

Update Polyzystisches Ovarsyndrom

Diagnostik, konservative und chirurgische Therapie des PCOS

Maximilian Franz

PCOS ist ein häufiges, komplexes, heterogenes Syndrom mit sich gegenseitig verstärkenden Ursachen. Die Begleiterscheinungen des PCOS wie Insulinresistenz und Adipositas haben einen wichtigen Einfluss auf die Gesundheit der betroffenen Patientin. Die frühzeitige Erkennung, Aufklärung und Behandlung entscheidet über die lebenslange Gesundheit der Patientin und ist eine wichtige Aufgabe in der täglichen gynäkologischen Praxis.

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) betrifft bis zu 7 % aller Frauen im reproduktiven Alter und ist damit die häufigste endokrinologische Störung der Frau [1]. Erstmals wurden polyzystische Eierstöcke bereits 1846 von Rokitansky beschrieben [2]. 1935 wurde dann von Stein und Leventhal der Zusammenhang zwischen polyzystischen Eierstöcken und Amenorrhö hergestellt und damit erstmals das PCOS definiert [3]. Ebenfalls wurde bereits 1921 der Zusammenhang zwischen pathologischem Glukosestoffwechsel und Hyperandrogenämie als „diabete des femmes a barbe“ beschrieben [4].

Die Symptome des PCOS sind vielfältig und führen häufig zu Belastung der betroffenen Patientinnen (**Tab. 1**). Oligo- oder Amenorrhö, Hyperandrogenämie sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Insulinresistenz und Dyslipidämie sind – in unterschiedlicher Ausprägung – charakteristisch für PCOS. Aber auch Schlafapnoe und Depression kommen bei PCOS gehäuft vor. Die Rolle der Insulinresistenz und Adipositas und der dadurch entstehenden weiteren kardiovaskulären und karzinogenen Risikofaktoren machen das PCOS nicht alleine zu einem gynäkologisch-endokrinologisch-reproduktionsmedi-

zinischem Problem, sondern sind für die lebenslange Gesundheit der betroffenen Frauen von zentraler Bedeutung.

Entsprechend einem Konsensus der European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) von 2003 müssen entsprechend der Rotterdam-Kriterien [5] zwei von drei Punkten erfüllt sein, um ein PCOS zu diagnostizieren:

- Amenorrhö/Oligomenorrhö
- Hyperandrogenämie
- polyzystische Ovarien (≥ 12 Follikel von 2–9 mm Durchmesser, Volumen $\geq 10\text{cm}^3$; **Abb. 1**).

Da das PCOS ein Syndrom ist, ist es wichtig zu beachten, dass hier verschiedene Ätiologien und auch klinische Erscheinungsbilder vorliegen können. Die verschiedenen Symptome können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, wodurch eine sehr heterogene Patientengruppe vorliegt. Daher ist auch der Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperandrogenämie, wie in den Kriterien des National Institute of Health (NIH) von 1990 beschrieben, immer Teil der Diagnostik bei PCOS. Die Basisdiagnostik umfasst neben der klinischen Untersuchung und dem vaginalen Ultraschall auch eine komplette endokrinologische Labordiagnostik (**Tab. 2**).

Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologie und Pathophysiologie des PCOS sind komplex und teilweise noch nicht vollständig geklärt. Sowohl eine genetische Komponente als auch erworbene Faktoren spielen offensichtlich eine wesentliche Rolle, wobei die „two-hit“-Hypothese dies plausibel erklärt [6]: Auf eine kongenitale Prädisposition („first hit“) trifft später ein zweiter, auslösender Faktor („second hit“).

Die kongenitalen prädisponierenden Faktoren („first hit“) können dabei einerseits vererbte genetische Merkmale sein, die die ovarielle Funktion betreffen oder zu Insulinresistenz, Adipositas oder Typ-2-Diabetes mellitus prädisponieren. Andererseits könnten aber wahrscheinlich auch fetale Ernährungsstörungen wie eine Wachstumsretardierung aber auch ein schlecht eingestellter Gestationsdiabetes epigenetische Veränderungen verursachen, die als kongenitale Faktoren für die spätere Entstehung eines PCOS mitverantwortlich sind.

