

Titel

Præmatur ovarieinsufficiens (POI)

Arbejdsgruppens medlemmer

Johanne Kold Rasmussen og Mette Petri Lauritsen (epidemiologi, ætiologi, udredning); Kathrine Birch Petersen og Kirstine S Kirkegaard (fertilitet); Julie Isabelle Plougmann Gislinge, Svetlana Frandsen og Mette Petri Lauritsen (livskvalitet); Anna-Karina Aaris Henningsen (sexologi); Lise Haaber Thomsen, afdelingslæge, Aalborg Universitetshospital, Rikke Zethner, introlæge, Holbæk Sygehus og Pernille Ravn (testosteron); Cæcilie Weber Thomsen og Pernille Ravn (osteopeni og osteoporose); Mette Mandrup Kjær og Mubeena Aziz (kardiovaskulære og cerebrovaskulære sygdomme); Mubeena Aziz og Mette Marie Mandrup (mamma- og endometriecancer); Bashayir Said Muse Issa og Anne Katrine Normann Nielsen (CNS); Pernille Ravn (implementering og monitorering)

Mubeena Aziz	overlæge	Hvidovre Hospital
Svetlana Frandsen	kursist	Sydvestjysk Sygehus
Julie Isabelle Plougmann Gislinge	klinisk assistent	Herlev Hospital
Anna-Karina Aaris Henningsen	afdelingslæge	Hillerød Hospital
Bashayir Said Muse Issa	kursist	Sygehus Sønderjylland
Kirstine Stiller Kirkegaard	1. reservelæge	Aarhus Universitetshospital
Mette Mandrup Kjær	overlæge	Hvidovre Hospital
Mette Petri Lauritsen	afdelingslæge	Hvidovre Hospital
Anne Katrine Normann Nielsen	kursist	Sydvestjysk Sygehus
Kathrine Birch Petersen	overlæge/speciallæge	TFP Stork Fertility/praksis
Johanne Mejlholm Kold Rasmussen	introlæge	Aalborg Universitetshospital
Pernille Ravn	professor	Odense Universitetshospital,
Lise Haaber Thomsen	afdelingslæge	Aalborg Universitetshospital,
Cæcilie Weber Thomsen	introlæge	Hillerød Hospital
Rikke Zethner-Møller	introlæge	Holbæk Sygehus

Reviewers

Ellen CL Løkkegaard, Helle Vibeke Clausen

Korrespondance

Pernille Ravn (tovholder)
pernille.ravn@rsyd.dk

Interessekonflikter

Pernille Ravn: Betalt foredragsholder ved symposium afholdt af Gedeon Richter.

Status

Første udkast: juli 2022
Diskuteret på Hindsgavl dato: september 2022
Korrigeret udkast dato: oktober 2022
Endelig guideline dato: november 2022
Guideline skal revideres seneste dato: april 2027

Indholdsfortegnelse

Epidemiologi, ætiologi og udredning	s. 3
POI og fertilitet	s. 7
POI og livskvalitet	s. 10
POI og sexologi	s. 14
POI og substitution med testosteron	s. 16
POI og osteopeni / osteoporose	s. 22
POI og kardiovaskulære sygdom	s. 27
POI og mamma- og endometrie-cancer	s. 29
POI og CNS	s. 32
Implementering og monitorering	s. 38

Epidemiologi, ætiologi og udredning

Resumé af evidens	
POI forekommer hos mindst 1 % af alle kvinder under 40 år, og der skelnes mellem spontan og erhvervet POI	3
Der er association mellem autoimmun sygdom og POI	3

Kliniske rekommandationer	
Kvinder med POI bør udredes for mulig ætiologi	C
Kvinder med spontan POI bør udredes med screening for binyrebarkantistoffer og thyroideaautoantistoffer, og det kan overvejes at udrede kvinderne med kromosomanalyse og undersøge for mutationer i FMR1 genet. Ved positiv thyroideaautoantistoffer bør TSH måles årligt. Ved fund af binyrebarkantistoffer bør der henvises til endokrinolog.	C

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 30.01.2022

Databaser der er søgt i: PubMed

Søgetermer: Primary Ovarian Insufficiency [Mesh], epidemiology, diagnosis, etiology

Søgestreng: "Primary Ovarian Insufficiency/diagnosis"[Mesh] OR "Primary Ovarian Insufficiency/epidemiology"[Mesh] OR "Primary Ovarian Insufficiency/etiology"[Mesh]

Tidsperiode: Ingen afgrænsning

Sprogområde: Engelsk

Definition og afgrænsning:

Præmatur ovarieinsufficiens (POI) er karakteriseret ved tab af ovariefunktion hos kvinder < 40 år ledsaget af oligo- eller amenoré og højt gonadotropin- og lavt østradiolniveau.

Diagnostiske kriterier for POI er > 4 måneders varende amenoré eller oligomenoré samt FSH > 25 IU/L ved to prøvetagninger med > 4 ugers interval (1). Betegnelsen dækker over en lang række tilstande med forskellig ætiologi, og tilstanden er oftest irreversibel (1).

Epidemiologi:

POI forekommer hos mindst 1 % af kvinder under 40 år (2, 3). Prævalensen af erhvervet POI som følge af kemoterapi og strålebehandling er formentlig stigende grundet generelt forbedret overlevelse efter cancersygdom. Derudover ses erhvervet POI i form af kirurgisk induceret POI hos kvinder under 40 år ved familiær disposition til mamma- og ovariecancer (HBOC) samt som følge af anden benign ovariekirurgi (1, 2, 4, 5). Odds ratio (OR) for død falder med stigende alder for menopause, og kvinder med menopause før 40 år der ikke får hormonsubstitution (hormone replacement therapy, HRT) har en OR for død på 3,03 [1,62-5,65] sammenlignet med kvinder med menopause mellem 50 og 54 år (4). Kvinder, som fik foretaget risikoreducerende bilateral salpingooforektomi (RRBSO) før 45-årsalderen, havde signifikant højere mortalitet, og den øgede risiko var primært tilstede blandt kvinder, der ikke fik HRT indtil 45-årsalderen (6). Det er vigtigt at identificere og diagnosticere kvinder med

POI, dels for at udrede evt. tilgrundliggende eller associerede autoimmune og genetiske sygdomme, dels for at opstarte hormonterapi.

Ætiologi:

Man skelner mellem spontan og erhvervet POI.

Spontan POI

Genetiske årsager:

10-12 % af kvinder med POI har kromosomale abnormiteter, og deraf er 94 % relateret til X-kromosomet (1). Ved primær amenoré og POI findes kromosomabnormiteter hos op til 50 % (7). De numeriske kromosomforandringer skyldes oftest Turner syndrom (45,X0) eller Turner-mosaiktilstande (45,X/46,XX og 45,X/47,XXX), og de 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) (7). Kromosomabnormiteter optræder i sjældnere grad hos kvinder med sekundær amenoré, men bl.a. Turnermosaik kan forekomme, og der anbefales derfor ikke aldersrelateret cut-off for kromosomtestning (1). Hos 4-31 % af kvinder med POI er der desuden beskrevet familiær disposition (3). Fragilt X-syndrom skyldes mutation i FMR1 genot og kan medføre indlæringsvanskeligheder eller mental retardering. Der er signifikant sammenhæng mellem præmutationer af FMR1 genot og øget risiko for POI (8). Blandt kvindelige bærere af genot udvikler 13-26 % POI (1, 9). Der er beskrevet andre, mere sjældne, mutationer i gener, der koder for forskellige enzymer relateret til det reproduktive system eller gener, der forårsager syndromer relateret til POI (1, 9).

Metaboliske årsager:

Galaktosæmi, der typisk diagnosticeres i spædbarnsalderen, medfører stort set altid POI. Ophobning af metabolitter ødelægger germinalcellerne og medfører reduceret antal follikler (1, 10).

Autoimmune årsager

Autoimmune sygdomme forekommer hyppigere ved kvinder med POI end i baggrundsbefolkningen (1, 3). POI har relation til en række autoimmune sygdomme, specielt hypothyroidisme, Mb. Addison, type 1 diabetes, Systemisk Lupus Erythematosus (SLE), rheumatoid arthrit, vitiligo, cøliaki og autoimmunt polyendokrint syndrom (1, 9, 10). Især Mb. Addison og autoimmunt polyendokrint syndrom er kendt for at disponere til POI, og derfor bør kvinder med disse sygdomme screenes for POI (1). Ved kvinder med POI er forekomsten af steroidcelleantistoffer 4-5 %. Binyrebarkantistoffer er umiddelbart den markør med højest sensitivitet for autoimmun POI, og mindre end 0.5 % af kvinder med POI vil have steroidcelleantistoffer ved fravær af binyrebarkantistoffer (1). Det anbefales at kvinder med spontan POI screenes med binyrebarkantistoffer grundet muligheden for at diagnosticere latent mb. Addison (1). Forekomsten af thyroidea autoimmunitet er ligeledes hyppig ved POI (1). Der er påvist signifikant hyppigere forekomst af thyroideaperoxidase antistof (TPO) ved kvinder med POI sammenlignet med baggrundsbefolkningen og fundet TPO ved op mod 24 % af kvinder med POI (1). Det anbefales at kvinder med POI screenes med TPO med henblik på at diagnosticere latent thyroideasygdom. Ved positiv TPO anbefales årlig screening med thyroideastimulerende hormon (TSH) (1).

Idiopatiske årsager

I mange tilfælde identificeres ingen årsag, og POI må klassificeres som idiopatisk (1).

Erhvervet POI

Kemoterapi:

Kemoterapi kan inducere POI ved at medføre skade på primordialfolliklerne. Risikoen for POI afhænger af typen af kemoterapi, dosis, behandlingsvarighed samt kvindens alder; jo ældre patient, desto større risiko for POI (1, 3). Hos flere af kvinderne vil tilstanden dog være reversibel. Samtidig behandling med GnRH-agonister mhp. at mindske skaden er omdiskuteret (11). Et ikke-randomiseret prospektivt studie blandt 84 unge kemoterapibehandlede kvinder med leukæmi/lymfom fandt, at samtidig behandling med GnRH-agonister reducerede forekomsten af POI fra 82 % til 33 %. Fundet var dog kun signifikant for kvinder med lymfom (12).

Strålebehandling

Strålebehandling kan medføre skade på ovarierne afhængigt af patientens alder, stråledosis samt bestrålet region (1, 3). Kvinder, der genvinder cyklus efter strålebehandling, kan opleve tidligere menopause.

Kirurgi:

Bilateral ooforektomi hos kvinder < 40 år medfører POI. Kirurgi vil ofte være udført på baggrund af cancer, disposition til cancer (hereditær bryst ovarie cancer, HBOC), endometriose eller cystedannelse i ovarierne (3).

Udredning:

På baggrund af ovenstående anbefales følgende udredning af kvinder mistænkt for POI.

Initial screening:

- Bekræfte hypergonadotrop hypogonadisme i form af højt gonadotropin- og lavt østradiolniveau samt udelukke andre årsager. Evt. p-pillebehandling seponeres minimum 3 måneder før blodprøvetagning. Blodprøver gentages efter min. 4 uger for at bekræfte vedvarende biokemiske ændringer.
- Anamnese: Familiær disposition til POI. Vækst og pubertetsudvikling. Kroniske lidelser. Tidligere kirurgiske indgreb. Evt. tidligere kemo- eller strålebehandling.
- Objektivt: Udvikling af sekundære køns karakteristika. Højde og vægt. Fænotypiske træk (kromosomabnormitet, struma). Gynækologisk undersøgelse mhp. udvikling af genitalia, atrofi af slimhinder. Gynækologisk ultralydsskanning mhp. vurdering af uterus, endometrium, ovarievolumen og antal antrale follikler (antral follicle count, AFC). Ovariefunktionen kan fluktuere ved POI, så ultralydsfund kan ikke alene adskille POI fra andre diagnoser (3).
- FSH, LH, TSH, prolaktin, østradiol, testosteron (total og frit), Seksualhormonbindende Globulin (SHBG), evt. anti-Müllersk hormon (AMH)*.
- Androgenstatus kan tilføjes ved klinisk mistanke om hyperandrogenisme eller ved ultrasonisk fund af polycystiske ovarier (PCO) og deraf følgende mistanke om polycystisk ovariesyndrom (PCOS).

Sekundær screening ved fund af POI uden erhvervet årsag:

- Thyroideaautoantistoffer i form af thyroideaperoxidase antistof (TPO). Ved forhøjet TPO anbefales videreudredning i, eller i samarbejde med medicinsk endokrinologisk regi. Ved forhøjet TPO men fravær af aktuel thyroideasygdom anbefales årlig screening med TSH (1).

