



# Gravide kvinders brug af smertestillende medicin påvirker anogenital afstand hos sønner

Professor Tina Kold Jensen,  
Syddansk Universitet, IST, Miljømedicin  
Forskningsleder Odense Børnekoorte



# Disposition

- Hormonforstyrrende stoffer
- Milde smertestillende præparater definition og forbrug
- Udsættelse for smertestillende som foster
  - Misdannelser
  - Anogenital distance
- Problemer med eksponering
- Konklusion

# Definition endocrine disruptor

NIH definerer *endocrine disruptors* som:

- Chemicals that may interfere with the body's endocrine system and produce adverse developmental, reproductive, neurological, and immune effects
- Mange stoffer, både naturligt forekommende og fremstillede ***inklusive lægemidler....***

# Milde smertestillende præparater

- Mest anvendte
  - Paracetamol
  - Acetylsalisylsyre (kodymagnyl)
  - Ibuprofen
- Indikation: smertestillende (analgesic); febernedsættende (antipyretic); inflammation
- Bruges ofte til at forbedre livskvalitet (uro, depression, søvnproblemer)

# Paracetamol

- **Generiske navne:** Paracetamol, Panodil, Panodil Zapp, Pamol, Pinex, Pinex Retard, Pinemol, Arax,
- **Graviditet:** Kan anvendes, men bør anvendes i laveste effektive dosis i kortest mulig tid og med lavest mulig doseringsfrekvens.



# Calpol



# Acetylsalicylsyre

- **Generiske navne:** Kodymagnyl, Treo, Aspirin, Magnyl,
- **Indlægsseddel:** Bør ikke anvendes pga. manglende viden



# Ibuprofen

- **Generiske navne:** Ibuprofen, Ibumax, “Teva”, Ipren, “Actavis”, Brufen,
- **Indlægsseddel:** Der er data for flere tusinde 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser. For NSAID generelt er der ved anvendelse i 1. trimester påvist en let øget risiko for spontan abort og hjertemisdannelser. I 3. trimester er NSAID kontraindiceret. Ibuprofen har en veldokumenteret sikkerhedsprofil og foretrækkes blandt NSAID.

