

National Klinisk Retningslinje

for Polycystisk ovarie
syndrom

diagnostik og risikovurdering

Titel National Klinisk Retningslinje for polycystisk ovarie syndrom, diagnostik og risikovurdering

© Sundhedsstyrelsen, 2014. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Version: Høringsversion

Format: pdf

HØRINGSVERSION

Indhold

1	Centrale budskaber	4
2	Indledning	5
2.1	Formål	5
2.2	Afgrænsning af patientgruppe	5
2.3	Målgruppe/brugere	5
2.4	Emneafgrænsning	5
2.5	Patientperspektivet	6
2.6	Juridiske forhold	6
3	"Ultrasonisk diagnostik af polycystiske ovarier hos unge kvinder"	7
3.1	Fokuseret spørgsmål 1	7
3.2	Anbefaling	7
3.3	Baggrund for valg af spørgsmål	7
3.4	Litteratur	7
3.5	Gennemgang af evidens	8
3.6	Arbejdsgruppens overvejelser	9
4	Betydning af tidlig diagnostik af PCOS	10
4.1	Fokuseret spørgsmål 2	10
4.2	Anbefaling	10
4.3	Baggrund for valg af spørgsmål	10
4.4	Litteratur	10
4.5	Gennemgang af evidens	10
4.6	Arbejdsgruppens overvejelser	11
5	Forhøjet serum prolaktin hos kvinder under udredning for PCOS	13
5.1	Fokuseret spørgsmål 3	13
5.2	Anbefaling	13
5.3	Baggrund for valg af spørgsmål	13
5.4	Litteratur	13
5.5	Gennemgang af evidens	14
5.6	Arbejdsgruppens overvejelser	15
6	Forhøjet niveau af serum 17-hydroxyprogesteron hos kvinder under udredning for PCOS	16
6.1	Fokuseret spørgsmål 4	16
6.2	Anbefaling	16
6.3	Baggrund for valg af spørgsmål	16
6.4	Litteratur	17
6.5	Gennemgang af evidens	17
6.6	Arbejdsgruppens overvejelser	20
7	Forhøjet niveau af serum testosteron hos kvinder under udredning for PCOS	22
7.1	Fokuseret spørgsmål 5	22
7.2	Anbefaling	22
7.3	Baggrund for valg af spørgsmål	22
7.4	Litteratur	23
7.5	Gennemgang af evidens	23
7.6	Arbejdsgruppens overvejelser	24
8	Systematisk tidlig opsporing af hypertension hos kvinder med PCOS	25

8.1	Fokuseret spørgsmål 6	25
8.2	Anbefaling	25
8.3	Baggrund for valg af spørgsmål	25
8.4	Litteratur	25
8.5	Gennemgang af evidens	25
8.6	Arbejdsgruppens overvejelser	27
9	Systematisk tidlig opsporing for dyslipidæmi hos kvinder med PCOS	28
9.1	Fokuseret spørgsmål 7	28
9.2	Anbefaling	28
9.3	Baggrund for valg af spørgsmål	28
9.4	Litteratur	28
9.5	Gennemgang af evidens	28
9.6	Arbejdsgruppens overvejelser	30
10	Systematisk tidlig opsporing for type 2 diabetes hos præmenopausale kvinder med PCOS	31
10.1	Fokuseret spørgsmål 8	31
10.2	Anbefaling	31
10.3	Baggrund for valg af spørgsmål	31
10.4	Litteratur	31
10.5	Gennemgang af evidens	32
10.6	Arbejdsgruppens overvejelser	33
11	Systematisk tidlig opsporing for type 2 diabetes og risikofaktorer for hjertekarsygdom CVD risikofaktorer hos postmenopausale kvinder med PCOS	34
11.1	Fokuseret spørgsmål 9	34
11.2	Anbefaling	34
11.3	Baggrund for valg af spørgsmål	34
11.4	Litteratur	35
11.5	Gennemgang af evidens	35
11.6	Arbejdsgruppens overvejelser	36
12	Referenceliste	37
13	Bilag	43
	Bilag 1: Baggrund	44
	Bilag 2: Implementering	46
	Bilag 3: Monitorering	48
	Bilag 4: Opdatering og videre forskning	49
	Beskrivelse af anvendt metode	50
	Bilag 6: Fokuserede spørgsmål	51
	Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	56
	Bilag 8: Søgbeskrivelse, inkl. flow chart	59
	Bilag 9: Evidensvurderinger	63
	Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen	64
	Bilag 11: Forkortelser og begreber	66

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org> og bilag 7.

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og avendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

1 Centrale budskaber

Diagnostik

✓ Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at foretage ultralydsskanning af yngre kvinder < 18 år med oligo-/amenoré for at opspore PCOS.

✓ Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at pausere p-piller alene med henblik på at stille diagnosen PCOS. Det er arbejdsgruppens vurdering, at tidlig diagnostik ikke har betydning for kvindernes prognose med hensyn til fertilitet og risiko for udvikling af CVD.

Differentialdiagnostik

✓ Det er god praksis at henvise patienter med vedvarende hyperprolaktinæmi, uanset graden, til endokrinologisk udredning. Hyperprolaktinæmi kan ikke tilskrives tilstanden PCOS.

↑ Ved serum 17-OHP over 10 nmol/L bør mistanke om NCAH opstå, og kvinden henvises til endokrinologisk udredning (⊕○○○).

✓ Det er god praksis, at kvinder med forhøjet total s-testosteron svarende til to gange øvre grænseinterval og/eller pludseligt indsættende eller hastigt progredierende androgene symptomer henvises til udredning for androgenproducerende tumor i ovarie eller binyre i gynækologisk eller endokrinologisk regi.

Tidlig opsporing

✓ 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 hjertekarsygdom.

✓ 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 risikofaktorer for hjertekarsygdom.

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

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

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

2 Indledning

2.1 Formål

Formålet med den nationale kliniske retningslinje for Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) er at fremkomme med evidensbaserede anbefalinger for tidlig opsporing og diagnostik af kvinder med PCOS samt for risikovurdering af følgekomplicationer hertil. Retningslinjen skal herved understøtte en ensartet udredning af høj faglig kvalitet til kvinder med PCOS samt medvirke til at sikre, at den rette gruppe af kvinder med PCOS tilbydes relevant kontrol og behandling, og at den gruppe af kvinder, der ikke har et behandlingsbehov, identificeres.

2.2 Afgrænsning af patientgruppe

Patientgruppen for denne nationale kliniske retningslinje er kvinder med polycystisk ovarie syndrom. Definitionen af PCOS er givet ved de internationalt anerkendte Rotterdam kriterier ref.161):

- Uregelmæssige menstruationer (oligo- eller amenoré) som følge af udebleven ægløsning (anovulation)
- Klinisk og/eller biokemisk hyperandrogenisme
- Polycystiske æggestokke påvist ved ultralydsskanning

Ved ordet syndrom forstås en samling af symptomer og fund, som er til stede på samme tid. Diagnosen PCOS kræver, at mindst to ud af tre ovenstående kriterier er opfyldt. PCOS er samtidig en udelukkelsesdiagnose. Det indebærer, at andre hormonsygdomme, som fx thyreoidea sygdomme, hyperprolaktinæmi, non-klassisk binyrebark hyperplasi (NCAH), androgen producerende tumor eller præmaturt ovariesvigt, skal være udelukket. Fænotypisk ligner de nævnte endokrine lidelser PCOS. De har imidlertid en helt anden prognose og behandling, hvorfor diagnostik er vigtigt, også selvom disse differentialdiagnoser er sjældent forekommende.

2.3 Målgruppe/brugere

Den primære målgruppe for den nationale kliniske retningslinje er speciallæger i almen medicin, da kvinder med symptomer på PCOS oftest initialt vil henvende sig her. Retningslinjen kan desuden have relevans for andre faggrupper og tilgrænsede specialer, herunder det endokrinologiske og gynækologiske speciale, der har kvinder med PCOS som en del af patientgrundlaget.

Retningslinjen kan i øvrigt være relevant for kvinder med PCOS eller mistanke om PCOS samt for pårørende, der ønsker at søge information om diagnostik og udredning af PCOS.

2.4 Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen, baseret på, hvad der i den kliniske

praksis opleves som særligt problematisk i forhold til diagnostik og udredning af kvinder med PCOS.

Problemstillingerne, eller punktnedslagene, har arbejdsgruppen formuleret som såkaldte fokuserede spørgsmål. Retningslinjen er opbygget således, at:

- Fokuseret spørgsmål 1 og 2 omhandler diagnostik og tidlig opsporing
- Fokuseret spørgsmålet 3, 4 og 5 omhandler differentialdiagnostik og faglige kriterier for henvisning til specialiseret udredning i sekundær sektor.
- Fokuseret spørgsmål 6, 7, 8 og 9 omhandler opsporing af risikofaktorer hos patienter med PCOS

For oversigt over de enkelte fokuserede spørgsmål, se bilag 6.

2.5 Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe. De har haft mulighed for at kommentere arbejdsgruppens udkast til fokuserede spørgsmål og afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 10.

2.6 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab.

Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

3 "Ultrasonisk diagnostik af polycystiske ovarier hos unge kvinder"

3.1 Fokuseret spørgsmål 1

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

3.2 Anbefaling

✓ **Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at foretage ultralydsskanning af yngre kvinder < 18 år med oligo-/amenoré for at opspore PCOS.**

Ved rutinemæssig UL af ovarier i denne gruppe er der risiko for overdiagnostik af PCOS.

3.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Rotterdamkriterierne, uregelmæssige menstruationer, hyperandrogenisme og polycystiske ovarier (PCO) er omdiskuterede, hvad angår deres anvendelse til diagnostik af PCOS hos yngre kvinder. Det skyldes, at der er overlap mellem det diagnostiske kriterium PCO og normale fysiologiske forandringer af unges ovarier i puberteten¹, idet polycystiske ovarier er normalt forekommende hos den unge kvinde. Desuden er uregelmæssige menstruationscykli hyppigt forekommende op til flere år efter menarken. Det første år efter menark er 85 % af cykli anovulatoriske, og 3 år efter menarken er op til 59 % fortsat anovulatoriske². Tillige ses der relativ hyperandrogenisme inklusiv akne som en normal variation af puberteten³.

Givet Rotterdamkriterierne kan en normal fysiologisk forekomst af uregelmæssige menstruationscykli og relativ hyperandrogenisme blandt yngre kvinder ved samtidig påvisning af PCO ved UL give risiko for overdiagnostik af PCOS. Arbejdsgruppen finder derfor, at man generelt bør være tilbageholdende med at stille diagnosen PCOS hos kvinder under 18 år, og specielt med potentielt invasive undersøgelser som vaginal ultralydsscanning.

Som følge heraf ønskede arbejdsgruppen at afklare værdien af rutinemæssig UL af ovarier ved mistanke om PCOS hos i øvrigt raske kvinder under 18 år.

3.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik én guideline⁴ og fem primære studier⁵⁻⁹. Der blev ikke identificeret referencer, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den fundne indirekte evidens, der omhandler forekomsten af PCO blandt unge kvinder generelt.

3.5 Gennemgang af evidens

Den anvendte guideline⁴ fandt ingen referencer, der kunne besvare spørgsmålet. De identificerede primærstudier viser en høj forekomst af PCO ved UL af ovarier hos unge, raske kvinder under 18 år og belyser, hvordan forekomsten af polycystiske ovarier hos kvinder ændrer sig over tid. Omkring menarken tiltager antallet af antrale follikler og størrelsen af ovariet. Derfor vil man hos mange yngre kvinder, inkl. de regelmæssigt menstruerende, finde PCO^{10,11}. Flere studier viser, at op til 70 % af de yngre raske kvinder har PCO⁹. Et dansk kohortestudie, som inkluderede raske yngre kvinder i aldersgruppen 19,5 år til 21 år (n=154), at 68 % (95 % CI: 60 – 74) havde PCO⁹. Da der indgik såvel brugere som ikke brugere af p-piller, er andelen af kvinder med PCO sandsynligvis underestimeret, idet p-piller bevirker, at færre follikler udvikler sig. Blandt de af kvinderne, der havde PCO, havde 41 % (95 % CI: 32 – 51) PCOS i henhold til Rotterdam kriterierne. I et hollandsk tværsnitstudie, som inkluderede raske kvinder stratificeret på alder (n=171), var prævalensen af PCO 84 % i aldersgruppen 18 år til 22 år, faldende til 0 – 33 % i aldersgruppen 38 år til 40 år. De fleste kvinder med PCO havde regelmæssige menstruationscykli⁶. Et chilensk kohortestudie (n=20) viste, at 40 % af raske kvinder havde PCO to år efter menarken. Efter yderligere 2 år var der et lille fald til 33 %⁵. PCO var ikke associeret til uregelmæssige cykli (anovulation) eller metaboliske forandringer. I et indisk kohortestudie, der inkluderede yngre kvinder med menstruationsforstyrrelser i aldersgruppen 15 år til 17 år (n=136), fandt man ved opfølgning efter to år, at andelen af kvinder med PCO var næsten uændret (39 %), mens kun ca. halvdelen fortsat havde menstruationsforstyrrelser⁸. Et australsk tværsnitstudie af unge, raske piger i aldersgruppen 14 til 15 år (n=232) viste, at 34 % havde PCO. Blandt piger med PCO havde godt halvdelen PCOS i henhold til Rotterdam kriterierne⁷.

