

# Prematur ovarial insuffisiens

Hannah Ni Bhriain Russell  
Elinor Chelsom Vogt (endokrinolog)  
Agnethe Lund

Livio Ivf Klinikken Oslo [hannah.russell@livio.no](mailto:hannah.russell@livio.no)  
Haukeland universitetssykehus  
Haukeland universitetssykehus

## ICD 10 Koder

- Q96.0-9 (Turner syndrom)
- Q97.8 (andre kromosom deviasjoner, kvinnelig fenotype)
- E28.3 (POI)
- E 89.4 (ovariesvikt etter kirurgiske eller medisinsk prosedyre)
- N95.1,3,8,9 (menopause + forstyrrelser) hos kvinner < 40 år

## Anbefalinger

### Vi anbefaler

- Pasienter med mistanke om prematur ovarial insuffisiens (POI) bør henvises til gynekolog for diagnostikk og oppfølging.
- Der det ikke foreligger kontraindikasjoner, anbefales kvinner med POI individuelt tilpasset hormonell substitusjonsbehandling (HRT) minimum frem til tidspunkt for regulær menopause (1). II

### Vi foreslår

- Tverrfaglig vurdering ved fertilitetsspesialist, endokrinolog og/eller genetiker kan være indisert.
- Samvalg bør ligge til grunn for individtilpasset behandling og oppfølging.

## Søkestrategi

Cochrane database, retningslinjer fra European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG), Up to date, National Institute for Health and clinical excellence (NICE), Nasjonal veileder i endokrinologi.

## Søkeord

Prematur ovarial insuffisiens, primær ovariesvikt, prematur ovarialsvikt, premature ovarian insufficiency, premature ovarian failure, primary ovarian failure, primary ovarian insufficiency, premature menopause, climacterium praecox.

## Definisjon

Prematur ovarial insuffisiens er definert som tap av ovariefunksjon før 40 år og karakterisert ved menstruasjonsforstyrrelse (oligo/amenore) og hypergonadotrop hypogonadisme (forhøyede gonadotropiner og lav østradiol) (1,2).

## Epidemiologi

## Etiologi og forekomst

Prevalens cirka 1-2 % av kvinnelig befolkning under 40 år og 0,1 % under 30 år (1-3).

Noen kjente årsaker til POI er angitt i Tabell 1: (4,5).

I veldig mange tilfeller forblir etiologien uavklart/idiopatisk, delvis pga mangelfull diagnostikk. Sannsynligvis forekommer det underdiagnostisering av genetiske årsaker.

Tabell 1. Kjente årsaker til prematur ovarial insuffisiens	
Iatrogene	Om lag halvparten av POI tilfellene oppstår etter kjemoterapi, bekkenkirurgi eller strålebehandling
Genetiske	Påvisbar genetisk årsak hos 10-30 %. Heterogen genetikk. 1. Numeriske og strukturelle X-kromosomavvik (vanligere hos yngre): -Turners syndrom (45X), mosaikkvarianter, translokasjoner, delesjoner og 46 XY 2. Genetiske varianter/mutasjoner: -FMR1 (fragile X mental retardation 1) -premutasjon (1-7 %) -Andre genetiske varianter
Autoimmune	Autoimmun ooforitt påvises histologisk eller ved relevante autoantistoffer hos 1-5 %. Økt forekomst ved andre autoimmune sykdommer, særlig Addisons sykdom og autoimmune polyendokrine syndrom 1 (APS-1), men også tyreoidesykdom, diabetes type 1 og noen reumatiske sykdommer
Andre	Infeksjoner (kuma, CMV, tuberkulose)  Miljøgifter  <b>Ukjent/Idiopatisk (30-40 %)</b>

## Diagnostikk

Diagnosen stilles ved 4 måneder oligo-/amenore og FSH nivåer i postmenopausalt referanseområde, målt 2 ganger med minst 4 ukers mellomrom. Østradiol er som regel lav. POI kan presentere seg med primær eller sekundær amenore eller oligomenore med og uten symptomer på østrogen mangel.

## Utredning

Anamnese: Symptomer på østrogenmangel, menstruasjonssyklus, velvære, seksuelliv, graviditetsønske, hormonpreparater, bekken kirurgi, tidligere strålebehandling/kjemoterapi, familieanamnese inkludert overgangsalder til kvinner i familie.

