

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte

Schorsch M, Heidner C, Gomez R, Skala C, Hahn T, Seufert R

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (2)

(Ausgabe für Österreich), 6-12

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 14-20

**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. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Das PCOS – aktuelle endokrine und klinische Aspekte

M. Schorsch¹, C. Heidner², R. Gomez², C. Skala², T. Hahn¹, R. Seufert²

Kurzfassung: Kein gynäkologisch-endokrinologisches Krankheitsbild ist so häufig wie das PCO-Syndrom. Einerseits sind äußerst unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen am PCOS beteiligt, die von einer Insulinresistenz über zentrale Regulationsstörungen bis zu seltenen Polymorphismen reichen, andererseits sind die therapeutischen Prozeduren oft schwierig und erfordern langfristige Anstrengungen. Während ohne Kinderwunsch die antiandrogene Therapie und die Prophylaxe von Langzeitmorbiditäten im Vordergrund der Therapie stehen, reicht die Therapie bei Kinderwunsch von der Clomifengabe, der Low-dose-FSH-Therapie und dem „Ovarian drilling“ bis zum IVF, wobei hier besonders das Überstimulationssyndrom des Ovars vermieden

werden muss. Das PCOS stellt weiterhin eine erhebliche Herausforderung für jeden Reproduktionsmediziner dar.

Schlüsselwörter: PCOS, Stein-Leventhal-Syndrom, Insulinresistenz, Hyperandrogenämie, Clomifen, Metformin, IVF, Ovarian drilling

Abstract: The Polycystic Ovary Syndrome – New Diagnostic and Therapeutic Concepts.

No gynaecological endocrinological disease is as common as PCOS. On the one hand very different pathophysiological mechanisms are involved in PCOS, ranging from insulin resistance, central regulation disorders to rare polymorphisms, on

the other hand the therapeutic procedures are often difficult and require a lot of patience. When there is no desire to have children, antiandrogenic therapy and prevention of long-term morbidity are in the focus of therapy. Therapeutic procedures for fertility range from clomifen treatment, low-dose FSH treatment, and ovarian drilling to IVF and *in vitro* maturation, in which particularly the ovarian hyperstimulation syndrome must be prevented. The PCOS remains a significant challenge in reproductive medicine. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (2): 6–12.**

Key words: PCOS, Stein-Leventhal syndrome, metabolic syndrome, clomifen, metformin, IVF, ovarian drilling, OHSS

■ Einleitung

Kein endokrinologisches Symposium vergeht, ohne dass neue Erkenntnisse zum PCOS diskutiert und neue Therapieansätze in Studien vorgestellt werden. Trotzdem bleiben auch heute weiterhin viele wesentliche Fragen ungeklärt, ohne dass die aktuellen Hauptfragen, wie zum Beispiel die Prävention oder die Definition von Subtypen des PCOS, ausreichend geklärt sind. Die Komplexität des PCOS und die Fülle der auftretenden Probleme machen es spannend, sich mit diesem wichtigen Krankheitsbild zu beschäftigen.

Das Syndrom der Polyzystischen Ovarien ist mit einer Inzidenz von 5 % aller prämenopausalen Frauen eines der häufigsten gynäkologisch-endokrinologischen Krankheitsbilder [1] und stellt erhebliche Anforderungen an die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten des Frauenarztes. Für den Gynäkologen ergeben sich viele Möglichkeiten der Prävention der unterschiedlichsten Erkrankungen. So entwickeln etwa 70 % aller PCOS-Patientinnen einen ausgeprägten Hirsutismus [2] und mehrere Untersucher finden einen deutlichen Anstieg der Inzidenz für das Endometriumkarzinom bei PCOS-Patientinnen mit chronischer Anovulation (z. B. Ron et al. [3]: Faktor 4,8; Brinton et al. [4]: Faktor 7,6). Ebenfalls besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen PCOS und dem Auftreten eines Metabolischen Syndroms mit vielen positiven Korrelationen zum freien Testosteron und dem BMI [5]. Ebenfalls beschreiben verschiedene Untersucher einen deutlichen Anstieg der Inzidenz für eine arterielle Hypertonie [6].

So ergeben sich erhebliche Möglichkeiten der Prävention von Folgeerkrankungen, wie

- der Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus,

- der Hyperöstrogenämie und ihrer Folgeprobleme, wie der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms,
- der Verfestigung der Ovarialinsuffizienz mit den sekundären Problemen der Sterilität,
- der Störungen des Lipidstoffwechsels mit deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiken und
- aller Komplikationen eines Metabolischen Syndroms und seiner Langzeitkonsequenzen.

Zusätzlich besteht durch deutliche Interventionen die Möglichkeit, die Risiken, die sich aus Problemen des Lifestyles ergeben, langfristig zu verbessern.

