

IMS White Paper

BESPREKING

Premature ovariële insufficiëntie (POI): een witboek van de International Menopause Society

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g en W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea en Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, Londen, VK;

^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, Universiteit van

Edinburgh, VK; ^cOnderzoekscentrum voor reproductieve geneeskunde, gynaecologische endocrinologie en menopauze, eenheid verloskunde en gynaecologie, IRCCS S. Matteo Foundation, afdeling klinische, chirurgische, diagnostische en pediatrie wetenschappen, Universiteit van Pavia, Pavia, Italië;

^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australië; ^eMonash Center for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australië;

^fFaculteit Geneeskunde, Kliniek voor Endocrinologie, Diabetes en Ziekten van Metabolisme, Klinisch Centrum van Servië, Universiteit van Belgrado, Belgrado, Servië;

^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, Londen, VK;

^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

CONTACT

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, Londen W12 0HS, VK; e-mail: nickpanay@msn.com

TREFWOORDEN

Premature ovariële insufficiëntie; hormoontherapie; cardiometabole gezondheid; bot gezondheid; cognitieve gezondheid; reproductieve gezondheid; vruchtbaarheid; eiceldonatie

SAMENVATTING

Het doel van dit witboek van de International Menopause Society over premature ovariële insufficiëntie (POI) is om de laatste informatie over deze schrijnende aandoening te geven. De impact van POI heeft verstrekkende gevolgen vanwege de impact op de algemene, psychologische en seksuele kwaliteit van leven, vruchtbaarheidsvooruitzichten, de botgezondheid, en de cardiovasculaire en cognitieve gezondheid op lange termijn. Voortgang in het volledig begrijpen van de etiologie, diagnose en optimale behandelopties is tot dusver traag verlopen vanwege de complexiteit van de aandoening en gefragmenteerd onderzoek. Recente vorderingen in epidemiologisch en genetisch onderzoek hebben ons begrip van deze aandoening verbeterd en gerandomiseerde prospectieve onderzoeken worden gepland om de interventiestrategieën te bepalen die de kwaliteit van leven en het welzijn op lange termijn zullen optimaliseren. De International Menopause Society heeft een aantal experts met dit onderwerp als specialiteit de opdracht gegeven om de stand van de techniek in het begrijpen van deze aandoening te definiëren, en om te adviseren over praktische managementstrategieën en daarnaast om toekomstige onderzoeksstrategieën voor te stellen. Gehoopt wordt dat vervolgens een wereldwijde taskforce zal worden bijeengeroepen om een consensusverklaring te formuleren over de belangrijkste conclusies, en om het verzamelen van data en analyse van een wereldwijd POI-register te versnellen en ook om de voortgang op de belangrijkste gedefinieerde onderzoeksgebieden te vergemakkelijken.

Inleiding

De ontwikkeling en diagnose van voortijdige ovariële insufficiëntie bij een jonge vrouw heeft mogelijk levensveranderende fysieke en emotionele gevolgen voor de patiënte. Het is daarom verrassend dat er relatief weinig wereldwijde energie is besteed om volledig te begrijpen wat deze aandoening veroorzaakt en hoe de vele gevolgen van een voortijdige stopzetting van de ovariële activiteit die resulteert in een chronische hypo-oestrogene toestand optimaal kunnen worden aangepakt. Er is nog steeds controverse over de nomenclatuur die wordt gebruikt om deze aandoening te beschrijven. Fuller Albright, een endocrinoloog van Harvard, beschreef de aandoening eerst als primaire ovariuminsufficiëntie om aan te geven dat het 'primaire' defect zich in de eierstok bevond. De mening van de International Menopause Society en anderen is dat het moet worden aangeduid als premature ovariële insufficiëntie, hoewel velen er nog steeds naar verwijzen als primaire ovariële insufficiëntie, premature ovariële insufficiëntie en premature menopauze. De term premature ovariële insufficiëntie (POI) wordt aanbevolen omdat 'prematuur' zowel spontane als iatrogene aandoeningen omvat en 'insufficiëntie', in plaats van falen, de mogelijkheid weerspiegelt van enige intermitterende ovariële activiteit die kan resulteren in ovulatie en zelfs zwangerschap. Er is ook controverse geweest over de precieze diagnostische criteria en optimale behandelopties. Al deze factoren leiden vaak tot een vertraging in de diagnose en effectieve behandeling van POI. De International Menopause Society heeft daarom een aantal experts voor dit witboek de opdracht gegeven om de stand van de techniek op het gebied van het begrijpen van deze aandoening te definiëren en om praktisch management en toekomstige onderzoeksstrategieën voor te stellen.

De onderwerpen die in dit artikel worden besproken zijn: Demografie en etiologie; Pathofysiologie en oorzaken; Presentatie en diagnose; Psychoseksuele en psychosociale gezondheid; Cardiometabole gezondheid; Bot gezondheid; Cognitieve gezondheid; Reproductieve gezondheid; Praktisch beheer; POI-register; Managementsamenvatting; Conclusie.

Demografie en etiologie van premature ovariuminsufficiëntie

POI, of hypergonadotroop hypogonadisme, verwijst naar verlies van ovariële activiteit dat optreedt onder de leeftijd van 40 jaar. Het kan worden geassocieerd met een intermitterende hervatting van ovariële activiteit bij meer dan 25% van de vrouwen(1) en veroorzaakt amenorroe en hypo-oestrogenisme. De cut-off leeftijd van 40 jaar wordt gebruikt omdat deze twee standaarddeviaties vertegenwoordigt onder de gemiddelde leeftijd van de natuurlijke menopauze. Er wordt geschat dat POI voorkomt bij ongeveer 1% van de bevolking(2), maar dat kan per land verschillen: in Zweden bleek de incidentie 1,9% te zijn, met 0,2% als gevolg van iatrogene interventies(3). Een recente wereldwijde prevalentie-studie van POI en vroege menopauze concludeerde dat de gepoolde prevalentie van POI zo hoog was als 3,7% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 3,1-4,3) en dat de prevalentie hoger was in landen met een gemiddelde of lage ontwikkeling Index(4). Het komt voor bij 1/1000 vrouwen onder de 30 jaar en bij 1 / 10.000 onder de 20 jaar. De etiologie is onbekend bij 70-90% van de gediagnosticeerde vrouwen(6). Andere oorzaken zijn onder meer genetisch (X-chromosoomgerelateerd en autosomaal), auto-immuun, infectieus, metabool, toxinegerelateerd en iatrogeen, inclusief na chemotherapie, bestraling of chirurgie(7,8).

Pathofysiologie van premature ovariële insufficiëntie

Vrouwen worden geboren met 700.000 à 1 miljoen eicellen in de oorspronkelijke follikels. De overlevingsduur van deze pool bepaalt de reproductieve levensduur, doorgaans via 400 ovulatiecycli. POI treedt op als gevolg van verlies van deze follikels met daaropvolgende onvruchtbaarheid en het verlies van oestrogeenproductie in de eierstokken. Oorzaken van POI kunnen een afname van de primordiale follikelpool zijn via versnelde folliculaire atresie of vernietiging, of problemen bij het ondersteunen, rekruteren of rijpen van primordiale of groeiende follikels. Een combinatie van factoren zoals genetica, recreatief drugsgebruik, auto-immuunziekten, bekkenchirurgie of blootstelling aan chemicaliën kan de aandoening uiteindelijk versnellen(9). 'Resistent ovariumsyndroom' is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door verhoogde niveaus van follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) ondanks normaal anti-Mülleriaan hormoon (AMH) en antrale follikeltellingen. De eierstokken reageren niet op endogeen en exogeen FSH als gevolg van genetische of immunologische inactivering van de FSH- of LH-receptor (zie de sectie Genetische factoren) (10).

Het is ook mogelijk dat bij sommige vrouwen spontaan POI optreedt als onderdeel van een verouderingssyndroom. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat epigenetische veroudering al een paar weken na de conceptie in foetale weefsels kan beginnen(11). Voortijdige veroudering, waarvan voorheen werd aangenomen dat dit uitsluitend te wijten was aan hormoontekort bij vrouwen met POI, kan daarom slechts gedeeltelijk worden gecorrigeerd met hormoontherapie (HT). Dit is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid, gezien de algemeen erkende gevolgen op lange termijn van POI, zoals osteoporose, hart- en vaatziekten en dementie. Nog zorgwekkender is dat een recente studie onder meer dan 11.000 Australische vrouwen aantoonde dat vrouwen met POI bijna drie keer meer kans hadden om multimorbiditeit te ontwikkelen rond de leeftijd van zestig, gecorrigeerd voor een aantal chronische aandoeningen bij aanvang en gerelateerde risicofactoren(12). De pathofysiologische mechanismen van POI, inclusief het fenomeen van epigenetische veroudering in zich ontwikkelende organen zoals de eierstokken, verdienen daarom meer forensisch onderzoek en wetenschappelijk onderzoek.

Genetische factoren

Tot 30% van de vrouwen met idiopathische POI heeft een familiegeschiedenis van vroege menopauze of POI die een genetische etiologie suggereert(13). Wanneer primaire amenorroe optreedt, zal 21% een karyotypische afwijking hebben, vergeleken met 11% bij secundaire amenorroe(14). Recentelijk zijn er meer genetische mutaties ontdekt door sequencing van het hele genoom(15). Verantwoordelijke genen die zijn geïdentificeerd, hebben voornamelijk invloed op het X-chromosoom of, minder vaak, op autosomale genetische variaties. Deze kunnen de ontwikkeling en het functioneren van de geslachtsklieren beïnvloeden via DNA-replicatie en -herstel, meiose, hormonale, immuun- of metabolische routes.

X-gebonden chromosomale afwijkingen

Syndroom van Turner: Syndroom van Turner komt voor bij 1 op de 2500 geboorten en omvat het volledig of gedeeltelijk verlies van één X-chromosoom (deleties, translocaties, inversies, isochromosomen en soms mozaïcismen) (17). Het verlies van X-gekoppelde genen resulteert in X-inactivering van belangrijke X-gerelateerde genproducten die ontsnappen aan inactivering door de tweede X(18). Deze vrouwen worden gewoonlijk geboren met een normaal aantal primordiale follikels die versnelde atresie ondergaan(19). Sommige vrouwen met primaire amenorroe, vooral die met Y-materiaal in het karyotype, kunnen streak-gonaden hebben. Vrouwen met een mozaïek-X-patroon presenteren zich vaker op variabele tijden na de menstruatie(20). Ze kunnen fenotypische kenmerken hebben, waaronder kleine gestalte, lymfoedeem, webbed neck, slechtziendheid, strabismus, otitis media, hoog gebogen gehemelte, wijd uit elkaar geplaatste tepels, schildpadborst, meerdere naevi, cubitus valgus, korte 4e metacarpale en cardiale afwijkingen (coarctatie of aorta-anomalieën) en afwijkingen van het urogenitaal systeem. Vrouwen met het syndroom van Turner kunnen het beste worden behandeld in multidisciplinaire klinieken vanwege mogelijke gezondheidsproblemen op de lange termijn, waaronder mogelijke zwangerschapsrisico's, gehoor- en leerproblemen, diabetes, coeliakie, hypothyreoïdie, leverdisfunctie, dyslipidemie, coronaire hartziekte en cerebrovasculaire aandoeningen(21). Als in sommige cellen Y-chromosoommateriaal aanwezig is, wordt gonadectomie aanbevolen(22).

Fragile X-syndroom: een premutatie in het fragiele X mentale retardatie I-gen (FMR-I) dat bij 1 op de 250 vrouwen wordt gevonden, beïnvloedt de kopieën van de CGG-trinucleotide herhaling in dit gen in het 5'-gebied van chromosoom X(23). De normale bevinding is 5-45 herhalingen. Het volledige syndroom van verstandelijke beperking en autisme komt voor bij mannen met 200 herhalingen. Wanneer 55-200 herhalingen (een premutatie genoemd) aanwezig zijn, is er een kans van 20% op het ontwikkelen van POI en een verhoogd risico op ataxie bij veroudering(24), bij 8-16% van de dragers. Genetische screening met inbegrip van familieleden wordt aanbevolen om ernstige mentale handicap te voorkomen bij mannelijke nakomelingen, evenals bij getroffen vrouwelijke familieleden die cryopreservatie of het plannen van de zwangerschap overwegen(25).

Andere X-gebonden en autosomale mutaties: genetische mutaties in het X-chromosoom zoals in BMP-15 en DIAPH2 en autosomale defecten in genen zoals GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, inhibine A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (mitochondriale ziekten), CYP19A1, FOXL2 (geassocieerd met blepharophimosis / ptosis / epicanthus inversus syndroom), FOXO3 en steroïdogene factor 1 zijn

zeldzame oorzaken van POI. Sommige zeldzame mutaties kunnen worden geassocieerd met neurologische, syndromale en verhoogde kankerrisico's en hebben POI als één aspect. Voorbeelden zijn ataxia telangiectasia (geassocieerd met cerebellaire degeneratie, telangiëctasieën, oculomotorische disfunctie en immunodeficiëntie) en Bloom (kleine gestalte, kenmerkende huiduitslag en vroegtijdige veroudering) en Perrault (perceptief gehoorverlies, ovariële dysgenese) syndromen(18). De aanwezigheid van andere fenotypische afwijkingen in verband met POI moet aanleiding zijn voor verwijzing naar een genetisch consulent ter overweging van aanvullende genetische tests(18).

In zeldzame gevallen kan primair hypergonadotroop hypogonadisme worden veroorzaakt door genetische oorzaken van gonadotropinereceptormutaties. Een inactiverende variant van het LH-gen en steroïdogene enzymdefecten (StA R-mutatie, CYP17 en aromatase) voorkomen de productie van oestradiol, wat resulteert in lage oestrogeen- en hoge FSH-spiegels ondanks enige folliculaire groei.

