J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:73–80
<https://doi.org/10.1007/s41969-021-00136-x>
 Angenommen: 3. Mai 2021
 Online publiziert: 10. Mai 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Elisabeth Lerchbaum

Univ. Klinik für Innere Medizin, Klin. Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Prämatüre ovarielle Insuffizienz – Diagnostik, Folgeerkrankungen und Therapie

Einleitung

Die Diagnose einer prämaturen ovariellen Insuffizienz (POI) ist ein einschneidendes Ereignis für eine Frau und geht sowohl mit physischen als auch mit psychischen Problemen einher. Die POI führt zu Symptomen des Östrogenmangels, Zyklusstörungen verbunden mit Infertilität sowie zu einer Vielzahl weiterer Probleme, die durch das Östrogendefizit verursacht werden. So ist eine POI auf längere Sicht mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose, kognitive Veränderungen und kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zu einer erhöhten Mortalität verbunden. Dieser Übersichtsartikel solle einen Überblick über die Definition, Diagnostik, mögliche Ursachen, Folgeerkrankungen sowie Behandlungsoptionen liefern und beruht im Wesentlichen auf aktuellen Leitlinien [1–3].

Definition und Prävalenz

Der Zeitpunkt der Menopause ist ein Indikator der ovariellen Funktion und hat wichtige Auswirkungen auf die Gesundheit einer Frau. Die natürliche Menopause ist definiert als 12 aufeinanderfolgende Monate ohne Menses ohne offensichtlichen Grund wie beispielsweise eine bilaterale Ovariectomie, Chemotherapie oder Radiatio aufgrund einer Krebserkrankung [4]. Das durchschnittliche Alter der Menopause liegt zwischen 48 und 53 Jahren. Es ist unter anderem abhängig vom ethnischen Hintergrund und reicht von durchschnittlich 48 Jahren bei Frauen mit südasiatischem Hintergrund über 50 Jahre bei kaukasischen Frauen, die in

Europa oder Australien leben, bis hin zu 52 Jahren bei japanischen Frauen [3, 5]. Die POI wurde erstmals 1942 beschrieben und wurde seither unterschiedlich definiert. Als Klimakterium praecox oder vorzeitige Menopause wird eine Menopause bei Frauen < 40 Jahren bezeichnet. Die Bezeichnung POI („premature ovarian insufficiency“) wird als zutreffender Begriff erachtet, da hier auf den fortschreitenden Verlust der ovariellen Funktion hingewiesen wird, was nicht zwangsläufig mit einem plötzlichen definitiven Ende der ovariellen Funktion einhergeht [6]. In der wissenschaftlichen Literatur wird der Begriff POI daher, zumindest in der letzten Dekade, bevorzugt verwendet. Gemäß den Leitlinien der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [1] ist die POI ein klinisches Syndrom, welches durch einen Verlust der ovariellen Aktivität im Alter von < 40 Jahren definiert ist und durch Zyklusunregelmäßigkeiten (Oligo- oder Amenorrhö) mit erhöhten Gonadotropinen und niedrigem Östradiolspiegel charakterisiert wird. Eine Menopause, welche im Alter zwischen 40 und 45 Jahren eintritt, wird als frühe Menopause („early menopause“) bezeichnet. Gemäß den Daten des InterLACE-Konsortiums (International Collaboration for a Life Course Approach to Reproductive Health and Chronic Disease Events) liegt die Häufigkeit eines Klimakterium praecox bei 1–2 % und die Prävalenz einer frühen Menopause bei ~ 8 %, somit ist jede zehnte Frau von einer frühen oder vorzeitigen Menopause betroffen [5, 7]. Eine exakte Definition und Diagnose erscheint wichtig, da Frauen mit einer POI

im Vergleich zu Frauen mit einer natürlichen Menopause meist eine andere Therapie benötigen, da über vasomotorische und Östrogenmangel-Symptome hinausgehende Probleme wie z. B. Infertilität und psychologische Probleme die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und durch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie osteoporoseassoziierte Frakturen auch die Lebenserwartung verkürzt sein kann.

Ursachen und Risikofaktoren

Eine POI oder frühe Menopause ist häufig idiopathisch bedingt, darüber hinaus gibt es einige genetische Veränderungen, Autoimmunerkrankungen sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren, die damit in Zusammenhang stehen.

Genetische Faktoren

Studien zeigen, dass 10–12 % aller Frauen, bei denen eine POI diagnostiziert wird, eine Chromosomenanomalie aufweisen, wobei die überwiegende Mehrheit mit 94 % das X-Chromosom betrifft [8], die Prävalenz einer Fra-X-Prämutation beträgt 1–7,5 % bei sporadischer POI und bis zu 13 % bei Frauen mit einer positiven Familienanamnese für eine POI [1]. Daher wird empfohlen, bei allen Frauen mit einer nichtiatrogenen POI eine Chromosomenanalyse durchzuführen, um ein Turner-Syndrom (45, X) auszuschließen [1]. Eine Gonadektomie sollte bei allen Frauen mit nachweisbaren Y-Chromosomen diskutiert bzw. durchgeführt werden, da das Vorhandensein eines Y-Chromosoms mit einem 45 %igen

Risiko für die Entwicklung einer gonadalen Neoplasie einhergeht [9]. Weiter sollten Frauen auf eine Fra-X-Prämutation getestet werden, allerdings ist vorher eine eingehende genetische Beratung erforderlich. Eine autosomale genetische Testung sollte nur in Ausnahmefällen bei einem spezifischen Verdacht erfolgen [1].

