

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler og kvinnelig infertilitet

Mange kvinner i fertil alder bruker ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID) regelmessig eller kontinuerlig ved for eksempel underlivsmerter eller revmatiske lidelser. Det har lenge vært kjent at hemming av prostaglandinsyntesen kan føre til hemming eller forsinkelse av eggløsningen. Dyreforsøk og kasuistikker tyder på at NSAID-preparater kan medføre reversibel infertilitet. Nyere data indikerer at denne effekten kan være basert på hemming av cyklooksygenase-2-isoenzymet.

Prostaglandiner er involvert i mange celleprosesser, og det antas at disse substansene spiller en vesentlig rolle ved forskjellig aspekter av kvinnelig fertilitet. Funn i dyreforsøk og en beskjeden mengde kliniske data tilsier at NSAID-preparater, inkludert COX-2-selektive preparater, kan ha uheldige effekter på eggløsning og kvinnelig fertilitet for øvrig (1–9).

Konsentrasjonstoppen av luteiniserende hormon (LH) i menstruasjonssyklusen setter i gang en rekke biokjemiske prosesser som fører til eggløsning (fig 1), blant annet økt syntese av prostaglandiner. Mus som mangler COX-2-isoenzymet (COX-2-knockoutmus), har redusert fruktbarhet (1, 3). Slike dyr har angivelig en vanlig utvikling av folliklene, men har færre eggløsninger. Videre opptrer nødvendige endometrieforandringer i mindre grad, og implantasjonen av befruktete egg svikter (1, 3). Hos mus synes det som om prostaglandin E₂, som stammer fra ovarialt COX-2, er nødvendig for eggløsning, mens prostaglandin I₂, dannet via samme isoenzym, trengs til implantasjon av den befruktete eggcellen (4).

Hos menneske er behandling med NSAID-preparater, inkludert COX-2-hemmere, blitt forbundet med utvikling av luteinisert usprukket follikel-syndrom (2, 3, 8, 9) og sviktende befruktning. Ved nevnte syndrom har syklusen hormonelt kommet i den postovulatoriske fasen uten at eggløsningen har funnet sted (slås fast via ultralydundersøkelse). Det kan

Erik Pomp

erik.pomp@haukeland.no

RELIS Vest

Haukeland Sykehus

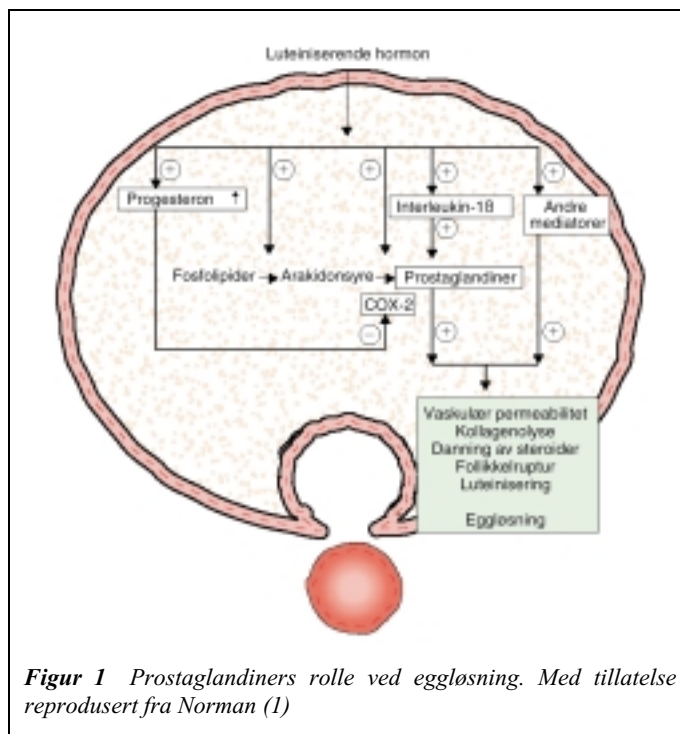
Postboks 1

5021 Bergen

Hovedbudskap

- NSAID-preparater/COX-2-hemmere kan gi reversibel infertilitet hos kvinner
- Bruk av slike preparater bør være del av anamnesen ved utredning av pasient som har vansker med å bli gravid
- Seponering (ev. midlertidig) bør vurderes dersom infertilitet kan skyldes NSAID-preparater

også tenkes at forsinket eggløsning fører til at eggcellen allerede er for mye degradert på det tidspunktet den blir tilgjengelig for befruktning (3).



Figur 1 Prostaglandiners rolle ved eggløsning. Med tillatelse reproduisert fra Norman (1)

Kliniske erfaringer

Minst 11 pasienter med mulig NSAID-indusert infertilitet er beskrevet i litteraturen (5–8). Mendonca og medarbeidere har omtalt fire pasienter med artritt/leddsymptomer og opptil tre års ufrivillig barnløshet som alle ble gravide etter seponering av NSAID-preparater (5). To av kvinnene fikk imidlertid behandling for sin infertilitet, slik at vurdering av årsakssammenhengen var vanskelig.

Calmels og medarbeidere har beskrevet en kvinne der in vitro-fertiliseringsbehandling var vellykket først etter seponering av et NSAID-preparat (6).

