

PCOS og graviditet - specielt med henblik på anvendelse af Metformin

Udarbejdet af Peter Damm (tovholder), Anja Pinborg, Dorthe Andresen, Dorte Møller Jensen, Lillian Kemp, Thea Lousen, Elisabeth Mathiesen, Per Ovesen, Jes G Westergaard, Ditte Trolle
Godkendt Sandbjerg 2006.

På de obstetriske afdelinger møder vi oftere og oftere gravide med PCOS, der er i Metformin behandling, når de ses første gang i svangreambulatoriet. Der hersker stor usikkerhed med hensyn til hvor længe denne behandling skal fortsætte. Mange af PCOS kvinderne har fået besked på at fortsætte hele 1. trimester, nogle på at stoppe når de bliver gravide og endelig har et tiltagende antal fået at vide, at de skal fortsætte hele graviditeten.

Hindsgavl guidelines (http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_guidelineudkast_150804.pdf) dækker den gynækologiske og fertilitetsmæssige behandling af disse kvinder.

Arbejdsgruppen har derfor ønsket at besvare følgende spørgsmål:

1. Hvad er baggrunden for, at PCOS patienter er i Metforminbehandling, når vi ser dem?
2. Hvorlænge skal de fortsætte med Metformin?
3. Skal vi tage særlige forholdsregler i håndteringen af kvinder med PCOS under graviditeten?

Guideline

1. **En del kvinder med PCOS opnår en højere ovulations- og graviditetsrate under Metforminbehandling.**
2. **Det er ikke afklaret, om kvinder med PCOS har en øget risiko for spontane aborter sammenlignet med sufficient matchede kontrol gravide.**
3. **Det er ikke afklaret, om Metformin behandling kan nedsætte den spontane abortrate hos kvinder med PCOS – RCT afventes.**
4. **Gravide med PCOS beskrives ofte som havende en højere frekvens af gestationel diabetes og hypertensive graviditetskomplikationer – meget tyder på, at dette først og fremmest er associeret til overvægt. Der er ingen indikation for rutinemæssig glukosebelastning af kvinder med PCOS uden de sædvanlige risikofaktorer for gestationel diabetes.**
5. **Der er ingen solid evidens for, at gestationel diabetes eller hypertensive komplikationer kan forebygges ved Metforminbehandling – RCT afventes.**
6. **Kvinder med PCOS i behandling med Metformin bør stoppe denne behandling ved positiv graviditetstest.**

Indholdsfortegnelse

Indledning og definition af PCOS	s. 3
Hvordan virker Metformin?	s. 3
Metformins anvendelse i fertilitetsbehandling	s. 5
Metformins anvendelse til at forbygge tidlige graviditetskomplikationer	s. 6
Metformins anvendelse til at forebygge sene graviditetskomplikationer – gestationel diabetes og hypertensive lidelser	s. 7

Indledning

Symptomerne ved polycystisk ovariesyndrom (PCOS) blev første gang beskrevet af Stein og Leventhal i 1935, men alligevel har tilstanden været vanskelig at afgrænse. Årsagerne hertil er mange, bl.a. syndromets heterogene symptomer som til og med varierer over tid.

Prævalensen af PCOS angives til 4-10 % (1, 2), men afhænger af den beskrevne population samt af de diagnostiske kriterier. Tilstanden har stor betydning for kvindernes livskvalitet, fertilitet og sygdomsrisiko på lang sigt. Syndromet er karakteriseret af anovulation, hirsutisme, acne, overvægt (>60% af kvinderne), androgent hårtab og svangerskabskomplikationer. Biokemisk ses hyperandrogenæmi og insulinresistens og ved ultralyd ses et eller flere polycystiske ovarier. PCOS er et *syndrom*, og derfor er der ikke et enkelt diagnostisk kriterium, som muliggør den kliniske diagnose.

