



SBU UTVÄRDERAR

PUBLIKATION NR: 394

ISBN: 978-91-989734-2-6

PUBLICERAD: 20 AUGUSTI 2025

NEDLADDAD: 21 AUGUSTI 2025

# Läkemedelsbehandling av polycystiskt ovarialsyndrom – hälsa och livskvalitet på kort och lång sikt

En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter

# Innehåll

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sammanfattning                                                                                                      | 5  |
| Huvudbudskap                                                                                                        | 5  |
| Slutsatser                                                                                                          | 5  |
| Hur kan de viktigaste resultaten förstås?                                                                           | 6  |
| Vad handlar rapporten om?                                                                                           | 6  |
| Vilka studier ligger till grund för resultaten?                                                                     | 7  |
| Innehållsdeklaration                                                                                                | 7  |
| Citera denna rapport                                                                                                | 7  |
| 1. Inledning                                                                                                        | 8  |
| 1.1 Syfte                                                                                                           | 8  |
| 1.2 Målgrupper                                                                                                      | 8  |
| 1.3 Uppdrag                                                                                                         | 9  |
| 2. Bakgrund                                                                                                         | 10 |
| 2.1 Definition av tillståndet                                                                                       | 10 |
| 2.2 Orsaker                                                                                                         | 13 |
| 2.3 PCOS ur ett livsperspektiv                                                                                      | 13 |
| 2.4 Behandling                                                                                                      | 14 |
| 2.5 Vården av patienter med PCOS                                                                                    | 18 |
| 3. Metod                                                                                                            | 19 |
| 3.1 Frågor                                                                                                          | 19 |
| 3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa                                                                         | 19 |
| 3.3 Systematiska översikter som används i rapporten                                                                 | 21 |
| 3.4 Process för urval av studier gällande uppdatering av befintliga översikter, GLP-1-analoger och långtidseffekter | 23 |
| Informationskällor                                                                                                  | 24 |
| Sökstrategi                                                                                                         | 24 |
| Avgränsningar                                                                                                       | 24 |
| Forskningsintegritet                                                                                                | 24 |
| Faktaruta 1 Tillförlitlighet enligt GRADE-systemet.                                                                 | 28 |
| 3.5 Publikationsbias                                                                                                | 29 |
| 3.6 Metod för undersökning av hälsoekonomiska aspekter                                                              | 30 |
| 3.7 Metod för brukarsamverkan                                                                                       | 31 |
| 3.8 Metod för att undersöka etiska aspekter                                                                         | 31 |

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Urval av studier                                                                                    | 32 |
| 5. Resultat                                                                                            | 36 |
| 5.1 Sammanfattning av huvudresultaten                                                                  | 36 |
| 5.2 Kombinerade p-piller                                                                               | 37 |
| Biverkningar                                                                                           | 39 |
| 5.3 Antiandrogena läkemedel                                                                            | 39 |
| Biverkningar                                                                                           | 43 |
| 5.4 Kombinerade p-piller och metformin                                                                 | 43 |
| 5.5 Metformin                                                                                          | 45 |
| Viktrelaterade utfall                                                                                  | 49 |
| Metabola utfall                                                                                        | 49 |
| Hirsutism                                                                                              | 50 |
| Menstruationens regelbundenhet och frekvens                                                            | 50 |
| Livskvalitet samt psykologiska/psykiatriska utfall                                                     | 50 |
| Biverkningar                                                                                           | 50 |
| 5.6 Glukagonlik-peptid-1-analoger                                                                      | 52 |
| Viktrelaterade utfall                                                                                  | 57 |
| Metabola utfall                                                                                        | 57 |
| Känslighetsanalyser                                                                                    | 58 |
| Hirsutism                                                                                              | 58 |
| Menstruationens regelbundenhet och frekvens                                                            | 58 |
| Psykisk ohälsa och livskvalitet                                                                        | 58 |
| Biverkningar                                                                                           | 59 |
| 6. Långtidseffekter av läkemedelsbehandling vid PCOS                                                   | 60 |
| 6.1 Sammanfattning av långtidsresultat                                                                 | 60 |
| 6.2 Beskrivning av randomiserade kontrollerade studier samt resultat och bedömning av tillförlitlighet | 61 |
| 6.3 Beskrivning av icke randomiserade studier med kontrollgrupp                                        | 63 |
| 6.4 Resultat för icke randomiserade studier med kontrollgrupp                                          | 64 |
| 7. Hälsoekonomiska aspekter                                                                            | 66 |
| 7.1 Sammanfattning av resultaten                                                                       | 66 |
| 8. Etiska aspekter                                                                                     | 74 |
| 8.1 Sammanfattning av etiska överväganden                                                              | 74 |
| 8.2 PCOS- ett vanligt tillstånd                                                                        | 74 |
| 8.3 Dagens behandlingsalternativ vilar på kunskap från andra tillstånd                                 | 75 |
| 8.4 Vården är splittrad                                                                                | 77 |

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.5 Risk för undanträngning                                                  | 78  |
| 8.6 Att förhålla sig till vetenskapliga kunskapsluckor vid<br>behandlingsval | 79  |
| 9. Diskussion                                                                | 80  |
| 9.1 Resultatdiskussion                                                       | 80  |
| 9.2 Metoddiskussion                                                          | 86  |
| 10. Överväganden för framtida forskning                                      | 88  |
| 10.1 Population, diagnos samt symtombild                                     | 88  |
| 10.2 Utfall                                                                  | 89  |
| 10.3 Studiedesign                                                            | 90  |
| 10.4 Forskningsintegritet                                                    | 91  |
| 11. Medverkande                                                              | 92  |
| 11.1 Projektgrupp                                                            | 92  |
| 12. Ordförklaringar och förkortningar                                        | 94  |
| 13. Referenser                                                               | 98  |
| 14. Bilagor                                                                  | 110 |

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation.  
Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och  
den senaste versionen hittar ni på [www.sbu.se/394](http://www.sbu.se/394)

ISBN 978-91-989734-2-6

# Sammanfattning

## Huvudbudskap

Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS) är ett vanligt hormonrelaterat tillstånd hos kvinnor, och det har en varierande symtombild och svårighetsgrad i olika faser av livet. Denna rapport visar att vissa läkemedelsbehandlingar kan ha en positiv effekt på menstruationens regelbundenhet och ge vikttnedgång vid övervikt. Det finns dock ett stort antal kunskapsluckor kring läkemedelsbehandling för patienter med PCOS.

## Slutsatser

Efter att ha granskat den vetenskapliga litteraturen har SBU dragit följande slutsatser om behandling med kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin samt glukagonlik-peptid-1-analoger (GLP-1-analoger) för patienter med PCOS:

- Kombinerade p-piller och metformin kan ha positiva effekter på frekvens och regelbundenhet av menstruation. För GLP-1-analoger och antiandrogena läkemedel är underlaget otillräckligt för att bedöma effekten på menstruation.
- Hirsutism innebär ökad behåring i ansiktet samt på andra delar av kroppen. Kombinerade p-piller som innehåller cyproteronacetat kan ha en något större effekt på hirsutism jämfört med vanliga kombinerade p-piller. För andra jämförelser mellan olika typer av kombinerade p-piller samt jämförelsen kombinerade p-piller och ingen behandling är underlaget otillräckligt. Antiandrogena läkemedel tycks ensamt eller som tilläggsbehandling inte ha någon effekt på hirsutism, men underlaget är begränsat och baseras på studier som har många olika tilläggs- och jämförelsebehandlingar.
- För patienter med övervikt eller obesitas kan metformin eller GLP-1-analoger ge en viss vikttnedgång. För kombinerade p-piller och antiandrogena läkemedel är underlaget otillräckligt. Metformin ger en liten förbättring av riskmarkörer gällande glukos- och insulinbalans, men har ingen effekt på blodfetter.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att uttala sig om effekter på livskvalitet för samtliga utvärderade läkemedel.
- Det vetenskapliga underlaget är också otillräckligt för att bedöma effekten av läkemedelsbehandling vid PCOS på lång sikt, då det finns en brist på studier.

## Hur kan de viktigaste resultaten förstås?

En mer regelbunden menstruation kan ha betydelse på såväl kort som lång sikt för patientens livskvalitet och hälsa. Här visar rapporten att, precis som för andra populationer, ger kombinerade p-piller en ökad regelbundenhet av menstruationen. Den positiva effekten av kombinerade p-piller som innehåller cyproteronacetat på hirsutism måste vägas mot de kända biverkningarna av detta läkemedel, vilka kan begränsa användningen.

För patienter med PCOS som är överviktiga eller har obesitas finns det ofta ett behov av viktnedgång, exempelvis för att minska risken för framtida ohälsa, påverka oregelbunden menstruation eller inför graviditet. Metformin och GLP-1-analoger ger en viss viktnedgång, men det är oklart vilken långsiktig effekt de har på hälsan.

Då PCOS är ett tillstånd som ofta debuterar i unga år, med symtom som kan bestå under lång tid, behövs fler långtidsstudier. Detta främst för att studera viktiga utfall så som insjuknande i hjärt-kärlsjukdom, diabetes och livmodercancer. Rapporten visar också att det saknas hälsoekonomisk litteratur kring användningen av GLP-1-analoger vid PCOS, samt att det finns ett flertal etiska dilemman kopplat till behandling av tillståndet.

## Vad handlar rapporten om?

PCOS drabbar ungefär en av åtta kvinnor i vuxen ålder. Tillståndet innebär problem med ökad påverkan av manligt könshormon i förhållande till kvinnligt könshormon, oregelbunden eller utebliven menstruation, utebliven ägglossning och många äggblåsor på äggstockarna. Övervikt eller obesitas är vanligare vid PCOS, och tillståndet kan orsaka eller vara kopplat till en rad olika hälsoproblem. Syftet med rapporten var att undersöka vilken effekt olika läkemedel som används vid PCOS kan ha på utfall relaterade till regelbundenhet av menstruation, ökad behåring, riskmarkörer kopplade till hjärta, kärl och ämnesomsättning, kroppsvikt, livskvalitet och psykisk ohälsa samt ohälsa på lång sikt. Rapporten innehåller också kapitel om hälsoekonomi och etik. Projektet har genomförts inom ramen för ett övergripande uppdrag från regeringen att ta fram kunskapsunderlag inom området kvinnohälsa.

## Vilka studier ligger till grund för resultaten?

Rapporten grundar sig på 32 randomiserade kontrollerade studier (RCT) för jämförelser mellan metformin och placebo eller livsstilsförändring, 36 RCT-studier för metformin och kombinerade p-piller, 4 RCT-studier för kombinerade p-piller och ingen behandling eller placebo, 20 RCT-studier för olika sorters kombinerade p-piller som jämförs med varandra, 19 RCT-studier för antiandrogena läkemedel och jämförelser med andra läkemedel, samt 11 RCT-studier för GLP-1-analoger och jämförelser med andra läkemedel eller placebo. För utvärdering av långtidseffekter inkluderades fem registerstudier och 20 RCT-studier. Den sista litteratursökningen genomfördes i oktober 2024.

### Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En eller flera systematiska översikter
- En bedömning av etiska och sociala aspekter
- En bedömning av hälsoekonomiska aspekter

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att våra resultat är vetenskapligt väl underbyggda. För den här rapporten har vi gjort följande:

**Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med externa sakkunniga:**

- Gjort en strukturerad och uttömmande litteratursökning
- Granskat om studierna vi hittat är relevanta
- Granskat om det finns metodbrister i studierna som skulle kunna påverka resultaten och ge risk för snedvridning
- Vägt samman resultat från inkluderade studier
- Bedömt hur tillförlitligt det sammanvägda resultatet är

**Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:**

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp
- SBU:s vetenskapliga råd

**Patient- eller brukarorganisation har medverkat på följande sätt:**

- Lämnat synpunkter på rapportens projektplan och frågeställningar

### Citera denna rapport

SBU. Läkemedelsbehandling av polycystiskt ovarialsyndrom - hälsa och livskvalitet på kort och lång sikt Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2025. SBU Utvärderar 394. [accessed date]. Available from: <https://www.sbu.se/394>.

# 1. Inledning

## 1.1 Syfte

Denna rapport syftar till att undersöka vilken effektivitet och vilka hälsoekonomiska förutsättningar som finns för läkemedel som är, eller inom en snar framtid kan bli, aktuella för behandling av patienter med polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). Eftersom PCOS är ett syndrom som kan ge många olika typer av hälsoproblem så finns det ett stort antal potentiella behandlingar och ett mycket stort antal utfall att studera. Vi valde att avgränsa oss till utfall som rör menstruationens regelbundenhet, behåring, kroppsvikt och riskmarkörer för hjärta, kärl och ämnesomsättning, psykiska komplikationer och livskvalitet samt långtidseffekter på hälsa, men att inte inkludera områdena fertilitet och graviditet, livsstilsinterventioner och alternativmedicin. Detta ska inte tolkas som att dessa områden inte är intressanta och viktiga, utan att de områden vi valde bedömdes som mer prioriterade att utvärdera i nuläget.

## 1.2 Målgrupper

- Beslutsfattare inom hälso- och sjukvård, inklusive kunskapsstyrningsorganisationen, myndigheter, professionsföreningar och vårdgivare, både inom specialistvård och primärvård. Även hälso- och sjukvårdens tjänstemän och politiker är en potentiell målgrupp.
- Forskare och forskningsfinansiärer.
- Patienter och anhöriga.



## 1.3 Uppdrag

SBU fick i december år 2022 ett regeringsuppdrag om att ta fram kunskapsunderlag inom området kvinnohälsa (SBU:s regleringsbrev för 2023, dnr S2022/04810). Uppdraget ska slutredovisas senast 1 december 2025. SBU inledde våren 2023 ett arbete med att undersöka kunskapsområden inom kvinnohälsa och har i detta samarbetat med myndigheter så som Socialstyrelsen, experter, professionsföreningar och flera nationella programområden (NPO). Arbetsgruppen för tonårsgynekologi inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) föreslog att SBU skulle undersöka behandlingsmetoder för PCOS. I samband med uppstart av projektet om PCOS framkom att det nyligen har publicerats uppdaterade internationella riktlinjer inom området. SBU har använt en del av kunskapsunderlagen från riktlinjerna som en grund för denna rapport, men det har även varit motiverat att uppdatera det tidigare arbetets sökning, anpassa resultaten till svenska förhållanden, och göra nya utvärderingar gällande effekter av glukagonlik-peptid-1-analoger (GLP-1-analoger) samt långtidseffekter.

## 2. Bakgrund

### 2.1 Definition av tillståndet

Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS) är den vanligaste hormonella rubbningen hos kvinnor i fertil ålder, med en förekomst på cirka 12 procent hos vuxna [1]. PCOS karaktäriseras av förhöjda nivåer av manligt könshormon (så kallade androgener), oregelbunden eller utebliven menstruation och äggstockar med många äggblåsor. Dessa fynd ingår också som diagnoskriterier, vilka listas nedan. PCOS är även förknippat med förhöjda insulinnivåer, riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, exempelvis övervikt och obesitas, påverkan på ägglossning och förmågan att bli gravid, hudbesvär och psykisk ohälsa.

I denna rapport används begreppet kvinnor för att beskriva personer födda med äggstockar, samt begreppet kvinnohälsa för att hänvisa till hälsofrågor som berör dessa personer. Vi är medvetna om att inte alla personer som är födda med äggstockar identifierar sig som kvinnor, och när vi använder dessa benämningar kan det förstås även inkludera transpersoner, icke-binära eller personer med intersexvariationer.

#### 2.1.1 Klinisk bild

PCOS kan ge en rad olika symtom:

- Hyperandrogena symtom, vilka är kopplade till höga nivåer av manligt könshormon. Det viktigaste symtomet är ökad behåring i ansiktet eller på kroppen, så kallad hirsutism (Tabell 2.1). Andra symtom som kan kopplas till ökad mängd manligt könshormon är akne samt håravfall enligt ett mönster som vanligen ses hos män. Dessa symtom är dock mer ospecifika och förekommer även hos kvinnor utan förhöjda nivåer av manliga könshormoner [2].
- Oregelbundna, glesa menstruationer (oligomenorré), alternativt utebliven mens (amenorré) är vanligt och beror på störd eller utebliven ägglossning [3]. Glesa menstruationer kopplas också samman med den ökade risken för livmodercancer som föreligger vid PCOS [4].
- Nedsatt fertilitet. Detta beror generellt på avsaknad av ägglossning, vilket kan behandlas, i första hand med tabletter som framkallar ägglossning. I de fall där detta inte fungerar kan paret genomgå så kallad *in vitro*-fertilisering (IVF). Ett flertal nordiska studier har visat att kvinnor med PCOS, med tillgång till medicinsk hjälp vid eventuell infertilitet, föder ett första barn i lika stor utsträckning som kvinnor utan PCOS [5].

- Övervikt eller obesitas är vanligare vid PCOS [6]. PCOS karaktäriseras av höga insulinnivåer och insulinresistens, även hos normalviktiga kvinnor. Kliniskt ser man en ökad förekomst av nedsatt glukostolerans, även benämnt prediabetes, liksom ökad förekomst av typ 2-diabetes mellitus [6] [7].
- Även en rad andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom är vanligare hos kvinnor med PCOS, till exempel högt blodtryck och påverkade blodfetter [8]. Detta medför en ökad förekomst av det metabola syndromet, vilket är ett samlingsbegrepp för riskfaktorer för typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom.
- Kvinnor med PCOS har som grupp sämre upplevd livskvalitet än kvinnor utan PCOS [9] och i högre utsträckning psykisk ohälsa [1]. Den psykiska ohälsan kan till exempel innefatta ångest, nedstämdhet och ätstörningar.

### 2.1.2 Diagnostik

PCOS kan diagnostiseras från och med ett år efter första menstruationen. För att ställa diagnosen PCOS hos vuxna krävs två av följande tre kriterier, de så kallade Rotterdam-kriterierna [10]:

- Hyperandrogenism.
- Oregelbunden eller utebliven menstruation.
- Polycystisk ovariemorfologi (PCOM).

Innebörden av de olika kriterierna har definierats; se Tabell 2.1 [10] [1] [5].

Hos ungdomar, upp till åtta år efter första menstruationen, måste både hyperandrogenism och menstruationsrubbnings finnas för att en PCOS-diagnos ska kunna ställas. I denna åldersgrupp ska inte kriteriet PCOM användas, då detta fynd är vanligt förekommande hos alla tonåringar och inte specifikt för PCOS i denna åldersgrupp [11].

Innan diagnosen PCOS ställs behöver också alternativa diagnoser övervägas. Exempel på diagnoser som kan ge liknande symtom som vid PCOS är sent debuterande kongenital adrenal hyperplasi (CAH), hypotyreos, hyperprolaktinemi, androgenproducerande tumörer i äggstockar eller binjurar, Cushings syndrom, hypotalamisk amenorré, prematur ovariell insufficiens och akromegali.

Ferriman-Gallwey-skalan (FG-skalan) är ett verktyg för att gradera hårväxt i ansiktet och på kroppen. Den modifierade skalan (mFG-skalan), som är den som används idag, innebär gradering av hårväxten på en skala från 0 till 4 på nio olika ställen på kroppen. Det finns olika gränsvärden för vad som räknas som hirsutism i olika etniska grupper ([Appendix 1](#)).

Tabell 2.1 Diagnoskriterier för PCOS [1].

| Diagnoskriterium        | Diagnostisk metod    | Definition                                                                                                                        | Anmärkning                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyperandrogenism        | Klinisk              | Hirsutism, bedöms enligt mFG-skalan. Gränsvärde beroende på etnicitet, $\geq 4-6$                                                 | I nordisk population hirsutism om mFG $\geq 4$ [5]                                                                                                                                |
|                         | Biokemisk (blodprov) | I första hand rekommenderas analys av totalt eller fritt testosteron                                                              | För analys av testosteron rekommenderas en specifik metod, s.k. tandem-masspektrometri                                                                                            |
| Störd äggstocksfunction | Klinisk              | Menstruationscykelrubbing, definieras som menstruationscykel $< 21$ eller $> 35$ dagar                                            | Hos ungdomar ska hänsyn tas till tiden från första menstruation. Om det har gått mindre tid än tre år sedan menstruationsdebut gäller andra gränser för menstruationscykelrubbing |
| PCOM                    | Ultraljud            | $\geq 20$ folliklar (äggblåsor) mätande 2–9 mm i en äggstock, alternativt ovarievolum $\geq 10$ ml                                | Används ej för ungdomar (inom åtta år efter första menstruation)                                                                                                                  |
|                         | AMH                  | Förhöjt enligt lokalt laboratorium. Gräns för vad som är PCOS finns ännu inte. AMH påverkas bl.a. av BMI, ålder och p-piller [12] |                                                                                                                                                                                   |

**AMH** = anti-Müllerskt hormon; **BMI** = body mass index, kroppsmasseindex; **mFG** = modifierad Ferriman-Gallwey; **PCOM** = Polycystisk ovariemorfologi; **PCOS** = Polycystiskt ovarialsyndrom

### 2.1.2.1 Subgrupper

Eftersom diagnosen PCOS ställs genom att minst två av de tre kriterierna som beskrivits ovan uppfylls kan kvinnor med PCOS uppfylla olika kombinationer av kriterier. Det betyder att kvinnor med PCOS kan skilja sig åt avseende vilka symtom de har, vilket kallas att de har olika fenotyper (Tabell 2.2). Alltmer forskning talar för att riskerna både på kort och lång sikt är olika beroende på vilken kombination av kriterier som uppfylls. De fenotyper där hyperandrogenism ingår har visats ha en starkare koppling till metabola komplikationer [13].

Tabell 2.2 Olika fenotyper vid PCOS. Kryss innebär att kriteriet uppfylls.

|                                      | Fenotyp A | Fenotyp B | Fenotyp C | Fenotyp D |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Hyperandrogenism                     | X         | X         | X         |           |
| Äggstocksrubbing (oregelbunden mens) | X         | X         |           | X         |
| PCOM                                 | X         |           | X         | X         |

**PCOM** = Polycystisk ovariemorfologi

## 2.2 Orsaker

Orsakerna till PCOS är till stor del fortfarande okända. Vi vet dock att det finns en hög grad av ärftlighet för PCOS, och att ett flertal olika gener har kopplats till tillståndet. Dessa genetiska varianter kan interagera med miljöfaktorer kopplade till livsstil och viktuppgång, och leda till symtomdebut eller att befintliga symtom förvärras. Sådana så kallade epigenetiska mekanismer, det vill säga där gener sätts av och på av miljöfaktorer, påverkar bland annat fettvävnad och muskelvävnad, vilket gör att dessa vävnader kan ha en avvikande funktion vid PCOS [14]. Vid viktnedgång hos en överviktig kvinna med PCOS har det visats att symtom kan minska eller ibland försvinna, vilket talar för att livsstil och vikt är viktiga komponenter vid PCOS. Det finns också stöd för att utvecklingen av PCOS kan påverkas av hormonstörande ämnen i naturen, som till exempel ftalater, samt av vissa antiepileptika, som valproat, som kan leda till PCOS-liknande symtom [15].

PCOS är vanligt förekommande i alla befolkningsgrupper och särskilt i Sydostasien samt i de östra medelhavsregionerna [1]. Symtombilden kan dock variera mellan olika befolkningar; exempelvis förekommer hirsutism i mindre utsträckning hos kvinnor från östasiatiska länder [15].

## 2.3 PCOS ur ett livsperspektiv

PCOS kan ge en varierande klinisk bild under livets olika faser. Hos unga kvinnor med PCOS är det viktigt att notera att puberteten i sig leder till insulinresistens (oberoende av BMI), med en topp i mitten av puberteten. Denna pubertetsorsakade insulinresistens kan fortsätta upp i tjugårsåldern. Förändringar i samband med pubertetsorsakad insulinresistens har också förknippats med ett överskott av testosteron, vilket ger förvärrade symtom hos ungdomar med PCOS. Således kan man ibland se en förbättring av vissa symtom när ungdomarna närmar sig vuxen ålder [16].

Under de fertila åren kan de olika symtomen variera. Beroende på PCOS-fenotyp har vissa kvinnor mer gynekologiska symtom med oregelbunden mens, hirsutism och infertilitet, medan andra har mer metabola symtom med övervikt, högt blodtryck och prediabetes. Vid graviditet finns ökade risker för graviditetskomplikationer såsom graviditetsdiabetes, havandeskapsförgiftning och för tidig födsel [17]. Genom livet har kvinnor med PCOS en ökad risk för psykisk ohälsa och ätstörningar. Kvinnor med PCOS kommer ofta något senare i klimakteriet, med menopaus i genomsnitt två år senare än kvinnor som inte har PCOS. Hyperandrogenismen kvarstår, och även om kvinnor med PCOS blir mer lika kvinnor utan PCOS med ökande ålder finns den ökade förekomsten av hirsutism kvar upp i 80-årsåldern [18].

Med ökande ålder blir de metabola konsekvenserna mer framträdande [19], och utöver ökad risk för diabetes finns troligen en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom [20]. Postmenopausala kvinnor med PCOS förefaller dock ha en mindre relativ riskökning för hjärt-kärlsjukdom och typ 2-diabetes än kvinnor som ännu inte genomgått menopaus och som har PCOS, då de jämförs med en population utan PCOS. Detta kan förklaras av att menopaus i sig ökar dessa risker [21].

Kvinnor med PCOS har också en ökad risk för livmodercancer. Denna riskökning beror sannolikt på en kombination av övervikt och avsaknad av regelbunden mensblödning samt ägglossning, och därmed utebliven progesteronökning [4]. Det finns i nuläget inga bevis för en ökad risk för äggstocks- eller bröstcancer, eller någon annan typ av cancer förutom livmodercancer [4].

Det är osäkert om den minskade livskvaliteten och den ökade risken för psykisk ohälsa som man kan se hos kvinnor med PCOS kvarstår efter klimakteriet, då de få studier som finns på området visar motsäggande resultat [19].

Trots ökad förekomst av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom har man inte kunnat påvisa ökad dödlighet; dock finns i nuläget endast ett fåtal små studier tillgängliga på området [20] [21]. Sammanfattningsvis finns fortfarande få studier som har följt upp kvinnor i äldre åldrar och naturalförloppet för PCOS är fortfarande till stor del okänt [22].

## 2.4 Behandling

I dagsläget finns ingen botande behandling av PCOS, utan all behandling syftar till att lindra symtom. Beroende på vilket eller vilka symtom patienten söker för kan hon erbjudas olika slags behandling. Tabell 2.3 illustrerar den komplexa symtombilden och hur behandling och vårdenhet varierar beroende på vilket eller vilka symtom som patienten söker för.

Tabell 2.3 Sammanfattning av hur vården för patienter med PCOS kan se ut idag.

| Symtom                                                | Behandling                                                                                                                                                                                                                      | Vårdenhet                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tidig eller sen mensdebut                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avvakta utan behandling, eller medicinsk behandling utifrån individuell bedömning</li> </ul>                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barn- och ungdomsmedicinsk mottagning</li> <li>• Ungdomsmottagning</li> </ul>                                                                  |
| Menstruationsrubbnig                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsintervention</li> <li>• Cykliskt gestagen</li> <li>• Kombinerade p-piller</li> <li>• Metformin</li> </ul>                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gynekologimottagning</li> <li>• Ungdomsmottagning</li> <li>• Primärvård</li> </ul>                                                             |
| Hirsutism, akne                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinerade p-piller</li> <li>• Antiandrogena läkemedel</li> <li>• Laserbehandling</li> <li>• Läkemedel mot acne</li> </ul>                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrinologimottagning</li> <li>• Gynekologimottagning</li> <li>• Ungdomsmottagning</li> <li>• Hudmottagning</li> <li>• Primärvård</li> </ul> |
| Nedsatt fertilitet                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsintervention</li> <li>• Metformin</li> <li>• Ägglossningsstimulering</li> <li>• IVF</li> </ul>                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fertilitetsenhet</li> <li>• Gynekologimottagning</li> <li>• Primärvård</li> </ul>                                                              |
| Obesitas, bukfetma                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsintervention</li> <li>• Metformin</li> <li>• GLP-1-analoger</li> <li>• Obesitaskirurgi</li> </ul>                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärvård</li> <li>• Endokrinologimottagning</li> <li>• Kirurgmottagning</li> <li>• Gynekologimottagning</li> </ul>                           |
| Hypertoni, hyperlipidemi, prediabetes, typ 2-diabetes | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livsstilsintervention</li> <li>• Blodtryckssänkande läkemedel</li> <li>• Lipidsänkande läkemedel</li> <li>• Metformin och andra diabetesläkemedel</li> <li>• GLP-1-analoger</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärvård</li> <li>• Endokrinologimottagning</li> </ul>                                                                                       |
| Nedstämdhet, ångest, ätstörningar                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepressiva läkemedel</li> <li>• Ångstdämpande läkemedel</li> <li>• Psykoterapeutisk behandling</li> </ul>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärvård</li> <li>• Psykiatrisk mottagning</li> <li>• Ätstörningsvård</li> </ul>                                                             |
| IVF = in vitro-fertilisering, provrörsbefruktnig      |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                         |

Förstahandsbehandling för alla kvinnor med PCOS är att se över sin livsstil, exempelvis kost- och motionsvanor. Vid övervikt eftersträvas om möjligt viktnedgång. Även normalviktiga patienter med PCOS har nytta av att ha en bra livsstil för att minska risken för långtidskomplikationer [1].

Om livsstilsförändring är otillräckligt kan man gå vidare med medicinsk behandling. Viktigt att notera är att all läkemedelsbehandling vid PCOS sker *off label*, det vill säga utanför godkänd indikation. Med det menas att läkemedlet inte är godkänt specifikt för behandling av PCOS. Det finns

dock studier som har studerat den effekt som dessa läkemedel har vid PCOS, och senast år 2023 publicerades uppdaterade internationella riktlinjer för läkemedelsbehandling av tillståndet [23]. I riktlinjerna sammanfattades den evidens som finns för de olika läkemedelsgrupperna som används vid PCOS, men även kunskap från andra patientgrupper samt beprövad erfarenhet från olika professioner vägdes in.