Auto-immuun oorzaak / associatie

Spontane POI is in 4-30% van de gevallen in verband gebracht met auto-immuunziekten, zoals de thyroïditis van Hashimoto, diabetes type I, bijnierinsufficiëntie, het syndroom van Sjögren, reumatoïde artritis, inflammatoire darmaandoeningen, multiple sclerose, coeliakie, myasthenia gravis en alopecia. Er is echter geen bewijs dat de schijnbare clustering van auto-immuunziekten met POI erop wijst dat de oorzaak een inflammatoire vernietiging van de eicel is.

POI kan voorkomen in gevallen met de erfelijke auto-immuunziekten, type I (AIRE-mutatie) en type II polyglandulaire auto-immuunsyndromen. Auto-immuun polyendocrinopathie syndroom type I presenteert zich meestal in de kinderleeftijd met mucocutane candidiasis, de ziekte van Addison en hypoparathyreoïdie. Het wordt veroorzaakt door mutaties in het auto-immuunregulerende gen AIRE op chromosoom 21. POI gerelateerd aan steroïdogene cel-auto-antilichamen tegen meerdere endocriene en andere organen kan leiden tot ovariële lymfatische oophoritis bij 60% van de getroffen personen. Type II resulteert in bijnierinsufficiëntie, type 1 diabetes, hypothyreoïdie of de ziekte van Graves en, minder vaak, POI(17).

Vrouwen met auto-immuun POI kunnen bijnier- of 21-hydroxylase auto-antilichamen hebben (ongeveer 4% van alle vrouwen met POI). Deze auto-antilichamen initiëren een immuunrespons op ovariumweefsel met cytokines, B- en T-cellen die in verband zijn gebracht met lymfocytische infiltratie, vernietiging van follikels resulterend in oophoritis(26) en, vroeg in de ziekte, vergrote cysteuze ovaria. POI kan optreden voorafgaand aan de ontwikkeling van bijnierinsufficiëntie en daarom wordt verwijzing naar een endocrinoloog aanbevolen als bijnierantistoffen aanwezig zijn(27,28).

Infectieuze oorzaken

POI kan zelden in verband worden gebracht met een voorgeschiedenis van bof(29) of humaan immunodeficiëntievirus, hetzij als gevolg van antivirale medicatie of het virus zelf(30), en mogelijk ook door tuberculose, malaria, cytomegalovirus en varicella.

Toxische oorzaken

POI is in verband gebracht met blootstelling aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen, b.v. in sigarettenrook(31,32). Blootstelling aan phtalaten en bisfenol-A die worden aangetroffen bij de productie van plastic en andere milieuverontreinigende stoffen wordt als mogelijke oorzaak gesuggereerd(33).

Metabole oorzaken

Het autosomale genetische defect dat bekend staat als galactosemie, veroorzaakt door een tekort aan galactose-1-fosfaat-uridylotransferase (GALT), wordt geassocieerd met ophoping van galactose in organen met een hoge GALT-expressie (lever, nier, eierstok en hart) en kan toxische niveaus van oöcyten veroorzaken van galactose die tot POI(34) leiden.

Iatrogene oorzaken

POI kan optreden als gevolg van chemotherapie, bestraling of chirurgische therapieën. De effecten van chemotherapie zijn afhankelijk van het type, eerdere ovariële reserve, dosering en leeftijd bij toediening(35,36). De meest voorkomende verantwoordelijke chemotherapieën zijn onder meer cyclofosfamide, cisplatina en doxorubicine(37). Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) -analogen kunnen de eierstokken enige bescherming bieden tijdens chemotherapie, maar de resultaten zijn vaak tegenstrijdig(38). Vrouwen die anthracyclines en alkylerende middelen hebben gekregen, lopen een hoog risico en vrouwen die allogene stamceltransplantaties ondergaan, lopen een zeer hoog risico op POI (> 90%) (39). Straling in doses van slechts 1 Gy die worden gebruikt voor sommige maligniteiten bij kinderen, zowel lokaal als extern, kan ook POI(40) veroorzaken. Embolisatie van de arteria uterina en bekkenchirurgie inclusief behandeling van torsies, endometriomen, ovariumcysten en bekkenmaligniteiten, of electief voor genetische BRCA-dragers, kunnen ook verantwoordelijk zijn.

Presentatie en diagnose van vroegtijdige ovariële insufficiëntie

Geschiedenis - belangrijkste kenmerken

Het is belangrijk om een zorgvuldige persoonlijke en familiegeschiedenis te hebben. Een recente position statement (41) concludeerde dat de volgende factoren voorspellers van POI waren (met name die in cursief):

- *Genetische afwijkingen*
- *Familiegeschiedenis van vroegtijdige of vroege menopauze*
- Meerlingzwangerschap
- Vroege menarche
- Nullipariteit/ lage pariteit
- Roken (dosis-respons effect)
- Ondergewicht

Symptomen en biomarkers

De presentatie van POI is er meestal een van secundaire amenorroe of oligomenorroe, subfertiliteit en symptomen van oestrogeendeficiëntie. Het spontane POI-fenotype kan echter extreem variabel zijn, waarbij sommige vrouwen weinig of geen symptomen vertonen, afgezien van een variabele mate van amenorroe. Meerdere factoren beïnvloeden de symptomen, waaronder de oorzaak van POI; symptomen kunnen ernstiger zijn en kunnen kwalitatief verschillen, b.v. psychosociaal / psychosexueel in iatrogene POI(42-44). Klachten kunnen ook ernstiger zijn bij POI dan die ervaren worden tijdens de menopauze op natuurlijke leeftijd.

Hoewel deze symptomen variabel kunnen zijn als gevolg van de intermitterende productie van ovariumhormonen, is een consistent kenmerk de bevinding van een lage ovariële reserve geassocieerd met amenorroe of oligomenorroe. De meeste richtlijnen tot nu toe hebben aanbevolen dat dit wordt bevestigd door twee verhoogde FSH-tests, met een tussenpoos van 4–6 weken(5,45-47.) De meest gebruikte diagnostische limiet is > 40 IU / l, hoewel de National Institute for Health and Care Excellence-richtlijn > 30 IU / l suggereert (47) en de European Society of Human Reproduction and Embryology-richtlijn een lagere cut-off van > 25 IU / l suggereert. (15.) Als er nog steeds enige menstruatie is, moeten deze tests op dag 2–3 van de cyclus worden uitgevoerd. Het is echter belangrijk dat POI niet te veel wordt gediagnosticeerd bij mensen met regelmatige cycli en geen voorgeschiedenis van relevante menstruatiestoornissen.

AMH geproduceerd door de ontwikkeling van antrale follikels in de eierstokken wordt momenteel beschouwd als de meest betrouwbare maatstaf voor verminderde ovariële reserve, vooral nu ultragevoelige gestandaardiseerde testen op grotere schaal beschikbaar zijn gekomen. Een AMH-test zou kunnen worden uitgevoerd om de diagnose van POI te ondersteunen, hoewel er geen diagnostische cut-off is vastgesteld en AMH niet detecteerbaar kan zijn gedurende 5 jaar voordat de menstruatie ophoudt; Bovendien beletten een gebrek aan universele beschikbaarheid, vooral in de eerstelijnszorg, en de kosten dat dit routinematig wordt gebruikt als diagnostische test voor POI(47).

Er is gesuggereerd dat AMH kan worden gebruikt om de timing van spontane POI en de natuurlijke menopauze te voorspellen, maar ondanks complexe modellen is het nut voor POI niet bevestigd(47). Aan de andere kant zijn er gegevens die aangeven dat AMH kan worden gebruikt voor het diagnosticeren en voorspellen van verlies van ovariële functie na iatrogene interventies, b.v. bij chemotherapie voor borstkanker (48). Transvaginale echografie, evenals het controleren op anatomische afwijkingen, kan ook nuttig zijn bij het beoordelen van het ovariumvolume en AFC. Deze zouden naar verwachting laag zijn in POI en meestal correleren met AMH-niveaus(49), hoewel af en toe relatief normale AFC's worden gezien ondanks lage AMH-niveaus. AMH lijkt een sterkere voorspeller te zijn van ovariële respons op gonadotrofinetherapie dan AFC bij behandeling met geassisteerde voortplanting(50); door extrapolatie kan het daarom een betere voorspeller zijn van het begin van POI, hoewel dit bevestiging behoeft.

Andere belangrijke diagnostische tests

Als de diagnose van spontane POI waarschijnlijk lijkt, moet een beoordeling van het karyotype en de premutatie van het FMR1-gen worden aangeboden. Waar de middelen beperkt zijn, kunnen vrouwen met vroege POI (<30 jaar), vrouwen met leermoeilijkheden en vrouwen met een familiegeschiedenis van POI prioriteit krijgen voor genetische tests, hoewel idealiter alle vrouwen met POI dit zouden moeten worden aangeboden. Andere genetische tests vinden meestal plaats in onderzoekscentra. Volledige genoomsequentiebepaling zou de identificatie mogelijk kunnen maken van nieuwe

oorzakelijke genomische factoren die nog niet zijn geïdentificeerd door gerichte gensequentiebepaling.

Gezien de verhoogde incidentie van auto-immuunziekten bij POI, moet een autoantilichaamtest worden uitgevoerd. De uitgevoerde tests zijn tot op zekere hoogte afhankelijk van persoonlijke- en familiegeschiedenis. De meest klinisch significante auto-immuun associatie van POI is met bijnierinsufficiëntie; 2,5-20% van de vrouwen met POI hebben aanwijzingen voor auto-immuniteit van de bijniere met histologisch bewijs van auto-immuun oophoritis, en 10-20% van de patiënten met de ziekte van Addison hebben POI(51). Testen op bijnierschors of 21-hydroxylase-antilichamen in perifeer bloed is de meest gevoelige test en moet bij alle POI-patiënten worden gescreend. Indien positief, moeten bijnierfunctietesten worden uitgevoerd. Auto-antilichamen van de schildklierperoxidase en de schildklierfunctie moeten ook worden getest vanwege het frequente naast elkaar bestaan van auto-immuun schildklieraandoeningen. Het testen van ovariële antilichamen wordt niet aanbevolen vanwege de slechte correlatie met klinische symptomen en hormoonbiomarkers en het hoge percentage fout-positieve resultaten(51).

Tests van algemene gezondheid

Gezien de goed gekarakteriseerde cardiometabolische en botimpact van POI, zou optimaal beheer van deze aandoening een basisbeoordeling van insulineresistentie moeten omvatten, b.v. HbA1c, een lipidenprofiel en een dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan. Het belang van deze tests en de frequentie waarmee ze bij elk individu worden herhaald, hangt af van lokale richtlijnen en premorbide persoonlijke- en familiegeschiedenis. Hoewel bewijs voor kosteneffectiviteit ontbreekt, lijkt een jaarlijkse beoordeling van cardiovasculaire risicomarkers logisch, hoewel dit kan worden beoordeeld op basis van de leeftijd en het risicoprofiel van het individu. De frequentie van botdensitometrie moet worden beoordeeld op basis van de aanwezigheid van risicofactoren (naast POI), DEXA-botdensitometrie bij baseline en de verandering in botmineraaldichtheid (BMD) in de loop van de tijd (zie de sectie 'Botgezondheid').

Psychoseksuele en psychosociale gezondheid bij vrouwen met vroegtijdige ovariële insufficiëntie

POI is een levensveranderende diagnose met een hoog risico op psychoseksuele en psychosociale gevolgen(52). De vroege hormonale deprivatie draagt bij aan de aantasting van centrale en perifere componenten van de seksuele respons, resulterend in hypoactieve seksuele luststoornis (HSDD) en symptomatische vulvovaginale atrofie (VVA) / urogenitaal syndroom van de menopauze (GSM) (53). Aanzienlijke emotionele en cognitieve 'wederopbouw' is vereist vanwege de vele effecten van POI, waaronder onvruchtbaarheid, mogelijke vroege veroudering en verminderd zelfbeeld(54). Bij vrouwen met POI zijn de alleen lagere androgeenspiegels geen verklaring voor de mate van seksuele disfunctie en het slechte gevoel van welzijn en seksuele bevrediging(55). Sterker nog, op intimiteit gebaseerde stimuli spelen ook een rol(56), ondanks minder seksuele fantasieën en minder frequente masturbatie, evenals minder seksuele opwindings, verminderde lubricatie en verhoogde genitale pijn bij seksueel contact, mogelijk verergerd door een gebrek aan androgenen(55). De afwezigheid van het vitale effect van oestrogenen op seksuele trajecten(57) ondersteunt waarschijnlijk het verhoogde 2,8-voudige verhoogde risico op seksuele disfunctie bij vrouwen met POI(58). Systemische HT lost seksuele symptomen bij vrouwen met POI(59) echter niet volledig op. Zowel oestrogenen als androgenen werken samen in de hersenen en urogenitale fysiologie(60), en herstel van hun

deficiëntie moet sterk worden overwogen in de context van een biopsychosociale benadering, zoals geadviseerd voor postmenopauzale vrouwen(61).

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zich ervan bewust zijn dat, na POI-diagnose, hoge niveaus van depressie en ervaren stress, en lage niveaus van zelfrespect en tevredenheid met het leven aanwezig zijn(62,63). Bovendien ervaren vrouwen met POI lagere niveaus van sociale steun(64) en vertonen ze een positieve correlatie tussen functioneel en spiritueel welzijn(65). Daarbij vertonen vrouwen in verschillende POI-groepen een verminderde stemming, lichaamsbeeld en zelfvertrouwen(43,66). Onvruchtbaarheid is het meest verontrustende aspect van POI, gevolgd door andere dimensies van fysiek en psychologisch welzijn(44). In een andere studie rapporteerden vrouwen met POI een slechter psychosociaal functioneren met verminderde kwaliteit van leven, een hoge mate van emotionele rolbeperking, minder vitaliteit en een slechtere mentale gezondheid in vergelijking met oudere vrouwen in de menopauze(67). Leeftijd, opvliegers en / of nachtelijk zweten en patiënttevredenheid voorspelden psychosociaal functioneren.

