

## PCO-Syndrom

### Zusammenfassung

Wir favorisieren für das PCO-Syndrom eine einfache und enge Definition, um die Erkrankung nicht überzu-diagnostizieren und v.a. um Patientinnen nicht zu stigmatisieren. Wenn ein PCO-Syndrom diagnostiziert wurde, hängt es von der klinischen Fragestellung (Kinderwunsch oder kein aktueller Kinderwunsch) und vom BMI ab, welche Behandlungsstrategie zielführend ist. Wir sehen in Metformin die Möglichkeit, eine Gewichtsabnahme zu unterstützen und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms vorzubeugen. Bei unerfülltem Kinderwunsch ist bei einer normalgewichtigen Frau mit PCO-Syndrom Clomifen die Therapie der Wahl, ohne unerfüllten Kinderwunsch ein kombiniertes Kontrazeptivum.

### Definition

Für das PCO-Syndrom, das polyzystische Ovarsyndrom, existieren verschiedene Definitionen. Gängig ist die sog. Rotterdam-Definition, bei der auch das sonographische Bild Berücksichtigung findet. Allerdings ist gerade dieses sonographische Bild kritisch zu sehen, da es nur Folge der Hyperandrogenämie und ggf. Hyperinsulinämie ist und nicht kausal zu dem Krankheitsbild beiträgt.

Die klassische und genaueste Definition beinhaltet drei Punkte:

- Oligomenorrhoe, Amenorrhoe oder Nachweis der Anovulation,
- Androgenisierungserscheinungen und/oder eine analytisch nachgewiesene Hyperandrogenämie sowie
- der Ausschluss anderer androgenisierender Erkrankungen.

Gerade letzteres ist relevant, denn es bedeutet, dass das PCO-Syndrom nach wie vor eine Ausschlussdiagnostik ist. Eine adrenale Hyperandrogenämie muss ausgeschlossen sein, ebenso Tumore oder – in Einzelfällen – auch der Missbrauch androgenisierender Medikamente.

### Diagnostik

Die Diagnostik des PCO-Syndroms ist die Diagnostik von Zyklusstörungen. Insofern umfasst das Profil

- Östradiol, FSH und LH
- Testosteron, Androstendion und DHEAS sowie
- TSH, Cortisol und Prolaktin.

Nur so kann ein klares Bild der Quelle der Hyperandrogenämie gefunden und andere Ursachen der Zyklusstörungen ausgeschlossen werden. Dieser Ausschluss ist relevant, weil kein Symptom des PCO-Syndroms spezifisch für dieses Krankheitsbild ist.

Eine Ultraschalluntersuchung wird nicht relevant weiterhelfen.

Die Bestimmung von AMH, Anti-Müller-Hormon wird von manchen als wegweisender Analyt gesehen, da es in Fällen eines PCO-Syndroms nach unterschiedlichen Studien signifikant höher ist als bei anderen endokrinologischen Störungen bzw. anderen Ursachen von Zyklusstörungen oder Androgenisierungserscheinungen. In aller Regel der Fälle wird man aber mittels AMH keine zusätzlichen Fälle identifizieren können, die man nicht mit der ohnehin notwendigen Basisdiagnostik (s.o.) findet.

Die Beurteilung der Insulinempfindlichkeit ist v.a. bei übergewichtigen und adipösen Frauen sinnvoll.

### Beurteilung der Insulinempfindlichkeit

Es sei vorausgeschickt, dass es bis heute keinen in der Routine etablierten Test gibt, der eine Insulinresistenz sicher ausschließen kann. Unter experimentellen Bedingungen können im endokrinologischen Labor Clamp-Versuche durchgeführt werden, die als Gold-Standard der Diagnostik gelten, aber eben nicht unter Praxisbedingungen möglich sind.

Optimal ist unter Praxisbedingungen ein 75 g oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit gleichzeitiger Bestimmung von Glukose und Insulin zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten. So können bereits manifeste Pathologien wie eine gestörte Glukosetoleranz, eine gestörte Nüchternglukose bzw. ein manifester Typ 2 Diabetes mellitus ausgeschlossen werden.

Diagnose	0 min	60 min	120 min
Gestörte Nüchternglukose	>100 mg/dl		
Gestörte Glukosetoleranz			>140 mg/dl
Typ 2 Diabetes mellitus	>140 mg/dl		>200 mg/dl

Daher ist die Betrachtung von 3 Glukose- und 3 Insulinwerten unter Glukosebelastung hilfreich, um ein genaueres Bild zu bekommen.

Der 60-Minuten-Wert dient v.a. der Beurteilung der Verlaufstendenz von Glukose und Insulin. Insgesamt bedarf es einer individuellen Betrachtung der Werteverläufe, um eine Insulinresistenz bzw. die eingeschränkte Insulinempfindlichkeit zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Häufig wird der HOMA-IR als Maß der Insulinresistenz angesehen. Diese Maßzahl allerdings betrachtet nur die Nüchtern-Werte von Glukose und Insulin und nicht die durch 75 g Glukose belastete Stoffwechselsituation. Ist also der HOMA-IR pathologisch ( $> 2,5$ ), so ist definitiv von einer (fortgeschrittenen) Insulinresistenz auszugehen. Ein unauffälliger HOMA-IR aber schließt eine Insulinresistenz nicht aus.

### Therapie der Frau mit PCO-Syndrom

Die Therapie der Frau mit PCO-Syndrom ist abhängig von der Frage, ob ein Kinderwunsch vorliegt oder nicht und inwieweit bereits eine Adipositas besteht ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Insbesondere im Falle eines hohen BMI wird ein kombiniertes Kontrazeptivum die Stoffwechselsituation eher noch verschlechtern, bei Kinderwunschpatientinnen mit PCO-Syndrom ist bei einem hohen BMI die Gewichtsreduktion sinnvoll, um mit einem niedrigeren BMI und damit einem niedrigeren Risiko für Mutter und Kind in die Schwangerschaft zu starten.

Eine Gewichtsreduktion erreicht man durch Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und unterstützend eine Metformin-Therapie. Die folgenden Schemata fassen die therapeutischen Ansätze als Übersicht zusammen.

### Entscheidungshilfe zur Therapie der Patientin mit PCO-Syndrom ohne Kinderwunsch

#### PCO-Syndrom ohne Kinderwunsch

Diagnostik inkl. 75-g-OGTT  
Ernährungsberatung (Kohlenhydratreduktion, Kaloriennormalisierung)

$< 30 \text{ kg/m}^2$

BMI?

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$

#### kombiniertes orales Kontrazeptivum

- wenig Ethinylöstradiol
- antiandrogenes Gestagen

#### Vorteile vs. Metformin

- bessere Senkung von Testosteron
- bessere Zyklusregulation

#### Nachteile vs. Metformin

- eher Gewichtszunahme
- Risiko Blutdrucksteigerung
- eher Zunahme von Depressionen

#### Ziele

- I. Insulinempfindlichkeit verbessern
- II. Regelmäßige Endometriumtransformation sicherstellen

#### Metformin (off label, individueller Heilversuch, Ausschluss von Kontraindikationen)

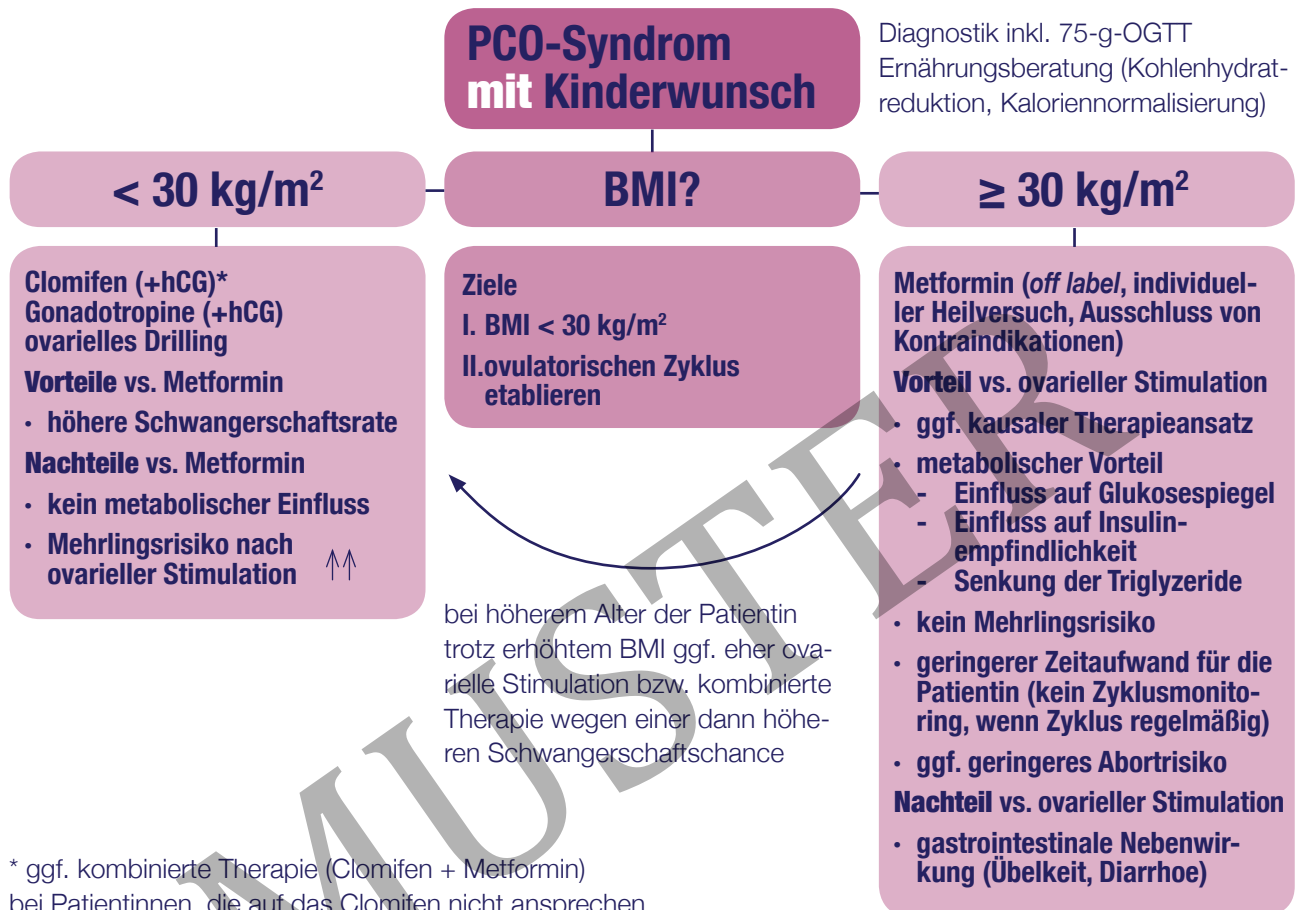
#### Vorteil vs. Hormone

- besserer Einfluss auf Glukosespiegel
- besserer Einfluss auf Insulinempfindlichkeit
- bessere Senkung der Triglyzeride

#### Nachteil vs. Hormone

- gastrointestinale Nebenwirkung (Übelkeit, Diarrhoe)

Entscheidungshilfe zur Therapie der Patientin mit PCO-Syndrom mit Kinderwunsch



\* ggf. kombinierte Therapie (Clomifen + Metformin) bei Patientinnen, die auf das Clomifen nicht ansprechen

Metformin

Metformin ist ein Biguanid und ist zugelassen zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus. Off label kann es zur Verbesserung der Insulinempfindlichkeit auch bei PCO-Syndrom-Patientinnen eingesetzt werden. Im Falle eines unerfüllten Kinderwunsches führt dies ggf. bereits zu ovulatorischen Zyklen und zur Möglichkeit einer Konzeption per vias naturales. Mit Beginn der Schwangerschaft sollte Metformin abgesetzt werden, da bis heute keine Evidenz dafür vorliegt, dass der Einsatz von Metformin das Abortrisiko senkt bzw. langfristig

Risiken in der Schwangerschaft mindern hilft.

Metformin führt in 30% der Fälle zu gastrointestinalen Beschwerden wie Meteorismus und Diarrhoe, meist nur vorübergehend. Daher empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung des Präparates, z.B. analog der Angaben in der Tabelle.

Vor dem Einsatz von Metformin sollten eine Leber- und Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden. (Beurteilung der Transaminasen, der GGT und des Kreatinins).

Ferner muss die Patientin über relevante Kontraindikationen aufgeklärt werden, wie den Einsatz von Kontrastmitteln während der Einnahme, Operationen unter der Einnahme bzw. Reduktionsdiäten (< 1.000 kcal) während der Einnahme. Diese und andere Situationen steigern das Risiko für eine ggf. tödliche Ketoazidose.

Auch wenn das Medikament off label eingesetzt wird, ist dafür nicht zwangsläufig eine Unterschrift der Patientin notwendig. Diese kann helfen, der Patientin diesen off label Einsatz bewusster zu

machen, ist aber bei einer ausreichend dokumentierten Aufklärung über den Einsatz als solchen, die Darstellung des Nutzens und der Risikofaktoren sowie Kontraindikationen, nicht unbedingt notwendig.

Die Verschreibung erfolgt bei Frauen mit PCO-Syndrom ohne Typ 2 Diabetes mellitus stets und ausschließlich über ein Privatrezept. Die Therapiekosten liegen in etwa bei 8-10 Euro pro Monat, je nach verschriebenem Präparat und Dosierung.



### Vorschläge zur einschleichenden Dosierung von Metformin

Zieldosis 1.500 bzw. 2.000 mg	morgens	mittags	abends
1. Woche:	0	0	500 mg
2. Woche:	500 mg	0	500 mg
3. Woche:	500 mg	0	1.000 mg (Zieldosis 1.500 mg)
ab 4. Woche:	1.000 mg	0	1.000 mg (Zieldosis 2.000 mg)
Zieldosis 1.700 mg	morgens	mittags	abends
1. Woche:	0	0	½ 850 mg
2. Woche:	½ 850 mg	0	½ 850 mg
3. Woche:	½ 850 mg	0	850 mg
ab 4. Woche:	850 mg	0	850 mg