

Review

Prämatüre Ovarialinsuffizienz: Informationsschrift der International Menopause Society

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

^aQueen Charlotte's & Chelsea und Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK; ^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK; ^cForschungszentrum für Reproduktionsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie und Menopause, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, IRCCS S. Matteo Foundation, Abteilung für klinische, chirurgische, diagnostische und pädiatrische Wissenschaften, Universität Pavia, Pavia, Italien; ^dAbteilung für Endokrinologie, Monash Health, Clayton, Victoria, Australien; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australien; ^fFakultät für Medizin, Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Klinisches Zentrum von Serbien, Universität Belgrad, Belgrad, Serbien; ^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, Großbritannien; ^hAbteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Mt. Sinai Hospital, Universität Toronto, Toronto, ON, Kanada

KONTAKT

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK; E-Mail: nickpanay@msn.com

SCHLÜSSELWÖRTER

Prämatüre Ovarialinsuffizienz; Hormontherapie; kardiometabolische Gesundheit; Knochengesundheit; kognitive Gesundheit; reproduktive Gesundheit; Fruchtbarkeit; Eizellspende

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Informationsschrift der International Menopause Society über die prämatüre Ovarialinsuffizienz (**POI**) ist es, die neuesten Informationen über diese beeinträchtigende Erkrankung bereitzustellen. Die Auswirkungen der POI haben aufgrund ihrer Auswirkungen auf die allgemeine, psychologische und sexuelle Lebensqualität, die Fruchtbarkeitsaussichten und die langfristige Knochen-, Herz-Kreislauf- und kognitive Gesundheit weitreichende Folgen. Die Fortschritte beim vollständigen Verständnis der Ätiologie, der Diagnose und der optimalen Behandlungsmöglichkeiten sind aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der fragmentierten Forschung bisher nur langsam vorangekommen. Jüngste Fortschritte in der epidemiologischen und genetischen Forschung haben unser Verständnis dieser Erkrankung verbessert, und es werden randomisierte prospektive Studien geplant, um die Interventionsstrategien zu bestimmen, mit denen die Lebensqualität und das langfristige Wohlbefinden optimiert werden können. Die International Menopause Society hat eine Reihe von Experten an vorderster Front ihres Fachgebiets beauftragt, den Stand der Technik im Verständnis dieser Erkrankung zu definieren, Ratschläge für praktische Behandlungsstrategien zu geben und künftige Forschungsstrategien vorzuschlagen. Es ist zu hoffen, dass in der Folge eine globale Task Force einberufen wird, um eine Konsenserklärung zwischen den wichtigsten Gesellschaften zu formulieren, die Datensammlung und Analyse eines globalen POI-Registers zu beschleunigen und Fortschritte in den definierten Schlüsselbereichen der Forschung zu erleichtern.

Einleitung

Die Entwicklung und Diagnose einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz bei einer jungen Frau hat potenziell lebensverändernde körperliche und emotionale Konsequenzen für die Betroffenen. Es ist daher überraschend, dass bisher relativ wenig globale Ressourcen aufgewendet wurden, um die Ursachen dieser Erkrankung vollständig zu verstehen und die vielen Folgen einer vorzeitigen Einstellung der Ovarialaktivität, die zu einem chronischen hypoöstrogenen Zustand führt, optimal zu bewältigen. Die zur Beschreibung dieser Erkrankung verwendete Nomenklatur ist nach wie vor umstritten. Fuller Albright, eine Endokrinologin aus Harvard, beschrieb die Erkrankung zunächst als primäre Ovarialinsuffizienz, um anzuzeigen, dass der "primäre" Defekt innerhalb des Ovars liegt. Die International Menopause Society und andere sind der Ansicht, dass diese Erkrankung als prämatüre Ovarialinsuffizienz bezeichnet werden sollte, obwohl viele sie immer noch als

primäre Ovarialinsuffizienz, vorzeitige Ovarialversagen und vorzeitige Menopause bezeichnen. Der Begriff "prämatüre Ovarialinsuffizienz" (POI) wird empfohlen, weil "prämatür" sowohl spontane als auch iatrogene Zustände umfasst und "Insuffizienz", und nicht Versagen, die Möglichkeit einer gewissen intermittierenden Ovarialaktivität widerspiegelt, die zum Eisprung und sogar zu einer Schwangerschaft führen kann. Kontroversen gab es auch hinsichtlich der genauen diagnostischen Kriterien und der optimalen Behandlungsoptionen. All diese Faktoren führen häufig zu einer Verzögerung bei der Diagnose und wirksamen Behandlung der POI. Die International Menopause Society hat deshalb für diese Informationsschrift eine Reihe von Experten beauftragt, den Stand der Technik im Verständnis dieser Erkrankung zu definieren und praktische Behandlungs- und zukünftige Forschungsstrategien vorzuschlagen.

Zu den in diesem Papier diskutierten Themen gehören Demographie und Ätiologie; Pathophysiologie und Ursachen; Präsentation und Diagnose; Psychosexuelle und psychosoziale Gesundheit; Kardiometabolische Gesundheit; Knochengesundheit; Kognitive Gesundheit; Reproduktive Gesundheit; Praktisches Management; POI-Register; Zusammenfassung; Schlussfolgerung.

Demographie und Ätiologie der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

POI, oder hypergonadotroper Hypogonadismus, bezieht sich auf den Verlust der Ovarialaktivität, der im Alter von unter 40 Jahren auftritt. Er kann bei über 25 % der Frauen¹ mit einer intermittierenden Wiederaufnahme der Ovarialaktivität verbunden sein und verursacht Amenorrhoe und Hypoöstrogenismus. Das Cut-off-Alter von 40 Jahren wird verwendet, da es zwei Standardabweichungen unterhalb des mittleren Alters der natürlichen Menopause darstellt. Es wurde geschätzt, dass die POI bei etwa 1% der Bevölkerung auftritt², aber es können Unterschiede zwischen Ländern bestehen: In Schweden lag die Inzidenz bei 1,9%, wobei 0,2% auf iatrogene Interventionen³ zurückzuführen sind. Eine kürzlich durchgeführte globale Prävalenzstudie über POI und frühe Wechseljahre kam zu dem Schluss, dass die zusammengefasste Prävalenz der POI bis zu 3,7% betrug (95% Konfidenzintervall (CI) 3,1-4,3) und dass die Prävalenz in Ländern mit einem mittleren oder niedrigen Human Development Index höher war⁴. Sie tritt bei 1/1000 Frauen unter 30 Jahren und 1/10.000 unter 20 Jahren auf⁵. Die Ätiologie ist bei 70-90% der diagnostizierten Frauen unbekannt⁶. Andere Ursachen sind genetisch (X-Chromosom-bezogen und autosomal), autoimmun, infektiös, infektiös, metabolisch, toxin-bezogen und iatrogen Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation mit einschließend^{7,8}.

Pathophysiologie der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

Frauen werden mit 700.000 bis 1 Million Eizellen innerhalb der primordialen Follikel geboren. Die Überlebensdauer dieses Pools bestimmt die reproduktive Lebensspanne, typischerweise über 400 Ovulationszyklen. Die POI entsteht durch den Verlust dieser Follikel mit nachfolgender Unfruchtbarkeit und dem Verlust der ovariellen Östrogenproduktion. Ursachen für eine POI können eine Verringerung des primordialen Follikelpools durch beschleunigte Follikelatresie oder -zerstörung sein sowie Probleme bei der Unterstützung, Rekrutierung oder Reifung primordialer oder wachsender Follikel. Eine Kombination von Faktoren wie Genetik, Freizeitdrogenkonsum, Autoimmunkrankheiten, pelvine Chirurgie oder chemische Exposition kann die Erkrankung letztendlich auslösen⁹. Das 'Resistant ovary syndrom' ist eine seltene Erkrankung, die durch erhöhte Spiegel des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormons (LH) trotz normaler Anti-Müllerian-Hormon- (AMH) und Antralfollikel-Zahlen gekennzeichnet ist. Die Eierstöcke reagieren aufgrund einer genetischen oder immunologischen Inaktivierung des FSH- oder LH-Rezeptors (siehe Abschnitt Genetische Faktoren) nicht auf endogenes und exogenes FSH¹⁰. Es ist auch möglich, dass eine spontane POI als Teil eines Alterungssyndroms bei einigen Frauen auftreten kann. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die epigenetische Alterung bereits einige Wochen nach der Empfängnis in fetalen Geweben beginnen kann¹¹. Vorzeitiges Altern, von dem bisher angenommen wurde, dass es ausschließlich auf Hormonmangel bei Frauen mit einer POI zurückzuführen ist, lässt sich daher möglicherweise nur teilweise durch eine Hormontherapie (HT) korrigieren. Angesichts der gut bekannten Langzeitfolgen der POI wie Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Demenz ist dies ein wichtiges Thema der öffentlichen Gesundheit. Noch besorgniserregender ist, dass eine kürzlich durchgeführte Studie mit mehr als 11.000 australischen Frauen zeigte, dass Frauen mit einer POI in ihren Sechzigern eine fast dreimal höhere Wahrscheinlichkeit hatten, in ihren Sechzigern eine Multimorbidität zu entwickeln¹². Die pathophysiologischen Mechanismen der POI, einschließlich des Phänomens der epigenetischen Alterung in sich entwickelnden Organen wie den Eierstöcken, verdienen daher eine stärkere forensische Untersuchung und wissenschaftliche Anstrengungen.

Genetische Faktoren

Bis zu 30 % der Frauen mit einer idiopathischem POI haben eine Familiengeschichte mit früher Menopause oder POI, was auf eine genetische Ätiologie schließen lässt¹³. Wenn eine primäre Amenorrhoe auftritt, haben 21% eine karyotypische Anomalie im Vergleich zu 11%

mit sekundärer Amenorrhoe¹⁴. Kürzlich wurden durch Sequenzierung des gesamten Genoms weitere genetische Mutationen entdeckt¹⁵. Verantwortliche Gene, die identifiziert wurden, betreffen hauptsächlich das X-Chromosom oder, seltener, autosomale genetische Variationen. Diese können die Entwicklung und Funktion der Gonaden über DNA-Replikation und -Reparatur, Meiose, Hormon-, Immun- oder Stoffwechselwege beeinflussen¹⁶.

X-chromosomale Anomalien der X-Chromosomen

Turner-Syndrom: Das Turner-Syndrom tritt bei 1 von 2500 Geburten auf und beinhaltet den vollständigen oder teilweisen Verlust eines X-Chromosoms (Deletionen, Translokationen, Inversionen, Isochromosomen und manchmal Mosaizismus)¹⁷. Der Verlust von X-assoziierten Genen führt zum Verlust wichtiger Genprodukte, die der Inaktivierung durch das zweite X entgangen wären¹⁸. Diese Frauen werden in der Regel mit einer normalen Anzahl von Primordialfollikeln geboren, die eine beschleunigte Atresie durchlaufen¹⁹. Einige Frauen mit primärer Amenorrhoe, insbesondere Frauen mit Y-Material im Karyotyp, können Streak-Gonaden haben. Frauen mit einem Mosaik-X-Muster präsentieren sich eher zu variablen Zeiten nach der Menarche²⁰. Sie können phänotypische Merkmale aufweisen, wie z.B. kurze Statur, Lymphödeme, Schwimmhalse, Sehbehinderung, Schielen, Mittelohrentzündung, hochgewölbter Gaumen, weit auseinanderliegende Brustwarzen, schildförmiger Brustkorb, multiple Nävi, Cubitus valgus, kurze 4. Metakarpale sowie kardiale (Aortenisthmusstenose oder Aortenanomalien) und Nierenanomalien. Frauen mit Turner-Syndrom werden aufgrund möglicher langfristiger Gesundheitsprobleme einschließlich möglicher Schwangerschaftsrisiken, Hör- und Lernschwierigkeiten, Diabetes, Zöliakie, Hypothyreose, Leberfunktionsstörungen, Dyslipidämie, koronarer Herzkrankheit und zerebrovaskulärer Erkrankungen am besten in multidisziplinären Kliniken behandelt²¹. Wenn Y-Chromosomenmaterial in einigen Zellen vorhanden ist, wird eine Gonadektomie empfohlen²².

Fragiles X-Syndrom: Eine Prämutation **im Fragile X Mentale Retardation I Gen (FMR-I)**, die bei 1 von 250 Frauen auftritt, beeinträchtigt die Kopien der CGG-Trinukleotid Wiederholung in diesem Gen im 5'-Bereich des X-Chromosoms²³. Der normale Befund liegt bei 5-45 Wiederholungen. Das vollständige Syndrom mit geistiger Behinderung und Autismus tritt bei Männern mit 200 Wiederholungen auf. Wenn 55-200 Wiederholungen (als Prämutation bezeichnet) vorhanden sind, besteht ein 20%iges Risiko, eine POI zu entwickeln sowie ein erhöhtes Risiko für Ataxie mit zunehmendem Alter²⁴, welches bei 8- 16% der Trägerinnen auftritt. Ein genetisches Screening unter Einbeziehung von Familienmitgliedern

wird empfohlen, um schwere geistige Behinderungen bei männlichen Nachkommen zu verhindern sowie bei betroffenen weiblichen Familienmitgliedern, die eine Eizelleinlagerung oder Schwangerschaftsplanung in Betracht ziehen könnten²⁵.

Andere X-chromosomale und autosomale Mutationen: Genetische Mutationen im X-Chromosom wie bei BMP-15 und DIAPH2 und autosomale Defekte in Genen wie GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, Inhibin A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (mitochondriale Erkrankungen), CYP19A1, FOXL2 (assoziiert mit Blepharophimose/Ptosis/Epikanthus-Inversus-Syndrom), FOXO3 und steroidogener Faktor 1 sind seltene Ursachen für eine POI. Einige seltene Mutationen können mit neurologischen Erkrankungen, Syndromen und einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sein und haben eine POI als einen Aspekt. Beispiele sind die Ataxie-Telangiektasie (assoziiert mit zerebellarer Degeneration, Teleangiektasien, okulomotorischer Dysfunktion und Immunschwäche) und die Bloom- (kurze Statur, ausgeprägte Hautausschläge und vorzeitige Alterung) und Perrault-Syndrome (sensorineurale Schwerhörigkeit, ovarielle Dysgenese)¹⁸. Das Vorhandensein anderer phänotypischer Anomalien in Verbindung mit einer POI sollte die Überweisung an einen Genetiker veranlassen, um zusätzliche genetische Tests in Betracht zu ziehen¹⁸. In seltenen Fällen kann ein primärer hypergonadotroper Hypogonadismus durch Gonadotropinrezeptormutationen verursacht werden. Eine inaktivierende Variante des LH-Gens und steroidogene Enzymdefekte (StA R-Mutation, CYP17 und Aromatase) verhindern die Östradiolproduktion, was trotz eines gewissen Follikelwachstums zu niedrigen Östrogen- und hohen FSH-Spiegeln führt.

