

# Die prämatüre Ovarialinsuffizienz

## Ursachen und Konsequenzen

Eine Menopause vor dem 40. Lebensjahr wird als prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) bezeichnet. Das Krankheitsbild der POI muss sorgfältig abgeklärt werden und bedarf einer Hormonersatztherapie, um den Kurz- und Langzeitfolgen des vorzeitigen Sexualhormonmangels vorzubeugen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Ursachen, die Diagnostik, die Kurz- und Langzeitfolgen sowie die Therapie der POI.

SUSANNA WEIDLINGER, PETRA STUTE



Susanna Weidlinger



Petra Stute

Der Begriff «prämatüre Ovarialinsuffizienz» bezeichnet den vorzeitigen Verlust der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr mit dem konsekutiven kombinierten Auftreten eines hypergonadotropen Hypogonadismus und einer primären/sekundären Amenorrhö.

In der aktuellen Literatur werden zur Bezeichnung des Krankheitsbildes am häufigsten die Begriffe «primäre Ovarialinsuffizienz» (primary ovarian insufficiency) und «prämatüres Ovarialversagen» (premature ovarian failure) verwendet. Die ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) empfiehlt, ausschliesslich und einheitlich den Terminus «prämatüre Ovarialinsuffizienz/premature ovarian insufficiency» zu verwenden – «Insuffizienz/insufficiency», weil es die natürliche Fluktuation des Krankheitsbildes besser abbildet und nicht den negativen und stigmatisierenden Beigeschmack des Begriffs «Versagen/failure» trägt, und «prämatür/premature», um bereits mit der Nomenklatur ein Alterslimit des Krankheitsbildes zu definieren und folglich Patientinnen mit zeitgerechter Menopause auszuschliessen (1).

### Diagnose

Zur Diagnostik gehören die in *Tabelle 1* aufgeführten anamnestischen und labormedizinischen Kriterien.

### Merkpunkte

- Die prämatüre Ovarialinsuffizienz bedarf einer umfassenden Diagnostik:
  - Anamnese (Chemotherapie, Radiotherapie, Operationen)
  - Abklärung genetischer Ursachen
  - Ausschluss eines polyglandulären Autoimmunsyndroms.
- Bei Diagnosestellung wird die Durchführung eines DXA-Scans zur Bestimmung der Basisknochenichte empfohlen.
- Kausale Therapieansätze fehlen.
- Eine HRT ist bis zum Erreichen des durchschnittlichen regelrechten Menopausalalters indiziert, um den negativen, östrogenmangelbedingten Langzeitfolgen des Krankheitsbildes für die Knochengesundheit, das kardiovaskuläre System und die kognitive Funktion entgegenzuwirken.

### Prävalenz (Altersgruppen)

Bei der prämatüren Ovarialinsuffizienz (POI) wird von einer Prävalenz von rund 1% der weiblichen Bevölkerung vor dem 40. Lebensjahr und von 0,1% der Frauen vor dem 30. Lebensjahr ausgegangen. Eine Menopause zwischen 40 und 44 Lebensjahren dagegen wird als «frühe Menopause» (early menopause) bezeichnet und kommt mit einer Prävalenz von 5% vor. Eine Menopause ab 45 Lebensjahren wird als regelrecht angesehen (1).

### Ätiologie

Eine POI kann durch zahlreiche Faktoren ursächlich bedingt sein. Im Folgenden soll auf die häufigsten eingegangen werden:

#### Genetisch bedingte POI

##### Chromosomenaberrationen

Bei 10 bis 13% aller Patientinnen mit POI sind Chromosomenanomalien nachweisbar. Den Grossteil (94%) stellen numerische und/oder strukturelle X-Chromosomen-Aberrationen (z.B. Turner-Syndrom) dar (1). In Fällen von Gonadendysgenese mit nachweisbarer Y-chromosomaler DNA wird – aufgrund des deutlich erhöhten Risikos (45%), im Verlauf ein gonadales Malignom zu entwickeln – eine prophylaktische Gonadektomie empfohlen (2).

