

Polycystisk ovariesyndrom

Eszter Vanky

St.Olavs hospital, Trondheim (eszter.vanky@ntnu.no)

Maria Othelie Underdal

St.Olavs hospital, Trondheim

Kristin Klovning

Porsgrunns gynekologene, Porsgrunn

ICD-10

E 28.2 Polycystisk ovarialt syndrom

Anbefalinger

Vi anbefaler

- å bruke de modifiserte Rotterdamkriteriene for diagnostisering av PCOS
- vektkontroll/vektreduksjon og fysisk aktivitet er førstelinjehandling
- at kvinner med < 4 menstruasjoner/år bør behandles med gestagen-kur eller p-piller for å beskytte endometriet

Vi foreslår

- at man bør være tilbakeholden med å sette PCOS-diagnose på jenter/kvinner < 19 år
- at kvinner med PCOS bør screenes regelmessig for diabetes type 2 (med 1-3 års intervall, avhengig av andre risikofaktorer).
- at kvinner med PCOS bør screenes for hypertensjon (med 1-3 års intervall, avhengig av kardiovaskulær risikoprofil)
- at PCOS-diagnose føres på «helsekort for gravide»

Søkeord - Litteratursøk

“International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome” fra 2018 ble oppdatert og lansert i 2023. [1] Det er en internasjonal satsning på kunnskapsbasert praksis på alle aspekter av PCOS gjennomført etter «gullstandard» for utvikling av veiledere. Prosessen er helt transparent med involvering av tverrfaglig kompetanse samt stor og aktiv brukerrepresentasjon. Veilederen er presentert fra et nordisk perspektiv og publisert i en artikkel i AOGS[2]. Revisjonen av PCOS-kapitlet i Veileder i gynekologi er oppdatert i tråd med den internasjonale veilederen.

Definisjon og diagnose

Minst 2 av 3 kriterier skvære til stede for å stille diagnosen PCOS:

1) oligo-anovulasjon

- 2) hyperandrogenisme
- 3) polycystiske eggstokker

Endelig PCOS diagnose bør ikke stilles før 8 år postmenarche eller hos kvinner < 19 år fordi symptomatologi ved PCOS overlapper med fysiologiske fenomener i tenårene (uregelmessig menstruasjon, akne og multicystiske ovarier). Det anbefales at tenåringen og evt. foresatte får informasjon om at det kan dreie seg om PCOS, at man vil gjøre en ny vurdering senere for å bekrefte/avkrefte PCOS mistanken. Informasjon om vektkontroll og livsstil er viktig, og behandling kan gis uansett. (se under)

Kvinnen skal ikke være gravid og hormonell prevensjon bør seponeres i 3 måneder dersom androgennivåer skal benyttes som ledd i diagnostikk av PCOS.

Utelukke andre tilstander som kan gi oligo-anovulasjon og hyperandrogenisme.

Oligo-anovulasjon

Fra 1-3 år etter menarche

- Sykluslengde < 21 eller > 45 dager

Fra 3 år etter menarche til perimenopause

- Sykluslengde < 21 eller > 35 dager - eller -
- Mindre enn 8 sykluser per år

Hyperandrogenisme

Defineres som kliniske og/eller biokjemiske tegn på hyperandrogenisme.

Klinisk hyperandrogenisme:

- Voksne: Vedvarende, inflammatorisk akne - eller - hirsutisme - eller - mannlig/kvinnelig type alopesi
- Tenåringer: Alvorlig akne - eller - hirsutisme
- *Modified Ferriman Gallway score* (mFG) bør benyttes for å standardisere bedømming av hirsutisme. Bare terminalhår skal bedømmes (ikke vellushår). Hirsutisme ved mFG ≥ 4 hos nordiske kvinner, ≥ 6 hos enkelte andre etnisiteter
- *Ludwig visual scale* bør benyttes for å bedømme alopesi