Eine gewisse Heritabilität des Zeitpunkts der Menopause, die bei Müttern, Töchtern und Schwestern beobachtet werden kann, gibt einen Hinweis auf einen möglichen genetischen Hintergrund. Daten der Framingham Heart Study zeigen, dass mehr als die Hälfte der interindividuellen Variationen des Zeitpunkts der Menopause durch genetische Effekte erklärt werden kann [10]. Daher ist eine positive Familienanamnese ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten einer vorzeitigen oder frühen Menopause. So ist eine frühe Menopause im Alter von <45 Jahren seitens der Mutter, Schwester, Tante oder Großmutter mit einem 6fach erhöhten Risiko für eine frühe Menopause verbunden. Weiter konnte gezeigt werden, dass Zwillinge ein 3 bis 5fach erhöhtes Risiko für eine vorzeitige oder frühe Menopause haben. Als Ursache hierfür wurde in der Vergangenheit postuliert, dass ein eingeschränktes intrauterines Wachstum, das sich als niedriges Geburtsgewicht manifestiert, zu einer eingeschränkten Anzahl an primordialen Follikeln und in weiterer Folge zu einer verfrühten Menopause im Erwachsenenalter führt [1]. Angehörige von Frauen mit POI sollten daher darüber aufgeklärt werden, dass sie prinzipiell ein erhöhtes Risiko für eine POI haben, es aber in den meisten Fällen keinen prädiktiven Test gibt, um eine POI vorhersagen zu können. Dennoch erscheint eine Planung hinsichtlich des Vermeidens von Risikofaktoren (Rauchstopp, Meiden von Untergewicht bzw. Beibehalten eines möglichst normalen Körpergewichts), der Miteinbeziehung des potenziell erhöhten Risikos für eine POI bei der Familienplanung (wenn möglich rasche Umsetzung eines möglichen Kinderwunsches) sowie die Berücksichtigung der Möglichkeit der „fertility preservation“ (Eizellentnahme und Kryokonservierung) sinnvoll [1].

Reproduktive Faktoren

Die InterLACE-Daten von >50.000 postmenopausalen Frauen zeigen, dass eine frühe Menarche im Alter von ≤ 11 Jahren mit einem 1,8fach erhöhten Risiko für eine vorzeitige Menopause einhergeht im Vergleich zu Frauen, die ihre Menarche im Alter von 13 Jahren erlebten [5]. Darüber hinaus ist auch Kinderlosigkeit mit einem erhöhten Risiko für eine vorzeitige (RR [relative risk] 2,26, 95 % CI [Konfidenzintervall] 1,84–2,77) bzw. frühe Menopause (RR 1,32, 95 % CI 1,09–1,59) verbunden. Frauen, die sowohl eine frühe Menarche erlebten als auch kinderlos blieben, haben sogar ein 5fach erhöhtes Risiko für eine vorzeitige bzw. ein 2fach erhöhtes Risiko für eine frühe Menopause. Zusätzlich zeigen Studien, dass sowohl sehr kurze (<25 Tage vs. 26–31 Tage) als auch sehr regelmäßige Zyklen (± 3 Tage vs. unregelmäßige/fehlende Zyklen) mit einer frühen Menopause assoziiert sind [3].

Lebensstilfaktoren

Unter allen Lebensstilfaktoren ist insbesondere der Nikotinabusus mit einem erhöhten Risiko für eine POI bzw. eine frühe Menopause verbunden. Daten von InterLACE zeigen, dass Raucherinnen ein 2fach erhöhtes Risiko für eine POI sowie ein um 80 % erhöhtes Risiko für eine frühe Menopause haben [5]. Hier wirken sich vor allem die Dauer, die kumulative Dosis („pack years“) sowie das Alter, in dem das Rauchen aufgegeben wurde, aus. So kann ein Rauchstopp im Alter von <30 Jahren das Risiko deutlich reduzieren und Frauen sollten entsprechend aufgeklärt werden. Zusätzlich werden auch ein übermäßiger Alkoholkonsum, Mangelernährung sowie endokrine Disruptoren als Risikofaktoren betrachtet [5]. In einer Metaanalyse von neun Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass Untergewicht mit einem früheren Menopausenalter assoziiert ist [11]. Als Ursachen hierfür werden Unterernährung, übermäßige körperliche Aktivität, hypokalorische Diäten zur Gewichtsreduktion, aber auch chronische Erkrankungen wie z. B. eine COPD angegeben. Zudem geht ein geringerer Körperfettanteil mit

niedrigeren Leptinspiegeln einher, was wiederum mit einer frühen Menopause in Verbindung steht. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass Übergewicht bzw. Adipositas mit einem späteren Menopausenalter verbunden sind. Hier scheinen die vermehrte Produktion von Östron im peripheren Fettgewebe sowie die parakrine und endokrine Funktion des Fettgewebes eine Rolle zu spielen. Vor allem Leptin scheint hier sowohl zentral auf Hypothalamus und Hypophyse als auch auf lokaler Ebene (Ovarien) zu wirken und zu einer Aufrechterhaltung der normalen reproduktiven Funktion beizutragen [3].

Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen (AI-Erkrankungen) sind häufiger bei Frauen mit POI, und umgekehrt ist auch die POI häufiger bei Frauen mit bestimmten AI-Erkrankungen. Die klinisch wichtigste Assoziation besteht zwischen POI und dem Morbus Addison im Rahmen der autoimmunen polyendokrinen Syndrome, darüber hinaus besteht ein Zusammenhang mit AI-Schilddrüsenerkrankungen, einem Hypoparathyreoidismus, einer Hypophysitis, dem Diabetes mellitus Typ 1 sowie einer Reihe nicht-endokriner AI-Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), der rheumatoiden Arthritis und anderen [1]. Eine rezente Untersuchung bei 608 Frauen mit idiopathischer POI mit normalem Karyotyp ergab positive Auto-Antikörper (Ak) bei 45 % aller Frauen, von diesen hatten wiederum 15 % eine AI-Erkrankung (am häufigsten eine Hypo- bzw. Hyperthyreose) [12]. Ein Screening für 21-Hydroxylase-Ak (oder alternativ adrenokortikale Ak [ACA]) sollte bei Frauen mit unklarer POI erwogen werden bzw. jedenfalls erfolgen, wenn der Verdacht auf eine immunologische Form einer POI besteht. Bei Frauen mit positiven 21-Hydroxylase-Ak oder ACA sollte die Nebennierenrindenfunktion getestet bzw. ein Morbus Addison ausgeschlossen werden. Zusätzlich sollte bei allen Frauen mit einer unklarer POI bzw. dem Verdacht auf einen immunologischen Hintergrund Thyreoidperoxidase (TPO)-Ak bestimmt werden. Bei Frauen

mit positiven TPO-Ak sollte 1 × jährlich das TSH bestimmt werden. Sollten 21-OH-, ACA oder TPO-Ak negativ sein, wird eine Reevaluierung bzw. neuerliche Bestimmung derzeit nicht empfohlen, außer es ergibt sich ein klinischer Verdacht für eine Hypothyreose oder eine Nebenniereninsuffizienz. Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz, Frauen mit POI routinemäßig auf einen Diabetes mellitus (DM) Typ 1 zu screenen [1]. Eine eindeutige Diagnose einer autoimmunologischen Ursache für eine POI kann nur durch die Bestimmung von SCA („steroidal-cell autoantibodies“) gestellt werden. Diese sind bei 4–5 % aller Frauen mit POI erhöht [13], wobei in 60–80 % eine adrenale autoimmunologische Ursache zu finden ist [14]. In der Praxis sollten diese SC-Ak bei Frauen mit einem Morbus Addison bestimmt werden, da sie bereits Jahre vor der klinischen Diagnose einer POI erhöht sind und somit einen wichtigen prädiktiven Wert bzgl. Familienplanung haben [1].

Iatrogen

Neben den oben genannten Ursachen ist natürlich auch die iatrogene vorzeitige Menopause zu nennen, welche infolge einer bilateralen Ovariectomie bzw. nach Chemo- oder Strahlentherapien bei Karzinomen auftreten kann.

Idiopathisch

Trotz des zunehmenden Wissens über Ursachen bzw. Risikofaktoren kann bei einer signifikanten Anzahl (50–90 %) von Frauen keine eindeutige Ursache identifiziert werden, und diese Frauen haben somit eine idiopathische Form der POI [1].

Diagnostik

Die Diagnose der POI basiert einerseits auf klinischen Symptomen wie dem Vorhandensein von Zyklusunregelmäßigkeiten wie einer Oligo- oder Amenorrhö und andererseits auf laborchemischen Parametern. Typische Symptome stellen Hitzewallungen, Nachtschweiß, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Dyspareunie, vaginale Trockenheit, aber auch Schlafstö-

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:73–80 <https://doi.org/10.1007/s41969-021-00136-x>
© Der/die Autor(en) 2021

E. Lerchbaum

Prämatüre ovarielle Insuffizienz – Diagnostik, Folgeerkrankungen und Therapie

Zusammenfassung

Die prämatüre ovarielle Insuffizienz ist ein klinisches Syndrom und wird definiert als Verlust der ovariellen Funktion im Alter von < 40 Jahren und betrifft ca. 2 % aller Frauen. Die Diagnose wird anhand von klinischen Symptomen eines Östrogendefizits, einer Oligo- oder Amenorrhö von zumindest vier Monaten sowie erhöhten FSH-Spiegeln (> 25 IU/l) bei zwei verschiedenen Messungen im Abstand von > 4 Wochen gestellt. Die prämatüre ovarielle Insuffizienz kann genetische, autoimmunologische oder iatrogene Ursachen haben, in den meisten Fällen kann jedoch keine Ursache gefunden werden und es liegt eine idiopathische Form vor. Betroffene Frauen leiden unter den Symptomen des Östrogendefizits wie Hitzewallungen und Schlafproblemen, darüber hinaus kann es zu reproduktiven und kognitiven Problemen sowie Depressionen kommen. Unbehandelt ist die POI mit einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden,

was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Therapeutisch steht die Hormonersatztherapie mit einem vorzugsweise transdermalen Estradiolpräparat (bei intaktem Uterus in Kombination mit einem Gestagen) im Vordergrund, einerseits zur Behandlung der Symptome des Östrogendefizits und andererseits zur Prävention einer Osteoporose und von kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Hormonersatztherapie sollte bis zum Erreichen des natürlichen Menopausenalters mit ca. 50 Jahren durchgeführt werden. Begleitende Lebensstilmaßnahmen mit Fokus auf ausgewogene Ernährung, Bewegung und Nikotinkarenz zur Prävention einer Osteoporose und von kardiovaskulären Erkrankungen sind ebenfalls von großer Bedeutung.