Definition:

I 2003 blev de diagnostiske kriterier vedrørende PCOS revideret ved en fælleskonference mellem ESHRE og ASRM i Rotterdam (3). Diagnosen stilles nu ved, at 2 ud af følgende 3 punkter er opfyldt:

1. Oligo- eller amenoré som følge af anovulation
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme
3. Mindst et polycystisk ovarium (PCO)

og samtidig udelukkelse af anden ætiologi (f.eks. kongenit binyrebarkhyperplasi, androgenproducerende tumor, Mb. Cushing, thyroideasygdom mv.).

Kriterier for ultralydsmæssigt at klassificere et ovarium som polycystisk er:

Mindst 10 follikler på 2-9 mm i diameter og/eller et ovarievolumen >10 ml. Follikelfordeling og stromaets udseende tages ikke i betragtning.

Der henvises iøvrigt til DSOG-Hindsgavl guidelines (4)

Hvordan virker Metformin ved PCOS?

Detaljer i virkningsmekanismen er delvis uafklaret, men effekten udøves hovedsagelig i leveren, hvor den hepatiske glukoseproduktion nedsættes via en hæmning af glukoneogenesen. Dette medfører et lavere glukoseniveau, og dermed fjernes det øgede "drive" på insulinproduktionen. Metformin er en såkaldt "Insulin Sensitizer" - dvs. et stof, der øger insulinfølsomheden, specielt i muskel- og fedtvæv, hvorved de anabole effekter af insulin (glukoseoptagelse, glykogensyntese og lipidsyntese) fremmes og lipolysen hæmmes. Sidstnævnte medfører bl.a. at lipidprofilen ændres i non-atherogen retning og at tilbudet af et af substraterne til leverens glukoseproduktion (frie fede

syrrer) reduceres. Endelig virker Metformin formentlig i tyndtarmen, hvor glukoseoptagelsen hæmmes.

Det centrale i disse effekter er *en lavere insulinkoncentration*. Hos kvinder med PCOS medfører det sænkede insulinspejl en reduceret koncentration af testosteron (totalt og frit) dels via en øgning af SHBG-niveauet, dels via en direkte effekt på ovariet. Den kliniske effekt er normalisering af menstruationscyklus, øget ovulationsrate og mindre hirsutisme (5). Flere studier tyder på, at Metformin har en vægtreducerende og antihypertensiv effekt, medens andre ikke har kunnet påvise dette (6).

Vægttab vil i sig selv medføre en lavere insulinkoncentration, og de ovennævnte effekter vil altså også kunne udløses af vægttab alene.

Metformin er vist at nedsætte plasmakoncentrationen af plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) og menes derigennem at modvirke tilstande med hyperkoagulabilitet (7). Endvidere medfører behandling med stoffet forøget endometrietykkelse via en reduktion i spiralarteriernes tonus (8). IGFBP-1 og Glycodelin (biomarkører for endometriefunktionen tidligt i graviditeten) er lave hos kvinder med PCOS og øges under Metforminbehandling. Teoretisk set kan dette være medvirkende til at reducere abortfrekvensen (8).

Bivirkninger

De væsentligste bivirkninger er gastrointestinale gener i form af kvalme, oppustethed og diarré. Ved forsigtig optitrering af dosis, er disse oftest milde og forbigående. I forbindelse med graviditet vil stoffet dog formentlig tolereres dårligere pga. den øgede tilbøjelighed til kvalme og opkast i første trimester.

Safety

Det er ikke påvist, at Metformin skulle være teratogent (9). Metforminbehandling er forbundet med nedsat absorption af vitamin B12 og muligvis også andre mikronæringsstoffer, herunder folat, hvilket er potentielt teratogent (6). Gastrointestinale bivirkninger vil kunne forstærke evt. vitamin mangel, hvis kosten ikke suppleres adækvat.

Der er påvist forhøjet laktat under Metforminbehandling, og der er en teoretisk risiko for udvikling af laktatacidose og intrauterin fosterdød ved anvendelse i graviditeten. Et mindre retrospektivt studie hos gravide med gestationel diabetes eller type 2 diabetes peger i denne retning, men her er der samtidig konkurrerende årsager i form af dysreguleret diabetes (10).

