

Übersicht über Klinik, Diagnostik und Therapie

Menopause: reguläre und vorzeitige

Dr. med. Kerstin Blickenstorfer

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich



Die Menopause, durchschnittlich mit 51 Jahren, ist ein natürliches Ereignis im Leben einer Frau. Die vorzeitige Menopause – heute als prämatüre Ovarialinsuffizienz bezeichnet – betrifft Frauen vor dem 40. Lebensjahr und hat bei zum Teil nicht abgeschlossener Familienplanung tiefgreifende gesundheitliche und psychologische Konsequenzen, die eine umfassende und einfühlsame Betreuung bedingen.

Einleitung

Menopause

Die Menopause ist die letzte spontane Menstruationsblutung. Das durchschnittliche Alter der Menopause liegt bei 51 Jahren. Die Diagnose wird in der Regel retrospektiv gestellt, wenn über einen Zeitraum von 12 Monaten die Menstruation ausgeblieben ist [1]. Der Zeitraum nach der Menopause ist die Postmenopause, im englischen Sprachraum häufig ebenfalls als «menopause» bezeichnet. Physiologisch zeigen sich zumeist schon vorher erste Symptome in Form von unregelmässigen Blutungen sowie klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen.

Vorzeitige Menopause / prämatüre Ovarialinsuffizienz

Das Krankheitsbild der vorzeitigen Menopause wurde erstmals 1942 beschrieben und wird heute als prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) – früher auch als «premature ovarian failure» (POF) oder Klimakterium praecox – bezeichnet und betrifft Frauen vor dem 40. Lebensjahr mit Verlust der ovariellen Funktion und damit einhergehenden erniedrigten Östrogenspiegeln, erhöhten Gonadotropinspiegeln, Amenorrhoe sowie Zeichen des Östrogenmangels [2, 3]. Dieser bereits in früher Lebensphase auftretende Östrogenmangel ist, sofern er nicht behandelt wird, mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, Osteoporose und Demenz sowie depressiver Erkrankungen verbunden [2–4]. Die Fertilität der betroffenen Frauen ist massiv eingeschränkt. Die Chance auf eine spontan eintretende Schwangerschaft liegt – sofern noch eine Ovu-

lation auftritt – bei nur 5–10% [4]. Bei der POI wird eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden. Die primäre Form tritt spontan auf, die sekundäre Form ist zumeist iatrogen induziert nach Chemotherapie, Radiotherapie oder chirurgischen Eingriffen an Uterus und Ovarien.

Epidemiologie

Vorzeitige Menopause / prämatüre Ovarialinsuffizienz

Die Prävalenz der primären Form der POI mit Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr wird in der Literatur mit etwa 1% angegeben; 0,1% dieser Frauen sind jünger als 30 Jahre [1–4]. Die Prävalenz der sekundären Form der POI ist zunehmend aufgrund immer besser werdender Behandlungsmöglichkeiten bei Karzinompatientinnen und dem damit verbundenen Überleben [4].

Pathophysiologie

Menopause

Die Menopause ist durch eine Follikelatresie im Alter zwischen 40 und 60 Jahren und damit sinkende Östrogen- und steigende Gonadotropinspiegel gekennzeichnet.

Vorzeitige Menopause / prämatüre Ovarialinsuffizienz

Bei der primären Form der POI unterscheidet man zwei Pathomechanismen. Beim ersten Pathomechanismus liegt ein Fehlen von Primordialfollikeln beziehungsweise ein beschleunigtes Aufbrauchen des Follikelpools



Kerstin Blickenstorfer

Tabelle 1: Ursachen der prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI).

Primäre Ursachen	Chromosomal
	Turner-Syndrom
	Fragiles-X-Syndrom
	FSH-Rezeptor-Polymorphismus
	Inhibin-B-Mutation
Autoimmunerkrankungen	
Sekundäre Ursachen	Chemotherapie
	Radiotherapie
	Beidseitige Adnexektomie
	Infektionen (Mumps)

