

PARACETAMOLS PÅVIRKNING AF TESTIKELUDVIKLINGEN I FOSTERTILVÆRELSEN

Forskningstræningsopgave af
Anne Hedegaard Gissel og Mia von Seelen
Vejleder: Annemette Bondo Lind
Hold 53

Ekstra
Bladet



Køb abonnement



Dine Penge 8. nov. 2010 Gem artikel

Panodil kan skade ufødte drenges kønsorganer

Dregebørn risikerer misdannelser og dårlig sæd, hvis mor tager paracetamol under graviditeten. Lægemiddelstyrelsen ændrer ikke anbefalingerne



Det er langt fra ufarligt at spise smertestillende piller med paracetamol, når du er gravid. Din søn risikerer misdannelser på kønsorganerne, viser ny dansk forskning. (Foto: Colourbox)

Indhold

PARACETAMOLS PÅVIRKNING AF TESTIKELUDVIKLINGEN I FOSTERTILVÆRELSEN	1
Baggrund for studiet.....	3
Introduktion.....	4
Testikulært Dysgenese Syndrom og Det Maskuline Programmerings Vindue.....	4
Testikeludvikling i fostertilværelsen.....	5
Paracetamol-indtag under graviditet	7
Materiale og metode.....	8
Resultater	10
Diskussion.....	12
Konklusion	14
Referencer	16
Bilag 1	19
Bilag 2	22

Baggrund for studiet

Som praktiserende læge har man mange kontakter til gravide. Både ved de profylaktiske svangrekontroller og omkring problematikker og bekymringer opstået under graviditeten. Ofte er problemerne smerterelaterede, og i den forbindelse bør man tale med den gravide om muligheder for smertelindrende behandling. De lægehuse vi har været i berøring med, under vores uddannelse til speciallæger, har alle haft samme konsensus omkring smertelindrende behandling: En praksis, hvor rådet til de gravide fra de praktiserende læger har været, at man som gravid helst ikke skal tage medicin, men hvis der er smerter, feber eller andre tilstande, der ikke kan behandles på anden vis, er paracetamol det bedste valg.

Det er dog et valg med forbehold, idet man i mere end et årti har kendt til, at der blandt andet er en sammenhæng mellem skader på drengefostres testikeludvikling og paracetamol.

I guidelines for praktiserende læger (Medibox, bilag 1) vedrørende første svangreundersøgelse nævnes der intet specifikt omkring paracetamol i forhold til mængde, varighed og tidspunkt i graviditeten det indtages.

Endnu en udfordring er, at paracetamol ofte købes i håndkøb, og at det derfor kan benyttes af den gravide uden rådgivning.

Med ovenstående i mente blev vores interesse vakt i forhold til, hvordan vi kan optimere informationen om paracetamol til de gravide ud fra bedste evidensbaserede grundlag.

Samler man forskningen til dato, er der noget der kunne tyde på, at der er behov for reviderede guidelines til almen praksis omkring rådgivning af den gravide om paracetamols påvirkning af testikeludviklingen i fostertilværelsen. Derfor satte vi os for at undersøge følgende forskningsspørgsmål:

Er der evidens for, at morens indtag af paracetamol under graviditeten, er en risikofaktor for fejludvikling af testes hos drengebørn?

Introduktion

Testikulært Dysgenese Syndrom og Det Maskuline Programmerings Vindue

Siden midten af 1900-tallet, er forekomsten af medfødte misdannelser, samt sygdomme i de mandlige kønsdele steget, herunder kryptorkisme og hypospadi. Ydermere ses der et fald i testikelfunktionen, herunder dårlig sædproduktion og fertilitet og en stigende udvikling af testikelcancer. Dette har ført til hypotesen om Testikulært Dysgenese Syndrom (TDS) (1), idet man her mener, at disse fire lidelser alle kan knyttes til den samme påvirkning, nemlig nedsat testosteronniveau under fostertilværelsen.

Testikulært dysgenese syndrom (TDS):

- *Kryptorkisme*
- *Hypospadi*
- *Nedsat sædproduktion og fertilitet*
- *Testikelkræft*

Testosteronniveauets sammenhæng med TDS er blevet påvist i rottestudier (2), og samme tendens er også set blandt menneskefostre (3)

Hos både mennesker og rotter har særligt én bestemt periode af fostertilværelsen vist sig at være sensitiv for testosteronniveauet. Det er her kønnene adskiller sig fra hinanden, og testiklerne dannes, samt nedstiger fra abdomen til scrotum hos drengfostre. Perioden går under betegnelsen det Maskuline Programmerings Vindue (MPV). Hos mennesker ligger MPV i gestationsalder (GA) 8 - 14 uger (1,2)

Foruden TDS bliver anogenital distance (AGD) brugt som mål for udviklingen af kønsorganerne hos drengfostre. Målet tages ved fødselstidspunktet. Man har fundet, at hvis AGD er mindre end et fastsat mål, viser dette tegn på anti-androgen påvirkning (1).

Forekomsten af kryptorkisme er hos drengbørn i Danmark 2-4 % blandt nyfødte, men flere af disse vil helbredes spontant med alderen, så man hos 16-årige (ubehandlet) forventer en incidens på 1-2 % (4).

Trods behandling for kryptorkisme ses der en sammenhæng mellem både tidligere kryptorkisme, kryptorkisme og nedsat sæd kvalitet samt udvikling af testikelcancer. Således vil 5% af

testikelcancertilfælde opstå hos mænd, der har eller har haft kryptorkisme (5). Sandsynligheden for at have nedsat fertilitet er dobbelt så stor hos mænd med kryptorkisme (10,5%) som hos mænd uden påvist kryptorkisme (4,5%) (6).