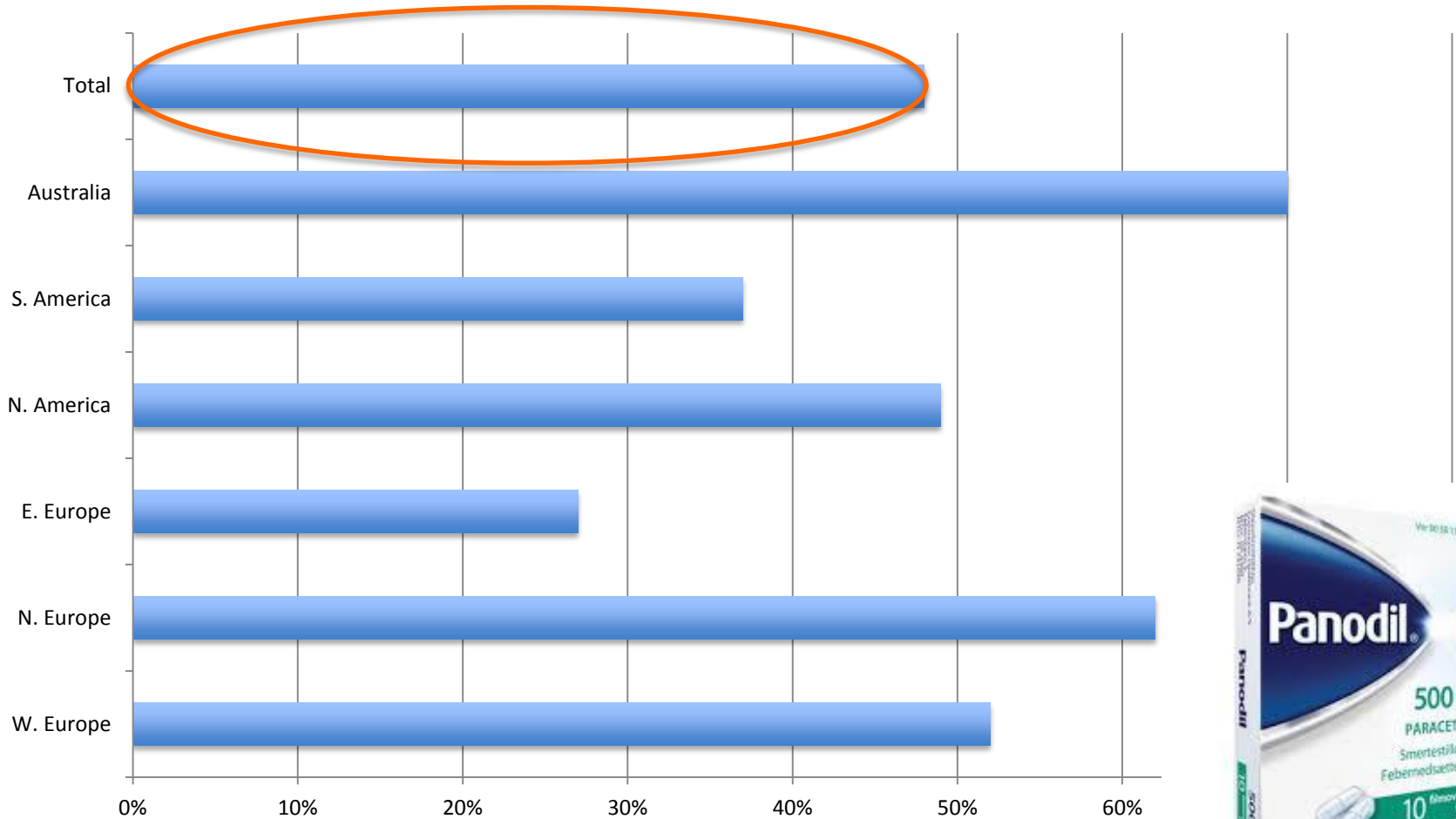


# NSAID

<a href="#">Bonyl<sup>®</sup>, Orion Pharma</a>
<a href="#">Brufen SR, Parallelimport</a>
<a href="#">Brufen<sup>®</sup>, BGP Products</a>
<a href="#">Celebra<sup>®</sup>, Pfizer</a>
<a href="#">Celecoxib "Krka", KRKA</a>
<a href="#">Celecoxib "Pfizer", Pfizer</a>
<a href="#">Celecoxib "Stada", STADA Nordic</a>
<a href="#">Diclodan, STADA Nordic</a>
<a href="#">Diclofenac "Bluefish", Bluefish</a>
<a href="#">Diclofenac Rapid "Orifarm", Orifarm Generics</a>
<a href="#">Diclofenac Rapid "Teva", TEVA</a>
<a href="#">Diclofenacnatrium "EuroPharma", Parallelimport</a>
<a href="#">Diclofenacnatrium "2care4" Retard, Parallelimport</a>
<a href="#">Diclofenacnatrium "Orifarm", Parallelimport</a>
<a href="#">Diclon<sup>®</sup>, Sandoz</a>
<a href="#">Diclosup, Parallelimport</a>
<a href="#">Dicuno, Vitabalans</a>
<a href="#">Diklofenak "Orifarm", Orifarm Generics</a>
<a href="#">Dynastat<sup>®</sup>, Pfizer</a>
<a href="#">Etodolac "2care4", 2care4</a>
<a href="#">Etoricoxib "Krka", KRKA</a>
<a href="#">Fenylbutazon "OBA", OBA</a>

<a href="#">Ibuprofen<sup>®</sup> filmovertrukne tabletter og depottabletter, Takeda Pharma</a>
<a href="#">Ibuprofen "Actavis", Actavis</a>
<a href="#">Ibuprofen "Orifarm", Orifarm Generics</a>
<a href="#">Ibuprofen "Teva", TEVA</a>
<a href="#">Ipren<sup>®</sup> filmovertrukne tabletter, Takeda Pharma</a>
<a href="#">Magnyl<sup>®</sup> "DAK", Takeda Pharma</a>
<a href="#">Meloxicam "Bluefish", Bluefish</a>
<a href="#">Meloxicam "Stada", STADA Nordic</a>
<a href="#">Modifenac<sup>®</sup>, Actavis</a>
<a href="#">Naproxen-E "Mylan", Mylan</a>
<a href="#">Piom<sup>®</sup>, Sandoz</a>
<a href="#">Relifex<sup>®</sup>, Parallelimport</a>
<a href="#">Seractiv<sup>®</sup>, Nordic Drugs</a>
<a href="#">Surgamy<sup>®</sup>, sanofi</a>
<a href="#">Tilcitin, Parallelimport</a>
<a href="#">Tilcotil<sup>®</sup>, Parallelimport</a>
<a href="#">Todolac<sup>®</sup>, Mundipharma</a>
<a href="#">Toradol<sup>®</sup>, Pharmanovia</a>
<a href="#">Voltaren<sup>®</sup> suppositorier, Parallelimport</a>
<a href="#">Xefo<sup>®</sup>, Takeda Pharma</a>