vor. Beim zweiten Pathomechanismus führen FSH(follikelstimulierendes Hormon)-Rezeptor-Polymorphismen oder Mutationen am Inhibin B zu einer abnehmenden Steroidhormonsynthese [3]. Bisher bekannte Ursachen für den ersten Pathomechanismus sind chromosomale Veränderungen wie zum Beispiel das Turner-Syndrom (45, XO) oder die Gonadendysgenesien. Eine weitere genetische Ursache ist die Prämutation des fragilen X (FMR1-Prämutation), die spontan bei zirka 2% und familiär bei 14% der Frauen gefunden werden kann [3]. Andere Ursachen umfassen Autoimmunerkrankungen wie das autoimmune «polyglandular syndrome type 1», die häufig mit Schilddrüsenerkrankungen und/oder einer Nebenniereninsuffizienz verbunden sind. In der Mehrzahl der Fälle lässt sich jedoch bei der primären Form der POI keine Ursache finden [1–4]. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die verschiedenen Ursachen einer POI.

Klinisches Erscheinungsbild

Das Hauptsymptom, das mit dem Verlust der ovariellen Funktion und dem daraus resultierenden Östrogenmangel einhergeht, ist die Amenorrhoe. Weitere mögliche Beschwerden sind Hitzewallungen und Schweissausbrüche, gelegentlich begleitet von weiteren vegetativen Symptomen wie Palpitationen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen. Dieser Symptomkomplex wird unter dem Begriff «klimakterisches Syndrom» zusammengefasst. Auch Libidomangel, Adynamie und eine trockene Vagina werden sowohl von Frauen mit regulärer als auch vorzeitiger Menopause beschrieben [1–4]. Bei Frauen mit regulärer Menopause braucht es nicht zwingend weitere Laborabklärungen. Bei Frauen unter 40 Jahren und mehr als viermonatiger Amenorrhoe muss obligat eine endokrinologische Abklärung erfolgen. Zeigen hierbei zwei Messungen im Abstand von mindestens 4–6 Wochen erniedrigte Östradiolspiegel ($E_2 < 40 \text{ pmol/l}$) und erhöhte Gonadotropinspiegel ($FSH > 25 \text{ IU/l}$), kann die Diagnose des POI als gesichert gelten [2–4].

Diagnostik

Menopause

Bei Frauen mit regulärer Menopause sind weitere Abklärungen nur dann notwendig, wenn entsprechende Ausfallerscheinungen bestehen und eine menopausale Hormontherapie initiiert werden soll. In diesen Fällen ist eine gute Erhebung der Eigen- und Familienana-



© Vadimgozhda | Dreamstime.com

mnese zum Ausschluss allfälliger Risiken oder Kontraindikationen für eine Hormontherapie wichtig. Eine Bestimmung von Blutdruck und Gewicht sowie Body-Mass-Index sind indiziert. Auch eine gynäkologische Untersuchung inklusive einer Transvaginalsonographie und einer Screening-Mammographie sind zu empfehlen. Die Bestimmung des FSH und des Östradiols im Labor ist nur in speziellen Fällen, wie beispielsweise Status nach Hysterektomie, oder bei Verdacht auf Menopause vor dem 50. Lebensjahr zur Sicherung der Diagnose indiziert [1, 5]. Gerinnungsabklärungen sind nur bei belasteter familiärer Anamnese notwendig. Weitere Abklärungen wie die Bestimmung des Lipidprofils oder die Durchführung einer Osteodensitometrie erfolgen nur bei belasteter Anamnese.

