

Sie fragen – Experten antworten

PCOS – Muss ich Patientinnen mit einer Oligo-/Amenorrhoe therapieren?

■ Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.

Folgende Frage erreichte uns:

„Immer wieder werde ich damit konfrontiert, dass amenorrhöische oder oligomenorrhöische Patientinnen mit einem PCOS nicht therapiert werden wollen, weil sie der Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva kritisch gegenüberstehen oder einfach keinen Leidensdruck haben, da sie subjektiv keine störenden Symptome haben. Muss ich diese Patientinnen tatsächlich therapieren oder kann ich einfach auf eine Therapie verzichten?“

Die Beantwortung dieser Frage ist leider nicht ganz einfach, weil genau zu dieser Fragestellung differenzierte Studien fehlen.

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen. Die meisten Leitlinien nutzen zur Diagnose des PCOS bei erwachsenen Frauen die Rotterdam-

Kriterien (1). Nach diesen Kriterien kann die Diagnose PCOS gestellt werden, sofern zwei der folgenden Symptome vorliegen und andere Ursachen als Erklärung ausgeschlossen sind (21):

- Oligo- und /oder Anovulation
- klinische und/oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenämie
- PCO-typische Morphologie der Ovarien in der transvaginalen Sonografie (> 20 Follikel je Ovar, jeweils 2–9 mm und/oder Ovarvolumen \geq 10 ml).

Bei Patientinnen mit einem diagnostizierten PCOS, die aktuell nicht schwanger werden wollen, liegt der therapeutische Fokus im Praxisalltag zum einen auf der Regulierung der Zyklusstörung mit besonderem Augenmerk auf die Sicherstellung einer adäquaten Transformation des Endometriums (Endometriumkarzinom-Prophylaxe) und zum anderen auf der Behebung bzw. Verbesserung von Androgenisierungssymptomen, die die Patientin subjektiv beeinträchtigen (wie Akne, Hirsutismus und Alopezie). Bestehen keine therapiebedürftigen Androgenisierungssymptome, bleibt die Frage, wie mit dem Problem der Zyklusregularisierung bzw. der Prophylaxe eines Endometriumkarzinoms umgegangen werden soll.

Risiko Endometriumkarzinom

Frauen mit einem PCOS leiden häufig unter einer Vielzahl hormonaler und metabolischer Probleme, die eine Erhöhung des Endometriumkarzinom-Risikos zur Folge haben können. Von entscheidender pathogenetischer Bedeutung dürfte hierbei die chronische Östrogenwirkung am Endometrium infolge der anovulatorischen Zyklen mit ausbleibender Transformation des Endometriums durch die fehlende Progesteronexposition sein. Weitere wichtige



Hormonsprechstunde
Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und Dr. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

Faktoren können eine verstärkte periphere Bildung von Östrogenen im Fettgewebe sein, die in der Prä- und Postmenopause unterschiedlich ausgeprägt ist (10, 11), sowie die im Endometrium von PCOS-Patientinnen nachgewiesene Progesteronresistenz (20, 16). Daneben werden aber auch andere potenzielle Auslöser diskutiert, die pathogenetisch zum Teil miteinander verknüpft sind, z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz/Hyperinsulinämie, chronische inflammatorische Prozesse usw., die per se mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko einhergehen.

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen PCOS und Endometriumkarzinom-Risiko vielfach untersucht. Die Studien sind im Hinblick auf ihre Qualität und Größe allerdings sehr heterogen. Das Ausmaß der Risikoerhöhung variiert stark. Einzelne Studien konnten keine oder allenfalls eine marginale Risikoerhöhung finden, andere

kommen auf eine neunfache Erhöhung des Risikos (9). Vier Metaanalysen, die zum Teil dieselben Studien einbezogen haben, konnten ein um den Faktor 2,7–3,7 signifikant erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko bei Frauen mit PCOS zeigen (s. Tab. 1).

Die Ergebnisse dieser Metaanalysen muss man jedoch kritisch beurteilen, da nicht immer für die oben erwähnten Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom kontrolliert wurde wie z.B. für Adipositas. Auch der Einfluss von PCOS-Therapien, die einen Einfluss auf das Endometriumrisiko haben können, wie beispielsweise die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KOK), wurde nicht immer berücksichtigt.

