

Titel

Premature Ovarian Insufficiency (POI)

Arbejdsgruppens medlemmer

Kathrine Birch Petersen (fertilitet), Mia Bonnici (CNS, livskvalitet, sexologi, testosteron (referent)), Jimmi Elers (cerebrovaskulære sygdomme, hjertekarsygdomme, osteoporose), Malene Hilden (epidemiologi og ætiologi), Ina Houmann (monitorering af behandling, testosteron, sexologi (referent), livskvalitet (referent)), Kamilla Kannegård Karlsen (bryst, endometrie), Selma Kløve Kranich (osteoporose), Anette Tønnes Pedersen (gennemgående referent på alle afsnit, behandlingsvejledning, epidemiologi og ætiologi, fertilitet), Signe Perlman (cerebrovaskulære sygdomme (referent), hjertekarsygdomme (referent)), Maria Svane (cerebrovaskulære sygdomme, hjertekarsygdomme)

Korrespondance

Pernille Ravn (tovholder og referent på det samlede afsnit)
pernille.ravn@rsyd.dk

Interessekonflikter

Anette Tønnes Pedersen og Pernille Ravn: Foredragsholder og underviser ad hoc for diverse medicinalfirmaer. Anette Tønnes Pedersen er medlem af ESHRE's ekspertgruppe om POI.

Status

Første udkast: 15.8.2013
 Diskuteret på Hindsgavl dato: 13.9.2013
 Korrigeret udkast dato: 27.3.2014
 Endelig guideline dato
 Guideline skal revideres seneste dato: 13.9.2017

Indholdsfortegnelse

Epidemiologi, ætiologi og udredning	s. 2
POI og risiko for osteopeni / osteoporose	s. 6
POI og risiko for kardiovaskulære sygdomme	s. 10
POI og risiko for mamma- og endometrie-cancer	s. 15
POI og livskvalitet	s. 17
POI og sexologi	s. 19
POI og CNS	s. 21
POI og fertilitet	s. 23
Substitution med testosteron	s. 26
Behandlingsvejledning	s. 29

Epidemiologi, ætiologi og udredning

Resumé af evidens	Styrke af evidens
POI forekommer hos 1-2 % af alle kvinder under 40 år	III
Der skelnes mellem spontan og induceret (iatrogen) POI	III
Tilstanden kan være reversibel eller irreversibel	IV
Der er en association mellem autoimmun sygdom og POI	IV

Kliniske rekommandationer	
Kvinder med POI bør udredes for mulig ætiologi	D
Kvinder med spontan POI bør screenes for autoimmun sygdom	D
Kvinder med spontan POI bør udredes med kromosomanalyse	D

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 13.8.2013

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: POF/POI, epidemiology/etiology

Definition og afgrænsning:

Premature ovarian insufficiency (POI) defineres som amenore (primær eller sekundær amenore), forhøjede gonadotropiner samt lavt/umåleligt østradiol niveau hos kvinder under 40 år. Betegnelsen dækker over en lang række tilstande med forskellig ætiologi. Tilstanden kan være reversibel eller irreversibel.

Epidemiologi:

Prævalens

Prævalensen af spontan POI kendes ikke med sikkerhed, men estimeres at forekomme hos ca. 1 % af alle kvinder under 40 år. Prævalensen af erhvervet, iatrogen POI som følge af kemoterapi eller strålebehandling er formentlig i stigning grundet generelt forbedret overlevelse efter cancersygdom. Forekomsten af kirurgisk menopause hos kvinder under 40 år er ligeledes steget det sidste årti pga. øget diagnostik af familiær disposition til mamma- og ovariecancer. Den samlede forekomst af POI skønnes derfor at være ca. 2 % af alle kvinder under 40 år. I et prospektivt kohorte studie fra 1986 fulgte man 1.858 kvinder fra ca. 20-års alderen frem til menopause (fravær af menstruation > 1 år). Ni kvinder (0,9 %) oplevede naturlig (spontan) menopause før 40 års alderen. Ingen af disse havde kromosomabnormitet (1). I et prævalensstudie fra 1989 af 10.198 kvinder fandt man en forekomst af spontan menopause før

40 års alderen på 2,3 %, og i et nyere prævalensstudie fra 2002, hvor man adspurgte 11.652 kvinder i alderen 40-55 år, blev POI rapporteret af 1,1 % (2,3). OR for død faldt med stigende alder for menopause. Kvinder med menopause før 40 år havde en OR for død på 3,03 [1,62-5,65] sammenlignet med kvinder med menopause mellem 50 og 54 år (2).

Ætiologi:

Man skelner mellem spontan og induceret POI.

Spontan POI

- *Kromosomale årsager:*

Hos kvinder med *primær* amenore og POI findes kromosomabnormiteter hos op til 50 % (5). Det drejer sig om både numeriske og strukturelle forandringer, primært relateret til X-kromosomet. De numeriske skyldes oftest Turner syndrom (45,X0) eller Turner mosaiktilstande (45,X/46,XX og 45,X/47,XXX). Strukturelle forandringer, som deletioner og/eller translokationer på et eller begge X-kromosomer kan også medføre nedsat ovariereserve. Sjældnere kan der være tale om DSD tilstande (Disorders of Sex Development) med gonadedysgenesi (45,X/46XY). Hos kvinder med *sekundær* amenore finder man sjældnere kromosomabnormiteter, men Turner mosaik forekommer.

- *Genetiske årsager:*

Der er beskrevet familiær disposition hos 10-15 % af kvinder med POI. Fragilt X-syndrom (som også kan medføre indlæringsvanskeligheder eller mental retardering) skyldes FMR1 mutation hvor 13-26 % udvikler POI. Der er også beskrevet andre mere sjældne mutationer i gener, der koder for forskellige enzymer relateret til det reproduktive system. Disse kortlægges løbende (6).

- *Metaboliske årsager:*

Galaktosæmi (diagnosen stilles typisk i spædbarnealderen) medfører stort set altid POI. Ophobning af metabolitter ødelægger germinalcellerne og medfører reduceret antal follikler (7).

- *Autoimmune årsager:*

POI er fundet associeret til en lang række autoimmune sygdomme, specielt hypothyroidisme, Addison, diabetes, SLE, rheumatoid arthrit, vitiligo samt det autoimmune polyendokrine syndrom (APS) (6, 7). Der er identificeret autoantistoffer mod ovarier, men betydningen af disse er uafklarede, da de også er fundet hos kvinder med normal ovariefunktion (6).

- *Infektiøse årsager:*

Der er beskrevet en mulig sammenhæng med mæslinger, tuberkulose, malaria, skoldkopper, Shigella, cytomegalovirus og herpes simplex.

- *Idiopatisk*

I langt de fleste tilfælde må POI klassificeres som idiopatisk, uden kendt årsag, pga. utilstrækkelige diagnostiske muligheder.

Induceret (iatrogen) POI

- *Kemoterapi:*

Medfører skade på de primordiale follikler. Risikoen for POI afhænger af typen af kemoterapi, dosis, behandlingsvarighed samt kvindens alder: Jo ældre patient, jo større risiko for POI. Hos 10 % vil tilstanden være reversibel.

Samtidig behandling med GnRH agonister for at mindske skaden er omdiskuteret og endnu uafklaret (8). Et ikke-randomiseret prospektivt studie publiceret i 2013 blandt 84 unge kemoterapibehandlede kvinder med leukæmi/lymfom fandt at samtidig behandling med GnRH

reducerede forekomsten af POI fra 82 % blandt de ikke behandlede til 33 % blandt de behandlede. Fundet var kun signifikant for kvinder med lymfom (9).

- *Strålebehandling:*

Medfører skade afhængigt af patientens alder, stråledosis samt region bestrålet. Kvinder, der genvinder cyklus efter strålebehandling, kan opleve tidligere menopause.

- *Kirurgi:*

Bilateral ooforektomi som følge af cancer, disposition til cancer (BRCA), endometriose eller cystedannelse i ovarierne.

Udredning af kvinder mistænkt for POI:

Afgrænsning: Kvinder med primær eller sekundær amenore. Initial screening for hyper- eller hypogonadotrop hypogonadisme.