Autoimmune Ursachen/Beziehungen

Eine spontan auftretende POI wurde in 4-30% der Fälle mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht, wie z.B. Hashimoto-Thyreoiditis, Typ-I-Diabetes, Nebenniereninsuffizienz, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen, Multiple Sklerose, Zöliakie, Myasthenia gravis und Alopezie. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass die offensichtliche Häufung von Autoimmunerkrankungen mit POI darauf hindeutet, dass die Ursache in der entzündlichen Zerstörung der Eizellen liegt.

Eine POI kann in Fällen mit erblichen Autoimmunkrankheiten, polyglandulären Autoimmunsyndromen vom Typ I (AIRE-Mutation) und Typ II auftreten. Das Autoimmun-Polyendokrinopathie-Syndrom Typ I tritt gewöhnlich in der Kindheit mit mukokutaner

Candidose, Morbus Addison und Hypoparathyreodismus auf. Es wird durch Mutationen im Autoimmunregulator-Gen AIRE auf Chromosom 21 verursacht. Eine POI, die durch Autoantikörper, gegen steroidogene Zellen, multipler endokriner Organe verursacht wird, kann bei 60% der betroffenen Personen zu einer ovariellen lymphozytären Oophoritis führen. Typ II führt zu Nebenniereninsuffizienz, Typ-1-Diabetes, Hypothyreose oder Morbus Basedow und, seltener, zur POI¹⁷.

Frauen mit autoimmuner POI können adrenale oder 21-Hydroxylase-Autoantikörper haben (etwa 4% aller Frauen mit POI). Diese Autoantikörper lösen eine Immunreaktion gegen Ovarialgewebe aus, an der Zytokine, B- und T-Zellen beteiligt sind und die mit einer lymphozytären Infiltration, der Zerstörung von Follikeln mit der Folge einer Oophoritis²⁶ und im Frühstadium der Erkrankung mit vergrößerten zystischen Eierstöcken in Verbindung gebracht wurden. Ein POI kann vor der Entwicklung einer Nebenniereninsuffizienz auftreten, weshalb bei Vorliegen adrener Antikörper die Überweisung an einen Endokrinologen empfohlen wird^{27,28}.

Infektiöse Ursachen

Eine POI kann selten mit Mumps²⁹ oder dem Humanen Immunschwächevirus (HIV) assoziiert sein, entweder aufgrund antiviraler Medikamente oder des Virus³⁰ sowie möglicherweise mit Tuberkulose, Malaria, Zytomegalie und Varizellen.

Toxische Ursachen

Eine POI wurde mit der Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. im Zigarettenrauch, in Verbindung gebracht^{31,32}. Die Exposition gegenüber Phthalaten und Bisphenol-A, die bei der Kunststoffherstellung gefunden wurden, und anderen Umweltschadstoffen wurde als mögliche Ursache vorgeschlagen³³.

Metabolische Ursachen

Der autosomale genetische Defekt, der als Galaktosämie bekannt ist und durch einen Mangel an Galaktose-1-Phosphat-Uridylotransferase (GALT) verursacht wird, ist mit einer Akkumulation von Galaktose in Organen mit hoher GALT-Expression (Leber, Niere, Eierstock und Herz) verbunden und kann in den Eizellen toxische Galaktose-Konzentrationen verursachen, die zu POI führen³⁴.

Iatrogene Ursachen

Eine POI kann als Folge von Chemotherapie, Bestrahlung oder chirurgischen Therapien auftreten. Die Auswirkungen einer Chemotherapie hängen von der Art, der vorherigen ovariellen Reserve, der Dosierung und dem Alter bei der Verabreichung ab^{35,36}. Zu den häufigsten verantwortlichen Chemotherapien gehören Cyclophosphamid, Cisplatin und Doxorubicin³⁷. Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) können einen gewissen Schutz der Eierstöcke während der Chemotherapie bieten, aber die Ergebnisse sind oft widersprüchlich³⁸. Frauen, die Anthrazykline und Alkylierungsmittel erhalten haben, haben ein hohes Risiko, und diejenigen, die sich allogenen Stammzelltransplantationen unterziehen, haben ein sehr hohes POI-Risiko (> 90%)³⁹. Strahlung in Dosen von nur 1 Gy, die bei einigen bösartigen Tumoren im Kindesalter verwendet wird, entweder durch lokale oder durch externe Strahlentherapie, kann ebenfalls eine POI verursachen⁴⁰. Uterusarterienembolisation und Beckenchirurgie einschließlich der Behandlung von Torsionen, Endometriomen, Ovarialzysten und malignen Tumoren im Beckenbereich oder wahlweise bei genetischen BRCA-Trägern können ebenfalls verantwortlich sein.

Darstellung und Diagnose einer frühzeitigen Ovarialinsuffizienz

Vorgeschichte - Hauptmerkmale

Es ist wichtig, eine sorgfältige persönliche und familiäre Geschichte zu erheben. In einer kürzlich abgegebenen Stellungnahme⁴¹ kam man zu dem Schluss, dass die folgenden Prädiktoren für POI sind (insbesondere die kursiv gedruckten):

- *Genetische Anomalien*
- *Familiengeschichte der vorzeitigen oder frühen Wechseljahre*
- Mehrfache Schwangerschaft
- Frühe Menarche
- Nulliparität/niedrige Parität
- Zigarettenrauchen (Dosis-Wirkungs-Effekt)
- Untergewichtig

Symptome und Biomarker

Bei der Präsentation der POI handelt es sich in der Regel um eine sekundäre Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe, Subfertilität und Östrogenmangelsymptome. Der spontane POI-Phänotyp kann jedoch extrem variabel sein, wobei einige Frauen abgesehen vom

unterschiedlichen Grad der Amenorrhoe nur wenige oder gar keine Symptome aufweisen. Mehrere Faktoren beeinflussen die Symptome einschließlich der Ursache der POI; die Symptome können schwerwiegender sein und sich qualitativ unterscheiden, z.B. psychosozial/psychosexuell bei iatrogenen POI⁴²⁻⁴⁴. Die Symptome können bei der POI auch schwerer sein als bei der Menopause im natürlichen Alter.

Obwohl diese Symptome aufgrund der intermittierenden Produktion von Eierstockhormonen variabel sein können, ist ein konsistentes Merkmal die Feststellung einer geringen ovariellen Reserve in Verbindung mit einer Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe. In den meisten Leitlinien wurde bisher empfohlen, dies durch zwei erhöhte FSH-Tests im Abstand von 4-6 Wochen zu bestätigen^{5,45-47}. Die am weitesten verbreitete diagnostische Grenze liegt bei > 40 IU/l, obwohl die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence > 30 IU/l⁴⁷ und die Leitlinie der European Society of Human Reproduction and Embryology einen unteren Grenzwert von > 25 IU/l⁵ vorschlägt. Wenn noch eine Menstruation vorhanden ist, sollten diese Tests an Tag 2-3 des Zyklus durchgeführt werden. Es ist jedoch wichtig, dass eine POI bei Personen mit regelmäßigen Zyklen und ohne eine Vorgeschichte an relevanten Menstruationsstörungen nicht überdiagnostiziert wird.

AMH, welches durch die Entwicklung von Antralfollikeln in den Eierstöcken entsteht, gilt derzeit als das zuverlässigste Maß für eine gestörte Ovarialreserve, insbesondere jetzt, da hochempfindliche standardisierte Tests immer häufiger verfügbar sind. Zur Unterstützung der Diagnose einer POI kann ein AMH-Test durchgeführt werden, obwohl kein diagnostischer Cut-off festgelegt ist und AMH bis zu 5 Jahre vor dem Ausbleiben der Regelblutungen nicht nachweisbar sein kann; darüber hinaus schließen die mangelnde universelle Verfügbarkeit, insbesondere in der Primärversorgung, und die Kosten einen routinemäßigen Einsatz als diagnostischer Test für POI aus⁴⁷.

Es wurde postuliert, dass AMH zur Vorhersage des Zeitpunkts des spontanen POI sowie der natürlichen Menopause verwendet werden könnte, aber trotz komplexer Modellierung konnte der Nutzen für eine POI nicht bestätigt werden⁴⁷. Andererseits gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass AMH zur Diagnose und Vorhersage des Verlusts der Ovarialfunktion nach iatrogenen Interventionen, z.B. einer Chemotherapie bei Brustkrebs, verwendet werden kann⁴⁸. Die transvaginale Ultraschalluntersuchung kann neben der Überprüfung auf anatomische Anomalien auch bei der Beurteilung des Ovarialvolumens und der AFC hilfreich sein. Es wird erwartet, dass diese bei einer POI niedrig sind und in der Regel mit den AMH-Spiegeln korrelieren⁴⁹, obwohl gelegentlich trotz niedriger AMH-Spiegel relativ normale AFCs gesehen werden. AMH scheint ein stärkerer Prädiktor für das Ansprechen der

Eierstöcke auf eine Gonadotropintherapie zu sein als der AFC in der Behandlung der assistierten Reproduktion⁵⁰; durch Extrapolation kann sie daher ein besserer Prädiktor für das Einsetzen eines POI sein, obwohl dies einer Bestätigung bedarf.

Andere wichtige diagnostische Tests

Wenn die Diagnose einer spontanen POI wahrscheinlich erscheint, sollte eine Beurteilung des Karyotyps und der Prämutation des FMR1-Gens angeboten werden. Wenn die Ressourcen begrenzt sind, können Frauen mit früher POI (< 30 Jahre alt), Frauen mit Lernschwierigkeiten und Frauen mit einer POI-Familiengeschichte für Gentests priorisiert werden, obwohl dies idealerweise allen Frauen mit einer POI angeboten werden sollte. Andere genetische Tests finden in der Regel in Forschungszentren statt. Die Sequenzierung des gesamten Genoms könnte die Identifizierung neuer ursächlicher genomischer Faktoren ermöglichen, die noch nicht durch gezielte Gensequenzierung identifiziert wurden.

Angesichts der erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bei POI sollten Autoantikörpertests durchgeführt werden. Bis zu einem gewissen Grad werden die durchgeführten Tests von der persönlichen und familiären Vorgeschichte abhängen. Die klinisch bedeutsamste Autoimmunassoziation der POI besteht mit einer Nebenniereninsuffizienz; 2,5-20% der Frauen mit einer POI haben Anzeichen einer Nebennierenautoimmunität mit histologischem Nachweis einer Autoimmunophoritis, und 10-20% der Patienten mit Morbus Addison haben eine POI⁵¹. Der Test auf Nebennierenrinden- oder 21-Hydroxylase-Antikörper im peripheren Blut ist der empfindlichste Test und sollte bei allen POI-Patientinnen durchgeführt werden. Bei positivem Befund sollten Tests der Nebennierenrindenfunktion durchgeführt werden. Schilddrüsenperoxidase-Autoantikörper und die Schilddrüsenfunktion sollten aufgrund der häufigen Koexistenz mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse ebenfalls getestet werden. Ein Test auf ovarielle Antikörper wird aufgrund der geringen Korrelation mit klinischen Symptomen und Hormon-Biomarkern sowie der hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse nicht empfohlen⁵¹.

Tests zum allgemeinen Gesundheitszustand

Angesichts der gut charakterisierten kardiometabolischen und knochenspezifischen Auswirkungen einer POI, sollte die optimale Behandlung dieser Erkrankung eine Basisbewertung der Insulinresistenz, z.B. HbA1c, ein Lipidprofil und eine Duale Röntgenabsorptiometrie (DXA) umfassen. Die Bedeutung dieser Tests und die Häufigkeit,

mit der sie bei jedem Individuum wiederholt werden, hängen von den lokalen Ressourcen und der prämorbidem persönlichen und familiären Vorgeschichte ab.

Obwohl Belege für die Kosteneffektivität fehlen, erscheint eine jährliche Bewertung der kardiovaskulären Risikomarker logisch, auch wenn dies je nach Alter und Risikoprofil der Person beurteilt werden kann. Die Häufigkeit der Knochendichtemessung sollte nach dem Vorhandensein von Risikofaktoren (zusätzlich zu denen der POI), der DXA-Knochendichtemessung bei Erstuntersuchung und der Veränderung der Knochenmineraldichte (Knochendichte) mit der Zeit beurteilt werden (siehe Abschnitt "Knochengesundheit").