Wie relevant der Faktor Adipositas ist, zeigt eine australische Fall-Kontroll-Studie (5): Bei Frauen mit einem PCOS fand sich ein vierfach erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (OR 4,0; 95 % KI 1,7–9,3). Nach Adjustierung für den BMI lag die Risikoerhöhung auf einem deutlich niedrigeren Niveau und war statistisch nicht mehr signifikant (OR 2,2; 95 % KI 0,9–5,7). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch die neueste Metaanalyse von Li (siehe auch Tab. 1): Insgesamt zeigte sich hier eine Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom um den Faktor 3,66. Allerdings wurde bei nur drei der elf einbezogenen Studien der Faktor BMI berücksichtigt. Bei Beschränkung der Analyse auf diese drei Untersuchungen war die Risikoerhöhung deutlich niedriger und nur noch knapp signifikant erhöht (OR 1,59; 95 % KI 1,01–2,51, $p=0,047$) (15). Insofern kann aktuell

nicht abschließend beurteilt werden, ob das führende Problem bei der Risikoerhöhung das PCOS an sich oder aber die begleitende Adipositas ist.

Die Risikoerhöhung scheint prämenopausal ausgeprägter zu sein als postmenopausal: In den Metaanalysen von Barry und Li lag das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bei Frauen ≤ 54 Jahre mit PCOS auf einem deutlich höheren Niveau (OR 4,05; 95 % KI 2,42–6,76 (2) bzw. OR 4,89; 95 % KI 2,27–10,51 (15)).

Die vorhandenen Studien lassen vermuten, dass es sich bei den bei PCOS-Patientinnen diagnostizierten Endometriumkarzinomen vorwiegend um Typ-I-Karzinome handelt (5). Dies passt zu der Hypothese, wonach sich Typ-I-Karzinome vorwiegend auf dem Boden einer lang andauernden, nicht durch Progesteron antagonisierten östrogenen Stimulation des Endometriums entwickeln.

Bei der Risikobewertung muss allerdings bedacht werden, dass das Endometriumkarzinom-Risiko insgesamt gering ist. Die standardisierte Erkrankungsrate (nach altem Europastandard) lag im Jahr 2018 in Deutschland bei 15,9 pro 100.000. 2018 wurden etwa 10.860 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Endometriumkarzinom war 2018 die fünfthäufigste Krebserkrankung der Frau und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane (19). Das durchschnittliche Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, ist für prämenopausale Frauen deutlich geringer als für postmenopausale: Für eine 35-jährige Frau wurde

das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, im Jahr 2018 mit 0,1 % (1 von 2.000) angegeben. Mit 55 Jahren lag das Risiko bei 0,5 % (1 von 210) (19).

Was tun?

Auch wenn vermutlich in Absolutzahlen betrachtet das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei prämenopausalen Patientinnen mit PCOS gering ist, muss man dennoch von einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko ausgehen. Damit stellt sich die Frage, wie man diese Patientinnen im Alltag optimal betreuen kann und inwieweit man dieses Risiko berücksichtigen muss.

Diagnostik

Die derzeit in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom“ (14) sieht, wie auch die 2018 veröffentlichte Leitlinie des „International PCOS Network“ (21), keinen Anlass für routinemäßige sonografische Kontrollen des Endometriums bei asymptomatischen Frauen mit PCOS. Letztere empfiehlt jedoch aus unserer Sicht etwas unscharf den großzügigen Einsatz der vaginalen Sonografie oder der in Deutschland eher unüblichen Endometriumbiopsie bei Frauen mit PCOS, „die ein verdicktes Endometrium, eine verlängerte Amenorrhoe, eine nicht antagonisierte („unopposed“) Östrogenexposition oder abnorme vaginale Blutungen aufweisen“ bzw. bei denen klinische Verdachtsmomente vorliegen. Somit hätten eigentlich die meisten Patientinnen mit einem PCOS, die wir im Alltag in der gynäkologischen Praxis betreuen, laut dieser Leitlinie eine Indikation für eine vaginale Sonografie.

Bestehen bei PCOS-Patientinnen abnormale vaginale Blutungen, erscheint es sinnvoll, sich an den Algorithmen der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom“ zu orientieren (14).

Aktuell befinden sich computergestützte Prognosemodelle in der Ent-

Metaanalysen zum PCOS und Endometriumkarzinom-Risiko

Studie	Publikationsjahr	Anzahl der berücksichtigten Studien	Risikoerhöhung (OR)
Chittenden (3)	2009	4	2,70; 95% KI 1,00–7,29
Haoula (8)	2012	5	2,89; 95% KI 1,52–5,48
Barry (2)	2014	5	2,79; 95% KI 1,31–5,95
Li (15)	2022	11	3,66; 95% KI 2,05–6,54

Tab. 1

wicklung, die eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms berücksichtigen und in der Zukunft hoffentlich dabei helfen können, das individuelle Endometriumkarzinom-Risiko unserer Patientinnen besser abzuschätzen (12).

