



Polycystisk ovariesyndrom – diagnostik og risikovurdering



National klinisk retningslinje



© Sundhedsstyrelsen, 2017. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.1

Versionsdato:

Format: PDF

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-307-3

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67, 2300 København S

nrsekretariat@sst.dk

+4572227400

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

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, således at borgere og patienter også kan 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.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-307-3

Version: 1.1

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning.....	9
2 - Indledning.....	11
3 - Ultrasonisk diagnostik af polycystiske ovarier hos yngre kvinder.....	13
4 - Betydning af tidlig diagnostik af PCOS	16
5 - Forhøjet serum prolaktin hos kvinder under udredning for PCOS	18
6 - Forhøjet serum 17-hydroxyprogesteron hos kvinder under udredning for PCOS	21
7 - Forhøjet niveau af testosteron hos kvinder under udredning for PCOS	25
8 - Systematisk tidlig opsporing af hypertension	28
9 - Systematisk tidlig opsporing af dyslipidæmi	30
10 - Systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus	33
11 - Systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom hos postmenopausale kvinder.....	36
12 - Baggrund.....	39
13 - Implementering.....	40
14 - Monitorering	41
15 - Opdatering og videre forskning.....	42
16 - Beskrivelse af anvendt metode.....	43
17 - Fokuserede spørgsmål	44
18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	47
19 - Søgestrategi.....	49
20 - Evidensvurderinger.....	59
21 - Arbejdsgruppen og referencegruppen	61
22 - Ordliste.....	64
23 - Referencer.....	65
Referencer	71

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Ultrasonisk diagnostik af polycystiske ovarier hos yngre kvinder

God praksis (konsensus)

Anbefaling

Det er god praksis at undlade rutinemæssig ultralydsskanning af yngre kvinder under 18 år med oligo-/amenoré for at opspore PCOS.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark:

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Arbejdsgruppen vurderer, at systematisk udredning for PCOS først er hensigtsmæssig 2 år efter menarchen. Ved rutinemæssig brug af UL af ovarier hos yngre kvinder under 18 år er der risiko for overdiagnostik.

Ved primær amenoré eller afvigende pubertetsudvikling foretages udredning i henhold til specifikke retningslinjer for disse tilstande. Dette gælder også ved mistanke om anatomiske deformiteter/anomalier, polyp, graviditet eller tumor.

4 - Betydning af tidlig diagnostik af PCOS

God praksis (konsensus)

Anbefaling

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at pausere p-piller alene med henblik på at stille diagnosen PCOS. Tidlig diagnostik synes ikke at have betydning for kvindernes prognose med hensyn til fertilitet og risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

PCOS er en udelukkelsesdiagnose, hvor andre årsager til patientens symptomer skal udelukkes, før diagnosen kan stilles. Dette kan være mistanke om thyreoidealidelse, prolaktinom, ovarie- eller binyrebarktumor. Ved kraftig hirsutisme bør androgenproducerende tumor udelukkes. I disse tilfælde bør kvinden udredes på trods af aktuel p-pillebehandling.

Er en kvinde på eget initiativ ophørt med brug af p-piller og ønsker udredning for PCOS, kan udredning gennemføres. Hvis kvinden inden ophør af p-piller rådfører sig med egen læge herom, er det arbejdsgruppens vurdering, at det er god praksis at fraråde ophør med henvisning til de risici, der kan være forbundet hermed.

Hvis seponering af p-piller alligevel vælges, bør p-pille pausen være af mindst 3 måneders varighed før blodprøvetagning.

5 - Forhøjet serum prolaktin hos kvinder under udredning for PCOS

God praksis (konsensus)

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

Prolaktin bør måles hos kvinder under udredning for PCOS. Koncentration af prolaktin øges under stress og søvn. Det er derfor vigtigt, at blodprøven tages mindst 2 timer efter opvågning, uden forudgående stress og efter stabil nattesøvn.

Målemetode, måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium, hvorfor klinikerne må være opmærksom på dette.

Makroprolaktin udgøres af højmolekylære komplekser af prolaktin med lille eller ingen biologisk aktivitet. Makroprolaktin kan derfor medføre falsk forhøjet prolaktin.

Makroprolaktinæmi bør udelukkes, så det sikres, at der er tale om reelt forhøjet prolaktin. Afhængigt af lokale laboratorieforhold foregår fortolkningen af dette i endokrinologisk regi. I et tilfældigt udvalg af blodprøver, hvor man finder forhøjet prolaktin, skyldes det makroprolaktin i 25 % af tilfældene 12,13.

Der kan også være farmakologiske årsager til hyperprolaktinæmi, som eksempelvis psykofarmaka og antiemetika.

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

Stærk anbefaling

Henvis til endokrinologisk udredning på mistanke om non-klassisk adrenal hyperplasi (NACH) ved vedvarende forhøjet serum 17-hydroxyprogesteron.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

17-OHP bør måles hos kvinder under udredning for PCOS. Måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium.

Niveauet af 17-OHP er svingende gennem menstruationscyklus. Prøven bør om muligt tages i follikulær fase. Øvre normalgrænse for 17-OHP i lutealfase er ved mange assays 12 nmol/l. Hos kvinder med uregelmæssig cyklus vil det ofte være vanskeligt at sikre et 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.

Prævalens af NCAH er varierende og afhænger af etnicitet og geografi. NCAH er særligt hyppigt forekommende blandt kvinder fra middelhavslandene og Sydeuropa 27. Det betyder, at man for disse patienter bør overveje henvisning ved lavere værdier af 17-OHP.

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

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at henvise til endokrinologisk eller gynækologisk udredning for androgenproducerende tumor i ovarie eller binyre eller enzymdefekt ved vedvarende forhøjet total testosteron svarende til to gange øvre referenceinterval. Dette gælder også ved pludseligt indsættende eller hurtigt progredierende androgene symptomer.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

S-testosteron bør måles hos kvinder under udredning for PCOS. Måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium.

Ved forhøjet total testosteron gentages blodprøven. Om muligt måles testosteron om formiddagen i follikulærfasen af menstruationscyklus, da niveauet varierer gennem cyklus. Ved amenoré eller bestyrket klinisk mistanke om androgenproducerende tumor, hvor hurtig diagnostik er vigtig, tages prøven på et vilkårligt tidspunkt.

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 er bestyrket klinisk og/eller biokemisk mistanke om androgenproducerende tumor, skal patienten henvises umiddelbart.

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 kønshormonbindende globulin (SHBG). Ved PCOS betragtes en lav koncentration af SHBG ofte som udtryk for insulinresistens. Desuden er det vigtigt at anvende den korrekte målemetode til måling af testosteron. Søjlekromatografi efterfulgt af tandem massespektrometri betragtes som guldstandard 36,37. I nogle laboratorier anvendes assays til måling af androgener, hvorved flere steroidhormoner fejlagtigt måles samtidigt, hvilket medfører en overestimering af testosteronniveauet.

8 - Systematisk tidlig opsporing af hypertension

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade at udføre systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulær sygdom ved hjælp af gentaget blodtryksmåling blandt præmenopausale kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

Arbejdsgruppen har vurderet, at PCOS ikke bør medføre systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulær sygdom. Ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom skal kvinder med PCOS, i lighed med kvinder uden PCOS, følges i henhold til gældende retningslinjer.

9 - Systematisk tidlig opsporing af dyslipidæmi

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade at udføre systematisk tidlig opsporing af dyslipidæmi ved hjælp af gentaget lipidmåling blandt præmenopausale kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

Arbejdsgruppen har vurderet, at PCOS alene ikke bør medføre tilbud om systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulær sygdom. Ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom skal kvinder med PCOS, i lighed med kvinder uden PCOS, følges i henhold til gældende retningslinjer.

10 - Systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde præmenopausale kvinder med PCOS systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark:

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Opsporingen foreslås påbegyndt, når diagnosen PCOS stilles, og herefter gentaget med 3 års intervaller. Opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus foretages ved måling af HbA1c > 48mmol/mol (6.5 %) [85].

Når diagnosen Type 2 Diabetes Mellitus er stillet hos en kvinde med PCOS, skal vedkommende følges i henhold til retningslinjer gældende for andre patienter med erkendt Type 2 Diabetes Mellitus.

Ved mistanke om Type 2 Diabetes Mellitus kan patienten screenes med HbA1c uanset evt. behandling med p-piller.

Ved tilstedeværelsen af andre risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus foretages opsporing gentaget med hyppigere intervaller og i overensstemmelse med retningslinjer for disse [86].

11 - Systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom hos postmenopausale kvinder

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus.

Denne anbefaling er en udvidelse af anbefalingen til det fokuserede spørgsmål 5. Arbejdsgruppen foreslår det samme opsporingsprogram for postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS som hos præmenopausale kvinder med PCOS, da risikoen for Type 2 Diabetes Mellitus øges med stigende alder.

Det er god praksis at undlade rutinemæssig systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulære risikofaktorer som hypertension og dyslipidæmi hos postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Remark: *Praktiske råd og særlige patientovervejelser*

Målemetoderne er beskrevet i de fokuserede spørgsmål 6, 7 og 8. Anbefalingen omhandler således ikke den basale udredning, herunder afklaring af risikofaktorer, som vil finde sted indledningsvist.

12 - Baggrund

13 - Implementering

14 - Monitorering

15 - Opdatering og videre forskning

16 - Beskrivelse af anvendt metode

17 - Fokuserede spørgsmål

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

19 - Søgestrategi

20 - Evidensvurderinger

21 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

22 - Ordliste

23 - Referencer

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

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

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

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.

Nøgleinformationer: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org>

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2 - Indledning

Formål

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

Afgrænsning af patientgruppe

Patientgruppen for den nationale kliniske retningslinje er kvinder med PCOS. Definitionen af PCOS er givet ved de internationalt anerkendte Rotterdam kriterier¹:

- Uregelmæssige menstruationer (oligo- eller amenoré) som følge af udebleven ægløsning (anovulation)
- Klinisk og/eller biokemisk hyperandrogenisme
- Polycystiske ovarier (PCO) 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, idet andre hormonsygdomme, som fx thyreoidealidelser, hyperprolaktinæmi, non-klassisk adrenal hyperplasi (NCAH), androgenproducerende tumor eller præmaturo 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.

Målgruppe/brugere

Den primære målgruppe for den nationale kliniske retningslinje er praktiserende speciallæger i almen medicin. Kvinder med symptomer på PCOS vil oftest initialt henvende sig her. Retningslinjen er desuden relevant for andre faggrupper og tilgrænsende specialer, herunder det endokrinologiske og gynækologiske speciale.

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

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger. Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Prioriteringen er baseret på hvad, der i den kliniske praksis opleves som særligt problematisk i forhold til diagnostik og udredning af kvinder med PCOS.

Problemstillingerne - som er de valgte punktnedslag i diagnostik og risikovurdering af følgekomplicationer - har arbejdsgruppen formuleret som såkaldte fokuserede spørgsmål. Retningslinjen er opbygget således, at:

- De fokuserede spørgsmål 1 og 2 omhandler diagnostik og tidlig opsporing
- De fokuserede spørgsmål 3, 4 og 5 omhandler differentialdiagnostik og faglige kriterier for henvisning til specialiseret udredning
- De fokuserede spørgsmål 6, 7, 8 og 9 omhandler opsporing af risikofaktorer hos kvinder med PCOS

For oversigt over de enkelte fokuserede spørgsmål, se afsnit "Fokuserede spørgsmål".

Arbejdsgruppen vurderede ved arbejdets påbegyndelse og forud for litteratursøgningen, at ovennævnte problemstillinger var de væsentligste at søge svar på i litteraturen. Litteraturgennemgangen viste imidlertid, at evidensgrundlaget for de enkelte spørgsmål er yderst sparsomt. Arbejdsgruppen har vurderet, at det på trods heraf er vigtigt og nødvendigt at give kvalificerede bud på svar til de stillede spørgsmål. Derfor er anbefalingerne udtryk for konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer, og de er i videst muligt omfang underbygget af indirekte evidens. Indirekte evidens betyder, at den fundne evidens ikke giver mulighed for at svare direkte på det fokuserede spørgsmål. Dette gælder gennemgående for de fokuserede spørgsmål, undtaget for fokuseret spørgsmål nr. 4.

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 afsnittet "Arbejdsgruppe og referencegruppe".

Rationale for ikke at opdatere i 2017

SST har på baggrund af tilbagemeldinger fra faglige selskaber besluttet ikke at opdatere retningslinjen i 2017. Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år.

3 - Ultrasonisk diagnostik af polycystiske ovarier hos yngre kvinder

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 (PCO)?

Baggrund for valg af spørgsmål

Rotterdamkriterierne, uregelmæssige menstruationer, hyperandrogenisme og PCO, er omdiskuterede i forhold til diagnostik af PCOS hos yngre kvinder. Det skyldes, at der er overlap mellem det diagnostiske kriterium PCO og normale fysiologiske forandringer af yngre kvinders ovarier i puberteten [1]. Således er PCO normalt forekommende hos yngre kvinder. Desuden er uregelmæssige menstruationscykli hyppigt forekommende op til flere år efter menarchen. Det første år efter menarch er 85 % af cykli anovulatoriske, og 3 år efter menarchen er op til 59 % fortsat anovulatoriske [2]. Tillige ses relativ hyperandrogenisme inklusiv akne som en normal variation af puberteten [3].

Normal fysiologisk forekomst af uregelmæssige menstruationscykli og relativ hyperandrogenisme blandt yngre kvinder kan ved samtidig påvisning af PCO ved UL give risiko for overdiagnostik af PCOS. Derfor ønskede arbejdsgruppen at afklare værdien af rutinemæssig UL af ovarier ved mistanke om PCOS hos i øvrigt raske kvinder under 18 år.

Anbefaling

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade rutinemæssig ultralydsskanning af yngre kvinder under 18 år med oligo-/amenoré for at opspore PCOS.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Arbejdsgruppen vurderer, at systematisk udredning for PCOS først er hensigtsmæssig 2 år efter menarchen. Ved rutinemæssig brug af UL af ovarier hos yngre kvinder under 18 år er der risiko for overdiagnostik.