Biokjemisk hyperandrogenisme

- Bedømming av biokjemisk hyperandrogenisme er mest verdifull når klinisk hyperandrogenisme er usikker
- De enkelte laboratorienes referanseområder skal brukes for vurdering av androgennivåer og FTI
- FTI = (testosteron/SHBG) x 10
- Androstendion og DHEAS (dihydroepiandrosteron-sulfat) har begrenset nytte
- LC-MS metode bør brukes ved analyse av androgener

Polycystisk ovarium

Vaginal ultralydundersøkelse med nyere apparat, transducerfrekvens ≥ 8 MHz:

- ≥ 20 follikler per ovarium mellom 2-9 mm i diameter i største snitt - eller -
- ovarievolum ≥ 10 cm³ (uten corpus luteum, cyster eller dominante follikler)

Transabdominal ultralyd

- Ovarievolum $\geq 10 \text{ cm}^3$ per ovarium

Tenåringer < 8 år postmenarche

- Ultralyd bør ikke benyttes på grunn av høy forekomst av multicystiske ovarier

Etiologi

Genetiske, epigenetiske, intrauterine og miljømessige faktorer bidrar til utviklingen av PCOS.

Epidemiologi

- PCOS er den vanligste endokrine forstyrrelsen hos kvinner i reproduktiv alder.
- Prevalens anslås til 10-15 %. I Norge er 14 % rapportert med bruk av Rotterdam-kriteriene[3].
- PCOS forekommer over hele verden og i alle folkegrupper, men med fenotypiske variasjoner mellom ulike etnisiteter og geografiske regioner.
- Betydelig hirsutisme sees oftere hos kvinner fra det indiske subkontinent, middelhavsområder, Midtøsten og blant latinamerikanere.
- Mildere hirsutisme sees hos kaukasiere og øst-asiater.
- BMI er høyere hos afrikanere og kaukasiere (særlig nord-amerikanere og australiere).

Diagnostikk

Baseres på de modifiserte Rotterdam-kriteriene for PCOS.

- Anamnese
- Klinisk undersøkelse
- Blodprøver - hormoner
- Ultralydundersøkelse av ovariene

Klinisk undersøkelse

- Habitus: Overvekt, sentral fedme/androgen fettfordeling/"eplefasong" (også hos normalvektige)
- Vekt, høyde, BMI, midje/hofte-ratio
- Blodtrykk
- Hirsutisme: Skjegg, bart, hår på brystkasse, mage og rygg, økt hårvekst på innsiden av lår. Benytt *Modified Ferriman-Gallway score*
- Alopesi: Kvinnelig androgen håravfall, viker, "måne", tynt hår. Benytt *The Ludwig visual scale*
- Hud: Vedvarende akne, acanthosis nigricans

Blodprøver - hormonprøver

- P-piller seponeres minst 3 måneder før prøvetaking. NB! Man bør ikke seponere p-piller utelukkende for å sette diagnosen PCOS!