- Binyrebark-antistoffer skal måles hos kvinder med POI. Alle patienter med mistanke om mb. Addison skal henvises til udredning i medicinsk endokrinologisk regi.
- Kromosomanalyse
- Analyse for Fragilt X-syndrom præmutationer, FMR1 (især ved familiær disposition til POI eller uforklaret mental retardering i familien).
- Dual-Energy X-ray absorptiometry (DEXA) skanning mhp. monitorering af bone mineral density (BMD), se underafsnit om osteoporose.
- Ovarieautoantistoffer kan udelades, da tilstedeværelse ikke har udrednings- eller behandlingsmæssig konsekvens, men kan evt. anvendes i projektsammenhæng.

Der er ikke indikation for rutinemæssig screening for diabetes. Ved negative thyroideaauto- og binyrebarkantistoffer er der ikke indikation for rutinemæssig gentagelse af disse, medmindre der opstår klinisk mistanke om sygdom (1).

Anti-Müllersk hormon (AMH)

AMH er et glykoprotein, der produceres i granulosaacellerne i de antrale follikler, og som gennem de sidste årtier har været anvendt som en surrogatmarkør for ovariereserven (13). AMH-niveauet i blodet er stærkt korreleret til AFC og falder i takt med det aldersbetingede fald i antallet af follikler (13). Et lavt AMH-niveau udelukker dog ikke mulighed for spontan ovulation og graviditet, idet der ses et AMH-fald flere år før, ovariefunktionen er ophørt. AMH er ikke anvendelig til diagnosticering af POI grundet stor individuel variation i niveau og hastighed af det aldersbetingede fald i AMH (1). Såfremt der påvises et højt AMH-niveau, må diagnosen POI revurderes. Måling af AMH anvendes især hos kvinder i fertilitetsbehandling, men er ikke anvendelig hos kvinder med POI og samtidigt graviditetsønske. Disse kvinder vil oftest blive tilbudt ægdonation. Se afsnit om POI og fertilitet (1, 13).

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-6.
3. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:626924-.
4. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health.* 1989;79(6):709-14.
5. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199-206.
6. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ, 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):821-8.
7. Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril.* 1982;37(1):35-41.
8. Huang J, Zhang W, Liu Y, Wang J, Jiang H. Association between the FMR1 CGG repeat lengths and the severity of idiopathic primary ovarian insufficiency: a meta analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):3116-22.

9. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2011;37(1):35-42.
10. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int*. 2009;15(2):72-5.
11. Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist*. 2007;12(9):1055-66.
12. 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.e1.
13. de Kat AC, Broekmans FJM, Lambalk CB. Role of AMH in Prediction of Menopause. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:733731.

POI og fertilitet

Resumé af evidens	
Kvinder med idiopatisk POI kan have intermitterende ovariefunktion, særligt i det første år efter diagnosen	3
Chancen for spontan graviditet er ca. 5 %. Graviditetschancen kan være op til 15 % ved tegn på genoptagelse af ovarieaktivitet	3
Der er ingen kendte behandlinger, der med sikkerhed er vist at øge ovarieaktivitet, ovulationsrate eller chance for graviditet	2a
Når kvinden opstarter østrogenbehandling på vanlig indikation, kan der være en muligt øget chance for graviditet	2b
Kvinder med POI har dårlige graviditetsrater ved IVF og ICSI	2b
Kvinder med POI opnår den højeste graviditetschance med anvendelse af donoræg	2b

Kliniske rekommandationer	
Overvej at informere kvinden om, at chancen for spontan graviditet er ca. 5 %. Rådgiv om kontrception, hvis der ikke er graviditetsønske	C
Kvinden bør informeres om, at der ikke findes behandlinger, der med sikkerhed er vist at øge chance for graviditet	B
Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) og forsøg på opnåelse af spontan graviditet eller IVF/ICSI kan forsøges i ventetiden på ægdonation hos kvinder < 35 år med idiopatisk POI	B
Kvinder med POI, som ønsker graviditet, bør anbefales behandling med donoræg frem for IVF/ICSI	B

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: Feb 22. Der er taget udgangspunkt i ESHREs guideline fra 2016 [1] og primært fokuseret på studier efter publicering af denne.

Databaser der er søgt i: PUBMED, EMBASE, UptoDate

Søgetermer: ”premature ovarian insufficiency” ”estrogen replacement therapy” ”premature menopause (MeSH)”, ”premature ovarian failure” ”estrogen” ”ovulation induction” ”infertility”, ”assisted reproduction”, ”reproductive techniques, assisted (MESH)” ”fertility treatment”, ”pregnancy (MESH)”

Søgestreng: ("Menopause, Premature"[Mesh]) AND "Infertility"[Mesh]; premature ovarian insufficiency AND infertility (MESH); premature menopause (MESH) OR premature ovarian insufficiency AND ”reproductive techniques, assisted (MESH)”, premature menopause (MESH) OR premature ovarian insufficiency AND infertility (MESH) AND estrogen OR estrogen replacement therapy

Tidsperiode: ingen afgrænsning

Sprogområde: engelsk

Baggrund: Da POI er nært forbundet med infertilitet, vil fertilitetsrådgivning være af væsentlig betydning for en stor del af kvinderne. For de kvinder/par der ønsker graviditet, er det relevant at kende til chancerne for at opnå spontan graviditet, mulighederne for at optimere graviditetschancen og forskellige typer fertilitetsbehandling. De kvinder/par, der ikke ønsker graviditet, skal rådgives om behovet for kontraception.

Afgrænsning af emnet: Afsnittet omhandler ikke kvinder med lavt AMH-niveau og normal ovariefunktion, da disse definatorisk ikke har POI. Afsnittet omhandler ikke valg af fertilitetsbevarende metode ved malign sygdom, da dette er dækket af DFS guideline ”Fertilitetsbevaring ved malign sygdom” 2021 [2]

PICO 1: Øger ovulationsinduktion eller behandling med østradiol chancen for spontan graviditet?

Kvalitet af evidens:

Chancen for spontan graviditet er primært undersøgt i mindre observationelle studier af kvinder ventede på ægdonation. Et større observationelt studie (n=466) er nyligt publiceret. Et ældre systematisk review (n=194) baseret på 7 heterogene randomiserede studier af lav kvalitet har evalueret effekten af HRT og ovulationsinduktion på chancen for graviditet [3]. Et mindre (n=50) randomiseret studie er publiceret siden, hvor effekten af forbehandling med østradiol blev undersøgt forud for ovariestimulation [4]. Et Cochranestudie fra 2017 har undersøgt effekten af bl.a. østradiol som forbehandling inden regelret ovariestimulation, men har ikke set på POI som subgruppe. Der er fundet flere nyere, narrative reviews, der ikke har bidraget væsentligt med yderligere viden [5, 6]

Gennemgang af evidens:

Intermitterende ovariefunktion ses hos op til 25 % af kvinder med idiopatisk POI, særligt de første år efter diagnosen [7]. Omkring 5 % af kvinder med idiopatisk POI er vist at kunne opnå spontan graviditet. I et observationelt studie opnåede op til 15 % af kvinder med POI graviditet, hvis der var tegn på genoptagelse af ovarieaktivitet vurderet ved blødninger eller fald i FSH < 15 IE/l [7]. Der er ingen kendte behandlinger, der med sikkerhed er vist at øge ovarieaktivitet, ovulationsrate eller chance for graviditet [3]. I en subgruppe af kvinder med delvis resterende ovarieaktivitet og mindre fremskreden POI, kan HRT muligvis øge ovulationsraten [4]. I et nyere observationelt studie (n=466) var live birth rate dog 0 % hos kvinder i HRT alene [8].

PICO 2: Hvilken fertilitetsbehandling giver størst chance for graviditet hos kvinder med POI?

Kvalitet af evidens:

Opnåelse af graviditet ved fertilitetsbehandling hos kvinder med POI er primært beskrevet i et observationelt (n=466) [8] samt i et mindre retrospektivt studie (n=164) [9]. Der findes ikke større randomiserede eller prospektive studier om live birth rate efter IVF eller IUI hos kvinder med POI. Et enkelt prospektivt studie omhandler live birth rate efter ægdonation (n=353) [11].

Gennemgang af evidens:

Kvinder med POI har dårlige graviditetsrater ved IVF og ICSI. Et retrospektivt kohortestudie fulgte 164 kvinder, der blev betegnet som "poor responders" og gennemgik 469 IVF cykli. Fødselsraten per stimulationscyclus var 2.6 % versus 8.9 % hos kvinder uden POI [9]. I et nyere observationelt studie (n=466) var live birth rate 5.8 % (47/807) i IVF cykli forudgået af HRT og 1.3 % (3/236) ved IUI forudgået af HRT [8]. I en subgruppe af unge kvinder < 35 år med idiopatisk POI var live birth rate dog 24.1 % (26/108). 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. Der henvises til guideline fra DFS vedr. "Fertilitetsbevaring ved malign sygdom" (DFS 2021)[2]. Et nyere review beskriver metoder til at aktivere ovarierne hos kvinder med POI såsom in vitro maturation, platelet-rich plasma og in vitro aktivering [5]. Disse metoder er eksperimentelle og er ikke afprøvede i kliniske protokoller. Desværre er det ikke muligt at foretage fertilitetsbevaring hos kvinder med manifest POI grundet den begrænsede effekt af stimulationsbehandling [1]. Kvinder med POI opnår derfor den højeste graviditetsrate med anvendelse af donoræg [10]. Et prospektivt studie fulgte 353 kvinder med POI, der modtog ægdonation, og man fandt en graviditetsrate på 28-30 % [11]. Et andet studie beretter om graviditetschancer på 40-50 % per donation [12]. Ægdonation er et veletableret tilbud i Danmark og anbefales som førstevalg hos kvinder med POI med graviditetsønske trods øget risiko for graviditets- og fødselskomplikationer [13]. Ægdonation til første barn hos enlige og første fælles barn hos par tilbydes i offentligt regi indtil kvinden fylder 41 år. Ægdonation tilbydes mod egenbetaling i det private til både enlige og par indtil kvinden fylder 46 år. Der henvises til guidelinen fra Dansk Fertilitetsselskab om ægdonation [14].

1. Webber, L., et al., *ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency*. Hum Reprod, 2016. **31**(5): p. 926-37.
2. DFS, *guideline om Fertilitetsbevaring ved malign sygdom 2021*. <https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2021/04/Fertilitetsbevaring-22FEB2021.pdf>
3. van Kasteren, Y.M. and J. Schoemaker, *Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy*. Hum Reprod Update, 1999. **5**(5): p. 483-92.
4. Tartagni, M., 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): p. 858-61.
5. Ishizuka, B., *Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI)*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 626924.
6. De Vos, M., P. Devroey, and B.C. Fauser, *Primary ovarian insufficiency*. Lancet, 2010. **376**(9744): p. 911-21.

7. Bachelot, A., et al., *Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **86**(2): p. 223-228.
8. Ishizuka, B., et al., *Live Birth Rate in Patients With Premature Ovarian Insufficiency During Long-Term Follow-Up Under Hormone Replacement With or Without Ovarian Stimulation*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 795724.
9. Polyzos, N.P., et al., *Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2012. **27**(12): p. 3481-6.
10. Vujovic, S., *Aetiology of premature ovarian failure*. Menopause Int, 2009. **15**(2): p. 72-5.
11. Oyesanya, O.A., et al., *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*. Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 930-936.
12. Maclaran, K. and N. Panay, *Premature ovarian failure*. J Fam Plann Reprod Health Care, 2011. **37**(1): p. 35-42.
13. Berntsen, S., et al., *Pregnancy outcomes following oocyte donation*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021. **70**: p. 81-91.
14. DFS, *Guideline om ægdonation* 2019. https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2019/04/Version2_oocytdonation-og-dobbeltdonation_170319.pdf

POI og livskvalitet

Resumé af evidens	
Kvinder med POI har fysiske og psykiske symptomer og bekymringer om helbred og fertilitet, der påvirker livskvaliteten negativt	3
Information, rådgivning om behandlingsmuligheder, opfølgning og eksperthjælp kan mindske påvirkningen af livskvaliteten hos kvinder med POI	4
Kliniske rekommandationer	
Giv grundig information om den indflydelse POI kan have på livskvaliteten inden evt. RRBSO, kemoterapi, stråleterapi mv.	C
Mindfulness, yoga og meditation kan anbefales som supplement til HRT for at forbedre livskvaliteten	D

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 24/01-2022

Systematisk søgning på PubMed og Cochrane inkl. bloksøgning på følgende søgeord;
 Premature ovarian failure/insufficiency, POF, POI, surgical menopause OR premature menopause krydset med AND quality of life AND health-related quality of life
 Sprogområde; Engelsk

Afgrænsning af emnet:

Dette afsnit omhandler ikke-medikamentelle interventioner til forbedring af livskvalitet hos kvinder med POI. Selvom en metaanalyse og et systematisk review, begge fra 2021, undersøgte effekten af naturlig rødkløver (*Trifolium pratense*) på menopausesymptomer hos postmenopausale kvinder, og fandt en signifikant positiv effekt heraf på vasomotoriske

menopausesymptomer (20), urogenitale symptomer og seksuel dysfunktion (21), har rødkløver ingen plads i behandlingen af kvinder med POI. Dette skyldes, at man hos kvinder med POI stiler mod at ramme et fysiologisk niveau af østradiol, der ikke kan opnås med planteøstrogener.