*Kombinerade p-piller* (p-piller som innehåller östrogen och gestagen) är, utöver livsstilsförändring, förstahandsbehandling vid hirsutism, akne, och oregelbundna menstruationer. Den komponent av kombinerade p-piller som innehåller gestagen (syntetisk progesteronliknande substans) delas in i första, andra, tredje och fjärde generationens p-piller. Utöver det finns cyproteronacetat (CPA), en typ av gestagen som har kraftigare antiandrogena egenskaper, men också en ofördelaktig biverkningsprofil när det gäller risk för blodpropp [24]. Kombinationer av östrogen och CPA är inte godkända som preventivmedel i Sverige, även om kombinationen har en antikonceptiv effekt. Kombinationen östrogen och CPA har i denna rapport ändå inkluderats under gruppen p-piller, för att efterlikna hur de internationella PCOS-riktlinjerna har sammanfattat läkemedlen.

Tabell 2.4 Kombinerade p-piller som används i Sverige, maj 2025.

| Generation          | Gestagen                                         |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Första generationen | Används ej i Sverige i kombinerade p-piller      |
| Andra generationen  | Levonorgestrel                                   |
| Tredje generationen | Desogestrel, gestoden, norelgestromin            |
| Fjärde generationen | Drospirenon, dienogest, norgestimat, nomegestrol |
| Övrigt              | Cyproteronacetat                                 |

Om p-piller inte bör användas, eller om man ser en otillräcklig effekt på hirsutism efter sex månaders användning, kan *antiandrogena läkemedel* övervägas [23]. Av de antiandrogena läkemedlen är behandling med spironolakton vanligast. Vid hirsutism kan även laserbehandling användas.

*Metformin* är ett läkemedel som används vid diabetes och är i Sverige det läkemedel som rekommenderas i första hand vid typ 2-diabetes [25]. På senare år har metformin visat sig ha andra effekter utöver att sänka blodsocker, och forskning pågår för att studera nya användningsområden av läkemedlet, exempelvis vid hjärt-kärlsjukdom och neurologiska sjukdomar [26]. Metformin används vid PCOS för att förbättra insulinkänsligheten, motverka metabola risker och kan underlätta viktnedgång. Metformin kan också användas, ensamt eller i kombination med ägglossningsstimulerande behandling, i syfte att förbättra chanserna till graviditet och levande födda barn [25] [26].



Övervikt och obesitas utgör ett stort problem för kvinnor med PCOS. De läkemedel som används för viktnedgång hos patienter med obesitas, till exempel *orlistat* och *GLP-1-analoger*, används även av kvinnor med PCOS. GLP-1-analoger är i första hand ett läkemedel för behandling av typ 2-diabetes, men har även lanserats som ett medel för viktnedgång. Teoretiskt är därför dessa läkemedel även intressanta för behandling av PCOS. Slutligen kan också kirurgisk behandling av obesitas, som till exempel *gastric bypass*, vara aktuellt.

Tabell 2.5 Sammanfattning av de läkemedelsgrupper som studeras i denna rapport, rekommenderat användningsområde för PCOS i enlighet med internationella riktlinjer [1].

| Läkemedels-grupp:                                                           | Används vid PCOS för att:                                                                                                                                                     | Begränsningar:                                                                                                                                                                             | Kommentar:                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Kombinerade p-piller                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandla hirsutism och akne</li> <li>Ge regelbunden menstruation samt skydda livmoderslemhinnan</li> <li>Som preventivmedel</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tidigare blodpropp eller blodpropp hos nära släkting (i yngre ålder)</li> <li>Försiktighet vid BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul> | Kombinerade p-piller innehåller östrogen och syntetiskt progesteron (gestagen) |
| Metformin                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Förbättra metabola riskfaktorer och minska insulinresistens</li> <li>Minska i vikt</li> <li>Förbättra fertiliteten</li> </ul>          | Gastrointestinala biverkningar                                                                                                                                                             | Metformin är ett diabetesläkemedel                                             |
| Antiandrogener                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Minska hirsutism och akne</li> </ul>                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bör användas i kombination med preventivmedel, kan verka fosterskadande</li> <li>Biverkningar</li> </ul>                                            |                                                                                |
| GLP-1-analoger                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Minska vikt och påverka metabola riskfaktorer</li> </ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bör användas i kombination med preventivmedel, ev. effekt på foster ej klarlagd</li> <li>Gastrointestinala biverkningar</li> </ul>                  | Diabetesläkemedel och läkemedel för viktnedgång<br>Injektions-/tablettform     |
| BMI = body mass index, kroppsmasseindex; PCOS = Polycystiskt ovarialsyndrom |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                            |                                                                                |

## 2.5 Vården av patienter med PCOS

Kvinnor med PCOS omhändertas inom olika områden inom vården beroende på symtom (se Tabell 2.3 för vilka olika vårdenheter som kan vara involverade). Risken finns att vården blir splittrad och inriktad på specifika symtom utan att någon vårdgivare tar ansvar för helheten. Detta kan bland annat leda till underdiagnostisering då diagnosen bygger på samvarierande symtom.

Då sjukdomen ofta debuterar i ungdomsåren kan barnläkare och ungdomsmottagningar bli de första instanserna att möta dessa individer. Gynekologiska symtom, såsom oregelbundna menstruationer och infertilitet, sköts vanligen av gynekolog. De androgena symtomen, såsom hirsutism och akne, kan handläggas av endokrinolog, allmänläkare, hudläkare eller gynekolog. Patienter med övervikt eller obesitas kan söka vård på olika håll, inklusive primärvård, ibland utan att diagnosen PCOS uppmärksammas. För patienter med denna problematik kan även dietist eller fysioterapeut vara inkopplade och ge värdefull behandling.

Psykisk ohälsa sköts ofta via vårdcentral eller i särskilda fall av psykiatrin, och även här kan diagnosen PCOS förbises. I nuläget uppmärksammar vårdgivare ofta inte risken för långtidskonsekvenser och många patienter följs inte upp alls på längre sikt.

Internationellt diskuteras numera värdet av ett patientcentrerat holistiskt förhållningssätt, med ett samlat, tvärprofessionellt team som hjälper patienten utifrån flera kompetenser [20].

År 2018 kom de första internationella riktlinjerna för bedömning och behandling av PCOS [27], vilka uppdaterades år 2023. I arbetet med att ta fram riktlinjerna deltog en rad internationella organisationer, inklusive nordiska Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG) och europeiska European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Inför och under arbetet medverkade även ett flertal patientorganisationer, som bland annat fick prioritera vilka frågor som var viktigast ur ett patientperspektiv [28]. Som ett led i uppdateringen gjordes över 50 systematiska översikter som låg till grund för rekommendationerna. Under arbetet med riktlinjerna utvärderades bland annat en rad läkemedelseffekter vid PCOS, men långtidskonsekvenser av läkemedelsbehandling ingick inte i arbetet. I nuläget saknas ett uppdaterat svenskt vårdprogram för PCOS.

## 3. Metod

Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för de olika delarna av rapporten. Syftet med en systematisk översikt är att få en kartläggning och bedömning av kunskapsläget utifrån den forskning som är genomförd på området. För mer information om metodiken, se SBU:s metodbok [29].

Projektprocessen följde de internationella riktlinjerna för systematiska översikter, PRISMA [30]. Projektplanen finns registrerad i PROSPERO, id-nummer CRD42024535096 [31].

### 3.1 Frågor

1. Kan behandling med kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin eller GLP-1-analoger vid PCOS minska risken för komplikationer relaterade till menscykel, hirsutism, övervikt eller obesitas, hjärt-kärlsjukdom, metabola tillstånd och riskmarkörer, psykologiska eller psykiatriska komplikationer, samt förändra livskvalitet på lång och kort sikt?
2. Kan behandling med kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin eller GLP-1-analoger vid PCOS minska risken för cancer och förstadier till cancer?
3. Vad är kostnadseffektiviteten av behandling med läkemedel inom gruppen GLP-1-analoger vid PCOS?

### 3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa

#### 3.2.1 Urvalskriterier

Våra urvalskriterier har formulerats utifrån PICO-modellen (Population, Intervention, Control, Outcome). Vi har också haft urvalskriterier gällande studiedesign, publikationstyp och språk.

##### 3.2.1.1 Population

Kvinnor med PCOS, alla åldrar. Kvinnor som är gravida då interventionen ges ingår inte i populationen. Vid blandad population behöver icke-gravida vara särredovisade. För randomiserade studier har diagnos enligt diagnoskriterier (Rotterdam), NIH (National Institute of Health) eller AES (Androgen Excess Society) krävts. För icke randomiserade studier ska minst 80 procent av deltagarna ha diagnoskoden polycystiska ovarier (den kod som används för PCOS).

Möjliga subgrupper vid analys: Ålder: ungdomar, vuxna och kvinnor runt eller efter klimakteriet. Obesitas och/eller övervikt. Fenotyper (A, B, C, D). Etnicitet.

### **3.2.1.2 Intervention**

Kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin, GLP-1-analoger. Dessa läkemedel i tillägg till andra läkemedel accepteras. Studier där dessa läkemedel används som tilläggsbehandling till fertilitetsbehandling inkluderas inte.

### **3.2.1.3 Jämförelse**

Ingen behandling, placebo, livsstilsintervention eller läkemedelsbehandling med någon av de andra läkemedlen som studeras, det vill säga kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin eller GLP-1-analoger.

### **3.2.1.4 Utfall**

Utfallen har utgått från Core Outcome Set (COS) för PCOS från 2020 [32].

- Hirsutism, mätt med modifierad Ferriman-Gallwey-skalan (mFG) eller Ferriman-Gallwey-skalan
- Menscykelrelaterade: regelbunden menstruation eller cykler per tidsenhet
- Viktrelaterade utfall (kroppsmasseindex (body mass index, BMI), midja-höft-kvot (waist-hip ratio, WHR)
- Hjärt- och kärlrelaterade utfall (LDL (low density lipoprotein) - kolesterol, triglycerider)
- Utfall relaterade till insulinresistens/reglering av blodsocker (fasteglukos, fasteinsulin, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR))
- Livskvalitet
- Psykologiska/psykiatriska utfall
- Biverkningar

I långtidsstudierna har alla hälsoutfall direkt relaterade till hjärt-kärlsjukdom, diabetes, psykisk ohälsa, cancer och död tagits med.

Hälsoekonomiska utfall:

- Kostnad per effekt
- Kostnader

### 3.2.1.5 Studiedesign

För effekter gällande behandling med kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin och GLP-1-analoger inkluderas randomiserade kontrollerade studier (RCT).

I den del av rapporten som utvärderar långtidseffekter (uppföljning 12 månader eller längre) inkluderas både randomiserade studier och icke randomiserade studier (kohortstudier och fall-kontrollstudier), dock måste studien innehålla en kontrollgrupp/icke exponerad del av kohort. För icke randomiserade studier krävdes att deltagarantalet skulle uppgå till minst 100 patienter. Detta kriterium fanns inte med i originalprotokollet för översikten utan har lagts till under processen.

### 3.2.1.6 Publikationstyp och språk

Vi inkluderade fulltextartiklar som publicerats i sakkunniggranskade tidskrifter (peer-reviewed journals). Enbart artiklar skrivna på engelska, svenska, norska eller danska inkluderades.

### 3.2.1.7 Behandlingstid och uppföljningstid

Läkemedelsbehandlingen i randomiserade kontrollerade studier ska ha pågått minst sex månader för utfallet klinisk hyperandrogenism och minst 12 veckor för övriga utfall.

För långtidseffekter inkluderas studier med en uppföljningstid på 12 månader eller längre.

## 3.3 Systematiska översikter som används i rapporten

År 2023 uppdaterades de internationella riktlinjerna för PCOS [23], ett arbete som bygger på flera systematiska översikter. Detta innebär att i denna rapport har fem redan publicerade systematiska översikter använts som utgångspunkt för kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel och metformin [33] [24] [34] [35] [36]. För dessa översikter har litteratursökningarna uppdaterats och nya relevanta studier har inkluderats. Utöver detta har ett antal nya analyser gjorts på materialet. Metod för användandet samt eventuella avvägningar beskrivs mer detaljerat nedan. För att studera effekten av GLP-1-analoger har vi i denna rapport inte utgått från redan existerande översikter. Avseende långtidseffekter har vi använt de systematiska översikterna för att identifiera randomiserade studier men identifierat och bedömt icke randomiserade studier från grunden. För samtliga frågeställningar rapporteras arbetet enligt PRISMA [30].

### **3.3.1 Metod för användning av existerande systematiska översikter**

Inklusionskriterier för population och intervention i de redan publicerade översikterna var samstämmiga med kriterierna i den här rapporten, med några skillnader. I översikterna rapporteras fler utfall än vad vi har inkluderat. Utfall såsom cancer, död, hjärt-kärlsjukdom och diabetes förekommer inte i översikterna då långtidseffekter inte ingick i deras PICO. Samtliga översikter, förutom översikten om antiandrogena läkemedel, använder Cochranes verktyg RoB-2 för bedömning av risk för bias. Risk för bias-bedömningen i översikten om antiandrogena läkemedel beskrivs i artikeln [36] och bedöms vara liknande Cochranes verktyg. Två studier från översikten om metformin jämfört med placebo eller livsstilsintervention har av oss bedömts ha oacceptabelt hög risk för bias. För den ena [37] var bortfallet över 50 procent, i den andra [38] rapporterades orimliga värden. Dessa studier har exkluderats.

De fem systematiska översikternas risk för bias bedömdes med granskningsmallen ROBIS [39] av en sakkunnig och en medarbetare på SBU. En av projektets sakkunniga är medförfattare till översikterna och deltog inte i bedömningen av risk för bias. Litteratursökningen granskades av projektets informationsspecialist. Utöver denna risk för bias-granskning gjordes kontroller av översikternas tabellerade data, där ett urval av de inkluderade primärstudierna kontrollerades.

Projektgruppen bedömde också att fler studier kunde ingå i denna rapports metaanalys än de som hade inkluderats i metaanalysen i de redan publicerade systematiska översikterna. Detta på grund av hur data presenterats. Framför allt gällde detta data som angivits som förändring av ett kontinuerligt utfall snarare än utfall i slutet av behandling, vilket enligt vår bedömning är data som går att använda i samma metaanalys [40].

#### **3.3.1.1 Enskilda ställningstaganden för de specifika översikterna**

För översikten om antiandrogena läkemedel kunde vi konstatera att man hade gjort många uppdelade metaanalyser eller narrativa beskrivningar av resultat, beroende på vilka jämförelse- eller tilläggsbehandlingar som hade ingått i studierna [36]. För denna översikt ansåg därför projektgruppen att ett större antal studier kunde läggas samman i metaanalys. De studier där den enda aktiva skillnaden mellan grupperna var tillägg av antiandrogena läkemedel i en av grupperna lades därför samman. Dessa analyser kallas i resultatkapitlet och analysbilagan för antiandrogen +.

Översikten om metformin jämfört med placebo och/eller livsstilsbehandling [35] är en uppdatering av en översikt från år 2018. Här fanns några resultat i metaanalyser som inte hade rapporterats i de inkluderade primärstudierna. Dataextraktionen var förmodligen korrekt gjord, men eftersom data som

tabellerats inte alltid motsvarade data från artiklarna drog vi slutsatsen att författarna till den tidigare versionen av riktlinjerna förmodligen hade fått kompletterande data direkt från studieförfattare. Vi valde därför att tabellera om data och endast använda de resultat som publicerats. Vi valde även i denna del att väga samman fler studier än vad som tidigare hade gjorts, på samma sätt som gällande studierna på antiandrogena läkemedel. Dessa analyser benämns metformin+. Det gäller till exempel studier där deltagarna hade randomiserats till metformin eller placebo och där både interventionsgruppen och kontrollgruppen hade fått en livsstilsintervention. Artiklarna av Lingaiah och Morin-Papunen [41] [42] bedömdes av oss bestå av delvis samma patienter. Eftersom Morin-Papunen inte har rapporterat exakt vilket antal deltagare som ingår i de olika analyserna har vi valt att inte ta med data från den.

I de fall där vi gjorde nya metaanalyser gjordes också nya bedömningar av tillförlitlighet, enligt GRADE. I övriga fall redovisas resultat och tillförlitlighetsbedömningar från de publicerade översikterna [35], med undantag för översikten om antiandrogena läkemedel. Vi kunde för den översikten också notera att det fanns tillförlitlighetsbedömningar som inte stämmer med hur SBU hade bedömt tillförlitligheten för de utfallen, och vi har därför valt att i första hand redovisa våra egna metaanalyser och bedömningar av tillförlitlighet.

### **3.4 Process för urval av studier gällande uppdatering av befintliga översikter, GLP-1-analoger och långtidseffekter**

Med utgångspunkt i urvalskriterierna har vi identifierat och valt ut litteratur i fyra steg:

1. litteratursökning i ämnesrelevanta databaser
2. relevansgranskning av artikelsammanfattningar (abstrakts) utifrån urvalskriterierna
3. relevansgranskning av fulltextartiklar utifrån urvalskriterierna
4. granskning och bedömning av risk för bias i de studier som bedömts vara relevanta.

#### **3.4.1.1 Litteratursökning**

För projektet gjordes sökningar för effektstudier på de fyra olika läkemedelstyper som ingår i frågeställningen.

En informationsspecialist utformade strukturerade och uttömmande sökstrategier, och genomförde litteratursökningarna i samråd med projektets sakkunniga, projektledare och hälsoekonom.

## Informationskällor

Litteratursökningarna gjordes under januari 2024, för att sedan uppdateras i oktober 2024. Sökningarna utfördes i följande databaser:

- CINAHL (EBSCO)
- Cochrane Library (Wiley)
- EMBASE (Embase.com)
- Medline (Ovid)
- PsycINFO (EBSCO)

Sökningarna kompletterades med litteratur som identifierats från referenslistor från publicerade artiklar och genom kontakt med sakkunniga.

## Sökstrategi

Sökstrategierna utvecklades genom att identifiera relevanta söktermer från andra systematiska översikter på området, och via förslag från sakkunniga. Genom att analysera nyckelartiklar med hjälp av textanalysverktyget PubReMiner identifierades ytterligare sökord. Innan uppdateringssökningen kontrollerades ämnesordslistor efter termer som tillkommit sedan huvudsökningen. Inga nytillkomna relevanta termer identifierades. Sökstrategierna granskades av en annan informationsspecialist inom organisationen.

## Avgränsningar

Vid sökningarna gjordes avgränsningar till publikationer av humanstudier på språken engelska, svenska, norska och danska. I databasen Embase avgränsades sökresultaten till vissa publikationstyper. För att underlätta granskningen delades vissa sökresultat upp på RCT-studier respektive övrig studiedesign, med hjälp av validerade sökfilter för RCT-studier. Samtliga sökresultat importerades dock för fortsatt granskning. Sökningarna redovisas i sin helhet i [Appendix 2](#).

## Forskningsintegritet

Innan publicering kontrollerades att ingen av de publikationer som har inkluderats i rapporten hade dragits tillbaka, eller att det finns oklarheter kring publiceringen som kan påverka tillförlitligheten till resultaten.

De inkluderade studierna kontrollerades avseende forskningsintegritet, till exempel om studier hade dragits tillbaka eller om det finns oklarheter kring publiceringen som kan påverka tillförlitligheten till studien. Kontrollen gjordes genom:



- Genomgång i databasen Retraction Watch av om någon av de aktuella översikterna återkallats av utgivaren.
- Genomgången gjordes i EndNote.
- Genomgång av om Comments, Errata eller Expression of Concern publicerats i PubMed, samt publicering av eventuella kommentarer i databasen PubPeer.
- Tidskrifterna som översikterna publicerats i har kontrollerats i Norwegian Register for Scientific Journals, Series and Publishers [124].
- Resultatet av kontrollen diskuterades i projektgruppen.

#### **3.4.1.2 Bedömning av relevans**

Litteratursökningarna resulterade i en lista med artikelsammanfattningar som lades in i Covidence [43]. Programmet användes för att granska artikelsammanfattningar och fulltexter samt för att dokumentera bedömningar av risk för bias i studierna.

Två projektledare vid SBU gallrade oberoende av varandra bort artikelsammanfattningar som inte uppfyllde våra urvalskrav. Sammanfattningar som minst en av granskarna bedömde uppfyllde urvalskriterierna beställdes i fulltext.

Studierna i fulltext lästes av en sakkunnig och en projektledare som oberoende av varandra bedömde deras relevans. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion mellan bedömarna. Svårbedömda studier togs upp för diskussion och bedömning i hela projektgruppen. Studier som inte uppfyllde kriterierna sorterades bort och orsaken till exklusion noterades ([Appendix 3](#)).

#### **3.4.1.3 Bedömning av risk för bias**

För relevanta studier granskades risken för att resultaten i studierna hade blivit snedvridna på grund av systematiska fel, det vill säga risken för bias. Granskningen utfördes av en sakkunnig och en projektledare oberoende av varandra som därefter diskuterade och jämförde sina bedömningar. Svårbedömda studier togs upp för diskussion och beslut i hela projektgruppen. Projektgruppens sakkunniga bedömde inte artiklar som de själva var medförfattare till.

Bedömningen av risk för bias utfördes med hjälp av standardiserade mallar [44] [45] [46]. För icke randomiserade studier specificerade projektgruppen förväxlingsfaktorer (confounders) av kritisk betydelse innan granskningen.

Bedömningen för både randomiserade studier och icke randomiserade studier sammanfattades i kategorierna låg, måttlig, hög eller oacceptabelt hög risk för bias (Tabell 3.1). För icke randomiserade studier är detta i enlighet med Cochranes mall för risk för bias-bedömning, som SBU:s mall utgår från, men för RCT-studier har det i SBU:s version av mallen lagts till kategorin oacceptabelt hög risk för bias. Det är därför ett bedömningssteg som inte fanns med i risk för bias-bedömningen i de fem översikter om metformin, p-piller och antiandrogena läkemedel som vår rapport utgår ifrån. Vi inkluderade studier med låg till hög risk för bias eftersom de bedömdes kunna bidra med information om interventionens effekt ([Appendix 4, 5, 6](#)). Studier i vilka den övergripande risken för bias bedömdes som oacceptabelt hög exkluderades med argumentet att de inte bidrar till någon evidensbaserad kunskap om interventionens effekt ([Appendix 3](#)).

Tabell 3.1 Kategorier vid övergripande bedömning av risk för bias i enskilda studier.

| Bedömning                                                                                                                                           | Betydelse                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Låg risk för bias                                                                                                                                   | Studien är jämförbar med en välgjord RCT-studie                                                                    |
| Måttlig risk för bias                                                                                                                               | Studien är välgjord men har vissa problem som inte bedöms som allvarliga                                           |
| Hög risk för bias                                                                                                                                   | Studien har en eller flera betydelsebärande problem*                                                               |
| Oacceptabelt hög risk för bias                                                                                                                      | Studien har alltför många problem för att bidra med någon användbar evidens och bör inte inkluderas i någon syntes |
| RCT = randomised controlled trial, randomiserad studie.<br>* Studien bedöms trots problemen kunna bidra till information om interventionens effekt. |                                                                                                                    |

### 3.4.1.4 Exkludering av andra skäl

I översikten om GLP-1-analoger identifierades sju artiklar från en och samma forskargrupp där projektgruppen under tabellering av resultat fick anledning att ifrågasätta om patienterna i de inkluderade artiklarna utgjordes av unika patienter. Det gjordes flera försök att kontakta forskargruppen men de återkom inte med några uppgifter. Det visade sig att en nyligen publicerad systematisk översikt om detta behandlingsområde också hade gjort försök att kontakta forskargruppen av likartade skäl och på grund av uteblivna svar beslutat att avvakta inkludering av majoriteten av studierna [47]. Vi fattade ett beslut att utesluta samtliga studier från denna forskargrupp ([Appendix 3](#)).

### 3.4.2 Syntes

Vid syntesen sammanvägdes resultaten från de inkluderade studierna. Avsikten var att i första hand använda metaanalyser. Förutsättningen för en metaanalys var att flera studier hade samma studiedesign samt att jämförelserna var likartade mellan studierna och bedömdes möjliga att lägga samman. Dessutom behövde resultaten i studierna rapportera samma typer av data, till exempel medelvärde och standardavvikelse, eller vara möjliga att omvandla till sådana data.

#### 3.4.2.1 Metaanalyser

Metaanalyserna utfördes i RevMan Web [48]. Vi använde genomgående den så kallade random effects-modellen (slumpeffektmodellen) som utgår ifrån att små reella skillnader mellan studier också påverkar den sanna effekten i dem (detta till skillnad från en fixed effect-modell som utgår från att den sanna effekten är gemensam för alla de studier som ingår i analysen). Alla utfallsmått i metaanalyserna är kontinuerliga och resultaten rapporteras som medelvärdesskillnad med konfidensintervall. För utfallet hirsutism var det i några fall oklart om författarna hade använt den modifierade Ferriman-Gallwey-skalan eller den ursprungliga skalan. Därför gjordes dessa metaanalyser med standardiserad medelvärdesskillnad. Vi har gjort känslighetsanalyser för alla metaanalyser där vi har tagit bort de studier som bedömts ha hög risk för bias. För vissa av metaanalyserna har även andra känslighetsanalyser gjorts ([Appendix 7](#)).

I de fall där det fanns studier som rapporterade resultat i ett format som inte var möjligt att inkludera i en metaanalys, exempelvis median och interkvartil område, och där antalet studier var litet och en formell syntes utan metaanalys inte var möjlig, redovisas resultatet narrativt under respektive metaanalys i analysbilagan och i respektive resultattabell.

Då ett flertal olika kontrollinterventioner förekommer i studierna om antiandrogena läkemedel, metformin och GLP-1-analoger, har vi i denna rapport valt att fokusera på den sammanslagna jämförelsen, vilken vi kallar antiandrogen+, metformin+ och GLP-1+. Beteckningarna innebär att olika former av underliggande behandlingar förekom i studierna, men att den enda skillnaden mellan grupperna var tillägg av behandling med antiandrogena läkemedel, metformin eller GLP-1-analoger.

### 3.4.2.2 Syntes utan metaanalys (SwiM)

När det inte gick att genomföra en metaanalys, men det ändå fanns en större mängd studier att sammanställa, gjordes en syntes utan metaanalys (SwiM). För de fall där detta har gjorts användes metoden röstberäkning baserad på effektriktning. I enlighet med Cochrane handbook samt SBU:s metodbok har resultatet för varje enskild studie redovisats i syntesen, utan hänsyn till statistisk signifikans [29] [49]. Resultatet av sammanvägningen har sammanfattats som ett påstående om att resultatet tyder på en skillnad eller inte mellan grupperna. Till exempel: ”Det var ingen skillnad i utfall Y vid jämförelse mellan behandling Z och X”.

### 3.4.3 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet

För att bedöma tillförlitligheten i resultaten användes GRADE [50] [51].

#### Faktaruta 1 Tillförlitlighet enligt GRADE-systemet.

Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har **hög tillförlitlighet** (⊕⊕⊕⊕)  
(Bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **måttlig tillförlitlighet** (⊕⊕⊕○)  
(Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **låg tillförlitlighet** (⊕⊕○○)  
(Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **mycket låg tillförlitlighet** (⊕○○○)  
(Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

Om inga nya analyser genomförts så återges de GRADE-bedömningar av resultatens tillförlitlighet som gjordes i fyra av översikterna [33] [24] [34] [35]. För översikten gällande antiandrogener ansåg projektgruppen att bedömningarna i vissa fall inte överensstämde med SBU:s bedömningar, och analyser och bedömningar gjordes därför om. När nya analyser har gjorts har även ett nytt ställningstagande till GRADE-nivå genomförts.

GRADE innebär en bedömning av resultatets tillförlitlighet och görs enligt en förutbestämd metod [50]. GRADE har en 4-gradig skala, där fyra (⊕⊕⊕⊕) innebär att resultatets tillförlitlighet är så hög att framtida forskning inte kommer att förändra resultatet nämnvärt. Vid lägsta nivån ett (⊕○○○) har resultatet mycket låg tillförlitlighet och det går därför inte att uttala sig om att det resultat man har kommit fram till stämmer. Det finns även en mycket stor möjlighet att framtida forskning skulle ge ett annorlunda resultat. När bedömningen görs gör man avdrag för följande:

- De ingående studiernas risk för snedvridning (*engelska*: bias) för det utfallet

- Brister i samstämmighet, det vill säga hur mycket resultaten i studierna motsäger varandra (*engelska*: inconsistency)
- Brister i överförbarhet, det vill säga i vilken utsträckning som förhållandena i de ingående studierna skiljer sig från översiktens inklusionskriterier, eller om man direkt kan överföra resultatet till den population och den kontext som översikten är intresserad av (*engelska*: indirectness)
- Bristande precision, det vill säga hur stor den statistiska osäkerheten är i det sammanvägda resultatet (skulle olika kliniska beslut tas beroende på var den sanna effekten ligger?) samt storleken på underlaget (*engelska*: imprecision)
- Bedömning av eventuell publikationsbias

För varje domän kan avdrag i ett eller två steg göras, vilket innebär att fler avdrag kan göras än det finns nivåer i GRADE. Tillförlitligheten kan dock aldrig bli lägre än ett ( $\oplus\circ\circ\circ$ ).

Vid bedömning av tillförlitlighet har såväl resultatet av metaanalyser och resultaten av de studier som redovisats narrativt för respektive utfall vägts in.

Vid bedömning av resultatets precision och betydelse har hänsyn tagits till resultatets kliniska relevans. Med detta menar vi en skillnad mellan grupper som är så pass stor att den har betydelse i praktiken för patientens hälsa eller vårdbeslut.

### 3.5 Publikationsbias

För att identifiera eventuell publikationsbias, det vill säga att studier genomförs men där hela eller delar av studien inte publiceras, har vi sökt efter studieprotokoll. Eftersom bedömningen är att forskningsaktiviteten vid PCOS och läkemedel är högst gällande behandling med GLP-1-analoger fokuserade vi på den preparatgruppen och sökte i databaserna clinicaltrials.gov, WHO ICTRP och Cochrane Central. Sökningen gjordes i mars 2025. Vi har identifierat ett antal pågående studier så viss forskningsaktivitet finns. Vi fann inga tecken till en betydande publikationsbias inom området.