- Prøver bør tas de første 1-5 dagene i menstruasjonssyklus. Hvis sjeldne menstruasjoner tas prøvene når som helst
- Fri testosteron index (FTI) = (testosteron/SHBG) x 10 eller biotilgjengelig testosteron
 - Ved nivåer på 2x over øvre laboratoriets referanseverdier for testosteron eller ved raskt innsettende symptomer, bør andre årsaker utredes (androgenproduserende ovarial eller binyrebarktumor)
- Androstendion og DHEAS (dihydroepiandrosteron-sulfat)
 - Har begrenset diagnostisk verdi for PCOS
 - Kan benyttes hvis fritt testosteron ikke er forhøyet
- Prolaktin
 - For å utelukke prolaktinom/hyperprolaktinemi
 - Prolaktin er følsomt for stress, ta kontrollprøve hvis forhøyet
- TSH
 - For å utelukke hypotyreose
- 17-OH-progesteron
 - For å utelukke 21-hydroxylase-svikt/late-onset medfødt binyrebarksvikt
 - Tas sammen med progesteron for å utelukke at prøven er tatt i lutealfase
 - Ikke nødvendig å gjenta ved forverring av symptomer senere hvis den er tatt korrekt og besvart normal
- LH og FSH
 - Ingen diagnostisk nytte for PCOS
 - Tas eventuelt i forbindelse med fertilitetsutredning
- S-AMH
 - Kan nå brukes i stedet for ultralydundersøkelse av ovarialmorfologi for å faststille PCOM hos voksne med uregelmessig mens eller hyperandrogenisering.
 - Hvis både uregelmessig menstruasjon og hyperandrogenisering er til stede, er AMH eller ultralyd ikke nødvendig for diagnosen.
 - Skal ikke brukes som eneste test for diagnosen.
 - Grenseverdi for AMH for å påvise PCOM er assay-spesifikk og påvirkes av alder, BMI og p-pillebruk.

Andre prøver og undersøkelser

Nedsatt glukosetoleranse og diabetes type 2

- PCOS er en uavhengig risikofaktor for type 2 diabetes (OR 3.04).
- Alle med PCOS bør screenes for redusert glukosetoleranse og diabetes type 2 ved diagnose. Voksne og tenåringer.
- Screening for type 2 diabetes bør gjentas med 1-3 års intervall utfra tilleggsrisiko for diabetes.
- Screening for diabetes bør vurderes hos kvinner med PCOS ved planlegging av graviditet eller ved utredning av infertilitet. Dette for å utelukke type 2 diabetes før graviditet. Hvis ikke screenet før konsepsjon, bør screening gjøres ved første svangerskapskontroll og ved uke 24-28 av svangerskapet - som anbefalt hos andre kvinner med høy risiko for svangerskapsdiabetes.

- Kvinner med kjent diabetes type 1 og type 2 bør vurderes mhp. PCOS
- Ulike metoder for å måle insulinresistens direkte har ikke vist seg klinisk nyttig foreløpig.
- Screeningsmetoden for type 2 diabetes anbefalt i den internasjonale veilederen er peroral 75g glukosebelastningstest (OGTT) ved vurdering hos kvinner med PCOS, uavhengig av BMI. Screening for T2DM i Norge er oftest HbA1c.

- Kardiovaskulær risiko:
 - Kvinner med PCOS har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer (OR 1,68)
 - PCOS skal vurderes som en tilstand med økt kardiovaskulær risiko både for sykdom og mulig økt mortalitet. Risikoen for sykdom premenopausalt er lav.
 - Kardiovaskulære risikofaktorer bør kartlegges hos alle med PCOS ved diagnosetidspunktet.
 - Fastende lipider (totalkolesterol, LDL, HDL og triglyserider) tas uavhengig av BMI og alder. Deretter individualisering utfra funn og ulik tilleggsrisiko som alder og etnisitet.
 - Blodtrykk ved diagnosetidspunktet og kontrolleres deretter årlig.
 - Blodtrykk kontrolleres hos alle ved planlagt graviditet, ved infertilitetsvurdering og i svangerskapet i henhold til veilederen i fødselshjelp.

- Obstruktiv søvnapné (OSA):
 - Kvinner med PCOS har økt forekomst av OSA (OR 9,52)
 - Utredning utfra symptomer på OSA (snorking, tretthet på dagtid, urolig nattesøvn der sengpartner observerer pustestopp) kan screening med Berlin Questionnaire utføres
 - Videre utredning kun ved positiv score.