- **Anamnese:** Familiær disposition til POI, vækst, pubertetsudvikling, kroniske lidelser, tidligere kirurgiske indgreb, evt. tidligere kemo- eller strålebehandling.
- **Objektivt:** Udvikling af sekundære køns karakterer. Højde og vægt. Fænotypiske træk (kromosomabnormitet, struma). Gynækologisk undersøgelse mhp. udvikling af genitalia, atrofi af slimhinder. Gynækologisk ultralyd med henblik på udvikling af uterus, vurdering af endometriet, vurdering af ovarievolumen og antal antrale follikler.
- **Paraklinisk:**

Initial screening ved amenoré:

- FSH, LH, TSH, prolaktin, østradiol, testosteron (total og frit), SHBG, evt. AMH*.
- Blodprøver gentages efter 2-3 uger, for at kunne tolke på eventuelle cykliske svingninger.
- Androgenstatus kan tilføjes ved klinisk mistanke om hyperandrogenisme eller ved ultrasonisk fund af PCO.
- Evt. p-pille behandling seponeres minimum en måned før. AMH kan være delvis supprimeret i op til 6 måneder efter ophør med p-piller.

Sekundær screening ved fund af hypergonadotrop hypogonadisme, uden oplagt iatrogen årsag:

- Thyroidea autoantistoffer (thyroid peroxidase antistof, thyreoglobulin antistof). Ved forhøjet TPO anbefales årlig screening med TSH pga. øget risiko for thyroidea lidelse.
- Ovarieautoantistoffer (SSI):
- Binyrebark antistof (SSI). Hvis positiv test, da henvisning til medicinsk endokrinologisk afdeling mhp. ACTH stimulationstest (mistanke om Addison)
- Kromosomanalyse
- Analyse for FMR1, specielt hos kvinder familiært disponeret til POF og /eller med uforklaret forekomst af mental retardering i familien

- DEXA skanning mhp. bone mineral density (BMD), ved længerevarende ubehandlet hypoøstrogenæmi (amenore). Kontrolskanning hvert 3. eller 5. år – se underafsnit om osteoporose.

Da det er velkendt at POF er associeret til en lang række forskellige sygdomme og syndromer er det vigtigt at screene for komorbiditet, specielt autoimmune sygdomme, hvis mistanken foreligger.

***AMH** (anti-müllersk hormon) er en relativt ny analyse og anvendes som et udtryk for aktiv ovariereserve. Det er endnu ikke muligt at rekvirere AMH analyse i alle regioner. AMH er en mere stabil markør for ovariereserven end FSH, som kan variere over cyklus og over tid. Lav/umålelig AMH udelukker ikke mulighed for spontan ovulation, idet AMH falder flere år før ovariefunktionen er udslukt. Måling af AMH er især indiceret hos kvinder med graviditetsønske. Kvinder disponeret for POI kan monitoreres med AMH måling 1-2 gange årligt. P-pille behandling supprimerer til en vis grad AMH, således at kvinder med lavt AMH kan have umålelige værdier under p-pille behandling og fejltolkes som POI.

Referencer:

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-06.
2. Snowdon D A, Kane R L, Beeson L et al. Is Early Natural Menopause a Biologic Marker of Health and Aging? *Am J Public Health* 1989; 79: 709-14.
3. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2002; 18 (1): 199-206.
4. Chang SH, Kim CS, Lee KS et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas*. 2007; 58 (1): 19-30.
5. Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982; 37 (1): 35-41.
6. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37 (1): 35-42.
7. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009; 15 (2): 72-75.
8. Oktay K, Sönmezer M, Oktem O et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist*. 2006; 12 (9): 1055-66.
9. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, Zuckerman T. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2012; 98 (5): 1266-70.

POI og risiko for osteopeni / osteoporose

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 20.06.13

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiency + osteoporosis + treatment / hormone replacement therapy + premature ovarian insufficiency / surgically menopause + osteoporosis / amenorrhea + osteoporosis / calcium + vitamin D + premature ovarian failure.

Kliniske studier fra 1995-2013 blev gennemgået.

Resumé af evidens	Styrke af evidens
POI medfører et accelereret tab af knoglemineralmasse og dermed en betydeligt øget risiko for osteopeni og osteoporose	II
Intravenøs behandling med zoledronsyre bremser knogletabet ved kemoterapi-induceret menopause hos kvinder med brystcancer. (Dette er dog kun undersøgt blandt kvinder > 40 år, som per definition ikke har POI.)	Ib
Hverken risdronat eller clodronat har vist sig at kunne bevare knoglemineralmassen ved kemoterapi-induceret menopause hos kvinder med brystcancer i forhold til kontrolgruppen. (Dette er dog kun undersøgt for kvinder > 40 år.)	Ib
Der foreligger kun få studier af effekten af peroral behandling med 0,6 mg CEE (conjugated equine estrogen) til kvinder > 40 år ooforektomerede pga. benigne lidelser. Ét studie fandt en beskyttende effekt ved monoterapi, mens et andet studie kun fandt en beskyttende effekt i kombination med 600 mg ipriflavon.	Ib

Kliniske rekommandationer	
Kvinder med POI bør, såfremt der ikke foreligger kontraindikationer, anbefales HRT med henblik på at forebygge osteoporose	II
Pga. manglende evidens for kvinder < 40 år med POI henvises til DSOGs guideline "Peri- og postmenopausal hormonterapi: Osteoporose". Desuden henvises til Dansk Knoglemedicinsk Selskabs vejledning for behandling af osteoporose til kvinder < 45 år med østrogenmangel.	√
Behandling med 4 mg zoledronsyre kan anbefales til kvinder > 40 år med brystcancer, som udvikler kemoterapi-induceret menopause. Denne anbefaling kan formentlig ekstrapoleres til kvinder med POI.	√
Behandling med 800 mg calcium samt 20 µg D-vitamin anbefales til postmenopausale kvinder. Denne anbefaling kan formentligt ekstrapoleres til kvinder med POI.	√
DEXA-skanning bør foretages hver 3.-5. år, da regelmæssige skanninger er med til at øge compliance til behandling.	√

Problemstilling: Hvad er risikoen og hvordan forebygges osteoporose hos kvinder med POI?

Baggrund:

Kvinder med POIF er i stor risiko for at udvikle osteopeni og osteoporose (1,2,3). På baggrund af dette er det relevant at undersøge, hvordan osteoporose bedst forebygges og behandles. Oftest benyttes bestemmelse af BMD som effektmål i forhold til vurdering af farmakas effekt på knoglemetabolismen. Bisfosfonater bliver hyppigt brugt til forebyggelse/behandling af osteoporose blandt postmenopausale kvinder. Effekten skyldes hæmning af knogleresorptionen (antiresorptiv), idet osteoklastaktiviteten og knogleomsætningen nedsættes, hvorved BMD øges (4). Af andre medikamenter til forebyggelse og behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder kan nævnes Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), hvor raloxifen er den mest benyttede. Det er i randomiserede, kontrollerede studier vist, at raloxifen kan reducere forekomsten af vertebrale frakturer hos postmenopausale kvinder, hvorimod der ikke er påvist effekt i forhold til perifere frakturer (5,6,7). Der foreligger ingen kliniske randomiserede interventionsstudier af raloxifen som osteoporoseprofylakse eller behandling til kvinder med POI. Genetisk disposition spiller en rolle for udviklingen af osteoporose i normalbefolkningen, men hvorvidt der er forskel på kvinder med og uden POI i forhold til risikoprofil for udvikling af osteoporose er ikke videnskabeligt undersøgt.

Begrænsninger:

Litteraturen om POI og osteoporose er meget sparsom. Der foreligger en del studier vedrørende kvinder med sekundær ovarieinsufficiens forårsaget af radikal cancerkirurgi eller kemoterapi. Disse patientpopulationer har en gennemsnitsalder > 40 år og har således ikke POI per definition. Der foreligger kun få studier om benigne årsager til ooforektomi og deraf følgende ovarieinsufficiens, og ligeledes kun få studier om spontan POF og osteoporoserisiko. Ingen studier har undersøgt kombinationsbehandling med hormonterapi og antiosteoporotiske farmaka.

Ooforektomi pga. benigne sygdomme og tab af knoglemasse:

Flere interventionsstudier har undersøgt, om østrogen-præparater og/eller ipriflavon kan forebygge osteoporose hos præmenopausale kvinder, der pga. benigne lidelser er blevet bilateralt ooforektoimerede. Desværre er studierne af varierende kvalitet, sjældent randomiserede og ofte små. Ét randomiseret studie viste dog en signifikant beskyttende effekt mod fald i BMD ved 0,6 mg CEE (conjugated equine estrogen) per os dagligt i 12 mdr. (16). Et andet studie fandt, at 0,625 mg CEE ikke havde nogen beskyttende effekt, men såfremt det blev administreret sammen med 600 mg ipriflavon i 48 uger, kunne faldet i BMD bremses (17). Studiepopulationerne i begge grupper var dog > 40 år. Resultaterne kunne tyde på at østrogendosis var i underkanten i disse studier.