## 3.6 Metod för undersökning av hälsoekonomiska aspekter

I denna rapport belyser vi även hälsoekonomiska aspekter av läkemedelsbehandling av PCOS. Som grund för arbetet genomförde vi en systematisk översikt av den hälsoekonomiska litteraturen, vilken avgränsades till läkemedel i gruppen GLP-1-analoger. Priset på GLP-1-analoger är betydligt högre än priset på övriga läkemedel som utvärderas i projektet och frågan om kostnadseffektivitet har därför högre relevans för dem jämfört med antiandrogena läkemedel, kombinerade p-piller och metformin, där det i de flesta fall finns generiska alternativ.

Utöver litteraturöversikten kartlade vi status i läkemedelsförmånen för samtliga läkemedel som utvärderas i projektet, eftersom det för patienten är en betydelsefull hälsoekonomisk aspekt om ett läkemedel omfattas av läkemedelsförmånen eller inte.

### 3.6.1 Hälsoekonomiska frågeställningar

- Vad är kostnadseffektiviteten av behandling med läkemedel inom gruppen GLP-1-analoger vid PCOS?
- Vad är status i läkemedelsförmånen för de läkemedel som utvärderas i projektet?

### 3.6.2 Översikt av hälsoekonomisk litteratur

#### 3.6.2.1 Urvalskriterier

Vi använde samma kriterier för population, intervention och kontrollgrupp som i utvärderingen av effekter (frågeställning 3). Vårt inklusionskriterium för utfall var att studien skulle redovisa uppgifter om kostnader eller kostnad per effekt.

#### 3.6.2.2 Bedömning av relevans

Eftersom litteratursökningen avseende GLP-1-analoger vid behandling av PCOS genomfördes utan begränsning avseende utfall och utan filter för studiedesign fångades även den hälsoekonomiska litteraturen av sökningen. Vid gallringen av sökresultatet märkte de två projektledarna upp artiklar som innehöll uppgifter om kostnader eller kostnadseffektivitet med etiketten hälsoekonomi. Projektets hälsoekonom bedömde i nästa steg om dessa uppmärksatta abstrakts uppfyllde urvalskriterierna för den hälsoekonomiska frågeställningen.

### **3.6.3 Läkemedlens status i förmånen**

Vi hämtade uppgifter om godkänd indikation, förekomst av generiska alternativ samt subventionsstatus för de läkemedel som utvärderas i projektet och som tillhandahålls på den svenska marknaden från [fass.se](http://fass.se). För GLP-1-analogerna hämtade vi mer detaljerade uppgifter om subventionsbesluten från TLV:s pris- och beslutsdatabas.

## **3.7 Metod för brukarsamverkan**

Ett samtal med en företrädare för ett patientnätverk har hållits digitalt i en inledande fas av projektet. Där diskuterades frågeställning samt vilka utfall som kunde anses viktiga utifrån ett patientperspektiv. Patientföreträdaren bidrog även med reflektioner kring etiska överväganden gällande diagnosen.

## **3.8 Metod för att undersöka etiska aspekter**

Kapitlet om etiska aspekter bygger på två olika samtal som hållits med projektets sakkunniga. Under våren 2024 hölls en inledande diskussion i samband med ett projektmöte, och under hösten 2024 ytterligare en diskussion som utgick från SBU:s vägledning kring etiska aspekter på insatser inom hälso- och sjukvården [52]. Annan information, såsom kvalitativa studier samt synpunkter från patientrepresentanten, har också bidragit till texten.

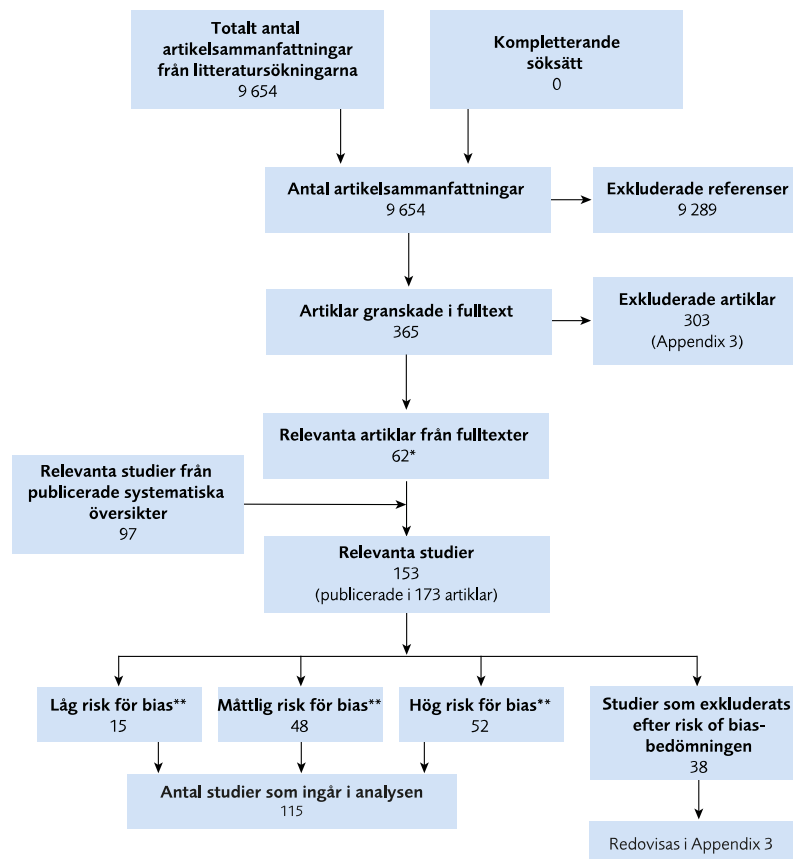
## 4. Urval av studier

Denna rapport bygger i stora delar på de fem översikter som identifierades tidigt i processen [36] [33] [24] [34] [35]. Samtliga fem systematiska översikter bedömdes ha låg risk för bias. De primärstudier som ingår i dessa översikter är direkt inkluderade i denna rapport samt i de nya analyser som har gjorts. För två översikter identifierades inga nya studier vid uppdateringssökningen (kombinerade p-piller jämfört med ingen behandling eller placebo [33], och översikten om metformin jämfört med kombinerade p-piller [34]). Vissa artiklar förekom i flera översikter eftersom de innehöll flera relevanta jämförelser. En studie kunde också redovisas i flera artiklar.

Litteratursökningen genererade 9 654 dubblettkontrollerade träffar. Efter granskning av titel och artikelsammanfattning kunde 9289 publikationer exkluderas, 365 artiklar granskades i fulltext. Efter bedömning av artiklarna utifrån våra frågeställningar och PICO inkluderades 62 artiklar som rapporterade 56 studier. Dessa studier utgjordes av randomiserade kontrollerade studier gällande GLP-1-analoger för hela tidsperioden, icke randomiserade interventionsstudier för alla interventionstyper för hela tidsperioden, samt randomiserade kontrollerade studier om kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel och metformin för tidsperioden 2022 till 2024. Den sistnämnda kategorin utgör alltså en uppdateringssökning för de publicerade systematiska översikterna. Nittiosju studier adderades från de fem publicerade systematiska översikterna.

Efter granskning av risk för bias exkluderades ytterligare 38 artiklar, beroende på 1) oacceptabelt hög risk för bias, 2) att de rapporterade resultaten redan förekom i någon av de publicerade översikterna, 3) för lågt deltagarantal i icke randomiserade studier eller 4) på grund av misstanke om bristande forskningsintegritet ([Appendix 3](#)). Därefter återstod totalt 115 studier, varav 15 studier hade låg risk för bias, 48 studier hade måttlig risk för bias och 52 studier hade hög risk för bias. Av de studier som tillkom i uppdateringssökningen handlade en om jämförelser mellan olika sorters p-piller, tre studier (fyra artiklar) rörde behandling med metformin jämfört med placebo eller livsstilsbehandling, elva studier (17 artiklar) handlade om GLP-1-analoger och fem studier var icke randomiserade studier om kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel eller metformin och långtidseffekter av dessa läkemedel. Se flödesschema (Figur 4.1) samt Tabell 4.1 för ytterligare information gällande studier samt nya analyser.





\*62 artiklar från 56 studier.

\*\*Här redovisas det totala antalet studier med en given risk för bias.

Det exakta antal som ingår för varje frågeställning och utfall redovisas i respektive kapitel.

**Figur 4.1** Flödesschema för de studier som ingår i översikten.

Tabell 4.1 Sammanfattning av de publicerade systematiska översikter som används i rapporten och vilka studier och analyser som har lagts till.

| Översikt                  | Jämförelser                                                                                                                                                                                                           | Antal studier inkl. RoB                                                 | Tillägg/ändring av studier                                                                                                                                                          | Nya analyser                                                                                                                                                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forslund et al 2023a [33] | Kombinerade p-piller jämfört med ingen behandling eller placebo                                                                                                                                                       | 4 RCT-studier<br>Hög RoB: 3 st<br>Måttlig RoB: 1 st                     | Inga tillägg                                                                                                                                                                        | Inga tillägg                                                                                                                                                                         |
| Forslund et al 2023b [24] | Kombinerade p-piller med olika generationers gestagener jämförs med varandra<br>P-piller delades upp i första, andra, tredje och fjärde generationen, samt cyproteronacetat. Även jämförelser med olika östrogendoser | 20 RCT-studier<br>Hög RoB: 12 st<br>Måttlig RoB: 4 st<br>Låg RoB: 4 st  | Tillägg av en RCT-studie<br>Tillägg av data till metaanalysen från ytterligare en studie som var inkluderad i översikten                                                            | Metaanalyser: Tredje generationens p-piller vs fjärde generationens p-piller<br>Första generationens jämfört med fjärde generationens p-piller                                       |
| Melin et al 2023a [34]    | Kombinerade p-piller jämfört med metformin och/eller kombinerad behandling                                                                                                                                            | 36 RCT-studier<br>Hög RoB: 20 st<br>Måttlig RoB: 14 st<br>Låg RoB: 2 st | Inga tillägg                                                                                                                                                                        | Inga tillägg                                                                                                                                                                         |
| Melin et al 2023b [35]    | Metformin och/eller livsstilsintervention jämfört med placebo och/eller livsstilsintervention                                                                                                                         | 32 RCT-studier<br>Hög RoB: 8 st<br>Måttlig RoB: 16 st<br>Låg RoB: 8 st  | Tillägg av tre RCT-studier (fyra artiklar)<br>Tabellerat om samtliga primärstudier från översikten<br>Två studier från Melin et al exkluderades, pga oacceptabelt hög risk för bias | Nya metaanalyser (sammanslagning av fler studier, alla analyser uppdelade på BMI-klasser), känslighetsanalyser avseende patienter med BMI >30, metaanalyser utan studier med hög RoB |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |                                                   |                                                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alesi et al<br>2023<br>[36] | Antiandrogener ensamt eller<br>i kombination med<br>livsstilsintervention,<br>metformin, kombinerade p-<br>piller eller obesitasläkemedel,<br>jämfört med placebo<br>och/eller metformin,<br>kombinerade p-piller,<br>livsstilsintervention eller<br>obesitasläkemedel. | 20<br>RCT-<br>studier<br>Hög<br>RoB: 7<br>st<br>Måttlig<br>RoB: 9<br>st<br>Låg<br>RoB: 4<br>st. | Inga tillägg men<br>en artikel<br>tillbakadragen. | Slagit ihop fler jämförelser<br>vilket möjliggjort<br>metaanalys avseende<br>antiandrogena läkemedel. |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**BMI** = body mass index, kroppsmasseindex; **RCT** = randomiserad studie; **RoB** = risk of bias, risk för snedvridning.

## 5. Resultat

### 5.1 Sammanfattning av huvudresultaten

Här presenteras en sammanfattning av våra resultat avseende behandling med kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin samt GLP-1-analoger. Resultatens tillförlitlighet enligt GRADE anges inom parentes (⊕○○○, ⊕⊕○○, ⊕⊕⊕○ eller ⊕⊕⊕⊕).

- Kombinerade p-piller (som intas enligt kartan och inte kontinuerligt med enbart hormoninnehållande piller) jämfört med placebo eller ingen behandling förbättrar menstruationens regelbundenhet och frekvens för kvinnor med PCOS (⊕⊕○○). För övriga utfall var det vetenskapliga underlaget otillräckligt på grund av få studier.
- Kombinerade p-piller som innehåller cyproteronacetat har bättre effekt på hirsutism och BMI jämfört med vanliga, kombinerade p-piller (⊕⊕○○). För övriga jämförelser mellan olika sorters p-piller och utfall var det vetenskapliga underlaget otillräckligt.
- Behandling med antiandrogena läkemedel, oavsett om det jämfördes med placebo eller som tillägg till andra läkemedel, hade ingen påverkan på hirsutism, fasteblodsocker och triglycerider (⊕⊕○○). För övriga utfall var det vetenskapliga underlaget otillräckligt.
- Det går inte att bedöma vilken av behandlingarna metformin eller kombinerade p-piller som ger bäst effekt på viktrelaterade utfall, hirsutism eller de flesta utfall relaterade till glukos och insulin samt blodfetter, då det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.
- Metformin plus kombinerade p-piller jämfört med endast p-piller hade ingen effekt på BMI (⊕⊕○○), midja-höft-kvot (⊕⊕⊕○), hirsutism (⊕⊕⊕○) eller fasteblodsocker (⊕⊕○○), men en liten fördel sågs för kombinationsbehandling avseende HOMA-IR och fasteinsulin (⊕⊕○○).
- Metformin kan, som tillägg till livsstilsförändring eller i jämförelse med placebo, ge viss viktnedgång (minskning av BMI) hos personer med övervikt eller obesitas (⊕⊕⊕○). Metformin ger också en liten förbättring av fasteglukos, fasteinsulin och HOMA-IR (⊕⊕⊕○), men ingen skillnad avseende triglycerider (⊕⊕⊕○) eller midja-höft-kvot (⊕⊕⊕○). Behandling med metformin ger troligen även en förbättring av menstruationens regelbundenhet och frekvens (⊕⊕○○). För övriga utfall var det vetenskapliga underlaget otillräckligt.
- GLP-1-analoger, antingen enskilt eller som tilläggsbehandling, gav hos vuxna patienter med övervikt eller obesitas en större minskning i BMI i

jämförelse med den grupp som inte hade fått GLP-1-analoger (⊕⊕○○). För övriga utfall, vilka inkluderade hirsutism, menstruationens regelbundenhet, midja-höft-kvot och metabola utfall (blodfetter, fasteinsulin, fasteglukos och HOMA-IR), var det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

- Det var för samtliga undersökta läkemedel mycket ovanligt att livskvalitet eller psykisk ohälsa rapporterades. Läkemedlens effekt på dessa utfall utgör vetenskapliga kunskapsluckor.

Samtliga metaanalyser, och vissa resultattabeller, redovisas i [Appendix 8](#). Studier som inkluderats presenteras mer utförligt i [Appendix 4](#) eller i de översikter som har varit utgångspunkt [36] [33] [24] [34] [35]. I de fall där känslighetsanalyser utfördes förändrade de inte tolkningen av resultaten och påverkade inte heller slutsatserna. Känslighetsanalyserna redovisas i [Appendix 7](#).

## 5.2 Kombinerade p-piller

### 5.2.1 Beskrivning av studier som handlar om p-piller jämfört med ingen medicinsk behandling

I den systematiska översikten av Forslund och medförfattare 2023 inkluderades totalt fyra studier som jämförde kombinerade p-piller mot ingen behandling [33]. Inga studier identifierades i uppdateringssökningen för denna översikt. Endast randomiserade kontrollerade studier med behandlingstid på minst tre månader inkluderades, dock krävdes det för utfallet hirsutism minst sex månaders uppföljning. Endast en liten studie med totalt 20 deltagare jämförde mot placebo. Övriga studier jämförde mot en obehandlad kontrollgrupp, alternativt mot livsstilsintervention. Tre av studierna hade hög risk för bias och en studie hade måttlig risk för bias. Tre studier hade en behandlingstid på sex månader medan en studie, med hög risk för bias, redovisade en behandlings- och uppföljningstid på upp till 24 månader. Två av studierna inkluderade endast ungdomar.

### 5.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet avseende p-piller jämfört med ingen medicinsk behandling

I översikten rapporteras viktrelaterade utfall (vikt, BMI), utfall relaterade till glukosomsättning (glukos, insulin, HOMA-IR, oralt glukostoleranstest), blodfetter (total-kolesterol, LDL, HDL och triglycerider), hälsorelaterad livskvalitet (VAS, Dermatology Life Quality Index, DLQI, Hirsutism Life Quality Index, HLQI) samt förbättring av regelbundenhet i menscykeln [33]. Majoriteten av utfall hade endast resultat från en studie och inga metaanalyser kunde därför utföras. Alla resultat hade mycket låg tillförlitlighet ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ), förutom när det gällde förbättrat blödningsmönster, i vilket p-piller hade bättre effekt jämfört med ingen behandling (låg tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ )). Resultatet kom från en enda studie, men skillnaden mellan grupperna i den studien var mycket stor. Resultatet är också i hög grad förväntat, baserat på evidens om hur p-piller fungerar i en allmän population om intaget sker enligt kartan och ej kontinuerligt med enbart hormoninnehållande piller [53].

Översikten konstaterar att det förekom fler biverkningar bland de patienter som behandlats med p-piller jämfört med ingen behandling eller placebo.

### 5.2.3 Beskrivning av studier som handlar om jämförelser av olika sorters kombinerade p-piller

För jämförelse mellan olika kombinerade p-piller ingick 20 studier. Nitton studier identifierades av den tidigare publicerade översikten av Forslund och medförfattare [24] och ytterligare en inkluderades efter den uppdaterade sökningen [54]. Behandlingstiden i studierna var minst tre månader. Studierna kom från Europa och Asien, inklusive Mellanösternregionen. Tolv av studierna bedömdes ha hög, fyra måttlig och fyra låg risk för bias. Studien från uppdateringssökningen är beskriven i [Appendix 4](#), medan studier från den tidigare översikten beskrivs i publikationen [54] [24]. De jämförelser av p-piller som gjordes var mellan olika generationer av gestagener och olika doser av östrogen. Definitioner av vilka p-piller som ingår i olika generationer och vad som kännetecknar dem återfinns i bakgrundskapitlet. Flest studier jämförde konventionella p-piller med p-piller innehållande CPA (elva studier) och tredje med fjärde generationens p-piller (fem studier).

Vi har för denna rapport gjort vissa nya metaanalyser och därmed nya bedömningar av tillförlitligheten jämfört med den tidigare översikten [24]. Detta har gjorts för de prioriterade utfallen där det fanns nya resultat att lägga till.

### 5.2.4 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet för resultat som handlar om olika sorters p-piller

Nedan redovisas de mest relevanta fynden från översikten samt de resultat som har tillkommit efter att nya analyser gjorts för denna rapport.

För följande jämförelser är tillförlitligheten mycket låg för samtliga utfall och enskilda resultat redovisas därför inte: låg (20 mikrog) och hög (30–35 mikrog) dos av etinylestradiol (EE), första och fjärde generationens p-piller, andra och tredje generationens p-piller och tredje och fjärde generationens p-piller. Eventuella metaanalyser återfinns delvis i översikten [24] och delvis, där nya resultat kunna läggas till, i [Appendix 8](#). Där återfinns även resultattabellen för jämförelsen mellan tredje och fjärde generationens samt första och fjärde generationens kombinerade p-piller.

För jämförelsen mellan konventionella kombinerade p-piller och p-piller innehållande CPA och EE inkluderades elva studier, varav sju med hög, en med måttlig och tre med låg risk för bias. De som fått p-piller med CPA och EE hade en förbättring i hirsutism och ett lägre BMI efter behandlingsperioden (låg tillförlitlighet till båda resultaten (⊕⊕○○)). Det sågs ingen skillnad mellan grupperna gällande fasteinsulin (⊕⊕○○). För övriga utfall var tillförlitligheten mycket låg [24].

Inga studier rapporterade data för livskvalitet, psykologiska eller psykiatriska utfall.

#### Biverkningar

Översiktens författare konstaterar att inga allvarliga biverkningar har rapporterats i de inkluderade studierna, men nämner också att de allvarliga biverkningar som kan förväntas, som exempelvis blodpropp, bör undersökas i epidemiologiska studier.

## 5.3 Antiandrogena läkemedel

### 5.3.1 Beskrivning av studier om antiandrogena läkemedel jämfört med andra behandlingar eller ingen behandling

I översikten och metaanalysen av Alesi och medförfattare ingick 27 artiklar från 20 unika studier [36]. Inga nya studier har identifierats i uppdateringssökningen.

De antiandrogena läkemedel som har inkluderats är finasterid, flutamid, spironolakton och bikalutamid. De antiandrogena läkemedlen studerades var för sig, eller i kombination med livsstilsåtgärder, metformin, obesitasläkemedel eller p-piller. De utfall som studerades var viktrelaterade

utfall, hormoner, regelbundenhet av menstruation, hirsutism, metabola utfall, livskvalitet, psykologiska utfall, biverkningar samt graviditetskomplikationer. Studierna inkluderade kvinnor med PCOS i olika åldrar; ungdomar 10 till 19 år, vuxna, samt postmenopausala kvinnor av olika etnicitet. Översikten hade som krav att behandlingstiden skulle vara minst sex månader. Sju av de inkluderade studierna hade hög risk för bias, nio hade måttlig och fyra låg risk för bias. Studierna hade genomförts i Europa, Australien, Nord- och Sydamerika och Asien.

I en senare uppdatering [36] har en artikel [55] som ingår i översikten dragits tillbaka. Artikeln ingår inte i de analyser som gjorts för denna rapport och påverkar inte våra slutsatser.

Sju studier ingick i de metaanalyser som gjorts för denna rapport och presenteras i detalj i [Appendix 4](#) [56-62]. Tre jämförde spironolakton med andra behandlingar, tre flutamid med olika behandlingar och en finasterid. De flesta studierna hade även tilläggsbehandlingar så som livsstilsintervention, metformin eller kombinerade p-piller. Två studier hade låg, tre måttlig och två hög risk för bias.

### **5.3.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet om antiandrogena läkemedel jämfört med andra behandlingar eller ingen behandling**

I denna rapport återges inte resultaten från den publicerade översikten, utan vi rapporterar våra sammanvägda resultat samt bedömningar av tillförlitlighet. Metaanalyser har gjorts av de studier där antiandrogena läkemedel är det enda som skiljer interventionsgrupperna åt men där andra läkemedel funnits som tilläggsbehandlingar, i bägge grupper. Benämningen på analysen är antiandrogen+. I de fall där resultaten redovisats på ett sätt som inte går att använda i en metaanalys redovisas de i [Appendix 8](#) under respektive metaanalys, samt återges översiktligt i resultattabellen.



Tabell 5.1 Sammanfattning av resultaten som jämför antiandrogena läkemedel och andra behandlingar där antiandrogena läkemedel är det enda som skiljer grupperna åt (AA+) och deras tillförlitlighet.

| Utfallsmått | Metaanalys (MA)<br>Antal, deltagare (intervention + kontroll)<br>Antal studier (jämförelser)<br>Narrativ analys (NA)<br>Antal deltagare (intervention + kontroll)<br>Antal studier | Effekt<br>Fördel<br>Medel-<br>värdes-<br>skillnad<br>(95 %<br>konfidens-<br>intervall) | GRADE | Avdrag                                                         | Kommentar                                                                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BMI         | MA: 439 patienter<br>7 studier<br>(9 jämförelser)<br><br>NA: 52 patienter<br>1 studie                                                                                              | Ingen skillnad<br>–0,78<br>(–2,50 till 0,94)                                           | ⊕○○○  | –1 risk för bias <sup>a</sup><br>–2 precision <sup>b</sup>     | För information om tilläggsbehandlingar och typ av antiandrogena läkemedel, se analysbilaga ( <a href="#">Appendix 8</a> ) |
| WHR         | MA: 170 patienter<br>2 studier<br>NA: inga studier                                                                                                                                 | Ingen skillnad<br>0,00<br>(–0,06 till 0,06)                                            | ⊕○○○  | –2 risk för bias <sup>c</sup><br>–2 precision <sup>d</sup>     |                                                                                                                            |
| Glukos      | MA: 403 patienter<br>6 studier<br>(8 jämförelser)<br><br>NA: inga studier                                                                                                          | Ingen skillnad<br>0,05<br>(–0,19 till 0,30)                                            | ⊕⊕○○  | –1 risk för bias <sup>d</sup><br>–1 samstämmighet <sup>e</sup> |                                                                                                                            |
| Insulin     | MA: 403 patienter<br>6 studier (8 jämförelser)<br><br>NA: inga studier                                                                                                             | Ingen skillnad<br>–2,04 (–14,21 till 10,14)                                            | ⊕○○○  | –1 risk för bias <sup>d</sup><br>–2 precision <sup>b</sup>     |                                                                                                                            |
| HOMA-IR     | MA: 247 patienter<br>4 studier                                                                                                                                                     | Ingen skillnad<br>0,13<br>(–0,60 till 0,87)                                            | ⊕○○○  | –2 risk för bias <sup>c</sup><br>–2 precision <sup>b</sup>     |                                                                                                                            |

|                  |                                                          |                                              |      |                                                            |                                                            |
|------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                  |                                                          | NA: inga studier                             |      |                                                            |                                                            |
| <b>LDL</b>       | <b>MA:</b> 274 patienter<br>4 studier<br>(6 jämförelser) | Ingen skillnad 0,13<br>(-0,55 till 0,28)     | ⊕○○○ | -1 risk för bias <sup>a</sup><br>-2 precision <sup>b</sup> |                                                            |
|                  | <b>NA:</b> 149 patienter<br>2 studier                    |                                              |      |                                                            |                                                            |
| <b>TG</b>        | <b>MA:</b> 274 patienter<br>4 studier<br>(6 jämförelser) | Ingen skillnad<br>-0,04<br>(-0,38 till 0,29) | ⊕⊕○○ | -1 risk för bias <sup>a</sup><br>-1 precision <sup>d</sup> |                                                            |
|                  | <b>NA:</b> 149 patienter<br>2 studier                    |                                              |      |                                                            |                                                            |
| <b>Hirsutism</b> | <b>MA:</b> 405 patienter<br>6 studier<br>(8 jämförelser) | Ingen skillnad<br>-0,17<br>(-0,45 till 0,11) | ⊕⊕○○ | -2 risk för bias <sup>c</sup>                              | Analysen gjord avseende standardiserad medelvärdesskillnad |
|                  | <b>NA:</b> 97 patienter<br>1 studie                      |                                              |      |                                                            |                                                            |

**BMI** = body mass index, kroppsmasseindex; **Glukos** = fasteglukos; **Insulin**=fasteinsulin; **GRADE** = Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation; **HOMA-IR** = Homeostatic Model Assessment for Insulin resistance; **LDL**= low density lipoprotein -kolesterol; **TG**=triglycerider; **MA**=metaanalys; **NA**= narrativ analys; **WHR**= waist-hip-ratio, midja-höft-kvot

a. flera studier med måttlig risk för bias och enstaka med hög risk för bias

b. brett konfidensintervall som innefattar både ingen skillnad och kliniskt relevant fördel för ena eller bägge behandlingsgrupper

c. studier med måttlig och hög risk för bias utgör hela eller majoriteten av underlaget

d. få patienter

e. studier med icke överlappande konfidensintervall som visar på fördel för olika behandlingsalternativ

För detaljer kring risk för biasbedömning hänvisas till metaanalyserna i [Appendix 8](#) och risk för bias-redovisningen, domän för domän, intill varje studie i metaanalyserna. Referenser för denna tabell redovisas i Appendix 8 ([Kapitel 7](#)).

Sammanfattningsvis sågs inga skillnader mellan grupperna för hirsutism, fasteglukos samt triglycerider, låg tillförlitlighet (⊕⊕○○). För övriga utfall var tillförlitligheten mycket låg (⊕○○○). I Appendix 8 redovisas även resultatet avseende hirsutism för varje enskild studie av antiandrogena läkemedel i jämförelse med och i tillägg till andra behandlingar. Denna figur innehåller ingen sammanvägning, utan är endast ett sätt att illustrera hela materialet.

Den främsta orsaken till den låga tillförlitligheten var att en ansenlig andel av studierna hade hög risk för bias. Utöver detta innefattade konfidensintervallet för det sammanlagda resultatet ofta såväl ingen skillnad

mellan grupper som kliniskt betydelsefull skillnad, vilket ger problem med bristande precision.

Inga studier rapporterade data för livskvalitet, psykologiska eller psykiatriska utfall.

### **Biverkningar**

Översikten innehöll studier som rapporterade biverkningar, men ingen sammanslagen redovisning av biverkningar görs. Dock för översiktsförfattarna ett resonemang om preparatens biverkningsprofil i andra populationer.

## **5.4 Kombinerade p-piller och metformin**

### **5.4.1 Beskrivning av studier om metformin jämfört med kombinerade p-piller**

I den systematiska översikten av Melin och medförfattare ingick 36 randomiserade kontrollerade studier, rapporterade i 46 vetenskapliga artiklar [34]. Studierna jämförde effekten av 1) metformin och kombinerade p-piller, samt 2) var och en av dessa behandlingar jämfört med kombinationsbehandling med metformin och p-piller. Inga studier identifierades i uppdateringssökningen för denna översikt och inga nya analyser har gjorts. Översikten studerade viktrelaterade utfall samt metabola utfall och hyperandrogena symtom vid PCOS. Studierna har genomförts i olika befolkningsgrupper i samtliga världsdelar. Fyra av studierna har undersökt ungdomar och övriga har utförts på vuxna individer.

Behandlingstiden varade mellan 3 och 24 månader men de flesta studierna var sex månader långa. Den vanligaste dosen av metformin var mellan 1 500 mg och 2 000 mg dagligen, men även lägre doser förekom. Alla studier har använt kombinerade p-piller innehållande etinylestradiol tillsammans med CPA eller annat gestagen. Av de inkluderade studierna hade två låg risk för bias, 14 måttlig risk för bias och 20 hög risk för bias. Den vanligaste orsaken till hög risk för bias rörde anmärkningar på randomiseringsprocessen.

