

# Reversibel infertilitet ved ikke-steroid antiinflammatoriske midler

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Ikke-steroid antiinflammatoriske midler, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere kan påvirke ovulasjonen og føre til reversibel infertilitet.

**Metode.** Artikkelen er basert på en gjennomgang av litteratur ved søk i PubMed med følgende søkeord i ulike kombinasjoner «nsaid, non steroidal antiinflammatory drug, cyclooxygenase, cox inhibition, ovulation, anovulation, fertility, infertility, pregnancy» og i tidsperiode 1970–2004.

**Resultater.** Reversibel infertilitet er vist i studier både av dyr og mennesker. I kontrollerte studier er det påvist forsinket eller uteblitt eggøsning og luteinisering uten follikelruptur ved bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Lutealfaseverdier av progesteron hos kvinner som bruker disse legemidlene, viser imidlertid sjelden unormale verdier. To epidemiologiske studier viser assosiasjon mellom bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler og spontan abort, men studiene har metodologiske svakheter, og resultatene er derfor usikre.

**Fortolkning.** Kvinner som har problemer med å bli gravide, bør unngå ikke-steroid antiinflammatoriske midler. Hos kvinner med revmatisk sykdom som har god effekt av legemidler i denne gruppen, bør fordeler og ulemper vurderes nøye før råd om seponering gis. Redusert dose tidlig i menstruasjonsyklus eller alternativ medikamentell behandling kan være en løsning. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler skal ikke brukes de siste åtte uker i svangerskapet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

**Johan Fredrik Skomsvoll**

[johan.skomsvoll@medisin.ntnu.no](mailto:johan.skomsvoll@medisin.ntnu.no)

**Erik Rødevand**

**Hege Svean Koksvik**

Klinikk for ortopedi og revmatologi  
Revmatologisk avdeling  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

**Kjell Åsmund Salvesen**

**Vidar von Düring**

Kvinneklinikken  
St. Olavs Hospital

**Tarjei Rognestad**

Avdeling for farmakologi

**Monika Østensen**

Avdeling for revmatologi og klinisk immunologi og allergologi  
Inselspital  
Universitetssykehuset i Bern  
Sveits

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere benyttes ved inflammatoriske sykdommer og mange typer muskel- og skjelletsmerter, hodepine, dysmenoré og eggøsningssmerter (Mittelschmerz). Det finnes eksempler på kvinner som har forsøkt å bli gravide, men som ikke har lyktes så lenge de har brukt ikke-steroid antiinflammatoriske midler (1, 2). Etter at de har sluttet med medikamentene, har svangerskap oppstått innen kort tid. Flere dyrestudier og enkelte kontrollerte humane studier har vist at hemming av cyklooksygenaseenzymer kan føre til utsatt eller uteblitt eggøsning (3–11). Omfanget av problemet med bruk av disse legemidlene og ovulasjonshemming som årsak til infertilitet er dårlig dokumentert. I denne artikkelen vil vi kort gjennomgå hvilke effekter ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan ha på ovulasjon og svangerskap.

## Cyklooksygenaseeffekter

Fosfolipaser frigjør arakidonsyre fra cellemembranen. Arakidonsyre metaboliseres av cyklooksygenase eller lipooksygenase. Cytokrom P-450 enzymsystemet er sentralt i prosessen (12). Cyklooksygenase enzymsystemet har tradisjonelt vært delt i to isoformer, cyklooksygenase-1 og cyklooksygenase-2. Cyklooksygenase-1 regulerer prostaglandin-avhengige funksjoner i alle kroppens celler og vev. Cyklooksygenase-2 finnes i hjerne, nyre og reproduksjonssystemet (13). COX-2 er et induserbart enzym, konsentrasjonen

kan øke mer enn 20 ganger under inflammasjon og vevsskade (14). Cyklooksygenase-3 er en nylig oppdaget isoform som er blitt klonet fra dyrevev (15). Cyklooksygenase-3-mRNA uttrykkes spesielt i hjernen og er muligens involvert i temperaturregulering og smerteopplevelse (16).

Tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler og salisylater er ikke-selektive hemmere av cyklooksygenaseenzymer, og de hemmer i ulik grad cyklooksygenase-1 og cyklooksygenase-2. I hvilken grad isoformene hemmes av medikamentene er avgjørende for effekt og bivirkninger. Selektive cyklooksygenase-2-hemmere har ført til redusert bivirkningsfrekvens fra mage-tarm-systemet og mindre platehemming enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler (17).

## Ovulasjonen og prostaglandineffekter

Den midtsykliske LH-toppen setter i gang en rekke prosesser som ender i eggøsning. I løpet av 36 timer blir granulocellene luteinisert, oocytten gjenopptar meiotisk deling og modnes slik at den kan befruktes, follikelveggen ved ovariets overflate nedbrytes og det ekspanderte oocyt-kumuluskomplekset løser seg fra ovariet. Disse hendelsene innebærer et samspill av ekstracellulære og intracellulære molekulære interaksjoner som bare delvis er kjent. Prostaglandiner spiller en sentral rolle i denne prosessen. De stimulerer granulocellene og medvirker til at oocyt-kumuluskomplekset ekspanderer (18). De stimulerer danningen av proteolytiske enzymer som medvirker til oppløsning

## Hovedbudskap

- Kliniske observasjoner og undersøkelser tyder på at ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan føre til midlertidig infertilitet
- Forklaringen kan være at disse legemidlene fører til forsinket eller uteblitt eggøsning
- Ved infertilitet bør man vurdere om inntak av disse legemidlene bør reduseres eller seponeres
- Infertilitet bør meldes til de regionale legemiddelkomiteene som en bivirkning

av follikelveggen og medvirker til at oocyt-kumuluskomplekset løsner fra follikelveggen.

Plasminogenaktivator fra granuloceller stimulerer omdanningen av plasminogen til plasmin. Plasmin omdanner prokollagenase til kollagenase. Kollagenase er sentralt i den proteolytiske nedbryting av follikelveggen (19). Aktiviteten av kollagenase reguleres av en rekke faktorer og progesteron og prostaglandiner synes å være obligatoriske regulatorer for den proteolytisk aktivitet i ovariet. Cytokinene TNF- $\alpha$  og interleukin-1-beta stimulerer også kollagenaseaktiviteten enten uavhengig av eller i samspill med andre regulatorer (fig 1).

I ovariet er trolig cyklooksigenase-2-isoforment viktigst for eggløsningen. Enzymet induseres raskt i granuloceller etter gonadotropinstimulering (1, 4). Studier av mus som mangler cyklooksigenase-2, viser manglende follikelruptur etter gonadotropinstimulering, men normal follikulær utvikling (5). Oocytene har også redusert evne til fertilisering. Dette tyder på at det er fravær av cyklooksigenase-2-isoforment i ovariet som er hovedårsaken til ovulasjonssvikten.

### Prostaglandiner og endometriet

Prostaglandiner er viktige for å øke vaskulær permeabilitet ved decidualisering og implantasjon av det befruktede egget i livmoren. Cyklooksigenase-2 uttrykkes i celler i endometriet der blastocysten implanteres. Hos mus som mangler cyklooksigenase-2-genet, men som får innsatt normale blastocyster, ser man betydelig reduksjon i antall implanterte embryoer (5). I hvor stor grad hemming av prostaglandiner har klinisk betydning for decidualisering og implantasjon hos mennesker er lite undersøkt.

### Ikke-steroid antiinflammatoriske midlers effekt på spermier

Flere studier tyder på at medikamenter som interfererer med prostaglandinmetabolismen kan påvirke spermier (20, 21). I en studie av menn behandlet med ikke-steroid antiinflammatoriske midler i lav til moderat dose fant man en positiv korrelasjon mellom økende medikamentdose og prosenten av døde celler og en negativ korrelasjon mellom dose og seminalt volum, spermimoto-

ri, morfologi, og alfa-glukosidasekonsentrasjonen (22). Det er behov for flere detaljerte studier.

### Klinisk effekt på follikulær funksjon

Luteinisering uten follikelruptur er beskrevet som årsak til infertilitet (1). Tilstanden kan påvises ved ultralydundersøkelse, ved påvisning av en persisterende follikel etter LH-toppen (19). Ikke-steroid antiinflammatoriske midler har vist hemmende effekt på ovulasjonen i kliniske kontrollerte studier (tab 1). I en studie ble 46 sykluser monitorert hos 20 friske kvinner. Forekomsten av luteinisering uten follikelruptur var 11 % hos kvinner som ikke brukte ikke-steroid antiinflammatoriske midler, 50 % ved bruk av azopropazon og 100 % ved bruk av indometacin (6). I indometacingruppen ble det også funnet en reduksjon i serum-progesteronnivået i tidlig lutealfase.