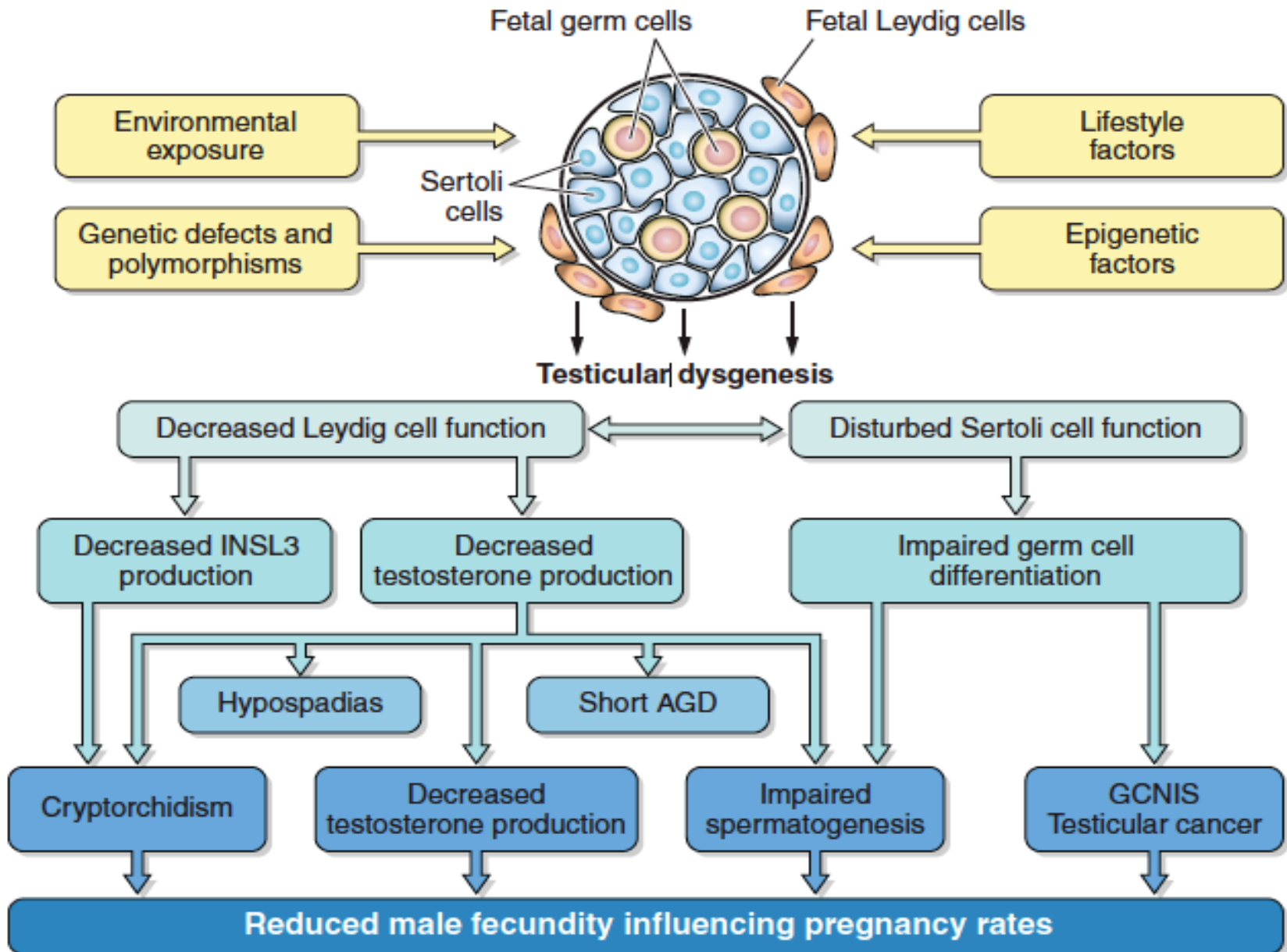
# Panodilforbrug i graviditet, selvrapporing



# Disposition

- Hormonforstyrrende stoffer
- Milde smertestillende præparater definition og forbrug
- Udsættelse for smertestillende som foster
  - Misdannelser
  - Anogenital distance
- Problemer med eksponering
- Konklusion