Prävention und Therapie

Welche Maßnahmen zur Prävention von Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinomen bei Patientinnen mit PCOS optimal sind, ist nicht bekannt (21). Es gibt bislang keine Studie, die diese Fragestellung adressiert hätte. Als pragmatischer Ansatz wird vom „International PCOS Network“ die Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva oder einer Gestagentherapie bei Frauen mit verlängerten Zyklen (> 90 Tage) empfohlen (21). Differenzierte Angaben dazu, wie die Gestagentherapie durchgeführt werden soll, finden sich nicht.

Laut der Leitlinie des „International PCOS Network“ wird die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums als Erstlinientherapie zur Behandlung des PCOS angesehen, sofern keine eindeutigen Kontraindikationen hierfür vorliegen (21). Sollten Androgenisierungssymptome bestehen, dürfte hierbei die Verordnung eines Kombinationspräparats von Vorteil sein, das ein spezifisches antiandrogen wirksames Gestagen enthält (z. B. Chlormadinonacetat, Drospirenon, Dienogest). Durch diese Behandlung werden sowohl die Androgenisierungsprobleme angegangen als auch die endometriale Protektion sichergestellt (13).

Sollte die Patientin der Verordnung eines kombinierten Ovulationshemmers kritisch gegenüberstehen, muss dennoch dem Problem der Prävention endometrialer Hyperplasien Rechnung getragen werden. Da es keine Studiendaten zu genau dieser Fragestellung gibt, bleibt einem nichts anderes übrig, als sich bei der Planung einer solchen Therapie an anderen Situationen zu orientieren, bei denen eine Gestagengabe zur Sicherstellung einer Transformation des Endometriums als indiziert angesehen wird.

Schon lange ist bekannt, dass eine Östrogenmonotherapie im Rahmen einer Hormonersatztherapie bei vorhandenem Uterus zu einer substanzialen Erhöhung des Endometriumkarzinom-Risikos führt (22). Das Risiko ist umso höher, je länger die Therapie angewandt wird (6). Besonders hoch ist das Risiko bei adipösen Patientinnen. Diese klinische Situation ähnelt zumindest annäherungsweise der Situation von PCOS-Patientinnen: chronischer, nicht antagonistischer Östrogeneffekt bei oft übergewichtigen oder adipösen Patientinnen, auch wenn die Patientinnen in der Peri- und Postmenopause deutlich älter sind als die prämenopausalen Patientinnen und damit basal ein höheres Endometriumkarzinom-Risiko mitbringen. PCOS-Patientinnen haben aber in der Regel Estradiolspiegel auf dem Niveau einer frühen Follikelreifungsphase, was durchaus vergleichbar mit den unter einer niedrigdosierten Hormonersatztherapie erreichten Östrogenspiegeln ist.

Laut der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ soll eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie eine mindestens 10-, besser 14-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat beinhalten (18). Ein analoges Vorgehen bei PCOS-Patientinnen erscheint aus unserer Sicht sinnvoll, insbesondere wenn man bedenkt, dass die nicht antagonistische Östrogenwirkung am Endometrium bei PCOS-Patientinnen jahrzehntelang vorhanden sein kann und sich auch das weitere Risikoprofil im Verlauf der Zeit verändern kann.

Aus theoretischen Überlegungen dürfte bei Patientinnen mit PCO-Syndrom zur Prävention endometrialer Hyperplasien bevorzugt ein synthetisches Gestagen mit guter endometrialer und im Idealfall auch antiandrogener Wirksamkeit von Vorteil sein. Eine therapeutische Minimalmaßnahme könnte z. B. eine zyklische Therapie mit 2–4 mg Chlormadinonacetat über 12–14 Tage pro Zyklus/Monat sein (z. B. vom 1. bis zum 12. bis 14. jedes Monats). Chlormadinonacetat ist zur Behandlung

einer sekundären Amenorrhoe und zur Therapie von Zyklusstörungen zugelassen. Ob dieses Vorgehen bei sehr jungen und schlanken Patientinnen ohne weiteres Endometriumkarzinom-Risiko möglicherweise eine Übertherapie darstellen könnte, muss offenbleiben.

