



Titel:	Udredning og behandling af polycystisk ovariesyndrom i adolescensen
Forfattergruppe:	Peter Christiansen, Line Cleemann, Grith Lærkholm Hansen , Dorte Hansen, Eva Mosfeldt Jeppesen, Jesper Johannesen, Niels Feilberg Jørgensen, Kurt Kristensen, Jannet Svensson
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Endokrinologiudvalget
Tovholders navn og mail:	Grith Lærkholm Hansen, grithlaerkholm@gmail.com

Udredning og behandling af polycystisk ovariesyndrom i adolescensen

Indholdsfortegnelse

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

Resume

Polycystisk ovariesyndrom er den hyppigst forekommende endokrine lidelse hos kvinder. Det er uvist, hvad der forårsager syndromet, men ætiologien er multifaktoriel, og der er en arvelig komponent. Symptomerne skyldes hormonelle og metaboliske forandringer, som medfører hyperandrogenisme og anovulation samt insulinresistens. Symptomerne kan bedres, men ikke helbredes, ved livsstilsændringer samt medicinsk behandling.

Baggrund

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en endokrin lidelse karakteriseret ved hyperandrogenisme, anovulation og ofte overvægt (se endvidere adipositas instruks under DPS).

Syndromet forekommer med en anslået prævalens på 5-8 % hos kvinder i den fertile alder. Prævalensen i puberteten er dårligt defineret. Der eksisterer ingen international konsensus vedrørende diagnostiske kriterier i adolescensen. Diagnosen vanskeliggøres ved, at anovulation og uregelmæssige blødninger i tiden efter menarche oftest skyldes en naturlig modningsproces og dermed ikke PCOS, samt af androgene pubertetsforandringer, som kan misfortolkes (e.g. akne vulgaris). Polycystiske ovarier (PCO) ses endvidere hyppigt som et normalt fund i puberteten. Derfor anbefaler vi strengere diagnostiske kriterier i denne aldersgruppe, hvor alle 3 ud af 3 kriterier skal opfyldes, og diagnosen tidligst stilles to år efter menarche.

PCOS er associeret med insulinresistens, som ofte er korreleret med body mass index (BMI) og hos voksne øget forekomst af type II diabetes. Syndromet formodes at være associeret med "det metaboliske syndrom" samt udvikling af kardiovaskulære risikofaktorer. Sammenhæng med udvikling af manifest kardiovaskulær sygdom er ikke påvist. Graviditet *kan* være vanskelig at opnå, og der kan være behov for medicinsk behandling til induktion af ovulation.



Symptomer og objektive fund

For at stille diagnosen PCOS med sikkerhed anbefales i pædiatrisk regi, at man tidligst 2 år efter menarche opfylder 3 ud af følgende 3 kriterier (Rotterdam kriterier, modificerede):

1. Oligo- eller amenorré som følge af anovulation
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme
3. Mindst ét polycystisk ovarium (UL-skanning) samt ovarievolumen > 10 ml

og samtidig udelukkelse af anden ætiologi til patientens symptomer (se differentialdiagnoser)

Ad 1:

Oligomenorré: < 9 menstruationer/år eller cykluslængde > 35 dage
Amenorré: blødningsinterval > 6 måneder

Ad 2:

Kliniske tegn på hyperandrogenisme: Hirsutisme (FG-score > 8, se appendix), akne, acanthosis nigricans, alopeci (hovedbund) og klitorishypertrofi (sent og sjældent forekommende).
Biokemiske tegn på hyperandrogenisme: Øget frit testosteron eller totaltestosteron og lavt SHBG.

