

Mors forbrug af mild smertestillende medicin påvirker pigefostres æggestokke

Forskning i pigers minipubertet som vindue til fremtidens fertilitet.

Når en gravid kvinde rækker ud efter en hovedpinepille, kan det have mere vidtrækkende konsekvenser for næste generations fertilitet, end man hidtil har forestillet sig. Min forskning viser, at mors forbrug af mild smertestillende medicin under graviditeten er forbundet med mindre æggestokke og færre æg hos døtrene. En påvirkning, der potentielt kan sætte spor helt ind i voksenlivet.

Panodil, Pinex, Pamol er alle lægemidler der indeholder paracetamol som det aktive stof. Paracetamol er smertestillende og feberdæmpende medicin, som kan købes i håndkøb i de fleste kiosker og supermarkeder. Den lette tilgængelighed gør, at mange ikke opfatter paracetamol som et egentligt lægemiddel. Måske derfor er paracetamol et af verdens mest anvendte lægemidler, også under graviditet, hvor stoffet passerer frit over moderkagen.

I de sidste årtier har flere dyreforsøg vist, at selv almindelige doser af paracetamol i graviditeten kan reducere størrelsen på hunungernes æggestokke og mindske ægreserven med op til 40 %. I disse studier førte påvirkningen til nedsat fertilitet og tidligere overgangsalder for hunmusene. Indtil for nylig vidste vi imidlertid ikke, om paracetamol påvirker pigefostres æggestokke hos mennesker på samme måde, simpelthen fordi det aldrig før var undersøgt.

I mit ph.d.-projekt udførte jeg det første studie på mennesker, der adresserer dette videnshul.

Reproduktiv sundhed starter i fosterlivet

Graviditeten udgør et særligt sårbart vindue for pigernes fremtidige reproduktive sundhed fordi piger bliver født med alle de æg i æggestokkene, de nogensinde kommer til at have. Med andre ord bliver fundamentet for kvinders fertilitet og reproduktive sundhed lagt allerede i fosterlivet. Hovedparten af ægreserven etableres i den første halvdel af graviditeten, hvor op imod 20 millioner æg dannes. Herefter reduceres antallet gradvist gennem en nøje reguleret biologisk selektion, der skal sikre kvaliteten af den endelige ægreserve. Allerede ved fødslen er antallet af æg faldet til omkring én million, og herefter fortsætter det støt nedad indtil lagret er udtømt og overgangsalderen indtræffer. Hvis ægreserven ikke fyldes tilstrækkeligt op, eller hvis den tømmes for hurtigt, kan det i sidste ende føre til nedsat fertilitet og en tidligere overgangsalder.

Paracetamol kan reducere antallet af æg i æggestokkene.

Paracetamol virker smertestillende og febernedsættende ved at hæmme dannelsen af prostaglandiner, som er signalstoffer, der findes i stort set alle væv og virker lokalt dér, hvor de dannes. I æggestokkene spiller prostaglandiner en central rolle i udviklingen af ægreserven. Tidligere studier har vist, at almindelige doser af paracetamol også hæmmer prostaglandindannelsen i æggestokkene og dermed kan reducere antallet af æg. Nyere forskning tyder desuden på, at paracetamol kan hæmme celledelingen ved direkte at påvirke cellernes DNA, hvilket yderligere kan føre til et nedsat antal æg, og muligvis også påvirke andre celletyper, i æggestokkene. Mistanken om, at paracetamol kan have

skadelige effekter, er ikke ny. I mange år har forskningen haft fokus på drenge, hvor forbrug af paracetamol i graviditeten har været mistænkt for at påvirke udviklingen af kønsorganerne. I de senere år er interessen for pigernes udvikling vokset, men den bygger primært på dyre- og cellestudier, mens viden fra mennesker fortsat er begrænset.

Hvordan forsker man i noget der ligger så langt ude i fremtiden?

Et af de spørgsmål, jeg oftest har fået under min ph.d., er: *“Hvordan kan du undersøge æggestokkenes funktion hos pigerne så tidligt i livet?”*

Svaret er heldigvis enkelt: Minipuberteten.

Hos både piger og drenge styres aktiviteten i æggestokke eller testikler af et overordnet kontrolsystem i hjernen, den såkaldte hypothalamus-hypofyse-gonade-akse. Normalt forbinder vi denne hormonelle aktivitet med puberteten, men allerede omkring tre måneders alderen “tændes” systemet kortvarigt. Denne periode kaldes minipuberteten. Under minipuberteten producerer æggestokkene kønshormoner på niveauer, vi kender fra senere i livet, og man kan ved ultralydsskanning se ægblærer (små væskefyldte strukturer hvori æggene ligger) på samme måde som hos voksne kvinder. Hos børn kan minipuberteten blandt andet komme til udtryk som let brystudvikling eller uren hud, og hos nogle piger ses også en mindre vaginalblødning, et tegn på hormonal aktivitet.