I Nordeuropa er forekomsten af TDS så hyppig, at 1/6 af alle mænd vil lide af en af tilstandene inden for dette syndrom (2).

Testikeludvikling i fostertilværelsen

For at forstå sygdommene i det mandlige reproduktionssystem er det vigtigt at kende til dannelsen af systemet i grove træk.

Selve kønsdifferentieringen er en kompleks proces, involverende flere gener, hormoner samt miljømæssige komponenter, strækkende sig fra de allerførste uger i fostertilværelsen og indtil 4. graviditetsmåned.

Indtil GA uge 7 kan man ikke skelne det hunlige foster fra det hanlige. Men fra uge 7 vil det hanlige foster, under indflydelse af SRY-genet fra Y-kromosomet samt hormonelle påvirkninger udvikle de primitive testes, bestående af sædcelleproducerende Sertoli-celler og kimceller, samt testosteronproducerende Leydig-celler. Selve testosteronproduktionen begynder så tidligt som 8. fosteruge, og er dermed også med til at definere starten på MPV (7).

Hypospadi

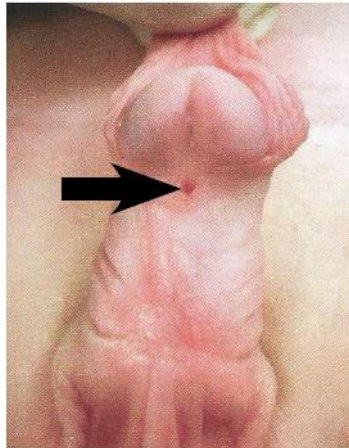
Allerede fra starten af 3. udviklingsuge til slutningen af 3. udviklingsmåned, dannes penis og scrotum. Dannelsen af penis involverer fusionering af genitalier og urethra, idet den penile urethra dannes. Kanalen når ikke helt ud til spidsen af penis initielt, idet den mest distale del af urethra først dannes i 4. måned, dvs. efter uge 12.

Hypospadi, som er en af de hyppige misdannelser i TDS, er en inkomplet fusion af urethralfolderne, se figur 1. Det medfører, at urethralåbningen optræder på penis' underside. I grelle tilfælde, vil fusionen af scrotum også være påvirket, så der ikke dannes en pung, men i stedet to store folder, der minder meget om labia majores (7).

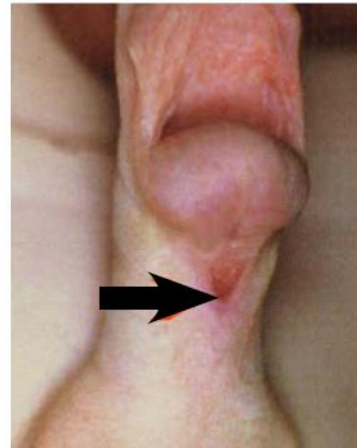
1. Q54.0 Glanular



2. Q54.1 Subcoronal



3. Q54.1 Penile



4. Q54.2 Scrotal



5. Q54.3 Perineal



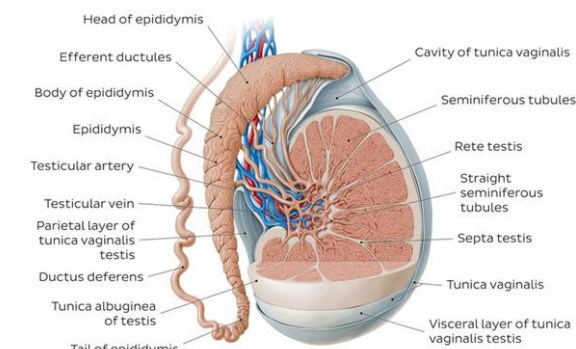
Figur 1, hypospadi (28)

Kryptorkisme

Foruden testosteronproduktion, producerer Leydig-cellerne også Insulin-like faktor 3 (INSL3). Dette hormon er ansvarligt for den transabdominale nedstigning af testiklerne, og i samspil med androgene hormoner bidrager det til den transinguinale og inguinoscrotale nedstigning. Man mener også, at INSL3 har en betydning for overlevelsen af sædcellerne (8).

I anden halvdel af graviditeten vandrer testiklerne fra høj beliggenhed på bageste bugvæg nedad og gennem lyskekanalen til den endelige lejring i scrotum. Under denne nedstigning medfølger en udposning af bughulens peritoneum, der til sidst kommer til at ligge som en dobbeltlaget sæk, tunica vaginalis, omkring testis, se figur 2.

En anden hyppigt forekommende misdannelse i TDS er kryptorkisme. Her går der noget galt i nedstigningen fra bugvæggen til scrotum, så testis forbliver i bugen, eller lyskekanalen. Så længe testes er retineret i bugen, vil de ikke være i stand til at kunne producere modne sædceller.



Figur 2, testis og tunica vaginalis

Meget tyder på, at både hypospadi, kryptorkisme og disses følgesygdomme såsom nedsat fertilitet og testiscancer blandt andet skyldes manglende eller påvirket androgenproduktion under fostertilværelsen (7).

Paracetamol-indtag under graviditet

Den tiltagende stigning i TDS, har fået forskere til at vende deres blik mod de forskellige påvirkninger, kvinder udsættes for under graviditeten, herunder forbruget af smertestillende medicin såsom paracetamol.

