

Diplomarbeit

**Pharmakologische Therapie des Polyzystischen
Ovar Syndroms**

eingereicht von

Magdalena Reicht

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Luschnig Petra

Graz, am 10.05.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.05.2023

Magdalena Reicht eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mich im Laufe meiner Studienzeit und während der Verfassung meiner Diplomarbeit unterstützt haben, bedanken. Dabei möchte ich insbesondere meiner Betreuerin Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig danken, die mir mit wissenschaftlicher Expertise, viel Hilfsbereitschaft und strukturierten Verbesserungsvorschlägen zur Seite gestanden ist. Vielen Dank für deine Unterstützung und Geduld, sowie dem Interesse an meinem Thema.

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund Valentin, die mir während des Studiums eine große Stütze waren und mich motiviert haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Abkürzungen und deren Erklärung	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung.....	x
Abstract	xii
1 Einleitung	1
1.1 Historische Aspekte	1
1.2 Definitionen des PCOS	2
1.2.1 PCOS bei Jugendlichen	4
1.3 Phänotypen	5
1.4 Epidemiologie.....	6
1.5 Evolutionäre Perspektive	7
1.6 Ätiologie	7
1.7 Pathophysiologie.....	8
1.8 Klinik.....	9
1.8.1 Zyklusunregelmäßigkeiten und Infertilität	9
1.8.2 Hautmanifestationen.....	10
1.8.3 Metabolische Auswirkungen.....	11
1.9 Assoziierte Erkrankungen	12
1.9.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	12
1.9.2 Endometriumkarzinom	12
1.9.3 Psychische Erkrankungen	13
1.10 Diagnose.....	13
1.10.1 Ovarielle Funktionsstörung.....	14
1.10.2 Hyperandrogenismus	14
1.10.3 Polyzystische Ovarien in der Sonographie	17
1.10.4 Anti-Müller Hormon	18
1.11 Differentialdiagnosen	19
2 Material und Methoden.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Therapie des PCOS im Allgemeinen	21
3.1.1 Lebensstil-Interventionen	23
3.1.2 Bariatrische Chirurgie	25
3.2 Pharmakologische Therapie bei fehlendem Kinderwunsch.....	26
3.2.1 Kombinierte orale Kontrazeptiva	26
3.2.2 Metformin	28
3.2.3 Metformin und kombinierte orale Kontrazeptiva im Vergleich.....	30
3.2.4 Antiandrogene	30
3.3 Therapie der Infertilität	32
3.3.1 Letrozol	32
3.3.2 Clomifen-Citrat.....	34

3.3.3	Letrozol und Clomifen-Citrat im Vergleich	35
3.3.4	Metformin	37
3.3.5	Gonadotropine	39
3.3.6	Laparoskopische ovarielle Chirurgie	41
3.3.7	In-vitro-Fertilisation und In-vitro-Maturation.....	43
3.4	<i>Neue Therapiekonzepte</i>	44
3.4.1	Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten	44
3.4.2	Inositol	46
3.4.3	Darmmikrobiom	47
4	Diskussion	48
5	Literaturverzeichnis	53

Abkürzungen und deren Erklärung

AE-PCOS-Society	Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrom Society
AMH	Anti-Müller Hormon
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
EMA	European Medicine Agency
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Endocrinology
FNPO	follicle number per ovary
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
I.E.	internationale Einheiten
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF-1	insulin-like-growth-factor-1
IVM	In-vitro-Maturation
IPG	Inositol-Phosphoglykane
IVF	In-vitro-Fertilisation
Kg	Kilogramm
KoK	Kombinierte orale Kontrazeptiva
LH	luteotropes Hormon
m ²	Quadratmeter
mFG	modifizierten Ferriman-Gallwey-Score
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter

mm	Millimeter
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NIH	National Institute of Health
NW	Nebenwirkungen
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OV	Ovarvolumen
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
rFSH	rekombinantes FSH
SERM	selektiven Östrogenrezeptormodulator
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globin
TGF- β	transforming growth factor- β
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem
μ g	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 PCOS-Phänotypen modifiziert nach (3).....	6
Abbildung 2 modifizierter Ferriman-Gallwey-Score (49,50), Ricardo Azziz, CC BY 4.0, (https://www.researchgate.net/figure/The-modified-ferriman-gallwey-F-G-hirsutism-grading-system-is-shown-in-Each-of-the-nine_fig1_356388178).....	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnose-Kriterien des PCOS (12)	3
Tabelle 2 Therapieoptionen bei PCOS je nach Symptomen (54)	23

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine komplexe, genetische Erkrankung und bei einer Prävalenz von 8 bis 13 Prozent die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im gebärfähigen Alter. Das Syndrom präsentiert sich klinisch heterogen mit Symptomen wie Hirsutismus, Akne, androgenetischer Alopezie, sowie Zyklusstörungen und einer Subinfertilität. Neben reproduktiven Störungen geht das PCOS mit einem erhöhten metabolischen Risiko einher und ist mit Adipositas, Insulinresistenz, einer Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert. Es existiert keine kausale Therapie des PCOS, vielmehr gestaltet sich die Behandlung abgestimmt auf die Symptome und Wünsche der Patientinnen individuell. Aufgrund chronischer Oligo- bzw. Anovulation leiden viele Frauen mit PCOS an einem unerfüllten Kinderwunsch, weshalb die Infertilitätsbehandlung einen großen Aspekt in der Therapie des PCOS darstellt.

Ziel: Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die derzeit empfohlene Therapie des PCOS zu schaffen und neue Therapieansätze, die in der Zukunft einen höheren Stellenwert erlangen könnten, aufzuzeigen.

Methoden: Für diese Übersichtsarbeit wurden wissenschaftliche Artikel, Publikationen von Studien und die 2018 erschienenen Evidenz-basierten Leitlinien herangezogen. Die Literaturrecherche erfolgte über online Datenbanken wie „PubMed“, „Google Scholar“ und der „Cochrane Library“.

Ergebnisse: Übergewicht kann die dem PCOS zugrundeliegenden hormonellen Störungen (erhöhte Androgen- und Insulinspiegel) und die daraus resultierenden Symptome verstärken. Lebensstil-Interventionen, hinsichtlich einer Ernährungsumstellung und einer Steigerung der körperlichen Betätigung, sind daher bei allen Frauen mit PCOS empfohlen. Bei fehlendem Kinderwunsch richtet sich die Therapie des PCOS nach den vorhandenen Symptomen, wobei kombinierte orale Kontrazeptiva, Metformin, Antiandrogene und eine Kombination dieser Wirkstoffe mögliche Therapieoptionen darstellen. In der Infertilitätsbehandlung ist der orale Ovulationsinduktor, Letrozol Therapie der ersten Wahl. Letrozol führt im Vergleich zum früheren „first-line“-Therapeutikum Clomifen-Citrat zu einer signifikant höheren Rate an Lebendgeburten und Ovulationen bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen. Auch Metformin findet in der Infertilitätsbehandlung Anwendung und kann als Monotherapie oder in Kombination

mit Ovulationsinduktoren die Fertilität verbessern. Bei Erfolglosigkeit kann eine direkte Stimulation der Follikelreifung durch Gonadotropine erfolgen oder eine künstliche Befruchtung, im Sinne einer In-vitro-Fertilisation notwendig werden. Eine in der Praxis selten angewandte Therapieoption stellt die laparoskopische Ovarialstichelung dar, wobei im Rahmen einer minimal-invasiven Operation ovarielles Gewebe verletzt wird, um die Ovarfunktion wiederherzustellen. Das Nahrungsergänzungsmittel Inositol und GLP-1-Rezeptor-Agonisten stellen neuere Behandlungsoptionen des PCOS dar und könnten in Zukunft insbesondere zur Behandlung der Hyperinsulinämie an Bedeutung gewinnen.

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex genetic disease and one of the most common diseases in women of reproductive age, with a prevalence of 8 to 13 percent. The clinical manifestation is heterogenic, consisting of symptoms such as hirsutism, acne, androgenetic alopecia, irregular menstrual cycles and subinfertility. Besides reproductive disorders, PCOS is associated with an increased risk for metabolic disorders such as obesity, insulin resistance, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus type 2. Since there is no causal treatment for PCOS, the therapy focuses on controlling the clinical symptoms and depends on the individual requests of the patients. Chronic oligo- and anovulation leads to an unfulfilled desire of having children, therefore infertility treatment plays a major role in the therapy of PCOS.

Aim: The aim of this diploma thesis is to give an overview of the latest guidelines and new therapy concepts in the treatment of PCOS, which could gain importance for treating PCOS in the future.

Methods: For this literature research, scientific articles, papers and the international PCOS-guidelines, published in 2018, were used. The literature search was conducted using online databases such as PubMed, google scholar and the Cochrane library.

Results: Overweight can increase the underlying hormonal imbalances (elevated androgen- and insulin levels) of PCOS and therefore leads to worsening of the clinical symptoms. Therefore, lifestyle-interventions, such as dietary changes and regular physical activity, are recommended for all women with PCOS. If there is no fertility-indication, treatment is symptom-oriented and includes combined oral contraceptive, metformin and antiandrogens, as well as combinations of these drugs. The oral ovulation induction agent letrozole is considered first line in infertility treatment. In comparison with the former first line therapy clomiphene citrate, letrozole leads to an increased live birth and ovulation rate in women with PCOS with anovulatory infertility. Furthermore, metformin can be used as monotherapy as well as combined with ovulation induction agents to improve fertility. If first-line pharmacological treatment is unsuccessful, direct follicular stimulation with gonadotrophins or assisted reproductive technology, such as in-vitro-fertilization, could become necessary. Laparoscopic ovarian drilling, though uncommon, is a

minimal-invasive procedure, in which ovarian tissue is destroyed to regain normal ovarian function. The nutritional supplement inositol and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are new therapy options of PCOS, which could gain significance especially in the treatment of hyperinsulinemia.

1 Einleitung

Das polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist eine komplexe, genetische Erkrankung. Es stellt die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im gebärfähigen Alter dar. Das Syndrom ist charakterisiert durch Hyperandrogenismus, ovarielle Funktionsstörungen und polyzystische Ovarien in der Sonographie (1,2). Bei noch nicht vollständig geklärter Ätiologie, wird das PCOS als genetische Erkrankung angesehen, wobei epigenetische Faktoren und Umwelteinflüsse, wie Ernährung und Lebensstil die Entstehung beeinflussen (3). Frauen mit PCOS sind von Symptomen wie Zyklusunregelmäßigkeiten, Hirsutismus, Akne oder androgenetischer Alopezie betroffen. Aufgrund chronischer Oligo- bzw. Anovulation leiden viele Patientinnen mit PCOS an einem unerfüllten Kinderwunsch. Neben reproduktiven Störungen geht das PCO Syndrom auch mit einem erhöhten metabolischen Risiko einher und ist mit Adipositas, Insulinresistenz, einer Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert (1).

1.1 Historische Aspekte

Obgleich Stein und Leventhal häufig als Entdecker des PCOS bezeichnet werden, beschrieb der italienische Mediziner Antonio Vallisneri bereits im Jahre 1721 dieses Krankheitsbild anhand sichtlich großer Ovarien bei einer infertilen Frau (4). Im Jahr 1935 publizierten Stein und Leventhal eine Arbeit über eine Gruppe von Frauen mit großen, multifollikulären Ovarien, welche ähnliche Beschwerdebilder wie Zyklusunregelmäßigkeiten und Hirsutismus aufwiesen. Somit wurden sie als erste Forschungsgruppe auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von multiplen Ovarialzysten und dem Ausbleiben der Menstruation aufmerksam (5). In einer im Jahr 1949 veröffentlichten Studie präsentierten Stein und Leventhal die Ergebnisse ihrer Therapieversuche des von ihnen beschriebenen Krankheitsbildes mittels bilateraler Keilresektion der Ovarien. Durch die chirurgische Entfernung des zystisch veränderten Ovarialgewebes konnte bei den zuvor sterilen Frauen eine Schwangerschaftsrate von 65% erzielt werden (6). Aufgrund ihrer Errungenschaften in der erstmaligen systematischen Beschreibung des PCOS war das Syndrom lange Zeit auch unter dem Namen Stein-Leventhal-Syndrom bekannt (1,4).