Tierexperimentelle Arbeiten zeigen, dass sich durch eine Exposition von Androgenen in der Gravidität bei Rhesusaffen viele klinische Symptome des PCOS im späteren Leben induzieren lassen [7]. Dabei gelingt dies sowohl durch die Exposition in der Frühgravidität wie auch in abgemilderter Form in späteren Phasen der Schwangerschaft. Dies zeigt, dass offenbar die intrauterine Prägung bzw. das so genannte „fetal programming“ eine wichtige Rolle für die spätere Entstehung des PCOS spielen könnten. Hier könnten sich dann auch echte Ansatzpunkte ergeben, eine wirkliche Prävention des PCOS zu beginnen. Offenbar könnte die Zeit während der Schwangerschaft einer PCOS-Patientin die entscheidende Phase sein, eine effektive Prävention zu betreiben. Trotz der beeindruckenden experimentellen Daten müssen hier aber weitere klinische Studien abgewartet werden, die die Besonderheiten des Androgenhaushaltes in der Schwangerschaft berücksichtigen.

■ Pathophysiologie und Theorien zur klinischen Entstehung des PCOS

Auch wenn das PCOS bereits lange bekannt war, wurde es erst durch die Publikation von Stein und Leventhal 1935 [8] allgemein als Entität anerkannt – weshalb das Syndrom auch als Stein-Leventhal-Syndrom bezeichnet wurde – und damit Teil der medizinischen Literatur. Das PCOS gehört zu den Erkran-

Eingelangt am 12. November 2012; angenommen am 1. Dezember 2012

Aus dem ¹Kinderwunschzentrum Wiesbaden und dem ²Kinderwunschzentrum der Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Martin Schorsch, Kinderwunschzentrum Wiesbaden, D-65189 Wiesbaden, Mainzer Straße 98–102; E-Mail: sekretariat@ivf-wiesbaden.de

Tabelle 1: Rotterdam-Klassifikation der PCOS-Kriterien [9]

PCOS liegt vor, wenn mindestens 2 der 3 Kriterien erfüllt sind (andere Ursachen ausgeschlossen):

- Chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhö)
- Klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien

kungen aus dem Formenkreis der hyperandrogenämischen Erkrankungen und ist hier von den anderen Störungen des Androgenhaushaltes abzugrenzen.

Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei dem PCOS nicht um ein einheitliches Krankheitsbild mit einheitlicher Ätiologie und Pathophysiologie, sondern um ein sehr heterologes Krankheitsgeschehen, das nur phänomenologisch zu ähnlichen Symptomen geführt hat.

Während Stein und Leventhal [8] die Kombination aus Amenorrhö, Sterilität und vergrößerten Ovarien als diagnostische Kriterien sahen, gelten heute die Rotterdam-Kriterien, die als Ergebnis eines internationalen Konsensusmeeting entstanden und seit 2003 als Klassifikationskriterien empfohlen werden [9]. So wird hier zwischen Hauptsymptomen und Nebenkriterien unterschieden, wobei 2 von 3 Kriterien erfüllt sein müssen, damit von einem PCOS gesprochen werden kann.

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Rotterdam-Kriterien, wobei bei dieser Klassifikation weder Subformen noch metabolische Faktoren, die heute eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie spielen, Eingang in die Klassifikation gefunden haben. Es handelt sich vielmehr um einen Minimalkonsensus, der den wissenschaftlichen Stand des Jahres 2003 widerspiegelt. Dies ist zwar einerseits für wissenschaftliche Fragestellungen bedauerlich, aber andererseits erfordert jede wissenschaftliche Kommunikation eine einheitliche Terminologie, um über das Krankheitsbild kommunizieren zu können, die somit erreicht werden konnte.

Aus pathophysiologischer Sicht werden – je nach Betrachtungsweise – die unterschiedlichsten Theorien favorisiert, die es unmöglich machen, hier von einem einheitlichen Krankheitsbild zu sprechen, auch wenn sich phänomenologisch am Ende die gleichen Symptome so erklären lassen. Vereinfachend können heute 3 verschiedene Theorien unterschieden werden (Tab. 2).

So kann eine „zentrale Hypothese“ von einer „genetischen Hypothese“ und von einer „metabolischen bzw. Insulinhypothese“ unterschieden werden. Wichtig erscheint, dass in der Praxis durchaus Kombinationen bzw. Mischformen existieren, sodass – je nach Sichtweise – einmal mehr die eine oder die andere Theorie näher am tatsächlichen pathophysiologischen Geschehen stehen wird.

Die „zentrale Hypothese“ stellt Veränderungen der zentralen GnRH-Sekretion in den Vordergrund, die vom zentralen Pulsgeber im Zwischenhirn ausgehen [10]. Über eine solche Veränderung der Taktfrequenz kommt es zu einer Veränderung der LH-Pulsatilität und damit zu einer Verschiebung der LH-FSH-Ratio mit einer konsekutiven Aktivierung der ovariellen Thekazellen. Der Unterschied zu den beiden anderen Theorien ist,

Tabelle 2: Aktuelle Theorien zur Pathogenese des PCOS

Theorie	Ursprung	Mechanismus
Zentrale Hypothese	Erhöhte GnRH-Pulsatilität (primäre Abnormalität)	Anstieg der LH-Sekretion
Periphere Hypothese	Thekazell-Hypertrophie	Dysregulation von p450 C17 α Überproduktion von Androgenen
Insulinhypothese	Defekt der Insulinsignal-Transduktion	Hemmung von SHBG Stimulation des Ovars Synergismus mit LH

dass einerseits keine metabolischen Veränderungen gefordert werden und die beobachteten Veränderungen im Androgenstoffwechsel hier eher sekundär angenommen werden müssen. Andererseits kommt es aber unvermeidbar zu zusätzlichen Wechselwirkungen zwischen den jetzt steigenden Androgenkonzentrationen und der Pulsfrequenz. Die primären Veränderungen werden aber an den zentralen Steuerzentren gesehen, die sekundär die Ovarien betreffen.

