



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Prematur ovarialinsuffisiens

KLINISK OVERSIKT

ELINOR CHELSOM VOGT

elinor.vogt@uib.no

Medisinsk klinikk

Haukeland universitetssjukehus

og

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: hovedansvaret for utarbeiding av manuskriptet.

Elinor Chelsom Vogt er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, er overlege og ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HANNAH NI BHRIAIN RUSSELL

Livio IVF-klinikken

Oslo

Forfatterbidrag: idé, utforming av manuskriptet og kritisk revisjon av innhold.

Hannah Ni Bhriain Russell er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE ØKSNES

Medisinsk klinikk

Haukeland universitetssjukehus

og

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: idé, utforming av manuskriptet og kritisk revisjon av innhold.

Marianne Øksnes er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

AGNETHE LUND

Kvinneklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: idé, utforming av manuskriptet og kritisk revisjon av innhold.

Agnethe Lund er ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og klinikkoverlege.

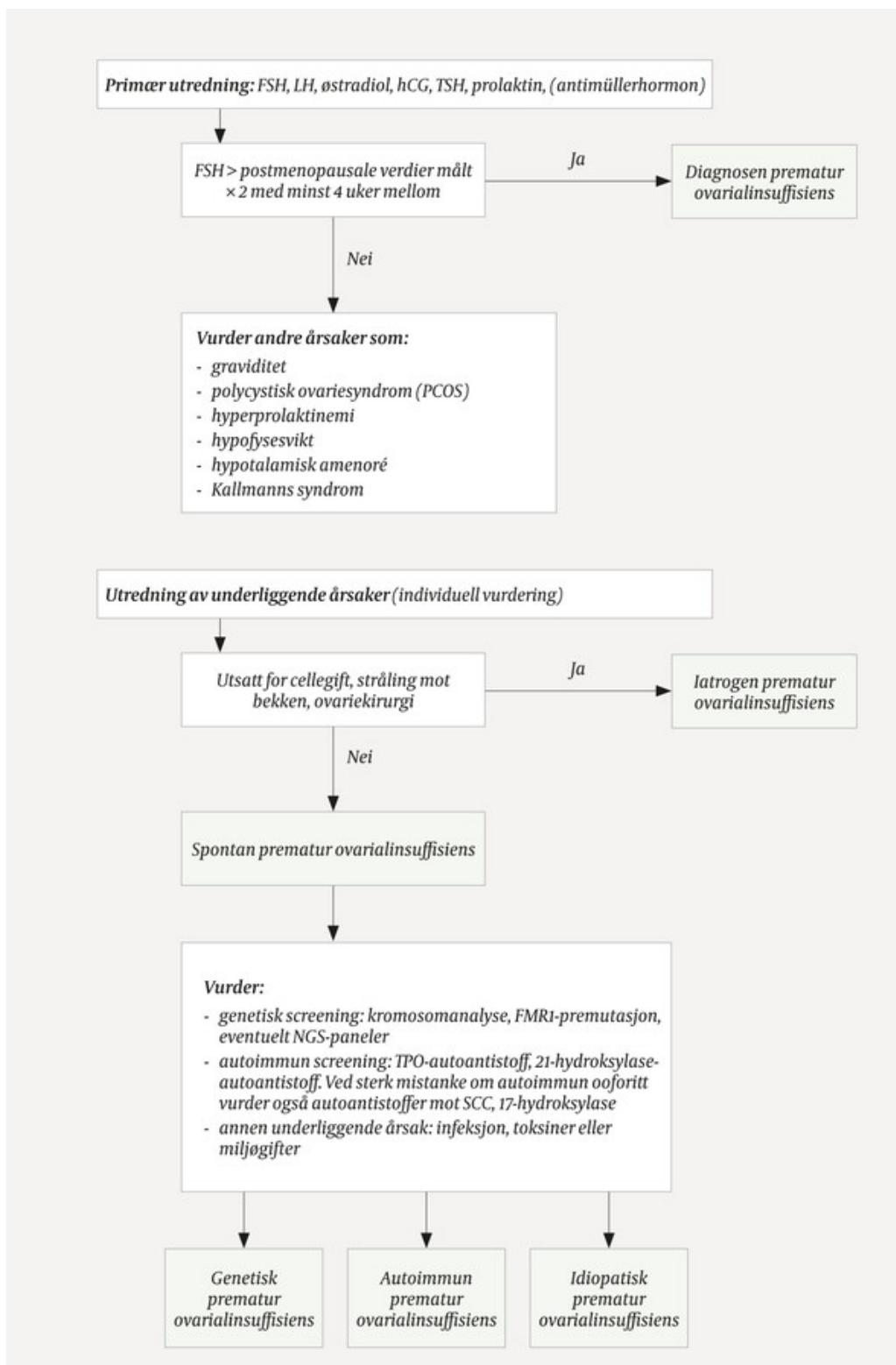
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Prematur ovarialinsuffisiens defineres som tap av ovariefunksjon før 40 års alder og er en kompleks tilstand med heterogen etiologi. Tidlig diagnose og igangsetting av hormonerstattende behandling er viktig for å lindre symptomer og forebygge senkomplikasjoner som følge av