Et groft estimat er, at ca. halvdelen af gravide kvinder i den vestlige verden har et forbrug af paracetamol under graviditeten. Det er et let tilgængeligt, velkendt, håndkøbspræparat anbefalet af praktiserende læger. Ofte er det den eneste mulighed for smertestillende behandling under graviditeten, idet det under parolen "så lidt som muligt", anses for bivirkningsfrit.

I et nyt amerikansk studie fra 2020 har forfatterne over en 15-årig periode (2004-2018) undersøgt indtag af paracetamol hos gravide og indikationen for behandlingen. Af de inkluderede kvinder angav 62%, at de på et tidspunkt under graviditeten havde indtaget paracetamol. Heraf havde 58% et forbrug med varighed under 10 dage, 13% mellem 10-19 dage, 9% brugte paracetamol mellem 20-44 dage og 9% angav behandlingsvarighed på 45 dage eller mere. 12% angav ikke varighed af behandlingen. Kun 3% af den anvendte paracetamol var udskrevet på recept, det resterende blev solgt som håndkøbsmedicin (9).

Forbruget var højere hos kvinder, der røg under graviditeten, ved selvrapporeret depression eller angst og brug af antidepressiv medicin. Hovedpine og migræne var hovedårsagen til behandling med paracetamol under graviditeten. De højeste doser blev registreret til behandling af ledsmerter, søvnbesvær, feber og forkølelse/influenza (9).

Velvidende at over halvdelen af kvinder på et tidspunkt under en graviditet indtager paracetamol er det vigtigt samtidig at være opmærksom på, at paracetamol udskilles mere effektivt gennem nyrerne hos gravide (+200%), hvilket kan medføre stor variation i den smertestillende effekt. Øges doseringen for at opnå bedre effekt, vil det medføre større risiko for ophobning af toksiske metabolitter (NAPQI), og det er derfor ikke en mulighed. Indtil videre er viden om den transplacentale overførsel af paracetamol og dens metabolitter fortsat begrænset (10). Paracetamols mulige påvirkning af kønsudviklingen, kan ske via en hæmning af prostaglandinsyntesen ved en non-selektiv hæmning af COX-enzymet, påvist i et studie fra 2017 (10).

Materiale og metode

For at besvare vores forskningsspørgsmål valgte vi at lave et litteraturstudie. Materialet til opgaven er fundet ved systematisk søgning på PubMed. Søgningen blev udført d. 25. januar 2022 efter alt relevant materiale udgivet indtil denne dato.

Søgeord

Der blev brugt kombinationer af følgende søgeord; (pregnant OR pregnancy OR trimester OR intrauterine) AND (paracetamol OR acetaminophen OR apap) AND (test* OR testis development OR tds OR testicular dysfunction syndrome OR risk of male*) NOT (neuro* OR adhd OR autism OR asthma).

Inklusionskriterierne for studier var, at de undersøgte sammenhængen mellem indtag af paracetamol under graviditeten og risikoen for påvirkning af det mandlige forplantningssystem.

Søgningen blev begrænset til engelsksprogede studier. Alle studietyper blev inkluderet. Med ovenstående søgeord blev fremsøgt 162 studier.

Overskrift og, hvis relevant, abstract på de fremsøgte studier blev læst igennem af én af opgavens forfattere, og der blev fundet 13 relevante studier. Referencelister for disse blev gennemgået. Her blev fundet yderligere 8 studier med relevans for opgaven.

De 21 studier blev læst igennem af én af opgavens forfattere. Ud af dem blev udvalgt i alt 8 studier som de mest relevante for opgaven. De 8 studier blev gennemlæste af begge opgavens forfattere.

Der blev ikke inddraget flere studier grundet opgavens begrænsede omfang og tidsrammen, der var afsat til arbejdet med opgaven.

Karakteristika for de udvalgte studier til resultatdelen kan ses i tabel 1.

Til indhentning af baggrundsinformation samt indhentning af supplerende viden til brug i diskussionsafsnittet er brugt søgning på PubMed samt relevante faglige hjemmesider og rapporter (4,8–11). Hertil en fagbog i embryologi (7).

Tabel 1. Relevante karakteristika for de inkluderede studier

Forfattere	Publikationsår	TDS-parametre	Medikamenter	Studiedesign
Mazaud-Guittot et al.	2013	Testosteron, INSL3, føtale testisceller	PCM, AM404	In vitro-forsøg
Gurney et al.	2017	Kryptorkisme	Milde smertestillende incl. PCM	Systematisk review og metaanalyse
Jensen et al.	2010	Kryptorkisme	PCM	Kohorte
Kristensen et al.	2011	Kryptorkisme, AGD, testosteron	Milde smertestillende incl. PCM	Kohorte og dyrestudie
van den Driesche et al.	2015	Testosteron, testikelvægt	PCM	Xenograft
Rebordosa et al.	2008	Medfødte misdannelser	PCM	Kohorte
Jegooú	2015	Kryptorkisme, testosteron, INSL3	PCM, AM404	Review
Fischer et al.	2016	AGD	PCM	Kohorte

TDS: Testikulært Dysgenese Syndrome, PCM: paracetamol, AM404: paracetamol-metabolit, INSL3: insulin-like faktor 3

Resultater

I 2010 blev der lavet et solidt dansk studie (12), foretaget på den Danske Nationale Fødselskohorte på over 44.000 drengbørn, med design af prospektivt kohortestudie og spørgeskema-interviews af mødre. Studiet viste, at hvis varigheden af behandlingen med paracetamol i graviditeten oversteg 4 uger inden for gestationsalder 8-14 øgedes risikoen for kryptorkisme med en hazard ratio (HR) på 1.38 og konfidensinterval (CI) på (1,05-1,83). Generelt viste sammenhængen sig, at være størst i første og andet trimester. Studiet fandt samtidigt ikke en sammenhæng mellem indtag af ibuprofen, aspirin og kryptorkisme (12). Dette kan betyde, at positive sammenhænge i andre studier, der har set på samlet indtag af milde smertestillende mediciner og kryptorkisme måske kan tilskrives paracetamol alene.