Er is recent bewijs dat bilaterale ovariëctomie(68) en zelfs hysterectomie met behoud van de eierstokken(69), uitgevoerd vóór het begin van de natuurlijke menopauze, geassocieerd is met een verhoogd langetermijnrisico op depressieve en angstsymptomen, dat laatste mogelijk als gevolg van vroegtijdig falende eierstokken met inadequate hormoonvervanging.

Optimalisatie van psychoseksuele en psychosociale gezondheid

Vrouwen met POI moeten gemakkelijk toegang hebben tot gespecialiseerde behandelaars die in hun behoeften kunnen voorzien, inclusief die van onvrijwillige kinderloosheid en impliciete counseling om geïnformeerde keuzes te vergemakkelijken. Fundamentele counseling is een hoeksteen van sekstherapie bij postmenopauzale vrouwen(70) en moet altijd worden aangeboden aan vrouwen met POI omdat de meerderheid van hen niet voldoende informatie krijgt, vooral over seksuele symptomen, die zeer schrijnend zijn vanwege de jongere leeftijd(44). Bovendien zijn vrouwen met POI emotioneel onvoorbereid op de diagnose en volgens veel experts en werkgroepen is een gestructureerde interventie wenselijk om de veelheid aan gevolgen te overwinnen(71,72.)

Counseling is belangrijk zowel voor als na sterilisatie door medische en chirurgische procedures, vooral voor goedaardige of risicoverlagende indicaties. Een goed voorbeeld van het combineren van elementen van cognitieve gedragstherapie met seksuele gezondheidsvoorlichting werd met succes getest bij vrouwen na een risicoverlagende salpingo-ovariëctomie(73) en een dergelijke interventie zou in POI moeten worden herhaald om vaardigheden te verwerven om seksuele disfunctie te beheersen.

Psychoseksuele en psychosociale symptomen bij POI verdienen meer onderzoek om de complexiteit van factoren die betrokken zijn bij de belasting van de aandoening te begrijpen en om op de lange termijn een behandeling op maat met hormonale en niet-hormonale strategieën vast te stellen(53,74). Klinisch oordeel moet de keuze van de behandeling sturen met als doel, waar mogelijk, androgeeninsufficiëntie(53) tegen te gaan, hetzij door transdermaal estradiol in een adequate dosering voor te schrijven(75) en / of door transdermaal testosteron te gebruiken in de dosering die kenmerkend is voor het fysiologische premenopauzale bereik(76,77). Andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen zijn identiek aan die welke worden gebruikt bij typische postmenopauzale vrouwen. Cognitieve gedrags- en seksuele interventies moeten worden ontworpen in overeenstemming met de specifieke behoeften van vrouwen met POI(53.)

Cardiometabole gezondheid bij vrouwen met premature ovariële insufficiëntie

Het wordt nu algemeen erkend dat POI geassocieerd is met een verhoogde incidentie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen. Zelfs basale FSH-waarden > 7 IE / l bleken geassocieerd te zijn met ongunstige cardiovasculaire risicomarkers(78). Tao et al. (79) ontdekten een 48% hoger risico op ischemische hartziekte bij POI, vergeleken met het risico bij vrouwen van wie de laatste menstruatie 50 jaar was. Een meta-analyse van tien observationele studies (1966-2012) van 190.588 vrouwen met 9440 voorvallen heeft aangetoond dat POI een onafhankelijke risicofactor is voor ischemische hartziekte en coronaire vaatziekte(80). Het is goed gedocumenteerd dat onbehandelde vrouwen met POI een hoger sterftcijfer hebben(81-83). De Shanghai Women's Health Study van 1003 POI-gevallen vond een verhoogd sterftkans van 1,29 (95% BI 1,08-1,54) (84).

In het grootste onderzoek tot nu toe werden gegevens verzameld van 15 observationele onderzoeken in vijf landen en regio's van 301.438 vrouwen(85). In vergelijking met vrouwen die menopauze hadden na 50-51 jaar, was het risico op cardiovasculaire aandoeningen (coronaire hartziekte of beroerte) groter bij vrouwen met POI (hazard ratio [HR] 1,55, 95% BI 1,38-1,73; $p < 0,0001$) met een bijna lineaire dosis-responsrelatie. Elk jaar dat de leeftijd tijdens de menopauze afnam, ging gepaard met een verhoogd risico van 3% op hart- en vaatziekten(85).

Spontane versus chirurgische premature ovariële insufficiëntie en hart- en vaatziekten

Een recente studie van spontane en chirurgische POI bevestigde een statistisch significant verband tussen de leeftijd van de menopauze en een samengestelde primaire uitkomstmaat van coronaire hartziekte, hartfalen, aortastenose, mitralisinsufficiëntie, atriumfibrilleren, ischemisch CVA, perifere vaatlijden en veneuze trombo-embolie. (VTE) (86). Van de 144.260 vrouwen die aan het onderzoek deelnamen, hadden 4904 (3,4%) spontane POI en 644 (0,4%) chirurgische POI. De primaire uitkomstmaat deed zich voor bij 292 (6,0%) vrouwen met spontane POI (8,78 / 1000 vrouwjaren) en 49 (7,6%) vrouwen met chirurgische POI (11,27 / 1000 vrouwjaren) vergeleken met 5415 (3,9%) vrouwen zonder POI (5,70 / 1000 vrouwjaren). Voor de primaire uitkomst waren spontane en chirurgische POI's geassocieerd met HR's van respectievelijk 1,36 (95% BI 1,19-1,56; $p < 0,001$) en 1,87 (95% BI 1,36-2,58; $p < 0,001$), na correctie voor het risico op hart- en vaatziekten factoren en HT-gebruik. Twee meta-analyses(86,87) hebben getracht het verschil in risico's tussen spontane en chirurgische POI te onderzoeken. Een van deze kon geen significant verschil in cardiovasculair risico aantonen tussen deze typen POI(87). Dit kan zijn omdat een verschil niet bestond, of mogelijk dat beperkingen in het aantal bestudeerde gevallen en methodologie tot een fout-negatief resultaat leidden. Een andere meta-analyse stelde dat, omdat het aantal beschikbare onderzoeken in sommige van hun analyses klein was, dit hun vermogen uitsloot om het effect van het type menopauze in hun resultaten te beoordelen(88).

Impact van hormoontherapie op spontane en iatrogene premature ovariële insufficiëntie

Hypo-oestrogenisme heeft effect op vele relevante niveaus, waaronder lipiden, insulineresistentie, zwaarlijvigheid, ontsteking, hypertensie, vasoconstrictie, endotheeldisfunctie, disfunctie van het autonome zenuwstelsel, stikstofmonoxidestoringen en door verminderde doorstroom veroorzaakte vaatdilatatie(89). De voordelen van vroege start van HT zijn bevestigd in veel recente onderzoeken en meta-analyses van natuurlijke en chirurgische menopauzale vrouwen. De dosis en het type

hormonen bij aanvang van de therapie lijken cruciaal voor de voordelen van coronaire hartziekten(90). Bij vrouwen met POI hebben meta-analyses aangetoond dat degenen die langer HT gebruiken, vooral langer dan 10 jaar, het laagste risico op hart- en vaatziekten hebben in vergelijking met vrouwen die geen HT(85,91) gebruiken.

Oestrogeen verlaagt het cholesterolgehalte, verhoogt lipoproteïne met hoge dichtheid en apolipoproteïne A1, verlaagt cholesterolgehalte en triglyceriden met lage dichtheid lipoproteïnen (LDL) en reguleert de apolipoproteïne B100-receptor. Onder invloed van oestrogeen worden kleine, dichte LDL-deeltjes die vatbaar zijn voor oxidatieve schade, verwijderd via een scavenger-mechanisme en worden ze ingebed in de subendotheliale ruimte. Orale HT, vooral met drospirenon als de progestageenverbinding, en transdermale HT verminderen de activiteit van het angiotensineconversie-enzym, waardoor de bloeddruk wordt verlaagd(92). Oestrogeentherapie heeft ook antioxidatieve effecten, door de niveaus van endotheliale stikstofsynthase en de productie van stikstofmonoxide te verhogen, endotheline 1 te verlagen en de bloeddruk, de bloedplaatjesfunctie, de proliferatie van vasculaire gladde spieren en de expressie van adhesiemoleculen te reguleren. Therapie met 17β -oestradiol zou anti-aritmische effecten kunnen hebben door remming van calciumkanalen(93.)

In een onderzoek naar de endotheelfunctie(94) werden 18 vrouwen met POI beoordeeld voor en na 6 maanden HT. De bevindingen werden vergeleken met een controlegroep van 20 premenopauzale, regelmatig menstruerende vrouwen. Flow-gemedieerde dilatatie van de brachiale arterie was significant lager bij vrouwen met POI bij aanvang dan bij controles. Zes maanden HT in de POI-groep resulteerde in herstel van flow-gemedieerde dilatatie terug naar die van de controlegroep. In een andere studie onder jonge hypogonadale vrouwen resulteerde het verhogen van de orale doses oestradiol (1, 2 en 4 mg) in een vermindering van de dikte van het intima-medium(95).

Cardiovasculaire resultaten lijken te variëren naargelang het type oestrogeen dat wordt gebruikt. Vrouwen met POI werden gerandomiseerd naar transdermaal oestradiol met vaginaal of oraal progesteron, of naar een 30 μ g ethinylestradiol gecombineerd oraal anticonceptivum (COC). De gemiddelde systolische (verschil tussen de groepen 7,3 mmHg, 95% BI 2,5-12,00 mmHg) en diastolische (7,4 mmHg, 95% BI 2,5-12,00 mmHg) bloeddruk, plasma-angiotensine II en serumcreatinine waren significant lager in de HT-groep dan in de COC-groep aan het einde van de 12 maanden durende behandeling(96).

Hoewel sommige onderzoeken hebben aangetoond dat HT bij POI-vrouwen, vooral bij gebruik gedurende meer dan 10 jaar, geassocieerd is met een lager cardiovasculair risico, werd dit niet in alle onderzoeken waargenomen(86-88). Het is moeilijk om de relatie tussen cardiovasculair risico bij POI en HT in cohortonderzoeken volledig te beoordelen, omdat er niet altijd nauwkeurige gegevens beschikbaar zijn over het tijdstip van starten, de dosering, het type en de duur van het gebruik van HT. Een prospectieve, gerandomiseerde studie op lange termijn zou ideaal zijn, maar bij gebrek hieraan zouden prospectief verzamelde wereldwijde registratiegegevens van goede kwaliteit nuttige informatie moeten opleveren(71,72).

Metabole veranderingen

Estradiol reguleert veel van de sleutelenzymen die betrokken zijn bij mitochondriale bio-energetica, waaronder glucosetransporters, die nodig zijn voor de regulering van de glucoseopname in cellen. Hypo-oestrogenisme veroorzaakt centripetale obesitas, ontsteking van vetweefsel, leververvetting en veranderingen in de opname van glucose uit de bloedsomloop, zonder veranderingen in de 'de

novó' vrije vetzuursynthese. Kuylaksizoglu et al. bevestigde insulineresistentie bij POI-patiënten met hypo-oestrogenisme (97). Oestrogeen heeft gunstige effecten op het metabolisme van glucose en insuline, waardoor de insulinegevoeligheid verbetert(91). Terwijl stressoren insuline en cortisol verhogen(98), heeft metformine ook potentieel gunstige effecten op metabole parameters zoals insulineresistentie, gluconeogenese en immuunfunctie(99-101). In een niet-geblindeerde, gerandomiseerde studie met 17 vrouwen met het Turner-syndroom(102), waarin proefpersonen gedurende 6 maanden werden behandeld met ofwel geconjugeerde oestrogenen 0,625 mg (uit urine van drachtige merries) of 30 µg ethinylestradiol met progestageen, werd gevonden dat beide effectief waren in het corrigeren van hyperinsulinemie.

Botgezondheid bij vrouwen met vroegtijdige ovariële insufficiëntie

Osteoporose is een belangrijk punt van zorg voor vrouwen met POI(43,44), met geschatte prevalentiepercentages variërend van 8% tot 27% volgens de gebruikte definitie (BMD of fractuur) en oorzaak van POI(12,103-105). Vrouwen met POI hebben een significant lagere BMD(105,106) en een verhoogd risico op osteoporose vergeleken met vrouwen met een normale menopauze-leeftijd (odds ratio 2,54; 95% BI 1,63-3,96) (12), vooral bij vrouwen jonger dan 70 jaar(12,105). Onderliggende mechanismen voor lage botmassa zijn onder meer: onvoldoende opbouw van piekbotmassa; verhoogde botresorptie geassocieerd met oestrogeendeficiëntie; aanwezigheid van comorbiditeiten, die het risico op osteoporose verhogen; en mogelijke defecten die specifiek zijn voor de oorzaak van POI(107).

Geïdentificeerde risicofactoren voor lage BMD omvatten zowel algemeen erkende als oorzaakspecifieke factoren en omvatten, bij vrouwen met spontane, normale karyotype POI: leeftijd <20 jaar bij het begin van onregelmatige menstruatie,> 1 jaar vertraging in diagnose, lage serum vitamine D-concentraties, laag calciumgehalte in de voeding, niet-naleving van HT en gebrek aan lichaamsbeweging(103,106). Vrouwen met het syndroom van Turner kunnen extra risico hebben op botverlies, waaronder genetisch gerelateerde kwetsbaarheid van het skelet, een verhoogd risico op coeliakie en een verhoogd risico op vallen als gevolg van gehoorverlies en visuospatiale afwijkingen(107). Coeliakie wordt ook geassocieerd met auto-immuun POI. Belangrijk is dat risicobeoordelingsinstrumenten voor fracturen, zoals FRAX, niet gevalideerd zijn voor vrouwen onder de 40 jaar.

