

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einführung und Fragestellung**

Das PCOS ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Es handelt sich mit einer Prävalenz von 5-10% um eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter (FRANKS 1995). Die Heterogenität führt dazu, dass die Eingrenzung der Definitionskriterien selbst in Expertenkreisen umstritten ist. Nachdem eine internationale Expertenrunde 1990 das Syndrom durch eine chronische Anovulation und einen Hyperandrogenismus definierte, wurden die Kriterien 2003 in Rotterdam um die typischen Veränderungen der Ovarmorphologie erweitert (FAUSER 2004). Schließlich bleibt das PCOS aber auch eine Ausschlußdiagnose anderer Erkrankungen, die ursächlich für die auftretenden Störungen sein könnten. Kein Einzelkriterium kann beweisend für die Diagnose sein. Das klinische Bild ist deutlich breiter gefächert, als es die drei Hauptkriterien erahnen lassen. Nicht ohne Kritik bleibt also auch die Eingrenzung auf diese Eckpunkte.

Gerade in der Behandlung der Patientinnen selbst wird die Schwierigkeit einer sehr engen Betrachtungsweise deutlich: Für manche Patientinnen stehen kosmetische Gesichtspunkte im Vordergrund des jeweiligen Leidensdrucks. Spielt Kinderwunsch eine Rolle, ist ein ganz anderer Therapieansatz notwendig.

Aber auch weil es zu einer Einigung auf bestimmte Kriterien kam, wurden wichtige Studien zum PCOS erst möglich. In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Untersuchungen, die sich mit Diagnostik und Therapie des PCOS beschäftigten, veröffentlicht. Traditionelle Ansätze wurden überprüft und verbessert. Neue Medikamente, wie z.B. Metformin, fanden Einzug in die Behandlung.

Die von uns durchgeführte Umfrage soll einen Überblick über die Diagnostik und Behandlung des PCOS in Deutschland ermöglichen. Es wurden Fragen zur eigenen Arbeitssituation, dem Arbeitsort und dem Umgang mit der Erkrankung in der eigenen Praxis gestellt. Die Ergebnisse werden mit den aktuellen Empfehlungen in der internationalen Literatur verglichen. Ziel sollte eine kritische Überprüfung des derzeitigen Standes im Umgang mit dieser komplexen Erkrankung in Deutschland sein.

## **4.2 Rücklauf**

Es wurden 7000 Fragebögen mit der Zeitschrift „CME Praktische Fortbildung – Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie“, Ausgabe 3/2005 (Erscheinungstermin 30.11.2005) an niedergelassene Kollegen versendet. Dabei ist ein Rücklauf von 5,2% als unterdurchschnittlich zu bewerten. Andererseits liegen auch keine Daten zum Nutzungsgrad der Zeitschrift vor und damit zur Anzahl der Ärzte, die den Bogen vorgefunden haben. Allerdings hatten die Kollegen weder einen finanziellen noch einen anderen Anreiz zur Beantwortung des Bogens. Aufgrund der gleichzeitigen Belastung durch viele weitere Aufgaben ist dies nachvollziehbar. Die Fallzahl ist bei der Auswertung sicher zu berücksichtigen. Andererseits ist das Auftreten eines Bias eher unwahrscheinlich, da die Bereitschaft zur Beantwortung vermutlich eher davon abhängig ist, einen zeitlichen Einsatz zu erbringen. Somit ermöglichen die 362 Befragten doch eine gute Übersicht zum Umgang mit dem Krankheitsbild „PCOS“ in der gynäkologischen Praxis.

## **4.3 Gynäkologische Tätigkeit**

Der Durchschnitt der antwortenden Kollegen war über 20 Jahre gynäkologisch tätig (Median 22 Jahre, MW 21,73). Dies zeigt das Interesse am Krankheitsbild PCOS bei Kollegen mit längerer Berufserfahrung. Der geringe Anteil von Kollegen mit weniger als 5 Jahren Berufserfahrung (2%), ergibt sich aus der Befragung an sich: Es wurden nur in der Niederlassung arbeitende Kollegen angeschrieben. Der überwiegende Teil der jungen Kollegen arbeitet zu diesem Zeitpunkt zum Erlangen der Facharztreihe noch in der Klinik.

## **4.4 Endokrinologische Spezialisierung**

Der Spezialisierungsanteil von 22% der Antwortenden ist als überdurchschnittlich zu bewerten. Grund dafür ist wahrscheinlich das erhöhte Interesse der gynäkologischen Endokrinologen an dieser Fragestellung. Sie waren sicher eher zur Teilnahme als nicht oder anders spezialisierte Kollegen motiviert.

---

#### **4.5 Art der Tätigkeit**

Der weit überwiegende Teil der Antwortenden arbeitete ausschließlich in der Praxis (96%). Nur ein geringer Anteil war auch klinisch tätig, was spekulativ auch zum Profil der antwortenden Kollegen passen könnte. Am PCOS interessierte und damit konfrontierte Ärzte in der Niederlassung sind wahrscheinlich überwiegend konservativ tätig.

#### **4.6 Größe des Niederlassungsstandortes**

Die Mehrheit der Antwortenden arbeitete entweder in einer Kleinstadt mit 10 000-50 000 Einwohnern oder in einer Großstadt mit über 100 000 Einwohnern. Wie man es auch erwarten würde, fanden sich besonders in Städten mit über 50 000 Einwohnern häufiger endokrinologisch spezialisierte Kollegen.

#### **4.7 Regionale Lage des Niederlassungsstandortes**

Der regionale Rücklauf verteilte sich relativ homogen, wobei eine tendenziell schwächere Resonanz aus den neuen Bundesländern bestand. Regionale Unterschiede in der endokrinologischen Spezialisierung fielen bei der Auswertung auf. Dieser Unterschied kann jedoch bei gegebenem Rücklauf auch zufällig entstanden sein und ermöglicht keine hinreichenden Rückschlüsse auf die Gesamtsituation.

#### **4.8 Einschätzung der Prävalenz in der eigenen Praxis**

Die Befragten sollten sich zur Prävalenz in der eigenen Praxis äußern. 78% gaben eine Prävalenz von 1-10% an. Hier decken sich die Angaben mit den Daten der aktuellen Literatur, die die Prävalenz mit 5-10% im fortpflanzungsfähigen Alter angeben (FRANKS 1995, HART 2004).

Erstaunlich war jedoch, dass 5 Befragte die Prävalenz in ihrer Praxis mit über als 20% einschätzten, zumal nur zwei von ihnen endokrinologisch spezialisiert waren. In dieser Konstellation ist diese Angabe selbst bei ausschließlich jüngeren Patientinnen überraschend.

Die Prävalenz scheint sich weder regional, noch im Bezug auf die Größe des Niederlassungsortes oder die individuellen Eigenschaften der Befragten wie Erfahrung und Spezialisierung zu unterscheiden.