1.2 Definitionen des PCOS

Im Jahr 1990 wurden durch das *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) erste Kriterien zur klinischen Definition des PCOS festgelegt. Nach den NICHD-Kriterien kann die klinische Diagnose eines PCOS bei vorhandener chronischer Anovulation, sowie klinischen oder biochemischen Zeichen eines Hyperandrogenismus, unter Ausschluss anderer zugrundeliegender Ursachen, gestellt werden (7).

In den folgenden Jahren verstärkte sich der Verdacht, dass das PCO Syndrom ein breiteres Spektrum an klinischen Erscheinungsbilder umfasst, als in den NICHD-Kriterien beschrieben. Somit wurden im Jahr 2003 durch die *European Society for Human Reproduction and Embryology* und die *American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) die sogenannten Rotterdam-Kriterien zur Diagnose eines PCOS definiert. Jene Kriterien erlauben bei der Erfüllung zwei der folgenden drei Kriterien, unter dem Ausschluss anderer Ursachen, die Diagnose eines PCOS (8).

Rotterdam-Kriterien von 2003 (8):

1. chronische Oligo- oder Anovulation
2. klinische und/oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus
3. polyzystische Ovarien

Laut dieser Definition kann, im Gegensatz zu den NICHD-Kriterien, die Diagnose eines PCOS ohne zwingendem Vorhandensein eines Hyperandrogenismus oder Zyklusunregelmäßigkeiten, gestellt werden (7). Die Rotterdam-Kriterien führten somit zu einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen, mit der Diagnose PCOS, sowie zu einer Erweiterung der Heterogenität der PCOS-Phänotypen, verglichen mit der NICHD-Definition (9).

Im Jahr 2006 definierte eine Arbeitsgruppe der *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrom Society* (AE-PCOS-Society) adaptierte Diagnosekriterien, basierend auf den bereits vorhandenen Erkenntnissen. Im Unterschied zu den Rotterdam-Kriterien stellte die AE-PCOS-Society die Empfehlung, dass die Diagnose eines PCOS nur bei Vorhandensein eines klinischen und/oder biochemischen Hyperandrogenismus gestellt werden sollte. Somit liegt nach den AE-PCOS-Society Kriterien bei gemeinsamen Vorhandensein von

Hyperandrogenismus (Hirsutismus und/oder Hyperandrogenämie) und ovarieller Dysfunktion, in Form von Oligo-/Anovulation und/oder polyzystischen Ovarien, ein PCO Syndrom vor (10). Die AE-PCOS-Society Kriterien schlossen den nicht-hyperandrogenen Phänotyp, wie zuvor von den Rotterdam-Kriterien definiert, aus der Diagnostik des PCOS aus (11).

Zur Anwendung der drei Definitionen müssen zuvor Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen, wie das Adrenogenitale Syndrom, eine Hyperprolaktinämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, ein Hypercortisolismus und Androgen sezernierende Tumoren, ausgeschlossen werden (3).

Über Jahre hinweg bestanden Unklarheiten bezüglich der geltenden Diagnosekriterien des PCOS. Sowohl die NICHD Kriterien, Rotterdam Kriterien als auch AE-PCOS-Society Kriterien (Tabelle 1) standen zur Diagnostik eines PCOS zur Verfügung (12).

NICHD 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS-Society 2006
i. klinische und/oder biochemische Hinweise eines Hyperandrogenismus	i. klinische und/oder biochemische Hinweise eines Hyperandrogenismus	i. klinische und/oder biochemische Hinweise eines Hyperandrogenismus
ii. chronische Anovulation	ii. Oligo- und/oder Anovulation iii. polyzystische Ovarien	ii. ovarielle Dysfunktion (Oligo-/Anovulation und/oder polyzystische Ovarien)
(beide Kriterien zutreffend)	(zwei von drei Kriterien zutreffend)	(beide Kriterien zutreffend)

Tabelle 1 Diagnose-Kriterien des PCOS (12)

Mit dem Ziel eine einheitliche Definition des PCOS festzulegen, trafen sich Expert*innen des *National Institute of Health* (NIH) im Jahr 2012, wobei die Vor- und Nachteile der existierenden Diagnosekriterien überarbeitet wurden. Als Resultat dieser Zusammenkunft wurden die sogenannten Rotterdam-Kriterien des Jahres 2003, mit Differenzierung zwischen den vier verschiedenen Phänotypen, zur Diagnose des PCOS empfohlen (12).

Die vier Phänotypen (11):

- Phänotyp A: Hyperandrogenismus + ovarielle Dysfunktion + polyzystische Ovarien
- Phänotyp B: Hyperandrogenismus + ovarielle Dysfunktion
- Phänotyp C: Hyperandrogenismus + polyzystische Ovarien
- Phänotyp D: ovarielle Dysfunktion + polyzystische Ovarien

1.2.1 PCOS bei Jugendlichen

In der Pubertät kommt es zu einer hormonellen Umstellung, somit manifestiert sich das PCO Syndrom bei Jugendlichen oft nicht in voller Ausprägung und erschwert die Diagnose. Einige Symptome, wie vergrößerte, multifollikuläre Ovarien oder Oligomenorrhö können auch bei gesunden Jugendlichen vorhanden sein (11). In den ersten zwei Jahren nach der Menarche sind die Ovarien typischerweise größer, jedoch ist die Schwelle für vergrößerte Ovarien danach vergleichbar, mit jener von Erwachsenen (13). Zyklusunregelmäßigkeiten sind bei Jugendlichen häufig, allerdings konnte ein verlängerter Abstand zwischen den Regelblutungen im Alter von 14 bis 19 Jahren als Risikofaktor für das spätere Auftreten eines PCOS im jungen Erwachsenenalter festgestellt werden (14). Ebenfalls ist der freie und gesamte Testosteronspiegel von Jugendlichen ein bis zwei Jahre nach der Menarche vergleichbar mit jenem von Erwachsenen. Demzufolge könnten Kriterien, wie Hyperandrogenismus und vergrößerte Ovarien, jedoch nicht eine multifollikuläre Morphologie der Ovarien, bei Jugendlichen ab einem Zeitraum von zwei Jahren nach der Menarche zur Diagnostik des PCOS herangezogen werden. Derzeit existieren zwei diagnostische Leitfäden für das PCOS bei Jugendlichen, jene der ESHRE/ASRM aus dem Jahr 2012 und jene der *Endocrine Society* aus dem Jahr 2013 (11).

Bei Erfüllung der folgenden drei Kriterien kann laut den ESHRE/ASRM-Kriterien des Jahres 2012 ein PCOS bei Jugendlichen festgestellt werden (15).

1. Oligomenorrhö oder Amenorrhö über einen Zeitraum von zumindest zwei Jahren, ab der Menarche (oder primäre Amenorrhö ab einem Alter von 16 Jahren)
2. Polyzystische Morphologie der Ovarien mit einem Volumen $>10 \text{ cm}^3$
3. Klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus

Die Leitlinien der *Endocrine Society* des Jahres 2013 empfehlen bei gemeinsamen Vorhandensein folgender Kriterien die Diagnose eines PCOS bei Jugendlichen zu stellen (16).

1. Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
2. Persistierende Oligomenorrhö oder Amenorrhö

1.3 Phänotypen

Das PCOS zeigt in seinen Differenzierungen ein variables Risiko bezüglich metabolischen Erkrankungen. Wie bereits im Kapitel 1.2 Definitionen des PCOS erwähnt, ist je nach klinischer Präsentation eine Unterteilung in die vier Phänotypen möglich. Liegt ein Hyperandrogenismus, sowie eine ovarielle Dysfunktion (Phänotyp A und B) vor, spricht dies, unabhängig von dem Vorhandensein polyzystischer Ovarien, für den sogenannten „klassischen“ PCOS-Phänotyp. Dieser Typ besitzt die am stärksten ausgeprägte Klinik aller Phänotypen. Der „klassische“ PCOS-Phänotyp weist das höchste Risiko für Begleiterkrankungen, wie Insulinresistenz und das metabolische Syndrom, auf (11). Ein „ovulatorischer“ Phänotyp besteht bei gleichzeitigem Hyperandrogenismus und polyzystischen Ovarien (Phänotyp C). Der „nicht-hyperandrogene“ Phänotyp (ovarielle Dysfunktion und polyzystische Ovarien) ist mit einer milden Ausprägung klinischer Symptome assoziiert (3).

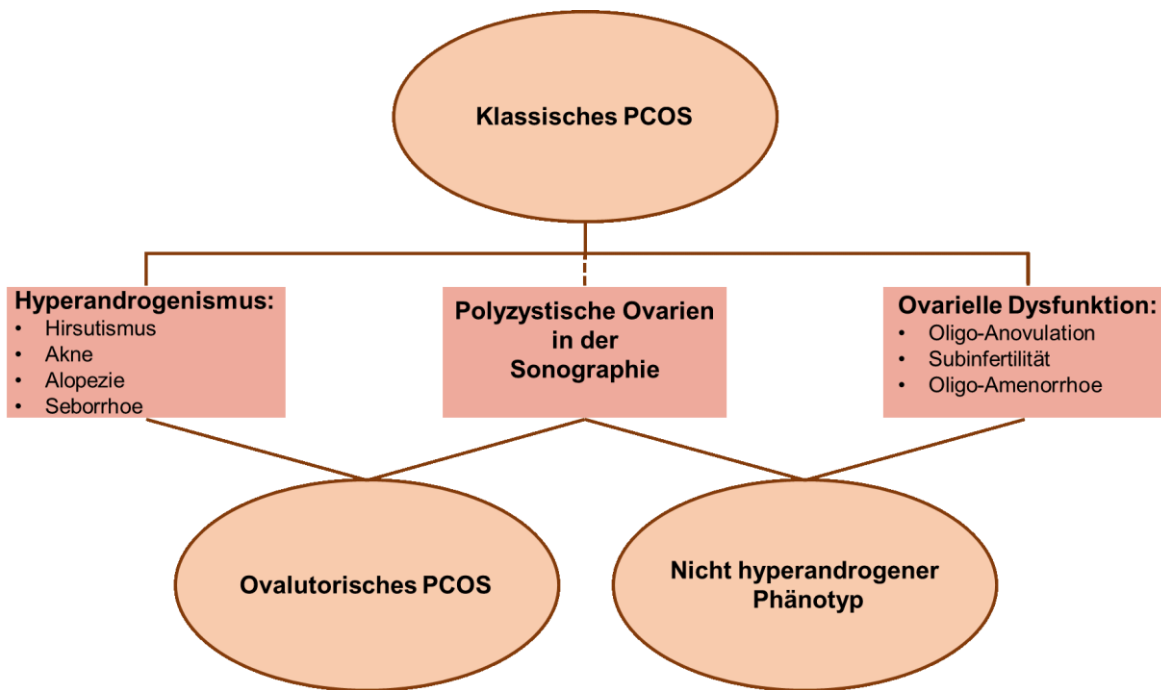


Abbildung 1 PCOS-Phänotypen modifiziert nach (3)

1.4 Epidemiologie

Das PCOS ist als die häufigste endokrine Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter bekannt (17). Es existieren drei verschiedene Definition des PCOS, jene der NIH von 1990, der AE-PCOS-Society von 2006 und die sogenannten Rotterdam-Kriterien von 2003. Dabei variiert die Prävalenz des PCOS je nach angewandten Diagnosekriterien (18). Eine retrospektive Kohortenstudie von Amato *et al.* (19) untersuchte eine Gruppe von 204 Frauen, bei denen ein PCOS vermutet wurde, um die Unterschiede der Prävalenz basierend auf den angewandten Diagnosekriterien zu vergleichen. Diese Studie zeigte bei der definierten Population eine Prävalenz des PCOS von 51% laut den NIH-Kriterien, 83% laut den Rotterdam-Kriterien und 70,6% laut den Kriterien der AE-PCOS-Society (19). Auch wenn jene Resultate, nicht der wahren Prävalenz in der Gesamtbevölkerung entsprechen, verbildlichen sie die Unterschiede der jeweiligen Definitionen.

Eine Studie von Yildiz *et al.* (20) über 392 Frauen, im Alter von 18 bis 45 Jahren zeigte eine Prävalenz des PCOS von 6,1% laut den NIH-Kriterien, gefolgt von 15,3% laut AE-PCOS Kriterien und 19,9% laut den Rotterdam Kriterien. Zusätzlich konnte eine erhöhte Prävalenz des PCOS bei adipösen Frauen festgestellt werden (20). Eine 2018 erschienene Metaanalyse aus 21 Studien ergab eine gepoolte

Prävalenz des PCOS von 7% laut den NIH-Kriterien, von 12% laut den Rotterdam Kriterien und von 10% laut AE-PCOS Kriterien (21).