# Udsættelse som foster

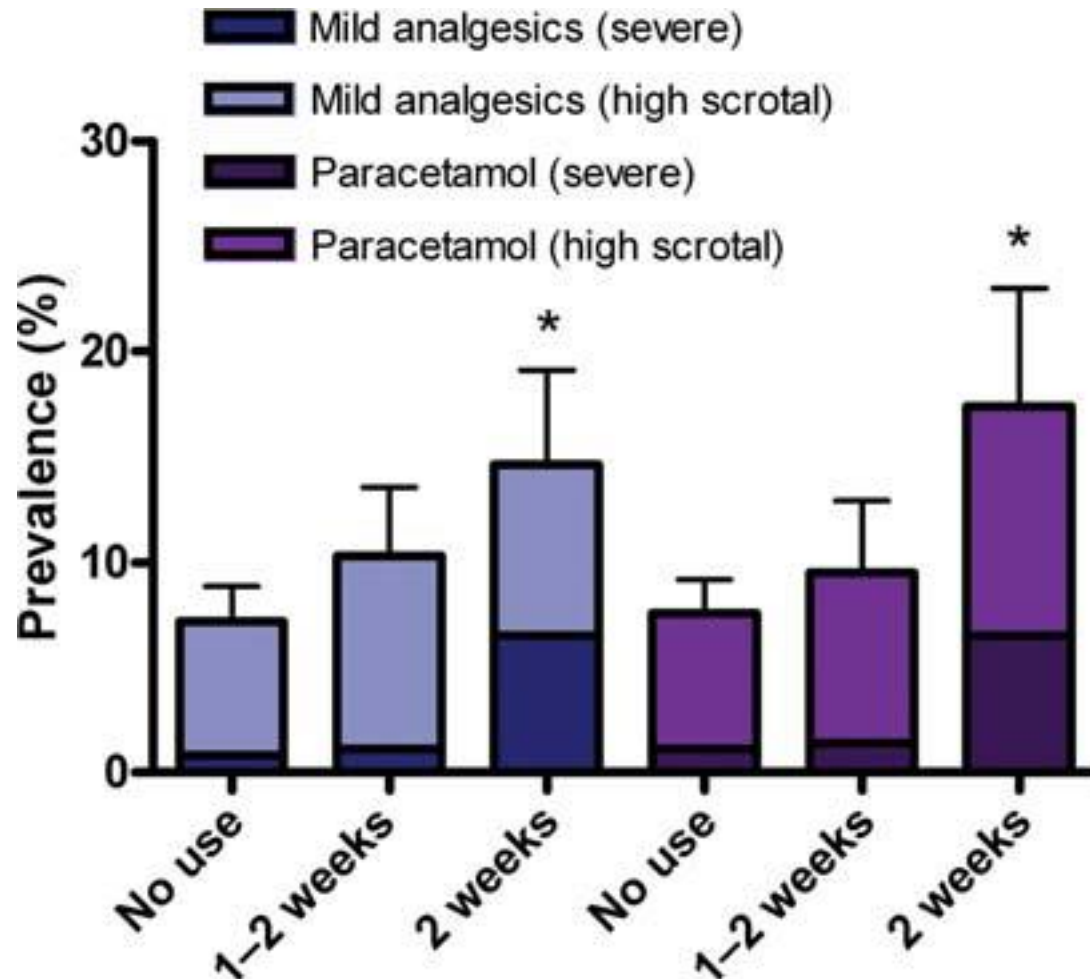


# Smertestillende og reproduktion

- Tidligere undersøgelser har set på
  - Anogenital distance (AGD)
  - Kryptorchidisme
- Ikke studier med de andre TDS outcomes (infertilitet, sæd kvalitet, testiscancer)



# Kryptorkisme og brug af smertestillende



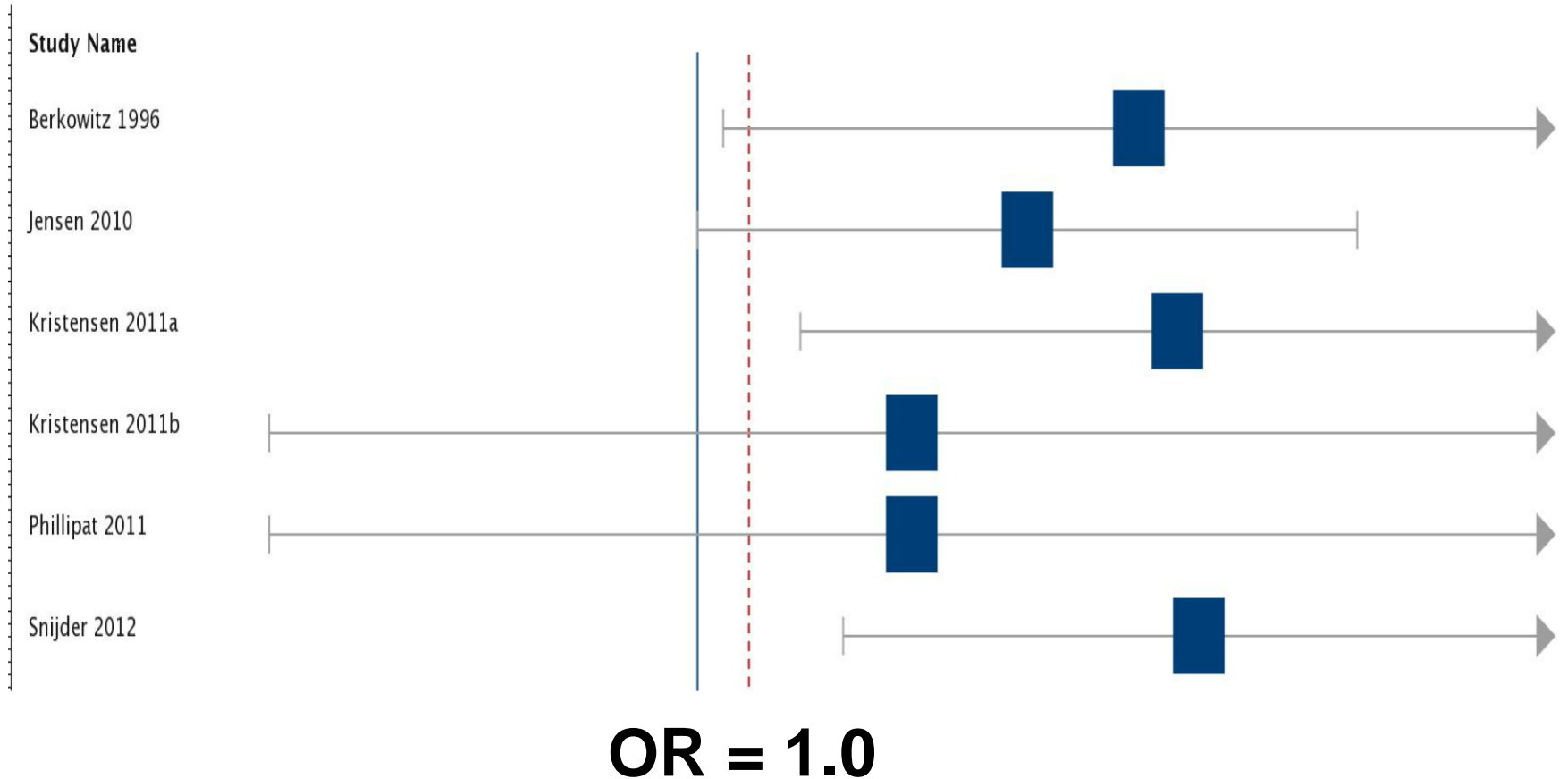
# Smertestillende og kryptorkisme

## seks undersøgelser

Author (Year/country)	N (cases)	Exposure (timing)	OR (95% CI)
Berkowitz (1996/USA)	63	Q: Analgesic (All pregnancy)	1.93 (1.03-3.62)
Jensen (2015/DK)	980	Q: APAP (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> )	1.33 (1.00-1.77)
Kristensen (2011/DK)	42	T: Analgesic (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> )	2.30 (1.12-4.73)
Kristensen (2011/FN)	35	Q: Analgesic (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> )	1.21 (0.50-2.90)
Phillipat (2011/FR)	38	Q: Analgesic (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> )	1.20 (0.50-3.20)
Snijder (2012/NL)	68	Q: Analgesic (Weeks 14-21)	2.12 (1.17-3.83)