#### **4.9 Definitionskriterien des PCOS**

Auf dem Rotterdam ESHRE/ASRM-gesponsorten PCOS Consensus Workshop 2003 und in der nachfolgend 2004 veröffentlichten Publikation wurde betont, dass es sich beim PCOS um ein Syndrom ovarieller Dysfunktion handelt. Ein vielgestaltiges Bild dieses Syndroms ist möglich. Zur Ermöglichung internationaler Vergleiche von Studien einigten sich die Teilnehmer schließlich darauf, dass beim PCOS mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein müssen (FAUSER 2004):

- 1. Oligo-/Anovulation**
- 2. Polyzystische Ovarien**
- 3. Klinischer oder biochemischer Nachweis eines Hyperandrogenismus**  
bei Ausschluß anderer Ursachen (Nebennierenrindenhyperplasie, Androgen-sezernierende Tumore, Cushing-Syndrom)

Die drei am häufigsten genannten Diagnosekriterien unter den Befragten waren die Polyzystischen Ovarien, die Hyperandrogenämie und die Oligo-/Amenorrhoe mit jeweils über 70%.

In der deutschen Literatur werden Oligo-/Amenorrhoe äquivalent der im angloamerikanischen Sprachgebrauch v.a. verwendeten Oligo-/Anovulation gebraucht. Dies macht den Vergleich der Literatur zuweilen schwierig. Der Unterschied zwischen beiden kann jedoch letztlich vernachlässigt werden, da die Oligo-/Amenorrhoe das klinische Bild der Oligo-/Anovulation ist (FRASER 2004).

Es handelt sich um eine rein deskriptive Problematik einer Ovarfunktionsstörung (FELBERBAUM 1998). Zum korrekten Ovulationsnachweis wäre der Nachweis eines Progesteronanstiegs in der zweiten Zyklushälfte notwendig, diese aufwändige Untersuchung wird allgemein nicht routinemäßig durchgeführt.

57% der Befragten nannten jeweils alle drei Kriterien, über 90% wenigstens zwei von ihnen gemeinsam. Der Bericht von Fauser über die Ergebnisse des Consensus Workshops läßt erahnen, wie schwierig die Einigung der Experten zur Fokussierung auf nur drei Kriterien war. Dasselbe spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Umfrage wider. Außer dem Kriterium Akne wurden alle anderen Antwortmöglichkeiten mit über 50% genannt, was zeigt, dass jedem Kriterium unter den Befragten eine entsprechende Bedeutung für das Krankheitsbild beigemessen wird. Problematisch ist sicher auch, dass jeder mit seiner individuellen Behandlungsstrategie bzw. den Ressourcen, die in der jeweiligen Praxis zur Verfügung stehen, den Fokus immer besonders auf bestimmte Probleme des Syndroms richtet. Die Tätigkeit als Reproduktionsmediziner oder ein am Kohlenhydratstoffwechsel - interessierter Kollege läßt bei Betrachtung des PCOS schnell ein „Puzzleteil“ des Syndroms als wichtiger erscheinen. Dies, betont Fauser, war auch die Schwierigkeit beim Finden eines Konsens. Aber gerade diese Probleme machten eine Einigung notwendig. Ein Vergleich internationaler Forschungsergebnisse ist nur so möglich, und nicht wie bislang mit uneinheitlichen Definitionen dieses vielgestaltigen Krankheitsbildes.

#### **4.10 Diagnostik des PCOS**

Im Umfrageergebnis standen klar die diagnostischen Mittel im Vordergrund, die das Krankheitsbild definieren. Fast alle Befragten setzten den vaginalen Ultraschall zum Nachweis der typischen Ovarmorphologie ein (99%). Über 90% führten eine Androgenbestimmung durch. Beide Kriterien können diagnoseführend sein (HART 2004). Obwohl nach aktuellen Richtlinien nicht für die Diagnose zwingend (FAUSER 2004), erfreute sich die Bestimmung der LH-/FSH-Ratio mit 78% Anwendern hoher Anerkennung unter den Befragten. Die Ratio gehört zwar nicht zur Definition, ist jedoch bei Erhöhung charakteristisch für das PCOS (TAYLOR 1997).

Da die Adipositas ein wichtiges Begleitsymptom der Erkrankung ist (PASQUALI 1989, KIDDY 1992, KIRCHENGAST 2001), erfolgt demzufolge die BMI-Bestimmung im Rahmen der Diagnostik auch bei über 60% der Befragten. Bei Stein und Leventhal galt sie sogar noch als Teil der Diagnose (STEIN 1935). Auch hat die Mehrheit der Kollegen verinnerlicht, dass es einen engen Zusammenhang zwischen PCOS und Kohlenhydratstoffwechselstörungen gibt (SILFEN 2003, MORAN 2004, YING 2006), so dass das Diabetesscreening von nahezu 55% als fester Bestandteil der Diagnostik genannt wurde. Gynäkologische Endokrinologen wandten das Screening signifikant häufiger an (69% versus 51%,  $p=0,005$ ). Grund dafür kann einerseits sein, dass der vorher beschriebene Zusammenhang den Endokrinologen noch bewußter ist als den übrigen Kollegen. Andererseits besitzen sie wahrscheinlich selbst wesentlich häufiger selbst die Möglichkeit zur Durchführung desselben, so dass die „Hemmschwelle“ zur Durchführung sicher geringer sein wird.

Der Zykluskalender als eher konservative Methode wurde etwa von der Hälfte der Befragten eingesetzt. Er ermöglicht die genaue Nachverfolgung des Zyklus der Patientin. Im Alltag ist er sicher für viele Frauen eine gute Hilfestellung, ihre individuelle Regelstörung besser erklären zu können. Dies fällt vielen Frauen häufig aus dem Gedächtnis heraus schwer bzw. Details sind bildlich häufig einfacher zu erklären. Die endokrinologisch spezialisierten Gynäkologen wandten den Zykluskalender signifikant seltener an (38% versus 53%). Sie scheinen eben dieser detailgenauen Dokumentation zur Diagnosestellung nicht mehr diese Bedeutung zuzusprechen bzw. andere diagnostische Verfahren, beispielsweise das Zyklusmonitoring, anzuwenden. Auffällig war auch der regional unterschiedliche Umgang mit der Anwendung des Kalenders ( $p=0,001$ ): Im Osten fand er mit 69% signifikant häufiger Einsatz als im Westen der Republik (46%). Hier zeigt sich wahrscheinlich erneut, dass auch über 15 Jahre nach der Wiedervereinigung das diagnostische Vorgehen in medizinischen Fragen immer noch sehr unterschiedlich sein kann, wobei der Zykluskalender als einziges Verfahren diesen gravierenden Unterschied in der Umfrage zeigte.

Eine Minderheit von knapp 2% der Befragten überwies die Patientinnen sofort, ohne selbst eine weitere Diagnostik durchzuführen. Dieser geringe Anteil zeigt sicher die Selektion unserer Umfrage: Es haben wahrscheinlich überdurchschnittlich viele Kollegen geantwortet, die an der Erkrankung PCOS interessiert sind und sich auch selbst damit befassen. Solche Kollegen überweisen in der Regel nicht sofort, sondern beginnen selbst die Diagnostik und evtl. auch die Therapie.

Erstaunlich war die Angabe von doch fünf Kollegen, eine weitere bildgebende Diagnostik mittels CT/MRT einzusetzen. Interessant wäre es zu erfahren, unter welcher speziellen Fragestellung sie dieses durchführen. Der Nachweis der typischen Ovarmorphologie gelingt mittels Ultraschall, dem Goldstandard, am besten (LAVEN 2002, FRASER 2004). Während international auch abdominal sonografiert wird (SILFEN 2003), was bei adipösen Patientinnen sehr schwierig sein kann, bevorzugt man in Deutschland den transvaginalen Ultraschall (TVUS). Hier ist der TVUS überlegen (LAKHANI 2002). Abdominaler als auch vaginaler Ultraschall gelten sonst als gleichberechtigt (HART 2004) Durch weitere Verfahren ist hier keine Mehraussage zu erwarten (LAKHANI 2002). Vielleicht führen die Kollegen bei jeder Patientin ein CT oder MRT zum Ausschluß eines Nebennierenrindentumors bzw. einer androgen-sezernierenden Neubildung als Ursache für den Hyperandrogenismus durch. Sollte dies bei jeder PCOS-Patientin routinemäßig erfolgen, handelt es sich um ein gesundheitsökonomisch eher fragwürdiges Vorgehen.

