

**Berliner Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe
19.1.2011**

**Das Syndrom polyzystischer Ovarien
(PCO Syndrom)-
neue Entwicklungen in
Diagnostik und Therapie**

Julia Bartley

**Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
Charité Universitätsmedizin Berlin**

Definition und Diagnose

Definition des PCOS

- **1999 NIH**

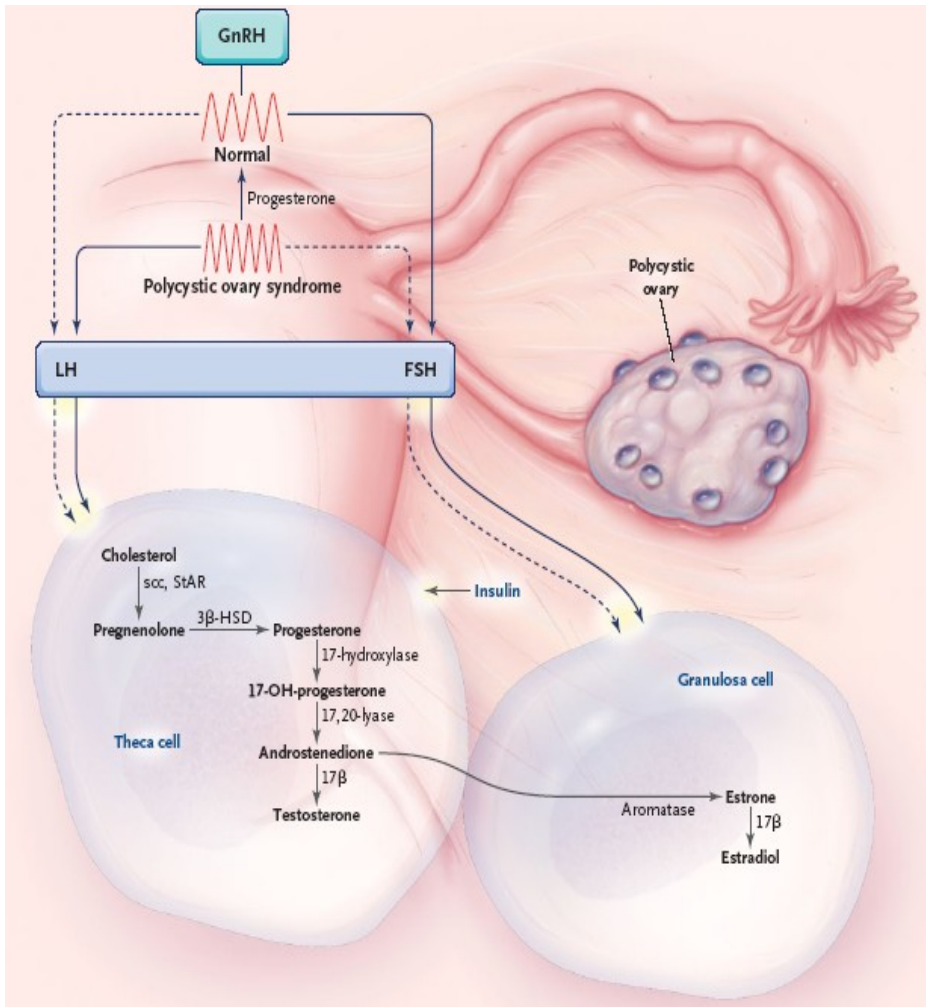
- Oligomenorrhoe/ Amenorrhoe
- klinische/ biochemische Hyperandrogenämie

- **2003 Rotterdam Kriterien**

Zwei der drei folgenden Kriterien

- Oligomenorrhoe / Amenorrhoe
- klinische/ biochemische Hyperandrogenämie
- PCO-Bild im Ultraschall: ≥ 12 Follikel von 2-9mmØ, Volumen $\geq 10\text{cm}^3$