1.5 Evolutionäre Perspektive

Die hohe Prävalenz des PCOS legt aus evolutionärer Perspektive nahe, dass die genetische Konstellation in früheren Zeiten einen gewissen Überlebensvorteil brachte. Ein Beispiel für eine gesteigerte Langzeitüberlebenschance könnte die unter dem PCO Syndrom gehäuft auftretende Insulinresistenz sein, welche zur Folge hat, dass in Hungerperioden vermindert körpereigene Aminosäuren zur Energiegewinnung herangezogen werden. Durch den Übergang zu einem sesshaften Lebensstil und erhöhter Lebenserwartung mit gesichertem Nahrungsangebot könnten jene vormals vorteilhafte Faktoren die Entstehung metabolischer Erkrankungen bedingen (22). Dennoch scheint es evolutionstechnisch paradox, dass das Polyzystische Ovar Syndrom, ein Krankheitsbild das mit relativer Infertilität einhergeht, eine so hohe Prävalenz aufweist. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das gehäufte Auftreten von Adipositas in den letzten Jahrzehnten sein. In diesem Zusammenhang könnten Veränderungen unserer Lebensgewohnheiten, wie Bewegungsmangel und starke Gewichtszunahme zu einer erhöhten Prävalenz anovulatorischer Infertilität unter PCOS führen und zuvor latente PCOS-Phänotypen demaskieren (22).

1.6 Ätiologie

Bis heute ist der genaue Pathomechanismus des PCOS nicht vollständig geklärt. Ausgehend von einer multifaktoriellen Pathogenese werden nach aktuellem Wissenstand sowohl genetische Veranlagungen als auch epigenetische Faktoren und Umwelteinflüsse, wie Ernährung und Lebensstil, als entscheidende ätiologische Faktoren angesehen (3).

Eine familiäre Häufung des PCOS lässt auf eine genetische Veranlagung der Erkrankung schließen. Große genomweite Assoziationsstudien zur Identifikation für das Syndrom verantwortlicher Gene stellten sich größtenteils als ergebnislos heraus. Es konnten nur wenige übereinstimmende Kandidatengene in den unterschiedlichen Populationen dem PCOS zugeordnet werden (3). Da sich Umwelteinflüsse, wie Ernährung und Lebensstil, je nach untersuchter Population stark unterscheiden, könnten auch unterschiedliche Gene für das PCOS

verantwortlich sein. Dies könnte die Schwierigkeit einer eindeutigen Zuordnung der Kandidatengene erklären (1,3). Das PCOS wird heutzutage als komplexe multigenetische Erkrankung angesehen, wobei genetische Veranlagungen mit Umwelteinflüssen interagieren und so zur Ausprägung der unterschiedlichen Phänotypen führen (3).

1.7 Pathophysiologie

Um die Pathogenese des PCOS zu verstehen, muss unter anderem die Steroidhormonbiosynthese im Ovar betrachtet werden. In den Theka-Zellen des Ovars erfolgt die Androgenbiosynthese. Aus Vorstufen entsteht das Hormon Androstendion, welches durch das Enzym 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase zu Testosteron umgewandelt wird. Das von der Hypophyse gebildete luteinisierendes Hormon (LH) stimuliert die Androgenbiosynthese in den Theka-Zellen (1). Androstendion ist auch eine Vorstufe in der Östradiolbiosynthese und wird in den Granulosazellen des Ovars durch das Enzym Aromatase zu Östron synthetisiert. Stimulator der Östradiolbiosynthese ist das von der Hypophyse sezernierte follikelstimulierende Hormon (FSH). Ein Ungleichgewicht von LH und FSH, zugunsten einer erhöhten LH-Konzentration führt folglich zu einer gesteigerten Androgenproduktion der Ovarien (1). PCOS-Patientinnen zeigen eine erhöhte LH/FSH-Ratio, bei erhöhter LH- und erniedrigter FSH-Konzentration (23). Die LH- und FSH-Ausschüttung wird wiederum vom Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus bestimmt, wobei erhöhte Freisetzungsfrequenzen von GnRH die LH-Synthese und erniedrigte Freisetzungsfrequenzen die FSH-Synthese stimulieren (1). Durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus beeinflussen periphere Steroidhormone die pulsatile GnRH-Ausschüttung, wobei unter anderem das Hormon Progesteron zu einer Senkung jener Pulsfrequenz führt (24). Bei PCOS-Patientinnen zeigt sich aufgrund anovulatorischer Zyklen unter anderem ein erniedrigter Progesteron-Spiegel. Weiters kann eine verminderte Progesteronsensitivität des Hypothalamus, bedingt durch den erhöhten Androgenspiegel, ursächlich für eine Erhöhung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung sein (1).

Für die Entstehung des PCOS ist der Insulinspiegel ein entscheidender Faktor. Insulin ist ein Stimulator der Steroidhormonsynthese in den Ovarien. Erhöhte Insulinspiegel bei Frauen mit PCOS führen zu einer gesteigerten Androgensynthese

in den Ovarien. Ein synergistischer Wirkmechanismus von LH und Insulin an den Theka-Zellen erhöht die Androgenbildung (1). Zusätzlich führt Insulin zu einer verminderten Synthese des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) der Leber, wodurch vermehrt freies und somit biologisch aktives Testosteron im Blut zirkuliert (1).

1.8 Klinik

1.8.1 Zyklusunregelmäßigkeiten und Infertilität

Kardinalsymptome des PCO Syndrom sind Zyklusunregelmäßigkeiten und anovulatorische Zyklen. Die durchschnittliche Länge eines Menstruationszyklus liegt bei Erwachsenen bei 28 Tagen, bei einer Streubreite von 24 bis 35 Tagen (25). Patientinnen mit PCOS weisen zu 75 bis 85 Prozent Zyklusstörungen auf (10). Dabei liegt häufig eine Oligomenorrhö, charakterisiert durch das Auftreten <9 Zyklen pro Jahr, vor. Eine Amenorrhö, also das Ausbleiben der Menstruationsblutung während drei oder mehr aufeinanderfolgenden Monaten, kann ebenfalls auftreten. Bei Patientinnen mit PCOS sind die Zyklen zusätzlich zu ihrer Unregelmäßigkeit oft anovulatorisch, was starke Blutungen bedingen kann (1). Jedoch kann eine ovulatorische Dysfunktion auch subklinisch sein und ohne Veränderung der Zykluslänge einhergehen. Regelmäßige Zyklen sind somit kein Indikator für eine stattgefundene Ovulation (10). In den ersten Jahren nach der Menarche können Zyklusunregelmäßigkeiten und anovulatorische Zyklen im Rahmen der normalen Entwicklung auch bei gesunden Heranwachsenden bestehen (25).

Aufgrund chronischer Oligo- bzw. Anovulation leiden viele Patientinnen mit PCOS an einem unerfüllten Kinderwunsch. Bei in etwa 70 Prozent der Frauen mit PCOS besteht eine Infertilität, dabei sind circa ein Viertel der PCOS-Patientinnen von dauerhafter Kinderlosigkeit betroffen (1). Kommt es bei Frauen mit PCOS doch zu einer Schwangerschaft, besteht bei ihnen ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (26). Dabei ist das PCOS mit einer erhöhten Abortneigung assoziiert (1). PCOS-Patientinnen haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko einer schwangerschafts-induzierten Hypertonie, sowie einer Präeklampsie, ein dreimal so hohes Risiko eines Gestationsdiabetes und ein doppelt so hohes Risiko für Frühgeburten. Begleitzustände wie Übergewicht und

metabolische Störungen, wie eine Insulinresistenz, können jene Komplikationen ebenfalls begünstigen (26).

1.8.2 Hautmanifestationen

Der mit dem PCOS assoziierte Hyperandrogenismus zeigt sich klassischerweise mit klinischen Symptomen wie Hirsutismus, Akne und androgenetischer Alopezie (10). Weitere klinische Manifestationen des Hyperandrogenismus sind eine Acanthosis nigricans und die seborrhoische Dermatitis (27). Der medizinische Begriff Hirsutismus bezeichnet das übermäßige Wachstum von Terminalhaaren bei Frauen, entsprechend einem männlichen Verteilungsmuster der Körper- und Gesichtsbehaarung (28). Unter den klinischen Ausprägungen eines Androgenüberschusses weist der Hirsutismus die stärkste Abhängigkeit von Androgenen auf und ist nach der Oligomenorrhö das zweithäufigste Symptom des PCOS (29). Hirsutismus entsteht durch die Umwandlung von Vellushaaren in Terminalhaare in Androgen-sensitiven Arealen, wie im Gesicht an der Brust oder im unteren Bereich des Bauches (29). In der Entstehung des Hirsutismus ist das Androgen Dihydrotestosteron, das durch das Enzym 5-alpha-Reduktase aus Testosteron synthetisiert wird, wesentlich beteiligt. Frauen mit Hirsutismus weisen eine erhöhte 5-alpha-Reduktase Aktivität auf, stimuliert durch Hyperandrogenismus, Insulin und *Insulin-like growth factor* (IGF) (30,31). Eine weitere, jedoch seltenere Hautmanifestation des Hyperandrogenismus ist die Akne vulgaris (29). Androgene steigern die Sebumproduktion und führen zu Störungen im Stoffwechsel des Follikelepithels, wodurch die Bildung von Komedonen gefördert wird (32). Die androgenetische Alopezie weist im Vergleich zu den zuvor genannten Veränderungen eine geringere Assoziation mit erhöhten Androgenspiegeln auf und zeigt eine niedrigere Prävalenz unter den Frauen mit PCOS. Unter androgenetischer Alopezie wird der nicht-vernarbende Verlust von Terminalhaar der Kopfhaut verstanden. Typischerweise kommt es zu einer Ausdünnung der Haare im Scheitelbereich, mit Aussparungen im Bereich des Hinterkopfes und des Haaransatzes (29). Unter Acanthosis nigricans versteht man eine Hyperpigmentierung, welche typischerweise in der Achselregion, Leistenregion und im Bereich des Nackens auftritt. Acanthosis nigricans ist eine verbreitete Hautveränderung bei Patient*innen mit Insulinresistenz und kommt seltener bei Patientinnen mit Hyperandrogenismus oder PCOS vor (29).

1.8.3 Metabolische Auswirkungen

Bei Frauen mit PCOS besteht ein erhöhtes Risiko metabolische Störungen zu entwickeln. Von einigen Autoren wird das PCOS sogar als geschlechtsspezifische Form des metabolischen Syndroms bezeichnet (1). Die mit dem PCOS assoziierte Insulinresistenz und die daraus resultierende Hyperinsulinämie sind zentrale Faktoren in der Entstehung des metabolischen Syndroms. Das metabolische Syndrom umfasst eine Gruppe von Risikofaktoren, welche mit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind. Zu den Risikofaktoren zählen stammbetonte Adipositas, Hypertriglyzeridämie, niedriges *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C), Hypertonie und die Glukosetoleranzstörung (33). Bei Erfüllung drei der genannten fünf Faktoren liegt ein metabolisches Syndrom vor (34). Die Prävalenz des metabolischen Syndrom bei Frauen mit PCOS unterliegt geographischen und ethnischen Unterschieden (33). Das PCO Syndrom ist mit Übergewicht und Adipositas, insbesondere der stammbetonten Form, assoziiert. Laut einer Metanalyse von 21 Studien (35) liegt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Frauen mit PCOS bei 61 Prozent (35). Dabei ist der Anteil adipöser PCOS-Patientinnen bei Kaukasierinnen, im Vergleich zu Asiatinnen höher (35). Die Beziehung zwischen Übergewicht und dem PCOS scheint bidirektional zu sein. Frauen mit PCOS weisen zum einen ein erhöhtes Risiko für Übergewicht auf, Übergewicht wiederum führt zu einer verstärkten klinischen Ausprägung des PCOS (36).