Psychosexuelle und psychosoziale Gesundheit bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

POI ist eine lebensverändernde Diagnose, die ein hohes Risiko für psychosexuelle und psychosoziale Folgen mit sich bringt⁵². Die frühe hormonelle Deprivation trägt zur Beeinträchtigung zentraler und peripherer Komponenten der sexuellen Reaktion bei, was zu einem reduzierten sexuellen Verlangen (Hypoactive sexual desire disorder HSDD) und einer symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA)/Urogenitalatrophie der Wechseljahre (GSM) führt⁵³. Ein erheblicher emotionaler und kognitiver "Wiederaufbau" ist aufgrund der vielfältigen Auswirkungen der POI wie Unfruchtbarkeit, potenziell frühes Altern und vermindertes Selbstwertgefühl erforderlich⁵⁴. Bei Frauen mit POI erklären niedrigere Androgenspiegel allein nicht das Ausmaß der sexuellen Dysfunktion und das schlechte Gefühl des Wohlbefindens und der sexuellen Zufriedenheit⁵⁵. In der Tat spielen auch auf Intimität basierende Stimuli eine Rolle⁵⁶, trotz geringerer sexueller Fantasien und weniger häufiger Masturbation sowie geringerer sexueller Erregung, verminderter Lubrikation und verstärkter Genitalschmerzen bei sexuellen Kontakten, die möglicherweise durch den Mangel an Androgenen noch verstärkt werden⁵⁵. Das Fehlen der lebenswichtigen Wirkung von Östrogenen auf die Sexualwege⁵⁷ dürfte das 2,8-fach erhöhte Risiko für sexuelle Funktionsstörungen bei Frauen mit POI⁵⁸ untermauern. Die systemische HT löst jedoch die sexuellen Symptome bei Frauen mit POI⁵⁹ nicht vollständig auf. Sowohl Östrogene als auch Androgene wirken im Gehirn und in der Urogenitalphysiologie zusammen⁶⁰, und die Wiederherstellung ihres Mangels sollte im Rahmen eines biopsychosozialen Ansatzes, wie er für postmenopausale Frauen empfohlen wird, stark in Betracht gezogen werden⁶¹. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten sich bewusst sein, dass nach der POI-Diagnose ein hohes Maß an Depressionen und Stresswahrnehmung sowie ein geringes Maß an

Selbstwertgefühl und Lebenszufriedenheit vorhanden sind^{62,63}. Darüber hinaus nehmen Frauen mit POI ein geringeres Maß an sozialer Unterstützung wahr⁶⁴ und weisen eine positive Korrelation zwischen funktionellem und geistigem Wohlbefinden auf⁶⁵. Darüber hinaus zeigen Frauen in verschiedenen POI-Gruppen eine Beeinträchtigung der Stimmung, des Körperbildes und des Selbstvertrauens^{43,66}. Unfruchtbarkeit ist der am stärksten beunruhigende Aspekt der POI, gefolgt von anderen Dimensionen des physischen und psychischen Wohlbefindens⁴⁴. In einer anderen Studie berichteten Frauen mit POI über eine schlechtere psychosoziale Funktion mit Beeinträchtigung der Lebensqualität, eine hohe Rate emotionaler Rollenbeschränkung, weniger Vitalität und schlechtere psychische Gesundheit im Vergleich zu Frauen im typischen Alter für Wechseljahre⁶⁷. Das Alter, das Auftreten von Hitzewallungen und/oder nächtlichen Schweißausbrüchen und die Zufriedenheit der Patientinnen haben die psychosoziale Funktionsfähigkeit vorausgesagt. Es gibt neuere Belege dafür, dass eine bilaterale Oophorektomie⁶⁸ und sogar eine Hysterektomie mit Erhalt der Eierstöcke⁶⁹, die vor Beginn der natürlichen Menopause durchgeführt wird, mit einem erhöhten Langzeitrisiko für Depressionen und Angstsymptome verbunden ist, wobei letztere möglicherweise auf ein vorzeitiges Versagen der Eierstöcke mit unzureichender Hormonersatztherapie zurückzuführen ist.

Optimierung der psychosexuellen und psychosozialen Gesundheit

Frauen mit einer POI sollten leichten Zugang zu spezialisierten Beratungsstellen haben, die auf ihre Bedürfnisse eingehen können. Die Basisberatung ist ein Eckpfeiler der Sexualtherapie bei postmenopausalen Frauen⁷⁰ und sollte Frauen mit POI immer angeboten werden, da die Mehrheit von ihnen keine angemessenen Informationen erhält, insbesondere über sexuelle Symptome, die aufgrund des jüngeren Alters sehr belastend sind⁴⁴. Darüber hinaus sind Frauen mit POI emotional unvorbereitet auf die Diagnose, und nach Ansicht vieler Experten und Arbeitsgruppen ist eine strukturierte Intervention wünschenswert, um die Vielzahl der Folgen zu überwinden^{71,72}.

Beratung ist sowohl vor als auch nach sterilisierenden medizinischen und chirurgischen Eingriffen wichtig, insbesondere bei gutartigen oder risikoreduzierenden Indikationen. Ein gutes Beispiel für die Kombination von Elementen der kognitiven Verhaltenstherapie mit sexueller Gesundheitserziehung wurde erfolgreich bei Frauen nach einer risikoreduzierenden Salpingo-Oophorektomie getestet⁷³, und eine solche Intervention sollte bei POI wiederholt werden, um Fähigkeiten zum Umgang mit sexuellen Funktionsstörungen zu erwerben.

Psychosexuelle und psychosoziale Symptome bei POI verdienen mehr Aufmerksamkeit, um die Komplexität der Faktoren zu verstehen, die an der Belastung durch die Erkrankung beteiligt sind, und um langfristig eine maßgeschneiderte Behandlung mit hormonellen und nicht-hormonellen Strategien zu etablieren^{53,74}. Klinisches Urteilsvermögen muss die Wahl der Behandlung leiten mit dem Ziel, wann immer möglich einer Androgeninsuffizienz entgegenzuwirken⁵³, entweder durch die Verschreibung von transdermalem Estradiol in adäquater Dosierung⁷⁵ und/oder durch die Verwendung von transdermalem Testosteron in der für den physiologischen prämenopausalen Bereich typischen Dosierung^{76,77}. Andere pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungen sind identisch mit denen, die bei typischen postmenopausalen Frauen angewendet werden. Kognitive Verhaltens- und Sexualinterventionen sollten auf die spezifischen Bedürfnisse von Frauen mit POI abgestimmt werden⁵³.

Kardiometabolische Gesundheit bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass POI mit einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. Selbst basale FSH-Spiegel > 7 IU/l sind mit nachteiligen Veränderungen der kardiovaskulären Risikomarker assoziiert⁷⁸. Tao et al.⁷⁹ stellten ein 48% höheres Risiko für ischämische Herzerkrankungen beim POI fest, verglichen mit dem Risiko bei Frauen, die während der letzten Menstruation 50 Jahre alt war. Eine Metaanalyse von zehn Beobachtungsstudien (1966-2012) mit 190.588 Frauen mit 9440 Ereignissen hat gezeigt, dass POI ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen und koronare Gefäßkrankheiten ist⁸⁰. Es ist gut dokumentiert, dass unbehandelte Frauen mit POI eine höhere Sterblichkeitsrate haben⁸¹⁻⁸³. Die Shanghai Women's Health Study von 1003 POI-Fällen ergab ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko von 1,29 (95% CI 1,08-1,54)⁸⁴.

In der bisher größten Studie wurden Daten aus 15 Beobachtungsstudien aus fünf Ländern und Regionen von 301.438 Frauen zusammengefasst⁸⁵. Im Vergleich zu Frauen, die im Alter von 50-51 Jahren in die Wechseljahre kamen, war das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall) bei Frauen mit POI (Hazard Ratio [HR] 1,55, 95% CI 1,38-1,73; $p < 0,0001$) mit einer fast linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung höher. Jedes Jahr, mit dem die Menopause früher begann, war mit einem um 3% erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden⁸⁵.

Spontane versus chirurgische vorzeitige Ovarialinsuffizienz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Eine kürzlich durchgeführte Studie zu spontaner und chirurgischer POI bestätigte eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Alter bei Menopause und einem zusammengesetzten primären Outcome-Maß von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Aortenstenose, Mitralinsuffizienz, Vorhofflimmern, ischämischem Schlaganfall, peripherer Arterienerkrankung und venöser Thromboembolie (VTE)⁸⁶. Von den 144.260 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 4904 (3,4%) eine spontane POI und 644 (0,4%) eine chirurgische POI. Der primäre Endpunkt trat bei 292 (6,0%) Frauen mit spontane POI (8,78/1000 Frauenjahre) und 49 (7,6%) Frauen mit chirurgischer POI (11,27/1000 Frauenjahre) auf, verglichen mit 5415 (3,9%) Frauen ohne POI (5,70/1000 Frauenjahre). Beim primären Endergebnis waren spontane und chirurgische POI mit HRs von 1,36 (95% KI 1,19-1,56; $p < 0,001$) bzw. 1,87 (95% KI 1,36-2,58; $p < 0,001$) assoziiert, nach Bereinigung um kardiovaskuläre Risikofaktoren und HT-Anwendung. In zwei Meta-Analysen^{86,87} wurde versucht, den Unterschied in den Risiken zwischen spontaner und chirurgischer POI zu untersuchen. Eine davon konnte keinen signifikanten Unterschied im kardiovaskulären Risiko zwischen diesen Arten von POI nachweisen⁸⁷. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Unterschied nicht bestand, oder möglicherweise darauf, dass Einschränkungen in der Anzahl der untersuchten Fälle und der Methodik zu einem falsch-negativen Ergebnis führten. In einer anderen Metaanalyse hieß es, dass die Zahl der verfügbaren Studien in einigen ihrer Analysen gering war, so dass sie nicht in der Lage waren, den Effekt der Art der Wechseljahre in ihren Ergebnissen zu beurteilen⁸⁸.

Einfluss der Hormontherapie auf die spontane und iatrogene vorzeitige Ovarialinsuffizienz

Hypoöstrogenismus hat Auswirkungen auf vielen relevanten Ebenen, einschließlich auf Lipide, Insulinresistenz, Adipositas, Entzündungen, Bluthochdruck, Vasokonstriktion, endotheliale Dysfunktion, Dysfunktion des autonomen Nervensystems, Stickstoffmonoxidstörungen und beeinträchtigte flussvermittelte Dilatation⁸⁹. Die Vorteile eines frühen Beginns der HT wurden in vielen neueren Studien und Metaanalysen von natürlich und chirurgisch klimakterischen Frauen bestätigt. Die Dosis und Art der Hormone zu Beginn der Therapie scheinen für den Nutzen der koronaren Herzkrankheit entscheidend zu sein⁹⁰. Bei Frauen mit POI haben Metaanalysen gezeigt, dass diejenigen, die die HT

länger, insbesondere länger als 10 Jahre, angewendet haben, im Vergleich zu Frauen, die keine HT anwenden, das geringste Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben^{85,91}. Östrogen senkt den Cholesterinspiegel, erhöht den Gehalt an High-Density-Lipoprotein und Apolipoprotein A1, senkt den Gehalt an Low-Density-Lipoproteinen (LDL) Cholesterin und Triglyceriden und reguliert den Apolipoprotein-B100-Rezeptor hoch. Unter dem Einfluss von Östrogen werden kleine dichte LDL-Partikel, die anfällig für oxidative Schäden sind, durch einen Fängermechanismus ausgeschieden und in den Subendothelraum eingebettet. Die orale HT, insbesondere mit Drospirenon als Gestagenverbindung, und die transdermale HT reduzieren die Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzyms und senken so den Blutdruck⁹². Die Östrogentherapie hat auch antioxidative Wirkungen, indem sie die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase und die Produktion von Stickstoffmonoxid erhöht, Endothelin 1 reduziert und den Blutdruck, die Thrombozytenfunktion, die Proliferation der vaskulären glatten Muskulatur und die Expression von Adhäsionsmolekülen reguliert. Eine Therapie mit 17 β -Östradiol könnte antiarrhythmische Wirkungen durch Hemmung von Kalkablagerungen ausüben⁹³.

In einer Studie zur Endothelfunktion⁹⁴ wurden 18 Frauen mit POI vor und nach einer 6-monatigen HT untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe von 20 prämenopausalen, regelmäßig menstruierenden Frauen verglichen. Die flussvermittelte Dilatation der Arteria brachialis war bei Frauen mit POI zu Beginn der Studie signifikant geringer als bei den Kontrollen. Die sechsmonatige HT in der POI-Gruppe führte dazu, dass die Flow-vermittelte Dilatation wieder auf das Niveau der Kontrollgruppe zurückkehrte. In einer anderen Studie an jungen hypogonadalen Frauen führte die Erhöhung der oralen Estradiol-Dosis (1, 2 und 4 mg) zu einer Verringerung der Intima-Media-Dicke⁹⁵.

Die kardiovaskulären Ergebnisse scheinen je nach Art des verwendeten Östrogens zu variieren. Frauen mit POI wurden randomisiert entweder zu transdermalestem Estradiol mit vaginalem oder oralem Progesteron oder zu einem 30 μ g Ethinylestradiol kombinierten oralen Kontrazeptivum (COC). Der mittlere systolische (Differenz zwischen den Gruppen 7,3 mmHg, 95% CI 2,5-12,00 mmHg) und diastolische (7,4 mmHg, 95% CI 2,5-12,00 mmHg) Blutdruck, Plasma-Angiotensin II und Serumkreatinin waren am Ende der 12-monatigen Behandlung in der HT-Gruppe signifikant niedriger als in der COC-Gruppe⁹⁶.

Obwohl einige Studien gezeigt haben, dass die HT bei Frauen mit einer POI, insbesondere wenn sie länger als 10 Jahre angewendet wird, mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden ist, wurde dies nicht in allen Studien beobachtet⁸⁶⁻⁸⁸. Es ist schwierig, den Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risiko bei POI und der HT in

Kohortenstudien vollständig zu beurteilen, da nicht immer genaue Daten über den Zeitpunkt des Beginns, die Dosierung, die Art und die Dauer der Anwendung der HT verfügbar sind. Eine prospektive, randomisierte Langzeitstudie wäre ideal, aber in Ermangelung einer solchen Studie sollten qualitativ hochwertige prospektiv erhobene Daten aus einem globalen Register nützliche Informationen liefern^{71,72}.

Metabolische Veränderungen

Estradiol reguliert viele der Schlüsselenzyme, die an der mitochondrialen Bioenergetik beteiligt sind, einschließlich der Glukose-Transporter, die für die Regulierung der Glukoseaufnahme in den Zellen erforderlich sind. Der Hypoöstrogenismus induziert zentripetale Adipositas, Fettgewebeentzündung, Fettleber und Veränderungen der Glukoseaufnahme aus dem Kreislauf, ohne Veränderungen der "de novo"-Synthese freier Fettsäuren. Kuylaksizoglu et al. bestätigten eine Insulinresistenz bei POI-Patienten mit Hypoöstrogenismus⁹⁷. Östrogen hat positive Auswirkungen auf den Metabolismus von Glukose und Insulin und verbessert so die Insulinsensitivität⁹¹. Während Stressoren Insulin und Cortisol erhöhen⁹⁸, hat Metformin auch potentiell günstige Auswirkungen auf Stoffwechselfparameter wie Insulinresistenz, Glukoneogenese und Immunfunktion⁹⁹⁻¹⁰¹. In einer unverblindeten, randomisierten Studie an 17 Frauen mit Turner-Syndrom¹⁰², in der die Probanden 6 Monate lang entweder mit konjugierten Pferdeöstrogenen 0,625 mg oder 30 µg Ethinylestradiol mit Gestagen behandelt wurden, wurde festgestellt, dass beide wirksam zur Korrektur der Hyperinsulinämie beitragen.

Knochengesundheit bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Osteoporose ist ein Hauptsorge für Frauen mit POI^{43,44}, wobei die geschätzte Prävalenzrate je nach verwendeter Definition (Knochendichte oder Fraktur) und Ursache der POI^{2,103-105} zwischen 8% und 27% liegt. Frauen mit POI haben signifikant niedrigere KNOCHENDICHTE^{105,106} und ein erhöhtes Osteoporoserisiko im Vergleich zu Frauen im üblichen Alter in den Wechseljahren (Odds Ratio 2,54; 95% CI 1,63-3,96)¹², insbesondere bei Frauen unter 70 Jahren^{12,105}. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen für eine geringe Knochenmasse gehören: unzureichender Spitzenaufbau der Knochenmasse; erhöhte Knochenresorption in Verbindung mit Östrogenmangel; das Vorhandensein von Komorbiditäten, die das Osteoporoserisiko erhöhen; und potenzielle Defekte, die spezifisch für die Ursache des POI sind¹⁰⁷.