Bei der „genetischen Hypothese“ stehen Anomalien bzw. Polymorphismen im Androgenstoffwechsel im Vordergrund, wie sie bei etwa 10 % aller PCOS-Patientinnen gefunden werden können. Es handelt sich insbesondere um Veränderungen im P450-Stoffwechsel. Es kann aber angenommen werden, dass es sich hier nur um eine kleinere Gruppe von Patientinnen handelt [11], und es ist nicht ganz klar, warum die PCOS-Veränderungen sich erst am Ende der Pubertät in voller Ausprägung zeigen.

Seit einiger Zeit wurden Beobachtungen zu Veränderungen im Insulinstoffwechsel beschrieben, die bei einer nicht unbedeutenden Gruppe von PCOS-Patientinnen zu finden sind und zur „Insulinhypothese“ geführt haben. Einerseits besteht im Kollektiv des Mainzer Schwerpunktgebietes für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin bei etwa 70 % aller PCOS-Patientinnen eine deutliche Adipositas, andererseits zeigen etwa 30–50 % aller Patientinnen eine deutliche Insulinresistenz, auch schlanke Patientinnen. Dies entspricht auch der Beobachtung, dass ein manifester Diabetes mellitus ein Langzeitrisiko vieler PCOS-Patientinnen darstellt [6]. Die Insulinwirkungen und Wirkungen des IGF am Ovar sind sehr umfassend und werden oft unterschätzt. In der Summe weisen sie in Richtung einer verstärkten Androgensekretion und gesteigerter Androgensynthese. So wird eine Vielzahl von Einzelwirkungen unterstützt, die alle in Richtung Hyperandrogenisierung wirken. So ist seit einiger Zeit gut belegt, dass Insulin die Androgensekretion aus dem Ovar steigert [12]. Abbildung 1 verdeutlicht hier die Zusammenhänge und zeigt, dass eine vermehrte Insulinsekretion alle Einzeleffekte des Androgenexzesses verstärkt. Vereinfachend kann man sich das folgendermaßen vorstellen:

Eine vermehrte Androgensekretion – beispielsweise aus dem Ovar – wird peripher durch die Östrogen-Androgen-Umwandlung der Aromatase unterstützt und verstärkt den Hyperöstrogenismus, der an der Hypophyse die LH-Ausschüttung und am Hypothalamus die GnRH-Ausschüttung verstärkt, was wieder zu einer verstärkten LH-Sekretion führt. Dies erhöht weiter die ovarielle Androgensynthese und zusätzliche Androgene aus der Nebenniere kommen hinzu. An der Leber wird durch die An-

drogene die Synthese des Transportproteins für Steroide (SHBG) reduziert, damit werden die freien und biologisch aktiven Androgene weiter erhöht und alle diese Effekte zusätzlich deutlich durch einen Hyperinsulinismus an allen Angriffspunkten erheblich verstärkt.

Es erscheint deshalb höchst wahrscheinlich, dass es Subformen des PCOS gibt, die sich in Ätiologie und Pathophysiologie unterscheiden. So finden sich durchaus einige normalgewichtige Patientinnen ohne Insulinresistenz, die aber deutlich erhöhte LH-Serumkonzentrationen aufweisen und wohl so das PCOS entwickelt haben.

■ Diagnostische Maßnahmen

Die notwendigen diagnostischen Maßnahmen sollen einerseits wichtige Differenzialdiagnosen ausschließen und andererseits den Schweregrad des vorliegenden PCOS erfassen.

Als differenzialdiagnostische Abgrenzungen, die mit deutlichen Veränderungen im Androgenstoffwechsel einhergingen, ergaben sich in einem Kollektiv von 873 prämenopausalen hyperandrogenämischen Patientinnen [13] folgende Befunde:

- in 82 % ein polyzystisches Ovarsyndrom
- in 4,1 % ein idiopathischer Hirsutismus
- in 3,1 % ein HAIRAN-Syndrom
- in 1,6 % ein nicht-klassischer 21-Hydroxylase-Mangel
- in 0,6 % ein klassisches adrenogenitales Syndrom
- in 0,2 % ein androgenbildender Tumor

Üblicherweise umfassen die diagnostischen Prozeduren folgende Parameter:

- Ausgiebige Erfassung der Zyklusanamnese, der Pubertätsentwicklung, der Familienanamnese und des Verlaufs bisheriger Schwangerschaften. Es folgt eine klinische Untersuchung mit Dokumentation von Alopezie, Hirsutismus, Gewicht und Körpergröße.