Ved primær amenoré eller afvigende pubertetsudvikling foretages udredning i henhold til specifikke retningslinjer for disse tilstande. Dette gælder også ved mistanke om anatomiske deformiteter/anomalier, polyp, graviditet eller tumor.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

En forveksling af normal fysiologi og PCOS kan føre til unødvendig sygeliggørelse og bekymring hos patienten. Uanset om der er tale om normale fysiologiske forandringer eller PCOS vil rådgivning og behandling af kvinder under 18 år være den samme.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste yngre kvinder vil foretrække at vente med at blive udredt for PCOS på grund af risikoen for at få stillet en falsk diagnose ud fra kriteriet om PCO ved UL.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Kvinder under 18 år med oligo-/amenoré med eller uden klinisk/ bio-kemisk hyperandrogenisme
Intervention: Ultralyd af ovarierne obs PCO
Sammenligning: Sikker diagnostik af PCOS (Rotterdam-kriterier) ved follow-up

Sammenfatning

Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik én guideline [4] og fem primære studier [5-9]. Der blev ikke identificeret referencer, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer. Anbefalingen støttes af den fundne indirekte evidens, der omhandler forekomsten af PCO blandt unge kvinder generelt.

Gennemgang af evidens

Den fundne guideline [4] indeholdt ikke referencer, der kunne besvare spørgsmålet.

De identificerede primærstudier viser en høj forekomst af PCO ved UL af ovarier hos yngre, raske kvinder under 18 år. De belyser også, hvordan forekomsten af PCO hos kvinder ændrer sig over tid. Omkring menarchen tiltager antallet af antrale follikler og størrelsen af ovariet. Derfor vil mange yngre kvinder, inkl. de regelmæssigt menstruerende, have PCO [10,11].

Flere studier viser, at op til 70 % af de yngre raske kvinder har PCO [9].

Et dansk kohortestudie, som inkluderede raske yngre kvinder i aldersgruppen 19,5 år til 21 år (n=154), fandt, at 68 % (95 % CI: 60 – 74) havde PCO [9]. I studiet indgik både brugere og ikke brugere af p-piller. Derfor 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 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 til 33 % i aldersgruppen 38 år til 40 år. De fleste kvinder med PCO havde regelmæssige menstruationscykli [6].

Et chilensk kohortestudie (n=20) viste, at 40 % af raske kvinder havde PCO to år efter menarchen. Efter yderligere 2 år var der et lille fald til 33 % [5]. PCO var ikke associeret med 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 %). Kun ca. halvdelen havde fortsat menstruationsforstyrrelser [8].

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 kriterierne [7].

På baggrund af de fundne studier fremgår det, at PCO er hyppigt forekommende hos yngre kvinder. Dette såvel hos kvinder med som uden regelmæssige menstruationscykli. PCO er således et uspecifikt fund hos kvinder under 18 år, som medfører risiko for overdiagnostik af PCOS.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

4 - Betydning af tidlig diagnostik af PCOS

Fokuseret spørgsmål 2: Skal man seponere p-piller hos kvinder, hvor der er mistanke om PCOS, for at foretage tidlig diagnostik af hensyn til senere fertilitet og med henblik på vurdering af risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom?

Baggrund for valg af spørgsmål

Praktiserende speciallæger i almen medicin og speciallæger i gynækologi erfarer i stigende grad, at yngre kvinder i velfungerende p-pillebehandling 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 derfor at afklare, hvorvidt seponering af p-piller med henblik på tidlig diagnostik af PCOS har betydning for kvindernes prognose med hensyn til fertilitet og risiko for kardiovaskulær sygdom.

Anbefaling

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at pausere p-piller alene med henblik på at stille diagnosen PCOS. Tidlig diagnostik synes ikke at have betydning for kvindernes prognose med hensyn til fertilitet og risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

PCOS er en udelukkelsesdiagnose, hvor andre årsager til patientens symptomer skal udelukkes, før diagnosen kan stilles. Dette kan være mistanke om thyreoidealidelse, prolaktinom, ovarie- eller binyrebarktumor. Ved kraftig hirsutisme bør androgenproducerende tumor udelukkes. I disse tilfælde bør kvinden udredes på trods af aktuel p-pillebehandling.

Er en kvinde på eget initiativ ophørt med brug af p-piller og ønsker udredning for PCOS, kan udredning gennemføres. Hvis kvinden inden ophør af p-piller rådfører sig med egen læge herom, er det arbejdsgruppens vurdering, at det er god praksis at fraråde ophør med henvisning til de risici, der kan være forbundet hermed.

Hvis seponering af p-piller alligevel vælges, bør p-pille pausen være af mindst 3 måneders varighed før blodprøvetagning.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Behandlingen vil ofte være den samme uanset diagnosetidspunkt, nemlig p-piller og/eller livsstilsintervention. Derfor vil effekten af tidlig diagnostik være beskeden. I forebyggelsesøjemed kan tidlig diagnostik have den fordel, at der også kan ske en tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus. Ved diagnosticeret PCOS og yderligere risikofaktorer for udvikling af Type 2 Diabetes Mellitus, kan patienten være mere motiveret for motion, diæt og vægttab.

Tidlig diagnostik kan have betydning for den enkelte kvindes planlægning af graviditet. Det vurderes ikke, at tidlig diagnostik af PCOS ændrer kvindens fertilitetsprognose.

En pausering af p-piller med henblik på tidlig diagnostik kan være forbundet med uønsket graviditet, og tromboserisiko ved genoptagelse af p-pille-behandlingen. Ved ophør af p-piller kan kvinden risikere recidiv af PCOS symptomer i form af blødningsforstyrrelser, akne, hårtab og abdominal fedme.

På denne baggrund har arbejdsgruppen vurderet, at de potentielle skadevirkninger ved pausering af p-piller med henblik på

tidlig diagnostik, herunder uønsket graviditet, øget tromboserisiko og recidiv af symptomer, er større end de positive effekter ved tidlig diagnostik.

Kvaliteten af evidensen

Der findes ikke evidens for anbefalingen, hvorfor den bygger på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at værdier og præferencer ikke vil være entydige, idet nogle kvinder vil foretrække at få stillet en diagnose tidligt, mens andre vil foretrække at blive udredt på et senere tidspunkt.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Kvinder i p-pille behandling hvor mistanke om PCOS opstår på baggrund af symptomatologi

Intervention: Seponering af p-piller og tidlig diagnostik

Sammenligning: Fortsættelse af p-piller til diagnostik er relevant (sen diagnostik)

Sammenfatning

Litteratur

Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Derfor er anbefalingen baseret på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer. Anbefalingen støttes af litteraturgennemgangen vedrørende de fokuserede spørgsmål, der omhandler risikovurdering. Dette gælder de fokuserede spørgsmål 6, 7, 8 og 9.

Gennemgang af evidens

Der blev ikke identificeret studier, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål, hverken hvad angår fertilitet eller risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

5 - Forhøjet serum prolaktin hos kvinder under udredning for PCOS

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 øvre grænse i referenceintervallet.

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Hyperprolaktinæmi er en eksklusionsdiagnose til PCOS. Behandling og prognose ved hyperprolaktinæmi som følge af hypofysetumor er væsentligt forskellig fra PCOS. Derfor skal eventuel hyperprolaktinæmi diagnosticeres og behandles, før diagnosen PCOS kan stilles.

Det har været foreslået, at mild til moderat hyperprolaktinæmi kan være en manifestation af PCOS. Arbejdsgruppen ønskede derfor at afklare, hvorvidt dette er tilfældet, eller om patienter med vedvarende forhøjet serum prolaktin altid skal henvises til udredning for mulig hypofysetumor.

God praksis (konsensus)

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Prolaktin bør måles hos kvinder under udredning for PCOS. Koncentration af prolaktin øges under stress og søvn. Det er derfor vigtigt, at blodprøven tages mindst 2 timer efter opvågning, uden forudgående stress og efter stabil nattesøvn.

Målemetode, måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium, hvorfor klinikerer må være opmærksom på dette.

Makroprolaktin udgøres af højmolekylære komplekser af prolaktin med lille eller ingen biologisk aktivitet. Makroprolaktin kan derfor medføre falsk forhøjet prolaktin.

Makroprolaktinæmi bør udelukkes, så det sikres, at der er tale om reelt forhøjet prolaktin. Afhængigt af lokale laboratorieforhold foregår fortolkningen af dette i endokrinologisk regi. I et tilfældigt udvalg af blodprøver, hvor man finder forhøjet prolaktin, skyldes det makroprolaktin i 25 % af tilfældene 12,13.

Der kan også være farmakologiske årsager til hyperprolaktinæmi, som eksempelvis psykofarmaka og antiemetika.

Praktiske Oplysninger

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Behandlingen af hyperprolaktinæmi og prolaktinom adskiller sig væsentligt fra behandlingen af PCOS. Arbejdsgruppen vurderer, at de potentielle skadevirkninger ved at overse en tumor er vidtrækkende og alvorlige. Som følge heraf anbefales henvisning til udredning uanset graden af hyperprolaktinæmi.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste kvinder vil have de samme præferencer, hvis mistanken om prolaktinom opstår. Der findes god medicinsk behandling af tilstanden, og tilhørende symptomer kan ubehandlet have negative konsekvenser for den oplevede livskvalitet.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Kvinder med kliniske symptomer og vedvarende forhøjet serum prolaktin
Intervention: Serum prolaktin
Sammenligning: Test som sikkert diagnosticerer prolaktinom, MR.

Sammenfatning

Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik 6 case-kontrol studier [17-22] og 4 tværsnitsstudier [15,23-25]. 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.

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 til 43 år. Tre af studierne fandt ingen forskel på prolaktinniveauet blandt PCOS patienter og kontrolgruppen [17,18,21].

I et studie havde 16 % af 82 kvinder med PCOS forhøjet prolaktin. I alle tilfælde var dette dog forklaret ved andre tilstande end PCOS [17].

To ældre studier fandt øget forekomst af forhøjet prolaktin blandt kvinder med PCOS (hvh. 22,5 % og 16,3 %) sammenlignet med kontrolgruppen. Definitionen af PCOS var dog meget usikker [19], og ingen af studierne havde verificeret de forhøjede niveauer af prolaktin eller taget højde for makroprolaktinæmi [22].

I et ældre, ukontrolleret kohortestudie havde 17 % (26/150) af kvinderne med PCOS forhøjet prolaktin [23]. Hyperprolaktinæmien blev verificeret, og 4 % (6/150) af patienterne havde prolaktinom. Kvinder med PCOS og med eller uden hyperprolaktinæmi lignede hinanden klinisk. Endokrinologisk adskilte de sig fra hinanden 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 til 3 % og en prævalens af prolaktinom på 0,3 til 2 %. Dette gjaldt også ved kun let forhøjet prolaktin (657- 1039 mIU/l) [15,20,24-26]. Blandt de kvinder, der henvendte sig med idiopatisk hirsutisme, havde kun 1 % forhøjet prolaktin, og ingen havde prolaktinom. Forfatterne anbefaler gentagelse af prøven og udelukkelse af makroprolaktinæmi ved værdier mellem 424 og 636 mIU/l og videre udredning ved prolaktin > 636 mIU/l [20,26].

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, at der konkluderes, 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 prolaktin er uafklaret.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

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

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)?

Med vedvarende forstås, at der ved to uafhængige målinger er fundet serum 17- OHP, som ligger højere end den øvre grænse i referenceintervallet.

NCAH er en udelukkelsesdiagnose til PCOS. Det er imidlertid vanskeligt at skelne mellem PCOS og NCAH ud fra kliniske symptomer, da begge tilstande er karakteriseret ved hyperandrogenisme og/eller ovulatorisk dysfunktion.

Forekomsten af NCAH i en dansk kvindelig population er rapporteret til 0,6 % [15]. Behandling af og prognose for NCAH og PCOS er forskellig. NCAH skyldes autosomal recessiv sygdom med mutationer i 21-hydroxylase genet (CYP21) [28]. Kliniske symptomer ses ved dobbelt-heterozygot mutation, der påvirker begge alleler af CYP21 [29]. NCAH giver forhøjet 17-OHP. PCOS kan også give let forhøjede værdier af 17-OHP på grund af adrenal og ovariel hyperaktivitet [29,30]. 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 [28,31]. Ved positiv ACTH stimulationstest bør NCAH diagnosen bekræftes ved gen-test [28,31].

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.

Stærk anbefaling

Henvis til endokrinologisk udredning på mistanke om non-klassisk adrenal hyperplasi (NACH) ved vedvarende forhøjet serum 17-hydroxyprogesteron.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

17-OHP bør måles hos kvinder under udredning for PCOS. Måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium.

Niveauet af 17-OHP er svingende gennem menstruationscyklus. Prøven bør om muligt tages i follikulær fase. Øvre normalgrænse for 17-OHP i lutealfase er ved mange assays 12 nmol/l. Hos kvinder med uregelmæssig cyklus vil det ofte være vanskeligt at sikre et 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.

Prævalens af NCAH er varierende og afhænger af etnicitet og geografi. NCAH er særligt hyppigt forekommende blandt kvinder fra middelhavslandene og Sydeuropa 27 . Det betyder, at man for disse patienter bør overveje henvisning ved lavere værdier af 17-OHP.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Behandling af NCAH adskiller sig væsentligt fra behandlingen af PCOS.

NCAH kan have betydning for kvindens livskvalitet, tilstanden kan behandles effektivt, og der kan udføres genetisk udredning med henblik på at kunne udføre prænatal diagnostik i forhold til den alvorlige tilstand klassisk adrenal hyperplasi.

Arbejdsgruppen vurderer, at de potentielle skadevirkninger af at overse en tilstand som NCAH er vidtrækkende og alvorlige.

Da NCAH er sjældent forekommende skal mange kvinder undersøges for at finde få syge.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens til udpegning af en sand tærskelværdi. Vurderingen af de inkluderede studier gav samlet et evidensgrundlag af lav kvalitet. Der er få events af NCAH, hvorfor estimerne 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 estimer.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste kvinder vil have samme præferencer, hvis mistanken om NCAH opstår.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Kvinder med forhøjet serum 17-OPH

Intervention: Serum 17-OPH

Sammenligning: Test som stiller diagnosen

Sammenfatning

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 32-34.

Gennemgang af evidens

De fundne studier har lav risiko for bias. I studierne sammenlignes basal 17-OHP med ACTH-stimulationstest, som betragtes som guldstandard i forhold til at stille diagnosen NCAH.

Nogle af studierne konfirmerer ydermere diagnosen NCAH ved gen-test, og der synes at være god overensstemmelse mellem ACTHstimulationstest og mutationer påvist i CYP21 genet 35.

Der er dog kun få studier med få events, og det samlede 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 af 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 94 %, PPV 24 % og NPV 100 %)
- 9,2 nmol/l (3,03 ng/ml) (sensitivitet 66,7 % og specificitet 98,9 %, PPV 57 % og NPV 99 %) 32.

Forfatterne bag det spanske studie valgte at foreslå et cut-off på 6 nmol/l, 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, hvilket gav en sensitivitet på 100 %, specificitet 81 %, PPV 10 % og NPV 100 % 33 (se tabel 4).