Metformin passerer placenta, og findes i tilsvarende koncentrationer i moderens blod og navlesnorsblod (11,12). De metaboliske effekter i fosteret er ukendte, og man kan forestille sig såvel gunstige som ugunstige virkninger. Ved maternal hyperglykæmi og føtal hyperinsulinisme vil Metformin i teorien kunne reducere sidstnævnte og derved forebygge makrosomi (11). Ugunstige

virksomheder kunne være en øget risiko for intrauterin laktatacidose og langvarig neonatal hypoglykæmi.

Der er flere større studier undervejs, der belyser brugen af Metformin under graviditeten hos kvinder med PCOS (Vanky E et al., Trondheim, Norge, N=300) og hos kvinder med gestationel diabetes (Rowen J et al. Australien og NZ, N=750). Sidstnævnte inkluderer også langtidsopfølgning på afkommet (13).

Konklusion: Indtil resultaterne af disse studier foreligger, bør brugen af Metformin i graviditeten være forbeholdt protokollerede undersøgelser.

Metformins anvendelse i fertilitetsbehandling

Fertilitetsbehandling med Metformin

Formålet med behandlingen er at inducere unifolikulær ovulation og minimere risiko for ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS), flerfoldsgraviditet, abort og komplikationer under graviditet.

En meta-analyse med PCOS patienter sammenligner anvendelsen af Metformin med placebo i 7 RCT og anvendelsen af Metformin + Clomifencitrat (CC) versus CC alene i 5 RCT (6).

Sammenlignet med placebo var chancen for ovulation med Metformin OR 3.9 (2.3-6.7), og chancen for ovulation med Metformin + CC kontra CC alene var OR 4.4 (2.4-8.2). Chancen for at opnå graviditet var OR 4.4 (2.0-9.9) med Metformin + CC i forhold til CC alene. Ydermere blev faste insulin, blodtryk, og LDL kolesterol reduceret ved Metformin behandling (6).

Omkring 20% af PCOS patienter er CC resistente dvs. responderer dårligt på CC behandling. I to ud af de fem studier i meta-analysen, som indgik i sammenligningen Metformin+CC versus CC alene, indgik kun CC resistente patienter. For de resterende tre studier var der ingen oplysninger om, hvorvidt kvinderne var CC resistente. Således giver meta-analysen ikke svar på om Metformin har en additiv effekt på graviditetschancen i kombination med CC til patienter, som i forvejen er sensitive overfor CC alene.

I en anden oversigtsartikel beskrives to undersøgelser, som viser at Metformin i kombination med gonadotropiner til PCOS patienter kan mindske follikelrekrutteringen og dermed risikoen for OHSS og flerfoldsgraviditet *uden* at nedsætte graviditetschancen (14).

Vægttab

Et retrospektivt studie med 3586 infertile kvinder, hvoraf 25% havde PCOS, har vist en signifikant negativ lineær sammenhæng mellem BMI og graviditetschancen ved IVF/ICSI behandling (15).

Graviditetschancen var 60% højere for BMI 20-24.9 sammenlignet med BMI ≥ 35 . Samme resultat sås også ved logistisk regressionsanalyse med korrektion for alder, antal behandlingscykli, antal transfererede embryoer, infertilitetsårsag og behandlingstype (15).

Det er samtidig i flere studier vist, at et beskedent vægttab hos PCOS patienter kan etablere ovulatoriske cykli og dermed øge graviditetschancen (16). I en undersøgelse med 33 PCOS kvinder med BMI >25 førte 5-10% vægttab til en graviditetsrate på 40% og en 60% stigning i kvinder med ovulatoriske cykli (17).

Motion

Der findes ingen undersøgelser af, hvorvidt motion alene har en gavnlig effekt på ovulationsraten og dermed chancen for graviditet hos PCOS patienter. Men som beskrevet ovenfor kan et beskedent vægttab etablere ovulatoriske cykli. Da motion åbenlyst kan føre til vægttab og øge insulinfølsomheden, burde motion teoretisk indirekte kunne bedre tilstanden hos PCOS patienter.

Konklusion: CC resistente patienter har gavn af Metformin behandling enten alene eller i kombination med CC. Det er fortsat uklart, hvorvidt CC sensitive kvinder også har gavn af Metformin behandling i kombination med CC.