### 5.4.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet för metformin jämfört med kombinerade p-piller

I översiktens jämförelser mellan metformin och kombinerade p-piller hade de flesta resultaten mycket låg tillförlitlighet ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ). Detta gäller alla viktrelaterade utfallsmått, hirsutism, fasteglukos och HOMA-IR. Gällande fasteinsulin och LDL-kolesterol sågs ingen skillnad (låg tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ )), medan en liten skillnad till fördel för metformin sågs för triglycerider (låg tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ )).

I jämförelsen mellan p-piller och kombinationsbehandling med metformin och p-piller rapporterades fler resultat med låg till måttlig tillförlitlighet. Ingen skillnad noterades mellan p-piller och kombinationsbehandling gällande midja-höft-kvot, måttlig tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ), eller BMI, låg tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ). Det sågs ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna gällande hirsutism, måttlig tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ). Fasteinsulin och HOMA-IR förbättrades något mer vid kombinationsbehandling jämfört med enbart p-piller ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ), medan ingen skillnad sågs för fasteglukos ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ). För blodfetter sågs ingen skillnad mellan grupperna, med låg ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ) till måttlig ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ) tillförlitlighet. En studie rapporterade hälsorelaterad livskvalitet, i vilken tillförlitligheten till resultatet blev mycket låg ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ), och inga slutsatser kan således dras. Översikten konstaterar att studierna tyder på fler mag-tarmbiverkningar hos patienter som behandlats med metformin.

När metformin plus kombinerade p-piller jämfördes med enbart metformin hade de flesta resultat för våra prioriterade utfall mycket låg tillförlitlighet ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ). Fasteinsulin och LDL-kolesterol visade ingen skillnad mellan grupperna med låg tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ) till resultatet, men för fasteinsulin var konfidensintervallet brett och innefattade kliniskt relevanta skillnader mellan grupperna.

## 5.5 Metformin

### 5.5.1 Beskrivning av studier som handlar om behandling med metformin jämfört med placebo eller livsstilsbehandling

Totalt har 32 studier där metformin jämförts med placebo (med eller utan livsstilsbehandling som tillägg) eller livsstilsbehandling inkluderats. Tjugonio studier inkluderades från den tidigare översikten från Melin och medförfattare [35] och tre i den uppdaterade sökningen. Två studier som hade inkluderats i översikten inkluderades inte i denna rapport på grund av att vi bedömde att de hade oacceptabelt hög risk för bias och två artiklar bedömdes också rapportera resultat från samma studie. Behandlingstiden i studierna var mellan 3 och 12 månader. Studierna kom från Europa, Nord- och Sydamerika samt Asien inklusive Mellanösternregionen. Endast tre studier inkluderade ungdomar. Patienterna kunde ha normal eller påverkad insulinresistens och vara normal- eller överviktiga, och i vissa artiklar redovisades resultaten uppdelade per BMI-klasser. Den vanligaste dosen av metformin låg mellan 1 500 mg och 2 000 mg dagligen, men även lägre doser förekom. Åtta av studierna bedömdes ha hög, 16 måttlig och åtta låg risk för bias. Studierna från uppdateringssökningen är sammanfattande beskrivna i [Appendix 8](#), och i detalj i [Appendix 4](#). Studier ifrån den tidigare översikten beskrivs i publikationen samt i Appendix 4 [35].

### 5.5.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet för behandling med metformin jämfört med placebo eller livsstilsbehandling

I denna rapport redovisas de utfall som ansetts mest prioriterade ([Kapitel 3](#) Metod). Utöver dessa finns resultat för ytterligare utfall och andra jämförelser redovisade i översikten av Melin och medförfattare [35]. I de fall där resultaten har redovisats på ett sätt som gör att de inte kan inkluderas i en metaanalys så redovisas det under respektive metaanalys, i [Appendix 8](#). I resultattabellerna redovisas även hur många studier som ingick i den narrativa analysen.

#### 5.5.2.1 Metformin jämfört med placebo eller metformin som tillägg till livsstilsförändring jämfört med livsstilsförändring

I detta stycke redovisas jämförelsen metformin mot placebo eller metformin plus livsstilsförändring mot enbart livsstilsförändring (ibland även med tillägg av placebo i kontrollgruppen), se Tabell 5.2. Tillförlitligheten har bedömts för det sammanlagda resultatet för studier både med och utan tilläggsbehandling.

Tabell 5.2 Sammanfattning av resultaten avseende metformin jämfört med placebo eller metformin som tillägg till livsstilsförändring jämfört med livsstilsförändring.

| Utfallsmått<br>(patienter<br>grupperade per<br>BMI-klass*) | Metaanalys (MA)<br>Antal deltagare<br>(intervention +<br>kontroll) |                                                                                                                               | Effekt<br>Fördel intervention<br>Medelvärdeskillnad<br>(95 %<br>konfidensintervall) | GRADE | Avdrag<br>(enligt GRADE)                                   |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|
|                                                            | Antal studier<br>(med/utan<br>livsstilsförändring)                 | Narrativ analys (NA)<br>Antal studier<br>(med/utan<br>livsstilsförändring)<br>Antal deltagare<br>(intervention +<br>kontroll) |                                                                                     |       |                                                            |
| BMI                                                        | Alla                                                               | MA: 1239 patienter<br>20 studier (7/13)<br>NA: 125 patienter<br>3 studier (0/3)                                               | Fördel metformin<br>–0,41<br>(–0,67 till –0,15)                                     | ⊕⊕⊕○  | –1 risk för bias <sup>a</sup>                              |
|                                                            | ≥25                                                                | MA: 686 patienter<br>11 studier (3/8)<br>NA: 110 patienter<br>2 studier (0/2)                                                 | Fördel metformin<br>–0,79<br>(–0,97 till –0,61)                                     | ⊕⊕⊕○  | –1 risk för bias <sup>a</sup>                              |
|                                                            | <25                                                                | MA: 246 patienter<br>5 studier (0/5)<br>NA: 15 patienter<br>1 studie (0/1)                                                    | Ingen skillnad<br>–0,06<br>(–0,25 till 0,14)                                        | ⊕⊕○○  | –1 risk för bias <sup>b</sup><br>–1 precision <sup>c</sup> |
| WHR                                                        | Alla                                                               | MA: 879 patienter<br>12 studier (5/7)<br>NA: 94 patienter<br>2 studier (0/2)                                                  | Ingen skillnad**<br>–0,01<br>(–0,01 till –0,00)                                     | ⊕⊕⊕○  | –1 risk för bias <sup>a</sup>                              |
|                                                            | ≥25                                                                | MA: 387 patienter<br>6 studier (2/4)<br>NA: 65 patienter<br>1 studie (0/1)                                                    | Ingen skillnad<br>–0,00<br>(–0,02 till 0,01)                                        | ⊕⊕⊕○  | –1 risk för bias <sup>d</sup>                              |
|                                                            | <25                                                                | MA: 196 patienter<br>3 studier (0/3)<br>NA: inga studier                                                                      | Ingen skillnad**<br>–0,01<br>(–0,02 till –0,00)                                     | ⊕⊕○○  | –1 risk för bias <sup>b</sup><br>–1 precision <sup>c</sup> |
| Glukos                                                     | Alla                                                               | MA: 948 patienter<br>18 studier (6/12)<br>NA: 247 patienter<br>4 studier (1/3)                                                | Fördel metformin<br>–0,10<br>(–0,18 till –0,02)                                     | ⊕⊕⊕○  | –1 risk för bias <sup>a</sup>                              |
|                                                            | ≥25                                                                | MA: 442 patienter<br>11 studier (3/8)<br>NA: 232 patienter<br>3 studier (0/3)                                                 | Fördel metformin<br>–0,16<br>(–0,28 till –0,03)                                     | ⊕⊕⊕○  | –1 risk för bias <sup>d</sup>                              |

|         |               |                                                                                             |                                                   |      |                                                                                                  |
|---------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <b>&lt;25</b> | <b>MA:</b> 219 patienter<br>4 studier (0/4)<br><b>NA:</b> 15 patienter<br>1 studie (0/1)    | Ingen skillnad<br>–0,05<br>(–0,25 till 0,15)      | ⊕⊕○○ | –1 risk för bias <sup>d</sup> –<br>1 precision <sup>c</sup>                                      |
| Insulin | <b>Alla</b>   | <b>MA:</b> 499 patienter<br>12 studier (6/6)<br><b>NA:</b> 348 patienter<br>6 studier (1/5) | Fördel metformin<br>–17,72<br>(–29,83 till –5,61) | ⊕⊕⊕○ | –1 risk för bias <sup>a</sup>                                                                    |
|         | <b>≥25</b>    | <b>MA:</b> 184 patienter<br>7 studier (3/4)<br><b>NA:</b> 310 patienter<br>5 studier (0/5)  | Ingen skillnad<br>–6,93<br>(–21,76 till 7,91)     | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>d</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup>                                     |
|         | <b>&lt;25</b> | <b>MA:</b> 74 patienter<br>1 studie (0/1)<br><b>NA:</b> 38 patienter<br>2 studier (0/2)     | Ingen skillnad<br>–13,19<br>(–29,52 till 3,14)    | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>d</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup><br>–1<br>överförbarhet <sup>g</sup> |
| HOMA-IR | <b>Alla</b>   | <b>MA:</b> 554 patienter<br>8 studier (3/5)<br><b>NA:</b> 110 patienter<br>2 studier (0/2)  | Fördel metformin<br>–0,65<br>(–1,05 till –0,24)   | ⊕⊕⊕○ | –1 risk för bias <sup>a</sup>                                                                    |
|         | <b>≥25</b>    | <b>MA:</b> 224 patienter<br>4 studier (1/3)<br><b>NA:</b> 89 patienter<br>2 studier (0/2)   | Ingen skillnad<br>–0,07<br>(–1,36 till 1,22)      | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>d</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup>                                     |
|         | <b>&lt;25</b> | <b>MA:</b> 138 patienter<br>2 studier (0/2)<br><b>NA:</b> 21 patienter<br>1 studie (0/1)    | Ingen skillnad<br>–0,41<br>(–0,84 till 0,02)      | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>d</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup>                                     |
| LDL     | <b>Alla</b>   | <b>MA:</b> 688 patienter<br>14 studier (4/10)<br><b>NA:</b> 80 patienter<br>2 studier (0/2) | Ingen skillnad<br>–0,10<br>(–0,24 till 0,03)      | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>a</sup><br>–2 precision <sup>e</sup>                                       |
|         | <b>≥25</b>    | <b>MA:</b> 394 patienter<br>8 studier (2/6)<br><b>NA:</b> 65 patienter<br>1 studie (0/1)    | Ingen skillnad<br>–0,27<br>(–0,56 till 0,02)      | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>a</sup><br>–2 precision <sup>e</sup>                                       |
|         | <b>&lt;25</b> | <b>MA:</b> 50 patienter<br>2 studier (0/2)<br><b>NA:</b> 15 patienter<br>1 studie (0/1)     | Ingen skillnad<br>–0,07<br>(–0,31 till 0,17)      | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>b</sup><br>–2 precision <sup>c</sup>                                       |
| TG      | <b>Alla</b>   | <b>MA:</b> 687 patienter<br>12 studier (6/6)<br><b>NA:</b> 110 patienter<br>3 studier (0/3) | Ingen skillnad<br>–0,02<br>(–0,12 till 0,15)      | ⊕⊕⊕○ | –1 risk för bias <sup>a</sup>                                                                    |
|         | <b>≥25</b>    | <b>MA:</b> 486 patienter<br>8 studier (3/5)<br><b>NA:</b> 95 patienter<br>2 studier (0/2)   | Ingen skillnad<br>–0,02<br>(–0,20 till 0,17)      | ⊕⊕⊕○ | –1 risk för bias <sup>a</sup>                                                                    |

|                     |               |                                                                                         |                                                  |      |                                                                                                  |
|---------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <b>&lt;25</b> | <b>MA:</b> Inga studier<br><b>NA:</b> 15 patienter<br>1 studie (0/1)                    |                                                  |      |                                                                                                  |
| <b>Hirsutism</b>    | <b>Alla</b>   | <b>MA:</b> 303 patienter<br>10 studier (4/6)<br><b>NA:</b> 45 patienter<br>1 studie     | Ingen skillnad<br>–0,84<br>(–2,51 till 0,84) *** | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>a</sup><br>–1<br>samstämmighet <sup>f</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup> |
|                     | <b>≥25</b>    | <b>MA:</b> 92 patienter<br>5 studier (2/3)<br><b>NA:</b> 45 patienter<br>1 studie (0/1) | Ingen skillnad<br>–0,10<br>(–0,84 till 0,63) *** | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>b</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup>                                     |
|                     | <b>&lt;25</b> | <b>MA:</b> 50 patienter<br>2 studier (0/2)<br><b>NA:</b> inga studier                   | Ingen skillnad<br>–1,37<br>(–3,66 till 0,92) *** | ⊕○○○ | –1 risk för bias <sup>b</sup><br>–2 precision <sup>c,e</sup>                                     |
| <b>Menstruation</b> | <b>Alla</b>   | <b>NA:</b> 884 patienter<br>17 studier<br>Endast SWiM utförd                            | Fördel metformin                                 | ⊕⊕○○ | –1 risk för bias <sup>a</sup><br>–1 precision <sup>h</sup>                                       |

**BMI** = body mass index, kroppsmasseindex; **Glukos** = fasteglukos; **HOMA-IR** = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; **Insulin** = fasteinsulin (blodsockerreglerande hormon); **LDL** = low-density lipoprotein, kolesterol; **SWiM** = syntes utan metaanalys; **TG** = triglycerider; **WHR** = waist hip ratio, midja-höft-kvot.

\* BMI-klasser: ≥25 kg/m<sup>2</sup>, <25 kg/m<sup>2</sup>.

\*\* Även om skillnaden var statistiskt signifikant mellan grupper bedömdes den inte vara kliniskt relevant.

\*\*\* Analysen gjord med standardiserad medelvärdesskillnad.

a. flera studier med måttlig risk för bias och enstaka med hög risk för bias

b. samtliga studier hade måttlig risk för bias

c. få patienter

d. flera studier med måttlig risk för bias

e. brett konfidenstervall som innefattar både ingen skillnad och kliniskt relevant fördel för ena eller bägge behandlingsgrupper

f. bristande samstämmighet gällande resultatens riktning

g. endast en studie i metaanalysen

h. oklar precision pga. SWiM-analys med många studier där resultatet var icke signifikant

För detaljer kring risk för biasbedömning hänvisas till metaanalyserna i [Appendix 8](#) och risk för bias-redovisningen, domän för domän, intill varje studie i metaanalyserna. Fullständiga referenser för denna tabell redovisas i Appendix 8 ([Kapitel 7](#)).



## Viktrelaterade utfall

BMI var det av våra prioriterade utfall där klart flest patienter hade studerats. En något större minskning av BMI ses hos patienter som behandlats med metformin jämfört med kontrollgruppen (medelvärdesskillnad -0,41, 95 % konfidensintervall -0,67 till -0,15), måttlig tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ). I en subgruppsanalys ses denna fördel för metformin endast hos patienter med övervikt eller obesitas och punktestimatet är något större än för hela gruppen; medelvärdesskillnad -0,79 (95 % konfidensintervall -0,97 till -0,61), måttlig tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ). Resultatet gäller oavsett om deltagarna hade fått livsstilsbehandling i tillägg eller ej. För subgruppen som hade fått tillägg av livsstilsbehandling var det sammanlagda resultatet inte statistiskt signifikant (ej tillförlitlighetsbedömt). För de som tillhörde kategorin BMI <25 sågs ingen skillnad mellan grupperna ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ).

För utfallet midja-höft-kvot sågs ingen skillnad mellan grupperna i någon av BMI-kategorierna. Tillförlitligheten till resultatet var måttlig ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ) för alla BMI-klasser samt BMI  $\geq 25$ , och låg ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ) för BMI <25.

## Metabola utfall

Gällande *fasteglukos*, *fasteinsulin* och HOMA-IR sågs en liten fördel för patienter som behandlats med metformin, då alla patienter, oavsett BMI-klass, inkluderades i analysen.

Samtliga resultat hade måttlig tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ).

Medelvärdesskillnad (95 % konfidensintervall) var för fasteglukos -0,10 (-0,18 till -0,02), fasteinsulin -17,72 (-29,83 till -5,61) och HOMA-IR -0,65 (-1,05 till -0,24). Medelvärdesskillnaden i fasteglukos var statistiskt signifikant men på gränsen till kliniskt signifikant. Värden för fasteinsulin varierade stort mellan och inom studier.

I subgruppsanalyserna för fasteglukos noteras för patienter med BMI  $\geq 25$  en liten fördel för metformin, med medelvärdesskillnad -0,16 (95 % konfidensintervall -0,28 till -0,03) mmol/L, måttlig tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ). För den normalviktiga gruppen sågs ingen skillnad avseende fasteglukos, låg tillförlitlighet ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ). För utfallen fasteinsulin och HOMA-IR var tillförlitligheten mycket låg ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ) för samtliga i subgruppsanalyserna.

Ingen skillnad mellan grupperna sågs gällande triglycerider, medelvärdesskillnad (95 % konfidensintervall) 0,02 (-0,12 till 0,15) ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ), ett resultat som också stämmer om endast studier som redovisar resultat för patienter med övervikt eller obesitas inkluderades ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ). För flera av de metabola resultat där inte någon skillnad sågs mellan grupperna, exempelvis LDL-kolesterol, drogs tillförlitligheten i resultatet ner av att

konfidensintervallet innefattar såväl kliniskt relevanta skillnader som ingen skillnad mellan grupperna, ofta i kombination med avdrag för risk för bias eller begränsat antal patienter.

### Hirsutism

*Hirsutism* hade ett mycket begränsat underlag med få studier vilket gjorde att tillförlitligheten var mycket låg ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ).

### Menstruationens regelbundenhet och frekvens

Utfallen *frekvens och regelbundenhet av menstruation* mättes i de olika studierna på en mängd olika sätt. För detta utfall har därför en syntes utan metaanalys (SWiM) gjorts ([Appendix 8](#)). Resultaten talar för att metformin jämfört med kontrollgruppen ger en ökad frekvens av mensblödningar under studietiden, då 15 av 17 studier visar en fördel (signifikant eller icke signifikant) för interventionen. Två studier angav att det inte fanns någon skillnad mellan behandlingarna men den ena studien redovisade ingen data. Trots att antalet undersökta patienter var relativt stort gjordes avdrag i tillförlitlighetsbedömning för bristande precision på grund av att det inte går att bedöma storlek och precision på den sammanvägda effekten. Utöver det gjordes ett avdrag för risk för bias, och den sammanlagda tillförlitligheten till resultatet blev därmed låg ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ) [50] [51].

### Livskvalitet samt psykologiska/psykiatriska utfall

Det går inte att uttala sig om vilka effekter metformin har på livskvalitet, psykologiska eller psykiatriska utfall i jämförelse med placebo, då studier på dessa utfall saknas.

### Biverkningar

I den publicerade översikten analyseras biverkningar för jämförelsen metformin mot placebo, med en metaanalys av sex studier och totalt strax under 300 patienter i varje grupp. Den visar en fördel för placebo, det vill säga förhöjda odds för att få biverkningar för patienter behandlade med aktiv substans, med en oddskvot på 7,67 (95 % konfidensintervall 2,41 till 21,46) och måttlig tillförlitlighet till resultatet ( $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ ).

I en jämförelse av mag-tarm-biverkningar där deltagarna fått livsstilsintervention som tillägg inkluderades fyra studier (154 till 161 patienter per grupp). Även där var oddsen för att få biverkningar högre för gruppen som fått metformin (oddkvot 3,28 (95 % konfidensintervall 1,64 till 6,57)). Denna översikts uppdateringssökning lade till två studier till resultatet. De bekräftar ett högre antal mag-tarmbiverkningar i gruppen som

fått metformin jämfört med placebo eller livsstilsförändring, men även förekomst av trötthet och yrsel. Enstaka fall av andra biverkningar förekom, dock utan ett tydligt mönster [63] [64] [65].

Sammantaget ger metformin ökad risk för biverkningar från mage och tarm, främst i ett inledande skede av behandlingen. Detta är också känt från studier på andra patientpopulationer [35].

#### **5.5.2.2 Metformin jämfört med livsstilsförändring**

Tre studier inkluderades för denna jämförelse [66] [67] [65]. Två studier inkluderades från översikten av Melin och medförfattare [35], varav en hade hög och en hade måttlig risk för bias. En studie, med måttlig risk för bias, inkluderades från vår uppdateringssökning [65]. Sammanfattningsvis är underlaget för denna jämförelse mycket begränsat på grund av få studier och patienter, och samtliga av våra prioriterade utfall har en tillförlitlighet motsvarande mycket låg ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ) där avdragen framför allt gjordes på risk för bias och bristande precision. I Appendix 8 redovisas resultatet för metformin jämfört med livsstilsförändring, i resultattabell och metaanalyser.

För utfallet frekvens och regelbundenhet av menstruation var underlaget begränsat. Det är därför oklart om metformin är mer effektivt än livsstilsintervention för detta utfall. Se Appendix 8.

Dilimulati och medförfattares studie [65] var den enda studie som inkluderade utfallen ångest och depression. Dessa utfall mättes med mätverktyget Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) och subskalor redovisades för både depression och ångest. Författarna fann inga statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna för dessa utfall, men eftersom det rör sig om en enda studie är underlaget otillräckligt för att uttala sig om det föreligger någon effekt av metforminbehandling för dessa utfall [65].

## 5.6 Glukagonlik-peptid-1-analoger

### 5.6.1 Beskrivning av studier

Vi har i litteratursökningen identifierat 17 artiklar som handlar om behandling med GLP-1-analoger vid PCOS. Artiklarna rapporterade resultat från elva randomiserade kontrollerade studier. Tre studier var från USA, en från Danmark och resterande sju från Kina. Endast en studie (rapporterad i fyra artiklar) hade låg risk för bias, två studier hade måttlig och resterande åtta studier (rapporterade i elva artiklar) hade hög risk för bias (Appendix 9). Fem studier handlar om exenatid [68] [69] [70] [71] [72], fyra om liraglutid [73] [74] [75] [76], en om beinaglutid [77] och en om dulaglutid [78]. Sex av studierna hade en behandlingstid på endast 12 veckor, men behandlingstid upp till 32 veckor förekom. Metformin var den vanligaste jämförelsebehandlingen, men även andra jämförelser studerades. Endast en studie var dubbelblindad och placebo-kontrollerad [74] [79] [80] [81]. Samtliga studier inkluderade endast patienter med obesitas eller övervikt; i vissa ingick enbart patienter med obesitas, se Tabell 5.3. Studierna beskrivs övergripande i Tabell 5.3 samt Appendix 6. För en del läkemedel skedde en upptrappning av dos och då rapporteras här högsta dos, vilket gäller både GLP-1-analoger och tilläggs-läkemedel.

Tabell 5.3 Studier om GLP-1-analoger som inkluderats i översikten, i bokstavsordning.

| Författare<br>Land<br>År<br>Referens                                                                                     | Population                                                             | Intervention (I), kontroll<br>(K)<br>Tilläggsbehandling<br>Antal patienter<br>(analyserade)<br>Behandlingstid                                                                  | Extraherade<br>utfall                                                                      | Risk för<br>bias |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Elkind-<br>Hirsch<br>USA<br>2008<br>[68]                                                                                 | Rotterdam<br>18–40 år<br>Övervikt/fetma<br>Mensstörning<br>Ej diabetes | I: exenatid (10 microgram<br>x 2)<br>K: metformin (1000 mg x<br>2)<br>I: 14<br>K: 14<br>Tid: 24 veckor                                                                         | BMI<br>HOMA-IR<br>LDL                                                                      | Hög              |
| Elkind-<br>Hirsch<br>USA<br>2021<br>[69]                                                                                 | NIH<br>18–45 år<br>Obesitas (BMI 30–45)<br>Ej diabetes                 | I: exenatid (XR, 2<br>mg/vecka)<br>K: metformin (2000<br>mg/dag)<br>Tillägg: livsstilsråd i bägge<br>grupper, + dapagliflozin i<br>K-grupp<br>I: 20<br>K: 19<br>Tid: 24 veckor | BMI, WHR<br>Fasteglukos,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG                                             | Hög              |
| Elkind-<br>Hirsch<br>USA<br>2022<br>[73]                                                                                 | NIH<br>18–45 år<br>Obesitas (BMI >30)<br>Ej diabetes                   | I: liraglutid (3 mg x 1)<br>K: placebo<br>Tillägg: livsstilsråd i bägge<br>grupper<br>I: 44<br>K: 23<br>Tid: 32 veckor                                                         | BMI, WHR<br>Fasteglukos,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Menscykler<br>Biverkningar               | Måttlig          |
| Frössing<br>2018a,<br>Frössing<br>2018b,<br>Nylander<br>2017a,<br>Nylander<br>2017b<br>Danmark<br>[74] [79]<br>[80] [81] | Rotterdam<br>≥18 år<br>BMI ≥25<br>Insulinresistens                     | I: liraglutid (1.8 mg x 1)<br>K: placebo<br>Tillägg: kopparspiral i<br>bägge grupper<br>I: 44<br>K: 21<br>Tid: 26 veckor                                                       | BMI, WHR<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Hirsutism<br>Menscykler<br>Biverkningar                  | Låg              |
| Liao<br>Kina<br>2023<br>[75]                                                                                             | Rotterdam<br>18–50 år<br>BMI ≥24 (övervikt)                            | I: liraglutid (1,8 mg x 1)<br>K: EE/CPA (35<br>mikrogr/2mg)<br>Tillägg: metformin i båda<br>grupper<br>I: 30<br>K: 30<br>Tid: 12 veckor                                        | BMI, WHR<br>Fasteglukos,<br>fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Hirsutism<br>Menscykler | Hög              |
| Liu 2017,<br>Li 2022,                                                                                                    | Rotterdam<br>BMI ≥24 (övervikt)                                        | I: exenatid (10 microgr x 2)<br>K: metformin (1000 mg x                                                                                                                        | BMI, WHR<br>fasteglukos,                                                                   | Hög              |

|                                             |                                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |         |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Zheng 2017<br>Kina<br>[70] [82]<br>[83]     | Ej diabetes                                                                                   | 2)<br>I: 78<br>K: 80<br>Tid: 12 veckor                                                                                                                                                 | fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Menscykler                                        |         |
| Ma, 2021,<br>Gan, 2023<br>Kina<br>[71] [84] | Rotterdam<br>18–40 år<br>BMI $\geq 25$<br>Ej diabetes                                         | I: exenatid (2 mg/vecka)<br>K: metformin 1500 mg/dag<br>Tillägg: I: metformin 1500 mg + EE/CPA (35 mikrogram/2 mg)<br>K: EE/CPA (35 mikrogram/2 mg)<br>I: 19<br>K:21<br>Tid: 12 veckor | BMI<br>Fasteglukos,<br>fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Biverkningar               | Hög     |
| Tao<br>Kina<br>2021<br>[72]                 | Rotterdam<br>18–45 år<br>BMI $\geq 25$<br>Prediabetes                                         | I: exenatid (20 microgr/dag)<br>K: metformin (500 mg x 3)<br>I: 50<br>K:50<br>Tid: 12 veckor                                                                                           | BMI, WHR<br>Fasteglukos,<br>fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Biverkningar          | Hög     |
| Wen<br>Kina<br>2023<br>[77]                 | Rotterdam<br>18–40 år<br>BMI $\geq 24$<br>Ej diabetes                                         | I: beinaglutid 0,2 mg x 3<br>K: metformin 850 mg x 2<br>Tillägg: I: metformin 850 mg x 2<br>I: 30<br>K: 30<br>Tid: 12 veckor                                                           | BMI, WHR<br>Fasteglukos,<br>fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG                          | Måttlig |
| Xing<br>Kina<br>2022<br>[76]                | Rotterdam typ B<br>(hyperandrogenism +<br>ovulationsdysfunktion)<br>18–40 år<br>BMI $\geq 24$ | I: liraglutid (1,2 mg/dag)<br>K: metformin (1000 mg x 2)<br>Tillägg: I: metformin (1000 mg x 2)<br>I: 27<br>K: 25<br>Tid: 12 veckor                                                    | BMI<br>Fasteglukos,<br>fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>Menscykler<br>Biverkningar            | Hög     |
| Zhang<br>Kina<br>2023<br>[78]               | Rotterdam<br>18–45 år<br>BMI $\geq 24$                                                        | I: dulaglutid (1,5 mg/vecka)<br>K: lågkaloridiet<br>Tillägg: I: lågkaloridiet<br>I: 35<br>K:33<br>Tid: 6 månader eller tills 7 % viktnedgång hade uppnåtts                             | BMI<br>Fasteglukos,<br>fasteinsulin,<br>HOMA-IR<br>LDL, TG<br>Menscykler<br>Biverkningar | Hög     |

**BMI** = body mass index, kroppsmasseindex; **EE/CPA** = etinylestradiol/cyproteronacetat; **HOMA-IR** = Homeostatic Model Assessment for Insulin resistance, mått på insulinresistens; **LDL** = low density lipoprotein, kolesterol; **TG** = triglycerider; **WHR** = waist hip ratio, midja-höft-kvot; **XR** = extended release, beredning som utsöndras långsamt.

### 5.6.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

De inkluderade studierna jämförde GLP-1-analoger med ett flertal olika kontrollinterventioner. Denna rapport fokuserar på den sammanslagna jämförelsen, GLP-1+. GLP-1+ innebär att olika former av underliggande behandlingar förekom i studierna, men där den enda skillnaden mellan grupperna var tillägg av behandling med GLP-1-analoger. För att illustrera de olika preparatens effekt innehåller metaanalyserna sammanvägda resultat för varje preparat, dock har tillförlitlighetsbedömning av resultatet endast gjorts för sammanvägningen av hela läkemedelsgruppen. I resultattabell 5.4 sammanfattas resultat och tillförlitlighetsbedömningar för denna jämförelse. I Appendix 8 redovisas samtliga metaanalyser, studier som endast kan redovisas narrativt samt resultattabeller för GLP-1-analoger jämfört med metformin och GLP-1-analoger jämfört med placebo (de placebo-kontrollerade studierna ingår dock i GLP-1+).