Det fremgår dermed, at PCO er hyppigt forekommende hos yngre kvinder, og dette såvel hos kvinder med som uden regelmæssige menstruationscykli. PCO er et u-specifikt fund med risiko for overdiagnostik af PCOS hos kvinder < 18 år.

3.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at når risikoen for overdiagnostik tages i betragtning, vil den velinformerede patient vælge at afvente med den endelige udredning for PCOS.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Overdiagnostik af PCOS kan føre til unødvendig bekymring for patienten. Underdiagnostik af PCOS blandt de unge kvinder vurderes ikke at være skadelig, da patienter, som har generende symptomer i form af uregelmæssige cykli og akne, kan behandles relevant med p-piller. Dette vil desuden være den typisk anvendte behandling ved diagnosticeret PCOS. Kvinder med adipositas tilrådes vægttab, uafhængigt af diagnostik.
Andre overvejelser	Ved mistanke om anatomiske deformiteter/anomalier, polyp, graviditet eller tumor kan ultralyd selvfølgelig anvendes i differentialdiagnostisk øjemed. Dette gælder også hos yngre kvinder. Diagnosen PCOS kan overvejes hos unge kvinder. Arbejdsgruppen vurderer dog, at en tilbageholdenhed med at konfirmere diagnosen til 2 år efter menarchen er hensigtsmæssig klinisk praksis.

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

Ved primær amenoré foretages særskilt udredning i henhold til retningslinjer for udredning af denne tilstand.

4 Betydning af tidlig diagnostik af PCOS

4.1 Fokuseret spørgsmål 2

Skal man seponere p-piller hos kvinder, 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)?

4.2 anbefaling

✓ **Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at pausere p-piller alene med henblik på at stille diagnosen PCOS.**

Det er arbejdsgruppens vurdering, at tidlig diagnostik ikke har betydning for kvindernes prognose med hensyn til fertilitet og risiko for udvikling af CVD.

Er en kvinde på eget initiativ ophørt med brug af p-piller og ønsker udredning for PCOS, kan udredning gennemføres. Hvis kvinden, som bruger p-piller, henvender sig til egen læge for at rådføre sig om, hvorvidt hun skal pausere hermed alene for at blive udredt for PCOS, vurderer arbejdsgruppen, at det er god praksis at fraråde dette med henvisning til de risici, der kan være forbundet hermed.

4.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Speciallæger i almen medicin og gynækologi oplever i stigende grad, at unge kvinder i velfungerende p-pille behandling ønsker at blive udredt for PCOS uafhængigt af et aktuelt graviditetsønske. Pausering af p-piller ved fravær af graviditetsønske frarådes oftest, dels på grund af risiko for uønsket graviditet og dels på grund af forøget risiko for tromber ved genoptagelse af behandlingen. Arbejdsgruppen ønskede at afklare, hvorvidt en tidlig diagnostik af PCOS har betydning for kvindernes prognose med hensyn til fertilitet og risiko for CVD med henblik på at vurdere det hensigtsmæssige i en eventuel pausering af p-pillebrug.

4.4 Litteratur

Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra litteraturgennemgangen i forbindelse med de fokuserede spørgsmål, der omhandler risikovurdering, det vil sige fokuseret spørgsmål 6, 7, 8 og 9.

4.5 Gennemgang af evidens

Der blev ikke identificeret studier, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

4.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.
Værdier og præferencer	<p>For nogle patienter kan det være meget betydende at få en tidlig diagnose.</p> <p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at det for nogle patienter kan have en vis betydning at få en tidlig diagnose. Det at få stillet en diagnose kan have den selvstændige værdi, at kvinden får ro og vished om sine symptomer, ligesom det kan være med til at øge kvindens motivation for en eventuel livsstilsintervention.</p>
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	<p>De negative konsekvenser af tidlig diagnose er af mindre karakter, da behandlingen ofte vil være den samme uanset diagnosetidspunkt, nemlig p-piller og/eller livsstilsintervention. Ulemper ved pausering af p-piller med henblik på tidlig diagnostik, herunder uønsket graviditet og øget tromboserisiko ved genoptagelse af p-piller, skønnes derfor at være større end gevinsten ved tidlig diagnostisk.</p> <p>Ved ophør af p-piller kan kvinden desuden risikere recidiv af PCOS symptomer i p-pille pausen - blødningsforstyrrelser, akne, hårtab og abdominal fedme.</p> <p>Hos kvinden, der ikke har et aktuelt graviditetsønske, er behandlingen af PCOS ofte p-piller.</p> <p>I forebyggelsesøjemed kan tidlig diagnostik dog have den gevinst, at der kan fokuseres på tidlig opsporing af type 2 diabetes (T2D). Se fokuseret spørgsmål 8.</p> <p>Ved diagnosticeret PCOS og yderligere risikofaktorer for udvikling af T2D, kan patienten være mere motiveret for motion, diæt og vægttab.</p>
Andre overvejelser	

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

PCOS er en udelukkelsesdiagnose, hvor andre årsager til patientens symptomer skal udelukkes. Dette kan være mistanke om thyreoidea lidelse, prolaktinom, ovarie eller binyrebark tumor, og ved kraftig hirsutisme bør androgenproducerende tumor udelukkes. I disse tilfælde bør kvinden udredes på trods af aktuel p-pille behandling.

Ved blodprøvetagning i forbindelse med udredning for PCOS skal p-pille pausen være af mindst 3 måneders varighed.

HØRINGSVERSION

5 Forhøjet serum prolaktin hos kvinder under udredning for PCOS

5.1 Fokuseret spørgsmål 3

Skal kvinder under udredning for PCOS, som har et vedvarende serum prolaktin niveau over reference interval, henvises til udredning i endokrinologisk regi?

Med vedvarende forstås, at der ved to uafhængige målinger er fundet serum-prolaktin, som ligger højere end den øverste grænse i referenceintervallet¹². Idet, koncentration af prolaktin øges under stress og søvn, er det vigtigt, at blodprøven tages mindst 2 timer efter opvågning, uden forudgående stress og efter stabil nattesøvn.

5.2 anbefaling

✓ **Det er god praksis at henvise patienter med vedvarende hyperprolaktinæmi, uanset graden, til endokrinologisk udredning.**

Hyperprolaktinæmi kan ikke tilskrives tilstanden PCOS.

5.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Hyperprolaktinæmi er den hyppigst forekommende hypofyserelaterede hormonforstyrrelse, og den forekommer hyppigst hos kvinder i aldersgruppen 25-34 år¹². Prolaktinom er den hyppigste type hypofysetumor. Symptomer på hyperprolaktinæmi er oligo/amenore, hirsutisme og infertilitet, og en del kvinder med hyperprolaktinæmi har tillige PCO¹³. Det er estimeret, at blandt kvinder med hirsutisme og menstruationsforstyrrelser har 2,4 % hyperprolaktinæmi¹⁴. Grundet sammenfaldet med de symptomer, der ofte optræder ved PCOS, kan det være vanskeligt klinisk at skelne mellem de to tilstande.

Hyperprolaktinæmi er en eksklusionsdiagnose til PCOS. Idet behandling og prognose ved hyperprolaktinæmi som følge af hypofysetumor er væsentligt forskellig fra PCOS¹⁵ (ref ESHRE/ASRM 2010), skal en eventuel hyperprolaktinæmi diagnosticeres og behandles før, diagnosen PCOS kan stilles.

I litteraturen findes studier som foreslår, at mild til moderat hyperprolaktinæmi kan være en manifestation af PCOS^{16,17}. Arbejdsgruppen ønskede derfor at afklare, hvorvidt dette er tilfældet, eller om patienten altid, i tilfælde af vedvarende forhøjet serum prolaktin, skal henvises med henblik på udredning for mulig hypofysetumor.

5.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik seks case-kontrol studier^{13,16-20} og 4 tværsnits studier (ref. 9005, 8486, 8467, 8564). Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

5.5 Gennemgang af evidens

Den fundne litteratur omhandler 1) forekomst af hyperprolaktinæmi hos patienter med PCOS, 2) forekomst af prolaktinomer hos patienter med hyperprolaktinæmi og 3) forekomst af prolaktinomer blandt patienter under udredning for hirsutisme.

Alle inkluderede studier er udført blandt præmenopausale kvinder i alderen 14 – 43 år. Tre af studierne fandt ingen forskel på prolaktinniveauet mellem PCOS patienter og en kontrolgruppe^{18,20} (ref.7390 Barbosa 2007). I et af disse studier havde 16 % af 82 kvinder med PCOS forhøjet s-prolaktin. I alle tilfælde var dette dog forklaret ved andre tilstande end PCOS (ref.7390 Barbosa 2007). To ældre studier fandt øget forekomst af forhøjet s-prolaktin blandt kvinder med PCOS (hhv. 22,5 % og 16,3 %) sammenlignet med kontrolgruppen. Definitionen af PCOS var dog meget usikker¹⁶, og ingen af studierne havde verificeret de forhøjede niveauer af prolaktin eller taget højde for makroprolaktinæmi¹⁷. I et ældre, ukontrolleret kohortestudie havde 17 % (26/150) af kvinderne med PCOS forhøjet prolaktin²¹. Hyperprolaktinæmien blev verificeret, og 4 % (6/150) af patienterne havde prolaktinom. Kvinder med PCOS og med eller uden hyperprolaktinæmi lignede hinanden klinisk, men adskilte sig endokrinologisk på mange punkter.

Fire af de inkluderede tværsnitsstudier vurderede forekomst af endokrine lidelser, herunder prolaktinomer, blandt kvinder med hirsutisme og menstruationsforstyrrelser. Disse studier viste en prævalens af hyperprolaktinæmi på 1,27 – 3 % og en prævalens af prolaktinom på 0,3 til 2 %. Dette gjaldt også ved kun let forhøjet s-prolaktin (657- 1039 mIU/l)^{14 22} (ref 8467)^{23 19,24}. Blandt de kvinder, der henvendte sig med idiopatisk hirsutisme, havde kun 1 % forhøjet s-prolaktin og ingen havde prolaktinom. Forfatterne anbefaler gentagelse af prøven og udelukkelse af makroprolaktinæmi ved værdier mellem 424 – 636 mIU/l og videre udredning ved s-prolaktin > 636 mIU/l^{19,24}.

Litteraturen vedrørende forekomst af hyperprolaktinæmi hos kvinder med PCOS er divergerende afhængigt af undersøgt patientpopulation, udredningsmetode (en eller flere målinger af prolaktin), målemetode for prolaktin samt cut off for hyperprolaktinæmi og definition af PCOS. Jo ældre litteraturen er, desto mere usikker bliver definitionen af PCOS. Studierne er små, og kun enkelte studier har taget højde for forekomst af makroprolaktinæmi og andre mulige årsager til forhøjet prolaktin. Det er særligt gældende for de ældre studier, hvoraf en del konkluderer, at hyperprolaktinæmi kan være en manifestation af PCOS. Det skal samtidig bemærkes, at de mulige patofysiologiske mekanismer bag evt. hyperprolaktinæmi hos PCOS patienter varierer fra studie til studie. På denne baggrund må det antages, at en eventuel sammenhæng mellem PCOS og forhøjet s-prolaktin er uafklaret.

5.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesserede i videre udredning, hvis mistanken om prolaktinom opstår. Der findes god medicinsk behandling af tilstanden, og tilhørende symptomer kan ubehandlet have betydning for den oplevede livskvalitet.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Det er arbejdsgruppens vurdering, at der er flere fordele end ulemper forbundet med, at kvinder med PCOS med vedvarende forhøjet prolaktin henvises til endokrinologisk udredning. Konsekvenserne af at overse en tumor (prolaktinom) er langt mere vidtrækkende end konsekvenserne af et eventuelt falsk positivt svar (ekstra blodprøver og evt. en MR-scanning). Opsporing af prolaktinom er afgørende for, at tilstanden kan behandles. Behandlingen af hyperprolaktinæmi og prolaktinom adskiller sig væsentligt fra behandlingen af PCOS.
Andre overvejelser	Målemetode, måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium, hvorfor klinikerne må være opmærksom på dette.