Endokrine Diagnostik



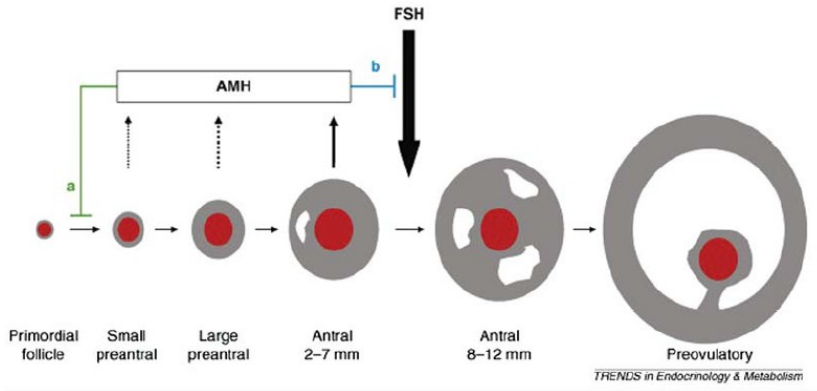
- **LH/FSH Ratio > 2**
- **Androgenerhöhung**
 - **Androstendion**
 - **Testosteron** **60-80%**
 - **freies Testosteron**
 - **DHEAS** **25%**
- **↑ Insulin**
- **↓ SHBG**

Ausschluss anderer Ursachen der Hyperandrogenämie/ Zyklusstörung

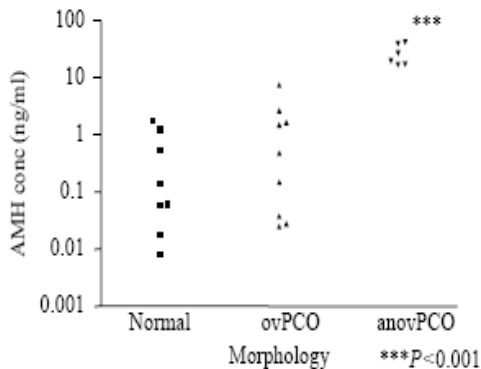
- **17 α -OHP**
- **Prolaktin**
- **TSH**
- **Anti-Müller-Hormon (AMH) ?**

Endokrine Diagnostik

PCO => AMH 2-3 fach erhöht
- mehr Follikel



- Granulosazellen produzieren mehr AMH
anovulatorisch Ovarien >> ovulatorisch Ovarien



Diagnostik



Ursachen

Seit 50 Millionen Jahren



**Bewegung garantiert
– Essen vielleicht**

Seit 50 Jahren



**Bewegung vielleicht
– Essen garantiert**

Klinik und Therapie des PCOS

Klinische Folgen des PCOS

	Präpubertär	Reproduktive Phase	Menopause
Reproduktive Folgen	Frühe Pubarche Amenorrhoe	Akne Hirsutismus Alopezie Zyklusstörung Infertilität Schwangerschafts- komplikationen	Endometrium-Carcinom Späte Menopause
Metabolische Folgen	Makrosomie	Übergewicht Insulinresistenz Dyslipidämie Typ2 DM	Übergewicht Insulinresistenz Dyslipidämie Typ2 DM
Anderes		Schlaf-Apnoe Fettleber Depression	Kardiovaskuläre Erkrankungen ?

PCOS

in der Adosleszenz

PCOS in der Adoleszenz

- **Diagnostik**

- Oligomenorrhoe => physiologisch ?
- Hyperandrogenämie => Grenzwerte ?
- PCOS-Bild => physiologisch?
 abdominaler Ultraschall
- **AMH?**

- **PCOS Ursache für**

- frühe Pubarche
- primäre/ sekundäre Amenorrhoe
- biologische Hyperandrogenämie!!!