prematur østrogenmangel. I denne kliniske oversikten presenterer vi en oppdatering på diagnostikk og behandling av tilstanden.

Normal ovariefunksjon er viktig for kvinners fertilitet og helse. Amenoré hos en kvinne i fertil alder kan skyldes prematur ovarialinsuffisiens (POI). Prevalensen av prematur ovarialinsuffisiens er 1–3 % og er sjeldnere hos yngre kvinner (1). Ulik terminologi har vært benyttet for å beskrive tilstanden, inkludert prematur menopause, climacterium praecox, prematur/primær ovariesvikt og -insuffisiens. I nyere litteratur foretrekkes begrepet prematur ovarialinsuffisiens, fordi det presiserer den diagnostiske aldersgrensen samt variasjonen i ovariefunksjon (2).

Diagnosen stilles hos kvinner under 40 år med amenoré i mer enn fire måneder og s-follikkelstimulerende hormon (FSH) nivåer i postmenopausalt referanseområde, målt to ganger med minst fire ukers mellomrom (2). Hypergonadotrop hypogonadisme med forhøyet FSH skyldes manglende østrogenproduksjon i ovariene og skiller prematur ovarialinsuffisiens fra hormonprofilen ved andre årsaker til amenoré (figur 1) (3).



Figur 1 Utredningsalgoritme ved prematur ovarialinsuffisiens (3). FSH = follikkelstimulerende hormon, LH = luteiniserende hormon, hCG = humant choriongonadotropin, TSH = tyreoidestimulerende hormon, NGS = nestegenerasjonssekvensering, TPO = tyreoperoksidase, SSC = sidekjedespltningsenzym. Antimüllerhormon brukes ikke diagnostisk, men reflekterer ovarialreserven og forventes derfor å være lav.

Vi presenterer her anbefalinger for diagnostikk og behandling av prematur ovarialinsuffisiens. Artikkelen er basert på sentrale publikasjoner fra ikke-systematiske litteratursøk i databasen PubMed, nasjonale og internasjonale anbefalinger og forfatternes kliniske erfaring.

Klinisk presentasjon og utredning

Klinisk kjennetegnes prematur ovarialinsuffisiens ved menstruasjonsforstyrrelser og infertilitet. Ved primær amenoré har menarke ikke inntruffet, og ufullstendig pubertetsutvikling kan forekomme (1). Ved sekundær amenoré har kvinnen tidligere hatt menstruasjoner, og det foreligger ofte symptomer på østrogendeprivasjon som hetetokter og nattesvette, urogenitale plager som tørre slimhinner, dyspareuni og redusert libido samt søvnforstyrrelser og depresjon.

Diagnostisering kan være utfordrende, ettersom forløpet ofte er variabelt med fluktuerende ovariefunksjon over flere år. I tillegg kan p-pillebruk maskere symptomer og forsinke diagnosen. Grundig anamnese, undersøkelse og hormonell utredning for å bekrefte hypergonadotrop hypogonadisme og utelukke andre årsaker til amenoré er viktig (3).

Ved primær utredning bør det inngå anamnesticke opplysninger om menstruasjonshistorie, symptomer, sykehistorie (kreftbehandling, ovariekirurgi, autoimmunitet, spiseforstyrrelser, osteoporose), gjennomgått og pågående medikamentell behandling samt om det er tidlig overgangsalder og infertilitet i familiehistorien. Evaluering av sekundære kjønnskarakteristika, inkludert gynekologisk undersøkelse med vaginal ultralyd og bentetthetsmåling, hører også med. Magnetisk resonanstomografi (MR) av bekken kan vurderes ved spesifikk mistanke om gonadedysgenesi hos unge kvinner.

