practitioner-based randomized clinical-trial. *JAMA* 1995;273:929-33.
36. Lagerløv P, Holager T, Westergren T. Bruk av paracetamol og antibiotika blant førskolebarn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124:1620-3.
37. Kogan MD, Pappas G, Yu SM et al. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994;272:1025-30.
38. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S et al. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 2000;16:817-23.
39. Shaheen SO, Sterne JAC, Songhurst CE et al. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000;55:266-70.
40. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L et al. Effects of acetaminophen and of low intermittent doses and diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-5.

## Akupunkturbehandlings effekt ved lidelser i bevægeapparatet

Overlæge Palle Rosted

Sheffield Universitet

### Resume

Det anslås, at 1.500-2.000 læger anvender akupunktur i deres dagligdag specielt ved lidelser i bevægeapparatet, og formålet med denne artikel er dels at belyse den mulige virkningsmekanisme, dels at opsummere, for hvilke lidelser i bevægeapparatet der er evidens for et positivt resultat. I artiklen gennemgås betydningen af triggerpunkter for lidelser i bevægeapparatet, og der gives en opdatering af de mulige neurofysiologiske virkningsmekanismer. Det konkluderes, at der er et vist videnskabeligt belæg

for anvendelsen af akupunktur ved myogene ansigtssmerter, nakkesmerter, skuldersmerter, albuesmerter, lændesmerter og knæledsartrose. Endelig påpeges det, at akupunktur udført af en kvalificeret behandler er en meget sikker teknik.

Akupunkturmålen har fundet sin faste plads på instrumentbordet hos mange læger. Det er anslået, at ca. 2.000 læger i Danmark anvender akupunktur [1]. En undersøgelse viste, at 14% af danske læger anvender alternativ behandling, heraf anvender 62% akupunktur, hvilket svarer til ca. 1.500 læger [2].

Mange læger har i deres dagligdag erfaret, at akupunktur