

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Schiessl K

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (3)

(Ausgabe für Österreich), 16-18

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 16-18

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

K. Schiessl

Kurzfassung: Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, definiert als Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr, wird zukünftig durch die Fortschritte der Tumortherapien eher zunehmen. Betroffene leiden unter dem frühen Ausfall der ovariellen Funktion. Epidemiologische Studien weisen auf eine erhöhte Gesamtmortalität sowie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hin. Diskutiert wird, inwiefern eine Hormontherapie als Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen in diesem inhomogenen Kollektiv wirksam ist. Augenblicklich existieren nicht genügend gute Daten, um eine Hormontherapie nur durch diese Indikation zu etablieren.

Schlüsselwörter: vorzeitige Wechseljahre, vorzeitiges Ovarialversagen, ovarielle Funktion, Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, Ovariectomie, Hormontherapie

Abstract: Premature Menopause and Prevention of Cardiovascular Disease. Premature ovarian failure (POI), defined as menopause before the age of 40, may increase in the future by improvement of tumour therapies. Affected women are burdened by the loss of ovarian func-

tion. Some epidemiological studies indicate an increased risk for over-all mortality and cardiovascular disease. Hormone therapy as protection against cardiovascular disease in this heterogeneous group is discussed, but there is not enough evidence by current existing data to recommend it only by this indication. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (3): 16–8.**

Key words: premature ovarian failure, premature menopause, ovarian function, mortality, oophorectomy, cardiovascular mortality, prevention of cardiovascular disease, hormone therapy

■ Definition der vorzeitigen Wechseljahre

Vorzeitige Wechseljahre sind definiert als Eintreten der Menopause – also der letzten vom Ovar gesteuerten Blutung – vor dem 40. Geburtstag [1]. Eine Vielzahl von Begriffen versucht, diesen Zustand des vorzeitigen Ovarialversagens zu erfassen. In der Literatur finden sich am häufigsten die Bezeichnungen Klimakterium praecox, hypergonadotroper Hypogonadismus, prämatüre Menopause, „primary ovarian failure“ (POF), „primary ovarian dysfunction“ (POD) und vorzeitige Ovarialinsuffizienz („premature ovarian insufficiency“ [POI]). Allerdings sind sie letztlich nicht synonym zu verwenden, da sich einige auf eine irreversible Situation beziehen, andere der Tatsache Rechnung tragen, dass je nach Ursache vereinzelt spontane Ovulationen und auch Schwangerschaften auftreten können [2]. International besteht keine Einigung bezüglich der Nomenklatur. Ursächlich sind spontane Verläufe von den Folgen operativ, medikamentös oder Tumortherapie-bedingter Ovarialinsuffizienz zu unterscheiden. Tritt die Menopause vor dem 45. Lebensjahr ein, wird in der Literatur häufig der Begriff „frühzeitige Menopause“ verwendet.

■ Prävalenz und Pathophysiologie

Laut der National Institutes of Health (NIH) tritt das spontane vorzeitige Ovarialversagen bei 1–4 % der < 40-Jährigen auf, es betrifft ca. 1 ‰ der Frauen < 30 Jahre und 1 von 10.000 Frauen < 20 Jahre [3]. Ursächlich sind zwei Pathomechanismen möglich: der Verlust bzw. die beschleunigte Atresie von Primordialfollikeln oder der follikuläre Funktionsverlust, z. B. im Rahmen von angeborenen Gonadotropin-Rezeptordefekten. Bei heute fehlenden Therapiemöglichkeiten ist dies für die Patientin nicht von unmittelbarer Bedeutung.

Aus der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz
Korrespondenzadresse: Dr. Katharina Schiessl, Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100; E-Mail: katharina.schiessl@usz.ch

Bei einem Großteil der Betroffenen bleibt die Ursache unklar. Abgesehen von den anamnestisch schnell zu eruiierenden Folgen iatrogenen Handelns besteht eine familiäre Disposition, was auf eine stark genetisch bedingte Komponente hindeutet. Genetische Erkrankungen umfassen Störungen aller Stadien der Follikelentwicklung und beinhalten echte Gonadendysgenesien, Syndrome und Aneuploidien sowie Einzelgenmutationen, die zum Teil Forschungsgegenstand sind. Klassisch sind das Turner-Syndrom und seine Mosaik sowie die FMR1-Prämutation, auch Defekte des FSH- und LH-Rezeptors sind genetisch fixiert. Syndromale Formen beinhalten beispielsweise die Galaktosämie, aber auch Autoimmunerkrankungen wie die polyglandulären Autoimmunsyndrome/Polyendokrinopathien Typ 1 und 2.