Primær diagnostisering foregår ofte i allmennpraksis, mens årsaksutredning regnes som en spesialistoppgave og finner hovedsakelig sted hos gynekolog eller pediater i tverrfaglig samarbeid med endokrinolog og genetiker (figur 1).

Etiologi

Prematur ovarialinsuffisiens oppstår som følge av et redusert antall ovariefollikler eller defekt follikkelfunksjon. Det er flere årsaker til dette. Ofte skiller man mellom iatrogen etiologi relatert til behandling (cellegift, stråling og ovariekirurgi) og spontan etiologi som innbefatter genetiske, autoimmune og infeksiøse årsaker samt miljøfaktorer. Det kan imidlertid være utfordrende å avklare underliggende årsak, og i mer enn halvparten av tilfellene forblir den ukjent (1, 2).

Det anslås at hver tredje kvinne under 30 år som mottar kreftbehandling med cellegift eller strålebehandling i Norge, utvikler iatrogen ovarialinsuffisiens (4). Risikoen varierer betydelig avhengig av preparatens ovarietoksitet, stråledose mot bekkenet og alder (5).

Omtrent 30 % av kvinnene med prematur ovarialinsuffisiens har et familiemedlem som også er affisert, noe som peker mot en sterk genetisk komponent (1). Numeriske og strukturelle avvik på X-kromosomet og flere gener som regulerer kjønnselleutvikling og follikkelmodning, er sterkt assosiert med tilstanden, inkludert Turners syndrom (45, X) og premutasjon i *FMR1*-genet (*Fragile X Mental Retardation 1 Gene*) (1). Med nyere genetiske teknikker som genomvide assosiasjonsstudier (GWAS) og nestegenerasjonssekvensering (NGS) forventes det at man kan identifisere avvikende genetiske varianter hos flere de kommende årene (6, 7). Foreløpig inngår ikke utvidet testing med NGS-genpaneler i rutineutredningen, men det kan vurderes hos yngre kvinner eller ved sterk mistanke om underliggende genetisk etiologi (2).

Autoimmun ooforitt forekommer oftest i tilknytning til annen autoimmun sykdom, særlig binyrebarksvikt (Addisons sykdom) og autoimmunt polyendokrint syndrom (APS 1), men også ved myasteni, systemisk lupus erythematosus (SLE) og revmatoid artritt (8). Tyreoideahormonforstyrrelser er også vanligere blant kvinner med prematur ovarialinsuffisiens enn i den generelle befolkningen (ca. 20 % vs. 5 %) (9).

Dersom det foreligger annen autoimmun tilstand eller årsaken er ukjent, anbefales utredning med autoantistoffer mot tyreperoksidase (TPO) og 21-hydroksylase (21-OH) ved diagnose (2). Ved positiv 21-hydroksylase henvises kvinnen til endokrinolog for testing av binyrebarkfunksjon og eventuelt supplerende prøvetaking av autoantistoffer (sidekjedespaltningsenzym (side-chain-cleavage-enzyme, SCC) og 17- α -hydroksylase (8).

Infeksiøse ooforitter på grunn av tuberkulose, myksovirus (kusma) og cytomegalovirus er sjeldnere i vår del av verden, men forekommer muligens oftere hos kvinner fra høyendemiske områder. Screening anbefales ikke som del av rutineutredning (1, 2).

Det finnes etter hvert overbevisende dokumentasjon på at ovariefunksjon kan påvirkes av hormonforstyrrende miljøgifter som brukes i industri, jordbruk, husholdning samt hygieniske og kosmetiske produkter (10, 11). Sikker årsakssammenheng er imidlertid utfordrende å påvise i en klinisk setting.

Behandling

Mange av de helsemessige konsekvensene av prematur ovarialinsuffisiens er direkte relatert til prematur østrogenmangel. Dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner, anbefales hormonerstattende behandling med kontinuerlig peroral eller transdermal østrogen og tillegg av kontinuerlig eller syklisk progesteron (2). Det er ofte behov for høyere substitusjonsdoser enn ved postmenopausal behandling hos eldre kvinner (1). S-østradiolnivåer i området 250–350 pmol/L (0,25–0,35 nmol/L) gir vanligvis symptomlindring og forebygger benskjørhet (1, 2).