Insulinresistenz ist ein wesentliches Charakteristikum bei der Mehrheit der PCOS-Patientinnen mit Hyperandrogenismus. Dabei basiert diese sowohl auf genetischer Veranlagung sowie extrinsischen Faktoren, wie zum Beispiel Übergewicht. 75 Prozent der schlanken und 95 Prozent der übergewichtigen PCOS-Patientinnen weisen eine Insulinresistenz auf (37). Die Insulinresistenz resultiert in einer kompensatorisch erhöhten Insulinsekretion des Pankreas, um eine normale Glukose-Homöostase zu erhalten. Da die meisten PCOS-Patientinnen relativ jung sind und eine gute Pankreasfunktion aufweisen, kann ein Großteil der Frauen die Insulinresistenz durch vermehrte Insulinsekretion kompensieren (10). Somit kann eine Glukosetoleranzstörung noch in latenter Form vorliegen. In Situationen, die eine Insulinresistenz verstärken, wie beispielsweise bei Schwangerschaft oder

Einnahme von Glukokortikoiden, kann sich eine zuvor latente Glukosetoleranzstörung demaskieren (1).

Frauen mit PCOS weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 auf. Dabei ist dieses unabhängig von Begleitfaktoren, wie Übergewicht und Adipositas, bei Diagnose eines PCOS erhöht (25). Laut einer dänischen Studie von 2017 (38) ist ein Diabetes mellitus Typ 2 bei Frauen mit PCOS viermal so häufig und wird in jüngeren Jahren diagnostiziert (38).

1.9 Assoziierte Erkrankungen

1.9.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den führenden Todesursachen bei postmenopausalen Frauen. Aussagekräftige Verlaufsstudien bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen beim PCO Syndrom sind limitiert, sodass unklar ist, ob das PCOS einen eigenständigen Risikofaktor darstellt. Unabhängig davon ist bestätigt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren wie das metabolische Syndrom bei Frauen mit PCOS gehäuft vorzufinden sind (25). Dabei variiert das kardiovaskuläre Risikoprofil zwischen den verschiedenen PCOS-Phänotypen. So haben Frauen mit Hyperandrogenismus im Vergleich zum nicht-hyperandrogenen Phänotyp, eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Fettleibigkeit, Insulinresistenz und metabolischem Syndrom (39).

1.9.2 Endometriumkarzinom

Frauen mit PCOS haben ein 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (25). Dabei bewirkt eine chronische Anovulation eine kontinuierliche Stimulation des Endometriums durch Östrogene. Bei ausbleibender Ovulation fehlt die durch Progesteron induzierte Proliferationshemmung und sekretorische Umwandlung des Endometriums (1). Diese hormonelle Konstellation kann eine Endometriumhyperplasie, eine Präkanzerose des Endometriumkarzinoms bedingen (40). Dennoch ist der Zusammenhang zwischen dem PCOS und dem Endometriumkarzinom komplexer. Neben chronischer Anovulation ist das endometriale Karzinom mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und dem metabolischen Syndrom assoziiert (25). Eine gesteigerte Umwandlung von Androgenen in Östrogene in peripherem Fettgewebe

resultiert in hohen Östrogenspiegeln und einem gesteigerten Risiko einer Endometriumhyperplasie bei übergewichtigen Frauen (41). Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ist somit ein weiterer wichtiger Risikofaktor für endometriale Karzinome (42).

1.9.3 Psychische Erkrankungen

Veränderungen des Aussehens, Zyklusunregelmäßigkeiten und Infertilität können die Psyche von betroffenen Frauen sowie die weibliche Identität beeinflussen. Auch die Kenntnis über Langzeitfolgen und assoziierte Erkrankungen kann Auswirkungen auf die psychische Gesundheit von PCOS-Patientinnen haben (43). Das PCO Syndrom ist mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Angststörung assoziiert. Eine 2017 erschienene Metaanalyse (44) von 18 Studien zeigte eine erhöhte Prävalenz einer Depression bei PCOS-Patientinnen, wobei im Durchschnitt 36,6% der Frauen mit PCOS und 14,2% der Kontrollgruppe, an einer Depression litten (44). Eine weitere Metaanalyse (45) aus 10 Studien stellte ein vierfach erhöhtes Risiko einer Depression bei Frauen mit PCOS fest (45). PCOS-Patientinnen weisen eine erhöhte Prävalenz einer Angststörung auf, wobei laut einer weiteren Metaanalyse (44) aus 9 Studien im Durchschnitt 41,9% der Frauen mit PCOS und 8,5% der Kontrollgruppe an einer Angststörung litten (44).

Das PCOS ist mit einem negativen Körperbild, also der persönlichen Bewertung des eigenen Körpers, assoziiert. Physische Faktoren, wie Übergewicht und Hirsutismus, psychische Faktoren, wie ein reduziertes Selbstwertgefühl und soziokulturelle Faktoren, beeinflussen dabei das eigene Körperbild. Frauen mit PCOS fühlen sich im Durchschnitt weniger attraktiv und sind unzufriedener mit ihrem äußeren Erscheinungsbild. Ein negatives Körperbild kann dabei sowohl Depressionen und Angststörungen bedingen. Außerdem haben Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko an Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimia nervosa oder einer Binge-Eating-Störung zu erkranken (25).

1.10 Diagnose

Das polyzystische Ovar Syndrom bringt trotz seiner Häufigkeit, Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie mit sich. Die Vielzahl an verschiedenen Diagnoseschemata und unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der Therapie

und Diagnose führten zur Erstellung einer internationalen evidenz-basierten Leitlinie im Jahr 2018 (46).

Es gibt keinen speziellen diagnostischen Test, der ein PCOS eindeutig identifizieren kann. Vielmehr basiert die Diagnose auf dem Vorhandensein drei bestimmter Faktoren, wie einer ovariellen Funktionsstörung, dem Hyperandrogenismus, entweder klinisch oder biochemisch und dem sonographischen Bild polyzystischer Ovarien. Die internationalen Leitlinien von 2018 empfehlen die Nutzung der Rotterdam-Kriterien, welche bei Erfüllung zwei der genannten drei Faktoren die Diagnose eines PCOS bei erwachsenen Frauen erlauben (46).

1.10.1 Ovarielle Funktionsstörung

Eine ovarielle Funktionsstörung kann sich durch Zyklusunregelmäßigkeiten bemerkbar machen und ist ein wichtiges Kriterium in der Diagnostik des PCOS. Auch regelmäßige Zyklen können mit einer Anovulation einhergehen und somit eine ovarielle Dysfunktion darstellen. Zur Bestätigung anovulatorischer Zyklen kann bei klinischem Verdacht eines PCOS der Serumprogesteron-Level bestimmt werden. Da in der Pubertät Zyklusunregelmäßigkeiten im Rahmen der hormonellen Umstellung auch bei gesunden Heranwachsenden vorkommen, ist umstritten ab welchem Alter unregelmäßige Zyklen auf ein PCOS hinweisen (25).

„Laut den internationalen Leitlinien von 2018 sind unregelmäßige Zyklen wie folgt definiert (25):

- in dem ersten Jahr nach der Menarche als normal zu werten
- > 1 bis < 3 Jahre nach der Menarche: < 21 oder > 41 Tage
- > 3 Jahre nach der Menarche bis zur Perimenopause: < 21 oder > 35 Tage oder < 8 Zyklen pro Jahr
- > 1 Jahr nach der Menarche > 90 Tage
- primäre Amenorrhö ab 15 Jahren oder > 3 Jahre nach der Thelarche (Entwicklung der weiblichen Brust)“(25)

1.10.2 Hyperandrogenismus

Hyperandrogenismus ist ein Hauptmerkmal in der Diagnose des PCOS und kann entweder klinisch oder biochemisch festgestellt werden. Bei der Mehrheit der Patientinnen liegt ein Hyperandrogenismus sowohl in klinischer als auch

biochemischer Form vor. Dabei stellt sich die klinische und biochemische Beurteilung eines Hyperandrogenismus aufgrund individueller Unterschiede, wie ethnischer Zugehörigkeit, Übergewicht und Alter, als herausfordernd dar (25).

1.10.2.1 Biochemischer Hyperandrogenismus

Die Feststellung eines biochemischen Hyperandrogenismus erschwert sich durch Kontroversen bezüglich geeigneter Testverfahren, welche Androgene bestimmt werden sollen und dessen festgelegten Normwerte. Zur Ermittlung eines Androgenüberschusses können Androstendion, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), sowie das freie und gesamte Testosteron bestimmt werden (25). Testosteron ist im Serum zu einem großen Teil an Transportproteine, wie dem hochaffinen Bindungspartner SHBG und Albumin, gebunden. Nur ein geringer Teil des Testosterons liegt frei und somit in biologisch aktiver Form vor (47). Laut den internationalen Leitlinien von 2018 ist die Ermittlung des freien Testosterons zum Nachweis eines biochemischen Hyperandrogenismus empfohlen. Mittels Bestimmung des Gesamttestosterons können nur bei 20-30% der Patientinnen mit PCOS erhöhte Androgen-Level festgestellt werden, wohingegen durch Erfassen des freien Testosterons bei 50-60% der Patientinnen ein biochemischer Hyperandrogenismus identifiziert werden kann (25).

Zur Quantifizierung des freien und bioverfügbaren Testosterons kann die Schätzformel nach Vermeulen *et al.* verwendet werden (47). Laut den internationalen Leitlinien von 2018 sollten zur Erfassung eines biochemischen Hyperandrogenismus das errechnete freie Testosteron der freie Androgenindex (gesamtes Testosteron/SHBG x 100) sowie das errechnete bioverfügbare Testosteron bestimmt werden (25).

Androstendion und DHEAS haben eine begrenzte Rolle in der Diagnostik des PCOS, sind jedoch zum Ausschluss alternativer Ursachen eines Hyperandrogenismus nützlich. DHEAS wird hauptsächlich in den Nebennieren gebildet, somit können leicht erhöhte Werte bei einem PCOS vorhanden sein und signifikant erhöhte Werte auf einen Androgen-sezernierenden Nebennierentumor hinweisen. Erhöhte Androstendionspiegel können auf den nicht-klassischen 21-Hydroxylase-Mangel hinweisen. Da die Testosteronsekretion während des weiblichen Zyklus variiert, sollte die Bestimmung der Androgenspiegel in der frühen Follikelphase, bei bevorzugt morgendlicher Blutabnahme, erfolgen (25).

1.10.2.2 Klinischer Hyperandrogenismus

Selten kommt es durch stark erhöhte Androgen-Level zum klinischen Erscheinungsbild einer Virilisierung, also einer ausgeprägten Vermännlichung der Körper- und Geschlechtsmerkmale. Klinische Beispiele einer Virilisierung sind ein ausgeprägter Hirsutismus, Haarausfall mit beginnender Glatzenbildung oder eine Klitorishypertrophie. Klinische Manifestationen mild bis moderat erhöhter Androgen-Level sind häufiger und zeigen sich als Hirsutismus, Akne und androgenetischer Alopezie. Das bewährteste Zeichen zur klinischen Quantifizierung eines mit dem PCOS in Verbindung stehenden Hyperandrogenismus, ist der Hirsutismus (25). Mittels modifizierten Ferriman-Gallwey-Score (mFG) kann das Terminalhaar-Wachstum des Gesichtes und Körpers beurteilt werden. Jenes Scoring-System basiert auf der ursprünglichen Methode von Ferriman und Gallwey aus dem Jahr 1961 und wird zur Beurteilung des Hirsutismus genutzt (48). Mit dem mFG-Score wird das Ausmaß der Behaarung an neun anatomischen Lokalisationen (Oberlippe, Kinn, Brust, Arme, Oberbauch, Unterbauch, Oberschenkel, oberer und unterer Rücken) beurteilt. Jedes Areal wird mit einer Punktezahl von null (keine Terminalhaare) bis vier (klinisch einem behaarten Mann ähnelnd) versehen und dessen Summe berechnet. Terminalhaare differenzieren sich von Vellushaaren hauptsächlich durch ihre Haarlänge (Terminalhaar > 0,5cm) und ihre dunkle Pigmentierung (48). Laut den internationalen PCOS-Leitlinien deutet ein mFG-Score ab vier bis sechs auf einen Hirsutismus hin (25). Allerdings sollte aufgrund wesentlicher Unterschiede des Behaarungsmusters zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen, eine individuelle Beurteilung und Anpassung des mFG-Anhaltewertes, je nach Population erfolgen (28).