Disse to studier, fra lande med en højere prævalens af NCAH end i Danmark (Spanien og Tyrkiet), viser således, at et forholdsvist lavt cut-off niveau på 5- 6 nmol/l giver en høj sikkerhed for et sandt negativt resultat (høj NPV). Konsekvensen er, at forholdsvis mange kvinder (10-24 %) sendes til videre udredning.

I det eneste danske studie fandt man blandt raske kontroller en øvre grænseværdi for 17-OHP på 12 nmol/l 34 (se tabel 5). Grænseværdien på 12 nmol/L gav alligevel høje værdier, hhv. sensitivitet på 100 %, specificitet på 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 en tredjedel af prævalensen i Spanien og Tyrkiet 34. 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.

I nedenstående tabeller refereres data fra de ovennævnte studier. Se i øvrigt afsnit "Opdatering og videre forskning".

I tabel 1 til 3 refereres data fra det spanske studie (prævalens 2,2 %) (32).

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

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

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

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

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

	Positiv ACTH-stimulationstest	Negativ ACTH-stimulationstest	
17-OHP > 9,2 nmol/l	4	16	21 PPV = 17%
17-OHP < 9,2 nmol/l	2	248	249 NPV = 100%
	6 Sensitivitet= 67 %	264 Specifitet = 99 %	270

I Tabel 4 refereres data fra det tyrkiske studie (prævalens 2,1 %) (33)

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

	Positiv ACTH-stimulationstest	Negativ ACTH-stimulationstest	
17-OHP > 6,1 nmol/l	6	54	60 PPV = 17%
17-OHP < 6,1 nmol/l	0	225	225 NPV = 100%
	6 Sensitivitet=100%	279 Specifitet = 88%	285 (prævalens 2,1%)

I tabel 5 refereres data fra det danske studie (prævalens 0,7 %) (34)

Tabel 5: Sensitivitet og specifitet ved cutt-off for 17-OPH på 12nmol/l

	Positiv ACTH-stimulationstest	Negativ ACTH-stimulationstest	
17-OHP > 6,3 nmol/l	5	16	21 PPV = 17%
17-OHP < 6,3 nmol/l	1	248	249

			NPV = 100%
	6 Sensitivitet=100%	264 Specificitet = 88%	270

Nogle af tallene, der indgår i tabellen, stammer fra upublicerede data. Disse er efter forespørgsel oplyst af artiklens forfattere.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Test som stiller diagnosen	Serum 17-OPH	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcome (All outcome)					Se Sammenfatning for tabeller med resultater

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

Fokuseret spørgsmål 5: Ved hvilket niveau af forhøjet total s-testosteron skal kvinder under udredning for PCOS henvises til gynækologisk eller endokrinologisk udredning for androgenproducerende tumor (ovarie/binyre) eller enzymdefekt?

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 er det uklart, hvor højt testosteronniveauet skal være, før androgenproducerende tumor skal 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 [15,38,39].

Androgenproducerende tumor er en eksklusionsdiagnose til PCOS. Relevant udredning og evt. behandling for dette skal gennemføres, før diagnosen PCOS kan stilles [40]. 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.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at henvise til endokrinologisk eller gynækologisk udredning for androgenproducerende tumor i ovarie eller binyre eller enzymdefekt ved vedvarende forhøjet total testosteron svarende til to gange øvre referenceinterval. Dette gælder også ved pludseligt indsættende eller hurtigt progredierende androgene symptomer.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

S-testosteron bør måles hos kvinder under udredning for PCOS. Måleenheder og referenceintervaller kan variere afhængigt af det anvendte laboratorium.

Ved forhøjet total testosteron gentages blodprøven. Om muligt måles testosteron om formiddagen i follikulærfasen af menstruationscyklus, da niveauet varierer gennem cyklus. Ved amenoré eller bestyrket klinisk mistanke om androgenproducerende tumor, hvor hurtig diagnostik er vigtig, tages prøven på et vilkårligt tidspunkt.

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 er bestyrket klinisk og/eller biokemisk mistanke om androgenproducerende tumor, skal patienten henvises umiddelbart.

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 kønshormonbindende globulin (SHBG). Ved PCOS betragtes en lav koncentration af SHBG ofte som udtryk for insulinresistens. Desuden er det vigtigt at anvende den korrekte målemetode til måling af testosteron. Søjlekromatografi efterfulgt af tandem massespektrometri betragtes som guldstandard 36,37. I nogle laboratorier anvendes assays til måling af androgener, hvorved flere steroidhormoner fejlagtigt måles samtidigt, hvilket medfører en overestimering af testosteronniveauet.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Behandling af androgenproducerende tumor og enzymdefekt adskiller sig væsentligt fra behandling af PCOS.

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.
Det er arbejdsgruppens vurdering, at de potentielle skadevirkninger af at overse en tumor er vidtrækkende og alvorlige.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste kvinder vil have de samme præferencer, hvis mistanken om androgenproducerende tumor eller enzym defekt opstår.

Andre overvejelser

Forskellige assays og varierende niveau af testosteron afhængigt af tumorens type gør det vanskeligt at fastlægge et nøjagtigt cut-off for forhøjet testosteron.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Kvinder under udredning for PCOS
Intervention: Total testosteron
Sammenligning: Sikker diagnostik af androgenproducerende tumor (dvs. test som sikkert stiller denne diagnose)

Sammenfatning

Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik et primært diagnostisk studie [41], to case series [42,43] og 14 case reports inkluderende 16 cases [44-57]. Der blev ikke identificeret studier, der direkte kunne besvare spørgsmålet. Anbefalingen baserer sig på konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer med støtte fra den indirekte evidens.

Gennemgang af evidens

I litteraturen foreslås forskellige cut-off niveauer for testosteron, hvor androgenproducerende tumor bør overvejes. Disse forslag er hverken entydige eller tilstrækkeligt videnskabeligt underbyggede til at danne grundlag for en evidensbaseret anbefaling. Studierne er ofte baseret på meget få patienter. Studierne er af ældre dato, og ældre, upræcise metoder til måling af testosteron er anvendt. Som følge af den lave prævalens af androgenproducerende tumorer foreligger der primært case-reports og ikke randomiserede kontrollerede studier eller prospektive kohortestudier, som er at foretrække for evidensvurderingen.

De 16 inkluderede case-reports er af lav kvalitet, og anvendt målemetode er ikke af rapporteret.

Et amerikansk tværnsnittkohortestudie af 478 kvinder med hyperandrogenisme fandt en prævalens af androgenproducerende tumor på 0,2 % [41]. Ved et cut-off for 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 %, positiv prædiktiv værdi (PPV) på 10 % og negativ prædiktiv værdi (NPV) på 100 %.

Ved en søgning på casestudier blev 14 case-reports og to casestudier identificeret. De inkluderede i alt 60 patienter med androgenproducerende tumor (ovarie eller binyre). To kvinder (5 %) havde testosteron på 0,8 og 1,24 nmol/l (normal), og 8 kvinder (23 %) havde ikke typiske endokrine symptomer som hirsutisme, sekundær oligo-/amenore, dyb stemme og kliteromegali. Derimod havde de abdominale smerter og øget abdominalt omfang på grund af tumors størrelse. De resterende kvinder havde høje værdier af total testosteron, der var minimum to gange øvre normalgrænse, samt markante

androgene symptomer.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

8 - Systematisk tidlig opsporing af hypertension

Fokuseret spørgsmål 6: Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ved den initiale udredning ikke havde risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, udføres systematisk gentagne målinger af blodtryk for at opspore og behandle hypertension med henblik på at forebygge kardiovaskulær sygdom?

Definition af systematisk tidlig opsporing: systematisk gentagne målinger efter den initiale udredning hos kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom eller Type 2 Diabetes Mellitus.

Ved risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom forstås: familiær disposition til kardiovaskulær sygdom, alder > 65 år, BMI > 25, taljeomfang \geq 88 cm, rygning, hyperkolesterolemia (total kolesterol > 5 mmol/L eller LDL kolesterol > 3 mmol/L) og Type 2 Diabetes Mellitus.

Baggrund for valg af spørgsmål

Studier viser, at der er en øget forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom blandt kvinder med PCOS. Det er derfor foreslået, at kvinder med PCOS har en øget risiko for kardiovaskulær sygdom [59,60]. Hos kvinder med PCOS, som har risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, vil en eventuel systematisk opsporing blive udført i henhold til retningslinjer for disse. Derfor har arbejdsgruppen ønsket at afklare, om PCOS er en selvstændig risikofaktor for kardiovaskulær sygdom, som i sig selv bør udløse et tilbud om tidlig opsporing.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade at udføre systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulær sygdom ved hjælp af gentaget blodtryksmåling blandt præmenopausale kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Arbejdsgruppen har vurderet, at PCOS ikke bør medføre systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulær sygdom. Ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom skal kvinder med PCOS, i lighed med kvinder uden PCOS, følges i henhold til gældende retningslinjer.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

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 kardiovaskulær sygdom. 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.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppen vurdering, at det formentlig er et fåtal af patienter, som vil ønske at indgå i et opsporingsprogram for kardiovaskulær sygdom, som ikke har en konsekvens for dem.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Kvinder med PCOS
Intervention: Systematisk tidlig opsporing (måling af blodtryk)
Sammenligning: Ingen intervention

Sammenfatning

Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik to reviews fra henholdsvis 2011 og 2012 [61,62]. 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.

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 insulinresistens [63-65]. Mere end 60 % af kvinder med PCOS er overvægtige [66]. Andre studier finder generelt ikke forskel i blodtryk mellem kvinder med PCOS og personer i kontrolgruppen [67,68], heller ikke når der korrigeres for BMI [69]. Forekomst af forhøjede androgener er associeret med forhøjet blodtryk og metabolisk syndrom. Hvorvidt PCOS per se forårsager forhøjet blodtryk er dog uafklaret [65,69-72]. Når der i case-kontrol studier findes højere blodtryk hos kvinder med PCOS sammenlignet med personer i kontrolgruppen, er blodtryk forhøjet inden for normalområdet [73]. På baggrund af den inkonsistente litteratur er det uafklaret, om PCOS i sig selv medfører forhøjet blodtryk, når der tages højde for overvægt, øget taljeomfang og insulinresistens - risikofaktorer som også er associerede med PCOS. Race og etnicitet er yderligere faktorer, som har betydning for forekomst af hypertension. Prævalensen af klinisk kardiovaskulær sygdom 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 kardiovaskulær sygdom omkring menopause og derefter, viser hverken øget morbiditet eller mortalitet hos kvinder med PCOS [74-76].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

9 - Systematisk tidlig opsporing af dyslipidæmi

Fokuseret spørgsmål 7: Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ved den initiale udredning ikke havde risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, udføres systematisk tidlig opsporing for dyslipidæmi ved hjælp af lipidprofil med henblik på at iværksætte forebyggelse af kardiovaskulær sygdom?

Definition af systematisk tidlig opsporing: systematisk gentagne målinger efter den initiale udredning hos kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom eller Type 2 Diabetes Mellitus.

Ved risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom forstås: familiær disposition til kardiovaskulær sygdom, alder > 65 år, BMI > 25, talje omfang \geq 88 cm, rygning, hyperkolesterolemie (total kolesterol > 5 mmol/L eller LDL kolesterol > 3 mmol/L) og Type 2 Diabetes Mellitus 77.

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 kardiovaskulær sygdom, inkl. dyslipidæmi, blandt kvinder med PCOS. Såfremt kvinder med PCOS har risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, vil en systematisk opsporing blive udført i henhold til retningslinjer for disse. Arbejdsgruppen har derfor ønsket at afklare, hvorvidt PCOS er en selvstændig risikofaktor for kardiovaskulær sygdom, som i sig selv bør udløse et tilbud om tidlig opsporing.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at undlade at udføre systematisk tidlig opsporing af dyslipidæmi ved hjælp af gentaget lipidmåling blandt præmenopausale kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Arbejdsgruppen har vurderet, at PCOS alene ikke bør medføre tilbud om systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulær sygdom. Ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom skal kvinder med PCOS, i lighed med kvinder uden PCOS, følges i henhold til gældende retningslinjer.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Litteraturgennemgangen har ikke identificeret evidens for, at tidlig opsporing af dyslipidæmi blandt kvinder med PCOS, som ikke har risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, har forebyggende effekt. Der findes ikke litteratur, der dokumenterer øget kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet som følge af PCOS. 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 kardiovaskulær sygdom. 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. Hertil kommer, at forekomsten af forhøjede lipider hos yngre kvinder er generelt lav.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppen vurdering, at det formentlig er et fåtal af patienter som vil ønske at indgå i et opsporingsprogram for kardiovaskulær sygdom, som ikke har en positiv konsekvens for dem.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Præmenopausale kvinder med PCOS
Intervention: Systematisk tidlig opsporing (totalt kolesterol, LDL, HDL, Triglycerider)
Sammenligning: Ingen intervention

Sammenfatning**Litteratur**

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik ét systematisk review med meta-analyse (78) og 6 primære case-kontrol studier [79-84]. 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.

Gennemgang af evidens

Det systematiske review med metaanalyse⁷⁸ inkluderede 30 case-kontrol studier (n > 30 for hvert studie) fra perioden 1985 til 2009. Patienterne, som var 18 til 45 år, var diagnosticerede i henhold til enten Rotterdam eller NIH kriterierne* . Sammenlignet med kontrolgruppen var niveauet af triglycerider gennemsnitligt 0,3 mmol/l højere (95 % CI 17 – 35), niveauet af LDL-kolesterol var gennemsnitligt 0,3 mmol/l højere (95 % CI 10 – 16), og niveauet af HDL-kolesterol var gennemsnitligt 0,15 mmol/l 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 (> 1,7 mmol/l). Tillige var den gennemsnitlige koncentration af LDLkolesterol reelt forhøjet (LDL > 130 mg/dl) (> 3 mmol/l) 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 indgik i metaanalysen, havde en høj grad af heterogenitet (I² > 50 %).

Fem af de seks primære case-kontrolstudier inkluderede kvinder med PCOS i aldersgruppen 13 år til 40 år. I tre af studierne fandt man sammenlignelige lipidniveauer blandt cases og kontrolpersoner^{79-81,83,84} . 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 (81) . Et brasiliansk studie, hvor der var stratificeret på BMI, viste lave niveauer af HDLkolesterol blandt overvægtige kvinder med PCOS sammenlignet med overvægtige personer i kontrolgruppen 80 . Et pakistansk studie fandt signifikante forskelle i niveauet af triglycerider (1,96 ± 0,09 vs 1,49 ± 0,07 p < 0,05) og LDL-kolesterol (4,87 ± 0,19 vs 3,85 ± 0,23 p < 0,05) mellem kvinder med PCOS og kontrol personer (82) .

