

Unterschiedliche Symptomatik, schwerwiegende Folgen

Prämature Ovarialinsuffizienz (POI)

Die Begriffe vorzeitiges Ovarialversagen, prämature Ovarialinsuffizienz, vorzeitige Menopause oder Klimakterium präcox beschreiben Patientinnen, die sich vor dem vierzigsten Lebensjahr mit Amenorrhoe, erhöhten Gonadotropinspiegeln und Hypoöstrogenismus beziehungsweise den dadurch verursachten Beschwerden vorstellen. Lebensalter, Ursache und Symptomatik können sehr unterschiedlich sein, die Folgen allerdings schwerwiegend. Im überwiegenden Fall resultiert daraus eine bleibende Sterilität, auch wenn in der Literatur von Spontankonzeptionen berichtet wird. In der gynäkologischen und allgemeinärztlichen Praxis ist es wichtig, diese jungen Patientinnen entsprechend zu beraten und zuverlässig zu begleiten.

Les termes défaillance ovarienne prématurée, insuffisance ovarienne prématurée, ménopause prématurée ou ménopause précoce décrivent des patientes qui se présentent avant l'âge de quarante ans avec une aménorrhée, des taux de gonadotropines élevés, un hypoestrogénie ou des troubles causés en conséquence. L'âge, la cause et les symptômes peuvent varier considérablement, mais les conséquences sont graves. Dans la plupart des cas une stérilité permanente résulte, même si dans la littérature des conceptions spontanées sont rapportées. Dans la pratique gynécologique du médecin de premier recours il est important d'informer ces jeunes patientes en conséquence et de les accompagner de manière fiable.

Die prämature Ovarialinsuffizienz (Premature ovarian insufficiency, POI) oder das vorzeitige Ovarialversagen (Premature ovarian failure, POF) sind definiert als Verlust der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr. Das umfasst sowohl Patientinnen, die an einem primären Ovarialversagen leiden als auch Patientinnen nach Operationen und Tumortherapien. Dabei gelten ein FSH-Wert $>40\text{IU/l}$ in Kombination eines Estradiol-Wertes $<50\text{pmol/l}$ als beweisend.

Gleichzeitig werden in der Literatur die Begriffe primary ovarian failure, premature ovarian dysfunction, vorzeitige Menopause, hypergonadotroper Hypogonadismus und Klimakterium präcox verwandt, ohne dass eine international verbindliche Einigung über die Nomenklatur besteht. Während einige AutorInnen die Verwendung von Begriffen wie „failure“ oder „dysfunction“ als diskriminierend empfinden und von deren Verwendung abraten [1], unterscheiden andere zwischen einer prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI) mit der Möglichkeit einer spontanen, wenn auch eventuell passageren Erholung der Funktion gegenüber der bleibenden Insuffizienz als POF [2].

Prävalenz und Ursachen

Die US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) geben die Prävalenz eines spontanen Ovarialversagens mit 1–4% der un-



Dr. med. Katharina Schiessl
Zürich

ter vierzig Jährigen an. Die Prävalenz der Patientinnen mit POI nach erfolgreicher Tumortherapie nimmt in Folge des medizinischen Fortschritts weiter zu: Im West London Menopause and PMS Centre sind dies 43% der Patientinnen mit vorzeitiger Menopause [1].

Wie kommt es zu der spontanen vorzeitigen Ovarialinsuffizienz? Prinzipiell sind zwei Pathomechanismen zu unterscheiden: eine beschleunigte Follikelatresie bzw. ein Fehlen von Primordialfollikeln gegenüber einer abnehmenden Steroidhormonsynthese ohne echten Follikelverlust durch z.B. FSH-Rezeptormutationen (resistant ovary syndrome).

Genetische Ursachen umfassen echte Gonadendysgenesien (46 XX, 46 XY), das Turner-Syndrom als Vollbild (45 X0) oder Mosaik, die FMR1-Prämutation sowie Einzelgenmutationen, die augenblicklich noch Forschungsgegenstand sind.

Syndromale Formen beinhalten beispielsweise die Galaktosämie und die Fanconi-Anämie, aber auch Autoimmunerkrankungen wie die Polyglandulären Autoimmunsyndrome/Polyendokrinopathien Typ 1 und 2.