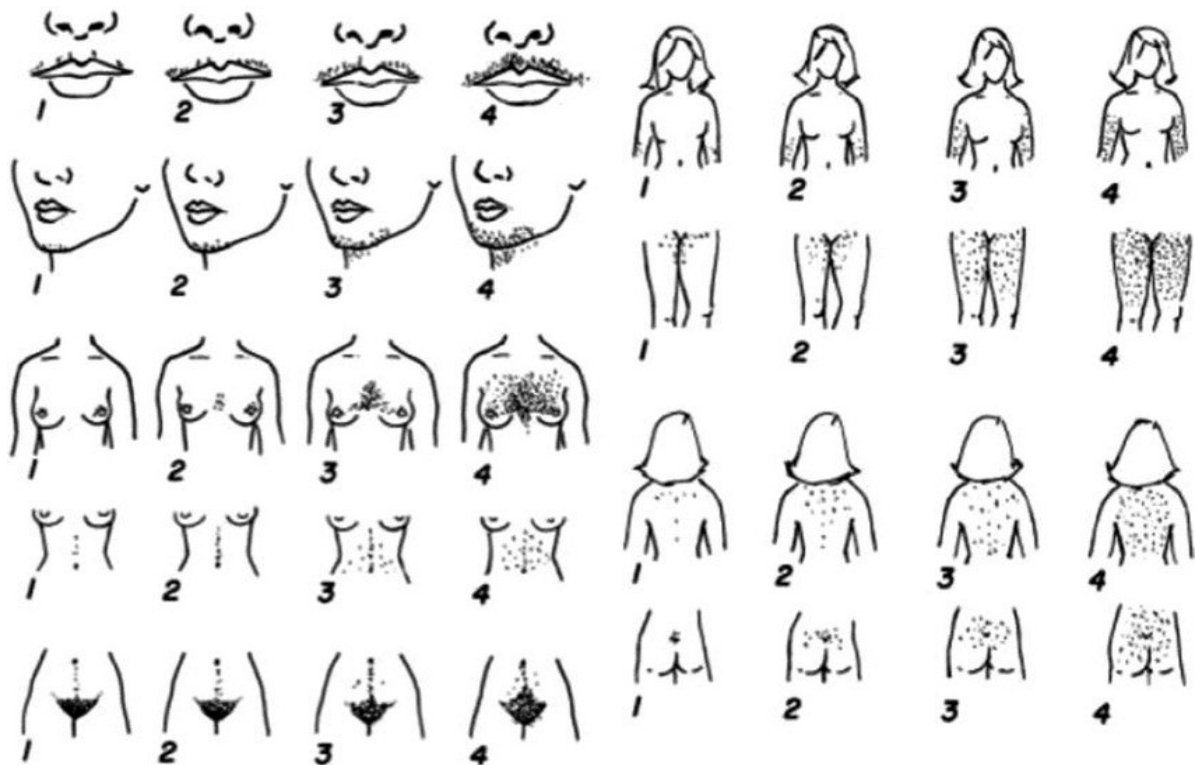


Abbildung 2 modifizierter Ferriman-Gallwey-Score (49,50), Ricardo Azziz, CC BY 4.0, (https://www.researchgate.net/figure/The-modified-ferriman-gallwey-F-G-hirsutism-grading-system-is-shown-in-Each-of-the-nine_fig1_356388178)

Obwohl Akne mit erhöhten Androgen-Leveln assoziiert ist, ist die Prognosequalität einer alleinigen Akne für ein PCOS strittig. Unter anderem fehlt eine allgemein akzeptierte Beurteilungsmethode, weshalb Akne als alleiniger klinischer Parameter in der Diagnose des PCOS eine untergeordnete Rolle spielt (25).

Klinisch manifestiert sich eine androgenetische Alopezie bei Frauen durch diffuse Ausdünnung der Haare im Bereich des Mittelscheitels (51). Obwohl Sexualhormone eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Alopezie spielen, weist in etwa nur ein Drittel der Patientinnen mit androgenetischer Alopezie einen Hyperandrogenismus auf (51). Neben erhöhten Androgen-Leveln können viele weitere Faktoren zur Entwicklung einer Alopezie beitragen, somit bleibt die Aussagekraft einer alleinigen Alopezie zur Diagnose eines PCOS unklar (25).

1.10.3 Polyzystische Ovarien in der Sonographie

Mit Veröffentlichung der Rotterdam-Kriterien im Jahr 2003 wurde das sonographische Bild polyzystischer Ovarien Teil der Diagnosekriterien des PCOS

(25). Durch die sonographische Untersuchung der Ovarien konnten deren Volumen als auch die Follikelzahl erfasst werden (52). Polyzystische Ovarien liegen laut den Rotterdam-Kriterien bei einer Follikelzahl pro Ovar (FNPO) von ≥ 12 mit einem Follikelmaß von 2 bis 9mm und/oder einem erhöhtem Ovarvolumen (OV) von über 10 ml vor (8).

Durch Fortschritte in der Ultraschall-Technologie gelingt es heutzutage mehr Follikel darzustellen, weswegen damals gefasste Grenzwerte der Follikelzahl angepasst werden mussten.(46) Dementsprechend veröffentlichte die AE-PCOS-Society 2014 adaptierte Empfehlungen mit einer FNPO ≥ 25 als unteren Grenzwert für das Vorliegen polyzystischer Ovarien. Voraussetzung dafür ist die Verwendung höher auflösender Sonographiegeräte mit einer Ultraschallwandler-Frequenz von ≥ 8 MHz. Wenn diese Technologie nicht verfügbar ist, soll bevorzugt das Ovarvolumen (OV ≥ 10 ml) zur Diagnostik polyzystischer Ovarien verwendet werden (52).

Im Rahmen der internationalen PCOS-Leitlinien erfolgte ein systematisches Review von 11 Studien über die sonographischen Diagnosekriterien polyzystischer Ovarien, mit dem Resultat, dass bei einer FNPO ≥ 20 an zumindest einem Ovar, die bestmögliche Sensitivität und Spezifität zur Diagnosestellung erzielt wird. Bevorzugt sollte die Ultraschalluntersuchung transvaginal durchgeführt werden. Der Grenzwert des Ovarvolumen bleibt laut den Leitlinien bei ≥ 10 ml. Aufgrund der hohen Inzidenz multifollikulärer Ovarien bei Jugendlichen sollen jene Kriterien frühestens 8 Jahren nach der Menarche Anwendung finden (25).

1.10.4 Anti-Müller Hormon

Die Bestimmung von Anti-Müller Hormon (AMH) wird, aufgrund Korrelationen zwischen dem AMH-Spiegel im Serum und der sonographischen Follikelzahl, als alternativer Marker in der Diagnose des PCOS erwogen (53). AMH ist ein Glykoprotein, der *transforming growth factor- β* (TGF- β) Familie (54). AMH spielt unter anderem eine wichtige Rolle in der Geschlechtsdifferenzierung und bewirkt in der Embryogenese männlicher Föten eine Rückbildung der sogenannten Müller-Gänge. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird AMH aus den Granulosazellen preantraler und antraler Follikel ausgeschüttet (25). AMH ist an der Follikelreifung beteiligt, hemmt die Rekrutierung Primordialfollikel und ist ein Biomarker der ovariellen Eizellreserve (53). Der Serumspiegel von AMH ist bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne Fortpflanzungsstörungen signifikant höher (55).

Heterogenität in der vorhandenen Literatur bedingt das Fehlen konkreter Grenzwerte von AMH zur Diagnose eines PCOS. Unter Berücksichtigung der Limitationen ist AMH derzeit noch nicht als diagnostischer Marker, alternativ zur sonographischen Untersuchung empfohlen (25). AMH könnte in der Zukunft jedoch einen höheren Stellenwert in der Diagnose des PCOS erlangen.

1.11 Differentialdiagnosen

Neben dem PCOS existieren weitere Erkrankungen, die mit Symptomen wie Zyklusunregelmäßigkeiten oder erhöhten Androgenspiegeln einhergehen können. Vor Diagnosestellung eines PCOS sollten daher nachfolgende Erkrankungen ausgeschlossen werden (10):

- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Hyperprolaktinämie
- Adrenogenitales Syndrom
- Cushing Syndrom
- Androgenproduzierende Tumoren
- Idiopathischer Hirsutismus

2 Material und Methoden

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die derzeit empfohlene Therapie des Polyzystischen Ovar Syndroms zu schaffen und therapeutische Ansätze, die in der Zukunft einen höheren Stellenwert erlangen könnten, aufzuzeigen. Dabei wird insbesondere auf die 2018 erschienen evidenzbasierten Leitlinien Bezug genommen. Die Therapie des PCOS richtet sich nach den bestehenden Symptomen, sowie dem Vorliegen eines Kinderwunsches. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele, wird der Ergebnisteil in mehrere Unterkapitel gegliedert, wobei zum einen die Therapie bei Frauen ohne Kinderwunsch und zum anderen die Therapie der Infertilität beleuchtet wird.

Die Grundlage dieser Diplomarbeit ist eine umfangreiche Literaturrecherche von deutsch- und englischsprachigen Arbeiten. Als Quellen wurden neben den aktuellen Leitlinien, Arbeiten der Datenbanken „PubMed“, „Google Scholar“ und der „Cochrane-Library“ herangezogen. Für die Literaturrecherche wurden folgende Suchbegriffe in englischer als auch deutscher Sprache verwendet: „polycystic ovary syndrome“, „definition“, „epidemiology“, „pathogenesis“, „clinical symptoms“, „hirsutism“, „diagnostic“, „pharmacological treatment of pcos“, „lifestyle interventions“, „bariatric surgery“, „combined oral contraceptive pills“, „Metformin“, „anti-androgen pharmacological agents“, „treatment of infertility“, „ovulation induction agents“, „Letrozole“, „Clomiphene citrate“, „Clomiphene citrate combined with Metformin“, „Gonadotrophins“, „laproscopic ovarian surgery“, „in-vitro fertilisation“, „in-vitro maturation“, „Inositol“, „Glucagon-like peptide 1 receptor agonist“, „microbioma“, „Polyzystisches Ovar Syndrom“, „Therapie des polyzystischen Ovar Syndroms“.

3 Ergebnisse

3.1 Therapie des PCOS im Allgemeinen

Derzeit gibt es keine kausale Therapie des PCOS. Das PCOS ist ein heterogenes Krankheitsbild und die Therapie muss demnach individuell auf die Symptome und Wünsche der Patientin abgestimmt werden (56). Dabei werden abhängig vom Vorliegen eines Kinderwunsches unterschiedliche Therapiekonzepte verfolgt. Eine im Herbst 2018 erschienene internationale Leitlinie veröffentlichte Neuerungen in der Diagnostik und Therapie des PCOS. In der Leitlinie wird unter anderem ein stärkerer Fokus auf metabolische und psychische Auswirkungen des Syndroms gelegt und erstmals der Aromatasehemmer, Letrozol als „first-line“-Therapie in der Kinderwunschbehandlung des PCOS empfohlen (25). Um vorab einen Überblick über die derzeit empfohlene Therapie des PCOS zu verschaffen, wird diese im Folgenden zusammengefasst und in der Tabelle 2 veranschaulicht.

Wie auch in den internationalen Leitlinien empfohlen, sind Lebensstil-Interventionen in der Therapie des PCOS von großer Bedeutung und einer pharmakologischen Behandlung prinzipiell vorzuziehen (25). Veränderungen des Lebensstils, wie eine Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität, zeigen dabei einen positiven Effekt auf Übergewicht und Insulinresistenz sowie in geringem Maße auf Hirsutismus und Hyperandrogenämie (56).

