

# Även ibuprofen, inte bara paracetamol, kan ge barn allvarlig leverskada

## NSAID bör användas med försiktighet hos barn, visar fall med letal utgång

**HENRIETTA NORMAN**, med dr, AT-läkare, Mälarsjukhuset, Eskilstuna

**MARTA ELFINEH**, läkare, vikarie-  
rande underläkare, medicinkli-  
niken, Västmanlands sjukhus,  
Västerås

marta.elfineh@gmail.com

**EVA BEIJER**, biträdande överlä-  
kare

**THOMAS CASSWALL**, docent,  
överläkare

**ANTAL NÉMETH**, professor emer-  
itus antal.nemeth@ki.se  
de tre sistnämnda sektionen för  
pediatrisk gastroenterologi, he-  
patologi och nutrition, Astrid  
Lindgrens barnsjukhus, Karo-  
linska universitetssjukhuset,  
Huddinge

Infektioner leder oftare till feber hos barn än hos vuxna. Receptfria läkemedel med smärtlindrande och febernedsättande effekt, t ex paracetamol och ibuprofen, används i dagsläget ofta till barn både i hemmen och i sjukvården (rekommendationer, Fakta 1). Konsumtionsmönstret har förändrats under senare tid. I Sverige har paracetamol sedan 1950-talet varit ett självklart analgetiskt och antipyretiskt förstahandsval, medan icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), t ex acetylsalicylsyra, har använts i mindre omfattning.

Under det senaste decenniet har dock det tilltagande bruket av ibuprofen förändrat detta mönster. Det är väl känt att paracetamol är levertoxiskt vid överdosering, men det är mindre känt att ibuprofen kan ge levertoxicitet även vid terapeutisk dosering. Med två fallbeskrivningar med letal utgång vill vi belysa problematiken.

### Läkemedelsframkallad leverskada

Läkemedelsframkallade leverskador (DILI; drug induced liver injury) kan induceras av xenobiotika, dvs läkemedel som paracetamol och ibuprofen, örtmediciner eller andra främmande toxiska ämnen. Detta kan leda till leversvikt och död. Läkemedelsframkallade leverskador kan delas upp i olika undergrupper (Tabell 1). De kan också delas upp i dosberoende och icke-dosberoende former. Dosberoende läkemedelsreaktioner är förutsägbara, som beträffande paracetamol där leverskadans grad står i relation till given dos. De icke-dosberoende effekterna kallas idiosynkratiska och kan orsaka leverskada vid lägre doser, däremot ska en viss tröskeldos uppnås [7, 8].

Idiosynkratisk toxicitet har låg incidens (<1/10 000), förse-  
nad symtomdebut efter intag [8] och beror på ett samspel mel-  
lan miljö och genetiska faktorer [7]. Många fall av läkemedels-  
framkallad leverskada rapporteras inte, men studier pekar på  
en incidens av 13,9 till 19,1 fall per 100 000 invånare och år [9,

### FAKTA 1. Rekommendationer

#### Ibuprofen

- Rekommenderas internationellt inte till barn <3 månaders ålder, emellertid saknas pålitliga data upp till 6 månaders ålder [1, 2].
- Rekommenderas i Sverige inte till barn <6 månaders ålder, och internationellt rekommenderas inte ASA till barn <16 år på grund av risk för Reyes syndrom.

- Rekommenderad dos: 5–10 mg/kg kroppsvikt var 6–8:e timme.

#### Paracetamol

- Internationellt och nationellt rekommenderas strikt terapeutiska doser: 75 mg/kg kroppsvikt/dygn, dvs 10–15 mg/kg kroppsvikt var 4–6:e timme [1].

### TABELL 1. Olika subtyper av läkemedelsframkallad leverskada och exempel på läkemedel som kan orsaka den.

Typ av leverskada	Läkemedel
Hepatocellulär	Paracetamol [3]
Kolestatisk	Amoxicillin-klavulansyra [4]
Autoimmun	Fenytoin [5]
Mitokondriell	Valproat [6]
Sinusoidalt obstruktionssyndrom	Cytostatika [6]

10]. I dessa studier var 75–85 procent av fallen av leverskada orsakade av intag av ett enda läkemedel. I 6 procent av dessa var ibuprofen det läkemedel som hade intagits [9].