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

Makroprolaktin udgøres af højmolekylære komplekser af prolaktin, med lille eller ingen biologisk aktivitet, der medfører falsk forhøjet prolaktin. Makroprolaktinæmi bør udelukkes for at sikre, at der er tale om reelt forhøjet prolaktin. Afhængigt af de lokale laboratorieforhold kan denne del foregå i endokrinologisk regi. I et tilfældigt udvalg af blodprøver, hvor man finder forhøjet prolaktin, skyldes det i 25 % af tilfældene makroprolaktin²⁵ (ref DES eller/og 8563).

Farmakologiske årsager (f.eks. psykofarmaka og antiemetika) til hyperprolaktinæmi bør være med i overvejelserne.

6 Forhøjet niveau af serum 17-hydroxyprogesteron hos kvinder under udredning for PCOS

6.1 Fokuseret spørgsmål 4

Ved hvilket niveau af forhøjet 17-hydroxyprogesteron (17-OHP) skal kvinder under udredning for PCOS henvises til endokrinologisk udredning for non-klassisk adrenal hyperplasi (NCAH)?

6.2 anbefaling

↑Ved serum 17-OHP over 10 nmol/L bør mistanke om non-klassisk adrenal hyperplasi opstå, og kvinden henvises til endokrinologisk udredning (⊕○○○).

6.3 Baggrund for valg af spørgsmål

NCAH er en udelukkelsesdiagnose til PCOS. Det er imidlertid vanskeligt klinisk at skelne mellem PCOS og NCAH, da begge tilstande er karakteriseret ved hyperandrogenisme og/eller ovulatorisk dysfunktion. Forekomsten af NCAH i en dansk kvindelig population er rapporteret til 0,6 %¹⁴. Behandling af og prognose for NCAH og PCOS er forskellig, hvorfor korrekt diagnose er væsentlig. Patogenesen af PCOS er ukendt, mens NCAH skyldes autosomal recessiv sygdom med mutationer i 21-hydroxylase genet (CYP21)²⁶. Kliniske symptomer ses ved dobbelt-heterozygot mutation, der påvirker begge alleler af CYP21²⁷. NCAH giver forhøjet 17-hydroxyprogesteron (17-OHP). PCOS kan også give let forhøjede værdier af 17-OHP på grund af adrenal og ovariel hyperaktivitet (PMID: 15598692 Glintborg 2005). Entydig skelnen mellem PCOS og NCAH kan således være vanskeligt ved 17-OHP højt i normalområdet eller lige over normalområdet. En ACTH-stimulationstest bruges til at skelne PCOS fra NCAH^{26,28}. Ved positiv ACTH stimulationstest bør NCAH diagnose bekræftes ved gen-test^{26,28}. På denne baggrund ønskede arbejdsgruppen at afklare, ved hvilket niveau af 17-OHP mistanken om NCAH bør opstå, og patienten dermed skal henvises til yderligere udredning og afklaring.

Det er her vigtigt at fremhæve, at alle kvinder, der præsenterer sig med hyperandrogene symptomer skal have målt 17-OHP med henblik på at udelukke NCAH (ref. ESHRE/ASRM 2003). Målingen skal ideelt foretages om morgenen i follikulær fase af menstruationscyklus. Ved amenoré må prøven tages på et vilkårligt tidspunkt.

Normalområdet for 17-OHP i lutealfase går ved brug af mange assays til 12 nmol/l. Hos kvinder med uregelmæssig cyklus vil det ofte være vanskeligt at sikre korrekt prøvetagningstidspunkt for 17-OHP. Det forventes derfor, at en del kvinder med PCOS kan have let forhøjede værdier af 17-OHP uden at NCAH kan bekræftes ved ACTH test og gen-test.

6.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik 3 primære diagnostiske studier, hvor afrapportering tillod beregning af sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) for den givne test (ref. 11341, 9414, 11400).

6.5 Gennemgang af evidens

De fundne studier har lav risiko for bias. De sammenligner basal 17-OHP med ACTH-stimulationstest, som betragtes som guldstandard til at stille diagnosen NCAH. Nogle af studierne konfirmerer ydermere diagnosen NCAH ved gen-test, og der synes at være god overensstemmelse mellem ACTH-stimulationstest og mutationer påvist i CYP21 genet (ref. 9417). Der er dog kun få studier med få events, og det overordnede evidensniveau er derfor vurderet at være af lav kvalitet.

De valgte studier er case-kontrol studier, hvor cases udgøres af konsekutivt inkluderede præmenopausale kvinder med hyperandrogene symptomer. Et spansk studie med 270 kvinder (prævalens af NCAH 2,2 %) analyserede 3 forskellige cut off niveauer for basal 17-OHP på hhv. 5,2 nmol/l (1,7 ng/ml) (sensitivitet 100 % og specificitet 88,6 %, PPV 17 % og NPV 100 %), 6,3 nmol/l (2,07 ng/ml) (sensitivitet 83 % og specificitet 88 %, PPV 24 % og NPV 100 %) og 9,2 nmol/l (3,03 ng/ml) (sensitivitet 66,7 % og specificitet 98,9 %, PPV 57 % og NPV 99 %) ²⁵. Forfatterne valgte at foreslå et cut off på 6 nmol/l (2 ng/ml), hvilket gav en sensitivitet på 83 % (se tabel 1-3). En enkelt patient havde basal 17-OHP værdi under 6 nmol/l (2 ng/ml). Et tyrkisk studie med 285 kvinder (prævalens af NCAH 2,1 %) foreslog et cut off på 6,1 nmol/l (2 ng/ml), som gav sensitivitet på 100 %, specificitet 81 %, PPV 10 % og NPV 100 % ²⁹ (se tabel 4). Disse to studier, fra lande med en højere prævalens af NCAH end i Danmark (Spanien og Tyrkiet), viser således, at et forholdsvis lavt cut off niveau mellem 5- 6 nmol/l (1,7 – 2,0 ng/ml) giver en høj sikkerhed for et sandt negativt resultat (høj NPV) med den konsekvens, at forholdsvis mange kvinder sendes til videre udredning (10-24 %). I det eneste danske studie fandt man blandt raske kontroller en øvre grænseværdi for 17-OHP på 12 nmol/l (4 ng/ml) (se tabel 5). Grænseværdien på 12 nmol/L gav alligevel høje værdier: hhv. sensitivitet 100 %, specificitet 97 %, PPV 17 % og NPV 100 %. Medvirkende til den høje NPV på trods af højere cut off tilskrives, at prævalensen af NCAH i Danmark kun er ca. 0,7 %. Det vil sige, at prævalensen af NCAH i Danmark er blot en tredjedel af prævalensen i Spanien og Tyrkiet ³⁰. I studiet blev to patienter med NCAH identificeret. Begge disse patienter havde værdier af 17-OHP, som var langt højere end 12 nmol/L. I samtlige studier er 17-OHP målt om morgenen i follikulær fase af menstruationscyklus.

Det spanske studie (prævalens 2,2 %) (PCOS.11341.3)

Tabel 1: Sensitivitet og specificitet ved cut off for 17-OPH på 5,2 nmol/l.

	17-OHP > 5,2 nmol/l	17-OHP < 5,2 nmol/l	
Positiv ACTH stimulationstest	6	30	36 PPV = 17 %
Negativ ACTH stimulationstest	0	234	334 NPV = 100 %
	6 Sensitivitet=100 %	264 Specificitet = 88 %	270

Tabel 2: Sensitivitet og specificitet ved cut off for 17-OPH på 6,3 nmol/l.

	17-OHP > 6,3 nmol/l	17-OHP < 6,3 nmol/l	
Positiv ACTH stimulationstest	5	16	21 PPV = 24 %
Negativ ACTH stimulationstest	1	248	249 NPV = 100 %
	6 Sensitivitet=83 %	264 Specificitet = 88 %	270

Tabel 3: Sensitivitet og specificitet ved cut off for 17-OPH på 9,2 nmol/l.

	17-OHP > 9,2 nmol/l	17-OHP < 9,2 nmol/l	
Positiv ACTH stimulationstest	4	3	7 PPV= 57 %
Negativ ACTH stimulationstest	2	261	263 NPV = 99 %
	6 Sensitivitet = 67 %	264 Specificitet = 99 %	270

Det tyrkiske studie (prævalens 2,1 %) (PCOS.9414.3)

Tabel 4: Sensitivitet og specificitet ved cut off for 17-OPH på 6,1 nmol/l (2,0 ng/mL).

	17-OHP >2,0 ng/mL	17-OHP <2,0 ng/mL	
Positiv ACTH stimulationstest	6	54	60 PPV = 10 %
Negativ ACTH stimulationstest	0	225	225 NPV = 100 %
	6 Sensitivitet=100 %	279 Specificitet = 81 %	285 (Prævalens 2,1 %)

Det danske studie (Prævalens 0,7 %) (PCOS.11400.3)

Tabel 5: Sensitivitet og specificitet ved cut off for 17-OPH på 12 nmol/l.

	17-OHP > 12 nmol/l	17-OHP < 12 nmol/l	
Positiv ACTH stimulationstest	2	10	12 PPV = 17 %
Negativ ACTH stimulationstest	0	301	301 NPV = 100 %
	2 Sensitivitet = 100 %	311 Specificitet = 97 %	313

Arbejdsgruppen har valgt at lægge vægt på det danske studie, som belyser forholdene i Danmark. På denne baggrund foreslår arbejdsgruppen et cut off niveau på 10 nmol/l for at sikre både en høj PPV og en høj NPV. Der bør dog tages hensyn til, at mindre forskelle kan forekomme mellem regionale assays. Derfor skal forslaget betragtes som vejledende.

6.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Evidensvurdering af de inkluderede studier gav samlet et evidensgrundlag af lav kvalitet. Der er få events af NCAH, hvorfor estimerer er upræcise. Studierne inkluderer patienter med hyperandrogene symptomer og ikke forhøjet 17-OHP, hvilket var arbejdsgruppens fokus. Der rapporteres desuden ikke patientrelevante outcomes. Derfor har arbejdsgruppen begrænset tiltro til de fundne estimerer.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesserede i videre udredning, hvis mistanken om NCAH opstår. Der er tale om en tilstand, som kan opleves som generende, og som samtidig kan behandles. Der kan desuden være indikation for prænatal diagnostik.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	<p>Anbefalingens styrke er vurderet svag, fordi evidensen ikke entydigt kan udpege "den sande" tærskelværdi. Den anbefalede værdi er dermed udtryk for arbejdsgruppens afvejning af det positive ved at opnå mange sandt positive udfald (at de syge identificeres korrekt) samtidig med få falsk negative udfald (at syge ikke overses).</p> <p>Arbejdsgruppen vurderer, at konsekvenserne af at overse en tilstand som NCAH er mere vidtrækkende og alvorlige for patienten end konsekvenserne af et falsk positiv svar. NCAH kan have betydning for kvindens livskvalitet, og det kan behandles effektivt. Udredning for NCAH indebærer en ekstra blodprøve, evt. skanning og genetisk undersøgelse. Familieopsporing og partnerundersøgelse hos kvinder med NCAH er desuden væsentligt. To forældre med heterozygoti for mutation i CYP 21 har forøget risiko for at få et barn med klassisk adrenal hyperplasi (CAH), hvilket er en alvorlig tilstand.</p>
Andre overvejelser	Prævalens af NCAH er varierende og afhænger af etnicitet og geografi. NCAH er særligt hyppigt forekommende blandt Ashkenazi jøder, kvinder fra middelhavslandene og Sydeuropa, samt indfødte amerikanske inuitter i Alaska ³¹ .

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

Niveauet af 17-OHP er svingende gennem menstruationscyklus. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på, at prøven bør, om muligt, tages i follikulær fase.

Måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængig af det anvendte laboratorium.

HØRINGSVERSION

7 Forhøjet niveau af serum testosteron hos kvinder under udredning for PCOS

7.1 Fokuseret spørgsmål 5

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

7.2 Anbefaling

✓ **Det er god praksis, at kvinder med forhøjet total s-testosteron svarende til to gange øvre referenceinterval og/eller pludseligt indsættende eller hastigt progredierende androgene symptomer henvises til udredning for androgenproducerende tumor i ovarie eller binyre i gynækologisk eller endokrinologisk regi.**

7.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Forhøjet niveau af total og/eller frit s-testosteron indgår i definitionen af PCOS. Der findes imidlertid ikke et veldefineret referenceinterval for s-testosteron gældende for kvinder med PCOS. Dermed står det ikke klart ved hvilket niveau af testosteron, at androgenproducerende tumor bør overvejes som differentialdiagnose.

Prævalensen af androgenproducerende tumorer er 0,2 til 0,3 % blandt kvinder med hyperandrogene symptomer. Tilstanden er dermed meget sjældent forekommende. Det er imidlertid vigtigt at stille en korrekt diagnose på grund af tilstandens alvorlighed, og da behandling og prognose ved androgenproducerende tumor er væsentlig forskellig fra behandling og prognose ved PCOS^{14,32,33}.