Problemstilling: Har POI en negativ indvirkning på livskvaliteten?

Kvalitet af evidens:

Nyere studier har vist, at kvinder med POI har en højere grad af selvrapporert depression og dårligere mentalt helbred, lavere selvværd og øget forekomst af seksuel dysfunktion (1, 2). En metaanalyse fra 2020 sammenlignede 6 studier med i alt 645 kvinder med POI og 492 raske kontroller. Kvinder med POI havde lavere livskvalitet og oplevede negativ påvirkning af seksuel funktion sammenlignet med raske kontroller (3). Et systematisk review fra 2021 inkluderende 5 studier med i alt 115 kvinder med iatrogen POI efter RRBSO pga. BRCA-mutationer. Studiet viste, at primære gener efter operationen var en oplevelse af mangelfuld information inden operationen samt bekymringer for HRT, fysiske bivirkninger efter operationen og påvirkning af seksualiteten (4). I et retrospektivt case-control studie og longitudinelt follow-up kohortestudie, begge fra 2021, af kvinder med iatrogen POI efter behandling af cancersygdom i barndommen, fandt man en signifikant lavere livskvalitet og højere forekomst af angst blandt kvinder med POI sammenlignet med kvinder uden POI (5, 6). Et større studie fra 2021 med 577 patienter med BRCA-mutationer undersøgte forskellen på selvrapporert livskvalitet mellem præmenopausale kvinder, der fik foretaget RRBSO, og kvinder, der fik foretaget risikoreducerende bilateral salpingektomi (RRBS) med forsinket ooforektomi til efter forventet menopause. Man fandt en signifikant bedre livskvalitet hos kvinder, der fik foretaget RRBS med forsinket ooforektomi uafhængig af sufficient HRT (7).

Problemstilling: Kan man forbedre livskvaliteten hos kvinder med POI?

Kvalitet af evidens:

Det er vigtigt at optage en grundig anamnese med fokus på symptomer, bekymringer, fertilitetsønske osv. mhp. individualiseret behandling. Mange kvinder angiver det som en traumatisk oplevelse at få stillet diagnosen POI og beskriver, at de har følt sig utilstrækkeligt informeret om tilstanden og derfor har haft svært ved at få den rette hjælp (9, 14, 15, 16). Information, professionel hjælp og mulighed for at møde andre kvinder med POI har gavnlig effekt på livskvaliteten (14).

Non-medikamentel behandling af menopausegener med påvirkning af livskvaliteten er fortrinsvist undersøgt ved naturlig menopause. Et Cochrane-review fra 2014 med fire studier med i alt 281 kvinder sammenlignede effekten af non-medikamentelle behandlinger som f.eks. akupunktur, vejtrækningsøvelser og afspænding på vasomotoriske symptomer hos peri- og postmenopausale kvinder. Her fandt man ingen forskel mellem de forskellige interventioner på vasomotoriske symptomer (17). I et mindre studie med 44 kvinder blev postmenopausale kvinder randomiseret til behandling med peroralt østrogen med eller uden tre timers motion ugentligt i seks måneder. Begge grupper havde en ligelig positiv effekt på vasomotoriske symptomer, men en livskvalitetsforbedring fandtes alene i motionsgruppen (18). I et andet randomiseret studie med 327 postmenopausale kvinder blev deltagerne randomiseret til behandling med enten kinesisk akupunktur eller ”falsk” akupunktur. Man fandt ingen forskel i effekt på vasomotoriske symptomer (19).

Yoga og meditation er undersøgt som non-medikamentel behandling af POI-relaterede gener. I et studie fra 2015 randomiserede man 40 kvinder med POI efter behandling for mammacancer til et 12 ugers yoga- og meditationsprogram eller til ingen intervention. Man fandt en signifikant positiv effekt af yoga og meditation på vasomotoriske, urogenitale og psykologiske menopausesymptomer, og effekten persisterede i op til tre måneder (22).

Psykoterapimetoden mindfulness er undersøgt som en positiv modulator på livskvalitet og menopausale symptomer. I et hollandsk studie fra 2019 randomiserede man 66 kvinder med kirurgisk induceret POI efter RRBSO pga. BRCA-mutationer og mere end to betydende menopausesymptomer til et otte ugers mindfulness program eller ingen intervention. Her fandt man en lille positiv effekt af mindfulness på generel livskvalitet, men ikke på seksuel dysfunktion (23). Et studie fra 2021, hvor 62 kvinder med POI af alle årsager blev randomiseret til enten otte gange mindfulness eller kontrol viste, at mindfulness havde positiv effekt på vasomotoriske symptomer, psykologiske og sexologiske gener både under mindfulness-træningen og i op til tre måneder efter (24).

Konklusion

Kvinder med POI har en vis grad af påvirkning af deres livskvalitet sammenlignet med raske kontroller. Der ses primært negativ påvirkning af seksuel funktion, psykisk funktion og i nogen grad gener fra vasomotoriske menopausesymptomer. Non-medikamentelle behandlinger for de negative effekter på livskvalitet, der ses ved POI, såsom mindfulness, yoga og samtalerapi ser ud til at kunne mindske menopausesymptomer, reducere seksuel dysfunktion og øge livskvaliteten. Kvaliteten af nuværende evidens er dog fortsat lav, da der foreligger få studier af høj kvalitet med et sufficient antal patienter. På baggrund af nuværende evidens er der derfor ikke holdepunkt for at anbefale disse tiltag som selvstændig behandling, men de kan ved behov anbefales som supplement til HRT.

Referencer

1. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, 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.
2. Javadpour S, Sharifi N, Mosallanezhad Z, Rasekhjahromi A, Jamali S. Assessment of premature menopause on the sexual function and quality of life in women. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(4):307-11.
3. Li XT, Li PY, Liu Y, Yang HS, He LY, Fang YG, 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.
4. 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.
5. Ida H, Alicia GK, Anna F, Irene L, Anna N, Helena M, et al. Quality of life among female childhood cancer survivors with and without premature ovarian insufficiency. *J Cancer Surviv*. 2021.
6. Nilsson S, Jarfelt M, Järholm S, Kluge L, Thurin-Kjellberg A. A survey of ovarian reserve and quality of life in female survivors of pediatric cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(1):84-93.
7. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, de Jong MA, Maas A, Prins JB, 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.

- 8.
9. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011;14(4):428-37.
- 10.
14. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1734-41.
15. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63.
16. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(9):645-9.
17. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):Cd008582.
18. Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, Cardoso CG, Jr., Forjaz CL, Abrahao SB, 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.
19. Ee C, Xue C, Chondros P, Myers SP, French SD, Teede H, et al. Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;164(3):146-54.
20. Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Kanecki K, et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flashes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(4).
21. 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;261:222-35.
22. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, Kümmel S, Dobos G. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors-A randomized controlled trial. *Cancer*. 2015;121(13):2175-84.
23. 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.
24. 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.

POI og sexologi

Resumé af evidens	Styrke af evidens
Seksuel dysfunktion inkl. Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) er hyppigere forekommende hos kvinder med POI end hos præmenopausale kvinder	2b
Kvinder med POI, som får HRT, har færre seksuelle gener. HRT er den primære behandling af seksuelle gener hos kvinder med POI	3
De fleste kvinder med POI efterlyser mere information, opfølgning og italesættelse af seksuelle problemstillinger, samt henvisning til andre fagpersoner	4

Kliniske rekommandationer	
Inden RRBSO udføres, bør der informeres om alle aspekter af POI, herunder øget risiko for seksuelle gener og HSDD	D
Kvinder med POI bør anbefales HRT med henblik på forebyggelse og behandling af seksuelle gener. Henvis til psykolog, sexolog, parterapeut etc. ved behov.	D

Litteratursøgningsmetode

Systematisk søgning på PubMed. Søgeord: Premature ovarian failure/insufficiens, POF, POI, surgical menopause, premature menopause krydset med sexual dysfunction.
Litteratursøgning afsluttet 01.03.2022.

PICO 1: Hvad høj er forekomsten af seksuel dysfunktion hos kvinder med POI?

Kvinder med POI har en tre gange højere forekomst af seksuelle dysfunktioner end præmenopausale kvinder, og selv efter HRT rapporteres seksuel dysfunktion hos ca. 50 % (1,2). Kvinder med POI beskriver mindre seksuel lyst (Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD) uanset ætiologi, ophidselse, lubrikation, orgasme, seksuel tilfredshed, samt dyspareuni (1-6). 2/3 af kvinder med POI beskriver den manglende seksuallyst som deres største bekymring næst efter nedsat fertilitetsevne (4). Det er desuden belyst, at kun en meget lille del af kvinder med HSDD italesætter dette over for deres læge (2).

Hvad kan man gøre for at afhjælpe den seksuelle dysfunktion?

Det er vigtigt med en biopsykosocial vinkel på samtalen om seksuel trivsel hos kvinder med POI. Individualiseret HRT og rådgivning er essentiel. Hvis den sexologiske samtale ikke er mulig ved aktuelle behandler, bør der henvises til relevant instans: gynækolog, sexolog, psykolog, parterapeut, da et nyt mindre studie fra 2022, hvor kvinder med POI tilknyttet tertiært center med tilbud om psykolog og sexolog fandt deres seksuelle trivsel på niveau med

kontrolgruppen (1,7). Forslag til medicinsk behandling i form af HRT, lokal østrogen og evt. testosteron er beskrevet i andre afsnit.

Gennemgang af evidens:

Alle studier er mindre tværsnitsundersøgelser, (n=66-220), hvorfor der fortsat er lav evidens på området. Fraset kvinder med fast tilbud om psykolog og sexolog, fandt alle studier dog, at kvinder med POI har øget risiko for seksuel dysfunktion trods HRT.

Referencer:

1. De Almeida DMB, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011; 18: 262-266
2. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, Tiranini L et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289-295
3. 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: 23-31
4. Singer D, Mann E, Hunter MS et al. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428-37
5. Benetti-Pinto CL, Soares PM, Giraldo HPD, Yela DA. Role of the different sexuality domains on the sexual function of women with premature ovarian failure. *J Sex Med* 2015; 12:685-9
6. Javadpour S, Sharifi N, Mosallanezhad Z, Rasekhjahromi A et al. Assessment of premature menopause on the sexual function and quality of life in women. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:307-311.
7. Engberg H, Strandqvist A, Berg E, Nordenskjöld A et al. Sexual function in women with differences in sex development or premature loss of gonadal function. *J Sex Med* 2022; 19: 249-256

Substitution med testosteron

Resumé af evidens	
Patenter med POI har lavere testosteronniveau end aldersmatchede præmenopausale kvinder	Ib
Testosteronbehandling til patienter med POI med Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) kan øge graden af seksuel tilfredshed	Ib
Testosteronbehandling har ingen gavnlige effekt på kognitiv eller kardiovaskulær dysfunktion, på knogle- eller muskelstyrke eller generel "well-being"	Ib
Testosteronbehandling i fysiologiske doser kan give bivirkninger i form af mild hirsutisme og akne	Ib
Oral testosteronbehandling har negativ påvirkning af lipidprofilen. Transdermal testosteronbehandling påvirker ikke lipidprofilen.	Ib
Langtidsbivirkningerne (> 2år) ved testosteronbehandling er ukendte	Ib
Testosteronbehandling i op til 2 år øger ikke risikoen for mamma cancer	Ic

Kliniske rekommandationer	
Ved bekræftet HSDD som påvirker patienten negativt, måles baseline total testosteron. Diagnosen HSDD skal bekræftes ved sexologisk udredning forud for testosteronbehandling.	A
Ved nedsat baseline testosteronniveau og påvist HSDD - trods relevant østradiol substitution - kan man overveje at tilbyde patienten behandling med transdermalt testosteron i fysiologiske doser. Der findes ikke et registreret testosteronpræparat til brug hos kvinder og testosteronbehandlingen er derfor off-label.	A
HSDD er <i> eneste </i> indikation for testosteronbehandling hos kvinder	A
Patienten skal informeres om risiko for milde-moderate bivirkninger i form af øget akne samt øget ansigts- og kropsbehåring	A
Transdermal testosteronbehandling bør anvendes over oral behandling	A
Patienten skal informeres om langtidsbivirkningerne ved testosteronbehandling af mere end 2 års varighed ikke kendes	A
Af forsigtighedshensyn bør testosteron ikke benyttes ved tidligere mamma cancer	A

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet 8-2-2022. Sprogområde: engelsk.