Schlüsselwörter

Klimakterium praecox · Frühe Menopause · Hormonersatztherapie · Osteoporose · Kardiovaskuläre Erkrankungen

Premature ovarian insufficiency: diagnosis, sequelae, and treatment

Abstract

Premature ovarian insufficiency is a clinical syndrome defined by loss of ovarian function before age 40 with a prevalence of approximately 2%. The diagnosis of premature ovarian insufficiency is based on the presence of estrogen deficiency symptoms, menstrual disturbances (oligo/amenorrhea for at least four months), and biochemical confirmation (elevated FSH level > 25 IU/l on two occasions > 4 weeks apart). The known origins of premature ovarian insufficiency include genetic abnormalities, autoimmune disease as well as medical or surgical causes. However, in a significant number of women the cause is not identified and affected women have idiopathic premature ovarian insufficiency. Women with premature ovarian insufficiency suffer from vasomotor signs, disturbed sleep, reproductive complications, cognitive impairment, and depression. Moreover, untreated POI is associated with an increased

risk of osteoporosis, cardiovascular disease, and mortality. Hormone replacement therapy is indicated for the treatment of estrogen-deficiency symptoms as well as for the prevention of osteoporosis and cardiovascular disease in women with POI until the age of natural menopause. The use of transdermal 17β-estradiol (in combination with progestogen in women with an intact uterus) is preferred to ethinylestradiol. Women with POI should be advised to adopt lifestyle measures that focus on balanced nutrition, exercise, and avoidance of smoking in order to reduce the possible risk of osteoporosis and cardiovascular disease.

Keywords

Premature menopause · Early menopause · Hormone replacement therapy · Osteoporosis · Cardiovascular disease

rungen, Stimmungsprobleme und kognitive Beeinträchtigungen dar [15]. Obwohl eine einheitliche Definition der POI fehlt, sollten gemäß ESHRE-Richtlinien folgende Kriterien zu Diagnose verwendet werden [1]:

1. Oligo- oder Amenorrhö während der letzten vier Monate
2. FSH > 25 IU/l bei zwei verschiedenen Messungen im Abstand von > 4 Wochen

Gemäß diesen Kriterien gibt es die Empfehlung, dass alle Frauen mit einer Oligo- bzw. Amenorrhö im Alter von < 40 Jahren nach Symptomen eines Östrogendefizits gefragt bzw. bei allen Frauen < 40 Jahren mit solchen Symptomen eine POI ausgeschlossen werden sollte. Zu erwähnen ist, dass die oben genannten Symptome intermittierend sein können, da auch die ovarielle Funktion variabel ist. Während manche Frauen fast asymptomatisch sind, können bei anderen Frauen vor allem nach dem Absetzen der Pille plötzlich auftretende und sehr schwerwiegende Symptome vorliegen.

Von einer POI abzugrenzen ist eine reduzierte ovarielle Reserve, welche mit einer reduzierten Quantität und Qualität der primordialen Follikel einhergeht. Betroffene Frauen haben einen regelmäßigen Zyklus und ein erniedrigtes Anti-Müller Hormon (AMH), die Probleme sind jedoch auf eine eingeschränkte Fertilität beschränkt. AMH sollte nicht als Marker zur Diagnose einer POI verwendet werden, da bereits fünf Jahre vor der Menopause AMH nicht mehr nachweisbar ist und der Marker in diesem Kontext keine ausreichende Sensitivität hat [1].

Folgen und Komplikationen der POI

Rezente Übersichtsartikel legen einen Zusammenhang einer vorzeitigen oder frühen Menopause mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen, Depressionen, kognitive Beeinträchtigung, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zu einer erhöhten Mortalität nahe [12].

Lebenserwartung

Eine unbehandelte POI ist mit einer um ca. zwei Jahre reduzierten Lebenserwartung assoziiert, was hauptsächlich auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch für die mit einer Osteoporose einhergehenden Frakturen zurückzuführen ist [16]. Daher sollten Frauen mit einer POI dahingehend beraten werden, (kardiovaskuläre) Risikofaktoren zu minimieren, indem sie beispielsweise nicht rauchen, regelmäßige körperliche Bewegung betreiben sowie ein normales Körpergewicht beibehalten. Auch eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einer Osteoporose ist von großer Bedeutung (siehe unten).

Fertilität

Aufgrund des steigenden Alters, in dem Frauen ihren Kinderwunsch umsetzen wollen, steigt die kumulative Inzidenz einer POI bei Frauen mit Kinderwunsch vor allem in den Industrienationen immer weiter an. Bei bis zu 25 % aller Frauen mit einer POI treten spontane Ovulationen auf, und 5–10 % aller Frauen werden nach der Diagnose einer POI schwanger, von diesen Schwangerschaften führen 80 % zu Lebendgeburten [1]. Daher sollten Frauen, die nicht schwanger werden möchten, entsprechend verhüten. Mögliche prädiktive Faktoren für eine Schwangerschaft sind Östradiol und Inhibin B (aber nicht AMH) sowie der sonografische Nachweis ovarieller Follikel [17].

