



היחידה לפרמקולוגיה קלינית  
המרכז לייעוץ תרופתי



המרכז הארצי למידע בהרעלות  
Israel Poison Information Center



חטיבת הרפואה

**המחלקה להתפתחות הילד ושיקומו**

**המרכז הארצי לייעוץ טרטולוגי**

The Israeli Teratology Information Service

8 בדצמבר 2024

ז' בכסלו תשפ"ה

קשר בין אוטיזם ושימוש באצטאמינופן/פראצטאמול בהריון – האמנם?

אוטיזם הינה לקות נוירו-התפתחותית הנובעת מגורמים מרובים גנטיים, אפיגנטיים וסביבתיים. המרכיב המרכזי הינו גנטי. במשפחה בה אובחן ילד אחד הסיכון עולה ל-20-10%, יותר מפי 10 מאשר במשפחה בה אין ילד מאובחן<sup>1,2</sup>. בתאומים זהים שאחד מהם מאובחן עם אוטיזם, שיעור האבחון בקרב התאום השני גבוה עוד יותר. עם זאת, אין גן יחיד הגורם לאוטיזם, התמונה הגנטית מורכבת ויש גנים מרובים המשחקים תפקיד בסיכון להתפתחות אוטיזם.

בנוסף לגורמים הגנטיים קיימים גורמים סביבתיים אשר קשורים בסיכון לפתח הפרעות על קשת האוטיזם. דוגמאות לגורמים סביבתיים הקשורים בעלייה בשיעור של אוטיזם הם נטילת תרופות מסויימות כגון חומצה וולפרואית בהריון, מצוקת עובר בלידה ולידה מוקדמת. חשוב לציין שמידת ההשפעה של כל גורם סביבתי בפני עצמו אינה גבוהה. נראה כי גם גיל אב מתקדם מהווה גורם סיכון. למרות הכתוב לעיל, במרבית המקרים, האתיולוגיה של אוטיזם אינה ברורה.

בשנים האחרונות מתוארת עלייה בשכיחות של אוטיזם בחלקה תוצאה של עלייה באבחון ובחלקה עלייה אמיתית. העלייה יכולה להיות מוסברת חלקית כתוצאה משינויים בקריטריונים האבחנותיים שהם היום רחבים יותר ומהכללה של מאובחנים בתפקוד גבוה. יציין, כי במקביל, קיימת גם עלייה בהפרעות נוירו-התפתחותיות אחרות כגון הפרעות קשב וריכוז [AD(H)D].

המחקרים שהתפרסמו בספרות בשנים האחרונות לגבי קשר אפשרי חלש בין שימוש באצטאמינופן/פראצטאמול בהריון לבין הפרעות על קשת האוטיזם בצאצאים, אינם עקביים בממצאיהם, ורבים מהם סובלים ממגבלות משמעותיות בשיטות המחקר. הפצה לא מבוקרת של כותרות מעוררות חרדה ברשתות החברתיות מגבירה אי-ודאות מיותרת, מעוררת פחד ואשמה בקרב נשים הרות אשר זקוקות לטיפול. תגובות אלה עלולות לגרום לנשים להשתמש בחלופות תרופתיות

בטוחות פחות בהריון. יש לזכור כי אחת הסיבות לנטילת אצטאמינופן בהריון, חום גבוה, כרוכה בתוספת סיכון למומים מבניים בעובר<sup>3</sup>.

בשנת 2021 התפרסם גילוי דעת<sup>4</sup> על ידי קבוצת רופאים ומדענים, שהציעה כי שימוש באצטאמינופן/פראצטמול בהריון עשוי להעלות את הסיכון להפרעות נוירוהתפתחותיות, וקראה לנקיטת אמצעי זהירות. פרסום זה עורר תשומת לב ציבורית ותקשורתית ניכרת. הרשת האירופית של מרכזי הייעוץ הטרטולוגים ENTIS פרסמה באותו עיתון מאמר דיעה<sup>5</sup> נגדי המזים את החששות שהועלו, תוך מתיחת ביקורת על שיטות המחקר, פרשנות הנתונים והסקת המסקנות. ראשית, אין להסיק מסקנות קליניות מנתונים מהם לא ניתן להוכיח סיבתיות. שנית, שימוש בכלים שלא עברו תיקוף לשם אבחון, כגון שאלוני הורים או שאלוני מורים כדי להעריך בעיות התפתחותיות בצאצאים הינו בעייתי. בחלק מהמחקרים לא נלקחו בחשבון הגורמים הגנטיים, שכאמור, הינם מרכזיים מאד בגורמי הסיכון של הפרעות אלה. בחלק מהמחקרים לא נעשה תקנון מספק לסיבה בעטיה נלקחה התרופה.