Systematisk søgning på PubMed: ("Primary Ovarian Insufficiency"[MeSH Terms] OR "premature ovarian insufficiency"[Text Word] OR "premature ovarian failure"[Text Word] OR "POI"[Text Word] OR "POF"[Text Word]) AND ("Testosterone"[MeSH Terms] OR "Androgens"[MeSH Terms] OR "testosterone"[Text Word] OR "androgen"[Text Word] OR "epitestosterone"[Text Word] OR "hydroxytestosterone"[Text Word] OR "methyltestosterone"[Text Word] OR ("Hormone Replacement Therapy"[MeSH Terms] OR "hormone therap"[Text Word])) AND 2013/01/01:3000/12/31[Date - Publication]. Samt gennemgang af litteraturlister fra egnede artikler.

Baggrund

Testosteron og forstadier hertil produceres i ovarier (50%) og binyrer (50%) i en rate, der svarer til 300 µmol/døgn. Testosteronniveauet hos kvinder er langsomt aftagende fra 30-års alderen grundet faldende produktion fra binyrer og ovarier. Efter menopausen bibeholdes produktion af testosteron fra både binyrer og ovarier i en årrække, hvorefter ovarieproduktionen ophører (1). Ved kirurgisk induceret tidlig menopause falder testosteronniveauet drastisk til cirka det halve af normalniveauet inden for få dage efter operationen (2).

Normalniveauet for testosteron hos præmenopausale kvinder er 0.4-2.0 nmol/l (3).

Testosteronniveauet hos kvinder bør bestemmes ved massespektrometri (LC/MS-MS), da måleusikkerheden i lave koncentrationer er stor ved brug af almindelige immunoassays (4).

Lavt testosteronniveau er associeret med seksuel dysfunktion og manglende seksuel lyst (HSDD). Imidlertid kan lavt testosteronniveau også ses hos patienter med velfungerende seksualliv og seksuallyst, og testosteronniveauet alene kan således ikke benyttes som prædikator for HSDD (5).

Der foreligger ingen studier, som belyser effekten af testosteronbehandling i tilstrækkelig dosering til kvinder med spontant udviklet POI.

Gennemgangen af nedenstående studier beror derfor på data fra testosteronbehandling af kvinder med kirurgisk induceret tidlig menopause og kvinder som har gennemgået naturlig menopause. Behandlingen af patienter med POI med testosteron anbefales at følge de gældende retningslinjer for postmenopausale kvinder, indtil resultater på patienter med POI foreligger (5,6).

Det forudsættes, at HRT er korrekt indstillet, før testosteronbehandling overvejes.

PICO 1: Er testosteronniveauet lavere hos patienter med POI end hos aldersmatchede præmenopausale kvinder?

Kvalitet af evidens:

Der foreligger 2 systematiske reviews med metaanalyse, der beskriver testosteronniveauet hos hhv. patienter med spontan POI og iatrogen POI sammenlignet med alders- og BMI-matchede præmenopausale kontroller (7,8). Studierne inkluderer hhv. 519 patienter med spontant opstået POI samt 558 patienter med iatrogen menopause (7) og 1656 patienter med spontant opstået POI (8). Begge studier fremlægger typen af testosteronanalyse for samtlige inkluderede studier og adresserer problematikken ved brug af immunoassays til testosteronbestemmelse.

Gennemgang af evidens:

Begge studier konkluderer at testosteronniveauet hos patienter med POI er signifikant lavere end hos raske præmenopausale kontrolpatienter og sammenligneligt med testosteronniveauet hos postmenopausale kvinder.

PICO 2: Bedrer testosteronbehandling seksuel funktionen hos patienter med POI?

Kvalitet af evidens:

Et nyligt systematisk review og metaanalyse gennemgår evidensen af testosteronsubstitution til præ- og postmenopausale kvinder baseret på 46 RCT studier (9).

De 43 studier (n=8480) inkluderer postmenopausale kvinder enten efter naturlig eller kirurgisk menopause. Tre studier inkluderer præmenopausale kvinder.

Kvinderne behandles med testosteron i minimum 12 uger (12 uger – 2 år) og sammenlignes med placebogrupper. Der inkluderes både studier, hvor der behandles med østrogen+testosteron versus østrogen+placebo, samt studier med testosteron alene versus placebo.

Testosteronbehandlingen gives som transdermal behandling svarende til 300 µgram/dag.

Outcome er effekt på seksualfunktion og/eller kardiometaboliske variable (vægt, glukoseintolerans, blodtryk), kognitiv funktion, knogle- og muskelstyrke samt generel "well-being". Artiklen inkluderer 15 studier, som alle rapporterer på ændringer i seksuel funktionen hos postmenopausale kvinder (n=3766) efter behandling med testosteron. Tretten af studierne inkluderer postmenopausale kvinder med lav seksuel lyst. Ingen af studierne rapporterer specifikt på patienter med POI.

Desuden foreligger 4 nylige internationale konsensusrapporter (2018-2021) fra europæiske og amerikanske endokrinologiske og gynækologiske selskaber omfattende kliniske retningslinjer for testosteronbehandling til postmenopausale kvinder (5,6,10,11).

Gennemgang af evidens:

Metaanalysen viser, at behandling med testosteron i fysiologiske doser signifikant øger antallet af tilfredsstillende seksuelle events per måned med cirka 1 per kvinde (0.85, [0.52;1.18]).

Desuden ses forbedring på følgende parametre efter behandling med testosteron: "seksuel lyst" (p<0.001), "ophidselse", "orgasme", "seksuel tilfredsstillelse" samt en reduktion i oplevet personlig seksuel stressfølelse (9).

PICO 3: Øges bivirkningsfrekvensen ved behandling med testosteron?

Kvalitet af evidens:

Det største publicerede studie inkluderer 814 postmenopausale kvinder, som behandles med hhv. transdermal testosteron (150/300 µgram/dag) eller placebo i 52 uger (12).

Ved baseline og efter endt behandlingsperiode bliver patienterne vurderet klinisk mhp. score for akne og uønsket hårvækst. I førnævnte metaanalyse rapporteres akneforekomsten hos 3264 patienter samt hyppigheden af hirsutisme (n=4178) efter behandling med testosteron i op til 24 måneder (9).

Resume af evidens:

Generelt tolereres testosteron i fysiologiske doser godt: I et enkelt af 814 postmenopausale kvinder findes milde-moderate androgene bivirkninger hos 30% af patienter behandlet med testosteron mod 23% i placebogruppen. Den hyppigst rapporterede bivirkning er hudreaktion på plasterapplikationsstedet (50%). Fjorten procent af de testosteronbehandlede afbryder behandlingen grundet bivirkninger mod 19% i placebogruppen (12). I metaanalysen findes

ligeledes lette bivirkninger i form af let vægtøgning (0.48 kg) samt mild akne og hirsutisme (9). Ni studier (n=637) med oral testosteron viser en signifikant stigning i LDL kolesterol og et fald HDL kolesterol, mens der ikke er påvirkning af lipidprofilen med non-oral testosteron behandling (n=1774). Der findes ingen øget forekomst af alvorlige bivirkninger (AMI, apopleksi, DVT, kardiovaskulær død) i testosterongruppen (9). Ej heller er der set klitorishypertrofi ved behandling med testosteron i fysiologiske doser (1).

PICO 4: Øges risikoen for mamma cancer ved behandling med testosteron?

Baggrund:

Testosteron kan påvirke mammavævet enten direkte via androgen receptoren eller indirekte efter omdannelse til østradiol ved aromataseaktivitet. Forsøg både i mennesker og dyr tyder på at testosteron har en beskyttende effekt på mammavævet og minimerer den cancerproliferative effekt af østradiol (15).

Kvalitet af evidens:

Der foreligger tre velgennemførte dobbeltblindede placebokontrollerede RCT-studier (n=99-279), som beskriver mammografiske og histologiske ændringer i mammavæv ved baseline og efter 6-12 måneders testosteronbehandling (13,14,15).

Desuden foreligger et systematisk review fra 2018, som gennemgår de tre eksisterende RCT-studier som findes på testosteronbehandling til postmenopausale, hvor mammacancer er inkluderet som outcome (16). Ingen af studierne har mammacancer som primært endpoint. Et studie inkluderer mammografi ved baseline og efter 52 ugers testosteronbehandling (15). I tre alle studier er andelen af patienter med tidligere brug af HT og/eller testosteronbehandling enten betydelig eller uoplyst, og der mangler langtidsopfølgning på patienterne efter studieafslutning. Et nyligt prospektivt kohorte studie fra 2019 beskriver mammacancerincidensen hos 1267 postmenopausale kvinder behandlet med subkutan testosteron +/- aromatasehæmmer (19). Dog har dette studie betydelige svagheder i form af datagenereret kontrolgruppe samt selvrapporteret forekomst af mammacancer.

Gennemgang af evidens:

Et prospektivt, dobbeltblindet RCT fra Karolinska Universitetshospital undersøger effekten af 6 måneders kontinuerlig kombinationsbehandling med oralt østradiol og progesteron + transdermal testosteron (300 µgram/dag) versus 6 måneders kontinuerlig østradiol og progesteron behandling + placebo hos 88 postmenopausale kvinder (14).

Kvinderne får taget finnålsbiopsi fra mamma ved baseline og igen efter 6 måneders endt behandling.

Hos kvinder behandlet med østradiol og progesteron + placebo findes en femdobling af celleproliferationen fra baseline til endt behandlingsperiode. Den øgede proliferaion var lige udtalt i både stroma- og epithelceller.

Hos kvinderne behandlet med østradiol og progesteron + testosteron findes celleproliferationen i mammavævet uændret fra baseline og efter 6 måneders hormonbehandling.

To studier med hhv. 99 og 250 kvinder viser ingen mammografiske forandringer i behandlingsgruppen efter transdermal testosteron i hhv. 6 måneder og 12 måneder i forhold til baseline (13,15).

To af de tre RCT studier, som har mammacancer som outcome (17,18), finder ingen øget forekomst af mammacancer i testosteron-gruppen efter 6 måneders behandling. Det tredje

studie er et dobbeltblindet placebokontrolleret multicenter studie med 814 postmenopausale kvinder (12). Kvinderne bliver randomiseret til testosteron eller placebo behandling i 52 uger uden samtidigt østradiol tilskud. Der udføres mammografi og klinisk undersøgelse ved baseline og igen efter endt behandling. I alt 57% af patienterne gennemfører alle 52 ugers testosteronbehandling. Patienterne er sammenlignelige med hensyn til alder, race og BMI. I testosterongruppen (n=534) findes 4 tilfælde af mammacancer mod ingen i placebogruppen. Ét af tilfældene havde cancersuspekterede symptomer allerede inden studiestart. Der mangler i studiet oplysninger om brug af østradiol/progesteron/testosteron forud for studiestart samt gennemsnitlig varighed af testosteronbehandlingen.

Et nyligt 10-års prospektivt kohorte studie finder en 39% reduktion i forventet antal mammacancer tilfælde hos 1267 postmenopausale kvinder behandlet med subkutan testosteron +/- aromatasehæmmer (19). Dog har dette studie betydelige svagheder grundet datagenereret kontrolgruppe samt selvrapporert forekomst af mammacancer.

Samlet set tyder nuværende data ikke på en øget risiko for mammacancer ved kortvarig behandling med testosteron (< 2år).

Ingen af studierne inkluderer patienter med tidligere mammacancer, og derfor frarådes testosteronbehandling af forsigtighedshensyn til denne patientgruppe.

Klinisk behandlingsvejledning og opfølgning

Ved påvist HSDD - *trods relevant østradiol substitution* - kan man overveje at tilbyde patienten behandling med transdermalt testosteron i fysiologiske doser.

Det anbefales at måle total testosteron før initiering af transdermal substitutionsbehandling samt at sikre sig, at østradiol niveauet er suffcient.

Ved total testosteronniveau under normalgrænsen, kan substitutionsbehandling med testosteron forsøges efter grundig information til patienten om mulige bivirkninger, samt om manglen på viden om eventuelle langtidsbivirkninger.

SHBG kan måles ved baseline, da høje værdier af SHBG nedsætter den frie aktive fraktion af testosteron og dermed medfører et dårligere forventet respons på behandlingen (5).