Die identifizierten Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte umfassen sowohl allgemein anerkannte als auch ursachenspezifische Faktoren und umfassen bei Frauen mit spontaner POI und normalem Karyotyp: Alter < 20 Jahre bei Beginn der unregelmäßigen Menstruation, > 1 Jahr Verzögerung der Diagnose, niedrige Vitamin-D-Konzentrationen im Serum, niedriger Kalziumgehalt in der Nahrung, Nichteinhaltung der HT und Bewegungsmangel^{103,106}. Frauen mit Turner-Syndrom können zusätzliche Ursachen für den Knochenverlust haben, darunter genetisch bedingte skelettale Fragilität, ein erhöhtes Risiko für Zöliakie und ein erhöhtes Risiko für Stürze infolge von Hörverlust und visuell-räumlichen Anomalien¹⁰⁷. Zöliakie ist auch mit autoimmuner POI assoziiert. Wichtig ist, dass Instrumente zur Beurteilung des Frakturrisikos, wie z.B. FRAX, für Frauen unter 40 Jahren nicht validiert sind.

Das Management der Knochengesundheit bei POI lässt sich wie folgt zusammenfassen: Beurteilung der Knochengesundheit einschließlich klinischer Risikofaktoren, Biochemie und Bildgebung (DXA); unverzügliche Einleitung einer HT (sofern nicht kontraindiziert); angemessene Lebensstil-Interventionen; Aufklärung und laufende Überwachung (Abbildung 1). Mehrere Faktoren, darunter Wissenslücken bei Verbrauchern und Klinikern, suboptimales Screening, Verwirrung hinsichtlich der Definition von Osteoporose bei jungen Erwachsenen sowie verzögerter Beginn und Nichteinhaltung der Therapie, tragen jedoch zu einem suboptimalen Management der Knochengesundheit bei Frauen mit POI bei^{97,108-112}. Frauen mit POI zeigen Osteoporose-Wissenslücken, die das Screening-Verhalten und die Kalziumaufnahme negativ beeinflussen¹¹⁰.

An der Versorgung von Frauen mit POI ist eine Vielzahl von Klinikern, darunter Allgemeinmediziner, Gynäkologen und Endokrinologen, beteiligt, die über unterschiedliche Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Knochengesundheit verfügen^{111,112}.

Die Diagnose einer niedrigen Knochendichte und Osteoporose bei Frauen unter 40 Jahren ist eine Herausforderung, da der von DXA abgeleitete Knochendichte-T-Score zur Diagnose von Osteoporose in der Regel erst verwendet werden kann, wenn die maximale Knochenmasse erreicht ist¹¹³. Zudem kann die Knochendichte bei Personen mit kurzer Statur, wie z.B. Frauen mit Turner-Syndrom, unterschätzt werden¹⁰⁷. Neue Modalitäten, wie z.B. die Messung des trabekulären Knochenscores, können dieses Problem jedoch überwinden¹¹⁴. Die Positionserklärung der International Society for Clinical Densitometry von 2019 empfiehlt die Verwendung von Z-Scores < -2 zur Definition niedriger Knochenmasse bei Frauen vor der Menopause; dies bezieht sich jedoch nicht speziell auf Frauen mit POI¹¹⁵.

In einem Bericht der International Osteoporosis Foundation über Osteoporose bei jungen Erwachsenen wird vorgeschlagen, einen Z-Score < -2 (der sich auf die Knochendichte bezieht, die zwei Standardabweichungen unter dem altersangepassten Mittelwert liegt) zu verwenden, um eine geringe Knochenmasse bei jungen Erwachsenen zu definieren, die noch nicht die maximale Knochenmasse erreicht haben. Der Begriff Osteopenie sollte vermieden werden. Es wurde jedoch vorgeschlagen, die Verwendung des T-Score $< -2,5$ (wobei die Knochendichte um 2,5 Standardabweichungen unter dem altersangepassten Mittelwert der Knochenmasse junger Erwachsener liegt) beizubehalten, um Osteoporose bei jungen Erwachsenen zu diagnostizieren, die an chronischen Störungen leiden, von denen bekannt ist, dass sie den Knochenstoffwechsel beeinflussen, einschließlich des Hypogonadismus, und damit den POI zu erfassen und sich damit der Definition der Weltgesundheitsorganisation für Osteoporose anzugleichen¹¹³. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Vorliegen von Fragilitätsfrakturen, insbesondere Wirbelbrüchen, und/oder einem T-Score $< -2,5$ (es sei denn, sie wächst noch) bei einem Jugendlichen/einer Frau mit POI eine Diagnose von Osteoporose darstellt.

Eine systematische Bewertung der klinischen Leitlinien für das Management der Knochengesundheit bei Frauen mit POI ergab eine unterschiedliche Qualität und einen Mangel an qualitativ hochwertigen Nachweisen für das Management¹¹⁶. Alle Leitlinien stimmten darin überein, dass die HT mindestens bis zum Alter der üblichen Menopause eingeleitet und fortgesetzt werden sollte, doch gab es Unterschiede in Bezug auf Screening und Überwachung, wobei kein Konsens über die optimale HT bestand. Obwohl durch kleine Stichprobengrößen, heterogene Populationen und methodische Variation begrenzt, zeigen systematische Übersichten von Studien mit Frauen unterschiedlicher POI-Ätiologie, dass die HT die Knochendichte beibehält oder erhöht, während Knochenverlust bei Frauen, die Placebo erhalten, beobachtet wird^{117,118}. Allerdings beeinflusst die Ätiologie der POI oder die Art der HT die Reaktion auf die Knochenmineraldichte. Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit "physiologischeren" Dosen von 100-150 µg transdermal oder 2 mg oralem Estradiol für die Knochendichte- Zuwachs an der Wirbelsäule und die Reaktion auf Knochenumsatzmarker besser sein kann als 30 µg Ethinylestradiol^{119,120}. Knochendichte-Studien wurden bisher nicht an Frauen mit POI durchgeführt, die Estradiol enthaltende orale Antibabypillen einnahmen. In einer RCT mit 20 Frauen mit Turner-Syndrom, die 4 mg gegenüber 2 mg oralem Estradiol erhielten, wurde kein Unterschied in der Knochendichte-Zunahme über 5 Jahre beobachtet, obwohl die fettfreie Körpermasse mit der höheren Dosis zunahm¹²¹. Bei der

Nachbeobachtung nach 1 Jahr berichtete eine Studie mit 60 Frauen mit POI nach Stammzelltransplantation¹²² über eine signifikante Abnahme der Knochendichte mit Kalzium/Vitamin D-Supplementierung allein, keine signifikante Veränderung der Knochendichte mit 2 mg oralem Estradiol, aber signifikante Zunahmen der Knochendichte mit 35 mg wöchentlichem oralem Risedronat oder drei Infusionen von Zoledronat. Hinsichtlich der Supplementation einer Testosterontherapie wurden gemischte Ergebnisse erzielt. Positive Knochendichte-Effekte wurden in einer Pilotstudie mit 14 Frauen mit Turner-Syndrom beobachtet, die mit 1,5 mg Methyltestosteron behandelt wurden¹²³, während in einer RCT-Studie mit 145 Frauen mit idiopathischem POI kein Nutzen bei Zugabe von transdermalem Testosteron beobachtet wurde¹²⁴.

Das Management von Frauen mit POI, bei denen eine HT kontraindiziert ist, wie z.B. Frauen mit Brustkrebs, erfordert die Überweisung von Spezialisten, um alternative anti-resorptive Therapien, Bisphosphonate oder Denosumab in Erwägung zu ziehen⁵.

Eine wiederholte Beurteilung der Knochendichte innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der HT wird vorgeschlagen⁵, obwohl es keine Belege für die beste Methode und Häufigkeit der Überwachung gibt. Die Erhöhungen der Serum-Knochenumsatzmarker und das Ansprechen auf die Behandlung variieren zwischen den Studien^{119,124,125} und es sind weitere Untersuchungen erforderlich, bevor eine routinemäßige Anwendung empfohlen werden kann.

Kognitive Gesundheit bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Frauen mit einem langfristigen hypoöstrogenen Zustand aufgrund einer POI haben ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigung, sowie für Schlaganfälle und an Parkinson zu erkranken; die meisten Daten in diesem Zusammenhang stammen jedoch aus der chirurgischen POI-Population¹²⁶⁻¹²⁹. Eine geeignete HT, die in einem frühen Stadium verabreicht wird, scheint den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

Der Zusammenhang zwischen einem langfristigen hypoöstrogenen Zustand und kognitiver Beeinträchtigung/Demenz wurde von Rocca et al.¹²⁶ unter Verwendung von Daten aus der „Mayo Clinic Study of oophorectomy and aging“ berichtet. In einer Studie mit 813 Frauen mit einseitiger Oophorektomie, 676 Frauen mit beidseitiger Oophorektomie und 1472 Kontrollen, stellten sie fest, dass Frauen, die sich vor dem Alter der Wechseljahre einer Operation unterzogen, im Vergleich zu den Kontrollen ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen oder Demenz hatten (HR 1,46; 95% CI 1,13-1,90), mit einem erhöhten Risiko für ein jüngeres Alter bei der Oophorektomie ($p < 0,0001$).

Rocca et al.¹²⁷ berichteten auch über ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall in einer Überprüfung von drei Beobachtungsstudien bei Frauen, die eine bilaterale Oophorektomie hatten, im Vergleich zu Frauen, die ihre Eierstöcke vor dem Alter von 50 Jahren behalten hatten. In einer der Studien schien ein Östrogensatz das Risiko zu senken. Daten aus zwei Längsschnittstudien zur Bewertung des kognitiven Verfalls (Religious Orders Study und Rush Memory and Aging Project) bestätigten, dass das Alter bei der chirurgischen Menopause mit kognitivem Verfall und Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit assoziiert war¹²⁹. Ein früheres Alter war bei der chirurgischen Menopause mit einem schnelleren Rückgang der globalen Kognition ($p = 0,0007$) einschließlich des spezifischen episodischen Gedächtnisses ($p = 0,0003$) und des semantischen Gedächtnisses ($p = 0,002$) assoziiert. Ein früheres Alter in den Wechseljahren war auch mit einer erhöhten Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit ($p = 0,038$), insbesondere mit neuritischen Plaques ($p = 0,013$), assoziiert. Der Einsatz der HT über mindestens 10 Jahre war mit einer Verringerung des kognitiven Rückgangs verbunden, solange sie innerhalb eines perimenopausalen Fensters von 5 Jahren verabreicht wurde.

Reproduktive Gesundheit bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Die unfreiwillige Kinderlosigkeit ist eine der wichtigsten Folgen für Frauen, bei denen ein POI diagnostiziert wurde. Sie kann nicht nur ihr psychisches Wohlbefinden beeinträchtigen, sondern weltweit auch den Status einer Frau in ihrer Gemeinschaft und ihre wirtschaftliche Stabilität beeinträchtigen⁵. Abgesehen von Frauen mit Gonadotropinrezeptor-Mutationen wird die Unfruchtbarkeit der POI durch eine kritisch niedrige Anzahl von Eizellen in den Eierstöcken verursacht, so dass die Follikelentwicklung trotz hoher Gonadotropinspiegel zum Stillstand der Ovulation führt. Allerdings lässt sich bei etwa 25% eine Ovarialaktivität nachweisen, und bei bis zu 5% der Frauen mit POI kann es zu einer natürlichen Schwangerschaft kommen¹³⁰. Die meisten dieser Schwangerschaften finden innerhalb eines Jahres nach der Diagnose statt, können aber viele Jahre später auftreten¹³¹, und der Nachweis von Ovarialaktivität zum Zeitpunkt der Diagnose ist ein positiver Prädiktionsfaktor¹³².

Behandlungen

Es gibt keine nachgewiesenen Behandlungen zur Erhöhung der Rate autologer Eizellschwangerschaften, wie zwei systematische Übersichtsarbeiten zeigen, die im Abstand von 20 Jahren veröffentlicht wurden^{132,133}. Es gab nur drei RCTs mit therapeutischen Interventionen, und alle waren klein. Zwei erprobte Östrogenbehandlungen, die den

endogenen FSH-Spiegel senken, könnten es FSH-Rezeptoren, die durch chronisch hohe FSH-Exposition desensibilisiert wurden, ermöglichen, auf eine Veränderung des FSH-Spiegels zu reagieren. In der ältesten Studie wurden 37 Frauen mit POI randomisiert, die in einer Cross-over-Studie mit Ovulation als Endpunkt 6 Wochen lang 2 mg orales Estradiol oder keine Behandlung erhielten. Es gab keine Wirkung von Estradiol, obwohl 46% mindestens einmal während des Studienzeitraums ovulierten und es zwei Schwangerschaften gab¹³⁴. Bei den beiden anderen Studien handelte es sich um Zusatzbehandlungen zur Gonadotropin-Stimulation. In einer Studie wurden 50 Frauen mit POI randomisiert, um 14 Tage vor der Gonadotropin-Stimulation Ethinylestradiol zu erhalten¹³⁵. In der anderen Studie wurden 58 Frauen mit POI randomisiert, um während einer GnRH-analogen ovariellen Suppression vor der Gonadotropin-Stimulation täglich 6 mg Dexamethason oder ein Placebo über 28 Tage zu erhalten¹³⁶. Obwohl es vier Schwangerschaften in der Ethinylestradiol-Studie und zwei in der Dexamethason-Studie gab und alle Schwangerschaften in den Interventionsarmen lagen, waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Allerdings wurde in keiner der beiden Studien eine Schwangerschaft als Hauptergebnis angegeben, und es gab einen statistisch signifikanten Unterschied in den Ovulationsraten in den Interventionsarmen.

