

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230048

Ikkemedikamentel behandling af nedsat livskvalitet ved præmatur ovarieinsufficiens

Svetlana Frandsen¹, Julie Isabelle Plougmann Gislinge², Mette Petri Lauritsen³ & Pernille Ravn⁴

1) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Syddansk Universitetshospital – Esbjerg, 2) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 4) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V01230048

Når en kvinde går i overgangsalder før 40-årsalderen, betegnes det som »for tidlig overgangsalder eller præmatur ovarieinsufficiens«. Dette svarer til den internationale betegnelse premature ovarian insufficiency (POI). Diagnosen POI stilles ved mere end fire måneders udeblevne menstruationer og et serumniveau af follikelstimulerende hormon > 25 IE/l ved to prøvetagninger med mere end fire ugers interval [1]. Der er mange forskellige årsager til POI, og tilstanden er oftest irreversibel [1]. De spontane årsager er idiopatiske ($> 95\%$), familiær disposition, genetiske årsager, visse stofskiftesygdomme og autoimmune sygdomme. De inducerede årsager er kemoterapi, strålebehandling og kirurgi (bilateral ooforektomi).

HOVEDBUDSKABER

- Kvinder med præmatur ovarieinsufficiens (POI) har ofte symptomer, der påvirker livskvaliteten negativt.
- Mindfulness, yoga, meditation og akupunktur kan have positiv effekt på livskvaliteten.
- Planteøstrogener anbefales ikke ved POI pga. manglende evidens.

POI forekommer hos 1-2% af alle kvinder under 40 år [2]. Prævalensen af induceret POI som følge af kemoterapi og strålebehandling er let stigende pga. generelt forbedret overlevelse efter cancersygdom. Derudover ses kirurgisk induceret POI hos kvinder under 40 år som følge af familiær disposition til bryst- og ovariecancer, hvor der tilbydes risikoreducerende bilateral salpingo-ooforektomi (RRBSO), og ved benigne gynækologiske lidelser, hvor ovariekirurgi er en del af behandlingen; f.eks. ved endometriose [1].

PRÆMATUR OVARIEINSUFFICIENS OG LIVSKVALITET

Der har i de senere år været stigende fokus på livskvalitet hos kvinder med POI. Nyere studier har vist, at kvinder, som har POI og ikke får hormonsubstitution, har en højere forekomst af selvrapporteret depression, dårligt mentalt helbred, lavt selvværd og seksuel dysfunktion, men det blev også set påvirket livskvalitet hos kvinder i hormonsubstitution [3, 4]. En metaanalyse fra 2020 inkluderede seks studier med i alt 645 kvinder med POI og 492 raske kontrolpersoner. Kvinder med POI havde lavere livskvalitet og oplevede negativ påvirkning af seksuel funktion sammenlignet med raske kontrolpersoner [5]. I et systematisk review af fem studier med 115 kvinder med induceret POI efter RRBSO pga. BRCA-mutation fandt man, at kvinderne bl.a. oplevede mangelfuld information om hormonsubstitution inden operationen, og at der ikke blev taget tilstrækkelig højde for deres bekymringer om bivirkninger og ændring i seksualitet [6]. To studier med kvinder, som havde POI efter behandling af cancersygdom i barndommen, hvor de fleste kvinder var i hormonsubstitution, viste signifikant lavere livskvalitet og højere forekomst af angst end hos raske kontrolpersoner [7, 8]. I et større studie med 577 kvinder med BRCA-mutation blev selvrapporteret livskvalitet hos præmenopausale kvinder, der fik foretaget RRBSO, sammenlignet med selvrapporteret livskvalitet hos kvinder, der fik foretaget risikoreducerende bilateral salpingektomi (RRBS) med forsinket ooforektomi til efter forventet menopause. Man fandt en signifikant bedre livskvalitet i gruppen af kvinder, der fik foretaget RRBS med forsinket ooforektomi, uafhængigt af sufficent hormonsubstitution [9].

Mange kvinder angiver det som traumatisk at få stillet diagnosen POI og beskriver, at de har følt sig utilstrækkeligt informeret om tilstanden og derfor har haft svært ved at bede om den rette hjælp [10-12].