Het beheer van de botgezondheid in POI kan worden samengevat als: botgezondheidsbeoordeling inclusief klinische risicofactoren, biochemie en beeldvorming (DEXA); snelle start van HT (tenzij gecontra-indiceerd); passende leefstijlinterventies; opleiding; en voortdurende monitoring (Figuur 1). Meerdere factoren, waaronder hiaten in de kennis van consumenten en medici, suboptimale screening, verwarring over de definitie van osteoporose bij jongvolwassenen, en vertraagde start en niet-therapietrouw, dragen bij aan een suboptimaal beheer van de botgezondheid bij vrouwen met POI(97. 108-112.)

Vrouwen met POI vertonen hiaten in de kennis over osteoporose, die het screeningsgedrag en de calciuminname negatief beïnvloeden(110). Een scala aan medici, waaronder huisartsen, gynaecologen en endocrinologen, zijn betrokken bij de zorg voor vrouwen met POI, met verschillende expertise op het gebied van botgezondheid(111,112).

Diagnose van lage BMD en osteoporose bij vrouwen onder de 40 jaar is een uitdaging, aangezien het gebruik van de DEXA-afgeleide BMD T-score om osteoporose te diagnosticeren over het algemeen pas kan worden gebruikt als de maximale botmassa is bereikt(113). Bovendien kan BMD worden

onderschat bij personen met een kleine gestalte, zoals vrouwen met het Turner-syndroom(107). Nieuwe modaliteiten, zoals meting van de trabeculaire botscore, kunnen dit probleem echter verhelpen(114). De position statement van de International Society for Clinical Densitometry uit 2019 beveelt aan om Z-scores <-2 te gebruiken om een lage botmassa bij vrouwen vóór de menopauze te definiëren; dit verwijst echter niet specifiek naar vrouwen met POI(115).

Een review van osteoporose bij jongvolwassenen door de International Osteoporosis Foundation stelt voor om een Z-score <-2 (verwijzend naar botdichtheid twee standaarddeviaties onder het voor leeftijd gecorrigeerde gemiddelde) te gebruiken om een lage botmassa te definiëren bij jongvolwassenen die nog geen piekbotmassa hebben bereikt. De term osteopenie moet worden vermeden. Het stelde echter voor om het gebruik van de T-score <-2,5 (waarbij de botdichtheid 2,5 standaarddeviaties lager is dan het piekgemiddelde voor botmassa bij jonge volwassenen) te handhaven om osteoporose te diagnosticeren bij jongvolwassenen die lijden aan chronische aandoeningen waarvan bekend is dat ze het botmetabolisme beïnvloeden, inclusief hypogonadisme, waardoor POI wordt omvat en dus in overeenstemming is met de definitie van osteoporose van de Wereldgezondheidsorganisatie(113). Samenvattend is de aanwezigheid van fragiliteitsfracturen, in het bijzonder wervelfracturen, en / of T-score <-2,5 (tenzij ze nog groeit) Een systematische beoordeling van klinische richtlijnen voor het beheer van botgezondheid bij vrouwen met POI onthulde een wisselende kwaliteit en een gebrek aan hoogwaardig bewijs om het management te begeleiden(116). Alle richtlijnen waren het erover eens dat HT moet worden gestart en voortgezet tot ten minste de leeftijd van de gebruikelijke menopauze, maar er trad variatie op met betrekking tot screening en monitoring, zonder consensus over de optimale HT. Hoewel beperkt door kleine steekproefgroottes, heterogene populaties en methodologische variatie, tonen systematische reviews van onderzoeken met vrouwen met verschillende etiologieën van POI aan dat HT de BMD handhaaft of verhoogt in vergelijking met botverlies waargenomen bij vrouwen die placebo kregen(117,118). De etiologie van POI of het type HT beïnvloedt echter de BMD-respons. Bevindingen uit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (RCT's) geven aan dat behandeling met meer 'fysiologische' doses van 100-150 µg transdermaal of 2 mg oraal oestradiol superieur kan zijn aan 30 µg ethinylestradiol voor de respons op de BMD-opbouw van de wervelkolom en de botomzetmarkerrespons(119,120.) BMD-onderzoeken zijn tot dusverre niet uitgevoerd bij vrouwen met POI die oestradiolbevattende orale anticonceptiepillen gebruikten. Er werd geen verschil in BMD-toename gedurende 5 jaar waargenomen in een RCT waarbij 20 vrouwen met het syndroom van Turner betrokken waren die 4 mg versus 2 mg oraal oestradiol kregen, hoewel de vetvrije massa toenam met de hogere dosis(121). Na 1 jaar follow-up meldde een onderzoek onder 60 vrouwen met POI secundair aan stamceltransplantatie(122) een significante afname van de BMD met alleen calcium / vitamine D-suppletie, geen significante BMD-verandering met 2 mg oraal oestradiol, maar een significante toename van de BMD met 35 mg wekelijks oraal risedronaat of drie infusies van zoledronaat.

Er werden wisselende resultaten verkregen met betrekking tot de toevoeging van testosterontherapie. Positieve BMD-effecten werden waargenomen in een pilotstudie onder 14 vrouwen met het syndroom van Turner die werden behandeld met 1,5 mg methyltestosteron(123), terwijl er geen voordeel werd waargenomen bij toevoeging van transdermaal testosteron in een RCT-studie met 145 vrouwen met idiopathische POI(124.)

Behandeling van vrouwen met POI waarbij HT gecontra-indiceerd is, zoals vrouwen met borstkanker, vereist verwijzing van een specialist om alternatieve antiresorptieve therapieën, bisfosfonaten of denosumab(5) te overwegen.

Herhaalde beoordeling van de BMD binnen 5 jaar na de start van HT wordt aanbevolen(5) hoewel er geen bewijs is over de beste methode en frequentie van monitoring. Verhogingen van de markers van de botombouw in het serum en de respons op de behandeling variëren tussen de onderzoeken(119,124,125) en verder onderzoek is nodig voordat routinematig gebruik wordt aanbevolen.

Cognitieve gezondheid bij vrouwen met vroegtijdige ovariële insufficiëntie

Vrouwen met een langdurige hypo-oestrogene status als gevolg van POI hebben een verhoogd risico op cognitieve stoornissen, beroerte en de ziekte van Parkinson; de meeste gegevens in deze context zijn echter afkomstig van de chirurgische POI-populatie(126-129). Geschikte HT toegediend in een vroeg stadium lijkt het ziekteproces gunstig te beïnvloeden.

Het verband tussen een langdurige hypo-oestrogene status en cognitieve stoornissen / dementie werd gerapporteerd door Rocca et al.(126) met behulp van gegevens van de Mayo Clinic Study of ovariëctomie en veroudering. In een onderzoek onder 813 vrouwen met unilaterale ovariëctomie, 676 vrouwen met bilaterale ovariëctomie en 1472 controles, ontdekten ze dat vrouwen die een operatie ondergingen voor de leeftijd van de menopauze een verhoogd risico hadden op cognitieve stoornissen of dementie vergeleken met de controles (HR 1,46; 95 % BI 1,13-1,90), met een verhoogd risico op jongere leeftijd bij ovariëctomie ($p < 0,0001$).

Rocca et al.127 rapporteerden ook een verhoogd risico op ischemische beroerte in een review van drie observationele onderzoeken bij vrouwen die een bilaterale ovariëctomie hadden ondergaan, vergeleken met vrouwen die hun eierstokken conserveerden vóór de leeftijd van 50 jaar. Oestrogensubstitutie bleek het risico in een van de onderzoeken te verminderen.

Gegevens uit twee longitudinale onderzoeken naar cognitieve achteruitgang (Religious Orders Study en Rush Memory and Aging Project) bevestigden dat de leeftijd bij chirurgische menopauze geassocieerd was met cognitieve achteruitgang en neuropathologie van de ziekte van Alzheimer(129). Een vroegere leeftijd van de chirurgische menopauze was geassocieerd met een snellere afname van de globale cognitie ($p = 0,0007$) inclusief specifiek episodisch geheugen ($p = 0,0003$) en semantisch geheugen ($p = 0,002$). Eerdere leeftijd bij de menopauze was ook geassocieerd met verhoogde neuropathologie van de ziekte van Alzheimer ($p = 0,038$), vooral neuritische plaques ($p = 0,013$). HT-gebruik gedurende ten minste 10 jaar werd in verband gebracht met een vermindering van de cognitieve achteruitgang, zolang het werd toegediend binnen een perimenopauzaal venster van 5 jaar. een adolescent / vrouw met POI diagnostisch voor osteoporose.

Reproductieve gezondheid bij vrouwen met vroegtijdige ovariële insufficiëntie

Onvrijwillige kinderloosheid is een van de belangrijkste gevolgen voor vrouwen bij wie POI is vastgesteld. Dit kan niet alleen een nadelig effect hebben op haar psychische welzijn, maar wereldwijd kan het de status van een vrouw in haar gemeenschap in gevaar brengen en haar economische stabiliteit beïnvloeden(5). Afgezien van die met gonadotropinereceptormutaties, wordt de onvruchtbaarheid van POI veroorzaakt door een kritiek laag aantal ovariële eicellen, dus follikelontwikkeling die leidt tot ovulatie hapert, ondanks hoge gonadotropinespiegels. Bij ongeveer 25% kan echter ovariële activiteit worden gedetecteerd, en bij tot 5% van de vrouwen met POI(130) kunnen natuurlijk verwekte zwangerschappen voorkomen. De meeste van deze zwangerschappen

zullen binnen 1 jaar na diagnose plaatsvinden, maar kunnen ook vele jaren later plaatsvinden(131) en het bewijs van ovariële activiteit bij de diagnose is een positief voorspellende factor(132).

Behandelingen

Er zijn geen bewezen behandelingen om het aantal autologe oöcytzwangerschappen te verhogen, zoals beoordeeld door twee systematische reviews die twintig jaar na elkaar zijn gepubliceerd(132,133). Er zijn slechts drie RCT's met therapeutische interventies geweest en ze waren allemaal klein. Twee beproefde oestrogeenbehandelingen die de endogene FSH-niveaus verlagen, waardoor FSH-receptoren die ongevoelig zijn gemaakt door chronisch hoge FSH-blootstelling, kunnen reageren op een verandering in niveau. De oudste trial randomiseerde 37 vrouwen met POI om 2 mg oraal oestradiol of geen behandeling gedurende 6 weken te krijgen in een cross-over studie, met ovulatie als eindpunt. Er was geen effect van estradiol, hoewel 46% ten minste één keer ovuleerde tijdens de proefperiode en er waren twee zwangerschappen(134). De andere twee onderzoeken waren voor aanvullende behandelingen bij stimulatie van gonadotrofine. Bij één ervan werden 50 vrouwen met POI gerandomiseerd om 14 dagen ethinylestradiol te krijgen voordat gonadotrofine-stimulatie(135). In de andere werden 58 vrouwen met POI gerandomiseerd om gedurende 28 dagen 6 mg oraal dexamethason per dag of placebo te krijgen gedurende 28 dagen tijdens GnRH-analoge ovariële suppressie voorafgaand aan gonadotrofinestimulatie(136.) Hoewel er vier zwangerschappen waren in de ethinylestradiol-studie, twee in de dexamethason-studie, en alle zwangerschappen in de interventie-armen waren, waren de verschillen niet statistisch significant. Geen van de onderzoeken was echter geschikt voor zwangerschap als de belangrijkste uitkomst en er was een statistisch significant verschil in de ovulatiegraad in de interventie-armen.

Dehydroepiandrosteron

Een systematische review van Cochrane concludeerde dat dehydroepiandrosteron (DHEA) en het daarvan afgeleide testosteron het aantal levendgeborenen kan verbeteren bij slecht reagerende patiënten die geassisteerde conceptie ondergaan, hoewel, toen de auteurs studies met een hoog risico op bias uitsloten, het schijnbare voordeel niet langer werd gezien(137). Er wordt verondersteld dat het effect van androgenen een vergroting is van de follikelontwikkeling in het preantrale stadium en als reactie op gonadotrofinen. Met dit in gedachten werden 38 vrouwen met POI gerekruteerd voor een observationele studie van 12 maanden DHEA-suppletie (25 mg driemaal daags), met als doel voldoende tijd te laten om enig effect op de rekrutering van follikels duidelijk te maken. Eenendertig vrouwen voltooiden het onderzoek en er was geen effect op markers van ovariële reserve of menstruatiepatroon(138).

Discussie

De zwangerschapsaantallen in verband met POI, samen met het kleine aantal deelnemers voor alle tot nu toe gepubliceerde onderzoeken, betekent dat de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd, vooral de meer invasieve behandelingen. Beoefenaars van reproductieve geneeskunde worden geleid door de wens om vrouwen met POI te helpen hun dromen over een kind te verwezenlijken, en de balans tussen het verleggen van grenzen en valse verwachtingen kan moeilijk te vinden zijn. Deze kwesties werden onderzocht in een onlangs gepubliceerd redactioneel artikel, de interventie die werd besproken was endometriale voorbehandeling (139). Dit werd een

populaire uitvinding om de implantatiesnelheid te verbeteren, gebaseerd op bemoedigende resultaten van kleine onderzoeken, maar bleek niet effectief te zijn bij onderwerping aan een grote multicenter RCT.

Eiceldonatie en invriezen

Eiceldonatie is een bestaande vruchtbaarheidsbehandeling voor vrouwen met POI en het aantal therapeutische cycli neemt toe. Het is natuurlijk een heel andere behandeling dan het gebruik van autologe eicellen en is niet voor iedereen een acceptabele / aantrekkelijke optie. Bovendien kan de toegang tot geschikte donoren worden beperkt door beschikbaarheid, kosten of lokale wervingsbeperkingen.

Het invriezen van eicellen voor behoud van de vruchtbaarheid is geen optie voor een vrouw met POI. Er zijn echter veel succesvolle zwangerschappen geweest bij vrouwen met POI die eicellen of embryo's bewaarden voorafgaand aan hun vruchtbaarheidsverlies, meestal als gevolg van iatrogene sterilisatiebehandeling (en). Als het mogelijk zou zijn om naderende POI in andere omstandigheden te identificeren, zou dit voor meer vrouwen een optie kunnen worden. In vitro rijping na aspiratie van eicellen uit kleine antrale follikels kan soms een optie zijn. Dit benadrukt het belang van het begrijpen van de etiologie en natuurlijke geschiedenis van deze schrijnende toestand.

Vooruitgang in onderzoek naar reproductieve gezondheid bij vrouwen met voortijdige ovariuminsufficiëntie

Er is veel belangstelling voor het potentieel van stamceltherapie. Vier zwangerschappen werden gemeld na beenmerg- of perifere bloedstamceltransplantatie(140) en er zijn verschillende muis- en rattenmodellen die een hervatting van de ovariële functie hebben aangetoond na mesenchymale stamceltransfusie(141). Bloedplaatjesrijk plasma is gebruikt voor in vitro rijping van primordiale en primaire follikels(142) en er is een casusrapport van een levende geboorte (van een tweeling) na een eenmalige intra-ovariële injectie van bloedplaatjesrijk plasma in combinatie met gonadotrofine en gevolgd door twee cycli. van ovariële stimulatie gedaan door intravaginale injectie(143.)

Primordiale follikelactivering is ook voorgesteld als een nieuwe behandeling voor POI. De belangrijkste studie omvatte 37 vrouwen, van wie er 20 overgebleven "slapende" follikels hadden die histologisch geïdentificeerd waren. De verwijderde eierstokken werden behandeld met een fosfatase- en tensine-homoloog-remmer en vervolgens getransplanteerd nabij de eileiders. Negen van de twintig vrouwen vertoonden folliculaire groei en drie zwangerschappen volgden met twee levendgeborenen(144). De veiligheid en reproduceerbaarheid van deze techniek vereist nog bevestiging(145).

Eierstokweefsel cryopreservatie

Cryopreservatie van ovariumweefsel (OTC) wordt over de hele wereld steeds vaker gebruikt om de nadelige effecten van gonadotoxische kankertherapieën te verzachten en daarmee het vruchtbaarheidsverlies dat gepaard gaat met iatrogene POI. Vanaf de eerste casusrapporten in de jaren negentig en de eerste succesvolle levendgeborene na transplantatie in 2004, wordt het nu over de hele wereld gebruikt, hoewel het aantal geboren baby's beperkt blijft, namelijk ongeveer 200 op dit moment(146.147). Het precieze aantal is moeilijk te meten bij gebrek aan een internationaal register, maar neemt zeker voortdurend toe. Nauwkeurige berekening van het slagingspercentage is even moeilijk, maar grotere centra rapporteren levendgeborenen in de regio van 25-30%, met

verwachte aanwijzingen voor een afname van het succes tot lage percentages bij vrouwen wanneer ovariumweefsel wordt opgeslagen in de late jaren van dertig en ouder .

Hoewel dit het meest wordt gebruikt voor meisjes en jonge vrouwen die met gonadotoxische therapie voor kanker worden geconfronteerd, heeft het een bredere toepassing voor mensen met een risico op POI. Toepassing bij het Turner-syndroom wordt al een aantal jaren overwogen en gerapporteerd, hoewel er geen meldingen zijn van succesvolle transplantatie van weefsel met zwangerschap of levendgeborenen. Een recent rapport benadrukt dat dit waarschijnlijk alleen van toepassing is op vrouwen met X-chromosoommozaïcisme en zelfs dan is het moeilijk om een gunstige ovariële histologie te voorspellen(148). Bij sommige jonge vrouwen kan er een redelijk normale populatie van gezonde follikels zijn, maar bij andere kunnen er zeer weinig follikels of een groot aantal duidelijk abnormale follikels zijn, waarbij deze verschillen niet endocrinologisch of door middel van echografie kunnen worden gedetecteerd. Een zorgvuldige individuele beoordeling is daarom essentieel, waarbij ook rekening moet worden gehouden met de gezondheid van de patiënte met betrekking tot haar vermogen om succesvol een zwangerschap te dragen, aangezien dit een groot risico is bij vrouwen met het syndroom van Turner.

Toekomstig onderzoek zal de indicaties ongetwijfeld verder uitbreiden, bijvoorbeeld vrouwen met genetische aanleg voor POI, zoals mutaties in het FOXL2-gen, dat wordt geassocieerd met blepharophimosis, ptosis en het epicanthus inversus-syndroom, kunnen geschikte kandidaten zijn. Hoewel er bij deze vrouwen geen sprake is van besmetting van het weefsel met kwaadaardige cellen, zoals wel het geval is bij bijvoorbeeld leukemie, blijft het de vraag of deze aandoeningen waarbij de pathologie in de eierstok verblijft een geschikte indicatie zijn. voor een succesvolle toepassing van deze aanpak.

Verdere ontwikkelingen op dit gebied zullen verband houden met de vraag of OTC al dan niet wordt beschouwd als een experimentele benadering van behoud van vruchtbaarheid. Belangrijk is dat de American Society for Reproductive Medicine onlangs heeft geconcludeerd dat OTC moet worden beschouwd als 'een gevestigde medische procedure met beperkte effectiviteit die moet worden aangeboden aan zorgvuldig geselecteerde patiënten'(149). Het is belangrijk om te erkennen dat de gegevens met betrekking tot prepuberale meisjes uiterst beperkt zijn, met slechts twee casusrapporten in de wereldliteratuur van succesvolle zwangerschappen bij patiënten waarbij weefsel werd afgenomen vóór of in de vroege stadia van de puberteit. Beide patiënten hadden eerder hematologische dan kwaadaardige ziekten. Desalniettemin is deze verandering in de status van de procedure een belangrijke stap vooruit, waardoor deze op grotere schaal kan worden gebruikt waar de behoefte aan financiering van patiënten voorheen een grote beperking was.

OTC is in de eerste plaats ontwikkeld voor het behoud van de vruchtbaarheid, in plaats van enig endocrien voordeel. Een duidelijk voordeel van deze benadering van behoud van vruchtbaarheid ten opzichte van vitrificatie van eicellen is echter dat vervanging van ovariumweefsel resulteert in normalisatie van het endocriene profiel, zij het voor een beperkte en variabele tijdsduur. Het potentiële gebruik ervan, specifiek voor hormonaal voordeel, is besproken, maar er zijn geen objectieve gegevens over enig endocrien voordeel, bijvoorbeeld over de botdichtheid na vervanging van ovariumweefsel. Momenteel lijkt het passend dat de chirurgische verzameling van ovariumweefsel alleen mag worden uitgevoerd als de primaire indicatie herstel van de vruchtbaarheid is, en dat vervanging voor endocriene voordelen alleen mag worden uitgevoerd als vruchtbaarheid niet langer relevant is voor die patiënt. Belangrijk is dat de procedure een laparoscopie vereist om het weefsel te verwijderen en een verdere operatie om het te vervangen, en dit is niet zonder risico. De chirurgische procedures en de juiste opslag vereisen specifieke expertise

en mogen daarom alleen worden aangeboden door centra met beschikking over die laboratorium- en klinische expertise.

Oogoniale stamcellen

Een van de belangrijkste verschillen tussen de mannelijke en vrouwelijke voortplantingssystemen is dat, bij de mannelijke, gametogenese gedurende het volwassen leven met weinig afname doorgaat, terwijl de vrouwelijke voortplanting wordt gekenmerkt door de eindige duur en inderdaad de significante vermindering van de gametenkwaliteit in de latere reproductieve jaren. De biologische basis hiervoor is de aanwezigheid van spermatogoniale stamcellen in de testis, die ongelijke deling ondergaan om dochter-spermatogonia te vormen, maar met behoud van de belangrijkste stamcelkenmerken.

Het bestaan van een kiemlijnstamcelpool in de eierstok zou enorme kansen bieden voor de preventie en behandeling van POI. Het mogelijke bestaan van dergelijke cellen in de postnatale eierstok van zoogdieren werd gesuggereerd in twee artikelen gepubliceerd in 2004(150) en 2012(151), die tot enorme controverses leidden(152). Vervolgens hebben een aantal onderzoeksgroepen echter verder bewijs geleverd dat dergelijke cellen, vaak 'oogoniale stamcellen' (OSC's) genoemd, inderdaad kunnen worden geïdentificeerd en geïsoleerd uit de postnatale zoogdiereierstok bij een aantal soorten, waaronder de mens(153,154).

De meeste onderzoeken naar hun functionele capaciteit zijn uitgevoerd bij de muis, met in wezen minimaal bewijs van hun ontwikkelingspotentieel bij grotere soorten. Bij knaagdieren hebben gegevens aangetoond dat ze, na isolatie en expansie, opnieuw kunnen worden geïnjecteerd in de eierstokken van dieren waar de follikelpool met chemotherapie is geablateerd, met bewijs van herstel van de vruchtbaarheid en productie van gezonde nakomelingen, geïdentificeerd door middel van cellabeling technologieën(155). Er zijn veel meer voorlopige gegevens verkregen bij de mens, met enig bewijs van subpopulaties, die kunnen wijzen op verschillende stadia van rijping(156), maar er is geen bewijs dat deze cellen bijdragen aan een normale voortplanting of zelfs kunnen worden geactiveerd om de follikelpool te regenereren.

Bij muizen is gesuggereerd dat OSC's inderdaad kunnen bijdragen aan de normale follikelpool, maar dit vermogen neemt af met de leeftijd(157). Hoewel de cellen kunnen worden geïsoleerd uit de verouderende eierstok van de muis, lijken ze niet langer het vermogen te hebben om follikels te vormen. Het is intrigerend dat in andere experimenten met betrekking tot de uitputting van de follikelpool door chemotherapie, het vermogen van OSC's om nieuwe follikels te vormen afnam met toenemende tijd sinds de toediening van chemotherapie(158), waarbij beide bewijzen suggereren dat het misschien niet gaat om veranderingen in de OSC's maar in hun micro-omgeving. In de eierstok die hun endogeen ontwikkelingspotentieel in gevaar brengt. Er moet echter worden benadrukt dat deze experimentele modellen ver verwijderd zijn van enige bevestiging in de menselijke en klinische toepassing, vergelijkbaar met andere benaderingen voor het genereren van kunstmatige gameten(159).

Praktische behandeling van vrouwen met voortijdige ovariële insufficiëntie

Algemeen

POI heeft een multisystemische impact met diepgaande fysieke en emotionele gevolgen; als zodanig moet het worden beheerd door multidisciplinaire teams of met multi-professionele samenwerking. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg uit de menopauze, vruchtbaarheid en psychologie moeten beschikbaar zijn, idealiter in een one-stop-service. Er moet nauwe samenwerking zijn met endocrinologen, gynaecologen voor adolescenten, oncologen, hematologen, apothekers, diëtisten en belangenbehartigers van patiënten, b.v. Het Daisy Network (<https://www.daisynetwork.org>). De initiële behandeling van POI zou idealiter in gespecialiseerde centra moeten plaatsvinden; het daaropvolgende beheer zal afhangen van expertise in de gemeenschap. Als dit niet beschikbaar is, moet de follow-up op lange termijn binnen het specialistisch centrum blijven, in ieder geval tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze.

Met het oog op de impact op de gezondheid en het welzijn, is het bijzonder belangrijk dat vrouwen bij wie de diagnose POI is gesteld, wordt geadviseerd om een uitgebalanceerd dieet te volgen met voldoende lichaamsbeweging, een gezond gewicht te behouden, roken te vermijden en alcoholgebruik tot een minimum te beperken. . Hoewel routinematige suppletie met calcium niet nodig is, tenzij er een bewezen tekort is, kan suppletie met 800-1000 IU / dag vitamine D3 worden geadviseerd naast calcium en vitamine D-rijk voedsel. Deze benaderingen, gecombineerd met voldoende HT, zouden het risico op hart- en vaatziekten en osteoporose moeten verminderen, hoewel specifiek bewijs uit klinische studies ontbreekt.

Hormoontherapie

Het belang van HT in POI is multifactorieel. Ten eerste vergemakkelijkt het de ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken (inclusief baarmoedergroei) bij prepuberale meisjes met primaire amenorroe. Ten tweede verlicht het effectief typische vasomotorische symptomen zoals opvliegers en zweten en urogenitale problemen als gevolg van vulvovaginale atrofie en blaasatrofie, b.v. vaginale droogheid, pijn bij geslachtsgemeenschap, zintuiglijke urgentie en terugkerende urineweginfecties. Ten derde kan het een gunstig effect hebben op andere symptomen die de kwaliteit van leven beïnvloeden, b.v. stemmings- / cognitieve problemen, energieniveaus en musculoskeletale pijn en pijn. Ten vierde zal HT een gunstige hormonale omgeving creëren die bevorderlijk is voor de vervanging van embryo's en de kans op een natuurlijke zwangerschap kan vergroten. Ten slotte minimaliseert HT de langetermijnrisico's van POI zoals hart- en vaatziekten en osteoporose(160).

Principes van hormoontherapie bij premature ovariuminsufficiëntie

Als we aannemen dat het zo nauwkeurig mogelijk herstellen van de fysiologische hormonale omgeving de meest optimale resultaten in POI zal opleveren (voordelen maximaliseren en bijwerkingen / risico's minimaliseren), dan zouden de principes van HT als volgt moeten zijn:

- (1) De vervangen hormonen moeten identiek zijn aan de hormonen die ontbreken.
- (2) Niet-orale toedieningsroutes van oestrogeen bieden voordelen met betrekking tot het vermijden van first-pass levermetabolisme en dus het minimaliseren van het protrombotische effect van oraal oestrogeen.
- (3) De gebruikte oestrogeendoses moeten over het algemeen hoger zijn dan bij de natuurlijke menopauze.

Hormoontherapie bij vroegtijdige ovariuminsufficiëntie: een pragmatische aanpak

In de praktijk varieert de behandeling van POI's met HT aanzienlijk van eenheid tot eenheid en van land tot land om de volgende redenen:

- (1) RCT-gegevens die de symptoom- en voordelen van kwaliteit van leven van specifieke regimes bij POI bevestigen, zijn er maar weinig.
- (2) Er is nog steeds controverse over de juiste dosis progesteron voor endometriumbescherming met de hogere doses oestrogeen die bij POI worden gebruikt.
- (3) De beschikbaarheid en kosten van hormoontypen variëren aanzienlijk van land tot land (en zelfs binnen landen).
- (4) Voorkeur van de patiënt voor een waargenomen 'leeftijdsgenoten-vriendelijk' preparaat zoals de gecombineerde orale anticonceptiepil versus 'menopauzale' HT.