Dehydroepiandrosteron

Ein systematisches Cochrane-Review kam zu dem Schluss, dass Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Derivat Testosteron die Lebendgeburtenraten bei Patienten, die sich einer assistierten Reproduktionsmaßnahme unterziehen, verbessern können. Nach Ausschluss von Studien mit einem hohen Risiko einer Verzerrung, wurde der offensichtliche Nutzen nicht mehr gesehen¹³⁷. Die Wirkung von Androgenen wird als Verstärkung der Follikelentwicklung im präantralen Stadium und als Reaktion auf Gonadotropine postuliert. Vor diesem Hintergrund wurden 38 Frauen mit POI für eine Beobachtungsstudie über eine 12-monatige DHEA-Supplementierung (25 mg dreimal täglich) rekrutiert, um genügend Zeit zu haben, damit ein Effekt auf die Follikelrekrutierung sichtbar wird. Einunddreißig Frauen schlossen die Studie ab, und es gab keine Auswirkungen auf Marker der Ovarialreserve oder des Menstruationsmusters¹³⁸.

Kritik

Die mit POI verbundene Hintergrund-Schwangerschaftsrate sowie die geringe Anzahl von Rekrutierungen für alle bisher veröffentlichten Studien bedeutet, dass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen, insbesondere die invasiveren Behandlungen.

Reproduktionsmedizinerinnen und Reproduktionsmediziner werden von dem Wunsch geleitet, Frauen mit POI bei der Erfüllung ihres Kinderwunsches zu helfen, und es kann schwierig sein, ein Gleichgewicht zwischen Grenzziehungen und falschen Erwartungen zu finden. Diese Fragen wurden in einem kürzlich veröffentlichten Leitartikel untersucht, obwohl es sich bei der zur Diskussion stehenden Intervention um eine endometriale Kratzbehandlung handelte¹³⁹. Dies wurde zu einer beliebten Erfindung zur Verbesserung der Implantationsraten, die auf ermutigenden Ergebnissen kleiner Studien basierte, erwies sich jedoch als unwirksam, als sie einer großen multizentrischen RCT unterzogen wurde.

Eizellspende und Einfrieren

Die Eizellspende ist eine etablierte Fertilitätsbehandlung für Frauen mit POI, und die Zahl der Therapiezyklen nimmt zu. Es handelt sich, verständlicher Weise, um eine ganz andere Behandlung als die mit autologen Eizellen und ist nicht für alle eine akzeptable/attraktive Option. Darüber hinaus kann der Zugang zu geeigneten Spenderinnen durch Verfügbarkeit, Kosten oder lokale Rekrutierungsbeschränkungen eingeschränkt sein.

Das Einfrieren von Eizellen zum Erhalt der Fruchtbarkeit ist keine Option für eine Frau mit POI. Es hat jedoch viele erfolgreiche Schwangerschaften bei Frauen mit POI gegeben, die Eizellen oder Embryonen vor dem Verlust ihrer Fruchtbarkeit aufbewahrt haben, in der Regel aufgrund iatrogener sterilisierender Behandlung(en). Wenn es möglich wäre, einen drohenden POI unter anderen Umständen zu erkennen, könnte dies für mehr Frauen eine Option werden. Die In-vitro-Maturation nach Aspiration von Eizellen aus kleinen Antralfollikeln kann manchmal eine Option sein. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, die Ätiologie und den Verlauf dieser belastenden Erkrankung zu verstehen.

Fortschritte in der Forschung zur reproduktiven Gesundheit bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Das Interesse am Potenzial der Stammzelltherapie ist groß. Vier Schwangerschaften wurden nach Knochenmark- oder peripherer Blutstammzelltransplantation berichtet¹⁴⁰, und es gibt mehrere Maus- und Rattenmodelle, die eine Wiederaufnahme der Ovarialfunktion nach mesenchymaler Stammzelltransfusion gezeigt haben¹⁴¹. plättchenreiches Plasma wurde zur in vitro-Reifung primordialer und primärer Follikel verwendet¹⁴², und es gibt einen Fallbericht über eine Lebendgeburt (von Zwillingen) nach einmaliger intraovarieller Injektion von plättchenreichem Plasma in Kombination mit Gonadotropin und gefolgt von zwei Zyklen ovarieller Stimulation durch intravaginale Injektion¹⁴³.

Die Aktivierung der primordialen Follikel wurde auch als neue Behandlung der POI vorgeschlagen. An der Schlüsselstudie nahmen 37 Frauen teil, von denen bei 20 von ihnen noch ruhende Follikel histologisch identifiziert wurden. Ihre entnommenen Eierstöcke wurden mit einem Phosphatase- und Tensin-Antagonisten behandelt und dann in die Nähe der Eileiter transplantiert. Neun von 20 Frauen erfuhren Follikelwachstum, und es folgten drei Schwangerschaften mit zwei Lebendgeburten¹⁴⁴. Die Sicherheit und Reproduzierbarkeit dieser Technik erfordert eine Bestätigung¹⁴⁵.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe (OTC) wird weltweit immer häufiger eingesetzt, um die negativen Auswirkungen gonadotoxischer Krebstherapien und damit den mit iatrogener POI verbundenen Fertilitätsverlust zu mildern. Nach ersten Fallberichten in den 1990er Jahren und der ersten erfolgreichen Lebendgeburt nach einer Transplantation im Jahr 2004 wird sie heute weltweit eingesetzt, obwohl die Zahl der geborenen Babys nach wie vor begrenzt ist und derzeit bei etwa 200 liegt^{146,147}. Die genaue Zahl ist in Ermangelung eines internationalen Registers schwer zu ermitteln, nimmt aber mit Sicherheit ständig zu. Die genaue Berechnung einer Erfolgsrate ist ebenso schwierig, aber größere Zentren berichten von Lebendgeburtenraten in der Größenordnung von 25-30%, wobei ein Rückgang der Erfolgsrate auf niedrige Raten bei Frauen erwartet wird, wenn Eierstockgewebe in den späten Dreißigern und darüber hinaus gelagert wird.

Während diese Methode am häufigsten bei Mädchen und jungen Frauen angewendet wird, die sich einer gonadotoxischen Krebstherapie unterziehen müssen, hat sie eine breitere Anwendung bei Personen mit einem POI-Risiko. Die Anwendung beim Turner-Syndrom wird bereits seit einigen Jahren erwogen und berichtet, obwohl es keine Berichte über eine erfolgreiche Transplantation von Gewebe bei Schwangerschaft oder Lebendgeburt gibt. Ein kürzlich veröffentlichter Bericht hebt hervor, dass dies wahrscheinlich nur auf Frauen mit X-Chromosomen-Mosaik anwendbar ist, und selbst dann ist die Vorhersage einer günstigen Ovarialhistologie schwierig¹⁴⁸. Bei einigen jungen Frauen kann es eine ziemlich normale Population gesunder Follikel geben, während andere sehr wenige Follikel oder einen hohen Anteil deutlich abnormaler Follikel aufweisen können, wobei diese Unterschiede weder endokrinologisch noch per Ultraschall nachweisbar sind. Eine sorgfältige individuelle Beurteilung ist daher unerlässlich, einschließlich der Berücksichtigung des Gesundheitszustands der Patientin im Hinblick auf ihre Fähigkeit, eine Schwangerschaft

erfolgreich durchzuführen, da dies bei Frauen mit Turner-Syndrom ein großes Risiko darstellt.

Künftige Forschungsarbeiten werden die Indikationen zweifellos weiter ausdehnen, z.B. können Frauen mit einer genetischen Veranlagung für POI wie Mutationen im FOXL2-Gen, das mit Blepharophimose, Ptosis und einem Epikanthus-Inversus-Syndrom assoziiert ist, geeignete Kandidaten sein. Zwar stellt sich bei diesen Frauen nicht die Frage der Kontamination des Gewebes mit bösartigen Zellen, wie dies z.B. bei Leukämie der Fall ist, aber es bleibt die Frage, ob diese Bedingungen, bei denen die Pathologie im Eierstock liegt, eine geeignete Indikation für eine erfolgreiche Anwendung dieses Ansatzes sind.

Weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet werden davon abhängen, ob OTC weiterhin als experimenteller Ansatz zur Fertilitätserhaltung angesehen wird oder nicht. Wichtig ist, dass die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin kürzlich zu dem Schluss gekommen ist, dass OTC als "ein etabliertes medizinisches Verfahren mit begrenzter Wirksamkeit, das sorgfältig ausgewählten Patientinnen angeboten werden sollte" angesehen werden sollte¹⁴⁹. Es ist wichtig anzuerkennen, dass die Daten bezüglich präpubertärer Mädchen äußerst begrenzt sind, da es in der Weltliteratur nur zwei Fallberichte über erfolgreiche Schwangerschaften bei Patienten gibt, bei denen Gewebe vor oder in den frühen Stadien der Pubertät entnommen wurde. Bei diesen beiden Patientinnen handelte es sich eher um hämatologische als um bösartige Erkrankungen. Nichtsdestotrotz stellt diese Änderung des Status des Verfahrens einen wichtigen Fortschritt dar, der einen breiteren Einsatz des Verfahrens dort ermöglicht, wo die Notwendigkeit der Patientenfinanzierung bisher eine wesentliche Einschränkung darstellte.

OTC wurde in erster Linie für den Erhalt der Fruchtbarkeit und nicht für einen endokrinen Nutzen entwickelt. Ein klarer Vorteil dieses Ansatzes zur Fertilitätserhaltung gegenüber der Oozyten-Vitrifikation besteht jedoch darin, dass der Ersatz von Ovarialgewebe zu einer Normalisierung des endokrinen Profils führt, wenn auch für eine begrenzte und variable Dauer. Sein potenzieller Einsatz speziell für den hormonellen Nutzen wurde diskutiert, aber es gibt keine objektiven Daten über einen endokrinen Nutzen, z.B. über die Knochendichte nach ovariellen Gewebeersatz. Gegenwärtig scheint es angemessen, dass die chirurgische Entnahme von Ovargewebe nur dann durchgeführt werden sollte, wenn die primäre Indikation die Wiederherstellung der Fertilität ist, und dass der Ersatz zum endokrinen Nutzen nur dann durchgeführt werden sollte, wenn die Fertilität für diese Patientin nicht mehr relevant ist. Wichtig ist, dass das Verfahren eine Laparoskopie zur Entfernung des Gewebes und eine weitere Operation zum Ersatz des Gewebes erfordert, und dies ist nicht ohne Risiko. Die

chirurgischen Eingriffe und die angemessene Lagerung erfordern spezifische Fachkenntnisse und sollten daher nur von Zentren mit dieser Labor- und klinischen Expertise angeboten werden.

Oogonale Stammzellen

Einer der Hauptunterschiede zwischen dem männlichen und dem weiblichen Fortpflanzungssystem besteht darin, dass beim Mann die Gametogenese während des gesamten Erwachsenenlebens mit geringer Verminderung fort dauert, während die weibliche Fortpflanzung durch ihre endliche Dauer und in der Tat durch die deutliche Verminderung der Gametenqualität in den späteren Fortpflanzungsjahren gekennzeichnet ist. Die biologische Grundlage dafür ist das Vorhandensein von spermatogonalen Stammzellen im Hoden, die sich ungleichmäßig teilen, um Tochtterspermatogonien zu bilden, aber unter Beibehaltung der wichtigsten Stammzellmerkmale in einem Produkt dieser Teilung. Im Gegensatz dazu versteht man bei der Frau, dass alle Eizellen während des fetalen Lebens nach einer Meiosewelle im späten ersten und frühen zweiten Trimester der Schwangerschaft gebildet werden. Alle Oogonien innerhalb des Ovars treten so in die Meiose ein, mit anschließendem Stillstand in der Prophase der Meiose I, mit gleichzeitiger Bildung des Pools von Primordialfollikeln, der die ovarielle Reserve bildet.

Die Existenz eines Keimbahn-Stammzellpools im Eierstock würde enorme Möglichkeiten für die Prävention und Behandlung von POI bieten. Die mögliche Existenz solcher Zellen im postnatalen Eierstock von Säugetieren wurde in zwei Publikationen vorgeschlagen, die 2004¹⁵⁰ und 2012 veröffentlicht wurden¹⁵¹ und die enorme Kontroversen auslösten¹⁵². In der Folgezeit haben jedoch eine Reihe von Forschungsgruppen weitere Beweise dafür erbracht, dass solche Zellen, die oft als "oogonale Stammzellen" (OSCs) bezeichnet werden, tatsächlich identifiziert und aus dem postnatalen Eierstock von Säugetieren bei einer Reihe von Spezies, einschließlich des Menschen, isoliert werden können^{153,154}.

Die meisten Studien über ihre funktionelle Kapazität wurden an der Maus durchgeführt, wobei es im Wesentlichen nur minimale Hinweise auf ihr Entwicklungspotenzial bei größeren Spezies gibt. Bei Nagetieren haben Daten gezeigt, dass sie nach Isolierung und Ausdehnung wieder in die Eierstöcke von Tieren injiziert werden können, bei denen der Follikelpool durch Chemotherapie abgetragen wurde, mit dem Nachweis der Wiederherstellung der Fruchtbarkeit und der Produktion gesunder Nachkommen, die durch Zellmarkierungstechnologien identifiziert wurden¹⁵⁵. Beim Menschen wurden viel mehr vorläufige Daten gewonnen, mit einigen Hinweisen auf Subpopulationen, die auf

verschiedene Reifungsstadien hindeuten können¹⁵⁶, aber es gibt keine Hinweise darauf, dass diese Zellen zur normalen Reproduktion beitragen oder sogar aktiviert werden können, um den Follikelpool zu regenerieren.

Bei Mäusen wurde vermutet, dass OSCs tatsächlich zum normalen Follikelpool beitragen können, aber diese Fähigkeit mit zunehmendem Alter abnimmt¹⁵⁷. Zwar können die Zellen aus alternden Eierstöcken von Mäusen isoliert werden, doch scheinen sie nicht mehr in der Lage zu sein, Follikel zu bilden. Interessanterweise nahm in anderen Experimenten, die sich auf die Erschöpfung des Follikelpools durch Chemotherapie bezogen, die Fähigkeit der OSCs, neue Follikel zu bilden, mit der Zeit seit der Verabreichung der Chemotherapie ab¹⁵⁸, wobei beide Indizien darauf hindeuten, dass es möglicherweise nicht Veränderungen in den OSCs, sondern in ihrer Mikroumgebung innerhalb des Ovars sind, die ihr endogenes Entwicklungspotenzial beeinträchtigen. Es muss jedoch betont werden, dass diese Versuchsmodelle weit von einer Bestätigung in der menschlichen und klinischen Anwendung entfernt sind, ähnlich wie andere Ansätze zur künstlichen Gametengenerierung¹⁵⁹.