Klinisk undersøkelse med tanke på evt dysmorfe trekk og Turnerstigmata. Ved primær amenore undersøkes pubertetsutvikling (Tanner stadium) og høydevekst.

Gynekologisk undersøkelse og vaginal ultralyd med fokus på uterus form/størrelse (prepubertal?), endometrietykkelse, ovariestørrelse, antall follikler og antydning til intermitterende ovulasjoner. Gynekologisk undersøkelse er ikke alltid indisert ved første konsultasjon, særlig dersom pasienten er ung, ikke har gjennomgått pubertet eller mangler seksuelle erfaringer.

Blodprøver: Hormonprøver: FSH, LH, østradiol. Anti Müller hormon (AMH) er som regel lav, men uspesifikk da den kun sier noe om antall follikler. Andre hormonprøver ved mistanke om sekundær endokrin årsak.

Bentetthetsmåling med DXA scan (Dual energy X-ray absorptiometry scan) med tanke på osteoporoserisiko. Vitaminstatus og ernæring bør adresseres.

For utredning av underliggende årsak vurderes:

- Screening for autoimmun tyroideasykdom: TSH, fritt T4 og antistoff mot tyreoidea peroksidase (antiTPO).
- 21-OH antistoffer. Ved positiv test henvis til endokrinolog.
- Ved sterk mistanke om autoimmun ooforitt kan antistoff mot «Side-chain cleavage enzym» (anti-SCC) og «Nacht leucine-rich-repeat protein 5» (NALP5) også rekvireres, se [www.analyseoversikten.no](http://www.analyseoversikten.no)
- Kromosomanalyse/karyotype med tanke på Turner syndrom (45X/ mosaikk) eller andre gonadedysgenesier. Ved klinisk mistanke og negativ kromosomanalyse i blod er det indikasjon for hudbiopsi.
- Ved mistanke om monogene mutasjoner, konferer genetiker. Det finnes etter hvert en del «neste generasjons sekvensering»(NGS) paneler for prematur ovarial insuffisiens. Se: <https://omim.org/entry/311360> og <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/155/>
- Gentest for FMR-1(fragile X mental retardation 1). Premutasjon i FMR-1 gen (55-200 CGG repeteringer) gir 13-26 % økt risiko for prematur ovarial insuffisiens i tillegg til risiko for å få sønner med Fragilt-X syndrom. Diagnosen kan ha konsekvenser for andre i familien, og ved positiv gentest bør pasienten henvises til genetisk veiledning.

## Behandling/Profylakse (1)

- Individualiseres.
- God informasjon er viktig for å oppnå compliance.
- Vi mangler randomiserte kontrollerte studier når det gjelder behandling av POI. Metaanalyser er vanskelige grunnet stor heterogenitet i etiologi.
- Det anbefales hormonell substitusjonsbehandling (HRT) fram til 50 års alder for alle kvinner der det ikke foreligger kontraindikasjoner. Ved 50 års alder bør nedtrapping og seponering planlegges i samråd med kvinnen.
- Det er påvist høyere sykkelighet og dødelighet med POI. Østrogensubstitusjon anbefales som behandling av symptomer og for å forebygge senere komplikasjoner som urogenitale plager, nevrologisk sykdom, osteoporose fraktur og kardiovaskulær sykdom.<sup>1</sup>
- Transdermal østradiol anbefales fordi det gir en mer fysiologisk hormonprofil, mindre risiko for komplikasjoner (trombo-embolier, leverpåvirkning) og er til fordel for skjelettet.<sup>1</sup> Alternativt, peroralt østradiol.
- Det finnes ikke konsensus når det gjelder dosering, og dette bør derfor individualiseres med utgangspunkt i effekt og behov. Klinisk erfaring og noen mindre studier har vist at fysiologiske østradiol nivåer rundt 250-350 pmol/L (0,25-0,35 nmol/L) gir symptomlindring og forebygger benskjørhet.
- Doseringen av østradiol bør justeres etter kvinnens symptomer og velvære. Blodprøver kan være til hjelp. Ved transdermal (plaster/spray) administrasjon start gjerne med 100 mcg/dag, ved peroral medisiner 2 mg/dag.
- Ved intakt uterus skal kvinnen også ha gestagen (kan gis som tablett, vaginalt, intrauterint, transdermalt; evt som kombinasjonspreparat med østradiol). For eksempel 10mg/dag medroksyprogesteronacetat, eller 200 mg/dag mikronisert progesteron i 12-14dager/måned eller hver tredje måned. IUD med gestagen foretrekkes ikke bare ved prevensjonsbehov, men også dersom kvinnen ønsker å unngå blødninger.
- Systemisk HRT kan komplementeres med lokal behandling.