Om deze redenen is momenteel een pragmatische benadering van HT in POI vereist, die waarschijnlijk nog steeds voordelen zal opleveren binnen passende veiligheidsmarges. Een gedetailleerde, geïntegreerde, op de patiënt gebaseerde hormonale benadering voor vrouwen met POI, van de puberteit tot de late reproductieve leeftijd, is voorgesteld in een recent overzicht(71). Realistisch gezien zal alleen een groot, wereldwijd POI-register dat uitkomsten analyseert met verschillende regimes, afdoende bewijs leveren van de optimale benadering(71,72).

Oestrogeen

Een typisch 'fysiologisch' oestrogeenregime zou kunnen bestaan uit pleisters van 75-100 µg estradiol of drie tot vier afgemeten doses van 0,75 mg oestrogel (tabel 1). Orale oestradiol (2-4 mg / dag) kan veilig worden gebruikt bij niet-zwaarlijvige vrouwen waarvan wordt aangenomen dat ze geen verhoogd risico op trombose hebben. Deze doses bereiken relatief fysiologische niveaus van estradiol van 200-400 pmol / l. De basis gedachte voor het aanbevelen van hogere doses HT is dat er, naast symptoomverlichting, een dosis-responseeffect lijkt te zijn met betrekking tot cardiovasculaire en botvoordelen, hoewel er weinig dosis-responsonderzoeken zijn van HT in POI(95,96,119,121) (zie 'Cardiometabolic gezondheid 'en' Botgezondheid '). Hoewel hogere doses oestrogeen fysiologisch zijn bij jongere vrouwen, kunnen sommigen deze mogelijk niet verdragen vanwege problemen zoals mastopathie of migraine, in welk geval de dosis moet worden aangepast, waarbij de voordelen, risico's en bijwerkingen zorgvuldig moeten worden afgewogen. In de praktijk kan het nodig zijn om in eerste instantie met lagere doses te beginnen om de tolerantie te testen en de opgebouwde dosis tot het optimale niveau te testen. Routinematige controle van oestrogeenspiegels is niet vereist, maar het kan nuttig zijn om onvoldoende symptoomverlichting of bijwerkingen te evalueren. Transdermale oestrogeenafgifte vergemakkelijkt een grotere mate van monitoringnauwkeurigheid dan oraal, vanwege een stabielere farmacokinetiek.

Als urogenitale symptomen aanhouden, b.v. VVA veroorzaakt vaginale droogheid / pijn ondanks systemische HT, vervolgens kan een lage dosis vaginaal oestrogeen aan het regime worden toegevoegd zonder angst voor overdosering en bijwerkingen. VVA-symptomen kunnen zeer ernstig

zijn bij jonge vrouwen met POI na behandeling voor maligniteit, vooral bij gebruik van aromataseremmers na borstkanker. Zelfs vaginaal oestrogeen met ultralage dosis is gecontra-indiceerd bij vrouwen die aromataseremmers gebruiken. Vrouwen met borstkanker die tamoxifen gebruiken, kunnen oestrogeen off-label gebruiken vanwege blokkering van oestrogeenreceptoren door tamoxifen(163). Vaginaal oestrogeen kan ook off-label worden gebruikt bij vrouwen met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten, maar voorzichtigheid is geboden wanneer deze oestrogeenreceptorpositief zijn geweest. Prasterone (dehydroepiandrosteron) is nog niet voldoende onderzocht bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker of andere maligniteiten om specifieke aanbevelingen te doen.

Niet-oestrogene VVA-behandelingen omvatten biologische vochtinbrengende crèmes die hydrofiel zijn en vaginale weefsels rehydrateren, wat een redelijk alternatief biedt voor vaginaal oestrogeen. Ze zijn een meer fysiologische manier om vaginaal slijm te vervangen dan vaginale gels / glijmiddelen zoals KY. Glijmiddelen en vochtinbrengende crèmes moeten een osmolaliteit en pH hebben die vergelijkbaar is met die van fysiologische vaginale afscheidingen(164). Andere niet-hormonale behandelingen voor VVA, zoals ospemifeen en vaginale laser, zijn niet formeel geëvalueerd bij vrouwen met POI, maar kunnen mogelijk alternatieve oplossingen bieden.

Progesteron / progestagenen

Een 'fysiologisch' endometriumbeschermingsregime bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen kan worden bereikt met 200 mg gemiconiseerd progesteron, oraal of vaginaal toegediend gedurende 12 dagen per cyclus (tabel 1). Gegevens van van nature menopauzale vrouwen suggereren dat er voordelen zijn aan het gebruik van gemiconiseerd progesteron in gecombineerde HT; de metabole voordelen van oestrogeen blijven behouden, de combinatie is niet pro-trombotisch en er lijkt een lager risico te zijn op borstkanker tijdens de natuurlijke menopauze(165). Gemiconiseerd progesteron in standaarddoses kan echter onvoldoende zijn om voldoende endometriumbescherming op de lange termijn te bieden(161). Daarom kunnen doses progesteron van meer dan 200 mg nodig zijn, vooral bij de hogere doses oestrogeen die doorgaans worden gebruikt bij vrouwen met POI. Vanwege de gelijkens met gemiconiseerd progesteron, heeft dydrogesteron vergelijkbare metabolische en voordelen tav borstweefsel, hoewel, nogmaals, gegevens voornamelijk afkomstig zijn van van fysiologische menopauzale vrouwen en bevestiging vereisen bij vrouwen met POI(165).

Endometriumbescherming lijkt verzekerd met adequate doses en duur van androgene progestogenen zoals norethisteronacetaat of medroxyprogesteronacetaat(162); typische regimes worden weergegeven in tabel 1. Hoewel HT-regimes met gemiconiseerd progesteron metabolische voordelen lijken te hebben in vergelijking met die met androgene progestagenen(166), is het mogelijk dat deze voordelen niet significant worden verzwakt door androgene progestogenen wanneer hogere doses oestrogeen worden gebruikt in POI. Er worden binnenkort publicaties verwacht van een studie waarin progesteron wordt vergeleken met medroxyprogesteronacetaat bij vrouwen met POI, met transdermale estradiol in standaarddosering(167).

Vrouwen met POI kunnen desgewenst na een paar jaar overschakelen op continue gecombineerde regimes zonder bloeding, of onmiddellijk beginnen als ze amenorroe hebben gehad van > 1 jaar. Hoewel continue gecombineerde HT geassocieerd is met een grotere endometrium veiligheid(162), kan sequentiële HT geassocieerd zijn met een lager risico op borstkanker(168). Vrouwen moet worden geadviseerd om een sequentieel HT-regime te volgen als zwangerschap gewenst is of als ze van plan zijn om in de nabije toekomst een vruchtbaarheidsbehandeling met oöcytendonatie te ondergaan. De dosis gemiconiseerd progesteron moet worden verhoogd tot boven 100 mg bij

vrouwen die continue gecombineerde regimes met hogere doses oestrogeen gebruiken. Als een lagere dosis of duur van progesteron wordt gebruikt vanwege intolerantie, of als er episodes van ongeplande bloeding zijn, wordt endometriumcontrole geadviseerd met echografie en hysteroscopie met / zonder biopsie als het endometrium verdikt is na onttrekkingsbloeding op sequentiële HT of op tijd op continue HT. Als anticonceptie vereist is of als er vaginale bloedingsproblemen zijn, kan een levonorgestrel intra-uterien systeem dat 20 µg / dag afgeeft, worden gebruikt in combinatie met transdermaal of oraal oestrogeen, waardoor het endometrium tot 5 jaar wordt beschermd, zelfs met hogere doses oestrogeen. De intra-uteriene systemen van levonorgestrel met een lagere dosis zijn nog niet beoordeeld op endometriumbescherming, hoewel ze bij off-label gebruik met echografie een optie kunnen bieden voor vrouwen die gestageen niet verdragen.

Gecombineerde orale anticonceptiepil als hormoontherapie

Het COC dat ethinylestradiol bevat, is uitgebreid gebruikt voor de inductie van de puberteit en hormoontherapie bij POI. COC is over het algemeen goedkoop, gemakkelijk toegankelijk, bekend bij vrouwen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en biedt indien nodig anticonceptie. Het is vooral populair bij jonge vrouwen die hormonale ondersteuning nodig hebben voor POI. Het gebruik ervan is echter grotendeels gedreven door praktische zaken in plaats van wetenschap(169). Ethinylestradiol is een zeer krachtig oestrogeen en heeft een lange halfwaardetijd in de lever, zelfs wanneer het transdermaal wordt toegediend, waardoor het potentieel pro-trombotisch en hypertensief is. Ondanks zijn potentie zijn er aanwijzingen dat ethinylestradiol niet resulteert in een optimale ontwikkeling van de borsten en de baarmoeder en daarom niet mag worden gebruikt voor inductie van de puberteit(5). Er is ook steeds meer bewijs dat het metabolische en botprofiel het minder gunstig maakt voor vrouwen met POI die HT nodig hebben voor primaire preventiedoeleinden, niet alleen voor symptoomverlichting(102,119,120) (zie de secties 'Cardiometabole gezondheid' en 'Botgezondheid'). Ook als het wordt gegeven in een conventioneel 21/7 of 24/4 regime, kunnen de symptomen terugkeren tijdens het hormoonvrije interval en gaat waardevolle behandeltijd voor primaire preventie verloren. Er kunnen nu moderne COC-regimes worden gebruikt die continu zijn of kortere hormoonvrije intervallen hebben. Sommige leveren 17β-estradiol in plaats van ethinylestradiol; hoewel logische behandelingsopties voor vrouwen met POI, zijn deze niet formeel getest en er zijn zorgen dat de dosis van de huidige opties niet hoog genoeg is. De anticonceptiering is een andere optie die continu kan worden gebruikt.

Het gebruik van al deze regimes in POI voor HT in plaats van anticonceptie is off-label en vereist verder onderzoek. Met het doel gegevens van betere kwaliteit te verzamelen, is een groot, langetermijn, prospectief, multicenter POI-onderzoek van HT vs. COC (Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE) gefinancierd door het National Institute of Health in het VK en deze zou eind 2020 moeten beginnen. Hoewel de primaire uitkomstmaat BMD zal zijn, zullen veel aspecten van de gezondheid van vrouwen met POI worden bestudeerd, waaronder de fysieke en emotionele kwaliteit van leven en cardiometabole risicomarkers. Gehoopt wordt dat dit na 5 jaar zal worden omgezet in een langetermijnobservatiestudie, zodat langetermijnresultaten zoals fractuurpercentages, hart- en vaatziekten en borstkanker kunnen worden bestudeerd.

Anticonceptie

Een diagnose van POI sluit de mogelijkheid van ovariële activiteit en ovulatie niet uit, met een kans van ongeveer 5% op natuurlijke conceptie. Het gebruik van HT kan de kans op zwangerschap zelfs enigszins vergroten door onderdrukking van hoge FSH- en LH-spiegels, die anders de ovariële receptoren kunnen verlagen en voortijdige luteïnisatie van follikels kunnen veroorzaken, waardoor de ovulatie van eventuele resterende eicellen wordt vergemakkelijkt (170,171). Het is daarom belangrijk dat adequate anticonceptie wordt gebruikt als zwangerschap niet gewenst is. Zoals eerder besproken, kan dit worden bereikt met een oraal COC of oestrogeen met een levonorgestrel intra-uterien systeem. Uiteindelijk kan het COC-regime worden overgeschakeld naar HT als het risico op ongewenste zwangerschap hoogst onwaarschijnlijk is, meestal > 2 jaar na diagnose.

Duur van de behandeling

Adviesrichtlijnen (5,41,45-47) bevelen aan dat de behandeling van POI met HT ten minste tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze (51 jaar) moet worden voortgezet. Tot deze leeftijd is dit een echte vervanging van hormonen, die van nature zouden zijn geproduceerd als de eierstokken normaal zouden werken, in tegenstelling tot vervanging na een fysiologische menopauze. Gegevens die al in dit artikel zijn besproken, tonen aan dat vrouwen die kortere HT behandelingen volgen of geen HT hebben een groter risico lopen op cardiovasculaire, bot- en cognitieve pathologie.

Risico's van behandeling

Borstkanker: volgens observationele onderzoeken hebben vrouwen met POI over het algemeen een lager risico op borstkanker dan de algemene bevolking van dezelfde leeftijd, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde blootstelling aan oestrogeen. Wu et al. rapporteerde gegevens van 1003 vrouwen met POI binnen een totaal cohort van 36.402 vrouwen; de incidentie van borstkanker was significant lager in de POI-groep (odds ratio 0,59; 95% BI 0,38-0,91) (84). Er wordt niet aangenomen dat het risico op borstkanker bij langdurig HT-gebruik in POI's hoger is dan dat van de niet-POI-populatie van dezelfde leeftijd (84,172). Recente resultaten suggereerden dat vrouwen met POI die voornamelijk oudere typen HT gebruiken, een hoger risico op borstkanker kunnen hebben in vergelijking met vrouwen met POI die geen HT (168) hadden gebruikt. Het zou echter passender zijn geweest als premenopauzale vrouwen van dezelfde leeftijd als vergelijkingsgroep werden gebruikt. Gezien de methodologische problemen van deze studie (173) en de aanzienlijke voordelen van HT gebruikt bij POI voor kwaliteit van leven, botten, cardiovasculaire en cognitieve gezondheid, wegen de voordelen meestal ruimschoots op tegen de nadelen voor langdurig gebruik van HT, in ieder geval tot de gemiddelde leeftijd van menopauze.