Bei fehlendem Kinderwunsch richtet sich die Therapie des PCOS nach den vorhandenen Symptomen, wobei kombinierte orale Kontrazeptiva, Metformin beziehungsweise die Kombination dieser beiden Wirkstoffe eine zentrale Rolle spielen. Zur Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten und klinischen Manifestationen eines Androgenüberschusses sind hormonelle Kontrazeptiva Therapie der ersten Wahl (25). Metformin hingegen zeigt positive Effekte bei Übergewicht, einer Insulinresistenz oder Glucosetoleranzstörung und kann den Fettstoffwechsel verbessern. In der Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten und des Hyperandrogenismus ist Metformin, kombinierten oralen Kontrazeptiva jedoch unterlegen. Auch eine Kombination von Metformin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva ist möglich und kann vor allem bei übergewichtigen oder adipösen Patientinnen vorteilhaft sein (46). Bei therapieresistentem Hirsutismus oder einer androgenetischen Alopezie können ergänzend zu einer Therapie mit hormonellen

Kontrazeptiva Antiandrogene verwendet werden. Auch bei Kontraindikationen gegenüber kombinierten oralen Kontrazeptiva stellen Antiandrogene eine Therapiealternative in der Hirsutismus-Behandlung dar. Dabei sollte das individuelle Nebenwirkungsprofil der Therapeutika in die Therapieentscheidung einfließen (25). In der Kinderwunschbehandlung ist bei anovulatorischen Frauen mit PCOS der Aromatasehemmer Letrozol Therapie der ersten Wahl. Dabei ist bei Frauen mit PCO Syndrom unter Letrozol, im Vergleich zum früheren „first-line“-Therapeutikum Clomifen-Citrat, eine signifikant höhere Rate an Ovulationen und Lebendgeburten zu erwarten (25). Trotz allem hat Clomifen-Citrat noch einen hohen Stellenwert in der Infertilitätsbehandlung und kann alleine oder in Kombination mit Metformin verwendet werden (56). Bei Erfolglosigkeit jener Therapeutika können Gonadotropine oder eine laparoskopische Ovarialstichelung eine Behandlungsalternative darstellen. Als „third-line“-Therapie kann eine künstliche Befruchtung, im Sinne einer in-vitro Fertilisation (IVF) durchgeführt werden (25).

Therapie	Hirsutismus Akne Alopezie	Oligo-/ Amenorrhö	Infertilität	Insulin- resistenz	Über- gewicht	Kommentar zur Therapie
Lebensstil- interventionen	+	+	+	++	++	gute Resultate, wenn erfolgreich, häufig schwer umsetzbar
Bariatrische Chirurgie	(+)	(+)	(+)	++	++	möglicher Therapieansatz bei morbider Adipositas
Hormonelle Kontrazeptiva	++	++	-	-	-	bei klinischem Hyperandrogenismus gezielt einsetzbar, Nebenwirkungen (NW) beachten
Metformin	-	+	+	++	(+)	gut mit anderen Behandlungen kombinierbar, auch in der Infertilitätsbehandlung
Antiandrogene	++	(+)	-	-	-	Effektiv gegen klinischem Hyperandrogenismus, häufige und ausgeprägte NW
Letrozol	-	++	++	-	-	Mittel der ersten Wahl zur Ovulationsinduktion
Clomifen-Citrat	-	+	+	-	-	hohe Quote an Therapieresistenz
Gonadotropine	-	++	++	-	-	gute Erfolge, jedoch hohe Rate an Mehrlingsschwangerschaften und hohe Kosten
Laparoskopische Ovarialstichelung	-	+	+	-	-	invasives Verfahren, selten im Einsatz bei Scheitern anderer Therapieoptionen
In-vitro Fertilisation	-	-	+	-	-	Therapiealternative bei Erfolglosigkeit anderer Therapeutika

Tabelle 2 Therapieoptionen bei PCOS je nach Symptomen modifiziert nach (56)

++ sehr effizient, + effizient, (+) mäßig effizient, – nicht effizient

3.1.1 Lebensstil-Interventionen

Lebensstil-Interventionen, im Sinne einer Ernährungsumstellung und regelmäßiger körperlicher Betätigung, werden in den internationalen Leitlinien als „first-line“-Therapie des PCOS empfohlen. Als Therapieziele werden dabei eine Gewichtsreduktion beziehungsweise der Erhalt eines gesunden Körpergewichts, die Prävention metabolischer und reproduktiver Komorbiditäten und eine Verbesserung der Lebensqualität festgelegt (25).

Das PCOS ist mit Übergewicht und Adipositas assoziiert (35). Bei der Mehrzahl der Frauen mit PCOS besteht außerdem eine Insulinresistenz und eine daraus resultierende Hyperinsulinämie. Insulin wirkt wiederum stimulierend auf die ovarielle

Androgenproduktion und reduziert die SHBG-Synthese der Leber, was einen Androgenüberschuss bedingt. Übergewicht kann die zugrunde liegenden hormonellen Störungen (erhöhte Androgen- und Insulinspiegel) und die dadurch verursachten klinischen Symptome verstärken (57).

Ein 2011 veröffentlichter systematischer Review (58) über sechs randomisiert-kontrollierte Studien verglich Lebensstil-Interventionen mit minimaler oder keiner Behandlung des PCOS hinsichtlich reproduktiver, metabolischer und anthropometrischer Zielgrößen, sowie Effekten auf die Lebensqualität. Dabei zeigten sich Lebensstil-Interventionen vorteilhaft in der Reduktion des Testosteronspiegels, des Hirsutismus, des Körpergewichtes, der *Waist-Hip-Ratio* und des Nüchterninsulins (58). Ähnliche Resultate zeigte eine 2019 veröffentlichte Cochrane-Analyse von Lim *et al.* (57), wobei Lebensstil-Interventionen zu einer Verbesserung des freien Androgen-Index, des Gewichtes und des BMI bei Frauen mit PCOS führten. Dabei konnte nicht sicher festgestellt werden, ob Modifikationen des Lebensstils einen positiven Effekt auf eine Glucosetoleranzstörung haben. Keine der analysierten Studien untersuchte den Effekt von Lebensstil-Interventionen auf reproduktive Zielgrößen, wie der Rate an Lebendgeburten oder der Menstruationsregulation (57). Eine 2019 erschienene randomisiert-kontrollierte Studie von Oberg *et al.* (59) fokussierte sich hingegen auf die Auswirkungen von Lebensstil-Interventionen auf die reproduktive Funktion von übergewichtigen Frauen mit PCOS. Nach einer viermonatigen Interventionsphase zeigte sich eine signifikante Gewichtsreduktion und eine Verbesserung der Zyklusunregelmäßigkeiten. Dabei konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Ovulationsraten festgestellt werden (59).

Laut den internationalen Leitlinien sind Veränderungen des Lebensstils, hinsichtlich einer gesunden Ernährung und regelmäßiger körperlicher Betätigung bei allen Frauen mit PCOS empfohlen. Bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen soll durch diese Interventionen eine Reduktion des Körpergewichtes, der stammbetonten Adipositas und der Insulinresistenz erzielt werden. Unabhängig ob eine Gewichtsreduktion angestrebt wird, erbringt ein bewusster Lebensstil gesundheitliche Vorteile und ist deshalb auch bei schlanken Frauen mit PCOS empfohlen (25).

Hinsichtlich einer gesunden Ernährung, sollten kurzkettinge Kohlenhydrate gemieden und auf eine ausgewogene Diät gesetzt werden. Dabei sind keine

speziellen Diäten, wie beispielsweise eine Keto- oder fettarme Diät, empfohlen (56). Wird das Ziel einer Gewichtsreduktion verfolgt, sollte ein Energiedefizit von ungefähr 30 Prozent angestrebt werden. In der Praxis bedeutet das, abhängig vom individuellen Energiebedarf, meist eine Reduktion auf 1200 bis 1500 Kilokalorien täglich. Bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen kann eine fünf- bis zehnpromtente Gewichtsreduktion innerhalb von sechs Monaten bereits signifikante klinische Verbesserungen erzielen (25).

Bei erwachsenen PCOS-Patientinnen ist eine wöchentliche körperliche Bewegung von 150 Minuten mit moderater Intensität oder 75 Minuten mit hoher Intensität empfohlen. Besteht das Ziel einer Gewichtsreduktion soll der Trainingsumfang verdoppelt werden (25).

3.1.2 Bariatrische Chirurgie

Wird durch konservative Verfahren keine nachhaltige Gewichtsreduktion erzielt, kann eine bariatrische Operation in individuellen Fällen eine Therapiealternative für stark adipöse PCOS-Patientinnen darstellen (3). Eine 2017 erschienene Metaanalyse (60) zeigte, dass bariatrische Eingriffe bei stark adipösen Patientinnen zu einer Reduktion der Testosteron- und SHBG-Spiegel führten. Bei PCOS-Patientinnen mit Hirsutismus und/oder Zyklusstörungen vor Intervention, konnte in 53 Prozent ein Rückgang des Hirsutismus und in 96 Prozent eine Verbesserung der Zyklusstörungen verzeichnet werden (60). Im Hinblick darauf, dass Adipositas und die damit assoziierten Folgeerkrankungen mit einem erhöhten Risiko von Schwangerschaftskomplikationen einhergehen, können bariatrische Eingriffe mit nachfolgender Gewichtsreduktion dieses Risiko reduzieren. Die Indikationen für adipositaschirurgische Eingriffe sind bei Frauen mit PCOS gleich jenen der Allgemeinbevölkerung. Adipositaschirurgische Eingriffe können ab einem BMI > 40kg/m², bei fehlenden Kontraindikationen und nach Erschöpfung konservativer Therapiemaßnahmen angeboten werden. Bestehen eine oder mehrere Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen, wie beispielsweise Typ-2-Diabetes, Hypertonie oder Herzinsuffizienz, kann eine bariatrische Operation bereits ab einem BMI von > 35kg/m² angeboten werden (61).

3.2 Pharmakologische Therapie bei fehlendem Kinderwunsch

3.2.1 Kombinierte orale Kontrazeptiva

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KoK) werden in der Therapie von Zyklusunregelmäßigkeiten, sowie bei klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus bei Frauen mit PCOS verwendet (25). KoK bestehen aus einer Östrogen- und Gestagen-Komponente (62). Es gibt verschiedene Kombinationen dieser Wirkstoffe, mit Unterschieden in ihren pharmakologischen und klinischen Eigenschaften (25). Dabei werden synthetische Östrogene, wie Ethinylestradiol von natürlichen Östrogenen, wie Estradiol oder Estradiolvalerat unterschieden (62).

In der klinischen Praxis werden synthetische Gestagene verwendet, welche sich strukturell zum Großteil von natürlichen Steroidhormonen wie Progesteron oder Testosteron ableiten. Das Gestagen Drospirenon ist ein Abkömmling von Spironolacton. Aufgrund unterschiedlicher Bindungseigenschaften der einzelnen Gestagene an den Steroidhormonrezeptoren, ergeben sich unterschiedliche Partialwirkungen der Substanzen. Dabei können Gestagene je nach ihrer chemischen Struktur und Ähnlichkeit zu dem jeweiligen natürlichen Steroid als schwache Androgene, Antiandrogene, Glukokortikosteroide oder Anti-Mineralokortikoide wirken. Zu den Gestagenen mit antiandrogener Wirkung zählen Chlormadinon-Acetat, Cyproteron-Acetat, Dienogest und Drospirenon. Die antiandrogene Wirkung dieser Substanzen ergibt sich durch eine kompetitive Hemmung des Androgenrezeptors, wodurch sie eine dosisabhängige Wirkung besitzen. Cyproteron-Acetat besitzt dabei die stärkste antiandrogene Wirkung der Gestagene (63).

Neben ihrer kontrazeptiven Wirkung sind KoK in der Behandlung klinischer Manifestationen eines Hyperandrogenismus in Verwendung. Dabei führen Östrogene zu einer Erhöhung der Synthese von SHBG in der Leber. Folglich reduziert sich der Anteil des freien Testosterons und es kann weniger Testosteron am Androgenrezeptor binden. Ethinylestradiol zeigt dabei einen stärkeren antiandrogenen Effekt als natürliche Östrogene (62).

Neben des kompetitiven Antagonismus am Androgenrezeptor, können Gestagene auch eine verminderte Androgenproduktion bewirken. Durch einen negativen Feedbackmechanismus kommt es dabei zur Reduktion der hypophysären LH-

Sekretion und folglich zu einer verminderten Androgensynthese der Ovarien. Einige Gestagene können die Aktivität des Enzyms 5-alpha-Reduktase, welches Testosteron in das potentere Dihydrotestosteron umwandelt, herabsetzen, wodurch sich eine Reduktion der Androgenwirkung ergibt (62).

Basierend auf jahrelanger klinischer Erfahrung und pathophysiologischer Überlegungen sind kombinierte hormonelle Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente eine mögliche Therapieoption des Hirsutismus. Da die antiandrogene Therapie nur das Wachstum neuer Terminalhaare verhindert und nicht zu einem beschleunigten Haarausfall führt, kann eine Reduktion des Hirsutismus meist erst nach sechs bis neun Monaten beobachtet werden. Hingegen kann durch diese Therapie häufig eine sehr schnelle Besserung der Akne und Seborrhoe verzeichnet werden (64).