PCOS in der Adoleszenz

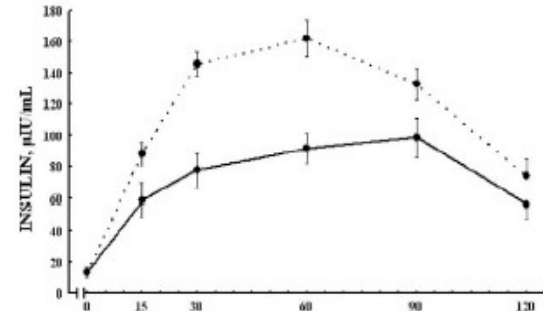
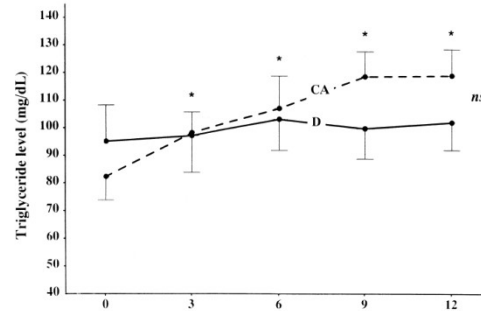
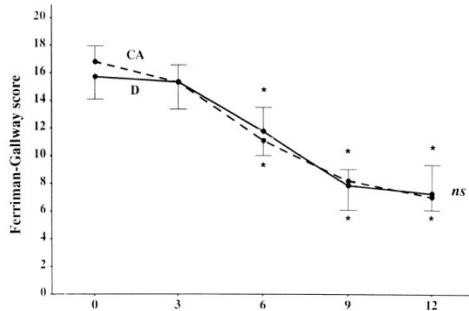
„Pille“: Ethinylestradiol mit CPA versus Desogestrel

- Creatsas et al. 2000, ANN NY SC
- Mastorakos et al. 2002, Fertil Steril
- Matorakos et a. 2007, Fertil Steril

24 ♀, 14-19 Jahre

28 ♀, “

36 ♀, “



- Antiandrogene Wirkung ist gleich
- Zunahme der Triglyceride unter CPA
- Abnahme der Insulinsensitivität unter CPA

Metformin ?

Kontrazeption beim PCOS

Frage

Wie stark beeinflussen Kontrazeptiva
Faktoren des
Metabolischen Syndroms ?

Kontrazeption beim PCOS / MS

	„KHK“	„Minipille“	Implanon	D-MPA	Mirena
Gewicht	+ 1.8kg	-	+ ~2kg	+ 6.1kg Bauch >> Hüfte	-
Glukose- stoffwechsel	CPA ↓Insulinsensitivität	-	↓Insulin- sensitivität	↑ Risiko für Typ2DM	-
Fettstoffwechsel -Triglyceride	↑ - 2 fach,	-	-	-	-
-HDL	↑ wenn BMI >30 LNG << DRS, CPA	-	↓ 10-20%	↓ 10-20%?	-
Blutdruck	Hypertonus unter KHK • RR = 2 • AR 4/1000♀	-	-	-	-