#### **4.11 Überweisung an den gynäkologischen Endokrinologen**

Etwa ein Sechstel der Befragten überwies nie an einen gynäkologischen Endokrinologen. Dies entspricht knapp dem Anteil der Endokrinologen unter allen Befragten (22%), so dass damit zu rechnen war, dass eben diese die „Nicht-Überweiser“ waren. Dies taten sie zwar signifikant seltener als die übrigen Befragten (36% versus 10%,  $p=0,000$ ), aber deckungsgleich waren somit die beiden Antwortmöglichkeiten nicht, d.h. auch selbst Zweidrittel der endokrinologisch orientierten Kollegen überwiesen bei bestimmten Indikationen an einen anderen Fachvertreter.

Interessant ist auch die Tatsache, dass in Großstädten signifikant seltener überwiesen wird ( $p=0,049$ ). Dies könnte am höheren Anteil der an sich spezialisierten Kollegen in der Großstadt liegen. Man würde auch erwarten, dass die Berufserfahrung der Kollegen in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt. Dies war nach unserer Statistik aber nicht der Fall. Auch regional zeigten sich in der allgemeinen Überweisungspraxis keine Unterschiede.

Der Kinderwunsch der Patientin stellte mit knapp 50% die häufigste Indikation zur Überweisung der Patientin dar. Die Weiterleitung an einen Reproduktionsmediziner bei dieser Problematik erscheint sinnvoll und nachvollziehbar. Nicht überraschend war dann auch der Unterschied zwischen gynäkologischen Endokrinologen und den nicht-spezialisierten Befragten. Die Endokrinologen sind in einer Vielzahl der Fälle selbst in der Lage eine dementsprechende Behandlung durchzuführen.

Dies scheint auch für die Kollegen mit über 20 Jahren Berufserfahrung zuzutreffen. Würde man diese Berufsgruppe sehr kritisch betrachten, könnte man jedoch auch spekulieren, dass sie ihre eigene Kompetenz als sehr hoch einschätzen und sich von einer Überweisung an andere Kollegen nicht viel erwarten. Interessant waren beim Kinderwunsch auch die regionalen Unterschiede: Im Norden und Osten wird häufiger bei Kinderwunsch überwiesen.

Knapp 40% der Befragten zogen einen gynäkologischen Endokrinologen bei einem Therapieversagen hinzu. Allein dem Wunsch der Patientin entsprachen sogar ein Fünftel der Befragten. Etwa deckungsgleich mit den Kollegen, die überhaupt nicht diagnostizierten, sondern gleich überwiesen (2%), führte die reine Verdachtsdiagnose „PCOS“ schon bei 4% zur Überweisung. Die Indikationen Therapieversagen und Patientinnenwunsch unterlagen interessanterweise keinerlei Einflußfaktoren in der befragten Gruppe. Hier zeigte sich bundesweit erfreulicherweise ein sehr homogenes Bild.



#### 4.12 Diabetesscreening bei PCOS

Das Diabetesscreening bei PCOS erfreut sich mit 85% Anwendern unter den Befragten einer sehr hohen Akzeptanz. Die Kollegen scheinen sich des hohen Risikos der PCOS-Patientinnen für einen Diabetes mellitus bewußt zu sein (TALBOTT 1995, LEGRO 1999, VRBIKOVA 2002). Die gynäkologischen Endokrinologen führten sogar in über 90% der Fälle ein Screening durch. Dies kann wie bereits zuvor diskutiert an den u.U. besseren Möglichkeiten für ein Screening liegen oder an dem noch höheren Bewußtsein der Assoziation von PCOS und Diabetes.

Bei den Indikationen für ein Screening lag die Adipositas der Patientin an erster Stelle (51%). Dies ist neben der seltener genannten familiären Belastung (38%) auch außerhalb dieses speziellen Risikokollektivs eine gängige Indikation für ein Diabetesscreening (SOWERS 2003).

Das PCOS veranlaßte aber auch knapp 50% der Befragten, bei Kinderwunsch zu screenen, was sicher im Vergleich zur Kinderwunschbehandlung im Normalkollektiv ein sehr hoher Anteil ist. Bei knapp einem Viertel der Befragten erfolgte das Screening bei jeder PCOS-Patientin, was durchaus erstrebenswert ist, wenn man das Risikoprofil der Erkrankung kennt (ELSENBRUCH 2003, CATTRALL 2004). Gefordert wird es jedoch bislang noch nicht generell für alle Patientinnen als zwingend für Diagnostik und Therapie des PCOS (FAUSER 2004).

Von mehr als der Hälfte der Befragten wurden verschiedene Screeningmethoden kombiniert. Der oGTT wurde favorisiert, gefolgt von der Insulinbestimmung. Dies entspricht dem internationalen Vorgehen (LEGRO 2003). Der oGTT ermöglicht im Gegensatz zur alleinigen Nüchternblutzuckerbestimmung eine bessere Einschätzung des Schweregrades einer evtl. vorliegenden Kohlenhydratstoffwechselstörung. Es wird immer wieder darauf verwiesen, wie schwierig es sei, eine Insulinresistenz suffizient nachzuweisen (BEN-HAROUSH 2004, FAUSER 2004). Die

hyperinsulinämische, euglykämische Clamptechnik ist sehr aufwendig und scheint daher für den Routinebetrieb als ungeeignet (LEGRO 2003). Alternativ kann eine mathematische Kalkulation mittels HOMA-Index („homeostatic model assessment“) aus Nüchternblutzucker und -insulin erfolgen (HAHN 2004). Dieser weist keine absolute Exaktheit auf (DIAMANTI-KARANDARAKIS 2004), ist für die tägliche Routine aber als ausreichend zu betrachten. Insgesamt erscheinen die Methoden noch als unbefriedigend, so dass sie keinen Einzug in die in Rotterdam empfohlenen Kriterien gehalten haben (FAUSER 2004).

Die Insulinbestimmung erfuhr im Westen der Republik größere Anwendung als im Ostteil. Ob hier jeweils traditionelle Vorgehensweisen dafür verantwortlich sind; bleibt Spekulation. Weshalb Endokrinologen häufiger eine HbA1c- und Nüchternblutzuckerbestimmung durchführten, könnte daran liegen, dass diese Kollegen häufig insgesamt eine breitere Palette an Diagnostik durchführen und sich nicht nur auf ein Verfahren oder einen Wert fokussieren. Aber auch dies bleibt spekulativ.

Ansonsten kann man feststellen, dass das Diabetesscreening unter den Befragten sehr homogen gehandhabt wird.

