

## Kinderwunsch bei PCOS

## Strategien für eine Schwangerschaft

CHRISTOPH KECK, CLEMENS TEMPFER

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) tritt bei 5–10% der Frauen in der reproduktiven Lebensphase auf. Es gibt verschiedene Behandlungsoptionen, die zur Erfüllung des Kinderwunsches bei den betroffenen Patientinnen eingesetzt werden können.

Nach der Rotterdam-Klassifikation ist die Oligo- oder Amenorrhö eines der Kardinalsymptome des PCOS. Die zugrunde liegende Oligo- bzw. Anovulation stellt demnach die Hauptursache für die vorliegende Infertilität dar. Daher zielen die therapeutischen Bemühungen vor allem darauf ab, eine Zyklusregulation mit Ovulationsinduktion herbeizuführen und damit eine Spontankonzeption überhaupt erst möglich zu machen. In diesem Beitrag möchten wir auf verschiedene Möglichkeiten zur Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCOS eingehen. Wichtig ist aber auch, welche Besonderheiten für diese Patientinnen im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation (IVF) bzw. einer Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) gelten.

**Partner immer mit diagnostizieren**

Aus der Erfahrung in der täglichen Praxis möchten wir vorweg auf Folgendes hinweisen: Kinderwunschtherapie ist stets Paartherapie. Die ausführliche diagnostische Abklärung beider Partner ist obligat. Die Tatsache, dass auf weiblicher Seite ein PCOS bekannt ist, schließt nicht aus, dass gleichzeitig eine schlechte Ejakulatqualität des Partners vorliegt – oder aber bei der Frau noch zusätzlich eine Einschränkung der Tubenfunktion besteht.

Dieser Hinweis ist uns besonders wichtig. Denn immer wieder erleben wir, dass sich Frauen mit PCOS über einen längeren Zeitraum einer Ovulationsinduktion unterziehen und sich erst nach ein bis zwei Jahren herausstellt, dass auf männlicher Seite eine hochgradig ver-

minderte Ejakulatqualität vorliegt. Durch Ovulationsinduktion allein, kann dann bei diesen Patientinnen sicher keine Schwangerschaft erzielt werden.

**Gewichtsreduktion**

Einige Studien belegen, dass bei Frauen mit PCOS und Übergewicht allein durch Gewichtsreduktion und Veränderungen des Lifestyles wieder ovulatorische Zyklen auftreten. Die entscheidende – und für die Patientinnen vielleicht wichtigste Frage – lautet dabei: Wie viel Gewichtsreduktion ist erforderlich, um dieses Ziel zu erreichen? Diese „Gewichtsgrenze“ ist natürlich von Frau zu Frau unterschiedlich. Allgemein gilt aber, dass ab einer Gewichtsabnahme von 5% (bezogen auf das Ausgangsgewicht) mit einer signifikanten Verbesserung gerechnet werden kann. Aus diesem Grund sollten bei Frauen mit PCOS und Übergewicht die Gewichtsreduktion und entsprechende Veränderung der Lebensgewohnheiten an erster Stelle aller therapeutischen Bemühungen stehen.

In der täglichen Arbeit mit PCOS-Patientinnen ist aber zu beachten, dass man die Frauen nicht frustrieren sollte, indem man alle anderen therapeutischen Maßnahmen so lange zurückstellt, bis das Körpergewicht unter eine bestimmte Grenze gesunken ist. In vielen Fällen kann durch die Kombination medikamentöser Maßnahmen mit einer Ernährungs- und Bewegungstherapie erfolgreich ans Ziel gelangt werden. An der PAN-Klinik in Köln werden in Zusammenarbeit mit der Sporthochschule Köln übergewichtige Frauen mit PCOS in ein Bewegungs- und Ernährungsprogramm aufgenommen, das



**Zum Wunschkind trotz PCOS**

eine Gewichtsreduktion und Lifestyle-Veränderung unter ärztlicher Aufsicht zum Ziel hat. Wir haben damit ausgezeichnete Erfahrungen gemacht.