Vorzeitige Menopause / prämatüre Ovarialinsuffizienz

Bei Patientinnen mit POI wird bei der Abklärung analog vorgegangen, jedoch sollte hier – insbesondere bei primärer Amenorrhoe – zusätzlich spezielles Augenmerk auf die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale sowie allfällige syndromale Anzeichen (Turner-Syndrom) geworfen werden. Im Rahmen der Transvaginalsonographie sollte zusätzlich der antrale Follikelpool («antral follicle count» [AFC]) bestimmt werden. Bei den Laborparametern erfolgt neben der Bestimmung des E2 und FSH zusätzlich die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH). AMH zusammen mit dem AFC erlauben die Beurteilung der vorhandenen ovariellen Reserve. Eine genetische Abklärung (Karyotyp, fragiles X) bei POI ist sinnvoll und mit der Patientin zu diskutieren [2]. Eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse ist jedoch vorgängig einzuholen. Bei positivem Resultat erfolgt eine genetische Beratung. Bei Patientinnen mit Nachweis eines Turner-Syndroms sind zusätzliche Abklärungen, insbesondere kardiologische, indiziert. Bei Nachweis einer Fragilen-X-Prämutation sollte auch den Verwandten eine genetische Abklärung und Beratung angeboten werden. Zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen empfiehlt es sich, Patientinnen mit POI auf Nebennierenrinden-Antikörper (Anti-Nebenniere/Hydroxylase 21) und Thyreoperoxidase(TPO)-Antikörper zu testen [1–4]. Bei negativem Resultat sind nach aktuellen Empfehlungen keine weiteren Überprüfungen dieser Parameter notwendig, es sei denn, die Patientin entwickelt im Verlauf entsprechende Symptome. Bei positivem Nachweis von TPO-Antikörpern erfolgt eine jährliche Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Bei positivem Nachweis von Nebennierenrinden-Antikörpern ist eine weitere Abklärung durch einen internistischen Endokrinologen indiziert.

Therapie

Menopause

Bei Frauen mit regelrechter Menopause und klimakterischem Syndrom kann eine Therapie indiziert sein. Am effektivsten zur Reduktion der Beschwerden zeigt sich hierbei die menopausale Hormontherapie (MHT).

Die zur MHT verwendeten Östrogenpräparate (Tab. 2) sind als Tabletten, Injektionen, Pflaster oder Gel verfügbar und weisen unterschiedliche Risiko- und Nutzenprofile auf. Die Therapie sollte bei gesunden, postmenopausalen Frauen und regelrechtem Eintritt der Menopause individualisiert erfolgen, bei unkomplizierten Fällen mit Östradiol in einer niedrigen Dosierung von 1 mg/Tag per os respektive transdermal mit 25 µg/Tag als Patch oder 0,5–0,75 mg als Gel. Bei Frauen mit vorhandenem Uterus ist zum Schutz des Endometriums vor einer malignen Entartung eine sequentielle (mindestens 12 Tage) oder kontinuierliche Gabe eines synthetischen Gestagens, von mikronisiertem Progesteron oder einer gestagenhaltigen Spirale obligat. Eine MHT sollte nur innerhalb eines günstigen Zeitfensters (innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach Menopause bzw. vor dem 60. Lebensjahr) und nach Ausschluss allfälliger Risiken und einer ausführlichen Beratung der Patientin erfolgen. Jährliche Kontrollen insbesondere auch bezüglich des Neuauftretens von Kontraindikationen finden jährlich statt. Eine Reevaluation der Therapie sollte nach fünf Jahren stattfinden. Für Frauen mit Kontraindikationen oder Wunsch nach Alternativen zu den hormonalen Ansätzen gibt es mittlerweile ein breites Spektrum an nichthormonalen Therapieansätzen mit unterschiedlich guter Wirksamkeit. Hierzu gehören vor allem die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin, das Antihypertensivum Clonidin sowie Phytoöstrogene oder *Cimicifuga racemosa*, weiter nichtmedikamentöse Optionen wie die kognitive Verhaltenstherapie, die Hypnose und die Akupunktur [1, 5].

Bei bestehenden vulvovaginalen Beschwerden ist primär eine lokale Östrogentherapie indiziert [5, 6].

Tabelle 2: Verwendete Östrogendosierungen [5].

Dosierung	Hoch	Mittel	Niedrig	Ultraniedrig
Östradiol (oral, mg)	4,0	2,0	1,0	0,5
Östradiol Patch (transdermal, µg)	100	50	25	
Östradiol Gel (transdermal, mg)		1,0–1,5	0,5–0,75	

Korrespondenz:
Dr. med.
Kerstin Blickenstorfer
Klinik für Reproduktions-
Endokrinologie
UniversitätsSpital Zürich,
Fauenklinikstr. 10
CH-8091 Zürich
kerstin.blickenstorfer[at]
usz.ch

