

Høringssvar - National Klinisk Retningslinje for polycystisk ovariesyndrom, diagnostik og risikovurdering

1. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
2. Danske Regioner
3. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
4. Foreningen af Kliniske Diætister
5. Dansk Selskab for Almen Medicin
6. Dansk Endokrinologisk Selskab

I høringsfasen er retningslinjen desuden blevet vurderet hos to peer reviewere udpeget af Sundhedsstyrelsen. Dette drejer sig om:

- Peer Review dr.med. Knut Borch-Johnsen, Vicedirektør Holbæk Sygehus
- Peer Review professor, Eszter Vanky, Dep. Of Laboratory Medicine, Children's and Women's Health, Norwegian University of Science and Technology

Høringssvar vedr. NKR PCOS fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Ved e-mail af 12. februar 2014 har Sundhedsstyrelsen anmodet om bemærkninger fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse til ovennævnte retningslinje.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har ingen bemærkninger.

Med venlig hilsen

Frederik Rechenback Enelund

Fuldmægtig

Sundhedsjura og Lægemiddelpolitik

Direkte tlf. 7226 9513

Mail: fre@sum.dk

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse • Holbergsgade 6 •
1057 København K • Tlf. 7226 9000 • Fax 7226 9001 • www.sum.dk





Til Sundhedsstyrelsen
Att: Malene Kristine Nielsen

05-03-2014

Sag nr. 14/1193

Dokumentnr.

Susan Colding

Tel. 35298360

E-mail: Sco@regioner.dk

Danske Regioners høringsvar vedr. national klinisk retningslinje for polycystisk ovarie syndrom (PCOS)

Overordnet set er retningslinjen grundig og systematisk, omend den ikke er præcis nok, hvad angår kriterier for henvisning til udredning og behandling i hospitalsregi. Desuden er det problematisk, at anbefalingerne visse steder ikke forekommer entydige.

- Retningslinjen om udredning af PCOS er et godt redskab for praksissektoren til at udrede kvinder med denne lidelse. Retningslinjen præciserer, hvornår der er behov for at viderehenvise til speciallæge i endokrinologi og speciallæge i gynækologi med henblik på videre udredning.
- Vejledningen retter sig mod almen praksis og beskriver kun vedrørende mistanke om androgenproducerende ovarietumor behovet for henvisning til gynækolog. Det er givetvis korrekt, at ikke alle PCOS patienter behøver at blive set af en gynækolog, men hos mange patienter er der et behov for ultralydsskanning af ovarierne, i mange tilfælde hos kvinder med oligomenorre eller amenorre for simpelt hen at afklare diagnosen. På den anden side forekommer det også rigtigt, at man forsøger at begrænse antallet af undersøgelser og kontroller hos denne meget store patientgruppe.
- Den kliniske retningslinje er generelt en tiltrængt præcisering af de symptomer og risici, der er forbundet med PCOS. Med præciseringen følger en nedtoning af risikoen for følgesygdomme og dermed en afdramatisering, der er særligt væsentlig for de yngre kvinder.
- Vejledningen forekommer noget springende og kunne måske være endnu mere vejledende, hvis den systematisk beskrev optimal un-

dersøgelse og behandling, eksempelvis hvilke prøver der skal tages hvornår.

Side 2

- Det er vigtigt at holde sig for øje, at det indledningsvis er understreget, at målgruppen er praktiserende læger i almen medicin. Det betyder, at man ved diagnostik og opfølgning er nødt til at have en anden tilgang end den traditionelle gynækologiske inkluderende UL og specialist vurdering af den endokrinologiske status. Som konsekvens kan rådgivningen af den enkelte kvinde omkring reproduktion og ko-morbiditet blive mindre kompetent, end hvis den sker hos gynækologisk speciallæge. Da lette PCOS forandringer imidlertid også kan betragtes som nærmest en normalvariation i forhold til en baggrundspopulation af alder og vægt matchede kvinder, vil det ikke være muligt med udredning af alle med to ud af tre Rotterdamkriterier, hos speciallæge. Og på den baggrund vil de foreliggende nationale kliniske retningslinjer have berettigelse. Det bør således indskrives, at det fortrinsvis er kvinder med svær oligomenore/amenore og hyperandrogenisme der skal tages vare på. Da de centrale budskaber angives som "God praksis" dvs. bygger på faglig konsensus uden, at der foreligger relevant evidens, kan der eventuelt supplerende ske en udbygning af anbefalingernes styrke ud fra bedre evidens indhentet gennem fremadrettet relevant klinisk og epidemiologisk forskning. Eventuelt med bidrag fra regionalt regi. Gerne baseret på gynækologisk/endokrinologisk samarbejde.
- Hovedvægten bør ikke kun være på Rotterdam kriterierne; AES og NIH kriterierne for PCOS bør bringes tydeligere frem.
- Det virker lidt overdrevent at kalde testosteronværdier på to gange øvre normalområde for tumormistanke, da der hyppigere vil være binyrebarkhyperplasi / enzymdefekter end tumor, men der er opbakning til, at de skal viderehenvises.
- Mht de unge (mindre end 2 år efter menarch) - som vel ved klinisk hyperandrogenisme OG blødningsforstyrrelser bør have taget som min. TSH, prolaktin, S-testosteron og 17-OH prog (men ikke nødvendigvis have lavet UL). Kan også tages selvom de er på p-piller. Idet PCOS jo er en udelukkelsesdiagnose kræver det vel at binyre, hypofyse, thyroidealidelse udelukkes når relevant.

- Man skal være tilbageholdende med diagnosen hos kvinder < 18 år, hvis diagnosen er baseret på blødningsforstyrrelse samt ultrasonisk PCO. Men hvis der er hyperandrogenisme bør det udredes nærmere.

Side 3

Til punkt 4 "Betydning af tidlig diagnostik af PCOS"

- Her anføres det, at kvinder skal frarådes at pausere med p-piller med henvisning til risiko for graviditet og tromber ved genoptagelse af p-piller. I den forbindelse bør det fremgå, at kvinderne samtidig skal informeres om, at behandlingen er den samme uanset diagnosetidspunkt. Ved at undlade at udrede disse kvinder, kan der også være en risiko for, at en tidlig opsporing af type 2 diabetes går tabt. Det fremgår ikke helt tydeligt af materialet, hvad der ligger til grund for vægtning heraf.