Flere studier viser således, at kvinder med PCOS gennemsnitligt har højere niveauer af triglycerider og LDL-kolesterol sammenlignet med kvinder, der ikke har PCOS. De viser dog også, at forhøjelsen primært ligger indenfor normalområdet. Kvaliteten af de foreliggende studier er ringe med heterogene populationer og usikker definition af PCOS samt mangel på matchede kontrolgrupper. Desuden er mange af studierne små. Flere studier fandt en association mellem PCOS og dyslipidæmi. De havde dog ikke korrigeret for risikofaktorer som alder, overvægt, rygning og insulinresistens samt Type 2 Diabetes Mellitus.

I litteraturgennemgangen er der ikke fundet studier, som dokumenterer øget kardiovaskulær sygdom hos præmenopausale kvinder med PCOS sammenlignet med kvinder uden PCOS. De eksisterende studier, der undersøger forekomst af kardiovaskulær sygdom omkring menopause, viser hverken øget morbiditet eller mortalitet hos kvinder med PCOS(64,74,76) .

*I 1990 blev National Institute of Health (NIH) kriterier (102) vedtaget efterfulgt af Rotterdam kriterier i 2003 (1) og senest i 2006 blev der vedtaget endnu et sæt diagnostiske kriterier af Androgen Excess Society (AES) (103) . I Europa er Rotterdam kriterier af European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) de mest anvendte

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen evidens, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

10 - Systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus

Fokuseret spørgsmål 8: Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ved den initiale udredning ikke havde risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus, udføres systematisk tidlig opsporing heraf?

Definition af systematisk tidlig opsporing: systematisk gentagne målinger efter den initiale udredning hos kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom eller Type 2 Diabetes Mellitus.

Ved risikofaktorer forstås: familiær disposition til Type 2 Diabetes Mellitus eller kardiovaskulær sygdom, metabolisk syndrom, alder samt personer med 2 eller flere risikofaktorer så som overvægt, fysisk inaktivitet, rygning, mikroalbuminuri.

Det er velkendt, at PCOS er associeret med overvægt, abdominal fedme og insulinresistens. Dette ledsages ofte af endokrinologiske og metaboliske forandringer, som f.eks. glukoseintolerance, hyperinsulinæmi og Type 2 Diabetes Mellitus. Normalvægtige kvinder med PCOS kan have de samme metaboliske forandringer som overvægtige kvinder [1]. Insulinresistens forekommer hos 65 til 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 Type 2 Diabetes Mellitus [87,88]. Arbejdsgruppen har derfor ønsket at afklare, om PCOS er en selvstændig risikofaktor, der, uafhængigt af forekomsten af andre faktorer, øger risikoen for udvikling af Type 2 Diabetes Mellitus og dermed indicerer systematisk tidlig opsporing af diabetes blandt kvinder med PCOS for tidligt at identificere sygdom, behandle og dermed reducere forekomsten af komplikationer.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde præmenopausale kvinder med PCOS systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Opsporingen foreslås påbegyndt, når diagnosen PCOS stilles, og herefter gentaget med 3 års intervaller. Opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus foretages ved måling af HbA1c > 48mmol/mol (6.5 %) [85].

Når diagnosen Type 2 Diabetes Mellitus er stillet hos en kvinde med PCOS, skal vedkommende følges i henhold til retningslinjer gældende for andre patienter med erkendt Type 2 Diabetes Mellitus.

Ved mistanke om Type 2 Diabetes Mellitus kan patienten screenes med HbA1c uanset evt. behandling med p-piller.

Ved tilstedeværelsen af andre risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus foretages opsporing gentaget med hyppigere intervaller og i overensstemmelse med retningslinjer for disse [86].

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Ved tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus hos kvinder med PCOS, kan den relevante behandling iværksættes, hvorved risikoen for sendiabetiske komplikationer nedsættes. Det er velkendt, at Type 2 Diabetes Mellitus er en risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom, hvorfor tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus vil medføre øget fokus på forebyggelse af kardiovaskulær sygdom.

Der findes ikke litteratur, der belyser prognosen for PCOS patienter med diabetes i forhold til ikke-PCOS patienter med diabetes.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Uerkendt Type 2 Diabetes Mellitus medfører øget risiko for udvikling af sendiabetiske komplikationer. Ubehandlet kan sygdommen medføre øget komorbiditet og øget mortalitet. Det er derfor arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesserede i at blive udredt for Type 2 Diabetes Mellitus. Desuden har Type 2 Diabetes Mellitus almindeligvis indflydelse på patientens livskvalitet. Der findes desuden relevant behandling af tilstanden.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte risikofaktorer
Intervention: Systematisk tidlig opsporing (Faste glucose, HbA1c, OGTT)
Sammenligning: Ingen intervention

Sammenfatning

Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik to systematiske reviews [89,90] og to primære studier [91,92]. 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.

Gennemgang af evidens

De inkluderede studier viser øget forekomst af Type 2 Diabetes Mellitus blandt kvinder med PCOS [89,90] sammenlignet med kvinder uden PCOS [91,92].

Det systematiske review med metaanalysen af Moran [90] inkluderede 13 studier med primært præmenopausale patienter (n=12.105) diagnosticeret i henhold til Rotterdam eller NIH kriterierne. Metaanalysen viste øget prævalens af Type 2 Diabetes Mellitus blandt kvinder med PCOS, også efter justering for BMI (Type 2 Diabetes Mellitus: OR 4,43 og 95 % CI 4,06 - 4,82; i BMI-matchedede studier OR 4,00, 95 % CI 1,97 - 8,10). Af den samlede population blev der konstateret Type 2 Diabetes Mellitus hos 1063 personer (8,8 %).

Det andet review [89] inkluderede 9 studier med i alt 1801 kvinder med PCOS, både præ- og postmenopausale kvinder. Forfatterne konkluderede, at prævalensen af Type 2 Diabetes Mellitus hos kvinder med PCOS varierer mellem 0 og 10 % afhængigt af den undersøgte population og den brugte metode til diagnose af PCOS og Type 2 Diabetes Mellitus. Der påpeges, at studierne metodologisk er af ringe kvalitet. Samme studie søgte desuden at afklare, om der findes et optimalt opsporingsregime for Type 2 Diabetes Mellitus hos kvinder med PCOS, og om opsporing og forebyggelse har effekt på længere sigt. Man fandt ikke evidens, der svarer på disse spørgsmål.

Et italiensk prospektivt kohortestudie [91] af 255 kvinder med PCOS (gennemsnitsalder 23,4 år) viste ved follow-up på mindst 10 år, at 17 % af kvinderne (42/255) udviklede Type 2 Diabetes Mellitus i løbet af opfølgingsperioden (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 Type 2 Diabetes Mellitus 39,3 % (95 % CI 33,4 - 45,4), hvilket var signifikant højere sammenlignet med den generelle italienske kvindelige population. Kvinder, der udviklede Type 2 Diabetes Mellitus, 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 for Type 2 Diabetes Mellitus. PCOS blev diagnosticeret i henhold til NIH kriterierne.

Et engelsk retrospektivt kohortestudie [92], som inkluderede 2301 kvinder med PCOS (gennemsnitsalder 29,6 år) ved baseline, og med follow-up på > 12.000 personår, fandt en incidens af Type 2 Diabetes Mellitus på 3,6 per 1000 personår. OR for prævalensen af Type 2 Diabetes Mellitus hos kvinder med PCOS var mellem 1,2 og 11 sammenlignet med den almindelige engelske kvindelige population. Type 2 Diabetes Mellitus og PCOS diagnoser var meget usikre i dette studie. I begge sidstnævnte studier mangler veldefinerede kontrolgrupper.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

11 - Systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom hos postmenopausale kvinder

Fokuseret spørgsmål 9: Skal der blandt postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS uden risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom foretages en systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (hypertension, dyslipidæmi)?

Definition af systematisk tidlig opsporing: systematisk gentagne målinger *efter* den initiale udredning hos kvinder med PCOS uden risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom eller Type 2 Diabetes Mellitus.

PCOS er associeret med insulinresistens og overvægt, som ofte er ledsaget af metaboliske forstyrrelser som glukoseintolerans, hyperinsulinæmi, abdominal fedme og Type 2 Diabetes Mellitus. Andre subkliniske risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, som kronisk low-grade inflammation, endothelcelle dysfunktion, ændringer i det fibrinolytiske system, forhøjet C-reaktivt 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 kardiovaskulær sygdom hos kvinder med PCOS med henblik på at forebygge den eventuelle langsigtede kardiovaskulære komorbiditet og mortalitet [59,93-95]. 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 patienter [96].

Det er uafklaret, om kvinder med PCOS har en forsat negativ påvirkning af helbredet efter menopause, eller om øvrige risikofaktorer, som ses hos postmenopausale kvinder, har en større rolle. Med alderen stiger vægt, abdominal adipositas, insulinresistens og forekomst af dyslipidæmi, hypertension samt kronisk vaskulær inflammation uanset diagnosticeret PCOS eller ej.

Blandt postmenopausale kvinder med PCOS, som har andre risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom, vil en eventuel systematisk opsporing blive udført i henhold til retningslinjer for disse. Arbejdsgruppen ønskede derfor at afklare, om tidligere diagnosticeret PCOS hos postmenopausale kvinder er en selvstændig risikofaktor for Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom, som i sig selv bør udløse et tilbud om tidlig opsporing med henblik på at reducere morbiditet og mortalitet.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus.

Denne anbefaling er en udvidelse af anbefalingen til det fokuserede spørgsmål 5. Arbejdsgruppen foreslår det samme opsporingsprogram for postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS som hos præmenopausale kvinder med PCOS, da risikoen for Type 2 Diabetes Mellitus øges med stigende alder.

Det er god praksis at undlade rutinemæssig systematisk tidlig opsporing af kardiovaskulære risikofaktorer som hypertension og dyslipidæmi hos postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS, som ikke har kendte risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Målemetoderne er beskrevet i de fokuserede spørgsmål 6, 7 og 8. Anbefalingen omhandler således ikke den basale udredning, herunder afklaring af risikofaktorer, som vil finde sted indledningsvist.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

På baggrund af den aktuelle viden er det usikkert, om det har konsekvens systematisk at opspore risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom hos postmenopausale kvinder med PCOS, medmindre de har Type 2 Diabetes Mellitus eller andre risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Konsekvensen kan være sygeliggørelse med dertil hørende mulige konsekvenser for patientens livskvalitet samt omkostninger for samfundet.

Kvaliteten af evidensen

Der foreligger alene indirekte evidens, hvorfor der ikke er foretaget evidensvurdering.

Patientpræferencer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at det formentlig er et fåtal af patienter, som vil ønske at indgå i et opsporingsprogram vedr. kardiovaskulær sygdom, som ikke sikkert har en konsekvens for dem.

Vedr. Type 2 Diabetes Mellitus må det antages at være i de fleste patienters interesse at blive udredt på grund af konsekvenserne af udiagnosticeret Type 2 Diabetes Mellitus. Sygdommen kan ubehandlet føre til øget komorbiditet og deraf følgende øget mortalitet. Der findes relevant medicinsk behandling af tilstanden.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS

Intervention: Systematisk tidlig opsporing

Sammenligning: Ingen intervention

Sammenfatning

Litteratur

I besvarelsen af det fokuserede spørgsmål indgik ét systematisk review [89] og 4 primære studier [76,92,97,98]. 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.

Gennemgang af evidens

I et review af Tomlinson [89] blev der inkluderet 16 case-kontrolstudier fra perioden 1985 til 2008 (n=1052 kvinder med PCOS). Formålet med reviewet var bl.a. at afdække, om PCOS er associeret med Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom. Man fandt en association mellem PCOS og risiko for Type 2 Diabetes Mellitus. Størrelsen af denne risiko blev dog ikke afklaret. Samtidig fandt man en øget forekomst af surrogat risikomarkører for kardiovaskulær sygdom hos kvinder med PCOS. Ingen kontrollerede prospektive follow-up studier viste øget forekomst af kardiovaskulære events. Reviewet konkluderede, at den foreliggende litteratur dels ikke kunne besvare spørgsmålet og dels var af meget varierende kvalitet.

Tre af fire primære studier med en opfølgningstid på 21 til 25 år viste, at der ikke er øget forekomst af kardiovaskulære events (myokardie infarkt, apopleksi) eller mortalitet hos kvinder med PCOS sammenlignet med personer i kontrolgruppen [76,97,98]. To af studierne er retrospektive [97,98]. Mani et al [92], et retrospektivt kohortestudie af en aldersstratificeret PCOS population (45 - > 65 år), fandt øget incidens og prævalens af Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom samt kardiovaskulær-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, populationer er små, og der er ikke tilstrækkelig follow-up til, at det er muligt at vurdere morbiditet og mortalitet.

Der er desuden ikke justeret for overvægt, insulinresistens og Type 2 Diabetes Mellitus. Der er på nuværende tidspunkt ikke videnskabeligt velunderbyggede studier, der viser, at PCOS medfører øget forekomst af kardiovaskulære events. Der er behov for store veldesignede prospektive kohortestudier med veldefinerede kontrolpopulationer, der kan afklare dette yderligere.

Det konstateres, at der er diskrepans mellem forekomst af risikofaktorer i den fertile alder og forventet manifest kardiovaskulær sygdom 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 hjertekarsygdom skal håndteres anderledes end postmenopausale kvinder uden PCOS uden risikofaktorer.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Der findes ingen litteratur, der kan besvare det fokuserede spørgsmål.

12 - Baggrund

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse blandt kvinder i den fertile alder med en prævalens på ca. 17 % i Danmark [99]. Incidensen af PCOS er stigende, og det er uvist, hvorvidt dette skyldes øget fokus, usikre og flere parallelt anvendte diagnostiske kriterier eller øget forekomst af fedme. 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 [100,101]. PCOS er associeret til risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus 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 Type 2 Diabetes Mellitus 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 spørgsmål ved ukritisk gennemførelse af helbredsundersøgelser af kvinder med PCOS, som ikke har risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom og uden sikker dokumentation for den langsigtede effekt af denne opsporing. Denne retningslinje er primært målrettet praktiserende 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 skal understøtte, at relevante risikopatienter tilbydes relevant kontrol og behandling, og at 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.

Diagnostiske kriterier

I 1990 blev National Institute of Health (NIH) kriterier [102] vedtaget efterfulgt af Rotterdam kriterier i 2003 [1], og senest i 2006 blev der vedtaget endnu et sæt diagnostiske kriterier af Androgen Excess Society (AES) [103]. I Europa er Rotterdam kriterier af European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) de mest anvendte.

13 - 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 kan findes 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 vejledning 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. Sammen med udgivelsen af nationale kliniske retningslinjer i foråret 2014 publiceres desuden en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering – som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjsskassen 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.