Substitutionsbehandlingen skal svare til 5 mg testosteron dagligt (5), dvs. 1 pump Tostran® (10 mg) hver anden dag eller ½ pump (5 mg) dagligt. Behandlingen er ikke indregistreret til kvindeligt brug og er derfor off-label.

Total testosteronniveauet måles efter 3-6 ugers behandling for at sikre fysiologisk niveau (0.4-2.0 nmol/l).

Behandlingsrespons kan forventes at indtræffe efter 6-8 ugers behandling, men mærkes hos nogle patienter allerede efter 4 ugers behandling. Maksimal effekt forventes efter 3 måneders behandling.

Effekten af behandlingen korrelerer ikke med testosteronniveauet.

Patienten ses til kontrol efter 6 måneders behandling. Såfremt der ikke er effekt, seponeres behandlingen igen.

Hvis behandlingen bibeholdes, måles testosteronniveauet hver 6. måned for at sikre mod overdosering.

Da langtidsbivirkningerne ved testosteronbehandling varighed ikke kendes, overvejes seponering i samråd med patienten efter 2 års behandling.

Behandlingen seponeres senest ved tidspunkt for naturlig menopause (51 år).

Referencer:

1. Wierman et al. Androgen therapy in women: A reappraisal: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(10):3489-3510.
2. Bachman. Physiologic aspects of natural and surgical menopause. *J Reprod Med* 2001; 46:307-315.
3. Haring et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(2): 408-415.
4. Kanakis et al. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas* 2019, 125:41-44.
5. Parish 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. *Journal of women's Health* 2021, 30(4):474-491.
6. Panay et al. Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper. *Climacteric* 2020; 23(5):426-446.
7. Janse et al. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2012; 18(4):405-419.
8. Soman et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and metaanalysis. *Menopause* 2019; 26(1): 78-93.
9. Islam et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 754-66.
10. Simon et al. Sexual well-being after menopause: An international menopause society white paper. *Climacteric* 2018;21(5):415-427.
11. Davis et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10):4660-4666.
12. Davis et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359(19): 2005-2017.
13. Hofling et al. Testosterone addition during menopausal hormone therapy: effects on mammographic breast density. *Climacteric* 2007;10:155-163
14. Hofling et al. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007 14(2): 183-190.
15. Davis et al. The effect of transdermal testosterone on mammographic density in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4907-4913.
16. Gera et al. Does transdermal testosterone increase the risk of developing breast cancer? A systematic review. *Anticancer Research* 2018; 38:6615-6620.
17. Nachtigall et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endocrinol* 2011 27(1):39-58.
18. Panay et al. Testosterone treatment for HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 13(2): 121-131, 2010.
19. Glaser et al. Incidence of invasive breast cancer in women treated with testosterone implants: a prospective 10-year cohort study. *BMC Cancer* 2019; 19:1271.

POI og risiko for osteopeni / osteoporose

Resumé af evidens	
POI medfører et accelereret tab af knoglemineralmasse (bone mineral density, BMD) og skønnes dermed at give en øget risiko for osteopeni og osteoporose.	2
HRT modvirker sandsynligvis fald i BMD.	2c
P-piller forhindrer sandsynligvis fald i BMD og kan formentligt anvendes som et alternativ til HRT uden 7 dages pause i behandlingsregimet. Behandling med p-piller skønnes at være bedre end ingen behandling.	2c
Kombinationsbehandling med D-vitamin og et sufficient calciumindtag forebygger frakturrisikoen hos postmenopausale kvinder. Dette kan formentligt ekstrapoleres til kvinder med POI.	2c
En knoglevenlig livsstil forhindrer muligvis fald i BMD hos kvinder med POI.	3a

Kliniske rekommandationer	
BMD monitoreres med DEXA-skanning og skønnes relevant at foretage hver 3.-5. år hos kvinder med POI. Faldende BMD kan tages som udtryk for insufficient HRT. Ved afvigende resultatet trods sufficient HRT, bør endokrinologisk speciallæge inddrages.	B
Kvinder med POI bør, såfremt der ikke foreligger kontraindikationer, anbefales HRT med henblik på at forebygge fald i BMD, osteopeni og osteoporose.	B
Forebyggende behandling med p-piller med 30 µg ethinyløstradiol og uden 7 dages pause i behandlingsregimet kan særligt ved præventionsbehov overvejes i kortere perioder som alternativ til HRT med henblik på at forebygge fald i BMD, osteopeni og osteoporose. Observeres fald i BMD under behandling med p-piller anbefales skift til HRT.	C
Kvinder med POI bør anbefales 20 µg D-vitamin og 1000-1200 mg calcium dagligt enten i kosten eller som kosttilskud.	B
Knoglevenlig livsstil anbefales også til kvinder med POI.	C

Litteratursøgningsmetode:

Der er søgt i Pubmed og Cochrane

Find søgeord og dato for søgning i appendix.

Overordnede søgetermer: *Premature menopause OR Premature ovarian insufficiency/failure OR Hypergonadotropic hypogonadism OR Ovarian dysgenesis OR Surgical menopause AND Bone mineral density OR Osteoporosis* krydset med enten *AND Hormone replacement therapy OR Sex hormone replacement AND Contraceptive pill OR Combined oral contraceptive* pill** / *AND D vitamin OR Oral calcium supplement / AND training OR Exercise Therapy*

Baggrund

Kvinder med POI er i risiko for at have lavt BMD og dermed for at udvikle osteopeni og osteoporose [1-3]. Tilstanden er asymptomatisk indtil en fraktur indtræder [4]. BMD kan bruges som en prædiktor for frakturrisiko [5]. Hos kvinder med POI ses de største ændringer i BMD i lumbale columna [6]. Flere studier har vist, at risikofaktorer for udvikling af osteoporose hos kvinder med POI er primær og tidligt debuterende amenoré eller amenoré efter kemoterapi [4, 7]. Herudover er der fundet risikofaktorer som dårlig compliance til HRT, ingen HRT, lavt serum D-vitamin, lavt indtag af calcium og ingen træning [4, 6, 8-12]. Kvinder med POI er en heterogen gruppe, og der er fortsat ikke solid evidens for, at relevante risikofaktorer kan appliceres på alle typer af POI. Bisfosfonater bliver hyppigt brugt til forebyggelse/behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder og effekten skyldes en hæmning af knogleresorptionen. Andre behandlinger er Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), hvor raloxifen er den mest benyttede [13-15]. Der foreligger ingen kliniske, randomiserede interventionsstudier af raloxifen som osteoporoseprofylakse eller behandling af kvinder med POI.

Hormonterapi som forebyggelse af osteoporose

Et af formålene med HRT hos kvinder med POI er at forebygge fald i BMD [4]. Der findes adskillige studier, som viser, at forebyggelse med HRT sammenlignet med ingen behandling forhindrer fald i BMD [8-11]. Der findes dog ikke solid evidens for den specifikke behandlingsmåde og effekt på BMD, herunder dosis og præparat. Et systematisk review undersøgte helbredseffekterne ved HRT hos kvinder med POI. Reviewet fandt, at eksisterende studier, der undersøgte effekten af HRT på BMD, var baserede på "surrogate outcomes" og var forbundet med "high risk of bias". De fleste studier havde behandlet med forskellige doser og typer af HRT. Da der var højt niveau af heterogenitet, var det ikke muligt at udføre en metaanalyse [8]. Et andet systematisk review undersøgte helbredseffekter ved HRT hos kvinder med Turner syndrom. Reviewet viste, at BMD øges med HRT, og at effekten er dosisafhængig [16].

P-piller

PICO: Hvad er effekten af HRT sammenlignet med p-piller ift. at forebygge fald i BMD hos kvinder med POI?

Baggrund

P-piller kan være relevant ved behov for prævention; særligt de første år efter diagnosen, hvor ovariefunktionen kan variere. Et tidligere studie har sat spørgsmålstegn ved, om 17-beta-østradiol, frem for ethinyløstradiol, virker bedre som forbyggende behandling mod fald i BMD [17]. Tidligere studier har vist at p-pillebrug hos meget unge præmenopausale kvinder og brug af lavdosis p-piller (<20 µg ethinyløstradiol) medførte fald i BMD og en let øget risiko for fraktur, men mekanismen bag dette er sparsomt belyst [18]. Et systematisk cochrane review konkluderede, at p-pillebrug hos raske præmenopausale kvinder ikke havde en negativ effekt

på BMD, dog var positive effekter præparatafhængigt [19]. Et studie har vist at ethinyløstradiol 10 µg er ækvivalent til konjugeret østrogen 1.25 mg [20]. 17-beta-østradiol 1-2 mg er vist at være ækvivalente til konjugeret østrogen 0,625 mg [21]. Der findes aktuelt ikke evidens for, at behandling med p-piller øger risikoen for fald i BMD hos kvinder med POI.

Gennemgang af evidensen

Et non-blinded cross-over, kontrolleret randomiseret studie undersøgte 36 kvinder (18 gennemførte) i alderen 19-39 år med diagnosen POI (Turner syndrom, iatrogen, idiopatisk) og fulgte dem med kontroller gennem 2 år [10]. Der var ingen forskel på ændring i BMD efter behandling med HRT (transdermalt østradiol 100 µg x 1 uge 1, transdermalt østradiol 150 µg x 1 uge 2-4, vaginalt progesteron 200 mg x 2 uge 3-4 eller oral dedrogesteron 10 mg x 2 uge 3-4) sammenlignet med p-piller (ethinylestradiol 30 µg + norethisteron 1,5 mg med 7 dages pause). Separate analyser viste, at BMD øgedes ved behandling med HRT og var uændret ved behandling med p-piller. Et non-blinded RCT sammenlignede HRT (kontinuerlig østradiol 2 mg + levonorgestrel 75 µg), p-piller (ethinyløstradiol 30 µg + levonorgestrel 75 µg med 7 dages pause) og kontroller, der valgfrit ikke fik hormonbehandling. I alt 36 kvinder i alderen 18-44 år med spontan POI gennemførte 2 år i studiet [9]. HRT var bedre end p-piller med henblik på at øge BMD i columna lumbalis. Der var ingen forskel mellem behandlingerne ift. femorale BMD. Sammenlignet med kontrollerne forhindrede begge behandlinger fald i BMD. Et longitudinelt retrospektivt kohorte studie fulgte 119 kvinder under 40 år med diagnosen POI gennem 1-3 år. Behandlingerne var p-piller (ethinyløstradiol 30 µg + levonorgestrel, kontinuertlig dvs. uden 7 dages pause), lavere doser af HRT (kontinuerlig konjugeret østrogen 0,625 mg plus medroxyprogesteron eller kontinuerlig østradiol 1 mg + norethisteron), højere doser HRT (kontinuerlig konjugeret østrogen 1,25 mg + medroxyprogesteron eller kontinuerlig østradiol 2 mg + norethisteron), tibolone 2,5 mg dgl eller ingen hormonbehandling [11]. Kontinuerlig behandling med p-piller var associeret med stigning i BMD sammenlignet med lavere dosis af HRT. Der var ikke forskel på stigning i BMD mellem de to grupper, som blev behandlet med henholdsvis kontinuerlig p-piller og højere doser af HRT.

De tre studier er graderet ligeværdige i evidensniveau pga. "high risk of bias", "small sample size", inklusion af kvinder over 40 år, stort drop-out, forholdsvist kort follow-up tid på 1-3 år. Der er betydelig heterogenitet mellem studierne, da de sammenligner forskellige behandlingsmåder og typer af hormonerapi. I et af studierne indgik p-piller med 7 dages pause og man fandt en dårligere effekt af p-piller på BMD sammenlignet med HRT [9]. Modsat viste det studie, der behandlede med p-pille uden 7 dages pause, en bedre effekt af p-piller på BMD fremfor behandling med lavere dosis af HRT [11]. I alle tre studier var p-piller bedre end ingen behandling til at forebygge fald i BMD. Der er igangværende studier, som sammenligner HRT og p-piller ift. effekt på BMD over tid. Studierne har flere interventionsarme; herunder P-piller med og uden pause [22, 23]. Samlet tyder den nuværende og sparsomme evidens på, at p-piller (med ethinyløstradiol 30 µg) uden 7 dages pause i kortere perioder sandsynligvis kan bruges som alternativ til HRT med henblik på forebyggelse af fald i BMD hos kvinder med POI. Dette kan være relevant i perioder med samtidigt præventionsbehov. Hvis BMD falder eller der observeres insufficient stigning under behandling med p-piller anbefales skift til HRT.