**Empfehlung: Eine Karyotypisierung soll bei allen Frauen mit non iatrogener POI durchgeführt werden (1).**

##### Fragiles-X-Syndrom/Martin-Bell-Syndrom

Das Fragiles-X-Syndrom ist die häufigste Ursache erblich bedingter mentaler Retardierung. Diese X-chromosomal-dominant vererbte Erkrankung mit verminderter Penetranz im weiblichen Geschlecht wird durch eine Mutation im Gen FMR1 (fragile-X-mentalretardation 1) auf dem langen Arm des X-Chromosoms verursacht. Beim Vorliegen einer Prämutation besteht beim weiblichen Geschlecht ein Risiko von 13 bis 26%, eine POI zu entwickeln, nicht so jedoch bei

der vollen Mutation. Bei Patientinnen mit sporadischer POI ist mit einer Prävalenz einer FraX-Prämutation von 0,8 bis 7,5% zu rechnen, bei Patientinnen mit einer positiven Familienanamnese für POI sogar mit einer solchen bis 13% (3).

**Empfehlung: Der genetische Ausschluss einer FraX-Prämutation ist bei allen Patientinnen mit POI indiziert (1).**

**Autoimmunologisch bedingte POI**

Bei etwa 5% aller Patientinnen mit POI wird das Krankheitsbild durch eine autoimmunologisch bedingte Schädigung des Ovars hervorgerufen. Bei der Mehrheit der autoimmunologisch bedingten POI sind im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms Typ 1/2 neben dem Ovar noch weitere Organe in den Autoimmunprozess involviert. Hierbei findet man in 60 bis 80% eine gegen den adrenalen Kortex und in 14 bis 27% eine gegen die Schilddrüse gerichtete Autoimmunität.

Eine Ovarialbiopsie zur Diagnosestellung einer autoimmunologisch bedingten POI gilt als obsolet.

Der serologische Nachweis von sogenannten Steroidzellantikörpern, beispielsweise 21OH-Ak (21-Hydroxylase-Antikörper) oder alternativ ACA/NNR-Ak (adrenokortikale Ak/Nebennierenrinden-Ak), die sich allesamt gegen an der Steroidhormonsynthese beteiligte Enzyme und somit potenziell gegen den adrenalen Kortex, das Ovar, die Testes wie auch gegen die Plazenta richten, scheint der Marker mit der höchsten diagnostischen Sensitivität für eine autoimmunologisch bedingte POI zu sein.

**Folglich muss ein Screening auf 21OH-Ak oder alternativ ACA/NNR-Ak allen Patientinnen mit idiopathischer POI angeboten werden. Ausserdem ist ein Screening auf Schilddrüsen-Ak (TPO-Ak) bei allen Patientinnen mit idiopathischer POI indiziert (1).**

Tabelle 1:

**Diagnosekriterien der prämaternen Ovarialinsuffizienz (POI)**

Diagnosekriterien für eine POI gemäss (1):

- primäre oder sekundäre Oligo-Amenorrhö ≥ 4 Monate
- < 40 Lebensjahre (entsprechend ≥ 2 Standardabweichungen unter dem regelgerechten Menopausenalter von 50 ± 4 Jahren)
- FSH ≥ 25 U/l, 2 Messungen im Abstand von > 4 Wochen