Konkrete kommentarer til de enkelte fokuserede spørgsmål:

Fokuseret spørgsmål 1: Det forekommer rigtigt, at ikke alle unge kvinder behøver at blive ultralydsskannet ved oligo/amenorre. Men hvis de henvises til gynækolog, vil det høre med i undersøgelsesprogrammet. Arbejdsgruppen anbefaler, at udredning udsættes til 2 år efter menarchen, hvilket ikke hænger sammen med anbefalingen om de 18 år.

Fokuseret spørgsmål 2: Enig. Men mange kvinder vil ønske sig en vurdering af fertilitetsmæssige potentiale, hvilket kan medføre et behov for endokrinologisk udredning forud gået af ophør med p-pillebehandling. De afsluttende bemærkninger under dette spørgsmål lægger dog op til en mere grundig udredning, så gruppens holdning er ikke helt entydig.

Fokuseret spørgsmål 3: Denne udredning kan også foregå hos gynækologer.

Fokuseret spørgsmål 4: Enig. Men dette forudsætter, at PCOS patienter udredes hormonmæssigt.

Fokuseret spørgsmål 5: Enig. Men dette forudsætter jo også, at PCOS patienter udredes hormonmæssigt.

Fokuseret spørgsmål 6: Enig. Men anbefalingen indebærer, at der måles total og LDL kolesterol hos PCOS patienter, i hvert fald en enkelt gang.

Fokuseret spørgsmål 7: Se ovenfor.

Fokuseret spørgsmål 8: Enig.

Side 4

Fokuseret spørgsmål 9: Enig.

Til bilag 8 "Søgebeskrivelse, inkl flow chart"

- Eksklusionskriterier bør uddybes mere. Eksempelvis: ud af 2737 referencer bliver 2446 ekskluderet, og der står som kriterium "grovsortering baseret på titler og abstracts". Dette kunne evt. gøres mere tydeligt ved eksempelvis årstal, sprog, kvindernes alder ect.

Høringssvar til NKR PCOS fra DSOG

Tak for muligheden for at kommentere høringsudgaven af den nationale kliniske retningslinje om diagnostik og risikovurdering af polycystisk ovariesyndrom.

Vi er klar over at den ikke kan være fuldt dækkende for hele området og finder generelt de udvalgte "punktnedslag" relevante, men mener at enkelte punkter bør præciseres.

Det nævnes f.eks. at der ikke er grundlag for at foretage gentagne blodtryks- og lipidmålinger hos kvinder med PCOS uden øvrige risikofaktorer. Indebærer det at der skal måles blodtryk ved første konsultation eller er det ikke relevant ?

Samtidig nævnes det at forhøjede værdier af testosteron, 17-OH-progesteron og vedvarende forhøjede værdier af prolaktin bør føre til henvisning til specialist, ligesom det anbefales at foretage regelmæssig kontrol for udvikling af type 2 diabetes.

Vi mener at det ville øge retningslinjens praktiske værdi, hvis det blev præciseret, hvilket undersøgelsesprogram (herunder såvel evt. måling af BT, BMI og abd. omfang, som blodprøver), der bør iværksættes i almen praksis, hvor ofte hvilke undersøgelser bør gentages og hvornår der bør henvises videre.

I den forbindelse bemærker vi at størstedelen af udredningen forventes at foregå i almen praksis. Det ville være nyttigt at få præciseret, hvornår det anbefales at henvise kvinder over 18 år mhp vaginal ultralydsscanning og hvor den videre behandlingen bør foregå.

Venlig hilsen

Kresten Rubeck Petersen
Formand for Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Foreningen af Kliniske Diætisters høringssvar vedrørende ” National klinisk retningslinje for Polycystisk ovarie syndrom, diagnostik og risikovurdering”

Foreningen af Kliniske Diætister (FaKD) siger tak for muligheden for at få lov til at kommentere på ovennævnte.

Repræsentanter fra FaKD har læst høringsudkastet igennem og finder overordnet, at vejledningen påpeger mange væsentlige områder i forhold til anbefaling for diagnostik af kvinder med PCOS samt for risikovurdering af følgekomplicationer. Da retningslinjen ikke konkret omfatter ”behandling” af PCOS, har FaKD ikke videre kommentarer til den diagnostiske del.

FaKD har tidligere i 2013 påpejet, at kommer der en klinisk retningslinje vedr. **behandling** af PCOS, så ser vi os meget kompetente og relevante til at indgå i en arbejdsgruppe herom i fremtiden.

Da der i denne retningslinje alligevel bliver nævnt den tydelige problematik vedr. adipositas hos denne gruppe kvinder, har FaKD en del kommentarer til dette, og FaKD vil i det følgende afgive sit høringssvar således, at det kronologisk følger indholdet i høringsmaterialet.

De væsentligste områder som FaKD har bemærkninger til, er følgende:

3.6 Arbejdsgruppens overvejelser

s.9)

Kvinder med adipositas tilrådes vægttab, uafhængigt af diagnostik

Vi mener graden af adipositas skal defineres, er der tale om BMI over 25?

Ved tale om kvinder under 18 år, hvorledes definerer arbejdsgruppen så grænsen for BMI ved adipositas?

Vi mener der skal tilføres: ”Kvinder med adipositas (BMI over 25) tilrådes vægttab, superviseret af autoriseret sundhedsperson, f.eks diætist, uafhængigt af diagnostik”.

Der er desværre i vores optik for mange der bliver sendt hjem med beskeden om at de skal gå hjem og tabe sig. I denne yngre gruppe, synes vi det bør pointeres at det skal foregå under supervision, således kvinderne kan få mulighed for hjælp til vægttabet, og at dette sker tilsigtet med bevarelse af fedtfri masse og fedtmasse tab. Både diætister på hospitaler, i kommunerne og privat praktiserende kan anvendes til denne hjælp.

s. 11) Ved diagnosticeret PCOS og yderligere risikofaktorer for udvikling af T2D, kan patienten være mere motiveret for motion, diæt og vægttab.