Kosttilskud med D-vitamin og Calcium

Der findes ingen studier, som undersøger forbyggende effekt af kosttilskud med vitamin D og calcium ift. fald i BMD hos kvinder med POI. Der er evidens for, at kombinationsbehandling med D-vitamin og sufficient calciumindtag forebygger frakturer hos postmenopausale kvinder [24, 25]. Dette kan sandsynligvis ekstrapoleres til kvinder med POI. Den anbefalede daglige dosis er 20 mikrogram D-vitamin og 1000-1200 mg calcium i kosten eller som kosttilskud [25,

26]. Hvis der indtages sufficient med calcium i kosten, frarådes calciumtilskud pga. et studie har vist kardiovaskulære bivirkninger ved calciumtilskud ud over den daglige anbefalede dosis [4].

Livsstil og motion

Der findes sparsom evidens for forebyggende effekt af livsstil og motion mod fald i BMD hos kvinder med POI, men der findes en række studier af postmenopausale kvinder [4, 27]. Dansk Knoglemedicinsk Selskab anbefaler knoglevenlig livsstil, som indebærer [26]:

- Fysisk aktivitet 2-4 timer om ugen gerne som vægtbærende træning med høj intensitet, varierende træningsformer og stødvisse belastninger af kroppen.
- Rygeafvænning og alkoholindtag < 1-2 genstande om dagen

Monitorering og diagnostik

Kvinder med POI bør følges med DEXA-scanning på diagnosetidspunktet og hvert 3.-5. år uanset behandling. Faldende BMD kan tages som udtryk for insufficient HRT og bør medføre justering af behandlingen. Hvis dette ikke har effekt, bør der henvises til endokrinologisk speciallæge vedrørende tolkning og plan for behandling ift. BMD [25].

Kvinder med POI med baggrund i Turner syndrom kan have falsk lavt BMD ved DEXA-scanning pga. væksthæmning, og der bør tages højde for det i tolkningen [5]. Øvrige fejlkilder er spondylose, diskusdegeneration, kompressionsfraktur, arteriosklerose eller operation; herunder såvel deser som implantater. Kontrolskanning bør om muligt foretages på samme skanner over tid, fordi usikkerheden ved målemetoden har samme størrelsesorden som typiske årlige ændringer i BMD [25]. Der henvises i øvrigt til Dansk Knoglemedicinsk Selskab og de Nationale Endokrinologiske Guidelines [25, 26].

1. Anasti, J.N., et al., *Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure*. *Obstet Gynecol*, 1998. **91**(1): p. 12-5.
2. Gallagher, J.C., *Effect of early menopause on bone mineral density and fractures*. *Menopause*, 2007. **14**(3 Pt 2): p. 567-71.
3. Nozaki, M., et al., *Differential time-related effects of conjugated equine estrogen on bone metabolism in oophorectomized women*. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998. **60**(1): p. 41-6.
4. *ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency*. *Human Reproduction*, 2016. **31**(5): p. 926-937.
5. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. *BMJ*, 1996. **312**(7041): p. 1254-9.
6. Popat, V.B., et al., *Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(9): p. 3418-26.
7. Vehmanen, L.K., et al., *The effect of ovarian dysfunction on bone mineral density in breast cancer patients 10 years after adjuvant chemotherapy*. *Acta Oncologica*, 2014. **53**(1): p. 75-79.
8. Burgos, N., et al., *Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review*. *Endocrine*, 2017. **58**(3): p. 413-425.
9. Cartwright, B., et al., *Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of*

- the Effects on Bone Mineral Density.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(9): p. 3497-505.
10. Crofton, P.M., et al., *Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **73**(6): p. 707-14.
 11. Gazarra, L.B.C., et al., *Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives.* Menopause, 2020. **27**(10): p. 1110-1116.
 12. Popat, V.B., et al., *Bone mineral density in estrogen-deficient young women.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(7): p. 2277-83.
 13. Ettinger, B., et al., *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.* JAMA, 1999. **282**(7): p. 637-45.
 14. Cranney, A., et al., *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.* Endocr Rev, 2002. **23**(4): p. 524-8.
 15. Siris, E.S., et al., *Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study.* J Bone Miner Res, 2005. **20**(9): p. 1514-24.
 16. Cintron, D., et al., *Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Endocrine, 2017. **55**(2): p. 366-375.
 17. Warholm, L., K.R. Petersen, and P. Ravn, *Combined oral contraceptives' influence on weight, body composition, height, and bone mineral density in girls younger than 18 years: a systematic review.* Eur J Contracept Reprod Health Care, 2012. **17**(4): p. 245-53.
 18. Hadji, P., E. Colli, and P.A. Regidor, *Bone health in estrogen-free contraception.* Osteoporos Int, 2019. **30**(12): p. 2391-2400.
 19. Lopez, L.M., et al., *Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(6).
 20. Mandel, F.P., et al., *Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women.* Obstet Gynecol, 1982. **59**(6): p. 673-9.
 21. *Converting between estrogen products.* Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter, 2009: p. 25(11):251109.
 22. Isrctn, *What is the most effective hormone treatment for women with premature ovarian insufficiency (POI), in both the short and long-term?* <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91141124>, 2021.
 23. Upton, C.E., J.P. Daniels, and M.C. Davies, *Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy.* Climacteric, 2021. **24**(5): p. 453-458.
 24. *DIPART Group: Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe.* BMJ, 2010. **340**: p. b5463.
 25. *Endo NBV: Postmenopausal osteoporose.* Endo, NBV, 2021.
 26. *Dansk Knoglemedicinsk Selskab, Nationale behandlingsvejledning 2009, revision 2015.*
 27. Winters-Stone, K.M., 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): p. 1637-46.

POI og risiko for kardiovaskulære sygdomme

Resumé af evidens	
Kvinder med POI har øget risiko for iskæmisk hjertesygdom	2b
HRT nedsætter formentlig risikoen for iskæmisk hjertesygdom	3
Kvinder med POI har ikke øget risiko for slagtilfælde	2b

Kliniske rekommandationer	
HRT kan anvendes til kvinder med POI frem til forventet tidspunkt for naturlig menopause (ca. 50 år) for at nedsætte risikoen for iskæmisk hjertesygdom	B
Overvej at screene kvinder med POI for kardiovaskulær sygdom med måling af BT, BMI, lipider og HbA1C og anbefal rygestop	D

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: Feb 2022

Databaser der er søgt i: PUBMED, Cochrane, UptoDate

Søgetermer: POI, POF, Premature Ovarian insufficiency, Premature Ovarian failure
AND Cardiovascular disease/mortality

Sprogområde: Engelsk

Har kvinder med POI øget mortalitet på baggrund af iskæmisk hjertesygdom? Kan HRT forebygge den evt. øgede risiko?

Gennemgang af evidens:

Østrogen har en gavnlig effekt på hjertemuskulaturen kontraktile funktion og på koronarkarrenes endothel. Det er også vist at østrogen nedsætter insulin resistensen og beskytter mod lipidperoxidation (1).

Et dansk studie fra 2006 har vist en op til 3 gange øget risiko for kardiovaskulær sygdom hos kvinder med iatrogen POI, som ikke fik HRT, sammenlignet med kvinder, som fik foretaget ooforektomi efter 45-årsalderen (3).

I en metaanalyse af fra 2016, som inkluderer 10 studier med 190.588 kvinder, finder de en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom eller død af iskæmisk hjertesygdom med HR 1.61 (95% CI 1.29-2.21) hos kvinder med POI (spontan og erhvervet) sammenlignet med kvinder med menopause > 50 år (4). De finder ingen øget risiko for slagtilfælde (blodprop eller blødning i hjernen) hos kvinder med POI.

En anden metaanalyse fra 2016, som inkluderer 9 studier med 267.400 kvinder undersøger mortaliteten samt risikoen for iskæmisk hjertesygdom (IHD) hos kvinder med spontan POI sammenlignet med mortaliteten/morbiditeten hos kvinder med menopause > 50 år (5). De finder en øget mortalitet hos kvinder med POI med RR 1.39 (95% CI 1.10-1.77), øget mortalitet pga. kardiovaskulær sygdom med RR 1.24 (95% CI 0.98-1.58) samt en øget risiko

for død af IHD med RR 1.48 (95% CI 1.02-2.16). De finder heller ikke en øget risiko for død af slagtilfælde hos kvinder med POI.

En metaanalyse fra 2020, som inkluderer 10 studier med 273.994 kvinder kigger på risikoen for forhøjet blodtryk (BT) hos kvinder med POI og kvinder med tidlig (< 45 år) menopause (naturlig eller erhvervet) sammenlignet med kvinder med menopause efter 45 år (6). De finder ikke en øget risiko for forhøjet BT hos kvinder med POI, men en forhøjet risiko med OR 1.10 (95% CI 1.01-1.19) hos kvinder med tidlig menopause.

I en ny metaanalyse fra 2021, som inkluderer 16 studier med 321.233 kvinder, hvor man sammenligner kvinder med spontan tidlig menopause (40-44 år) med kvinder med menopause efter 50 år, finder man en general overdødelighed med HR (justeret) på 1.08 (95% CI 1.03-1.14), men ingen signifikant overdødelighed pga. kardiovaskulær sygdom (7).

Vi har ikke kunne finde nogen randomiserede studier med kvinder med POI og +/- HRT, som direkte undersøger effekten på risikoen for kardiovaskulær sygdom, men enkelte studier har sammenlignet risikoen hos kvinder med POI, som har brugt HRT med risikoen hos kvinder med POI, som aldrig har brugt HRT (3,8). De finder en mindre risiko hos kvinder, der har brugt HRT, hvilket indikerer en beskyttende effekt. Et lille randomiseret kontrolleret cross-over studie med 18 kvinder med POI har vist en gavnlig effekt af HRT på BT, nyrefunktion og aktiviteten i reninangiotensinsystemet (9).

1. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency [Internet]. [henvist 28. februar 2022]. Tilgængelig hos: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency>
2. Clinical manifestations and diagnosis of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) - UpToDate [Internet]. [henvist 28. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure?search=poi&source=search_result&selectedTitle=1~23&usage_type=default&display_r
3. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas*. 20. januar 2006;53(2):226–33.
4. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. januar 2016;23(2):178–86.
5. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2016;19(1):27–36.
6. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, m.fl. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. maj 2020;135:74–9.
7. Huan L, Deng X, He M, Chen S, Niu W. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *BioMed Res Int*. 2021;2021:6636856.

8. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, m.fl. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause N Y N*. februar 2009;16(1):15–23.
9. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, m.fl. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertens Dallas Tex 1979*. maj 2009;53(5):805–11.

POI og risiko for mamma- og endometrie-cancer

Resumé af evidens	
HRT med østrogen og gestagen til kvinder med POI øger ikke risikoen for mammacancer	3
HRT med østrogen og gestagen til kvinder med POI øger ikke risikoen for endometrie-cancer	3

Kliniske rekommandationer	
Kvinder med POI anbefales HRT med østrogen og gestagen frem til alder for naturlig menopause (ca. 50 år).	C
Indikation for mammografi- og endometriediagnostik følger vanlige retningslinjer.	C

Litteratursøgningsmetode:

Der er taget udgangspunkt i ESHREs guideline fra 2016 (Webber, Davies et al. 2016), suppleret med litteratursøgning.

Litteratursøgning afsluttet: 2/2022

Databaser der er søgt i: PUBMED, Cochcrane, UptoDate samt søgning af artikler ude fra litteraturlister

Søgetermer: POI, POF, Premature Ovarian insufficiency, Premature Ovarian failure

Søgestreng: Premature ovarian insufficiency or Premature ovarian failure or early menopause or premature menopause or surgical menopause or bilateral salpingo-oophorectomy or prophylactic salpingo-oophorectomy or BRCA1, BRCA2 AND hormone replacement therapy AND risk of breast cancer / risk of endometrial cancer

Tidsperiode: 2012 – 2/2022

Sprogområde: Engelsk

Er der øget risiko for mamma- og endometrie-cancer hos kvinder med POI ved brug af HRT?

Gennemgang af evidens:

Generelt findes ingen specifikke studier af POI med fokus på risiko for mamma- og endometrie-cancer ved HRT. De fleste rekommandationer baserer sig på ekstrapolation af studier lavet på kvinder med naturlig menopause til forventet tidspunkt.

