

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230012

Hormonsubstitution ved præmatur ovarieinsufficiens

Julie Isabelle Plougmann Gislunge¹, Cæcilie Weber Thomsen² & Pernille Ravn³

1) Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 3) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V01230012

Præmatur ovarieinsufficiens (POI) defineres som tab af ovariefunktion hos kvinder < 40 år ledsaget af oligomenoré eller amenoré, højt gonadotropin- og lavt østradiolniveau. POI ses hos ca. 1%, er oftest irreversibel [1, 2] og underopdeles i spontan og erhvervet POI (Tabel 1). Prævalensen af erhvervet POI som følge af kemoterapi og strålebehandling formodes at være stigende pga. forbedret overlevelse efter cancer samt stigende antal profylaktiske operationer pga. familiær eller genetisk disposition for cancer.

HOVEDBUDSKABER

- Præmatur ovarieinsufficiens defineres som tab af ovariefunktion hos kvinder < 40 år.
- Hormonsubstitution øger ikke risikoen for endometrie- og mammacancer hos kvinder < 50 år uden risikofaktorer.
- Hormonsubstitution forebygger osteoporose, iskæmisk hjertesygdom og kognitiv dysfunktion samt lindrer seksuel dysfunktion.

TABEL 1 Årsager til spontan og erhvervet præmatur ovarieinsufficiens.

Ætiologi	
<i>Spontan</i>	
Genetisk	Turners syndrom: 45,X0/Turner-mosaiktilstande: 45,X0/46,XX og 45,X/47,XXX Deletioner/translokationer på X-kromosomet Disorders of sex development: gonadeagenesi Fragilt X-syndrom
Metabolisk	Galaktosæmi
Autoimmunt	Hypothyroidisme Mb. Addison Diabetes mellitus type 1 Systemisk lupus erythematosus Reumatoid arthritis Vitiligo Cøliaki Autoimmunt polyendokrint syndrom
Idiopatisk	-
<i>Erhvervet</i>	
Kemoterapi	-
Strålebehandling	-
Kirurgi	Bilateral fjernelse af ovarier på benign eller malign indikation Profylaktisk fjernelse af ovarier hos patienter med forøget risiko for ovarie- og/eller mammacancer på genetisk eller familiær baggrund: arvelig bryst- og æggestokkræft

UDREDNING OG DIAGNOSTIK

Hvis der opstår mistanke om POI, måles niveauet af follikelstimulerende hormon (FSH) og østradiol. Diagnosen stilles ved > 4 mdr.s amenoré eller oligomenoré samt hypergonadotrop hypogonadisme med lavt østradiolniveau og højt FSH-niveau ved to prøvetagninger med > 4 ugers interval, hvor andre årsager udelukkes. P-piller bør seponeres i tre mdr. før prøvetagning. Anamnestisk afdækkes familiær disposition, vækst og pubertetsudvikling samt andre risikofaktorer (Tabel 1). Objektivt vurderes især udviklingen af sekundære kønskaraktistika. Ved gynækologisk undersøgelse vurderes udviklingen af genitalia og vaginalslimhinden, og ved UL-skanning vurderes genitalia interna. Ovariefunktionen kan fluktuere ved POI, hvilket gør, at UL ikke er en diagnostisk faktor ved POI [2]. Dog kan atrofiske eller amorfe ovarier set på UL-skanning understøtte diagnosen.

Hvis den initiale screening ikke giver en oplagt årsag til POI, udføres der sekundær screening med vurdering af: thyroideastimulerende hormon, androgener, prolaktin, thyroideaperoxidaseantistoffer (TPO), og binyrebarkantistoffer. På indikation foretages kromosomanalyse og *FMRI*-mutationsanalyse. Måling af ovarieantistoffer kan ofte udelades, da analysen er dyr, svært klinisk tilgængelig og sjældent har klinisk konsekvens.

Antimüllersk hormon (AMH) indgår ikke i diagnostik af POI grundet stor individuel variation i niveau og hastighed af aldersbetinget fald i AMH, men bør tilføjes til udredningen, da højt AMH-niveau ikke er foreneligt med POI [3].