De voordelen van profylactische risicoverlagende bilaterale salpingo-ovariëctomie bij vrouwen die de BRCA1- of BRCA2-genen dragen, lijken niet te worden verminderd wanneer HT weer wordt toegevoegd, zolang het individu geen verleden heeft van hormoonreceptorpositieve borstkanker (174). Het risico op borstkanker lijkt echter lager te zijn bij vrouwen die alleen oestrogeen gebruiken in vergelijking met vrouwen die een gecombineerde therapie gebruiken. De beslissing om door te gaan na de gemiddelde leeftijd van de menopauze hangt af van de individuele voordelen en risico's, waarbij rekening wordt gehouden met factoren als kwaliteit van leven, botten, cardiovasculaire gezondheid, cognitieve gezondheid en borstkanker.

Veneuze trombo-embolie: Beperkte gegevens suggereren dat oraal HT-gebruik zowel bij POI als bij late menopauze in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op VTE. Canonico et al. (175) rapporteerden een U-vormige relatie tussen de leeftijd bij de menopauze en het risico op VTE die aanhield na multivariabele analyse ($p < 0,01$). Vergeleken met vrouwen van 40-49 jaar in de menopauze, hadden degenen met een vroege menopauze (leeftijd < 40 jaar) of met een late menopauze (leeftijd > 55 jaar) een significant verhoogd niet-procedureel VTE-risico (HR 1,8; 95% BI 1,2-2,7 en HR 1,5; 95% BI 1,0-2,4, respectievelijk). Het is daarom belangrijk dat oestrogeentherapie transdermaal wordt toegediend bij vrouwen waarvan wordt aangenomen dat ze een verhoogd risico lopen, aangezien een aantal observationele en casusgecontroleerde onderzoeken een neutraal effect hebben bevestigd als first-pass levereffecten worden vermeden, zij het voornamelijk bij vrouwen met natuurlijke menopauze (176).

Androgeen therapie

Naast oestrogeen- en progesteron / progestageentherapie kunnen vrouwen met POI baat hebben bij androgeensubstitutie. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat vrouwen met POI lagere androgeenspiegels hebben in vergelijking met controles van dezelfde leeftijd. Dit kan een nadelig effect hebben op seksueel verlangen, opwinding en orgasme en bijdragen aan andere gezondheidsproblemen zoals vermoeidheid, verlies van uithoudingsvermogen, osteopenie en sarcopenie. Een systematische review en meta-analyse van testosteronniveaus uitgevoerd in verschillende soorten spontane POI omvatte 529 vrouwen vergeleken met 319 controles (177). Het toonde aan dat vrouwen met POI (spontaan en iatrogeen) significant lagere totale serumtestosteronspiegels hadden dan de controlegroep (gewogen gemiddeld verschil [95% BI] $-0,38$ ($-0,55$ tot $-0,22$) nmol / l en $-0,29$ [$-0,39$ tot $-0,18$] nmol / l). Afgezien van enkele gegevens over vrouwen met een vroege chirurgische menopauze, zijn er tot nu toe geen potentiële RCT's om de impact van testosteronvervanging op de seksualiteit van vrouwen met POI te beoordelen. Dit is een gebied dat dringend onderzoek vereist gezien de impact die androgeentekort kan hebben op vrouwen met POI. Een nieuwe studie (T Bone), die wordt gepland door professor S. Davis, voorzitter van de International Menopause Society, en medewerkers om de impact van testosteronsuppletie op de botdichtheid te bestuderen, zal ook de impact op seksuele en algemene kwaliteit van leven onderzoeken.

Een recente Global Consensus Statement (76) gecoördineerd door de International Menopause Society, voornamelijk geformuleerd op basis van een systematische review en meta-analyse van alle relevante RCT-gegevens (77), concludeerde dat natuurlijke en chirurgische menopauzale vrouwen die fysiologische doses testosteron krijgen een significante verbetering van seksueel verlangen kunnen bereiken zonder eventuele nadelige effecten behalve overmatige haargroei of acne. Het probleem is het wereldwijde gebrek aan erkende behandelingsopties voor vrouwen om de vereiste fysiologische dosis van 5 mg / dag te bereiken (vergeleken met 50 mg / dag bij mannen). Dit vereist momenteel de off-label down-titratie van mannelijke gels of het gebruik van een 1% testosteroncrème met een vrouwelijke indicatie (Androfeme), beide in een dosis van 0,5 ml / dag. De consensus kwam tot de conclusie dat er onvoldoende gegevens waren om een aanbeveling te doen voor het gebruik van orale DHEA om het seksuele verlangen van vrouwen te verbeteren (76).

Complementaire therapieën

Er zijn geen goede gegevens voor het gebruik van complementaire therapieën bij POI; HT dient eerstelijns- en eerste keuze behandeling te zijn, tenzij er specifieke contra-indicaties zijn of in overeenstemming met de wensen van de vrouw, na een op bewijzen gebaseerde beslissing te

hebben genomen na volledige raadgeving. Een netwerk meta-analyse uitgevoerd door de NICE UK menopauze richtlijnsgroep toonde aan dat sint-janskruid en sommige isoflavonenpreparaten effectief kunnen zijn voor vasomotorische symptomen in de natuurlijke menopauze, maar er is meer onderzoek nodig om de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen(47). Er zijn geen harde resultaten over belangrijke uitkomstmaten op de lange termijn, zoals coronaire hartziekte en fracturen, of over de veiligheid van het endometrium op lange termijn in de natuurlijke menopauze of POI.

Farmacologische alternatieven

Niet-hormonale farmacologische opties, b.v. paroxetine, venlafaxine, gabapentine, oxybutynine en clonidine dienen alleen te worden geadviseerd voor de verlichting van vasomotorische symptomen wanneer HT gecontra-indiceerd is, bijv. hormoonreceptor-positieve borstkanker of als de vrouw HT wil vermijden ondanks adequate voorlichting over risico's en voordelen(178,179).

Bisfosfonaten dienen bij deze jonge populatie te worden vermeden gezien de mogelijke wens om zwanger te worden en de mogelijke noodzaak voor langdurig gebruik met de daarmee gepaard gaande vermindering van de botombouw. Bisfosfonaten kunnen echter nodig zijn als HT gecontra-indiceerd is of als de BMD niet verbetert met HT alleen, ondanks een verhoging van de dosering van HT.

Registratie van voortijdige ovariële insufficiëntie

Om de omvang van het POI-probleem volledig te begrijpen en gefragmenteerd onderzoek te voorkomen, zal een wereldwijde POI-registratie de karakterisering van ziekten en de analyse van langetermijnresultaten vergemakkelijken(71,72). Het register kan worden gebruikt om een globale biobank voor genetische studies te creëren en om de verschillende presentaties van POI te definiëren en te karakteriseren. Dit is vooral belangrijk voor relatief zeldzame aandoeningen zoals POI waarbij grootschalige, toekomstige RCTS waarschijnlijk niet zullen plaatsvinden, bijv. iatrogene geïnduceerde POI voor de behandeling van maligniteit. Registraties van centra wereldwijd en gegevensverzameling zijn al begonnen met behulp van de bronnen op <https://poiregistry.net> die zijn opgezet door onderzoekers van Imperial College London, VK. Op het moment van schrijven zijn gegevens van meer dan 1000 POI-patiënten anoniem geüpload naar het register, met een substantiële bijdrage van collega's van de Capital Medical University, Beijing. Gehoopt wordt dat door de samenwerking van een wereldwijde taskforce de gegevensinvoer en -analyse de komende jaren kan worden versneld, wat zal leiden tot resultaten die zullen helpen bij het formuleren van evidence-based richtlijnen en het optimaliseren van de klinische praktijk.

Managementsamenvatting

Demografie / etiologie / pathofysiologie van premature ovariuminsufficiëntie

- Terminologie en diagnostische criteria moeten worden gestandaardiseerd om verwarring over de diagnose te voorkomen.
- Belangrijke bekende genetische etiologieën van spontane POI zijn onder meer het syndroom van Turner en fragile X; idiopathisch is nog steeds de grootste categorie.
- Het aandeel van iatrogene POI-gevallen neemt toe als gevolg van de overleving van maligniteiten bij kinderen en jongvolwassenen.

- Volledig begrip van etiologie / pathofysiologie zal een efficiënte diagnose en behandeling vergemakkelijken, bijv. wereldwijd register / biobank.
- Globale, etnische en culturele verschillen in prevalentie en presentatie vereisen opheldering.

Diagnose van vroegtijdige ovariële insufficiëntie

- Een volledige anamnese opnemen, bijv. menstruele gezondheid, is belangrijk bij het stellen van de diagnose.
- De diagnose mag niet worden gesteld op basis van slechts één FSH-waarde.
- AMH-testen zijn alleen vereist als er diagnostische onzekerheid is.
- Onderzoek (inclusief karyotype, fragiele X en bijnierantilichaamstatus) met betrekking tot de oorzaak van spontane POI wordt aanbevolen.
- Een baseline DEXA-scan moet worden aangeboden aan alle vrouwen bij wie de diagnose POI is gesteld.

Psychoseksuele / psychosociale impact van vroegtijdige ovariële insufficiëntie

- Vrouwen met POI hebben een hoge incidentie van psychoseksuele en psychosociale problemen.
- Multidisciplinaire teams dienen routinematig advies te bieden over psychoseksuele en psychologische gezondheidsproblemen.
- VVA / GSM-symptomen moeten openlijk worden nagevraagd en effectief worden aangepakt.
- Androgeenssubstitutie moet worden overwogen wanneer het seksuele verlangen laag is.

Cardiometabole gezondheid bij vroegtijdige ovariuminsufficiëntie

- Vrouwen moeten worden geïnformeerd over risicofactoren voor hart- en vaatziekten en het belang van veranderingen in leefstijl (stoppen met roken, lichaamsgewicht reguleren, alcohol matigen, etc.).
- Oestrogeendeficiëntie, lipiden- en insulineresistentie moeten onmiddellijk worden gediagnosticeerd en individueel en effectief worden behandeld.
- HT wordt ten minste tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze sterk aanbevolen om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verminderen.

Botgezondheid bij vroegtijdige ovariële insufficiëntie

- Vrouwen met POI hebben een verhoogd risico op osteoporose.
- Uitgebreide risico-evaluatie, opleiding en HT worden aanbevolen.
- Specialistisch advies is nodig voor vrouwen bij wie HT gecontra-indiceerd is of die fragiele fracturen opdoen tijdens het gebruik van HT.

- Er zijn nog steeds hiaten in het bewijs met betrekking tot een optimaal regime, monitoring en uitkomsten van fracturen, wat de noodzaak van verder onderzoek benadrukt.

Cognitieve gezondheid / dementie bij premature ovariuminsufficiëntie

- Het is belangrijk dat de gegevens uit studies bij veel oudere vrouwen, zoals de cognitieve studie van het Women's Health Initiative, niet worden geëxtrapoleerd naar vrouwen met POI.
- Een kans op cognitief voordeel van HT wanneer geïnitieerd binnen de perimenopauze lijkt te bestaan bij POI, net als bij cardiovasculaire aandoeningen.
- De bevindingen en uitkomsten bij vrouwen na bilaterale ovariëctomie kunnen verschillen van die met niet-chirurgische POI.
- Toekomstige RCT's van het risico op dementie bij vrouwen met POI zullen waarschijnlijk niet worden uitgevoerd vanwege de noodzaak van zeer grote aantallen en langdurige follow-up.

Vruchtbaarheid bij vroegtijdige ovariële insufficiëntie

- Onvruchtbaarheid is een van de meest storende aspecten van POI en er zijn geen bewezen behandelingen om het zwangerschapspercentage met autologe eicellen te verhogen.
- Bij het adviseren van vrouwen met POI over vruchtbaarheidsopties, is het van het allergrootste belang dat ze de juiste informatie krijgen om hen in staat te stellen empirisch onderbouwde keuzes te kunnen maken.
- Eiceldonatie biedt momenteel de beste kans op een zwangerschap in POI.
- Stamceltherapieën, bloedplaatjesrijk plasma en primordiale follikelactivering vereisen allemaal verder onderzoek en bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid.
- Vrouwen moeten worden voorgelicht over de mogelijkheid van pre-gonadotoxische en steriliserende therapieën voor cryopreservatie van oöcyten, embryo's en ovariumweefsel.

Beheer van voortijdige ovariële insufficiëntie

- De behandeling van vrouwen met POI moet multidisciplinair zijn.
- Patiëntenverenigingen moeten worden betrokken bij het opstellen van protocollen.
- Leefstijl, gewicht, dieet en lichaamsbeweging moeten worden geoptimaliseerd.
- HT dient ten minste tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze eerste keuze behandeling te zijn, tenzij gecontra-indiceerd of indien het door de vrouw na zorgvuldige voorlichting afgewezen wordt.
- Er zijn zeer weinig gegevens over de voordelen en risico's van complementaire en alternatieve geneesmiddelen en niet-hormonale botsparende middelen in POI.
- Hormoonvervanging kan in eerste instantie plaatsvinden door het combinatie-OAC als anticonceptie vereist is of vanwege persoonlijke voorkeur, maar op de lange termijn wordt HT aanbevolen om de botgezondheid en de stofwisseling te optimaliseren.

Belangrijkste onderzoeksprioriteiten bij premature ovariuminsufficiëntie

- Wereldwijde POI-registratie samenwerking / uitbreiding / biobanken.
- Verdere bepaling van etiologieën van POI, in het bijzonder genetisch.
- Ontdekking van betrouwbare biomarkers voor het voorspellen en diagnosticeren van POI's.
- Impact van hormonale interventies (bijv. HT versus COC, typen HT / COC) op de kwaliteit van leven, psychologische / psychoseksuele aspecten en bot-, cardiovasculaire en cognitieve gezondheid.
- Bepalen van een adequate dosis progesteron om het endometrium te beschermen bij hogere oestrogeenspiegels in HT.
- De rol van androgeensuppletie voor de kwaliteit van leven, cardiovasculaire gezondheid, botten, cognitieve gezondheid en vruchtbaarheid.
- Differentiële impact en beheer van iatrogene en spontane POI.
- POI als onderdeel van een verouderingssyndroom versus veroudering na POI als gevolg van hormoontekort.
- Bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van vruchtbaarheidsbevorderende technieken.
- Verdere verduidelijking van de rol en het potentieel van menselijke oogoniale stamcellen.