I en annen studie ble seks friske kvinner forskrevet indometacin 150 mg per døgn i perioden rundt eggløsning (7). Dette forsinket eggløsningen hos fem av dem i 2–12 dager.

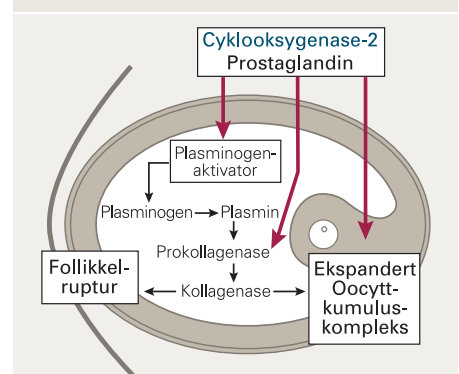
I en randomisert placebo kontrollert studie av 11 kvinner fikk 18 % luteinisering uten follikelruptur i placebogruppen mot 27 % i ibuprofengruppen (8). Det var ingen forskjell i gjennomsnittlig progesteronnivå (i midtre del av lutealfasen) mellom ibuprofengruppen og placebogruppen.

En annen randomisert kontrollert studie av 13 kvinner viste forsinket eggløsning hos fire av seks kvinner som ble behandlet med rofecoxib (9). Det ble ikke funnet forskjeller i serumverdiene av progesteron, østradiol, LH eller FSH mellom placebo og behandlingsgruppen (tab 1). I tre studier ble det funnet en gjennomsnittlig høyere follikelstørrelse før ruptur i gruppen behandlet med ikke-steroid antiinflammatoriske midler sammenliknet med placebogruppen (6, 7, 9).

### Kliniske konsekvenser

Det er flere studier hvor kvinner behandlet med ikke-steroid antiinflammatoriske midler for inflammatorisk revmatisk sykdom, ble gravide når medikamentet ble tatt bort (4, 10, 11). Dette sannsynliggjør en reversibel infertilitet ved bruk av legemidlene. En annen studie fant ingen hemming av ovula-

Figur 1



Hemming av cyklooksigenase-2 ved bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan føre til redusert produksjon av prostaglandin i ovariet, som igjen kan føre til redusert eller hemmet enzymaktivering i follikel og dermed forsinket eller manglende follikelruptur

sjonen ved bruk av naproksen 500 mg/døgn hos ti friske kvinner (23). Dette kan tyde på en doseavhengig effekt av medisinen på ovulasjonen.

Forekomsten av luteinisering uten follikelruptur og ovulasjonshemming hos kvinner som bruker ikke-steroid antiinflammatoriske midler er ikke kjent. Blant mange årsaker til infertilitet, er det viktig å gjøre oppmerksom på at også legemidler kan være en årsak. Selv om problemet er kvantitativt lite, er det viktig for den enkelte kvinne med legemiddelindusert ovulasjonshemming å bli gjort oppmerksom på en mulig sammenheng. Det kan være et enkelt og ressursbesparende tiltak å seponere slike legemidler før infertilitetsutredning. Vi ønsker derfor at slike opplysninger tas inn i Felleskatalogteksten og pakningsvedleggene. Det forventes flere studier vedrørende medikamentenes effekt på spermier før mer endelig konklusjon kan trekkes og anbefalinger gis.