- Endometriecancer:
 - Kvinner med PCOS har økt risiko for hyperplasi og endometriecancer (OR 7.08)
 - Forekommer 2-6 ganger hyppigere hos kvinner med PCOS
 - Det bør kvinner med PCOS informeres om.
 - Terskelen for prøvetaking med tanke på endometriecancer bør være lav. Spesielt ved langvarige amenoréperioder, irregulære vaginalblødninger og/eller overvekt
 - Forekomsten er likevel lav og screening anbefales ikke.
 - Lav terskel for endometriebiopsi ved PCOS. Spesielt ved overvekt, langvarig amenore, uregelmessige blødninger, vedvarende fortykket endometrium eller diabetes type 2.
 - Det er anbefalt å ha minst 4 bortfallsblødninger/år så lenge kvinnen ikke bruker gestagenholdig prevensjon for å forebygge endometriehyperplasi, for eksempel ved medroksyprogesteron eller noretisteron 10 mg daglig i 10-12 dager.

- Angst og depresjon
 - Økt forekomst av moderat/alvorlig angst (OR 2,68) og depresjon (OR 2,59) hos kvinner med PCOS. Til tross for dette er psykisk helse ofte ikke lagt vekt på /kjent hos kvinner med PCOS. Veiledere innenfor psykisk helse anerkjenner i liten grad PCOS som en risikofaktor for angst og depresjon.
 - Fedme, hyperandrogenisme og insulinresistens bidrar også til psykisk uhelse, men forklarer ikke hele sammenhengen.
 - Det kan være essensielt å avdekke hvilke aspekter ved PCOS som pasienten opplever mest belastende og ønsker å få hjelp med. Hirsutisme, vekt, irregulære menstruasjoner og mental helse er oftest de områder pasienter rapporterer som viktigst.
 - Det er anbefalt å rutinemessig screene for depresjon og angst ved diagnosetidspunktet ved hjelp av de verktøy som klinikerne er kjent med (primærhelsetjenesten). MADRS og HAD er velkjente verktøy i norsk sammenheng.
 - Diagnostikk og behandling av angst og depresjon kan øke etterlevelsen av livsstilsråd og forebyggende strategier for behandling av PCOS.
 - I behandling av angst og depresjon bør psykofarmaka som lett medfører vektøkning i størst mulig grad unngås.
 - Det er også økt forekomst av spiseforstyrrelser og klinikere bør ta hensyn til dette ved råd om kost og livsstilsendringer.

Differensialdiagnoser

- Fysiologisk oligo-amenoré hos tenåringer
- Multicystiske ovarier
- Hyperprolaktinemi (prolaktin)
- Hypotyreose (TSH, fritt T4)
- Androgenproduserende ovarialtumores (thekomer, granulocelletumorer)
- Androgenproduserende binyretumores (CT binyrer)
- Cushing syndrom (kortisolanalyser, dexamethason-suppresjonstest)
- "Late onset 21-OH-lase defect"/CAH/medfødt binyrebarkhyperplasi (17-OH-progesteron)

Behandling ved ikke-barneønske

Kost- og livsstils intervensjon

- Bør anbefales til alle kvinner med PCOS for å optimalisere generell helse, metabolsk helse, livskvalitet og vektkontroll.
- Selv uten vektreduksjon, har kost og livsstilsintervensjon positive effekter
- Viktigheten av livsstils intervensjon må understrekes og gjentas for kvinner med PCOS.
- Livsstilsintervensjon har dokumentert effekt på både fysisk og psykisk helse.
- All type av fysisk aktivitet er bra. Anbefalinger og målsetning bør baseres på den enkeltes kapasitet og preferanser.

- Redusert kaloriinntak kombinert med en variert/balansert kostsammensetning resulterer i vektreduksjon.
- Ingen spesifikk type diett er anbefalt, men kosthold med lav glykemisk indeks er å foretrekke.
- Livsstilsintervensjon inkluderer røykeslutt og må være langsiktig slik at planen kan holdes over tid.
 - 5-10 % vektreduksjon gir klinisk signifikante resultater på ovulasjon og graviditetsrate.