Q = Questionnaire, T = telephone interview

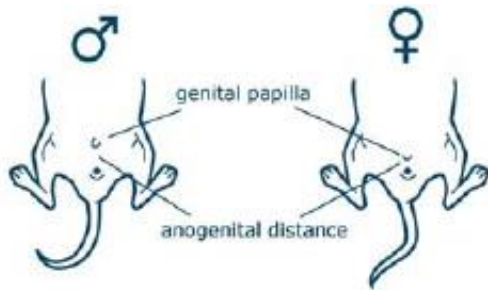
# Prenatal analgesic use and cryptorchidism



# Disposition

- Hormonforstyrrende stoffer
- Milde smertestillende præparater definition og forbrug
- Udsættelse for smertestillende som foster
  - Misdannelser
  - **Anogenital distance**
- Problemer med eksponering
- Konklusion

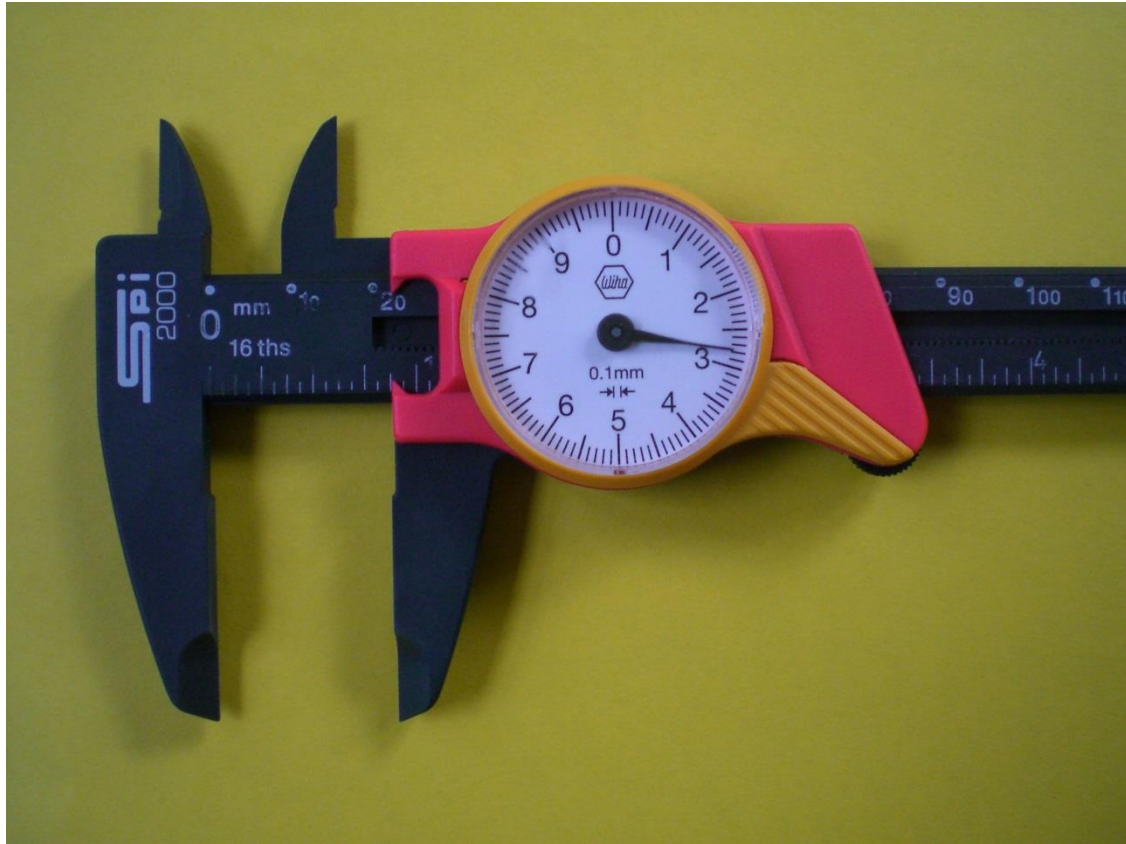
# Anogenital afstand



AGD distance afspejler testosterons (T) effekt og mindskes ved udsættelse til kemikalier som nedsætter T mængde eller effekt

Lav AGD er associeret med nedsat T og dårlig sædkvalitet i voksenalder

# Calipers



# Ændret AGD hos drenge / mænd

- Kortere AGD sammenhængede med
  - Hypospadi og kryptorchidisme (1)
  - Nedsat sædkvalitet (2)
  - Nedsat testosteron (3)
  - Kortere penislængde og infertilitet (4)

