

## KØNSHORMONER OG OSTEOPOROSE - FARMAKOLOGI. 6. SEMESTER MEDICIN.

---

### **Beskriv de molekylære virkningsmekanismerne for præparater indeholdende en kombination af østrogen og gestagen (p-piller, p-plaster, P-ring) samt præparater indeholdende udelukkende gestagen (minipiller, p-stav, 'hormonspiral')?**

Indhold i p-piller og generationer:

Alle pillerne indeholder ethinylestradiol, som er et syntetisk østrogen. Ethinylgruppen gør stoffets levetid i kroppen længere, da det øger resistensen over for leverens degradation.

1. Generation: Indeholder også norethisteron og dienogest (syntetisk progesteron).
2. Generation: Indeholder også gestagenet Levonorgestrel og Norgesrel (Syntetisk progesteron).
3. Generation: Indeholder også gestagenet Desogestrel og Gestoden (Syntetisk progesteron).
4. Generation: Indeholder også gestagenet Drospirenon (Syntetisk progesteron med anti-androgen og anti-mineralokortikoid effekt.)

Virkning:

Østrogenpræparater virker primært ved at feedbackhæmme gonadotropinerne LH og FSH fra hypofysens forlap. Dette medfører at ovulationen hæmmes. En sekundær virkningsmekanisme er, at endometrieslimhindens vækst altereres, så denne bliver mere ugunstig ift. undfangelse. Gestagenet gør mucus i uterus sejt og uigennemtrængelig for sædceller, og virker dermed som en simpel fysisk blokade.

### **Diskuter fordele og ulemper ved forskellige applikationsformer for østrogen/gestagen præparater?**

- 1./2. Generations p-piller øger tromboserisikoen for kvinder cirka trefoldigt. Både 1. Og 2. Generations p-piller har flere androgene bivirkninger i forhold til senere generationer.
- 3./4. Generations p-piller øger tromboserisikoen for kvinder 6-7 gange, men har færre androgene bivirkninger.

Mini-piller: Mini-piller skal tages meget præcist for at virke, og de anses for at være noget mindre sikre. Mini-piller har givet en lille øgning i trombose-risiko, men har androgene bivirkninger.

### **Gør rede for bivirkninger ved medikamentel antikonception.**

P-piller: Vægtøgning, pletblødning, acne, hirsutisme, hovedpine, brystspænding, humørsvingninger, hudpigmentering, trombose (DVT/LE).

Den arterielle tromboserisiko er øget ved diabetes, hyperlipidæmi, rygning, alder, overvægt og hypertension.

Cancer: P-pille brug øger risikoen for brystkræft, mens pillerne tages. Risikoen for endometrie- og ovariecancer mindskes dog på lang sigt, også efter behandlingen er afsluttet.

### **Beskriv kontraindikationer ved medikamentel antikonception?**

Graviditet, cancer mammae (østrogen en vækstfaktor), genetiske disposition (f. eks. Leiden faktor V), høj alder, overvægt, rygning, diabetes mellitus, hypertension (øger blodtrykket), dyslipidæmi, nedsat leverfunktion (ethinylestradiol metaboliseres her).

### **Angiv eksempler på vigtige interaktioner ved medikamentel antikonception?**

P450 i leveren er ansvarlig for metabolisering af ethinylestradiol. Øget funktion (induktion) af P450 kan øge nedbrydningen og dermed mindske effekten af p-piller.

P450 inducere: Antiepileptika, Rifampicin, anti-HIV midler, perikon (plante/kosttilskud).

### **Diskuter genetiske dispositioner i relation til bivirkninger ved medikamentel antikonception?**

Ubalance i koagulationsfaktorerne og deres nedbrydning kan øge tendensen til trombose. Ved fakto-V-leiden nedbrydes faktor  $V_a$  dårligere.

### **Angiv virkningsmekanisme og anvendelse af østrogenreceptor modulerende stoffer?**

Selektive østrogenreceptor modulatorer (SERM) kan være agonister eller antagonist på østrogen-receptorerne ( $\emptyset$ -R) anfhængigt af vævstypen.

"Tamoxifen": Er en østrogenantagonist, der anvendes ved brystkræft, da østrogen er en vækstfaktor for visse typer af mammacancer.

"Raloxifen": Er en østrogenagonist i knoglevæv og anvendes derfor som middel mod osteoporose.

"Clomifen": Er en central østrogenantagonist, der sænker østrogens feedbackhæmning på LH/FSH og dermed er ovulationsstimulerende.

### **Angiv virkningsmekanisme og anvendelse af GnRH analoger?**

GnRH benyttes for at få GnRH virkning, men undgå den hurtige nedbrydning af peptidet.

GnRH-analoger findes som agonister og antagonist og kan benyttes ved fertilitetsbehandling, prostatacancer og endometriose.

### **Angiv virkningsmekanisme og anvendelse af progesteronreceptor modulerende stoffer herunder 'fortrydelsespiller'?**

Disse anvendes ved risiko for uønsket graviditet eller til medicinsk abort f. eks. efter ubeskyttet sex.

"Levonorgestrel" (som også findes i 2g p-piller) virker 3 døgn efter hændelsen. En fortrydelsespille vil indeholde store mængder levonorestel.

"Mifepriston" er et antiprogesteron, der anvendes ved medicinsk abort op til 9. uge.

### **Angiv virkningsmekanisme og anvendelse af antiandrogener?**

"Cypoteron-acetat" er et middel, der kan bruges ved mandlig hyperseksualitet, prostatakræft, svær acne og hirsutisme (f. eks. på grund af androgene bivirkninger).

### **Angiv kort for principper ved primær osteoporoseprofylakse?**

Osteoporose (og osteopeni) er karakteriseret ved lavt BMD (bone mineral density). Osteoporose er den svære grad, hvor fraktur og hvirvelkollaps risiko ses. Forebyggelse er sufficient calcium, fosfat og d-vitamin indtag.

### **Beskriv virkningsmekanismer, stofvalg og bivirkninger ved medikamentel sekundær/tertiær osteoporoseprofylakse?**

Klimakterielt betinget osteoporose skyldes manglen på østrogen, som er en vækstfaktor i knogle.

"Raloxifen": Er en østrogenagonist i knoglevæv og anvendes derfor som middel mod osteoporose. Midlet øger dog de klimakterielle gener.

"Bisfosfonater": Er en osteoklasthæmmer. Bisfosfonater indbygges i knoglevævet. Når osteoclaster forsøger at nedbryde knoglemasse, dør de.

"Strontium": Er en Ca-R agonist. Ca-R sidder på paratyroidea. → nedsat PTH-niveau.

"Højdosis PTH": Virker trofisk på knogler.

"Denosumab": Er et monoklonalt antistof rettet mod proteinet RANK-L på osteoclastforstadier. Denosumab hæmmer dannelsen af modne osteoclaster og nedsætter effektivt knogleresorptionen.

### **Beskriv virkningsmekanisme og bivirkninger ved postmenopausal hormonterapi?**

Klimakterielle gener inkluderer hede-/svedeture, hjertebanken, søvnløshed, tørre vaginalslimhinder, hjerte-kar sygdom og osteoporose. Generne skyldes faldet i østrogen og progesteron niveauerne.

Lavdosis P-piller kan anvendes for at mindske de klimakterielle bivirkninger. Østrogen øger kræftisiko.

### **Diskuter posthormonel hormonterapi i relation til osteoporose profylakse?**

Østrogen øger kræftisikoen, men hæmmer osteoporose. Andre osteoporosemidler er at foretrække.