Afgrænsning af emnet: Nedenstående anbefalinger 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

Ud fra en teoretisk betragtning burde kvinder med POI, som substitueres med naturlige østrogen og gestagen i cyklisk regime svarende til fysiologisk niveau, ikke have højere risiko for mammacancer end raske menstruerende kvinder med normal ovariefunktion og normal østrogenproduktion. Et dansk studie fra 2005 viste, at kvinder i alderen 40-50 år ikke havde øget risiko for mammacancer ved brug af HRT (3). Samme studie genfandt en øget risiko for mammacancer ved brug af HT efter 50 års-alderen. Kvinder med Turner syndrom (n=62) som har fået HRT i > 25 år og fulgt med mammografi er påvist ikke at have øget risiko for mammacancer (2). Talrige reviews konkluderer på den baggrund, at der ikke er øget risiko for mammacancer ved brug af HRT op til alder for forventet naturlig menopause (4-7). For kvinder, der tidligere har haft mammacancer gælder, at der fortsat mangler studier som undersøger, om HRT øger risikoen for recidiv, hvorfor man generelt fraråder HRT til denne gruppe kvinder (8,9).

Kvinder med HBOC som vælger RRBSO før 40-årsalderen, kan tilbydes HRT for at undgå klimakterielle gener og for at forebygge osteoporose og hjertekarsygdomme (10,11). Studier har vist, at RRBSO sænker risikoen for mammacancer hos kvinder med BRCA, men at denne risiko ikke øges tilsvarende med efterfølgende HRT i fysiologiske doser (12, 13, 14).

Risiko for endometriecancer

Østradiolbehandling alene medfører en vedvarende proliferation af endometriet, hvilket øger risikoen for genetiske ændringer i celledelingerne og dermed risikoen for endometriehyperplasi og -cancer. Ved HRT 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 ingen studier der har undersøgt effekten af HRT kun bestående af østradiol på endometriet hos kvinder med POI. Denne sammenhæng er så veldokumenteret hos postmenopausale kvinder, at man bør give HRT med progesteron eller gestagen til kvinder med POI og intakt uterus (15). Tillige har studier vist, at HRT med østrogen og gestagen til postmenopausale kvinder nedsætter risikoen for endometriecancer (16). Der er således indirekte evidens for, at HRT med progesteron eller gestagen til kvinder med POI ikke øger risikoen for endometriecancer. Lokal, vaginal østradiolbehandling øger ikke risikoen for endometriecancer hos postmenopausale kvinder (17). Der er således indirekte evidens for, at lokal behandling med østradiol ikke øger risikoen for endometriecancer hos kvinder med POI.

1. Webber L, Davies M, Anderson et al. (2016) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016;31:926–37
2. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. N Engl J Med 2006;355: 2599-2600
3. 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
4. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. J Fam Plann Reprod Health Care 2011; 37 (1): 35–42 4.

5. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 2010; 16 (1): 38–41
6. Vojovic S, Brincat M, Erel T et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67 (1): 91-93
7. Wu X, Cai H, Kallianpur A et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among chinese women. *PLoS One* 2014; 6;9(3)
8. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. *Breast Cancer Treatment* 2013.
9. Antoine C. (2007). Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Hum Reprod.* Feb;22(2):616-22
10. Honigberg MC, Seyedeh Maryam Zekavat, Krishna Aragam (2019). Association of Premature Natural and surgical Menopause with incident Cardiovascular disease. *JAMA* Dec 24;322(24):2411-2421.
11. Panay N, R. A. Anderson, R E Nappi (2020). Premature Ovarian Insufficiency: an International Menopause Society White paper. *Climacteric.* 23(5):426-446.
12. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP et al. (2019). Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2: a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol.* 2019 Apr;153(1):192-200.
13. Michaelson-Cohen R, Shira Gabizon-Peretz, Shunit Armon et al. (2021). Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer* 148:95-102.
14. Marchetti C, Felice DE F, Boccia S et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2018 Dec;132:111-115
15. Furness S, Roberts H, Majoribanks J et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.15;2012(8)
16. 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
17. Daayana S, Holland CM. Hormone replacement therapy and the endometrium. *Menopause Int* 2009; 15 (3): 134–138

POI og CNS

Resumé af evidens	
Der er øget risiko for depression hos kvinder med POI samt hos kvinder, der har fået foretaget bilateral salpingooforektomi (BSO). Risikoen er størst i den yngre aldersgruppe.	2b
Kvinder med depressive symptomer forud for BSO har højere risiko for forværring efter BSO.	2b
HRT reducerer depressive symptomer hos kvinder, der har fået foretaget BSO.	2b
Kvinder, som har fået kirurgisk induceret menopause er i øget risiko for kognitiv hæmning. Risikoen er størst hos yngre kvinder	2b
Kvinder med kirurgisk induceret menopause, som opstarter HRT kort tid efter diagnosen og frem til alder for naturlig menopause, har mindsket risiko for kognitiv hæmning.	2b

Kliniske rekommandationer	
Alle kvinder, der får foretaget BSO før naturlig menopause, bør informeres om risikoen for at udvikle depression	B
Der bør være tæt opfølgning, individuel rådgivning samt tværfagligt håndtering ved depression hos kvinder, der har fået foretaget BSO eller kvinder med POI	B
HRT anbefales til kvinder med depression efter kirurgisk induceret menopause eller spontan POI.	C
Kvinder, der får foretaget BSO før naturlig menopause, bør informeres om risikoen for kognitiv hæmning.	B
HRT anbefales til kvinder med kirurgisk induceret menopause eller spontan POI. Behandlingen bør vare til alder for forventet naturlig menopause	C

Baggrund:

POI er muligvis associeret med depression, kognitiv hæmning, demens og Parkinsons sygdom (1, 2). Årsagen til neurologiske lidelser hos kvinder med kirurgisk induceret menopause kan skyldes det markante skift i deres hormonelle status, påvirkning af hypofyse-aksen og det høje niveau af gonadotropiner kan påvirke CNS (3). Tidligere studier har vist, at HRT har gavnlig effekt på vasomotoriske symptomer hos kvinder med spontan og kirurgisk induceret POI (4). I dette afsnit undersøges associationen mellem POI, depression, demens og Parkinsons sygdom, og der undersøges desuden, om HRT mindsker risikoen for disse sygdomme.

Afgrænsning af emnet:

De fleste foreliggende studier omhandler kirurgisk induceret menopause efter BSO og få studier om spontan POI.

Litteratur:

Litteratursøgning afsluttet dato: 7 februar 2022

Databaser der er søgt i: PubMed

Søgetermer/Søgestreng:

- PICO1: (Depression) AND (premature ovarian failure OR Premature ovarian insufficiency OR Primary ovarian insufficiency OR Primary ovarian failure OR Surgical menopause OR premature menopause)
- PICO2: ((Hormone replacement therapy) OR (estrogen therapy) AND ((Depression) AND (premature ovarian failure OR Premature ovarian insufficiency OR Primary ovarian insufficiency OR Primary ovarian failure OR Surgical menopause OR premature menopause)))
- PICO3: (Cognitive function) OR (Dementia) OR (Alzheimer's disease) OR (Parkinson) AND (premature ovarian failure OR Premature ovarian insufficiency OR Primary ovarian insufficiency OR Primary ovarian failure OR Surgical menopause OR premature menopause)
- PICO4:(Hormone replacement therapy) OR (estrogen therapy) AND (Cognitive function) OR (Dementia) OR (Alzheimer's disease) OR (Parkinson) AND (premature ovarian failure OR Premature ovarian insufficiency OR Primary ovarian insufficiency OR Primary ovarian failure OR Surgical menopause OR premature menopause)

Tidsperiode: Ubegrænset

Sprogområde: Engelsk

PICO 1: Er der øget risiko for depression hos kvinder med POI?

Kvaliteten af evidens:

Der er inkluderet fem narrative reviews, som undersøger, hvorvidt spontan POI og kirurgisk induceret POI øger risikoen for depression (5-9). Derudover er der inkluderet fire kohortestudier med mindst 1 års opfølgningstid, som omhandler kirurgisk induceret menopause (10-13). Der fandtes ingen systematiske reviews eller metaanalyser.

Gennemgang:

POI og kirurgisk induceret menopause er associeret med øget risiko for depression (5-8); HR: 1.54; 95% CI: 1.04–2.26 med størst risiko for yngre kvinder, der får foretaget BSO. Kvinder med depression har højere risiko for forværring efter operation (9). Præmenopausale kvinder, der fik foretaget BSO havde efter 12 måneder lavere risiko for at udvikle depression, hvis de ikke havde depressionssymptomer ved baseline, RR 0.36 [95% (CI), 0.17, 0.78] vs (RR 1.21 [95% CI, 0.73, 2.00]) (10). I studiet fik 83 % af kvinderne postoperativ HRT, hvilket også kan være årsag til, at kvinderne havde lavere risiko for depression. Et kohortestudie af kvinder, som fik hysterektomi med BSO og kvinder, som kun fik hysterektomi viste ingen forskel på forekomsten af depression efter 1 år. I dette studie fik hhv. 98 % af kvinderne i hysterektomi + BSO-gruppen og 26 % af kvinderne i hysterektomi-gruppen HRT postoperativt (11). I et kohortestudie med 10 års follow-up fandt man, at kvinder i behandling hormonterapi havde lavere depressionsscore (12). I andet kohortestudie med 1 års opfølgningstid estimerede man depression ved baseline og efter 3, 6 og 12 måneder vha. valideret depressionsskema hos kvinder, der fik RRBSO og hos en kontrolgruppe (13). Studiet viste, at kvinder, som fik HRT efter RRBSO havde større risiko for depression. Dette kan skyldes ”confounding by indication”, at dvs. at de depressive kvinder var mere tilbøjelige til at få HRT.

PICO 2: Kan HRT mindske risikoen for udviklingen af depression hos kvinder med POI?

Kvaliteten af evidens:

Et narrativ review har inkluderet tre RCT-studier og en metaanalyse, hvor af kun ét RCT havde undersøgt associationen mellem depression og HRT hos kvinder med POI, hvorfor kun dette

studie gennemgås (5, 14). Derudover er der inkluderet tre RCT-studier med kort-follow-up, tre kohortestudier og et retrospektivt studie (15-21). De fleste studier handler om kirurgisk induceret menopause, og undersøger, hvorvidt hormonterapi modvirker depression.

Gennemgang af evidens:

Et RCT-studie med 12 måneders follow-up undersøgte kvinder med POI i aldersgruppen fra 18 til 42 år (14). Kvinderne var randomiseret til enten østrogen-progesteronbehandling + placebo eller østrogen-progesteron behandling + testosteronbehandling for at undersøge effekten af testosteron på depression. I studiet var kvinder med svær depression, tidligere depression eller kvinder i anti-depressiv behandling ikke ekskluderet, og man fandt ingen signifikant forskel på depressionsscore mellem de to grupper. Tre RCT-studier med små kohorter undersøgte kirurgisk induceret menopause og HRT. I studiet blev 85 kvinder med kirurgisk induceret menopause randomiseret til af en af tre følgende behandlinger: Oral tibolone, transdermalt østradiol eller oral placebobehandling (15). Der var 6 måneders follow-up, og de fandt signifikant forskel på depressionsscorerne før og efter behandling med hhv. tibolone og transdermalt østradiol sammenholdt med placebogruppen ($p < 0.05$). Der var ingen signifikant forskel mellem kvinder, som fik oralt tibolone og transdermalt østradiol. Et andet randomiseret dobbeltblindet cross-over studie undersøgte 53 kvinder, hvoraf 43 havde fået total abdominal hysterectomi (TAH) + BSO og en kontrolgruppe på 10 kvinder, som kun fik TAH (16). Kvinderne, som fik TAH + BSO blev randomiseret til følgende behandlinger: Østrogen-androgen, kun østrogen, kun androgen eller placebo. Kvinderne der havde fået foretaget TAH + BSO og fik HRT havde lavere depressionsscore end placebogruppen. Dette fund blev understøttet i andet et RCT-studie med en studiepopulation på 49 kvinder og kort follow-up på 3 måneder (17). Studiet fandt også en lavere depressionsscore hos kvinder, der fik HRT, herunder særligt dem behandlet kun med østrogen.

Kvinder som fik hysterectomi + BSO blev fulgt i et kohortestudie i 2 år (18). Ved baseline havde kvinderne en højere depressionsscore end kontrolgruppen og ved behandling med østrogen-androgen var depressionsscorerne signifikant reduceret. Et andet kohortestudie rapporterede, at kvinder med kirurgisk induceret menopause var mindre depressive end kontrolgruppen, og de fleste anvendte HRT (19). I et retrospektivt studie fandt man ligeledes en signifikant forskel på depressionsscore mellem kvinder, der havde fået foretaget BSO, som fik hhv. HRT eller ikke HRT ($p < 0.05$) (20). Et yderligere kohortestudie fandt, at der var højere depressionsscore hos kvinder, som fik hysterectomi + BSO sammenlignet med de kvinder, som kun fik foretaget hysterectomi, og HRT mindskede ikke risikoen (21). Flere reviews har desuden understreget, at tæt opfølgning og tværfaglig medicinsk rådgivning er et vigtigt element i behandlingen af depression hos kvinder med POI og hos kvinder med kirurgisk induceret menopause (5) (7) (13).