Metformin i kombination med gonadotropiner kan mindske follikelrekrutteringen og risikoen for OHSS og flerfoldsgraviditet uden at nedsætte graviditetschancen

Det er meget vigtigt at understrege, at et relativt beskedent vægttab (5-10%) medfører samme effekt på ovulation og graviditetschance hos PCOS patienter med BMI >25 som behandling med Metformin.

Metformins anvendelse til at forbygge tidlige graviditetskomplikationer

Risiko for spontan abort i 1. trimester ved PCOS

Effekt af Metforminbehandling

Ud fra den foreliggende litteratur er det vanskeligt at afgøre, om der i det hele taget er øget risiko for abort ved PCOS. Dette har flere årsager: 1. meget varierende diagnostiske kriterier, 2. stor variation i BMI eller uoplyst BMI og 3. de foreliggende studier er små, retrospektive og ukontrollerede.

Mange studier, der ofte citeres for at vise en øget aborthyppighed ved PCOS, handler egentlig om øget aborthyppighed ved fund af specifikke parametre der ofte, men ikke nødvendigvis, er associerede med PCOS. Det gælder fx fedme (18-20), PAI (21), insulinresistens (22), høj LH. PCO alene synes ikke associeret til øget abortrisiko (23,24). Fedme synes at øge risikoen for spontan abort (retrospektive studier, 18-20).

Vi ved ikke, om slanke kvinder med PCOS har øget abortrisiko.

Metforminbehandling: En italiensk gruppe har publiceret tre RCT om Metformin i kombination med forskellige former for infertilitetsbehandling. Det drejer sig om overvægtige kvinder, BMI ~ 28. To viser færre aborter i Metformingruppen, den tredje uændret (25-27). Det er små tal. Metformin mindsker således muligvis abortrisikoen hos overvægtige kvinder med PCOS.

Konklusion: Fedme og insulinresistens synes at øge risikoen for spontan abort. Ingen af disse faktorer skal dog være til stede, for at diagnosen PCOS kan stilles. Det vides ikke om PCOS per se - altså uden fedme og/eller insulinresistens - også øger risikoen.

PCO øger ikke risikoen for spontan abort.

Metformin reducerer muligvis risikoen for spontan abort hos overvægtige kvinder med PCOS:

Metformins anvendelse til at forebygge sene graviditetskomplikationer – GDM, hypertensive lidelser

Anvendelse af Metformin i 2 og 3 trimester.

Gestationel diabetes

Forekomsten af gestationel diabetes er beskrevet højere hos kvinder med PCOS sammenlignet med baggrundsbefolkningen (28-30), mens dette ikke er fundet i andre studier (31,32). I flere studier er kontrolgrupperne slankere end PCOS grupperne, der er dog holdepunkter for at PCOS i sig selv er en risikofaktor for udvikling af gestationel diabetes (28,31). Selvom behandling med Metformin ikke er anbefalet til brug under graviditet, foreligger der enkelte små ukontrollerede studier, der tyder på, at Metformin behandling under graviditeten mindsker udvikling af gestationel diabetes (33,34).

Gestationel hypertension

PCOS er en risikofaktor for gestationel hypertension og præeklamsi, som formentlig er hyppigere ved PCOS (30,31,35). Studierne er små og retrospective, og der er ligeledes her ofte et problem med forskelle i BMI på grupperne. Således finder man i et retrospektivt studie, hvor der matches for vægt og alder ingen øget hyppighed af hverken GDM eller hypertensive lidelser (32). På basis af Metformins potentielt gunstige effekt på blodtryk og insulinresistens m.m. kunne man forestille sig en gunstig effekt på udvikling af præeklamsi hos kvinder med PCOS. Et enkelt observationsstudie hos kvinder med type 2 diabetes behandlet med Metformin har dog beskrevet en højere forekomst af præeklamsi (32 %) sammenlignet med forekomsten hos insulinbehandlede kvinder (10 %) (10).

Mulig effekt på fostre.