14 - 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 om, 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 Type 2 Diabetes Mellitus. 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 anbefalingen vedr. ikke at ultralydsscanne unge kvinder under 18 år monitoreres. Det kræver dog, at der ved ultralydsscanning kodes obs for PCOS.

15 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år 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 risikoprofil.

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.
- PCOS får selvstændig kode i almen praksis. Datafangst i almen praksis vil kunne medvirke til 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, Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom inden for PCOS. Den største del af patienter med PCOS findes i almen praksis samt hos praktiserende gynækologer.
- Der er behov for en national PCOS database med tilknytning til en biobank. Dette kan etableres ved, at en udvalgt kohorte følges prospektivt over tid med afrapportering af relevante data og tilknyttet en biobank. Med den anførte kodning vil en national database kunne etableres.
- Der er behov for metodisk stringente studier, hvad angår den absolutte risiko for Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom blandt forskellige aldersgrupper. Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom 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.

16 - Beskrivelse af anvendt metode

Udarbejdelsen af retningslinjen har fulgt den metode, som er valgt for udarbejdelsen af Nationale Kliniske Retningslinjer. For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til [Sundhedsstyrelsens NKR-metodehåndbog](#).

Ved arbejdets start formulerede arbejdsgruppen de fokuserede spørgsmål, som retningslinjen skulle give et svar på. Spørgsmålene udgør således de problemstillinger, som af en arbejdsgruppe er vurderet at være de væsentligste at søge svar på i litteraturen. Litteraturgennemgangen viste imidlertid, at evidensgrundlaget for de enkelte spørgsmål var yderst sparsomt og af lav metodisk kvalitet. Derfor er anbefalingerne for 8 af de 9 fokuserede spørgsmål udtryk for konsensus om god klinisk praksis blandt arbejdsgruppens medlemmer. Dette er valgt, idet arbejdsgruppen har vurderet, at det trods ringe evidensgrundlag er væsentligt at give et bud på de formulerede spørgsmål. Til kvalificering af anbefalingerne har arbejdsgruppen imidlertid valgt at støtte sig op ad såkaldt indirekte evidens. Dette indebærer, at den fundne evidens ikke giver mulighed for at svare direkte på det fokuserede spørgsmål. Samtidig udgør noget af den fundne evidens case series og case reports, som jf. GRADE systemet er evidens af lav metodisk kvalitet.

17 - Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

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

Population: Kvinder under 18 år med oligo-/amenoré med eller uden klinisk/ biokemisk hyperandrogenisme

Intervention/indextest: Ultralyd af ovarierne obs PCO

Sammenligning/referencestandard: Sikker diagnostik af PCOS (Rotterdam-kriterier) ved follow-up

Outcome: 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 negative

Fokuseret spørgsmål 2

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

Population: Kvinder i p-pille behandling hvor mistanke om PCOS opstår på baggrund af symptomatologi

Intervention/indextest: Seponering af p-piller og tidlig diagnostik

Sammenligning/referencestandard: Fortsættelse af p-piller til diagnostik er relevant (sen diagnostik)

Outcome: Fertilitet, kardiovaskulær sygdom

Skadevirkninger: Uønsket graviditet, Øget Trombose risiko

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?

Population: Kvinder med kliniske symptomer og vedvarende forhøjet serum prolaktin

Intervention/indextest: Serum prolaktin

Sammenligning/referencestandard: Test som sikkert diagnosticerer prolaktinom, MR?

Outcome: Diagnostisk sensitivitet og specificitet af prolaktin

Patientrelevante outcomes: symptomer, livskvalitet, morbiditet

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)?

Population: Kvinder med forhøjet serum 17-OHP

Intervention/indextest: Serum 17-OHP

Sammenligning/referencestandard: Test som sikkert stiller diagnosen

Outcome: Diagnostisk sensitivitet og specificitet af 17-OHP niveau

Undgå fejlbehandling på baggrund af forkert diagnose

Patientrelevante outcomes: symptomer, livskvalitet, relevant behandling

Fokuseret spørgsmål 5

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

Population: Kvinder under udredning for PCOS

Intervention/indextest: Totalt testosteron

Sammenligning/referencestandard: Sikker diagnostik af androgenproducerende tumor (dvs. test som sikkert stiller denne diagnose)

Outcome: Diagnostisk sensitivitet og specificitet af totalt testosteron ved androgenproducerende tumor (ovarietumor, binyrebarktumor)

Patientrelevante outcomes: Symptomer, livskvalitet, morbiditet

Relevant behandling

Fokuseret spørgsmål 6

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ved den initiale udredning ikke havde risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, udføres systematisk gentagne målinger af blodtrykBT med henblik for at opspore og behandle hypertension med henblik på at forebygge kardiovaskulær sygdom?

Population: Kvinder med PCOS

Intervention/indextest: Systematisk tidlig opsporing (dvs måling af blodtrykBT)

Sammenligning/referencestandard: Ingen intervention

Outcome: Surrogat outcome: Hypertension

Langtidsstudier på konsekvens af behandling af hypertension og manglende behandling.

Prognostisk værdi af hypertension for kardiovaskulær sygdom

Patientrelevante outcomes: livskvalitet, kardiovaskulær morbiditet og mortalitet

Fokuseret spørgsmål 7

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS, som ved den initiale udredning ikke havde risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, udføres systematisk tidlig opsporing for dyslipidæmi ved hjælp af lipidprofil med henblik på at iværksætte forebyggelse af kardiovaskulær sygdom?

Population: Præmenopausale kvinder med PCOS

Intervention/indextest: Systematisk tidlig opsporing (totalt kolesterol, LDL, HDL, Triglycerider)

Sammenligning/referencestandard: Ingen intervention

Outcome: (Surrogat outcome: dyslipidæmi)

Langtids studier på konsekvens af behandling af dyslipidæmi og manglende behandling.

Prognostisk værdi af dyslipidæmi for kardiovaskulær sygdom.

Patient relevante outcomes: livskvalitet, kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Fokuseret spørgsmål 8

Skal der blandt præmenopausale kvinder med PCOS som ikke ved den initiale udredning havde risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus udføres systematisk tidlig opsporing heraf?

Population: Præmenopausale kvinder med PCOS uden kendte risikofaktorer

Intervention/indextest: Systematisk tidlig opsporing (Faste glucose, HbA1c, OGTT)

Sammenligning/referencestandard: Ingen intervention

Outcome: Forekomst (incidens og prævalens) af T2D blandt kvinder med PCOS

Stratificeret i forhold til alder og vægt

Follow-up efter 3år, 5 år og 10 år

Patient relevante outcomes: livskvalitet, Type 2 Diabetes Mellitus, sendiabetiske komplikationer, kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Fokuseret spørgsmål 9

Skal der blandt postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS uden kendte risikofaktorer for Type 2 Diabetes Mellitus og kardiovaskulær sygdom, foretages en systematisk tidlig opsporing af Type 2 Diabetes Mellitus og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (hypertension, dyslipidæmi)?

Population: Postmenopausale kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS

Intervention/indextest: Systematisk tidlig opsporing

Sammenligning/referencestandard: Ingen intervention

Outcome: Surrogate outcomes: hypertension, dyslipidæmi, metabolisk syndrom

Clinical outcomes: Type 2 Diabetes Mellitus

Kardiovaskulær sygdom: AMI, apoplexia cerebri

Mortalitet

Livskvalitet

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/ anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro til, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/ anvend ikke/ undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for interventionen, når det vurderes, 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 skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

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

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje....

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

19 - Søgestrategi

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 er tilgængelige via [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Generelle søgetermer

Engelske: Polycystic Ovary Syndrome (MESH), ovary polycystic disease (Embase), PCO, PCOS, Stein-leventhal, ovary, ovarian, ovaries, polycystic, poly-cystic, 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

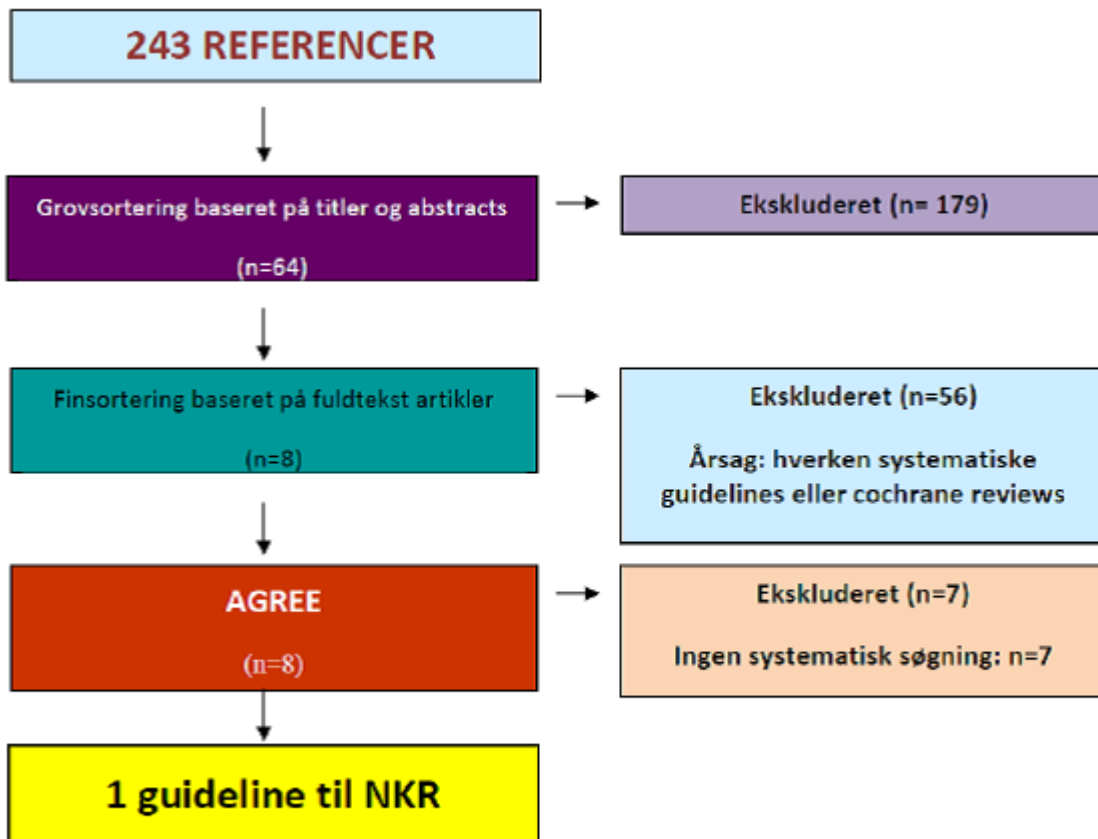
Baggrundssøgning

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 Gynekologi (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.

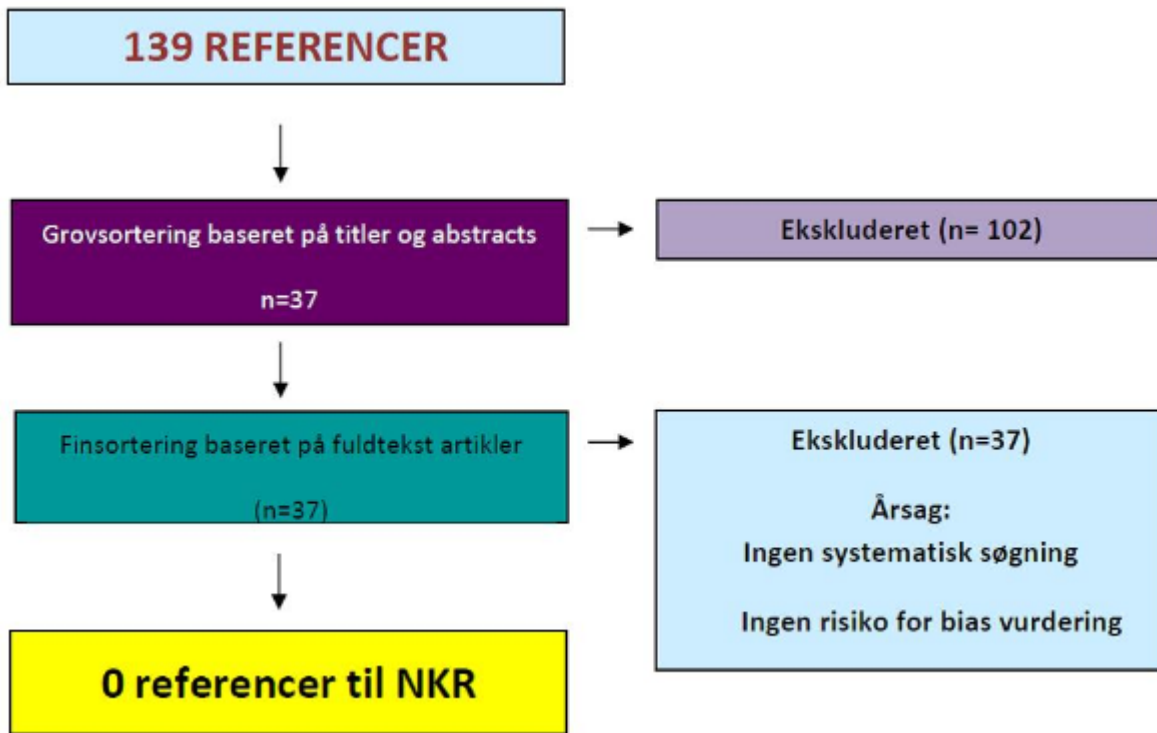
Figur 1: Baggrundssøgning: kliniske retningslinjer og cochrane reviews