■ Östrogene und kardiovaskuläre Erkrankungen

Herz und Gefäße zählen zu den Erfolgsorganen der Östrogene, die geringe Morbidität für kardiovaskuläre Erkrankungen von prämenopausalen Frauen wird auf ihren positiven Einfluss zurückgeführt. Infolge der PEPI- und WHI-Studie wurde die bisherige Lehrmeinung einer genaueren, an den Ergebnissen orientierten Diskussion unterzogen, da sich entgegen den Erwartungen ein negativer Effekt bezüglich der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte [4]. Epidemiologische Untersuchungen belegen weiterhin die positiven Folgen einer früh perimenopausal einsetzenden Hormontherapie, ein Einsatz bei schon vorhandener Gefäßschädigung scheint die Situation hingegen zu verschlechtern.

Der positive Einfluss von Östrogenen auf die epitheliale Funktion ist mehrfach *in vitro* und *in vivo* belegt [5, 6]. Klinisch ist eine endotheliale Dysfunktion als erste Stufe zur kardiovaskulären Erkrankung assoziiert mit frühem Alter bei natürlicher Menopause, Ovariectomie vor dem 40. Lebensjahr, hypothalamischem Hypogonadismus und niedrigen Östrogenspiegeln im Zyklus bis hin zu einer perimenstruell erhöhten Inzidenz von Koronarereignissen [5]. In der seit 1994 laufenden, US-ameri-

kanischen multizentrischen und multiethnischen „Study of Women’s Health across the Nation“ (SWAN) berichten Frauen, die unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden, über einen frühen Eintritt der Menopause. In dieser Studie waren Frauen mit vorzeitiger Menopause ausgeschlossen [7].

■ Situation bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Die Einschätzung der durch Östrogenmangel bedingten Folgen stellt im Rahmen der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz besondere Herausforderungen aufgrund der Heterogenität der Ursachen. Bei einer insgesamt sehr schmalen Datenlage, die sich zudem überwiegend auf beidseits ovariectomierte Frauen bezieht, muss das vorhandene Wissen häufig mit Hypothesen ergänzt werden. Die Auswirkungen spezifischer genetischer Besonderheiten auf Erfolgsorgane der Östrogene (z. B. Knochen bei Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom) müssten einerseits bekannt sein und dann davon separiert untersucht werden, um die speziellen Risiken einzelner Gruppen zu beschreiben. Das ist bisher nur in Einzelbereichen möglich. Dazu kommt die Grundsatzfrage, ob die zu beobachtenden gesundheitlichen Folgen wirklich ursächlich im Hormonmangel begründet sind oder einer Art genetisch fixierter vorzeitiger Alterung entsprechen, deren Ausdruck die vorzeitige Ovarialinsuffizienz ist [8, 9].

■ Studiendaten: Beobachtungsstudien

Erste Hinweise auf ein erhöhtes Risiko vorzeitig menopausaler Frauen zeigten sich in einer niederländischen Kohortenstudie, die ab 1972 über 12.000 Frauen während 20 Jahren verfolgte: Pro Jahr, das die Menopause später eintrat, sank das Mortalitätsrisiko um immerhin 2 %. Frauen mit früher Menopause hatten das höchste Mortalitätsrisiko und das unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren [10].

Diese Daten wurden durch die 1999 veröffentlichten Ergebnisse der „Adventist Health Study“ aus Kalifornien erhärtet. Die Adventisten sind reformatorische Freikirchler, die sich als Endzeitgemeinde verstehen und alle Genuss- und Rauschmittel meiden, daher scheidet Rauchen als starker kardiovaskulärer Risikofaktor aus. Eine daraus rekrutierte Kohorte herz- und gefäßgesunder Frauen mit einem Menopausenalter von 35–60 wurde über 13 Jahre begleitet. Dabei zeigte sich erneut ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko an ischämischen Herzerkrankungen für Frauen mit vorzeitiger Menopause. Dies verstärkte sich noch, wenn nie postmenopausal Östrogene eingenommen wurden. Auch für Frauen mit frühzeitiger Menopause – also vor dem 45. Lebensjahr – war das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko noch signifikant erhöht [11].