Conclusie

POI is om vele redenen een zorgwekkende aandoening. Vrouwen met spontane en chirurgische POI en vroege menopauze lopen een significant groter risico op cardiovasculaire, bot-, cognitieve en andere chronische aandoeningen dan vrouwen die op de gemiddelde leeftijd van 51 jaar door de menopauze gaan. We mogen ook niet vergeten dat er een toenemend cohort van kinderen en jonge vrouwen is die overleven na kankerbehandelingen en die hun hele leven zullen leven met iatrogene POI(180). Gezien al deze ernstige gezondheidsproblemen, zou POI een prioriteit voor de volksgezondheid moeten zijn, zodat vrouwen met POI worden ondersteund en geïnformeerd, en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voldoende onderwijs en middelen krijgen om vrouwen met een risico op POI zo vroeg mogelijk te identificeren, te beheren en te onderzoeken. Bij voorkeur zo vroeg mogelijk, idealiter vanaf de kindertijd, of zelfs de geboorte. Preventieve maatregelen zoals het optimaliseren van leefstijl, voeding en lichaamsbeweging en advies over langdurige hormoonvervanging voor deze endocriene deficiëntie stoornis, in ieder geval tot de leeftijd van de natuurlijke menopauze, zullen de grootste impact hebben als ze in een zo vroeg mogelijk stadium worden ingesteld.

Potentiële belangenconflicten

Nick Panay heeft lezingen gegeven en / of heeft als adviseur opgetreden voor Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi en Theramex. Richard Anderson heeft advieswerk verricht voor Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojournix Inc. Rossella Nappi had financiële relaties (docent, lid van adviesraden en / of consultant) met Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's

Health Inc en Zambon SpA. Momenteel heeft ze een relatie met Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited en Theramex. Amanda Vincent heeft subsidie, spreker-honorarium of reisondersteuning ontvangen van Besins, Amgen en Merck. Svetlana Vujovic heeft geen verklaringen die relevant zijn voor dit manuscript. Lisa Webber heeft geen verklaringen die relevant zijn voor dit manuscript. Wendy Wolfman heeft adviescommissies uitgevoerd voor Pfizer, Searchlight en BioSyent.

Financieringsbron Nihil

Refereenties

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M. *et al.* Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:223–8
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Health Women's* 2018;18:175
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11
5. Webber L, Davies M, Anderson R, *et al.* 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
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355–63
8. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–R29
10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770

12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
14. Jiao X, Qin C, Li J, *et al.* Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev* 2016;37:609–35
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, *et al.* Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33
18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369
20. Castonovo C, Rossetti R, Rusconi D, *et al.* Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, *et al.*; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, *et al.* Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, *et al.* Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene-and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94

25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5
26. Hoek A, Shoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, *et al.* Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–65
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, *et al.* Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
29. Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod* 2016;2:114–16
31. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65
32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, *et al.* Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD008018

39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, *et al.* Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, *et al.* EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, *et al.*; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 13.04.20)
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, *et al.* Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health (Lond)* 2015;11:169–82

53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, *et al.* Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. 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
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, *et al.* Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92:688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, *et al.* Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, *et al.* Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6

67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, *et al.* Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, *et al.* Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20
71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, *et al.* Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86

81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan. The Jichi Medical School Cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, *et al.* Reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, *et al.* Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, *et al.* Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, *et al.* Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, *et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.19191
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, *et al.* Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6;pii: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, *et al.* Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatszis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer, 2016;61–6
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, *et al.* Long term safety of drospirenone–estradiol for hormone therapy: a randomized, double blind multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Yorgun H. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63

94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557–64
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, *et al.* Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11
97. Kuyuksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Res* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. Ur: Vlahovic Z. Beograd, 1994
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56
100. Pearce EL. Enhancing CD-8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Iovic M, Tancic-Gajic M, *et al.* Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas. The cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018;88:541–8
102. Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, *et al.* Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, *et al.* Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, *et al.* Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36

108. Mittal M, KREATSA M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24:155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, *et al.* Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> (accessed 7 February 2020)
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, *et al.* Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:366–75
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, *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;73:707–14

120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. 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;101:3497–505
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, *et al.* Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, *et al.* Effects of various anti-resorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:81–8
123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, *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;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, *et al.* Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, *et al.* Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2

132. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483–92
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization - time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21
141. Li J, Yu Q, Huang H, *et al.* Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81
142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, *et al.* Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017;35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:50

144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, *et al.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019;46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
148. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, *et al.* Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111:1217–25 e1213
149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, *et al.* On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22:22–6
155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, *et al.* Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
156. Clarkson YL, McLaughlin M, *et al.* Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953

157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017;7:10011
158. Xiong J, Lu Z, Wu M, *et al.* Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, *et al.* Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, *et al.* Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17
162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402
163. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
165. Panay N; Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS - Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, *et al.* The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
167. Mittal M, Savvas M, Arya R, *et al.* A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32
168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996;348(9041):1590–1

170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
171. Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, *et al.* Premature ovarian insufficiency - novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–600
173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
174. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200
175. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, *et al.* Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
177. Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405–19
178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):31–6
179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8
180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2

MANAGEMENTALGORITME VOOR BOTGEZONDHEID BIJ VROUWEN MET PREMATURE OVARIELE INSUFFICIËNTIE (POI)

Vrouwen met gediagnosticeerde premature ovariale insufficiëntie

Initiële botgezondheidsbeoordeling

<p>Potentiële risicofactoren voor lage BMD met POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaire amenorroe.. • Langere duur van POI. • >1 jr vertraging in de diagnose. • Leeftijd <20 jaar bij aanvang van onregelmatige menstruatie • Overlevenden van kinderkanker 	<p>Algemene risicofactoren voor lage BMD†</p> <p><i>Niet-aanpasbaar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd. • Eerdere kwetsbaarheid fractuur. • Familiegesciedenis van osteoporose. • Voorgeschiedenis van breuk. <p><i>Aanpasbaar en levensstijl</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meerdere valpartijen. • Lage lichamelijke activiteit. of immobiliteit • Laaglichaamsgewicht. • Lage spiermassa enkracht. • Slecht evenwicht. • Vitamine D-insufficiëntie. • Eiwit of calcium ondervoeding. • Roken. • Alcohol >2 E/dag. 	<p>Ziekten geassocieerd met lage BMD +/- POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reumatoïdeartritis. • Hyperthyroïdie.. • Hyperparathyroïdie.. • Chronische nierziekte. • Coeliakie of malabsorptie.. • Diabetes mellitus. • Myeloom of MGUS • Orgaantransplantatie. • Beenmergtransplantatie.. • HIV-infectie. • Depressie. <p>Medicijnen geassocieerd met lage BMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoiden.. • Excess schildklierhormoon vervanging. • Aromatase remmers.
<p>Bloed en urine tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum UEC, CMP, LFT, TSH, 25-hydroxy vitamin D • Bot omzet markers: niet aanbevolen voor routinematig gebruik. • Als verminderde botmassa aanwezig is, ook rekening houden met de volgende: serum PTH, celiac serologie, en 24-uurs urine calcium uitscheiding. 		<p>Imaging</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEXA: Aangegeven bij de eerste diagnose voor alle vrouwen met POI, 'Lage botmassa' (Z score < -2) is de voorkeursterm in plaats van osteopenie in deze setting. T scores < -2,5 kan worden gebruikt om osteoporose te definiëren⁵ • Plain imaging: Vertebraal fractuur beoordeling moet worden overwogen op individuele basis met name als bezorgdheid met betrekking tot hoogtevries, rugpijn, chronische ziekten geassocieerd met lage BMD en huidige of verleden glucocorticoïde gebruik.

Management*

<p>Behoud van een gezonde levensstijl</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsdragende oefeningen. • Het vermijden van roken. • Behoud van het normale lichaamsgewicht. • Evenwichtige voeding met de aanbevolen inname van calcium en vitamine D – voedingssupplementen kunnen beverijst als onvoldoende inname. • Vermijd overtollige alcohol. 	<p>Hormoonvervangende therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • aanbieden oestrogeen vervangende therapie voor alle vrouwen gediagnosticeerd met POI, tenzij contra-geïndiceerd. • Zowel HT als COC zijn geschikt, maar COC kan minder gunstige effecten hebben op de botdichtheid.. 17β-estradiol heeft de voorkeur voor oestrogeen vervanging. • Geef gecombineerde behandeling met progesteron/progestageen aan vrouwen met intacte baarmoeder. • Overweeg de voorkeur van de patiënt voor de route en de wijze van toediening en anticonceptiebehoeften. • Doorgaan met hormoonvervanging tot ten minste het moment van de verwachte natuurlijke menopauze (ca. 50/51 jaar), dan opnieuw te beoordelen. 	<p>Anti-resorptieve therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere farmacologische behandelingen, waaronder bisfosfonaten, mogen alleen worden overwogen met advies van een osteoporosespecialist. 	<p>Onderwijs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informatie verstrekken • Vrij beschikbare co-ontworpen factsheet en infographic
---	---	--	--

Voortdurende monitoring

<p>Latere beoordeling van de gezondheid van de botten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als BMD normaal is en adequate systemische oestrogeen suppletie is aanbevolen, de waarde van herhaalde DEXA scans is laag. • Als een diagnose van lage botmassa wordt gesteld en oestrogeen vervanging of othaar therapie geïnitieerd, herhaal DEXA in 2-33 jaar. 	<p>Specialistische verwijzing</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een afname van BMD op volgende scans (botverlies >5% en/of >0,05g/cm²) moet leiden tot een herziening van oestrogeenvervangende therapie en andere potentiële factoren. Beoordeling door een specialist in osteoporose kan zinvol zijn. • Ontwikkeling van een fragiliteitfractuur moet leiden tot verwijzing naar een osteoporosespecialist.
---	--

Figuur 1. Algoritme voor het beheer van de gezondheid van het bot bij premature ovarium insufficiëntie (POI). Dit werd oorspronkelijk gepubliceerd in *Maturitas* 2019;128:70–80¹⁶ (©Elsevier, 2019); gebruikt met toestemming. HT, hormoontherapie; COC, gecombineerde orale anticonceptiepil; BMD, botmineraaldichtheid; DXA, dubbele röntgenabsorptiometrie; MGUS, monoklonale gammopathie van onbepaalde betekenis; CMP, calcium, magnesium, fosfaat; UEC, ureum, elektrolyten, creatinine; LFT, leverfunctie tests; TSH, schildklier stimulerend hormoon. †Fractuurrisicocalculators (bijvoorbeeld FRAX, Garvan) worden niet gevalideerd voor gebruik bij vrouwen < 40 jaar oud.

[§]Controverse bestaat over de diagnose van lage BMD bij vrouwen met POI: de International Society for Clinical Bone Densitometry beveelt gebruik van Z-score <-2.0 om lage botmassa te definiëren voor vrouwen < 50 jaar oud¹⁶; andere richtlijnen hebben voorgesteld het gebruik van ZT-score <-2.5 om osteoporose^{14,26} te diagnosticeren. T

*Management is gebaseerd op bestaand bewijs van lage tot matige kwaliteit.

<http://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>.

Tabel 1 Hormoontherapie (HT) opties: standaard en 'premature ovariële insufficiëntie (POI)' regimes.

De tabel geeft niet alle beschikbare opties globaal weer. Gelicentieerde (in ten minste één land) typen / doses / regimes van HT worden vetgedrukt weergegeven; andere regimes worden off-label bereikt door regimes te halveren / verdubbelen / combineren.

Opmerkingen:

- Hogere doses oestradiol zijn gewoonlijk vereist bij POI, maar om de tolerantie te beoordelen of in geval van bijwerkingen, kunnen aanvankelijk lagere doses worden gebruikt.
- Globale variatie in welke doses worden waargenomen als laag, gemiddeld en hoog, bijv. Noord-Amerika 0,5 mg E2 is een lage dosis, 1 mg E2 is de standaarddosis en 2 mg E2 is een hoge dosis.
- Cyclische regimes vereisen 12 dagen progesteron / progestageen per cyclus voor endometriumbescherming - dit kan aanpassing nodig hebben, afhankelijk van de tolerantie.
- De endometriale veiligheid is minder gegarandeerd met gemicroniseerd progesteron als dat > 5 jaar wordt gebruikt.
- De weergegeven doses progesteron / progestageen zijn de minimum effectieve waarden voor endometriumbescherming op basis van de huidige gegevens.
- Gegevens over endometriale veiligheid ontbreken voor de minimale effectieve dosis progestageen / progesteron bij hogere oestrogeendoses.

* Een dosis van 1 mg norethisteronacetaat is voldoende voor continu gecombineerd HT met standaarddosis, maar niet apart verkrijgbaar bij E2, dus doses van 1,25–2,5 mg (0,25–0,5 van een tablet van 5 mg).

HT type	Sequential combined HT		Continuous combined HT	
	Low/standard doses	Higher 'POI' doses	Low/standard doses	Higher 'POI' doses
Estradiol type				
Patch (transdermal, μg)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel sachet (transdermal, mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel pump (1 metered dose = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Oral (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
Progesterone/progestogen				
Micronized progesterone (oral/per vagina, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Dydrogesterone (oral, mg)	10	20	5.0	10
Medroxyprogesterone acetate (oral, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Norethisterone acetate (oral, mg)	2.5–5.0	2.5–10	1.25–2.5*	5.0
E2/progesterone combined regimens				
E2/micronized progesterone (oral, mg)	1.0–2.0/100–200	> 2.0/> 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/norethisterone acetate (transdermal) $\mu\text{g}/24$ h	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/dydrogesterone (oral, mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/norethisterone acetate (oral, mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
Levonorgestrel intrauterine system	n/a	n/a	20 $\mu\text{g}/\text{day}$ sufficient for higher POI doses	