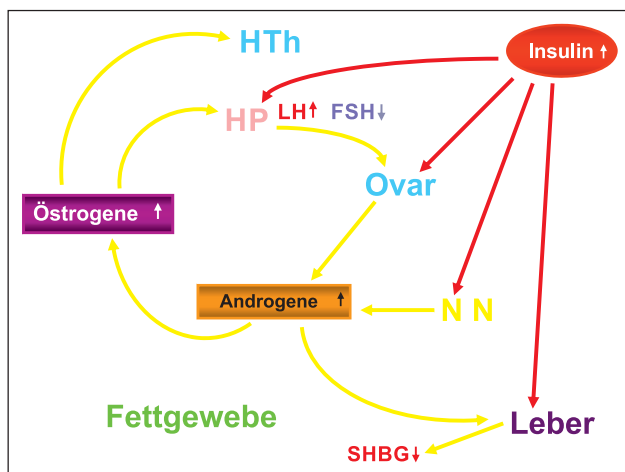


Abbildung 1: Insulinwirkung auf die Mechanismen der Androgenwirkung. Eine vermehrte Androgensekretion wird peripher durch die Östrogen-Androgen-Umwandlung der Aromatase unterstützt und verstärkt den Hyperöstrogenismus, der an der Hypophyse die LH-Ausschüttung und am Hypothalamus die GnRH-Ausschüttung verstärkt, was wieder zu einer verstärkten LH-Sekretion führt. An der Leber wird die Synthese des Transportproteins für Steroide (SHBG) reduziert. Damit werden die freien und biologisch aktiven Androgene weiter erhöht und alle Effekte durch Insulin massiv verstärkt.

- Ebenfalls sollte eine Messung von Blutdruck, EKG und Pulsfrequenz durchgeführt werden.
- Die transvaginale Sonographie – einen typischen PCOS-Befund zeigt Abbildung 2 mit einem vermehrten ovariellen Stroma und subkapsulären Follikelgirlanden mit einem Durchmesser < 10 mm – dokumentiert das Ausmaß der Follikelreifungsstörung.

Wichtige Laborbestimmungen stellen die folgenden Parameter dar und erlauben auch unter der Therapie wichtige Kontrollen:

- Testosteron
- Androstendion
- DHEAS
- 17OH-Progesteron
- FSH
- LH
- Prolaktin
- TSH
- SHBG

Als weiterführende und differenzialdiagnostische Maßnahmen ist bei PCOS-Patientinnen auch die Bestimmung folgender Parameter äußerst sinnvoll:

- HOMA-Index, ggf. mit oralem Glukosetoleranztest und Bestimmung des freien Insulins
- Weitergehende Hormonanalyse mit Bestimmung des AMH sowie ACTH-Test
- Lipide und ihre Transportformen
- Weitere Spezialabklärungen je nach Befunderhebung, z. B. MRT Nebenniere etc.

Mit den so gefundenen Ergebnissen ist meist eine genaue Klassifikation möglich und der Übergang zu therapeutischen Maßnahmen kann erfolgen.

Interessant erscheint auch das Phänomen, dass PCOS-Patientinnen deutlich erhöhte AMH-Konzentrationen im Serum zeigen. Dies ist wahrscheinlich Ausdruck einer verstärkten Aktivierung überwiegend hemmender Prozesse der Follikulogenese, da bei PCOS-Patientinnen das Anti-Müller-Hormon (AMH; Abb. 3) auch in Granulosazellen aus reifen Follikeln synthetisiert wird, wie wir immunhistologisch nachweisen konnten.

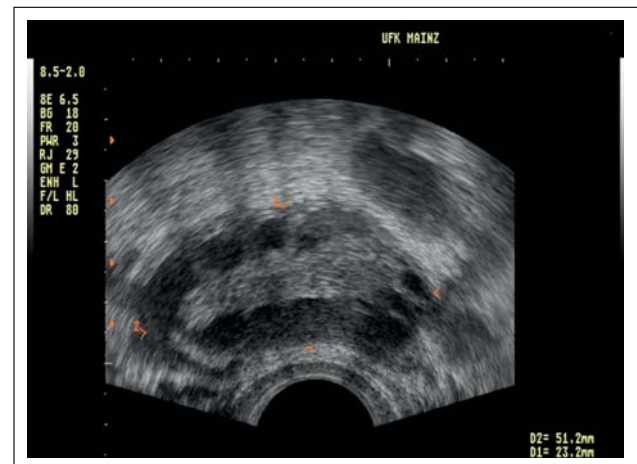


Abbildung 2: Sonographischer Befund eines Ovars bei PCOS mit verbreiteter hyperreflektorisches Thekazellzone und einem Follikelrandsaum mit deutlichen Follikelreifungsstörungen

Tabelle 3: Mainzer Ergebnisse einer 18-monatigen Gabe von 35 µg EE und 12 mg CPA; n = 28, modifiziertes Hammerstein-Schema.