Vorzeitige Menopause / prämatüre Ovarialinsuffizienz

Da die Diagnose der POI für die Frauen sehr einschneidend ist und zahlreiche Lebensbereiche betrifft, braucht es viel Einfühlungsvermögen von ärztlicher Seite sowie eine gute und umfassende Aufklärung und Beratung nach Diagnosestellung, da nur dann eine anhaltende Compliance in der Therapie gewährleistet ist. Wegen der durch den frühen Östrogenmangel bedingten erhöhten Morbidität und Mortalität ist eine Hormonersatztherapie (HRT) in diesen Fällen obligat. Die Standarddosierung beträgt in diesem Fall 2 mg Östradiol/Tag per os respektive transdermal mit Patch 50 µg/Tag oder als Gel 1,0–1,5 mg (Tab. 2), bei Vorhandensein des Uterus kombiniert mit einem Gestagen in adäquater

Dosierung (sequentiell oder kontinuierlich). Diese Therapie sollte bis zum Erreichen des regulären Menopausenalters von 51 Jahren fortgeführt werden. Bei bestehenden vulvovaginalen Beschwerden ist eine zusätzliche lokale Östrogentherapie indiziert [5, 6].

Fertilität

Bei Patientinnen vor geplanter Chemotherapie, Radiotherapie oder Gonadektomie und damit hohem Risiko für eine sekundäre POI muss vorgängig ein Beratungsgespräch zu den verschiedenen Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung (Kryokonservierung von Ovarialgewebe, Stimulationsbehandlung mit Kryokonservierung maturer Oozyten, befruchteter Vorkernstadien oder Embryonen oder der Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon[GnRH]-Agonisten) an einem interdisziplinären Zentrum erfolgen.

Bei der primären Form der POI ist die Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei frühem Turner-Mosaik mit noch bestehendem Zyklus aktuell in Erforschung. Da die spontane Konzeption nur bei 5–10% liegt, häufig aber keine Schwangerschaft mehr eintritt, sollten die Patientinnen über Möglichkeiten wie Adoption oder Eizellspende informiert werden [2–4]. Die Eizellspende ist jedoch in der Schweiz noch nicht zugelassen, so dass die Paare für eine solche Behandlung an ausländische Kinderwunschzentren verwiesen werden müssen [2–4].

Disclosure statement

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Barber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109–50.
- 2 The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016;31:926–37.
- 3 Rafique A, Sterling E, Nelson L. A New Approach to Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2012;39:567–86.
- 4 Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen M. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67:91–3.
- 5 Birkhäuser M, Bürki R, De Geyter C, Imthurn B, Schiessl K, Streuli I, Stute P, Wunder D. Expertenbrief SGGG No 42: Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT); 2015.
- 6 Sullivan S, Sarrel P, Nelson L. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106:1588–99.

Das Wichtigste für die Praxis

Reguläre Menopause

- Die menopausale Hormontherapie (MHT) braucht eine Indikation, muss individualisiert sein und sollte nur innerhalb eines günstigen Zeitfensters (innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach Menopause bzw. vor dem 60. Lebensjahr) erfolgen.
- Die MHT ist bei vasomotorischen Beschwerden die wirksamste Therapie. Zu den nichthormonalen Alternativen gehören Antidepressiva, Antikonvulsiva und Phytoöstrogene sowie die nichtmedikamentösen Optionen wie die kognitive Verhaltenstherapie, die Hypnose und die Akupunktur.
- Bei Frauen mit vorhandenem Uterus ist zum Schutz des Endometriums eine sequentielle (mindestens 12 Tage) oder kontinuierliche Gabe eines synthetischen Gestagens, von mikronisiertem Progesteron oder eine gestagenhaltigen Spirale obligat

Vorzeitige Menopause / prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

- Die prämatüre Ovarialinsuffizienz ist gekennzeichnet durch Amenorrhoe über mindestens vier Monate und erniedrigte Östradiolspiegel (E2 <40 pmol/l) sowie erhöhte Gonadotropinspiegel (FSH >25 IU/l) in zwei Messungen im Abstand von mindestens vier Wochen.
- Die spontane Form des POI betrifft ca. 1% der Frauen. Die Ursache dieser primären (spontanen) Form der POI bleibt zumeist ungeklärt.
- Eine Hormonersatztherapie sollte bei diesen Frauen mit einer mittleren Östradioldosierung von 2 mg/Tag per os oder transdermal mit 50 µg/Tag als Patch und 1,0–1,5 mg als Gel bis zum Erreichen des physiologischen Menopausenalters von 51 Jahren erfolgen, mit Gestagengabe analog den Frauen mit regelrechter Menopause.