Halperin et al. Hum Reprod Update 2010
Verhaeghe et al, EJCRHC 2010

Therapie der Hyperandrogenämie

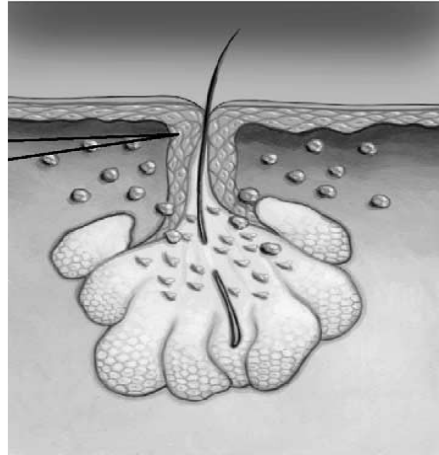
Akne

Antiandrogen wirkenden Hormone

- ↓ Talgproduktion
- ↓ Hyperkeratose

Topische Retinoide

- ↓ Hyperkeratose
- ↓ Entzündung



Antibiotika

- ↓ Mikroorganismen
- ↓ Entzündung

Systemische Retinoide

- ↓ Talgproduktion
- ↓ Hyperkeratose
- ↓ P. acnes
- ↓ Entzündung

Hormone

• „Pille“ Diane®: 30-35µg Ethinylestradiol

2mg Cyproteronacetat (CPA) ± 5-10 mg CPA D1-15

Drospirenon = CPA

Levonorgestrel, Desogestrel < CPA

• CPA Mono 50-100mg D1-10

• Spironolacton 25-100mg

Arowojolu, Cochrane, 2009
Gollnick, J Am Acad Derm, 2003

Therapie der Hyperandrogenämie

	„Pille“	Spiro- -lacton	„Topisches“	Metformin
Hirsutismus	mit 2 mg CPA 3 mg DRS ? 5-10 mg CPA D1-15	100mg	Eflornithin (Vaniqa®)	wenig WK
Alopezie	mit 2mg CPA ± 50-100mg CPA D1-10	200mg	Minoxidil 2% (Regaine®)	Keine WK

Therapie der Anovulation

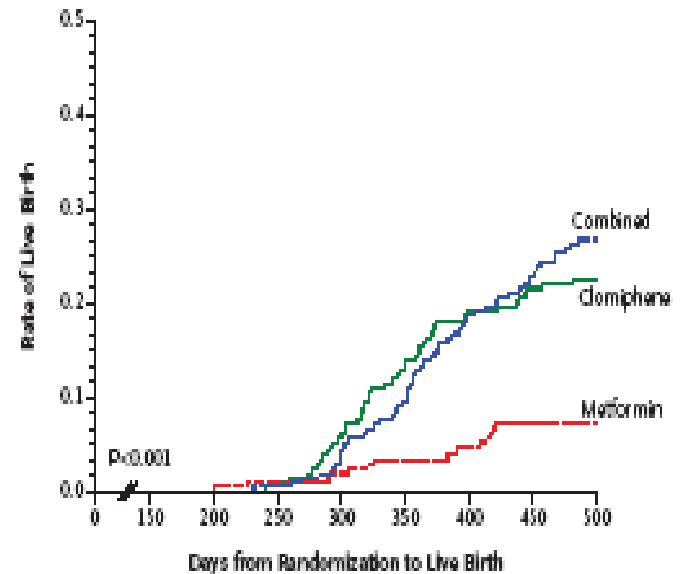
Therapie der Anovulation

- **Gewichtsreduktion!!!**

Gewichtsreduktion 5-10%
= ovulatorische Zyklen in 55-100%

- **Metformin 1500-2500mg ???**

- Eine Extraovulation / 5 Monate
- Clomifen effektiver
- ⇒ NICHT „FIRST CHOICE“
- Kombination CC + Metformin ?
- Metformin in Schwangerschaft?



Felming, JCEM, 2002
Legro; NEJM, 2007,

Ovulationsinduktion

- Clomifen: 50-150mg Beginn D2-D5
- Letrozol: 2.5-10mg Beginn D2-D5
- Gonadotropin rFSH:

1	14	21	28
37.5 – 75 IU /Tag		75-112.5 IU / Tag	150-150 IU / Tag

	Ovulations- rate	Schwanger- schaftsrate	Lebend- geburtsrate	Mehrlings- schwanger- schaft	Patienten- zahl
Clomifen	73%	36%	29%	~ 6%	5268
Letrozol	55%	25%		0.2!!!*	24 (*414)
rFSH		38%		5.7%	841

