

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Medicinsk behandling af polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

Af Pernille Ravn*

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) forekommer med en prævalens på 5-10 % blandt kvinder i den fertile alder. Diagnosen PCOS er baseret på internationalt vedtagne kriterier fastlagt i 2003. Patienten skal opfylde mindst 2 af 3 kriterier for at have PCOS, og anden årsag til symptomerne skal være udelukket (Tabel 1). Det sidste er vigtigt at huske, da patienter med sygdomme som hyperprolaktinæmi, Cushings syndrom, androgenproducerende tumor, adrenal enzymdefekt eller binyrebarkhyperplasi ofte vil have et eller flere symptomer som nævnt i PCOS-kriterierne. De tidligste symptomer på PCOS kan være præmatur pubarche og præmatur udvikling af sekundære køns karakterer.

Hormonelle og metaboliske forandringer ved PCOS

PCOS-patienter har ofte et forhøjet niveau af luteiniserende hormon (LH) og et nedsat niveau af follikelstimulerende hormon (FSH) med en LH/FSH ratio > 2. Konsekvensen af det høje LH-niveau og lave, midtfollikulære FSH-niveau er øget ovariel androgenproduktion og oligo- eller anovulation. Mange, men ikke alle har insulinresistens med sekundær hyperinsulinæmi, glukoseintolerans og abnorm lipidprofil, og der formodes at være et

Tabel 1. Kriterier for PCOS – mindst 2 kriterier skal være opfyldt, og anden årsag til symptomerne (fx Cushings syndrom) skal være udelukket.

1. Oligomenoré (mindre end 9 menstruationer per år eller cykluslængde > 35 dage) eller amenoré (interval > 6 måneder).
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme.
 - Kliniske: Hirsutisme (Ferriman-Galwey score > 8), akne eller alopeci.
 - Biokemiske: Øget totalt eller frit testosteron, lavt kønshormonbindende globulin (SHBG).
3. Mindst et polycystisk ovarium bestemt ved transvaginal ultralydsskanning (mindst 12 follikler 2-9 mm og/eller ovarievolumen > 10 ml).

helt eller delvist overlap med det metaboliske syndrom. Det relativt forhøjede insulinniveau bevirker nedsat produktion af kønshormonbindende globulin (SHBG) i leveren, som sammen med den øgede produktion af androgener fra ovarier og binyrer øger serumkoncentrationen af totalt og frit (ikke-SHBG-bundet) androgen. Det øgede insulinniveau stimulerer også ovariet direkte til øget androgenproduktion. Ofte ses stigende grad af menstruationsforstyrrelser – anovulation, oligomenore og amenoré – ved stigende sværhedsgrad af syndromet, omend der ikke nødvendigvis er en direkte sammenhæng mellem sværhedsgraden af de hormonelle og metaboliske forstyrrelser og sværhedsgraden af de kliniske symptomer. Det er således vigtigt at påpege, at der er store forskelle i, hvor udtalte symptomerne er hos den enkelte, og at

PCOS-patienter udgør en fænotypisk heterogen gruppe.

Blodprøver og initiale undersøgelser ved PCOS

Ved mistanke om PCOS tages screeningsblodprøver (Tabel 2), og der måles blodtryk, body mass index (BMI) samt hofte/talje ratio. Ved rygning vejledes i rygestop, ligesom der vejledes om hensigtsmæssig livsstil (kost og motion), vægttab ved BMI > 25 og risikovurdering i forhold til diabetes og kardiovaskulær sygdom, herunder familiær disposition. Før screeningsblodprøverne tages, skal patienten ideelt holde 3 måneders pause med hormonbehandling (p-piller). Ligeledes skal patienter, der er i metforminbehandling pga. PCOS, og hvor diagnosen ønskes genvurderet, pausere med metformin i 3 måneder, før blodprøverne tages. Blodprøverne må ofte ta-

* Gynækologisk-obstetrisk afdeling D, Odense Universitetshospital

Tabel 2. Screeningsprøver ved PCOS. Blodprøverne tages i follikulærfase (dag 2-10), medmindre intervallet mellem menstruationerne er over 3 måneder; prøverne tages da på et vilkårligt tidspunkt.