Sekundær ovarieinsufficiens forårsaget af kemoterapi:

Flere randomiserede kontrollerede studier af høj kvalitet har vist, at bisfosfonatet zoledronsyre administreret som 4 mg i.v. hver 3.-6. måned kan bremse fald i BMD hos præmenopausale kvinder, der i forbindelse med adjuverende kemoterapi for brystcancer udvikler amenoré/går i menopausen (8,9,10,11,12). Andre typer bisfosfonater er også blevet undersøgt, uden fund af samme beskyttende effekt som zoledronsyre (13,14). Disse studier har dog alle omhandlet kvinder med en gennemsnitsalder > 40 år. Disse kvinder udgør desuden en patientgruppe, der grundet deres primære sygdom ikke er kandidater til systemisk hormonterapi.

Spontan POI og osteoporose:

Der findes ingen studier foretaget inden for de sidste 20 år, der klart har undersøgt hvordan osteoporose bedst kan forebygges og behandles hos kvinder med spontan POI.

Calcium- og D-vitamin-tilskud og knogleskanninger:

Der foreligger ikke studier, der specifikt undersøger behovet for calcium- og D-vitamin-tilskud til kvinder med POI. Dansk Knoglemedicinsk Selskab anbefaler at postmenopausale kvinder opnår et dagligt calciumindtag på 800 mg, enten via kost eller som tilskud, samt et dagligt D-vitamin indtag på 800 IE (sv.t. 20µg) (18). Regelmæssige knogleskanninger kan være med til at øge behandlingsadhærens, hvis resultaterne af mål af BMD forklares til patienterne, ledsaget af hvordan disse mål er relateret til risiko for fraktur (19).

Konklusion:

Grundet fravær af videnskabelige undersøgelser specifikt om POI (både spontan og induceret) i forhold til behandling/forebyggelse af osteoporose, må der henvises til studier af kvinder > 40 år med iatrogen ovarieinsufficiens samt resultater fra studier om forebyggelse og behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder. Der henvises til DSOG guideline ”Peri- og postmenopausal hormonterapi: Osteoporose” samt Dansk Knoglemedicinsk Selskabs vejledning for behandling af osteoporose blandt kvinder < 45 år med østrogenmangel (20).

Referencer:

1. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91:12-5.
2. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 2): 567-71.
3. Nozaki M, Inoue Y, Hashimoto K et al. Differential time-related effects of conjugated equine estrogen on bone metabolism in oophorectomized women. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:41-6.
4. www.promedicin.dk
5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifen: results from a 3-years randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-45.
6. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N. et al: IV. Meta-analysis of Raloxifen for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524-8.
7. Siris ES, Harris ST, Eastell R et al. Skeletal effects of raloxifen after 8 years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (9): 1514-24.

8. Shapiro CL, Halabi S, Hars V et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer* 2011; 47: 683-9.
9. Kim JE, Ahn JH, Jung KH. et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women with early breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a phase III trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-BR06-01). *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125:99-106.
10. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persists up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 559-66.
11. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4739-45.
12. Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840-9.
13. Hines SL, Mincey BA, Sloan JA. et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1047-53.
14. Vehmanen L, Saarto T, Risteli J et al. Short-term intermittent intravenous clodronate in the prevention of bone loss related to chemotherapy-induced ovarian failure. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 87: 181-8.
15. Winter-Stone KM, Dobek J, Nail LM et al. Impact + resistance training improves bone health and body composition in prematurely menopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24 (5): 1637-46.
16. Prior JC, Vigna YM, Wark JD et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1851-63.
17. Nozaki M, Hashimoto K, Inoue Y et al. Treatment of bone loss in oophorectomized women with a combination of ipriflavone and conjugated equine estrogen. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62: 69-75.
18. http://wp.dkms.dk/?page_id=1077
19. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int*. 2013; 1: 23-57.
20. http://wp.dkms.dk/?page_id=1079

POI og risiko for kardiovaskulære sygdomme

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato:

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: premature ovarian failure/insufficiency + cerebrovascular disease + treatment/hormone replacement therapy + premature ovarian insufficiency/surgically menopause + cerebrovascular disease + premature ovarian failure/insufficiency + cardiovascular disease

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder med POI har øget risiko for cerebrovaskulært infarkt	IIb
HRT til kvinder med POI nedsætter risikoen for cerebrovaskulært infarkt	IIb
Kvinder med POI har en øget risiko for iskæmisk hjertekarsygdom og øget kardiovaskulær mortalitet	IIb
HRT til kvinder med POI nedsætter formentligt risikoen for iskæmisk hjertekarsygdom	III

Kliniske rekommandationer	
HRT til kvinder med POI kan anvendes frem til forventet tidspunkt for naturlig menopause (ca. 50 år) for at nedsætte risikoen for cerebrovaskulært infarkt	B
HRT til kvinder med POI kan anvendes frem til forventet tidspunkt for naturlig menopause (ca. 50 år) for at nedsætte risikoen for iskæmisk hjertekarsygdom	C

Problemstilling:

Har kvinder med POI øget risiko for cerebrovaskulært infarkt?

Nedsætter HRT risikoen for cerebrovaskulært infarkt hos patienter med POI?

Baggrund:

Det er velkendt, at postmenopausal hormonbehandling (HT) er en risikofaktor for cerebrovaskulær sygdom (1-9). Nyere data tyder imidlertid på, at virkningerne af østrogen på udvikling af aterosklerose og øget risiko for hjerte-kar-sygdom afhænger af alder ved menopause, samt at virkningerne af østrogen er gavnlige snarere end skadelige ved yngre aldersgrupper (10-15). Flere store valide kohorte studier og et case-kontrol studie har undersøgt den øgede risiko for cerebrovaskulære sygdomme hos kvinder med POI (15-20). Studierne omhandler patientgrupper med spontan og kirurgisk induceret POI. Studierne viser en

signifikant øget risiko for cerebrovaskulær sygdom med HR mellem 1,44 og 2,03. Et enkelt kohortestudie har undersøgt om HRT til kvinder med kirurgisk induceret POI reducerer risiko for kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom. Undersøgelsen viste, at kvinder som fik foretaget bilateral ooforektomi før 45 års alderen, havde signifikant øget kardiovaskulær og cerebrovaskulær mortalitet sammenlignet med kontrolgruppen. Dog havde de kvinder som fik HRT signifikant lavere mortalitet sammenlignet med kvinder som ikke fik HRT ($p=0,01$). Man må dog være forbeholden overfor disse resultater, da der var tale om mindre populationer, og da det primære effektmål var kardiovaskulær sygdom som en enhed og ikke slagtilfælde (15).

**Har kvinder med POI øget mortalitet på baggrund af iskæmisk hjertesygdom?
Hvad er forklaringen på en eventuel øget risiko for iskæmisk hjertekarsygdom?
Kan HRT forebygge den eventuelt øgede risiko?**