Allerede i 2011 blev fundet fra 2010 fulgt op af et nyt prospektivt kohortestudie, foretaget på 2297 finske og danske gravide kvinder (5).

Her udfærdigede kvinderne et spørgeskema og deltog i telefoninterviews vedrørende deres forbrug af milde analgetika, herunder paracetamol, under graviditeten. Efter fødslen, noterede man sig testiklernes position. I dette studie konkluderes også, at kryptorkisme var i øget forekomst hos drengbørn af mødre, der indtog særligt paracetamol i graviditeten. 33% af mødre til sønner med kryptorkisme, rapporterede om forbrug af paracetamol under graviditeten, mod 29% af mødre til raske sønner, OR 1,337 (CI 0,70-2,55). De fandt, at indtag særligt under MPV i graviditeten, øgede risikoen for kryptorkisme (5).

Gurney et al. (6) finder i deres review og metaanalyse en svag sammenhæng mellem brug af mild smertestillende medicin under graviditet og udvikling af kryptorkisme. I metaanalysen inddrages bl.a. ovenstående studie af Jensen et al. (12). Studiet finder en øget sammenhæng ved brug af milde smertestillende i 2. trimester frem for i 1. og 3. trimester, særligt paracetamol. Dette allerede efter 1-2 ugers behandling, men med stigende risiko jo længerevarende behandlingen er. Der identificeres ikke væsentlige confoundere (6).

I et stort kohortestudie fra 2008 hvor man har udvalgt over 88.000 kvinder fra den Danske Fødselskohorte har man set på risikoen for medfødte misdannelser generelt og mere grupperet.

Her findes modsat de øvre inkluderede studier ingen sammenhæng mellem indtag af paracetamol i første trimester og medfødte misdannelser (HR = 1.01, CI 0.93-1.08). Desuden findes ingen sammenhæng mellem varighed af indtag af paracetamol og medfødte misdannelser (13).

I et xenograftstudie fra 2015 blev der derimod påvist en sammenhæng mellem indtag af paracetamol i én uge og hæmmet testosteronproduktion hos fosteret. Efter 7 dage ses 45% reduktion i plasma-testosteronniveau ($p=0,025$). Ydermere ses 18% reduktion i testikelvægt ($p=0,005$). Forsøget tilnærmede sig menneskelige forhold, idet humane testisceller blev implanteret i de kastrerede værtsdyr inden forsøget. De nævner i studiet en mulig confounder i form af egen testosteronproduktion fra værtsdyret, der vil kunne influere på de humane celler (14).

Det er i sig selv en interessant udvikling, at behandlingsvarigheden i dette studie er indsnævret fra 4 uger i forhold til risiko for kryptorkisme (12) til nu 7 dage i forhold til hæmmet testosteronproduktion (14).

I 2017 fulgte Driesche selv op på resultaterne fra 2015 i forhold til nedsat testosteronproduktion, og påviste at den anti-androgene effekt på testikeludviklingen, målsat med AGD, kun havde betydning under MPV (2).

Lignende fund havde Mazaud-Guittot gjort i 2013 hvor de også i et xenograftstudie belyste sammenhængen mellem mild smertestillende medicin og morfologiske og endokrine forandringer i humane testes. Her fandt man en signifikant hæmning af INSL3-produktionen i testes efter udsættelse for paracetamolmetabolitten *N*-arachidonoylaminphenol (AM404) i hhv. 24 ($p=0,02$), 48 ($p=0,009$) og 72 timer ($p=0,005$) (15).

Efter 72 timers udsættelse for paracetamol var INSL3-titrene ligeledes lavere end i kontrolgruppen ($p=0,0543$). Tilmed fandt man en dosis-respons-sammenhæng, der viste faldende INSL3-produktion ved stigende paracetamol-doser ($p=0,02$) (15).

Da INSL3 er den største mediator for testiklernes nedstigning (16), (15) konkluderer forfatterne til disse 2 studier, at hæmningen af INSL3-produktionen under paracetamolbehandling må være den mekanisme, der ligger til grund for den øgede hyppighed af kryptorkisme.

I 2016 undersøgte en forskergruppe AGD's betydning for kryptorkisme i et prospektivt studie på Cambridge Baby Growth Study omfattende 431 drengbørn. Her blev påvist signifikant kortere AGD (med 0,27 SD, 95% CI 0,06-0,48) hos dem postnalt, hvis mødre havde været udsat for paracetamol under MPV i graviditeten. Modsat de øvrige studier, viste dette studie ingen sammenhæng mellem kryptorkisme og paracetamol (17).

Diskussion

Fundene i stort set alle kohortestudierne peger på en påvirkning af kønsudviklingen ved eksponering for paracetamol, med undtagelse af Rebordosa et al fra 2008. Denne positive sammenhæng underbygges af xenograftstudierne, der også alle finder en association. Studierne baserer undersøgelserne på forskellige mål repræsentative for kønsudviklingen, herunder testosteronproduktion, kryptorkisme, AGD og INSL-3-produktion.

Generelt findes der i alle studier den stærkeste sammenhæng mellem indtag og paracetamol og påvirket kønsudvikling, hvis medicinen indtages i MPV i GA 8-14.