Homburg, Hum Reprod 2005
Requena et al. Hum Reprod Update 2008

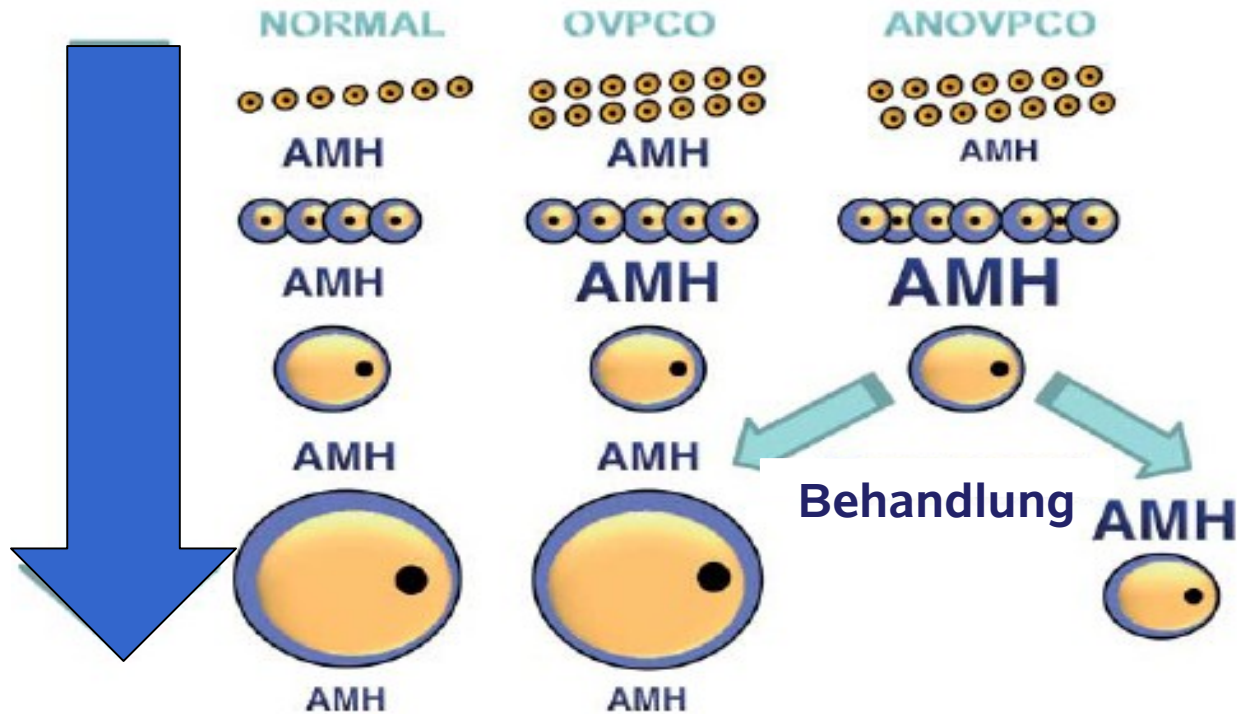
Ovulationsinduktion

	Kumulative Schwangerschaftsrate	Kumulative Geburtenrate von Einlingen
Clomifen	47%	37%
FSH	58%	43%
Clomifen +FSH	78%	71%
IVF	68%	28%
Clomifen + FSH + IVF	83%	77%

Fauser , Current Management of PCOS 2010

Ursachen der Therapieresistenz

- Übergewicht, Insulinresistenz
- Hyperandrogenämie
- „zu hohes“ AMH?



Ovarian Drilling

Gute Prognose:

hohes LH hoch

Schlechte Prognose:

Hyperandrogenämie, Übergewicht

Vorteile:

Kein Risiko für Mehrlinge

Kein Monitoring

Nachteile:

OP....

Punktionsanzahl	Ovulationsrate	Schwangerschaftsraten
4	67%	67%
3	44%	56%
2	33%	17%

Amer et al. Hum Reprod 2002, 2003

Endometrium- protektion

Endometriumprotektion beim PCOS

- Risikofaktoren für Endometriumcarcinom
 - Anovulation
 - Hypertonus
 - Übergewicht => PCOS!?!?!?
 - Diabetes
- Wieviele Ovulationen/ Jahr schützen das Endometrium?
- Wann muss man Progesteron Substituieren?

