# 

# Prematur ovariell insufficiens

# Bakgrund

Prematur ovariell insufficiens (POI) är ett tillstånd med ovariell svikt och amenorré i fertil ålder. Tillståndet definieras som hypergonadotrop hypogonadism (FSH > 40E/L) hos en kvinna yngre än 40 år. Incidensen är ca 1% i 40 års ålder och ca 0,1 % vid 30 års ålder. Orsaken är okänd (idiopatisk) i 90% av fallen. Kända orsaker är iatrogen (efter cellgiftsbehandling, strålning, operation mm), kromosomrubbningar (Turners syndrom, gonaddysgenesi, Fragil X-syndrom) och associerad autoimmun sjukdom (Hashimoto thyreoidit, typ 1 diabetes, Addisons sjukdom).

Ovariell svikt är en relativt vanlig orsak till primär amenorré (10-30% av fallen) och kallas ibland primär ovariell insufficiens eller gonaddysgenesi XX eller XY. Det är dock en mindre vanlig orsak till sekundär amenorré. Benämningen prematur menopaus eller premature ovarian failure (POF) bör undvikas. Spontan normalisering kan ske i 5-10% av fallen och upp till 50% får en periodvis normalisering. Medicinska konsekvenser av ovariell insufficiens är infertilitet samt ökad risk för osteoporos, fraktur, hjärtkärlsjukdom, hjärtdöd, nedsatt kognition och demens. Däremot är risken för bröstcancer minskad.

# Utredning

**Anamnes**

Vid primär amenorré inriktas anamnesen på pubertetsutveckling, tillväxt samt hereditet för störningar i gonadutvecklingen och ovariell svikt. Vid sekundär amenorré ställs frågor om ålder för menarche, tidigare graviditeter, operativa ingrepp, förekomst eller hereditet för autoimmun sjukdom samt ovariell svikt. Vidare frågor om symtom på gonadsvikt (vasomotorsymtom) som svettningar, vallningar och sömnstörningar, men också humörsvängningar, stresskänslighet och urogenitala symtom inklusive dyspareuni. Är graviditetsönskan aktuell?

**Status**

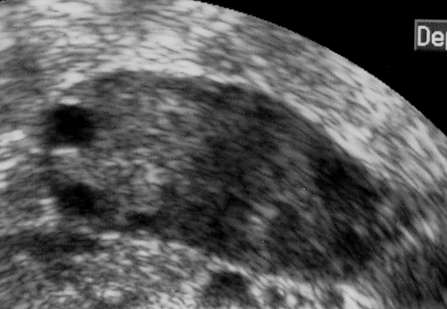
* Längd och vikt registreras.
* Vid primär amenorré bedöms pubertetsutveckling enligt Tanner, Se **PM Amenorréutredning**.
* Vid gynekologisk undersökning inklusive ultraljud noteras slemhinnor, endometrietjocklek och ovariernas utseende (Figur 1).

**Basal utredning**

I basal utredning av misstänkt POI ingår:

* FSH > 40 E/L vid minst två tillfällen och > 1 månads mellanrum
* AMH < 0,7 μg/L
* Karyotyp (XX, XY, Turner eller mosaicism, translokationer, deletioner)

Observera att primär amenorré utan hypergonadotrop hypogonadism *inte* behöver utredas med kromosomanalys då orsaken inte är på gonadnivå.



**Figur 1**. Ultraljudsbild av ena ovariet hos en kvinna på 34 år med POI. Ovariet mäter 26 mm i största diameter och volymen är 4 ml. Storleken motsvarar ett postmenopausalt ovarium.

**Fortsatt utredning på tertiär nivå**

Autoimmunitet och förekomst av auto-antikroppar mot:

* Thyreoidea (t.ex. Hashimoto thyroidit): TPO-ak, TRAK
* Binjurebark (Addisons sjukdom): 21-hydroxylas-ak
* Pancreas (Typ 1 diabetes): GAD-ak, IA2-ak
* Gonader: 17-alfahydroxylas-ak och SCC-ak

Genetiska analyser vid normal karyotyp:

* FMR1- premutation (Fragilt X) vid sekundär amenorré
* FSH- receptormutation
* SF1 (steroidogenetic factor)-mutation
* BMP-15 (bone morphogenetic protein)-mutation

Diagnostisk skopi vid primär amenorré och hypergonadotrop hypogonadism:

* vid XY-karyotyp: radikal extirpation av gonader pga.hög malignitetsrisk
* vid XX-karyotyp: gonadbiopsi för PAD (folliklar?) och FISH-analys (avvikande karyotyp i ovarievävnad?)

Patienter med kromosomavvikelser och andra genetiska fynd bör alltid erbjudas remiss till klinisk genetik för information och rådgivning. Vid Turners syndrom – se vårdprogram för ytterligare utredning.

# Behandling

**Östrogensubstitution**

Vid *primär amenorré* induceras pubertet med östrogen (oftast i transdermal form) i upptrappande dos. Efter första menstruation lägger man till cykliskt gestagen. Det går sedan bra att använda antingen menopausal hormonterapi (MHT) eller p-piller som östrogensubstitution till unga individer. För fortsatt medicinering gäller samma indikationer och principer som för sekundär amenorré, se nedan.