Kvinner som er ufrivillig barnløse, bør i en periode slutte med ikke-steroid antiinflammatoriske midler selv om legemidlene kan ha god effekt på den inflammatorisk revmatiske sykdommen. Selektive cyklooksigenase-2-hemmere bør uansett ikke be-

Tabell 1 Studier vedrørende ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), follikelstørrelse (ultralydbedømt) og tidspunkt for follikelruptur

Forfattere (referansenummer)	NSAID (dose i mg)	N (antall behandlede kvinner)	Follikel, rupturtidspunkt (tid etter LH-topp)		Andel behandlede kvinner med luteinisering uten follikelruptur (%)
			NSAID	Placebo	
Pall og medarbeidere (9)	Rofecoxib (25 mg/dag)	13 (6)	4 dager <sup>1</sup>	< 36 timer	67
Athanasiau og medarbeidere (7)	Indometacin (150 mg/dag)	6 (6)	2–12 dager	–	83
Uhler og medarbeidere (8)	Ibuprofen (2400 mg/dag)	12 (5)	> 48 timer	< 48 timer	27 <sup>2</sup>
Killick & Elstein (6)	Indometacin (200 mg/dag)	41 (9 <sup>3</sup> )	2–9 dager	< 48 timer	100

<sup>1</sup> Statistisk signifikant,  $p < 0,05$

<sup>2</sup> 27 % luteinisering uten follikelruptur i behandlingsgruppen, 95 % KI 1–53 % versus placebo 18 % luteinisering uten follikelruptur, 95 % KI ikke angitt)

<sup>3</sup> Antall behandlede sykluser og ikke antall kvinner, andel luteinisering uten follikelruptur i behandlingsgruppen var 100 % versus placebo 10,7 % ( $n = 3/25$ ),  $p < 0,001$

nyttes pga. manglende dokumentasjon angående bruk under svangerskap. Hvis andre legemidler ikke kan brukes, og det er nødvendig å bruke ikke-steroid antiinflammatoriske midler, kan dosen reduseres. Kvinner bør kanskje også tilbys ultralydundersøkelse for å se om det foreligger luteinisering uten follikkelruptur (1). Ingen vet sikkert i hvilken grad denne type legemidler tidlig i menstruasjonssyklus påvirker eggøsningen sammenliknet med behandling senere i syklus og nær eggøsningstidspunktet. Dosen og halveringstid bør tas i betraktning ved valg av medikament (6, 11), men det kan også være individuelle, men ukjente terskelnivåer for ovulasjonshemming (23, 24). Om kvinner med dysmenoré kan behandles tidlig i syklus (før syklusdag 8–10) uten at ovulasjonen blir påvirket i vesentlig grad, er et uavklart spørsmål.

### Svangerskap og risiko for spontan abort

I to epidemiologiske studier ble det funnet en samvariasjon mellom bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler og spontanabort (25, 26). Det ble ikke funnet noen samvariasjon mellom medikamentbruk og lav fødselsvekt, for tidlig fødsel eller medfødte misdannelser. Studiene hadde metodologiske svakheter, blant annet redusert validitet av variabler og manglende justering for ulikheter i pasientgruppene (såkalt konfundering for indikasjon for behandling, dvs. at kvinner som spontanaborter tar ikke-steroid antiinflammatoriske midler for å lindre smerter pga. en underliggende tilstand som i seg selv kan forårsake aborten) (27).

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan også passere morkaken og akkumuleres i embryo eller foster i første trimester (1, 28). Dyrestudier har vist implantasjonsproblemer ved bruk av både selektive og ikke-selektive cyclooxygenasehemmere (5, 29–31). Selv om en mulig økt risiko for spontanabort må bekreftes i nye studier med bedre kvalitet, er det allerede nå grunn til å anbefale at ikke-steroid antiinflammatoriske midler brukes med forsiktighet. Det er ikke funnet økt risiko for spontan aborter hos kvinner med ankyloserende spondylitt, som ofte bruker høye doser av legemidler i denne gruppen (32). Sent i svangerskapet kan ikke-steroid antiinflammatoriske midler redusere blodsirkulasjonen i nyrene hos fosteret med ledsagende oligohydramnion. Det er også sett for tidlig lukning av ductus arteriosus noe som kan føre til pulmonal hypertensjon hos den nyfødte (1, 33). Det er derfor godt kjent at legemidlene ikke bør brukes de siste åtte uker av svangerskapet. En risiko-nytte-vurdering om slike midler skal benyttes under svangerskapet hos f.eks. kvinner med inflammatorisk revmatisk sykdom, bør gjøres. Det bør derfor først og fremst være en god indikasjon for legemiddelbruken. Spesielt kvinner med ankyloserende spondylitt kan få en forverring under

svangerskap, og de har ofte svært god effekt av disse preparatene (1, 32, 33). Kvinner med revmatoid artritt kan ofte komme i en bedre fase under svangerskapet og vil da ha mindre behov for slike medikamenter under svangerskapet (1). Det er behov for flere studier for å kartlegge bruken av ikke-steroid antiinflammatoriske midler og risiko for spontanabort. Selektive cyclooxygenase-2-hemmere skal ikke brukes under svangerskapet og av kvinner som planlegger svangerskap, pga. manglende dokumentasjon.