**POI als Folge iatrogenen Interventionen (Chemo-, Radiotherapie, Operationen)**

Zytotoxische Chemotherapien haben abhängig vom verwendeten Wirkstoff, der kumulativen Dosis sowie vom Alter der Patientin eine unterschiedlich stark ausgeprägte gonadotoxische Wirkung, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer POI einhergeht. Ebenso beeinträchtigt eine Radiotherapie, abhängig von der Bestrahlungsdosis, vom Bestrahlungsfeld und dem Alter der Patientin, die Ovarfunktion bis hin zur POI. Eine Metaanalyse von Raffi und Kollegen belegt, dass auch operative Eingriffe im Bereich der Ovarien (z.B. das Ausschälen von Endometriomen bei Endometriose) durch den damit einhergehenden Verlust gesunden Ovarialgewebes mit einem signifikanten postoperativen AMH-Abfall und somit mit einer Reduktion der Ovarialreserve assoziiert sind (4). Coccia und Kollegen zeigten in einer prospektiven Kohortenstudie, dass das bilaterale Ausschälen von Endometriomen mit einem signifikant niedrigeren Menopausenalter sowie einem erhöhten Risiko für POI einhergeht (5). Nicht zu vergessen ist die steigende Anzahl prämenopausaler Frauen mit bekannter BRCA-Mutation, die sich einer risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie unterziehen.

**Idiopathische POI**

Bei der grossen Mehrheit aller POI (85–90%) kann keine genaue Ursache identifiziert werden. Man spricht von einer idiopathischen POI (1).

Die diagnostischen Schritte bei Verdacht auf eine prämaturna Ovarialinsuffizienz sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

Tabelle 2:

**Diagnostische Abklärungen modifiziert nach (1)**

Test	Positives Ergebnis	Negatives Ergebnis
<b>Zyto- und Molekulargenetik</b>		
<b>Karyotyp</b> (Turner-Syndrom)	Mitbetreuung durch medizinische Endokrinologie, Kardiologie und Humangenetik	Zweite Analyse des Karyotyps aus Epithelzellen nur bei hochgradigem klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Turner-Syndroms
<b>Test auf Y-chromosomale DNA</b>	Gonadektomie	
<b>Fragiles-X-Syndrom</b>	Mitbetreuung durch Humangenetik	
<b>Autosomale genetische Untersuchungen:</b> Bei Patientinnen mit POI zum aktuellen Zeitpunkt nicht indiziert, ausgenommen, es liegen Hinweise auf das Vorliegen einer spezifischen Mutation vor (z.B. BPES, BLM, WRN, RTS u.a.).		
<b>Antikörper</b> (bei idiopathischer POI und/oder wenn eine Autoimmunerkrankung vermutet wird)		
<b>21OH-Ak/ACA</b>	Mitbetreuung durch medizinische Endokrinologie	Testwiederholung nur im Fall neuer, verdächtiger Klinik indiziert
<b>TPO-Ak</b>	TSH jährlich	Testwiederholung nur im Fall neuer, verdächtiger Klinik indiziert
<b>DXA-Scan:</b> Bestimmung der Basisknochendichte bei Diagnosestellung der POI		

### Kurzzeitfolgen der POI

Wie bei der regelgerechten Menopause variiert auch bei der POI die Intensität der östrogenmangelbedingten Symptome. Die Spannbreite reicht von komplett asymptomatischen Patientinnen (12–14%), die sich lediglich zur Abklärung einer primären/sekundären Amenorrhö vorstellen, bis hin zu Patientinnen mit einem erheblichen Leidensdruck und massivem Verlust an Lebensqualität. Zu den typischen klimakterischen Symptomen gehören:

- vasomotorische Beschwerden im Sinne von Hitzeattacken und Schweißausbrüchen
- Schlafstörungen
- körperliche und geistige Erschöpfung
- urogenitale Atrophie mit Beschwerden im Sinne einer überaktiven Blase, einer Belastungsinkontinenz, eines vaginalen Trockenheitsgefühls mit konsekutiver Dyspareunie
- rezidivierende Harnwegsinfekte
- Sexualprobleme mit Libidomangel und Veränderung der sexuellen Befriedigung
- diffuse Gelenk- und Muskelbeschwerden
- eine depressive Stimmungslage.