Min forskning viser, at den kvindelige hormonakse allerede er etableret under minipuberteten. Det betyder, at den hormonelle regulering af æggestokkene under minipuberteten i store træk ligner den, vi kender fra voksne kvinder, og derfor kan fortolkes ud fra eksisterende viden.

Et centralt hormon i denne sammenhæng er anti-Müllersk hormon (AMH) som kommer fra æggestokkene og som er en vigtig markør for størrelsen af ægreserven; jo højere niveauer af AMH - jo flere æg i ægreserven. Mine resultater tyder på, at piger allerede fra minipuberteten har et individuelt AMH set-point. Med andre ord: Ligger man lavt allerede i spædbarnsalderen, ligger man sandsynligvis også lavt senere i livet. Minipubertet udgør dermed et unikt biologisk vindue, hvor man kan undersøge æggestokfunktionen tidligt i livet, og som samtidig kan give værdifuld viden om pigernes reproduktive potentiale senere i livet.

685 gravide, 12455 spørgeskemaer og 302 pigebørn

I 2020 etablerede jeg det første studie, der udelukkende er designet til at undersøge, om mors forbrug af paracetamol under graviditeten påvirker udviklingen af testikler eller æggestokke hos barnet.

Jeg fulgte 685 gravide kvinder fra helt tidligt i graviditeten. Hver anden uge rapporterede de gravide kvinder detaljeret om deres medicinforbrug via online spørgeskemaer. I alt indsamlede jeg 12.455 besvarelser med oplysninger om præparatnavn, dosis, varighed og årsag til brug.

Alle børn, heraf 302 piger, blev undersøgt under deres minipubertet, omkring tre måneder efter fødslen. Pigerne gennemgik en grundig klinisk undersøgelse, fik taget blodprøver til analyse af køns-hormoner, og jeg udførte ultralydsskanninger af livmoder og æggestokke. Her målte jeg organernes størrelse og talte antallet af ægblærer i æggestokkene (Illustration 1).

Selvom vi spurgte til kvindernes medicinforbrug hyppigt, er selvrapporterede data altid forbundet med en vis usikkerhed. Derfor målte vi også paracetamol direkte i mødrenes urin i første trimester af graviditeten for at få et mere objektivt mål for eksponeringen.

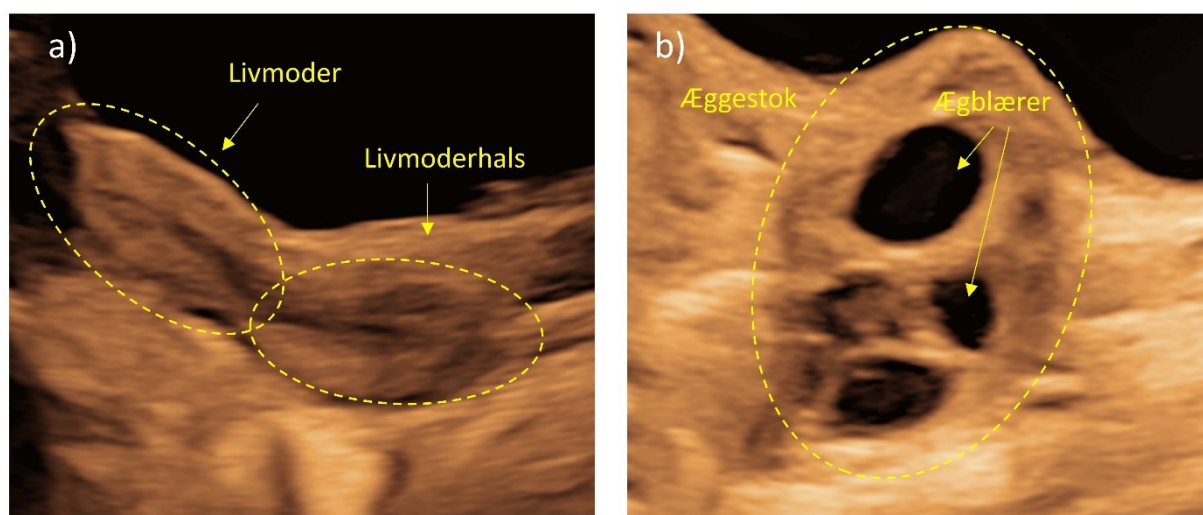


Illustration 1. Billeder fra ultralydsskanning der viser a) livmoder og b) æggestok med ægblærer fra pige under minipuberteten.