Praktische Behandlung von Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Allgemein

POI hat eine multisystemische Wirkung mit tiefgreifenden physischen und emotionalen Auswirkungen; daher sollte ihre Verwaltung durch multidisziplinäre Teams oder in multiprofessioneller Zusammenarbeit erfolgen. Gesundheitspersonal aus den Bereichen Menopause, Fruchtbarkeit und Psychologie sollte zur Verfügung stehen, idealerweise in einem One-Stop-Service. Es sollte eine enge Verbindung zu Endokrinologen, Jugendgynäkologen, Onkologen, Hämatologen, Apothekern, Ernährungswissenschaftlern und Patientenvertretern bestehen, z.B. dem Daisy Network (<https://www.daisynetwork.org>). Das anfängliche Management der POI sollte idealerweise in spezialisierten Zentren erfolgen; das weitere Management hängt von der lokal verfügbaren Expertise ab. Wenn diese nicht vorhanden ist, sollte die langfristige Nachsorge in dem spezialisierten Zentrum verbleiben, zumindest bis zum Durchschnittsalter der Wechseljahre.

Angesichts der Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden ist es besonders wichtig, dass Frauen, bei denen ein POI diagnostiziert wurde, geraten wird, auf eine ausgewogene Ernährung mit ausreichender Bewegung zu achten, einen gesunden Gewichtsbereich einzuhalten und gleichzeitig das Rauchen zu vermeiden und den Alkoholkonsum zu minimieren. Obwohl eine routinemäßige Supplementierung mit Kalzium nicht erforderlich ist, es sei denn, es besteht ein nachgewiesener Mangel, kann eine

Supplementierung mit 800-1000 IE/Tag Vitamin D3 zusätzlich zu kalzium- und vitamin D-reichen Nahrungsmitteln empfohlen werden. Diese Ansätze, kombiniert mit einer adäquaten HT, sollten das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose reduzieren, obwohl spezifische klinische Studienbelege fehlen.

Hormontherapie

Die Bedeutung der HT bei POI ist multifaktoriell. Erstens erleichtert sie die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale (einschließlich des Uteruswachstums) bei präpubertären Mädchen mit primärer Amenorrhoe. Zweitens lindert sie wirksam typische vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche sowie urogenitale Probleme aufgrund von vulvovaginaler Atrophie und Blasenatrophie, z.B. vaginale Trockenheit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, sensorische Dringlichkeit und wiederkehrende Harnwegsinfektionen. Drittens kann sie sich positiv auf andere Symptome auswirken, die die Lebensqualität beeinträchtigen, z.B. Stimmungs-/Kognitivitätsprobleme, Energielevel und Muskel- und Skelettschmerzen. Viertens wird durch die HT ein günstiges hormonelles Umfeld geschaffen, das die Rückgabe Embryonen begünstigt und die Chancen auf eine natürliche Schwangerschaft erhöhen könnte. Schließlich wird die HT die langfristigen Risiken von POI wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose minimieren¹⁶⁰.

Prinzipien der Hormontherapie bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Wenn wir davon ausgehen, dass durch die möglichst genaue Wiederherstellung des physiologischen hormonellen Umfelds die optimalsten Ergebnisse bei POI erzielt werden (Maximierung des Nutzens und Minimierung der Nebenwirkungen/Risiken), sollten die Prinzipien der HT wie folgt aussehen:

- (1) Die ersetzten Hormone sollten mit den fehlenden Hormonen identisch sein.
- (2) Nicht-orale Estrogenverabreichungswege bieten Vorteile hinsichtlich der Vermeidung des hepatischen First-Pass-Stoffwechsels und damit der Minimierung der prothrombotischen Wirkung des oralen Estrogens.
- (3) Die verwendeten Östrogendosen sollten generell höher sein als in der natürlichen Menopause.

Hormontherapie bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz: ein pragmatischer Ansatz

In der Praxis variiert die Behandlung der POI mit HT aus folgenden Gründen von Einheit zu Einheit und von Land zu Land erheblich:

- (1) Es gibt nur wenige RCT-Daten, die die Vorteile spezifischer Behandlungsschemata bei POI in Bezug auf Symptome und Lebensqualität bestätigen.
- (2) Es gibt immer noch Kontroversen über die adäquate Dosis von Progesteron zum Schutz der Gebärmutter Schleimhaut bei den höheren Dosen von Östrogen, die bei POI eingesetzt werden.
- (3) Die Verfügbarkeit und die Kosten der Hormontypen sind von Land zu Land (und sogar innerhalb eines Landes) sehr unterschiedlich.
- (4) Präferenz der Patientin für ein als „altersentsprechend“ empfundenes Präparat wie die kombinierte Pille zur Empfängnisverhütung gegenüber einer "klimakterischen" HT.

Aus diesen Gründen ist derzeit ein pragmatischer Ansatz für die HT bei POI erforderlich, der wahrscheinlich immer noch Vorteile innerhalb angemessener Sicherheitsmargen bietet. Ein detaillierter integrierter, patientenbezogener hormoneller Ansatz für Frauen mit POI, von der Pubertät bis ins späte Fortpflanzungsalter, wurde in einer kürzlich erschienenen Studie vorgeschlagen⁷¹. Realistischerweise wird nur ein großes, globales POI-Register, in dem die Ergebnisse mit verschiedenen Schemata analysiert werden, schlüssige Beweise für den optimalen Ansatz liefern^{71,72}.

Östrogen

Ein typisches "physiologisches" Östrogenschema könnte aus Östradiol 75-100 µg Pflastern, oder drei bis vier 0,75 mg Dosen Östrogen bestehen (Tabelle 1). Orales Estradiol (2-4 mg/Tag) kann sicher bei nicht adipösen Frauen verwendet werden, von denen angenommen wird, dass sie kein erhöhtes Thromboserisiko haben. Diese Dosen erreichen relativ physiologische Östradiolspiegel von 200-400 pmol/l. Die Begründung für die Empfehlung höherer Dosen der HT liegt darin, dass neben der Symptomlinderung offenbar auch ein Dosis-Wirkungs-Effekt hinsichtlich des kardiovaskulären Nutzens und des Nutzens für die Knochen vorhanden ist, obwohl es nur wenige Dosis-Wirkungs-Studien der HT bei POI gibt^{95,96,119,121} (siehe Abschnitte 'Kardiometabolische Gesundheit' und 'Knochengesundheit'). Obwohl höhere Östrogendosen bei jüngeren Frauen physiologisch sind, können einige von ihnen diese aufgrund von Problemen wie Mastalgie oder Migräne nicht vertragen. In diesem Fall sollte die Dosis individuell auf ihre Bedürfnisse abgestimmt werden, wobei Nutzen, Risiken und

Nebenwirkungen sorgfältig gegeneinander abzuwägen sind. In der Praxis kann es erforderlich sein, zunächst mit niedrigeren Dosen zu beginnen, um die Verträglichkeit zu testen und die Dosis auf die optimalen Werte aufzubauen. Eine routinemäßige Überwachung der Östrogenspiegel ist nicht erforderlich, kann aber hilfreich sein, um eine unzureichende Symptomlinderung oder unerwünschte Wirkungen zu beurteilen. Die transdermale Östrogenverabreichung ermöglicht aufgrund der stabileren Pharmakokinetik ein höheres Maß an Überwachungsgenauigkeit als die orale Verabreichung.

Wenn genitourinäre Symptome fortbestehen, z.B. VVA, die trotz systemischer HT vaginale Trockenheit/Schmerzen verursachen, kann niedrig dosiertes vaginales Östrogen oder Prasteron in die Therapie aufgenommen werden, ohne Überdosierung und unerwünschte Wirkungen befürchten zu müssen. Die VVA-Symptome können bei jungen Frauen mit POI nach einer Behandlung der Malignität sehr schwerwiegend sein, insbesondere bei Verwendung von Aromatasehemmern nach Brustkrebs. Selbst ultra-niedrig dosiertes vaginales Östrogen ist bei Frauen mit Aromatasehemmern kontraindiziert. Frauen mit Brustkrebs unter Tamoxifen können Östrogen off-label verwenden, da die Östrogenrezeptoren durch Tamoxifen blockiert werden¹⁶³. Vaginales Östrogen kann auch off-label bei Frauen mit einer Vorgeschichte von anderen bösartigen Tumoren verwendet werden, doch ist Vorsicht geboten, wenn diese Östrogenrezeptor-positiv waren. Prasteron ist bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Brustkrebs oder anderen bösartigen Tumoren noch nicht ausreichend untersucht worden, um spezifische Empfehlungen aussprechen zu können.

Zu den nicht-östrogenen VVA-Behandlungen gehören bioadhäsive Feuchtigkeitscremes, die hydrophil sind und vaginales Gewebe rehydrieren und eine sinnvolle Alternative zu vaginalem Östrogen darstellen. Sie sind eine physiologischere Art und Weise des Ersatzes von Vaginalsekreten als vaginale Gele/Gleitmittel wie KY. Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes sollten eine ähnliche Osmolalität und einen ähnlichen pH-Wert wie physiologische Vaginalsekrete aufweisen¹⁶⁴. Andere nicht-hormonale VVA-Behandlungen wie Ospamifen und vaginale Laser sind bei Frauen mit POI nicht formell evaluiert worden, können jedoch alternative Lösungen bieten.

Progesteron/Gestagene

Ein 'physiologisches' endometriales Schutzschema bei nicht-hysterektomierten Frauen kann mit 200 mg mikronisiertem Progesteron erreicht werden, welches oral oder vaginal über 12 Tage pro Zyklus verabreicht wird (Tabelle 1). Daten von natürlich menopausalen Frauen deuten darauf hin, dass die Verwendung von mikronisiertem Progesteron bei kombinierter HT

Vorteile hat; die metabolischen Vorteile von Östrogen bleiben erhalten, die Kombination ist nicht pro-thrombotisch und es scheint ein geringeres Brustkrebsrisiko in der natürlichen Menopause zu bestehen¹⁶⁵. Allerdings kann mikronisiertes Progesteron in Standarddosen möglicherweise nicht ausreichen, um einen angemessenen langfristigen endometrialen Schutz zu gewährleisten¹⁶¹. Daher können Progesterondosen von mehr als 200 mg erforderlich sein, insbesondere bei den höheren Dosen von Östrogen, die typischerweise bei Frauen mit POI eingesetzt werden. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit mikronisiertem Progesteron hat Dydrogesteron ähnliche Vorteile im Stoffwechsel und in der Brust, obwohl auch hier die Daten hauptsächlich von natürlich menopausalen Frauen stammen und bei Frauen mit POI bestätigt werden müssen¹⁶⁵.

Der endometriale Schutz scheint bei adäquaten Dosen und Dauern androgener Gestagene wie Norethisteronacetat oder Medroxyprogesteronacetat¹⁶² gewährleistet zu sein; typische Schemata sind in Tabelle 1 dargestellt. Obwohl HT-Schemata mit mikronisiertem Progesteron im Vergleich zu solchen mit androgenen Gestagenen metabolische Vorteile zu haben scheinen¹⁶⁶, ist es möglich, dass diese Vorteile durch androgene Gestagene nicht signifikant abgeschwächt werden, wenn bei POI höhere Dosen von Östrogen verwendet werden. Demnächst werden veröffentlichte Daten aus einer Studie erwartet, die Progesteron mit Medroxyprogesteronacetat bei Frauen mit POI vergleicht, allerdings mit Standarddosen von transdermal verabreichtem Estradiol¹⁶⁷.

Frauen mit POI können auf Wunsch nach ein paar Jahren auf ein blutungsfreies, kontinuierliches Kombinationsregime umstellen oder sofort beginnen, wenn sie sich mit einer Amenorrhoe > 1 Jahr vorgestellt haben. Obwohl die kontinuierliche kombinierte HT mit einer höheren Sicherheit des Endometriums assoziiert ist¹⁶², kann die sequentielle HT mit einem geringeren Brustkrebsrisiko¹⁶⁸ assoziiert sein. Frauen sollte empfohlen werden, eine sequentielle HT durchzuführen, wenn eine Schwangerschaft gewünscht wird oder wenn sie in naher Zukunft eine Fruchtbarkeitsbehandlung mit Eizellspende planen. Die Dosis von mikronisiertem Progesteron muss bei Frauen, die eine kontinuierliche Kombinationstherapie mit höheren Östrogendosen durchführen, auf über 100 mg erhöht werden. Wenn aufgrund einer Unverträglichkeit eine niedrigere Dosis oder Dauer der Progesterongabe verwendet wird oder wenn es zu Episoden von ungeplanten Blutungen kommt, wird eine Überwachung des Endometriums mit Ultraschall und Hysteroskopie mit/ohne Biopsie empfohlen, wenn das Endometrium nach einer Entzugsblutung bei einer sequentiellen HT oder zu irgendeinem Zeitpunkt bei einer kontinuierlichen HT verdickt ist. Wenn eine Empfängnisverhütung erforderlich ist oder wenn es zu vaginalen Blutungsproblemen kommt, kann ein

Levonorgestrel-Intrauterinsystem, das 20 µg/Tag freisetzt, in Kombination mit transdermalem oder oralem Östrogen verwendet werden, das einen bis zu 5-jährigen Schutz der Gebärmutter Schleimhaut bietet, selbst bei höheren Östrogendosen. Die niedriger dosierten Levonorgestrel-Intrauterin-Systeme wurden noch nicht auf ihren endometrialen Schutz hin untersucht, obwohl sie, off-label mit Ultraschallüberwachung eingesetzt, eine Option für Gestagen-intolerante Frauen darstellen können.

Kombinierte orale Kontrazeptiva als Hormontherapie

Kombinierte orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol enthalten, wurden in großem Umfang zur Pubertätsinduktion und Hormontherapie bei POI eingesetzt. Ein kombiniertes orales Kontrazeptivum ist im Allgemeinen billig, leicht zugänglich, Frauen und Angehörigen der Gesundheitsberufe vertraut und bietet bei Bedarf Verhütung an. Es ist besonders beliebt bei jungen Frauen, die bei POI eine hormonelle Unterstützung benötigen. Seine Anwendung wurde jedoch weitgehend von der Praxis und nicht von der Wissenschaft vorangetrieben¹⁶⁹. Ethinylestradiol ist ein sehr starkes Östrogen und hat eine lange hepatische Halbwertszeit, selbst wenn es transdermal verabreicht wird, was es potenziell pro-thrombotisch und blutdrucksteigernd macht. Trotz seiner Potenz gibt es Hinweise darauf, dass Ethinylöstradiol nicht zu einer optimalen Brust- und Gebärmutterentwicklung führt und daher nicht zur Pubertätsinduktion verwendet werden sollte⁵. Es gibt auch zunehmend Belege dafür, dass es aufgrund seines metabolischen Profils und Knochenprofils für Frauen mit POI, die eine HT zur Primärprävention und nicht nur zur Symptomlinderung benötigen, weniger vorteilhaft ist^{102,119,120} (siehe Abschnitte "Kardiometabolische Gesundheit" und "Knochengesundheit"). Wenn sie in einem konventionellen 21/7- oder 24/4-Schema verabreicht wird, können die Symptome während des hormonfreien Intervalls wieder auftreten, und es geht wertvolle Behandlungszeit für die Primärprävention verloren. Heute können moderne Kombinierte orale Kontrazeptiva -Schemata verwendet werden, die kontinuierlich sind oder reduzierte hormonfreie Intervalle aufweisen. Einige verabreichen 17β-Östradiol statt Ethinylöstradiol; obwohl es logische Behandlungsoptionen für Frauen mit POI gibt, sind diese nicht formal getestet worden, und es gibt Bedenken, dass die Dosis der gegenwärtigen Optionen möglicherweise nicht hoch genug ist. Der Verhütungsring ist eine weitere Option, die kontinuierlich angewendet werden kann.