**Oppgitte interessekonflikter:** Johan Fredrik Skomsvoll har mottatt reisestøtte til kongresser i revmatologi av Pfizer og MSD. Erik Rødevand har mottatt reisestøtte til kongresser fra MSD, Pfizer og Aventis.

### Litteratur

- Østensen M, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 571–80.
- Pomp E. Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler og kvinnelig fertilitet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2295–6.
- Armstrong DT, Grinwich DL, Moon YS et al. Inhibition of ovulation in rabbits by intrafollicular injection of indomethacin and prostaglandin F anti-serum. *Life Sci* 1974; 14: 129–40.
- Smith G, Roberts R, Hall C et al. 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.
- Lim H, Paria BC, Das SK et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997; 91: 197–208.
- Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* 1987; 47: 773–7.
- Athanasios S, Bourne TH, Khalid A et al. Effects of indomethacin on follicular structure, vascularity, and function over the periovulatory period in women. *Fertil Steril* 1996; 65: 556–60.
- Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG et al. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2001; 76: 957–61.
- 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.
- Medonca LLF, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility. Is there a link? *Drug Saf* 2002; 25: 545–51.
- Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 76–8.
- Oliw EH. Oxygenation of polyunsaturated fatty acids by cytochrome P450 monooxygenases. *Prog Lipid Res* 1994; 33: 329–54.
- Lipsky PE, Brooks P, Crofford LJ et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 913–20.
- Yoshida S, Amano H, Hayashi I et al. COX-2/VEGF-dependent facilitation of tumor-associated angiogenesis and tumor growth in vivo. *Lab Invest* 2003; 83: 1385–94.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926–31.
- Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thromb Res* 2003; 110: 269–72.
- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 913–20.

- Hizaki H, Segi E, Sugimoto Y. Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10501–6.
- Marik J, Hulka J. Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. *Fertil Steril* 1978; 29: 270–4.
- Porat-Soldin O, Soldin SJ. Preliminary studies on the in vitro and in vivo effect of salicylate on sperm motility. *Thromb Drug Mon* 1992; 14: 366–70.
- Joyce CL, Nuzzo L, Wilson L. Evidence for a role of cyclooxygenase (prostaglandin synthetase) and prostaglandins in the sperm acrosome reaction and fertilization. *J Androl* 1987; 8: 74–82.
- Martini AC, Molina RI, Tissera BS. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. *Fertil Steril* 2003; 80: 221–2.
- Lundstrom V, Landgren BM, Eneroth P et al. The effect of a prostaglandin synthetase inhibitor on the hormonal profile and the endometrium in women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1983; 113: 77–80.
- Mikuni M, Pall M, Peterson CM et al. The selective prostaglandin endoperoxide synthase-2 inhibitor, NS-398, reduces prostaglandin production and ovulation in vivo and in vitro in the rat. *Biol Reprod* 1998; 59: 1077–83.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266–70.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368.
- Chan LY, Yuen PM. Risk of miscarriage in pregnant users of NSAIDs. More information is needed to be able to interpret study's results. *BMJ* 2001; 322: 1365–6.
- Siu SS, Yeung JH, Lau TK. A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15: 2423–5.
- Reese J, Zhao X, Ma WG et al. Comparative analysis of pharmacologic and/or genetic disruption of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 function in female reproduction in mice. *Endocrinol* 2001; 142: 3198–206.
- Sookvanichsilp N, Pulbut P. Anti-implantation effects of indomethacin and celecoxib in rats. *Contraception* 2002; 65: 373–8.
- Cheng JG, Stewart CL. Loss of cyclooxygenase-2 retards decidual growth but does not inhibit embryo implantation or development to term. *Biol Reprod* 2003; 68: 401–4.
- Østensen M, Østensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25: 120–4.
- Østensen M. Drugs in pregnancy. *Rheumatological disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 953–69.