**Metformin**

Metformin ist ein orales Antidiabetikum und gehört zur Gruppe der Biguanide. Es hemmt die Glukoneogenese und erhöht die Insulinsensitivität. Durch diese Mechanismen vermindert Metformin die Insulinresistenz und senkt die Androgenspiegel im Blut. Es konnte bereits vor geraumer Zeit gezeigt werden, dass bei Frauen mit PCOS, Anovulation und Insulinresistenz eine Therapie mit Metformin zu ovulatorischen Zyklen führte. Die empfohlene Dosis beträgt dabei 1.500–2.500 mg Metformin täglich.

Die häufigste Nebenwirkung von Metformin sind gastrointestinale Beschwerden. Diese lassen sich jedoch meist durch eine einschleichende Dosierung des Präparates verhindern. Man kann davon ausgehen, dass es bei den Frauen, die auf Metformin ansprechen, innerhalb von etwa drei Monaten zu ovulatorischen Zyklen kommt. Bis heute ist umstritten, ob Metformin als First-line-Therapie bei Frauen mit PCOS eingesetzt werden sollte und ob es der Behandlung mit Clomifen überlegen ist. Die bisher veröffentlichten Studien hierzu sind nicht eindeutig. In vielen Fällen scheint auch eine Kombination von Metformin und Clomifen von Vorteil zu sein – insbesondere

re bei Frauen, die als Clomifen-resistent gelten.

**Keine Kassenleistung**

Die Gabe von Metformin bei Frauen mit PCOS ist nur als Off-Label-Use möglich und kann dementsprechend nicht zu Lasten der Krankenkassen und nur nach ausführlicher und dokumentierter Aufklärung der Patientin erfolgen. Weiterhin ist Metformin nicht in der Schwangerschaft zugelassen. Es gibt aber inzwischen zahlreiche Studien, die für die Gabe bei Schwangeren sehr günstige Effekte zeigen (Reduktion der Abortrate/Verminderung des Risikos eines Gestationsdiabetes etc.). Bisher wurden unter der Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft keine negativen Effekte beschrieben. Aus diesem Grund empfehlen wir an der PAN-Klinik die Fortführung der Metforminbehandlung bei Frauen mit PCOS auch in der Schwangerschaft. Wir klären aber die Frauen ausdrücklich darüber auf, dass das Präparat nicht für diese Indikation und nicht in der Schwangerschaft zugelassen ist.

Studien belegen, dass eine Kombination von Lifestyle-Veränderung/Gewichtsabnahme zusammen mit Metformin deutlich bessere Effekte auf die Ovulations- und Schwangerschaftsraten hat als die Behandlung mit nur einer der Komponenten. Aus diesem Grund ist für Frauen mit Insulinresistenz zusätzlich zur Veränderung der Lebensgewohnheiten eine Metformingabe zu erwägen.

**Andere Insulinsensitizer**

Neben Metformin können grundsätzlich auch Substanzen aus der Gruppe der Glitazone eingesetzt werden. Prinzipiell kommen hier Troglitazon, Rosiglitazon und Pioglitazon in Betracht. Troglitazon wurde allerdings wegen Nebenwirkungen auf den Leberstoffwechsel inzwischen vom Markt genommen und kommt daher nicht mehr zum Einsatz.

Rosiglitazon scheint günstige Effekte beim PCOS zu haben. So liegen Studien vor, die sowohl für Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin und auch für Rosiglitazon in Kombination mit Clomifen einen günstigen Einfluss auf die Insulinresistenz und auf die Ovulationsrate belegen. Das Präparat scheint allerdings tendenziell zu einer Gewichtszunahme

zu führen, daher dürfte es für adipöse Frauen mit PCOS eher nicht in Frage kommen.

Aktuelle Daten zeigen, dass Pioglitazon die Zyklizität, die Insulinresistenz sowie die Hyperandrogenämie verbessert, allerdings führt auch dieses Präparat tendenziell zu einer Gewichtszunahme. Im Gegensatz zu Metformin wurden die Glitazone bezüglich der Ovulationsinduktion bisher nur an kleinen Fallzahlen untersucht.