Nur wenige Studien vergleichen die unterschiedlichen Antiandrogene in kombinierten oralen Kontrazeptiva, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Therapie des Hirsutismus. 2015 erschien eine Cochrane-Analyse (65) aus 157 Studien mit dem Ziel einen Vergleich der unterschiedlichen Behandlungen des Hirsutismus zu schaffen. Die Mehrzahl der Studien wies dabei ein hohes Risiko eines Bias auf, welcher größtenteils auf einer fehlenden Verblindung beruhte. Dabei konnte festgestellt werden, dass Desogestrel und Cyproteron-Acetat in KoK zwar zu einer Reduktion des Hirsutismus führten, jedoch war ein Vergleich der verschiedenen Antiandrogene aufgrund der Heterogenität der Studien nicht möglich (65). Eine doppelblinde, randomisierte Studie mit 171 PCOS-Patientinnen von Bhattacharya *et al.* (66) zeigte, dass KoK mit dem Gestagen Cyproteron-Acetat, im Vergleich zu Desogestrel und Drospirenon, nach 12 Monaten zu einer signifikanten Reduktion des mFG-Score führten (66).

Laut den internationalen Leitlinien des PCOS sind KoK in der Behandlung von Androgenisierungserscheinungen und/oder Zyklusunregelmäßigkeiten bei erwachsenen Frauen mit PCO Syndrom Therapie der ersten Wahl. Auch bei Jugendlichen mit einer zweifelsfreien Diagnose eines PCOS kann eine Therapie mit KoK bei jenen Symptomen in Betracht gezogen werden. Dabei sind keine speziellen Kombinationen der Östrogene und Gestagene empfohlen (25). Bei ähnlicher Wirksamkeit der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Behandlung des Hirsutismus, liegt die Entscheidung, unter Berücksichtigung des jeweiligen Nebenwirkungsprofils beim behandelnden Arzt (46).

In der Entscheidung über eine Therapie mit KoK sollte dabei das mit hormonellen Kontrazeptiva assoziierte Risiko für venöse Thromboembolien beachtet werden. Obwohl das Risiko für eine venöse Thromboembolie bei Frauen im gebärfähigen Alter mit einer Inzidenz von 5 Fällen/10.000 pro Jahr insgesamt niedrig ist, können hormonelle Kontrazeptiva, je nach Konzentration des Östrogens und Art des Gestagens, das Risiko verdoppeln bis vervierfachen (64). Wie auch von der *World Health Organization* (WHO) empfohlen soll die Kombination von 35 µg Östrogen mit Cyproteron-Acetat aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht mehr als Therapie der ersten Wahl beim PCOS Verwendung finden (25). Diese Wirkstoffkombination stellt jedoch eine Therapiealternative bei persistierender Akne oder Hirsutismus dar (46).

3.2.2 Metformin

Metformin ist ein geläufiger Wirkstoff in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und seit Jahrzehnten auch in der Therapie des PCOS in Verwendung (25). 75 Prozent der schlanken und 95 Prozent der übergewichtigen Frauen mit PCOS weisen eine Insulinresistenz auf (37). Die mit dem Syndrom assoziierte Insulinresistenz erklärt den Einsatz von Metformin in der Therapie des PCO Syndrom. Dabei wirkt sich Metformin vor allem kombiniert mit Lebensstil-Interventionen positiv auf Übergewicht, hormonelle und metabolische Störungen aus (25).

Metformin gehört zur Substanzklasse der Biguanide und ist als orales Antidiabetikum medikamentöse Therapie der ersten Wahl eines Typ-2-Diabetes (67). Metformin hat blutzuckersenkende Eigenschaften, wobei der genaue Mechanismus dahinter nach wie vor nicht vollständig geklärt ist. Zum einen führt Metformin zu einer Reduktion der hepatischen Gluconeogenese. Auf molekularer Ebene betrachtet, hemmt Metformin die Aktivität der Mitochondrien der Leber, wodurch das energieliefernde Adenosintriphosphat (ATP) vermindert produziert wird. Ein Missverhältnis der zellulären Energiereserven führt zur Aktivierung des Enzyms Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK). Das Enzym AMPK bewirkt eine katabole Stoffwechsellage und schützt die Zellen dadurch vor einem ATP-Mangel (Energiemangel). Dabei werden energiekonsumierende Prozesse, wie die Produktion von Glucose und Lipiden gehemmt. Außerdem bewirkt Metformin eine verminderte intestinale Glucoseresorption, erhöht die Ausschüttung

des Inkretins *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) und beeinflusst das Darmmikrobiom (68).

Aufgrund der blutzuckersenkenden Wirkung ist Metformin in der Prävention und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und beim Gestationsdiabetes im Einsatz. Dabei reduziert Metformin mikrovaskuläre, sowie kardiovaskuläre Komorbiditäten des Typ-2-Diabetes. Außerdem weist Metformin einen unterstützenden Effekt beim Abnehmen auf und kann einer Gewichtszunahme vorbeugen (25). In der Therapie des PCOS zeigt Metformin positive Effekte bezüglich des Körpergewichts, der *Waist-Hip-Ratio* sowie des Testosteron- und Triglyceridspiegels. Dabei besteht bei PCOS-Patientinnen mit erhöhtem BMI und/oder einer Glucosetoleranzstörung, eine höhere Evidenz hinsichtlich der positiven metabolischen Effekte einer Metformin-Therapie (25).

Eine 2015 erschienene Metaanalyse von Naderpoor *et al.* (69) aus 12 randomisiert-kontrollierten Studien mit insgesamt 608 PCOS-Patientinnen verglich die Metformintherapie, mit einer Placebogruppe, jeweils in Kombination mit Lebensstil-Modifikationen, hinsichtlich anthropometrischer, metabolischer, reproduktiver und psychologischer Zielgrößen. Dabei zeigte sich unter einer sechsmonatigen Therapie mit Metformin in Kombination mit Lebensstil-Modifikationen eine signifikante Reduktion des BMI und des subkutanen Fettgewebes, sowie eine Verbesserung der Zyklusstörungen (69).

Unter der Therapie mit Metformin kommt es häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, abdominellen Schmerzen oder Durchfall. Zur Verhinderung von Therapieabbrüchen seitens der Patientinnen sollen die Nebenwirkungen vor Therapiebeginn besprochen und erklärt werden (56). Eine einschleichende Dosierung von 500mg Metformin täglich und eine langsame Erhöhung dieser kann gastrointestinale Nebenwirkungen mildern. Dabei kann die Dosierung auf bis zu 2000mg täglich erhöht werden. Der antihyperglykämische Effekt von Metformin ist dosisabhängig, somit muss eine Balance zwischen effektiver Blutzuckersenkung und tolerierbaren Nebenwirkungen gefunden werden (67).

Laut den internationalen PCOS-Leitlinien kann Metformin, ergänzend zu entsprechenden Lebensstil-Interventionen, in der Therapie des PCOS Verwendung finden. Dabei sind positive Effekte auf das Körpergewicht, sowie auf hormonelle und metabolische Störungen zu erwarten. Bei PCOS-Patientinnen mit einem BMI >

25kg/m² kann Metformin mit dem Therapieziel einer Gewichtsreduktion und der Behandlung metabolischer Komorbiditäten empfohlen werden. Metformin kann auch ergänzend zur Behandlung metabolischer Störungen bei einer vorbestehenden Therapie mit KoK eingesetzt werden (25).

3.2.3 Metformin und kombinierte orale Kontrazeptiva im Vergleich

Kombinierte orale Kontrazeptiva sind in der Therapie des PCOS bei Frauen ohne Kinderwunsch weit verbreitet. Hingegen wird Metformin erst in letzter Zeit häufig als alternative Therapie zu hormonellen Kontrazeptiva eingesetzt. Dabei wird von einem positiven Effekt auf die mit dem PCO Syndrom einhergehenden metabolischen Komorbiditäten ausgegangen (70).

Eine 2020 erschienene Metaanalyse (70) verglich Metformin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in der Langzeitbehandlung von Frauen mit PCOS. Insgesamt wurden 44 randomisiert-kontrollierte Studien von 2253 Frauen mit PCOS, in die Metaanalyse inkludiert. Dabei wurden diese entweder mit Metformin, KoK oder einer Kombination dieser beiden Substanzen therapiert. Als primäre Endpunkte wurden die Reduktion des Hirsutismus und das Auftreten von Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Beschwerden definiert. Die Analyse erfolgte an BMI-adaptierten Subgruppen (70). Bei PCOS-Patientinnen mit einem BMI zwischen 25 kg/m² bis 30 kg/m² zeigte sich Metformin in der Therapie des Hirsutismus weniger effektiv als eine Therapie mit KoK. In den Subgruppen <25 kg/m² und >30 kg/m² konnte kein wesentlicher Unterschied jener Wirkstoffe in der Reduktion des Hirsutismus festgestellt werden (70). Die Kombination von Metformin und KoK war hinsichtlich der Behandlung eines Hirsutismus einer alleinigen Therapie mit Metformin oder KoK überlegen. Zu beachten ist, dass die Evidenz der untersuchten Studien aufgrund verschiedener Limitationen, wie einem erhöhten Risiko eines Bias oder Inkonsistenz, niedrig ist (70).

3.2.4 Antiandrogene

Zu den häufigsten klinischen Symptomen eines Androgenüberschusses beim PCOS zählen Hirsutismus, Akne und die androgenetische Alopezie. Antiandrogen wirkende Substanzen können daher in der Behandlung jener Beschwerden Verwendung finden. Dabei wird zwischen Gestagenen mit antiandrogenem

Wirkspektrum und den Antiandrogenen Flutamid, Finasterid und Spironolacton in der Therapie des PCOS unterschieden (25). Auf orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente wird in diesem Kapitel nicht mehr Bezug genommen (siehe Kapitel 3.2.1).

Flutamid gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiandrogene und hemmt die Androgenaufnahme sowie die Bindung von Androgenen an ihren Rezeptoren. Flutamid ist ein bekannter Wirkstoff in der Behandlung des Prostatakarzinoms und kann in der Therapie des PCOS eine Verbesserung des Hirsutismus erzielen. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils besitzt Flutamid ein teratogenes Potential und geht mit einem erhöhten Risiko einer Hepatotoxizität einher (71).

Finasterid hingegen zählt zur Gruppe der 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, welche die Synthese von Dihydrotestosteron hemmen. Typischerweise wird Finasterid in der Therapie des Prostatakarzinoms oder bei androgenetische Alopezie eingesetzt. Finasterid zeigt im Vergleich zu Flutamid eine schwächere Wirkung in der Therapie des Hirsutismus, weist jedoch ein geringeres Nebenwirkungsprofil auf. Gleich wie Flutamid besitzt auch Finasterid eine teratogene Wirkung und kann bei männlichen Föten Störungen der sexuellen Differenzierung hervorrufen (71).

Spironolacton zählt zur Gruppe der kaliumsparenden Diuretika und wirkt als Antagonist an Mineralokortikoid- und Androgenrezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Spironolacton umfassen Müdigkeit, Hypotension, Schwindel und Hyperkaliämie. Auch Spironolacton muss, aufgrund des teratogenen Potenzials, in Kombination einer effektiven Empfängnisverhütung verabreicht werden (71).

Laut einer 2016 veröffentlichten Cochrane-Analyse von van Zuuren *et al.*(65) sind 500mg Flutamid, auf zwei Tagesdosen aufgeteilt und 100mg Spironolacton, einmal täglich effektive Therapeutika des Hirsutismus. Die Therapie mit 5mg Finasterid, einmal täglich zeigte widersprüchliche Resultate in den unterschiedlichen Gegenüberstellungen mit anderen Therapien (65).

Laut den internationalen Leitlinien können bei Kontraindikationen für kombinierte orale Kontrazeptiva, Antiandrogene eine Alternative in der Therapie des Hirsutismus und der androgenetischen Alopezie darstellen. Dabei muss aufgrund des teratogenen Potenzials dieser Wirkstoffe eine effektive Kontrazeption gegeben sein. Kommt es nach einer sechsmonatigen Therapie mit KoK und kosmetischen Behandlungen zu keiner zufriedenstellenden Symptomkontrolle können

Antiandrogene auch ergänzend zu KoK in der Therapie des Hirsutismus verwendet werden. Außerdem können Antiandrogene in Kombination mit KoK in der Therapie der androgenetischen Alopezie eingesetzt werden (25).