Tre av de inkluderade studierna [69] [75] [78] ingår inte i någon sammanvägning då vi bedömde att de var för olika de andra studierna. Kontrollgruppen i studien av Elkind-Hirsch från 2021 fick dapagliflozin i tillägg. I studien av Liao och medförfattare fick kontrollgruppen kombinerade p-piller i tillägg till metformin. För studien av Zhang och medförfattare följdes deltagarna i sex månader, eller till de gått ner 7 procent i vikt.

Tabell 5.4 Sammanfattning av resultaten som jämför GLP-1-analoger och andra behandlingar där GLP-1-analoger är det enda som skiljer grupperna åt (GLP-1+) och deras tillförlitlighet.

| Utfallsmått    | Metaanalys (MA)<br>Antal deltagare (intervention + kontroll)<br>Antal studier<br>Narrativ analys (NA)<br>Antal deltagare (intervention + kontroll)<br>Antal studier | Effekt<br>Fördel intervention<br>Medelvärdes-skillnad (95 % konfidensintervall) | GRADE | Avdrag (enligt GRADE)                                                                                                        | Kommentar                                                                                                                               |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BMI</b>     | MA: 312 patienter<br>6 studier<br>NA: 100 patienter<br>1 studie                                                                                                     | Fördel GLP-1-<br>A<br>-1,38<br>(-2,39 till -0,38)                               | ⊕⊕○○  | -1 risk för bias <sup>a</sup><br>-1 precision <sup>b</sup>                                                                   | Elkind-Hirsch 2022: livsstilsintervention för bägge grupper<br>Wen 2023: metformin i bägge grupper<br>Ma 2023: P-piller i bägge grupper |
| <b>WHR</b>     | MA: 192 patienter<br>3 studier<br>NA: 60 patienter<br>1 studie                                                                                                      | Ingen skillnad<br>-0,01<br>(-0,10 till 0,08)                                    | ⊕○○○  | -1 samstämmighet <sup>c</sup><br>-2 precision <sup>d</sup>                                                                   | Elkind-Hirsch 2022: livsstilsintervention för bägge grupper<br>Wen 2023: metformin i bägge grupper                                      |
| <b>Glukos</b>  | MA: 319 patienter<br>5 studier<br>NA: inga studier                                                                                                                  | Ingen skillnad<br>-0,10<br>(-0,46 till 0,26)                                    | ⊕○○○  | -1 risk för bias <sup>a</sup><br>-1 samstämmighet <sup>c</sup><br>-2 precision <sup>d</sup>                                  | Xing 2022: metformin i bägge grupper<br>Elkind-Hirsch 2022: livsstilsintervention för bägge grupper                                     |
| <b>Insulin</b> | MA: 192 patienter<br>3 studier<br>NA: 60 patienter<br>1 studie                                                                                                      | Ingen skillnad<br>9,72<br>(-30,14 till 49,59)                                   | ⊕○○○  | -2 risk för bias <sup>e</sup><br>-1 samstämmighet <sup>c</sup><br>-2 precision <sup>d</sup><br>-1 överförbarhet <sup>f</sup> | Xing 2022, Tao 2021: metformin i bägge grupper<br>Ma 2023: metformin + CPA/EE i bägge grupper                                           |
| <b>HOMA-IR</b> | MA: 260 patienter<br>4 studier<br>NA: 100 patienter<br>2 studier                                                                                                    | Ingen skillnad<br>-0,28<br>(-2,36 till 1,80)                                    | ⊕○○○  | -1 risk för bias <sup>a</sup><br>-1 samstämmighet <sup>c</sup><br>-2 precision <sup>d</sup>                                  | Elkind-Hirsch 2022: livsstilsintervention i bägge grupper<br>Elkind-Hirsch 2008: metformin i bägge grupper                              |
| <b>LDL</b>     | MA: 260 patienter<br>5 studier<br>NA: 100                                                                                                                           | Ingen skillnad<br>0,01<br>(-0,04 till 0,05)                                     | ⊕⊕⊕○  | -1 precision <sup>b</sup>                                                                                                    | De två studier som hade hög risk för bias bidrog minimalt till resultatet varför                                                        |



|                     | patienter<br>1 studie                                                  |                                                 |      |                                                               | inget avdrag för risk<br>för bias gjordes                                                                      |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TG</b>           | MA: 127<br>patienter<br>2 studier<br>NA: 140<br>patienter<br>2 studier | Ingen skillnad<br>−0,05<br>(−0,26 till<br>0,17) | ⊕⊕○○ | −2 precision <sup>b</sup>                                     | Elkind-Hirsch 2022:<br>livsstilsintervention<br>för bägge grupper<br>Wen 2023:<br>metformin i bägge<br>grupper |
| <b>Hirsutism</b>    | MA: inga<br>studier<br>NA: 72<br>patienter<br>1 studie                 | Ingen skillnad                                  | ⊕○○○ | −2 precision <sup>b</sup><br>−1<br>överförbarhet <sup>g</sup> |                                                                                                                |
| <b>Menstruation</b> | NA: 250<br>patienter<br>5 studier                                      | Fördel GLP-1-<br>A                              | ⊕○○○ | −2 risk för bias <sup>a</sup><br>−2 precision <sup>h</sup>    | Endast SWiM                                                                                                    |

**BMI** = body mass index, kroppsmasseindex; **CPA/EE** = cyproteronacetat/etinyloestradiol; **GLP-1-A** = GLP-1-analoger; **GLP-1+** = GLP-1-analoger är den intervention som skiljer grupperna åt; **Glukos** = fasteglukos; **HOMA-IR** = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; **Insulin** = fasteinsulin (blodsockerreglerande hormon); **LDL** = low-density lipoprotein, kolesterol; **SWiM** = syntes utan metaanalys; **TG** = triglycerider; **WHR** = waist hip ratio, midja-höft-kvot.

a. cirka hälften av studierna hade hög risk för bias

b. få patienter

c. bristande samstämmighet gällande resultatens riktning

d. få patienter och brett konfidensintervall på det sammanslagna resultatet

e. grundar sig enbart på studier med hög risk för bias

f. hela/största delen av resultatet kommer från en asiatisk population, kan utgöra problem med överförbarhet

g. bristande överförbarhet på grund av en studie

h. få patienter och oklar precision på grund av SWiM.

För detaljer kring risk för biasbedömning hänvisas till metaanalyserna i Appendix 8 och risk för bias-redovisningen, domän för domän, intill varje studie i metaanalyserna. Referenser för denna tabell redovisas i Appendix 8 (Kapitel 7).

## Viktrelaterade utfall

Totalt sex av elva studier redovisade *BMI*, efter behandling med liraglutid, exenatid eller beinaglutid. Behandlingstiden varierade mellan 12 och 32 veckor. Sammanvägningen visar på en minskning av *BMI* för interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen, medelvärdesskillnad (95 % konfidensintervall), −1,38 (−2,39 till −0,38), med låg tillförlitlighet (⊕⊕○○). För utfallet *midja-höft-kvot* sågs ingen skillnad mellan grupperna, med mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○).

## Metabola utfall

För *LDL-kolesterol* och *triglycerider* noterades ingen skillnad mellan grupperna (⊕⊕⊕○ respektive ⊕⊕○○). Resultaten för *fasteglukos*, *fasteinsulin* och *HOMA-IR* hade mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○).

## Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser där studier med hög risk för bias tagits bort i analysen av GLP-1+, visar för utfallet BMI en medelvärdesskillnad som är något större (-1,67 i känslighetsanalys utan hög risk för bias, -1,38 i analysen som inkluderar hög risk för bias). Dock blir konfidensintervallet bredare i analysen som exkluderar hög risk för bias, och resultatet är inte längre statistiskt signifikant. För övriga utfall, där studier med hög risk för bias ingick i metaanalysen, innebar känslighetsanalyserna ingen förändring av huvudresultatet, nämligen att ingen av grupperna hade en fördel jämfört med den andra (Appendix 7).

## Hirsutism

För utfallet *hirsutism* var det inte möjligt att göra metaanalyser, då endast en studie med en behandlingstid på minst sex månader redovisade detta utfall [80]. Studien, som hade låg risk för bias, jämförde liraglutid med placebo och redovisade ingen förändring på Ferriman-Gallwey-skalan i någon av grupperna. Tillförlitligheten till det vetenskapliga underlaget gällande GLP-1-analoger och effekter på hirsutism är således mycket låg (⊕○○○).

## Menstruationens regelbundenhet och frekvens

Sju studier redovisade resultat gällande *frekvens och regelbundenhet av menstruation* [4, 68, 70, 73, 74, 76, 78-81, 83]. Då studierna för detta utfall redovisade data på många olika sätt ansågs det inte möjligt att göra en metaanalys, och resultaten sammanställdes istället i en SWiM (Appendix 8). Två studier jämförde behandling med GLP-1-analoger med metforminbehandling, varav båda studierna rapporterade en fördel för GLP-1-analoger. Tillförlitligheten till resultatet är mycket låg (⊕○○○). I fem studier jämfördes GLP-1-analoger med placebo eller ingen behandling (med eller utan annan underliggande behandling). Utifrån sammanställningen visar fler studier en fördel för GLP-1-analoger när det kommer till mer regelbunden menstruation, men tillförlitligheten till resultatet är mycket låg (⊕○○○).

## Psykisk ohälsa och livskvalitet

Inga studier om GLP-1-analoger hade med några utfall kring ångest, depression eller annan psykisk ohälsa. Livskvalitet förekom inte heller som utfallsmått i någon studie.

## Biverkningar

Sex av de elva inkluderade RCT-studierna rapporterade biverkningar på något sätt [71, 73, 76-78, 81]. Biverkningar relaterade till mage och tarm, så som buksmärta, illamående, kräkningar, uppblåsthet och förstoppning, var vanliga bland de patienter som fick GLP-1-analoger. Där GLP-1-analoger jämfördes med placebo eller dietbehandling så hade patienter som hade fått aktiv läkemedelsbehandling fler biverkningar från mage och tarm. Mag-tarmbiverkningar är en välkänd komplikation av GLP-1-analoger, och kan hanteras genom en försiktig dosupptrappning.

Andra förekommande biverkningar, som dock var betydligt mindre vanliga än mag-tarmbiverkningar, var huvudvärk, yrsel och trötthet samt lokala hudreaktioner där läkemedlet injicerades. Inga allvarliga biverkningar rapporterades, förutom att det i en placebokontrollerad studie av liraglutid förekom gallvägssjukdom i bägge behandlingsgrupper [74]. I [Appendix 8](#) sammanställs data kring biverkningar i studierna om GLP-1-analoger.

## 6. Långtidseffekter av läkemedelsbehandling vid PCOS

I detta kapitel redovisas resultaten från de studier som undersöker effekten av läkemedel mot PCOS där behandlingen har pågått 12 månader eller längre. I sammanställningen ingår dels randomiserade kontrollerade studier, dels icke randomiserade studier med jämförelsegrupp. De randomiserade kontrollerade studierna kan ha ingått i resultaten för de tidigare redovisade systematiska översikterna som redovisas i [Kapitel 5.2](#).

### 6.1 Sammanfattning av långtidsresultat

Här presenteras en sammanfattning av våra resultat avseende behandling med kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel, metformin och GLP-1-analoger i studier där behandlingen pågått i 12 månader eller längre.

- Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma effekt på hälsoutfall som är relevanta för patienter med PCOS, så som diabetes, kranskärslssjukdom, psykisk sjukdom och cellförändringar i livmoderslemhinnan.
- Inga studier om effekten av de aktuella läkemedelsbehandlingarna för patienter med PCOS på insjuknande i cancer identifierades.
- Få randomiserade, kontrollerade studier hade en uppföljningstid på 12 månader eller längre. Det går därför inte att uttala sig om långtidseffekter på menstruationens regelbundenhet, hirsutism, BMI, midja-höft-kvot eller metabola utfall. Det enda undantaget är att behandling med kombinerade p-piller som innehåller CPA troligen ger en bättre effekt på hirsutism jämfört med vanliga, kombinerade p-piller efter en behandling på 12 månader eller mer ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ). Dock behöver det resultatet vägas mot kända biverkningar vid behandling med p-piller med cyproteronacetat.
- Inga långtidsstudier som undersökte GLP-1-analogers effekt eller biverkningar kunde identifieras.

## 6.2 Beskrivning av randomiserade kontrollerade studier samt resultat och bedömning av tillförlitlighet

I samtliga av de fem refererade systematiska översikterna förekommer randomiserade kontrollerade studier som har en uppföljningstid på 12 månader eller längre. Nedan redovisas dessa studier översiktligt avseende de prioriterade utfallen regelbundenhet av menstruationer, hirsutism, BMI, midja-höft-kvot, fasteglukos, fasteinsulin, HOMA-IR, LDL-kolesterol, triglycerider och hälsorelaterad livskvalitet.

I de litteratursökningar som gjordes för att uppdatera de fem översikterna identifierades en RCT-studie om olika sorters p-piller som hade en uppföljningstid på 12 månader [54].

### 6.2.1 Kombinerade p-piller jämfört med ingen behandling

En icke-blindad RCT-studie med hög risk för bias identifierades för denna jämförelse [85]. Studien följde 39 respektive 40 randomiserade patienter i upp till 24 månader. Bortfallet vid 24 månader var stort i båda grupper. Underlaget för samtliga utfall var således otillräckligt.

### 6.2.2 Olika sorters kombinerade p-piller jämfört med varandra

För denna jämförelse har åtta studier med en uppföljningstid på 12 månader eller längre identifierats, varav sju kom från den publicerade översikten och en från uppdateringssökningen [24]. Fem av dessa jämförde kombinerade p-piller med p-piller som innehåller CPA. Tre studier hade låg risk för bias och två hade hög [86] [87] [88] [89] [90]. En studie med hög risk för bias jämförde första med fjärde generationens p-piller [91], två studier, en med låg risk för bias [86] och en med måttlig [54], jämförde tredje med fjärde generationens p-piller och en, med låg risk för bias, jämförde olika doser av EE [92]. Studierna var genomförda i Indien, Sri Lanka, Turkiet och Grekland.

I jämförelsen mellan kombinerade p-piller som innehåller CPA och andra kombinerade p-piller rapporterades hirsutism i tre studier med uppföljningstid på 12 månader, två med låg och en med hög risk för bias, vilket är samma studier som utgör hela det sammanlagda resultatet för detta utfall i översikten [87] [88] [86]. De har sammanställts narrativt, där p-piller som innehåller CPA bedömdes ha en fördel; tillförlitligheten till resultatet är dock låg ( $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$ ).

För övriga utfall och övriga jämförelser mellan olika typer av kombinerade p-piller var tillförlitligheten mycket låg ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ). Detta berodde antingen på att tillförlitligheten, även då studier med kortare uppföljningstid

inkluderades, redan var mycket låg, eller på att det fanns få studier med uppföljningstid på 12 månader eller längre.

### 6.2.3 Kombinerade p-piller jämfört med metformin

I denna översikt [34] förekom fyra studier som hade en behandlings- och uppföljningsperiod på 12 månader eller längre, tre med hög risk för bias och en med låg. Två av studierna var från Europa [93] [94], en från Sri Lanka [87] och en från Egypten [85]. Inga studier var tillräckligt lika för att möjliggöra metaanalys och samtliga var små, med deltagarantal på cirka 20 till 30 deltagare per behandlingsgrupp. Sammantaget är det vetenskapliga underlaget för jämförelsen metformin mot p-piller vid långtidsbehandling otillräckligt för samtliga utfall.

### 6.2.4 Metformin jämfört med placebo

Två italienska studier med måttlig risk för bias rapporterade behandlings- och uppföljningstider på 12 månader eller längre. En studie gav patienterna förutom metformin också en livsstilsintervention [59], medan den andra inte gjorde det [95]. Underlaget var mycket litet, med endast drygt 30 patienter per grupp i varje studie, och alla utfall redovisas inte i bägge studier. Sammantaget bedöms tillförlitligheten för samtliga utfall som mycket låg (⊕○○○).

### 6.2.5 Antiandrogena läkemedel jämfört med andra läkemedel

I den publicerade systematiska översikten av Alesi och medförfattare [36] rapporterades sju studier som hade 12 månaders behandlingstid eller längre [57, 59, 62, 96-103]. De var genomförda i Spanien, Italien, Israel, Brasilien och Turkiet. En studie från Spanien var rapporterad i fem olika publikationer. Finasterid, bikalutamid, spironolakton och flutamid förekom som aktivt antiandrogen läkemedel i studierna, och de varierade även stort gällande vad interventionen jämfördes med eller vilka interventioner som gavs som tilläggsbehandling.

Tre av de sex studier som ingick i metaanalyserna, som redovisas för antiandrogena läkemedel i [Kapitel 5.5](#) samt [Appendix 8](#), hade en behandlingstid på 12 månader eller längre. De ingår i de metaanalyser på hirsutism och BMI för långtidsstudier av antiandrogena läkemedel som återfinns i [Appendix 7](#). En studie hade hög risk för bias och jämförde finasterid plus metformin med metformin [57], en hade måttlig risk för bias och jämförde spironolakton plus p-piller (CPA/EE) med endast p-piller (CPA/EE) [62], och en studie med låg risk för bias innehöll fyra behandlingsarmar med flutamid, livsstilsförändring, placebo och metformin i olika kombinationer [59]. Utöver de studier som ingick i metaanalyserna fanns det en studie med hög risk för bias som jämförde p-piller och

spironolakton med metformin [96] samt en studie bland ungdomar som hade måttlig risk för bias och jämförde en kombination av spironolakton, metformin och pioglitazon med p-piller [100] [99] [98] [97] [101]. En studie med måttlig risk för bias jämförde p-piller i kombination med bikalutamid med p-piller och placebo [102] och en annan, liten studie med måttlig risk för bias studerade spironolakton jämfört med CPA/EE [103].

Sammantaget är tillförlitligheten för samtliga utfall vid behandling av antiandrogena läkemedel i 12 månader eller längre mycket låg ( $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ ).

### 6.2.6 GLP-1-analoger

Vi fann inga långtidsstudier, vare sig randomiserade kontrollerade eller icke randomiserade studier, som undersökte effekt eller biverkningar av GLP-1-analoger hos PCOS-patienter.

## 6.3 Beskrivning av icke randomiserade studier med kontrollgrupp

I litteratursökningen identifierades fem relevanta studier där uppföljningen av patienterna pågick i 12 månader eller längre och som hade fler än 100 deltagare. Samtliga var registerbaserade studier som antingen var utformade som kohortstudier eller fall-kontrollstudier inom ramen för en definierad kohort. Antalet patienter som exponerats för läkemedelsbehandling varierade mellan några hundra till flera tusen och utfallen rörde diagnoser, det vill säga faktiska sjukdomar och ohälsa, snarare än surrogatmått så som exempelvis blodprover eller värden på skattningsskalor. Samtliga registerbaserade studier hade måttlig risk för bias, se [Appendix 9](#). I flera av studierna förekom annan behandling förutom den studerade och även andra sjukdomstillstånd. Alla studier hade olika typer av statistiska modeller för att justera för potentiella förväxlingsfaktorer.

Tabell 6.1 Sammanfattning av icke randomiserade studier om läkemedelsbehandling med p-piller, antiandrogena läkemedel eller metformin, med uppföljningstid 12 månader eller längre.

| Författare<br>År<br>Referens<br>Land           | Register<br>Studietyp                                         | Exponering<br>Antal patienter                                                                                                                                                                                          | Utfall                                                               | Uppfölj-<br>ningstid |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Kumarendran<br>2021<br>[104]<br>Storbritannien | Primärvårdsregister<br>fall-kontroll-studie<br>inom en kohort | <ul style="list-style-type: none"> <li>P-piller utan antiandrogen gestagen, n=690</li> <li>P-piller med antiandrogen gestagen, n=804</li> <li>Ej p-piller, n=3320</li> </ul>                                           | Prediabetes<br>Diabetes typ 2                                        | 17 år                |
| Chen<br>2020<br>[105]<br>Taiwan                | Populationsbaserat register<br>Kohortstudie                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformin, n=4405</li> <li>Ingen metformin- eller hormonbehandling, n=988</li> </ul>                                                                                            | Bipolär sjukdom                                                      | 14 år                |
| Chen<br>2021<br>[106]<br>Taiwan                | Populationsbaserat register<br>Kohortstudie                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformin, n=4387</li> <li>Cyproteron, n=422</li> <li>Ingen metformin- eller hormonbehandling, n=981</li> </ul>                                                                 | Schizofreni                                                          | 14 år                |
| Liao<br>2023<br>[75]<br>Taiwan                 | Populationsbaserat register<br>Kohortstudie                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformin, n=831</li> <li>Kombinerade p-piller, n=3116</li> <li>Spironolakton, n=321</li> </ul>                                                                                 | Kranskärslssjukdom                                                   | 19 år                |
| Park<br>2022<br>[107]<br>Sydkorea              | Populationsbaserat register<br>Kohortstudie                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kombinerade p-piller eller gestagenpreparat, n=2125 (efter matchning)</li> <li>Antiandrogena läkemedel, n=88 (efter matchning)</li> <li>Total matchad kohort, n=7224</li> </ul> | Endometrie-<br>hyperplasi<br>(cellförändringar i livmoderslemhinnan) | 10 år                |

## 6.4 Resultat för icke randomiserade studier med kontrollgrupp

De icke randomiserade studier som har identifierats redovisade olika typer av utfall och var därför inte möjliga att väga samman i en metaanalys. Eftersom det rör sig om enstaka studier per läkemedel och utfall bedöms tillförlitligheten till samtliga resultat som mycket låg (⊕○○○).



I den taiwanesiska studie som undersökte kranskärlssjukdom hos kvinnor med PCOS fann man ingen statistiskt signifikant skillnad hos de som medicinerat med metformin, p-piller eller spironolakton jämfört med de som inte gjort det. Forskarna använde en modell där man justerade för potentiella förväxlingsfaktorer som ålder, försäkringskategori, geografisk indelning, annan sjuklighet och medicinering. Studiens huvudsakliga fokus var behandling med kinesisk örtmedicin [75].

I de två övriga taiwanesiska studierna undersöktes förekomsten av svår psykiatrisk sjukdom, schizofreni respektive bipolär sjukdom, hos kvinnor med PCOS [105] [106]. De två studierna kunde visa att såväl bipolär sjukdom som schizofreni var vanligare hos kvinnor med PCOS jämfört med kvinnor utan diagnosen. När patienter med PCOS som behandlats med metformin jämfördes med patienter med PCOS som inte behandlats med metformin eller hormoner (p-piller eller klomifen) fanns det en minskad risk för att insjukna i såväl bipolär sjukdom som schizofreni. Resultatet var justerat för ålder, försäkringskategori, geografisk indelning, annan sjuklighet och medicinering. Ingen effekt på insjuknande i schizofreni sågs efter behandling med CPA (icke justerat resultat).

Den brittiska registerbaserade studie som undersökte förekomsten av prediabetes och diabetes typ 2 hos kvinnor med PCOS fann en generellt högre risk för dessa tillstånd hos PCOS-gruppen, jämfört med en matchad kontrollgrupp [104]. De konstaterade att kvinnor med PCOS som under studietiden hade fått kombinerade p-piller förskrivet hade en minskad risk för diabetes typ 2 och prediabetes jämfört med de som inte hade fått det. Forskarna använde en statistisk modell som justerade för ålder, rökning, BMI-kategori, etnicitet, komorbiditets-score samt vissa komorbida tillstånd och läkemedel.

I en sydkoreansk kohortstudie som undersökte förekomsten av endometriehyperplasi (EH) hos patienter med PCOS fann man en ökad förekomst av EH vid behandling med kombinerade p-piller och gestagenpreparat. Forskarna delade upp exponeringen i kategorierna <180 dagars och  $\geq 180$  dagars användning, där den ökade förekomsten var statistiskt signifikant i båda grupperna. Modellen inkluderade variabler för ålder, läkemedelsbehandling, region och typ av sjukvårdssystem. För antiandrogena läkemedel sågs ingen effekt på förekomst av EH, vare sig vid lång ( $\geq 180$  dagar) eller kort (<180 dagar) behandlingstid.

## 7. Hälsoekonomiska aspekter

### 7.1 Sammanfattning av resultaten

- Inga studier av kostnadseffektiviteten av behandling med GLP-1-analoger vid PCOS identifierades i litteraturöversikten.
- Med undantag av cyproteronacetat, som är indicerat för behandling av hirsutism, är inget av de läkemedel som utvärderas i denna rapport godkänt specifikt för PCOS. Förskrivning av de utvärderade läkemedlen som behandling av PCOS utgör därmed så kallad off-label förskrivning, det vill säga förskrivning utanför det godkända användningsområdet.
- Förskrivare i Sverige har genom den fria förskrivningsrätten rätt att, baserat på vetenskap och beprövad erfarenhet, förskriva läkemedel utanför godkänd indikation. Läkemedelsverket har dock på grund av en global osäkerhet i tillgången till GLP-1-analoger vädjat till läkarkåren att tills vidare endast förskriva dessa läkemedel på godkänd indikation. Detta för att säkerställa att de patienter som har störst behov får tillgång till dem. Behandling med GLP-1-analoger är därför i nuläget (augusti 2025) endast aktuell för patienter med PCOS som också omfattas av de godkända indikationerna.

#### 7.1.1 Resultat av översikt av hälsoekonomisk litteratur

Under gallringen av litteratursökningen märktes nio artiklar upp som potentiellt relevanta för den hälsoekonomiska frågeställningen. Efter vidare granskning av projektets hälsoekonom visade det sig dock att ingen av dessa artiklar uppfyllde urvalskriterierna för den hälsoekonomiska frågeställningen. Ett hälsoekonomiskt vetenskapligt underlag avseende kostnadseffektiviteten av behandling med GLP-1-analoger vid PCOS saknas därmed.

#### 7.1.2 Läkemedlens subventionsstatus

En betydelsefull hälsoekonomisk aspekt av läkemedelsbehandling, i synnerhet ur ett patientperspektiv, är om läkemedlet omfattas av högkostnadsskyddet. Att ett läkemedel omfattas av högkostnadsskyddet innebär att det är subventionerat, vilket begränsar patientens kostnader.

Det är Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) som fattar beslut om ett receptbelagt läkemedel ska subventioneras, efter att läkemedelsföretaget har inkommit med en ansökan om pris och subvention. Denna ansökan ska innehålla en hälsoekonomisk analys av läkemedlets kostnadseffektivitet.

Om läkemedlet subventioneras kan det antingen beviljas *generell subvention*, vilket innebär att läkemedlet subventioneras vid all receptförskrivning av behörig vårdpersonal (även förskrivning utanför den godkända indikationen), eller *begränsad subvention*, vilket innebär att TLV begränsar subventionen till ett visst användningsområde eller en viss patientgrupp.

Att ett receptbelagt läkemedel inte är subventionerat kan bero på 1) att TLV har avslagit ansökan om subvention, 2) att det marknadsförande företaget inte har inkommit med någon subventionsansökan, eller 3) att företaget har begärt utträde ur läkemedelsförmånen. För receptbelagda läkemedel som inte är subventionerade råder fri prissättning och patienten får själv stå för hela kostnaden för läkemedlet.

I nedanstående avsnitt redovisar vi uppgifter om subventionsstatus för de läkemedel som ingår i utvärderingen och som tillhandahålls på den svenska marknaden.

#### **7.1.2.1 Kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel och metformin**

I Tabell 7.1 redovisar vi uppgifter om godkänd indikation och subventionsstatus för metformin, kombinerade p-piller och anti-androgena läkemedel som utvärderas i projektet och som tillhandahålls på den svenska marknaden (enligt uppgifter på [fass.se](http://fass.se) 2025-08-11).

Tabell 7.1 Godkänd indikation och subventionsstatus för kombinerade p-piller, antiandrogena läkemedel och biguanider som tillhandahålls på den svenska marknaden.

| Substans                                                           | Godkänd indikation                                                                                                                                                                                                                                         | Generiska alternativ finns | Subventionsstatus                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kombinerade p-piller (ATC-koder G03AA och G03AB)</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                                                                                                                                                                                                                              |
| Levonorgestrel och etinylestradiol                                 | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Ja                         | Generell subvention <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Desogestrel och etinylestradiol                                    | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Nej                        | Inte subventionerat                                                                                                                                                                                                          |
| Norgestimat och etinylestradiol                                    | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Nej                        | Generell subvention                                                                                                                                                                                                          |
| Drospirenon och etinylestradiol                                    | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Ja                         | Generell subvention <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Nomegestrol och estradiol                                          | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Nej                        | Inte subventionerat                                                                                                                                                                                                          |
| Dienogest och etinylestradiol                                      | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Nej                        | Generell subvention                                                                                                                                                                                                          |
| Drospineron och estetrol                                           | Antikonception                                                                                                                                                                                                                                             | Nej                        | Inte subventionerat                                                                                                                                                                                                          |
| Diogenest och estradiol                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Antikonception</li> <li>Behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception</li> </ul>                                                                     | Nej                        | Begränsad subvention; Subventioneras endast för kvinnor med rikliga menstruationsblödningar där andra kombinerade p-piller inte ger tillräcklig blödningsreduktion, och där spiral med levonorgestrel inte är ett alternativ |
| <b>Antiandrogena läkemedel inklusive kombinationer<sup>2</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                                                                                                                                                                                                                              |
| Spironolakton                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ödem i samband med kronisk hjärtsvikt</li> <li>Måttlig till svår hjärtsvikt</li> <li>Ihållande hypertoni</li> <li>Nefrotiskt syndrom</li> <li>Levercirros med ascites</li> <li>Primär hyperaldosteronism</li> </ul> | Ja                         | Generell subvention <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Finasterid                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tidiga faser av androgen hårfall hos män</li> <li>Benign prostatahyperplasi hos män</li> </ul>                                                                                                                      | Ja                         | Inte subventionerat                                                                                                                                                                                                          |
| Cyproteronacetat                                                   | Hirsutism                                                                                                                                                                                                                                                  | Ja                         | Generell subvention <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Cyproteronacetat och etinylestradiol                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Måttlig till svår akne relaterad till androgenkänslighet (med</li> </ul>                                                                                                                                            | Nej                        | Generell subvention                                                                                                                                                                                                          |

eller utan seborré)  
och/eller hirsutism hos  
kvinnor i fertil ålder.

|             |                                                                                                     |    |                                  |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|
| Bikalutamid | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radikal prostatektomi</li> <li>• Prostatacancer</li> </ul> | Ja | Generell subvention <sup>1</sup> |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|

#### Biguanider

|           |                          |    |                                  |
|-----------|--------------------------|----|----------------------------------|
| Metformin | Vuxna med typ 2-diabetes | Ja | Generell subvention <sup>1</sup> |
|-----------|--------------------------|----|----------------------------------|

<sup>1</sup> För minst en produkt som är medicinskt utbytbar enligt Läkemedelsverket.