**Clomifen**

Clomifen ist seit mehr als vier Jahrzehnten auf dem Markt und wird in einer Dosierung von 50–150 mg/Tag zur Ovulationsinduktion verabreicht. Meist erfolgt die Gabe vom fünften bis zum neunten Zyklustag. Das Antiöstrogen Clomifenzitrat stimuliert auf hypophysärer Ebene die FSH- und LH-Sekretion und damit die Eizellreifung. Clomifen ist gut verträglich und führt bei ca. 70% der anovulatorischen Frauen – ggf. nach Dosissteigerung – zur Ovulation. Es müssen aber folgende Nebenwirkungen beachtet werden:

- Clomifen übt auf den Zervixschleim und das Endometrium antiöstrogene Effekte aus. Dies kann zu einer Zunahme der Viskosität des Zervixschleims führen bzw. zu einem ungenügenden Aufbau des Endometriums. Dies erklärt, warum es trotz guter Ovulationsrate zu einer relativ geringen Anzahl von Schwangerschaften sowie einer höheren Rate an Aborten kommt.
- Bei Patientinnen mit PCOS kann Clomifen auch schon bei niedriger Dosierung zu einer ovariellen Überstimulation führen. Bei diesen Frauen finden sich im Ovar eine Vielzahl von Präantral- und Antralfollikeln, eine Stimulation kann daher zu einer polyfollikulären Reifung führen.

**Therapieeffekt kontrollieren und optimieren**

Aufgrund der Nebenwirkungen ist es obligat, eine Stimulationsbehandlung mit Clomifen entsprechend zu überwachen. Typischerweise wird hierzu am zehnten oder elften Zyklustag eine Ultraschalluntersuchung und ggf. eine Hormonanalyse vorgenommen.

Falls es unter Clomifen zur Reifung von ein oder zwei Follikeln kommt, kann man die Ovulation durch Gabe von humanem Choriogonadotropin (hCG) gezielt auslösen und ggf. Progesteron vaginal zur Unterstützung der Lutealphase verabreichen. Nach Ovulationsinduktion sollte dann entweder gezielt Verkehr ausgeübt werden (VZO = Verkehr zum Optimum) oder eine intrauterine Insemination erfolgen.

Die Dauer der Clomifen-Therapie sollte von vornherein mit der Patientin besprochen werden. Hier sollten einige Aspekte beachtet werden (vgl. Kasten).

**Clomifen-Behandlungsdauer begrenzen**

- Aus epidemiologischen Arbeiten gibt es Hinweise, dass eine Clomifenbehandlung über mehr als sechs Zyklen zu einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko führt.
- Falls es nach maximal fünf bis sechs Zyklen Clomifen nicht zu einer Schwangerschaft gekommen ist, dann ist die Erfolgswahrscheinlichkeit bei weiteren Behandlungszyklen mit Clomifen als denkbar gering einzuschätzen.
- Eine Frau wird üblicherweise als „Clomifen-resistent“ eingestuft, wenn es nach sechs Zyklen Clomifen nicht zur Ovulation gekommen ist.
- Eine Clomifenbehandlung sollte damit nicht über mehr als sechs Zyklen durchgeführt werden. Im Einzelfall sollte man sich – in Abhängigkeit vom Alter der Patientin – zu deutlich weniger Zyklen oder bei geringen Erfolgsaussichten sogar von vornherein gegen eine Clomifentherapie entscheiden.

**Aromatasehemmer**

Ein anderer Ansatz zur Ovulationsinduktion besteht in der Gabe von Aromatasehemmern. Hierdurch kommt es zur Reduktion der Östrogenspiegel und konsekutiv zur FSH-Ausschüttung, die eine Eizellreifung bewirkt. Ebenso scheinen Aromatasehemmer die Empfindlichkeit des Ovars gegenüber Gonadotropinen zu steigern. Dies kann die zur Stimulation erforderliche FSH-Dosis reduzieren.

Letrozol wurde bereits in Studien zur Ovulationsinduktion untersucht. Das Präparat wird – ähnlich wie Clomifen – für fünf Tage in der frühen Follikelphase gegeben. Jedoch gibt es Hinweise auf mögliche teratogene Effekte der Substanz. Darüber hinaus ist Letrozol für diese Indikation nicht zugelassen, d.h. es handelt sich auch hier um einen Off-Label-Use. Aus den genannten Gründen sollte Letrozol außerhalb klinischer Studien nicht zur Ovulationsinduktion eingesetzt werden.