(1) *Hsieh et al 2012, Jain and Singai 2013*

(2) *Eisenberg et al, 2011; Mendiola et al, 2011, Mendiola et al 2015*

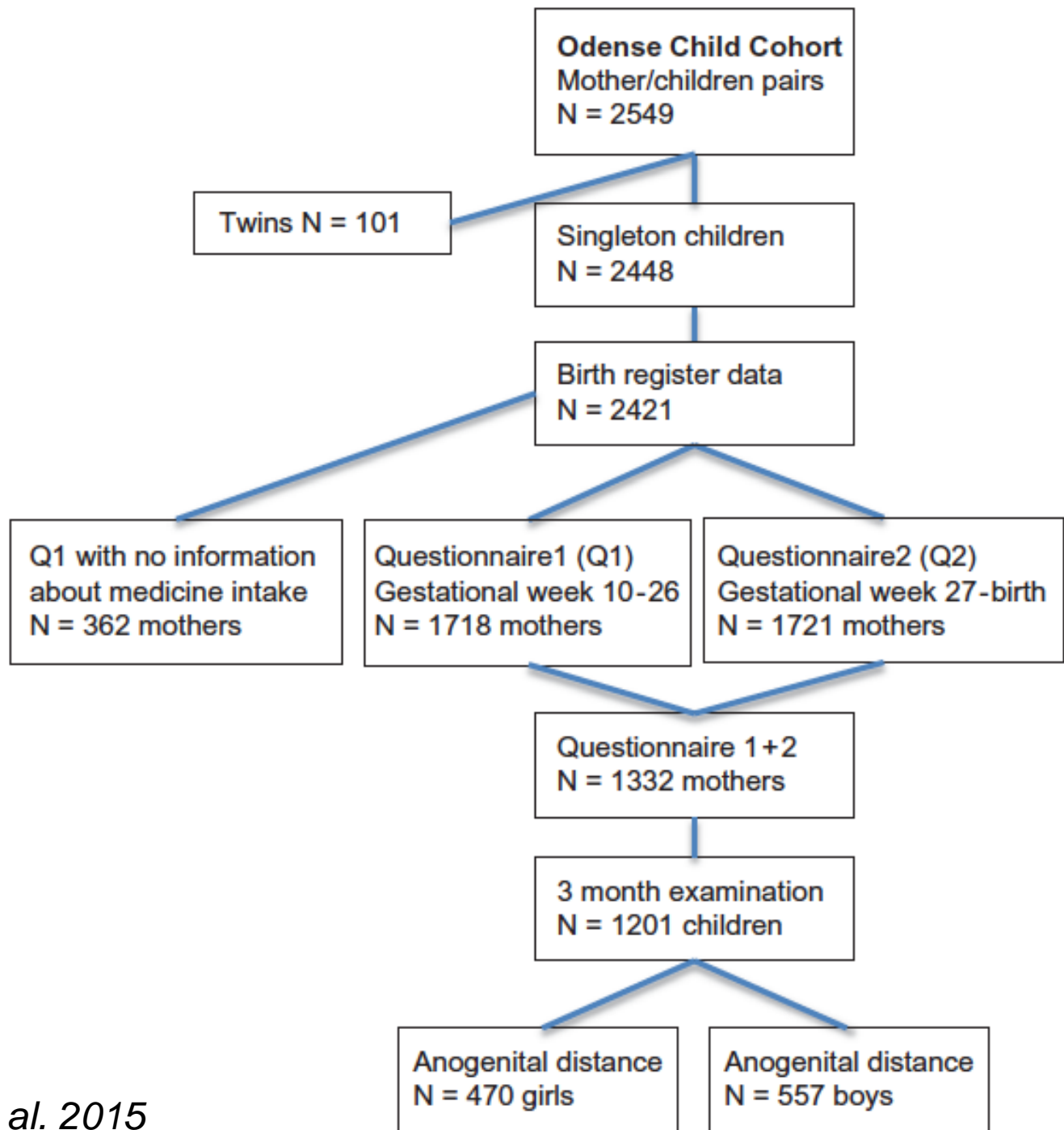
(3) *Eisenberg et al, 2012*

(4) *Eisenberg et al, 2011*

# Odense Børnekohorte

- Gravide bosiddende i Odense Kommune fra 2010 til 2012. Rekrutterede ved frivilligt informationsmøde om ultralydsscanning ved første jordemoderbesøg eller ved ultralydsscanning i uge 8-16
- Spørgeskema i uge 28
- Børn fulgt fra fødsel til 18 års alder med bl.a. AGD