Farmakokinetikens fyra grundsteg är absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Samtliga dessa steg genomgår radikal och diskordant utveckling under barna- och ungdomsåren. Detta gäller inte minst cytokrom P-450 (CYP450)-systemet, som är ett enzymssystem centralt för läkemedelsmetabolismen i levern [2]. De olika enzymernas aktivitet varierar under uppväxten oberoende av varandra. Detta gör att den pediatrika farmakokinetiken blir svåröversäglig och när vuxennivå först under adolescensen. Det förklarar varför den pediatrika patienten riskerar mer oförutsägbara läkemedelsbiverkningar.

Levertoxicitet till följd av paracetamolöverdosering är dosberoende och väl studerad [8, 10], men alla processer är inte klarlagda. Paracetamol orsakar således leverskada i höga doser. Ett fåtal rapporter visar dock att leverskada kan orsakas även av terapeutiska doser paracetamol, men det saknas tillräcklig mängd data för att dra säkra slutsatser [11].

Paracetamol metaboliseras främst via direkt konjugering med glukuronsyra eller sulfat, men även via CYP450-systemet då det bildas en reaktiv intermedjär metabolit, N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI). NAPQI neutraliseras av endogent glutation, men när glutationreserverna är tömda leder NAPQI till ökad mängd reaktiva syreradikaler [8]. Genetiska skillnader i omvandlingen till NAPQI och storleken av glutationreserverna kan leda till viss variation i paracetamol-

### SAMMANFATTAT

**Infektioner hos barn** är vanliga och ger inte sällan hög feber.

**Det senaste** decenniet har användningen av paracetamol ifrågasatts alltmer, och i dag är ibuprofen allt vanligare i kliniken.

**Paracetamols effekter** på levern är dosberoende och välstuderade. Det gör det till ett säkert preparat att använda till barn enligt

dagens gällande rekommendationer och kontraindikationer.

**Icke-steroida** antiinflammatoriska medel (NSAID) är nyckfulla preparat i hepatotoxiskt avseende, och mycket är ännu okänt om varför de i sällsynta fall ger en icke-dosberoende leverskada.

**Med två fallbeskrivningar** vill vi varna för alltför frikostig användning av NSAID hos barn.

## »... det är mindre känt att ibuprofen kan ge levertoxicitet även vid terapeutisk dosering.«

utlöst leverskada, som dock mer eller mindre förblir förutsägbar.

Ibuprofen hör till gruppen NSAID, som hämmar enzymet cyklooxygenas (COX). Ibuprofen metaboliseras via CYP450-enzymerna (CYP2C8 och CYP2C9) till inaktiva metaboliter som konjugeras med glukuronsyra för att slutligen utsöndras via främst njurarna [12]. Det är mer oklart huruvida det bildas instabila ibuprofenmetaboliter som kan interagera med andra substanser som vid paracetamolöverdosering. Samtliga NSAID-preparat har beskrivits kunna leda till leverskada, dock betydligt mer sällan än paracetamol [13]. Till skillnad från paracetamol finns ingen antidot i händelse av läkemedelsframkallad leverskada efter NSAID-intag.

### Reyes syndrom

Reyes syndrom är en sällsynt men allvarlig komplikation; huvudsakligen drabbas barn och ungdomar samt gravida kvinnor [14]. Dess etiologi är hittills okänd, men ett samband ses med föregående episoder av virala infektioner, framför allt influensa typ A och B och varicella-zoster, som i kombination med intag av acetylsalicylsyra (ASA) har stark association till uppkomsten av sjukdomen [15]. I Sverige har historiskt endast mycket få fall av äkta Reyes syndrom beskrivits, medan liknande tillstånd har observerats framför allt i samband med pediatrikt bruk av anti epileptika, främst valproinsyra.

I Storbritannien medförde avvecklingen av ASA till barn en signifikant minskad incidens av Reyes syndrom från 100 fall året 1984 till 3 fall året 2000 [15].

Symtombilden består av illamående och konfusion som snabbt progredierar till kramper och koma. Bland övriga fynd ses även hepatomegali, transaminasstegring, förhöjt PK(INR), metabol acidos, leversteatos, myokardischemi, arytmier och hjärnödeme. Diagnosen baseras på förekomst av akut icke-inflammatorisk encefalopati och fettinlagring i levern utan annan förklaring [14, 16]; men dessa diagnoskriterier kan oftast uppfyllas endast med hjälp av postmortala fynd.