Osteoporose

Der positive Effekt von Östrogenen auf den Knochen ist seit langem bekannt, ebenso wie der negative Effekt einer natürlichen Menopause mit einer raschen Abnahme der Knochendichte und damit einhergehend einem erhöhten Frakturrisiko. So ist auch die POI mit einer reduzierten Knochenmineraldichte verbunden, das Frakturrisiko ist um das 1,5-Fache erhöht im Vergleich zu Frauen mit einer Menopause um das 50. Lebensjahr [2]. Die geschätzte Prävalenz einer Osteoporose bei Frauen mit einer POI beträgt 8–14 % [2, 18],

wobei das Risiko für eine Osteoporose klar mit dem Ausmaß und der Dauer des Östrogendefizits assoziiert ist [19]. Kurz nach der Menopause kommt es zu einer Abnahme der Knochendichte von 2–3 %/Jahr, dieser rasche Abbau verlangsamt sich nach ca. zehn Jahren und ist dann vergleichbar mit der durchschnittlichen jährlichen Knochendichteabnahme eines eugonaden Mannes im selben Alter [2]. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose sind unter anderem eine positive Familienanamnese für eine Osteoporose oder Frakturen, Fragilitätsfrakturen in der Vorgeschichte, multiple Stürze, Immobilität, Untergewicht, Mangelernährung, niedrige Muskelmasse und -kraft, das Vorliegen einer Depression sowie die Einnahme von Medikamenten (z. B. Glukokortikoide, oder Aromataseinhibitoren). Komorbiditäten wie ein Kalzium- oder Vitamin D-Mangel, eine abnormer Phosphat- oder Magnesiumstoffwechsel, eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, ein Hyperparathyreoidismus, eine Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen sollten durch entsprechende Tests ausgeschlossen werden [20]. Die Bestimmung von Knochenumbauparametern wird gemäß rezenten Richtlinien nicht empfohlen, wird jedoch in der Praxis vor allem zur Monitorisierung von Compliance und Therapieansprechen dennoch häufig durchgeführt. Tools zum Assessment des Frakturrisikos wie FRAX sind bei Frauen unter 40 Jahren nicht validiert [19].

Frauen mit einer POI sollten daher dahingehend beraten werden, dass sie einen gesunden Lebensstil führen sollen mit Fokus auf regelmäßiges körperliches (Kraft-)Training, Beibehalten eines normalen Körpergewichts und Meiden von Nikotin und von exzessivem Alkoholkonsum [1, 2]. Wenn eine ausreichende Kalziumzufuhr von 1000 bis 1500 mg Kalzium/Tag durch eine ausgewogene Ernährung nicht möglich ist, sollten Frauen ein Kalziumpräparat einnehmen. Im Falle eines Vitamin D-Mangels sollte eine entsprechende Zufuhr über ein Supplement erfolgen. Eine Hormonersatztherapie (HRT), die den Östrogenmangel aus-

gleich, wird empfohlen, und es erscheint plausibel, dass diese Therapie auch das Frakturrisiko reduzieren kann, obwohl dies vor allem für postmenopausale Frauen nach einer natürlichen Menopause gezeigt werden konnte [2]. Diese HRT sollte zumindest bis zum Alter einer natürlichen Menopause, also ca. bis zum 50. Lebensjahr fortgeführt werden. Der Einsatz einer klassischen „Pille“, die neben einem Gestagen Ethinylestradiol enthält, kann für manche Frauen geeignet sein (wenn auch die Verhütung eine Rolle spielt), die Wirkung auf die Knochendichte ist jedoch im Vergleich zu einer HRT weniger vorteilhaft [19]. Andere osteoporose-spezifische Therapien, wie beispielsweise Bisphosphonate, sollten nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Vorsicht ist vor allem auch dann geboten, wenn die Familienplanung nicht abgeschlossen ist.

Die Knochendichte sollte bei Diagnosestellung einer POI gemessen werden [1, 2]. Bei einem T-Score von $<-2,5$ besteht definitionsgemäß eine Osteoporose. Ein Z-Score von $<-2,0$, aber $\geq -2,5$ sollte gemäß der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) als erniedrigte Knochenmasse („low bone mass“) bezeichnet werden [21]. Die International Osteoporosis Foundation (IOF) empfiehlt hingegen die Verwendung der Grenzwerte der World Health Organization (WHO) für den T-Score von $<-2,5$ bzw. $<-1,0$ im Bereich von LWS bzw. Femur zur Definition einer Osteoporose bzw. Osteopenie, sofern die „peak bone mass“ erreicht ist [22]. Wenn die Knochendichte unauffällig ist und eine adäquate HRT eingeleitet wird, dann muss die Knochendichtemessung prinzipiell nicht wiederholt werden. Im Falle einer Osteoporose oder Osteopenie und bei Einleiten einer HRT oder anderen Therapie sollte die Knochendichtemessung nach zwei bis fünf Jahren wiederholt werden [2, 23]. Unter der HRT ist mit einer Zunahme der Knochendichte von bis zu 2%/Jahr zu rechnen [2, 23]. Sollte die Knochendichte weiter abnehmen (um $\geq 5\%$), dann sollte die Compliance bzw. der Nutzen der HRT reevaluiert und nach zusätzlichen potenziellen Risikofaktoren gesucht werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Frauen mit einer POI haben unabhängig von der Ursache der POI ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Mortalität und sollten daher bzgl. Lebensstilmaßnahmen wie Nikotinkarenz, Beibehalten eines normalen Körpergewichts sowie regelmäßigem Ausdauer- und Krafttraining beraten werden. Eine POI ist mit einer endothelialen Dysfunktion, prämaturner Arteriosklerose, einer autonomen Dysfunktion, einem ungünstigeren Lipidstatus, einer gestörten Insulinwirkung sowie einem erhöhten Risiko für ein metabolisches Syndrom verbunden [24]. Das Risiko, an einer ischämischen Herzkrankung zu sterben, ist bei Frauen mit einer POI im Vergleich zu Frauen mit einer natürlichen Menopause im Alter zwischen 49–55 Jahren um 80 % erhöht [24, 25]. Es wurde auch postuliert, dass umgekehrt auch erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren zu einem früheren Eintritt der Menopause führen könnten, was durch die veränderte ovarielle Durchblutung erklärt werden könnte [26]. Prämenopausale Frauen mit prämaturner KHK haben signifikant niedrigere Östradiolspiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne KHK [27].