# 220.000 prøver opbevarede i OPEN

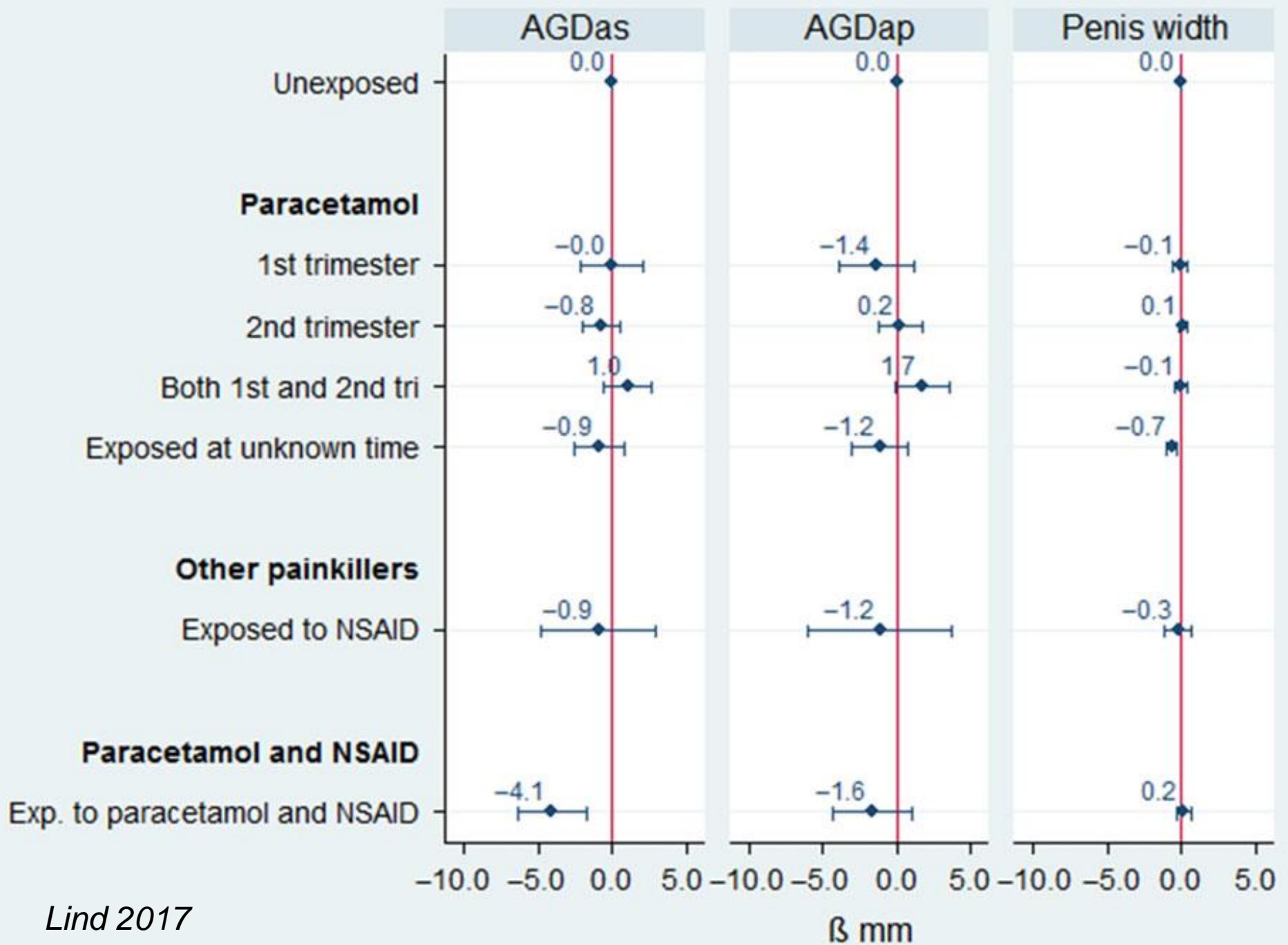
Tidspunkt	Information og målte biomarkører	Antal prøver
10-16. gestationsuge	Spørgeskema med opl. om medicin, livsstil og uddannelse	2061
	Serum PFAS	649
	D-vitamin D status	1348
28. gestationsuge	Urin phthalater, bisphenol A, triclosan, solfiltre og pesticider	865
	Spørgeskema med opl. om medicin, livsstil, stress, kost og infektioner	1834
	Oral glucose belastningstest	650
	Urin kortisol	1800
Fødsel	Fødselsdata	2641
	Navlesnorsblod	2204
	Kortisol i barnets hår	2116
3 måneders alderen	Klinisk undersøgelse	2338
	Spørgeskema om barnets helbred inkl. tilknytning og amning	2172
	Klinisk undersøgelse	2101
18 måneders alderen	Spørgeskema om barnets helbred inkl. tilknytning og amning	1689
	Klinisk undersøgelse	1930
2-3 års alderen	Sundhedsplejerskeoplysninger om kost og tilknytning	
	MacArthur-Bates CDI forældrespørgeskemaer hver 3. måned	1495
	SMS besvarelser om infektioner hos barnet hver 14. dag i et år	1647
	Forældre og børnehave opl. om adfærd ved Child Behaviour Check List (CBCL) and teacher's report forms (C-TRF)	1624 (forældre) 1081 (lærere)
5 års alderen	Klinisk undersøgelse	682 (sep2016)
	Forældre og børnehave opl. om adfærd ved Child Behaviour Check List (CBCL) and teacher's report forms (C-TRF)	165 (forældre) 86 (lærere)(sept 2016)
	Spørgeskema om barnets helbred	614 (sep 2016)