#### **4.13 Therapie des PCOS ohne Kinderwunsch**

Unter den Befragten wurden die oralen Kontrazeptiva als Therapeutikum des PCOS bei fehlendem Kinderwunsch klar favorisiert (92%). Diese Praxis deckt sich mit den Empfehlungen der nationalen und internationalen Literatur (ARCHER 2004, SCHÜRING 2005, GRAF 2006). Erfreulich ist auch, welche hohe Anerkennung die Gewichtsreduktion im therapeutischen Konzept erhielt. Über Zweidrittel der Befragten empfahlen eine Diät. Sie ist ein wichtiger Baustein in der Behandlung dieses komplexen Syndroms. Die Gewichtsreduktion bei adipösen PCOS-Patientinnen führt zur Senkung des allgemeinen Risikoprofils bezüglich des metabolischen Syndroms. Selbst eine Reduktion um nur wenige Kilogramm Körpergewicht kann zur Zyklusnormalisierung mit Eumenorrhoe und Ovulation führen (PASQUALI 1989, KIDDY 1992, CLARK 1995).

---

Das für diese Indikation noch nicht zugelassene Metformin erfreute sich unter den Befragten bereits recht hoher Anerkennung. Mehr als ein Viertel der Befragten setzten Metformin bereits in der Therapie ein. Im Grunde nicht überraschend, erfährt dieses Präparat in der PCOS-Behandlung eigentlich nur positive Resonanz (KELLY 2002, HAHN 2004, BÜHLING 2006). Ebenso wie von der Gewichtsreduktion verspricht man sich von Metformin eine Verbesserung des gesamten Risikoprofils der PCOS-Patientinnen (HARBORNE 2003, LORD 2003, LAM 2004).

Glukokortikoide haben nach wie vor ihren Platz in der Behandlung des PCOS. Die Nutzung durch nur 10% der Befragten zeigt jedoch, dass sie nicht das Therapeutikum der ersten Wahl darstellen. Das spiegelt sich auch in der Literatur wider: Glukokortikoide werden als Option genannt, ihr zu erwartender Erfolg aber als kritisch eingeschätzt (GRAF 1992, SCHÜRING 2005).

Die Laparoskopie hat unter den Befragten auch ihren Platz in der PCOS-Therapie bei fehlendem Kinderwunsch (7%). Am wenigsten von allen Möglichkeiten favorisiert wurde sie bei fehlendem Kinderwunsch sicher wegen der guten Behandlungsalternativen wie der oralen Kontrazeptiva. Zusätzlich birgt die Laparoskopie zwar geringe, aber dennoch vorhandenen Operationsrisiken (VERHELST 1993, FARHI 1995, FAQUHAR 2005).

Ein überraschendes, wenn auch erfreuliches Ergebnis war, dass sich die gynäkologischen Endokrinologen und die übrigen Befragten in der Auswahl der Therapiemöglichkeiten nicht signifikant unterschieden. Hier zeigt sich ein homogenes Vorgehen von Spezialisten und allgemein praktizierenden Gynäkologen, das auch bei anderen Fragestellungen wünschenswert wäre.

#### 4.13.1 Orale Kontrazeptiva

Bei den antiandrogen-wirksamen Kontrazeptiva wurden Valette® und Diane 35® klar favorisiert (beide über 70% Anwender). Neo-Eunomin® fand noch bei knapp einem Fünftel der Befragten Anwendung. Gestamestrol® fand bei weniger als 1% Anwendern keine hohe Anerkennung unter den befragten Frauenärzten.

Chlormadinoacetat und Dienogest sind gleichsam zur Behandlung androgen-bedingter Symptome an Haut und Haaren geeignet (RAUDRANT2003). Schüring berichtet eine bessere Verträglichkeit von Chlormadinoacetat (CMA, in Belara®, Neo-Eunomin® und Gestamestrol®) als bei Dienogest (DNG in Valette®, SCHÜRING 2005). Dies spiegelt sich in der Verschreibungspraxis, und somit wahrscheinlich der individuellen Erfahrung der Befragten nicht wider. Valette® wird den CMA-Präparaten in der Häufigkeit der Anwendung vorgezogen.

Die beiden favorisierten Präparate waren eindeutig Valette® und Diane 35®. Präparate mit dem Gestagen Drospirenon (Petibelle® und Yasmin®) werden in der aktuellen Literatur zunehmend in der Behandlung des PCOS empfohlen (DAHLGREN 1998, ARCHER 2004), erfreuen sich in der Bundesrepublik noch einer eher zurückhaltenden Resonanz (13%). Drospirenon hat neben einer antiandrogenen Wirkung ein antimineralo-kortikoides Wirkspektrum, weshalb Gewichtszunahmen gegenüber anderen Präparaten geringer ausfallen. (SCHÜRING 2005).

Die meisten Daten gibt es zu Cyproteronacetat (CPA, Diane 35®). Dieses Medikament ist bereits lange im Einsatz und wird am häufigsten als Mittel der Wahl bei PCOS ohne Kinderwunsch genannt (AZZIZ 2003, ARCHER 2004, SCHÜRING 2005). Es besitzt von allen Kontrazeptiva die stärkste antiandrogene Wirkung (siehe Tab. 1.1). In der Behandlung des Hirsutismus kann eine Kombination mit Finasterid die Effektivität erhöhen (TARTAGNI 2000).

Überhaupt läßt sich festhalten, dass die deutsche Verschreibungspraxis einheitlich zu sein scheint. Es zeigten sich keine regionalen Unterschiede.

Berufserfahrung und Spezialisierung nahmen zumindest auf die Wahl von bestimmten Präparaten einen Einfluß. Valette® erfreute sich bei den nicht-spezialisierten Kollegen besonders hoher Anerkennung (79% versus 59%,  $p=0,002$ ). Früher hätte sich diese Bevorzugung noch durch ein besseres Preis-Leistungs-Verhältnis im Vergleich zum Standardpräparat Diane 35® erklären lassen, dies trifft heute nicht mehr zu (Valette® 21 Drg. 16,92 Euro versus Diane 35® 21 Drg. 16,67 Euro). Insgesamt bewegen sich alle gängigen Präparate heute im gleichen Preisniveau (Belara® 21 Drg. 16,92 Euro, Neo-Eunomin® und Gestamaestrol® beide 16,67 Euro), so dass sich Präferenzen nicht mehr finanziell begründen lassen.

Ebenso tendierten jüngere Kollegen eher zu Valette® als Kollegen mit über 20 Jahren Berufserfahrung (83% versus 67%,  $p=0,002$ ). Das gleiche galt für Belara®, wobei der Unterschied hier etwas weniger deutlich war (58% versus 46%,  $p=0,032$ ). Dieser Unterschied mag daran liegen, dass es sich um neuere Präparate handelt, die von den jungen Kollegen gerne angenommen werden, während die älteren Kollegen bei den Präparaten bleiben, mit denen sie bereits gute Erfahrungen gesammelt haben.

Wiederum zeigte sich bei Valette® als einziges Präparat ein Unterschied bei Betrachtung der Städtegröße: Es wurde in kleineren Städten häufiger als in Städten mit über 50 000 Einwohnern verordnet. Der Grund hierfür bleibt Spekulation. Es läßt sich nur festhalten, dass Valette® das am meisten polarisierende Präparat unter den Befragten war.