Akil og medarbeidere omtalte tre kvinner med mindre spesifikke muskel- og skjelett-plager eller revmatoid artritt og med ufrivillig barnløshet i minst to år. Alle tre ble gravide kort tid etter seponering av et NSAID-preparat (7).

Smith og medarbeidere beskrev tre pasienter som fikk kronisk behandling med NSAID-preparater for ulike former for artritt (8). Kvinnene hadde prøvd å bli gravide i 8–42 måneder uten å lykkes. Undersøkelse viste at alle hadde luteinisert usprukket follikel-syndrom. De fikk normal eggløsning etter seponering av NSAID-preparatet, men forløpet videre ble ikke beskrevet.

Kliniske studier

Effekten av cyklooksygenase-hemmere på eggløsning og endokrine parametere har vært undersøkt i noen prospektive kliniske studier (2, 3, 9).

I en crossoverstudie undersøkte man effekten av ibuprofen på egg-løsningstidspunkt i forhold til LH-konsentrasjonstoppen (2), men studien var for liten til at man kunne oppdage relevante forskjeller. Av 11 kvinner hadde tre (27%) forsinket eggløsning (≥ 2 døgn etter LH-konsentrasjonstoppen) i ibuprofen-perioden, mot to (18%) i placebo-perioden.

I en annen studie, som hadde parallell design, ble i hovedsak de samme parametere undersøkt, men da for COX-2-hemmeren rofecoxib (3). Forsinket eggløsning forekom hos fire av seks kvinner behandlet med rofecoxib, mens

ingen av de sju kvinnene som fikk placebo, hadde dette. Forskjellen var statistisk signifikant.

Videre undersøkte man i en placebokontrollert crossoverstudie effekten av NSAID-preparatene indometacin og azapropazon på forekomsten av luteinisert usprukket follikel-syndrom hos 20 friske frivillige (9). Insidensen av syndromet var henholdsvis 89 % og 50 % for de respektive medikamentene. Disse tallene var statistisk signifikant høyere enn ved placebobehandling, der insidensen var 11 %.

De aktuelle studiene gir neppe noe godt grunnlag for å estimere en pålitelig insidens av legemiddelindusert luteinisert usprukket follikel-syndrom, men det ser ut som om tilstanden kan forekomme hos over halvparten av kvinnene behandlet med syklooksygenasehemmere. Det er uklart for hvor mange kvinner syndromet medfører reelle fertilitetsproblemer. Den relativt beskjedne mengden av rapporterte tilfeller tyder neppe på at slike problemer forekommer like ofte som legemiddelindusert forsinket eggøsning.

Praktiske betraktninger

NSAID-preparater bør om mulig unngås i tredje trimester av svangerskapet (10), særlig de siste 6–8 uker før forventet fødsel. I denne perioden er det risiko for nyreskade hos fosteret, for tidlig lukking av ductus arteriosus, blødninger hos den gravide og foster, rihemming og ev. ledsagende komplikasjoner av disse uheldige effektene. Brukt for tredje trimester ansees NSAID-preparater generelt som trygge. Det er imidlertid ikke rikelig med data for de enkelte medikamentene, og svake indisier for en beskjeden økning i hjertedefekter og leppe-gane-spalte beskrives i litteraturen (10). Grunnet manglende data anbefales det ikke å behandle gravide med de nye selektive COX-2-hemmerne.

Dersom det ikke lykkes for en kvinne å bli gravid under pågående behandling med NSAID-preparater, kan periodevis seponering vurderes, men det anbefales ikke å seponere en effektiv og nødvendig behandling før manifeste fertilitetsproblemer oppstår. Paracetamol kan anvendes som analgetikum i disse tilfellene, da det gir liten perifer hemming av prostaglandinsyntesen. Det er mindre sannsynlig at behandling med lavdose acetylsalisylsyre er uheldig for kvinnelig fertilitet.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001; 358: 1287–8.
2. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2001; 76: 957–61.
3. Pall M, Friden BE, Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1323–8.
4. Matsumoto H, Ma W, Smalley W, Trzaskos J, Breyer RM, Dey SK. Diversification of cyclooxygenase-2-derived prostaglandins in ovulation and implantation. *Biol Reprod* 2001; 64: 1557–65.
5. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatol* 2000; 39: 880–2.
6. Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B. A new case of NSAID-induced infertility. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 167–8.
7. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 76–8.
8. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 458–62.
9. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* 1987; 47: 773–7.
10. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 371–5.

○

Bokomtaler

- 2252 Børset M
Kreft – den indre fienden
- 2276 Clancy J, McVicar AJ, Baird N
Perioperative practice
- 2276 Önnarfält J, Önnarfält R
Akut ortopedi
- 2281 Kesek M
Pacing
- 2294 Mackenbach J, Bakker M, red
Reducing inequalities in health
- 2294 Solvang P
Annerledes
- 2302 Mevik K, Trymbo BE
Når foreldre er psykisk syke
- 2316 Hanås R
Type 1 diabetes hos barn, ungdom og unge voksne
- 2316 Arsky GH
Liten ernæringslære
- 2319 Isaksson M
Grundläggande strålningsfysik
- 2326 Wolland AM, Stray-Pedersen B, red
Migrene og annen hodepine