Medikamentell terapi for PCOS

Medikamentell terapi er evidensbasert, men ikke godkjent for PCOS-indikasjon (s.k. off-label)

Kombinerte p-piller (østrogen+progestin)

- Kan anbefales til voksne og tenåringer som behandling av hirsutisme og oligo-amenoré.
- Lavest effektive dose (20-30 mikrogram ethinyløstradiol eller ekv) bør brukes, ingen indikasjon på at det er fordeler med høyere østrogen doser.
- Østradiol +cyproterone acetat (Diane) er ikke førstehånds valg grunnet høyere risiko for venøs trombembolism
- Absolutte og relative kontraindikasjoner bør vurderes.

Gestagen prevensjon (p-stav, p-sprøyte, hormonspiral, østrogen fri p-piller, minipiller)

- Evidensen på bruk av gestagen prevensjon hos PCOS er begrenset
- Bivirkninger som økt appetitt, hirsutism, håravfall kan forverre PCOS relaterte symptomer (reduserer ikke SHBG).
- Kan brukes som endometriebeskyttelse der kombinerte p-piller er kontraindisert eller ikke tolereres.

Metformin

- Metformin bør overveies, i tillegg til kost og livsstilsintervensjon, hos voksne kvinner med BMI >25 kg/m² for behandling av vekt, nedsatt glukosetoleranse og økt risiko for diabetes type 2.
- Metformin kan overveies, i tillegg til kost og livsstilsintervensjon, hos tenåringer med PCOS-symptom
- Metformin kan overveies i tillegg til kost og livsstilsintervensjon, hos kvinner med BMI < 25 kg/m² (begrenset evidens)
- Man bør starte med 500 mg daglig og langsomt øke dosen til maks. 2500 mg hos voksne og maks. 2000 mg hos tenåringer, - fordelt til 2 ganger. Metformin bør alltid tas sammen med måltid. Vurdere B12 tillegg.
- Gastrointestinale bivirkninger er vanlige, men ufarlige og forbigående.

Kombinerte p-piller og metformin kan brukes sammen, og er mest gunstig hos kvinner med BMI >30 kg/m², nedsatt glukosetoleranse og hos etniske grupper med høy risiko for diabetes

Anti-obesitas medisiner (GLP-1 analoger)

- Kan overveies i tillegg til kost og livsstilsintervensjon, på samme indikasjoner som generelt i befolkningen. Evidensen spesifikt hos kvinner med PCOS er begrenset. Ved seponering høy risk for vektøppgang. Langtidsdata mangler.
- Viktig med sikker prevensjon ved bruk av GLP-1 analoger.

Antiandrogener

- Kan vurderes mot hirsutisme når 6 måneders kombinerte p-piller behandling ikke har gitt akseptabel effekt. Sikker prevensjon må alltid brukes
- Spironolakton 25-100 mg daglig har lavest risiko for bivirkninger

Inositol

- Inositol er foreløpig eksperimentell behandling. Innhold og styrke i preparater som selges varierer.
- Sikker evidens på økt ovulasjon, vektreduksjon og hirsutisme mangler.

Annen behandling

Laser terapi – hårfjerning

- Det er evidensbasert at hirsutisme er relatert til nedsatt livskvalitet og økt psykisk uhelse hos kvinner med PCOS
- Laserterapi bør vurderes for fjerning av ansiktsbehåring
- Kvinner med blondt, grått eller hvitt hår har mindre effekt av laserbehandling
- Lav og høy «fluence» laser virker like effektive, men lav «fluence» laser oppleves som mindre ubehagelig.

Fedmekirurgi

- Kan vurderes hos kvinner med PCOS for å redusere vekt, høyt blodtrykk, risiko for diabetes og øke ovulasjon og mulighet for graviditet
- Indikasjonen for fedmekirurgi hos kvinner med PCOS følger samme retningslinjer som hos kvinner ellers, men PCOS er en metabolsk tilstand og bør regnes som en tilleggsindikasjon for fedmekirurgi i linje med diabetes.

