



| | |
|--|--|
| Titel: | Polycystisk ovariesyndrom hos unge |
| Forfattergruppe: | Casper Hagen, Afdelingslæge, Afdeling for Vækst og Reproduktion , Rigshospitlet Grith Lærkholm, Afdelingslæge, Afdeling for børn og Unge, Herlev Rikke Beck Jensen, Overlæge, Afdeling for børn og Unge, Herlev Malene Søborg Heidemann, Overlæge, H.C. Andersen Børne- og Ungehospital, Odense Universitetshospital Julie Tonsgaard Kloppenborg, Afdelingslæge, Afdeling for børn og Unge, Steno Diabetes Center Copenhagen, Herlev Christine Wohlfahrt Veje, Afdelingslæge, Børne- og ungeafdelingen Hillerød |
| Fagligt ansvarlige DPS-udvalg: Tovholders navn og mail: | Endokrinologiudvalget og adipositasudvalget Christine Wohlfahrt Veje, cwv@live.dk christine.veje@regionh.dk |
| Dato for høring: | 6.2.2024 |
| Dato for godkendt: | April 2024 |
| Dato planlagt revision: | |
| OBS | Kliniske retningslinjer udarbejdet i DPS er ikke juridisk bindende. Der er tale om en anbefaling og det vil altid være det lægefaglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om afvigelser fra retningslinjen. |

Polycystisk ovariesyndrom hos unge

Indholdsfortegnelse

| | |
|-----------------------------|---|
| Resume | 1 |
| Baggrund | 2 |
| Symptomer og objektive fund | 2 |
| Differentialdiagnoser | 3 |
| Undersøgelser | 3 |
| Behandling | 4 |
| Monitorering | 5 |
| Referencer | 5 |
| Interessekonflikter | 6 |
| Appendiks | 6 |

Resume

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrinologiske forstyrrelse hos kvinder.

Ætiologien er multifaktoriel, og der er en arvelig komponent. Symptomerne på PCOS skyldes hormonelle og metaboliske forandringer, som medfører hyperandrogenisme og anovulation samt insulinresistens. Symptomerne kan bedres, men ikke helbredes, ved livsstilsændringer samt medicinsk behandling [1].



Baggrund

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en endokrinologisk forstyrrelse karakteriseret ved hyperandrogenisme og anovulation som forværres af adipositas.

PCOS forekommer med en anslået prævalens på 8-13 % hos kvinder i den fertile alder og 6-18% hos unge kvinder. Unge er her defineret som 10-19 år og/eller < 8 år postmenarche. Diagnosen PCOS hos unge kvinder vanskeliggøres ved at cyklus ofte er uregelmæssig i en længere periode efter menarche forårsaget af manglende ægløsning grundet umoden gonadotropin sekretion (juvenil anovulatorisk cyklus) og dermed ikke PCOS. Denne periode er meget varierende fra pige til pige, men varer hos mange 2-3 år - sjældent op til 5 år - efter menarche.

Multifollikulære ovarier ses endvidere som et normalt fund i puberteten. Kriterierne for diagnostik og håndtering af PCOS i adolescensen er derfor samlet i en evidensbaseret international guideline [2]. Denne opdaterede DPS-vejledning er baseret herpå.

PCOS er ofte associeret med insulinresistens og et højt body mass index (BMI). PCOS er associeret med metabolisk syndrom og risiko for kardiovaskulær sygdom og diabetes senere i livet. Graviditet *kan* være vanskelig at opnå, og der kan være behov for medicinsk behandling til induktion af ovulation.

Metaanalyser har vist, at unge med PCOS har øget forekomst af angst og depression sammenlignet med unge uden PCOS, hvorfor det også er vigtigt at screene for mentalt helbred i forbindelse med udredning og behandling af PCOS [3].

De primære udfordringer for unge med PCOS er klinisk hyperandrogenisme, adipositas og/eller insulinresistens. Uregelmæssig cyklus er ikke absolut behandlingskrævende for denne aldersgruppe. Endometriehyperplasia og risiko for udvikling af carcinom grundet manglende afstødning af endometriet giver først anledning til bekymring hos voksne kvinder.