<sup>2</sup> Läkemedlet flutamid ingår i utvärderingen men redovisas inte här eftersom det inte tillhandahålls på den svenska marknaden.

Av Tabell 7.1 framgår att fyra av åtta av de kombinerade p-piller som tillhandahålls på den svenska marknaden är fullt subventionerade inom läkemedelsförmånen. Dessa p-piller är därmed också kostnadsfria för unga till och med 20 år i hela landet. I en del regioner är preventivmedel som ingår i läkemedelsförmånen subventionerade till och med 25 års ålder.

Metformin har också generell subvention, liksom de antiandrogena läkemedel som utvärderas i projektet, med undantag av finasterid. För patienter med PCOS innebär detta att deras kostnader för de studerade läkemedlen blir begränsade, i och med att läkemedlen i många fall är fullt subventionerade. Dessutom är kostnaden för äldre läkemedel med generiska alternativ generellt sett låga.

#### 7.1.2.2 GLP-1-analoger

I Tabell 7.2 redovisar vi uppgifter om godkänd indikation och subventionsstatus för de GLP-1-analoger som tillhandahålls på den svenska marknaden (enligt uppgifter på [fass.se](http://fass.se) den 2025-08-11). För läkemedlet Victoza (liraglutid) finns ett generiskt alternativ med handelsnamn Diavic. Produkterna är dock inte utbytbara.

Tabell 7.2 Godkänd indikation och subventionsstatus för GLP-1-analoger som tillhandahålls på den svenska marknaden.

| Produkt   | Godkänd indikation                                                                                                                   | Substans och beredningsform                                                            | Status i läkemedelsförmånen                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bydureon  | Vuxna, ungdomar och barn från 10 års ålder med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes                                             | Exenatid; pulver och vätska till injektionsvätska (2 mg)                               | Begränsad subvention <sup>1</sup>                                                                          |
| Ozempic   | Vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes                                                                                  | Semaglutid; lösning i förfylld injektionspenna (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg)                 | Begränsad subvention <sup>1</sup>                                                                          |
| Rybelsus  | Vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes                                                                                  | Semaglutid; tablett (3 mg; 7 mg; 14 mg)                                                | Begränsad subvention <sup>1</sup>                                                                          |
| Trulicity | Vuxna, ungdomar och barn från 10 års ålder med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes                                             | Dulaglutid; lösning i förfylld injektionspenna (0,75 mg; 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg)         | Begränsad subvention <sup>1,2</sup>                                                                        |
| Victoza   | Vuxna, ungdomar och barn från 10 års ålder med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes                                             | Liraglutid; lösning i förfylld injektionspenna (6 mg/ml)                               | Begränsad subvention <sup>1</sup>                                                                          |
| Diavic    | Vuxna, ungdomar och barn från 10 års ålder med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes                                             | Liraglutid (syntetisk); lösning i förfylld injektionspenna (6 mg/ml)                   | Begränsad subvention <sup>1</sup>                                                                          |
| Saxenda   | 1. Vuxna och ungdomar $\geq 12$ år med obesitas, eller<br>2. Vuxna med övervikt och förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet | Liraglutid; lösning i förfylld injektionspenna (6 mg/ml)                               | Inte subventionerat. TLV har avslagit ansökan om inträde i förmånen för såväl vuxna som ungdomar 12–18 år. |
| Wegovy    | 1. Vuxna och ungdomar $\geq 12$ år med obesitas, eller<br>2. Vuxna med övervikt och förekomst av minst en                            | Semaglutid; lösning i förfylld injektionspenna (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 1,7 mg; 2,4 mg) | Företaget har skickat in en ansökan om subvention till TLV. Beslut i ärendet väntas under hösten 2025.     |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                               |                                                                                                        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mounjaro(kombinerad GIP-/GLP-1 analog) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes</li> <li>2. Vuxna med obesitas</li> <li>3. Vuxna med övervikt och förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet.</li> </ol> | Tirzepatid; lösning i förfylld injektionspenna (2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 12,5 mg; 15 mg). | Företaget har skickat in en ansökan om subvention till TLV. Beslut i ärendet väntas under hösten 2025. |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

<sup>2</sup> Subventioneras dessutom endast för patienter som inte behandlas i kombination med basinsulin.

Som framgår av Tabell 7.2 är de godkända användningsområdena för GLP-1-analogerna i dagsläget 1) otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes, 2) obesitas (BMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller högre), eller 3) övervikt (BMI på 27 eller högre och under 30 kg/m<sup>2</sup>) i kombination med förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet. Typ 2-diabetes, övervikt och obesitas är relativt vanliga tillstånd hos patienter med PCOS. PCOS är i dagsläget inte definierad som en viktrelaterad komorbiditet, men i 2023 års internationella PCOS-riktlinjer föreslås PCOS vara en viktrelaterad komorbiditet när det gäller obesitaskirurgi [23].

För de GLP-1-analoger som är godkända för behandling av patienter med okontrollerad typ 2-diabetes har TLV beslutat att begränsa subventionen till patienter med typ 2-diabetes som först har provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga. För läkemedlet Trulicity är subventionen dessutom begränsad till patienter som inte behandlas med basinsulin. För patienter med PCOS betyder detta att läkemedlen inte subventioneras om inte patienten samtidigt också har typ 2-diabetes, samt omfattas av begränsningarna som TLV har beslutat om.

De två preparat i GLP-1-analog-gruppen som är godkända för behandling av patienter med obesitas eller patienter med övervikt i kombination med förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet, Wegovy (semaglutid) och Saxenda (liraglutid), samt den kombinerade GIP-/GLP-1-analogen Mounjaro (tirzepatid), ingick inte i läkemedelsförmånen för någon patientgrupp vid tidpunkten för publicering av denna rapport. För patienter med PCOS betyder detta kort sagt att dessa läkemedel inte är subventionerade utan bekostas fullt ut av patienterna själva, oavsett om de omfattas av det godkända användningsområdet eller inte.

Företagen som marknadsför Wegovy respektive Mounjaro har båda skickat in subventionsansökningar till TLV. Vid tidpunkten för publicering av denna rapport hade TLV ännu inte fattat beslut i dessa ärenden (augusti 2025). I Norge har Wegovy nekats subvention (blå resept) med motiveringen att behandlingen inte var kostnadseffektiv i den aktuella patientgruppen (patienter med BMI >40 kg/m<sup>2</sup>, eller BMI >35 kg/m<sup>2</sup> i kombination med minst en viktrelaterad komorbiditet).

För Saxenda har TLV avslagit ansökan om subvention utifrån den sammantagna bedömningen att kostnaden för användning av Saxenda inte är rimlig för den föreslagna patientgruppen. TLV skriver att det i företagets hälsoekonomiska analys görs flera antaganden om på vilket sätt en viktminskning vid behandling med Saxenda medför en minskad risk att utveckla viktrelaterade följsjukdomar, och hur detta påverkar livskvalitet och överlevnad. Risken att utveckla livmodercancer är det som främst påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer med stöd av expertutlåtanden att det saknas evidens för att en tillfällig viktnedgång under behandling med Saxenda i ett till två år innebär en minskad risk för att utveckla livmoderkroppscancer. TLV bedömer även att det råder osäkerhet kring hur lång tid det tar innan patienterna återgår till sin initiala vikt efter avslutad behandling med Saxenda.

För patienter med PCOS som samtidigt har obesitas finns i vissa fall möjlighet att genom så kallad merkostnadsersättning få ersättning för kostnaden för Wegovy, Saxenda och Mounjaro från Försäkringskassan. För det krävs att en läkare har bedömt att patientens obesitas utgör en funktionsnedsättning, och att de behandlingar som är prioriterade av Socialstyrelsen vid obesitas (exempelvis obesitaskirurgi) inte är medicinskt motiverade.

### **7.1.3 Förskrivning utanför indikation**

Med undantag av cyproteronacetat, som är indicerat för behandling av hirsutism, är inget av de läkemedel som utvärderas i denna rapport godkänt specifikt för PCOS. Förskrivning av de utvärderade läkemedlen som behandling av PCOS utgör därmed så kallad off-label förskrivning, det vill säga förskrivning utanför det godkända användningsområdet.

Förskrivare i Sverige har genom den fria förskrivningsrätten rätt att, baserat på vetenskap och beprövad erfarenhet, förskriva läkemedel utanför godkänd indikation. Läkemedelsverket har lyft den fria förskrivningsrätten som viktig för att förskrivaren ska ha möjlighet att ge patienten en lämplig läkemedelsbehandling. Särskilt inom områden med få godkända alternativ kan det enligt Läkemedelsverket finnas behov av att använda den fria



förskrivningsrätten [108]. PCOS kan betraktas som ett sådant område, med tanke på att det inte finns något läkemedel som godkänts specifikt för behandling av PCOS.

#### **7.1.3.1 GLP-1-analoger**

För läkemedel i gruppen GLP-1-analoger är situationen speciell, då en ökad global efterfrågan på GLP-1-analoger i kombination med kapacitetsbegränsningar har lett till så kallade restsituationer. Detta innebär att läkemedelsföretag inte har kunnat leverera läkemedel i tillräcklig mängd för att möta efterfrågan [109]. Det har enligt Läkemedelsverket funnits tecken på en ökad förskrivning utanför indikation av de GLP-1-analoger som är godkända för behandling av typ 2-diabetes, vilket har inneburit att personer med diabetes blir utan sin medicinering [110]. Läkemedelsverket har mot bakgrund av detta vädjat till alla läkare att tills vidare förskriva GLP1-analoger endast på godkänd indikation (första uppmaning i december 2023; ny vädjan i september 2024 och maj 2025) [110] [109]. Så länge Läkemedelsverkets vädjan kvarstår är behandling med GLP-1-analoger därför endast aktuell för patienter med PCOS som också omfattas av de godkända indikationerna.

## 8. Etiska aspekter

### 8.1 Sammanfattning av etiska överväganden

PCOS är ett tillstånd med varierande svårighetsgrad där etablerade behandlingsalternativ finns, men där tillgången till vård kan variera stort beroende på geografiskt läge, lokala behandlingstraditioner och vilket eller vilka symtom patienten söker för. Vi kan därmed konstatera att det finns aspekter av vården kring patienter med PCOS som strider mot principen om jämlik vård. PCOS är ett område som det forskas mycket på men där det, liksom inom många andra medicinska områden, finns andra intressen än patientnytta som kan driva vilken typ av studier som genomförs och publiceras, exempelvis ekonomiska intressen.

Merparten av de läkemedel som studeras i rapporten har ingen större betydelse för tredje part. För GLP-1-analoger kan man dock konstatera att det i nuläget finns en potentiell risk för brist på läkemedel, vilket kan leda till en etisk konflikt om läkemedel inom denna grupp skulle förskrivas i stor skala till ännu en patientgrupp av betydande storlek. Det finns dock GLP-1-analoger som har obesitas som indikation, varför många patienter med PCOS och samtidig obesitas ändå skulle uppfylla indikationen för läkemedelsbehandling.

Vi har i rapporten identifierat ett flertal viktiga kunskapsluckor, exempelvis gällande värdet av långtidsbehandling med de läkemedel som används för att behandla patienter med PCOS. Detta är givetvis inte unikt för det här tillståndet, men det försvårar den värdering av risker och nytta med behandling som behandlare behöver göra i samråd med patienter.

### 8.2 PCOS- ett vanligt tillstånd

PCOS är ett mycket vanligt tillstånd som drabbar ungefär en av åtta vuxna kvinnor, och har därmed en potentiellt stor inverkan på kvinnors folkhälsa [27]. Hur denna stora patientgrupp bäst ska behandlas och följas upp innebär också en etisk utmaning, som i förlängningen blir en diskussion kring hur sjukvårdens resurser ska fördelas.

Forskningen visar att många patienter med PCOS har en kraftigt nedsatt livskvalitet, i nivå med eller lägre än vid andra kroniska sjukdomar [111] [112]. Troligen kan man förbättra både livskvalitet och hälsa genom att avsätta fler resurser till gruppen kvinnor med PCOS. PCOS är ett tillstånd som, trots fastställda diagnoskriterier, har en varierande symtombild. Det gäller både vilka symtom som patienten uppvisar och deras svårighetsgrad.

Detta gör att det kan finnas ett motstånd hos vissa vårdgivare att ställa diagnosen för tidigt, då man vill undvika att skapa stress och stigma hos patienten samt att ge läkemedel i onödan. Dock kan en tidig diagnos ge möjligheter för vårdgivare och patient att påverka livsstil, samt ge och få information och stöttning.

Tillståndets svårighetsgrad varierar stort beroende på vilka symtom patienten har. Svårighetsgraden hos tillståndet kan också vara förvärrad under en viss period i livet, exempelvis om ofrivillig barnlöshet är en del av problematiken. Sammantaget bedöms svårighetsgraden vid PCOS på gruppnivå variera från liten till stor svårighetsgrad. Både tillståndets kroniska karaktär och de tätt sammankopplade tillstånd som många patienter lider av, exempelvis obesitas och psykisk ohälsa, behöver beaktas då det gäller svårighetsgraden [113].

PCOS är ett tillstånd som drabbar kvinnor i alla åldersgrupper efter puberteten. Resultatet från denna rapport visar dock att forskningen, och troligtvis även den kliniska vården, främst fokuserar på kvinnor mellan 18 och cirka 40 år, vilket är etiskt problematiskt då vården av både tonåringar och äldre kvinnor får ett sämre beslutsunderlag.

### **8.3 Dagens behandlingsalternativ vilar på kunskap från andra tillstånd**

De läkemedelsbehandlingar som undersöks i den här rapporten, möjligen med undantag för GLP-1-analoger, är läkemedel som idag används i Sverige för att behandla patienter med PCOS för olika typer av symtom eller riskfaktorer. I princip all denna läkemedelsbehandling sker utanför godkänd indikation. Förskrivningen görs, återigen med undantag av GLP-1-analogerna, dock inom ramen för läkemedelsförmånssystemet och medför inte någon ökad kostnad för den enskilda patienten. Det faktum att indikationen inte finns för läkemedlet kan ändå leda till såväl över- som underförskrivning, i synnerhet om det inte finns tydliga kliniska kunskapsstöd för vårdgivare. De nationella kunskapsstöd som finns idag för PCOS behöver uppdateras [114].

Den varierande kliniska bilden är en faktor som försvårar effektiv behandling. Tillståndet har fyra definierade fenotyper, och patientens huvudsakliga orsak till att söka vård kan variera stort. Resultaten i denna rapport visar exempelvis att metformin, jämfört med placebo, kan bidra till viktnedgång hos överviktiga patienter, men att det troligen inte har någon betydande effekt på vikten hos kvinnor med BMI under 25. Dagens diagnoskriterier väger inte alls in metabola riskfaktorer eller övervikt och obesitas, vilket gör att patienter riskerar att få behandling med läkemedel som eventuellt inte gör någon nytta för dem.

Ett annat problem är att man i dagsläget inte vet hur länge man ska behandla patienterna med exempelvis metformin eller antiandrogena läkemedel. Ett viktigt syfte med denna rapport var att försöka utvärdera vilka effekter p-piller, metformin, GLP-1-analoger och antiandrogena läkemedel har på lång sikt, men tyvärr saknas den kunskapen fortfarande då endast ett fåtal långsiktiga studier identifierades. Detta är problematiskt eftersom PCOS är ett kroniskt tillstånd och långvarig behandling kan vara aktuellt.

I nuläget finns tämligen lite data kring vilka biverkningar de aktuella läkemedlen har specifikt för PCOS-populationen, och en risk-nyttavärdering får ofta göras utifrån hur biverkningsprofilen ser ut för behandling av andra tillstånd. Exempelvis vet man att andra generationens kombinerade p-piller har en mer fördelaktig biverkningsprofil gällande risken för blodpropp än senare generationers p-piller, sett utifrån en normalpopulation, vilket gör andra generationens p-piller till förstahandsval i Sverige. Teoretiskt skulle dock fjärde generationens p-piller kunna ha en bättre antiandrogen effekt på PCOS-populationen än andra generationens p-piller, något som många troligtvis skulle vilja väga in vid val av behandling. Vi har dock inte funnit en enda studie som jämför effekten av fjärde generationens p-piller med andra generationens p-piller för PCOS-populationen.

Antiandrogena läkemedel används i Sverige i regel för patienter där kombinerade p-piller eller metformin inte har haft tillräcklig effekt på oönskad hårväxt (hirsutism). Spironolakton är ett preparat med relativt beskedlig biverkningsprofil, men övriga antiandrogena preparat kan ha betydande biverkningar, som exempelvis påverkan på levern. Patienter med svårare former av hirsutism kan lida betydligt av detta och behandlingen vilar på en svag vetenskaplig grund.

## 8.4 Vården är splittrad

Vården av patienter med PCOS beskrivs av såväl experter inom området som berörda patienter som splittrad. Patienterna, med varierande symtombild och svårighetsgrad, kan söka vård inom en rad verksamheter. Primärvården bör, i synnerhet med den pågående omställningen till god och nära vård [115], vara en naturlig första instans att vända sig till vid problem så som hirsutism, oregelbunden menstruation, övervikt eller obesitas, akne eller psykisk ohälsa. Kunskapen om PCOS hos primärvården beskrivs dock som varierande och traditionellt har ansvaret i Sverige ofta legat på gynekologisk specialistvård. I de internationella riktlinjerna betonas vikten av multidisciplinära team som inkluderar gynekolog, endokrinolog, fertilitetsspecialister, psykiatriker och beteendevetare, med mera. Detta kan ha stor betydelse för de svårast sjuka patienterna eller i vissa skeden av livet, men för den stora gruppen patienter med avgränsade besvär bedöms det som viktigt att primärvården får tillgång till uppdaterade riktlinjer, ges förutsättningar att känna igen och behandla åtminstone delar av symtombilden, samt ges möjlighet att följa upp patienter på ett bra sätt.

Svensk primärvård har ofta tillgång till en rad olika professioner som skulle kunna hjälpas åt kring dessa patienter. Det kan exempelvis handla om dietister, specialistsjuksköterskor och sjukgymnaster som kan ge lämpligt stöd kring livsstilsförändringar och viktnedgång, psykologer och kuratorer för behandling av psykiatriska tillstånd inom ramen för första linjens vård för psykisk ohälsa, eller specialistläkare inom allmänmedicin för förskrivning av exempelvis metformin. En fungerande vårdkedja bedöms vara av stort värde för denna patientgrupp. Det finns etiska problem med såväl utebliven som bristfällig vård, men också med potentiella undanträngningseffekter av alltför ambitiösa satsningar. En förutsättning för att få vård är dock att de kvinnor som har PCOS får en diagnos, och den varierade symtombilden samt den splittrade vården skulle kunna bidra till att öka risken för underdiagnostisering. Blodprovet AMH skulle eventuellt framöver kunna ersätta ultraljudsmorfologi som en del i diagnostiken, men det krävs då etablerade gränsvärden och kunskapsstöd.

Den splittrade vården kan också visa sig i att många av de patienter som söker vård för svårigheter att bli gravida endast får hjälp med fertilitetsproblematiken. Därefter kan det brista i uppföljning eller att kvinnorna inte hänvisas vidare för att få hjälp med övriga hälsoproblem, så som övervikt, hirsutism eller psykisk ohälsa. Kvinnor med obesitas, där en viktnedgång krävs för att kunna starta fertilitetsbehandling, kan behöva hjälp från en PCOS-kunnig läkare och multidisciplinärt stöd kring livsstilsförändring och eventuell medicinering.

Ytterligare en etisk aspekt att beakta gällande patienter med PCOS är risken för stigma runt vikt och hirsutism, samt för problematiskt bemötande från vårdens olika professioner [113] [116]. I de nationella riktlinjerna för obesitas betonas och förtydligas behovet kring respektfull obesitasvård, något som kan appliceras på delar av denna patientgrupp [113]. Vidare finns det en problematik med ojämlik vård beroende på var i landet patienten befinner sig. Det kan dels handla om hur utbyggd kvinnosjukvården är generellt, dels hur goda möjligheter en patient har att få träffa en gynekolog som kan ställa diagnos och erbjuda information, stöd och behandling. Specialistvården i storstadsregionerna är troligen mer utbyggd, men å andra sidan kan alltmer uppdelade subspecialiteter på universitetssjukhusen leda till svårigheter att se till hela patientens behov. Det finns även olikheter i vilka behandlingar som regionerna erbjuder för kvinnor med PCOS. Vissa regioner erbjuder finansierad hårborttagning i ansiktet till kvinnor med PCOS som har betydande hirsutism [117], medan andra inte gör det.

Många kvinnor med PCOS har också obesitas, vilket kan vara skäl för behandling, ibland med läkemedel. Även om resultatet är osäkert så visar denna rapport på en effekt på BMI vid behandling med GLP-1-analoger. Idag behöver PCOS-patienter som bedöms ha nytta av GLP-1-analoger för vikttnedgång betala för läkemedlet själv. Detta är en ansevärd kostnad och kan bidra till socioekonomiskt omotiverade skillnader i hälsa, vilket är etiskt problematiskt. Den andra sidan av detta dilemma är att de potentiella samhällskostnaderna för läkemedel som dessa, om det skulle förskrivas inom ramen för läkemedelsförmånen, är mycket stora. Läkemedlen är dyra och ges under lång tid, och indikationen (obesitas) är ett tillstånd som är vanligt i befolkningen. En omfattande hälsoekonomisk analys av kostnader i relation till nytta är givetvis av stor betydelse. För ytterligare resonemang om kostnader och tillgänglighet gällande GLP-1-analoger, se [Kapitel 7](#).

## 8.5 Risk för undanträngning

PCOS är ett vanligt tillstånd och det är därför av vikt att särskilja de kvinnor med PCOS som är i behov av behandling och de som inte är det, samt att vården som ges sker på rätt nivå utifrån problem och symtombild, för att onödiga vårdtillfällen ska kunna undvikas. Om det inom primärvården plötsligt skulle uppmärksammas stora grupper av patienter som ska behandlas och följas upp kan man befara att det kan leda till undanträngningseffekter för andra patientgrupper. Det är därför viktigt att primärvården inkluderas i arbetet kring riktlinjer samt i vårdens organisation och uppbyggnad kring dessa patienter.

En aspekt av detta är att sakkunniga inom området bedömer att dessa patienter troligtvis redan är aktuella inom primärvården, särskilt de med komorbiditeter och metabola komplikationer, och att det i första hand handlar om att förstå vilka av de patienter som redan behandlas för

associerade tillstånd som också har PCOS. Då skulle en diagnos och ett tydligare samarbete mellan olika aktörer kunna bidra till att förbättra patientens vård.

En annan potentiell etisk konflikt mellan olika patientgrupper är att det under en längre period har uppstått brist på läkemedel inom gruppen GLP-1-analoger och att Läkemedelsverket gått ut med en avrådan att förskriva läkemedlen utanför indikation [109] [110]. För vidare resonemang om hälsoekonomiska aspekter och tillgänglighet, se [Kapitel 7](#).

## 8.6 Att förhålla sig till vetenskapliga kunskapsluckor vid behandlingsval

Denna översikt visar att det finns betydande vetenskapliga kunskapsluckor vid läkemedelsbehandling av PCOS. En fråga av etisk relevans är då vilka beslut och val som görs i den kliniska vardagen samt av andra mottagare utifrån vetenskapen om detta. Då PCOS är ett långvarigt tillstånd är det också relevant att den kunskap om behandlingseffekter som rapporten presenterar till största del kommer från studier med korta uppföljningstider (tre till sex månader). Utöver detta har studierna framför allt fokuserat på kvinnor mellan åldrarna 18 och 40, samt ofta mätt surrogatmått och inte presenterat data på flera utfall som är av stor betydelse för patienter vid behandlingsval, såsom livskvalitet.

Att använda icke evidensbaserade behandlingar kan vara problematiskt, samtidigt som det också är etiskt problematiskt att undanhålla behandlingar som skulle kunna vara effektiva. I dessa fall får man ta stöd i den kunskap som finns samlad utifrån andra tillstånd, den beprövade erfarenheten hos professionen samt den kunskap och personliga preferenser som den enskilda patienten har. Dessa behandlingar behöver, precis som all annan behandling, noga följas upp och utvärderas kring vilken effekt som kan ses. Det kan även vara bra att informera patienten om att evidensläget är svagt och vad det kan innebära.

## 9. Diskussion

Denna rapport visar att det finns läkemedel som har en effekt på symtom som är viktiga för kvinnor med PCOS. Det är dock fortfarande oklart vilka effekter de olika läkemedlen har på lång sikt gällande hälsotillstånd som är vanligare hos personer som har PCOS jämfört med de som inte har PCOS. Tillståndets varierade symtombild samt svårighetsgrad är också en försvårande omständighet när man utvärderar olika behandlingars effekter. Det är möjligt att det för specifika subpopulationer eller svårighetsgrader kan finnas andra behandlingseffekter än de som denna utvärdering visar, som då oftast innefattar hela PCOS-gruppen. För samtliga läkemedel i denna rapport var evidensläget otillräckligt för att vi ska kunna uttala oss om hur behandlingen påverkar livskvaliteten hos kvinnor med PCOS. Då PCOS ofta debuterar i unga år och medför symtom som kan anses vara stigmatiserande, såsom ökad behåring och viktuppgång, samt kan påverka viktiga aspekter av livet såsom fertilitet och psykisk hälsa, är detta en kunskapslucka av betydelse.

Vi har i denna rapport utvärderat biverkningar. Det är dock viktigt att påpeka att denna typ av forskningssammanställning, som i första hand inkluderar randomiserade kontrollerade studier med relativt kort uppföljningstid, behöver kompletteras med andra typer av studier för att undersöka förekomst av biverkningar. Registerbaserade studier och studier på alla patientgrupper som använder läkemedlet behöver ingå för att få en mer heltäckande bild och ge möjlighet att fånga upp även ovanliga biverkningar.

### 9.1 Resultatdiskussion

#### 9.1.1 Kombinerade p-piller

Kombinerade p-piller som använts med regelbundna tablettuppehåll eller placebotabletter visade som förväntat en fördel gällande ökad frekvens och regelbundenhet av menstruationen, jämfört med ingen medicinsk behandling. På grund av få studier är dock tillförlitligheten till resultatet låg. Idag är det allt vanligare att kombinerade p-piller används utan uppehåll för att åstadkomma blödningsfrihet och minskade mensrelaterade besvär. En sådan regim har inte visat några negativa effekter på livmoderslemhinnan hos friska kvinnor [118], men det har inte specifikt studerats hos kvinnor med PCOS.



När det gäller jämförelser mellan olika typer av kombinerade p-piller talar den sammanlagda bilden för att det troligen inte finns några stora viktmissiga eller metabola skillnader mellan tredje och fjärde generationens p-piller, även om evidensgraderingen för varje enskilt utfall är fortsatt låg eller mycket låg. Den kliniskt mest relevanta jämförelsen är dock mellan andra och fjärde generationens p-piller, men på grund av få studier saknas det evidens. Vid sedvanlig användning, det vill säga när p-piller skrivs ut för att förhindra graviditet, är andra generationens p-piller det rekommenderade förstahandsvalet i Sverige idag på grund av lägst risk för blodpropp. Samtidigt är denna sort förknippad med fler androgena biverkningar [119]. I teorin skulle därför fjärde generationens p-piller kunna ha en bättre effekt på hirsutism på grund av deras antiandrogena effekt, men det finns i nuläget inga vetenskapliga bevis för detta hos kvinnor med PCOS. Rapporten visar, med låg tillförlitlighet, att p-piller som innehåller CPA har en bättre effekt på hirsutism jämfört med konventionella p-piller. Här behöver man dock ta hänsyn till den biverkansprofil som kombinerade p-piller som innehåller CPA har, där de utifrån preventivmedelsfunktion inte är förstahandsrekommendation på grund av risken för blodpropp.

### 9.1.2 Antiandrogena läkemedel

Det vetenskapliga underlaget om huruvida antiandrogena läkemedel gör någon nytta för patienter med PCOS är begränsat. För hirsutism, det symptom som man kliniskt främst använder antiandrogena läkemedel för att påverka, påvisades inte någon bättre effekt för antiandrogena läkemedel jämfört med kontrollinterventionen (låg tillförlitlighet). Ofta framhålls det att man kan behöva en längre behandlingstid än sex månader med läkemedel för att se en effekt på hirsutism, men vid en subgruppsanalys av studier där behandlingstiden var 12 månader eller längre såg vi ingen statistiskt signifikant effekt. Den uteblivna effekten i studier, som till viss del skiljer sig från den upplevda kliniska effekten rapporterad av både patienter och kliniker, kan möjligen avspegla svårigheten att kvantifiera hirsutism och att objektiva mätmetoder saknas [36].