Die Anwendung all dieser Schemata bei POI für die HT anstelle der Empfängnisverhütung ist off-label und bedarf weiterer Forschung. Mit dem Ziel, Daten von besserer Qualität zu sammeln, wurde vom National Institute of Health in Großbritannien eine große, langfristige,

prospektive, multizentrische POI-Studie zur HT vs. COC (Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE) finanziert, die Ende 2020 beginnen soll. Obwohl das primäre Ergebnismaß die Knochendichte sein wird, werden viele Aspekte der Gesundheit von Frauen mit POI untersucht, darunter die physische und emotionale Lebensqualität und kardiometabolische Risikomarker. Es ist zu hoffen, dass dies nach 5 Jahren in eine Langzeitbeobachtungsstudie übergeht, so dass Langzeitergebnisse wie Frakturraten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Brustkrebs untersucht werden können.

Empfängnisverhütung

Die Diagnose eines POI schließt die Möglichkeit der Ovarialaktivität und des Eisprungs nicht aus, wobei die Wahrscheinlichkeit einer natürlichen Empfängnis bei etwa 5% liegt. Die Anwendung der HT könnte die Chance auf eine Schwangerschaft durch Unterdrückung hoher FSH- und LH-Spiegel, die andernfalls die ovariellen Rezeptoren herunterregulieren und zu einer vorzeitigen Luteinisierung der Follikel führen könnten, sogar leicht erhöhen, wodurch die Ovulation der verbleibenden Eizellen erleichtert würde^{170.171}. Es ist daher wichtig, dass eine adäquate Empfängnisverhütung angewendet wird, wenn eine Schwangerschaft nicht erwünscht ist. Wie bereits diskutiert, kann dies mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum oder Östrogen mit einem Levonorgestrel-Intrauterin-System erreicht werden. Schließlich kann das Kombinierte orale Kontrazeptivum -Schema auf eine HT umgestellt werden, wenn das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist, typischerweise > 2 Jahre nach der Diagnose.

Dauer der Behandlung

In den Beratungsrichtlinien^{5,41,45-47} wird empfohlen, die Behandlung von POI mit HT mindestens bis zum Durchschnittsalter der Wechseljahre (51 Jahre) fortzusetzen. Bis zu diesem Alter handelt es sich um einen echten Ersatz von Hormonen, die bei normaler Funktion der Eierstöcke natürlich produziert worden wären, im Gegensatz zum Ersatz nach der natürlichen Menopause. Daten, die bereits in diesem Papier diskutiert wurden, zeigen, dass Frauen, die kürzere Kurse oder keine HT erhalten, ein höheres Risiko für Herz-Kreislauf-, Knochen- und kognitive Pathologie haben.

Risiken der Behandlung

Brustkrebs: Frauen mit POI haben laut Beobachtungsstudien im Allgemeinen ein geringeres Brustkrebsrisiko als die allgemeine altersgleiche Bevölkerung, was wahrscheinlich auf die

verringerte Östrogenexposition zurückzuführen ist. Wu et al. berichteten Daten von 1003 Frauen mit POI innerhalb einer Gesamtkohorte von 36.402 Frauen; die Inzidenz von Brustkrebs war in der POI-Gruppe signifikant niedriger (Odds Ratio 0,59; 95% CI 0,38-0,91)⁸⁴. Es wird angenommen, dass das Brustkrebsrisiko bei langfristiger HT-Anwendung bei POI nicht höher ist als das der altersangepassten Nicht-POI-Population^{84,172}. Neuere Daten deuten darauf hin, dass Frauen mit POI, die hauptsächlich ältere Arten der HT verwenden, ein höheres Brustkrebsrisiko haben können als Frauen mit POI, die keine HT verwendet hatten¹⁶⁸. Es wäre jedoch angemessener gewesen, wenn prämenopausale Frauen eines ähnlichen Alters als Vergleichsgruppe verwendet worden wären. Angesichts der methodischen Probleme dieser Studie¹⁷³ und der beträchtlichen Vorteile der bei POI eingesetzten HT auf die Lebensqualität, die Knochen-, Herz-Kreislauf- und kognitive Gesundheit überwiegen die Vorteile in der Regel bei weitem die Nachteile für eine langfristige Anwendung der HT, zumindest bis zum Durchschnittsalter der Wechseljahre. Die Vorteile der prophylaktischen, risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie bei Frauen, die die BRCA1- oder BRCA2-Gene tragen, scheinen nicht abgeschwächt zu werden, wenn die HT wieder eingesetzt wird, solange die Person nicht in der Vergangenheit an Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs erkrankt ist¹⁷⁴. Das Brustkrebsrisiko scheint jedoch bei Frauen, die Östrogen allein verwenden, niedriger zu sein als bei Frauen mit kombinierter Therapie. Die Entscheidung, ob die Hormontherapie über das Durchschnittsalter der Wechseljahre hinaus fortgeführt werden soll, hängt von den individuellen Vorteilen und Risiken ab, wobei Faktoren wie Lebensqualität, Knochen, Herz-Kreislauf, kognitive Gesundheit und Brustkrebs berücksichtigt werden.

Venöse Thromboembolien: Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass der orale HT-Einsatz sowohl bei POI als auch in der späten Menopause mit einem erhöhten VTE-Risiko verbunden sein kann. Canonico et al.¹⁷⁵ berichteten über eine U-förmige Beziehung zwischen dem Alter in der Menopause und dem VTE-Risiko, die nach einer multivariablen Analyse anhielt ($p < 0,01$). Im Vergleich zu Frauen im Alter von 40-49 Jahren in der Menopause hatten diejenigen mit früher Menopause (Alter < 40 Jahre) oder mit später Menopause (Alter > 55 Jahre) ein signifikant erhöhtes nicht-prozedurales VTE-Risiko (HR 1,8; 95% CI 1,2-2,7 und HR 1,5; 95% CI 1,0-2,4). Daher ist es wichtig, dass die Östrogentherapie bei Frauen mit erhöhtem Risiko transdermal verabreicht wird, da eine Reihe von Beobachtungs- und fallkontrollierten Studien eine neutrale Wirkung bestätigt haben, wenn der hepatische First-Path-Effekt vermieden wird, wenn auch hauptsächlich bei Frauen mit natürlicher Menopause¹⁷⁶.

Androgen-Therapie

Zusätzlich zur Östrogen- und Progesteron/Gestagen-Therapie können Frauen mit POI von einem Androgensersatz profitieren. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass Frauen mit POI im Vergleich zu altersgerechten Kontrollen niedrigere Androgenspiegel aufweisen. Dies könnte sich nachteilig auf das sexuelle Verlangen, die Erregung und den Orgasmus auswirken und zu anderen Gesundheitsproblemen wie Müdigkeit, Ausdauerverlust, Osteopenie und Sarkopenie beitragen. Eine systematische Übersicht und Metaanalyse der Testosteronspiegel bei verschiedenen Arten von spontanen POI umfasste 529 Frauen im Vergleich zu 319 Kontrollen¹⁷⁷. Es zeigte sich, dass Frauen mit POI (spontan und iatrogen) signifikant niedrigere Gesamttestosteronspiegel im Serum aufwiesen als die Kontrollgruppe (gewichteter Mittelwertunterschied [95% CI] -0,38 (-0,55 bis -0,22) nmol/l und -0,29 [-0,39 bis -0,18] nmol/l). Abgesehen von einigen Daten bei Frauen in der frühen chirurgischen Menopause gab es bisher keine prospektiven RCTs zur Beurteilung des Einflusses des Testosteronersatzes auf die Sexualität von Frauen mit POI. Dies ist ein Bereich, der angesichts der Auswirkungen, die ein Androgenmangel auf Frauen mit POI haben kann, dringend erforscht werden muss. Eine neue Studie (T-Bone), die von Professor S. Davis, Präsident der International Menopause Society, und Mitarbeitern geplant wird, um die Auswirkungen einer Testosteron-Ergänzung auf die Knochendichte zu untersuchen, wird auch die Auswirkungen auf die sexuelle und allgemeine Lebensqualität untersuchen.

Eine kürzlich von der International Menopause Society koordinierte Globale Konsenserklärung⁷⁶, die hauptsächlich aus einer systematischen Durchsicht und Metaanalyse aller relevanten RCT-Daten⁷⁷ formuliert wurde, kam zu dem Schluss, dass Frauen, die auf natürliche oder chirurgische Weise in die Wechseljahre kamen, und physiologische Testosterondosen erhalten, eine signifikante Verbesserung des sexuellen Verlangens erreichen können, ohne dass es abgesehen von übermäßigem Haarwuchs oder Akne zu unerwünschten Wirkungen kommt. Das Problem ist der weltweite Mangel an zugelassenen weiblichen Behandlungsmöglichkeiten, um die erforderliche physiologische Dosis von 5 mg/Tag (im Vergleich zu 50 mg/Tag bei Männern) zu erreichen. Dies erfordert derzeit das off-label herunter titrieren von männlichen Gels oder die Verwendung einer 1%igen Testosteroncreme mit einer weiblichen Indikation (Androfeme), beides in einer Dosis von 0,5 ml/Tag. Der Konsens kam zu dem Schluss, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um eine Empfehlung für die Anwendung von oralem DHEA zur Verbesserung des weiblichen sexuellen Verlangens auszusprechen⁷⁶.

Ergänzende Therapien

Es gibt keine guten Daten für den Einsatz von komplementären Therapien bei POI; die HT sollte eine First-Line-Behandlung darstellen, außer es gibt spezifische Kontraindikationen oder die Frau wünscht eine komplementäre Behandlung, nachdem sie nach umfassender Beratung eine evidenzbasierte Entscheidung getroffen hat. Eine Netzwerk-Metaanalyse, die von der NICE UK Menopausen-Leitliniengruppe durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass Johanniskraut und einige Isoflavonpräparate bei vasomotorischen Symptomen in der natürlichen Menopause wirksam sein können, aber es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um deren Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen⁴⁷. Es gibt keine konkreten Daten zu wichtigen Langzeitergebnissen wie koronare Herzkrankheit und Frakturen oder zur langfristigen endometrialen Sicherheit in der natürlichen Menopause oder bei POI.

Pharmakologische Alternativen

Nicht-hormonale pharmakologische Optionen, z.B. Paroxetin, Venlafaxin, Gabapentin, Oxybutynin und Clonidin, sollten nur dann zur Linderung vasomotorischer Symptome empfohlen werden, wenn die HT kontraindiziert ist, z.B. bei hormonrezeptor-positivem Brustkrebs oder wenn die Person die HT trotz adäquater Beratung über Risiken und Nutzen vermeiden möchte^{178,179}.

Bisphosphonate sollten bei dieser jungen Population im Hinblick auf den möglichen Wunsch einer Schwangerschaft und die mögliche Notwendigkeit einer langfristigen Anwendung mit der damit verbundenen Verringerung des Knochenumsatzes vermieden werden.

Bisphosphonate können jedoch erforderlich sein, wenn die HT kontraindiziert ist oder wenn sich die Knochendichte trotz einer Dosiserhöhung der HT durch die HT alleine nicht verbessert.

Register für vorzeitige Ovarialinsuffizienz

Um das Ausmaß des POI-Problems vollständig zu verstehen und eine fragmentierte Forschung zu vermeiden, wird ein globales POI-Register die Charakterisierung der Krankheit und die Analyse der langfristigen Ergebnisse erleichtern^{71,72}. Das Register kann zur Erstellung einer globalen Biobank für genetische Studien und zur Definition und Charakterisierung der verschiedenen Präsentationen von POI verwendet werden. Dies ist besonders wichtig für relativ seltene Erkrankungen wie POI, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass es großflächige, prospektive RCTS geben wird, z.B. iatrogen induzierte POI zur Behandlung

von Malignität. Mit der Registrierung von Zentren weltweit und der Datenerfassung wurde bereits begonnen, indem die von Forschern des Imperial College London, Großbritannien, eingerichteten Ressourcen unter <https://poiregistry.net> genutzt werden. Zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Artikels wurden die Daten von mehr als 1000 POI-Patienten anonym in das Register hochgeladen, wobei ein wesentlicher Beitrag von Kollegen der Capital Medical University, Peking, geleistet wurde. Es ist zu hoffen, dass durch die Zusammenarbeit einer globalen Task Force die Dateneingabe und -analyse in den nächsten Jahren beschleunigt werden kann, was zu Ergebnissen führen wird, die zur Formulierung evidenzbasierter Richtlinien und zur Optimierung der klinischen Praxis beitragen werden.

Zusammenfassung

Demographie/Ätiologie/Pathophysiologie der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

- Terminologie und diagnostische Kriterien sollten standardisiert werden, um Verwirrung bei der Diagnose zu vermeiden.
- Zu den wichtigsten bekannten genetischen Ätiologien der spontanen POI gehören das Turner-Syndrom und das fragile X; idiopathische Erkrankungen stellen nach wie vor die größte Kategorie dar.
- Der Anteil der iatrogenen POI-Fälle nimmt aufgrund des Überlebens maligner Erkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen zu.
- Ein umfassendes Verständnis der Ätiologie/Pathophysiologie wird eine effiziente Diagnose und Behandlung erleichtern, z.B. durch ein globales Register/Biobank.
- Globale, ethnische und kulturelle Unterschiede in Prävalenz und Präsentation bedürfen der Klärung.