Ved måling af androgener er det væsentligt at være opmærksom på, om en evt. forhøjet koncentration af frit s-testosteron kan være forårsaget af lavt niveau af køns-hormonbindende globulin (SHBG). Ved PCOS betragtes en lav koncentration af SHBG ofte som udtryk for insulinresistens. Desuden er det vigtigt at være opmærksom på at anvende den korrekte målemetode til måling af s-testosteron. Søjle kromatografi efterfulgt af tandem massespektrometri betragtes som guldstandard^{34,35}. I nogle laboratorier anvendes assays til måling af androgener, hvorved flere steroidhormoner fejlagtigt måles samtidigt, hvilket medfører en overestimering af testosteronniveauet.

Idet androgenproducerende tumor er en eksklusionsdiagnose til PCOS, skal der udredes og evt. behandles for dette, førend diagnosen PCOS kan stilles¹⁵. Arbejdsgruppen har med dette fokuserede spørgsmål ønsket at afklare, ved hvilket niveau af total testosteron mistanken om androgenproducerende tumor bør opstå, og patienten dermed skal henvises til yderligere udredning.

7.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik et primært diagnostisk studie ³⁶, to case series ^{37,38} og 16 case reports.

(16143)(16146)(16151)(16157)(16159)(16165)(16170)(16173)(16175)(16177)(16183)(16186)(16188)(16190)(16146)(16165).

Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Anbefalingen er derfor fremkommet ved konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

7.5 Gennemgang af evidens

Ved gennemgang af litteraturen er der fundet forskellige forslag til cut off niveau for testosteron, hvor androgenproducerende tumor bør overvejes. Disse forslag er hverken entydige eller tilstrækkeligt videnskabeligt underbyggede til, at de kan danne grundlag for en evidensbaseret anbefaling. For det første er studierne ofte baseret på meget få patienter. For det andet er studierne af ældre dato, hvor ældre og upræcise metoder til måling af testosteron er anvendt. Som følge af den lave prævalens af androgenproducerende tumorer findes der i litteraturen primært case-reports og ikke, som er at foretrække for evidensvurderingen, randomiserede kontrollerede studier eller prospektive kohortestudier.

De 16 inkluderede case-reports er inkluderede med de forbehold, at de fleste er af lav kvalitet, og at ingen af rapporterne oplyser målemetode til bestemmelse af testosteronværdi.

I et amerikansk tværsnits kohortestudie af 478 kvinder med hyperandrogenisme fandt man en prævalens af androgenproducerende tumor på 0,2 % ³⁶. Ved et cut off niveau af total s-testosteron > 8,7 nmol/l lå 2,3 % (11/478) af kvinderne over cut off, og 9 % (1/11) havde en androgenproducerende tumor. Dette giver en sensitivitet på 100 %, specificitet på 98 %, PPV på 10 % og NPV på 100 %.

Ved en søgning på casestudier blev 16 case-reports og to casestudier identificeret. De inkluderede i alt 60 patienter med androgenproducerende tumor (ovarie eller binyre). To af disse kvinder (5 %) havde et testosteronniveau på 0,8 og 1,24 nmol/l (normal), og 8 kvinder (23 %) havde ikke de typiske endokrine symptomer som hirsutisme, sekundær oligo/amenore, dyb stemme og kliteromegali. Derimod havde de abdominale smerter og øget abdominalt omfang på grund af tumorens størrelse. De resterende kvinder havde høje værdier af total s-testosteron med et niveau, der var minimum to gange øvre normal grænse, samt markante androgene symptomer.

7.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesserede i videre udredning, hvis mistanken om androgenproducerende tumor opstår. Androgenproducerende tumorer er ubehandlet forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Der findes kurativ behandling af tilstanden, og ved rettidig behandling er prognosen god for de fleste patienter.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Forskellige assays og varierende niveau af testosteron afhængigt af tumorens type gør det vanskeligt at fastlægge et nøjagtigt cut off niveau for forhøjet s-testosteron. Ved henvisning af kvinder med forhøjet testosteron over cut off sikres diagnostisk afklaring, hvorved relevant behandling kan iværksættes. Ved det valgte cut off vil der optræde falsk positive svar, hvilket vil medføre, at en del patienter vil få taget ekstra blodprøver og evt. også UL/MR/CT skanning uden fund af sygdom. Vægtet mod risikoen for at overse en tumor, kan det accepteres, da følgevirkninger af tilstanden kan behandles. Dermed overstiger effekten skadevirkningerne markant.
Andre overvejelser	

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

Ved forhøjet total testosteron gentages blodprøven. Det er vigtigt, at blodprøven tages på det rigtige tidspunkt i menstruationscyklus, da niveauet af testosteron varierer gennem cyklus. Prøven tages om formiddagen i follikulær fase. Ved amenore eller ved bestyrket klinisk mistanke om androgenproducerende tumor, hvor hurtig diagnostik er vigtig, tages prøven på et vilkårligt tidspunkt.

Måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængig af det anvendte laboratorium.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at en lille andel af kvinderne ikke har typiske endokrine symptomer og/eller væsentlig forhøjelse af androgener. Hvis der klinisk og/eller biokemisk opstår mistanke om androgenproducerende tumor, skal patienten udredes nærmere.

8 Systematisk tidlig opsporing af hypertension hos kvinder med PCOS

8.1 Fokuseret spørgsmål 6

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

Ved kendte risikofaktorer for hjertekarsygdom forstås: familiær disposition til hjertekarsygdom, alder > 65 år, BMI > 25, talje omfang ≥ 88 cm, rygning, hyperkolesterolæmi (total kolesterol > 5 mmol/L eller LDL kolesterol > 3 mmol/L) og type-2 diabetes (ref. Dansk cardiologisk selskab).

8.2 Anbefaling

✓ **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 hjertekarsygdom.**

Arbejdsgruppen har ikke vurderet, at PCOS er en selvstændig risikofaktor for CVD, som i sig selv bør føre til systematisk tidlig opsporing. Ved forekomst af kendte risikofaktorer for CVD skal kvinden i lighed med kvinder uden PCOS følges i henhold til gældende retningslinjer.

8.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Studier viser, at der er en øget forekomst af risikofaktorer for hjertekarsygdom (CVD) blandt kvinder med PCOS. Det er derfor foreslået, at kvinder med PCOS har en øget risiko for CVD.^{39,40} Hos kvinder med PCOS, som har kendte risikofaktorer for CVD, vil en eventuel systematisk opsporing blive udført i henhold til programmer for disse. Derfor har arbejdsgruppen ønsket at afklare, om PCOS er en selvstændig risikofaktor for CVD, som i sig selv bør udløse et tilbud og tidlig opsporing.

8.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik to reviews fra henholdsvis 2011 og 2012^{41,42}. Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

8.5 Gennemgang af evidens

De eksisterende studier er af varierende kvalitet. Flere studier finder en association mellem PCOS og forhøjet blodtryk, men der er ikke korrigeret for risikofaktorer som alder, overvægt, rygning og insulinresistens⁴³⁻⁴⁵. Mere end 60 % af kvinder med PCOS er overvægtige⁴⁶. Andre studier finder generelt ikke forskel i blodtryk mellem kvinder med PCOS og personer i kontrolgruppen^{47,48}, eller når der korrigeres for BMI⁴⁹. Forekomst af forhøjede androgener er associeret med forhøjet blod-

tryk og metabolisk syndrom. Hvorvidt PCOS per se forårsager forhøjet blodtryk er dog uafklaret ^{45,49} (PMID: 22427070, ref.2810, PMID: 17389259). Når der i case-kontrol studier findes højere blodtryk hos kvinder med PCOS sammenlignet med personer i kontrolgruppen, er blodtryk forhøjet inden for normalområdet ⁵⁰. På baggrund af den inkonsistente litteratur er det uafklaret, om PCOS i sig selv medfører forhøjet blodtryk, når der tages højde for overvægt, øget talje omfang og insulin resistens - risikofaktorer som også er associerede med PCOS. Race og etnicitet er yderligere faktorer, som har betydning forekomst af hypertension. Prævalensen af klinisk CVD er lav hos præmenopausale kvinder uanset PCOS status. Der findes ikke studier, som dokumenterer øget morbiditet eller mortalitet hos præmenopausale kvinder med PCOS. For at belyse dette aspekt kræves prospektive, langtids follow-up studier. De eksisterende studier, der undersøger forekomst af CVD omkring menopausen og derefter, viser hverken øget morbiditet eller mortalitet hos kvinder med PCOS (PMID:9674665, ref.14324, ref.12533).

HØRINGSVERSION

8.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppen vurdering, at det formentlig er et fåtal af patienter, som vil ønske at indgå i et opsporingsprogram for CVD, som ikke har en konsekvens for dem.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Systematisk opsporing af forhøjet blodtryk skal kun udføres, såfremt der er en konsekvens heraf. Det vil sige, at opsporing medfører en handling, som reducerer patientens risiko for at udvikle hjertekarsygdom. Der er ikke fundet entydig evidens for, at blodtryk er forhøjet hos kvinder med PCOS uden kendte risikofaktorer, og der findes heller ikke evidens for øget kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet. Systematisk blodtryksmåling med faste intervaller hos patienter uden kardiovaskulære risikofaktorer er forbundet med unødvendigt ressourceforbrug både for patienten og samfundet i form af tid og økonomi.
Andre overvejelser	

9 Systematisk tidlig opsporing for dyslipidæmi hos kvinder med PCOS

9.1 Fokuseret spørgsmål 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?

Ved kendte risikofaktorer for hjertekarsygdom forstås: familiær disposition til hjertekarsygdom, alder > 65 år, BMI > 25, talje omfang ≥ 88 cm, rygning, hyperkolesterolæmi (total kolesterol > 5 mmol/L eller LDL kolesterol > 3 mmol/L) og type-2 diabetes (ref. Dansk cardiologisk selskab).

9.2 Anbefaling

✓ **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 hjertekarsygdom.**

Arbejdsgruppen har ikke vurderet, at PCOS er en selvstændig risikofaktor for CVD, som i sig selv bør føre til systematisk tidlig opsporing. Ved forekomst af kendte risikofaktorer for CVD skal kvinden i lighed med kvinder uden PCOS følges i henhold til gældende retningslinjer.

9.3 Baggrund for valg af spørgsmål

PCOS er associeret med insulinresistens og overvægt samt metaboliske forstyrrelser som dyslipidæmi. Flere studier og guidelines anbefaler systematisk tidlig opsporing af faktorer som disponerer til CVD, inkl. dyslipidæmi, blandt kvinder med PCOS. Såfremt kvinder med PCOS har kendte risikofaktorer for CVD, vil en eventuel systematisk opsporing blive udført i henhold til programmer for disse. Arbejdsgruppen har derfor ønsket at afklare, hvorvidt PCOS er en selvstændig risikofaktor for CVD, som i sig selv bør udløse et tilbud om tidlig opsporing.

9.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgår ét systematisk review med metaanalyse⁵¹ og 6 primære case-kontrol studier⁵²⁻⁵⁷. Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

9.5 Gennemgang af evidens

Det systematiske review med metaanalyse⁵¹ inkluderede 30 case-kontrol studier (n > 30 for hvert studie) fra perioden 1985 til 2009. Patienterne, som var i aldersgruppen 18 år til 45 år, var diagnosticerede i henhold til enten Rotterdam eller NIH kriterierne. Sammenlignet med kontrolgruppen var niveauet af triglycerider gennemsnitligt 26 mg/dl højere (95 % CI 17 – 35), niveauet af LDL-kolesterol var gen-

gennemsnitligt 12 mg/dl højere (95 % CI 10 – 16), og niveauet af HDL-kolesterol var gennemsnitligt 6 mg/dl lavere (95 % CI 4 – 9) hos kvinder med PCOS.

I tre af studierne, heraf et studie med overvægtige PCOS patienter, var det gennemsnitlige niveau af triglycerider hos PCOS patienter over referenceintervallet for triglycerider (> 150 mg/dl). Tillige var den gennemsnitlige koncentrationen af LDL-kolesterol reelt forhøjet (LDL > 130 mg/dl) i tre af studierne. I alle disse studier bestod studiepopulationen af overvægtige kvinder med PCOS. I alle øvrige studier lå værdier af triglycerid og LDL-kolesterol indenfor det normale referenceinterval. Studier, der indgår i metaanalysen, har en høj grad af heterogenitet ($I^2 > 50 \%$).

Fem af de seks primære case-kontrolstudier inkluderer kvinder med PCOS i aldersgruppen 13 år til 40 år, og i tre af studierne finder man sammenlignelige lipid-niveauer blandt cases og kontrolpersoner^{57 52,56} (ref. 12349, 12348). I et tyrkisk studie fandt man signifikant lavere niveau af HDL-kolesterol blandt kvinder med PCOS sammenlignet med personer i kontrolgruppen. Dog udgjorde andelen af overvægtige 42 % blandt cases mod 26 % blandt personer i kontrolgruppen (ref. 12348). Et brasiliansk studie, hvor der var stratificeret ud fra BMI, viste lave niveauer af HDL-kolesterol blandt overvægtige kvinder med PCOS sammenlignet med overvægtige personer i kontrolgruppen (ref. 12349). Et pakistansk studie fandt signifikante forskelle i niveauet af triglycerider ($175 \pm 7,92$ vs $133 \pm 6,01$ $p < 0,05$) og LDL-kolesterol ($190 \pm 7,43$ vs $150 \pm 8,91$ $p < 0,05$) mellem kvinder med PCOS og kontrol personer (ref. 12418).