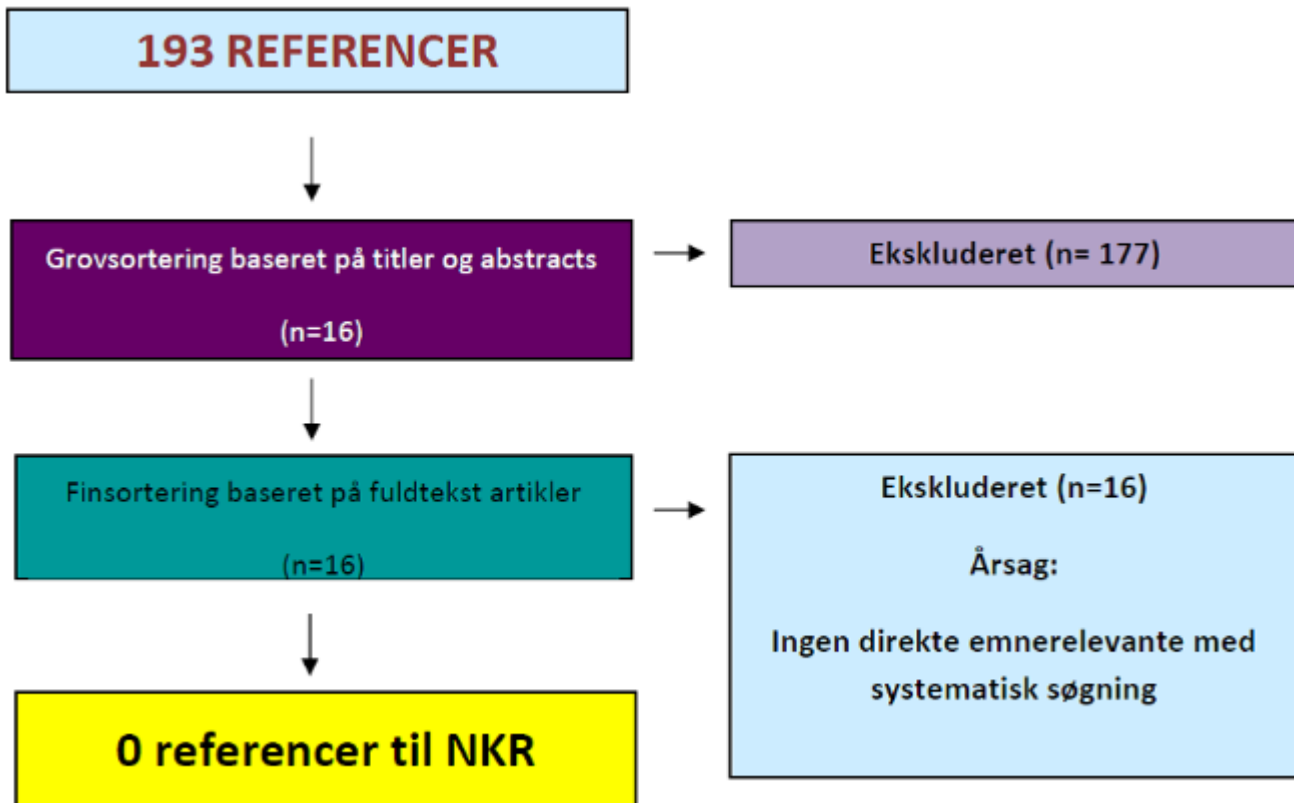
Opfølgende søgning: Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og metaanalyser blev foretaget 16.-19. oktober 2013. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt fokuseret spørgsmål i databaserne Medline, Embase og The Cochrane Library. Inklusionsår var 1993-2013. For det fokuserede spørgsmål 3 var inklusionsårene dog 2003-2013.

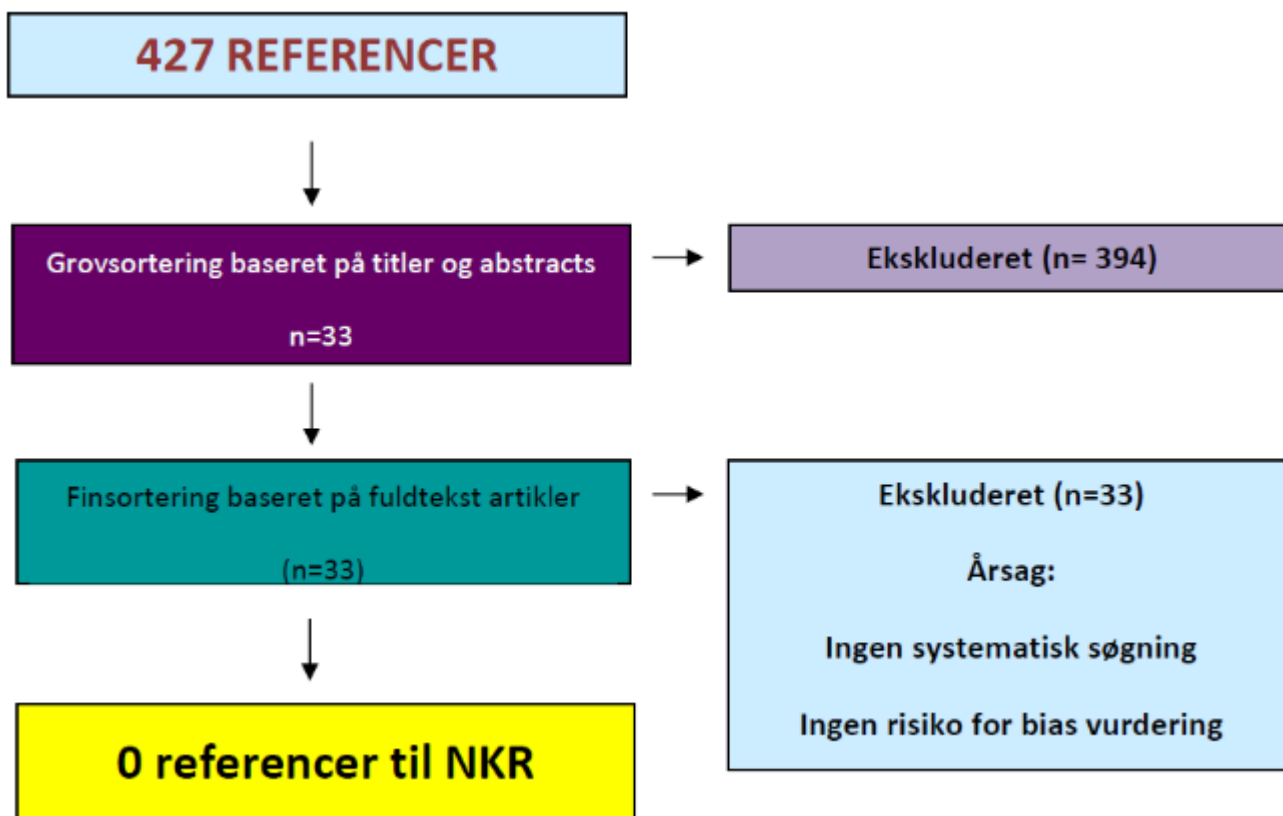
Figur 2: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 1: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



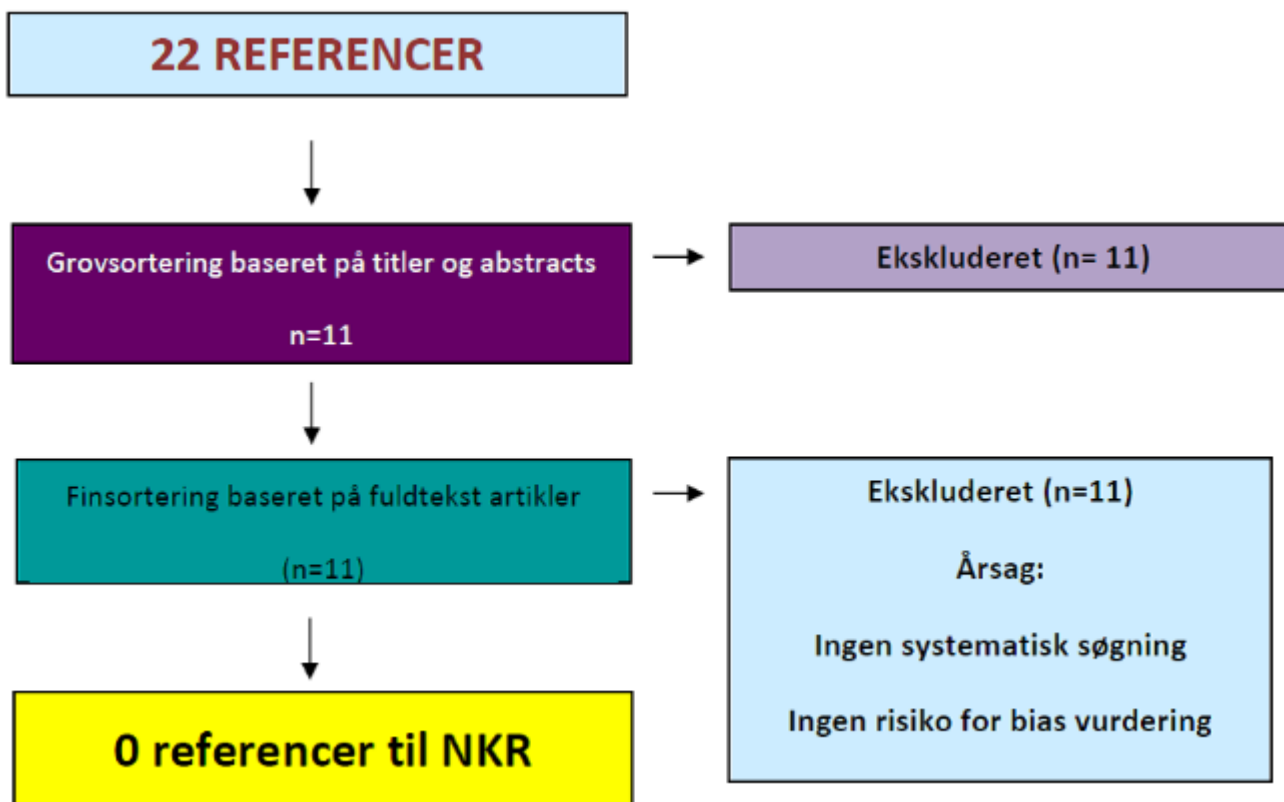
Figur 3: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 2: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



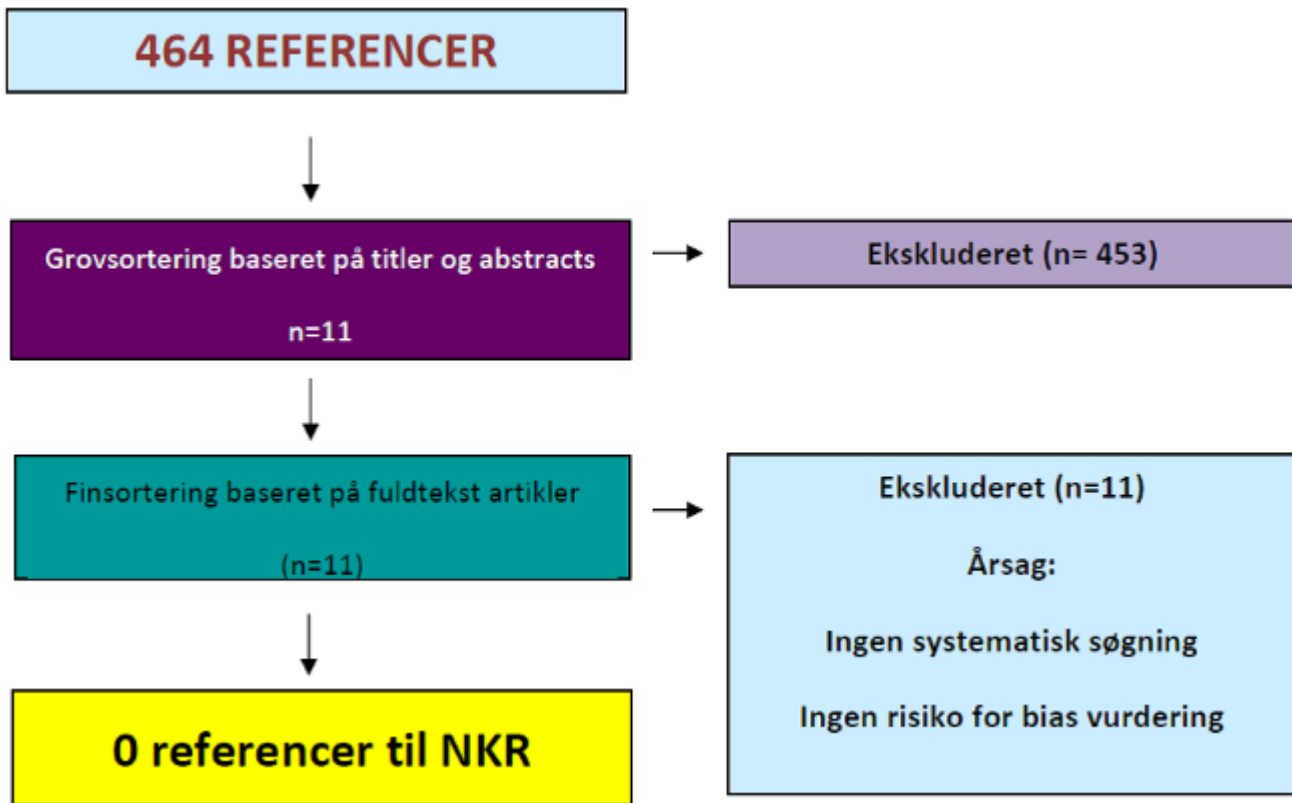
Figur 4: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 3: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



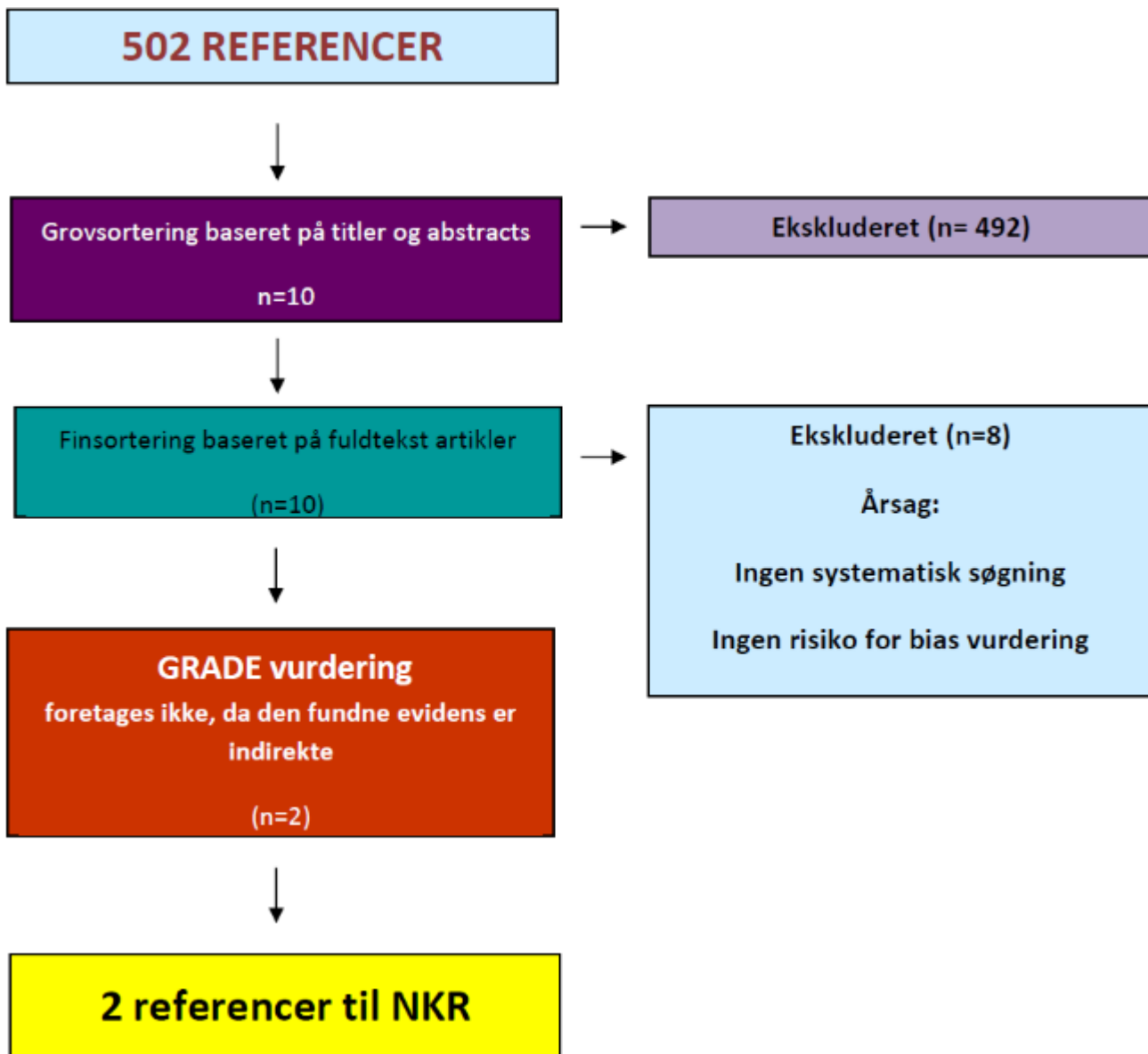
Figur 5: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 4: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