Androgenstatus, østradiol, LH, FSH
17-hydroxyprogesteron (ideelt højst 3 timer efter opvågning)
Prolaktin (ideelt tidligst 3 timer efter opvågning)
TSH
Hæmoglobin
Væsketal (Na, K, kreatinin), Ca-ion
Faste blodsukker
Lipidprofil

Supplerende blodprøver ved manifest PCOS

HbA_{1c}
Glukosebelastning

ges af 2 omgange, idet prolaktin ideelt skal måles tidligst 3 timer efter opvågning, mens 17-hydroxyprogesteron ideelt skal måles hurtigt (højst 3 timer) efter opvågning. Man bør være opmærksom på, at laboratorierne anvender forskellige assays til måling af kønshormonerne, og at disse assays har varierende klinisk validitet og ofte giver varierende resultater.

Diabetes-, kardiovaskulær og obstetrisk risiko ved PCOS

PCOS-patienter bør ved stillet diagnose have målt fastebldsukker og gerne HbA_{1c}, idet der er en forhøjet risiko for udvikling af type 2-diabetes. Studier har således vist, at 40 % af patienterne med PCOS har insulinresistens og 10 % type 2-diabetes ved 40-års-alderen. Risikoen øges, hvis der samtidigt er familær disposition til type 2-diabetes. Da PCOS er forbundet med en øget risiko for udvikling af en række kardiovaskulære risikofaktorer – dyslipidæmi, hypertension, endotel dysfunktion samt forhøjet niveau af plasminogen aktivator inhibitor (PAI) type 1 – antages PCOS at være forbundet med en øget risiko for udvikling af manifest kardiovaskulær sygdom. Dette er dog ikke vist i kliniske studier. Endeligt har PCOS-patienter en øget forekomst af en række graviditetskomplikationer, herunder gestationel diabetes (OR 2,94), præeklampi (OR 3,47), graviditetsudløst hypertension (OR 3,67) og preterm fødsel (OR 1,75). Risikoen for 1. trimester abort er i nogle stu-

dier vist at være øget med 20-40 % hos adipøse PCOS-patienter med insulinresistens. PCOS per se er ikke vist at være forbundet med øget tendens til abort. Alt i alt kan PCOS-patienter med stor fordel følges tværdisciplinært ved samarbejde mellem endokrinolog og gynækolog/obstetriker.

Interventioner ved PCOS

Virkningen af vægttab, ændrede kost- og motionsvaner samt den nedenfor anførte medicinske behandling på kønshormoner og metabolisme indtræder gradvist over måneder. Dette er vigtigt at påpege i forhold til forventninger til bedring i kliniske symptomer.

Kost og motion

De fleste PCOS-patienter er overvægtige, og 40-60 % er fede med BMI over 30, men PCOS-patienter kan dog være slanke. PCOS-patienter har karakteristisk en central adipositas med abdominal fedme omkring indre organer og lever samt forhøjet talje/hofte ratio. Det er ligeledes karakteristisk, at symptomerne ved PCOS forværres ved vægtøgning og adipositas, hvilket også har stor betydning i forhold til udvikling af diabetes og kardiovaskulær sygdom. Den generelle fedmeepidemi er formentlig en medvirkende faktor til den stigende forekomst af PCOS. Hjørnестenen i behandlingen af PCOS-patienter er således vægttab ved overvægt eller fedme (BMI > 25) samt motion (alle uanset vægt). Et vægttab på blot 5-10 % øger signifikant insulinfølsomheden, SHBG-niveauet og

ovulationsraten og nedsætter androgenniveauet (Tabel 3). Der er ingen evidens for at anbefale særlige diæter til PCOS-patienter (fx lavt kulhydrat- og højt proteinindtag). Regelmæssig motion er vist at nedsætte insulinresistens, hvilket skærper vigtigheden af, at PCOS-patienter motionerer regelmæssigt. Mange PCOS-patienter oplever, at det er svært at holde vægten eller tabe sig. Det er derfor særligt vigtigt at fremhæve den fordelagtige effekt af livsstilsændringer på de metaboliske forhold ved PCOS frem for udelukkende at fokusere på det rent æstetiske i et vægttab.