Vid Reyes syndrom påverkas leverns metabolism av fria fettsyror, och innan ASA upphörde att administreras till barn noterades att incidensen varierade på olika platser i världen beroende på genetisk predisposition och exogena faktorer [15]. Reyes syndrom och sk Reye-liknande syndrom kan associeras till redan existerande metabola rubbningar, framför allt betaoxidationsdefekter, defekt glukoneogenes och acyl-koenzym A-variationer som påverkar mitokondriernas funktion och permeabilitet [15]. En alltmer uppmärksammas genetisk orsak är sk polymeras-gamma (POLG)-mutation. Dessa mitokondriella rubbningar kan vara en viktig förklaring till varför levertoxicitet vid NSAID är idiosynkratisk, dvs ovanlig och oförutsägbar [8].

ASA ger i dessa fall påverkan på mitokondriemembranet [17], vilket resulterar i läckage av fria syreradikaler som ger hepatocellulär skada. Graviditetsrelaterad akut fettlever karakteriseras av mikrovaskulära fettinlagringar och encefalopati, precis som vid Reyes syndrom, och dessa kvinnor är ofta heterozygota för en mutation som minskar levercellernas förmåga att oxidera fettsyror. Denna defekt accentueras av NSAID och ASA. Tidigare studier visar att det är samma oxidationsdefekt som leder till Reyes syndrom, och därför är det möjligt att barn med denna mutation i högre grad riskerar att utveckla Reyes syndrom utlöst av NSAID [16].

Ett viktigt farmakologiskt projekt bör därför vara att utforska eventuell genotyp- och fenotypkorrelation samt ål-

dersberoende faktorer vid uppkomst av NSAID-utlöst leverskada.

### FALLBESKRIVNINGAR

**Fall 1.** Det första fallet var en 22 månader gammal pojke, förstfödd till friska föräldrar och tidigare frisk. Han insjuknade med feber och fick diffusa övre luftvägssymtom. Han fick erytromycin och en normaldos ibuprofen. Symtomen började avta. 5 dagar efter debuten fick pojken dock diarré och kräkningar samt dagen därpå tilltagande medvetanderubbning och generaliserade kramper. Han inremitterades till barnhepatologen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Huddinge, på grund av uppenbar ikterus och tecken till leversvikt. Han förblev medvetlös till sin död 2 veckor efter de första sjukdomssymtomen.

**Fall 2.** Det andra fallet var en 5-årig flicka, tidigare utredd för lätt CP-skada, sannolikt på grund av perinatal ischemi, och valproinsyra hade satts in ett halvår före den aktuella sjukdomen på grund av kramper och epileptogen aktivitet på EEG. Hon insjuknade i feber utan fokala symtom och utvecklade några dagar senare CNS-påverkan. Omedelbart därefter tillkom tecken till leversvikt. Hon fick i detta skede en normaldos ibuprofen mot feber. 3 dagar senare avled flickan i leversvikt, mycket höga blod-ammoniaknivåer och hjärnödeme. I samband med patientens terminala sjukdom upptäcktes att hon var heterozygot för en tidigare icke-diagnostiserad POLG-mutation. Fyndets kliniska betydelse är än så länge osäker.

**Båda barnen hade klassiska** laboriemässiga tecken till leversvikt, där dock ASAT/ALAT-kvoten var över 1,5, dvs ASAT-stegringen översteg kraftigt ALAT-nivån.

I fall 2 får valproinsyra anses vara den primärt utlösande orsaken, men även ibuprofen uppfyller kriterierna för möjlig allvarlig biverkning [18].

### DISKUSSION

I klinisk praktik leder NSAID-preparat i terapeutiska doser sällan till leverskada. Emellertid har djurförsök och ett flertal in vitro-studier visat att höga doser av idiosynkratiska läkemedel såsom flutamid (antiandrogen), nimesulid (NSAID) och diklofenak (NSAID) förorsakar identiska skador på mitokondriemembranet [8]. Därför antar man att biverkningarna för denna läkemedelsgrupp beror på medlens skadliga inverkan på mitokondrier [8]. För detta talar även det faktum att ASAT-nivån kraftigt översteg ALAT-stegringen hos våra beskrivna fall; ett förhållande som brukar vara omvänt vid akut leverskada.