Også her ønsker vi at skærpe og uddybe retningslinjen med:



"..motiveret for motion, evidensbaseret diæt og superviseret samt kontrolleret vægttab ved autoriseret sunhedsperson som f.eks diætist"

Vi er bekymrede for at diæt er for bredt, da der findes for mange diættyper, der ikke er velegnet til PCOS. Der vil ligeledes i denne aldersgruppe være risiko for stricte diæt, der ved yngre kan udgøre en risiko for udvikling af anoreksi eller fejlnæring.

Som skrevet i indledningen til denne høring, vil FaKD gerne være behjælpelige med at komme med forslag til hvilken diæt, hvilken kost og hvordan vægttab bedst opnås ved PCOS.

s. 15) Der findes god medicinsk behandling af tilstanden, og tilhørende symptomer kan ubehandlet have betydning for den oplevede livskvalitet.

FaKD mener der bør tilskrives en konklusion omkring om arbejdsgruppen har fundet nogen evidens for kostens betydning på forhøjet prolaktin.

Er dette ikke tilfældet, mener vi der skal indgå en afsluttende sætning herom, altså "**Der findes ikke evidens for om kosten har indflydelse på prolaktin**".

Denne indskydelse grundet det, at vi i praksis møder mange med PCOS, der har den forståelse at de bør udgå f.eks kaffe, chokolade og cacao resten af livet, hvis de har forhøjet prolaktin.

Netop i sådan en national retningslinje, ser vi det vigtig at påpeje enigheden omkring kostens påvirkning på prolaktin, så informationerne bliver givet ens.

s. 25) 8.5 Gennemgang af evidens

Mere end 60% af kvinder med PCOS er overvægtige (46)

Kommentar: Når statistikken er så fremtrædende, så bør behandlingen af overvægten tages seriøst, og det bør ligge op til en ny retningslinje omkring behandlingen af PCOS incl. kosten.

Ved f.eks et diætistforløb, kan personen selv få løst overvægts problemet, og dermed selv lære at tage ansvar. Dermed låses personen ikke fast som patient og kroniker i allerede en ung alder, som vil være omkostningsfuldt for samfundet.

s. 36) 11.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Værdier og præferencer

Vedr. T2D må det antages at være i de fleste patienters interesse at blive udredt på grund af konsekvenserne af udiagnosticeret T2D. Sygdommen kan ubehandlet føre øget komorbiditet og deraf følgende øget mortalitet. Der findes relevant medicinsk behandling af tilstanden.

Kommentar: Livsstilsændring, motion og kostændring v.h.a. f.eks diætist vejledning kan ligeledes behandle tilstanden og/eller bedre den medicinske behandling i kombination.

s.49) Bilag 4: Opdatering og videre forskning

At PCOS får selvstændig kode i almen praksis...



Indføring af PCOS som selvstændig kode..

Skt. Annæ Plads 6

1250 København K

Telefon: +45 33 32 00 39

Fax: +45 33 15 50 60

Mail: post@diaetist.dk

Web: www.diaetist.dk

Kommentar: De kliniske diætister anvender også diætbehandlingskoder ifb. med deres konsultationer på hospitalerne, og hertil kunne Sundhedsstyrelsen også indføre PCOS-diætbehandling en kode, således at diætister involveret i behandling af PCOS/vægttab ved kvinder med PCOS kunne registreres.

s. 66) Forkortelser og begreber:

Tilføjelse: Adipositas = BMI over 25

(Vægttab = tilsigtet vægttab af fedtmasse)

Vi håber, at I vil benytte Jer konstruktivt af vores kommentarer, og håber på et samarbejde såfremt der bliver lavet en klinisk retningslinje omkring behandlingen af PCOS, hvor kosten indgår.

Med venlig hilsen

Formand Sofie Wendelboe,

Foreningen af Kliniske Diætister (FaKD)



Sygehuse og Beredskab
Sundhedsstyrelsen

13. marts 2014

Høringssvar fra DSAM vedr. NKR om Polycystisk ovariesyndrom

DSAM finder, at de stillede PICO-spørgsmål er relevante og anbefalingerne baseret på de enkelte spørgsmål er rimelig dokumenterede og anvendelige i den daglige klinik.

Problemet for de praktiserende læger, er der kun præsenteres "punktnedslag" som anført i retningslinjen. I klinikken ser lægen et patientforløb præget af blødningsforstyrrelser og mulig hyperandrogenisme. Lægen har behov for at vide hvordan diagnosen stilles, hvilke patienter skal have taget hvilke blodprøver, hvornår skal der henvises til UL, hvornår skal der henvises til anden speciallæge etc. Disse oplysninger fremgår ikke af denne type retningslinje, og man kan derfor frygte, at hensigten med at opnå mere ensartet udredning ikke opnås.

Hvis denne type retningslinjer skal implementeres i almen praksis for at sikre mere ensartet udredning, må DSAM inddrage den anvendte dokumentation til at udarbejde retningslinjer for hele udredningsforløbet, og det er der ikke aktuelt resurser til.

Konkret vil vi foreslå en ændring i afsnit 2.3 om målgruppe. Det anføres, at målgruppen er speciallæger i almen medicin. En del speciallæger i almen medicin arbejder ikke i almen praksis og vil derfor ikke møde patienter med PCOS. Målgruppen er almen praksis eller praktiserende læger.

Med venlig hilsen

Peter Torsten Sørensen

Læge, direktør DSAM

Øster Farimagsgade 5
Postboks 2099
1014 København K

T: 3532 6590
F: 3532 6591

dsam@dsam.dk
www.dsam.dk

Til Sundhedsstyrelsen

Vedrørende national klinisk retningslinje for PCOS

Høringssvar fra Dansk Endokrinologisk Selskab

Først tak til Sundhedsstyrelsen for muligheden for at kommentere på den udarbejdede retningslinje og tak til de involverede medlemmer af arbejdsgruppen for deres indsats.