Je nach Symptom kommt therapeutisch eine systemische sowie gegebenenfalls eine additive lokale Östrogensubstitution (HRT) zum Einsatz. Aber auch jene 12 bis 14% der POI-Patientinnen, die asymptomatisch sind, bedürfen einer konsequenten systemischen Hormonsubstitution, um den negativen Langzeitfolgen des vorzeitigen Östrogenmangels auf die kardiovaskuläre Gesundheit, den Knochenstoffwechsel und die kognitive Funktion vorzubeugen (6).

### Langzeitfolgen der POI

#### Kardiovaskuläre Gesundheit

Infolge des vorzeitigen Wegfalls des kardiovaskulärprotektiven Östrogeneffekts besteht bei Patientinnen mit POI ein signifikant erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (7).

**Der möglichst frühe Beginn einer Substitution mit Sexualsteroiden sowie deren Fortführung bis zum durchschnittlichen regelrechten Menopausenalter wird empfohlen, um dem erhöhten kardiovaskulären Risiko bestmöglich entgegenzuwirken (1).**

#### Knochengesundheit

Der günstige Einfluss der Östrogene auf die Regulation des Knochenstoffwechsels und die Aufrechterhaltung der Knochenstruktur sowie die negativen Folgen der natürlichen Menopause auf die Knochendichte und das Frakturrisiko sind bestens bekannt. Eine POI ist nachweislich mit einer östrogenmangelbedingten, reduzierten Knochendichte assoziiert. Dies lässt schlussfolgern, dass die POI konsekutiv mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist, auch wenn diese An-

nahme zum gegenwärtigen Zeitpunkt durch Studien noch nicht ausreichend belegt werden kann (8).

**Bei Diagnosestellung einer POI wird die Durchführung eines DXA-Scans zur Bestimmung der Basisknochendichte empfohlen.**

Im Fall einer altersentsprechend normalen Knochendichte und Initiation einer ausreichend dosierten HRT ist eine Wiederholung des DXA-Scans nicht notwendig (1).

**Eine Östrogensatztherapie ist Mittel der Wahl sowohl zur Prävention als auch zur Therapie einer Osteoporose bei Patientinnen mit POI. Folglich wird ein möglichst früher Beginn einer HRT sowie deren Fortführung bis zum durchschnittlichen physiologischen Menopausenalter empfohlen (6).**

#### Fertilität

Eine HRT ist nicht kontrazeptiv und kann/muss folglich allen Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch empfohlen werden. Ein sequenzielles Regime wird bei positivem Kinderwunsch favorisiert. Dagegen bedürfen Patientinnen, für die eine Schwangerschaft nicht infrage kommt, einer sicheren Antikonzepktion (1).

Infolge der vor allem initial noch intermittierend aufflammenden Ovarialaktivität ist die Chance eines spontanen Schwangerschaftseintritts bei POI nicht komplett auszuschliessen, wenn auch sehr gering. Die Chance auf eine spontane Konzeption nimmt naturgemäß mit der Dauer der Amenorrhö ab. Ein systematischer Review zu Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei POI ergab eine spontane Konzeptionswahrscheinlichkeit von 5 bis 10%. 80% dieser Schwangerschaften führten zur Lebendgeburt, in 20% kam es zum Abort; hier handelt es sich um Zahlen, die sich von «normal fertilen» Frauen nicht unterscheiden (9). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind keine reproduktionsmedizinischen Massnahmen bekannt, die die ovarielle Aktivität und folglich die Rate spontaner Konzeption bei POI verlässlich verbessern. Ein ovarielles Ansprechen auf eine Stimulation mit Gonadotropinen und/oder eine Ovulationsinduktion ist aufgrund der erschöpften Eizellreserve mit konsekutiv bereits endogen erhöhten Gonadotropinen nicht zu erwarten. Ist die Diagnose einer POI erst einmal gestellt, so ist folglich auch die Option einer Fertilitätsprotektion verstrichen. Eine Eizellspende ist bei Patientinnen mit POI eine realistische und gut etablierte Option, um dennoch schwanger zu werden (1).