Ibuprofens verkningsmekanismer liknar de andra NSAID-preparatens, så även deras specifika COX-2-hämmande aktivitet. Därför kan eventuella Reye-liknande reaktioner inte uteslutas i samband med intag av ibuprofen. Säkerheten hos ibuprofen har kontrollerats i flera studier på barn, där man primärt fokuserat på biverkningar som gastrointestinal blödning, näsblödning, astma och utslag [19], men inte leverskada.

Problemet med idiosynkratiska reaktioner är att de är omöjliga att påvisa innan ett läkemedel redan har marknadsförts och prövats av ett stort antal människor. Ett annat problem är osäkerheten med diagnoserna läkemedelsframkallad leverskada och Reyes syndrom.

Hur många som inte diagnostiseras är inte helt uppenbart, eftersom läkemedelsframkallad leverskada kan imitera i princip alla andra orsaker till leverskada [7]. Vad gäller Reyes syndrom finns ett spektrum av Reye-liknande tillstånd som inte alltid är uppenbart läkemedelsrelaterade och som har ospecifika diagnoskriterier [15].

Ibuprofenutlösta leverskador är ovanliga. Den verkliga incidensen är dock svår att uppskatta, eftersom det kan vara pro-

## KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

blematiskt att påvisa orsakssambandet i enskilda fall. Historien om hur man hittade sambandet mellan ASA och Reyes syndrom visar att det behövs extremt stora patientmaterial för att kunna påvisa sådana sammanhang. Likheter i verkningmekanismen ger vid handen att risk för Reye-liknande episoder även kan förekomma med bl a ibuprofen.

NSAID är nyckfulla preparat i hepatotoxiskt avseende, och mycket är ännu okänt om varför dessa preparat i sällsynta fall ger en icke-dosberoende leverskada. Därför bör dagens behandlingsrekommendation vara paracetamol i första hand, eftersom hepatotoxiciteten hos detta preparat är mer studerad både i klinik och in vitro.

Vår övertygelse är att paracetamol, som alla andra läkemedel, visserligen är behäftat med biverkningar, men att problemet snarast är de receptfria preparatens okontrollerade konsumtion och inte den medicinskt ansvarsfulla användningen av medlet [20]. Med tanke på ibuprofens NSAID-effekter inklusive dess COX-2-hämning anser vi att den kraftigt ökande ibuprofenanvändningen bland barn kommer att leda till en ökande frekvens av allvarliga läkemedelsframkallade leverskador och fler fall av Reyes syndrom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- World Health Organization. WHO model formulary for children. 2010. [http://www.who.int/selection\\_medicines/list/WMFc\\_2010.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf)
- Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther.* 2008;118:250-67.
- Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011;57:213-29.
- Österreicher CH, Trauner M. Xenobiotic-induced liver injury and fibrosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8:571-80.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144:1419-25.
- Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:202-11.
- Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16:231-45.
- Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 2012;44:88-106.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology.* 2002;36:451-5.
- Argentieri J, Morrone K, Pollack Y. Acetaminophen and ibuprofen overdosage. *Pediatr Rev.* 2012;33:188-9.
- Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: A systematic review. *Pediatrics.* 2010;126:1430-44.
- Agúndez JA, García-Martin E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8 and CYP2C9 dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5:607-20.
- Fry SW, Seeff L. Hepatotoxicity of analgetics and antiinflammatory agents. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24:875-905.
- Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med.* 1999;340:1377-82.
- Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem F unc.* 2008;26:741-6.
- Baldwin GS. Do NSAID contribute to acute fatty liver of pregnancy? *Med Hypotheses.* 2000;54:846-9.
- Battaglia V, Salvi M, Toninello A. Oxidative stress is responsible for mitochondrial permeability transition induction by salicylate in liver mitochondria. *J Biol Chem.* 2005;280:33864-72.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356:1255-9.
- Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2207-22.
- Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr.* 2014;173:415-25.

### ■ SUMMARY

Infections are frequent in children and do often result in high fever. In recent years the pediatric use of acetaminophen has been questioned which has resulted in an increasing use of ibuprofen. The effects of acetaminophen on the liver are dose-dependent and well documented, rendering it safe if used according to the existing international and national recommendations. The hepatotoxic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are unpredictable and many of the pathogenetic factors causing the rare cases of NSAID-induced idiosyncratic liver injury are still unknown, making their use more hazardous. By reporting two cases of NSAID-associated fatal liver failure we want to warn against liberal use of NSAID to children.