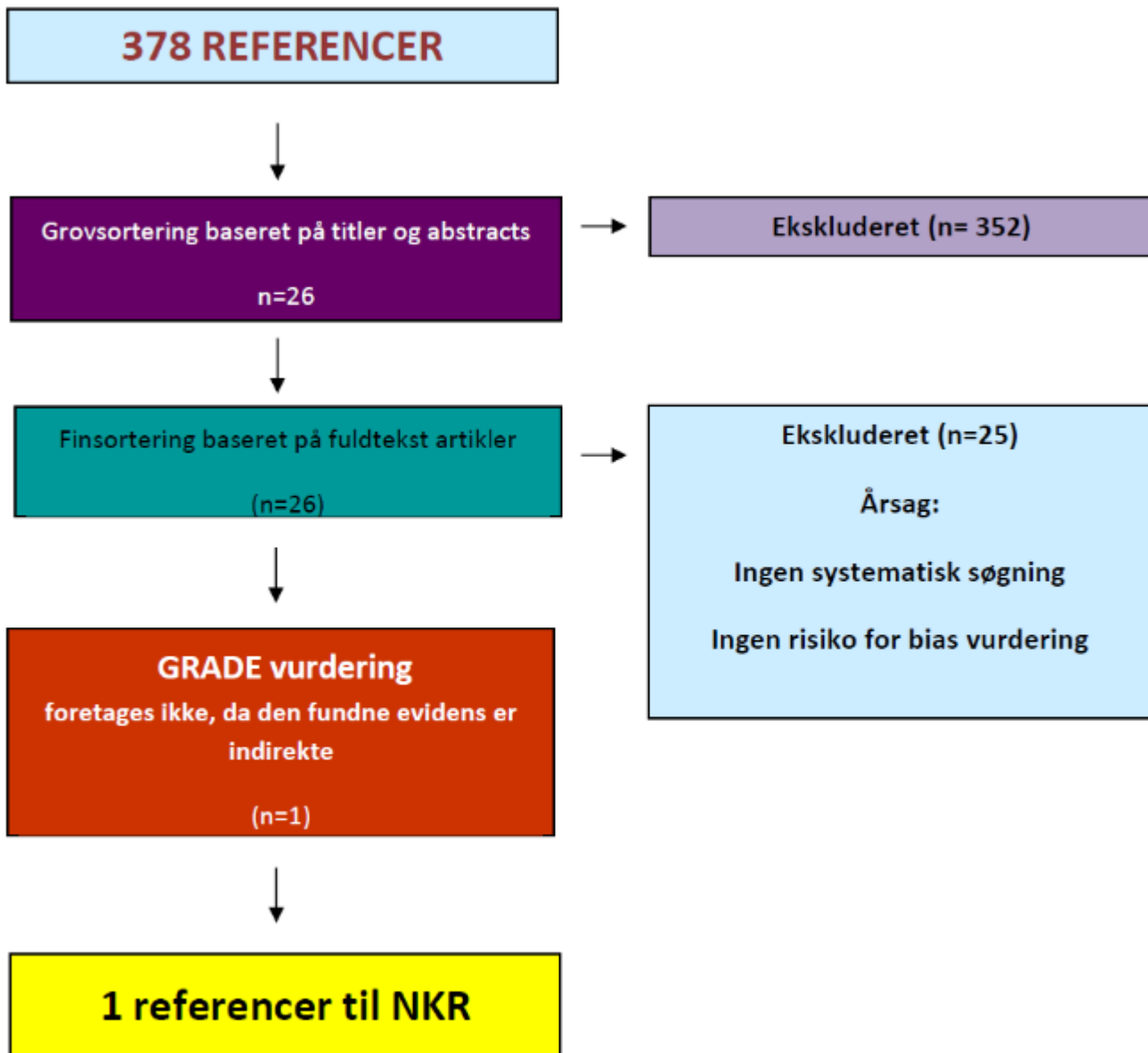
Figur 6: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 5: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



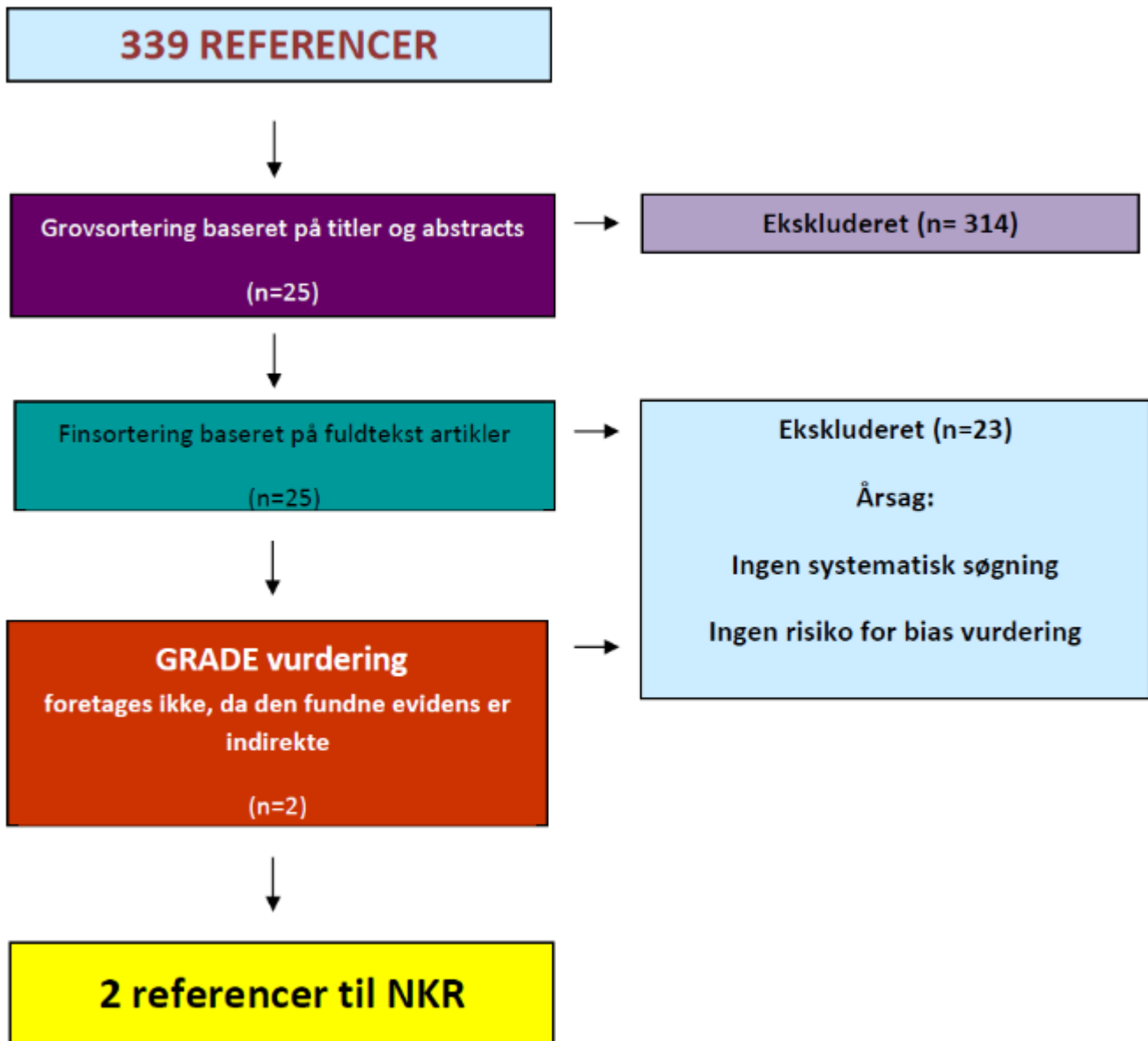
Figur 7: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 6: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



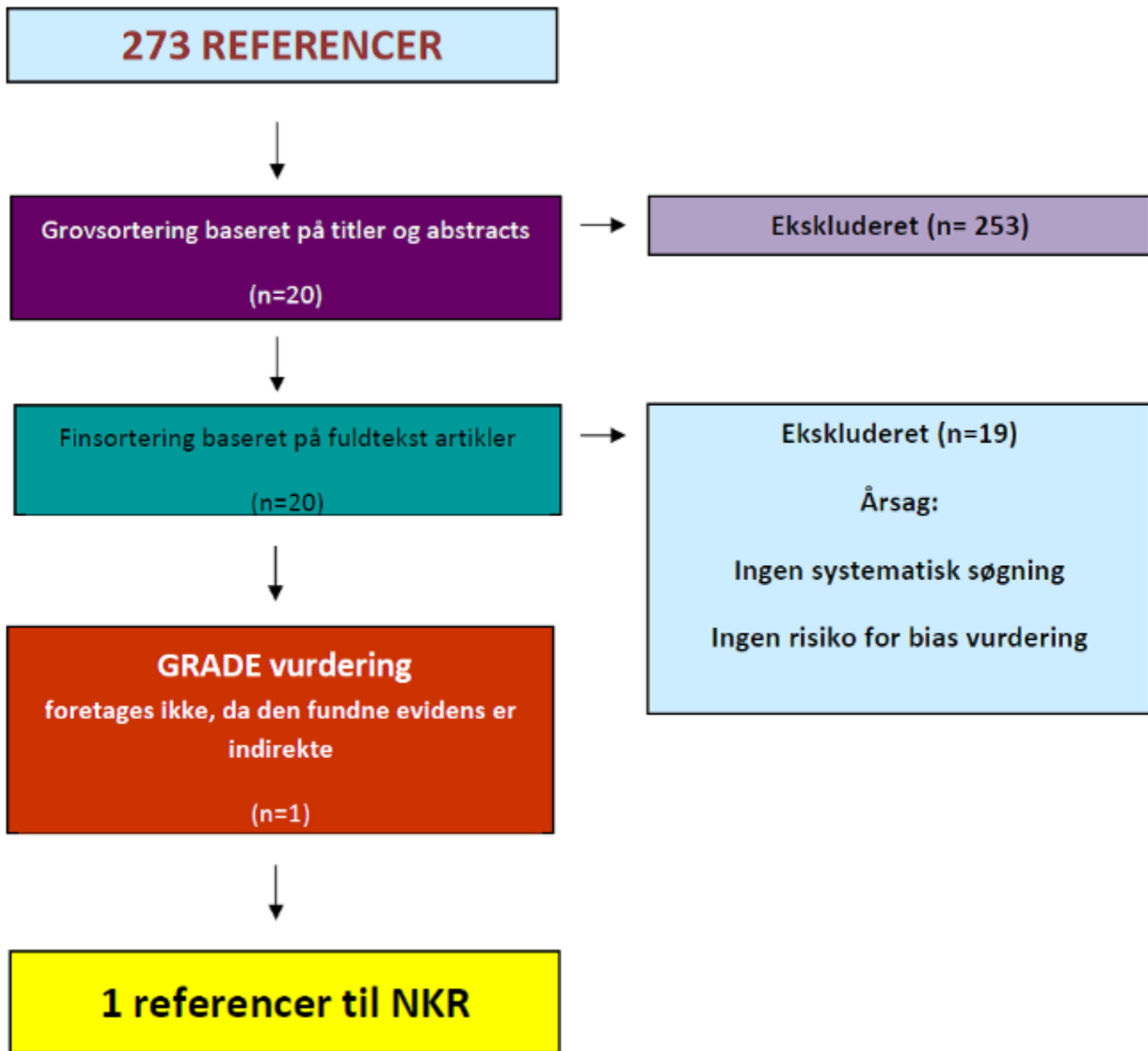
Figur 8: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 7: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



Figur 9: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 8: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



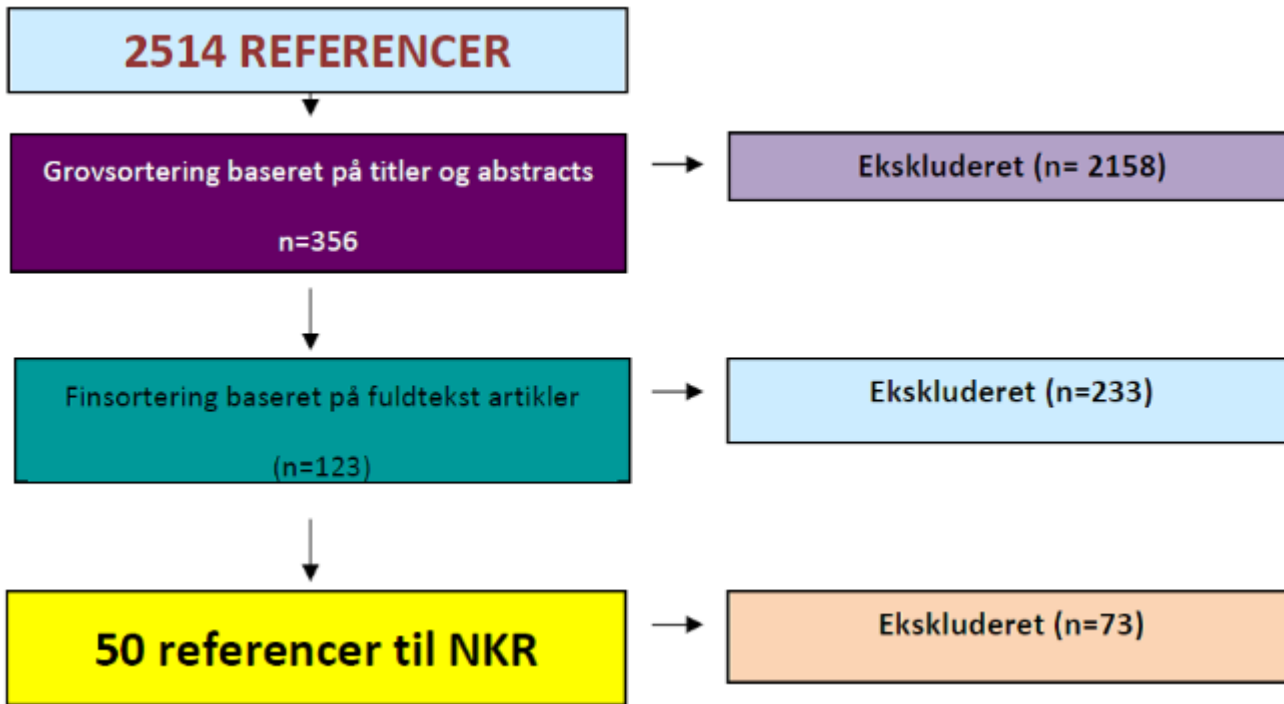
Figur 10: Sekundær litteratur fokuseret spørgsmål 9: Systematiske reviews, reviews og metaanalyser



Opfølgende søgning: søgning efter primærlitteratur

Søgning efter primærlitteratur blev foretaget specifikt i forhold til hvert enkelt fokuseret spørgsmål (se søgeprotokollen for detaljer). Søgningen blev foretaget 29. oktober – 22. november 2013 i Medline og Embase.