Hos unge kvinner med primær amenoré kan gradvis opptrapping av transdermalt 17 β -østradiol anvendes for pubertetsinduksjon (2, 3). Transdermale østradiolpreparater gir mindre risiko for tromboembolisme og leverpåvirkning enn perorale preparater (1). Kombinasjons-p-piller inneholder suprafysiologiske doser etinyløstradiol, og det er usikkerhet rundt effekt på bentetthet (2). Dersom man velger p-piller, bør de tas kontinuerlig eller i lengre sykluser for å unngå intermitterende østrogendeprivasjon.

Ved intakt uterus skal kvinnen også ha progesteron for å beskytte mot endometriehyperplasi. Dette kan gis peroralt, transdermalt eller intrauterint (IUD). Sistnevnte foretrekkes ved prevensjonsbehov og dersom kvinnen ønsker å unngå blødninger.

Det er vist lavere risiko for brystkreft ved prematur ovarialinsuffisiens, og kontroversene rundt menopausal hormonerstattende behandling gjelder ikke for dem med prematur ovarialinsuffisiens (1). Hos disse kvinnene erstatter vi hormoner som mangler, og man bør tilstrebe så fysiologisk behandling som mulig frem til regulær menopausealder. I Norge er gjennomsnittsalderen for menopause 52,9 år (\pm 2,1 år, spredning 40,3–58,7) (3). Til tross for klare råd om behandling, finnes det studier som tyder på underbehandling av tilstanden (12). Regelmessig oppfølging med tanke på optimalisering av substitusjonsbehandling, symptomlindring og identifisering av komplikasjoner er viktig (figur 2) (3).

Årlig kontroll hos fastlege eller gynekolog bør inkludere vurdering av risikofaktorer for senkomplikasjoner og effekt av behandling.

1. Fertilitet

Prevensjonsbehov vurderes

Henvis fertilitetsspesialist for individuell vurdering av:

- assistert befruktning (eggdonasjon, ev. profylaktisk nedfrysing egg/embryo)
- eventuell risiko under svangerskap og fødsel

2. Osteoporose

Bentetthetsmåling (DXA) ved diagnose. Dersom redusert bentetthet, gjenta etter 2-5 år

Vurder oppfølging med benmarkører (CTX-1 og PINP)

Behandling:

- Hormonerstattende behandling (østrogen + progesteron)
- Livstiltak med trening, adekvat kalsium og D-vitamininntak
- Ved redusert bentetthet tross adekvat hormonerstattende behandling, henvis til spesialist for vurdering for osteoporosespesifikk behandling (f.eks. bisfosfonat)

3. Kardiovaskulær sykdom

Behandle risikofaktorer (overvekt, hypertensjon, dyslipidemi, diabetes, røyking)

4. Autoimmune tilstander

Tyreoidastimulerende hormon (TSH) måles ved diagnose, deretter hvert 5. år

Ved mistanke om autoimmun ooforitt måles tyreoperoksidase (TPO) og 21-hydroksylase ved diagnose

- TSH måles årlig ved positiv TPO
- Henvis til endokrinolog for testing av binyrebarkfunksjon ved positiv 21-hydroksylase

5. Psykisk tilstand

Det er viktig å ta hensyn til den emosjonelle belastningen ved infertilitet, bekymringer for senkomplikasjoner og endret selvidentitet. Henvis til støttebehandling ved behov

Figur 2 Oppfølging og behandling av prematur ovarialinsuffisiens (3).

Oppfølging og senkomplikasjoner

Østrogen er en nøkkelregulator i benmetabolismen, og østrogendeprivasjon øker risikoen for osteoporose og frakturer (13, 14). Bentetthetsmåling (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) anbefales ved diagnosetidspunktet. Dersom bentettheten er lav, bør DXA-måling repeteres etter 2-5 år (2). Kontinuerlig østrogensubstitusjonsbehandling er effektiv for å forebygge osteoporose (1).

Redusert s-østradiol korrelerer med endotel dysfunksjon og prematur aterosklerose, og det er beskrevet økt forekomst av kardiovaskulær sykdom og død ved prematur ovarialinsuffisiens (1, 15). I en norsk longitudinell kohortstudie med 19 731 kvinner fant man en invers relasjon mellom menopausealder og mortalitet av alle årsaker, og man konkluderte med at tidligere menopause er assosiert med prematur død (16). Flere studier har vist økt risiko for nevrovaskulær sykdom og demens etter bilateral ooforektomi (17). Denne assosiasjonen er sterkere jo yngre kvinnen er og tilskrives bortfall av østrogenets neuroprotektive effekt (18). Hormonerstattende behandling har vist gunstig effekt på kardiovaskulære risikofaktorer hos kvinner med prematur ovarialinsuffisiens (1).