- Kombinasjons p-pille og andre kombinerte prevensjonsmidler foretrekkes ofte av kvinner med prevensjonsbehov, men har ikke like beskyttende effekt på bentetthet. Helhetsbildet vurderes.
- Det mangler evidens når det gjelder effekt av medikamenter for å øke ovarialfunksjon og naturlig befruktning.
- Ved graviditetsønske anbefales rask henvisning til fertilitetsspesialister ved diagnosetidspunkt for å evaluere mulighetene. Intermitterende ovulasjoner, spesielt i startfasen av POI, gir mulighet for graviditet med egne oocytter. Eggdonasjon finnes som alternativ. Ved tilstander som kan gi økt risiko for komplikasjoner i svangerskap anbefales det pregestasjonell veiledning, i noen tilfeller frarådes svangerskap.
- Prevensjon behøves der hvor graviditet ikke er ønskelig grunnet mulighet for spontane ovulasjoner.
- Ved Y kromosom anbefales gonadektomi grunnet risiko for maligne forandringer.
- Profylaktisk nedfrysning av ovarialvev før stråling og cytostatika, se eget kapittel (LINK).
- Ved behov for pubertetsinduksjon: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency> kapittel 13. Før sekundær kjønnskaraktistika er utviklet, bør østradiol gis i lave doser, først uten gestagen.

## Oppfølging

POI bør vurderes av gynekolog initialt, men kan evt følges opp i primær helsetjenesten.

- Årlig kontroll bør inkludere vurdering av HRT effekt og etterlevelse, samt vurdering av risikofaktorer for komplikasjoner med vekt, røykestatus og blodtrykk.
- Det anbefales at TSH måles hvert 5. år eller årlig ved positiv TPO antistoffer.
- Ved nedsatt bentetthet kan medikamentell behandling vurderes i tillegg til livstilstiltak med trening og adekvat kalsium og D-vitamininntak. «Dual-energy X-ray absorptiometry» (DEXA) måling gjentas etter 3-5 år.
- Ved mistanke om genetiske årsaker, eller funn ved karyotyping/gentester, vurderes henvisning til genetiker.
- Pasient informasjon [www.eshre.com](http://www.eshre.com) (pasient versjon), [www.daisy-network.org.uk](http://www.daisy-network.org.uk)
- For oppfølging ved Turner syndrom henvises til kapittelet om amenore (LINK) og kapittelet om genitale misdannelser & forstyrrelser i kjønnsutvikling (LINK), samt <http://www.endokrinologi.no/index.php> (nasjonal veileder i endokrinologi) <https://www.frambu.no> (Kompetansesenter for Turner syndrom)

## Gjentagelsesrisiko

Genetiske komponenter innebærer risiko for arv av POI.

## Konsekvens for senere helse

- Ubehandlet POI og langvarig østrogenmangel er assosiert med osteoporose og økt kardiovaskulær sykdom og død, i tillegg til nevrologisk sykdom og urogenitale plager.<sup>1</sup>
- **Fertiliteten er sterkt redusert ved POI.** Muligheter for spontan graviditet er størst det første året etter diagnosen med flukturerende ovariefunksjon som kan gi intermitterende ovulasjoner. Ca. 1 % av alle kvinner med POI og 5-10 % ved idiopatisk etiologi blir spontant gravide.<sup>1</sup>
- Den emosjonelle belastningen ved diagnosen POI kan være stor både med tanke på infertilitet og mulighet for underliggende etiologi. I tillegg kan reaksjon til endring i oppfattet selvidentitet oppleves som vanskelig. Det psykiske aspektet bør derfor også tas hensyn til med god tid til pasienter ved diagnosetidspunkt. Videre henvisning til psykisk støtte vurderes etter behov.

## Referanser

1. Webber L, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. 2016. DOI: 10.1093/humrep/dew027

2. Albright F, et al. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci* 1942;**204**: 625-648.
3. Cooper AR, et al. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;**95**: 1890-1897
4. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14. DOI: 10.1056/NEJMcp0808697
5. Nasjonal veileder i endokrinologi <http://www.endokrinologi.no>