Der Grossteil spontaner vorzeitiger Ovarialinsuffizienz kann mit dem heutigen Wissen und den heutigen Möglichkeiten ursächlich nicht geklärt werden.

Dagegen können sowohl Therapien benigner Befunde wie Endometriome als auch maligner Erkrankungen zu passagerem oder bleibendem Ovarialversagen führen. Ein Sonderfall ist die präventive Ovarektomie bei Patientinnen mit genetisch determiniertem Mammakarzinom-Hochrisiko.

Diagnostik

Nach mehr als dreimonatiger Oligo- oder Amenorrhoe sollte eine endokrinologische Ursachensuche eingeleitet werden. Bei hypergonadotropem Hypogonadismus sollten die Werte nach 3–4 Monaten kontrolliert und mit einer AMH-Bestimmung (Einschätzung des Follikelpools im Ovar) komplettiert werden.

Wegweisend für weitere diagnostische Massnahmen sind vor allem Familien- und Eigenanamnese sowie die körperliche und gynäkologische Untersuchung mit Inspektion der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Spezielle Stigmata können auf genetische Syndrome hinweisen (Turner-Syndrom).

So wünschenswert aus medizinischer Sicht die Durchführung einer genetischen Diagnostik ist, muss dies mit der Patientin ausführlich besprochen werden. Einerseits ist die Kostenübernahme durch die Krankenkassen nicht gesichert, so dass eine Kostengutsprache einzuholen ist. Andererseits bringt die Entdeckung einer

genetisch bedingten Erkrankung für die Patientin eventuell Nachteile im Bereich des Versicherungswesens (Zusatzversicherungen, Lebensversicherung etc.) mit sich. Eine genetische Fachberatung ist daher zu empfehlen.

Bei existierenden Hinweisen auf ein Turner-Syndrom oder eine familiäre Belastung mit Fragilem-X-Syndrom besteht für die Betroffenen das Risiko kardiologisch/vaskulärer oder neurologischer Erkrankungen, über das die Betroffenen aufzuklären sind.

Ergeben sich anamnestisch Hinweise auf zusätzliche endokrinologische Erkrankungen wie eine Autoimmunthyreoiditis, Diabetes mellitus oder eine Nebenniereninsuffizienz, sollten diese entsprechend abgeklärt werden.

Bei längerdauernder hypergonadotroper Amenorrhoe ohne Hormonsubstitution sollte eine Osteodensitometrie zur Erfassung der aktuellen Knochendichte durchgeführt werden.

Eine Ovarialbiopsie kann zum heutigen Zeitpunkt die Frage nach dem Vorhandensein von Primordialfollikeln klären, allerdings ist sie nicht weiter wegweisend zur Ursachenklärung [3]. Lediglich bei der 46XY-Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom), die mit einem erhöhten gonadalen Entartungsrisiko behaftet ist, sollte die Gonadenentfernung diskutiert beziehungsweise empfohlen werden.

Psychische Auswirkungen

Vorzeitige Ovarialinsuffizienz heisst für den überwiegenden Anteil der Betroffenen, ihre Reproduktionsfähigkeit verloren zu haben. Für die betroffenen Frauen stellt die Diagnose verständlicherweise einen erheblichen Schock dar, dessen Verarbeitung stark mit der Art der Aufklärung in Zusammenhang steht. Befragte Frauen sagten aus, dass ihr emotionaler Stress umso höher war, je unzufriedener sie mit der ärztlichen Beratung und Aufklärung waren. Daraus resultieren Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls, der Lebensqualität, der Beziehungen, aber auch des Körperbildes sowie des Zugangs zur eigenen Weiblichkeit [4]. Zusätzlich haben Betroffene eine höhere Prävalenz von Depressionen [5].

Wichtig ist daher eine kompetente und einfühlsame Aufklärung und Beratung, die genügend Zeit einräumt. Viele Fragen werden erst nach einer gewissen Latenzphase wichtig und können in Folge-terminen ausreichend gewürdigt werden. Viele Autoren empfehlen deshalb die kontinuierliche Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum.