Fertiliteten er sterkt redusert ved prematur ovarialinsuffisiens, men graviditet forekommer hos 5-10 % av kvinnene. Dette er uttrykk for fluktuerende ovariefunksjon i tidlige stadier, særlig ved iatrogen eller autoimmun årsak (19). Det finnes kasuistikker og mindre studier der man har evaluert fertilitetsbevarende effekt av hormonerstattende behandling, glukokortikoider og ulike ovariestimulerende regimer, uten overbevisende resultater (1). For tiden foregår lovende forskning med in vitro-modning av ubefruktede egg (IVM) og

aktivering av ovarieiev med stamcelleteknologi (20). Profylaktisk nedfrysning av egg, embryo eller ovarieiev kan være aktuelt ved høy risiko for prematur ovarialinsuffisiens. Eggdonasjon har vist gode resultater hos denne pasientgruppen, med en kumulativ graviditetsrate etter fire sykluser på 70–90 % (19).

Infertilitet og mulige senkomplikasjoner gjør at den psykiske belastningen ved diagnosen kan være stor. I tillegg erfarer noen endret selvidentitet og opplevelse av for tidlig aldring (21). Flere studier viser også at prematur ovarialinsuffisiens kan gi redusert seksuell funksjon og tilfredsstillelse (22). Behovet for psykisk støtte må ivaretas hos disse kvinnene.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Panay N, Anderson RA, Nappi RE et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020; 23: 426–46. [PubMed][CrossRef]
2. Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31: 926–37. [PubMed][CrossRef]
3. Norsk gynekologisk forening. Veileder i gynekologi (2021). <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/> Lest 21.3.2022.
4. Haukvik UK, Dieset I, Bjørø T et al. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 1428–33. [PubMed][CrossRef]
5. Oktem O, Kim SS, Selek U et al. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers. *Oncologist* 2018; 23: 214–24. [PubMed][CrossRef]
6. Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J et al. Next Generation Sequencing Should Be Proposed to Every Woman With "Idiopathic" Primary Ovarian Insufficiency. *J Endocr Soc* 2021; 5: b032. [PubMed][CrossRef]
7. França MM, Mendonca BB. Genetics of Primary Ovarian Insufficiency in the Next-Generation Sequencing Era. *J Endocr Soc* 2019; 4: bv2037. [PubMed][CrossRef]
8. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36: 2207–15. [PubMed][CrossRef]
9. Grossmann B, Saur S, Rall K et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020; 25: 72–5. [PubMed][CrossRef]
10. Kassotis CD, Vandenberg LN, Demeneix BA et al. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 719–30. [PubMed][CrossRef]
11. Vabre P, Gatimel N, Moreau J et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017; 16: 37. [PubMed][CrossRef]
12. Lindh-Åstrand L, Hoffmann M, Järvstråt L et al. Hormone therapy might be underutilized in women with early menopause. *Hum Reprod* 2015; 30: 848–52. [PubMed][CrossRef]
13. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2277–83. [PubMed][CrossRef]
14. Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2019; 63: 213–24. [PubMed][CrossRef]
15. Mishra SR, Chung HF, Waller M et al. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021; 128: 809–21. [PubMed][CrossRef]
16. Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 923–9. [PubMed][CrossRef]
17. Georgakis MK, Beskou-Kontou T, Theodoridis I et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 106: 9–19. [PubMed][CrossRef]
18. Miller VM, Jayachandran M, Barnes JN et al. Risk factors of neurovascular ageing in women. *J Neuroendocrinol* 2020; 32: e12777. [PubMed][CrossRef]

19. Fraison E, Crawford G, Casper G et al. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019; 39: 467–76. [PubMed][CrossRef]
 20. Rosario R, Anderson RA. Novel approaches to fertility restoration in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2021; 24: 491–7. [PubMed][CrossRef]
 21. Li XT, Li PY, Liu Y et al. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 2020; 29: 19–36. [PubMed][CrossRef]
 22. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F et al. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2020; 20: 163. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 11. juli 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0675

Mottatt 25.9.2021, første revisjon innsendt 24.10.2021, godkjent 21.3.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. august 2022.