Mors forbrug af paracetamol under graviditeten påvirker pigernes æggestokke

Mine resultater viste, at piger, hvis mødre havde taget paracetamol under graviditeten, havde 40 % mindre æggestokke og 50 % færre æg end piger, hvis mødre ikke havde brugt paracetamol. Samtidig var pigernes livmodere også mindre. Hos voksne kvinder hænger antallet af ægblærer, man ser ved ultralyd, tæt sammen med størrelsen af den underliggende ægreserve. Det er derfor stærkt bekymrende, at brug af paracetamol under graviditeten potentielt kan halvere mængden af tilgængelige æg. Jeg fandt desuden, at pigerne havde lavere niveauer af hormonet AMH, hvilket er foreneligt med, at ægreserven kan være påvirket.

Selv med en enkelt spot-måling af paracetamol i urin fandt vi den samme sammenhæng: højere udskillelse af paracetamol var forbundet med mindre æggestokke og livmodere samt færre æg hos pigerne.

Disse forskelle var tydelige, selv efter jeg havde taget højde for en lang række andre forhold, der kan påvirke den reproduktive udvikling, herunder morens brug af andre lægemidler, feber under graviditeten, rygning, alkohol samt om barnet selv havde fået paracetamol efter fødslen. Paracetamol stod således tilbage som en selvstændig faktor.

Over halvdelen af kvinderne brugte paracetamol under graviditeten, i tråd med tidligere studier. Selvom brugen af paracetamol var hyppig, var doserne alle inden for de anbefalede grænser, og alligevel kunne jeg se markante forskelle i pigernes æggestokke, livmodere og hormonniveauer.

Resultaterne bekræftet i en ældre mor-barn-kohorte

Fordi mit studie er det første studie på området, er det vigtigt at efterprøve resultaterne i et helt uafhængigt materiale. Jeg har efterfølgende undersøgt en ældre mor-barn-kohorte, hvor mere end 1.000 piger blev fulgt fra minipuberteten til ungdomsårene. I denne kohorte blev mødrene spurgt én gang midt i graviditeten, om de havde brugt paracetamol. Kun 18 % svarede ja, hvilket sandsynligvis betyder, at forbruget er betydeligt underrapporteret, og at eksponeringsmålingen er grovere end i mit studie. På trods af disse begrænsninger fandt jeg det samme overordnede mønster: Piger, hvis mødre havde brugt paracetamol under graviditeten, havde mindre livmoder i puberteten og mindre æggestokke i ungdomsårene sammenlignet med piger, hvis mødre ikke havde brugt paracetamol.

Dette bekræfter, at selv en enkelt, relativt grov måling af eksponering kan afsløre langsigtede sammenhænge, og understøtter, at påvirkninger tidligt i graviditeten potentielt kan have varige konsekvenser for pigernes reproduktive organer.

Tidlige påvirkninger - hvad betyder det på sigt?

Mit studie viser sammenhænge, ikke årsag og virkning. Men sammenhænge er klare og konsistente, på tværs af målemetoder, kohorter og aldre. Det peger på, at paracetamolbrug under graviditeten potentielt kan påvirke pigernes reproduktive udvikling langt ud over barndommen.

Hvis disse tidlige påvirkninger varer ved, kan de få betydning senere i livet, for eksempel for fertilitet eller tidspunktet for overgangsalderen. Det er fund, der rækker ud over reproduktionsbiologi og er relevante i en tid, hvor fertiliteten falder globalt.

Næste skridt i mit arbejde er at undersøge, en af de tænkelige biologiske mekanismer bag disse sammenhænge. Dyrestudier peger på, at paracetamol kan påvirke epigenetikken, de kemiske "mærkater" på vores DNA, som styrer, hvilke gener der tændes og slukkes, uden at ændre selve arvematerialet. Ved at analysere DNA fra børnene kan vi få indsigt i, hvordan påvirkninger i fosterlivet kan sætte biologiske spor, der måske rækker helt ind i voksenlivet.

Paracetamol kan være nødvendigt under graviditeten, for eksempel ved feber, som i sig selv kan være skadeligt for fosteret. I mit studie så jeg dog, at kun en mindre del af forbruget skyldtes feber, mens langt størstedelen blev brugt mod hovedpine eller muskel- og ledsmerter.

Det understreger behovet for mere viden og rådgivning, så gravide, hvor det er muligt, kan få støtte til alternative, ikke-farmakologiske metoder og dermed træffe mere informerede valg.