Der postnatale, spätere „second hit“ kann eine Hyperinsulinämie bei Insulinresistenz durch metabolisches Syndrom oder alimentäre Adipositas, aber auch einfach nur das Einsetzen der Pubertät sein.

Genetische Ursachen

Anhand von Studien an mono- und dizygoten Zwillingen konnte ein starker vererblicher Faktor für das PCOS gefunden werden [7]. Auch ein mütterliches PCOS prädisponiert zu einem PCOS der Töchter und konnte in unterschiedlicher Prävalenz bei bis zu 24 % der Mütter von Töchtern mit PCOS nachgewiesen werden [8]. Es gibt eine Fülle an Studien, die sich mit einzelnen Genen oder Genabschnitten beschäfti-

gen, wobei die einzelnen verantwortlichen Gene hierfür derzeit noch nicht endgültig bestimmt sind. Aufgrund der Heterogenität des Syndroms ist nicht zu erwarten, dass ein einzelnes Gen für die Veränderungen bei PCOS verantwortlich ist. Vielmehr ist eine Kombination von genetischen und epigenetischen Veränderungen bei der Steroidgenese, dem sexualhormonbindenden Globulin (SHBG), den Androgenrezeptoren, der zentralen Gonadotropinsekretion, der Rezeptoren in den GnRH („gonadotropin releasing hormone“)-Neuronen, der Insulinresistenz und der adrenalen Hyperplasie als Voraussetzung für das Entstehen eines PCOS wahrscheinlich [9]. Die weiter unten stehenden Pathomechanismen des PCOS führen immer wieder zur genetischen Determination zurück, wie im weiteren Verlauf gezeigt wird.

Die starke Vererblichkeit und das häufige Vorkommen scheint aufgrund der mit dem PCOS oft einhergehenden Subfertilität auf den ersten Blick ein evolutionsbiologisches Paradoxon zu sein. Allerdings könnte das PCOS evolutionsbiologisch auch ein Selektionsvorteil gewesen sein, da die Veränderungen im Insulinstoffwechsel und die Hyperandrogenämie in Zeiten einer Unterversorgung einen anabolen Metabolismus aufrecht erhielten und damit die Überlebens- und Fortpflanzungschancen verbesserten. Im Gegensatz dazu wird nun in Zeiten des Überangebotes an Nahrung (und hier vor allem Zucker) und Adipositas der ursprüngliche Vorteil zum Nachteil.

Gonadotropine und PCOS

Mehrere Beobachtungen sprechen dafür, dass bei PCOS eine Störung der LH(luteinisierendes Hormon)-Ausschüttung und -Funktion involviert ist:

- Bei PCOS-Patientinnen liegen oft erhöhte LH-Spiegel beziehungsweise eine erhöhte LH/FSH(follikelstimulierendes Hormon)-Ratio vor [10, 11] – allerdings bei weitem nicht bei allen Patientinnen. Interessanterweise scheinen LH-Werte bei adipösen PCOS-Patientinnen niedriger zu sein als bei schlanken PCOS-Patientinnen [12].
- Es finden sich überexprimierte LH-Rezeptoren in Theka-Zellen von Ovarien bei PCOS [13].