### Low-Dose-FSH-Behandlung

Für Clomifen-resistente Patientinnen oder auch als primäre Alternative zur Clomifentherapie kann zur ovariellen Stimulation bei Frauen mit PCOS eine niedrig dosierte FSH-Stimulation vorgenommen werden. Hierzu beginnt man am zweiten oder dritten Zyklustag mit einer sehr niedrigen FSH-Tagesdosis von beispielsweise 25 I.E. Die Präparate werden heute als Subkutaninjektion verabreicht, sodass die Patientin – nach entsprechender Anleitung – die Injektionen selbst vornehmen kann. Nach fünf bis sechs Tagen wird eine Ultraschalluntersuchung und ggf. Hormonanalyse vorgenommen, um den Therapieeffekt zu kontrollieren. Gegebenenfalls kann bei ausbleibendem Effekt die Dosis vorsichtig (etwa um 25 I.E. pro Tag) gesteigert werden. Dieses Protokoll wird auch als „Low-Dose-Step-up-Protokoll“ bezeichnet.

Der Vorteil gegenüber einer Clomifenbehandlung ist in folgenden Punkten zu sehen:

- Die Low-Dose-FSH-Behandlung ist besser steuerbar, denn die Dosis kann schrittweise angepasst werden.
- Die FSH-Behandlung hat keine antiöstrogenen Effekte auf den Zervixschleim oder das Endometrium.
- Auch bei Clomifen-resistenten Frauen kann in den allermeisten Fällen durch FSH-Stimulation eine Ovulation erzielt werden.

Der Nachteil der FSH-Behandlung liegt vor allem in den deutlich höheren Kosten, die mit der Behandlung, z. B. im Vergleich zur Clomifentherapie, verbunden sind – zumal man heute eine Therapie mit rekombinanten FSH-Präparaten der Behandlung mit den veralteten uritären Produkten vorzieht.

Eine Behandlung mit humanem Menopausen-Gonadotropin (hMG) insbesondere der älteren Generation wird nicht mehr empfohlen, da Frauen mit PCOS ohnehin einen erhöhten LH-Tonus aufweisen und sich die LH-Komponente im hMG eher negativ auswirkt.

Auch bei niedrig dosierter FSH-Behandlung kann es zur ovariellen Überstimulation kommen, daher ist auch für diese Therapie eine sorgfältige Überwachung durch Ultraschall und Hormonanalysen obligat.

### Kombinationstherapie

Ebenso wie für Clomifen liegen inzwischen Studien zur Kombination von Metformin mit einer Low-Dose-FSH-Stimulation bei Frauen mit PCOS vor. Es zeigt sich, dass Metformin die individuelle Gonadotropinschwelle senkt. Dadurch kann eine Behandlung mit niedrigeren FSH-Dosierungen erfolgen und es kommt weniger häufig zur ovariellen Überstimulation. Ein signifikanter Einfluss auf die Ovulations- oder Schwangerschaftsrate konnte für diese Kombinationsbehandlung bisher allerdings nicht gezeigt werden.

### Assistierte reproduktionsmedizinische Behandlung

Für Frauen mit PCOS und Kinderwunsch gelten prinzipiell die gleichen Grundsätze für die Diagnostik und Therapie wie bei Frauen ohne PCOS: Neben dem PCOS müssen andere Infertilitätsfaktoren ausgeschlossen werden. Die andrologische Untersuchung des Partners ist obligat.

Eine Indikation zur Anwendung reproduktionsmedizinischer Techniken wie der konventionellen IVF oder der ICSI ergeben sich in folgenden Situationen:

- Nachweis einer Tubenfunktionsstörung,
- Nachweis eines sogenannten andrologischen Faktors (d. h. bei verminderter Samenqualität),
- Ausschöpfung sämtlicher konservativer Behandlungsmöglichkeiten ohne dass eine Schwangerschaft erzielt wurde.