HORMONSUBSTITUTION VED PRÆMATUR OVARIEINSUFFICIENS

Hormonsubstitution kan forebygge negative følger af POI. Indikation for hormonsubstitution er livstidsforlængelse, lindring af østrogenmangelsymptomer og forebyggelse af komorbiditet som kardiovaskulær sygdom, osteoporose, kognitiv dysfunktion og nedsat livskvalitet [13]. Hormonsubstitution har en positiv effekt på livskvaliteten hos de fleste kvinder og er den gældende anbefaling, men i denne artikel fokuseres på de kvinder, som ikke ønsker eller har kontraindikationer mod hormonsubstitution, f.eks. kvinder, som tidligere har haft eller har brystkræft.

IKKEMEDIKAMENTEL BEHANDLING VED PRÆMATUR OVARIEINSUFFICIENS

Ikkemedikamentel behandling af menopausegener med påvirkning af livskvaliteten er fortrinsvist undersøgt ved fysiologisk menopause. Disse resultater kan sandsynligvis overføres til menopausegener ved POI, idet forskningen i POI og forskellige aspekter af livskvaliteten endnu er begrænset. I et Cochranereview af fire studier med i alt 281 kvinder, som ikke brugte

hormonbehandling, i minimum tre måneder, sammenlignede man effekten af forskellige ikkemedikamentelle behandlinger, herunder akupunktur, vejrtrækningsøvelser og afspænding, på vasomotoriske symptomer hos peri- og postmenopausale kvinder [14]. Man fandt ingen signifikant effekt af eller forskel på de forskellige interventioner. I et mindre studie med 44 postmenopausale kvinder randomiserede man til behandling med peroralt østrogen med eller uden motion i form af stationær cykling af moderat intensitet tre timer ugentligt i seks måneder. Begge grupper havde sammenlignelig positiv effekt på vasomotoriske symptomer, mens en forbedring af livskvalitet alene sås i motionsgruppen [15]. I et andet studie med 327 postmenopausale kvinder, som ikke fik hormonbehandling, blev der randomiseret til behandling med enten kinesisk akupunktur eller sham-akupunktur, og her fandt man ingen forskel i effekt på vasomotoriske symptomer [16]. Senere undersøgte man i et dansk randomiseret studie med 66 kvinder uden brug af hormonbehandling effekten af akupunktur ved moderate til svære menopausale symptomer. Kvinderne blev inddelt i en tidlig interventionsgruppe, som modtog én behandling ugentligt i fem på hinanden følgende uger, og en kontrolgruppe, der fik tilbudt behandling efter seks uger. Man fandt en vis reduktion af hedeture og andre menopausesyntomer i løbet af seks ugers intervention [17].

Effekten af yoga og meditation er undersøgt som ikkemedikamentel behandling af POI-relaterede gener. I et studie med 40 kvinder med iatrogen POI efter behandling af brystkræft og uden brug af hormonsubstitution blev deltagerne randomiseret til enten 12 ugers yoga- og meditationsprogram eller ingen intervention [18]. Man fandt en signifikant positiv effekt af yoga og meditation på vasomotoriske, urogenitale og psykologiske menopausesyntomer, og effekten varede i op til tre måneder. For kvinder, der fik antiøstrogener, så interventionen ud til mindst at fremkalde kortvarige virkninger ved 12-ugerskontrol.

Psykoteraimethoden mindfulness synes også at have en positiv effekt på POI-relaterede symptomer. I et randomiseret studie med 66 kvinder med POI efter RRBSO og mere end to betydende menopausesyntomer undersøgte man effekten af otte ugers mindfulnessprogram eller ingen intervention [19]. Man fandt en lille positiv effekt af mindfulness på generel livskvalitet, men ikke på seksuel dysfunktion. I et andet studie med 62 kvinder med POI af forskellige årsager og uden brug af hormonsubstitution randomiserede man til enten otte gange mindfulness eller almindelig kontrol. Her fandt man en positiv effekt af mindfulness på vasomotoriske symptomer, psykologiske og sexologiske gener både under og i op til tre måneder efter endt forløb [20].

Interventionsstudier med yoga, meditation m.m. kan metodologisk ikke placebokontrolleres, og resultaterne må vurderes i det lys.

Planteøstrogener som kosttilskud

Fytoøstrogener eller planteøstrogener er stoffer, der strukturelt har lighed med kønshormonet østradiol (17-beta-estradiol) og menes at have både østrogene og/eller antiøstrogene effekter [21]. Planteøstrogener udviser dog betydelig mindre østrogenlignende aktivitet end det humane

østrogen [22]. Planteøstrogen af forskellige typer forekommer naturligt i for eksempel sojaprodukter, fuldkorn og frø. Desuden indeholder kosttilskud med rødkløver planteøstrogen.