# 40% havde taget panodil, 4% NSAIDS

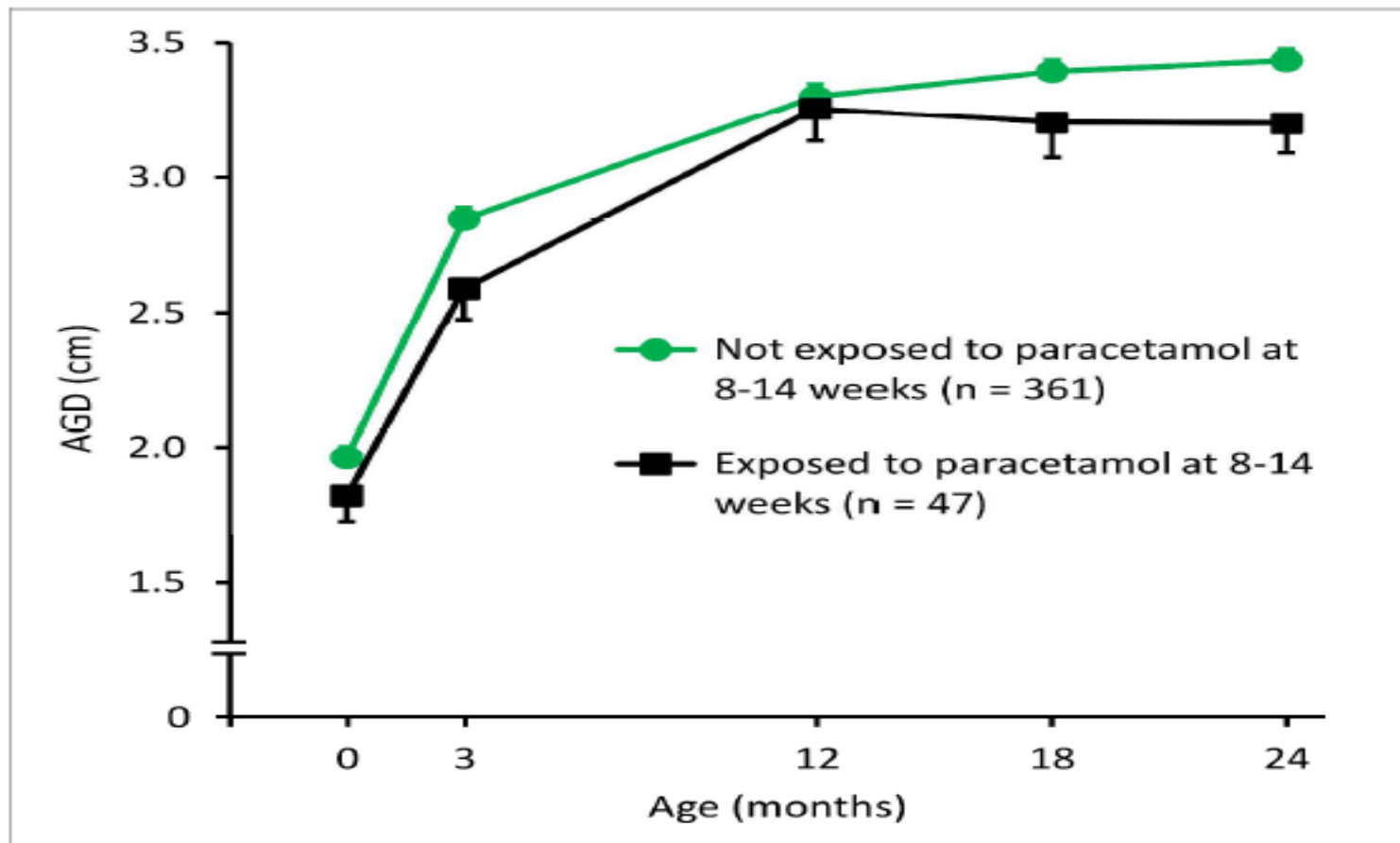
**Table I** Mean AGD and penile width (in millimeters, mm) at 3 months of age grouped according to exposure to mild analgesics *in utero* among 557 boys in the Odense Child cohort recruited from 2010 to 2012.

Exposed to mild analgesics <i>in utero</i>	N (%)	AGD <sub>AS</sub> (mm) N = 557	AGD <sub>AP</sub> (mm) N = 548	Penile width (mm) N = 551
Unexposed	342 (61.4)	36.2	71.3	13.5
Exposed to paracetamol				
First trimester	26 (4.7)	36.3	70.4	13.4
Second trimester	75 (13.5)	35.5	71.5	13.6
Both first and second trimester	45 (8.1)	37.4	72.9	13.5
Exposed at unknown time	42 (7.5)	35.3	70.2	12.8
Exposed to other mild analgesics	7 (1.3)	35.1	69.3	13.2
Exposed to paracetamol and other mild analgesics	20 (3.6)	32.3	70.1	13.7
ANOVA P-value		0.03	0.63	0.14

AGD<sub>AS</sub>, distance from the center of anus to the posterior base of scrotum; AGD<sub>AP</sub>, from the center of anus to the anterior base of the penis.



## Paracetamol and male AGD in humans



Adjusted linear model for exposure 8-14 wks  
Beta =  $-0.265$  ( $-0.476, -0.055$ )  $P = 0.014$

# Disposition

- Hormonforstyrrende stoffer
- Milde smertestillende præparater definition og forbrug
- Udsættelse for smertestillende som foster
  - Misdannelser
  - Anogenital distance
- Problemer med eksponering
- Konklusion

# Oplysning om forbrug

- Selvrapporing
  - Hvordan? (spørgeskema eller interview)
  - Hvad? (navn på præparat)
  - Hvornår? (hvornår i graviditet og om hvilken periode)
  - Antal?
  - Indikation
- Urin biomarkør
  - Kræver urin
  - Dyrt
  - Viser indtagelse 4-6 timer før

# Konfounding by indication

- Indikationer for brug
  - Smerter
  - Feber
  - Inflammation
- Indikationer kan i sig selv medføre ”sygdom”
- Mest sandsynligt ved allergi og neurologiske udfald, formentlig ikke ved reproduktion

# Konklusion

- Meget anvendt smertestillende
- Toksikologiske studier peger på, at der er skadeligt for reproduktion
- De få humane undersøgelser peger i samme retning for mandlig reproduktion
- Flere undersøgelser med gentagne oplysninger om forbrug i graviditet nødvendig
- **Anbefale gravide at begrænse brug**