Symptomer og objektive fund

Diagnostiske kriterier for PCOS hos unge:

1. Uregelmæssig menstruationscyklus og anovulation og

Definition af uregelmæssig menstruationscyklus:

> 1 år efter menarche: menstruationscyklus >90 dages cyklus.

1 - 3 år efter menarche: menstruationscyklus < 21 eller > 45 dage.

> 3 år efter menarche: menstruationscyklus < 21 eller > 35 dage eller < 8 cykli per år.

Primær amenore ved 15 år eller > 3 år efter start af brystudvikling.

2. Biokemisk og/eller klinisk hyperandrogenisme

Biokemisk hyperandrogenisme:

Forhøjet frit testosteron eller forhøjet frit androgenindex. Testosteron bør måles på sensitivt assay (LCMS).

Øvrige androgener kan være forhøjede, eks. androstendion (50% produceres fra ovariet), men differential diagnoser skal overvejes.

NB: Ved brug af hormonel kontraception: hormoner kan først vurderes efter 3 mdr. pause

Klinisk hyperandrogenisme:

Svær akne (f.eks. mere end 10 læsioner i ansigt eller inflammatorisk akne),

Hirsutisme (Obs spørg ind til selv-behandling): modificeret Ferriman-Gallwey score \geq 4-6, se appendix.

Ultralydsskanning (UL) anbefales ikke til at stille diagnosen hos unge kvinder, der er mindre end 8 år efter menarche, pga. høj forekomst af multifollikulære ovarier, men UL kan bruges til at undersøge for andre årsager sv.t. uterus /ovarier ved primær amenore. Transabdominal ultralydsskanning af genitalia interna anvendes i denne aldersgruppe. Dette kræver særlig ekspertise.

Anti Müllersk Hormon (AMH) er ofte forhøjet i forbindelse med PCOS, men AMH er ikke en sensitiv eller specifik markør for PCOS og anbefales ikke brugt til at stille diagnosen i ungdommen/adolescensen. Høj AMH vil dog støtte diagnosen og er dermed anvendelig ifm. udredning ift differentialdiagnoser.

Ved PCOS ses ofte forhøjet LH-niveau og nedsat FSH-niveau medførende oligo- eller anovulation.

Det relativt forhøjede insulinniveau (insulinresistens) resulterer i nedsat SHBG-produktion i leveren og samtidig øget ovariel produktion af androgener. Sammenlagt medfører dette øget serumkoncentration af frit testosteron.

Piger i risiko for at udvikle PCOS:

Unger kvinder med PCOS-lignende fænotype, men som ikke opfylder PCOS kriterier, bør re-evalueres 3 år efter menarche (efter minimum 3 mdr uden p-piller). Dette er især vigtigt hos piger med stor vægtøgning. De anbefales livsstilsændring på samme måde som de, der opfylder krav om PCOS-diagnose. Behandling med metformin kan overvejes som supplement til livsstilsintervention.

Yderligere objektive undersøgelser:

- Vurdering af grad af hyperandrogenisme (se ovenfor)
- Højde, vægt, abdominal omfang (måles på umbilicusniveau)
- Acanthosis nigricans
- Udregning af BMI (SDS)
- Måling af fedtprocent ved bioimpedans eller dexa (se appendix for referenceniveau)
- Blodtryk (SDS)

Desuden spørges ind til disponerende faktorer:

- Familiær disposition til PCOS
- Type 2 diabetes
- Small for gestational age (SGA)
- Tidlig pubertet
- Præmatur adrenarche
- Etnisk oprindelse

Differentialdiagnoser

PCOS er en eksklusionsdiagnose. Alle nedenstående tilstande og sygdomme bør udelukkes før diagnosen stilles:

- Graviditet
- Hyperprolaktinæmi
- Hyper/hypothyreose
- Adrenogenitalt syndrom (eks. høj 17-OHP eller klitorishypertrofi)

- Hypotalamisk/hypofysær hypogonadisme herunder anoreksi/ortoreksi.
- Androgenproducerende ovarie- eller binyretumor (suprimerede gonadotropiner og høj hhv testosteron og/eller DHEAS)
- Mb. Cushing

Undersøgelser

Biokemi:

- Totalt og frit testosteron, SHBG, DHEAS, evt androstendion, østradiol, LH, FSH, AMH
- TSH, frit T4
- HbA_{1c}, lipidstatus (T-cholesterol, HDL kolesterol og triglycerider)
- 17-hydroxyprogesteron
- Prolaktin
- Ved specifik mistanke om Mb. Cushing: U-frit-cortisol,
- Ved svær adipositas og mistanke om type 2 diabetes: p-glucose og evt. OGTT.

Mental trivsel: trivselsindekset WHO-5 skema (ref SST). Kan anvendes ved første besøg og årligt.

<https://www.regionsjaelland.dk/Kampagner/broen-til-bedre-sundhed/Materialer/PublishingImages/WHO5%20skema.pdf>

Behandling

Non-farmakologisk behandling af alle:

Livsstilsændringer: Ved adipositas er primære behandlingstiltag livsstilsændringer mhp. vægttab. Et vægttab på 5-10 % øger signifikant insulinfølsomheden, SHBG-niveauet og ovulationsraten og nedsætter androgen-niveauet.

Da fedtmassen er komplekst reguleret, anbefales en tværfaglig behandlingsmodel med fokus på langvarig adfærdsmodificerende livsstilsændringer. Behandlingen skal have fokus på en sundere vægt med lavere fedtprocent. Behandlingen indeholder blandt andet fokus på kost, motion, fysisk inaktivitet i hverdagen, skærmtider, søvn og mental trivsel (se DPS' Adipositas-vejledning).

Farmakologisk behandling:

Den medicinske behandling afhænger af PCOS-fænotypen.

Metformin kunne være førstevalg i behandlingen af eks. patienten med ung postmenarche alder, som primært er generet af adipositas og menstruationsforstyrrelser (evt. historik med prematur adrenarche).

Omvendt vil P-piller være det oplagte førstevalg i behandlingen af eks. Patienten, som primært er generet af hyperandrogenisme, med ældre postmenarche alder, ikke adipositas, og som evt. også har et ønske om kontraceptiv behandling..

Behandlingerne kan kombineres og er typisk trinvis afhængig af effekt. Addering af den medicinske behandling bør konfereres med pædiatrisk endokrinolog:

1a. Metformin: Mindsker først og fremmest insulinresistens (øget insulinmedieret perifer optagelse af glucose), men hæmmer også leverens gluconeogenese og glucoseoptagelse fra tarmen.

Metformin sænker i mindre grad androgenniveauet (nedsat ovariel androgenproduktion) og øger ovulationsraten. Kan resultere i vægttab, hvis det benyttes sammen med non-farmakologiske interventioner. Effekten på akne og hirsutisme er mindre end for p-piller, ligesom p-piller giver bedre kontrol af menstruationscyklus.

Metformin kan overvejes i kombination med p-piller til teenagere med BMI >25, hvor p-piller og livsstilsintervention ikke har været tilstrækkeligt.

Dosis initialt 500-1000 mg/dg, kan øges til maksimalt 2000 mg. Øges med 500 mg om ugen. Der ses hyppigt gastrointestinale bivirkninger ved opstart/dosisøgning, som generelt bedres med tiden.. Metformin skal indtages sammen med et måltid.

1b. P-piller (anbefales ikke før tidligst 2 år efter menarche): P-piller har effekt på akne og hirsutisme (nedsat androgen sekretion fra ovarier og øget SHBG medfører nedsat frit androgen) og regulerer menstruationscyklus. Hvis patienten ikke er disponeret til venøs trombose, kan der startes i p-pille behandling. Eks. 2. generation p-pille eller efter konference med gynækolog.