Vid *sekundär amenorré* rekommenderas hormonsubstitution dels för att motverka vasomotorsymtom (svettningar, vallningar och sömnstörningar) samt för att motverka risker för senkomplikationer som osteoporos, fraktur, hjärtkärlsjukdom, hjärtdöd, nedsatt kognition och demens. POI innebär minskad risk för bröstcancer och med hormonbehandling upp till normal menopausålder ökar inte risken för bröstcancer.

MHT behandlar effektivt vasomotorsymtom och det finns också evidens för att MHT motverkar ovanstående hälsorisker vid POI. Enligt alla internationella och nationella riktlinjer rekommenderas kvinnor med POI östrogensubstitution upp till minst normal klimakterieålder (ca 52 år). I vissa fall kan medicineringen förlängas om fördelarna bedöms överväga eventuella risker.

Allmänt rekommenderas högre östrogendos än vad som ges till kvinnor i normal klimakterieålder. Detta motsvarar 2-4 mg peroralt alternativt 75-100 mikrogram transdermalt östradiol. Medicineringen ska kombineras med gestagen vid kvarvarande uterus för att undvika endometriehyperplasi. Bortfallsblödning rekommenderas minst var tredje månad alternativt hormonspiral. Vid otillräcklig effekt på urogenitala symtom kan lokalt östrogen ges som tillägg till systemisk behandling.

*Kontraindikation*: Det finns i praktiken få kontraindikationer till östrogensubstitution vid POI. Anamnes på djup ventrombos (DVT) utgör ingen absolut kontraindikation då risk-nytta förhållandet med östrogenbehandling bedöms vara övervägande fördelaktigt. Dessa patienter bör dock ordineras transdermal östrogenmedicinering som inte ökar risken för venös trombos. Hereditet för bröstcancer utgör inte heller kontraindikation för östrogensubstitution vid POI. Efter profylaktisk salpingo-ooforektomi vid BRCA-mutation kan patienten behandlas med MHT om hon inte har haft bröstcancer själv. Endast pågående DVT, aktuell arteriell kärlsjukdom eller bröstcancer innebär kontraindikation för systemisk hormonbehandling vid POI.

Förutom östrogensubstitution rekommenderas patienten viktbärande träning, hålla normal vikt och att inte röka för att optimera benmassan. Kalcium och D-vitaminrik kost är också viktigt. Substitution av kalk och D-vitamin kan erbjudas frikostigt.

**Androgensubstitution**

Ovariell svikt leder till en 50 % reduktion av testosteronnivån, vilket kan ge symtom i form av sexuell dysfunktion, nedsatt välbefinnande, kronisk trötthet, nedsatt muskelstyrka och minskad benmassa. Det finns evidens för positiv effekt av testosteronbehandling på sexuell funktion hos kvinnor. Vidare har studier visat ökad muskelmassa och några även ökad benmassa med testosteronersättning. Det saknas dock etablerade riktlinjer för behandling av kvinnor, vilket kan bero på att det idag inte finns något godkänt testosteronpreparat på den europeiska marknaden som är avsett för kvinnor. Det som återstår är därför att använda preparat avsedda för män.

Androgensubstitution kan övervägas vid POI och ska då skötas av specialkunnig gynekolog som kan följa upp patienten. Testosterongel/kräm 5 mg/dag alternativt 10 mg varannan eller var tredje dag förefaller vara en lämplig dos till kvinnor. Det är viktigt att följa serumnivån av testosteron i relation till SHBG (sexualhormonbindande globulin). Risken för biverkningar i form av acne och ökad kroppsbehåring bör beaktas. Allvarliga androgena biverkningar (virilisering inklusive röstpåverkan) är dock sällsynta om testosteronnivåerna hålls inom referensområdet för kvinnor i fertil ålder. Kontraindikationer är bröstcancer, gynekologisk cancer, hjärtkärl- och leversjukdom.

# Uppföljning

Årlig kontroll av blodtryck och vikt samt följsamhet till östrogenmedicineringen rekommenderas.

Benmineralmätning bör göras på patienter med POI och sedan upprepas vartannat var tredje år vid tecken på ökad förlust av benmassa. Bisfosfonater eller andra specifika osteoporosläkemedel ges normalt ej till kvinnor i fertil ålder utan det är adekvat östrogensubstitution som gäller.

# Graviditetsönskan

Det är generellt dålig prognos för fertilitet vid ovariell svikt. Spontan graviditet vid sekundär amenorré har dock rapporterats i 5-10% av fallen. Vid klart förhöjda FSH-nivåer och lågt AMH är ovulationsstimulering sällan meningsfullt. Forskning pågår att utveckla fertilitetsbefrämjande åtgärder och i dagsläget erbjuds äggdonation. Erbjud remiss till fertilitetskunnig specialist för diskussion.

**Versionshistorik**

Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Version** | **Datum** | **Förändring och kommentar** | **Ansvarig** |
| 1 | 2019-04-14 | Utarbetad av Emma Aronsson, Hedvig Engberg, Angelica Lindén Hirschberg | Tekla Lind |