Generelt er mange af de endokrinologiske sygdomme sjældne og det er derfor vanskeligt at udarbejde evidensbaserede guidelines indenfor flere af de endokrinologiske sygdomsområder. Når man derfor sætter sig for at udarbejde nationale kliniske retningslinjer indenfor et sygdomsområde ved anvendelse af GRADE systemet må man vel skele til hvorvidt det er sandsynligt at kunne producere evidensbaserede retningslinjer. Dansk Endokrinologisk Selskab forsøger i eget regi at udarbejde nationale behandlingsvejledninger. Her er det desværre ikke muligt af ressourcemæssige årsager at leve op til den metodik og stringens som de nationale kliniske retningslinier styrelsen udarbejder anvender, om end der er enighed om at det ville være optimalt. Når der derfor bruges ressourcer på omfattende evidensbaserede retningslinier er det ærgerligt at man vælger et område (der trods hyppig forekomst) i det væsentlige ikke kan baseres på evidens men kun konsensus i arbejdsgruppen. Dette ikke ment som kritik, men som fremadrettet forslag. Når emnet så dog er valgt kan punktvis nedslag i sygdommen måske undre lidt.

Endelig undrer jeg mig over at der ikke er en repræsentant fra DES i referencegruppen, jeg mener undertegnede blev spurgt som person og ikke som selskab, og meddelte at jeg var i tvivl om min habilitet og hørte så ikke videre og jeg mener ikke vi blev kontaktet som selskab for at udpege en anden kandidat.

Anbefalingerne er som sådan acceptable, og det er vigtigt som anført at sikre implementering i praksis da det i i dag i endokrinologiske ambulatorier er en udfordring med mange henvisninger af patienter som ikke har behov for henvisning og udredning

Specifikke kommentarer

S 6 under tidlig opsporing: de forskellige punkter overlapper fordi det ikke klart fremgår at nogle svarer på spm for præmenopausale og andre postmenopausale kvinder, ex er pkt3 og 4 overlappende (opsporing af diabetes til **alle** med pcos, og opsporing hos postmenopausale) Og for risikofaktorer for hjertekarsygdom (BT og lipider) er der overlap mellem pkt 1+2 og 5. Desuden veksles umotiveret mellem CVD og hjertekarsygdom, foreslår konsistens.

Side30 om lipider. Hvorfor anvendes mg/dl, når der i DK anvendes mmol/l, uanset om studierne har anvendt mg/dl bør der også anføres værdier med dansk relevans

Pkt 10 screening for diabetes. Spørgsmål er om præmenstruelle kvinder men svaret 10.2 er for alle kvinder?

Det anføres at man bør screene regelmæssigt v PCOS for diabetes, trods mangel på ordentlige longitudinelle studier hos både præ og postmenopausale kvinder, men så anføres at man bør screene med 1-3 års interval med henvisning til DSAMs vejledning. Den anførte screening der anbefales hos DSAM anbefales jo som anført, men hos DSAM jo uden tilstedeværelse af PCOS, så derfor er det uklart hvad man i retningslinjerne mener der skal gøres mere end normalt, ved tilstedeværelse af PCOS? Skal der ikke bare stå (som i DSAMs vejledning) at der foreslås screening hvert 3.år v PCOS?

Overskrift s 36 for pkt 11 er dobbelt med risikofaktorer for CVD og hjertekarriskofaktorer??

S46 hvad menes med stigende fedmeepidemi? Enten er der en fedmeepidemi, eller stigende forekomst af fedme?

Anbefalinger til fremtidig forskning: det anføres at der er behov for en national biobank og database. Menes der at der er behov for en biobank med 17% af alle fertile kvinder? I lyset af den sparsomme evidens på området er det naturligvis relevant med mere forskning og en stor biobank og database er naturligvis spændende. Omvendt er sygelighed og mortalitet ved PCOS som diskuteret måske ikke sådan at det alene kan bære en så stor biobank, men en udvalgt kohorte der følges prospektivt med data og tilhørende biobank er bestemt ønskeligt og med den anførte kodning vil en national database kunne etableres.

Med venlig hilsen
Peter Rossing

På vegne af Dansk Endokrinologisk Selskab

Peer review

National klinisk retningslinje for Polycystisk ovariesyndrom. Diagnostik og risikovurdering

v. Knut Borch-Johnsen, Vicedirektør Holbæk Sygehus, dr.med.

Udgangspunkt for review

Sundhedsstyrelsen har anmodet om et peer review af en NKR om PCOS, udarbejdet af en arbejdsgruppe i overensstemmelse med styrelsens model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer som beskrevet i Metodehåndbogen version 2.0.

Det fremgår af sundhedsstyrelsens retningslinjer at en NKR defineres som "systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer ...".

I kapitel 2 af denne retningslinje defineres formålet som "at fremkomme med evidensbaserede anbefalinger for tidlig opsporing og diagnostik af kvinder med PCOS samt for risikovurdering af følgekomplicationer hertil." Med henblik på at afgrænse opgaven er der af arbejdsgruppen og referencegruppen identificeret 9 fokuserede spørgsmål.

Dette review derfor fokusere på i hvilket omfang retningslinjen kan leve op til definition og formål. Dette gøres først på et generaliseret niveau og efterfølgende for hvert af de 9 fokuserede spørgsmål.

Retningslinjens styrker

Retningslinjen er klar og veldisponeret med systematisk opbyggede kapitler og et gennemskueligt referencesystem. Besvarelsen er på alle 9 delområder understøttet af en systematisk litteraturgennemgang. Søgebeskrivelse og flowchart er klart beskrevne. Disse flowcharts synliggør samtidig de vanskeligheder arbejdsgruppen har haft på grund af begrænsningerne i antallet relevante referencer, og dermed også har haft i forhold til målsætningen om at skabe evidensbaserede kliniske retningslinjer.