#### Neurologische Gesundheit

In mehreren grossen Observationsstudien konnte bei Patientinnen mit POI ein erhöhtes Risiko für kognitive Funktionseinbussen respektive die Entwicklung einer Demenz festgestellt werden. Das Risiko einer kogni-

## SCHWERPUNKT

tiven Beeinträchtigung stieg linear – je jünger die Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war. Bei Patientinnen, die bis zum 50. Lebensjahr eine Östrogensatztherapie erhalten hatten, konnten weder geistige Einschränkungen noch ein erhöhtes Demenzrisiko festgestellt werden (10, 11).

**Folglich soll – um das Risiko einer potenziellen hormonmangelbedingten, kognitiven Beeinträchtigung bei Patientinnen mit POI möglichst zu reduzieren – zumindest bis zum durchschnittlichen regelrechten Menopausenalter eine HRT durchgeführt werden (1).**

### Sexuelle und urogenitale Funktion

Eine adäquate systemische Östrogensatztherapie stellt die Basis für eine normale sexuelle und urogenitale Funktion dar. Sollte dies nicht ausreichen, können additiv lokale Östrogene eingesetzt werden. Bezüglich einer optionalen zusätzlichen Androgensupplementation fehlen Langzeitwirksamkeits- und Sicherheitsdaten (1).

### Lebensqualität

Die Diagnose einer POI hat signifikant negative Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität der betroffenen Person. Dies muss in Gesprächen thematisiert werden. Ferner sollte eine psychologische Unterstützung angeboten werden.

### Hormonersatztherapie (HRT)

Wie bereits oben geschildert, ist eine HRT bei POI nicht nur zur Linderung östrogenmangelbedingter Symptome wie vasomotorischer Beschwerden, sondern auch aus prophylaktischer Indikation angezeigt. Eine zumindest standarddosierte HRT soll Patientinnen mit POI zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen sowie zur Knochen- und Neuroprotektion bis zum Erreichen des durchschnittlichen physiologischen Menopausenalters empfohlen werden (1).

### Wirkstoffe

Zum Einsatz kommen sowohl die klassische HRT (Estradiol) als auch kombinierte orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol). Der günstige Einfluss auf das kardiovaskuläre System und den Knochenstoffwechsel scheint bei Ethinylestradiol im Vergleich zu Estradiol etwas geringer ausgeprägt zu sein (12–14).

**Folglich empfiehlt die ESHRE-Guideline, das 17 $\beta$ -Estradiol dem Ethinylestradiol und den kombinierten equinen Östrogenen vorzuziehen (1).**

Zur Endometriumsprotektion können sowohl synthetische Gestagene als auch das «bioidentische» mikronisierte Progesteron, jeweils in Transformationsdosis, eingesetzt werden.

Die Evidenz aus Studien bei regelrecht postmenopausalen Frauen weist auf ein vorteilhafteres kardio-

vaskuläres Sicherheitsprofil (15) sowie ein potenziell geringeres Mammakarzinomrisiko (16) bei Anwendung von mikronisiertem Progesteron im Vergleich zu synthetischen Gestagenen hin.

### Regime

Um Östrogenmangelsymptome möglichst zu vermeiden, wird eine kontinuierliche Östrogensatztherapie empfohlen. Diesem Anspruch werden die allermeisten zugelassenen HRT-Präparate gerecht, nicht jedoch die Mehrzahl der zugelassenen hormonellen Antikonzeptiva. Nicht selten sind Frauen mit POI unter kombinierter oraler Antikonception im 21/7-Schema im pillenfreien Intervall symptomatisch. Bei Antikonzeptionsbedarf ist folglich die Verschreibung von Pillen im 24/4- respektive 26/2-Schema oder im Langzyklus ratsam.