PICO 3: Er der øget risiko for udvikling af demens, parkinsonisme eller kognitiv hæmning hos kvinder med POI?

Kvaliteten af evidens:

Der er fundet to systematiske reviews med metaanalyser og et systematisk review uden metaanalyse omhandlende kirurgisk menopause og kemisk menopause grundet kemoterapi og effekt på kognitive funktioner hos disse kvinder (22-24). Endvidere er der fundet to narrative reviews (25, 26). De fleste studier er observationelle studier, som undersøger associationen mellem POI og udvikling af demens eller Parkinsons (27-35). Kun to af disse studier har undersøgt spontan POI (31, 32).

Gennemgang af evidens:

Et systematisk review med 5 observationelle studier fandt ingen signifikant association mellem kirurgisk induceret menopause og Parkinsons, OR 0,76 (0,52-1,13) (22). Et andet review fandt omvendt, at kirurgisk menopause har en beskyttende effekt i forhold til udvikling af Parkinsons sygdom sammenlignet med naturlig menopause (23). Resultaterne var kun signifikante i studier, som justerede for koffein og rygning. Flere observationelle studier har fundet en association mellem kognitiv hæmning, demens og Parkinsons sygdom som følge af enten spontan POI eller kirurgisk menopause (27-35). I en amerikansk kohorte (n = 2390), som blev fulgt igennem 25-30 år i gennemsnit fandtes øget risiko for Parkinsons, HR 2,35 (p = 0,01) hos kvinder, som havde fået foretaget enten USO eller BSO før 38 år. Studiet fandt også, at risikoen for Parkinsons efter kirurgisk menopause faldt med stigende alder (36). Kvinder som fik foretaget USO eller BSO før naturlig menopause havde øget risiko for at nedsat kognition eller demens sammenlignet med referencegruppen, HR 1,46 (1,13-1,90) og øget risiko ved yngre alder ($p < 0,0001$) (30). I en dansk kohorte (n = 2313388) var der hos kvinder, som havde fået foretaget hysterektomi + BSO en øget risiko for udvikling af demens, RR 2,33 (1,44-3,77) og for hysterektomi alene, RR 1,38 (1,07-1,78) før 50-års alderen (29).

PICO 4: Kan HRT bremse udviklingen af demens, Parkinsons sygdom eller kognitiv hæmning hos kvinder med POI?

Kvalitet af evidens:

HRT til kvinder med POI og påvirkning af CNS er sparsomt beskrevet. Der er fremsøgt flere narrative reviews, som gennemgår litteraturen på området (8, 37-42). Disse artikler opsummerer resultater fra kohorte-studier (30, 35). Der er fremsøgt ét RCT-studie med 10 kvinder i interventionsgruppen og 9 kvinder i kontrolgruppen (43).

Gennemgang af evidens:

I en kohorte (n= 2961) fandtes nedsat risiko for kognitiv hæmning og demens, når HRT blev initieret umiddelbart efter USO/BSO og hvis behandling fortsatte op til 50-års alderen (30). I et andet kohorte studie fandtes ligeledes, at HRT initieret inden for 5 år og fortsættende i mindst 10 år efter at have undergået kirurgisk menopause, er associeret med nedsat risiko for kognitiv hæmning (35). I et RCT-studie fandtes dårligere kognitive outcomes i placebogruppen sammenlignet kvinder, der fik HRT efter BSO (43).

1. Chaikittisilpa S, Orprayoon N, Santibenchakul S, Hemrungronj S, Phutrakool P, Kengsakul M, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in surgical menopause: subtypes and associated factors. *Climacteric*. 2021;24(4):394-400.
2. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000;21(3):167-74.
3. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*. 2006;26(41):10332-48.
4. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3576-82.
5. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588-99.
6. Slopian R. Mood disorders in women with premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):124-6.

7. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483-91.
8. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (Lond)*. 2009;5(5):565-76.
9. Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 2):586-91.
10. Rohl J, Kjerulff K, Langenberg P, Steege J. Bilateral oophorectomy and depressive symptoms 12 months after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):22 e1-5.
11. Aziz A, Bergquist C, Nordholm L, Moller A, Silfverstolpe G. Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy. Effects on psychological well-being at 1-year follow-up and its correlations to sexuality. *Maturitas*. 2005;51(4):349-57.
12. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, Thurston RC, Lewis TT, Khalil N, et al. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):935-41.
13. Hickey M, Moss KM, Brand A, Wrede CD, Domchek SM, Meiser B, 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.
14. Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, et al. Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause*. 2014;21(9):952-61.
15. Baksu A, Ayas B, Citak S, Kalan A, Baksu B, Goker N. Efficacy of tibolone and transdermal estrogen therapy on psychological symptoms in women following surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91(1):58-62.
16. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;10(3):325-35.
17. Dennerstein L, Burrows GD, Hyman GJ, Sharpe K. Hormone therapy and affect. *Maturitas*. 1979;1(4):247-59.
18. Đoković DD, Jović JJ, Đoković JD, Knežević M, Djukić-Dejanović S, Ristić-Ignjatović DI. Effects of hormone replacement therapy on depressive and anxiety symptoms after oophorectomy. *Med Glas (Zenica)*. 2015;12(1):79-85.
19. Everson SA, Matthews KA, Guzik DS, Wing RR, Kuller LH. Effects of surgical menopause on psychological characteristics and lipid levels: the Healthy Women Study. *Health Psychol*. 1995;14(5):435-43.
20. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1993;14(4):283-93.
21. Wilson L, Pandeya N, Byles J, Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(4):381-92.
22. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893-901.
23. Lv M, Zhang Y, Chen GC, Li G, Rui Y, Qin L, et al. Reproductive factors and risk of Parkinson's disease in women: A meta-analysis of observational studies. *Behav Brain Res*. 2017;335:103-10.
24. Vearncombe KJ PN. Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause*. 2009.

25. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int.* 2008;14(3):111-6.
26. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65(2):161-6.
27. Nappi RE, Sinforiani E, Mauri M, Bono G, Polatti F, Nappi G. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(1):29-36.
28. Gervais NJ, Au A, Almey A, Duchesne A, Gravelins L, Brown A, et al. Cognitive markers of dementia risk in middle-aged women with bilateral salpingo-oophorectomy prior to menopause. *Neurobiol Aging.* 2020;94:1-6.
29. Phung TK, Waltoft BL, Laursen TM, Settnes A, Kessing LV, Mortensen PB, et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(1):43-50.
30. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007;69(11):1074-83.
31. Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *Bjog.* 2014;121(13):1729-39.
32. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord.* 2001;16(5):830-7.
33. Canonico M, Pesce G, Bonaventure A, Le Noan-Lainé M, Benatru I, Ranoux D, et al. Increased Risk of Parkinson's Disease in Women after Bilateral Oophorectomy. *Mov Disord.* 2021;36(7):1696-700.
34. Farrag AK, Khedr EM, Abdel-Aleem H, Rageh TA. Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;13(3):193-8.
35. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014;82(3):222-9.
36. Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis.* 2008;5(3-4):257-60.
37. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res.* 2011;1379:188-98.
38. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;389(1-2):7-12.
39. Davey DA. Prevention of Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia in women: the case for menopause hormone therapy. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7(1):85-94.
40. Henderson VW. Menopause and disorders of the central nervous system. *Minerva Ginecol.* 2005;57(6):579-92.
41. Peterson A, Tom SE. A Lifecourse Perspective on Female Sex-Specific Risk Factors for Later Life Cognition. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(9):46.
42. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. 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.
43. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 1992;17(5):485-95.

Implementering og monitorering

Problemstilling: hvorledes skal kvinder med POI behandles og monitoreres?

Det anbefales, at behandlingen af kvinder med POI varetages på specialistaniveau (1) i et multidisciplinært team af sygeplejersker og læger; gerne fra supplerende specialer (2, 3). Man substituerer den nedsatte eller manglende hormonproduktion fysiologisk, hvilket i praksis vil sige et cyklisk regime med østradiol og progesteron eller gestagen i fysiologisk dosis (4, 5).

Dosis: Yngre kvinder med POI har behov for østradiol i højere dosis end kvinder som får HT for at lindre af klimakterielle gener ved fysiologisk menopause (2, 4). Startdosis af østradiol er typisk 4 mg peroralt østradiol eller 100 mikrogram transdermalt østradiol og endnu højere doser kan være nødvendigt hos de yngste. Ved HRT i fysiologisk dosis vil man typisk se et mindre fald i FSH og LH; dog ikke til præmenopausalt niveau. Serumniveauet lægges typisk på 0.4-0.6 nmol/l. Behandlingen bør dog ikke styres udelukkende efter blodprøveværdier, som bør være vejledende og sammenholdes med den kliniske effekt og resultat af DEXA, hvor BMD skal holde stabilt på aldersvarende niveau (1, 6).

Regimer: Substitution med østradiol bør hos kvinder med intakt uterus altid suppleres med progesteron eller gestagen for at forhindre vedvarende proliferation og hyperplasi af endometriet med risiko for udvikling til cancer. Hos kvinder med ønske om graviditet ved ægdonation, vil det cykliske regime med et aktivt endometrium med regelmæssig proliferation og afstødning teoretisk være mere hensigtsmæssigt. Ved ønske om blødningsfrihed vil cyklisk progesteron eller gestagen kunne erstattes af kontinuerligt progesteron eller gestagen eller gestagenspiral, som stadig vil forhindre hyperplasi af endometriet, men som ikke vil medføre en regelmæssig blødning. Hvis kvinden ikke har en livmoder, kan hun nøjes med østrogen substitution alene. Testosteronbehandling kan tilbydes, se særskilt afsnit i guideline.

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. Dette er en mere fysiologisk måde at substituere på, men det er endnu uvist, om der er kliniske fordele ved dette. Transdermal behandling er at foretrække hos kvinder med påvirket leverfunktion, hos rygere, hos kvinder med migræne og hos kvinder med risikofaktorer for venøs tromboemboli.

Compliance: Ved valg af regimer og administrationsformer er den individuelle rådgivning af største betydning. Hvis kvinden ikke følger det anbefalede regime, vil formålet med behandlingen ikke være opfyldt. Helt unge kvinder vil måske foretrække p-piller for at undgå den lille risiko for graviditet. Andre lægger vægt på, at behandlingen er så fysiologisk, som muligt. Studier har vist, at op til 1/3 af kvinder med POI, som får 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 bør derfor sikres f.eks. ved årlig kontrol med samtale og blodprøver.

Information: Kvinden bør informeres om indikationer, potentielle risici, 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 hos de yngste tidligt efter diagnosen (1). Hvis graviditet er en potentiel og uønsket mulighed, kan man vælge at oplægge en intrauterin gestagenspiral. Denne vil både fungere som kontraception og forebygge hyperplasi af endometriet ved østradiolbehandling. P-

piller uden pause har samme forebyggende effekt på BMD som HRT (se afsnit om osteoporose), men langtidseffekter på kardiovaskulær risiko, risiko for mammacancer og osteoporose er ikke endeligt afklarede og fysiologisk substitution bør generelt foretrækkes (7). Studier pågår aktuelt (8).

Monitorering: "Good clinical practice" vil være årlig kontrol, når det rette regime for patienten er fundet. Formål er at følge op på compliance og optagelse af hormonerne ved blodprøvetagning, evt. monitorering af endometriet, anamnese ift. tilfredshed, bivirkninger, evt. behov for ændret regime eller administrationsform (1). Generelt anbefales, at kvinder med POI får målt BMD hvert 3.-5. år ved HRT og en gang årligt ved ingen behandling (4). Kvinder der har fået påvist TPO (thyroid peroxidase) antistoffer 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 er ca. 50 år (1,2,3). Herefter følger anbefalingerne DSOG's guidelines for peri- og postmenopausal hormonbehandling.

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Human reproduction (Oxford, England). 2016;31(5):926-37.
2. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2009;23(1):129-40.
3. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. The journal of family planning and reproductive health care. 2011;37(1):35-42.
4. Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(2):182-6.
5. Viuff MH, Just J, Brun S, Dam TV, Hansen M, Melgaard L, et al. Women with Turner syndrome are both estrogen and androgen deficient - the impact of hormone replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2022.
6. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. Human reproduction open. 2017;2017(2):hox007.
7. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). Frontiers in endocrinology. 2021;12:626924.
8. Cartwright B, Robinson J, Rymer J. Treatment of premature ovarian failure trial: description of an ongoing clinical trial. Menopause international. 2010;16(1):18-22.