Symptom	Prä-Therapie	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Hirsutismus	11 schwer 6 mittel 6 leicht 5 kein	11 schwer 6 mittel 6 leicht 5 kein	8 schwer 11 mittel 6 leicht 3 kein	6 schwer 6 mittel 6 leicht 3 kein	3 schwer 6 mittel 6 leicht 3 kein
Akne	8 schwer 6 mittel 8 leicht 6 kein	8 schwer 6 mittel 8 leicht 6 kein	5 schwer 5 mittel 10 leicht 8 kein	3 schwer 5 mittel 12 leicht 8 kein	2 schwer 5 mittel 11 leicht 10 kein
Alopezie	6 schwer 6 mittel 6 leicht 10 kein	6 schwer 6 mittel 6 leicht 10 kein	3 schwer 6 mittel 6 leicht 11 kein	3 schwer 6 mittel 5 leicht 12 kein	2 schwer 3 mittel 6 leicht 16 kein
Größe der Ovarien (cm)	5,3 ± 1,2	5,2 ± 1,4	5,0 ± 1,1	4,7 ± 1,3	4,0 ± 1,3

Dass die AMH-Konzentrationen auf das Doppelte bis Dreifache der Normalkonzentrationen bei PCOS ansteigen können [14] und unter Metformin wieder fallen, ist eine oft gesehene Beobachtung und lässt bei PCOS-Patientinnen keinen direkten Schluss auf die Zahl der vorhandenen Follikel zu.

Therapiemaßnahmen

Die therapeutischen Maßnahmen umfassen das gesamte Spektrum der antiandrogenen und reproduktionsmedizinischen Therapie und hängen stark davon ab, ob ein Kinderwunsch besteht oder die Therapie des Hirsutismus im Vordergrund steht. Zusätzlich sind als Langzeitziele die Prävention der oben beschriebenen Erkrankungen zu nennen. Insgesamt ergeben sich folgende Therapieansätze:

1. Gewichtsreduktion und das Vermeiden eines Metabolischen Syndroms
2. Antiandrogene Therapien
3. Metformin und Insulinsensitizer
4. Clomifen und Low-dose-FSH
5. „Ovarian drilling“

Gewichtsreduktion

Die Bedeutung der Gewichtsreduktion für das Vermeiden eines manifesten Diabetes mellitus ergibt sich aus einer Fülle überwiegend internistischer Studien. So besteht das Ziel in der langfristigen Umstellung von Lebensgewohnheiten, die sowohl die Nahrungsaufnahme, aber auch die Zunahme von Bewegungsgewohnheiten und Sport umfassen. So ist hier nicht nur eine Erhöhung der Ovulationsfrequenz und der Fertilitätsrate zu erwarten, sondern auch eine deutliche Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Beispielsweise beobachteten wir im Mainzer Kollektiv eine Verdopplung der Ovulationsrate, wenn eine Patientin den BMI von 34 auf 28 senken konnte.

Antiandrogene Therapien

Die meisten heute eingesetzten antiandrogenen Therapien verwenden eine Kombination aus Ethinylestradiol (EE) und einem antiandrogenen Gestagen. Die Cochrane-Analyse von Costello et al. [15] zeigt deutlich, dass dies eine durchaus sinnvolle Therapie bei PCOS-Patientinnen ohne Kinderwunsch sein kann, ohne nachteilige metabolische Effekte und bei besserer Absenkung der Androgene, als dies Metformin ermöglicht.

Eigene Beobachtungen bestätigen die Erfolge einer solchen antiandrogenen Therapie, wobei allerdings erste Verbesserungen erst nach 6 Monaten bei Verwendung von CPA gesehen wurden (Tab. 3).

Dabei ist bei leichteren bis mittleren Symptomen meist auch eine Kombination aus 35 µg EE und 2 mg Cyproteronacetat ausreichend. Gelegentlich kann auch eine Dosissteigerung des CPA im Sinne des klassischen Hammerstein-Schemas, allerdings nur bis zu 50 mg CPA/die, notwendig werden, wobei nur selten Dosen von > 15 mg CPA eingesetzt werden.

Hierunter ergibt sich die Notwendigkeit, die Leberfunktion zu überwachen und das Erfordernis der bestehenden Antikonzepktion zu betonen, da CPA nicht in der Frühgravidität eingesetzt werden sollte. Wichtig erscheint auch, auftretende unerwünschte Effekte als solche zu erkennen, wie beispielsweise depressive Verstimmungen oder migräneähnliche Kopfschmerzen, die eine Diskussion um alternative Therapien notwendig machen.

Alternative Therapien sind auch mit Chlormadinonacetat (CMA) und Dienogest möglich. Auch die Anwendung von Drospirenon ist möglich, wobei allerdings – bei allen Therapien – das Risiko der Thromboembolien nie aus dem Gesichtsfeld verloren werden darf.

Die Erfolgsrate ist möglicherweise vergleichbar, wenn auch für CPA bessere Daten vorliegen. Sind nach 6–9 Monaten noch keine Effekte nachweisbar, so sind weitere therapeutische Versuche mit CPA nicht sinnvoll.