I litteraturen findes ligeledes talrige studier, der belyser både øget risiko for hjertekarsygdom (21,22) og generelt øget kardiovaskulær mortalitet (23,24,25,26) blandt kvinder med POI og menopause før 40 år sammenlignet med kvinder med menopause omkring 50-53 år. De fleste af studierne er prospektive kohortestudier. Der foreligger en enkelt metaanalyse af ældre dato (22). RR for den øgede risiko for kardiovaskulær sygdom er rapporteret til at være fra 0,7 (0,5-1,2) til 8,5 (2,2-33,8). Metaanalysen (22) finder, at RR for hjertekarsygdom ved tidlig menopause sammenlignet med menopause ved 50+ år (kontrolleret for alder og rygning) er 1,38 (1,21-1,58). Mortalitetsraten øges generelt mest ved kirurgisk menopause sammenlignet med spontan POI. Dette er vist i flere studier: Rivera et al. (15) finder HR 1,44 (1,01-2,05, $p=0,04$) for kardiovaskulær mortalitet ved bilateral ooforektomi før 45 år. Desuden overraskende en HR på 0,82 (0,67-0,99, $p=0,04$) for unilateral ooforektomi, og 1,84 (1,27-2,68, $p=0,0001$) for bilateral ooforektomi og ingen hormonbehandling. Løkkegaard et al. (21) finder HR 8,7 (2,0-38,1) for iskæmisk hjertesygdom ved ooforektomi før 40 år sammenlignet med efter 45 år, og HR på 2,2 (1,0-4,9) ved spontan tidlig menopause. Denne patientgruppe er aldersmæssigt sammenlignelig med POI-patienterne. I metaanalysen var RR 4,55 (2,56-8,01) ved bilateral ooforektomi sammenlignet med menopause efter 50+ år. Den øgede risiko for kardiovaskulær sygdom og den øgede mortalitet som følge heraf, er kædet sammen med følger af østrogenmangel. Østrogenmangel har indvirkning på omfordeling af kropsfedt, blodtryk og glukosetolerans (27). Knauff et al. (28) finder signifikant højere niveau af triglycerid og lavere niveau af HDL ved POF. Katalantaridou et al. (29) har i et ikke randomiseret interventionstudie påvist vaskulær endothel dysfunktion ved POI sammenlignet med en kontrolgruppe. Efter 6 måneders cyklisk HRT i dosis 0,625 mg østrogen/5 mg progesteron normaliseredes parameteren i POI gruppen. I et andet studie (30) genfindes denne endotheldysfunktion, og derudover vises forstyrrelser i andre kardiovaskulære parametre. Der findes ingen langtidsstudier med klinisk end-points. Der foreligger ingen RCT for hormonbehandling ved POI. Der foreligger rigeligt med litteratur om postmenopausal hormonbehandling og kardiovaskulære lidelser - se separat guideline. Ved POI finder Rivera et al. (15) en ikke-signifikant beskyttende effekt af HRT efter ooforektomi (HR 0,65 (0,3-1,41), $p=0,28$) vs. en øget kardielt betinget mortalitet blandt de ubehandlede (HR 1,84 (1,27-2,68), $p=0,0001$). Tilsvarende finder Løkkegaard et al. (21) behandlingseffekt ved ooforektomi med en RR 16,2 (6,7-38,9) for iskæmisk hjertesygdom blandt "never users" vs. RR 5,5 (2,4-12,2) blandt "ever users". I studiet er case antallet lavt, og der findes ingen forskel i behandlingseffekt ved POI uden kirurgisk årsag.

Referencer:

1. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M. et al: Effects of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84
2. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a metaanalyses. *BMJ* 2005; 330: 342
3. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol* 2005; 4: 743-51
4. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC. et al: Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425-34
5. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006; 113: 5-14
6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-6
7. Sare GM, Gray LJ, Beth PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2031-41
8. Lee Js, Yaffe K, Lui LY. et al: Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women. *Arch Neurol* 2010; 67: 195-201
9. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55
10. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19
11. Hsia J, Langer RD, Manson JE. et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65
12. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE. et al: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602
13. Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart. *N Engl J Med* 2007; 356: 2639-2641
14. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE. et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77
15. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ. et al: Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23

16. Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, Kayaba K, Gotoh T, Kajii E. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause* 2010; 17: 506-10
17. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al: Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1027-37
18. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: The Framingham Heart Study. *Stroke* 2009; 40: 1044-1049
19. de Lecinana MA, Egido JA, Fernández C. et al: Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007; 68: 33-38
20. Cui R, Iso H, Toyoushima H. et al: Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *Journal of epidemiology/Japan Epidemiological Association* 2006; 16: 177-84
21. Løkkegaard E, Javanovic Z, Heitmann et. al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53:226-233
22. Atsma F, Bartelink M-L EL, Grobbee DE et. al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13(2):265-279
23. Jakobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at Natural Menopause and Total Mortality and Mortality from Ischemic Heart Disease: The Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(4): 303-307
24. Jakobsen BK, Nilssen S, Heuch I et. al. Does Age at natural Menopause Affect Mortality from Ischemic Heart Disease? *J Clin Epidemiol* 1997; 50(4):475-479
25. van der Schouw Y, van der Graaf Y, Steyerberg EW. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714-718
26. de Kleijn M, van der Schouw YT, Verbeek A. Endogenous Estrogen Exposure and Cardiovascular Mortality Risk in Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol* 2002;155:339-45
27. Roscano GM, Vitale C, Marazzi G. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007; 10(Suppl 1):19-24
28. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ et al. Lipid profile of woman with Premature Ovarian Failure. *Menopause* 2008 (15): 919-923

29. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E et al. Impaired Endothelial Function in Young Women with Premature Ovarian Failure: Normalization with Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2004; 89(8):3907–3913
30. Yourgun H, Tokgözoğlu, Canpolat et. al. The cardiovascular effects of premature ovarian failure. *Int J Cardiol* 2012; Oct 13. pii: S0167-5273(12)01318-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.197. [Epub ahead of print]

POI og risiko for mamma- og endometrie-cancer

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 15.03.2013

Systematisk søgning på PubMed. POF, breast cancer, endometrial cancer, HRT

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kombinationsbehandling med østrogen og gestagen til kvinder med POI øger ikke risiko for mamma- og endometrie-cancer	IV
Kliniske rekommandationer	
Kvinder med POI anbefales HRT med østrogen og gestagen frem til alder for naturlig menopause (ca. 50 år)	√
Der er ikke indikation for bryst (mammografi) – og endometriescreening af kvinder med POI i forhold til HRT	√

Problemstilling: Risiko for mamma- og endometrie-cancer hos kvinder med POI ved brug af HRT?

Generelt findes ingen studier af POI med fokus på risiko for mamma- og endometrie-cancer ved HRT. Ovenstående anbefaling omhandler ikke kvinder med kemoterapiinduceret POI efter behandling for mammacancer. For disse patienter gælder særlige anbefalinger, der ligger uden for nærværende guideline (der henvises til guidelines fra DBCG).

Risiko for mammacancer

Women's Health Initiative (WHI) studiet fra 2002 viste øget risiko for brystkræft ved brug af HT¹. I studiet indgik dog udelukkende postmenopausale kvinder > 50 år, og resultaterne kan derfor ikke overføres til POI, hvor HRT er substitution med hormoner, der naturligt ville have været til stede i kroppen, såfremt kvinden ikke havde haft POI. Ud fra en teoretisk betragtning burde kvinder med POI, der substitueres med naturlige østrogener og gestagen i cyklisk regime svarende til fysiologisk niveau, ikke have højere risiko for brystkræft end raske menstruerende kvinder med normal ovariefunktion og normal østrogenproduktion. Et studie fra Danmark fra 2005 viste, at kvinder i alderen 40-50 år ikke havde øget risiko for brystcancer ved brug af HRT². Samme studie genfandt en øget risiko for brystkræft ved brug af HT efter 50 års alderen. Talrige reviews konkluderer på den baggrund, at der ikke er øget risiko for brystkræft ved brug af HRT op til alder for naturlig menopause³⁻⁵ (IV).

For den specielle gruppe af kvinder, der tidligere har haft brystkræft gælder det, at der fortsat mangler studier, der undersøger, om HRT øger risikoen for recidiv, hvorfor man generelt fraråder HRT til denne gruppe af kvinder⁶.

Kvinder med familiær disposition til mamma- og ovarie cancer (BRCA gener), som vælger ooforektomi før 40-års alderen, anbefales HRT for at undgå klimakterielle gener og for at forebygge osteoporose og hjerte-kar sygdomme. Studier har vist at risikoen for mammacancer hos kvinder med BRCA gener nedsættes ved bilateral ooforektomi, men at denne risiko ikke øges tilsvarende med efterfølgende substitution med naturligt østrogen i fysiologiske doser.

Man kan overveje at tilbyde samtidig hysterektomi for at kunne substituere med østrogen alene og dermed undgå gestagen påvirkningen af mammavævet. Der savnes dog evidens og retningslinier på dette område (se også DBCG guidelines).

Risiko for endometriecancer

Behandling med østrogen alene uden gestagen medfører en vedvarende proliferation af endometriet, hvilket øger risikoen for genetiske ændringer i celledelingerne og dermed risikoen for endometriehyperplasi og -cancer. Ved kombinationsbehandling med gestagen i cyklisk regime opnås sekretorisk endometrium og efterfølgende en afstødning af endometriet (withdrawal bleeding), hvorved den vedvarende proliferation af endometriet forhindres. Der er studier, der har vist, at kombinationsbehandling med østrogen og gestagen til postmenopausale kvinder nedsætter risikoen for endometriecancer⁸. Der er således indirekte evidens for, at kombinationsbehandling med østrogen og gestagen til kvinder med POI ikke øger risikoen for endometriecancer (IV).