■ Vorzeitige Menopause durch beidseitige Ovariectomie

Im Rahmen der „Mayo Clinic Cohort Study“ wurden 1955–1987 insgesamt fast 5000 Frauen mit und ohne Ovariectomie untersucht, die keine zugrunde liegende Malignomerkkrankung haben durften. Erneut zeigte sich eine erhöhte sowohl allge-

meine als auch kardiovaskuläre Mortalität von Frauen, die vor dem 45. Lebensjahr menopausal waren, und auch hier war der Einfluss einer Hormontherapie nachweisbar: Frauen ohne postmenopausale Östrogeneinnahme hatten bei einem Menopause-Beginn zwischen 45 und 50 Jahren ein erhöhtes Sterberisiko [12].

2006 veröffentlichten Løkkegaard et al. Daten aus der „Danish Nurse Cohort Study“, die seit 1993 durchgeführt und weiter verfolgt wird. Dabei unterschieden sie Frauen mit und ohne beidseitige Ovariectomie und nach postmenopausaler Hormonsubstitution beim Menopausenalter < oder > 45 Jahre. Die Daten waren bezüglich Rauchen adjustiert, leider wurde keine gesonderte Auswertung für Nichtraucherinnen veröffentlicht. Das bei Weitem höchste Risiko für ischämische Herzerkrankungen hatten Frauen mit frühzeitiger Menopause durch Ovariectomie, die niemals in Folge Hormontherapie hatten [13].

Insgesamt scheinen also die vorzeitige Ovarialinsuffizienz und insbesondere die beidseitige Ovariectomie nachteilig für die kardiovaskuläre und allgemeine Gesundheit [14]. Konträre Daten dazu wurden ganz aktuell veröffentlicht: Die „California Teachers Study“ verfolgt als prospektive Kohortenstudie seit 1995 Lehrerinnen und Verwaltungsangestellte in Kalifornien, die einer gemeinsamen Pensionskasse angehören, und gleicht deren Daten mit dem Krebsregister sowie verschiedenen Sterberegistern ab. Dabei fanden sie in der aktuellen Publikation keine erhöhte Mortalität für Frauen mit frühzeitiger Menopause, ebenso keinen Unterschied zwischen Frauen mit natürlicher Menopause im Vergleich zu operativem Vorgehen. Lediglich für ovariectomierte Frauen, die Hormone erhalten hatten, zeigte sich ein geringer Vorteil in der Mortalität.

■ Diskussion

Kohortenstudien liefern uns im Gegensatz zu randomisiert, doppelblind und prospektiv durchgeführten Interventionsstudien ein lebensnahes Szenario, dies muss allerdings durch eine große Zahl an möglichen Einflussfaktoren bezahlt werden. Ein wesentlicher Faktor ist die Länge der Nachbeobachtungszeit: Da es sich bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz um ein junges Kollektiv handelt, ist eine lange Nachbeobachtungszeit notwendig, um langsam entstehende Folgeerkrankungen, wie kardiovaskuläre Ereignisse oder osteoporotische Frakturen, beurteilen zu können. Wenige Studien können dies entsprechend leisten.

In der „California Teachers Study“ wurde zwar eine große Zahl an Frauen erfasst, dafür war die Zuteilung als menopausal stark fehleranfällig: Das Einschlusskriterium war „anamnestisch natürlicher Blutungsstopp 6 Monate vor Studieneinschluss“, andere Amenorrhö-Ursachen wurden nicht evaluiert. Die Anzahl der < 45-jährigen postmenopausalen Frauen war sehr klein, Frauen mit vorzeitiger Menopause ohne Hormonsubstitution waren wenig vertreten. Zusätzlich handelte es sich um ein spezielles Kollektiv, das bei sonst unterdurchschnittlicher Morbidität eine hohe Mortalität an Mammakarzinomerkkrankungen aufwies. Dies war der eigentliche Anlass zur Studiendurchführung [15].