Fertilität

Die medizinische Literatur berichtet über spontane Konzeptionen bei 4,4–10% der Frauen, die von spontaner vorzeitiger Ovarialinsuffizienz betroffen sind, positive Prädiktoren sind Gegenstand der aktuellen Forschung [6]. Für die meisten Frauen wird dieser Weg nicht erfolgversprechend sein. Eine Ovarialkryokonservierung ist optional für Frauen vor operativen Eingriffen oder Tumorthérapien, allerdings sollte eine ausführliche Beratung über den augenblicklichen Stand der Möglichkeiten und Erfolge in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (www.sgrm.org/wb/pages/de/fertisave-kommission/fertisave-zentren.php). Kryokonservierung bei frühem Turner-Mosaik oder Resistant-Ovary-Syndrom sind augenblicklich noch in Erforschung und sollten mit der Patientin entsprechend dem aktuellen Stand diskutiert werden.

Eizell- oder Embryonenspende sind in der Schweiz nicht erlaubt, hier existiert bisher nur das Angebot einer Adoption oder Pflegeelternschaft.

Hormontherapie

Frauen mit unbehandeltem Östrogenmangel durch Ovarialinsuffizienz oder Ovariectomie haben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Sie sind speziell prädestiniert zur Entwicklung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch von kognitiven Einschränkungen und Parkinson-Erkrankung [3].

Eine adäquate, dem jungen Alter der Patientin angepasste Hormonersatztherapie ist daher die Grundlage jeder therapeutischen Intervention. Sie sollte bis zum durchschnittlichen Menopausenalter (bei uns 50–52 Jahre) andauern. Die Patientin muss unbedingt auf den Unterschied in den Risikodaten mit der postmenopausalen Hormontherapie aufmerksam gemacht werden: es gibt keinerlei Hinweise, dass sich ihr Brustkrebsrisiko von dem normal menstruierender Frauen unterscheidet. Dieser Hinweis ist für die notwendige jahrelange Compliance grundlegend.

Bei Störungen der Sexualität oder Libido trotz adäquater Östrogensubstitution kann speziell nach Ovariectomie eine zusätzliche Testosteronbehandlung hilfreich sein. Entsprechende Präparate sind bisher nur im Ausland zugelassen.

Dr. med. Katharina Schiessl

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
 Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
 katharina.schiessl@usz.ch

Take-Home Message

- ◆ Das vorzeitige Ovarialversagen ist definiert als Verlust der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr
- ◆ Ein FSH-Wert >40IU/l in Kombination mit einem Estradiol-Wert <50pmol/l im Abstand von 4 Monaten gelten als beweisend
- ◆ Der Grossteil spontaner vorzeitiger Ovarialinsuffizienz kann trotz entsprechender Diagnostik ursächlich nicht geklärt werden
- ◆ Betroffene Frauen haben ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigung der emotionalen Lebensqualität und Depressionen
- ◆ Eine Hormontherapie bis zum durchschnittlichen Menopausenalter wird uneingeschränkt empfohlen
- ◆ Fachkompetente Beratung und Begleitung der Patientinnen ist wichtig zur Verhinderung psychischer und somatischer Sekundärfolgen

Messages à retenir

- ◆ La défaillance ovarienne prématurée est définie comme la perte de la fonction ovarienne avant l'âge de 40 ans
- ◆ Une valeur FSH > 40IU/l en combinaison avec une valeur d'estradiol <50pmol/l dans l'intervalle de 4 mois sont considérés comme concluant
- ◆ La causalité de la majorité des insuffisances ovariennes prématurées spontanées ne peut pas être clarifiée malgré un diagnostic adéquat
- ◆ Les femmes concernées ont un risque accru de baisse de la qualité de vie émotionnelle et de dépressions
- ◆ L'hormonothérapie jusqu'à l'âge moyen de la ménopause est entièrement recommandée
- ◆ Des conseils compétents et le suivi des patientes sont importants pour la prévention des conséquences secondaires psychologiques et somatiques

Literatur:

1. Panay, N. and E. Kalu, Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009. 23(1): p. 129-40.
2. Nelson, L.M., One world, one woman: a transformational leader's approach to primary ovarian insufficiency. *Menopause*, 2011. 18(5): p. 480-487.
3. Vujovic, S., et al., EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*, 2010. 67(1): p. 91-3.
4. Groff, A.A., et al., Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 2005. 83(6): p. 1734-41.
5. Davis, M., et al., The psychosocial transition associated with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency: illness uncertainty, stigma, goal flexibility, and purpose in life as factors in emotional health. *Fertil Steril*, 2010. 93(7): p. 2321-9.
6. Maclaran, K. and N. Panay, Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2011. 37(1): p. 35-42.