2. Spironolakton: Mineralokortikoid-antagonist med antiandrogen virkning. Den antiandrogene virkning er på samme niveau som og virker synergistisk med p-pillers antiandrogene effekt og kan derfor benyttes i kombination.

Ifølge seneste anbefalinger [2] bør p-piller i kombination med laserepilering have været forsøgt i 6 måneder, før spironolakton forsøges. Kan dog benyttes til behandling af hirsutisme eller androgen-relateret alopeci, såfremt p-piller ikke tolereres eller er kontraindiceret. I så fald er det nødvendigt at være opmærksom på behov for anden kontraception, da spironolakton er potentielt teratogent. Dosering: Initialt 25-50 mg/dg, trappes op til 100 (-200) mg. S-kalium og s-kreatinin kontrolleres 3 uger efter start af behandling og herefter 1 gang hver 6. måned (da præparatet samtidig er et kaliumbesparende diuretikum).

Andre præparater med anti-androgen virkning som flutamid, finasterid og ketokonazol anvendes ikke til behandling af hyperandrogenæmi/hirsutisme i Danmark bl.a. pga. præparaternes bivirkningsprofil (leverpåvirkning) [4].

Anden behandling

Kosmetisk behandling:

Tilskud til laserepilering tilbydes generelt først i svære tilfælde eller moderate-svære tilfælde med sorte terminalhår på ansigt og hals og oftest først, når medicinsk (antiandrogen) behandling er påbegyndt. Laserepilering bør optimalt foregå, når den fulde effekt af medicinsk behandling er opnået, dvs. efter ca. 12 måneder, for at have en mere langvarig effekt. Tilskud ydes maksimalt til 6 gange og behandlingen foregår i speciallægepraksis; ikke hospitalsregi. Se vejledning for vederlagsfri behandling fra Dansk Dermatologisk selskab [5,6].

Eflornithin creme (Vaniqa) kan anvendes til lokalbehandling: hæmmer hårvæksten i ansigtet, men fjerner ikke uønskede hår. Påføres i tyndt lag 2 gange dagligt med mindst 8 timers interval. Virkning ses efter 8 ugers behandling. Vedligeholdelsesbehandling er påkrævet for at opretholde virkningen.

Emotionelle forstyrrelser:

Sundhedspersonale bør have opmærksomhed på den høje forekomst af emotionelle forstyrrelser som angst, depression og spiseforstyrrelser hos unge kvinder med PCOS og henvise til relevant hjælp i forhold hertil.

Monitorering og behandlingsmål

Følges ca. hver 3. måned afhængig af behandling.
3 mdr. efter behandlingsstart måling af androgenstatus.

Behandlingsmål:

- minimering af androgene symptomer
- forbedring af kropssammensætning
- regelmæssig menstruation

Den unge PCOS-patient bør følges af pædiatrisk endokrinolog og efterhånden overgå til gynækologisk/endokrinologisk regi.

Der henvises i øvrigt til den mere detaljerede vejledning PCOS fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, rev. 2019 [7].

Referencer

1. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede HJ et al., JCEM 2023.
2. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome according to the international evidence-based guideline. Peña A et al, BMC Medicine (2020) 18:72
3. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. Veltman-Verhulst SM et al, Hum Reprod Update. 2012;18(6)
4. Medicinsk behandling af polycystisk ovariesyndrom (PCOS), Institut for Rationel Farmakoterapi.
5. Dermatologisk laserbehandling. Hedelund L et al. Ugeskr Læger 2017;179:V10160741. <http://dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Dermatologisk-laserbehandling.pdf>
6. <http://dds.nu/wp-content/uploads/2018/01/Vederlagsfri-laserbehandling-beh-2018.pdf>
7. Polycystisk ovariesyndrom (PCOS), diagnose, behandling, herunder infertilitet og langtidsfølger DSOG 2019 https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5dc1d0b7d4c5423e26b8b353/1572982973587/PCOS_2019_endelig.pdf.