Enkelte af studierne har interesseret sig for varighed af behandlingen og finder hér en sammenhæng mellem paracetamol-indtag og påvirket kønsudvikling ved indtag over en uge, men allerede efter 24 timer kan der måles ændring i testosteron- og INSL3-niveau.

I flere af studierne bliver der justeret for forskellige confoundere, såsom rygning, alkoholindtag, mulig inflammation og smerter i graviditeten. Det kan diskuteres, om det er de rigtige confoundere, der korreleres for, idet andre studier har påvist en sammenhæng mellem ex. stress og påvirkningen af kønsudviklingen under graviditeten (18)

Rygning er også kendt for at øge risikoen for kryptorkisme (19). Langvarig behandling med paracetamol under graviditeten ses hyppigere hos rygere end hos ikke-rygere, samt hos patienter i antidepressiv behandling, (9). Måske kan dette potentielt påvirke resultaterne af studierne, idet de kvinder der indtager mest paracetamol muligvis allerede i udgangspunktet har en øget risiko for at føde et drengbarn med TDS, grundet stressniveau. Bl.a. Jensen et al (12) har i studiet fra 2010 og den efterfølgende analyse fra 2011 taget højde for diverse potentielle confoundere incl.

ovenstående uden at det påvirkede konklusionen om, at paracetamol øger risikoen for kryptorkisme

I studierne er der ikke taget højde for miljøpåvirkningen af de gravide, i form af udsættelse for phthalater. Phthalater har også gennem en årrække været mistænkt for antiandrogen effekt og påvirkning af kønsudviklingen (20). I modsætning til paracetamol, er det sværere at undgå phthalater, idet de findes i vores beklædning, vores møbler, fødevarerindpakning, blandt mange andre.

I forhold til xenograftstudierne, må man være opmærksom på, at stimulation af testosteronsyntesen i fostertilværelsen er forskellig for mennesker. Hos gnaverne er der én syntese-vej, hvor parakrine mediatorer stimulerer den føtale testis til testosteronproduktion. Hos mennesker reguleres testosteronproduktionen af hormonet hCG produceret i placenta, samt progesteronmedieret androgenproduktion fra lever, binyrer og placenta. Det er derfor ikke alene testiklernes funktion, der påvirker maskuliniseringen i fostertilværelsen, og man kan derfor overveje om også tilstande, der medfører fx placentainsufficiens kan forårsage TDS eller være medvirkende årsag hertil (19,21).

Det er påfaldende, at de højeste dagsdoser af paracetamol under graviditet er registreret hos gravide med bl.a. ledsmerter og feber (9), men at der i denne gruppe ses en svagere sammenhæng mellem paracetamolforbrug og kryptorkisme end hos kvinder, der ikke har haft ledsmerter eller feber (22). Sammenholdt med data fra Bandoli et al 2020(23), ser det ud til, at en stor del af det samlede paracetamolforbrug målt i varighed ses hos kvinder med psykiske symptomer såsom selvrapporert angst og depression, samt rygning. Dette tyder således mere på en betydning af varigheden, end dosis af paracetamol.

Flere studier nævner MPV, hvor testikeludviklingen sker og nedstigning af testes forekommer, som den mest risikofyldte periode i graviditeten at indtage paracetamol i forhold til kønsudviklingen. Dette uden at der sættes et estimat på, hvilken betydning paracetamol uden for MPV har. Således kan et langvarigt forbrug af paracetamol i 3. trimester, måske have større betydning, end et kortvarigt forbrug under MPV. Vi ved allerede, at nogle af de medfødte kryptorkismer, vil rette sig i løbet af det første leveår og dermed uafhængigt af placenta og moren (24)

Mange studier undersøger sammenhængen mellem paracetamolindtag under graviditeten og uønsket fosterpåvirkning. Og ikke kun mandlig kønsudvikling synes at være påvirket. Meget tyder på, at paracetamol også kan have betydning for udvikling af pubertas præcox hos piger, ADHD, autisme, nedsat IQ og forsinket sprogudvikling (25) Det ligger uden for formålet med denne opgave at undersøge de øvrige sammenhænge, men det må selvfølgelig alligevel tages med i betragtning, når der konkluderes på, hvorvidt det er sikkert at indtage paracetamol under graviditeten.

Velvidende at paracetamol kan have uønsket påvirkning af fosteret, kan der alligevel være situationer, hvor behandling er nødvendig. For eksempel ved vi, at feber under en graviditet kan være skadelig for fosteret og er forbundet med signifikant øget risiko for bl.a. spina bifida og hjertemisdannelser (26) I tilfælde med feber under graviditeten, må risikoen for komplikationer til den akutte sygdom og temperaturstigning holdes op mod risikoen for uønsket fosterpåvirkning ved paracetamolbehandling. I sådanne tilfælde vil det formentlig være nødvendigt at behandle med paracetamol i lavest mulig dosis over så kort en periode som muligt.

Konklusion

Allerede i 2010 bragte Ekstra Bladet en artikel, hvor de meldte ud at "Panodil kan skade ufødte drenges kønsorganer" (forsidefoto).

Helt så bombastisk har det ikke været muligt at melde ud lægefagligt, og som med al forskning, er der områder, der mangler at blive specificeret og gransket nærmere.

Det er dog en klar tendens i vores studie, der viser sammenhæng mellem paracetamol og påvirket kønsudvikling. Foreløbigt må vi konkludere, at det blot er én af mange påvirkninger, der kan medføre hæmmet kønsudviklingen hos drengefostre.