Flere studier viser således, at kvinder med PCOS gennemsnitligt har højere niveauer af triglycerider og LDL-kolesterol sammenlignet med kvinder, der ikke har PCOS. Dog viser de også, at forhøjelsen primært ligger indenfor normalområdet. Kvaliteten af de foreliggende studier er tvivlsom med heterogene populationer og usikker definition af PCOS samt mangel på matchede kontrolgrupper. Desuden er mange af studierne små. Flere studier finder en association mellem PCOS og dyslipidæmi, men der er ikke korigeret for risikofaktorer som alder, overvægt, rygning og insulin resistens samt T2D. I litteraturgennemgangen er der ikke fundet studier, som dokumenterer øget CVD hos præmenopausale kvinder med PCOS sammenlignet med kvinder uden PCOS. De eksisterende studier, der undersøger forekomst af CVD omkring menopause, viser hverken øget morbiditet eller mortalitet hos kvinder med PCOS (PMID:9674665, ref.14618, ref.12533).

9.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppen vurdering, at det formentlig er et fåtal af patienter som vil ønske at indgå i et opspøringsprogram for CVD, som ikke har en konsekvens for dem.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Litteraturgennemgangen har ikke identificeret evidens for, at tidlig opsporing af dyslipidæmi blandt kvinder med PCOS, som ikke har risikofaktorer for CVD, har forebyggende effekt. Der findes ikke litteratur, der dokumenterer øget kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet på grund af PCOS per se. Systematisk opsporing af dyslipidæmi skal kun udføres, såfremt der er en konsekvens heraf. Det vil sige, at opsporing medfører en handling, som reducerer patientens risiko for at udvikle hjertekarsygdom. Systematisk kontrol af lipider med faste intervaller hos patienter uden risikofaktorer er forbundet med et unødvendigt ressourceforbrug både for patienten og samfundet i form af tid og økonomi. Forekomsten af forhøjede lipider hos yngre kvinder er generelt lav.
Andre overvejelser	

10 Systematisk tidlig opsporing for type 2 diabetes hos præmenopausale kvinder med PCOS

10.1 Fokuseret spørgsmål 8

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

Ved kendte risikofaktorer forstås: familiær disposition til T2D eller CVD, metabolisk syndrom, alder samt personer med 2 eller flere risikofaktorer så som: overvægt, fysisk inaktivitet, rygning, mikroalbuminuri (ref. DES) (vejledninger.dsam.dk/type2)

10.2 Anbefaling

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

Opsporingen foreslås påbegyndt, når diagnosen PCOS stilles, og herefter gentaget med 1 til 3 års intervaller afhængigt af, hvilke andre risikofaktorer, der er til stede, og i lighed med programmer for andre patientgrupper, som har øget risiko for udvikling af T2D (ref. DSAM).

10.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Det er velkendt, at PCOS er associeret med overvægt, abdominal fedme og insulinresistens, hvilket ofte er ledsaget af endokrinologiske og metaboliske forandringer som f.eks. glukoseintolerance, hyperinsulinæmi og T2D. Også normalvægtige kvinder med PCOS kan have de samme metaboliske forandringer som overvægtige¹. Insulinresistens forekommer hos 65 – 80 % af kvinder med PCOS, uafhængigt af vægt. Studier viser, at 30 % af adipøse kvinder med PCOS har nedsat glukosetolerance, og at 10 % har manifest diabetes. Ca. 10 % af de normalvægtige kvinder med PCOS har nedsat glukosetolerance, og ca. 1 % har T2D (Ehrmann DA 1999, Legro RS 1999 PMID: 9920077)⁵⁸. Arbejdsgruppen har derfor ønsket at afklare, om PCOS er en selvstændig risikofaktor, der, uafhængigt af forekomsten af andre faktorer, øger risikoen for udvikling af T2D og dermed indicerer systematisk tidlig opsporing af diabetes blandt kvinder med PCOS med henblik på tidligt at identificere sygdom, behandle og dermed reducere forekomsten af komplikationer.

10.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik to systematiske reviews^{59,60} og to primære studier^{61,62}. Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare det fokuserede spørgsmål. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

10.5 Gennemgang af evidens

De inkluderede studier viser øget forekomst af T2D blandt kvinder med PCOS sammenlignet med kvinder uden PCOS^{59,60 61,62}. Det systematiske review med metaanalysen af Moran inkluderede 13 studier med primært præmenopausale patienter (n=12.105) diagnosticeret i henhold til Rotterdam eller NIH kriterierne. Metaanalysen viste øget prævalens af T2D blandt kvinder med PCOS, også efter justering for BMI (T2D: OR 4.43, 95 % CI 4.06, 4.82; i BMI-matchede studier OR 4.00, 95% CI 1.97, 8.10). Af den samlede population blev der konstateret T2D hos 1.063 personer (8.8 %). Det andet review⁵⁹ inkluderede 9 studier med i alt 1.801 kvinder med PCOS, både præ- og postmenopausale kvinder. Forfatterne konkluderer, at prævalensen af T2D hos kvinder med PCOS varierer mellem 0 og 10 % afhængigt af den undersøgte population og den brugte metode til diagnose af PCOS og T2D. Der påpeges, at studierne metodologisk er af ringe kvalitet. Samme studie søger desuden at afklare, om der findes et optimalt opsporingsregime for T2D hos kvinder med PCOS, og om opsporing og forebyggelse har effekt på længere sigt. Der findes ikke evidens, der svarer på disse spørgsmål.

Et italiensk prospektivt kohortestudie⁶¹ af 255 kvinder med PCOS med en gennemsnitsalder på 23,4 år (SD 6,3) viste efter et follow-up på mindst 10 år, at 17 % af kvinderne (42/255) udviklede T2D i løbet af opfølgningsperioden (kumulativ incidens 17 %, incidens rate: 1.05 per 100 person år, 95 % CI 0,75 – 1,41). I slutningen af opfølgningstiden var den aldersstandardiserede prævalens af T2D 39,3 % (95 % CI 33,4 – 45,4), hvilket var signifikant højere sammenlignet med den generelle italienske kvindelige population. Kvinder, der udviklede T2D, havde signifikant højere BMI, taljeomfang, faste glukose og s-insulin både ved baseline og efter opfølgningstiden sammenlignet med PCOS kvinder uden diabetes. Samtidig var disse kvinder i højere grad familiært disponeret til diabetes. PCOS blev diagnosticeret i hht. NIH kriterier.

Et retrospektivt kohortestudie⁶² fra England af 2.301 kvinder med PCOS med en gennemsnitsalder på 29.6 år (SD 9.1) ved baseline, og med et follow-up på > 12.000 person år, fandt en incidens af T2D på 3,6 per 1.000 person år. OR for prævalensen T2D hos kvinder med PCOS var mellem 1.2 og 11 sammenlignet med den almindelige engelske kvindelige population. T2D og PCOS diagnoser var meget usikre i dette studie.

I begge sidstnævnte studier mangler veldefinerede kontrolgrupper.

10.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesserede i at blive udredt for T2D, fordi uerkendt T2D medfører risiko for udvikling af sendiabetiske komplikationer. Desuden har T2D almindeligvis indflydelse på patientens livskvalitet, og ubehandlet kan sygdommen medføre øget komorbiditet og deraf følgende øget mortalitet. Der findes relevant medicinsk behandling af tilstanden.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Det er velkendt, at T2D er en risikofaktor for udvikling af CVD. Ved tidlig opsporing af T2D hos kvinder med PCOS, kan den relevante behandling iværksættes, hvorved risikoen for sendiabetiske komplikationer nedsættes. Der findes ikke litteratur, der belyser prognosen for PCOS patienter med diabetes i forhold til ikke-PCOS patienter med diabetes.
Andre overvejelser	

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

Opsporing af T2D foretages vha. måling af HbA1c > 48mmol/mol (6.5%) (ref. DES).

Ved mistanke om T2D kan patient screenes med HbA1c uanset evt. behandling med p-piller.

Når diagnosen T2D er stillet hos en PCOS patient, skal vedkommende følges i henhold til retningslinjer gældende for andre patienter med erkendt T2D.

Årlig screening anbefales hos patienter med *kendt*:

- hjertekarsygdom (fx AMI og atrieflimmer)
- hjertekar risiko score (SCORE) > 5 % og HbA1c 42-47 mmol/mol (6,0-6,4 %)
- længerevarende fast behandling med farmaka, som øger risikoen for diabetes, fx prednisolon eller antipsykotika

Øvrige undersøges med 3 års interval (Ref.DSAM 2012).

11 Systematisk tidlig opsporing for type 2 diabetes og risikofaktorer for hjerte-karsygdom CVD risikofaktorer hos postmenopausale kvinder med PCOS

11.1 Fokuseret spørgsmål 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)?

11.2 Anbefaling

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

Denne anbefaling er en udvidelse 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.

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

11.3 Baggrund for valg af spørgsmål

PCOS er associeret med insulinresistens og overvægt, som ofte er ledsaget af metaboliske forstyrrelser som glukoseintolerans, hyperinsulinæmi, abdominal fedme og T2D. Andre subkliniske risikofaktorer for CVD, som kronisk low-grade inflammation, endothelial dysfunktion, ændringer i det fibrinolytiske system, forhøjet C-reaktiv protein og øget calcifikation af koronarkarrene, er også rapporteret hos kvinder med PCOS. Derfor anbefaler mange studier og guidelines en systematisk kontrol af risikofaktorer for CVD hos kvinder med PCOS med henblik på at forebygge den eventuelle langsigtede kardiovaskulære komorbiditet og mortalitet^{39,63-65}. Øget forekomst af metabolisk syndrom er vist i flere PCOS populationer. Det er dog uafklaret, om de påviste risikofaktorer fører til øget sygelighed og/eller dødelighed hos PCOS patienter⁶⁶. Blandt postmenopausale kvinder med PCOS, som har andre risikofaktorer for T2D og CVD, vil en eventuel systematisk opsporing blive udført i henhold til programmer for disse. Arbejdsgruppen ønsker derfor at afklare, om PCOS efter menopausen er en selvstændig risikofaktor for type 2 diabetes og CVD, som i sig selv bør udløse et tilbud og tidlig opsporing med henblik på at reducere morbiditet og mortalitet.

11.4 Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik ét systematisk review⁵⁹ og 4 primære studier^{62,67-69}. Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

11.5 Gennemgang af evidens

I reviewet af Tomlinson⁵⁹ blev der inkluderet 16 case-kontrolstudier fra perioden 1985 til 2008 (n=1052 kvinder med PCOS). Formålet med reviewet var bl.a. at afdekke om PCOS er associeret med T2D og CVD. Man fandt en association mellem PCOS og risiko for T2D. Størrelsen af denne risiko blev dog ikke afklaret. Samtidig viste man en øget forekomst af surrogate risikomarkører for kardiovaskulær sygdom hos kvinder med PCOS. Ingen kontrollerede prospektive follow-up studier viser imidlertid øget forekomst af kardiovaskulære events. Forfatterne konkluderede, at den foreliggende litteratur dels ikke kunne besvare spørgsmålet og dels var af meget varierende kvalitet.

Tre af 4 primære studier med en opfølgningstid på 21 til 25 år viste, at der ikke er øget forekomst af CV events (myokardie infarkt, cerebral stroke) eller mortalitet hos kvinder med PCOS sammenlignet med personer i kontrolgruppen^{67,69,68} (ref. 12533). To af studierne er retrospektive^{67,69}. Mani et al (ref. 12146), som er et retrospektivt kohortestudie af en aldersstratificeret PCOS population (45 – > 65 år), fandt øget incidens og prævalens af T2D og CVD samt CV-relateret mortalitet blandt kvinder med PCOS sammenlignet med den lokale kvindelige population. Aldersspecifik OR for prævalens af myokardie infarkt var 2.6 (95 % CI: 1.0 – 6.3) med den højeste ratio for aldersgruppen > 65 år.

Den fundne litteratur er inkonsistent og primært retrospektiv med dertil hørende usikkerheder. Definitionen af PCOS er usikker, små populationer er inkluderet, og der er ikke tilstrækkelig lang follow-up til, at det er muligt at vurdere morbiditet og mortalitet. Der er desuden ikke justeret for overvægt, insulinresistens og T2D. Der er på nuværende tidspunkt ikke videnskabeligt velunderbyggede studier, der viser, at PCOS per se medfører øget forekomst af CVD events. Der er behov for store veldefinerede prospektive kohortestudier med veldefinerede kontrolpopulationer, der kan afklare dette yderligere.