Bei der „Adventist Health Study“ ließ sich aufgrund der Fragebogen-Rückläufe der so genannte „healthy volunteer effect“

nachweisen, der besagt, dass sich kranke Personen weniger häufig freiwillig als Studienteilnehmer zur Verfügung stellen. Somit wird das Studienkollektiv eher unrealistisch „gesund“. Im untersuchten Kollektiv ließ sich nachweisen, dass die Non-Responderinnen in den folgenden Jahren eine deutlich höhere Mortalität aufwiesen als die weiter Teilnehmenden [16].

Von vorzeitiger Ovarialinsuffizienz Betroffene sind kein homogenes Kollektiv, ursächlich kommt eine Reihe bekannter, aber auch unbekannter Erkrankungen in Betracht. Ein Teil dieser Erkrankungen beinhaltet wiederum ein eigenes Morbiditätsspektrum, das es schwierig machen kann, dies von den Auswirkungen des frühen Hormontzugs zu unterscheiden [8, 9].

Relevanz für die Praxis

Zusammenfassend ließe sich sagen: Frühe Beobachtungsstudien belegen einen Zusammenhang zwischen beidseitiger Ovariectomie und kardiovaskulärer Mortalität, für die spontane vorzeitige Ovarialinsuffizienz sind die Ergebnisse in späteren Studien konsistenter. Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz haben nachweislich ein gering, aber doch erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bezüglich der Protektion durch eine adäquate Hormontherapie gibt es augenblicklich noch zu wenig studienbelegte Evidenz, ebenso wenig existieren Daten zu lipidsenkender Therapie oder Lifestyle-Veränderungen in diesem Kollektiv. Daraus darf allerdings nicht die Erfolglosigkeit entsprechender Maßnahmen gefolgert werden. Europäische und US-amerikanische Menopausegesellschaften raten daher übereinstimmend zur Hormontherapie mit Beginn der Ovarialinsuffizienz, die bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters – bei uns mit 50–52 Jahren – beibehalten werden sollte. Es gibt keinerlei Hinweise, dass dieses Vorgehen das Brustkrebsrisiko der Betroffenen gegenüber spontan menstruierenden Frauen erhöhen würde. Die nordamerikanische Menopausegesellschaft NAMS weist allerdings darauf hin, dass kardiovaskuläre Prävention für Frauen allen Alters keine ausreichende Begründung zur Etablierung einer Hormontherapie ist. Begleitend wichtig sind Beratung bezüglich Lifestyle-Maßnahmen wie Nikotinabstinenz, adäquate Bewegung und Ernährung, die die besonderen Anforderungen für Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz entsprechend einbeziehen. Dabei muss beispielsweise bedacht werden, dass Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS, 45 X0-Monosomie) ein Syndrom-bedingtes kardiovaskuläres Risikoprofil mitbringen.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. 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.
2. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 393–402.
3. Christin-Maitre S, Braham R. [General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36: 857–61.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
5. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 101–9.
6. Dubey RK, Imthum B, Zacharia LC, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? *Hypertension* 2004; 44: 789–95.
7. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of mid-life women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 865–74.
8. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5: 39–48.
9. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989; 79: 709–14.
10. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714–8.
11. Jacobsen BK, Knutsen SF, Frøser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303–7.
12. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–8.
13. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226–33.
14. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161–6.
15. Duan L, Xu X, Koenig C, et al. Bilateral oophorectomy is not associated with increased mortality: the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2012; 97: 111–7.
16. Lindstedt KD, Fraser GE, Steinkohl M, et al. Healthy volunteer effect in a cohort study: temporal resolution in the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 783–90.

Dr. Katharina Schiessl

Medizinstudium in Heidelberg und Freiburg i. Br., Promotion an der Universität Freiburg. Facharztausbildung im süddeutschen Raum (Lörrach, Konstanz, Freiburg) und Basel. 1996 Fachärztin. 1997–2006 Frauenklinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Aachen. 2001 fakultative Weiterbildung Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie. Seit 2006 Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Leiterin Wechseljahre und Gesundheit. Vorstandsmitglied der Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG), seit 2012 Präsidentin.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)