Vi ved, at stress i sig selv kan påvirke drengefostre negativt (27), og ydermere at smerter og stress kan være associeret med et højt indtag af paracetamol.

Vi ved ligeledes at den mest sårbare periode for påvirkning af kønsudviklingen ligger allerede i GA 8-14.

Derfor kan det være berettiget at tage en forebyggende samtale med den gravide allerede ved 1. svangreundersøgelse i ca. GA uge 8 om vigtigheden af at minimere indtag af paracetamol særligt i den sårbare fase fra 8.-14. uge såvel som i den øvrige del af graviditeten. Og desuden råde den gravide til at være opmærksom på sit stressniveau samt fysiske og mentale velbefindende. Ved smerter kan den gravide rådes til at bruge alternativ smertebehandling som udstrækning, yoga, massage og akupunktur, og ved højt stressniveau kan meditation og samtaler med familie, veninder eller den praktiserende læge, eller i sværere tilfælde psykolog, tilrådes.

Foreløbigt er det bedste estimat på risikofyldt varighed 7 dages sammenhængende behandling

For paracetamol gælder også, at i modsætning til miljømæssige påvirkninger såsom phthalater, og andre ydre påvirkninger førende til stress, kan den gravide selv aktivt vælge stoffet til eller fra. Paracetamol er altså en faktor, der gravide selv har indflydelse på.

Det er også vigtigt at slå fast i rådgivningen af den gravide, at der kun er tale om en let forøget risiko ved indtag af paracetamol, selv i den sårbare periode, og det skal holdes op mod den risiko, der er ved at have vedvarende smerter eller feber, bl.a. med øget stresspåvirkning til følge, og dermed risiko for fosterudviklingen. Et egentligt estimat af risikoøgningen har ikke været mulig at fastsætte, idet dosis og varighed ej heller er fastlagt endeligt.

Ser man udelukkende på risikoen for udvikling af TDS vil anbefalingerne primært være at undgå paracetamol i MPV fra 8-14. gestationsuge, men eftersom opgaven ikke forholder sig til, om de øvrige fosterpåvirkninger indtræffer på andre tidspunkter i graviditeten, må man overveje en mere generel anbefaling gældende hele svangerskabet (Bilag 2: Vejledning vedrørende paracetamol til gravide ved 1. svangreundersøgelse).

Referencer

1. Kilcoyne et al. Assessing the impact of in-utero exposures: potential effects of paracetamol on male reproductive development. *Edinburgh Research Explorer* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588045/>
2. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, et al. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight*. 2017 Mar 23;2(6).
3. Kristensen DM, Hass U, Lesn L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Human Reproduction*. 2011;26(1):235–44.
4. Cortes D, Christiansen P, Krabbe S. Klaringsrapport om Kryptorkisme (Retentio Testis).
5. Kristensen DM, Hass U, Lesn L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Human Reproduction*. 2011;26(1):235–44.
6. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: A systematic review and meta-analysis. Vol. 32, *Human Reproduction*. Oxford University Press; 2017. p. 1118–29.
7. Langmans Embryologi. 2. udgave. 2004.
8. Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. *International Journal of Andrology*. 2011 Apr;34(2):97–109.
9. Bandoli et al G. Acetaminophen use in pregnancy: examining prevalence, timing and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696962/>
10. Karel Allegaert et al. Perinatal and neonate use of paracetamol for pain relief. *Seminars in fetal and neonatal medicine* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720398/>
11. Jepsen JV. Testikelkræft [Internet]. *Patienthaandbogen*. 2019 [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/maend/sygdomme/pungen/testikelkraeft/>
12. Jensen et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Seminars in Fetal and neonatal medicine*. 2010;
13. Rebordosa et al C. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937807010253>

14. van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med*. 2015 May 20;7(288).
15. Mazaud-Guittot et al S. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 16]; Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030937/
16. Jégou B. Reproductive endocrinology: Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. Vol. 11, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 453–4.
17. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Human Reproduction*. 2016 Nov 1;31(11):2642–50.
18. Emily S. Barrett, Shanna H. Swan. Stress and Androgen Activity During Fetal Development. *Endocrinology*. 2015 Oct 1;156(10):3435–41.
19. Main et al KM. Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. *Endocr Dev* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19293583/>
20. Elizabeth G.Radke, Joseph M. Braun, John D. Meeker, Glinda S. Cooper. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment International*. 2018 Dec;121(1):764–93.
21. Sharpe et al. Richard M. Androgens and the masculinization programming window: human–rodent differences. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779695/>
22. Morten Søndergaard Jensen et al. Analgesics During Pregnancy and Cryptorchidism Additional Analyses. *Epidemiology* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642784/>
23. Bandoli et al G. Acetaminophen use in pregnancy: examining prevalence, timing and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696962/>
24. Langmans Embryologi. 2. udgave. 2004.
25. Z. Bauer et al A. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *nature reviews, Endocrinology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-021-00553-7>
26. Kmietowicz Z. Pregnant women are advised to seek medical advice if they need paracetamol for more than one day. *Br Med J*. 2015 May 21;350.
27. Plana-Ripoll O et al. Reproductive function in the sons of women who experienced stress due to bereavement before and during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *Fertility and Sterility*. 2017 Jan;107(1):189–97.