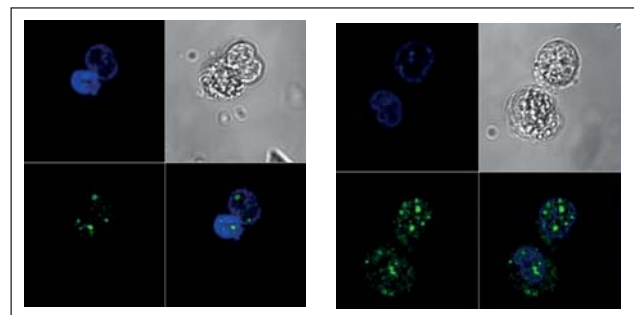


Abbildung 3: AMH-Färbung von luteinisierten Granulosazellen von PCOS-Patientinnen mit AMH-AK; AMH kommt auch aus Granulosazellen bei PCOS-Patientinnen!

Als Alternativen stehen als Off-label-Therapie noch Spironolacton und Flutamid zur Verfügung. Spironolacton hemmt die Androgensynthese in Gonaden und Nebenniere, wirkt als kompetitiver Blocker am Androgenrezeptor und könnte eine etwas schnellere Wirksamkeit bezüglich des Hirsutismus haben. Ebenfalls kann die zusätzliche Gabe von Spironolacton bei anderen antiandrogenen Therapien diskutiert werden, wobei allerdings ein steigendes Thromboserisiko nicht ausgeschlossen werden kann und die Kaliumkonzentrationen im Serum gemessenen werden sollten. Primär wird es als kaliumsparendes Diuretikum eingesetzt und hat deshalb zusätzliche – meist erwünschte – geringe antihypertensive Effekte. Einige Autoren sehen Indikationen zur Spironolacton-Therapie beim Versagen einer CPA-Therapie. Interessant erscheint auch, dass Spironolacton offenbar direkt die 5-Dihydrotestosteron-Konzentration senkt, während die anderen Androgene nur mäßig verändert werden [16, 17]. Eine Einnahme von Spironolacton in eine Schwangerschaft hinein sollte aber vermieden werden.

Flutamid ist aus der Therapie des Prostatakarzinoms bekannt und gilt als hochwirksamer Blocker des Androgenrezeptors. Auch hier besteht der Verdacht einer teratogenen Wirkung, sodass Flutamid immer in Kombination mit einem Kontrazeptivum eingenommen werden sollte, wobei klinische Befunde deutliche Verbesserungen von Hirsutismus und Akne bereits bei einer Tagesdosis von 125 mg zeigten, allerdings muss auch die Toxizität beachtet werden [18].

Metformin und Insulinsensitizer

Metformin bewirkt als orales Antidiabetikum eine verminderte intestinale Glukoseresorption sowie eine verminderte hepatische Glukoneogenese und verbessert die Insulinwirkung an der Muskelzelle. Damit ist es als Insulinsensitizer zu bezeichnen und wurde zwischenzeitlich in sehr vielen klinischen und auch randomisierten Studien eingesetzt, von denen die Mehrzahl positive Effekt auf Androgenkonzentrationen, Ovulationsrate und Schwangerschaftsrate zeigte.

Interessant für den Langzeiteffekt ist auch, dass sich Parameter eines bestehenden Metabolischen Syndroms bessern. In einer eigenen Studie über 18 Monate verdoppelte sich die Ovulationsrate bei nur mäßigen Verbesserungen des Hirsutismus (Abb. 4). Trotzdem ist die Metformintherapie – zumindest in Deutsch-

land – weiter eine Off-label-Therapie und erfordert eine entsprechende Aufklärung der Patientin.

Unerwünschte Wirkungen unter einer Metforminmedikation sind gastrointestinale Beschwerden, wobei eine schwere Lebererkrankung mit dem Risiko einer seltenen Laktatazidose als Kontraindikation gilt. Die gastrointestinalen Beschwerden können durch eine einschleichende Dosierung weitgehend vermieden werden.

Die Metforminwirkungen bei PCOS sind mittlerweile gut bekannt und führen zu einer Senkung der erhöhten Androgenkonzentrationen, einer erhöhten Ovulationsrate und einer erhöhten Schwangerschaftsrate [19].

Unklar erscheint die Frage, ob alle PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch mit einer Metformintherapie beginnen sollten oder nur diejenigen, bei denen die Insulinresistenz nachgewiesen wurde. Diese Frage ist Gegenstand aktueller Untersuchungen, wobei in Mainz und am Kinderwunschzentrum Wiesbaden ohne Nachweis der Insulinresistenz keine Metformintherapie durchgeführt wird.