Hardiman, Lancet, 2003

Endometriumprotektion beim PCOS

Diagnostik

- Ultraschall
- Pipellebiopsie
- ambulante HSK und gezielte Biopsie

Prävention

- Freizügig sein mit Gestagenen!
 - Mirena!!!!
 - Pille
 - Minipille

Diagnostik und Therapie

Diagnostik	T, SHBG, 17a-OHP, Prolaktin, TSH nü Glukose/ Insulin, OGTT Sonografie
Akne	Pille mit CPA ± 5mg CPA D1-15 Pille mit Drospirenon CPA Mono 50-100mg D1-10 Spironolakton 25-100mg
Hirsutismus	Pille mit CPA ± 5mg CPA D1-15 Spironolacton 100mg Eflornithin Salbe
Alopecie	Pille mit CPA ± 50-100mg CPA D1-10 Spironolacton 200mg Minoxidil 2%

Diagnostik und Therapie

Kontrazeption	Vermeiden: Depo-Clinovir Ohne Bedenken: Minipille, Mirena Wenig Bedenken: Implanon Kombinierte Pille
Anovulation	Gewichtsreduktion Clomifen 50-150mg Beginn D2-5 Letrozol 2.5mg Beginn D2-5 rFSH low dose step up Regime Metformin bei CC-Resistenz und Übergewicht Ovarielles drilling
Endometriumprotektion	Mirena!!! Pille, Gestagene

Frage

Wie wirksam sind Kontrazeptiva bei
Übergewicht ?

COC und venöse Thromboembolie

- ohne „Pille“ ~5 / 100.000 ♀/ Jahr
- mit „Pille“

BMI < 25	15 - 30	“
25-29	47	“
30-34	60	“
> 35	105	“

Todesfälle durch Thromboembolien (2.3%)

- 2.4/100.000 ♀/ Jahr wenn BMI > 35
- 3.3/100.000 ♀/ Jahr wenn Raucher < 35 Jahre

WHO : die Pille darf bei Übergewicht gegeben werden (WHO Grad 2)

Wirksamkeit von Kontrazeptiva bei Übergewicht

Methoden	Übergewicht
COC	? Pillenpause verkürzen oder weglassen
EVRA	> 90kg
Nuvaring	?
DMPA	-
Implanon®	-
Kupferspirale	-
Mirena®	-

PCOS und Schwangerschaft

Mütterliche Risiken:

- Gestationsdiabetes
- Schwangerschafts induzierter Hypertonus
- Präeklampsie
- Sektio

Neonatale Risiken

- -Perinatale Morbidität
- Perinatale Mortalität

Diagnostik

	Leichtes PCOS	Ovulatorisches PCOS	Hyperandrogenämie / Anovulation	Schweres PCOS
Zyklus	Unregelmäßig	Normal	Unregelmäßig	Unregelmäßig
Sonografie	PCO-Bild	PCO-Bild	Normal	PCO-Bild
Androgen-Konzentration	Wenig erhöht	Erhöht	Erhöht	Erhöht
Insulin-Konzentration	Normal	Erhöht	Erhöht	Erhöht
Risiken	Unbekannt	Unbekannt	Erhöht	Erhöht
Prävalenz	16%	16%	7%	61%

Lancet 2006

Ovulationsinduktion

- Clomifen: 50-150mg Beginn D2-D5
- Letrozol: 5-10mg Beginn D2-D5
- Gonadotropin rFSH:

37.5 – 75 IU /Tag	75-112.5 IU / Tag	150-150 IU / Tag
1	14	21
		28

Patienten- Ovulation Schwanger- Abort

Lebend- Clomifen geburt	Zahl	Zahl	Zahl	Zahl	Zahl
MacGregor <i>et al.</i> (1968)	4098	2869	1393	29	1114
Garcia <i>et al.</i> (1977)	159	130	64	16	48
Gysler <i>et al.</i> (1982)	428	364	184	24	160
Hammond (1984)	159	137	67	10	57
Kousta <i>et al.</i> (1997)	128	113	55	13	42
Messinis and Milingos (1998)	55	51	35	4	31
Imani <i>et al.</i> (2002)	259	194	111	11	98
Total (% of patients)	5268 (100)	3858 (73)	1909 (36)	357	1550 (29)

Letrozol		54%
rFSH	841 (100%)	82% 38% 25%

Homburg,

Frage

Wie stark beeinflusst das
Gewicht das Thromboserisiko unter
der „Pille“ (COC)?