Bei Tubenfunktionsstörung oder leicht verminderter Samenqualität besteht

meist die Indikation zur Anwendung der IVF-Technik. Wenn – zusätzlich zum PCOS bei der Frau – eine deutliche Verminderung der Samenqualität des Partners vorliegt, kommt die ICSI-Methode zur Anwendung. Für das Paar ist die Behandlung in beiden Fällen vergleichbar, es ändert sich lediglich die Art der Fertilisation: Bei der IVF-Methode erfolgt die Fertilisation der Eizelle im „Reagenzglas“ durch das aktive Eindringen der Spermien in die Zelle. Bei der ICSI-Methode – die insbesondere bei drastisch verminderter Spermienmotilität angewendet wird – wird das Spermium unter mikroskopischer Kontrolle direkt in das Zytoplasma der Eizelle injiziert.

### „Drilling“ der Ovaroberfläche

Unter „Drilling“ versteht man eine Technik, bei der dem Ovar per Laparoskopie punktförmige Läsionen zugefügt werden. Die Ovaroberfläche wird an verschiedenen Stellen (meist 10–15) durch Diathermie „verköcht“. Es ist belegt, dass sich – insbesondere bei Clomifen-resistenten Patientinnen – respektable Ovulations- und Schwangerschaftsraten erzielen lassen. Ebenso kommt es zu einer Verbesserung der Hyperandrogenämie. Als Nachteile des Verfahrens müssen folgende Aspekte genannt werden:

- Das Drilling ist mit einem operativen Eingriff verbunden und kann zu Adhäsionen führen, die sich wieder nachteilig auf die Fertilität auswirken.
- Drilling hat keinen Einfluss auf die metabolischen Parameter und die Insulinresistenz.
- Wird zu viel Ovaroberfläche zerstört, kann das Drilling zu einer ovariellen Insuffizienz führen.
- Der Effekt des Drillings hält nur für eine gewisse Zeit an: Bei den meisten Patientinnen kommt es nach ein bis zwei Jahren erneut zur Hyperandrogenämie bzw. zur Anovulation.

Die Indikation zum Drilling sollte daher zurückhaltend gestellt werden. Ferner müssen die genannten Nachteile ausführlich mit der Patientin besprochen werden und mögliche Alternativen zu dem Eingriff aufgezeigt werden.

**Besonderheiten bei IVF/ICSI**

Für eine Frau mit PCOS ergeben sich bei der IVF-/ICSI-Behandlung Besonderheiten für die Therapieplanung, die bei der Beratung der Frau berücksichtigt werden müssen:

- Frauen mit PCOS und Adipositas haben durchschnittlich geringere Erfolgsraten durch erschwertes Ultraschall-Monitoring, Komplikationen bei der Eizellentnahme und erschwerten Embryotransfer.
- Die Rate an Zyklusabbrüchen ist bei Frauen mit PCOS erhöht.
- Die Hyperandrogenämie führt zu einer verminderten Eizellqualität.
- Frauen mit PCOS haben eine erhöhte Abortrate sowie ein erhöhtes Thrombose- und Embolierisiko.

**Ovarielle Stimulation bei Frauen mit PCOS**

Eine IVF-/ICSI-Behandlung geht immer mit einer ovariellen Stimulationsbehandlung einher, da man mehrere Eizellen gewinnen muss, um hinreichende Aussichten auf eine Fertilisation und Implantation zu erzielen. Zur ovariellen Stimulation gibt es unterschiedliche Behandlungsprotokolle, z. B. das „Lange Protokoll“ und das „Antagonisten-Protokoll“. Eine ovarielle Stimulation zur IVF-/ICSI-Behandlung wird heute typischerweise mit Gonadotropinen in Kombination mit GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten durchgeführt.

Das Hauptrisiko für Frauen mit PCOS unter dieser Behandlung besteht in der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms, denn die überdurchschnittlich große Anzahl von Präantral- und Antralfollikeln kann zu einem explosionsartigen Follikelwachstum führen (wie schon bei der Clomifen- und Low-Dose-FSH-Therapie beschrieben). Um dies zu vermeiden wählt man für Frauen mit PCOS meist eine niedrigere tägliche FSH-Dosis und führt noch engmaschiger als bei anderen Frauen das Ultraschallmonitoring durch, um bei den ersten Anzeichen für eine Überstimulation reagieren zu können.