בסקירה עדכנית שהיא פרי של שיתוף פעולה של טרטולוגים אירופאים ואמריקאים אשר פורסמה בימים אלה<sup>6</sup>, התקיים דיון ביקורתי במחקרים האפידמיולוגיים המרכזיים בהם נבחן הקשר בין שימוש באצטאמינופן בהריון לבין הסיכון לפתח Attention deficit (hyperactivity) disorder [AD(H)D] או Autism Spectrum Disorder (ASD) בקרב הצאצאים. המחקרים שנכללו נבחרו בסקירה על סמך איכות ותוקף של הגדרת התוצאות. הסקירה התמקדה בחוזקות ובמגבלות של המחקרים שפורסמו וכללה התייחסות למשמעות הקלינית של הממצאים. בסך הכל, מתוך 56 מחקרים, ו-27 מאמרי דיעה ומאמרי מערכת רלוונטיים, נכללו בסקירה הביקורתית 9 מחקרים עם נתונים מקוריים ושלוש מטא-אנליזות שענו לקריטריונים להכללה. את מרבית המחקרים בהם דווח על ממצאים חיוביים קשה לפרש כפשוטם מכיוון שהם סובלים מגורמי הטייה חשובים, בעיקר מדרגות משתנות של הטייה בחירה, שונות בבחירה, דרגות שונות של תקנון למגוון של גורמי הטייה מבלבלים פוטנציאליים והטייה על ידי גורמים משפחתיים אותם קשה למדוד. במחקרים בהם נכלל ניתוח אחאים בניסיון לשלוט על הטייה על ידי גורמים משפחתיים אותם קשה לראות, הקשר האפשרי נטה לכיוון אפס השפעה ונחלש באופן ניכר. הדבר רומז על כך שהקשר נובע מהטייה שארית שמקורה גורמים גנטיים וסביבתיים משותפים אשר גורמים להטייה כלפי מעלה בתצפיות המקוריות. בהתבסס על ראיות מדעיות עדכניות, נראה כי חשיפה תוך רחמית לאצטאמינופן אינה גורמת לסיכון מוגבר בעל משמעות קלינית ל-ADHD או ל-ASD בילדות. אחד המחקרים אשר עורר עניין מיוחד ונכלל בסקירה הוא מחקר פרוספקטיבי שפורסם לאחרונה<sup>7</sup>. הוא כלל כמעט 2.5 מיליון ילדים שנולדו בשבדיה בין השנים 1995 ו-2019, וכ-186,000 ילדים שנחשפו תוך רחמית לאצטאמינופן. במודלים מתוקננים, נצפה קשר חלש מאד אך מובהק בין אצטאמינופן בהריון ל-ASD בצאצאים. קשר זה נעלם לחלוטין במודל אחאים (בו נעשה תקנון לגורמי הטייה גנטיים וסביבתיים המשותפים לאחים מלאים אותם קשה למדוד) עם HR (יחס סיכונים רגעי) של 0.98 ורווח בר סמך של 0.93-1.04. זהו מחקר עם ניתוחים

מתוחכמים ביותר מבחינה מתודולוגית, אם כי דווח בו על שימוש טרום לידתי באצטאמינופן בקרב 7.5% מהאמהות, נתון נמוך בהשוואה לדיווחים אחרים אם כי המחברים הציעו הסברים לשיעור זה.

### **רמת העדויות הנוכחית נכון לעכשיו אינה מצדיקה שינויים בהנחיות הקליניות לטיפול בכאב או**

**בהורדת חום בהריון.** יש לציין שההנחיות הרגולטוריות של מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) והסוכנות האירופית לתרופות (EMA) כמו גם ההמלצות של איגודים קליניים רלוונטים (ACOG, SOGC, SMFM) בנוגע לשימוש באצטאמינופן בהריון לא השתנו. עד היום, נושא זה מעורר מחלוקת ומופיע חדשות לבקרים באמצעי התקשורת וברשתות החברתיות. יש לעודד מחקר פרוספקטיבי אשר יתחשב בגורמים סביבתיים פסיכוסוציאליים ומשפחתיים הקשורים הן לשימוש באצטאמינופן בהריון והן להפרעות נירווהתפתחותיות בצאצאים.

בהחלט נכון שאין להשתמש בתרופה כלשהי, ובכלל זה באצטאמינופן, ללא סיבה, ותמיד נכון להשתמש במינון היעיל הנמוך ביותר אשר מביא תועלת טיפולית, ולמשך הזמן הקצר ביותר הנדרש לשם טיפול. גישה זו תקפה עוד יותר במצב של הריון. המשרד קורא לשימוש מושכל בתרופה, ולהתייעץ עם המרכזים הטרטולוגים כדי להימנע מחרדה מיותרת.