Lokal vaginal østrogenbehandling øger ikke risikoen for endometriecancer hos postmenopausale kvinder⁷. Der er således indirekte evidens for, at lokal behandling med østrogen ikke øger risikoen for endometriecancer hos kvinder med POI.

Referencer:

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-33
2. Ewertz M, Mellemkjaer L, Poulsen AH et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92 (7): 1293-7
3. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37 (1): 35-42
4. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 2010; 16 (1): 38-41
5. Vojovic S, Brincat M, Erel T et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67 (1): 91-93
6. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. *Breast Cancer Treatment* 2013.
7. Daayana S, Holland CM. Hormone replacement therapy and the endometrium. *Menopause Int* 2009; 15 (3): 134-138
8. Phipps AI, Doherty JA, Voigt LF, et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (12): 1639-1646.

POI og livskvalitet

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 1/3-13

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiency, POF, POI, surgical menopause, premature menopause krydset med quality of life.

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder med idiopatisk POI oplever en række fysiske og psykiske symptomer samt bekymringer med afledt påvirkning af livskvaliteten	III
Hos kvinder med alle typer POI ses påvirket livskvalitet	IV
Information, rådgivning, forberedelse, opfølgning og eksperthjælp er et ønske fra kvindernes side og kan mindske påvirkningen af livskvaliteten	IV
Nogle kvinder med POI angiver at have stor gavn af behandling med HRT hvad angår livskvalitet	IV

Kliniske rekommandationer	
Optag grundig anamnese og giv information om tilstanden. Giv grundig information inden BSO, kemoterapi mv.	D
Aftal opfølgning og henvis til psykolog, sexolog, parterapeut, samtalerapi, støttegrupper, psykiater mv. ved behov.	D
Kvinder med POI bør anbefales HRT for at forebygge påvirket livskvaliteten	D

Problemstilling: oplever kvinder med POF en påvirkning af deres livskvalitet?

Vi fandt kun en undersøgelse af livskvalitet som primære end-point af kvinder med POI. I denne spørgeskemaundersøgelse (af spontan POI) var der ingen påvirkning af selvangivet livskvalitet, tilfredshed med helbred og sociale og miljømæssige forhold ift. kontroller uden POI, men dog en signifikant lavere score på parametre vedrørende fysisk og psykisk helbred (1). En anden undersøgelse udført på kvinder med spontan POI viste, at disse kvinder scorede dårligere ift. depression, stress, selvtillid, tilfredshed med livet og seksuel funktion end relevante kontrolgrupper (2). To undersøgelser på samme kohorte inkluderede både spontan og induceret POI. Her fandt man hhv. forringet generelt helbred, mentalt velbefindende og tilfredshed med seksualliv, som medførte nedsat livskvalitet (3), lav helbredsrelateret livskvalitet og psykosocial funktion (4).

Konklusivt fandt vi således kun et studie med livskvalitet som primære end-point, men flere studier som undersøgte andre parametre med afledt påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet.

Hvad kan man gøre for at bedre livskvaliteten?

Årsagerne til den nedsatte livskvalitet er mange, forskellige og komplekse. Det er derfor vigtigt med en grundig anamnese med fokus på ætiologi, symptomer, bekymringer, ønsker mm. for at kunne iværksætte korrekt og individualiseret behandling (3). Kvinderne efterspørger generelt mere information, forberedelse på efterforløb, opfølgning og henvisning til andre ressourcepersoner (1). I en interviewundersøgelse angav kvinderne, at de i mange tilfælde ikke var forberedt på at få diagnosen, at lægen ikke fortalte det på en god måde (f.eks. i telefonen), havde for lidt tid og manglende viden. Langt størstedelen fortalte, at information, professionel hjælp og møde med andre kvinder med POI hjælper. De fleste blev informeret om infertilitet og østrogenmangel, mens en del ikke blev informeret om andre helbredssekvenser, ikke fik lavet en plan for håndtering eller ikke blev henvist til relevante specialister (5). Patientorienterede internetsider anbefales som informationskilde (5,6). En undersøgelse lavet på baggrund af indlæg fra et internetforum viste, at nogle af kvinderne var glade for HRT og brugte termer som: ”normal igen”, ”tilbage til gamle selv” og ”ny” om effekten af HRT. Dog havde kvinderne bekymringer om bivirkninger (7).

Korrektion for kvinder med POI som følge af cancer ændrer ikke ved konklusionerne omkring evidens og rekommandationer. Denne gruppe medtaget i følgende referencer: (3,4,6,7).

Referencer:

1. Benettei-Pinto CL, De Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (9): 645-649
2. Liao KLM, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2000;21:167-174
3. Singer D, Mann E, Hunter MS et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428-437
4. Mann E, Singer D, Pitkin J et al. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481-489
5. Groff AA, Covington SN, Halverson LR et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005; 83 (6): 1734-41.
6. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 2010;16:38-41.
7. Halliday L, Boughton M. Premature menopause: Exploring the experience through online communication. *Nurs Health Sci* 2009; 11 (1): 17-22

POI og sexologi

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 1/3-13

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiens, POF, POI, surgical menopause, premature menopause krydset med sexual dysfunction.

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder med POI har øget risiko for seksuel dysfunktion	III
De fleste kvinder med POI efterlyser mere information, opfølgning og henvisning til andre ressourcepersoner	IV
Kvinder med kirurgisk POI i behandling med HRT har færre gener i deres seksualliv og HRT er en af de foretrukne behandlinger ved problemer med seksuallivet	IV

Kliniske rekommandationer	
Giv information om tilstanden. Giv grundig information inden ooforektomi.	D
Aftal opfølgning og henvis til psykolog, sexolog, parterapeut, samtaleterapi mv. ved behov.	D
Kvinder med POI bør anbefales HRT med henblik på forebyggelse og behandling af seksuel dysfunktion.	D

Problemstilling: Oplever kvinder med POI en påvirkning af deres seksualliv?

I en spørgeskemaundersøgelse fandt man, at kvinder med spontan POI havde en højere prævalens af generel seksuel dysfunktion end kontroller. Opdelt i mindre domæner havde kvinder med POI mindre ophidselse, lubrikation, orgasme og tilfredshed samt dyspareuni (1). To andre undersøgelser af kvinder med spontan POI undersøgte andre parametre for seksuel funktion. Her fandt man, at kvinder med POI havde færre seksuelle fantasier, masturberede sjældnere, oplevede nedsat ophidselse og lubrikation og havde mere dyspareuni end kontroller (2). I et andet studie fandt man, at kvinder med POI havde lavere seksuelt selvværd, selvsikkerhed og tilfredshed samt højere niveau af seksuel angst og depression (3). Kvinder med POI var generelt mindre tilfredse med deres sexliv end kontroller (2,3). Et studie undersøgte påvirkningen af seksuallivet både for kvinder med POI generelt og for tre undergrupper: spontan, kirurgisk og kemisk induceret POI. Her fandt man, at kvinder med alle

typer POI generelt havde nedsat seksuel funktion, negativt påvirket seksuel lydhørhed og libido samt mere dyspareuni end kontroller uden POI (4,5).

Hvad kan man gøre for at afhjælpe den seksuelle dysfunktion?

Særligt kvinder med spontan POI angiver manglende information. Aktuelt er de primære informationskilder: internet, gynækolog, egen læge og endokrinolog. For kvinder med kirurgisk POI er gynækologen første kilde, men ved spontan POI er det internettet. Kvinderne i studiet efterlyser mere støtte, længere konsultationstider og mere opmuntring til at stille spørgsmål (4). I reviewet anbefales henvisning til andre ressourcepersoner vurderet ud fra anamnese: gynækolog, psykolog, sexterapeut/sexolog, parterapeut, fysioterapi, psykoterapeut, psykiater, urolog. Herudover er forslag til medicinsk behandling: HRT, lokal østrogen, tibolone, androgen, bupropion, men alle disse præparater er testet på kvinder > 40 år eller ukendt aldersgruppe (4). Kvinder med kirurgisk POI var mindst påvirkede og fik hyppigere behandling. Over 75 % af sidstnævnte gruppe benyttede HRT, hvilket kan indikere en positiv effekt. Blandt kvinderne i undersøgelsen var livsstilsændringer, HRT, reduktion af stress og mere uddannelse de foretrukne behandlinger (4).