11.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.
Værdier og præferencer	<p>Det er arbejdsgruppens vurdering, at det formentlig er et fåtal af patienter, som vil ønske at indgå i et opsporingsprogram vedr. CVD, som ikke sikkert har en konsekvens for dem.</p> <p>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 til øget komorbiditet og deraf følgende øget mortalitet. Der findes relevant medicinsk behandling af tilstanden.</p>
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Med den aktuelle viden som baggrund er det usikkert, om det har konsekvens systematisk at opspore risikofaktorer for CVD hos postmenopausale kvinder med PCOS, med mindre de har T2D eller andre risikofaktorer for CVD. Det risikeres at påføre patienten skadevirkninger ved at pålægge en unødvendig patientrolle med dertil hørende konsekvenser for patientens livskvalitet samt omkostninger for samfundet.
Andre overvejelser	

Eventuelt – Supplerende bemærkninger

Ovenstående anbefaling er baseret på konsensus mellem arbejdsgruppen, da den foreliggende litteratur er inkonklusiv. Det er uafklaret, om PCOS tilstanden forsat påvirker kvindernes helbred postmenopausalt, eller om risikofaktorer associeret med det at være postmenopausal spiller en større rolle for kvindernes helbred. Med alderen stiger vægt, abdominal adipositas, insulinresistens og forekomst af dyslipidæmi, hypertension samt kronisk vaskulær inflammation uanset diagnosticeret PCOS eller ej. Det konstateres, at der er diskrepans mellem forekomst af risikofaktorer i den fertile alder og forventet manifest CVD events postmenopausalt. Der kan med tiden opstå ny viden og dermed behov for opdatering af foreliggende anbefaling. På nuværende tidspunkt er der ikke belæg for at postmenopausale kvinder med PCOS uden risikofaktorer for CVD skal håndteres anderledes end postmenopausale kvinder uden PCOS uden risikofaktorer. Hver kvinde må vurderes individuelt i forhold til dennes CV risikoprofil.

12 Referenceliste

Angivelse af referencer efter Vancouver-systemet. Angiv hver kilde med et nummer og nummerer kilderne fortløbende. Sundhedsstyrelsen anvender referencehåndteringsprogrammet RefWorks.

- (1) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
- (2) Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9(2):58-61.
- (3) Pfeifer S.M., Kives S. Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36(1):129-152.
- (4) Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2011.
- (5) Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011;95(2):702-2.
- (6) Duijkers IJM, Klipping C. Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(3):152-60.
- (7) Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26(6):1469-77.
- (8) Nair MKC, Pappachan P, Balakrishnan S, Leena ML, George B, Russell PS. Menstrual irregularity and polycystic ovarian syndrome among adolescent girls--a 2 year follow-up study. *Indian J Pediatr* 2012;79 Suppl 1:S69-73.
- (9) Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Hum Reprod* 2010;25(12):3117-3122.
- (10) Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3786-90.
- (11) Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:76-84.

(12) **NBV: Hyperprolaktinæmi.** Dansk Endokrinologisk Selskab 2013; Available at: <http://www.endocrinology.dk/index.php/4-hypofyse-og-binyresygdomme/2-hyperprolaktinaemi>.

(13) Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(5):267-272.

(14) Glintborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril* 2004;82(6):1570-9.

(15) Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97(1):28-38.e25.

(16) Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;105(1):99-104.

(17) Lee JY, Yoon BK, Moon SY, Kim JG, Chang YS. Plasma prolactin and dehydroepiandrosterone sulfate levels in polycystic ovarian disease. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1987;13(2):215-20.

(18) Su H.-W., Chen C.-M., Chou S.-Y., Liang S.-J., Hsu C.-S., Hsu M.-I. Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: A study of mild hyperprolactinaemia. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(1):55-62.

(19) Batrinos ML, Panitsa-Fafli C, Tsiganou E, Pitoulis G, Liapi C. Contribution to the problem of hyperprolactinaemia: experience with 4,199 prolactin assays and 117 prolactinomas. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39(2):120-127.

(20) Minakami H, Abe N, Oka N, Kimura K, Tamura T, Tamada T. Prolactin release in polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Jpn* 1988;35(2):303-10.

(21) Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41(5):719-25.

(22) Ansarin H, Aziz-Jalali M, Rasi A, Soltani-Arabshahi R. Clinical presentation and etiologic factors of hirsutism in premenopausal Iranian women. *Arch Iran Med* 2007;10(1):7-13.

(23) Al-Ruhaily A, Malabu UH, Sulimani RA. Hirsutism in Saudi females of reproductive age: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2008;28(1):28-32.

(24) Batrinos ML. Extensive personal experience. Validation of prolactin levels in menstrual disorders and in prolactinomas. *Hormones* 2009;8(4):258-66.

- (25) Escobar-Morreale H. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82(6):1697-9.
- (26) Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med* 2003;21(3):295-300.
- (27) Escobar-Morreale H, Sanchon R, San Millan J,L. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):527-33.
- (28) Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2010;94(2):684-9.
- (29) Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, Tanriverdi F, Israel S, Colak R, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(2):139-43.
- (30) Glintborg D, Hermann AP, Brusgaard K, Hangaard J, Hagen C, Andersen M. Significantly higher adrenocorticotropin-stimulated cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1347-53.
- (31) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Polycystic ovary syndrome. 2009;ACOG practice bulletin; no. 108:14 p.
- (32) Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):2-6.
- (33) Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):453-62.
- (34) Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):534-543.
- (35) Soldin SJ, Soldin OP. Steroid hormone analysis by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2009;55(6):1061-1066.
- (36) Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999;13(6):394-400.

- (37) Karapanou O., Vlassopoulou B., Tzanela M., Stratigou T., Tsalidis V., Tsiro-
na S., et al. Adrenocorticotrophic hormone independent macronodular adrenal hy-
perplasia due to aberrant receptor expression: Is medical treatment always an op-
tion? *Endocr Pract* 2013;19(3):e77-e82.
- (38) Paragliola RM, Torino F, Senes P, Castellino L, Salutari V, Pontecorvi A, et
al. "Occult" ovarian Leydig cell tumor: when laboratory tells more than imaging.
Endocrine 2013.
- (39) Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dys-
function and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endo-
crinol Metab* 2005;90(8):4630-4635.
- (40) Huang G., Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and manage-
ment of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with poly-
cystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(6):512-519.
- (41) Bentley-Lewis R., Seely E., Dunaif A. Ovarian hypertension: Polycystic ovary
syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(2):433-449.
- (42) Randeva H.S., Tan B.K., Weickert M.O., Lois K., Nestler J.E., Sattar N., et al.
Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*
2012;33(5):812-841.
- (43) Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes
mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch
PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16(3):556-60.
- (44) Wild S., Pierpoint T., Jacobs H., McKeigue P. Long-term consequences of
polycystic ovary syndrome: Results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil*
2000;3(2):101-105.
- (45) Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Mion Junior D, Lage SG, Mar-
condes JAM. Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with
polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(7):1104-9.
- (46) Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, et al. Obe-
sity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41
years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic
ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol
Reprod Biol* 2005;122(2):206-212.
- (47) Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan
M, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin
resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):508-513.
- (48) Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pres-
sure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women
with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*
1996;45(5):623-629.

- (49) Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2141-2148.
- (50) Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, Lanska V, Platilova H, Zamrazil V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(5):980-984.
- (51) Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95(3):1073-11.
- (52) Akshaya KM. Study of insulin resistance, glucose tolerance and lipid profile in polycystic ovarian syndrome. *Intl J Pharma Bio Sci* 2013;4(1):B127-B132.
- (53) Rocha MP, Marcondes JAM, Barcellos CRG, Hayashida SAY, Curi DDG, da Fonseca A.M., et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(10):814-9.
- (54) Turkuoglu I, Kafkasli A, Meydanli MM, Ozyalin F, Taskapan C. Independent predictors of cardiovascular risk in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(11):915-9.
- (55) Akram T, Hasan S, Imran M, Karim A, Arslan M. Association of polycystic ovary syndrome with cardiovascular risk factors. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(1):47-53.
- (56) Phelan N, O'Connor A, Kyaw-Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Lipoprotein subclass patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with equally insulin-resistant women without PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3933-9.
- (57) Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis GB. Obesity-related lipid profile and altered insulin secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2010;46(5):474-81.
- (58) Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):165-169.
- (59) Tomlinson J, Millward A, Stenhouse E, Pinkney J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced? *Diabet Med* 2010;27(5):498-515.
- (60) Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):347-63.

- (61) Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes* 2012;61(9):2369-74.
- (62) Mani H., Levy M.J., Davies M.J., Morris D.H., Gray L.J., Bankart J., et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: A 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2013;78(6):926-934.
- (63) Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26(1):39-44.
- (64) Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009;12 Suppl 1:22-5.
- (65) Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5454-5461.
- (66) Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(10):2352-2358.
- (67) Lunde O, Tanbo T. Polycystic ovary syndrome: a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 years after ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(12):704-9.
- (68) Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brannstrom M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3794-803.
- (69) Iftikhar S., Collazo-Clavell M.L., Roger V.L., Sauver J.S., Brown R.D., Cha S., et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* 2012;70(2):74-80.

13 Bilag

Bilag 1:	Baggrund
Bilag 2:	Implementering
Bilag 3:	Monitorering
Bilag 4:	Opdatering og videre forskning
Bilag 5:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 6:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 7:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 8:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 9:	Evidensvurderinger
Bilag 10:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 11:	Forkortelser og begreber

Bilag 1: Baggrund

Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse blandt kvinder i den fertile alder med en prævalens på ca. 17 % i Danmark (PMID: 24435776 Lauritzen MP 2014). Incidensen af PCOS er stigende, og det er uvist, hvorvidt dette skyldes øget fokus, usikre og flere parallelt anvendte diagnostiske kriterier eller en stigende fedmeepidemi. Kvinder med PCOS repræsenterer en heterogen population både fænotypisk og symptomatologisk, idet PCOS er et syndrom med en samling af symptomer, hvor de enkelte symptomer kan være mere eller mindre dominerende. Herudover varierer symptomatologien igennem forskellige faser af livet (adolescens, fertil alder, menopausen).

Patogenesen for PCOS er uafklaret. PCOS menes dog at være genetisk betinget med stor indflydelse af miljø og livsstil (PMID: 12727950 Yildiz 2003) (PMID: 21735412 Moran 2011). PCOS er associeret til risikofaktorer for TD2 og kardiovaskulær sygdom, herunder insulinresistens, overvægt, abdominal fedme, hypertension og dyslipidæmi. Det er dog uafklaret, om de nævnte risikofaktorer fører til klinisk øget morbiditet og/eller mortalitet blandt kvinder med PCOS sammenlignet med kvinder uden PCOS. Ligeledes er det uafklaret, om T2D har et andet klinisk forløb hos kvinder med PCOS end hos kvinder uden PCOS. Da kvinder med PCOS er en meget heterogen befolkningsgruppe, er en entydig risikovurdering gældende for alle kvinder med PCOS vanskelig. I daglig klinisk praksis savnes der evidensbaserede retningslinjer for opsporing og opfølgning af PCOS patienter. Der findes både nationale og internationale guidelines, som anbefaler regelmæssig systematisk opfølgning af alle PCOS patienter med bl.a. blodprøver og blodtryksmåling. Det optimale opsporingsregime kendes ikke, og der er ikke konsensus mellem de enkelte retningslinjer hverken nationalt eller internationalt. Der kan stilles spørgsmålstejn ved ukritisk gennemførelse af helbredsundersøgelser af kvinder med PCOS, som ikke har risikofaktorer for CVD og uden sikker dokumentation for den langsigtede effekt af denne opsporing.

Denne retningslinje er primært målrettet speciallæger i almen medicin, og emnemæssigt er der taget udgangspunkt i, hvad den praktiserende læge i den kliniske praksis oplever som værende problematisk ved PCOS. Patienter med symptomer på PCOS vil oftest initialt henvende sig i almen praksis med forskelligartede problemstillinger såsom blødningsforstyrrelser, uønsket hårvækst, akne og fertilitetsproblemer. På grund af omfanget af PCOS og den forskelligartede fænotypiske præsentation er det væsentligt med en evidensbaseret retningslinje, der understøtter almen praksis i en ensartet diagnostik, risikovurdering og kriterier for henvisning til specialistbehandling. Retningslinjen kommer til at få betydning således, at relevante risikopatienter tilbydes relevant kontrol og behandling, og den gruppe, der ikke har et behandlingsbehov, identificeres.