Graviditet

Vægttab og metforminbehandling er lige effektive metoder til at øge konceptionsraten (se nedenfor). Selvom det ikke er dokumenteret specifikt for PCOS-patienter, er det velkendt, at et vægttab hos overvægtige eller fede nedbringer risikoen for obstetriske komplikationer. Der er således meget, der taler for at fokusere på betydningen af kost, motion og vægttab ved graviditetsønske hos PCOS-patienter.

P-piller

P-piller er førstevalgspræparat til PCOS-patienter uden graviditetsønske (næsteften livsstilsændringer) (Tabel 3). Østroget supprimerer LH-sekretionen fra hypofysen, hvorved produktionen af androgener i ovariets theca-celler nedsættes. Endvidere påvirker p-piller leveren til øget SHBG-produktion, som bevirker nedsat serumkoncentration af frie androgener. P-piller er blandt de mest effektive medikamenter ved hirsutisme og akne. Ved behandling med p-piller genoprettes den regelmæssige afstødning af endometriet. Dette nedsætter den øgede risiko for udvikling af endometriehyperplasi og endometriecancer, som ellers ses hos PCOS-patienter med oligo- eller amenoré. Over for disse virkninger står, at p-piller øger insulinresistens og tromboserisiko. P-piller må derfor betragtes som relativt kontraindiceret hos PCOS-patienter med kardiovaskulær sygdom. P-piller er ikke vist at øge risikoen for udvikling af manifest diabetes.

I praksis bør der startes med et lavdosispræparat. Hvis menstruationerne ikke bliver regelmæssige efter 3-6 måneder, skiftes til et præparat med højere østrogenindhold (strategi: 20, 30, 35 µg ætynyløstradiol).

Metformin

Metformin mindsker insulinresistens (øger insulinmedieret optag af glukose i perifert væv), potenserer insulins hæmmende effekt på leverens glukoneogenese, hæmmer glukoseabsorptionen fra tarmen samt glukoneogenese fra lipolyse i fedtceller. Androgenniveauet nedsættes primært pga. det nedsatte insulinniveau og den heraf følgende nedsatte insulininducerede ovarielle androgenproduktion. Endvidere påvirker metformin ovariet direkte til nedsat androgenproduktion. Metformin nedsætter også blodtryk og LDL-kolesterol. Effekten på hirsutisme og akne er mindre udtalt end af p-piller og spironolakton. Ligeledes giver p-piller bedre menstruationscyklus-kontrol end metformin. Flere studier har vist vægttab under metforminbehandling kombineret med andre interventioner, men samlet set er der ingen evidens for vægttab udløst af metformin alene. Metformin nedsætter tilsyneladende appetitten. De største vægttab er set i studier, hvor der samtidigt blev intervenseret med motion og kostændringer.

Gastrointestinale bivirkninger er hyppige og ses hos 30-50 % (diare, kvalme, opkastninger, flatulens, abdominalt ubehag). Det er dog sjældent, at bivirkningerne er så udtalte, at patienten ønsker at stoppe behandlingen. Laktatacidose er beskrevet, men uhyre sjældent og kun ved nedsat nyrefunktion. Pga. nedsat vitamin B₁₂-

absorption under metforminbehandling skal B₁₂-niveauet kontrolleres ved start af behandling og derefter 1 gang årligt. Metformin er førstevalgspræparat ved PCOS og graviditetsønske (næsteften livsstilsjusteringer).