Ad 3:

Polycystisk ovarium: > 12 follikler à 2-9 mm. Polycystiske ovarier kan ses som normalt fund i puberteten, hvorfor der samtidig skal registreres øget ovarievolumen.¹

Yderligere objektive undersøgelser:

- Vurdering af grad af hyperandrogenisme (se ovenfor)
- Højde, vægt, abdominal omfang (måles på umbilicusniveau)
- Udregning af BMI
- Acanthosis nigricans
- Blodtryk

Desuden spørges ind til disponerende faktorer:

- Familiær disposition til PCOS, diabetes
- SGA
- Tidlig pubertet
- Præmatur pubarche/adrenarche

Differentialdiagnoser

Patienter med nedenstående sygdomme kan have et eller flere symptomer på PCOS, hvorfor disse endokrine lidelser bør udelukkes, før diagnosen stilles:

- Androgenproducerende ovarie- eller binyretumor
- Mb. Cushing
- Adrenogenitalt syndrom
- Hyperprolaktinæmi
- Thyroidealidelse

¹ Iflg. Sundhedsstyrelsens seneste nationale retningslinje for PCOS er det god praksis at unnlade rutinemæssigt at foretage ultralydsskanning af yngre kvinder < 18 år med oligo-/amenorré for at opspore PCOS grundet hyppig forekomst af polycystiske ovarier hos i øvrigt raske yngre kvinder. Retningslinjen anbefaler ligeledes tilbageholdenhed ifht. at diagnosticere PCOS indtil min. 2 år efter menarche. Vi er som tidligere nævnt enige i, at der skal anvendes strengere diagnostiske kriterier for denne aldersgruppe. Vi mener dog, at risikoen for overdiagnosticering er lille ved opfyldelse af alle 3 anførte diagnostiske kriterier tidligst 2 år efter menarche.



- Akromegali
- Hypothalamisk/hypofysær hypogonadisme

Undersøgelser

Biokemi:

- Totalt + frit testosteron, SHBG, DHEAS, østradiol, LH, FSH, AMH*
- TSH, frit T4
- HbA_{1c}, lipidstatus (T-cholesterol, HDL kolesterol og triglycerider)
- Spot-Cortisol, 17-hydroxyprogesteron
- Prolaktin

Endvidere overvejes faste p-glukose, s-insulin, c-peptid og evt. OGTT

*Hormonstatus bør tages dag 2-5 i cyklus

Ved PCOS ses ofte forhøjet LH-niveau og nedsat FSH-niveau medførende oligo- eller anovulation. Det relativt forhøjede insuliniveau (insulinresistens) resulterer i nedsat SHBG-produktion i leveren og samtidig øget ovariel produktion af androgener. Sammenlagt medfører dette øget serumkoncentration af totalt og frit androgen.

Billeddiagnostik: Transabdominal ultralydsskanning af genitalia interna (kræver særlig ekspertise). Der laves aldrig transvaginal eller transrektal ultralydsskanning på denne indikation. Differentialdiagnostisk evt. UL, CT eller MR scanning af binyrer (se diagnostiske kriterier).

Behandling

Non-farmakologisk behandling af alle:

Livsstilsændringer: Ved overvægt er primære behandlingstiltag livsstilsændringer mhp. vægttab. Et vægttab på 5-10 % øger signifikant insulinfølsomheden, SHBG-niveauet og ovulationsraten og nedsætter androgen-niveauet. Alle PCOS-patienter tilrådes motion. Henvises evt. til diætist.

Farmakologisk behandling:

Den medicinske behandling er typisk en trinvis behandling afhængig af effekt. Addering af den medicinske behandling bør konfereres med speciallæge:

1. P-piller: Er førstevalg til behandling af PCOS. P-piller har effekt på akne og hirsutisme (nedsat androgen sekretion fra ovarier og øget SHBG medfører nedsat frit androgen) og resulterer samtidig i regelmæssig afstødning af endometriet. P-piller øger dog insulinresistens og kan forværre lipidprofil.

Der startes med 2. generations p-piller og ved manglende effekt på blødningsforstyrrelser efter 3-6 måneder kan skiftes til et præparat med højere østrogenindhold. Effekt på hirsutisme ses først efter 9-12 måneder. Der anbefales ikke gestagener med antiandrogen virkning. P-piller anvendes tidligst 2 år efter menarche.