## **References**

1. Ozonoff, S., Young, G. S., Bradshaw, J., Charman, T., Chawarska, K., Iverson, J. M., Klaiman, C., Landa, R. J., McDonald, N., Messinger, D., Schmidt, R. J., Wilkinson, C. L., & Zwaigenbaum, L. (2024). Familial Recurrence of Autism: Updates From the Baby Siblings Research Consortium. *Pediatrics*, *154*(2), e2023065297.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2023-065297>
2. Szatmari, P., Chawarska, K., Dawson, G., Georgiades, S., Landa, R., Lord, C., Messinger, D. S., Thurm, A., & Halladay, A. (2016). Prospective Longitudinal Studies of Infant Siblings of Children With Autism: Lessons Learned and Future Directions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *55*(3), 179–187.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.12.014>
3. Mohan Dass, N. L., Botto, L. D., Tinker, S. C., Canfield, M. A., Finnell, R. H., Gallaway, M. S., Hashmi, S. S., Hoyt, A. T., Nembhard, W. N., Waller, D. K., & National Birth Defects Prevention Study (2022). Associations between maternal reports of periconceptional fever from miscellaneous causes and structural birth defects. *Birth defects research*, *114*(15), 885–894.  
<https://doi.org/10.1002/bdr2.2068>

4. Damkier, P., Cleary, B., Weber-Schoendorfer, C., Shechtman, S., Cassina, M., Panchaud, A., & Diav-Cirtin, O. (2022). Handle with care - interpretation, synthesis and dissemination of data on paracetamol in pregnancy. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(3), 191. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00605-y>
5. Bauer, A. Z., Swan, S. H., Kriebel, D., Liew, Z., Taylor, H. S., Bornehag, C. G., Andrade, A. M., Olsen, J., Jensen, R. H., Mitchell, R. T., Skakkebaek, N. E., Jégou, B., & Kristensen, D. M. (2021). Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nature reviews. Endocrinology*, 17(12), 757–766. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>
6. Damkier, P., Gram, E. B., Ceulemans, M., Panchaud, A., Cleary, B., Chambers, C., Weber-Schoendorfer, C., Kennedy, D., Hodson, K., Grant, K. S., Diav-Citrin, O., Običan, S. G., Shechtman, S., & Alwan, S. (2024). Acetaminophen in Pregnancy and Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder. *Obstetrics and gynecology*, 10.1097/AOG.0000000000005802. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005802>
7. Ahlqvist, V. H., Sjöqvist, H., Dalman, C., Karlsson, H., Stephansson, O., Johansson, S., Magnusson, C., Gardner, R. M., & Lee, B. K. (2024). Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. *JAMA*, 331(14), 1205–1214. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3172>

הוכן על ידי:



פרופ' אורנה דיאב-צ'ירין

רופאה אחראית, המרכז הארצי לייעוץ טרטולוגי

המחלקה להתפתחות הילד ושיקומו, חטיבת הרפואה, משרד הבריאות

שותפים להכנת המסמך:

ד"ר סווטלנה שכטמן, רוקחת רים מוראד ורוקחת מגר' חיה צרפתי מהמרכז הארצי לייעוץ טרטולוגי,

ירושלים

פרופ' אשר אור-נוי, מקים המחלקה להתפתחות הילד והמרכז הארצי לייעוץ טרטולוגי, ביה"ס לרפואה  
ע"ש אדלסון, אוניברסיטת אריאל

פרופ' מתי ברקוביץ' וד"ר מאיה ברלין, היחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה, המרכז הרפואי  
שמיר (אסף הרופא)

ד"ר יעל לוריא וד"ר נועה מרקוביץ מהמכון הארצי למידע בהרעלות, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה  
פרופ' רונן לבשטיין, מנהל מרפאה לייעוץ טרטולוגי והמכון לפרמקולוגיה קלינית, המרכז הרפואי שיבא,  
תל השומר

פרופ' גלי פריאנטה, מנהלת יחידת לרפואת האם והעובר, מרכז רפואי אוניברסיטאי, סורוקה, באר  
שבע

פרופ' אילן מתוק, ביה"ס לרוקחות, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית בירושלים

ד"ר חגית קליגר גרוסמן מאיכילוב, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל-אביב

ד"ר שירין נמוז-חדאד, מרפאת הריון בסיכון גבוה, המרכז הרפואי בני ציון, חיפה