#### **4.13.2 Gewichtsreduktion**

Die Gewichtsreduktion fand breite Akzeptanz in der Therapie des PCOS ohne Kinderwunsch. Dies ist bei den zu erwartenden Erfolgen einer leichten Gewichtsreduktion auch nicht erstaunlich (PASQUALI 1989, KIDDY 1992, CROSIGNANI 2003). Bei adipösen Patientinnen ist eine Diät die Therapie der ersten

Wahl (SALEH 2004). Sie fand in Gesamtdeutschland auch unabhängig von der Berufserfahrung einen breiten Einsatz. Die ausschließlich niedergelassenen Ärzte gaben die Diät Empfehlung mit 73% signifikant häufiger als zusätzlich klinisch tätige Ärzte (46%,  $p=0,036$ ). Die Niedergelassenen haben scheinbar einen größeren Schwerpunkt in der Beratung der Patientin. Eine Gewichtsreduktion ist zwar erfolgversprechend, bedarf aber eines deutlich höheren Gesprächs- und Motivationsaufwandes als eine medikamentöse oder operative Therapie. Zudem kann die Empfehlung zur Gewichtsreduktion das Arzt-Patientinnen-Verhältnis negativ beeinflussen. Es ist jedoch unbestritten, dass es sich hier um eine kosteneffektive Methode handelt (CLARK 1995). Ärzte, die ein Augenmerk auf das Gewicht der Patientin legen, sind scheinbar auch eher auf zusätzliche Risiken wie eine Kohlenhydratstoffwechselstörung sensibilisiert. Ein Diabetesscreening findet in diesen Praxen signifikant häufiger Anwendung. Auch nutzen die Diät-Anwender signifikant häufiger Metformin ( $p=0,000$ ) und Glukokortikoide ( $p=0,016$ ) im therapeutischen Konzept. Sie scheinen das PCOS als größeren Symptomenkomplex zu erfassen, dem man mit einem breiter gefächerten Therapiespektrum begegnen muß.

#### **4.13.3 Metformin**

Metformin hat in der Behandlung des PCOS ohne Kinderwunsch seine Berechtigung, da man dem Medikament antiandrogene Effekte beim PCOS zuschreiben kann (HAHN 2004, BÜHLING 2006). Reduktion des LH-Spiegels und eine verminderte ovarielle Androgenproduktion können beobachtet werden (DE LEO 1999, HOMBURG 2004). Der Hirsutismus wird durch Metformin scheinbar weniger deutlich verbessert. Dies könnte aber auch an einer unzureichenden Therapiedauer in den bislang durchgeführten Untersuchungen liegen, so dass ein Effekt im Haarwachstum nicht sichtbar wird (KELLY 2002). Eine Kombinationstherapie mit oralen Kontrazeptiva könnte ein erfolgversprechender Ansatz sein (ELTER 2002). Es liegen zum Einsatz von Metformin mehr erfolgversprechende Daten vor als bei den Insulinsensitizern aus der Gruppe der Glitazone (LAM 2004, BÜHLING 2006). Metformin scheint die Gesamtheit der Erkrankung mit seinen metabolischen Risiken positiv zu beeinflussen.

---

Eine Senkung von Blutdruck und Blutfettwerten wurden beschrieben. Die Datenlage hierzu ist allerdings noch relativ dünn, so dass weitere Untersuchungen abzuwarten bleiben (LORD 2003).

Metformin fand im gesamten Bundesgebiet eine gleich gute Akzeptanz. Bevor Metformin zur Anwendung kam, wurde von den Befragten signifikant häufiger ein Diabetesscreening als bei Nicht-Anwendern durchgeführt ( $p=0,000$ ). Auch erfolgte eine Insulinbestimmung häufiger, falls Metformin verordnet wurde ( $p=0,001$ ). Dies ist zur Einschätzung der Insulinresistenz im Rahmen des PCOS absolut schlüssig und auch in vorliegenden Untersuchungen üblich (HAHN 2004, HOMBURG 2004, KJOTROD 2004). Die anwendenden Kollegen haben die Bedeutung der Insulinresistenz für die Erkrankung soweit verinnerlicht, dass sie von ihnen signifikant häufiger als Diagnosekriterium genannt wurde ( $p=0,000$ ).

Insofern man pauschalisieren möchte, könnte man sagen, dass der Metformin-Anwender ein jüngerer Kollege ist, der neben den gynäkologischen Aspekten des PCOS auch die Behandlung seiner metabolischen und kardiovaskulären Aspekte sieht und behandeln möchte. Diese Anwender erhoffen sich auch bei Patientinnen ohne Kinderwunsch eine positive Beeinflussung des Risikoprofils zur Verbesserung der jeweiligen Langzeitprognose (LAM 2004, LORD 2003).

Viele Kollegen scheuen sich vor dem Off-Label-Use, da Metformin für keine spezifische Indikation des PCOS ausdrücklich zugelassen ist (MUTH 2004). Es herrscht eine Unsicherheit im Umgang mit dem Medikament in der ärztlichen Praxis. Es gibt keine abgesicherte Empfehlung hinsichtlich Dosierung und Dauer der Anwendung. Das Auftreten von Nebenwirkungen könnte außerhalb von Studien u.U. drastische Folgen für den verordnenden Kollegen haben. Dies wurde auch immer wieder am Rand des Bogens bemerkt.

Die jüngeren Kollegen sind wahrscheinlich häufig einfach mutiger, da sie die Anwendung und Probleme des Off-Label-Use häufig noch aus dem klinischen Alltag gerade auch in der heutigen Geburtshilfe kennen. Dort steht man bei den heute fachlich anerkannten und gebräuchlichen Medikationen immer wieder vor demselben Problem: Gut verträgliche und in der Anwendung überzeugende Medikamente besitzen für die jeweilige Indikation keine Zulassung. Das Prostaglandin Misoprostol (Cytotec®) per os als Medikament zur Geburtseinleitung und der Calciumantagonist Nifedipin zur oralen Tokolyse seien hier nur als Beispiel genannt.

#### **4.13.4 Glukokortikoide**

Glukokortikoide besitzen in der Behandlung des PCOS ohne Kinderwunsch nur einen untergeordneten Stellenwert. Dies bestätigt auch die allgemeine Literatur. In der Monotherapie sind keine ausreichenden Erfolge zu erwarten (SCHÜRING 2005). Kortikoide stellen eine Option zur Kombination mit oralen Kontrazeptiva dar, falls deren Wirkung allein nicht befriedigend ist. In der Behandlung des Hirsutismus können synergistische Effekte genutzt werden (GRAF 2006). Von einer längerfristigen Therapie ist jedoch wegen zu erwartender Nebenwirkungen (Zunahme von Appetit und Gewicht, negative Beeinflussung des Blutzuckerstoffwechsels) eher abzuraten (HOMBURG 2004).

Es zeigten sich weder im Bundesgebiet, noch im Bezug auf die Stadtgröße und die Berufserfahrung Unterschiede. Dies bestätigt erneut ein recht homogenes Bild im therapeutischen Vorgehen. Voraussetzung für eine Kortikoidanwendung ist im befragten Kollektiv die Androgenbestimmung.

Kollegen, die Kortikoide einsetzen, nutzten signifikant häufiger auch Metformin und die Gewichtsreduktion. Somit setzten sie scheinbar ein breiteres therapeutisches Spektrum ein als ihre Kollegen.