Vi har bedömt att den publicerade översikten som vi kommenterar i rapporten [36] [29] håller samma höga kvalitet som övriga översikter gällande formulering av forskningsfrågor, litteratursökning, urval av studier, risk för bias-bedömning och syntes, men vi bedömer att evidensgraderingen i flera fall inte är utförd i linje med SBU:s metodbok [29] [120]. Exempelvis förekommer det för flera utfall att resultatet från en enda studie, med relativt få deltagare, får en evidensgradering på måttlig till hög. Av det skälet, samt på grund av att vi har gjort nya metaanalyser, har vi valt att inte återge några evidensgraderade resultat från denna översikt i vårt resultatkapitel. Vi kan konstatera att översiktsförfattarna i sina slutsatser, som ändå präglas av försiktighet, skriver att resultaten inte stödjer användning av antiandrogener i förhållande till p-piller för att behandla hyperandrogenism vid PCOS, men

att antiandrogener kan användas i fall där p-piller är kontraindicerat. Våra resultat stärker att man inte kan se någon effekt på hirsutism vid en sammanvägning av studier med olika typer av antiandrogena läkemedel och olika typer av tilläggsbehandlingar, dock med låg tillförlitlighet till resultatet. I de internationella riktlinjerna bedöms antiandrogena läkemedel ha en begränsad roll i behandlingsarsenalen mot PCOS, men de kan läggas till p-piller vid otillräcklig effekt [23].

### 9.1.3 Kombinerade p-piller och metformin

Kombinerade p-piller är de preparat som rekommenderas i första hand för att behandla hirsutism och akne vid PCOS, samt för att förbättra blödningsmönstret och därmed skydda livmoderslemhinnan mot cellförändringar, men även som preventivmedel. Översikten visar att kombinationen p-piller och metformin kan vara fördelaktig om patienten dessutom har metabola symtom, men tillförlitligheten till resultaten för de två utfall (fasteinsulin och HOMA-IR) där man kunde se en skillnad mellan grupperna var låg och fler studier behövs. Förbättrad insulinkänslighet med metformin kan dessutom bidra till minskad insulinstimulerad testosteronproduktion och därmed, teoretiskt, förhöja p-pillers antiandrogena effekter.

### 9.1.4 Metformin

Rapporten visar att kvinnor med övervikt eller obesitas som fått metformin hade en större minskning av BMI jämfört med kontrollgruppen. I de studier där patienterna fick en livsstilsintervention och metformin gavs som tilläggsbehandling i en av grupperna sågs ingen skillnad i BMI, något som talar för att metformin som tillägg till livsstilsintervention, åtminstone av den intensitet som gavs i studierna, inte tillför något ytterligare på kort sikt. För kvinnor som inte har övervikt eller obesitas har troligen metforminbehandling inte någon effekt på BMI, vilket är förväntat för denna grupp.

Ett resultat från denna översikt var att metforminbehandling förbättrade menstruationens regelbundenhet och frekvens. En närliggande och för många patienter viktig parameter är fertilitetsutfall, vilket dock inte inkluderades i vår översikt. En systematisk översikt av Teede och medförfattare visade att metformin jämfört med placebo ökade antalet ägglossningar och även antalet levande födda barn, något som är i linje med vårt resultat avseende fler menstruationer [27]. En rimlig mekanism för denna reglering av menscykler skulle kunna vara att patienten går ner i vikt, vilket leder till förbättrad insulinkänslighet och minskade insulinnivåer, som i sin tur minskar androgennivåerna. Även en liten viktnedgång har visat sig vara relevant för att förbättra regelbundenheten i menscykler [121]. Det vore dock intressant att veta om det finns andra tänkbara mekanismer bakom

denna reglering, samt om det alltid föreligger ett direkt samband mellan viktnedgång och ökad regelbundenhet och frekvens av menstruation. Mer detaljerad kunskap om metforminbehandlingens effekter på detta utfall skulle vara av värde, inte minst för den subgrupp av patienter där en reglering av menscykler är önskvärt men p-piller av någon anledning är kontraindicerat. Det kan också vara intressant att undersöka om metformin påverkar menscyklerna hos de som har PCOS men som inte är överviktiga.

Metformin har en liten, positiv effekt på vissa metabola utfall, men mer forskning på detta behövs. Det går inte att utesluta att resultaten skulle bli tydligare med ett annat urval av patienter, exempelvis äldre patienter eller patienter med förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes, och med längre uppföljningstid. Den icke randomiserade långtidsstudie som undersökte kranskärlssjukdom fann ingen skyddande effekt av metformin, p-piller eller spironolakton, men eftersom det rör sig om en enstaka studie skulle i första hand fler välgjorda, populationsbaserade registerstudier av större populationer över lång tid vara av intresse.

Metformin är förstahandsmedel vid typ 2-diabetes i Sverige, vilket gör att erfarenheten av detta preparat är hög i den kliniska sjukvården. Det skulle kunna utgöra en fördel för behandlare, eftersom de kan känna igen och hantera eventuella biverkningar.

### 9.1.5 GLP-1-analoger

GLP-1-analoger används i dagsläget i Sverige troligen i begränsad utsträckning för denna patientgrupp, men de kan förväntas ha en roll i behandlingsarsenalen för patienter med både PCOS och obesitas på samma sätt som de har det för andra patienter med obesitas. I nuläget är dock evidensläget bristfälligt gällande just patienter med PCOS och de utfall som kan vara särskilt intressanta för dem, exempelvis hirsutism och menstruationens regelbundenhet. Resultaten tyder på att patienter med PCOS, i likhet med patienter med obesitas eller övervikt utan denna diagnos, troligen får en viktnedgång efter kort tids behandling (3–6 månader) med liraglutid, beinaglutid, exenatid eller dulaglutid. Vi kan dock inte uttala oss om påverkan på övriga metabola utfall. Viktiga utfall som livskvalitet och hirsutism utvärderas sällan och behandlingstiden är ofta begränsad. I de flesta studier ges GLP-1-analoger som tillägg till andra behandlingar, så som metformin eller livsstilsintervention, som i sig kan ha en viktninskande potential. Den medelvärdesskillnad som noteras i vår metaanalys behöver värderas utifrån det sammanhanget och förstås som en additiv effekt. Samtidigt var underlaget för att göra en renodlad jämförelse mellan GLP-1-analoger och placebobehandling eller GLP-1-analoger och livsstilsintervention mycket begränsat, och därför kan vi i nuläget inte uttala oss säkert om hur stor minskning av BMI en patient kan förvänta sig. Det bör också beaktas att studierna skiljde sig åt en hel del gällande vilket BMI patienterna hade vid behandlingsstart, vilket kan påverka graden av viktnedgång.

En risk-nytta-värdering vid alla typer av behandling behöver väga in både potentiell nytta med behandlingen på så väl kort som lång sikt, och värdera eventuella risker. I dagsläget kan man konstatera att kunskapsläget gällande såväl nytta som risker med GLP-1-analoger för patienter med PCOS är bristfälligt.

En systematisk översikt som har undersökt effekten av GLP-1-analoger vid obesitas beskriver olika effekt av olika preparat, där liraglutid och semaglutid ter sig mer effektiva i att åstadkomma viktninskning än exempelvis exenatid [122]. Vi noterar även denna tendens i vår metaanalys av BMI och behandling med GLP-1-analoger som tillägg eller ensamt, men materialet är alltför begränsat för att vi ska kunna dra några slutsatser gällande olika preparat. Det saknas också studier på exempelvis behandling med semaglutid vid PCOS, vilket är en betydelsefull kunskapslucka.

Det är uppenbart att det i utveckling av nya fetmaläkemedel finns stora ekonomiska intressen, varför intressekonflikter bland studieförfattare och frågor som generellt berör forskningsintegritet är högaktuellt gällande forskning inom detta fält. Vi har dessvärre funnit indikationer på bristande forskningsintegritet hos en forskargrupp som har studerat denna läkemedelsgrupp, och vi har efter noggrant övervägande och flera försök till

kontakt med forskargruppen valt att utesluta samtliga studier från denna grupp ([Appendix 3](#)). Vi kunde även konstatera att en annan studie, rapporterad i fyra publikationer, hade medförfattare som hade haft en rådgivande funktion för det läkemedelsbolag som hade utvecklat och producerar läkemedlet i fråga, och som även hade tillhandahållit läkemedel för studien. Det beskrivs dock i publikationerna att bolaget inte hade haft någon aktiv roll i utformning eller analys av studien. Vi bedömer att det rör sig om en väl rapporterad studie, varför vi sammantaget ändå anser att den har en låg risk för bias [74] [79] [80] [81].

### 9.1.6 Långtidseffekter av läkemedelsbehandling vid PCOS

Anmärkningsvärt få studier är publicerade där långtidseffekter av läkemedelsbehandling hos kvinnor med PCOS utvärderas. En begränsning i arbetet med denna rapport har varit att flera välgjorda registerstudier inte har särredovisat PCOS från andra närliggande diagnoser, som hirsutism och anovulation, vilket har gjort att dessa studier har exkluderats.

Ingen av de fem registerstudier vi inkluderade kunde vägas samman då de studerade olika utfall. De hade alla justerat för viktiga förväxlingsfaktorer i sina statistiska analyser, men det kan givetvis ändå finnas faktorer hos patienterna som har påverkat såväl exponering som utfall, såsom sjukdomens svårighetsgrad, BMI, livsstilsfaktorer eller sjukdomsgrad hos komorbida tillstånd. Resultaten bör därför tolkas med försiktighet. Vi kan trots detta konstatera att studierna har utvärderat relevanta utfall för populationen, och att det vore önskvärt med fler studier som genomförts på ett tillräckligt likartat sätt för att kunna väga samman dem i en systematisk översikt och metaanalys. Vidare hade två studier undersökt förekomsten av svår psykiatrisk sjukdom bland kvinnor med PCOS. Det vore intressant att i långtidsstudier undersöka psykiatriska diagnoser som vanligen associeras med PCOS, exempelvis depression, ångesttillstånd och ätstörning, och studera hur sedvanliga behandlingsalternativ påverkar insjuknande, förekomst och förlopp.

Den studie som undersökte endometriehyperplasi hade det mycket överraskande resultatet att det fanns ett samband mellan användning av kombinerade p-piller och andra gestageninnehållande läkemedel och ökad förekomst av endometriehyperplasi. Detta är förvånande då kombinerade p-piller används för att skydda livmoderslemhinnan från uppkomst av cellförändringar. Studieförfattarna problematiserar sitt resultat och medger bland annat att det kan ha funnits förväxlingsfaktorer som studien inte har kunnat kontrollera för, vilket kan ha påverkat resultatet [107]. Långtidsuppföljning av så väl cellförändringar i livmoderslemhinnan som fullt utvecklad cancer vore intressant för denna patientgrupp.

Avseende de randomiserade kontrollerade studier som pågick i 12 månader eller längre bidrog dessa huvudsakligen endast till kunskap med låg eller mycket låg evidensgrad.

## 9.2 Metoddiskussion

Denna HTA-rapport består delvis av systematiska översikter som har gjorts från grunden enligt SBU:s metodbok, och delvis av att vi bedömer, rapporterar och kompletterar redan publicerade systematiska översikter. Beslutet att ta med de publicerade översikterna var avgörande och togs tidigt i projektprocessen, baserat på en kvalitetsbedömning av publikationerna enligt ROBIS-mallen [39]. En utmaning är dock att förhålla sig till de vägval och bedömningar som översiktsförfattarna har gjort. Vi har bedömt att litteratursökning och relevansbedömning varit av hög kvalitet. Gällande bedömningar av risk för bias har SBU nyligen infört en extra bedömningsnivå i sina granskningsmallar för såväl randomiserade som icke randomiserade interventionsstudier, nämligen oacceptabelt hög risk för bias. Detta gör att SBU:s mall skiljer sig från motsvarande mallar från Cochrane [29] [49]. Således kan det bland studier som i de publicerade översikterna bedömts ha hög risk för bias finnas studier som vi med nuvarande mall skulle ha bedömt som oacceptabelt hög risk för bias. Vi kan också konstatera att vi generellt kan ha gjort något striktare bedömningar av risk för bias, jämfört med översiktsförfattarna. Avdragen för domänen risk för bias har dock varit konsekvent i deras tillförlitlighetsbedömningar, och vi bedömer inte att det har haft någon större betydelse för de resultat som återges i rapporten. Eftersom Cochrane inte har något bedömningssteg för oacceptabelt hög risk för bias är detta något som SBU behöver förhålla sig till i fler rapporter än denna om fortsatt användning av publicerade systematiska översikter ska kunna vara aktuellt. I översikten om antiandrogena läkemedel kunde vi konstatera att författarna hade bedömt tillförlitligheten till resultaten relativt högt (Avsnitt 9.1.2). Dessa problem med evidensgraderingen har inte noterats för övriga systematiska översikter.

Ett annat problem har varit att man i de publicerade översikterna i vissa fall har använt data som inte går att återfinna i de publicerade primärstudier som de grundar sig på. Detta beror på att man under arbetet med de internationella riktlinjer som publicerades år 2018 gjorde systematiska översikter (som man senare har byggt vidare på i de uppdaterade riktlinjerna år 2023) och då tog kontakt med studieförfattare för att få data i lämpligt format. Eftersom vi inte ansåg att vi kunde följa data till en publicerad källa så valde vi istället att använda de data som fanns publicerade, tabellera dem på nytt och göra nya metaanalyser. Nya analyser gjordes även på grund av att man i de publicerade översikterna inte hade inkluderat så kallade förändringsdata i metaanalyserna. Så länge man inte använder

standardiserad medelvärdesskillnad som metod går det bra att blanda data från förändringsdata och data som anger värde i slutet av eller efter behandlingsperiodens slut [49].

I våra analyser har vi använt de statistiska metoder som från och med år 2025 rekommenderas i Cochranes handbok [49]. För metaanalyser med tre eller fler studier har vi använt metoden Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ) för att ta fram konfidensintervall för det sammanvägda resultatet. För metaanalyser av endast två studier har Wald-type-metoden använts. Denna ändring gör att konfidensintervallen blir något bredare, vilket medför att vi trots att vi lägger till studier efter vår uppdaterade litteratursökning får något mer osäkra resultat jämfört med de som redovisas i de publicerade översikterna. På grund av att många analyser inte visar någon skillnad mellan interventionsgrupp och jämförelsegrupp, men med konfidensintervall som inkluderar kliniskt relevanta skillnader, har vi i många fall mycket låg tillförlitlighet till resultat som inte visar någon skillnad.

Då olika generationer av kombinerade p-piller har jämförts har kombinationen etinylestradiol och CPA räknats som en typ av p-piller. Detta har gjorts för att följa samma upplägg som i arbetet med de internationella PCOS-riktlinjerna. Det är dock viktigt att notera att CPA också kan betraktas som ett antiandrogent läkemedel.

Inom detta forskningsområde mäts ofta ett mycket stort antal surrogatmått, vilka är indirekta mått på ohälsa eller riskmarkörer för framtida ohälsa. Syftet med denna rapport var att identifiera om det fanns studier, randomiserade eller icke randomiserade, som hade studerat direkta mått på hälsa eller ohälsa. Vi ville samtidigt prioritera bland de många surrogatmått som har analyserats i primärstudier och i de tidigare publicerade översikterna. Prioriteringen handlade dels om att identifiera viktiga utfall, dels om vilka utfall som i hög utsträckning hade studerats inom forskningen. Även om det exempelvis finns mer sofistikerade utfallsmått på insulinresistens bedömde projektgruppen att de inte var särskilt frekvent studerade, och valde i dess ställe mått som var vanligt studerade och som kan användas kliniskt. Exempelvis anses midjemått idag vara mer användbart, men historiskt har midja-höft-kvot använts mer och var därför ett vanligare utfall i studier.

Ett relativt stort antal studier redovisade resultat på ett sätt som gjorde att de inte gick att inkludera i metaanalyser (exempelvis median och interkvartil område). Detta finns redovisat under respektive metaanalys i [Appendix 8](#). Vi har bedömt dessa resultat och i den mån det har varit möjligt vägt in dem i tillförlitlighetsbedömningen. Generellt bedömdes inte dessa studier motsäga våra resultat från metaanalyser.

## 10. Överväganden för framtida forskning

Vår genomgång av forskningsläget gällande olika läkemedel som används vid PCOS visar att det finns såväl publicerad som pågående forskning inom området. Vi har även identifierat att forskningen är aktiv när det kommer till andra forskningsfält, såsom grundforskning och skillnader mellan kvinnor som har och inte har PCOS gällande olika biomarkörer och komorbiditet. Vidare har vi identifierat forskning som undersöker samband mellan tillståndet och olika hälsorisker. För dessa områden har vi dock inte gjort någon systematisk sökning eller utvärderat kunskapsläget, och kan därför inte säga så mycket om eventuell kunskap eller kunskapsluckor.

Då denna rapport fokuserar på läkemedelsbehandling av PCOS är detta avsnitt inriktat på denna forskning, samt de brister och kunskapsluckor som har identifierats.

### 10.1 Population, diagnos samt symtombild

Ett problem med forskning kring behandlingar och interventioner vid PCOS är att det är en brett definierad diagnos, vilket leder till en heterogen (oenhetlig) patientgrupp med varierande fenotyper. Eventuellt kommer ett nytt namn på tillståndet och nya diagnoskriterier bli aktuellt under de närmaste åren, vilket kan förbättra förutsättningarna för framtida forskning på detta område. Forskare som bedriver interventionsforskning bör sträva efter en tydlig definition och beskrivning av den population som ingår. För PCOS skulle det vara av vikt att fenotyp, etnicitet och definition av komorbida tillstånd (så som exempelvis obesitas, diabetes eller prediabetes) är tydligt definierade och beskrivna. För studier där det ingår kvinnor med olika fenotyper, BMI-klasser och så vidare, skulle det också vara värdefullt om data presenterades uppdelade på olika subgrupper. Detta då vi i denna utvärdering har identifierat att vissa läkemedel endast visar på effekt på vissa subpopulationer, exempelvis personer med övervikt eller obesitas. För många av de läkemedel som har utvärderats i denna rapport ses bara små eller inga skillnader när läkemedel jämförs med placebo. Detta skulle, åtminstone för en del studier, kunna bero på att studierna har inkluderat en bred population och att man därmed inte ser den eventuella nytta som vissa undergrupper skulle kunna ha av ett läkemedel, som till exempel patienter med en viss fenotyp eller komorbiditet, som insulinresistens eller obesitas. Utvärderingen har även identifierat att det görs få studier på flickor i tonåren samt på kvinnor under eller efter klimakteriet. I framtiden bör vården och behandling av PCOS anpassas efter individens specifika fenotyp och åldersgrupp, i linje med det framväxande området precisionsmedicin.



## 10.2 Utfall

Gällande utfall kan konstateras att majoriteten av de studier som identifierats i stor utsträckning använder sig av olika biomarkörer, så kallade surrogatmått. Evidens kring hur surrogatmått är kopplade till det faktiska patientnära utfallet där man vill se effekt kan vara olika starkt. Det är därför viktigt att man utöver surrogatmått även mäter patientnära mått, även om detta ibland kan vara svårt. För PCOS finns prioriterade utfall framtagna, ett så kallat core outcome set [32]. Detta är mycket brett och inkluderar tre generiska och 30 specifika utfall. De specifika utfallen kan dock i vissa fall inkludera ett flertal surrogatmått vilket ändå gör att det totala antalet prioriterade utfall blir mycket stort. Forskarsamhället behöver här fokusera mer på de utfall inom respektive område som har definierats, vidareutveckla de prioriterade utfallen och eventuellt vässa studierna på andra sätt än att lägga till ett stort antal nya surrogatmått. Utöver detta så används många olika sätt att mäta vissa utfall, exempelvis gällande menstruationens frekvens och regelbundenhet. Detta gör att evidensläget blir onödigt lågt, eftersom resultaten då inte kan läggas samman i en metaanalys.

Vi har noterat att majoriteten av de studier som har inkluderats i denna rapport inte har mätt utfall som rör hälsorelaterad livskvalitet. Då det är ett viktigt utfall för patienterna bör det inkluderas i framtida forskningsstudier. Det är också ytterst få studier som tar med utfall kring psykisk hälsa, vilket är viktigt att inkludera då det är konstaterat att populationen PCOS-patienter i högre utsträckning än andra lider av psykisk ohälsa.

Hirsutism är för många patienter ett besvärande symtom. För ett flertal av de utvärderade läkemedlen är evidensläget mycket svagt gällande behandling av hirsutism, men det är också ett utfall som är svårt att mäta på ett tillförlitligt sätt då det i dagsläget saknas en etablerad objektiv mätmetod. Den modifierade Ferriman-Gallwey skalan, som har använts i den absoluta majoriteten av studierna i denna rapport, är relativt tillförlitlig under förutsättning att patienterna inte påverkar hårväxten på något sätt. Eftersom många patienter påverkas mycket negativt av sin oönskade hårväxt kan hårborttagande ändå förekomma, vilket påverkar resultatet. Framtida studier av detta viktiga utfall bör överväga vilket som är det mest effektiva sättet att mäta hirsutism. Om antiandrogener ska utvärderas framöver behöver man också överväga om det är rimligt att göra studier på antiandrogena läkemedel med ofördelaktig biverkningsprofil. Forskningen bör i så fall snarare fokusera på preparat som används kliniskt, välja populationen noggrant, samt utvärdera effekten efter tillräckligt lång behandlingstid. Det innebär minst sex månader, men helst 12 månader eller längre.

## 10.3 Studiedesign

Majoriteten av de studier som har inkluderats i denna utvärdering har få deltagare. Vidare har flera av dessa också randomiserat deltagare till tre, eller ibland flera, behandlingsgrupper. För att få större statistisk styrka i underlaget skulle antalet inkluderade deltagare behöva öka per studie och per behandlingsgrupp. Vi noterar även att flera av studierna har stora metodologiska brister. I den uppdateringssökning som SBU gjorde gällande RCT-studier som publicerats efter år 2021 bedömdes 9 av 41 artiklar ha en oacceptabelt hög risk för bias. För icke randomiserade studier, där dessa även kunde publicerats innan år 2021, var det ännu fler artiklar – 12 av 21 – som bedömdes ha oacceptabelt hög risk för bias.

För RCT-studierna så redovisar majoriteten av studierna endast resultaten per protokoll, även i fall där studierna i metoden anger att resultat ska redovisas enligt intention to treat (ITT). Många av studierna har kort behandlings- och uppföljningstid (ca. tre månader), vilket är problematiskt då flera av de viktiga patientnära utfallen, exempelvis vikttnedgång och menstruationens regelbundenhet, troligtvis behöver ytterligare behandlingstid innan man kan se en effekt. För hirsutism krävdes sex månaders behandlingstid, men för det utfallet är det idealiskt med ännu längre behandlingstid för att fullt ut kunna utvärdera effekten.

Gällande långtidseffekter av läkemedelsbehandling vid PCOS är kunskapsläget mycket bristfälligt och behöver förbättras. Förmodligen kan välgjorda icke randomiserade studier tillföra viktig evidens, som ett komplement till randomiserade kontrollerade studier med lång uppföljningstid. Våra nordiska populationsbaserade register skulle troligen kunna användas för att undersöka detta närmare. Givetvis finns det alltid potentiella problem med observationsstudier och risk för bias, men för att studera exempelvis långtidseffekter och biverkningar har de ändå en viktig roll.

Det är inom forskning av denna typ av stor vikt att noggrant redovisa och statistiskt hantera förväxlingsfaktorer av betydelse. Många av de icke randomiserade studier som i denna rapport har exkluderats på grund av oacceptabelt hög risk för bias hade brister gällande detta. Vi har också exkluderat registerstudier där man hade slagit samman diagnosen PCOS med andra, närliggande diagnoser, och vi bedömer att det är viktigt att särredovisa PCOS i framtida registerbaserad forskning. Det finns också en problematik med underdiagnostisering av PCOS, vilket stöds av tidigare svenska registerstudier [123], och som skulle kunna förklaras av den bristande helhetssynen inom vården.

## 10.4 Forskningsintegritet

En annan viktig aspekt att ha i åtanke inom detta forskningsfält är att vi i arbetet med rapporten har identifierat fall där vi misstänker bristande forskningsintegritet. Detta är inte belagt, men misstankarna har varit så pass allvarliga att vi har valt att utesluta studier från en hel forskargrupp; se [Kapitel 4](#).

# 11. Medverkande

## 11.1 Projektgrupp

### 11.1.1 Sakkunniga

- Angelica Lindén Hirschberg, överläkare, Gynekologi och Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset; professor, Inst. för Kvinnor och barns hälsa, Karolinska Institutet
- Maria Forslund, överläkare, Gynekologi och Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset; docent, Kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet
- Per Wändell, professor i allmänmedicin, Inst. för Neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet

### 11.1.2 Kansli

- Lisa Forsberg, projektledare
- Marie Österberg, biträdande projektledare
- Jessica Dagerhamn, biträdande projektledare
- Jenny Ågren, projektdeltagare
- Maja Kärrman Fredriksson, informationsspecialist
- Emma Wernersson, projektadministratör
- Sigrid Widén, projektadministratör
- Maria Hoppe, projektadministratör
- Anna Ringborg, hälsoekonom
- Jenny Odeberg, projektansvarig chef

### 11.1.3 Externa granskare

- Marie Bixo, professor, överläkare vid Institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet
- Tommy Olsson, senior professor, Umeå universitet

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står

därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

#### **11.1.4 Bindningar och jäv**

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

#### **11.1.5 SBU:s vetenskapliga råd**

- Anna Ehrenberg, Högskolan Dalarna, ordförande (omvårdnad)
- Katarina Steen Carlsson, Lunds universitet, vice ordförande (hälsoekonomi)
- Aron Naimi-Akbar, Malmö universitet (tandvård)
- Ata Ghaderi, Karolinska institutet (psykologi)
- Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet (medicin)
- Carina Berterö, Linköpings universitet (omvårdnad)
- Christina Nehlin Gordh, Uppsala universitet (psykiatri)
- Eva Uustal, Linköpings universitet (medicin)
- Jahangir Khan, Göteborgs universitet (hälsoekonomi)
- Lena Dahlberg, Högskolan Dalarna (socialt arbete)
- Magnus Svartengren, Uppsala universitet (arbetsmiljö)
- Martin Bergström, Lunds universitet (socialt arbete)
- Mussie Msghina, Örebro universitet (medicin)
- Petter Gustavsson, Karolinska institutet (psykologi)
- Susanne Guidetti, Karolinska institutet (arbetsterapi)
- Sverker Svensjö, Falun och Uppsala universitet (medicin)
- Titti Mattsson, Lunds universitet (etik, juridik)
- Ulrik Kihlbom, Karolinska institutet (etik)
- Urban Markström, Umeå universitet (socialt arbete, funktionstillstånd- och funktionshinder)
- Ylva Nilsagård, Örebro universitet (fysioterapi)