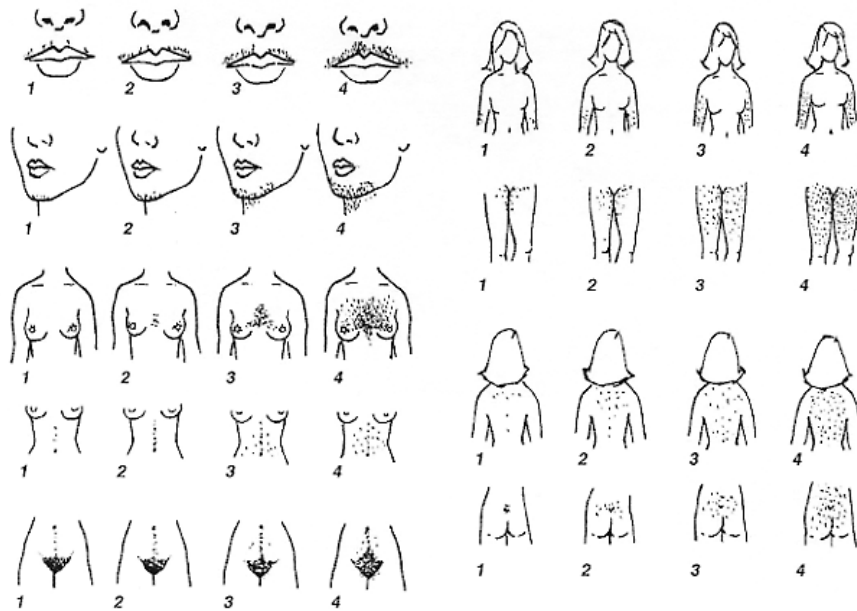
Interessekonflikter

Ingen



Appendiks

Ferriman-Galwey-score (FG-score):

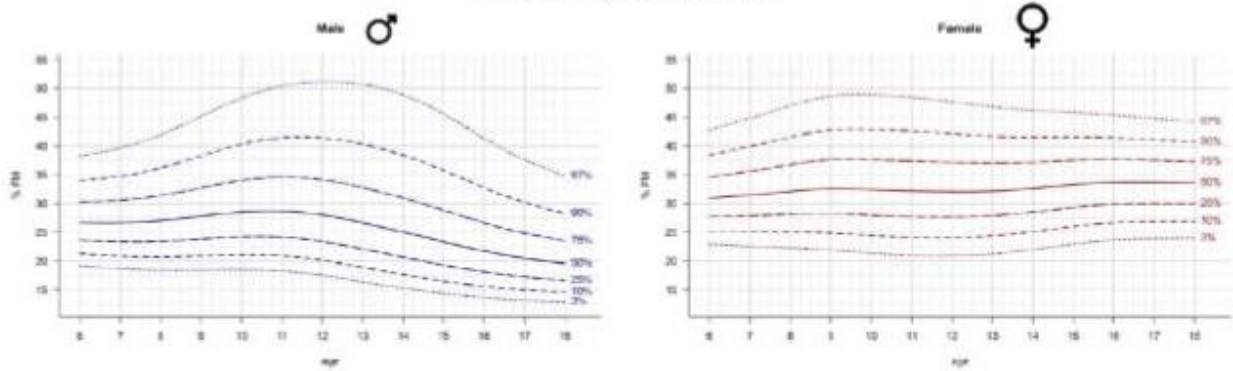






3) DXA Krogsfedt-procent – drenge og piger, 6-18 år

DXA krogsfedt-procent (% FM) – drenge og piger, 6-18 år
 DXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry



Reference: Ofenheimer et al. *Pediatric Obesity*. 2021;16:e12695. DOI: [10.1111/ijpo.12695](https://doi.org/10.1111/ijpo.12695)
 Reference charts for body composition parameters by dual-energy X-ray absorptiometry in European children and adolescents aged 6 – 18 years.