PRÆMATUR OVARIEINSUFFICIENS OG KOMORBIDITET

Kvinder, der har POI og ikke får hormonsubstitution, har tre gange øget risiko for død (oddsratio 3,03; konfidensinterval: 1,62-5,65), og øget morbiditet uafhængig af ætiologi til POI. Den øgede mortalitet skyldes primært iskæmisk hjertesygdom (IHD) med en hazard ratio på 1,61 (95% konfidens-interval: 1,29-2,21) for død sammenlignet med kvinder med menopause i 50-årsalderen [4]. Rettidig diagnostik og korrekt indstillet hormonsubstitution kan nedbringe morbiditet og mortalitet til niveauet hos baggrundsbefolkningen [5, 6].

Fertilitet

Kvinder med idiopatisk POI kan have intermitterende ovariefunktion i de første år efter diagnosen, hvor chancen for spontan graviditet kan være op til 15% [7]. Der findes ingen behandlinger, der kan øge ovarieaktivitet, ovulationsrate eller chance for graviditet [8]. Øget ovarieaktivitet kan dog ses ved påbegyndelse af hormonsubstitution i de første år efter diagnosen [9]. Kvinder med POI har nedsat graviditetschance ved fertilitetsbehandling med egne gameter, hvorfor de efter grundig vejledning eller flere uhonorerede forsøg med egne gameter bør anbefales ægdonation [10, 11].

Mamma- og endometrie-cancer

Patienter og klinikere kan have forbehold over for hormonsubstitution pga. frygt for udvikling af mamma- og/eller endometrie-cancer ved langtidsbrug. Aktuell evidens er fra studier af kvinder med naturlig menopause, og i undergrupper af kvinder < 50 år fandt man ikke øget risiko for mamma- eller endometrie-cancer [11-13]. Dette kan formentlig ekstrapoleres til kvinder med POI, og man bør anbefale hormonsubstitution frem til 50-årsalderen. Indikationer for mammografi og endometriediagnostik følger vanlige retningslinjer. Patienter med tidligere mammacancer frarådes hormonsubstitution pga. manglende evidens om risikoen for recidiv.

Osteoporose

POI medfører et øget fald i knoglemineraltæthed (BMD), hvilket øger risiko for osteopeni og osteoporose [12]. Hormonsubstitution og p-piller modvirker fald i BMD hos kvinder med POI [13]. Kontinueret behandling med p-piller kan ved præventionsbehov anvendes i kortere perioder i stedet for hormonsubstitution [14]. Ses der fald i BMD under behandling med p-piller, anbefales skift til hormonsubstitution. Den forebyggende effekt på frakturrisiko hos postmenopausale kvinder kan formentlig ekstrapoleres til kvinder med POI, hvorfor kalk- og D-vitamintilskud anbefales [15].

Neurologiske og psykiske følger

POI er muligvis associeret med neurologisk og psykisk sygdom, måske fordi lavt østradiol- og højt gonadotropinniveau påvirker centralnervesystemet negativt. Studier med kvinder, som havde kirurgisk induceret POI og ikke fik hormonsubstitution, viste øget risiko for depression og nedsat kognitiv funktion [16]. Hormonsubstitution reducerer både depressionssymptomer og risiko for udvikling af kognitive forstyrrelser til niveauet hos baggrundsbefolkningen [17].

Kardiovaskulære sygdomme

Østradiol har en gavnlig effekt på hjertemuskulaturens funktion og koronarkarrenes endotelceller, nedsætter insulinresistens og beskytter mod lipidperoxidation, hvilket kan forklare en op til tre gange øget risiko for IHD ved ubehandlet POI [4]. Hormonsubstitution sænker risikoen for IHD til niveauet hos baggrundsbefolkningen [18], og kvinder med POI bør screenes for kardiovaskulære risikofaktorer mhp. valg af behandlingstype.

Livskvalitet og sexologi

POI påvirker livskvaliteten negativt og kan medføre sexologiske problemer som nedsat lyst, smerter ved samleje,

orgasme problemer og vaginal tørhed [19]. Derudover ses højere forekomst af angst og depression, nedsat selvværd og dårligere psykisk helbred ved ubehandlet POI, hvilket lindres helt eller delvist med hormonsubstitution [20].