Ved barneønske

- Kvinner med PCOS bør informeres om at de aller fleste blir gravide enten spontant eller ved medisinsk hjelp
- Kvinner med PCOS bør optimalt sett planlegge sine graviditeter.
- De bør screenes for hypertensjon og diabetes før graviditet. Evt. medikamenter bør optimaliseres/justeres.

- Graviditet hos kvinner med PCOS bør oppfattes som «høyere risiko» graviditet.
- PCOS diagnose bør stå på helsekortet.
- Metformin i tidlig graviditet er ikke vist å ha noen ugunstig effekt. Rutinemessig bruk av metformin i hele graviditeten anbefales ikke. (Se kapittel om PCOS og graviditet)

Vektreduksjon - fysisk aktivitet

- Mål for vektreduksjon: minimum BMI <32,5 kg/ m², helst <28,0 kg/ m²
- Ved 5-10 % vekttap, graviditet hos ca. 20 % (IIa)
- Det anbefales 2,5 times fysisk aktivitet/uke.

Metformin

- 850 mg x 2 (evt. 3) øker ovulasjonsraten og sjansen for graviditet.¹
- før og under IVF/ICSI har resultert i flere levendefødte barn [4]
- ser ikke ut til å redusere spontanabortfrekvensen.
- passerer placenta [5]
- fosterskadelig effekt er aldri vist [6]
- bør ikke rutinemessig brukes i graviditet
- Anbefales å seponeres ved konstatert graviditet

Ovulasjonsstimulering

Angående behandling av infertilitet med ovulasjonsinduksjon hos PCOS-pasienter, se kapittel om infertilitet. Graviditet bør utelukkes før ovulasjonsinduksjon. **Se link:**

Infertilitet

In vitro-fertilisering

- IVF kan med dagens regimer gjøres uten vesentlig risiko for ovarieelt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), kvinner med PCOS vil ha en noe høyere risiko for «freeze all» for å unngå OHSS
- Ved tilbakeføring av bare ett embryo minimaliseres risiko for flerlingsvangerskap.

Elektrokauterisering (Ovarialdrilling / LOD)

- Kan medføre risiko for prematur ovarialsvikt og adheranser (dvs påført tubarfaktor).
- Evt. elektrokauterisering bør vurderes av fertilitetslege, og i de fleste tilfeller bør IVF foretrekkes.

Konskevns for senere helse – post-menopause

- PCOS skal anses som en livslang tilstand
- Hyperandrogenisme vedvarer hos de fleste etter menopause

- Risikofaktorer og risiko for kardiovaskulær sykdom er økt
- Betydelig økt risiko for nedsatt glukosetoleranse og diabetes type 2, uavhengig av fedme
- Høy forekomst av obstruktiv søvnapné som *ikke* kan forklares av fedme
- Økt risiko for endometriecancer
- Diagnosen kan evt settes postmenopausalt ved hyperandrogenisering utfra tidligere historikk med oligomenore og/eller PCOM i reproduktiv fase 20-40 års alder.
- Obs nyoppstått hyperandrogenisering og rask utvikling. Utelukke androgenproduserende tumor og ovarieell hyperthekose.

Referanser

1. Teede, H., *International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023*. 2023.
2. Forslund, M., et al., *International evidence-based guideline on assessment and management of PCOS-A Nordic perspective*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023.
3. Eilertsen, T.B., E. Vanky, and S.M. Carlsen, *Increased prevalence of diabetes and polycystic ovary syndrome in women with a history of preterm birth: a case-control study*. BJOG., 2012. **119**(3): p. 266-275.
4. Kjotrod, S.B., et al., *Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study*. Hum Reprod, 2011. **26**(8): p. 2045-53.
5. Vanky, E., et al., *Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2005. **83**(5): p. 1575-8.
6. Given, J.E., et al., *Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study*. BMJ, 2018. **361**: p. k2477.