Figur 11: Opfølgning søgning: Søgning efter primær litteratur



20 - Evidensvurderinger

Agree II vurderinger

Ni guidelines blev valgt ud til vurdering af evidensens kvalitet ved hjælp af AGREE II. En guideline blev inkluderet i den endelige udarbejdelse af NKR. AGREE II vurderinger er foretaget af fagkonsulenten og 1 medlem af arbejdsgruppen, således at hver guideline er vurderet af 2 personer.

Guideline	Overall assessment	Conclusion
EHSRE/ASRM 2003	4 3	Excluded
AACE 2005	4 3	Excluded
RCOG 2007	6 6	Excluded
Dansk Endokrinologisk selskab 2008	3 3	Excluded
ACOG 2005	5 4	Excluded
Australien guideline 2011	7 7	Inclusion
DSOG 2011	6 5	Excluded
ESHRE/ASRM 2012	5 5	Excluded
ADA 2013	5 6	Excluded






















Fokuseret spørgsmål 4: Vurdering af diagnostiske studier




Anbefalingen for fokuseret spørgsmål 4 vedr. cut-off for 17-hydroxyprogesteron (17-OHP) hos kvinder under udredning for PCOS er

baseret på 3 diagnostiske studier, hvor afrapportering tillod beregning af sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) for den givne test. Til vurdering af evidensens kvalitet er anvendt QUADAS-2. QUADAS-2 er en systematisk checkliste, der bruges til at vurdere risikoen for bias i diagnostiske studier.

Nedenstående tabel gengiver resultaterne af QUADAS-2 vurderingen af de inkluderede diagnostiske studier.

Tabel 6: Resultat af QUADAS-2 vurderingen

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Escobar-Morreale 2008 ³²							
Unluhizarci 2010 ³³							
Glintborg 2005 ³⁴							

 Low Risk
  High Risk
  Unclear Risk

21 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for Polycystisk ovarie syndrom – diagnostik og risikovurdering består af følgende personer:

- Ane Bonnerup Vind, afdelingslæge, Sundhedsstyrelsen, formand for arbejdsgruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Anne-Lis Mikkelsen, overlæge, Fertilitetsklinikken Holbæk, udpeget af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
- Birgitte Bibow, praktiserende speciallæge i almen medicin, Frederiksberggade København K, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dorte Glintborg, overlæge, Endokrinologisk afdeling M, Odense Universitetshospital, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Jette Kolding Kristensen, praktiserende speciallæge i almen medicin, Lægerne Valdemarsgade, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Kirstine Stochholm, afdelingslæge, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
- Pernille Ravn, overlæge, Gynækologisk Obstetriske Afdeling D, Odense Universitetshospital, udpeget af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
- Tine Tetzschner, praktiserende speciallæge i Gynækologi og Obstetrik, Tines Klinik, 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, som kan tilgås [her](#).

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 ovarie syndrom – diagnostik og risikovurdering består af følgende personer:

- Ane Bonnerup Vind, afdelingslæge, Sundhedsstyrelsen, formand for referencegruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Annemette Jørgensen, overlæge, Gynækologisk-obstetriske afdeling, Aalborg Universitetshospital, udpeget af Region Nordjylland
- Anne-Mette Karlsen, sygeplejerske, Gynækologisk Ambulatorie/Fertilitetsklinikken, Roskilde Sygehus, udpeget af Region Sjælland
- Katrine Karmisholt, speciallæge, Dermatologisk afdeling, Bispebjerg Hospital, udpeget af Dansk Dermatologisk Selskab
- Mai-Britt Andreasen, Bestyrelsesformand PCO Foreningen, udpeget af PCO-foreningen

- Marianne Skovsager Andersen, overlæge, Endokrinologisk afdeling, Odense Universitetshospital, udpeget af Region Syddanmark
- Nina la Cour Freiesleben, 1. reservelæge, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling Næstved Sygehus/Rigshospitalet, udpeget af Dansk Fertilitetselskab
- Steen Vestergaard-Madsen, chefkonsulent, Region Midtjylland, Nære Sundhedstilbud, udpeget af Region Midtjylland
- Sven Olaf Skouby, overlæge, professor, Gynækologisk obstetrisk afdeling, udpeget af Region Hovedstaden
- Sven Erik Bukholt, chefkonsulent, Primær Sundhed og Forebyggelse, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Susan Gram Colding, konsulent, Center for Sundhedspolitik, økonomi og socialpolitik Danske Regioner, 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 høringsspartner:

- Brancheorganisationen for Privathospitaler og Klinikker
- Dansk Dermatologisk Selskab
- Dansk Selskab for Biokemi
- Dansk Cardiologisk Selskab
- Dansk Endokrinologisk Selskab
- Dansk Fertilitetselskab
- 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

22 - Ordliste

Amenoré	Udebleven menstruation i 6 måneder
Androgenproducerende tumor	Tumor der producerer mandlige kønshormoner
BT	Blodtryk
Dobbelt heterozygot	Når man bærer to forskellige genmutationer på to separate genloci
Dyslipidæmi	Forhøjet kolesterol i blodet
Homozygot	Når man bærer to ens udgaver af et givet gen (en fra hver 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 mindre end 35 dage
PPV	Positiv prædiktiv værdi Sandsynligheden for sandt syg givet test-positiv, dvs. en tests evne til korrekt at udpege syge
PCOS	Polycystisk ovariesyndrom
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

23 - Referencer

- [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 PCOSlike 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. Australia : The Jean Hailes Foundation for Women's Health; PCOS Australian Alliance, 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
Tilgængelig på: <http://www.endocrinology.dk/index.php/4-hypofyse-ogbinyresygdomme/2-hyperprolaktinaemi>.
Senest hentet: 2-2-2014
- [13] 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.
- [14] Isik AZ, Gulekli B, Zorlu CG, Ergin T, Gokmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43(3):183-5.
- [15] 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.
- [16] Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):77-84.
- [17] 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.
- [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] 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.
- [20] Batrinos ML, Panitsa-Faflija 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.

- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41(5):719-25.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Batrinos ML. Extensive personal experience. Validation of prolactin levels in menstrual disorders and in prolactinomas. *Hormones* 2009;8(4):258-66.
- [27] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Polycystic ovary syndrome. Washington (DC) : American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2009. 14 p.; ACOG practice bulletin; no. 108).
- [28] Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med* 2003;21(3):295-300.
- [29] Ahmadi S., Alvi S., Urban R.J. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia and the heterozygote carrier. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2013;8(3):239-246.
- [30] Cinar N., Harmanci A., Aksoy D.Y., Aydin K., Yildiz B.O. Adrenocortical steroid response to ACTH in different phenotypes of non-obese polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2012;5(1).
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Caputo V, Fiorella S, Curiale S, Caputo A, Niceta M. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female patients. *Dermatology* 2010;220(2):121-7.
- [36] 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.
- [37] Soldin SJ, Soldin OP. Steroid hormone analysis by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2009;55(6):1061-1066.
- [38] 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.
- [39] Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer 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.

- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Karapanou O., Vlassopoulou B., Tzanela M., Stratigou T., Tsalidis V., Tsirona S., et al. Adrenocorticotrophic hormone independent macronodular adrenal hyperplasia due to aberrant receptor expression: Is medical treatment always an option? *Endocr Pract* 2013;19(3):e77-e82.
- [43] Paragliola RM, Torino F, Senes P, Castellino L, Salutati V, Pontecorvi A, et al. "Occult" ovarian Leydig cell tumor: when laboratory tells more than imaging. *Endocrine* 2013 Oct 4 Epub.
- [44] Aminimoghaddam S, Ebrahimi A, Hashemi F. A rare ovarian tumor, leydig stromal cell tumor, presenting with virilization: a case report. *Med J Islam Repub Iran* 2012;26(4):185-8.
- [45] Cheng V, Doshi KB, Falcone T, Faiman C. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr Pract* 2011;17(2):e21-5.
- [46] Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(4):606-14.
- [47] Rodriguez-Gutierrez R., Bautista-Medina M.A., Teniente-Sanchez A.E., Zapata-Rivera M.A., Montes-Villarreal J. Pure androgen-secreting adrenal adenoma associated with resistant hypertension. *Case Rep Endocrinol* 2013;2013 (Article ID 356086).
- [48] Valdes C.T., Nagy C.Z., Dadu R. Testosterone (T) secreting tumor or insulin resistance? Metformin (M) as a diagnostic (DX) and therapeutic (RX) trial. *Fertil Steril* 2013;100(3):S341-S342.
- [49] Di GP, Chioma L., Vancieri G., Guccione L., Cicerone E., Ulisse S., et al. Virilizing Leydig-Sertoli cell ovarian tumor associated with endometrioid carcinoma of the endometrium in a postmenopausal patient: Case report and general considerations. *Clin Med Insights Case Rep* 2012;5:149-153.
- [50] Veilleux-Lemieux M., Di VA. Polycystic ovary syndrome mimicking an androgen-secreting tumor. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25(2):e54.
- [51] Corathers S.D., Salehi M. Virilization and hypertension in a perimenopausal African-American female resolved after oophorectomy: Case report of ovarian leydig cell tumor. *Endocr Rev* 2011;32(3).
- [52] Yetkin D.O., Demirsoy E.T., Kadioglu P. Pure leydig cell tumour of the ovary in a post-menopausal patient with severe hyperandrogenism and erythrocytosis. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(4):237-240.
- [53] Amano T., Imao T., Seki M., Takemae K., Yamauchi K., Hata S. Normal delivery following resection of an androgen-secreting adrenal carcinoma. *Reprod Med Biol* 2011;10(1):55-58.
- [54] Denny M.C., Smith D., O'Shea D., McKenna T.J. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *Eur J Endocrinol* 2010;162(2):213-220.
- [55] Paragliola R.M., Ricciato M.P., Gallo F., De RA, Senes P., Rota C.A., et al. Severe elevation of testosterone serum levels as unique finding in occult Sertoli- Leydig ovarian cell tumors. *Endocrine Abstracts* 2010;20:P221.
- [56] Chandrasekara W.M.H.S., Balaguruswamy S., McNulty S., Furlong N. Androgen-producing tumour in a transposed ovary: A diagnostic difficulty. *Endocrine Abstracts* 2010;21:P69.
- [57] Poduval A., Antal Z., Lee T., Bar A., Dalmau J., Muzumdar R. Immunemediated encephalitis and virilization in association with a mature cystic ovarian teratoma in an adolescent girl. *Horm Res* 2009;72(4):252-256.
- [58] NBV kapitel 27: Hypertension : revideret af Dansk Hypertensionselskab april 2013. Dansk Cardiologisk Selskab. 2013 Tilgængelig

på: <http://nbv.cardio.dk/hypertension>. Senest hentet: 2-2-2014

[59] Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4630-4635.

[60] Huang G., Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(6):512-519.

[61] Bentley-Lewis R., Seely E., Dunaif A. Ovarian hypertension: Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(2):433-449.

[62] Randeve 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.

[63] 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.

[64] 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.

[65] Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Mion Junior D, Lage SG, Marcondes 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.

[66] Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, et al. Obesity 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.

[67] 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.

[68] Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure 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.

[69] 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.

[70] Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(3):254-260.

[71] Brand J.S., van der TI, Grobbee D.E., Emmelot-Vonk M.H., van der SY. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):189-207.

[72] Armanini D, Pellati D, Fiore C. Polycystic ovary syndrome: implications of corticotropin in the regulation of blood pressure, aldosterone, and androgen secretion. *Hypertension* 2007;50(2):e24-e25.

[73] 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.

[74] Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51(7):581-586.

[75] Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):595-600.

[76] 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.

[77] NBV : Indhold. Dansk Cardiologisk Selskab. 2013 Tilgængelig på: <http://nbv.cardio.dk>.

Senest hentet: 2-2-2014

[78] 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.

[79] 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.

[80] 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.

[81] Turkcuoglu 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.

[82] 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.

[83] 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.

[84] 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.

[85] NBV: Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes. Dansk Endokrinologisk Selskab. 2011 Tilgængelig på: <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbvendokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrolnyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandlingblodtryksbehandling-glp1-og-dpp4#Symptomerogfund>.
Senest hentet: 2-2-2014

[86] Drivsholm TB, Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes: et metabolisk syndrom. 2. [i.e. ny] udgave ed. [Kbh.]: Dansk Selskab for Almen Medicin; 2012.

[87] Ehrmann DA. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):423-38, viii.

[88] 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.

[89] 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.

[90] 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.

[91] 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.

[92] 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.

[93] Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26(1):39-44.

[94] Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009;12 Suppl 1:22-5.

- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* 2014 Jan 16 Epub.
- [100] Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2031-6.
- [101] Moran Lisa J, Hutchison Samantha K, Norman Robert J, Teede Helena J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(7):CD007506.
- [102] Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005;83(5):1343-1346.
- [103] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-488.

Referencer