Abb. 1: Polyzystische Ovarien, Sonogramm

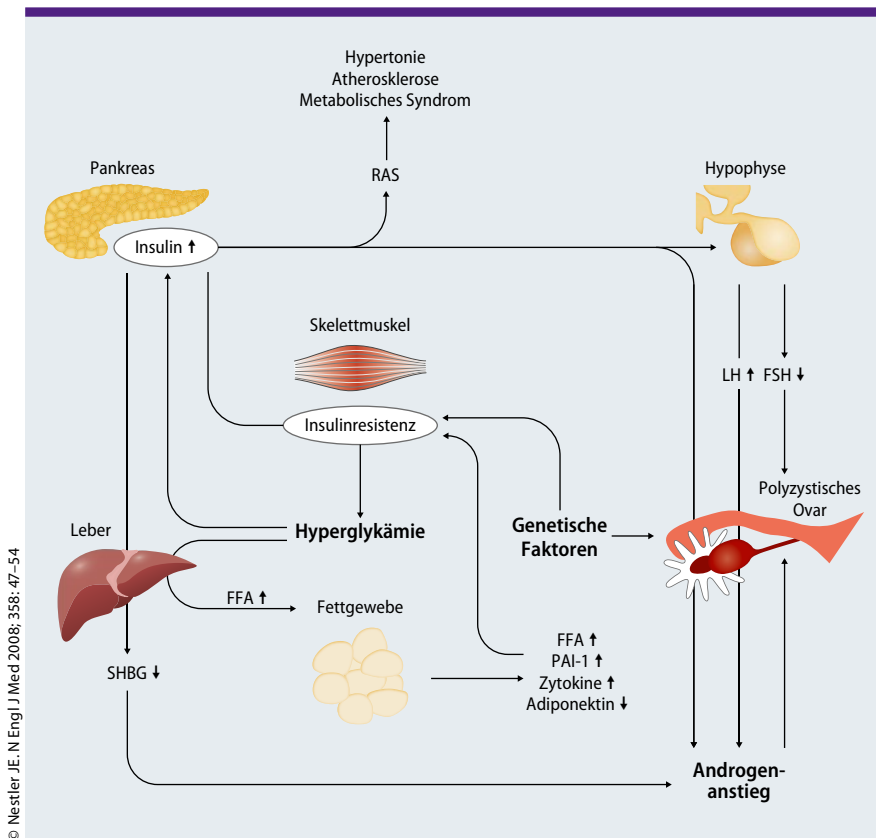
- Bei PCOS-Patientinnen wurden Veränderungen an LH-Genen [14] und verschiedenen anderen verwandten Gen-Loci gefunden (FSHR, LHCGR, FSHB) [15].

Durch die erhöhten LH-Spiegel im Verhältnis zu den FSH-Spiegeln (erhöhte LH/FSH-Ratio) kommt es an den Theka-Zellen zu einer vermehrte Androgenbildung, wobei die vermehrt anfallenden Androgene durch das im Verhältnis niedrige FSH nicht ausreichend weiter zu Estradiol und Estron transformiert werden können. Das erhöhte LH in Kombination mit erhöhtem Insulin und vermehrten Androgenen führt dazu, dass es zu einer Follikelreifungsstörung im Sinne einer vorzeitigen Luteinisierung der Granulosazellen kommt. Durch die vorzeitige Luteinisierung kann FSH die aktivierten Follikel nicht weiter heran reifen lassen und durch die Anovulation fehlt der normalerweise vorhandene hemmende Effekt des Progesterons auf die GnRH-Sekretion in der Hypophyse. GnRH wird weiterhin in er-

höhter Amplitude und Pulsatilität ausgeschüttet und führt damit wiederum zu einer vermehrten Sekretion des LH.

Eine neue und bisher weniger diskutierte Rolle dürften erhöhte Anti-Müller-Hormon(AMH)-Spiegel bei PCOS in diesem Pathomechanismus spielen. Aufgrund des oben beschriebenen Mechanismus auf die Follikulogenese verbleiben die Follikel im Antralfollikelstadium. Hierbei sind nun übermäßig viele Granulosazellen im Ovar vorhanden, die AMH produzieren. Durch das erhöhte AMH wird über einen AMH-2 Rezeptor in den GnRH-Neuronen des Hypothalamus eine Zunahme der Amplitude und Frequenz des GnRH vermittelt – und diese erhöhte GnRH-Ausschüttung und Pulsatilität wiederum führt zu einer Hypersekretion des LH im Verhältnis zum FSH [16, 17]. Bei PCOS tragen die GnRH-Neurone darüber hinaus mehr AMH-Rezeptoren, was wiederum eine genetische Prädisposition vermuten lässt.

AMH hat zudem auch einen hemmenden Effekt auf die Follikulogenese, in-



© Nestler JE, N Engl J Med 2008; 358: 47–54

Abb. 2: Mechanismen der Insulinresistenz bei PCOS; nach [37]

Gleichzeitig hemmt Insulin durch niedrigere FSH-Werte die Aromatase, wodurch die vermehrten Androgene in den Granulosazellen nicht zu Estradiol und Estron synthetisiert werden. In der Folge steigen freie Androgene an, vor allem Testosteron. Die Theca-interna-Zellen bei PCOS reagieren darüber hinaus aufgrund genetischer Merkmale deutlich sensibler auf Insulin, sodass es auch bei nur leicht erhöhten Spiegeln zu einer starken Androgenproduktion kommen kann [21]. So erklärt sich, warum eine ovarielle Hyperandrogenämie bei PCOS auch bei normalen LH-Spiegeln vorliegen kann.

In der Leber bewirkt der erhöhte Insulinspiegel eine verminderte Synthese des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG). Bei durch Hyperinsulinämie niedrigen SHBG-Spiegeln können die durch ebenfalls Hyperinsulinämie vermehrt produzierten Androgene nun nicht mehr inaktiviert werden und es kommt zu einem überproportionalen Anstieg der freien Androgene und damit den klinischen Zeichen der Hyperandrogenämie. Gleichzeitig wurden auch erhöhte Raten an Mammakarzinom und kardiovaskulären Erkrankungen mit einem niedrigen SHBG-Spiegel assoziiert. Durch Fasten und Gewichtsabnahme können die SHBG-Spiegel wieder gesteigert werden, was erklärt, warum bei PCOS-Patientinnen mit Adipositas bereits bei geringer Gewichtsabnahme wieder eine Ovulation einsetzt.

Die Insulinresistenz führt darüber hinaus zu einer Hyperglykämie und trigert so in einer Art Circulus vitiosus durch akkumulierendes Fettgewebe die Adipositas.

Fettgewebe ist ein metabolisch und endokrin hoch aktives Gewebe, das eine Reihe von Zytokinen, Adiponektin und Leptin bildet. Außerdem findet sich im Fettgewebe ebenfalls Aromatase, sodass dort Estradiol und Estron aus den vermehrten Androgenen synthetisiert werden.

Eine Dysfunktion der endokrinen Synthese im Fettgewebe kann zu erhöhten Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen und damit zu einem kontinuierlichen oxidativem Zellstress führen. Chronischer oxidativer Stress wiederum wird als Ursache für

dem es die Sensitivität von Granulosazellen auf FSH senkt und gleichzeitig die Entwicklung dominanter Primordialfollikel und der Oozyten hemmt [18]. Eine auch nur moderate Erhöhung der AMH-Spiegel wie bei PCOS kann somit einen starken negativen Einfluss auf die Fertilität und die Anzahl sich entwickelnder Follikel haben [19].

Ovarielle Ursachen

Eine Hyperandrogenämie bei PCOS geht hauptsächlich von einer verstärkten Androgensynthese des Ovars aus. Neben dem oben beschriebenen Mechanismus des LH gibt es als ovariellen Mechanismus einen Defekt in der Regulation des Zytochrom P450c17α, der über die 17α-Hydroxylase und die 17,20-Lyase zu einer vermehrten Testosteronsynthese führt [20]. Unter Therapie mit Metformin werden die Aktivität von Zytochrom P450c17α und die Testosteronproduktion in den Ovarien reduziert. Auch hier zeigt sich die multifaktorielle („two-hit“) Genese des PCOS, denn eine verstärkte ova-

rielle Aktivität des Zytochrom P450c17α ist als kongenitale ovarielle Ursache des PCOS bekannt, die nun durch erhöhte Insulinspiegel getriggert wird.

Mechanismen der Insulinresistenz bei PCOS

Um sich die Mechanismen der Pathophysiologie des PCOS und der Insulinresistenz zu vergegenwärtigen, hilft **Abb. 2**. Durch genetische Faktoren und Adipositas bilden sich eine Insulinresistenz und eine Hyperinsulinämie aus. Der höhere Insulinspiegel führt wiederum einerseits zu einer gesteigerten GnRH-induzierten LH-Sekretion der Hypophyse und wirkt andererseits an den Theca-interna-Zellen des Ovars analog zum LH. Damit kommt es im Ovar zu einer erhöhten Steroidsynthese (v.a. von Testosteron) beziehungsweise einem Androgenexzess. Erhöhtes LH, Androgene und Insulin wiederum führen wie oben beschrieben zur vorzeitigen Luteinisierung und über AMH ebenfalls nochmals zu einer Steigerung des LH.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1: Symptome des PCOS

- Oligo- / Amenorrhö
- Anovulation
- Fertilitätsprobleme
- Hirsutismus
- Alopezie
- Akne
- PCO-Ovarien
- Adipositas, metabolische Veränderungen
- Insulinresistenz

eine gesteigerte Karzinogenese [22] als auch für vermehrte kardiovaskuläre Komplikationen bei Adipositas diskutiert. Dieser oxidative Stress scheint daneben auch einen Einfluss auf des Methylierungsmuster von Genen und damit auf die epigenetische Veränderungen von Zellen zu haben – und das offensichtlich auch in Keimbahnzellen. Dadurch würde sich teilweise eine Vererbung von epigenetischen Veränderungen erklären lassen.

Besonders der hohe Spiegel des Leptin und der niedrige Spiegel des Gegenspielers Adiponektin, der eine antiinflammatorische und antidiabetische Funktion hat, spielen bei der Pathogenese bei adipositasassoziierten Erkrankungen eine wesentliche Rolle.

PCOS und Gynäkologische Tumoren

Wie oben beschrieben kommt es im dysfunktionalen Fettgewebe bei Insulinresistenz zu einer vermehrten Steroidproduktion. Da es im Ovar zu einer Follikelreifungsstörung kommt, wird kein Progesteron produziert und Estradiol

wirkt bei Amenorrhö ohne seinen Gegenspieler am Endometrium. Dieses bezeichnet man auch als Östrogendominanz und führt bei PCOS zu leicht erhöhten Raten an prämenopausalem Endometriumkarzinom [23]. Insgesamt spielt aber die oft mit PCOS assoziierte Adipositas bei der Entstehung der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms eine große Rolle. So liegt das relative Risiko für ein postmenopausales Endometriumkarzinom bei einem BMI zwischen 30–40 kg/m² bei 1,78 und bei einem BMI > 40kg/m² bei 3,02. Die wahrscheinlich hierfür ursächliche oben beschriebene Östrogendominanz kann durch die Gabe von Gestagenen, zum Beispiel im Rahmen einer Hormonersatztherapie (HRT), unterbrochen werden. Allerdings sind bei adipösen Patientinnen hier wiederum die weiteren Risiken einer Hormontherapie vorher abzuwägen. Die Einlage eines gestagenhaltigen Intrauterinsystems kann hier ebenfalls zu einem Schutz des Endometriums verwendet werden.

Eine englische Langzeit-Follow-up-Studie konnte bei Patientinnen mit PCOS einen Risikofaktor von 1,48 für Mortalität durch Mammakarzinom finden [24]. Für das Risiko eines Ovarialkarzinoms ist derzeit die Datenlage noch unklar.

Diagnostik des PCOS

Bei Verdacht auf ein PCOS oder eine Hyperandrogenämie sollte eine entsprechende endokrinologische Diagnostik vorgenommen werden (siehe **Tab. 2**). Diese beginnt mit einer allgemeinen Anamnese, der Bestimmung des BMI so-

wie einer Zyklusanamnese und klinischen Inspektion sowie einem Ultraschall der Ovarien.

Bei der Ultraschalluntersuchung gilt ein Befund mit mehr als zwölf Follikeln unter 10 mm oder ein Volumen von mehr als 10 cm³ als positiver Befund. Allerdings sollte man auch auf die Verteilung der Follikel achten, die normalerweise randständig und perlchnurartig angeordnet sind. Bei sehr schlanken Patientinnen mit sehr vielen kleinen und diffus über das ganze Stroma verteilten Follikeln sollte man auch an einen hypogonadotropen Hypogonadismus denken, wie er bei Anorexia nervosa gehäuft zu beobachten ist.

Die zu untersuchenden Hormone sind in **Tab. 2** angegeben. Wichtig ist eine frühfollikuläre Hormonbestimmung, um aussagekräftige Werte zu erhalten (Zyklustag 3–5). Besonderes Augenmerk wird auf die LH/FSH-Ratio gelegt. Ist LH höher als FSH, liegt der Verdacht auf ein PCOS nahe, allerdings ist das bei Weitem nicht bei allen PCOS-Patientinnen der Fall. Die ovarielle Hyperandrogenämie zeichnet sich im Laborbefund vor allem durch erhöhte Testosteronwerte bei gleichzeitig normalem DHEA-S aus. Allerdings kann bei einer ausgeprägten Insulinresistenz diese auch zu einer adrenalen Überproduktion der Androgene führen.

Besondere Beachtung sollte man in der Befundung der Hormonwerte auch dem SHBG widmen. Niedrige (auch im unteren Normbereich befindliche) Werte sind typisch für eine Insulinresistenz und führen zu erhöhten Werten freien Testosterons und freier Androgene.

Um eine Hyperandrogenämie oder auch Amenorrhö anderer Ursache auszuschließen, ist immer auch TSH, 17α-OH-Progesteron und Prolaktin mitzubestimmen.

Das AMH kann ebenfalls bestimmt werden, ist aber kein obligater Bestandteil der PCOS-Diagnostik. Hier würde man sich hoch normale bis deutlich erhöhte Werte erwarten. Besonders bei anovulatorischem PCOS (Amenorrhö) sind die AMH-Werte signifikant erhöht.

Einen besonderen Stellenwert hat die Bestimmung der Insulinresistenz. Diese ist obligater Bestandteil jeder PCOS-Diagnostik. Nüchterninsulin und Nüch-

Tab. 2: Diagnostik bei Verdacht auf PCOS / klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie

Anamnese	Zyklus, Schwangerschaften und Aborte, Pubertätsentwicklung, Familienanamnese
klinische Untersuchung	Hirsutismus, Kopfbehaarung, Haut, Body-Mass-Index
Sonografie	mehr als 12 Follikel unter 10 mm oder ein Volumen von mehr als 10 cm ³
Hormondiagnostik	LH/FSH (luteinisierendes / follikelstimulierendes Hormon), Testosteron, Androstendion, DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat), E2 (Estradiol), Prolaktin, TSH (thyreoidstimulierendes Hormon), SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin), 17-OH-Progesteron, Kortisol, fakultativ Anti-Müller-Hormon
metabolische Analytik	Insulinresistenz, Cholesterin, Triglyzeride

ternblutzucker können zu einer HOMA-IR (Index der Insulinresistenz) berechnet werden und Auskunft darüber geben, wie wahrscheinlich eine Insulinresistenz ist.

Therapie des PCOS

Die Therapie des PCOS hängt sehr von den führenden Symptomen, dem BMI, der Insulinresistenz und einem bestehenden Kinderwunsch oder einem Wunsch nach Verhütung ab. Jede Patientin mit Adipositas und/oder Insulinresistenz sollte über die Folgen einer weiter bestehenden Erkrankung aufgeklärt werden und dazu bewogen werden, ihren Lebensstil anzupassen. Hierbei muss insbesondere bei Adipositas auf die kardiovaskulären und karzinogenen Risiken im späteren Leben hingewiesen werden. Eine Lebensstiländerung mit Bewegung und Gewichtsreduktion können hier rasche Besserung bringen. Durch die Gewichtsabnahme sinkt die Insulinresistenz und mehr SHBG wird synthetisiert. Die Androgene werden wieder vermehrt inakti-

viert und der Circulus vitiosus durchbrochen. Bei bereits 5% Gewichtsverlust stellt sich bei mehr als der Hälfte der Patientinnen ein Zyklus ein.

Therapie bei Wunsch nach Verhütung

Die klassische Therapie des PCOS, besonders bei Symptomen der Hyperandrogenämie, ist die kombinierte hormonelle Kontrazeption („combined oral contraceptives“, COC).

Das potenteste antiandrogene Gestagen ist Cyproteronacetat (CPA). Dienogest (DNG) hat etwa eine 40%ige Wirksamkeit im Vergleich zu CPA, Drospirenon (DRSP) eine 30%ige und Chlormadenonacetat (CMA) eine 20%ige antiandrogene Potenz. Jede Ethinylestradiol(EE)-haltige Pille hat aber einen antiandrogenen Effekt, da EE in der Leber zu einer Induktion von Enzymen führt. Dadurch steigt SHBG deutlich an und freie Androgene werden so inaktiviert. Derselbe Mechanismus führt allerdings auch zu einem Anstieg der in der

Leber synthetisierten thrombophilen Faktoren und damit zu erhöhten Thromboseraten, die mit der Dosis des EE korrelieren. Bei Anwendung von 0,02 vs. 0,03 mg EE kam es in der LASS-Studie zu 30% weniger Thrombosen [25]. Ein höherer positiver SHBG-Effekt wird damit bis zu einem gewissen Grad auch mit einem erhöhten Risiko einer Thrombose/Embolie erkauft.

Der antiandrogene Effekt des CPA kann mit einer zusätzlichen Anwendung von 5–10mg CPA am Tag 1–15 zusätzlich zur EE/CPA-Pille noch deutlich gesteigert werden, sollte aber nur bei schweren Verlaufsformen eingesetzt werden.

Ebenso hat Spironolacton eine antiandrogene Potenz und kann im Off-Label-Use ebenfalls eingesetzt werden.

Besonders bei Patientinnen mit Adipositas und Insulinresistenz sowie gegebenenfalls auch einer adipositasbedingten Dyslipidämie stellt sich auch die Frage, inwieweit die angewandten COC die Faktoren des metabolischen Syndroms

Hier steht eine Anzeige.

beeinflussen. So kommt es unter COC oft zu einer leichten Gewichtszunahme. Vor allem CPA als stärkstes antiandrogenes Gestagen senkt unter Umständen auch die Insulinsensitivität und kann somit eine bestehende Insulinresistenz verschlechtern, wobei die Daten zu COC und Glukosestoffwechsel insgesamt uneinheitlich sind. Die Triglyzeride sowie bei einem BMI über 30 kg/m² auch die HDL-Werte verschlechtern sich leicht unter COC, wobei die klinische Bedeutung dieser leichten Veränderungen wahrscheinlich vernachlässigbar ist [26, 27]. Es bestehen daher aus metabolischer Sicht keine Einschränkungen für die Anwendung von COC bei Patientinnen mit einem PCOS. Die allgemeinen Einschränkungen für die Anwendung von COC gelten natürlich und müssen bei Komorbiditäten, auch durch PCOS-assoziierte Erkrankungen, beachtet werden (WHO-Kriterien [28]).

Therapie bei Kinderwunsch

Auch bei Kinderwunsch steht bei etwaiger Adipositas die Gewichtsreduktion an erster Stelle. Dies dient einerseits dem Erreichen einer spontanen Ovulation, andererseits lassen sich so geburtshilfliche Risiken bei Adipositas reduzieren.

Mehrere Therapiemöglichkeiten stehen bei anovulatorischem PCOS und Kinderwunsch zur Verfügung:

- Gabe von Metformin (1.500–2.500 mg/Tag) im Off-label-Use,
- Stimulation mit Clomifen (CC),
- Stimulation mit Letrozol,
- Stimulation mit rekombinantem FSH (rFSH) und Ovulationsinduktion,
- „ovarian drilling“ (Ovarstichelung) mittels Laparoskopie oder Fertiloskopie.

Metformin als Insulin-Sensitizer kann off-label bei PCOS und Insulinresistenz eingesetzt werden und auch mit den Stimulationsmethoden kombiniert werden. Wichtig beim Einsatz von Metformin ist die dokumentierte Aufklärung über den Off-label-Use sowie die einschleichende Dosierung um Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfälle zu vermeiden.

Stimulation mit Clomifen: Die Ovulations- und Schwangerschaftsraten zwischen Clomifen, Letrozol und rFSH unterscheiden sich nur minimal [29]. Bei Anwendung von rFSH zur Stimulation

bei PCOS kommt es jedoch zu signifikant erhöhten Mehrlingsraten [29].

Clomifen (CC) ist nach wie vor das Mittel der ersten Wahl zur Stimulation und Ovulationsinduktion bei PCOS [30]. Die Dosierung wird mit 50 mg über fünf Tage begonnen. Bei Anovulation sind die Schwangerschaftsraten höher, wenn vorher keine Blutungsinduktion mit Gestagen ausgelöst wird, sondern in die Amenorrhö stimuliert wird. Bleibt eine Follikelreifung aus, wird die Dosis um jeweils 50 mg bis maximal 200 mg über je fünf Tage gesteigert, wobei dazwischen ebenfalls keine Blutung induziert werden sollte (Stair-Step-Protokoll) [31]. Die kumulativen Schwangerschaftsraten über drei Zyklen liegen bei diesem Vorgehen bei 50 % für 50 mg, 45 % für 100 mg und 33 % für 150 mg [32].

Bei Therapieversagen von CC kann alternativ eine Stimulation mit rFSH oder ein „ovarian drilling“ als zweiter Schritt infrage kommen. Da es bei einer Stimulation mit rFSH zu sehr hohen Mehrlingsraten kommt, muss diese von einem erfahrenen Anwender und sehr vorsichtig durchgeführt werden.

„Ovarian drilling“: Der positive Effekt einer Reduktion von Ovargewebe wurde bereits 1949 von Stein als „wedge resection“ beschrieben [32]. Diese Operationen führten jedoch in etwa 90 % zu Verwachsungen und Verklebungen und damit zu einer Tubensterilität [33].

Der Effekt eines laparoskopischen Ovar-Drillings (LOD) ist oft unterschätzt: Es kommt in 78 % der Fälle zu spontanen Ovulationen und zu einer 55 %igen Schwangerschaftsrate innerhalb weniger Monate [33, 34, 35]. Daher wird LOD nicht nur von der „ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group“ [31] als Second-Line-Therapie nach CC-Versagen empfohlen. Durch LOD kommt es zu einem deutlichen Abfall der Androgene (Androstendion und Testosteron), einem leichten FSH Anstieg als Zeichen einer Erholung der Suppression von FSH bei PCOS, niedrigeren LH-Werten und einem besseren Ansprechen auf medikamentöse Ovulationsinduktion. Die Raten für Adhäsionen nach LOD sind bei Elektrokauterisation 30 % und nach LOD mit Laservaporisation bei 50 % [32].

Relativ neu und noch weniger invasiv ist LOD mittels Fertiloskopie [28]. Diese Operation wird ähnlich einer Kuldoskopie als transvaginale Laparoskopie durchgeführt, als Distensionsmedium dient allerdings 0,9%ige NaCl-Lösung oder Adept®. Durch die noch geringere Invasivität, gleichzeitige Kühlung bei Drilling durch die Distensionsflüssigkeit und die Wirkung des Adept® bietet diese Methode mehrere Vorteile gegenüber der klassischen LOD [27]. Die Erfolgsraten sind hierbei ähnlich dem LOS mit 91 % Ovulationsrate, 60 % kumulativer Schwangerschaftsrate und 2,9 Monaten mittlerer Dauer zwischen Operation und Konzeption [36]. Ebenso sind aufgrund der vorangegangenen Vorteile gegenüber der Laparoskopie auch geringere Adhäsionsraten zu erwarten, die derzeit Fokus einer multizentrischen Studie sind.

Der Erfolg des LOD korreliert mit niedrigerem BMI und niedrigerem Testosteron. Aufgrund der Daten zum LOD sollte eine rFSH-Stimulation oder eine In-vitro-Fertilisation bei CC-Versagen bei PCOS als Third-Line-Therapie gesehen werden. Zuvor sollte der Patientin als Therapiealternative ein LOD angeboten werden.

Fazit

PCOS ist ein häufiges, komplexes, heterogenes Syndrom mit sich gegenseitig verstärkenden Ursachen. Die Begleiterscheinungen des PCOS wie Insulinresistenz und Adipositas haben einen wichtigen Einfluss auf die Gesundheit der betroffenen Patientin. Die frühzeitige Erkennung, Aufklärung und Behandlung entscheidet über die lebenslange Gesundheit der Patientin und ist eine wichtige Aufgabe in der täglichen gynäkologischen Praxis.

Literatur

www.springermedizin.de/
gyn-und-geburtshilfe

Dr. med. Maximilian Franz
Facharzt für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, FW Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktions-
medizin
Menzelstr. 4a, 81679 München
E-Mail: mf@gyn-bogenhausen.de