Hypoactive sexual desire disorder

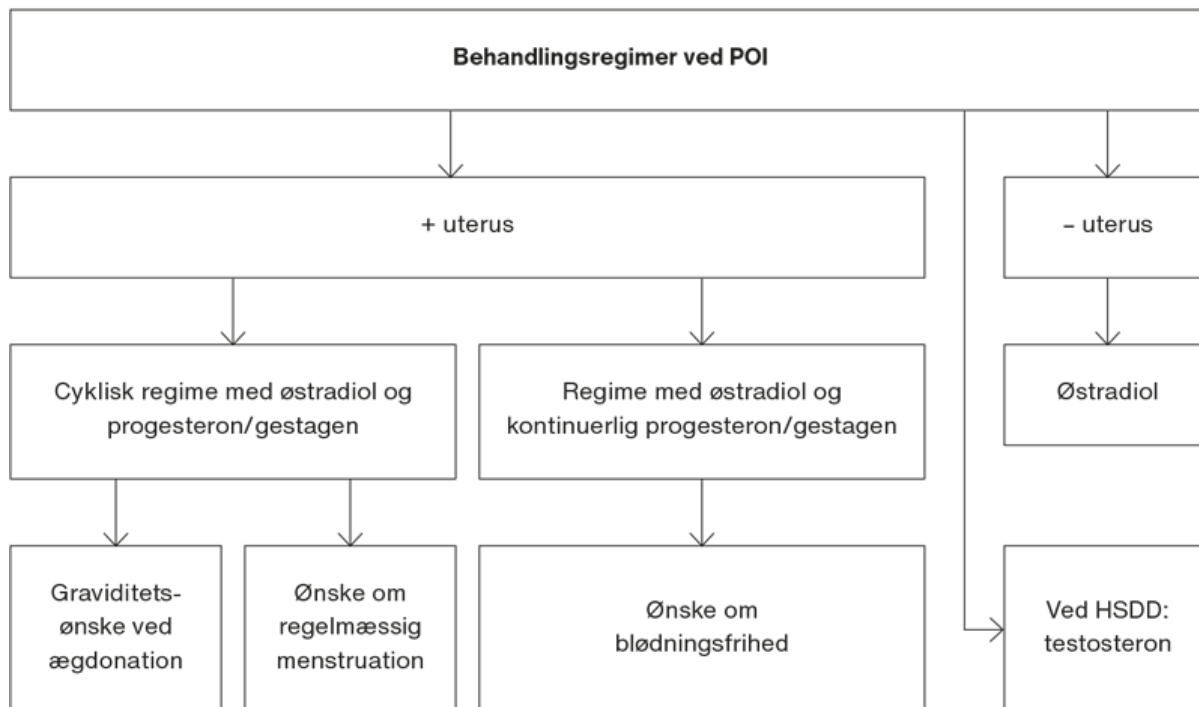
Testosteron produceres i ovarier (ca. 50%) og binyrer (ca. 50%), og niveauet falder fra 30-årsalderen pga. faldende produktion. Efter menopause aftager produktionen i ovarierne, og ved kirurgisk induceret menopause falder testosteronniveauet til det halve [21]. Det lavere testosteronniveau er associeret med hypoactive sexual desire disorder (HSDD), der i sig selv nedsætter livskvaliteten [22]. Studier har vist, at testosteronbehandling hos udvalgte patienter kan øge den generelle seksuelle tilfredshed, se nedenfor.

HORMONSUBSTITUTION

Udredning af POI kan foregå i primærsektoren, men behandling bør varetages på specialniveaue af gynækologer, endokrinologer, terapeuter og sexologer på rette indikation. For at øge kompliance er det vigtigt at forklare forskellen på hormonsubstitution og hormonbehandling ved naturlig menopause. Hormonsubstitution beskytter mod komorbiditeter, og der findes ikke evidens for, at det øger risikoen for cancer, hvorimod hormonbehandling ved menopause primært lindrer vasomotoriske symptomer, men giver en let øget risiko for cancer.

Der substitueres med østradiol til alderssvarende niveau og med gestagen/progesteron i cyklisk eller kontinuerligt regime til kvinder med bevaret uterus for at beskytte endometriet mod østradiolinduceret hyperplasi, der kan føre til endometriecancer [1, 23]. Der informeres om indikation, risici og bivirkninger ved de forskellige regimer og administrationsformer inden behandlingsstart. Absolut kontraindikation er tidligere mammacancer. I Danmark findes der ingen præparater, som er indregistreret til brug ved POI, og der informeres derfor om, at produktinformationen ikke gælder for behandling af POI, men for behandling af fysiologisk menopause (**Figur 1**).

FIGUR 1 Behandlingsregimer til kvinder med præmatur ovarieinsufficiens.



HSDD = hypoactive sexual desire disorder; POI = præmatur ovarieinsufficiens.

