

Letrozol bør være førstevalgspræparat til kvinder med anovulatorisk subfertilitet i Danmark

LEDER

Morten Hedegaard

Ugeskr Læger
2019;181:V70557

Infertilitet er et stort og stigende problem i Danmark og globalt. Det skønnes, at 12-15% af den danske befolkning i løbet af livet oplever perioder med infertilitet. Årsagerne er bl.a. nedsat sædkvalitet, påvirkede passageforhold i æggelederne og uregelmæssig æg-løsning, såkaldt anovulatorisk subfertilitet (AS).

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) skønnes at ramme 5-10% af kvinderne i den reproduktive alder. PCOS karakteriseres ved hyperandrogenisme, oligomenoré og polycystiske ovarier. PCOS er den hyppigste årsag til AS.

Clomifencitrat (CC) er en selektiv østrogenreceptormodulator, der ændrer østrogens negative feedback på hypotalamisk niveau og øger frigivelse af gonadotropin. CC har i snart 60 år været en af hjørnestenene i behandling af AS.

Letrozol (LTZ) er en nonsteroid aromatasehæmmer, der blokerer androgenens omdannelse til østrogen i ovarierne. LTZ blev markedsført i 1997 og anvendes primært til systemisk behandling af østrogenreceptorpositiv mammacancer hos postmenopausale kvinder. Studier har dog siden 2001 vist, at LTZ kan være et alternativ til CC i fertilitetsbehandling ved AS [1].

Det teoretiske grundlag er, at en kortvarig blokering af østrogenproduktionen medfører øget aktivitet i den hypotalamisk-hypofysære akse og øget frigivelse af gonadotropin, der fremmer modningen af oocytterne, således at æg-løsning kan opnås.

Siden det primære studie er der publiceret talrige randomiserede studier om brugen af LTZ i behandling af AS. Resultaterne er senest opgjort i et omfattende Cochranereview, hvor man har syntetiseret i alt 42 randomiserede studier med 7.935 patienter [2]. LTZ-behandling af AS er relateret til en signifikant større chance for at føde et levende barn end behandling med CC (oddsratio = 1,69 (95% konfidens-interval: 1,42-1,99)). Man fandt ikke forskel i forekomsten af tvillingegraviditeter eller risikoen for spontan abort.

Med baggrund i den omfattende litteratur valgte såvel den europæiske fertilitetsorganisation som den tilsvarende amerikanske i 2018 at anbefale, at LTZ bør være førstevalgspræparat til behandling af AS hos patienter med PCOS. Dette til trods har LTZ endnu ikke fået større udbredelse i de danske fertilitetsklinikker.

Der er afgørende, at man med brug af LTZ ikke øger risikoen for misdannelser hos fosteret. Et lille og tidligt studie i 2005 kunne give mistanke om en sammenhæng [3]. Man fandt ganske vist generelt ingen forskel i risiko for misdannelser hos børn af kvinder, der havde fået LTZ, og en referencepopulation, men subanalyser rejste dog mistanke om øget forekomst af hjerte- og bevægeapparatsmisdannelser. I senere og langt større studier kunne man ikke påvise denne sammenhæng [4, 5].

Imidlertid valgte producenten af det originale præparat ud fra den første opgørelse at deklarere, at Letrozol ikke burde anvendes til præmenopausale kvinder. AS er således endnu ikke en registreret indikation for anvendelse af LTZ.

Såfremt man i Danmark ønsker at anvende LTZ i behandling af AS, vil det derfor kun kunne foregå *off label*, hvilket indebærer en særlig forpligtelse for den ordinerende læge (patientinformation, skærpet forpligtelse til indberetning af bivirkninger mv.).

Hvis LTZ måtte blive førstevalgspræparat i behandlingen af AS, vil det dels medføre, at flere kvinder opnår graviditet, dels vil der være et potentiale for besparelser. En typisk induktion med anvendelse af LTZ koster i skrivende stund 7 kr. pr. behandling. Til sammenligning vil behandling med gonadotropin (der også har stor udbredelse) være omkring 500 gange dyrere.

Man kan måske forestille sig, at Medicinrådet vil finde interesse i en uvildig gennemgang af evidens og pris og på den baggrund fastlægge en national guideline for fremtidig behandling af AS. Indtil dette måtte ske, vil det være vigtigt, at et igangværende arbejde med revision af danske retningslinjer for behandling af PCOS omfatter en stillingtagen til spørgsmålet om LTZ's rolle.

LITTERATUR

1. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.
2. Franik S, Eitrop SM, Kremer JAM et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD010287.
3. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005;84:S95.
4. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85:1761-5.
5. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-29.

KORRESPONDANCE:

Morten Hedegaard.
E-mail: morten.hedegaard@dadlnet.dk

INTERESSEKONFLIKTER:
ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk