

# Metformin zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms

O. E. Janssen<sup>1</sup>, Susanne Hahn<sup>1</sup>, Sigrid Elsenbruch<sup>2</sup>, Beate Quadbeck<sup>1</sup>, B. Herrmann<sup>1</sup>, K. Mann<sup>1</sup> und R. Gärtner<sup>3</sup>

## Zusammenfassung

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist mit einer Prävalenz von über 5 % eine der häufigsten Erkrankungen junger Frauen. Es wird definiert als das Vorhandensein einer Oligo- oder Amenorrhoe in Kombination mit einer klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenämie und dem Ausschluß von Erkrankungen der Hypophyse, der Nebenniere und des Ovars. Die ursprünglich namensgebenden polyzystischen Ovarien (PCO) sind mit dem Syndrom assoziiert, können aber fehlen. Die häufigsten Beschwerden sind Hirsutismus, unerfüllter Kinderwunsch und Adipositas. Bei einem Großteil der Patientinnen besteht eine Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, die das PCOS mit dem metabolischen Syndrom verbindet und wahrscheinlich ein Risiko für dessen Folgeerkrankungen darstellt. Das bessere Verständnis der Insulinresistenz beim PCOS eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten mit Insulinsensitizern. Die komplexe Diagnostik und Differentialdiagnose des PCOS machen eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen und Endokrinologen/Diabetologen erforderlich. Das PCOS wird symptomatisch mit Kontrazeptiva, Antiandrogenen und Glukokortikoiden sowie bei Kinderwunsch mit Clomiphen, Gonadotropinen und in vitro Fertilisation behandelt. Diese bewährten Therapieoptionen werden

<sup>1</sup>Klinik für Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen

<sup>2</sup>Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Essen

<sup>3</sup>Medizinische Klinik - Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

durch Metformin in hervorragender Weise ergänzt, das insbesondere im Hinblick auf die Beeinflussung des metabolischen Syndroms, der Akne und des unerfüllten Kinderwunsches einen effektiven Therapieansatz darstellt. Hierbei kann Metformin als Monotherapie, in Kombination mit einem Kontrazeptivum oder im Rahmen einer Clomipheninduktion eingesetzt werden. Allerdings ist Metformin derzeit noch nicht zur Behandlung des PCOS zugelassen, so daß seine Anwendung nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs oder in klinischen Studien erfolgt. Bei allen PCOS-Patientinnen ist außerdem eine frühzeitige regelmäßige Kontrolle und Therapie der Folgen des metabolischen Syndroms zu empfehlen, um kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen.

## Schlüsselwörter

PCOS, PCO, Insulinresistenz, Androgenisierung, Hyperandrogenämie, Insulinsensitizer, Zyklusstörungen, Hirsutismus, Akne, Adipositas, Kinderwunsch, Diabetes mellitus

## Metformin in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

### Summary

With a prevalence of more than 5%, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is among the most common diseases in young women. It is defined by the combination of oligo- or amenorrhoea and clinical or biochemical hyperandrogenism and the exclusion of pituitary, adrenal or other ovarian disorders. The eponymous polycystic ovaries (PCO) are associated with the syndrome, but not necessary for its diagnosis. The most common complaints are hirsutism, infertility and

obesity. Many patients are found to be insulin resistant, associating PCOS with the metabolic syndrome, implicating a risk to develop its sequelae. The consideration of insulin resistance has established insulin sensitizers as a new option for the treatment of PCOS. The complex diagnostics and differential diagnosis of PCOS require a close, interdisciplinary cooperation of gynecologists and endocrinologists/diabetologists. Symptomatic treatment of PCOS includes contraceptives, antiandrogens and glucocorticoids as well as clomiphene, gonadotropins and in-vitro fertilization for infertility. These well-established therapeutic options are complemented favourably by metformin, especially with regard to improving the metabolic syndrome, acne and fertility. This is achieved by metformin alone or in combination with contraceptives or clomiphene. However, as metformin is currently not approved for the treatment of PCOS, its off-label-use is limited to individual treatment or clinical studies. All PCOS-patients should also be regularly screened and treated for the sequels of the metabolic syndrome, to prevent the possible development of cardiovascular complications.

### Key words

PCOS, PCO, insulin resistance, hyperandrogenism, hyperandrogenemia, insulin sensitizer, menstrual disorders, hirsutism, acne, obesity, infertility, diabetes mellitus

## Einführung

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) ist durch Zyklusstörung, Androgenisierung und häufig auch die typischen polyzystischen Ovarien charakterisiert. Die Diagnostik erfordert den Ausschluß von Erkrankungen der Hypophyse, des Ovars und der Nebennieren. Mit einer Prävalenz von über 5% ist es eine der häufigsten Erkrankungen geschlechtsreifer Frauen [1-3]. Die betroffenen Patientinnen leiden häufig an Hirsutismus, Akne, Alopezie und Adipositas. Die Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild haben deutliche Auswirkungen auf psychosozialer Ebene mit massiven Einschränkungen im Bereich der Lebensqualität, der Lebenszufriedenheit und der Sexualität. Aufgrund der anovulatorischen Zyklen leiden viele Patientinnen unter einem unerfüllten Kinderwunsch und haben zudem ein erhöhtes Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Bei fast allen Patientinnen besteht eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie, die das PCOS mit dem metabolischen Syndrom (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Arteriosklerose) verbindet. Dieser Zusammenhang wurde bereits im Jahre 1921 von den französischen Internisten Achad und Thiers erkannt, als sie in einem Fall-

bericht bärtige und übergewichtige Patientinnen mit Diabetes mellitus als „diabète des femmes à barbe“ beschrieben [4].

Als Hinweis auf die Insulinresistenz fand sich bei diesen Frauen eine Acanthosis nigricans. Namensgebend für das Syndrom wurde jedoch 1935 die Beschreibung polyzystischer Ovarien (PCO) in einem ähnlichen Patientinnenkollektiv durch die amerikanischen Gynäkologen Stein und Leventhal [5].

In Ergänzung zu den bewährten gynäkologischen Therapieoptionen eröffnet die Berücksichtigung der Insulinresistenz des PCOS ganz neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. In über 30 Anwendungsbeobachtungen und 6 doppel-blind randomisierten Studien zeigte der Insulinsensitizer Metformin vielversprechende Erfolge. Das PCOS ist ein heterogenes, facettenreiches Krankheitsbild, das einer interdisziplinären Betreuung durch Gynäkologen und Internisten bedarf.

## Ätiologie und Pathogenese

In der Entwicklung des PCOS verstärken sich mehrere endokrine Störungen in einem circulus vitiosus mit der Folge einer überwiegend ovariellen, aber auch adrenalen Androgenproduktion (Abb. 1).

Eine vermehrte LH-Sekretion mit er-

höhtem LH/FSH-Quotienten führt zu einer vermehrten ovariellen Androgenproduktion. Diese Androgene werden zum Teil im Fettgewebe durch Aromatisierung in Östrogene umgewandelt, die wiederum durch ihre azyklische Bildung und Ausschüttung zu einer gesteigerten hypophysären LH-Sekretion führen und so den bestehenden Mechanismus verstärken. Zudem führt die Hyperandrogenämie zur Entwicklung einer Kapselbibrose des Ovars, die zum einen die Ovulation erschwert und zum anderen die zum Follikelwachstum notwendige Wirkung des FSH blockiert. Zudem bewirkt die Hyperandrogenämie eine verminderte Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber, die zu einer Erhöhung der freien, also biologisch aktiven Androgene führt. Die beim PCOS auch ohne Adipositas sehr häufige Insulinresistenz resultiert in einer Hyperinsulinämie [6], die die vorbestehende Hyperandrogenämie durch eine Steigerung der ovariellen und adrenalen Androgenproduktion verstärkt. Die erhöhten Insulinspiegel steigern außerdem die hypophysäre LH-Freisetzung, so daß die Hyperandrogenämie noch weiter verstärkt wird. In der Leber bewirkt Insulin eine Inhibierung der SHBG-Produktion mit der Folge eines überproportionalen Anstiegs der freien Androgene.

Erwartungsgemäß findet sich auch eine Assoziation des PCOS mit einem Typ-2-Diabetes mellitus. So fand die Arbeitsgruppe von Legro bei ihren PCOS-Patientinnen eine erhöhte Prävalenz für das Vorliegen einer pathologischen Glukosetoleranz (31,1%) und eines manifesten Typ-2-Diabetes mellitus (7,5%) [7] und umgekehrt die Arbeitsgruppe von Peppard bei 27% ihrer prämenopausalen Typ-2-Diabetikerinnen ein PCOS [8].

## Genetik

Die Heterogenität des Krankheitsbildes mit vielen verschiedenen Ausprägungen und dem hohen Risiko einer Fehldiagnose aufgrund der nicht einheitlichen Diagnosekriterien, der offensichtlich komplexe Vererbungs-

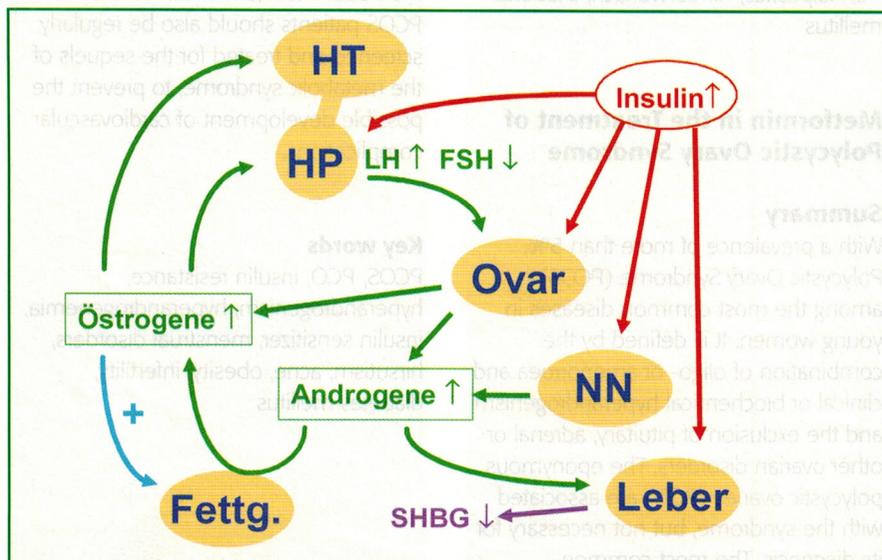


Abb. 1: Circulus vitiosus des PCOS und Verstärkung durch eine Hyperinsulinämie. HT = Hypothalamus, HP = Hypophyse, NN = Nebenniere, SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin.

gang und das Fehlen eines klar definierten männlichen Phänotyps erschweren die Aufklärung der am PCOS beteiligten genetischen Variationen. Obwohl Mütter und Schwestern von Patientinnen ebenfalls häufiger ein PCOS haben [9, 10], und Brüder von betroffenen Frauen höhere Androgenspiegel und eine frühere Glatzenbildung zeigen [11], sind traditionelle Linkage-Analysen in Familien aus oben genannten Gründen kaum durchzuführen.

In Assoziations-Studien fand sich eine Korrelation des PCOS mit dem Gly972Arg-Polymorphismus im Insulinrezeptorsubstrat-1-Gen [12], ein variable-nucleotid-tandem-repeat (VNTR) im Promoter des P450 $\alpha$  (CYP11 $\alpha$ ) Gen war mit einer Hyperandrogenämie bei britischen und griechischen, nicht jedoch amerikanischen oder spanischen PCOS-Patientinnen assoziiert [13, 14], bestimmte Single-nucleotid-Polymorphismen des Calpain 10 waren mit einer Insulinsekretionsstörung assoziiert [15], der Typ-III-VNTR des Insulingens war mit Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Hypertriglyceridämie, einem höheren BMI und anovulatorischen Zyklen assoziiert [16], und der Pro12Ala-Polymorphismus fand sich bei PCOS häufiger und war mit einer Insulinsekretionsstörung assoziiert [17], eine klare molekulare Pathophysiologie oder gar therapeutische Konsequenzen lassen sich bisher jedoch von den genetischen Untersuchungen nicht ableiten [14, 18, 19].

### Klinisches Erscheinungsbild

Patientinnen mit PCOS suchen aufgrund ihres Hirsutismus, der Zyklusstörung und der Adipositas, nicht selten jedoch auch erst aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches ärztlichen Rat. Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. PCOS-Patientinnen verschiedener Länder unterscheiden sich zum Teil erheblich hinsichtlich klinischer und laborchemischer Merkmale. Das Altersmittel der Essener PCOS-Multizenterstudie ([www.pco-syndrom.de](http://www.pco-syndrom.de)) liegt

**Tabelle 1: Anamnese zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des PCOS**

<b>Zyklusstörung</b>	Beginn und Verlauf von A- oder Oligomenorrhoe, Einnahme von Kontrazeptiva, Schwangerschafts- und Geburtenanamnese, Kinderwunsch, aktuelle Schwangerschaft?, Galaktorrhoe
<b>Pubertätsentwicklung</b>	Größenwachstum, Menarche, Anorexie, Bulimie
<b>Hyperandrogenämie</b>	Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, Haarausfall, sonstige Veränderungen an Haut (trocken?) und Haaren (stumpf?)
<b>Virilisierung (spricht gegen PCOS)</b>	Vergrößerung der Schamlippen, Klitorishypertrophie, Veränderung der Stimmlage
<b>Metabolisches Syndrom</b>	bekannter Diabetes mellitus, Heißhunger, Beginn und Verlauf einer Adipositas, Arteriosklerose (koronare Herzkrankheit, Nephrosklerose, Retinopathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex), art. Hypertonus, Fettstoffwechselstörung
<b>Allgemeines/Differentialdiagnosen</b>	Leistungsfähigkeit, Muskelkraft, körperliche Bewegung, Leistungssport, schwere körperliche oder seelische Belastung, Sehstörungen (Gesichtsfeldausfälle), Libido
<b>Medikamentenanamnese</b>	Kontrazeptiva, Antidiabetika, Antihypertonika u.a.
<b>Familienanamnese</b>	PCOS, metabolisches Syndrom (siehe oben)

mit 27 Jahren im Bereich anderer Studien [20-22]. Bezüglich der Adipositas fanden sich jedoch deutliche regionale Unterschiede. So zeigten die Kollektive aus Südamerika [21], Italien [23], der Türkei [24], Indien [25] und Finnland [22] im Vergleich zu Essen niedrigere und die Gruppen aus den USA [20] und Griechenland [26] höhere BMI-Werte. Die Inzidenz der IGT und des DM 2 war bei amerikanischen PCOS-Betroffenen mit 36% bzw. 7,5% [7] deutlich häufiger als in Essen (IGT 8%, DM 2%). Dies läßt sich zum Teil durch den größeren Anteil adipöser Frauen im amerikanischen PCOS-Kollektiv (78% vs. 62%) erklären. In einem amerikanischen Kollektiv waren Amenorrhoe mit 54% und Oligomenorrhoe mit 46% fast gleich häufig [27], während in Essen amenorrhoe Patientinnen mit 28% viel seltener waren. Hirsutismus lag in Essen nur bei 59% der Patientinnen vor, während in einem griechischen [26], türkischen [24] und amerikanischen [28] Kollektiv alle Patientinnen und in einer venezolanischen Gruppe [29]

90% der Frauen hirsut waren. Der Score variierte von 5,2 in einer finnischen Studie [22] bis 17,7 in einer Untersuchung britischer Frauen [30].

### Kardiovaskuläres Risiko

Beim PCOS besteht eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere ein erhöhtes Diabetesrisiko [7]. Bisher ist jedoch unklar, ob dieses erhöhte Risikoprofil auch zu einer früheren und/oder häufigeren Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse führt. Auch in deutschen Kollektiven findet sich bereits bei 10% der PCOS-Patientinnen eine Störung des Glukosemetabolismus, bei 30% eine Hyperlipidämie, bei 62% eine Adipositas und bei 80% eine Insulinresistenz.

Aufgrund der Häufigkeit metabolischer Veränderungen beim PCOS und der möglichen schwerwiegenden Komplikationen ist daher eine frühzeitige interdisziplinäre Betreuung in gynäkologisch-internistischer Zusammenarbeit empfehlenswert, auch wenn das tatsächliche Risiko

derzeit nicht abgeschätzt werden kann [31].

**Lebensqualität**

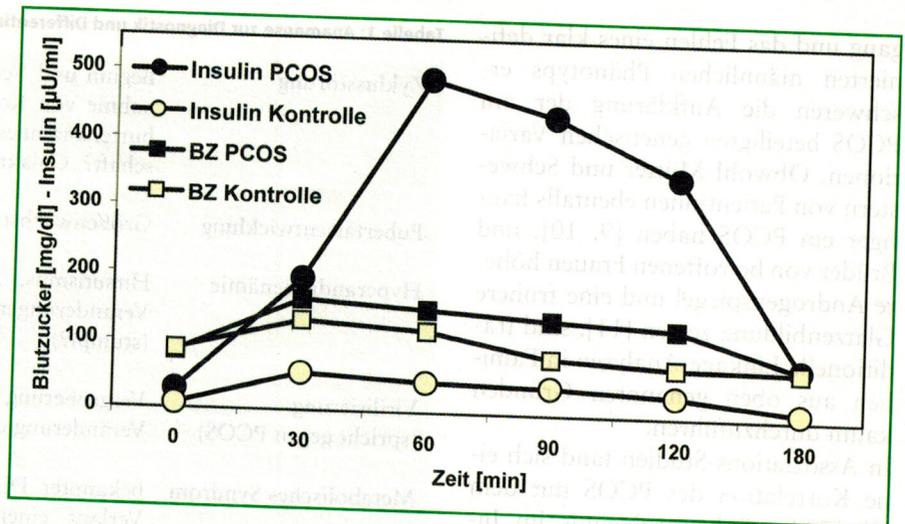
Die Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes mit Adipositas und Androgenisierung, die Zyklusstörung und vor allem der unerfüllte Kinderwunsch betroffener PCOS-Patientinnen läßt gerade wegen des häufig jungen Manifestationsalters eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität annehmen. Tatsächlich fanden sich im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv dementsprechend eine erhöhte Ängstlichkeit, Depression, Antriebsarmut und Agressivität sowie eine deutlich reduzierte Lebensqualität und sexuelle Zufriedenheit bei Patientinnen mit PCOS [32], obwohl diese das gleiche Alter, Schulbildung, Einkommen, Partnerschaftsstatus und Häufigkeit von Sexualkontakten hatten. Die meisten der psychometrischen Unterschiede blieben auch nach Korrektur für den höheren BMI der PCOS-Patientinnen signifikant, so daß dies zwar ein aggravierender Faktor, aber nicht die alleinige Ursache für den weiblichen Identitätsverlust der Patientinnen darstellt.

**Anamnese und körperliche Untersuchung**

Die Anamnese einer Patientin mit PCOS soll den Vorstellungsgrund (Periodenstörung, Hyperandrogenämie, Kinderwunsch oder Adipositas/metabolisches Syndrom) klären und erste diagnostische und differentialdiagnostische Hinweise geben (Tab. 1).

**Tabelle 2: Übersicht der Differentialdiagnostik des PCOS**

Diagnose	Diagnostik
Adrenogenitales Syndrom	17-OH Progesteron
Hyperprolaktinämie/ Prolaktinom	Prolaktin
Morbus Cushing/ Cushing-Syndrom	Cortisol Serum + Urin, Dexamethason-Test
Gonadotrope Hypophysenfunktionsstörung	LH, FSH, Östradiol
Androgenbildende Nebennierentumoren	DHEAS, DHEA, Testosteron
Androgenbildende Ovarialtumore	Testosteron
Primäre Ovarialinsuffizienz	LH, FSH, Östradiol
Postmenopausaler Hirsutismus	LH, FSH, Östradiol
Hypothyreose	TSH, ggf. ft4



**Abb. 2: Insulin und Blutzuckerwerte im oGTT bei einer PCOS-Patientin und einer gesunden Kontrollperson.**

Bei der körperlichen Untersuchung liegt das Hauptaugenmerk auf den Parametern der Hyperandrogenämie (Hirsutismus-Score nach Ferriman und Gallwey [33], Akne, Seborrhoe, Haarausfall mittels Ludwig-Score [34]) und des metabolischen Syndroms (Adipositas, Acanthosis nigricans, Hypertonie, Xanthome).

**Labordiagnostik und Differentialdiagnose**

Die basale Diagnostik umfaßt die Bestimmung des LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Androstendion, DHEAS, 17-OH-Progesteron und SHBG im Serum. Bei Oligomenorrhoe empfiehlt sich dabei als Entnahmezeitpunkt die frühe Follikelphase. Beim PCOS findet sich üblicherweise ein erhöhtes LH bei normwertigem FSH, dementsprechend ist der LH/FSH-Quotient häufig größer als 2. Das Östradiol ist üblicherweise hochnor-

mal. Die Androgene (Testosteron, Androstendion, DHEAS) sind mäßig erhöht, sehr hohe Werte lassen differentialdiagnostisch an einen androgenbildenden Ovar- oder Nebennierentumor denken. Das SHBG ist üblicherweise niedrig, so daß das freie Testosteron und der Androgen-Index häufig deutlich erhöht sind. Besonders bei Patientinnen mit Kinderwunsch empfiehlt sich auch die Bestimmung des postovulatorischen Progesterons: Aufgrund der fehlenden Follikelreifung sind die Progesteronwerte beim PCOS typischerweise niedrig, der Nachweis normaler Progesteronspiegel in der Lutealphase macht das Vorliegen eines PCOS unwahrscheinlich. Beim 17-OH-Progesteron findet sich im Nachweis erhöhter Werte eine Überlappung mit dem heterozygoten adrenogenitalen Syndrom.

Da das PCOS definitionsgemäß eine Ausschlußdiagnose ist, sind entsprechende weiterführende Laborbestimmungen unerlässlich (Tab. 2), eine ausführliche Darstellung findet sich in [35]. Zusätzlich zur Hormondiagnostik sollte, insbesondere hinsichtlich des oftmals begleitenden metabolischen Syndroms, eine Bestimmung der Blutfettwerte erfolgen.

**Diagnostik der Insulinresistenz**

Zur Abschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges einer Behandlung mit Metformin sollte das Aus-

maß der Insulinresistenz bei Diagnosestellung des PCOS und im Verlauf unter Therapie mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) untersucht werden. Anhand der Blutzuckerwerte lassen sich in einigen Fällen zudem bereits Patientinnen mit einer pathologischen Glukosetoleranz oder mit einem manifesten Diabetes mellitus eruieren. Ein typisches Beispiel eines oGTT einer gesunden Frau und einer PCOS-Patientin zeigt Abbildung 2. Die Kriterien für eine Insulinresistenz im oGTT mit dem Vorliegen erhöhter basaler und maximaler Insulinspiegel sowie eines verzögerten Insulin-Anstiegs und -Abfalls finden sich in sehr unterschiedlicher Ausprägung. Aufgrund der großen intra- und interindividuellen Schwankungsbreite der Insulin- und Blutzuckerwerte ist die Definition der Insulinresistenz und Hyperinsulinämie nicht standardisiert.

Als einfachere Alternative zum oGTT eignet sich der Homeostasis Model Assessment-Test (HOMA), der mit der Bestimmung der Nüchternwerte für Blutzucker und Insulin auskommt (Tab. 3) und Anhaltswerte zur Beurteilung der Insulinresistenz (HOMA-IR), der Insulinsensitivität (HOMA-IS = Kehrwert des HOMA-IR) und der  $\beta$ -Zellfunktion (HOMA- $\beta$ ) liefert (Tab. 3) [36, 37].

### Diagnostik der polyzystischen Ovarien bei PCOS

Bei den ursprünglich namengebenden polyzystischen Ovarien (PCO; Stein und Leventhal 1935 [5]) handelt es sich um nicht-ausgereifte Follikel, die im Rahmen der nicht stattfindenden Ovulation entstehen. PCO lassen sich im Ultraschall am besten mit der Endovaginalsonde nachweisen. Typischerweise findet sich eine Vergrößerung der Ovarien (Longitudinalmaß > 3,5 cm bzw. Volumen > 10 ml), das Stroma imponiert homogen echoarm und darin finden sich subkapsulär zahlreiche kleine Follikel perlschnurartig angeordnet. Bei günstigen Untersuchungsbedingungen zeigt sich häufig auch eine verdickte Tunica albuginea als hyper-echogener Begrenzungsreflex des

**Tabelle 3: Beurteilung der Insulinresistenz (Hyperinsulinämie) und der  $\beta$ -Zellfunktion (Sekretionsstörung) nach HOMA (nur Nüchternwerte erforderlich)**

HOMA IR	=	$[(\text{Nüchterninsulin } \mu\text{U/ml} \times \text{Nüchternglukose mmol/L}) / 22,5]$
HOMA IS	=	$1 / \text{IR}$
HOMA $\beta$	=	$(20 \times \text{Nüchterninsulin } \mu\text{U/ml}) / (\text{Nüchternglukose mmol/L} - 3,5)$

Ovars. Die Diagnose PCO erfordert den Nachweis der Stromavermehrung und von mindestens 10 Follikeln mit je etwa 0,8 cm Durchmesser. Nach dieser strengen Definition und der rein biochemischen Definition des PCOS nach den NIH-Kriterien [38] finden sich nur bei 70% aller PCOS-Patientinnen PCO, umgekehrt sind aber ca. 40% der Frauen mit – z.B. im Rahmen von Screeninguntersuchungen nachgewiesenen – PCO gesund. Leider sind die diagnostischen Kriterien national sehr unterschiedlich, so daß die von Balen et al. angeregte Vereinheitlichung sehr zu begrüßen ist [39].

### Therapie des PCOS

Die bisherigen Therapieansätze des PCOS zielen auf die Verbesserung der kosmetischen Beeinträchtigung durch Hirsutismus, Akne und Alopezie, die Zyklusunregelmäßigkeit mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko und den unerfüllten Kinderwunsch. Sind Hirsutismus, Akne oder Alopezie die führenden klinischen Merkmale, wird eine orale kontrazeptive Therapie insbesondere mit antiandrogener Komponente, ggf. unter Zugabe weiterer Antandrogene eingesetzt. Niedrig dosierte Glukokortikoide können in Einzelfällen zur Hemmung der adrenalen Steroidsynthese genutzt werden. Bei besonders ausgeprägter Adipositas sind eine diätetische Kalorienrestriktion und supportive Lifestyle-Modifikationen anzustreben, die jedoch nur bei wenigen Patientinnen zu einer dauerhaften Gewichtsreduktion führen. Ist der unerfüllte Kinderwunsch das Hauptproblem, erfolgt meist eine künstliche Auslösung des Eisprungs mit Clomiphen oder Gonadotropinen, ggf. auch eine In-vitro-Fertilisation. Operative Verfahren wie die Keilresektion oder Kauterung der Ovarien werden nur selten

angewandt. Diese etablierten und bewährten Therapieverfahren sind vor kurzem ausführlich dargestellt worden [40, 41].

### Metformin als neue Therapieoption

Die erstmals 1921 von Achad und Thiers [4] beschriebene Assoziation des Kohlenhydratstoffwechsels und der Hyperandrogenämie wurde erst 1994 von Velazquez et al. [29] in eine Behandlung des PCOS mit Metformin umgesetzt, bei der sich eine Reduktion der Androgene und eine erhöhte Schwangerschaftsrate fanden. Mittlerweile sind die günstigen Effekte der Insulinsensitizer in über 30 Anwendungsbeobachtungen und 6 randomisierten doppelblinden Studien bestätigt worden. Dabei fand sich unter der Therapie mit Metformin eine signifikante Senkung der Androgene [26, 28, 29], eine Erhöhung des SHBG [26, 29], eine Besserung der Insulinresistenz [23, 26, 28, 29], eine Normalisierung des Menstruationszyklus [21, 23, 28, 29] und eine Senkung des Hirsutismus-Scores [30]. Positive Effekte der Metformin-Therapie fanden sich auch mit der Kombination Ethinyl-Östradiol/Cyproteron-Acetat [24] für die Androgenisierungszeichen oder mit Clomiphen bezüglich der Fertilität [42]. Mittlerweile ist die Therapie mit Metformin und anderen Insulinsensitizern in einer Cochrane-Metaanalyse zusammengefaßt

<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB003053.htm> [43, 44], bei der Metformin in Monotherapie oder in Kombination mit Clomiphen eine Regulierung des Zyklus, Verbesserung der Ovulationsrate und für die Kombination auch der Schwangerschaftsrate sowie eine mäßige, aber signifikante Senkung der Hyperinsulinämie, der Hyperandrogenämie, des LDL-Cholesterins, des

Hirsutismus und des Blutdrucks bescheinigt wird. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß gerade die metabolischen Parameter durch Lifestyle Interventionen deutlich besser gesenkt werden konnten und Metformin in der Metaanalyse keinen Einfluß auf das Körpergewicht hatte, weil hierzu die Studienlage zu heterogen war.

In der Essener Metformin-Therapie-studie mit über 200 betreuten PCOS-Patientinnen fand sich häufig als erstes eine Besserung der Akne. Während zu Beginn der Studie 36% der Frauen über Akne klagten, lag der Anteil nach einem Monat nur noch bei 21 und nach 6 Monaten bei 4%. Auswirkungen auf den Haarausfall wurden frühestens nach 6 Monaten Therapie bemerkt und von weniger als der Hälfte der Frauen subjektiv als gebessert empfunden. Der Hirsutismus-Score besserte sich nur mäßig um 11 %, das entspricht 2 bis 3 Punkten auf der Ferriman-Gallwey-Skala. Im Gegensatz zur Cochrane-Analyse kam es zumindest bei unseren sehr übergewichtigen Patientinnen (Ausgangs-BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) zu einer signifikanten Gewichtsreduktion von initial 39 ± 9 kg/m<sup>2</sup> auf 36 ± 7 nach 6 Monaten, während normalgewichtige Frauen ihr Gewicht hielten.

Die Regulierung der Zyklusstörung zeigte sich im Mittel nach 5 Monaten, nach 12 Monaten hatte sie sich bei 57% normalisiert, die restlichen 43% hatten eine Oligomenorrhoe, Amenorrhoen fanden sich nicht mehr. Im Rahmen der Studie wurden 17 von 51 Frauen mit Kinderwunsch im Median nach 7 Monaten schwanger, die Hochrechnung dieser prospektiven Daten auf eine einjährige Behandlung ergibt eine Schwangerschaftsrate von > 50%. Aufgrund der Kontraindikation einer Metformintherapie beendeten diese Patientinnen die Studie sofort bei Eintritt der Schwangerschaft.

Orale Antidiabetika und somit auch Metformin werden allgemein als potentiell teratogen und somit in der Schwangerschaft als kontraindiziert angesehen. Eine Fortführung der

Metformintherapie im Rahmen einer Schwangerschaft ist zur Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. Erste Studien zum Einsatz von Metformin bei schwangeren PCOS-Frauen ergaben keine erhöhte Rate an Entwicklungsverzögerungen oder Mißbildungen der Feten. Zudem zeigte sich in einem amerikanischen Kollektiv eine Reduzierung der Gestationsdiabetes-Fälle und eine signifikante Senkung der Frühabortrate von 62 auf 26% [27, 45]. Zudem findet Metformin beispielsweise in Südafrika seit Jahren komplikationslos Einsatz in der Behandlung des Gestationsdiabetes. Sollte sich Metformin in der Behandlung des PCOS in Deutschland weiter etablieren, so sind im Verlauf multizentrische Studien notwendig, um die Erfolgsquote und Sicherheit während der Schwangerschaft zu bestätigen.

An dieser Stelle muß ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß Metformin weder in Deutschland noch international zur Behandlung des PCOS, der Insulinresistenz oder der Adipositas zugelassen ist und somit nur im individuellen Heilversuch oder im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden kann.

### Wirkmechanismus von Metformin

Die positiven Effekte der Metformintherapie werden zum größten Teil auf die Senkung der Hyperinsulinämie zurückgeführt [43, 46, 47]. Darüberhinaus konnte ein direkter Effekt des Metformins auf die ovarielle [48] und adrenale [49] Androgenbildung gezeigt werden. In Anlehnung an die Wirkprinzipien des Metformin beim Diabetes mellitus kann von einer diskreten Hemmung der enteralen Glukoseresorption, einer deutlichen Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und einer Verbesserung der Glukoseaufnahme im Muskel ausgegangen werden. Dem circulus vitiosus des PCOS entsprechend (Abb. 1) ist damit eine Reduktion der Hyperinsulinämie und sekundär der Hyperandrogenämie zu erwarten, die sich auch in allen Studien nachweisen läßt. Wie beim Dia-

betes mellitus sind die genauen molekularbiologischen Wirkmechanismen nicht geklärt, bei einem Teil der Patientinnen scheinen jedoch verschiedene Defekte in der Signaltransduktion des Insulinrezeptors eine zentrale Rolle zu spielen [50].

Interessanterweise läßt die vor allem in den USA über Internet-Foren zum Teil unkontrollierte Metformingabe an PCOS-Patientinnen ohne Insulinresistenz einen vergleichbar guten Therapieeffekt vermuten wie die in Studien dokumentierte Therapie bei insulinresistenten Patientinnen. Allerdings finden sich hierzu nur wenig strukturierte Angaben (z.B. unter [www.americaninfertility.org](http://www.americaninfertility.org)). Bisher gibt es nur eine publizierte Studie, die Metformineffekte unabhängig von einer Verbesserung der Hyperinsulinämie postuliert [51], erste eigene Daten scheinen jedoch eine günstige Wirkung des Metformin bei schlanken Patientinnen auch ohne ausgeprägte Insulinresistenz zu bestätigen. Möglicherweise ist die Verbesserung der Insulinresistenz und Hyperinsulinämie nur ein Teil der Zyklusnormalisierenden und antiandrogenen Wirkung des Metformin beim PCOS. Die alternative Hypothese einer positiven Beeinflussung der hypothalamisch-hypophysären Achse konnte jedoch nicht bestätigt werden, da Metformin die LH-Sekretion und -Pulsatilität nicht verbesserte, sondern trotz Regulierung des Zyklus noch weiter erhöhte [52].

### Fazit

Die aktuell in der Therapie des PCOS zur Verfügung stehenden Medikamente und Therapieverfahren werden durch Metformin in hervorragender Weise ergänzt. Insbesondere im Hinblick auf die Beeinflussung des metabolischen Syndroms, der Akne, der Zyklusregulierung und des unerfüllten Kinderwunsches stellt Metformin einen effektiven Therapieansatz in der Behandlung des PCOS dar. Aufgrund der bislang in Deutschland fehlenden Zulassung für die Indikation PCOS kann Metformin nur im Rahmen klinischer Studien oder „off-label“ im Sinne ei-

nes Heilversuchs eingesetzt werden. Die Diagnostik und Therapie des PCOS liegt in der Hand des Gynäkologen, sollte jedoch bezüglich der Parameter des metabolischen Syndroms von endokrinologisch-diabetologischer Seite mit beurteilt werden.

Weitere Infos zum PCOS unter:  
www.pco-syndrom.de

#### Danksagung

Unser Dank gilt allen an der Essener Metformin-Therapiestudie teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen, im besonderen Dres W. Behring van Halteren, T. Eriz, A. Fechtig, U.H. Gerhold, S. Gursky, C. Hellgrath, A. Huster-Sinemillioglu, K.T. Joachim, R. Kimmig, A. Kucharczik, J. Lipowski, M. Massing, U. Partenheimer-Schiffer, D. Prochnow, S. Rösle, C. Schröer, H.-J. Stangier, S. Tauber, L. Tharandt und H. Weydandt für die Zuweisung der Patientinnen

#### Literatur

1. Franks S: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 333 (1995) 853-861
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF: A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 2434-2438
3. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR: Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 453-462
4. Achad C, Thiers J: Le virilisme pileaire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med* 86 (1921) 51-64
5. Stein I, Leventhal M: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29 (1935) 181-185
6. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38 (1989) 1165-1174
7. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 165-169
8. Peppard HR, Marfori J, Juorno MJ, Nestler JE: Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24 (2001) 1050-1052
9. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S: Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 17 (2002) 771-776
10. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A: Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 2128-2133
11. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A: Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 2134-2138
12. Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI: Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 4297-4300
13. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R: Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 6 (1997) 397-402
14. Franks S, Gharani N, McCarthy M: Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 7 (2001) 405-410
15. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, Tang X, Horikawa Y, Imperial J, Bell GI, Cox NJ: Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 1669-1673
16. Vankova M, Vrbikova J, Hill M, Cinek O, Bendlova B: Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 967 (2002) 558-565
17. Hara M, Alcoser SY, Qadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA: Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPARgamma gene. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 772-775
18. Legro RS, Strauss JF: Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 78 (2002) 569-576
19. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 147 (2002) 717-725
20. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS: Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 524-530
21. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ: Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 46 (1997) 454-457
22. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS: Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 148-156
23. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M: Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 139-146
24. Elter K, Imir G, Durmusoglu F: Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 17 (2002) 1729-1737
25. George SS, George K, Irwin C, Job V, Selvakumar R, Jeyaseelan V, Seshadri MS: Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 18 (2003) 299-304
26. Diamanti-Kandaraki E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A: Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 138 (1998) 269-274
27. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L: Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 17 (2002) 2858-2864
28. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L: Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 48 (1999) 511-519
29. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43 (1994) 647-654
30. Kelly CJ, Gordon D: The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 147 (2002) 217-221
31. Legro RS: Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 24 (2003) 302-312
32. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, Janssen OE: Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 5801-5807
33. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21 (1961) 1440-1447
34. Ludwig E: Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 97 (1977)
35. Hahn S, Bering van Halteren W, Kimmig R, Mann K, Gärtner R, Janssen OE: Diagnostik des Polyzystischen Ovarialsyndroms. *J Lab Med* 27 (2003) 53-59
36. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 (1985) 412-419
37. Bastard JP, Rabasa-Lhoret R, Maachi M, Ducluzeau PH, Andreelli F, Vidal H, Laville M: What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans? *Diabetes Metab* 29 (2003) 285-288
38. Dunaif A, Thomas A: Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 52 (2001) 401-419
39. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D: Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9 (2003) 505-514
40. Karck U: Therapie der Hyperandrogenämie und ihrer Symptome Hirsutismus, Seborrhöe und Akne. *Gynäkologie* 35 (2002) 22-30
41. Strowitzki T, Hamann A: Sterilitätsbehandlung bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS). *Gynäkologie* 35 (2002) 15-21
42. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R: Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 338 (1998) 1876-1880
43. Lord JM, Flight IH, Norman RJ: Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2003) CD003053
44. Lord JM, Flight IH, Norman RJ: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 327 (2003) 951-953
45. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L: Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in

women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 77 (2002) 520-525

46. Nestler JE: Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 9 (2003) 86-89

47. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N: Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 361 (2003) 1894-1901

48. Nestler JE, Jakubowicz DJ: Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 335 (1996) 617-623

49. la Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cinciani A, De Leo V: Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 72 (1999) 985-989

50. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E: Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281 (2001) E392-399

51. Acbay O, Gundogdu S: Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 65 (1996) 946-949

52. Eagleson CA, Bellows AB, Hu K, Gingrich MB, Marshall JC: Obese patients with polycystic ovary syndrome: evidence that metformin does not restore sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by ovarian steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 5158-5162

Manuskript eingegangen am 10.2.2004

Manuskript angenommen am 13.2.2004

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Onno E. Janssen  
Ltd. Oberarzt der Medizinischen Poliklinik  
und der Klinik für Endokrinologie  
Zentrum für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Tel: 0201-723-2854  
Fax: 0201-723-5976  
E-Mail: onno.janssen@uni-essen.de  
homepage: www.pco-syndrom.de und  
www.endokrinologie.de