Denne kliniske retningslinje er i videst mulig omfang forsøgt baseret på den bedst tilgængelig forskningsbaserede viden i relation til de rejste problemstillinger. Retningslinjen tager udgangspunkt i eksisterende guidelines, systematiske reviews samt primære studier. Under arbejdsprocessen har arbejdsgruppen erfaret, at evidensen indenfor de berørte emner generelt er indirekte og af metodisk lav kvalitet. Dette har resulteret i flere anbefalinger baseret på konsensus i arbejdsgruppen dog i al fald i lyset af den eksisterende litteratur.

*I 1990 blev National Institute of Health (NIH) kriterier (PMID:15866567) vedtaget efterfulgt af Rotterdam kriterier i 2003 (ref.161 ESHRE/ASRM 2004) og senest i 2006 blev der vedtaget endnu et sæt diagnostiske kriterier af Androgen Excess Society (AES) (PMID: 18950759 Azziz R 2009). I Europa er Rotterdam kriterier af European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) de mest anvendte.

HØRINGSVERSION

Bilag 2: Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelse af kendskab til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i sin kliniske praksis møder kvinder med PCOS og skal tage stilling til diagnostik og udredning af disse kvinder. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse har en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledning, som allerede anvendes her.

For almen praksis indebærer det eksempelvis, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for PCOS. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje. Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

På samme måde kan regionerne sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at der udformes en form for tjekliste med pakken af blodprøver, der anvendes ved udredning for PCOS. Tjeklisten kan være i form af en elektronisk pop-up funktion. Den skal være et hjælperedskab for den alment praktiserende læge til at tilbyde patienten de rigtige prøver på det rigtige tidspunkt.

De faglige selskaber er desuden en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje vil være at finde på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for pågældende speciale og med et link til den fulde version af den nationale kliniske retningslinje. Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri. Eksempelvis kan en instruks til patienten omhandle på hvilke tidspunkter under cyklus, hun skal huske at få taget hvilke blodprøver.

Implementering af national klinisk retningslinje for PCOS er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Derfor pågår der aktuelt et arbejde med at identificere og iværksætte tiltag fra nationalt niveau, som er tiltænkt at bidrage til at understøtte implementeringen.

På tidspunktet for retningslinjens udgivelse er det besluttet, at der foruden publicering af den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1 til 2 A4 ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling. Desuden publiceres i foråret 2014 en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering – som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjskassen bygger på effekt af evidens af interventioner, og den er tiltænkt at være en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

HØRINGSVERSION

Bilag 3: Monitorering

Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er vanskeligt at monitorere retningslinjens anbefalinger, både når det gælder retningslinjens anvendelse såvel som dens effekt. Dette skyldes primært to forhold, hvoraf det første omhandler, at der er stor usikkerhed på diagnosen PCOS. Det andet forhold skyldes, at der i almen praksis ikke er en kode til registrering af kvinder med PCOS. På nuværende tidspunkt registreres kvinderne under koden 'anden endokrinologisk lidelse'. Når der er så stor usikkerhed på, hvordan diagnosen stilles, og hvornår kvinderne har PCOS, og den samlede population samtidig ikke er kendt, er det vanskeligt at tolke på en eventuel udvikling. Er en øget registrering eksempelvis udtryk for øget opmærksomhed hos lægen eller patienten, eller er det faktisk fordi flere tilfælde bliver opsporet?

Arbejdsgruppen foreslår, at der udvikles en selvstændig kode til PCOS i almen praksis, sådan at disse kvinder fremadrettet kan blive registrerede. Dette vil muliggøre en samkøring af data og eksempelvis monitorering i forhold til diabetes. Dog vil der være usikkerhed på tolkning af data. Det vil desuden muliggøre, at der fremadrettet kan udvikles et datagrundlag, som eksempelvis kan anvendes til videre forskning inden for dette felt.

Evt. kan anbefaling vedr. ikke at ultralydsscanne unge kvinder under 18 år monitoreres. Det kræver dog, at der ved ultralydsscanning kodes obs for PCOS.

Bilag 4: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

Litteratursøgningen til denne retningslinje har dels afdækket områder med fravær af evidens og dels områder, hvor evidensen har en del metodiske svagheder. Kvinder med PCOS udgør en meget heterogen gruppe. Generelt mangler der en differentiering mellem subgrupper af PCOS og viden om de enkelte subgruppers risiko-profil.

Arbejdsgruppen foreslår følgende tiltag ift. videre forskning:

- Blandt de helt unge kvinder (< 18 år) er der behov mere viden om, hvordan polycystiske ovarier hos piger med PCOS kan skelnes fra polycystiske ovarier hos piger uden PCOS, både hvad angår antal af antrale follikler og ovarievolumen.
- Der er behov for mere viden om de kliniske, biokemiske og metaboliske forskelle mellem piger med og uden PCOS.
- Der er behov for forskning, som belyser subgrupper af kvinder med PCOS fænotypisk, biokemisk og metabolisk.
- At PCOS får selvstændig kode i almen praksis, så vil datafangst i almen praksis også kunne medvirke til en monitorering på området. Data herfra vil kunne samkøres med 'hvordan har du det'-undersøgelsen og andre store befolkningsundersøgelser. Dette kræver dog, at PCOS parametre indarbejdes i undersøgelsen.
- Ift. retningslinjens anbefalinger er det særligt de prognostiske spørgsmål, indenfor hvilke arbejdsgruppen vil anbefale videre forskning.
- Indføring af PCOS som selvstændig kode muliggør, at der fremadrettet kan udvikles et datagrundlag, som kan anvendes til videre forskning i forhold til størrelsen af PCOS population, T2D og CVD inden for PCOS. Den største del af patienter med PCOS findes i almen praksis samt ved praktiserende gynækologer.
- Der er behov for en national PCOS database med tilknytning til en bio-bank.
- Der er behov for metodisk stringente studier, hvad angår den absolutte risiko for T2D og CVD blandt forskellige aldersgrupper. T2D og CVD udgør to store sygdomsgrupper med stigende incidens. Ved rettidig og korrekt identifikation af patientgruppen kan man spare samfundet for de socioøkonomiske konsekvenser og ikke mindst den psykiske og fysiske stress hos den berørte patientgruppe.

Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR-metodeguide ([Link til metodehåndbog for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer](#)).

HØRINGSVERSION

Bilag 6: Fokuserede spørgsmål

Oversigt over de spørgsmål, den kliniske retningslinje svarer på.

Fokuseret spørgsmål 1

Skal kvinder < 18 år med oligo-/amenoré, med eller uden klinisk/ biokemisk hyperandrogenisme, have foretaget ultralyds-undersøgelse med henblik på diagnostik af polycystiske ovarier?

<i>Population</i>	Kvinder < 18 år med oligo-/amenoré med eller uden klinisk/ biokemisk hyperandrogenisme
<i>Intervention/indextest</i>	Ultralyd af ovarierne obs PCO
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Sikker diagnostik af PCOS (Rotterdam-kriterier) ved follow-up
<i>Outcome</i> [angiv om outcommet er vigtigt eller kritisk]	Efter fx 5 års follow-up at opgøre hvor mange af kvinderne har PCOS: Sand positive (+ PCOS) Falsk positive (falsk PCOS - overdiagnostik) Sand negativ (≠PCOS) Falsk negativ

Fokuseret spørgsmål 2

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

<i>Population</i>	Kvinder på p-piller hvor mistanke om PCOS opstår på baggrund af symptomatologi
<i>Intervention/indextest</i>	Seponering af p-piller og tidlig diagnostik
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Fortsættelse af p-piller til diagnostik er relevant (sen diagnostik)
<i>Outcome</i>	Fertilitet, CVD Skadevirkninger: Uønsket graviditet, Øget Trombose risiko

Fokuseret spørgsmål 3

Skal alle kvinder med vedvarende serum prolaktin niveau over referenceinterval henvises til endokrinologisk udredning?

<i>Population</i>	Kvinder med kliniske symptomer og vedvarende forhøjet serum prolaktin
<i>Intervention/indextest</i>	Serum prolaktin
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Test som sikkert diagnosticerer prolaktinom, MR?
<i>Outcome</i>	Diagnostisk sensitivitet og specificitet af prolaktin Pt. relevante outcomes: symptomer, livskvalitet, morbiditet

Fokuseret spørgsmål 4

Ved hvilket niveau af forhøjet 17-hydroxy progesteron (17-OHP) skal kvinder under udredning for PCOS henvises til endokrinologisk udredning?

<i>Population</i>	Kvinder med forhøjet serum 17-OHP
<i>Intervention/indextest</i>	Serum 17-OHP
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Test som sikkert stiller diagnoserne
<i>Outcome</i>	Diagnostisk sensitivitet og specificitet af 17-OHP niveau Undgå fejlbehandling på baggrund af forkert diagnose Pt. relevante outcomes: symptomer, livskvalitet, relevant behandling

Fokuseret spørgsmål 5

Ved hvilket niveau af forhøjet total testosteron skal kvinder under udredning for PCOS viderehenvises med henblik på udredning for androgenproducerende tumor?

<i>Population</i>	Kvinder under udredning for PCOS
<i>Intervention/indextest</i>	Totalt testosteron
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Sikker diagnostik af androgenproducerende tumor (dvs. test som sikkert stiller denne diagnose)
<i>Outcome</i>	Diagnostisk sensitivitet og specificitet af totalt testosteron ved androgenproducerende tumor (ovarietumor, binyrebarktumor) Pt. relevante outcomes: symptomer, livskvalitet, morbiditet Relevant behandling

Fokuseret spørgsmål 6

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for hypertension, udføres systematisk tidlig opsporing for hypertension vha blodtryksmåling?

<i>Population</i>	Kvinder med PCOS
<i>Intervention/indextest</i>	Systematisk tidlig opsporing (dvs måling af BT)
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen intervention
<i>Outcome</i>	Surrogat outcome: Hypertension Langtids studier på konsekvens af behandling af hypertension og manglende behandling. Prognostisk værdi af hypertension for CVD Patient relevante outcomes: livskvalitet, CV-morbiditet og mortalitet

Fokuseret spørgsmål 7

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for dyslipidæmi, udføres systematisk tidlig opsporing for dyslipidæmi vha lipidprofil?

<i>Population</i>	præmenopausale kvinder med PCOS
<i>Intervention/indextest</i>	Systematisk tidlig opsporing (totalt kolesterol, LDL, HDL, Triglycerider)
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen intervention
<i>Outcome</i>	(Surrogat outcome: dyslipidæmi) Langtids studier på konsekvens af behandling af dyslipidæmi og manglende behandling. Prognostisk værdi af dyslipidæmi for CVD Patient relevante outcomes: livskvalitet, CV- morbiditet og mortalitet,

Fokuseret spørgsmål 8

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte risiko faktorer udføres systematisk tidlig opsporing for type-2-diabetes?

<i>Population</i>	Præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte risikofaktorer
<i>Intervention/indextest</i>	Systematisk tidlig opsporing (Faste glucose, HbA1c, OGTT)
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen intervention
<i>Outcome</i>	Forekomst (incidens og prævalens) af T2D blandt kvinder med PCOS Stratificeret i forhold til alder og vægt Surrogate outcomes Follow-up efter 3år, 5 år og 10 år Patient relevante outcomes: livskvalitet, T2D, sendiabetiske komplikationer, CV- morbiditet og mortalitet

Fokuseret spørgsmål 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)?

<i>Population</i>	Postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS
<i>Intervention/indextest</i>	Systematisk tidlig opsporing
<i>Sammenligning/referencestandard</i>	Ingen intervention
<i>Outcome</i>	Surrogate outcomes: hypertension, dyslipidæmi, metabolisk syndrom
	Clinical outcomes: T2D
	CVD: AMI, apoplexia cerebri
	Mortalitet
	Livskvalitet

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Det giver følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede bivirkninger/komplikationer
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den*
- *Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer*

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- *Evidens af lav kvalitet*
- *Usikker effekt ved interventionen*
- *Usikre bivirkninger/komplikationer ved interventionen*
- *De utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt*
- *Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den*
- *Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.*

Stærk anbefaling imod ↓↓

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- *Evidens af høj kvalitet*
- *Den tilsigtede effekt af interventionen er lav*
- *Visse eller betydelige utilsigtede bivirkninger/ komplikationer ved interventionen*

- *Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.*
- *Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen*

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For: Det er god praksis at...

Imod: Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre søgninger: 1) en systematisk baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer og Cochrane Reviews; 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser); 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til og med oktober 2013 samt primærlitteratur, hvor der ikke er fundet sekundærlitteratur. Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Mubeena Aziz. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser vil være tilgængelige via hjemmesiden www.sundhedsstyrelsen.dk

Generelle søgetermer

Engelske: Polycystic Ovary Syndrome (MESH), ovary polycystic disease (Embase), PCO, PCOS, Stein-leventhal, ovary, ovarian, ovaries, polycystic, polycystic, multiple cyst/s, multicyst/s, polycyst/s.