Korrektion for kvinder med POI som følge af cancer ændrer ikke ved konklusioner omkring evidens og rekommandationer. Denne gruppe medtaget i følgende referencer: (4,5). Behandling af POI som følge af cancer er udenfor denne guidelines rammer.

Referencer:

1. De Almeida DMB, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011; 18 (3): 262-266
2. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008; 15 (1): 23-31
3. Liao KLM, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2000;21:167-174
4. Deeks AA, Gibson-Helms M, Teede H et al. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011; 14: 565-72
5. Singer D, Mann E, Hunter MS et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011; 14: 428-37

POI og CNS

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato:

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: premature ovarian failure/insufficiens, POF, POI, surgical menopause samt premature menopause krydset med dementia, alzheimer, parkinson, cognitive.

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder med kirurgisk induceret POI har øget risiko for kognitiv hæmning og demens inkl. senilitet, alzheimer og early-onset demens	IIb
Kvinder med idiopatisk POI substitueret med HRT præsterer kognitivt på niveau med kvinder uden POI	IV
Hos kvinder med Turner syndrom er påvist kognitiv hæmning. Der er fundet mulig effekt på verbal og nonverbal hukommelse med HRT.	Ib
Et studie viser, at der er øget risiko for parkinsonisme hos kvinder med kirurgisk induceret POI	IIb

Kliniske rekommandationer	
HRT anbefales kvinder med POI for at modvirke risiko for kognitiv hæmning og udvikling af demens	D

Er der øget risiko for kognitiv hæmning og udvikling af demens inkl. alzheimer og senilitet ved POI?

To kohorte studier (et dansk og et amerikansk) viste, at der er større risiko for kognitiv hæmning og demens efter ooforektomi - både unilateral og bilateral - hos kvinder < 40 år (1). Det amerikanske studie viste øget risiko for demens (inkl. senilitet og alzheimer) og kognitiv hæmning hos kvinder ooforektoimerede < 38 år (CI 1.86-4.48). Langt de fleste var samtidigt hysterektomerede (2,3). Det danske studie viste øget risiko for tidlig debut af demens (inkl. alzheimer, vaskulær demens, frontotemporal demens og demens u spec.) før 50 år hos kvinder hysterektomerede +/- uni-/bilateral ooforektomi i 30-39 års alderen (CI 1.28-2.43). Det menes, at hysterektomi påvirker blodforsyningen til ovarierne, og derved kan give POI uafhængigt af ooforektomi (4). Kvinder i kemoterapi behandling ifm. mammacancer oplever kognitiv hæmning. Det kan ikke skelnes, om dette skyldes kemoterapien eller den følgende kemiske menopause (5). Piger/kvinder med Turner syndrom er kendt at have en anderledes karakteristisk neurokognitiv profil (6), og udgør derfor en særskilt undergruppe af POI.

Kan man gøre noget for at modvirke den øgede risiko?

I dyreforsøg er østrogen vist at have positiv effekt på cellulære mekanismer omkring hukommelse (2). Et studie sammenlignede kvinder med Turner syndrom, kvinder med spontan POI og kvinder med normal ovariefunktion. Studiet viste, at kvinder med POI er på kognitivt niveau med normale kvinder uden POI, hvis de får HRT, mens kvinder med Turner syndrom, trods HRT, har signifikant lavere score på en del kognitive parametre. Der var i dette studie dog ingen ubehandlede kontroller (6). Tidligere studier af kvinder med Turner syndrom har vist, at nogle, men ikke alle, parametre bedres med HRT. Den manglende effekt af HRT er tillagt selve syndromet (6,7).

Er der øget risiko for Parkinsonisme/parkinsons sygdom ved POI?

I et af de tidligere nævnte kohorter fandt man øget risiko for parkinsonisme ved uni- og bilateral ooforektomi - oftest sammen med hysterektomi - udført før 38 års alderen (CI 1.28-6.35) (2,8).

Hvad kan vi gøre for at modvirke denne øgede risiko?

Der er ikke fundet studier, der har undersøgt dette.

Der er ikke i den fundne litteratur korrigeret for rygning som mulig confounder.

Referencer:

1. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT et al. Hysterectomy, Oophorectomy, Estrogen, and the Risk of Dementia. *Neurodegener Dis* 2012; 10: 175-8
2. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69(11):1074-83
3. Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM. The Long-Term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 257-260
4. Phung TKT, Waltoft BL, Laursen TM et al. Hysterectomy, Oophorectomy and Risk of Dementia: A Nationwide Historical Cohort Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 43-50
5. Vearncombe KJ, Pachana NA. Is cognitive functioning detrimentally affected after early induced menopause? *Menopause* 2009; 16 (1): 1888-98
6. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H et al. The effect of genetic differences and ovarian failure: Intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (4): 1817-22
7. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P et al. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. *Neurology* 2000; 54 (1): 164-70
8. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of Parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008; 70 (3): 200-9

POI og fertilitet

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato:

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiency + fertility/infertility, premature ovarian failure/insufficiency + ovulation, premature ovarian failure/insufficiency + pregnancy/abortion/assisted reproduction/IUI/IVF/ICSI

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder med POI kan have svingende ovariefunktion og op til 11-46 % ovulerer spontant, afhængig af årsag til POI	III
Kvinder med POI har 5-10 % chance for spontan graviditet	III
Kvinder med POI og en resterende ovariefunktion kan opnå graviditet ved ovulationsinduktion og planlagt samleje/IUI.	IIa
Kvinder med POI opnår den højeste graviditetschance med donoræg	IIb
Der er opnået graviditet hos kvinder, som har fået re-implanteret kryopræservede ovarievæv, udhentet forud for kemoterapi	III
Hos kvinder som planlagt skal i behandling med kemoterapi der forventes at medføre POI, er det muligt at stimulere ovarierne og foretage oocyt vitrifikation eller IVF forud for behandlingen	IIa

Kliniske rekommandationer	
Ved graviditetsønske hos kvinder med POI og mistanke om intermitterende ovariefunktion, kan ovulationsinduktion og planlagt samleje eller IUI være en mulighed	B
Kvinder med POI som ønsker graviditet anbefales behandling med donoræg frem for IVF	B
Kvinder med POI grundet behandling med kemoterapi, kan tilbydes kryopræserving af ovarievæv, oocyt vitrifikation eller nedfrysning af embryoner forud for behandlingen, hvis den kliniske situation tillader det	B

Infertilitet er et stort problem for kvinder, der har fået konstateret POI. Dog er et forhøjet FSH og et lavt AMH niveau ikke ensbetydende med en irreversibel ovarie insufficiens [1]. To prospektive kohorte studier fulgte hhv. 65 og 86 kvinder med POI ugentligt med østradiol,

progesteron og ultralydsskanning i gennemsnitligt 4 måneder [2, 3]. De fandt en svingende ovariefunktion og ovulation hos 11-46 % af kvinderne, samt en spontan graviditetsrate på 5-10 %. Hos kvinder med POI og en resterende ovarie funktion, kan ovulationsinduktion med planlagt samleje eller intrauterin insemination (IUI) være en mulighed [4]. Kvinder med POI har dårlige resultater ved IVF og ICSI. Et retrospektivt kohorte studie fulgte 164 kvinder, der blev betegnet som ”poor responders” og gennemgik 469 IVF cycli. Fødselsraten per stimulationscyclus var kun 2.6 % versus 8.9 % hos kvinder uden POI [5]. Kvinder med POI opnår den højeste graviditetsrate med donoræg [6]. Et prospektivt studie fulgte 353 kvinder med POI, der modtog ægdonation, og man fandt en graviditetsrate på 28-30 % efter IVF [7]. Et andet studie beretter om graviditetschance på 40-50 % per stimulationscyclus [4].