I et systematisk review af 25 studier med i alt 2.348 deltagere undersøgte man effekten af planteøstrogen til behandling af menopausale symptomer ved fysiologisk menopause. Hverken behandling med soja eller rødkløver i forskellige doseringer og ordinationsformer gav forbedring i hyppigheden af hedeture eller andre menopausale symptomer [23].

I to nyere studier, en metaanalyse og et systematisk review, undersøgte man effekten af forskellige præparater med naturlig rødkløver (*Trifolium pratense*) (Figur 1) på menopausale symptomer. I metaanalysen fandt man ved 12-ugersfollowup en signifikant positiv effekt af rødkløver på vasomotoriske symptomer i form af daglig frekvensreduktion af hedeture ved mindst fem hedeture pr. dag og en dosering på mindst 80 mg/dag sammenlignet med placebo [24]. I det systematiske review fandt man en positiv effekt af rødkløver på primært urogenitale symptomer, hovedsageligt urovaginal atrofi og urinblære-urgency samt seksuel dysfunktion med bedring af vaginale tørhedsgener, dyspareuni, seksuel lyst og tilfredshed [25].

FIGUR 1 *Trifolium pratense*.



Det er her vigtigt at skelne imellem lindring af østrogenmangelsymptomer vha. rødkløver og forebyggelse af komorbiditet som følge af POI, hvilket ikke kan opnås ved tilskud af rødkløver pga. lavt østrogenniveau ved planteøstrogen i forhold til hormonsubstitution [26].

Planteøstrogener og brystkræft

På nuværende tidspunkt vides det ikke, om planteøstrogener øger risiko for recidiv hos kvinder med tidligere eller aktuel brystkræft. Studier med mennesker har vist, at eksponering for planteøstrogener ikke øger risikoen for udvikling af brystkræft [27].

I en amerikansk undersøgelse med 140 kvinder med brystkræft randomiserede man kvinderne til sojakosttilskud eller placebo fra diagnosen var stillet og indtil operation dvs. en periode på 7-30 dage [28]. Hos kvinder, der havde fået soja, fandt man en højere ekspresion af gener, der koder for cellecyklus og vækst af kræftceller. Disse resultater giver anledning til bekymring for, at soja kan have en stimulerende effekt på genekspression og dermed en negativ effekt hos denne undergruppe af kvinder. Generelt anbefaler både Sundhedsstyrelsen og Kræftens Bekæmpelse særlig forsigtighed med indtag af planteøstrogener i forhold til risikogrupper, herunder kvinder med tidligere eller aktuel brystkræft, på baggrund af manglende evidens og uafklaret betydning af foreliggende resultater [29, 30].

KONKLUSION

Det er vigtigt at optage grundig anamnese med fokus på symptomer, bekymringer, fertilitetsønske og andre relevante aspekter for at kunne tilbyde individualiseret behandling til kvinder med POI. Grundig information om indflydelse på bl.a. livskvalitet inden eventuel RRBSO, kemoterapi, stråleterapi mv. er vigtig. Information og rådgivning om behandlingsmuligheder, eksperthjælp, opfølgning og mulighed for at møde andre kvinder med POI har gavnlig effekt på bl.a. livskvaliteten [11].

Ikkemedikamentel behandling som mindfulness, yoga, meditation og akupunktur kan mindske østrogenmangelsymptomer og seksuel dysfunktion og dermed øge livskvaliteten. Akupunktur er fortrinsvist undersøgt ved fysiologisk menopause. Disse modaliteter kan bruges, hvis kvinden har kontraindikationer mod hormonsubstitution, men de er ikke ligeværdige alternativer til hormonsubstitution. Rødkløver bør ikke bruges ved POI som førstevalg pga. manglende forebyggelse af komorbiditet, idet den først opnås ved fysiologiske serumøstradiolværdier, som ikke kan opnås med planteøstrogener [26].

Korrespondance Svetlana Frandsen. E-mail: sfrandsen@health.sdu.dk

Antaget 2. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. juni 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Alle medlemmer af retningslinjegruppen »Præmatur Ovarieinsufficiens« under Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) *Mubeena Aziz, Anna-Karina Aaris Henningsen, Bashayir Said Muse Issa, Kirstine Stiller Kirkegaard, Mette Mandrup Kjær, Anne Katrine Normann Nielsen, Kathrine Birch Petersen, Johanne*

Mejlholm Kold Rasmussen, Cæcilie Weber Thomsen, Lise Haaber Thomsen og Rikke Zethner-Møller har gennemgået og godkendt det endelige udkast.