Retningslinjens svagheder og mangler (gennemgået for de enkelte kapitler)

Den væsentligste svaghed ved retningslinjen er, at der for 8 af ni anbefalinger er så mangelfuld evidens på området, at der alene kan angives anbefaling baseret på god praksis. God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne i arbejdsgruppen, og bygger således på summen af en række subjektive vurderinger og ikke en systematisk videnskabelig dokumentation. Den sidste anbefaling er en svag/betinget anbefaling hvor evidensen efter GRADE-systemet er vurderet til meget lav. Med så mangelfuldt evidensgrundlag på samtlige fokuserede spørgsmål bør der stilles spørgsmålstegn ved om formålet med (og dermed berettigelsen af) en national klinisk

retningslinje – ”at fremkomme med evidensbaserede anbefalinger for tidlig opsporing og diagnostik af kvinder med PCOS samt for risikovurdering af følgekomplicationer hertil” – kan anses som opfyldt. Den nærmere begrundelse for denne kritiske vurdering fremgår af nedenstående gennemgang af de enkelte kapitler.

Kap. 1 og 2:

Opsummerer de centrale budskaber og giver en beskrivelse af retningslinjens formål, opgave, målgruppe med videre. Kapitlerne er klare og velskrevne og giver ikke anledning til kommentarer.

Kap. 3:

1. Fokuserede Spørgsmål: Skal kvinder under 18 år med oligo-/amenoré med eller uden symptomer tilbydes UL-us?. Anbefaling: at man undlader rutinemæssig UL-us af kvinder under 18 (Styrke: God Praksis).

Kommentar: Konklusionen er baseret på én guideline og fem epidemiologiske studier, som alle viser meget høj forekomst af PCO hos asymptomatiske unge kvinder. (prævalens af PCO: 68%, prævalens af PCOS efter Rotterdam-kriterier: 41% blandt kvinder med PCO svarende til en prævalens af PCOS blandt unge danske kvinder på 28% eller mere end hver 4. kvinde. Den kliniske anbefaling forekommer velbegrundet, men under andre overvejelser, linje 5 anføres ”Diagnosen PCOS kan overvejes hos unge kvinder”. Det vil næppe være klinisk meningsfuldt at risikere at tildele 28 % af klinisk raske unge kvinder en diagnose som denne. Dette afsnit bør derfor genovervejes.

Kap 4.

2. Fokuserede spørgsmål: Skal man seponere p-piller hos kvinder hvor der er mistanke om PCOS, for at foretage tidlig diagnostik? Anbefaling: At undlade at pausere med p-piller. (Styrke: God Praksis).

Kommentar: Der er ikke identificeret litteratur der direkte kan besvare spørgsmålet og anbefalingen bygger således alene på panelets vurdering af potentielle negative effekter af pausering med p-piller. Af samme grund fremstår de anførte værdier og præferencer subjektivt baserede baseret på holdninger og ikke evidens og en alternativ konklusion ville derfor have været at spørgsmålet ikke kan besvares på baggrund af den foreliggende videnskabelige evidens.

Kap. 5.

3. Fokuserede spørgsmål: Skal kvinder under udredning for PCOS med vedvarende forhøjet prolaktin-niveau henvises til udredning i endokrinologisk regi? Anbefaling: At henvise kvinder med vedvarende hyperprolaktinæmi til endokrinologisk udredning (Styrke: God Praksis).

Kommentar: Der er ikke identificeret studier som direkte besvarer det fokuserede spørgsmål, men hyperprolaktinæmi er en eksklusionsdiagnose til PCOS og samtidig kan tilstanden skyldes behandlingskrævende tumorer. Tilstanden er sjælden og udredning en specialistopgave, hvorfor anbefalingen vurderes velbegrundet trods den mangelfulde videnskabelige evidens.

Kap. 6.

4. Fokuserede spørgsmål: Ved hvilket niveau af forhøjet 17-hydroxyprogesteron (A17-OHP) skal kvinder under udredning for PCOS henvises til endokrinologisk udredning for non-klassisk adrenal hyperplasi (NCAH)? Anbefaling: Ved s-17-OHP > 10 nmol/l. (Styrke: Evidens meget lav, anbefalingens styrke; svag/betinget anbefaling for).

Kommentar: Klinisk er differentiering mellem PCOS og NCAH kompliceret som beskrevet i retningslinjen. Diagnosen er dog væsentlig da både behandling og prognose er forskellig for de to tilstande, og da der ved NCAH kan være behov for genetisk udredning, rådgivning og evt. prænatal diagnostik. Udgangspunktet er derfor ikke **om** der skal foretages udredning men alene **hvilken tærskelværdi for 17-OHP** der skal anvendes for videre henvisning.

Til besvarelse af dette spørgsmål er der identificeret 3 case-kontrol studier. De indgående patienter er konsekutivt inkluderede præmenopausale kvinder med hyperandrogene symptomer. Sandt positive er defineret som kvinder med positiv ACTH-test, og sensitivitet og specificitet er for hvert af de tre studier beregnet for forskellige cut off værdier af 17-OHP. Ved opsætningen er der tilsyneladende i samtlige sket en forbytning af tekstfelterne, idet den korrekte opsætning ville være:

		"Gold Standard"		Sum
		ACTH-pos	ACTH-neg	
Screenings test	Positiv	a	b	a+b
	Negativ	c	d	c+d
Sum		a+c	b+d	a+b+c+d

Talværdierne i samtlige figurer samt den for hver tabel beregnede sensitivitet, specificitet, positive samt negative prædiktive værdi er således alle korrekte (med undtagelse af den anførte specificitet i tabel 2 som skal være 94 % og ikke som anført 88 %).

Med hensyn til de præsenterede data skal det bemærkes, at mens data fra det tyrkiske studie (Unluhizarci et al) direkte fremgår af artiklen, så er antallet screenings-positive og negative individer i det spanske arbejde (Escobar-Morealle et al) estimeret af arbejdsgruppen på basis af tal fra ROC-kurver i artiklen, og for det danske arbejde (Glintborg et al.) er baseline-værdierne for 17-OHP ikke oplyst i artiklen mens de alene kan findes i den nationale kliniske retningslinje.