Clomifen und Low-dose-FSH

Das Anti-Östrogen Clomifen wird aktuell wieder vermehrt zur Follikelreifung bei PCOS-Patientinnen eingesetzt, nachdem es in einer aktuellen multizentrischen Studie [20] der alleinigen Metformingabe in Bezug auf Ovulations- und Schwangerschaftsraten überlegen war, während aber ältere Studien (z. B. Kashap 2004) gegenteilige Ergebnisse zeigten. Sicher ist bei anovulatorischen Zyklen heute ein Clomifenversuch fast immer zu vertreten, wobei aber zwingende sonographische Kontrollen der Follikelreifung notwendig sind, ergeben sich doch sehr häufig multifollikuläre Verläufe mit einem erhöhten Risiko für Mehrlingsgraviditäten. Die follikuläre Entwicklung kann teils erst relativ spät starten, sodass Therapieabbrüche vor dem 15. Zyklustag nach den Erfahrungen des Verfassers zu früh sind. Trotzdem gelingt es nur in etwa 60–70 %, adäquate Follikelreifungen mit Clomifen zu erreichen. Es erscheint sinnvoll, zunächst mit 50 mg/die Clomifen von Tag 5 bis 9 zu beginnen und dann bei Non-Response einen erneuten Versuch mit 100 mg/die zu versuchen.

Kommt es auch hier nicht zu einer adäquaten Follikelreifung, so ist der Versuch mit Low-dose-FSH, z. B. mit 50–75 IE, sinnvoll. Einerseits können Stimulationsintervalle von > 20 Tagen sinnvoll sein, andererseits können aber bei PCOS-Patientinnen

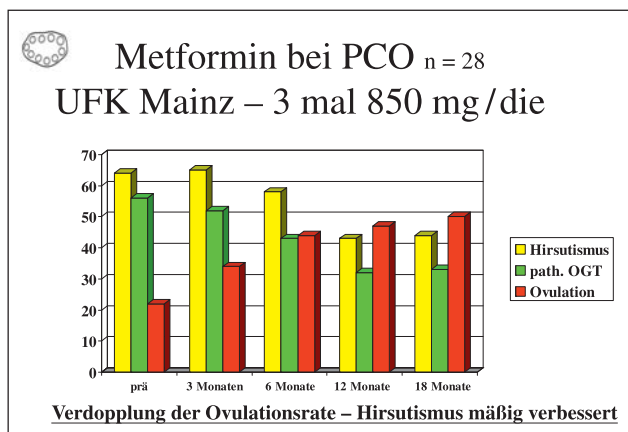


Abbildung 4: Verdopplung der Ovulationsrate im Mainzer Kollektiv unter Metformin; n = 28, 3 × 850 mg/die.



Abbildung 5: Ovar vor und nach „Ovarian drilling“. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Söder, Mainz.

auch unter Low-dose-FSH Überstimulationen auftreten und sehr häufig kommt es zu multifollikulären Zyklen mit teils erheblichen Risiken für Mehrlinge. In die gleiche Richtung deuten die bereits oben diskutierten erhöhten AMH-Serumkonzentrationen bei PCOS-Patientinnen, die auf die noch weitgehend unverstandenen Störungen bei der Bereitstellung der antralen Follikel hinweisen. So zeigen eigene, noch unveröffentlichte Studien, dass die erhöhten AMH-Mengen mit dem Risiko der ovariellen Überstimulation positiv korrelieren.

Interessant erscheinen auch die vielfachen Beobachtungen zur High-dose-FSH-Stimulation bei PCOS-Patientinnen, bei denen deutlich mehr Eizellen gewonnen werden können, ohne dass die Schwangerschaftsrate deshalb gesteigert werden konnte.

„Ovarian drilling“

Während die ovarielle Teilresektion bei PCOS noch in vielen älteren Operationslehren als wirksames Verfahren bei ansonsten nicht therapierbaren PCOS-Fällen beschrieben wurde, wird im Zeitalter der Endoskopie und der minimalinvasiven Chirurgie das „Ovarian drilling“ als operative Therapiemaßnahme beschrieben. Dabei werden endoskopisch mittels einer heißen Nadel 20–30 Einstiche in jedes Ovar vorgenommen (Abb. 5). In einer ebenfalls noch laufenden Studie in Mainz zeigten sich in einer Zwischenauswertung bei > 80 % aller Patientinnen nach einer solchen Prozedur für 6–9 Monate deutlich niedrigere Androgenspiegel mit Ovulationen (Abb. 6). Außerdem erlaubte die Prozedur die gleichzeitige Überprüfung der Tubenfunktion. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist nicht bekannt, aber möglicherweise bedingt die Destruktion von ovariellen Thekazellen den Androgenabfall und erlaubt so – zumindest kurzfristig – die reversible Wiederaufnahme der Ovulation mit einer deutlichen Schwangerschaftsrate. Die Effekte sind aber in jedem Fall reversibel und nach einigen Monaten finden sich die gleichen Pathologien wie vor der OP. Oft genügt aber diese Zeit, um eine Schwangerschaft zu erreichen. Eigene Beobachtungen nach solchen Prozeduren lassen aber das Auftreten von Adhäsionen häufiger erscheinen. In jedem Fall ergibt sich hier ein interessanter Therapieansatz.