Dosis

Kvinder med POI har behov for østradiol i højere dosis end kvinder, som får hormonbehandling ved fysiologisk menopause [23]. Startdosis er østradiol 4 mg peroralt eller 100 mikrogram transdermalt og kan øges ved behov. Ved hormonsubstitution i fysiologiske doser vil man ofte se et mindre fald i niveauet af FSH og det luteiniserende hormon; men som regel ikke til præmenopausalt niveau. Behandlingen bør ikke styres efter blodprøver, men sammenholdes med den kliniske effekt samt resultat af DEXA-skanning hvert 3.-5. år, hvor BMD bør ligge stabilt på aldersvarende niveau [1, 24].

Administrationsformer, komplians og monitorering

Østradiol

Østradiol kan anvendes hos alle med POI. Det gives transdermalt som gel, spray eller plaster eller peroralt. Fordelen ved transdermal behandling er, at first-pass metabolisme i leveren undgås, hvilket øger serumkoncentration af østradiol ved en lavere dosis og potentielt giver færre bivirkninger. Transdermal behandling kan foretrækkes frem for peroral behandling pga. lavere risiko for venøs tromboemboli [25]. Hvis der vælges et p-pilleregime uden pause pga. ønske om kontraception i de første år efter diagnosen, ses samme forebyggende effekt på BMD som ved fysiologisk hormonsubstitution, men langtidseffekt på kardiovaskulær risiko, risiko for cancer og osteoporose er ikke endeligt afklaret, og østradiol bør generelt foretrækkes frem for p-piller [7].

Gestagen

Gestagen kan anvendes hos kvinder med bevaret uterus og er en syntetisk fremstillet analog til progesteron. Det gives transdermalt, peroralt eller som gestagenspiral. Fordelen ved gestagenspiral er den dobbelte funktion:

prævention og forebyggelse af østradiolinduceret hyperplasi af endometriet.

Progesteron

Progesteron kan anvendes hos kvinder med bevaret uterus. Det gives peroralt på samme indikation som gestagen, men prisen i Danmark er høj.

Testosteron

Man kan anvende testosteron ved påvist HSDD trods korrekt indstillet hormonsubstitution. Det gives transdermalt i fysiologisk dosis; typisk 5 mg dgl. Før behandlingen påbegyndes, måles totalniveauet af testosteron og østradiol. Testosteronbehandling kan forsøges efter grundig information om almindelige bivirkninger (akne og hirsutisme) og manglende evidens om langtidsbivirkninger [26]. Sexual hormone binding-globulinniveauet bør måles initialt, da høje værdier medfører et dårligere respons på behandlingen. Testosteron er ikke registreret til brug hos kvinder i Danmark og bruges derfor off-label [22, 27]. Totalt testosteron måles efter en måned for at sikre mod overdosering. Behandlingsrespons forventes at indtræffe efter to mdr. Effekten på HSDD kontrolleres efter et halvt år, og behandlingen seponeres, hvis der ikke er effekt. Ved effekt måles testosteronniveau halvårligt for at sikre mod overdosering. Da langtidsbivirkningerne ved testosteronsubstitution ikke kendes, skal seponering overvejes efter to års behandling. Der er evidens for, at mindre end to års behandling ikke øger forekomsten af mammacancer, men risikoen ved længere tids behandling kendes endnu ikke.

Komplians

Individuel rådgivning er vigtig, da manglende komplians giver suboptimal eller manglende effekt. Nogle foretrækker p-piller i de første år efter diagnosen pga. den kontrceptive effekt, mens andre lægger vægt på, at hormonsubstitutionen er så fysiologisk som mulig. Op til en tredjedel af kvinder med POI stopper periodevis behandlingen pga. negativ omtale af hormoner eller mangelfuld eller misforstået information om indikation og bivirkninger [23]. Man bør derfor med 1-2 års intervaller sikre sig, at der er komplians, når det rette regime er fundet. Østradiol- og FSH-niveauet bruges til at understøtte den kliniske vurdering af dosis. DEXA-skanning skal sikre stabilt BMD og indikere sufficient hormonsubstitution. Ved afvigende resultatet trods sufficient hormonsubstitution bør en endokrinolog inddrages [15]. Anbefaling om kalk- og D-vitamin tilskud følger retningslinjerne for postmenopausale kvinder. En endokrinolog bør også inddrages ved fund af anti-TPO eller binyrebarkantistoffer pga. risiko for udvikling af hypothyreose og potentielt livstruende binyrebarkinsufficiens (mb. Addison).