Hos børn af 109 kvinder behandlet med Metformin i graviditeten for PCOS kunne der ikke påvises ændringer i højde, vægt og motorisk udvikling op til 18 måneders alderen (34). Metformin giver teoretisk øget tendens til ophobning af laktat og metabolisk acidose. Der er en enkelt rapport, der antyder, at Metformin kan bidrage til øget forekomst af intrauterin fosterdød sidst i graviditeten hos kvinder med gestationel diabetes eller type 2 diabetes (10). I dette studie fandt man en perinatal mortalitet på 12 % hos kvinder i behandling med Metformin i 3 trimester sammenlignet med en perinatal mortalitet på 1,3 % hos insulinbehandlede kvinder. Store randomiserede studier med anvendelse af Metformin i graviditeten er undervejs.

Konklusion

PCOS er formentlig en uafhængig risikofaktor for GDM og præeklamsi, men meget tyder på, at et væsentligt bidrag, til at nogle studier finder øget hyppighed af disse to tilstande hos PCOS kvinder, er deres ofte betydelige overvægt. I svangrekontrollen af kvinder med kendt PCO bør man derfor være opmærksom på dette, men der er aktuelt ikke evidens for at lave specielle forløb for disse kvinder. Behandling med Metformin i 2. og 3. trimester af graviditeten kan ikke anbefales til at mindske udvikling af gestationel diabetes eller præeklamsi. Resultatet af allerede igangsatte randomiserede studier afventes.

Referencer:

1. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovarian syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
2. Knochenhauer ES et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrin Metab* 1998;83:3078-82
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7
4. Kliniske Hindsgavl guidelines ~ Gynækologi (Polycystisk ovariesyndrom) (http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_guidelineudkast_150804.pdf).
5. Kirpichnikov D et al. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33
6. Lord JM et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-6
7. Glueck CJ et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with Metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-64
8. Jakubowics DJ et al. Insulin Reduction with Metformin Increases Luteal Phase Serum Glycodelin and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 Concentrations and enhances Uterine Vascularity and Blood Flow in the Polycystic Ovary Syndrome. *JCEM* 2001;86:1126-33
9. Briggs G et al. *Drugs in pregnancy and lactation*. 5th ed. Baltimore Md: Williams and Wilkins, 1998: 687-90
10. Hellmuth E et al. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diab Med* 2000;17:507-11
11. Vanky E et al. Placental passage of Metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575-8

12. Hague et al. Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance? (e-letter) bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/327/7420/880#42294
13. Hague et al. Contraindications to use of Metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes (letter). *BMJ*. 2003;326:762
14. Harborne L et al. Descriptive review of the evidence for the use of Metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 2003;361:1894-1901
15. Wang JX et al. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-21
16. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *NEJM* 2005;352:1223-36
17. Crosignani PG et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003;18:1928-32
18. Hamilton-Fairley D et al: *BJOG* 1992;99:128-31
19. Laschen H et al: Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study *Hum Reprod* 2004;19:1644-6
20. Bellver J et al: Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136-40
21. Glueck CJ et al: PCOS, the G1691A Factor V Leiden Mutation, and PAI Activity: Associations with Recurrent Pregnancy Loss. *Metabolism* 2003;52:1627-32
22. Craig LB et al: Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-90
23. Rai R et al: Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-15
24. Liddell HS et al: PCO og habituel abort *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1997;37:402-6
25. Palomba S et al: A randomized controlled trial evaluating Metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with PCOS treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or IUI. *Hum Reprod* 2005;20:2879-86
26. Palomba S et al: Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing CC and Metformin as first-line treatment for ovulation induction in non-obese anovulatory women with PCOS. *JCEM* 2005;90:4068-74
27. Palomba S et al. Metformin /LOD (laparoscopic ovarian drilling). *JCEM* 2004;89:4801-9
28. Mikola M et al. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:226
29. Glueck CJ et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-64

30. Bjercke S et al. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54:94-8
31. Weerakiet S et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:134-40
32. Haakova L et al. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod.* 2003 ;18:1438-41
33. Glueck CJ et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-5
34. Glueck CJ et al. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30
35. de Vries. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome. A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:91-5