Es stellt sich nun die Frage, ob die additive Gabe von Gestagenen besser kontinuierlich oder zyklisch erfolgen soll. Grundsätzlich können, je nach Präferenz der Patientin, beide HRT-Regime angewendet werden. Infolge der vor allem initial häufig intermittierend aufblackernden ovariellen Aktivität kann es bei einem kontinuierlich kombinierten Regime wiederholt zu unvorhersagbaren vaginalen Blutungen kommen. Aufgrund der geregelten Hormonentzugsblutungen bei Anwendung eines sequenziellen Schemas wird ein solches von Patientinnen zumindest initial häufig präferiert. Dies betrifft ebenso Frauen mit positivem Kinderwunsch, da bei einem sequenziellen Regime der reguläre endometriale Zyklus mit einem zyklischen Wechsel von Proliferations- und Sekretionsphase am besten nachgeahmt wird.

Dem Wunsch nach Amenorrhö kommt man mit dem kontinuierlich kombinierten Regime nach, das, was die endometriale Sicherheit betrifft, dem sequenziellen Regime überlegen ist (1).

### Darreichungsform

Daten zur HRT bei zeitgerecht menopausalen Frauen zeigen, dass orale Östrogene das Risiko einer VTE signifikant erhöhen. Hierin liegt der Vorteil einer transdermalen Östrogentherapie, die dieses Risiko nicht beeinflusst (17). Durch die transdermale Applikation von Estradiol kann im Unterschied zur peroralen Darreichungsform der First-Pass-Effect in der Leber umgangen und folglich die Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichts in Richtung Prokoagulation verhindert werden. Auch wenn diesbezügliche Daten zur POI fehlen, ist bei Patientinnen mit einem erhöhten VTE-Risiko die transdermale Verabreichung von Östrogenen zu bevorzugen (1).

### Mammakarzinom – das meistgefürchtete Risiko?

Gemäss aktueller Datenlage weisen Patientinnen mit POI im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar ein signifikant niedrigeres Mammakarzinomrisiko auf.

Dies ist am wahrscheinlichsten dem vorzeitigen Se-

xualsteroidmangel zuzuschreiben, der zwangsläufig mit einer POI einhergeht. Frauen mit POI sind dahingehend zu beruhigen, dass gemäss aktueller Datenlage von einer HRT vor dem Erreichen des regelrechten/physiologischen Menopausenalters im Vergleich zur Normalbevölkerung *kein* erhöhtes Mammakarzinomrisiko ausgeht. Die Tatsache, dass eine HRT, angewandt bei Patientinnen nach dem 50. Lebensjahr, in Abhängigkeit von der Therapiedauer das Mammakarzinomrisiko signifikant erhöht, darf nicht auf Patientinnen mit POI extrapoliert werden (1, 6). ■

**Dr. med. Susanna Weidlinger**  
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)  
E-Mail: susanna.weidlinger@insel.ch

**Prof. Dr. med. Petra Stute**

Universitäts-Frauenklinik  
Inselspital  
3010 Bern

Quellen:

1. European Society for Human Reproduction: ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31(5): 926–937.
2. Michala L et al.: Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG* 2008; 115(6): 737–741.
3. Wittenberger MD et al.: The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007; 87(3): 456–465.
4. Raffi F, Metwally M, Amer S.: The impact of excision of ovarian endometriomas on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 3146–3154.
5. Coccia ME et al.: Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011; 26(11): 3000–3007.
6. Hamoda HS (Brit Menopause, Women's Health): The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017; 23(1): 22–35.
7. Roeters van Lennep J E, et al.: Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(2): 178–186.
8. Kanis JA et al.: A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos* 2016; 11(1): 25.
9. 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(5): 483–492.
10. Rocca WA et al.: Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69(11): 1074–1083.
11. Phung, TK et al.: Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30(1): 43–50.
12. Langrish JP et al.: Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009; 53(5): 805–811.
13. Crofton PM 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(6): 707–714.
14. Cartwright B et al.: 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(9): 3497–3505.
15. Mueck AO: Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*, 2012; 15 Suppl 1: 11–17.
16. Davey DA: HRT: some unresolved clinical issues in breast cancer, endometrial cancer and premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)* 2013; 9(1): 59–67.
17. Canonico M et al.: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7655): 1227–1231.