De seneste år har budt på fremskridt indenfor kryopræserving af ovarievæv og oocytter. Det har givet håb om bevaring af fertiliteten hos kvinder, der har fået POI i forbindelse med kræftbehandling. Selvom interessen for kryopræserving af ovarievæv forud for kræftbehandling er i hastig vækst, har autotransplantation af ovarievæv kun resulteret i 15 fødsler verden over [8, 9]. Oocyt vitrification har vist sig at kunne give levedygtige graviditeter [10]. Ligeledes kan IVF også foretages inden kræftbehandlingen. En lovændring fra 1/10 2012 har gjort det muligt at opbevare oocytter og embryoner i 5 år ift tidligere 2 år (www.fertilitetsselskab.dk). Dog udsættes kræftbehandlingen ofte i 4-8 uger pga den forudgående stimulation af oocytterne, så det er altid en individuel afgørelse om udsættelse af kræftbehandlingen er forsvarlig [10, 11]. Et ikke-randomiseret prospektivt studie publiceret i 2013 blandt 84 unge kemo-terapibehandlede kvinder med leukæmi/lymfom fandt at samtidig behandling med GnRH reducerede forekomsten af POI fra 82 % blandt de ikke behandlede til 33 % blandt de behandlede. Fundet var kun signifikant for kvinder med lymfom [12].

Graviditet hos kvinder, der har modtaget helkropsbestråling er kun sparsomt beskrevet i litteraturen. Graviditeter hos denne POI patientgruppe bør undgås pga. uterus ofte er skadet pga. bestrålingen med deraf følgende risiko for alvorlige graviditetskomplikationer [13].

Referencer:

1. Bidet M, Bachelot A, Touraine P: Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2008; 20 (4): 416-20
2. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ: Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994, 79(5):1470-1475
3. Kreiner D, Droesch K, Navot D, Scott R, Rosenwaks Z: Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology* 1988, 72(6):926-928.
4. Maclaran K, Panay N: Premature ovarian failure. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* 2011, 37(1):35-42
5. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, Camus M, Devroey P, Tournaye H: Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor

- ovarian response according to the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012, 27(12):3481-3486.
6. Vujovic S: Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause international* 2009, 15(2):72-75.
 7. Oyesanya OA, Olufowobi O, Ross W, Sharif K, Afnan M: Prognosis of oocyte donation cycles: a prospective comparison of the in vitro fertilization-embryo transfer cycles of recipients who used shared oocytes versus those who used altruistic donors. *Fertility and sterility* 2009, 92(3):930-936.
 8. Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT: Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Future oncology (London, England)* 2012, 8(5):595-608.
 9. De Vos M, Devroey P, Fauser BC: Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010, 376(9744):911-921.
 10. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohi J, Pellicer A: Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertility and sterility* 2013, 99(6):1485-1495.
 11. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and sterility* 2013, 99(1):37-43.
 12. BlumenfeldZ, Patel B, Leiba R, Zuckerman T. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2012; 98 (5): 1266-70
 13. Wang WS, Tzeng CH, Hsieh RK, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM: Successful pregnancy following very high-dose total body irradiation (1575 cGy) and bone marrow transplantation in a woman with acute myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation* 1998, 21(4):415-417.

Substitution med testosteron

Litteratur søgningsmetode:

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiency, menopause, testostosterone, androgen, supplement, treatment, replacement. Søgningen afsluttet i april 2013.

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Kvinder med POI har signifikant lavere testosteron niveauer end kvinder med naturlig menopause.	II
Testosteron substitution har positiv effekt på seksuel dysfunktion hos kvinder med kirurgisk induceret POI.	Ia
Testosteron substitution medfører bivirkninger i form af fald i HDL kolesterol. Dette ses mest markant ved oral behandling.	Ia
Testosteron substitution medfører risiko for androgene bivirkninger i form af uønsket hårvækst og akne.	Ia
Kliniske rekommandationer	
Substitution med testosteron i lave doser er indiceret til kvinder med seksuel dysfunktion efter kirurgisk menopause. I Danmark er der imidlertid ikke indregistreret testosteron præparater til kvinder på denne indikation. Testosteron substitution til kvinder med POI må således anses for at være en behandling på ekspert niveau.	√

Problemstilling: Har testosteron en plads i behandlingen af kvinder med POI?

Det har kun været muligt at finde artikler, hvor effekten af testosteron substitution er undersøgt til kvinder med kirurgisk induceret menopause og til kvinder efter naturlig, spontan menopause. Evidensen for testosteron substitution til kvinder med POI er således sparsom/ikke eksisterende.

I en meta-analyse fra 2012 har man vist, at kvinder med POI, såvel spontant som iatrogen opstået, har signifikant lavere testosteron niveau, sammenlignet med kvinder som har gennemgået naturlig menopause (1). Et multicenter RCT fra 2005 undersøgte 6 måneders substitution med transdermal testosteron (plaster) i en dosis på 300 mikrogram/dag efter bilateral salpingo-ooforektomi samt hysterektomi (gennemsnitsalder 49 år) (2). Man fandt en signifikant bedre effekt på seksuel aktivitet, lyst og bekymring sammenlignet med placebo (2). I et ikke-blindet studie fra 2011 undersøgte man langtidseffekten af testosteron substitution på

en tilsvarende patientgruppe (3). Det drejede sig om patienter, som alle havde deltaget i to studier med et lignende set-up som ovennævnte. Efter det første studies udløb efter 6 måneder, blev de kvinder, som var forblevet i studiet, tilbudt videre behandling med testosteron plaster 300 mikrogram/dag. Der blev inkluderet 967 kvinder (gennemsnitsalder 49 år). Ved studiets afslutning efter fire år, var der kun 80 kvinder (gennemsnitsalder 50 år) tilbage, som havde gennemført behandlingen i hele studiets længde. Den hyppigste årsag til patient dropout var frivilligt ophør med behandlingen (19 %). Næsthypigst var bivirkninger (15 %), og af disse var lokal irritation svarende til applikationssted den hyppigste. Man fandt i løbet af studiet ingen ændring i hyppigheden eller alvoren af androgenrelaterede bivirkninger såsom uønsket hårvækst, akne, alopeci eller stemmeændring (3). I et studie fra 2005 sammenlignede man effekten af testosteron plaster med forskellig styrke indbyrdes og overfor placebo (gennemsnitsalder 48 år). Måleparametre var seksuel aktivitet og lyst samt orgasmer. Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt af 150 mikrogram/dag sammenlignet med placebo. Studiet viste endvidere, at der ikke var signifikant forskel mellem 300 mikrogram/dag og 450 mikrogram/dag. Dog var effekten af disse to doser signifikant forskellig fra placebo. Andelen af patienter som angav bivirkninger til den givne behandling var ens i alle fire behandlingsgrupper, og antallet af kvinder som forlod studiet var ligeledes ensartet fordelt i de fire grupper (4). I et Cochrane review fra 2010 vurderede man evidensen for testosteron substitution af peri- og postmenopausale kvinder i tillæg til deres eventuelle hormonbehandling (5). Dette review indeholdt data fra 31 studier med i alt 4445 kvinder. Man fandt signifikant positiv effekt på alle seksuelle parametre ved testosteron substitution. Der var endvidere et signifikant fald i personlig bekymring hos gruppen der fik testosteron substitution (SMD -8.13, 95 % CI 1-0.59 - 5.67). Hos testosteron substituerede fandt man øget forekomst af bivirkninger i form af uønsket hårvækst (Peto OR 1.52, 95 % CI 1.07 to 2.17) og akne (Peto OR 1.52, 95 % CI 1.07 to 2.14). Ved testosteron substitution, så man et signifikant fald i HDL kolesterol, mest markant ved oral behandling. Man fandt ikke evidens for, at testosteron har signifikant effekt på alment velbefindende, uforklaret træthed, knoglestatus, kropssammensætning, menopause symptomer, kognition eller aggression (5). Ovenstående har i flere vejledninger til behandling af kvinder med POF medført, at man anbefaler at supplere HRT behandlingen med testosteron, hvis kvinden oplever seksuel dysfunktion som følge af en tilstand med lavt androgen niveau på trods af tilstrækkelig HRT behandling. Generelt anbefales en transdermal administrationsvej, enten ved plaster eller gel (6,7,8)

Referencer:

1. Janse F et al. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Repro Update* 2012; 18 (4): 405-419
2. Simon J et al. Testosterone Patch Increases Sexual Activity and Desire in Surgically Menopausal Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226 –5233
3. Nachtigall L et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endo* 2011; 27 (1): 39-48

4. Braunstein GD et al. Safety and Efficacy of a Testosterone Patch for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Surgically Menopausal Women. *Arch Intern Med.* 2005;165:1582-1589
5. Somboonporn W et al. Testosterone for peri and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004509. DOI: 10.1002/14651858.CD004509.pub2.
6. Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clin Endo* 2012; 77: 182-186
7. Maclaren K, Panay N. Premature ovarian failure, *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 35-42
8. Vujovic S et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67: 91-93
9. Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92:1293-7.