Für Frauen mit PCOS wird auch zur IVF-/ICSI-Therapie meist ein Low-Dose-Step-up-Protokoll angewendet: Man

steigert die FSH-Dosis schrittweise um eine ausreichende Eizellreife zu erreichen, ohne über das Ziel hinauszuschießen. Im Unterschied zum Low-Dose-Step-up zur Ovulationsinduktion (siehe oben) beginnt man aber von vornherein mit höheren FSH-Dosen z. B. mit 125–150 I.E. pro Tag.

Die Vor- und Nachteile des Long-Protokolls gegenüber dem Antagonisten-Protokoll speziell für Frauen mit PCOS werden derzeit noch kontrovers diskutiert. Beide Protokolle können für Frauen mit PCOS erfolgreich eingesetzt werden, wenn der Arzt über ausreichend Erfahrung mit dieser Behandlung verfügt und ein entsprechend sorgfältiges Monitoring durchgeführt wird.

Falls sich dann trotz aller Vorsicht ein Überstimulationssyndrom abzeichnet, kann man folgende Strategien anwenden:

- Abbruch der Gonadotropinbehandlung und damit Abbruch des Behandlungszyklus.
- Coasting: Darunter versteht man das Aussetzen der Gonadotropingabe für einen gewissen Zeitraum am Ende der Stimulationsphase. Man orientiert sich dann am Serum-Östrogenspiegel. Sobald dieser unter einen bestimmten Wert fällt, löst man die Ovulation durch Gabe von hCG aus und plant die Eizellgewinnung.
- Fortführen der Stimulation, Eizellgewinnung und Kryokonservierung aller Pronucleus-Stadien. Nach Abklingen der Überstimulationssymptomatik können die PN-Stadien einige Zeit später, z. B. im natürlichen Zyklus oder nach Hormonsubstitution, aufgetaut und transferiert werden.

**Kombinationstherapie zur Stimulation im IVF-/ICSI-Zyklus**

Ebenso wie die Wirksamkeit der Kombination von Metformin mit Clomifen oder mit FSH für die Ovulationsinduktion geprüft wurde, liegen inzwischen Daten zur Kombination von Metformin mit FSH zur kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen einer IVF-/ICSI-Behandlung vor. Die Kombination scheint tendenziell zu einer Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten zu führen. Insbesondere zeigt sich, dass sich das Risiko für eine Über-

stimulation durch die Metformingabe signifikant senken lässt.

**Fazit für die Praxis**

- Das Syndrom der polyzystischen Ovarien gehört zu den häufigsten Endokrinopathien der Frau.
- Ein hoher Prozentsatz der Frauen ist infertil.
- Bei adipösen Frauen kommt es durch Gewichtsreduktion und Lifestyle-Veränderung zur signifikanten Verbesserung der Symptomatik.
- Zur Ovulationsinduktion kommen als First-line-Therapie Clomifen, Metformin, Gonadotropine allein oder in Kombination zum Einsatz.
- Frauen mit PCOS und Adipositas haben eine niedrigere Erfolgsrate in der IVF-/ICSI-Therapie durch höhere Raten an Zyklusabbrüchen, erschwertes Ultraschallmonitoring, Komplikationen bei der Eizellentnahme sowie durch höhere Abortraten.
- In der ovariellen Stimulationsbehandlung hat sich das Low-Dose-Step-up-Protokoll als überlegen erwiesen.
- Bei Frauen mit Insulinresistenz verbessert die Kombination mit Metformin die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate und senkt die Überstimulationsrate.
- Metformin ist nicht zur Behandlung in der Schwangerschaft zugelassen, jedoch zeigen neuere Studien einen positiven Einfluss von Metformin auf den Schwangerschaftsverlauf.
- Der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft gilt als Off-Label-Use, die Patientin muss entsprechend aufgeklärt werden.

**Prof. Dr. med. Christoph Keck**

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
PAN-Klinik am Neumarkt  
Zeppelinstr. 1  
50667 Köln