In den ESHRE-Leitlinien wird das möglichst frühe Einleiten einer HRT bei Frauen mit einer POI dringend empfohlen, um das Risiko für künftige kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren [1]. Eine HRT bei POI hat günstige Effekte auf den Lipidstatus, den Blutdruck, die Insulinresistenz und die endotheliale Funktion. Studien haben gezeigt, dass eine kombinierte HRT (Östrogene + Gestagene) die endotheliale Dysfunktion verbessern, das Risiko für eine ischämische Herzkrankung reduzieren sowie das mit einer bilateralen Ovariectomie assoziierte Risiko für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität reduzieren kann [12]. Diese HRT sollte zumindest bis zum Alter einer natürlichen Menopause (das heißt in Österreich um das 50. Lebensjahr) beibehalten werden, obwohl die Datenlage nicht zufriedenstellend ist und große randomisierte prospektive Studien bzgl. des optimalen HRT-Regimes fehlen. Bei Diagnosestel-

lung einer POI sollte das kardiovaskuläre Risiko eingeschätzt und Blutdruck, Körpergewicht sowie Raucherstatus jährlich kontrolliert bzw. evaluiert werden. Die ergänzende Bestimmung bzw. Kontrolle von Lipidstatus, Nüchternblutzucker (NBZ) und HbA1c erscheint gemäß den ESHRE-Leitlinien jedenfalls sinnvoll und sollte erwogen werden [1]. Daten einer rezenten Metaanalyse zeigen, dass Frauen mit POI im Vergleich zu Frauen mit einer Menopause um das 50. Lebensjahr ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines DM Typ 2 haben (OR 1,53; 95 % CI 1,03–2,27) [28]. Als mögliche Ursache wird die kürzere Östradiol-Exposition des Pankreas genannt, da endogene Östrogene einen protektiven Effekt auf die β -Zellen- und Insulinsensitivität haben. Ein erhöhtes Risiko für einen DM Typ 2 scheint vor allem dann vorhanden zu sein, wenn gleichzeitig zusätzliche Risikofaktoren wie eine positive DM-Familienanamnese oder eine Adipositas vorliegen. In diesem Fall sollte besonders auf Lebensstilmaßnahmen zur Prävention geachtet werden.

Lebensqualität/Sexualfunktion

Verständlicherweise hat die Diagnose einer POI sehr negative Auswirkungen auf das psychosoziale Wohlbefinden und die Lebensqualität der betroffenen Frauen, eine Assoziation mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko für Depressionen wurde beschrieben [29]. Der Einsatz von praktikablen Screening-Tools zur Erfassung des Einflusses einer POI auf die Lebensqualität wird empfohlen, eine adäquate psychologische Betreuung sollte angeboten werden [1]. Darüber hinaus zeigt eine Studie unter Frauen mit POI, dass die Art und Weise, wie sie über eine POI informiert werden, das Ausmaß der psychischen Beeinträchtigung beeinflusst und dass im klinischen Alltag mehr Zeit für ein ausführliches Gespräch bzw. mehr Informationen über die Diagnose einer POI erforderlich wären [30].

Darüber hinaus sollte das sexuelle Wohlbefinden bzw. die Sexualfunktion erfragt werden, wobei eine adäquate HRT als Voraussetzung für eine Normalisierung der Sexualfunktion betrachtet werden kann. Eine lokale Östrogentherapie

kann zur Behandlung einer Dyspareunie erforderlich sein. Zudem sollten Frauen mit einer POI dahingehend beraten werden, dass eine Testosteronsubstitution ebenfalls möglich ist, wobei hier die Daten zur Langzeiteffektivität und auch zur Langzeitsicherheit fehlen (siehe unten) [1]. Eine lokale Östrogentherapie ist auch in der Behandlung von Symptomen des Urogenitaltraktes (wie Trockenheit und Entzündung der Schleimhäute sowie Harnverlust) effektiv und kann auch bei Frauen unter scheinbar adäquater systemischer HRT erforderlich sein und zusätzlich zu dieser verabreicht werden. Auch der Einsatz von Lubrikanzien kann für Frauen mit vaginalen Beschwerden und Dyspareunie von Vorteil sein [1].