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230048

SUMMARY

Non-pharmacological treatment of reduced quality of life in premature ovarian insufficiency

Svetlana Frandsen, Julie Isabelle Plougmann Gislinge, Mette Petri Lauritsen & Pernille Ravn

Ugeskr Læger 2023;185:V01230048

Premature ovarian insufficiency (POI) is the spontaneous or induced loss of ovarian function in women under the age of 40. POI increases the risk of reduced quality of life. Hormone replacement therapy may be beneficial in POI, but some women have contraindications. Recent studies indicate that exercise, yoga, meditation, acupuncture, and mindfulness may improve quality of life in women with POI. Phyto-oestrogens are not recommended in the treatment of POI since the physiological level of oestrogen cannot be achieved, and phyto-oestrogens should be avoided in women with present or previous breast cancer.

REFERENCER

1. Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37.
2. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:626924.
3. Golezar S, Keshavarz Z, Tehrani FR, Ebadi A. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):163.
4. Javadpour S, Sharifi N, Mosallanezhad Z et al. Assessment of premature menopause on the sexual function and quality of life in women. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(4):307-11.
5. 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(1):19-36.
6. Hickey I, Jha S, Wyld L. The psychosexual effects of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in female BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review of qualitative studies. *Gynecol Oncol.* 2021;160(3):763-70.
7. Hjelmér I, Gustafsson AK, Fridenborg A et al. Quality of life among female childhood cancer survivors with and without premature ovarian insufficiency. *J Cancer Surviv.* 2023;17(1):101-109.
8. Nilsson S, Jarfelt M, Järholm S et al. A survey of ovarian reserve and quality of life in female survivors of pediatric cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(1):84-93.
9. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N et al. Association of salpingectomy with delayed oophorectomy versus salpingo-oophorectomy with quality of life in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1203-12.
10. Singer D, Mann E, Hunter MS et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric.* 2011;14(4):428-37.
11. 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.
12. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA et al. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63.
 13. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, guideline vedr. præmatur ovarieinsufficiens (POI): https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/62fba08deef1f123150adb2d/1660657809194/POI_rev_2022.pdf (10. apr 2023).
 14. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD008582.
 15. Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):613-8.
 16. Ee C, Xue C, Chondros P et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164(3):146-54.
 17. Lund KS, Siersma V, Brodersen J, Waldorff FB. Efficacy of a standardised acupuncture approach for women with bothersome menopausal symptoms: a pragmatic randomised study in primary care (the ACOM srudy). *BMJ Open*. 2019;9(1):e023637.
 18. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R et al. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors – a randomized controlled trial. *Cancer*. 2015;121(13):2175-84.
 19. van Driel C, de Bock GH, Schroevers MJ, Mourits MJ. Mindfulness-based stress reduction for menopausal symptoms after risk-reducing salpingo-oophorectomy (PURSUE study): a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019;126(3):402-11.
 20. Pyri F, Abedi P, Maraghi E, Jefreh MG. The effect of mindfulness on quality of life among women with premature ovarian insufficiency: a randomized clinical trial. *J Midlife Health*. 2021;12(2):116-21.
 21. Nie Q, Xing M, Hu J et al. Metabolism and health effects of phyto-estrogen. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(11):2432-2454.
 22. Rowe IJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric*. 2021;24(1):57-63.
 23. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):824-36.
 24. Kanadys W, Baranowska A, Błaszczyk A et al. Evaluation of clinical meaningfulness of red clover (*Trifolium pratense* L.) extract to relieve hot flushes and menopausal symptoms in peri- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021;13(4):1258.
 25. Abdi F, Rahnamaei FA, Roozbeh N, Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:222-235.
 26. Weaver CM, Martin BR, Jackson GS et al. Antiresorptive effects of phytoestrogen supplements compared with estradiol or risendronate in postmenopausal women using (41)Ca methodology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3798-805. doi:10.1210/jc.2009-0332.
 27. Hüser S, Guth S, Joost HG et al. Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. *Arch Toxicol*. 2018;92(9):2703-2748.
 28. Shike M, Doane AS, Russo L et al. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *Natl Cancer Inst*. 2014;106(9):dju189.
 29. Sundhedsstyrelsen. Rationel Farmakoterapi. 2022;3.

30. <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/det-kan-du-selv-goere/alternativ-behandling/kosttilskud/planteoestrogen/> (7. jan 2023).