#### **4.13.5 Laparoskopie**

In der Behandlung des PCOS ohne Kinderwunsch wurde mit der Laparoskopie eher zurückhaltend umgegangen (7%). Aktuelle Studien zum Einsatz der Laparoskopie bei PCOS gibt es v.a. im Zusammenhang mit einer Kinderwunschproblematik (FAQUHAR 2005). Gjonnaess beschreibt die Erfolge der Laparoskopie als nachhaltiger, als es ihre Kritiker erwarten würden. Selbst 20 Jahre nach dem Eingriff berichtet er über normale Zyklen bei über 70% seiner Patientinnen (GJONNAESS 1998). Nach diesen Daten würden der Eingriff v.a. für die Frauen eine Option darstellen, bei denen eine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva besteht oder sie aus anderen Gründen nicht verwendet werden können.

Interessant war, dass die Laparoskopie als einzige Therapieoption deutliche regionale Unterschiede zeigte. Im Ostteil der Republik wurde dreimal so häufig bei dieser Indikation operiert wie im Westen (17% versus 6%,  $p=0,002$ ). Dies lässt sich aus unserer Sicht nicht anders als durch tradiertes Vorgehen und die „Schule“ der Befragten begründen. Dafür spricht auch, dass die erfahrenen Kollegen doppelt bis dreimal so häufig die Laparoskopie empfohlen als die jüngeren (11% versus 4%,  $p=0,017$ ).

#### **4.14 Therapie des PCOS bei Kinderwunsch**

Die Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches stellt in der Behandlung des PCOS eine besondere Herausforderung dar. Hier geht es nicht nur um eine Wiederherstellung des hormonellen Gleichgewichts und Beseitigung eher kosmetischer, wenn auch sehr beeinträchtigender, Probleme, die sich aus dem Hyperandrogenismus ergeben. Die Zyklusnormalisierung dient hier nicht nur dazu, das weibliche Selbstwertgefühl der Frau zu stärken, sondern auch eine Ovulation herbeizuführen. Hier beginnen jedoch weitere Probleme, die über eine gewöhnliche Stimulationsbehandlung hinausgehen. Bei hormoneller Stimulation ist überproportional häufig mit einem Überstimulationssyndrom und höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften zu rechnen (KECK 1994, CHRISTIN-MAITRE 2003, HOMBURG 2004, SCHÜRING 2005).

Auch weisen beim PCOS sowohl spontane als auch Schwangerschaften nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen eine erhöhte Abortrate auf (JAKUBOWICZ 2002).

Bei nun verändertem therapeutischen Ziel überrascht dann auch eine etwas andere Gewichtung der therapeutischen Schwerpunkte nicht. Das therapeutische Spektrum aller Befragten scheint bei dieser Problemstellung breiter angelegt zu sein. Es ist nicht mehr nur so, dass zwei therapeutische Optionen von einer überragenden Mehrheit genannt wurden und alle anderen Möglichkeiten von kaum noch einem Viertel der Befragten berücksichtigt wurden. Zur Behandlung des Kinderwunsches bei PCOS gibt es derzeit deutlich mehr aktuelle Studien und Metaanalysen. Es wundert einen deshalb auch nicht, dass die praktizierenden Kollegen aufgrund dieser besseren Datenlage eher aus einem größeren Pool an Möglichkeiten schöpfen.

In der Behandlung des Kinderwunsches stand für alle die Gewichtsreduktion vor jeder medikamentösen Option an erster Stelle. Clomifen als gut erprobtes Medikament folgte an zweiter Stelle. Beeindruckend im Vergleich zur Behandlung ohne Kinderwunsch ist der Zuspruch der Befragten nun auch zur Metformin- und Glukokortikoidtherapie. Die Laparoskopie wurde nun mehr als doppelt so häufig eingesetzt. Dass FSH von nur 15% verwendet wird, spiegelt sowohl seine Stellung als Reservemedikament in der Kinderwunschbehandlung wider als auch wahrscheinlich die fehlende Erfahrung und Kenntnis im Umgang mit diesem risikobehafteten Medikament in der Praxis. Sein Einsatz bleibt, wie auch unsere Statistik zeigt, häufig den gynäkologischen Endokrinologen vorbehalten.

#### **4.14.1 Gewichtsreduktion**

Die Gewichtsreduktion fand als Therapieansatz des PCOS in der Kinderwunschbehandlung unter allen Befragten eine breite Anerkennung, was den internationalen Empfehlungen entspricht. Bei adipösen Patientinnen sollte sie die First-Line-Therapie darstellen (LAVEN 2002, HOMBURG 2004). Unbestritten sind die Kosteneffektivität und die fehlenden Nebenwirkungen der Behandlung. Selbst eine

geringe Gewichtsreduktion ermöglicht vielen PCOS-Patientinnen die Rückkehr zu ovulatorischen Zyklen sowie einer Verbesserung der Hyperandrogenismus-bedingten Symptome (PASQUALI 1989, KIDDY 1992). Allein eine Reduktion von 5-10% des Gewichtes ermöglicht die Wiederherstellung der Fertilität in 55-100% der Fälle innerhalb eines halben Jahres (HOMBURG 2004). Unbestritten ist darüber hinaus die Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils (SOWERS 2003, SALEH 2004).

Die positive Resonanz war überregional und Standort-unabhängig. Wie bereits in der Behandlung des PCOS ohne Kinderwunsch sah man denselben Unterschied zwischen ausschließlich in der Niederlassung und den zusätzlich klinisch tätigen Ärzten. Man kann wiederum nur über den stärkeren Beratungsschwerpunkt der Niedergelassenen spekulieren. Auch in der Kinderwunschbehandlung geht einer Diät sinnvollerweise eine BMI-Bestimmung und ein Diabetesscreening besonders häufig voraus.

#### **4.14.2 Clomifen**

Clomifen war klarer Favorit in der medikamentösen Kinderwunschbehandlung bei PCOS. Dies überrascht nach jahrzehntelanger Erfahrung in der Stimulationsbehandlung im Allgemeinen und beim PCOS im Speziellen nicht. Bei bekannten Risiken ist es das Medikament der ersten Wahl (NESTLER 1998, TAN 1996, LI 1998, HOMBURG 2004, LAM 2004). Diese Tatsache spiegelt sich in unserer Umfrage so auch ganz klar wider. In bis zu 80% der Fälle kann in der Monotherapie die ovulatorische Funktion wiederhergestellt werden, bei etwa 35-40% tritt eine Schwangerschaft ein (IMANI 1998, HOMBURG 2004, SALEH 2004).

Sechs bis maximal acht Behandlungszyklen mit einer evtl. Dosissteigerung von initial 50 mg/d auf bis zu 150 mg/d sollten erfolgen, bis bei Ausbleiben einer Schwangerschaft die nächste Behandlungsstufe eingeleitet wird (GYSLER 1982, SALEH 2004).

Patientinnen ohne ovarielle Reaktion werden als Clomifen-resistent bezeichnet.

Adipöse PCOS-Patientinnen benötigen höhere Dosen des Medikamentes sowie mehr Behandlungszyklen zum Erreichen des gleichen Erfolges als normalgewichtige Frauen (NESTLER 1998). Auch aus diesem Grund sollte eine Gewichtsreduktion vorgeschaltet werden, um den Therapieerfolg zu verbessern.

---

Ähnlich wie bei der Diättempfehlung sah man keine regionalen oder Standort-abhängigen Unterschiede. Als weitere Parallele wandten die ausschließlich niedergelassenen Kollegen häufiger Clomifen an als die auch klinisch tätigen Befragten.