Arbejdsgruppen gennemgår systematisk de tre arbejder. I deres konklusion vælger arbejdsgruppen "at lægge vægt på det danske studie som belyser forholdene i Danmark". Selv om dette valg umiddelbart kan forekomme logisk, så svækkes argumentet af det forhold, at de danske studie alene bidrager med 2 af de i alt 14 cases konklusionen bygger på. De to sydeuropæiske studier dækker populationer hvor prævalensen af NCAH er højere end i Danmark og i lyset af

befolkningssammensætningen i Danmark må det antages at disse befolkningsgrupper en ikke ubetydelig andel af målgruppen i Danmark.

På baggrund af de manglende data om baseline 17-OHP i det danske studie, det meget ringe antal cases totalt set og den samlet set meget svage litteratur på området finder denne reviewer det ikke muligt at vurdere om det anbefalede cut off på 10 nmol/l er for lavt, hensigtsmæssigt eller for højt.

Kap. 7: 5. Fokuserede spørgsmål: Ved hvilket niveau af forhøjet total s-testosteron skal kvinder under udredning for PCOS henvises til gynækologisk/endokrinologisk udredning for androgenproducerende tumor? Anbefaling: Ved niveauer fra 2x øvre referenceinterval og/eller hastigt indsættende androgene symptomer. (Styrke: God Praksis). Kommentarer: Selv om prævalensen af androgenproducerende tumorer er meget lav er tilstanden så alvorlig at tidlig diagnostik og behandling er essentiel. Samtidig er diagnosen en eksklusionsdiagnose i forhold til PCOS. Der er identificeret ét primært diagnostisk studie, to case serier og 16 case rapporter af relevans for det fokuserede spørgsmål, men ingen af disse kan direkte besvare spørgsmålet. Litteraturen har ikke en karakter der muliggør evidensvurdering, hvorfor arbejdsgruppen har foretaget en vurdering af "god praksis". I betragtning af den øgede morbiditet og mortalitet ved ubehandlet/sent diagnosticeret androgenproducerende tumor forekommer arbejdsgruppens anbefaling rationel.

Kapitel 8:

6. Fokuserede spørgsmål: Skal der hos præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte CVD risikofaktorer gennemføres systematisk (gentaget) opsporing af hypertension. Anbefaling: Systematisk (gentaget) tidlig opsporing kan ikke anbefales. (Styrke: God Praksis).

Kommentar: Det antages at der her alene er tale om relevansen af tidlig opsporing i form af gentagne, systematiske målinger. Denne antagelse er central, da der i henhold til det fokuserede spørgsmål er tale om kvinder uden kendte risikofaktorer, men blandt disse indgår (ud over de i retningslinjen nævnte) også blodtryk (jf. retningslinjer og risikoscore fra DCS og European Society of Cardiology (SCORE/Heart-SCORE)).

Der er ikke identificeret studier som direkte besvarer om systematisk og gentaget BT måling er relevant i forhold til prognose og behandlingsstrategi hos kvinder med PCOS men uden CV-risiko faktorer. Det bør dog bemærkes, at en betydelig del af patienterne vil have én eller flere CV-risiko faktorer inklusive DM, IGT og IFG. Af hensyn til brugerne ville det være hensigtsmæssigt også at adressere denne patientgruppe i de kliniske retningslinjer

Kapitel 9:

7. Fokuserede spørgsmål: Skal der hos præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte CVD risikofaktorer gennemføres systematisk (gentaget) opsporing for dyslipidæmi via lipidprofil. Anbefaling: Systematisk (gentaget) tidlig opsporing kan ikke anbefales. (Styrke: God Praksis).

Kommentar: Argumentationen og mine kommentarer er her helt parallel til kommentarerne til kapitel 8 og uddybes derfor ikke yderligere.

Kapitel 10:

8. Fokuserede spørgsmål: Skal der hos præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte risikofaktorer for DM udføres systematisk tidlig opsporing for DM? Anbefaling: Det er god praksis at tilbyde alle kvinder med PCOS systematisk tidlig opsporing af DM. (Styrke: God Praksis)

Kommentar: På basis af litteraturgennemgangen konkluderer forfatterne, at prævalensen af IGT og DM generelt er højere blandt kvinder med PCOS end blandt kvinder uden PCOS. Et studie peger på at risikoen også er forhøjet efter justering for BMI, men det fremgår ikke om der er korigeret for andre risikofaktorer. Der præsenteres ikke studier som viser at PCOS er en uafhængig risikofaktor når der korrigeres for de risikofaktorer forfatterne opregner indledningsvis i kapitel 10.1. Selv om den samlede evidens for en sammenhæng mellem PCOS og T2DM er klart stærkere end den er for sammenhæng mellem PCOS og risiko for CVD, så fremstår det trods alt som om kravene til en positiv anbefaling er sat forskelligt i hhv. kap. 8 og 9 på den ene side og kapitel 10 på den anden side. Hvis en positiv anbefaling af screening for DM fastholdes, så må det antages at den baseres på at der for netop denne gruppe vil være en positiv effekt af behandling på risikoen for CV-relateret morbiditet og mortalitet, men en sådan effekt vil da forudsætte at der gennemføres screening for og behandling af CV risikofaktorer.

Kapitel 11:

9. Fokuserede Spørgsmål: Skal postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS, uden kendte risikofaktorer for CVD og DM tilbydes systematisk tidlig opsporing af T2DM, hypertension og dyslipidæmi. Anbefaling: Der anbefales tidlig opsporing (systematisk, gentagen screening for) T2DM, mens det anbefales at undlade systematisk opsporing for hypertension og dyslipidæmi. (Styrke: God praksis).

Kommentar: Som støtte for anbefalingen er der identificeret et systematisk review og 4 primære studier der dog ikke direkte besvarer det fokuserede spørgsmål. De tre af fire primære studier viser samstemmende at der ikke er øget forekomst af CVD-events blandt kvinder med PCOS sammenlignet med "raske" kvinder, mens det sidste studie viser øget risiko for CV events. På baggrund af den foreliggende evidens i form af epidemiologiske studier fremstår anbefalingen vedrørende hypertension og dyslipidæmi rationelt begrundet. For så vidt angår gentagen screening for DM har retningslinjen en mere aktiv holdning. Denne er velbegrundet i sammenhængen mellem PCOS og øget risiko for udvikling af DM, IGT og IFG, men også her savnes interventionstudier der kan sandsynliggøre en samlet positiv effekt af et screenings- og interventionsprogram.