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

Metformin sænker androgenniveauet (nedsat ovariel androgenproduktion) og øger ovulationsraten. Nedsætter samtidig BT og 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.

Dosis initialt 500-1000 mg/dg, kan øges til maksimalt 2500 mg. Der ses hyppigt gastrointestinale bivirkninger ved opstart/dosisøgning, som generelt bedres med tiden.

3. 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 med fordel benyttes i kombination.



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).

4. **Fluthamid:** Har været anvendt i lav dosis (2,5 mg/dg), men anbefales ikke rutinemæssigt grundet begrænsede erfaringer hermed.

Anden behandling

Kosmetisk behandling: Tilskud til laserepiling tilbydes generelt først i moderate-svære tilfælde med sorte terminalhår på ansigt og hals og oftest først, når medicinsk (antiandrogen) behandling er påbegyndt. Tilskud ydes maksimalt til 6 gange. Bør optimalt foregå, når den fulde effekt af medicinsk behandling er opnået dvs. efter ca. 12 måneder for at have en mere langvarig effekt (for mere om henvisningskriterier, se ref. [9]).

Monitorering og behandlingsmål

Den pædiatriske PCOS-patient bør følges af børneendokrinolog og efterhånden overgå til gynækologisk/endokrinologisk regi. Følges ca. hver 3. måned afhængig af behandling.

1-3 mdr. efter behandlingsstart måling af androgenstatus på patienter med regelmæssig menstruation, optimalt på dag 4-10 efter menstruation.

Tidligst 6 mdr. efter opstart af metformin revurderes insulinresistens.

Behandlingsmål:

- regelmæssig menstruation (min. 4 blødninger årligt, ellers henvisning til gynækolog)
- minimering af androgene symptomer
- minimering af metaboliske forandringer

og dermed minimering på længere sigt af risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom og diabetes. Der foreligger dog begrænset evidens for effektiv forebyggelse af langtidskomplikationer ved behandling af teenagere. Regelmæssig menstruation og dermed regelmæssig afstødning af endometriet formodes at medføre nedsat risiko for endometrie-cancer.

Der henvises i øvrigt til den mere detaljerede vejledning PCOS fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, rev. 2015.

Referencer

1. Endokrinologisk udredning, behandling og opfølgning af polycystisk ovariesyndrom, Glintborg D. et al. Ugeskr Lager 172/3. 2010.
2. Diagnosis of Adolescent Polycystic Ovary Syndrome. Hardy TS, Norman RJ. 2013 Apr 24. pii: S0039-128X(13)00093-7.
3. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:201.e1-5.
4. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Sultan C, Paris F. Fertil Steril. 2006 Jul;86 Suppl 1:S6.
5. PCOS: Perspectives from a Pediatric Endocrinologist and a Pediatric Gynecologist. Kansra AR, Menon S. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2013 May-Jun;43(5):104-13.
6. Medicinsk behandling af polycystisk ovariesyndrom (PCOS), Institut for Rationel Farmakoterapi.
7. Polycystisk ovariesyndrom (PCOS), Ravn P. et al., DSOG Guidelines 2010, rev. 2015
8. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. Nicandri KF, Hoeger K. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012 Dec;19(6):497-504.

Feltkode ændret

Feltkode ændret

Feltkode ændret

Feltkode ændret



9. Dermatologisk behandling med laser og intenst pulserende lys: afgrænsning af medicinske vederlagsfri versus kosmetiske ikkevederlagsfri behandlinger. Hædersdal M, Lomholt HB, Bjerring P. Ugeskr Læger 2005;167(43):4091.
10. National Klinisk Retningslinje for polycystisk ovariesyndrom, diagnostik og risikovurdering. Sundhedsstyrelsen, 2014.

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

Ferriman-Galwey-score (FG-score):