#### **4.14.3 Metformin**

Metformin erfreute sich trotz seiner Off-Label-Use-Problematik in der Kinderwunschbehandlung unter den Befragten bereits hoher Anerkennung (66%, MUTH 2004). Zwar waren die gynäkologischen Endokrinologen noch mutiger im Einsatz (78% versus 63%), jedoch setzten auch die nicht-spezialisierten Befragten das Medikament mehrheitlich ein. Dies spiegelt bereits die Umsetzung der aktuellen Empfehlungen und Erfahrungen aus der Literatur in den deutschen Frauenarztpraxen wider. Vorliegende Daten zeigen, dass durch Metformin die Hyperandrogenämie sowie die Ovarfunktion positiv beeinflusst werden können (NESTLER 1998, NESTLER 2002, LORD 2003).

Anders als beim Einsatz von Metformin in der PCOS-Behandlung ohne Kinderwunsch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den jüngeren und den sehr erfahrenen Kollegen. Ein weiteres Indiz für das bereits breite Fundament, auf das sich dieses Medikament unter allen Kollegen stützt.

Regional fielen noch Unterschiede auf: Im Osten der Republik hat sich Metformin noch nicht in dieser Weise durchgesetzt, wie es im Westen bereits der Fall ist (44% versus 70%,  $p=0,000$ ). Auch die regionalen „Metformin-Einsatzschwerpunkte“ PLZ 20-39 sowie 80-99 fielen auf (Tab. 3.5,  $p=0,002$ ). Die Gründe dafür bleiben Spekulation, möglicherweise hat das Vorhandensein einer überproportionalen Anteils an Reproduktionsmedizinerinnen hier einen merklichen Einfluss.

Metformin-Anwender empfohlen wie auch schon in der Behandlung ohne Kinderwunsch signifikant häufiger eine Diät ( $p=0,043$ ). Diese Kollegen nutzten diese weitere Therapiemöglichkeit der Insulinresistenz und des häufig begleitend auftretenden metabolischen Syndroms. Die Kombination aus beidem ist bei PCOS-Patientinnen sicher auch eine sehr effektive und sinnvolle Vorgehensweise. Effekte von Metformin auf das Körpergewicht werden unterschiedlich beurteilt: Während z.B. Hahn Metformin positive Einflüsse auf den BMI zuschreibt, sieht Lord keinen signifikanten Effekt (HAHN 2004, LORD 2003).

In einer großen Metaanalyse konnte eine Verbesserung der Ovulationsrate sowohl für die Metformin-Monotherapie als auch für die Kombination mit Clomifen gezeigt werden (LORD 2003). Darüber hinaus kann Metformin die Behandlungsergebnisse von IVF/ICSI positiv beeinflussen (STADTMAUER 2001, SCHÜRING 2005).

#### **4.14.4 Glukokortikoide**

Glukokortikoide hatten in der Kinderwunschbehandlung eine bessere Reputation unter den Befragten als in der PCOS-Therapie ohne Kinderwunsch (40% versus 10% Anwender). Auch in der internationalen Literatur wird ihr Einsatzschwerpunkt beim PCOS in der Kinderwunschbehandlung gesehen. Sie werden v.a. als Kombinationspräparat von Clomifen bei Clomifen-resistenten Patientinnen eingesetzt. Dexamethason kann u.U. ein besseres Ansprechen auf Clomifen induzieren (HOMBURG 2004, BECK 2005, ELNASHAR 2006). Von einer Monotherapie ist abzuraten.

Die Entscheidung für oder gegen diese therapeutische Option erfolgte bundesweit und städteübergreifend einheitlich. Ausschließlich in der Praxis tätige Kollegen verordneten Kortikoide häufiger als auch klinisch tätige Ärzte ( $p=0,015$ ). Dies paßte zu den Umfrageergebnissen anderer konservativer Therapieansätze.

Eine Hyperandrogenämie rückte bei den Glukokortikoid-Anwendern zur PCOS-Diagnosestellung noch weiter in den Vordergrund als in der Restgruppe ( $p=0,000$ ). Eine Androgenbestimmung war mehr oder weniger Voraussetzung für den Therapiebeginn ( $p=0,007$ ). Unserer Meinung ist ein Diabetesscreening vor Kortikoidgabe indiziert, da eine negative Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Therapie zu erwarten ist (GRAF 2006). Dies wurde jedoch nicht signifikant häufiger durchgeführt als bei Kortikoid-Nicht-Anwendern.

Interessant war, dass diese Kollegen, die in der Hyperandrogenämie einen besonders wichtigen Aspekt des PCOS sehen, sich signifikant häufiger für das bewährte antiandrogene Kontrazeptivum Diane 35® entschieden ( $p=0,017$ ).

#### **4.14.5 Laparoskopie**

Ebenso wie die Glukokortikoidgabe hatte die Laparoskopie in der Kinderwunschbehandlung eine scheinbar viel größere Berechtigung. Ihre Indikation ist mit bei den potentiellen Vorteilen und Risiken in der Kinderwunschbehandlung eher gegeben. Hier ging die Praxis der Befragten mit den Empfehlungen in der internationalen Literatur konform (FAQUHAR 2005). Faquhar sieht in ihrer Cochrane-Meta-Analyse die Indikation der Laparoskopie ausschließlich in der Kinderwunschbehandlung. Für andere Symptome des PCOS wie z.B. den Hirsutismus sind keine Vorteile zu erwarten.

Die Umfrage bestätigte erneut unsere Erwartungen, dass neben ihrer Praxis auch klinisch tätige Ärzte mehr als doppelt so häufig die Laparoskopie empfahlen als die anderen Befragten ( $p=0,012$ ). Einige von ihnen führen den Eingriff sicher auch selbst durch. Zusammenfassend kann man sagen, dass Kliniker eher zum operativen Vorgehen tendierten, während der Schwerpunkt ausschließlich in der Niederlassung tätiger Ärzte eindeutig im konservativen Bereich lag.

---

Laparoskopie-Befürworter sahen in der FSH-Behandlung signifikant häufiger eine mögliche therapeutische Option: FSH wurde fast doppelt so häufig von den Befragten genannt ( $p=0,000$ ). Beides sind Second-Line-Optionen in der Kinderwunschbehandlung bei PCOS. Ihr Einsatz erfolgt in der Regel nach Clomifenversagen (HOMBURG 2004). Für oder gegen beides gibt es ausreichend Daten in der internationalen Literatur. Befürworter verweisen auf die Einmaligkeit des Eingriffs, die geringere Rate an Mehrlingsschwangerschaften und den Verzicht auf aufwendige Monitoringprozeduren (FAQUHAR 2005). Kritiker scheuen die Operationsrisiken wie Adhäsionsbildung und eine drohende vorzeitige Ovarialinsuffizienz (FAQUHAR 2004, SCHÜRING 2005, GRAF 2006).

Für uns war es erfreulich zu sehen, dass es hier nicht zu einer Spaltung unter den Befragten zwischen zwei Schulen kam: Dass Laparoskopie-Befürworter die hormonelle Behandlungsmethode ablehnen und umgekehrt. Nach aktueller Datenlage ist es für den betreuenden Arzt möglich, die Patientin in die Therapieentscheidung bei Clomifen-Versagen miteinzubeziehen.

Beginn einer hormonellen Therapie oder eine Operation- das ist für viele Frauen auch eine emotionale Entscheidung.