Therapie

Hormonersatztherapie

Die HRT ist bei Frauen mit einer POI einerseits zur Behandlung von Symptomen eines Östrogenmangels (vasomotorische und Symptome des Urogenitaltraktes) und andererseits auch zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen sowie der Osteoporose indiziert (siehe oben). Betroffene Frauen sollten jedenfalls darüber aufgeklärt werden, dass eine HRT vor dem natürlichen Menopausenalter das Risiko für ein Mammakarzinom nicht erhöht [1]. Es sollte jedoch bei Frauen mit intaktem Uterus zum Schutz des Endometriums eine Kombinationstherapie mit einem Gestagenpräparat erfolgen. Die Empfehlung bzgl. des Östrogenpräparats fällt eindeutig für 17 β -Östradiol aus, was Vorteile gegenüber beispielsweise Ethinylestradiol als HRT hat. Darüber hinaus müssen der Patientinnenwunsch für die Applikationsform der HRT sowie etwaige Überlegungen bzgl. Kontrazeption miteinbezogen werden. Insgesamt scheint die transdermale Estradiolapplikation mit dem besten Nebenwirkungsprofil verbunden zu sein, obwohl die Datenlage nicht ausreichend ist und selbstverständlich der Wunsch der Frau berücksichtigt werden muss. Daten zur optimalen Dosis sind ebenfalls unzureichend. In der ESHRE-Leitlinie wird empfohlen, 100 μ g Estradiol tgl. transdermal bzw. 2–4 mg Estradi-

ol tgl. per os zu verabreichen, um einen Serumspiegel von 50–100 pg/ml zu erreichen [1]. Im Falle eines kontinuierlichen Therapieregimes sollten 1 mg Nor-ethisteron oder 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) p.o. tgl. zum Einsatz kommen, im Falle eines sequenziellen Regimes 10 mg MPA tgl. für zumindest 10 bis 12 Tage pro Monat [31]. Der Einsatz von bioidentischem oral mikronisiertem Progesteron scheint ein besseres Sicherheitsprofil bzgl. kardiovaskulärer Nebenwirkungen und Mammakarzinomrisiko zu haben, die optimale Dosis ist jedoch unbekannt [19]. Nach dem Einleiten der HRT sollte einmal jährlich eine klinische Kontrolle mit besonderem Fokus auf die Compliance erfolgen. Da das Risiko für ein Mammakarzinom bei Frauen mit POI und HRT nicht erhöht ist, sollte das Mammografie-Screening wie auch in der Allgemeinbevölkerung erst ab dem Alter von 40 bis 45 Jahren begonnen werden. Als absolute Kontraindikation für eine HRT ist eigentlich nur das Mammakarzinom zu nennen. Ein arterieller Hypertonus, Übergewicht oder Adipositas stellen keine Kontraindikation zur HRT dar, es sollte jedoch in diesen Fällen die transdermale Applikation bevorzugt werden. Frauen mit einer POI und einer Vorgeschichte einer venösen Thromboembolie oder einer Thrombophilie neigung sollten vor dem Start einer HRT einem Gerinnungsspezialisten vorgestellt werden [1].

Androgene

Die ovarielle Androgenproduktion trägt bei prämenopausalen Frauen zu bis zu 25 % der Gesamtandrogenkonzentration bei, und somit besteht ein gewisses Risiko für eine Hypoandrogenämie bei Frauen mit POI. Mögliche Indikationen für eine Androgensubstitution stellen eine reduzierte sexuelle Funktion sowie eine verminderte Knochendichte dar. Obwohl in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) eine signifikante Zunahme der Knochendichte an den Messorten LWS und Femur in der kombinierten Östrogen + Androgen-Gruppe (2,5 mg Methyltestosteron/Tag) im Vergleich zur „estrogen only“-Gruppe gezeigt werden konnte [32], konnte in einer anderen

RCT kein signifikanter Vorteil durch die zusätzliche Testosterongabe beobachtet werden [1]. Generell wird der Einsatz einer Testosteronsubstitution durch eine Reihe potenzieller Nebenwirkungen limitiert. So kann diese Therapie zu maskulinisierenden Effekten wie z. B. Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder einem Tieferwerden der Stimme führen. Weiter weisen Daten aus der Nurses' Health Study während einer 24-jährigen Follow-up-Periode auf ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom bei Frauen mit einer kombinierten Östrogen + Methyltestosteron-Therapie hin (RR 2,48; 95 % CI 1,53–4,0) [33]. Sollte dennoch eine Androgensubstitution eingeleitet werden, dann ist die bevorzugte Applikationsform (da am besten untersucht) die transdermale Gabe, wobei eine Dosis von 300 μ g/d im Vergleich zur Placebo oder 150 μ g/Tag zu einer besseren Sexualfunktion führt, höhere Dosen sollten vermieden werden. Wenn eine Androgensubstitution eingeleitet wird, sollte die Effektivität dieser Therapie nach drei bis sechs Monaten reevaluiert und bei fehlendem Erfolg abgesetzt werden. Die Dauer dieser Therapie sollte möglichst auf zwei Jahre limitiert werden, obwohl die Datenlage hinsichtlich Effektivität und Sicherheit wie ausgeführt insgesamt sehr dünn ist [1].

Therapie bei Infertilität

Frauen mit einer POI sprechen meist nicht auf traditionelle Methoden der Fertilitätsbehandlung an. Derzeit gibt es keine etablierte Therapie, um die ovarielle Aktivität bzw. die Möglichkeit einer spontanen Schwangerschaft zu verbessern. Die Eizellspende ist eine etablierte Möglichkeit für Frauen mit POI, um selbst schwanger zu werden. Während Frauen mit einer POI, die spontan schwanger werden, kein erhöhtes Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft bzw. Probleme mit dem Neugeborenen haben, sollte eine Schwangerschaft nach einer Eizellspende als Hochrisikoschwangerschaft eingestuft werden und die weitere Betreuung an einem entsprechend spezialisierten Zentrum stattfinden. Jedenfalls sollte