Metformin øger ovulationsraten (OR 3,88). Ved graviditetsønske kombineres metformin ofte med ovulationsstimulation med clomifen, hvorved der opnås en højere ovulationsrate (OR 4,41) og konceptionsrate (OR 4,40). Ved infertilitetsbehandling anvendes clomifen før metformin. Nogle studier har vist, at risikoen for 1. trimester abort nedsættes ved metforminbehandling, men ikke med tilstrækkelig evidens til, at metforminbehandling kan anbefales til at nedbringe abortrisikoen. Hittidige opgørelser har ikke vist en teratogen effekt af metformin, men der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til, at man kan fravige den generelle anbefaling om at seponere metformin ved konstatering af graviditet.

Hvis oligo- eller amenoré fortsætter under metforminbehandling, bør endometriet kontrolleres (ultralyd og evt. endometriebiopsi) pga. risiko for hyperplasi og cancer og behandling initieres (gestagen eller p-piller) for at opnå regelmæssig afstødning af endometriet.

Der foregår forskning til afklaring af, hvilke PCOS-patienter uden graviditetsønske der bør anbefales metformin, p-piller eller en kombination af begge præparater. Indtil videre bør metformin kun anvendes til PCOS-patienter med graviditetsønske, eller hvis der er forbehold eller kontraindikationer mod p-piller. I praksis startes med 500 mg 2 gange om dagen. Dosis øges til 1 g 2 gange om dagen ef-

ter 1-2 uger, hvis der ikke er tilkommet signifikante bivirkninger.

Spironolakton

Spironolakton er en mineralokortikoidantagonist med antiandrogen virkning. Spironolakton skal gives i høje doser på 100-200 mg i døgnet for at opnå antiandrogen effekt. Spironolakton er også et kaliumbesparende diuretikum, hvilket er en egenskab, der bruges ved andre indikationer. Den antiandrogene virkning er af samme størrelsesorden som og synergistisk med den antiandrogene virkning af p-piller. Ved kombinationsbehandling med p-piller opnås samtidigt beskyttelse mod graviditet, hvilket ofte er ønskeligt. Spironolakton har ingen effekt på de metaboliske komponenter af syndromet. Serumkalium og serumkreatinin kontrolleres 3 uger efter start af behandlingen og derefter 1 gang årligt.

Glitazoner

Glitazonerne rosiglitazon (Avandia) og pioglitazon (Actos) virker ved at øge insulinfølsomheden i lever, skeletmuskulatur og fedtvæv. Samtidigt hæmmes sekretionen af frie fede syrer og tumornekrosefaktor (TNF)-α fra fedtcellerne, mens sekretionen af adiponektin øges, hvilket medvirker til at øge den perifere insulinfølsomhed. Ligesom ved metformin nedsættes androgenniveauet primært pga. det nedsatte insulinniveau og den heraf følgende nedsatte insulininducerede stimulation af ovariets androgenproduktion. Effekten på hirsutisme og akne er mindre udtalt end ved p-piller og spironolakton. Der foreligger på nuværende tidspunkt kun data fra kortere kliniske studier af rosiglitazon-

Tabel 3. Forskellige behandlings effekt på delsymptomer ved PCOS.

	Insulinresistens	Ovulationshyppighed	Hirsutisme	Akne	BMI	Triglycerider	LDL-kolesterol
Vægttab, motion, kost	↓	↑	(↓)	(↓)	↓↓	↓	↓
P-piller	↑	↓	↓↓	↓	(↑)	(↑)	(↑)
Metformin	↓↓	↑	↓	(↓)	(↓)	↓	(↓)
Spironolakton	→	→	↓↓	↓	→	→	→
Glitazoner	↓↓	↑	↓	(↓)	↑	↓	(↑)

Dine patienter kan læse om
polycystisk
ovariesyndrom på
www.medicinmedformuft.dk

eller pioglitazonbehandling ved PCOS. Rosiglitazon og pioglitazon øger ovulationsraten, nedsætter insulinresistensen og nedsætter det androgene niveau. De foreløbige data tyder på, at glitazonerne på disse områder er mere effektive end metformin. På grund af den på nuværende tidspunkt begrænsede dokumentation på området må glitazonbehandling anbefales at foregå under kontrollerede forhold i forskningsprojekter. Glitazonernes

plads ift. behandlingen af PCOS er således ikke endeligt afklaret.