Behandlingsvejledning - sammenfattende

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: April 2013

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiency, management, monitoring, treatment

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Der foreligger ingen sammenlignende studier vedrørende HRT regimer eller administrationsformer hos kvinder med POI. Anbefalinger vedrørende HRT regimer og administrationsformer er derfor baseret på evidens fra studier af peri- og postmenopausale kvinder > 40 år samt "best clinical practice".	
Kliniske rekommandationer	
Behandlingen bør initieres på specialistniveau	√
Der substitueres med naturligt østrogen (østradiol) til fysiologisk niveau	√
Ved intakt uterus suppleres østrogensubstitution med gestagen for at forebygge hyperplasi og malign transformation af endometriet.	II
Et cyklisk regime er at foretrække frem for et kontinuerligt kombineret østrogen-gestagen regime	√
Transdermal østradiol er at foretrække frem for peroral behandling	√
Patientens tilfredshed og compliance er dog afgørende ved valg af regime og administrationsform	√
Patienten bør informeres grundigt om indikationer og potentielle risici og bivirkninger	√
Patienten informeres om, at HRT ikke forhindrer muligheden for spontan graviditet	√
Patienten anbefales HRT indtil alder for naturlig menopause	√

Kvinder bør tilbydes måling af BMD hvert 3.-5. år, hvis de er i HRT behandling og årligt, hvis de ikke er HRT behandling	√
--	---

Problemstilling: hvorledes skal kvinder med POI behandles og monitoreres?

Substitution med kvindelige kønshormoner (HRT, hormone replacement therapy) er indiceret til kvinder med POI som erstatning for den insufficiante eller helt manglende hormonproduktion i ovarierne, med henblik på at forebygge tilstande som accentueres af østrogenmangel såsom osteoporose, kardiovaskulære lidelser, seksuel dysfunktion, kognitiv dysfunktion og påvirket livskvalitet. Der findes endnu kun ganske begrænset forskning vedrørende det optimale HRT regime til behandling af kvinder med POI. Derimod findes der en del studier om doser, regimer og administrationsformer til HT behandling af kvinder med østrogenmangelsymptomer, som er gået i naturlig menopause efter 45-års alderen. Som konsekvens af den manglende evidens må anbefalinger vedrørende HRT til kvinder med POI nødvendigvis baseres på disse studier af de lidt ældre kvinder samt teoretisk viden om fysiologi og endokrinologi og endelig på "best clinical practice".

I EMAS' position statement fra 2010 anbefaler man, at behandlingen af kvinder med POI varetages på specialistaniveau (1). Andre anbefaler, at behandlingen varetages af et multidisciplinært team af sygeplejersker og læger fra forskellige specialer (2).

I flere af de nyere ekspert-reviews anføres det, at det pga. manglende evidens blot må anses passende at substituere den nedsatte eller manglende hormonproduktion fysiologisk, hvilket i praksis vil sige et cyklisk regime med naturligt østrogen (østradiol) i fysiologisk dosis (2,3).

Dosis: Yngre kvinder med POI, som får HRT primært som forebyggelse af østrogenmangel tilstande, har behov for østradiol i højere dosis end de lidt ældre kvinder som får HT med henblik på lindring af klimakterielle gener (2,3). Dosis ved substitution med østradiol i fysiologisk niveau bestemmes i praksis bedst ved blodprøvetagning. Serumniveauet af østradiol svinger i løbet af den naturlige cyklus, men ligger i gennemsnit på 0,3-0,4 nmol/l. Ved substitution med østradiol i fysiologisk dosis vil man desuden se et signifikant fald i FSH og LH.

Regimer: Substitution med østradiol bør hos kvinder med intakt uterus altid suppleres med gestagen for at forhindre vedvarende proliferation og hyperplasi af endometriet med øget risiko for malign neoplas. Studier af kvinder >50 år har påvist en øget risiko for mammacancer i et kontinuerligt kombineret østrogen-gestagen regime sammenlignet med kvinder som får HT i et regime med østrogen kombineret med cyklisk gestagen. Hos kvinder med ønske om graviditet ved ægdonation vil det cykliske regime med et aktivt endometrium med regelmæssig proliferation og afstødning teoretisk set være mere hensigtsmæssigt. Et cyklisk regime vil derfor af flere grunde være at foretrække. Ved ønske om blødningsfrihed vil cyklisk gestagen kunne erstattes af en intrauterin gestagenspiral, som stadig vil forhindre hyperplasi af endometriet, men som ikke vil medføre en regelmæssig withdrawal bleeding. Hvis kvinden ikke har en livmoder, kan hun nøjes med østrogen substitution alene, hvilket også medfører den mindste mammae påvirkning.

Administrationsformer: Transdermal behandling har den fordel at man undgår first-pass metabolismen i leveren, hvilket betyder en højere serumkoncentration af cirkulerende østradiol ved en lavere behandlingsdosis og færre østradiolmetabolitter. Alt andet lige vil dette være en mere fysiologisk måde at substituere på. Det er dog uvist hvilken klinisk betydning det har.

Transdermal behandling er at foretrække hos kvinder med påvirket leverfunktion, hos rygere, hos kvinder med migræne og hos kvinder med risikofaktorer for venøs tromboemboli (3).

Compliance: Ved valg af regimer og administrationsformer er den individuelle rådgivning af stor betydning. Hvis patienten ikke følger det anbefalede regime, vil formålet med behandlingen ikke være opfyldt. Helt unge kvinder vil måske foretrække en cyklisk tablet behandling, hvor pakken til forveksling ligner p-piller for at undgå nysgerrige spørgsmål. Andre kvinder foretrækker plaster som kun skal skiftes to gange om ugen eller gel som ikke kan ses på huden. Studier har vist, at op til 1/3 af kvinder med POI i behandling med HRT i perioder stopper med behandlingen på grund af mangelfuld eller misforstået information om indikationer og potentielle bivirkninger eller på grund af negativ omtale af hormonbehandling generelt (2). Compliance kan sikres med regelmæssig kontrol med samtale og blodprøver.

Information: Kvinden bør informeres om indikationer og potentielle risici og bivirkninger samt om de forskellige regimer og administrationsformer. Kvinden bør endvidere informeres om, at HRT *ikke* fungerer som prævention, og at der kan være en lille potentiel chance/risiko for spontan graviditet. Hvis graviditet er en potentiel mulighed men uønsket, kan man vælge at oplægge en intrauterin gestagenspiral. Denne vil både fungere som kontraception og forebygge hyperplasi af endometriet med østrogensubstitution. Det er ikke undersøgt om behandling med p-piller har samme forebyggende effekt på den øgede risiko for osteoporose og hjertekarsygdomme hos kvinder med POI som HRT med bioidentiske hormoner (østradiol). Sådanne studier pågår aktuelt (5).

Monitorering: Der er på nuværende tidspunkt ingen evidensbaserede retningslinjer for monitorering af HRT hos kvinder med POI. "Good clinical practice" vil være regelmæssig kontrol, for eksempel en gang om året, når det rette regime for patienten er fundet, med det formål at følge op på compliance og optagelse af hormonerne ved blodprøvetagning, monitorering af endometriet med UL og anamnese ift. tilfredshed, bivirkninger og evt. behov for ændret regime eller administrationsform. Generelt anbefales, at kvinder med POI får målt BMD hvert 3.-5. år, hvis de er i HRT behandling, og en gang årligt, hvis de ikke er i behandling (4). Kvinder der har fået påvist TPO (thyroid peroxidase antistof) uden manifest hypothyreose bør årligt få målt TSH, idet der er øget risiko for senere at udvikle hypothyreose.

Varighed: Der anbefales fortsat HRT indtil kvinden har nået alder for naturlig menopause, dvs. til ca. 50 års alderen (1,2,3). Herefter følger anbefalingerne DSOG's guidelines for peri- og postmenopausal hormonbehandling.

Referencer:

1. Vujovic S et al, EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure, *Maturitas* 2010; 67:91-93.
2. Panay N, Kalu E, Management of premature ovarian failure, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009;23:129-140
3. Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clin Endocrin* 2012;77:182-186

4. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure, *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:35-42
5. Cartwright B, Robinson J, Rymer J. Treatment of premature ovarian failure trial: description of an ongoing clinical trial. *Menopause Int* 2010; 16:18–22