bei Frauen mit einer POI und Kinderwunsch im Vorfeld eine Abklärung bzgl. Blutdruck, Nieren- und Schilddrüsenfunktion erfolgen [1]. In kontrollierten Studien führte die medikamentöse Ovulationsinduktion zu Ovulationsraten von 6,3 %, es konnte jedoch kein Vorteil des Einsatzes von GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion im Vergleich zu Placebo gefunden werden [12]. Eine RCT bei 50 Frauen mit POI untersuchte den Einsatz von Ethinylestradiol vs. Placebo vor und nach einer Gonadotropinbehandlung [34]. Acht Frauen in der Behandlungsgruppe ovulierten, und vier wurden schwanger, während in der Placebogruppe keine Ovulation ausgelöst werden konnte [34]. Möglicherweise kann auch der ergänzende Einsatz von Dexamethason bei Frauen mit einer AI-POI einen Vorteil bringen, hier ist die Datenlage aber unzureichend. Neben der oben genannten Eizellspende ist auch die Möglichkeit zur Kryokonservierung von Embryos bzw. reifen Oozyten bei Frauen vor einer Chemotherapie (CTX) zu nennen mit konsekutiven Lebendgeburtenraten bis zu 25 %. Zudem gibt es einige Fallberichte zum Einsatz von Platelet-rich Plasma (PRP), was die Follikulogenese stimulieren könnte und sich in Studien als vielversprechend erwiesen hat [12].

Fazit für die Praxis

- Die POI betrifft 2 % aller Frauen und wird anhand klinischer Symptome wie Zyklusunregelmäßigkeiten und einem erhöhten FSH bei Frauen < 40 Jahren diagnostiziert.
- Die POI ist mit einem erhöhten Risiko für reproduktive, psychische und kognitive Probleme, Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert.
- Eine detaillierte Familienanamnese bzgl. genetischer und reproduktiver Faktoren zur Risikoerfassung, eine Beratung über die Bedeutung eines Rauchstopps und des Meidens von Untergewicht sowie das zeitnahe Umsetzen eines Kinderwunsches sind (auch für Angehörige) von großer Bedeutung.

Lebensstilmaßnahmen und der frühzeitige Einsatz einer Hormonersatztherapie können das Risiko für eine Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren.

Korrespondenzadresse

Assoz. Prof.in PDin Dr.in med.univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum
 Univ. Klinik für Innere Medizin, Klin. Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
 elisabeth.lerschbaum@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Lerchbaum gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. European Society of Human Reproduction and Embryology (2015) Management of women with premature ovarian failure. POI Guideline Development Group
2. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ (2019) Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 128:70–80

3. Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Lambrinoudaki I (2019) EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 123:82–88
4. Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group, The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women (2014) *Menopause* 21(10):1038–1062
5. Inter LAC, Team S (2019) Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum Reprod* 34(5):881–893
6. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llanaez J, Sánchez-Borrego R (2015) Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* 80(2):220–225
7. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, Sandin S, Giles GG, Bruinsma F, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Cade JE, Burley V, Greenwood DC, Goodman A, Simonsen MK, Adami HO, Demakakos P, Weiderpass E (2017) Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod* 32(3):679–686
8. Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, Zhen X, Feng Y, Simpson JL, Chen ZJ (2012) Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 27:2201–2207
9. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS (2008) Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG* 115:737–741
10. Murabito JM, Yang Q, Fox C, Wilson PW, Cupples LA (2005) Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 90(6):3427–3430
11. Ruan X, Mueck AO (2015) Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric* 18(1):38–46
12. Ishizuka B (2021) Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:626924
13. La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A (2010) Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 22:277–282
14. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E (2014) Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 13:427–430
15. Conway GS (2000) Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 56:643–649
16. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT (2005) Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 16:556–562
17. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gri-court S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P (2011) Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3864–3872
18. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, Badachi Y, Fortin A, Paniel B, Lecuru F, Lefrere-Belda MA, Constancis E, Thibault E, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Misrahi M, Kuttann F, Touraine P, Group P-GS (2009) Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 161:179–187

19. Samad N, Nguyen HH, Ebeling PR, Milat F (2021) Musculoskeletal health in premature ovarian insufficiency. Part two: bone. *Semin Reprod Med* 38(4-05):277–288
20. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, Troendle JF, Nelson LM (2009) Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 94(7):2277–2283
21. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, Rosen HN, Weber DR, Zemel BS, Shepherd JA (2019) Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal Cord injury, Peri-prosthetic and orthopedic Bone health, Transgender medicine, and pediatrics. *J Clin Densitom* 22(4):453–471
22. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, Stepan JJ, de Vernejoul MC, Kaufman JM, IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology (2012) Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 23(12):2735–2748
23. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, Osteoarthritis, the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis F (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:23–57
24. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, Meczekalski B (2016) Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest* 39(9):983–990
25. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE (1999) Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 52(4):303–307
26. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, Pearson PL, Grobbee DE (2006) Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 47:1976–1983
27. Hanke H, Hanke S, Ickrath O, Lange K, Bruck B, Muck AO, Seeger H, Zwirner M, Voisard R, Haasis R, Hombach V (1997) Estradiol concentrations in premenopausal women with coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 8:511–515
28. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekakos NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Poutounis M, Kenanidis E, Tsiroidis E, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG (2019) Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 180(1):41–50
29. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, Rubinow DR, Nelson LM (2011) Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E278–E287
30. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, Nelson LM (2005) Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 83:1734–1741
31. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A (2012) Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub3>
32. Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M, Sullivan J, Wiita B, Yang HM, Nolan J (1999) A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 44:1012–1020
33. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA (2006) Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Int Med* 166:1483–1489
34. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G (2007) Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 87:858–861

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.