Epilering

Ved laserepilering fjernes terminalhår og rodsæk. Epileringen bør optimalt initieres, når den fulde effekt af en samtidig medicinsk behandling er opnået, dvs. efter 3-6 måneder. Dette for at have fuld effekt på det androgene niveau før terminalhårene fjernes. Derved opnås en mere langvarig effekt af epileringen. De fleste hospitalsafdelinger har et ret restriktivt tilbud om epilering, fx udelukkende et begrænset antal ansigtsbehandlinger ved dokumenteret PCOS og allerede påbegyndt medicinsk (androgensænkende) behandling.

Konklusion

Der er forsat mange uafklarede spørgsmål ved PCOS. De behandlin-

ger, der anvendes i dag, modulerer symptomerne, men kan ikke helbrede syndromet. En logisk konsekvens må for indeværende være tidlig opsporing af patienter for at forebygge udvikling af delsymptomerne i syndromet. Det er først og fremmest centralt, at lægen tidligt får mistanke om PCOS og sørger for, at patienten bliver udredt og behandlet. Den primære lægekontakt kan være hos alment praktiserende læge, gynækolog, dermatolog, endokrinolog eller pædiater alt efter de dominerende symptomer.

Hos PCOS-patienter (uden graviditetsønske) er behandlingsmålene regelmæssig menstruation samt minimering af de androgene symptomer og metaboliske forstyrrelser. Det sidste er særligt vigtigt i forhold til at nedbringe de langsigtede helbredsmæssige konsekvenser af syndromet og kræver årvågenhed og ihærdig indsats.

Tager du imod konsulenter fra lægemiddelindustrien?

Af Niels Christian Heebøll-Nielsen, IRF

Hvis en lægemiddelkonsulent vil præsentere et nyt lægemiddel, må man være forberedt!

Du kan starte med at spørge:

- Hvad nyt er der ved præparatet?
- Hvorfor betragtes dette nye som nyttigt?
- Er forskellene fra de tidligere produkter af klinisk betydning?

Når du er nået dertil, kan du gå videre med at spørge om:

- Hvor meget varierer »korrekt dosis« hos forskellige patienter?
- Hvad betyder maksimal dosis? Ingen yderligere effekt eller toksisk effekt ved øgning af dosis?

- Hvor lang er virkningsvarigheden af en enkelt dosis?
- Hvor meget varierer halveringstid og virkningsvarighed for den enkelte patient?
- Hvilken betydning har nyrefunktion og leverfunktion på halveringstiden?
- Findes der klinisk betydningsfulde interaktioner?
- Med hvilke intervaller og med hvilke mængde skal dosis øges eller nedsættes, hvis det er nødvendigt?
- Hvis lægemidlet ikke umiddelbart viser effekt, hvor længe skal man da afvente eventuel effekt?

- Kan lægemidlet anvendes til gravide og ammende kvinder?
- Kan lægemidlet anvendes til børn?
- Hvor mange patienter har været behandlet med præparatet inden markedsføring?
- Hvilke bivirkninger forekommer og med hvilken frekvens?
- Ved udsagn som: »Kan anvendes med forsigtighed ved tilstand XX«, skal det anføres, hvori denne forsigtighed består:
 - Skal man undlade at anvende præparatet?
 - Skal der anvendes mindre doser?
 - Skal patienten til hyppig kontrol?