Svenske: Polycystiskt ovariesyndrom, polycystiskt ovarie-syndrom, PCO, PCOS, Stein-Leventhal/s, polycystisk/t/e ovarie/r

Norske: Polycystisk ovariesyndrom, polycystisk ovarie-syndrom, PCO, PCOS, Stein-Leventhal/s, polycystisk/e ovarie/r

Danske: Polycystisk ovariesyndrom, polycystisk ovarie-syndrom, PCO, PCOS, Stein-Leventhal/s, polycystisk/e ovarie/r

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål (se søgeprotokollen for den opfølgende søgning).

Generelle inklusionskriterier

Publikations år: 2003 – juli 2013 (ældre for visse PICO-spørgsmål)

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, HTA, systematiske reviews, metaanalyser, kohorte-studier, follow-up studier, RCT

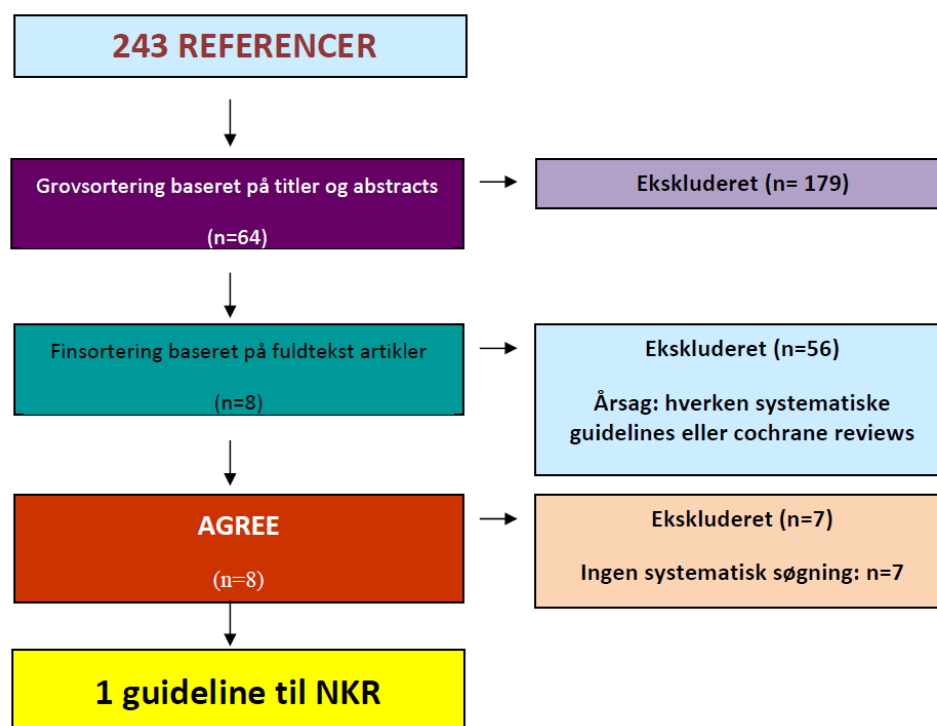
Baggrundssøgning

Den systematiske baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 22.-30. juli 2013 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, The Cochrane Library, TRIP-database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), HelseDirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Medline, Embase, Cinahl samt Netpunkt, der tilbyder de skandinaviske biblioteksdata-baser.

Endvidere er der søgt efter retningslinjer og MTV'er på hjemmesiderne for 'Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi', 'Svensk Förening för Obstetrik och Gynækologi (SFOG)', 'Norsk Gynekologisk Forening', 'European Society of Gynecology', 'International Federation of Gynecology and Obstetrics', 'The Endocrine Society' og 'The European Society of Endocrinology'.

Der blev identificeret 243 guidelines og retningslinjer, MTV'er samt Cochrane Reviews 2003-13. Kun en guideline kunne delvist bruges.

Figur 1: Baggrundssøgning: kliniske retningslinjer og cochrane reviews

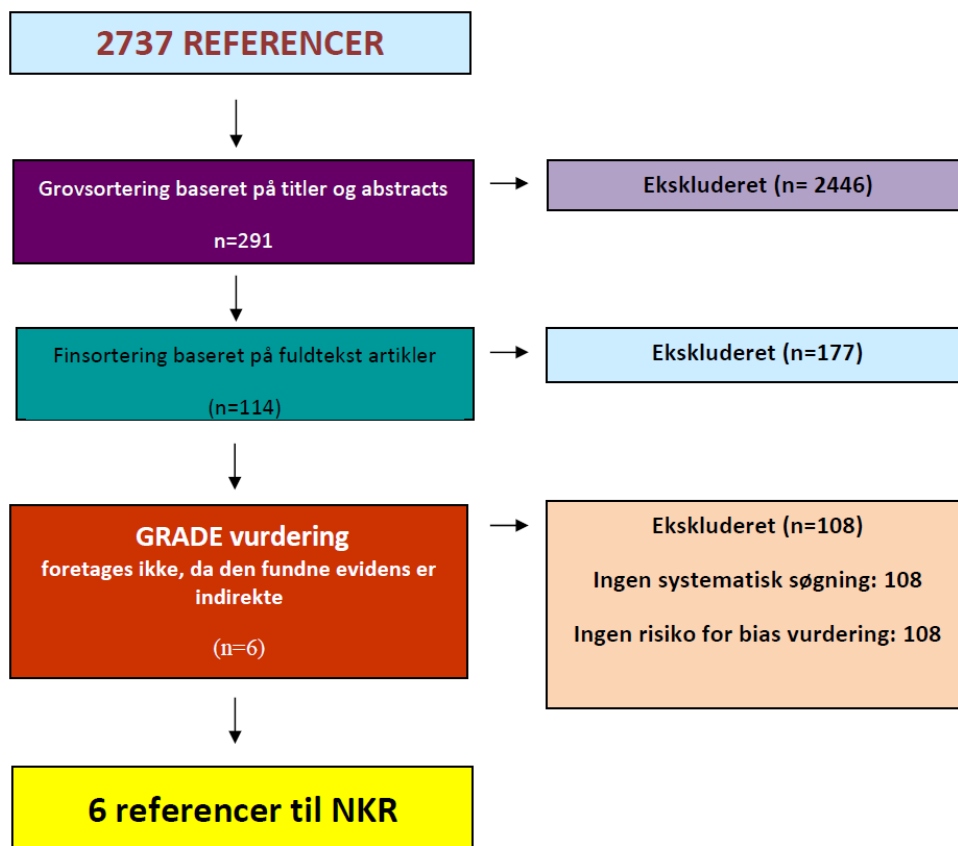


Den opfølgende søgning

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og metaanalyser blev foretaget 16.-19. oktober 2013. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase og The Cochrane Library. Inklusionsår var 1993-2013, på nær PICO 3, der var 2003-2013.

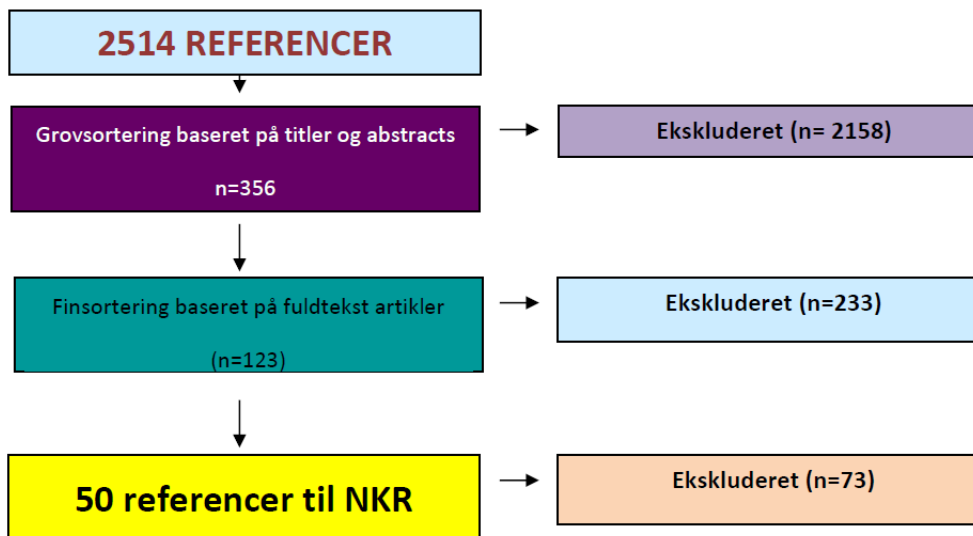
Figur 2: Sekundær litteratur: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



Søgning efter primærlitteratur

Der var derfor behov for en søgning efter primærlitteratur specifikt til hvert enkelt PICO-spørgsmål (se søgeprotokollen for detaljer). Søgningen blev foretaget 29. oktober – 22. november 2013 i Medline og Embase.

Figur 3: Primær litteratur



Bilag 9: Evidensvurderinger

Kan tilgås efter høringen.

HØRINGSVERSION

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. *NKR for Polycystisk ovariesyndrom – diagnostik og udredning* består af følgende personer:

- Ane Bonnerup Vind, formand for arbejdsgruppen, Sundhedsstyrelsen
- Anne-Lis Mikkelsen, udpeget af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
- Birgitte Bibow, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dorte Glintborg, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Jette Kolding Kristensen, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Kirstine Stochholm, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Pernille Ravn, udpeget af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
- Tine Tetzschner, udpeget af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan efter høringen tilgås her [indsæt link].

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. *NKR for Polycystisk ovariesyndrom – diagnostik og udredning* består af følgende personer:

- Ane Bonnerup Vind, formand for referencegruppen, Sundhedsstyrelsen
- Annemette Jørgensen, udpeget af Region Nordjylland
- Anne-Mette Karlsen, udpeget af Region Sjælland
- Katrine Lindeburg, udpeget af Dansk Dermatologisk Selskab
- Mai-Britt Andreassen, udpeget af PCO-foreningen
- Marianne Andersen, udpeget af Region Syddanmark

- Nina la Cour Freiesleben, udpeget af Dansk Fertilitetsselskab
- Steen Vestergaard-Madsen, udpeget af Region Midtjylland
- Sven Olaf Skouby, udpeget af Region Hovedstaden
- Sven Erik Bukholt, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Susan Colding, udpeget af Danske Regioner

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Malene Kristine Nielsen, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Mubeena Aziz, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Britta Tendal, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for Polycystisk ovariesyndrom – diagnostik og udredning har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Brancheorganisationen for Privathospitaler og Klinikker
- Dansk Dermatologisk Selskab
- Dansk Selskab for Biokemi
- Dansk Cardiologisk Selskab
- Dansk Endokrinologisk Selskab
- Dansk Fertilitetsselskab
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Klinisk Ernæring
- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Dansk Sygepleje Selskab
- Danske Regioner
- Diabetesforeningen
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- PCO Foreningen

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Knut Borch-Johnsen, Vicedirektør, Holbæk Sygehus
- Eszter Vanky, Professor, Department of Laboratory Medicine, Children's and Women's Health Norwegian University of Science and Technology, Trondheim Norway

Bilag 11: Forkortelser og begreber

Amenore	Udebleven menstruation i 6 måneder
Androgenproducerende tumor	Tumor der producerer mandlige kønshormoner
BT	Blodtryk
CVD	Kardiovaskulær sygdom: hjertekarsygdom
Dobbelt heterozygot	Når man bærer to forskellige genmutationer på to separate gen-loci
Dyslipidæmi	Forhøjet kolesterol i blodet
Evidens	Forskningsresultater, der enten søger at understøtte eller modbevise en given hypotese
Homozygot	Når man bærer to ens udgaver af et givet gen (en fra hvert forælder)
Hyperandrogenisme	Når man har forhøjet niveau af mandligt kønshormon og/eller har symptomer som akne, uønsket hårvækst af mandlig karakter, affald af hovedhår.
Idiopatisk hirsutisme	Øget behåring af mandlig karakter uden der kan påvises specifik årsag, kan for eksempel være familiært betinget.
IR	Insulinresistens: når kroppens celler har nedsat følsomhed for insulin og som kompensation producerer bugspytkirtlen øget mængde af insulin
NCAH	Non-klassisk binyrebark hyperplasi
NPV	Negativ prædiktiv værdi Sandsynligheden for sandt rask givet test-negativ, dvs en tests evne til korrekt at udpege raske
NIH	National Institute of Health
Oligomenore	Når længden af menstruations cyklus er > 35 dage
PPV	Positiv prædiktiv værdi Sandsynligheden for sandt syg givet test-positiv, dvs en tests evne til korrekt at udpege syge
PCOS	Polycystisk ovarie syndrom

Sensitivitet	Udtryk for en undersøgelses evne til at finde de syge personer korrekt. Hvis en undersøgelse har høj sensitivitet vil kun få syge fejlagtigt blive klassificeret som raske
Specificitet	Udtryk for en undersøgelses evne til at finde de raske personer korrekt. Hvis en undersøgelse har høj specificitet vil kun få raske fejlagtigt blive klassificeret som syge
T2D	Type-2-diabetes

HØRINGSVERSION