## 12. Ordförklaringar och förkortningar

|                            |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Akromegali</b>          | Endokrin sjukdom som leder till tillväxt av ben, mjukdelar och inre organ samt orsakar metabola förändringar beroende på hög insöndring av tillväxthormon i blodet.                                     |
| <b>Amenorré</b>            | Utebliven menstruation.                                                                                                                                                                                 |
| <b>AMH</b>                 | Anti-Müllerskt hormon.                                                                                                                                                                                  |
| <b>Androgener</b>          | Manliga könshormoner.                                                                                                                                                                                   |
| <b>Antiandrogener</b>      | Läkemedel som hämmar effekten av androgener, det vill säga manligt könshormon.                                                                                                                          |
| <b>Antiandrogener+</b>     | Analys i denna rapport. Olika grupper av patienter i studier jämförs och enda skillnaden mellan grupperna är att den ena fått ett antiandrogent läkemedel. Olika tilläggsbehandlingar förekommer.       |
| <b>Antikonceptiv</b>       | Metod som används för att förhindra en oönskad graviditet.                                                                                                                                              |
| <b>Bias</b>                | Ett systematiskt fel (snedvridning) i en vetenskaplig studies upplägg eller genomförande som påverkar resultaten och som inte beror på slumpfaktorer.                                                   |
| <b>BMI</b>                 | Body Mass Index, kroppsmasseindex. Anges i $\text{kg}/\text{m}^2$ .                                                                                                                                     |
| <b>Biguanider</b>          | Läkemedelsgrupp, där metformin ingår, som används för att behandla diabetes.                                                                                                                            |
| <b>Cut off</b>             | Gränsvärde.                                                                                                                                                                                             |
| <b>CPA</b>                 | Cyproteronacetat. Läkemedel som är ett syntetiskt gestagen. Tillsammans med etinylestradiol fungerar det som ett kombinerat p-piller och antiandrogent läkemedel. Förekommer också som ensamt preparat. |
| <b>Cushings syndrom</b>    | Cushings syndrom är en samlingsbeteckning för symtom som uppstår efter långvarigt förhöjda kortisolnivåer, så kallad hyperkortisolism.                                                                  |
| <b>DLQI</b>                | Dermatology Life Quality Index.                                                                                                                                                                         |
| <b>EE</b>                  | Etinylestradiol. Syntetiskt östrogen (ofta kallat kvinnligt könshormon) som ingår i de flesta kombinerade p-piller.                                                                                     |
| <b>Epigenetik</b>          | Epigenetik handlar om hur gener kan påverkas av miljö och livsstil utan att själva DNA-koden ändras.                                                                                                    |
| <b>Fall-kontrollstudie</b> | I en fall-kontrollstudie jämförs exponeringen för personer som har eller får den sjukdom som ska studeras (fallen) med exponeringen hos personer utan den aktuella sjukdomen (kontrollerna).            |
| <b>Fasteinsulin</b>        | Blodprov som mäter nivån av det blocksockersänkande hormonet insulin efter en tids fasta.                                                                                                               |
| <b>Fenotyp</b>             | Fysisk egenskap. I sammanhanget PCOS: viss kombination av symtom hos en undergrupp av patienter.                                                                                                        |

|                                            |                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ferriman-Gallwey-skalan (FG-skalan)</b> | En skattningsskala för bedömning av kroppsbehåring. I den modifierade versionen, som används idag, bedöms behåringen på nio olika lokalisationer på kroppen.                                              |
| <b>Förväxlingsfaktor</b>                   | Även så kallad <i>confounder</i> . En faktor som man bör ta hänsyn till eftersom den riskerar att snedvrider resultatet vid analys av det undersökta sambandet.                                           |
| <b>Gestagen</b>                            | Ett syntetiskt gulkroppshormon som förekommer i alla p-piller.                                                                                                                                            |
| <b>GLP-1+</b>                              | Analys i denna rapport. Olika grupper av patienter i studier jämförs och enda skillnaden mellan grupperna är att den ena fått GLP-1-analoger. Olika tilläggsbehandlingar förekommer.                      |
| <b>GLP-1-A</b>                             | GLP-1-analoger.                                                                                                                                                                                           |
| <b>GLP-1-analoger</b>                      | Glukagonlik-peptid-1-analoger, även kallade GLP-1-receptoragonister. Läkemedelsgrupp som används vid diabetes och obesitas.                                                                               |
| <b>GnRH</b>                                | Gonadotropin-releasing hormone; gonadotropinfrisättande hormon.                                                                                                                                           |
| <b>GRADE</b>                               | GRADE står för Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Modell för värdering av tillförlitligheten av resultat i systematiska översikter och andra forskningssammanställningar. |
| <b>Hirsutism</b>                           | Ökad behåring i ansikte och på kroppen hos kvinnor, enligt ett mönster som vanligen ses hos män.                                                                                                          |
| <b>HLQI</b>                                | Hirsutism Life Quality Index.                                                                                                                                                                             |
| <b>HOMA-IR</b>                             | Homeostatic Model Assessment for Insulin resistance. Ett mått på insulinresistens som beräknas utifrån fasteinsulin och fasteglukos.                                                                      |
| <b>Hyperandrogena symtom</b>               | Symtom kopplade till höga nivåer av manligt könshormon hos kvinnor, främst hirsutism men även akne och gles behåring på hjässan.                                                                          |
| <b>Hyperandrogenism</b>                    | Förhöjda nivåer av manligt könshormon hos kvinnor.                                                                                                                                                        |
| <b>Hyperprolaktinemi</b>                   | Förhöjda nivåer av prolaktin i blodet, vilket kan vara associerat med amenorré och galaktorré.                                                                                                            |
| <b>Hypertoni</b>                           | Högt blodtryck.                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hypotalamisk amenorré</b>               | Hypotalamisk amenorré innebär att menstruationen uteblir på grund av stressrelaterad störning i hjärnans hypotalamus, som leder till hämning av hormoner som styr menstruationscykeln.                    |
| <b>Hypotyreos</b>                          | Hypotyreos är en endokrin folksjukdom som innebär underfunktion av sköldkörteln.                                                                                                                          |
| <b>IVF</b>                                 | In vitro-fertilisering, provrörsbefruktning.                                                                                                                                                              |
| <b>Indikation (för behandling)</b>         | Det symtom eller sjukdomstillstånd som ett läkemedel eller behandling används för.                                                                                                                        |
| <b>Inklusionskriterier</b>                 | Fastställda villkor som ska vara uppfyllda för att en person ska kunna delta i en studie, eller för att data från en publicerad primärstudie ska kunna tas med i en systematisk översikt.                 |
| <b>Insulin</b>                             | Ett hormon som sänker halten av glukos i blodet.                                                                                                                                                          |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Insulinresistens</b>                    | Ett tillstånd där kroppen reagerar sämre på insulin vilket kan leda till försämrat glukosupptag.                                                                                                                                           |
| <b>Interkvartil område</b>                 | Statistiskt spridningsmått som beskriver intervallet mellan första och fjärde kvartilen (25 till 75 %).                                                                                                                                    |
| <b>Intervention</b>                        | Åtgärd i syfte att åstadkomma en förändring. I en klinisk studie avses en behandlande eller stödjande insats som utvärderas.                                                                                                               |
| <b>Kohortstudie</b>                        | I en kohortstudie följs en eller flera grupper av individer över en tidsperiod då såväl exponering som utfall mäts.                                                                                                                        |
| <b>Kombinerade p-piller</b>                | Läkemedel som består av två sorters hormoner, östrogen och gestagener (syntetiskt gulkroppshormon).                                                                                                                                        |
| <b>Komorbiditet/komorbida tillstånd</b>    | Förekomst av två eller flera sjukdomar eller medicinska tillstånd hos en och samma individ samtidigt.                                                                                                                                      |
| <b>Kongenital adrenal hyperplasi (CAH)</b> | Kongenital binjurebarkshyperplasi innebär brist på glukokortikoider och ibland även mineralkortikoider beroende på enzymbrist i binjurebarkens steroidhormonproduktion. Den engelska beteckningen är congenital adrenal hyperplasia (CAH). |
| <b>Konfidensintervall</b>                  | Osäkerhetsintervall för en statistisk skattning (till exempel ett medelvärde).                                                                                                                                                             |
| <b>Kontraindicerat</b>                     | Betyder att något, oftast en medicinsk behandling eller åtgärd, är olämplig eller bör undvikas på grund av att det kan vara farligt eller skadligt för patienten.                                                                          |
| <b>Kontrollgrupp</b>                       | Jämförelsegrupp som inte får den insats som studeras.                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kostnadseffektivitet</b>                | Hälsoekonomisk analysmetod där kostnader och effekter av två eller flera insatser jämförs.                                                                                                                                                 |
| <b>LDL</b>                                 | Low density lipoprotein. Ett protein som binder kolesterol i ett så kallat lipoprotein. Kallas även LDL-kolesterol.                                                                                                                        |
| <b>LH</b>                                  | Luteinizing hormone; luteiniserande hormon.                                                                                                                                                                                                |
| <b>Masspektrometri</b>                     | En analysmetod som används för att bestämma ett kemiskt ämne utifrån dess massa med hjälp av någon form av masspektrometer.                                                                                                                |
| <b>Metabola syndromet</b>                  | Ett samlingsbegrepp för riskfaktorer för typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom.                                                                                                                                                             |
| <b>Metabola utfall</b>                     | Riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom och metabola syndromet. I denna rapport: utfallen fasteglukos, fasteinsulin, HOMA-IR, LDL kolesterol och triglycerider.                                                                                 |
| <b>Metformin+</b>                          | Analys i denna rapport. Olika grupper av patienter i studier jämförs och enda skillnaden mellan grupperna är att den ena fått metformin. Olika tilläggsbehandlingar, som livsstilsförändring, förekommer.                                  |
| <b>mFG-skala</b>                           | Modifierad Ferriman-Gallwey-skala.                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Obesitas</b>                            | Fetma, vilket i en västerländsk population av vuxna individer definieras som BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> .                                                                                                                             |
| <b>Off label</b>                           | Utanför godkänd indikation, det vill säga i denna rapport att läkemedlet inte är godkänt specifikt för behandling av PCOS.                                                                                                                 |
| <b>Oligomenorré</b>                        | Gles menstruation.                                                                                                                                                                                                                         |



|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PCOM</b>                                 | Polycystisk ovariemorfologi; ett tillstånd där äggstocken har ett typiskt utseende vid ultraljudsundersökning där äggstocken är förstörd med ett ökat antal små omogna äggblåsor.                                                                                                                                        |
| <b>PCOS</b>                                 | Polycystisk ovarialsyndrom; en hormonell rubbning som karaktäriseras av symtom på förhöjda nivåer av manligt könshormon (så kallade androgener), förhöjda insulinnivåer och att äggstocken inte fungerar normalt.                                                                                                        |
| <b>PICO</b>                                 | PICO står för <i>Population, Intervention, Control, Outcome</i> . Svenska: population, insats, jämförelse/kontroll, utfall. Strukturerat format för frågeställningar som gäller effekten av en insats. En strukturerad frågeställning underlättar sökningar i databaser och bedömning av vilka studier som är relevanta. |
| <b>Population</b>                           | Den grupp som studeras i ett forskningsprojekt, till exempel alla med ett visst tillstånd eller problem, eller alla som bor i en viss geografisk region.                                                                                                                                                                 |
| <b>Prematur ovariell insufficiens (POI)</b> | Även känt som tidig äggstockssvikt, är ett tillstånd där äggstocken slutar fungera normalt före 40 års ålder.                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Primärstudie</b>                         | Originalstudie. Empirisk undersökning där forskare samlar in och analyserar data med syfte att bidra med ny forskning.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Progesteron</b>                          | Gulkroppshormon som bildas av äggstocken.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Surrogatmått</b>                         | Utfallsmått som används i stället för ett annat utfallsmått vilket egentligen är det väsentliga för patient, brukare eller klient.                                                                                                                                                                                       |
| <b>RCT-studie</b>                           | Randomised Controlled Trial; på svenska: randomiserad kontrollerad studie. Vetenskaplig studie där deltagarna slumpmässigt delas in i olika grupper. En grupp får en viss insats, en annan grupp får inte insatsen.                                                                                                      |
| <b>Risk för bias</b>                        | Risk för snedvridning av resultaten i en studie.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>SwiM</b>                                 | Synthesis without meta-analysis; syntes utan metaanalys.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>TLV</b>                                  | Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tromboemboliska sjukdomar</b>            | Samlingsnamn för sjukdomar som orsakar blodproppar.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Utfall</b>                               | Alla tänkbara resultat från en studie. Det kan vara resultat av en förebyggande, stödjande eller behandlande insats, eller resultat av en exponering.                                                                                                                                                                    |
| <b>VAS</b>                                  | Visuell analog skala; ett verktyg som används när patienter ska skatta smärta eller andra besvär.                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>WHR</b>                                  | Waist hip ratio; midja-höft-kvot.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 13. Referenser

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2023;189(2):G43-G64. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
2. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8). Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>
3. Liu X, Zhang J, Wang S. Global, regional, and national burden of infertility attributable to PCOS, 1990–2019. *Human Reproduction*. 2023;39(1):108-18. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead241>
4. Li Z, Wang YH, Wang LL, Hu DT, Teng Y, Zhang TY, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis. *Scott Med J*. 2022;67(3):109-20. Available from: <https://doi.org/10.1177/00369330221107099>
5. Forslund M, Melin J, Stener-Victorin E, Hirschberg AL, Teede H, Vanky E, et al. International evidence-based guideline on assessment and management of PCOS-A Nordic perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(1):7-12. Available from: <https://doi.org/10.1111/aogs.14725>
6. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455-67. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
7. Glintborg D, Ollila MM, Møller JK, Pesonen P, Persson S, Elenis E, et al. Prospective risk of Type 2 diabetes in 99 892 Nordic women with polycystic ovary syndrome and 446 055 controls: national cohort study from Denmark, Finland, and Sweden. *Hum Reprod*. 2024;39(8):1823-34. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/deae124>
8. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(2):339-52. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.12762>
9. Oberg E, Lundell C, Blomberg L, Gidlöf SB, Egnell PT, Hirschberg AL. Psychological well-being and personality in relation to weight loss following behavioral modification intervention in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *European Journal of Endocrinology*. 2020;183(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1530/eje-20-0066>
10. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

11. Neven ACH, Forslund M, Ranashinha S, Mousa A, Tay CT, Peña A, et al. Prevalence and accurate diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents across world regions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2024;191(4):S15-s27. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae125>
12. Piltonen TT, Viita-Aho J, Saarela U, Melin J, Forslund M. Utility of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurement as Part of Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis. *Semin Reprod Med.* 2024;42(1):49-59. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1786731>
13. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: Differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research.* 2020;12:66-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.004>
14. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-80. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00163-2)
15. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018;14(5):270-84. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
16. Simon SL, Phimphasone-Brady P, McKenney KM, Gulley LD, Bonny AE, Moore JM, et al. Comprehensive transition of care for polycystic ovary syndrome from adolescence to adulthood. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(6):443-55. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(24\)00019-1](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(24)00019-1)
17. Bahri Khomami M, Hashemi S, Shorakae S, Harrison CL, Piltonen TT, Romualdi D, et al. Systematic review and meta-analysis of birth outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications.* 2024;15(1):5592. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49752-6>
18. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive Hormones and Anthropometry: A Follow-Up of PCOS and Controls From Perimenopause to Older Than 80 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):421-30. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa840>
19. Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2023;29(6):741-72. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad015>
20. Tay CT, Mousa A, Vyas A, Pattuwage L, Tehrani FR, Teede H. 2023 International Evidence-Based Polycystic Ovary Syndrome Guideline Update: Insights From a Systematic Review and Meta-Analysis on Elevated Clinical Cardiovascular Disease in Polycystic Ovary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(16):e033572. Available from: <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033572>
21. Hirschberg AL. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *The Journal of Clinical Endocrinology &*

- Metabolism. 2022;108(5):1243-53. Available from:  
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac673>
22. Kiconco S, Tay CT, Rassie KL, Azziz R, Teede HJ, Joham AE. Natural history of polycystic ovary syndrome: A systematic review of cardiometabolic outcomes from longitudinal cohort studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(4):475-98. Available from:  
<https://doi.org/10.1111/cen.14647>
  23. MCHRI. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. Melbourne: Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI); 2023. [accessed Jul 8 2025]. Available from:  
[https://www.monash.edu/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf](https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf)
  24. Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Different kinds of oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2023;189(1):S1-S16. Available from:  
<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad082>
  25. Hälso-och sjukvårdsförvaltningen. Diabetes mellitus typ 2. 2025. [updated 28 Mar 2025]. Available from:  
<https://klokalistan.se/terapiomrade/endokrinologi/diabetes-mellitus-typ-2.html>
  26. Roberts C-T, Raabe N, Wiegand L, Kadar Shahib A, Rastegar M. Diverse Applications of the Anti-Diabetic Drug Metformin in Treating Human Disease. *Pharmaceuticals*. 2024;17(12):1601.
  27. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
  28. Teede HJ, Gibson M, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen T, et al. International PCOS guideline clinical research priorities roadmap: a co-designed approach aligned with end-user priorities in a neglected women's health condition. *EClinicalMedicine*. 2024;78:102927. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102927>
  29. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2024. Available from:  
<https://www.sbu.se/sv/metod/metodboken-2023/>
  30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. Available from:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
  31. PROSPERO. National Institute for Health and Care Research. [accessed Jul 11 2025]. Available from:  
<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/login>
  32. Al Wattar BH, Teede H, Garad R, Franks S, Balen A, Bhude P, et al. Harmonising research outcomes for polycystic ovary syndrome: an international multi-stakeholder core outcome set. *Human Reproduction*. 2020;35(2):404-12. Available from:  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dez272>

33. Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Combined oral contraceptive pill compared with no medical treatment in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Clinical Endocrinology*. 2023;99(1):79-91. Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.14913>
34. Melin J, Forslund M, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Spritzer PM, et al. Metformin and Combined Oral Contraceptive Pills in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;109(2):e817-e36. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad465>
35. Melin J, Forslund M, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Spritzer PM, et al. The impact of metformin with or without lifestyle modification versus placebo on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Endocrinology*. 2023;189(2):S38-S64. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad098>
36. Alesi S, Forslund M, Melin J, Romualdi D, Peña A, Tay CT, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *eClinicalMedicine*. 2023;63:102162. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102162>
37. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1059-66.e1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.002>
38. Onalan G, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Onalan R, Pabuçcu R. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123(2):204-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.05.010>
39. SBU. Bedömning av systematiska översikter (ROBIS). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2020. [accessed Feb 29 2024]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning\\_systematiska\\_oversikter\\_robis.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_systematiska_oversikter_robis.pdf)
40. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, McKenzie JE, Veroniki AA. Chapter 10: Chapter 10.5.2: Meta-analysis of change scores [last updated November 2024]. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 65: Cochrane; 2024.
41. Lingaiah S, Morin-Papunen L, Risteli J, Tapanainen JS. Metformin decreases bone turnover markers in polycystic ovary syndrome: a post hoc study. *Fertility and Sterility*. 2019;112(2):362-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.013>
42. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippelainen M, Perheentupa A, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2012;97(5):1492-500. Available from:  
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-3061>
43. Covidence. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation. Available from: [Covidence - Better systematic review management](#)
  44. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898. Available from:  
<https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
  45. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
  46. SBU. Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserade interventionsstudier. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2022. [updated May 11 2022]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual\\_mallarna\\_randomiserade\\_icke-randomiserade\\_kontrollerade\\_studier.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual_mallarna_randomiserade_icke-randomiserade_kontrollerade_studier.pdf)
  47. Goldberg A, Graca S, Liu J, Rao V, Witchel SF, Pena A, et al. Anti-obesity pharmacological agents for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis to inform the 2023 international evidence-based guideline. *Obes Rev*. 2024;25(5):e13704. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.13704>
  48. The Nordic Cochrane Centre TCC. Review Manager (RevMan). Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Available from: <https://www.cochrane.org/learn/courses-and-resources/software>
  49. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane; 2024. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
  50. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
  51. Schünemann HB, J., Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations; 2013. [accessed Feb 29 2024]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
  52. SBU. Etiska aspekter på insatser inom hälso- och sjukvården. En vägledning för att identifiera relevanta etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2021. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/etiska\\_aspekter\\_halso\\_sjukvarden.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/etiska_aspekter_halso_sjukvarden.pdf)
  53. Jahanfar S, Mortazavi J, Lapidow A, Cu C, Al Abosy J, Ciana H, et al. Assessing the impact of hormonal contraceptive use on menstrual health among women of reproductive age - a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2024;29(5):193-223. Available from: <https://doi.org/10.1080/13625187.2024.2373143>



54. Dasgupta S, Mondal J, Goswami B, Dasgupta J. Randomized control trial to compare effects of ultra-low dose (Ethinylestradiol 20 µg or 15 µg) with low dose (Ethinylestradiol 30 µg) hormonal pills on lipid discordance in non-obese PCOS women. *Obstet Gynecol Sci*. 2023;66(6):572-83. Available from: <https://doi.org/10.5468/ogs.23142>
55. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. RETRACTED: Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *European Journal of Endocrinology*. 1999;141(4):361-7. Available from: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1410361>
56. Amiri M, Golsorkhtabaramiri M, Esmailzadeh S, Ghofrani F, Bijani A, Ghorbani L, et al. Effect of Metformin and Flutamide on Anthropometric Indices and Laboratory Tests in Obese/Overweight PCOS Women under Hypocaloric Diet. *J Reprod Infertil*. 2014;15(4):205-13.
57. Diri H, Bayram F, Simsek Y, Caliskan Z, Kocer D. COMPARISON OF FINASTERIDE, METFORMIN, AND FINASTERIDE PLUS METFORMIN IN PCOS. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2017;13(1):84-9. Available from: <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.84>
58. Dumesic DA, Winnett C, Lu G, Grogan TR, Abbott DH, Naik R, et al. Randomized clinical trial: effect of low-dose flutamide on abdominal adipogenic function in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2023;119(1):116-26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.324>
59. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3970-80. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2250>
60. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3599-607. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1040>
61. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(2):132-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.016>
62. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, dos Reis RM, de Sá MF, et al. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2012;86(3):268-75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.12.011>
63. Wen Q, Hu M, Lai M, Li J, Hu Z, Quan K, et al. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary

- syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2022;37(3):542-52.
64. Cao J, Nie G, Dai Z, Shan D, Wei Z. Comparative effects of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in overweight/obese and lean women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a post hoc analysis of a randomized trial. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1232127. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1232127>
  65. Dilimulati D, Shao X, Wang L, Cai M, Zhang Y, Lu J, et al. Efficacy of WeChat-Based Digital Intervention Versus Metformin in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2024;26:e55883.
  66. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4299-306. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0461>
  67. Esfahanian F, Zamani MM, Heshmat R, Moini nia F. Effect of metformin compared with hypocaloric diet on serum C-reactive protein level and insulin resistance in obese and overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(4):806-13. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02051.x>
  68. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2670-8. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0115>
  69. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Seidemann E, Storment J, Bellanger D. Exenatide, Dapagliflozin, or Phentermine/Topiramate Differentially Affect Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):3019-33. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab408>
  70. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, Lin R, Xie YJ, Chen H, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):767-74. Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.13454>
  71. Ma RL, Deng Y, Wang YF, Zhu SY, Ding XS, Sun AJ. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(23):2882-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001712>
  72. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, Fu JR, Wang YY, Cai J, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1420-e32. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa692>
  73. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril*.



- 2022;118(2):371-81. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.027>
74. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):215-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13053>
  75. Liao CC, Chien CH, Yu TS, Li JM. Integrated Chinese and Western Medicine for Coronary Heart Disease Prevention in Polycystic Ovary Syndrome: A 19-Year Nationwide Cohort Study. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16:3959-73. Available from: <https://doi.org/10.2147/jmdh.S442816>
  76. Xing C, Zhao H, Zhang J, He B. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:945609. Available from:  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.945609>
  77. Wen Q, Fang S, Liang Y, Tian Y, Chen Y, Yuan J, et al. Short-term effect of beinaglutide combined with metformin versus metformin alone on weight loss and metabolic profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1156521. Available from:  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156521>
  78. Zhang Y, Qu Z, Lu T, Shao X, Cai M, Dilimulati D, et al. Effects of a Dulaglutide plus Calorie-Restricted Diet versus a Calorie-Restricted Diet on Visceral Fat and Metabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(3). Available from: <https://doi.org/10.3390/nu15030556>
  79. Frøssing S, Nylander M, Kistorp C, Skouby SO, Faber J. Effect of liraglutide on atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, and copeptin in PCOS. *Endocr Connect*. 2018;7(1):115-23. Available from:  
<https://doi.org/10.1530/ec-17-0327>
  80. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):121-7. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.023>
  81. Nylander M, Frøssing S, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Liraglutide in polycystic ovary syndrome: a randomized trial, investigating effects on thrombogenic potential. *Endocr Connect*. 2017;6(2):89-99. Available from: <https://doi.org/10.1530/ec-16-0113>
  82. Li R, Mai T, Zheng S, Zhang Y. Effect of metformin and exenatide on pregnancy rate and pregnancy outcomes in overweight or obese infertility PCOS women: long-term follow-up of an RCT. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(5):1711-21. Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s00404-022-06700-3>
  83. Zheng S, Zhang Y, Long T, Lu J, Liu X, Yan J, et al. Short term monotherapy with exenatide is superior to metformin in weight loss, improving insulin resistance and inflammation in Chinese overweight/obese PCOS women. *Obesity Medicine*. 2017;7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2017.06.003>
  84. Gan J, Chen J, Ma RL, Deng Y, Ding XS, Zhu SY, et al. Metagenomics study on taxonomic and functional change of gut microbiota in patients

- with obesity with PCOS treated with exenatide combination with metformin or metformin alone. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2219342. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2219342>
85. El Maghraby HA, Nafee T, Guiziry D, Elnashar A. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24month follow up period. *Middle East Fertility Society Journal*. 2015;20(3):131-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2014.10.003>
  86. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(4):1053-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.035>
  87. Fonseka S, Wijeyaratne CN, Gawarammana IB, Kalupahana NS, Rosairo S, Ratnatunga N, et al. Effectiveness of Low-dose Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol/Desogestrel with and without Metformin on Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-blind, Triple-dummy Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(7):18-23.
  88. Kahraman K, Sükür YE, Atabekoğlu CS, Ateş C, Taşkın S, Cetinkaya SE, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):321-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3217-5>
  89. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919-27. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)02993-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02993-x)
  90. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;85(2):420-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1306>
  91. Yildizhan R, Gokce AI, Yildizhan B, Cim N. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):396-400. Available from: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1006187>
  92. Bhattacharya SM, Jha A, DasMukhopadhyay L. Comparison of two contraceptive pills containing drospirenone and 20 µg or 30 µg ethinyl estradiol for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(2):210-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.065>
  93. Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, Andersen M. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2014;99(7):2584-91. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1135>
94. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4116-23. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030424>
  95. Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, et al. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3128-35. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0441>
  96. Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):399-408. Available from: <https://doi.org/10.1530/eje-17-0516>
  97. de Zegher F, Díaz M, Villarroja J, Cairó M, López-Bermejo A, Villarroja F, et al. The relative deficit of GDF15 in adolescent girls with PCOS can be changed into an abundance that reduces liver fat. *Scientific Reports.* 2021;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86317-9>
  98. Díaz M, Gallego-Escuredo JM, López-Bermejo A, De Zegher F, Villarroja F, Ibáñez L. Low-Dose Spironolactone-Pioglitazone-Metformin Normalizes Circulating Fetuin-A Concentrations in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology.* 2018;2018. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/4192940>
  99. Ibáñez L, del Río L, Díaz M, Sebastiani G, Pozo ÓJ, López-Bermejo A, et al. Normalizing Ovulation Rate by Preferential Reduction of Hepato-Visceral Fat in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Adolescent Health.* 2017;61(4):446-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.04.010>
  100. Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-Bermejo A, et al. Toward a Treatment Normalizing Ovulation Rate in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Endocr Soc.* 2020;4(5):bvaa032. Available from: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa032>
  101. Malpique R, Sánchez-Infantes D, Garcia-Beltran C, Taxeras SD, López-Bermejo A, de Zegher F, et al. Towards a circulating marker of hepato-visceral fat excess: S100A4 in adolescent girls with polycystic ovary syndrome — Evidence from randomized clinical trials. *Pediatric Obesity.* 2019;14(5). Available from: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12500>
  102. Moretti C, Guccione L, Di Giacinto P, Simonelli I, Exacoustos C, Toscano V, et al. Combined Oral Contraception and Bicalutamide in Polycystic Ovary Syndrome and Severe Hirsutism: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):824-38. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01186>
  103. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clinical*

- Endocrinology. 2000;52(5):587-94. Available from:  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00982.x>
104. Kumarendran B, O'Reilly MW, Subramanian A, Šumilo D, Toulis K, Gokhale KM, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Combined Oral Contraceptives, and the Risk of Dysglycemia: A Population-Based Cohort Study With a Nested Pharmacoepidemiological Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2758-66. Available from:  
<https://doi.org/10.2337/dc21-0437>
  105. Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of bipolar disorder in patients with polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2020;263:458-62. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.007>
  106. Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of schizophrenia in patients with polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study from Taiwan. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2021;42(4):272-8. Available from: <https://doi.org/10.1080/0167482x.2020.1735342>
  107. Park B, Lee H, Park S, Lee ES, Lee JJ, Lee Y, et al. Trend changes and factor analysis of endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovarian syndrome based on the Korean National Health Insurance Database. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):439. Available from:  
<https://doi.org/10.1186/s12905-022-02015-2>
  108. Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets syn på off-label-förskrivning. Stockholm: Läkemedelsverket; 2020. [updated 24 Sep 2020; accessed 18 Jun]. Available from:  
<https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/forskrivning/skriva-recept/lakemedelsverkets-syn-pa-off-label-forskrivning#hmainbody1>
  109. Fortsatt vädjan om att förskriva GLP-1-receptoragonister endast inom godkänd indikation [press release]. Stockholm: Läkemedelsverket, 2025.
  110. Arthursen V, Sundstrom A, Ljung R. Förskriv GLP-1-receptoragonister endast på godkänd indikation. *Läkartidningen*. 2023 11 Dec.
  111. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929-35. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>
  112. Coffey S, Bano G, Mason HD. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(2):80-6. Available from:  
<https://doi.org/10.1080/09513590600604541>
  113. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer vid vård för obesitas - Prioriteringsstöd till beslutsfattare och chefer 2023. Stockholm: Socialstyrelsen; 2023. 2023-4-8460. [updated 27 Mar 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer/nationella-riktlinjer-for-vard-vid-obesitas--prioriteringsstod-till-beslutsfattare-och-chefer-2023-2023-4-8460/>
  114. Endokrinologi. SFOG. [updated Apr 4 2025; accessed Jul 9 2025]. Available from: <https://www.sfog.se/kunskap/endokrinologi/>
  115. God och nära vård Stockholm: Socialstyrelsen. [updated Apr 3 2025; accessed Jul 9 2025]. Available from:

- <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/god-och-nara-varld/>
116. Lau GM, Elghobashy M, Thanki M, Ibegbulam S, Latthe P, Gillett CDT, et al. A systematic review of lived experiences of people with polycystic ovary syndrome highlights the need for holistic care and co-creation of educational resources. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;Volume 13 - 2022. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1064937>
  117. Mottagning Medicinsk hårborttagning. Stockholm: Karolinska Universitetssjukhuset (KI). [updated Jun 18 2025; accessed Jul 8 2025]. Available from: <https://www.karolinska.se/varld/tema/tema-inflammation-och-aldrande/endokrinologi/sidmall-mottagning-avdelning/>
  118. HEE L, KETTNER LO, VEJTORP M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013;92(2):125-36. Available from: <https://doi.org/10.1111/aogs.12036>
  119. Riktlinjer för behandling med hormonella preventivmetoder. Stockholm: Janusinfo Region Stockholm. [updated Nov 5 2024; accessed Jul 9 2025]. Available from: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/kvinnosjukdoma-rochforlossning/kvinnosjukdoma-rochforlossning/riktlinjerforbehandling-medhormonellapreventivmetoder.5.6081a39c160e9b387319df.html>
  120. GRADE working group. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). [accessed Jul 8 2025]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
  121. Oberg E, Gidlof S, Jakson I, Mitsell M, Tollet Egnell P, Hirschberg AL. Improved menstrual function in obese women with polycystic ovary syndrome after behavioural modification intervention-A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(3):468-78. Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.13919>
  122. Liu Y, Ruan B, Jiang H, Le S, Liu Y, Ao X, et al. The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr*. 2023;118(3):614-26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.04.017>
  123. Cesta CE, Mansson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196-203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.005>
  124. Norwegian Register for Scientific Journals Series and Publishers. The Norwegian Directorate for Higher Education and Skills. Bergen. [updated March 6 2024; accessed April 23 2025]. Available from: <https://kanalregister.hkdir.no/en/informasjonsartikler/search-in-the-register>

## 14. Bilagor

- Appendix 1 Modified Ferriman Gallwey Score (mFG)
- Appendix 2 Search strategies
- Appendix 3 Excluded references
- Appendix 4 Characteristics of included randomised controlled studies
- Appendix 5 Characteristics of included non-randomised studies
- Appendix 6 Characteristics of included studies on GLP-1 analogues
- Appendix 7 Sensitivity analyses
- Appendix 8 Analyses and additional results
- Appendix 9 Compilation of risk of bias
- Appendix 10 RIS file of included studies

[Till bilagorna](#)