Diagnose einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

- Die Erhebung einer vollständigen Anamnese, z.B. der Menstruationsgesundheit, ist wichtig für die Diagnose.
- Die Diagnose sollte nicht nur auf der Grundlage eines einzigen FSH-Wertes gestellt werden.
- Ein AMH-Test ist nur dann erforderlich, wenn diagnostische Unsicherheit besteht.
- Untersuchungen (einschließlich Karyotyp, fragiles X und adrenaler Antikörperstatus) bezüglich der Ursache eines spontanen POI werden empfohlen.
- Allen Frauen, bei denen ein POI diagnostiziert wurde, sollte eine Basis-DXA-Untersuchung angeboten werden.

Psychosexuelle/psychosoziale Auswirkungen einer frühzeitigen Ovarialinsuffizienz

- Frauen mit POI haben eine hohe Inzidenz psychosexueller und psychosozialer Probleme.
- Multidisziplinäre Teams sollten routinemäßig Beratung zu psychosexuellen und psychosozialen Gesundheitsfragen anbieten.
- VVA/GSM-Symptome sollten offen nachgefragt und wirksam behandelt werden.
- Androgensersatz sollte in Betracht gezogen werden, wenn das sexuelle Verlangen gering ist.

Kardiometabolische Gesundheit bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

- Frauen sollten über Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Bedeutung von Lebensstiländerungen (Raucherentwöhnung, Regulierung des Körpergewichts, Mäßigung des Alkoholkonsums usw.) informiert werden.
- Östrogenmangel, Lipid- und Insulinresistenz sollten im Notfall diagnostiziert und individuell und effektiv behandelt werden.
- Eine HT wird zumindest bis zum Durchschnittsalter der Wechseljahre dringend empfohlen, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Knochengesundheit bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

- Frauen mit POI haben ein erhöhtes Osteoporose-Risiko.
- Eine umfassende Risikobewertung, Aufklärung und HT werden empfohlen.
- Für Frauen, bei denen eine HT kontraindiziert ist oder die während der HT Frakturen erleiden, ist eine fachkundige Beratung erforderlich.
- Es bestehen nach wie vor Evidenzlücken in Bezug auf die optimale Behandlung, die Überwachung und die Fraktursergebnisse, was den Bedarf an weiterer Forschung unterstreicht.

Kognitive Gesundheit/Demenz bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

- Es ist wichtig, dass die Daten aus Studien an viel älteren Frauen wie der Women's Health Initiative Cognitive study nicht auf Frauen mit POI hochgerechnet werden.
- Es scheint für den kognitiven Nutzen der HT, ähnlich wie für den Nutzen auf kardiovaskuläre Risiken, ein Zeitfenster zu geben, wenn die Therapie innerhalb der Perimenopause begonnen wird.
- Die Befunde und Ergebnisse bei Frauen nach bilateraler Oophorektomie können sich von denen mit nicht-chirurgischer POI unterscheiden.

- Es ist unwahrscheinlich, dass prospektive RCTs zum Demenzrisiko bei Frauen mit POI durchgeführt werden, da eine sehr große Patientenzahl und eine langfristige Nachbeobachtung erforderlich sind.

Fruchtbarkeit bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

- Unfruchtbarkeit ist einer der beunruhigendsten Aspekte der POI und es gibt keine nachgewiesenen Behandlungen, um die Schwangerschaftsrate mit autologen Eizellen zu erhöhen.
- Bei der Beratung von Frauen mit POI über Fruchtbarkeitsoptionen ist es von größter Wichtigkeit, dass sie korrekte Informationen erhalten, um ihnen zu ermöglichen, evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen.
- Eine Eizellspende bietet derzeit die beste Chance, bei POI eine Schwangerschaft zu erreichen.
- Stammzelltherapien, plättchenreiches Plasma und primordiale Follikelaktivierung erfordern weitere Forschung und die Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit.
- Frauen sollten über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Eizellen-, Embryonen- und Ovarialgewebe vor gonadotoxischen und sterilisierenden Therapien beraten werden.

Management der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

- Das Management von Frauen mit POI sollte multidisziplinär sein.
- Patientenvertretungen sollten an der Erstellung von Protokollen beteiligt werden.
- Lebensstil, Gewicht, Ernährung und Bewegung sollten optimiert werden.
- Die HT sollte zumindest bis zum Durchschnittsalter der Wechseljahre eine Erstlinienbehandlung sein, es sei denn, sie ist kontraindiziert oder wird von der Frau nach sorgfältiger Beratung abgelehnt.
- Es gibt nur sehr wenige Daten zu Nutzen und Risiken von komplementären und alternativen Medikamenten und nicht-hormonalen knochenschonenden Mitteln bei POI.
- Ein Ersatz kann zunächst mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum erfolgen, falls eine Empfängnisverhütung erforderlich ist oder aufgrund persönlicher Präferenzen, langfristig wird jedoch eine HT zur Optimierung der Knochen- und Stoffwechselgesundheit empfohlen.

Forschungsschwerpunkte bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

- Zusammenarbeit bei der globalen POI-Registrierung/Erweiterung/Biobanking.

- Weitere Bestimmung der Ätiologie der POI, insbesondere der genetischen.
- Entdeckung von zuverlässigen Biomarkern für die Vorhersage und Diagnose der POI.
- Auswirkungen von hormonellen Interventionen (z.B. HT versus kombinierte orale Kontrazeptiva, Arten von HT/kombinierten oralen Kontrazeptiva) auf Lebensqualität, psychologische/psychosexuelle Aspekte sowie Knochen-, Herz-Kreislauf- und kognitive Gesundheit.
- Definition einer adäquaten Progesterondosis zum Schutz des Endometriums bei höheren Östrogenspiegeln in der HT.
- Rolle der Androgensupplementation für Lebensqualität, Herz-Kreislauf, Knochen, kognitive Gesundheit und Fruchtbarkeit.
- Unterschiedliche Auswirkungen und Behandlung iatrogenen und spontanen POI.
- POI als Teil eines Alterungssyndroms im Vergleich zur Alterung nach POI aufgrund des Hormonmangel.
- Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit fruchtbarkeitsfördernder Techniken.
- Weitere Klärung der Rolle und des Potentials humaner oogonaler Stammzellen.

Schlussfolgerung

POI ist aus vielen Gründen ein bedenklicher Zustand. Frauen mit einer spontanen und chirurgischen POI und einer frühen Menopause haben ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre, knochenbedingte, kognitive und andere chronische Erkrankungen als Frauen, die im Durchschnittsalter von 51 Jahren in die Wechseljahre kommen. Es darf auch nicht vergessen werden, dass es eine zunehmende Kohorte von Kindern und jungen Frauen gibt, die nach Krebsbehandlungen überleben und ihr ganzes Leben lang mit iatrogenen POI leben werden¹⁸⁰. Angesichts all dieser schwerwiegenden Gesundheitsprobleme sollte die POI eine Priorität des öffentlichen Gesundheitswesens sein, damit Frauen mit POI unterstützt und informiert werden und die Angehörigen der Gesundheitsberufe eine angemessene Ausbildung und Ressourcen erhalten, um Frauen mit einem POI-Risiko zum frühestmöglichen Zeitpunkt, idealerweise ab der Kindheit oder sogar ab der Geburt, zu identifizieren, zu betreuen und zu erforschen. Präventivmaßnahmen wie die Optimierung des Lebensstils, der Ernährung und der körperlichen Bewegung sowie die Beratung bezüglich eines langfristigen Hormonersatzes für diese endokrine Mangelkrankung, zumindest bis zum Alter der natürlichen Menopause, haben die größte Wirkung, wenn sie zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingeleitet werden.

Potenzielle Interessenkonflikte Nick Panay hat Vorträge gehalten und/oder hat in einer beratenden Funktion für Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi und Theramex gearbeitet. Richard Anderson war beratend tätig für Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojournix Inc. Rossella Nappi hatte in der Vergangenheit finanzielle Beziehungen (Dozentin, Mitglied von Beiräten und/oder Beraterin) mit Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc. und Zambon SpA. Gegenwärtig unterhält sie eine kontinuierliche Beziehung zu Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited und Theramex. Amanda Vincent hat von Besins, Amgen und Merck Zuschüsse, Referentenhonorare oder Reiseunterstützung erhalten. Svetlana Vujovic hat keine für dieses Manuskript relevanten Erklärungen. Lisa Webber hat keine Erklärungen, die für dieses Manuskript relevant sind. Wendy Wolfman hat Beiratstätigkeiten für Pfizer, Searchlight und BioSyent übernommen.

Finanzierungsquelle: Keine

Originaltitel: „Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper,,

Deutsche Übersetzung: Sophie Kaldewey und Ludwig Kiesel

Quellen

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. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Rep* 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, Kreamsa 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. Papat 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

MANAGEMENT ALGORITHM FOR BONE HEALTH IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY (POI)

Women with diagnosed Premature Ovarian Insufficiency

Initial Bone Health Assessment

<p>Potential risk factors for low BMD with POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary amenorrhea. • Longer duration of POI. • >1yr delay in diagnosis. • Age <20 years at onset of irregular menses • Childhood cancer survivors 	<p>General risk factors for low BMD†</p> <p>Non-modifiable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age. • Prior fragility fracture. • Family history of osteoporosis. • Parental history of fracture. <p>Modifiable and lifestyle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple falls. • Low physical activity or immobility. • Low body weight. • Low muscle mass and strength. • Poor balance. • Vitamin D insufficiency. • Protein or calcium undernutrition. • Smoking. • Alcohol >2 standard drinks/day. 	<p>Diseases associated with low BMD +/- POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid arthritis. • Hyperthyroidism. • Hyperparathyroidism. • Chronic kidney disease. • Celiac disease or malabsorption. • Diabetes mellitus. • Myeloma or MGUS • Organ transplant. • Bone marrow transplant. • HIV infection. • Depression. <p>Medications associated with low BMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoids. • Excess thyroid hormone replacement. • Aromatase inhibitors.
<p>Blood and urine tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum UEC, CMP, LFT, TSH, 25-hydroxy vitamin D • Bone turnover markers: not currently recommended for routine use. • If reduced bone mass is present, also consider the following: serum PTH, celiac serology, and 24-hour urine calcium excretion. 	<p>Imaging</p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA: Indicated at initial diagnosis for all women with POI, 'Low bone mass' (Z score < -2) is the preferred term instead of osteopenia in this setting. T scores < -2.5 may be used to define osteoporosis[§] • Plain imaging: Vertebral fracture assessment should be considered on an individual basis particularly if concerns regarding height loss, back pain, chronic diseases associated with low BMD and current or past glucocorticoid use. 	

Management*

<p>Maintain healthy lifestyle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight-bearing exercise. • Avoidance of smoking. • Maintenance of normal body weight. • Balanced diet containing the recommended intake of calcium and vitamin D – dietary supplements may be required if inadequate intake. • Avoid excess alcohol. 	<p>Hormone replacement therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Offer estrogen replacement therapy to all women diagnosed with POI unless contraindicated. • Both HT and COC are appropriate but COC may have less favorable effects on bone density. 17β-estradiol is preferred for estrogen replacement. • Give combined treatment with progesterone/progestogen to women with intact uterus. • Consider patient preference for route and method of administration as well as contraceptive needs. • Continue hormone replacement until at least the time of anticipated natural menopause (approx. 50/51yo), then reassess. 	<p>Anti-resorptive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other pharmacological treatments, including bisphosphonates, should only be considered with advice from an osteoporosis specialist. 	<p>Education</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provide information • Freely available co-designed fact sheet and infographic
---	--	---	--

Ongoing monitoring

<p>Subsequent assessment of bone health</p> <ul style="list-style-type: none"> • If BMD is normal and adequate systemic estrogen replacement is commenced, the value of repeated DXA scan is low. • If a diagnosis of low bone mass is made and estrogen replacement or other therapy initiated, repeat DXA in 2-3 years. 	<p>Specialist referral</p> <ul style="list-style-type: none"> • A decrease in BMD on subsequent scans (bone loss >5% and/or >0.05g/cm²) should prompt review of estrogen replacement therapy and of other potential factors. Review by a specialist in osteoporosis may be appropriate. • Development of a fragility fracture should prompt referral to an osteoporosis specialist.
--	---

Figure 1. Algorithm for management of bone health in premature ovarian insufficiency (POI). This figure was originally published in *Maturitas* 2019;128:70–80¹¹⁶ (©Elsevier, 2019); used with permission. HT, hormone therapy; COC, combined oral contraceptive pill; BMD, bone mineral density; DXA, dual X-ray absorptiometry; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; CMP, calcium, magnesium, phosphate; UEC, urea, electrolytes, creatinine; LFT, liver function tests; TSH, thyroid stimulating hormone.

†Fracture risk calculators (e.g. FRAX, Garvan) are not validated for use in women < 40 years old.

§Controversy exists regarding diagnosing low BMD in women with POI: the International Society for Clinical Bone Densitometry recommends use of Z -score < -2.0 to define low bone mass for age in women < 50 years old¹⁶; other guidelines have suggested the use of T -score < -2.5 to diagnose osteoporosis^{14,26}.

*Management is based on existing low- to moderate-quality evidence.

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

Table 1. Hormone therapy (HT) options: standard and ‘premature ovarian insufficiency (POI)’ regimens.

The table does not show all available options globally. Licensed (in at least one country) types/doses/regimens of HT shown in bold; other regimens are achieved off-label by halving/doubling/combining regimens.

Notes:

- Higher doses of estradiol usually required in POI but, to assess tolerance or in case of adverse effects, lower doses may be used initially.
- Variation globally as to what doses perceived as low, medium and high, e.g. North America 0.5 mg E2 is low dose, 1 mg E2 is standard dose, and 2 mg E2 is high dose.
- Sequential regimens require 12 days progesterone/progestogen per cycle for endometrial protection – this may need modification depending on tolerance.
- Endometrial safety is less assured with micronized progesterone used for > 5 years¹⁶¹.
- Progesterone/progestogen doses shown are the minimum effective for endometrial protection given current data¹⁶².
- Endometrial safety data lacking for the minimum effective dose of progestogen/progesterone with higher estrogen doses.

*A 1 mg dose of norethisterone acetate is adequate for standard-dose continuous combined HT, but not available separately from E2, hence 1.25–2.5 mg doses (0.25–0.5 of a 5 mg tablet).

<i>HT type</i>	<i>Sequential combined HT</i>		<i>Continuous combined HT</i>	
	<i>Low/standard doses</i>	<i>Higher ‘POI’ doses</i>	<i>Low/standard doses</i>	<i>Higher ‘POI’ doses</i>
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) µg/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 µg/day sufficient for higher POI doses	