Sollte sich die Patientin im Beratungsgespräch doch offen für hormonelle Therapieoptionen zeigen, die nicht einer klassischen Kombinationspille entsprechen, könnte man z. B. über die Verordnung des neuen östrogenfreien Ovulationshemmers *Slinde* diskutieren, der 4 mg Drospirenon mono täglich im 24+4-Schema enthält. Dieses Präparat wäre auch eine Option für Patientinnen mit einem PCOS, bei denen Kontraindikationen für die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums vorliegen. Das Medikament ist für diese Indikation jedoch nicht speziell untersucht worden.

Je stärker der antigonadotrope Effekt des Gestagens auf die hypothalamohypophysäre Achse ist, desto eher muss auch damit gerechnet werden, dass die per se schon auf dem niedrigen Niveau einer frühen Follikelreifungsphase liegende endogene Estradiolproduktion weiter reduziert wird. Sollten sich unter laufender Gestagentherapie (wie auch immer diese im Einzelfall aussieht) klinische/laboranalytische Zeichen eines Östrogenmangels zeigen, wäre eine ergänzende Östrogentherapie zu überlegen. Liegen Risikofaktoren für kardiovaskuläre bzw. thrombembolische Ereignisse vor, wie es bei vielen PCOS-Patientinnen der Fall ist, sollte die Östrogenkomponente hierbei transdermal gegeben werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Einlage einer hochdosierten (52 mg) Levonorgestrel-freisetzenden Spirale/LNG-IUS mit einer hohen Erfolgsquote bei der Behandlung von Frauen mit Endometriumhyperplasien verbunden ist (4). Fokussiert man lediglich auf die endometriale Protektion, könnte ein LNG-IUS also auch bei PCOS-Patientinnen eine hocheffektive Therapieoption sein, sofern sich die Patientin ein sol-

ches Vorgehen prinzipiell vorstellen könnte. Man muss allerdings berücksichtigen, dass es unter dieser Behandlung durch einen gewissen Abstrom von LNG in die Blutbahn auch zu interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägten systemischen LNG-Effekten kommen kann. Da LNG eine androgene Partialwirkung hat, kann dies zur Manifestation bzw. Verschlechterung vorbestehender Androgenisierungssymptome führen. Damit dürfte die Einlage eines LNG-IUS sicherlich nur in Einzelfällen sinnvoll sein.

Auf jeden Fall sollten alle anderen erforderlichen nicht hormonellen Maßnahmen zur Optimierung der hormonellen und metabolischen Situation der Patientin initiiert werden. Hierzu gehören laut Empfehlungen des „International PCOS Network“ (21) in den meisten Fällen eine Gewichtsreduktion, Änderung der Ernährungsgewohnheiten

und des Lebensstils. Je nach klinischer Situation (Hyperinsulinämie/Insulinresistenz? Adipositas?) kann auch eine Metformin-Therapie (außerhalb der Zulassung) eine Option sein. Allein durch diese Maßnahmen lässt sich oft eine deutliche Verbesserung des Zyklusgeschehens erreichen (17). Wenn sich dann mehr oder minder regelmäßig Ovulationen (und damit eine endogene Progesteronwirkung) nachweisen lassen, erübrigt sich das Problem der Endometriumprotektion. Wie wir alle aus unserer klinischen Arbeit wissen, stellt eine so konsequente Umstellung des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten für viele unserer Patientinnen jedoch eine große, leider oft nicht zu meisternde Herausforderung dar.

Aus unserer Sicht ist es unbedingt erforderlich, den PCOS-Patientinnen zu vermitteln, dass es sich bei einem PCOS um eine komplexe chronische Erkrank-

kung handelt, die einer langfristig angelegten Therapie bedarf, nicht nur um die typischen Symptome des PCOS zu behandeln, sondern auch um erkrankungsassoziierte Risiken zu reduzieren, wie z. B. das erhöhte Endometriumkarzinom-Risiko. Letzteres dürfte den meisten Patientinnen unbekannt sein.

Ein großer Teil der PCOS-Patientinnen ist übergewichtig bzw. adipös und hat eine Insulinresistenz bzw. bereits ein metabolisches Syndrom. Das erhöhte Endometriumkarzinom-Risiko muss insbesondere bei diesen Patientinnen im Fokus der gynäkologischen Betreuung liegen.

Literatur

Bei den Autorinnen oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de