28. Congenital Malformations of Genital Organs Hypospadias [Internet]. [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/chapters/chapter-4/chapter4-8.html>

Bilag 1

07.04.2022 09:40

Graviditetsundersøgelse - svangreundersøgelse 1 - MediBOX Lægenote

Graviditetsundersøgelse - svangreundersøgelse 1



1. Graviditetsundersøgelse (6.-10. uge), normalt forløb. Ydelsesnummer 8110.

Formålet

- At vurdere kvindens helbredstilstand og psykosociale forhold i forhold til graviditet og fødsel med henblik på at lave den første indplacering på svangreomsorgens fire niveauer.
- At informere om svangreomsorgens grundforløb, herunder tilbud om de to scanninger og formålet med disse.
- At drøfte relevante forhold omkring livsstil og eventuelle ønsker om ændring på baggrund af graviditeten i forhold til kvindens og barnets sundhed og helbred
- At henvise kvinden til det ønskede fødested.

Anamnese

- Oplysninger om menstruationscyklus og sidste menstruation, fastsættelse af terminen.
- Relevante helbredsmæssige og gynækologiske/obstetriske forhold.
- Familiære dispositioner herunder diabetes, gemelli, allergi.
- Familieforhold. Forholdet til barnets far, sociale forhold og ressourcer, behov for kontakt til socialforvaltningen.
- Sociale forhold (arbejde, bolig, økonomi).
- Arbejdsmiljø.
- Vurdering af tilhør til risikogrupper. Etniske minoriteter henvises til vurdering for hæmoglobinopater. Omskærne henvises mhp. evt. åbning før fødselen.
- Tobak, alkohol og rusmidler.
- Medicinforbrug.
- Vaccinationsstatus mht. MFR hvis født før 1974.
- Kost og almen tilstand før graviditeten.
- Den gravides ønske mht. at modtage tilbud om prænatal screening med nakkefold + doubletest samt 19. ugers misdannelsesscanning.
- Tidligere underlivsinfektioner - chlamydia, GK, herpes genitalis.

Undersøgelser

- Terminfastsættelse. Terminen fastsættes ved ultralyd før 20. uge. Hvis der ikke ønskes ultralyd fastsættes den ved beregning ud fra sidste menstruations første dag - graviditetsplanen.
- Almen tilstand, højde og vægt, beregning af BMI.
- Måling af blodtrykket.
- Screening for urinvejsinfektion. Urinstix for nitrit og leucocytter eller urinmikroskopi, urin stix for albumin og glucose. Ved tidligere hyppige urinvejsinfektioner tilbydes screening igen i uge 16.
- Blodprøve til blodtype og blodtypeantistoffer - screening for rhesusimmunisering. Husk dobbelt identifikation og underskrift.
- Blodprøvescreening for hepatitis B virus, HIV og syfilis
- Blodprøve til doubletest forud for nakkefoldsscanningen
- Gynækologisk undersøgelse på indikation.
 - Blødning, smerter.
 - Hvis kvinden ikke ønsker ultralydsscanning gøres gynækologisk undersøgelse mhp. terminen.

Undersøgelser udløst af risikovurdering

- Mistanke om urinvejsinfektion: urin dyrkning (8159 eget lab, 8152 indsendt prøve)
- Gruppe B streptokokker - urinen dyrkes på laboratorie og der iværksættes behandling ved positive fund
- Podning fra cervix og urethra for chlamydia (8152)
 - Ved kendt eksposition
 - Symptomer der giver mistanke - især unge under 26 år.
 - Ved anden påvist seksuel overførbart sygdom.
- Podning for gonore - hvis kvinden mener hun kan være smittet podes fra urethra, cervix, rectum og svælg.
- Podning ved mistanke om herpes
- Blodprøve til syfilis undersøgelse (8151) - gravide fra Grønland, Østeuropa, Middelhavslandene, Rusland, Asien, Mellem- og Sydamerika
- Blodprøve til HIV (8151). Født eller opvokset Syd for Sahara, Sydøstasien, Sydamerika eller Indien.

07.04.2022 09.40

Graviditetsundersøgelse - svangreundersøgelse 1 - MediBOX Lægenote

- Blodprøver for anæmi. Jerndepoter ? Blodprøve til MCV, se-jern (8151), hæmoglobin (8164 fotometer eget lab).
 - Henvise hvis gravide eller partner har tegn på blodsygdom, de er beslægtede eller oplysninger om blodsygdom i familien.
 - Der er ikke indikation for screening.
 - Findes der anæmi anbefales øget tilskud 100 mg jern dagligt.
- Hæmoglobinopatier - mange indvandrere skal tilbydes screening seglcelleanæmi og thalassæmi.
 - Der anbefales screening ved første svangreundersøgelse hos den praktiserende læge af alle gravide, som stammer fra områder med høj prævalens.
 - Screening udføres i to trin:
 - Indledningsvis måles niveauerne af hæmoglobin, hæmatokrit, middelcellevolumen (MCV), retikulytter og ferritin.
 - Hvis disse prøver giver mistanke om talassæmi, bør der udføres hæmoglobintype bestemmelse på et speciallaboratorium
 - Et MCV-niveau over 78 fl udelukker med stor sandsynlighed talassæmi.
 - Kvinder med talassæmi og graviditetsønske, samt deres partner, anbefales at få foretaget hæmoglobintypebestemmelse mhp. risikovurdering.
- Trombofili - kendt trombofilittendens henvises til specialafdeling.
- Blodprøver for vitamin D mangel.
 - Kvinder med mørk hud.
 - Kvinder der bærer tildækkende beklædning også i sommermånederne.
- Blodprøver til bestemmelse af antistoffer for (8151) på indikation
 - Rubella - røde hunde
 - Toxoplasmose - haresyge
 - Parvovirus - lussingesyge. Graviditet og lussingesygemelding.
 - Skoldkopper
 - Herpes simplex virus
 - Cytomegalovirus - CMV
- Gestationel diabetes - screening med oral glucose tolerans test (OGTT).
- Ydelse 8151 kan tages for hvert indsendelsessted.