Zusammenfassung

Das PCOS stellt ein komplexes und in vielen Bereichen weiter unverstandenes Krankheitsbild dar, welches erhebliche therapeutische Probleme bereiten kann, aber auch die Möglichkeit eröffnet, viele präventive Effekte für die Patientin möglich zu machen. Insbesondere die ovarielle Stimulation stellt hohe Anforderungen an die Überwachung und sollte mit der Patientin genau abgestimmt werden.

Viele Fragen sind weiterhin offen, insbesondere die Bedeutung der intrauterinen Prägung durch Androgene für die Pathogenese der Erkrankung. Da in allen westlichen Ländern die Inzidenz für Adipositas und das Metabolische Syndrom steigt, ist eine steigende Bedeutung des PCOS für den klinischen Alltag zu erwarten.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

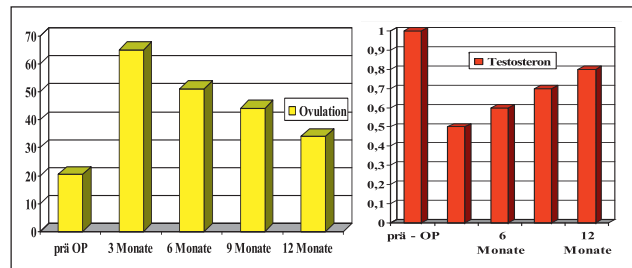


Abbildung 6: Nachbeobachtung bei der Mainzer „Ovarian-Drilling-Studie“; n = 33, innerhalb von 18 Monaten 8 Schwangerschaften.

Relevanz für die Praxis

1. Frauen mit PCOS haben ohne adäquate Therapie deutlich höhere Langzeitriskien, die eine Intervention äußerst sinnvoll machen (Diabetes mellitus, vermehrte kardiovaskuläre Komplikationen).
2. Eine umfassende diagnostische Abklärung umfasst neben bildgebenden und gynäkologisch-endokrinen Parametern auch die Bestimmung des HOMA-Index bzw. einen oralen Glukosetoleranztest mit gleichzeitiger Bestimmung des freien Insulins. Oft ist auch der Ausschluss eines Late-onset-AGS mittels ACTH-Test oder Sequenzierung der 21-OH-Hydrolase sinnvoll.
3. Bei Patientinnen mit Metabolischem Syndrom und einer Insulinresistenz stehen die Gewichtsreduktion und Verbesserung des Lifestyles im Vordergrund. Bei Kinderwunsch und nachgewiesener Insulinresistenz ist die Gabe von Metformin sehr oft vorteilhaft, die auch die Langzeitkomplikationen in Grenzen halten kann.
4. Die antiandrogene Therapie bei der Patientin ohne Kinderwunsch setzt auf die bekannten antiandrogenen Therapien mit CPA, CMA bzw. antiandrogenen Gestagenen und kann so viele Probleme der Hyperandrogenämie mit Hirsutismus abfangen. Beim Einsatz von Spironolacton muss auf eine sichere Antikonzeption geachtet und gelegentlich das Kalium im Serum kontrolliert werden.
5. Bei Kinderwunschtherapien mit Clomifen bzw. Low-dose-FSH besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für eine multifollikuläre Stimulation, sodass engmaschige sonographische Kontrollen vor einer Ovulationsauslösung dringend empfohlen werden.
6. Das „Ovarian drilling“ ist eine operativ-endoskopische Therapie, die sehr häufig nach dem Scheitern anderer Optionen für einige Monate ovulatorische Zyklen bedingen kann und somit in ausgewählten Subgruppen sinnvoll ist.
7. Wird bei Patientinnen mit PCOS eine IVF bzw. ICSI durchgeführt, so wird trotz hoher Zahlen an gewonnenen Eizellen meist keine verbesserte Schwangerschaftsrate erreicht.

Literatur:

1. Seufert R, Passuello V, Schaffrath M, et al. Kinderwunsch bei PCO-Patientinnen. *J Fertil Reprod* 2006; 16: 22–3.
 2. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S101–S108.
 3. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 780–90.

4. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317–25.
5. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al.; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48–53.
6. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 16: 556–60.
7. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11: 357–74.
8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
10. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 435–42.
11. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine* 2006; 30: 19–26.
12. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
13. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453–62.
14. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 1820–6.
15. Costello MF, Shrestha B, Eden J, et al. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007; 22: 1200–9.
16. Evans DJ, Burke CW. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *J R Soc Med* 1986; 79: 451–3.
17. Grunwald K, Rabe T, Schlereth G, et al. Serumhormone vor und unter Therapie mit Cyproteronacetat und Spironolacton bei Patientinnen mit Androgenisierungsercheinungen. *Geburtshilfe Frauenheilk* 1994; 54: 634–45.
18. Calaf J, López E, Millet A, et al.; Spanish Working Group for Hirsutism. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3446–52.
19. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4068–74.
20. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al.; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551–66.

Dr. med. Martin Schorsch

Geb. 1950. Seit 1991 niedergelassener Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Wiesbaden. Mitglied im Weiterbildungsausschuss für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Landesärztekammer Hessen. Mitglied der American Society for Reproductive Medicine, der European Society for Human Reproduction and Embryologie und der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.



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](#)