Forslag til ændringer

I de enkelte ovenstående afsnit er der redegjort for forslag til ændringer som ikke skal gentages her.

Som det fremgår af kommentarerne til de enkelte fokuserede spørgsmål er evidensen ved flere af disse så mangelfuld at den kliniske retningslinje kun i meget begrænset omfang kan betegnes som evidensbaseret. Denne problemstilling bør diskuteres og kommenteres i retningslinjen, da alternativet er en svækkelse af selve konceptet omkring nationale kliniske retningslinjer. I den sammenhæng bør det også overvejes om ikke evidensen ved udvalgte fokuserede spørgsmål er så svag, at de helt burde udgå af retningslinjen (eksempelvis spgm. 1 og 2).

Kapitel 6 indeholder en række meningsforstyrrende fejl og benytter ikke-publicerede data hvilket først afsløres ved læsning af originallitteraturen. Disse fejl bør også ændres. I kapitel 6 bør det også overvejes om den anførte evidensgrad og styrke er i overensstemmelse med de præsenterede data, eller om det ikke bør nedgraderes til God Praksis.

Nasjonal klinisk retningslinje for polycystisk ovariesyndrom

Review av

Eszter Vanky MD PhD

Associate professor
Department of Laboratory Medicine, Children's and Women's Health
Norwegian University of Science and Technology,
Trondheim, Norway

Peer review af national klinisk retningslinje for polycystisk ovariesyndrom

Den nasjonale kliniske retningslinjen for PCOS er en meget systematisk og grundig gjennomarbeidet rapport. De fokuserte spørsmålene som stilles er meget sentrale og er ofte omdiskuterte på internasjonale fora. Det mangler gode kliniske studier som kan gi direkte evidensbaserte svar på de fleste av spørsmålene. Svarene er derfor mestedels baserte på indirekte evidens og klinisk skjønn.

Nedenstående review tar utgangspunkt i de fokuserte spørsmålene og anbefalingene. Disse kommenteres etter hvert spørsmål og anbefaling.

Det er ønskelig å supplere retningslinjen med et fokusert spørsmål og anbefaling vedrørende:

- 1) P-piller som behandling av PCOS; Hvilke kvinner med PCOS skal ikke ha p-piller?
- 2) Skal kvinner etter stilt PCOS diagnose følges opp? Hvis ja hvordan og hvor ofte og med henblikk på hva?

Fokuseret spørsmål 1

Skal kvinner under 18 år med oligo eller amenoré, med eller uten klinisk/biokemisk hyperandrogenisme, have foretaget ultralydsundersøgelse (UL) med henblik på diagnostik af polycystiske ovarier?

Den nasjonale kliniske retningslinjen anbefaler ikke rutinemessig ultralydsskanning av yngre kvinner < 18 år med oligo-/amenoré for at oppspore PCOS.

Ved rutinemessig UL av ovarier i denne gruppe er der risiko for overdiagnostikk av PCOS.

Anbefalingen er basert på indirekte evidens og klinisk skjønn, da det mangler studier som besvarer spørsmålet direkte. Problemstillingen er vidt diskutert i faglige fora og det er ingen internasjonal konsensus. Basert på data vi har om høy forekomst av PCO hos friske, unge kvinner i forskjellige etniske grupper samt forbigående hyperandrogenisme og oligo-anovulasjon som normal fenomen i tenårene bør man utvise stor forsiktighet med å stille PCOS diagnose for tidlig. Gevinsten med å stille tidlig PCOS diagnose er ikke dokumentert. Basert på de data som finnes virker anbefalingen riktig.

Kommentar: Vaginal ultralydundersøkelse er IKKE et invasiv inngrep. «invasiv» = trenger inn i vev, affiserer karr.

Fokuseret spørsmål 2

Skal man seponere p-piller hos kvinner, hvor der er mistanke om PCOS, for at foretage tidlig diagnostik af hensyn til et eventuelt graviditetsønske og med henblik på vurdering af risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (CVD)?

Den nasjonale kliniske retningslinjen anbefaler at ikke seponere p-piller rutinemessig alene med henblik på å stille diagnosen PCOS.

Anbefalingen er basert på indirekte evidens og klinisk skjønn. Da det ikke finnes noen effektiv, spesifikk behandling for PCOS som er avhengig av at man stiller diagnosen, og seponering av p-iller kan ha uønskede negative konsekvenser forefaller anbefalingen riktig hos majoriteten av de berørte kvinnene.

Fokuseret spørsmål 3

Skal kvinner under utredning for PCOS, som har et vedvarende serum prolaktin nivå over reference interval, henvises til utredning i endokrinologisk regi?

*Det er god praksis at henvise pasienter med vedvarende hyperprolaktinæmi, uanset graden, til endokrinologisk utredning.
Hyperprolaktinæmi kan ikke tilskrives tilstanden PCOS.*

Anbefalingen er basert på indirekte evidens og klinisk skjønn. Basert på de data som finnes virker anbefalingen riktig. Har ingen ytterligere kommentarer.

Fokuseret spørsmål 4

Ved hvilket nivå af forhøjet 17-hydroxyprogesteron (17-OHP) skal kvinner under utredning for PCOS henvises til endokrinologisk utredning for non-klassisk adrenal hyperplasi (NCAH)?

Ved serum 17-OHP over 10 nmol/L bør mistanke om non-klassisk adrenal hyperplasi oppstå, og kvinden henvises til endokrinologisk utredning.

Anbefalingen er basert på indirekte evidens og klinisk skjønn. Basert på de data som finnes virker anbefalingen riktig.