Vejledning

- Livstilsfaktorer - kost, alkohol, tobak. Vejledning om "Sunde vaner før, under og efter graviditet"
- Folsyre 400 mikrogram dgl fra graviditeten planlægges til og med 3 mdr. inde i graviditeten. Ved tidligere neuralrørsdefekt, abort etc. anbefales folsyre 5 mg dgl.
- Jerntilskud 40-50 mg dgl. fra uge 10 - eller senest fra uge 18. Jern skal opbevares utilgængeligt for børn. Jern i multivitamin medregnes ikke. Jerntilskudet tages mellem måltiderne og samtidig indtagelse af c-vitamin fex. i form af juice øger absorptionen.
- Vitamin D tilskud 10 mikrogram = 400 IU dgl. i hele graviditeten
- Calciumtilskud - Hvis der ikke indtages mælkeprodukter anbefales tilskud med calcium svt. 500 mg dgl.
- Calciumindtaget er sikret ved indtagelse af ½ liter mælkeprodukt dagligt.
- Rygestop - henvises til rygestop hvis det ønskes.
- Valg af fødested.
- Alle gravide bør informeres om muligheden for prænatal risikovurdering ved:
 - Double-test (uge 8 - 13+6)
 - Nakkefoldsmåling (uge 11 - 13+6)
 - Evt. triple test hvis man kommer for sent til almindelig test som ovenfor. (uge 15 - 22)
 - Misdannelsesscanning uge 19

Journaler

- Svangrejournale fremsendes til fødested. Det skal fremgå, om den gravide ønsker prænatal diagnostik.
- Vandrejournale fremsendes til jordemoder

Visitation til obstetrikere

- Visitation til obstetrikere ved 1. graviditetsundersøgelse

Andet

https://www.medibox.dk/printPage?doc_id=1411

2/3

07.04.2022 09.40

Graviditetsundersøgelse - svangreundersøgelse 1 - MedIBOX Lægenote

- Henvisning til arbejdsmedicinsk klinik, genetisk rådgivning, speciallæge i obstetrik med henblik på risikovurdering.

Vejledninger fra Sundhedsstyrelsen, Statens Seruminstitut

- Alle vejledninger findes samlet i patientvejledningen "Gravid - vejledninger til den gravide"
 - "Sunde vaner før, under og efter graviditeten" - Sundhedsstyrelsen 2016
 - "Råd om mad og motion - når du er gravid" - Sundhedsstyrelsen 2009
 - "Barn i vente - Graviditet, fødsel, barselstid - til kommende forældre" - Sundhedsstyrelsen 2010
 - "Gravid - undersøgelser af fostret" - Sundhedsstyrelsen 2017
 - "Anbefalinger for svangreomsorgen" - 2013 - Sundhedsstyrelsen.
 - "Rygning, graviditet og fødsel" Sundhedsstyrelsen 2009
 - Gravid og ammendes arbejdsmiljø
 - Graviditet, fødsel, barsel - www.sundhed.dk

Kilde

Anbefalinger for svangreomsorgen 2021 - https://www.medibox.dk/doc?doc_id=116412 Råd om mad og motion - når du er gravid - Sundhedsstyrelsen 2009 Sunde vaner - før, under og efter graviditet Sundhedsstyrelsen 2008 - http://www.medibox.dk/file?doc_id=17640 Sundhedsstyrelsen - "Retningslinje for fosterdiagnostik" - https://www.medibox.dk/doc?doc_id=79945 Sundhedsstyrelsen "Kost og motion - råd til dig der er gravid" http://www.medibox.dk/file?doc_id=20064 Sundhedsstyrelsen - "Barn i vente" - vejledning til den gravide" - http://www.medibox.dk/file?doc_id=23672 Rygning graviditet og fødsel - http://www.medibox.dk/file?doc_id=23683 Graviditet og arbejdsmiljø - <https://arbejdstilsynet.dk/da/regler/at-vejledninger/g/a-1-8-gravides-og-ammendes-arbejdsmiljoe>

Bilag 2

Vejledning vedrørende paracetamol til gravide ved 1. svangreundersøgelse

I mere end et årti har studier vist, at paracetamol kan have en mulig påvirkning på flere forskellige parametre i fosterudviklingen.

Både feber, stress og phthalater i vores miljø, har også vist sig at påvirke fosterudviklingen. I modsætning til feber, stress og til en vis grad phthalater er paracetamol noget, den gravide kan tage aktivt stilling til - gerne i samråd med egen læge.

Denne vejledning er således til den gravide for at kunne træffe valget mellem at tage paracetamol - og lade være, og indtaget skal stå i forhold til årsagen.

Information

Paracetamol har bl.a. vist sig at kunne påvirke kønsudviklingen hos drengefostre, særligt ved indtag i **graviditetsuge 8-14**, hvor testiklerne dannes.

Særligt ved behandlingsvarighed over **1 uge**.

Stress har også vist sig at kunne have en påvirkning på kønsudviklingen

Smerter kan skabe stress, og stress kan øge smerteopfattelsen.

Alternativer til smertehåndtering kan være:

- Fysioterapi
- Yoga
- Varmtvandstræning
- Massage
- Aflastning
- Sygemelding
- Psykologbehandling

Behandling med eller uden paracetamol er altså en afvejning i forhold til årsagen, og kan med fordel drøftes med din praktiserende læge.