Hormonsubstitution bør fortsætte til kvinden er ca. 50 år [1, 23]. Herefter følges anbefalingerne i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis guidelines for peri- og postmenopausal hormonbehandling [28].

KONKLUSION

Hormonsubstitution kan modvirke de fleste komplikationer ved POI og bør startes, så snart diagnosen stilles. Opfølgning bør ske regelmæssigt med mulighed for involvering af relevante specialister. Fordele og ulemper ved behandling gennemgås regelmæssigt for at sikre komplians og behandling frem til 50 år. Nogle patienter med POI og HSDD kan have gavn af testosteronsubstitution i en kortere periode til afhjælpning af sexologiske gener.

Korrespondance Julie Isabelle Plougmann Gislinge. E-mail: Julie.isabelle.plougmann@regionh.dk

Antaget 16. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 10. juli 2023

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

Taksigelser *Johanne Kold Rasmussen og Lise Haaber Thomsen*, Aalborg Universitetshospital, *Kirstine Stiller Kirkegaard*, Aarhus Universitetshospital, *Mette Mandrup Kjær, Mette Petri Lauritsen og Mubeena Aziz*, Amager Hvidovre Hospital, *Rikke Zethner-Møller*, Holbæk Sygehus, *Anna-Karina Aaris Henningsen*, Nordsjællands Hospital, *Anne Katrine Normann Nielsen og Svetlana Frandsen*, Sydvestjysk Sygehus, *Bashayir Said Muse Issa*, Sygehus Sønderjylland, *Kathrine Birch Petersen*, TFP Stork Fertility, takkes for manuskriptrevision og godkendelse af endeligt manuskript.

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230012

SUMMARY

Hormone replacement in premature ovarian insufficiency

Julie Isabelle Plougmann Gislinge, Cæcilie Weber Thomsen & Pernille Ravn

Ugeskr Læger 2023;185:V01230012

Premature ovarian insufficiency (POI) is defined as loss of ovarian function in women < 40 years. This review summarises the causes and the possible treatment options. POI can be idiopathic, caused by genetic, autoimmune, or metabolic disease, or be induced by cancer therapy or surgery. POI causes infertility, increased morbidity and mortality, and decreased quality of life. Hormonal replacement therapy (HRT) can alleviate symptoms of POI and should be initiated at diagnosis. The benefit of HRT outweighs the minor side effects in most cases and should be continued until age of natural menopause.

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. de Kat AC, Broekmans FJM, Lambalk CB. Role of AMH in prediction of menopause. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:733731.
4. van Lennep JER, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178-86.
5. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health.* 1989;79(6):709-14.
6. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):821-8.
7. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(2):223-8.
8. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483-92.
9. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2007;87(4):858-71.
10. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009;15(2):72-5.
11. Bentin-Ley U, Bentzen JG, Drabæk S et al. Oocytdonation og dobbeltdonation. Guideline. Dansk Fertilitetsselskab, 2019.
12. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 2):567-71.
13. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2017;58(3):413-25.
14. Gazarra LBC, Bonacordi CL, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a

- comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause*. 2020;27(10):1110-6.
15. Andersen JD, Harsløf T, Ejersted C et al. Postmenopausal osteoporose. *Behandlingsvejledning*. Dansk Endokrinologisk Selskab, 2021.
 16. Hickey M, Moss KM, Brand A et al. What happens after menopause? (WHAM): a prospective controlled study of depression and anxiety up to 12 months after premenopausal risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2021;161(2):527-34.
 17. Hogervorst E, Williams J, Budge M et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000;101(3):485-512.
 18. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15-23.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Bachmann G. Physiologic aspects of natural and surgical menopause. *J Reprod Med*. 2001;46(3 Suppl):307-15.
 22. Parish SJ, Simon JA, Davis SR et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health clinical practice guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(4):474-91.
 23. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(1):129-40.
 24. Webber L, Anderson RA, Davies M et al. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox007.
 25. Mohammed K, Dabrh AMA, Benkhadra K et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4012-20.
 26. Islam RM, Bell RJ, Green S et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):754-766.
 27. Davis SR, Baber R, Panay N et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4660-6.
 28. Løkkegaard E, Aaen TB, Arentoft B et al. Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline. *Guideline*. DSOG, 2017.