Kommentar:

- 1) Tabellene 1-5 er feilkonstruert. Gullstandarden (ACTH stimulasjonstest) skal stå øverst horisontalt. Ellers gir ikke tabellene mening.*
- 2) Referansen i teksten er feil til den spanske studien (Escobar-Morreale 2008). Det skal være 27 og ikke 25.*

Fokuseret spørsmål 5

Ved hvilket nivå af forhøjet total s-testosteron skal kvinner under utredning for PCOS henvises til gynækologisk/endokrinologisk utredning for androgenproducerende tumor (ovarie/binyre)?

Det er god praksis, at kvinner med forhøjet total s-testosteron svarende til to gange øvre referenceinterval og/eller pludseligt innsættende eller hastigt progredierende androgene symptomer henvises til utredning for androgenproducerende

tumor i ovarie eller binyre i gynækologisk eller endokrinologisk regi.

Anbefalingen er basert på indirekte evidens og klinisk skjønn. Da tilstanden er meget sjelden, er det lite håp om å fremskaffe bedre evidens. Kun omfattende multinasjonale registre vil kunne samle inn nok materiale for å belyse problemet med høyere grad av evidens. Anbefalingen virker passende og klinisk håndterlig.

Fokuseret spørsmål 6

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for hjertekarsygdømt (CVD), udføres systematisk tidlig opsporing af hypertension ved hjælp af systematisk gentaget blodtryksmåling med henblik på at iværksætte forebyggelse af CVD?

Det er god praksis at undlade at udføre systematisk tidlig opsporing af CVD ved hjælp af gentaget blodtryksmåling blandt kvinder med PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for hjertekarsygdømt.

Jeg er uenig i utformingen av spørsmålet. Hvis man ikke søker etter risikofaktorer for CVD vil man heller ikke finne dem.

Her kan man argumentere for at det er et mindretall av kvinner med PCOS som ikke vil møte noen av kriteriene for kjente risikofaktorer for CVD, (og noen av risikofaktorene er ikke plausible hos unge kvinner.)

- 1) >65 år; de fleste kvinner med PCOS får diagnosen i ung fertil alder (Altså aldersrisikoen er ikke relevant)*
- 2) >50 % av unge danske kvinner har BMI > 25, PCOS kvinner er mere overvektig enn gjennomsnittspopulasjonene, altså langt flere vil ha BMI >25 og ha økt risiko for CVD*
- 3) røyking er assosiert med sosioøkonomiske faktorer. Det er PCOS også, delvis.*
- 4) Hvis man ikke tar prøver på dyslipidemi (se spørsmål 7) vil man heller ikke oppdage denne risikofaktor for CVD.*

Det tas sjeldent blodtrykk eller blodlipider hos unge kvinner. Og det er et kjent faktum at CVD under-diagnostiseres hos kvinner generelt og unge kvinner spesielt. Hvis majoriteten av PCOS kvinner har andre risikofaktorer for CVD, hvorfor ikke måle blodtrykket?

Blodtryksmåling er en billig, enkel, ufarlig og reproducerbar undersøkelse som lett lar seg gjøre ved diagnosetidspunkt for PCOS og kan enkelt gjentas i forbindelse med andre helsekontroller hos allmennpraktikeren/familielegen.

Fokuseret spørsmål 7

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for hjertekarsygdom (CVD), udføres systematisk tidlig opsporing for dyslipidæmi vha. lipidprofil med henblik på at iværksætte forebyggelse af CVD?

Det er god praksis at undlade at udføre systematisk tidlig opsporing af dyslipidæmi ved hjælp af gentaget lipidmåling blandt kvinder med PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for hjertekar sygdom.

Det mangler gode studier som kan avklare hvorvidt PCOS per se gir økt risk for dyslipidemi som i sin tur kan føre til økt risk for CVD. Anbefalingen baserer seg på konsensus. Inntil man har bedre evidens virker anbefalingen om ikke å aktivt oppspore dyslipidemi riktig. Men også her gjelder det som jeg har anmerket ved spm 6. PCOS gruppen har økt risk for dyslipidemi som markør for CVD og det vil kun være et mindretall av kvinner som ikke har noen økt risk for CVD. Det begynner å komme studier som viser at kvinner med PCOS har økt risiko for CVD ikke bare for markører.

[Clin Endocrinol \(Oxf\)](#). 2013 Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study.

[Mani H¹](#), [Levy MJ](#), [Davies MJ](#), [Morris DH](#), [Gray LJ](#), [Bankart J](#), [Blackledge H](#), [Khunti K](#), [Howlett TA](#)

Fokuseret spørsmål 8

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte risikofaktorer udføres systematisk tidlig opsporing for type-2-diabetes (T2D)?

Det er god praksis at tilbyde alle kvinder med PCOS systematisk tidlig opsporing af type-2-diabetes.

Anbefalingen baserer seg på konsensus. Flere studier viser at PCOS kvinner er mer insulinresistente enn vekt og aldres matchede kontroller. Det er grunn til å anta at PCOS per se utgjør en økt risiko for utviklingen av T2D. Anbefalingen virker passende og klinisk håndterlig.

Fokuseret spørsmål 9

Skal der blandt postmenopausale kvinder, som tidligere er diagnosticeret med PCOS, uden kendte risikofaktorer for T2D og CVD, foretages en systematisk tidlig opsporing af T2D og risikofaktorer for CVD (hypertension, dyslipidæmi)?

Det er god praksis at foretage en systematisk tidlig opsporing af T2D hos postmenopausale kvinder med PCOS.

Denne anbefaling er en utvidelse af anbefalingen i PICO 6. Arbejdsgruppen foreslår det samme opsporingprogram for postmenopausale kvinder med PCOS som hos præmenopausale kvinder med PCOS, da risikoen for T2D øges med stigende alder.

Anbefalingen virker passende utfra indirekte evidens. Har ingen ytterligere kommentarer.

Det er god praksis at unnlade rutinemæssigt at foretage en systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulære risikofaktorer som hypertension og dyslipidæmi, hvis kvinden ikke har kendte risikofaktorer for CVD.

Se mine kommentarer til spm. 6 og 7.

Anbefalingen virker passende utfra indirekte evidens. Har ingen ytterligere kommentarer.