Mehr als ein Viertel der Kollegen mit über 20 Jahren Berufserfahrung zählte die Laparoskopie zu den Therapieoptionen. Das war signifikant häufiger als die übrigen Befragten ( $p=0,001$ ). Die Laparoskopie scheint im Zeitalter der Stimulationsbehandlung bei den jüngeren Kollegen zu Unrecht etwas in Vergessenheit geraten zu sein. Daten aus Cochrane-Analysen sichern dem operativen Vorgehen nach Clomifenversagen eine deutliche Berechtigung zu (FAQUHAR 2005).

#### 4.14.6 FSH

Die FSH-Anwendung war bundesweit homogen. Sie wurde jedoch bevorzugt von den erfahreneren Kollegen eingesetzt. Die FSH-Gabe war unter den Befragten mit einer über zwanzigjährigen Berufserfahrung nahezu dreimal häufiger als bei den übrigen Befragten (22% versus 8%,  $p=0,000$ ). Die FSH-Gabe sollte in spezialisierten und erfahrenen Händen bleiben, da die Gonadotropintherapie erhebliche Risiken, gerade beim PCOS, bergen. Die Patientinnen reagieren sensibler auf eine solche Stimulation. Die Rate an Überstimulationssyndromen und Mehrlingsschwangerschaften ist deutlich höher als im Vergleichskollektiv (HOMBURG 2004, SCHÜRING 2005). Die Nebenwirkungen der Gonadotropingabe sind gefürchtet. Spezielle Protokolle wurden diskutiert, von denen nun das „Low-dose-step-up-Protokoll“ favorisiert wird (STROWITZKI 1994, CHRISTIN-MAITRE 2003). Interessant war in diesem Zusammenhang, dass FSH unter den Befragten immerhin von 10% der Kollegen ohne endokrinologische Spezialisierung zur Behandlung des PCOS eingesetzt wurde. Dies war zwar nur ein Drittel im Vergleich zu den gynäkologischen Endokrinologen, jedoch unserer Meinung für allgemein tätige Frauenärzte ein recht hoher Anteil, der u.U. zu Lasten der Risikominimierung und des evtl. Risikomanagements gehen könnte.

Die Bestimmung der LH-/FSH-Ratio erfolgte nahezu vor jedem Beginn einer FSH-Therapie im befragten Kollektiv (93%,  $p=0,006$ ). Ist die Bestimmung der Ratio nicht für die Diagnosestellung zwingend (FAUSER 2004), erscheint ihre Bestimmung im Rahmen der Gonadotropinbehandlung jedoch indiziert.



#### 4.15 Indikation von Metformin

Da Metformin nur von einem Teil der Befragten eingesetzt wurde, äußerten sich auch nur knapp 80% zur Indikationsstellung des Medikaments. Immerhin 17% der Befragten sahen Metformin als Medikament der ersten Wahl an, bei den Endokrinologen waren es sogar 25%. Metformin genießt in der aktuellen Literatur sicher eine gute Reputation, was seine Erfolge bei geringer Nebenwirkungsrate anbelangt (LORD 2003, PALOMBA 2005). Nichtsdestotrotz steht in der medikamentösen Behandlung des PCOS bei fehlendem Kinderwunsch zunächst immer noch die Gruppe der antiandrogenen Kontrazeptiva im Vordergrund (ARCHER 2004, SCHÜRING 2005). Bei bestehendem Kinderwunsch ist nach wie vor Clomifen das Medikament der ersten Wahl (NESTLER 1998, TAN 1996, LI 1998, HOMBURG 2004, LAM 2004). So wird Metformin dann auch von 48% in Kombination mit Clomifen eingesetzt. Dies kann den Behandlungserfolg deutlich verbessern (HOMBURG 2004). Ein Drittel der Befragten greift zu Metformin bei Clomifenversagen.

Die Daten aus der Metaanalyse von Lord et al. begründen aber auch bereits den Einsatz von Metformin in der Monotherapie als Medikament der ersten Wahl (LORD 2003). Bis Metformin jedoch den Platz von Clomifen als Goldstandard einnehmen könnte, bedarf es sicher noch weiterer prospektiver Untersuchungen, allerdings hat sich Metformin bereits in den USA als Standardtherapeutikum durchgesetzt.

Die metabolischen Risiken spielten bei der Metformin-Indikation erwartungsgemäß eine wichtige Rolle. Der Nachweis einer Insulinresistenz war für mehr als die Hälfte der Befragten zwingend vor der Verordnung. Metformin führt zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität (BEN-HAROUSH 2004, LAM 2004). Eine adipöse PCOS-Patientin war für gut ein Drittel ein ausreichender Grund zur Verordnung. Die Daten zur evtl. positiven Beeinflussung des BMI sind jedoch widersprüchlich (LORD 2003, HAHN 2004, LAM 2004). Die Adipositas sollte also nach jetzigem Kenntnisstand nicht alleiniger Grund für die Verschreibung sein.

Bei Untersuchung regionaler Einflüsse fiel uns erneut der Metformin-Verschreibungsschwerpunkt in Süddeutschland (PLZ 80-99) auf: Hier verordneten 32% Metformin als Medikament der ersten Wahl im Vergleich zu 13% im übrigen Bundesgebiet ( $p=0,001$ ). Grund dafür kann entweder eine gute Vermarktung des Präparates in diesem Gebiet und die Propaganda eines bestimmten therapeutischen Regimes, wahrscheinlich ausgehend von einem Zentrum, sein.

Insgesamt ist die Indikationsstellung von Metformin als bundesweit homogen zu bewerten. Es existierte auch keine Region, die sich vor dem Einsatz von Metformin zur Behandlung des PCOS verschließt. Es ist nach wie vor ein Medikament, auf das Spezialisten noch häufiger zurückgreifen als allgemein tätige Frauenärzte. Das überrascht bei Off-Label-Use-Problematik und recht jungen Therapieerfolgen auch nicht. Es hat jedoch bereits seinen festen Platz neben erprobten Therapieregimen erobert. Sicher auch weil Metformin mehr kann, als „nur“ die gynäkologischen Probleme des PCOS zu behandeln, sondern auch positive Auswirkungen auf die gesamte Risikokonstellation des Syndroms hat (LORD 2003, HAHN 2004).

#### **4.16 Schlußfolgerung**

Das Polyzystische Ovarsyndrom ist ein vielgestaltiges Krankheitsbild. Unsere Umfrage zeigt, wie schwer es auch den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen fällt, sich auf wenige Definitionskriterien einzuschränken, wie es seit dem PCOS Consensus Workshop 2003 der ESHRE/ASRM in Rotterdam gefordert wird. Dies Problem sahen auch schon die Beteiligten des Workshops (FAUSER 2004).

Erfreulich ist, dass die Therapie und Diagnostik in Deutschland recht einheitlich gehandhabt wird. Die aktuellen Empfehlungen der internationalen Literatur scheinen überwiegend in der Praxis umgesetzt zu werden. Moderne therapeutische Ansätze wie Metformin werden trotz Zulassungsproblematik für die Indikation „PCOS“ von den Niedergelassenen gut angenommen. Wünschenswert wäre die Zulassungserweiterung des Medikamentes Metformin aufgrund einer überzeugenden Datenlage (LORD 2003).

---

Weitere Untersuchungen zu Diagnostik und Therapie des PCOS scheinen uns erforderlich. Gerade in der Therapie bei fehlendem Kinderwunsch ist die Datenlage noch unzureichend.

Um den Umgang mit diesem komplexen Syndrom zu verbessern, sind weitere Fortbildungen aller praktizierenden Kolleginnen und Kollegen wünschenswert.