3.3 Therapie der Infertilität

3.3.1 Letrozol

Bei PCOS-Patientinnen mit einer anovulatorischen Infertilität ist der Aromatasehemmer Letrozol Therapie der ersten Wahl zur Ovulationsinduktion. Letrozol führt im Vergleich zu Clomifen-Citrat zu einer signifikant höheren Rate an Ovulationen und Lebendgeburten und besitzt ein niedrigeres Risiko von Mehrlingsschwangerschaften. Letrozol ist Clomifen-Citrat in der Kinderwunschbehandlung überlegen und löst somit Clomifen Citrat als „first-line“-Therapeutikum zur Ovulationsinduktion beim PCO Syndrom ab (25).

Letrozol gehört zur Gruppe der Aromataseinhibitoren. Aromatase ist ein Enzym, das die Konversion von Androgenen zu Östrogenen katalysiert. Aromatasehemmer sind vorwiegend für die Therapie des postmenopausalen Mammakarzinoms zugelassen (72). Dabei werden heutzutage meist Aromatasehemmer der dritten Generation, wie Exemestan, Letrozol oder Anastrozol verwendet. Letrozol und Anastrozol gehören zu den nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren und führen zu einer reversiblen, kompetitiven Hemmung des Enzyms Aromatase (72). Der genaue Wirkmechanismus von Letrozol in der Ovulationsinduktion ist noch nicht gänzlich erforscht, jedoch wird von einer Erhöhung der FSH-Ausschüttung und einer daraus resultierenden Follikelreifung ausgegangen (25). Durch eine Reduktion des Östrogenspiegels und dem Wegfall des negativen Feedbacks auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene, wird vermehrt FSH ausgeschüttet. Da Aromatasehemmer im Gegensatz zu Clomifen-Citrat nicht inhibitorisch an Östrogenrezeptoren des Gehirns wirken, bleibt der physiologische Feedback-Mechanismus intakt. Kommt es nun unter der Wirkung von FSH zur Heranreifung eines dominanten Follikels, der wiederum vermehrt Östrogen produziert, wird durch einen negativen Feedbackmechanismus die FSH-Produktion limitiert. Dadurch kommt es zur Atresie kleinerer heranwachsender Follikel und nur ein dominanter Follikel kann sich ausbilden. Das Risiko multipler Ovulationen und eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms ist somit reduziert (72).

Eine Studie von Al-Omari *et al.* (73) verglich die beiden Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Infertilitätsbehandlung, wobei unter der Therapie mit Letrozol eine signifikant höhere Ovulations- und Schwangerschaftsrate erzielt wurde (73).

Es gibt keine klaren Empfehlungen bezüglich der optimalen Dosierung von Letrozol in der Infertilitätsbehandlung. Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen können 2,5 bis 5mg Letrozol über eine fünftägige Behandlung als optimales Therapieschema angesehen werden. Eine höhere Dosierung kann die Östrogenspiegel stärker senken und somit eine insuffiziente Endometrium-Entwicklung bedingen.(74) Laut einer Studie von Rahmani *et al.* (75) ist eine niedrige Dosierung von Letrozol, wie 2,5mg, aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils in der Infertilitätsbehandlung vorteilhaft. Bei fehlendem Ansprechen kann die Dosierung schließlich erhöht werden (75).

Letrozol ist generell eine gut verträgliche Substanz (74). Gewisse Nebenwirkungen können jedoch auch unter der Therapie mit Letrozol auftreten. Dazu zählen unter anderem gastrointestinale Beschwerden, Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen (25). Dabei sind Hitzewallungen bei Einnahme von Letrozol, im Vergleich zu Clomifen-Citrat seltener (76). Bei einer Ovulationsinduktion mit Letrozol besteht im Vergleich zu einer natürlichen Empfängnis, ein höheres Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft (74).

Über einige Jahre hinweg bestanden Bedenken, dass eine Therapie mit Letrozol das Risiko von kongenitalen Anomalien erhöhen würde. Ursprung dieser Annahme war eine Studie von Dr.Marinko Biljan, welche 2005 im Rahmen eines Treffens der *American Society of Reproductive Medicine* präsentiert wurde (74). Laut der Zusammenfassung der Studie, die jedoch nie publiziert wurde, sei das Risiko für kongenitale kardiologische und skelettale Missbildungen nach einer Ovulationsinduktion mit Letrozol erhöht (77). In den darauf folgenden Jahren wurden mehrere Studien durchgeführt, die diese Ergebnisse nicht reproduzieren konnten (74). Laut einer Metaanalyse von Pundir *et al.* (78) besteht nach einer Therapie mit Letrozol, im Vergleich zu Clomifen-Citrat und einer natürlichen Empfängnis kein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen (78).

3.3.2 Clomifen-Citrat

Clomifen-Citrat ist ein sogenannter Östrogenrezeptor-Modulator und war lange Zeit Therapie der ersten Wahl in der Infertilitätsbehandlung bei Frauen mit PCOS. Obwohl Letrozol, Clomifen-Citrat als „first-line“ Therapeutikum abgelöst hat, ist Clomifen-Citrat noch vielfach in Verwendung und kann alleine oder in Kombination mit Metformin zur Ovulationsinduktion bei PCOS-Patientinnen angewendet werden (56).

Clomifen-Citrat gehört zur Gruppe der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) und weist je nach Zielgewebe entweder östrogene oder anti-östrogene Wirkungen auf. Seit 1967 ist Clomifen-Citrat zur Behandlung von Anovulation im Einsatz. Chemisch gesehen besteht Clomifen-Citrat aus zwei Stereoisomeren, dem *cis*-Isomer Zuclomifen, mit östrogener und anti-östrogener Wirkung und dem *trans*-Isomer Enclomifen, mit ausschließlich anti-östrogener Wirkung. Clomifen wirkt an Östrogenrezeptoren des zentralen Nervensystems (ZNS) antagonistisch (79). Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Östrogen, kann Clomifen-Citrat an Östrogenrezeptoren des ZNS binden und somit den negativen Feedbackmechanismus von Östrogen auf hypothalamischer Ebene aufheben. Dadurch werden vermehrt Gonadotropine (LH und FSH) ausgeschüttet, wobei FSH das ovarielle Follikelwachstum, sowie eine Ovulation bei anovulatorischen Frauen stimuliert (72).

Basierend auf diesem Wirkmechanismus wird Clomifen-Citrat zur Ovulationsinduktion bei anovulatorischer Infertilität eingesetzt. Dabei kann laut einer Cochrane-Analyse von Brown *et al.* (80) eine Therapie mit Clomifen-Citrat, im Vergleich zu einem Placebo, die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft signifikant erhöhen (80). Die übliche Dosierung von Clomifen-Citrat beträgt 50mg täglich, welche beginnend ab dem zweiten Zyklustag, über fünf Tage hinweg eingenommen wird. Dabei kann bei schlechtem Ansprechen die Dosierung auf 100mg täglich erhöht werden. Mittels Ultraschalluntersuchung wird anschließend überprüft, ob ein singuläres Follikelwachstum, sowie eine adäquate Endometrium-Entwicklung auf die Therapie folgt. Zeigt sich ein gutes Ansprechen der Behandlung, wird diese üblicherweise, sofern keine Schwangerschaft eintritt, für sechs bis neun Zyklen fortgeführt (81).

Obwohl Clomifen-Citrat generell eine gut tolerierbare Substanz ist, kann dessen anti-östrogene Wirkung unerwünschte Symptome verursachen. Nebenwirkungen, wie Hitzewallungen, Kopfschmerzen oder Stimmungsschwankungen können unter der Therapie gehäuft auftreten (79). Clomifen-Citrat ist mit einer Reduktion der Qualität und Menge des Cervixschleims assoziiert und kann negative Effekte auf die Endometrium-Entwicklung haben. Dabei kann die anti-östrogene Wirkung von Clomifen-Citrat in einer Abnahme der Endometriumdicke resultieren, wodurch eine Implantation erschwert werden kann (72). Das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft nach Clomifen-Behandlung ist erhöht, wobei die Wahrscheinlichkeit einer Zwillingsgeburt bei 5 bis 7% liegt (25).

Bei ungefähr einem Viertel der PCOS-Patientinnen, die aufgrund einer anovulatorischen Infertilität, mit Clomifen-Citrat behandelt werden, kommt es zu keiner Ovulation. Findet trotz Clomifen-Behandlung mit maximaler Dosis (150mg) keine Ovulation statt, liegt eine sogenannte Clomifen-Citrat-Resistenz vor (82).

3.3.3 Letrozol und Clomifen-Citrat im Vergleich

Es existieren einige Studien, welche die Wirksamkeit von Letrozol in der Infertilitätsbehandlung des PCOS untersuchen, wobei diese meist als Vergleichsstudien mit Clomifen-Citrat aufgebaut sind. Eine randomisiert-kontrollierte Studie von Kamath *et al.* (83) verglich Letrozol mit einem Placebo bei PCOS-Patientinnen, die eine Clomifen-Resistenz aufwiesen. 36 Frauen mit PCO Syndrom wurden in die Studie inkludiert, wobei die Hälfte der Patientinnen mit Letrozol therapiert wurde. Als primäre Zielgröße wurde eine stattgefundene Ovulation definiert, welche mittels transvaginaler Ultraschalluntersuchung und einer Progesteron-Bestimmung festgestellt wurde. In der Letrozol-Gruppe wurde bei einem Drittel der Frauen eine Ovulation nachgewiesen, wohingegen in der Placebo-Gruppe keine Ovulation stattfand. Die Therapie mit Letrozol führte somit zu einer signifikanten Erhöhung der Ovulationsrate. Allerdings ist die Aussagekraft jener Studie aufgrund einer geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen begrenzt (83).

Die 2012 erschienene Studie von Roy *et al.* (84) verglich Letrozol und Clomifen-Citrat hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Infertilitäts-Behandlung bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen. Diese randomisiert-kontrollierte Studie inkludierte 204 Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren, mit einem BMI < 28 kg/m² und der Diagnose eines PCOS, laut den Rotterdam-Kriterien. Bei den Probandinnen

bestand seit über einem Jahr eine Infertilität aufgrund anovulatorischer Zyklen, wobei alternative Ursachen einer Kinderlosigkeit ausgeschlossen wurden. Dabei erhielten die Probandinnen in der ersten Zyklushälfte für fünf Tage entweder Letrozol oder Clomifen-Citrat. Die Behandlung wurde sofern keine Schwangerschaft entstand für drei Zyklen fortgesetzt. Als primäre Zielgrößen wurden die Ovulationsrate, Schwangerschaftsrate und Dicke des Endometriums definiert. In der Letrozol-Gruppe konnten 196 ovulatorische Zyklen (66,6%) und in der Clomifen-Gruppe 216 ovulatorische Zyklen (67,9%) verzeichnet werden. Das Endometrium präsentierte sich zur Mitte des Zyklus in der Letrozol-Gruppe signifikant dicker. Die Schwangerschaftsrate war mit 43,8% in der Letrozol-Gruppe, im Vergleich zu 26,4% in der Clomifen-Citrat-Gruppe, signifikant erhöht. Zusammengefasst zeigten sich unter der Therapie mit Letrozol und Clomifen-Citrat vergleichbare Ovulationsraten, jedoch führte die Behandlung mit Letrozol zu signifikant mehr Schwangerschaften und einer vorteilhaften Wirkung auf das Endometrium (84).

Auch die 2014 erschienene randomisiert-kontrollierte Studie von Legro *et al.* (76) führte einen Vergleich der beiden Wirkstoffe, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Infertilitätsbehandlung durch. Dabei wurden 750 Frauen mit PCO Syndrom entweder mit Letrozol oder Clomifen-Citrat über 5 Behandlungszyklen therapiert. Als primäre Zielgröße wurde die Rate an Ovulationen und Lebendgeburten definiert. Von 374 Frauen die Letrozol erhielten, hatten 103 eine Lebendgeburt (27,5%). Im Vergleich dazu konnten in der Clomifen-Gruppe signifikant weniger Lebendgeburten bei einer Rate von 72 bei 376 therapierten Frauen (19,1%) verzeichnet werden. Auch die Ovulationsrate war in der Letrozol-Gruppe, verglichen mit der Clomifen-Gruppe signifikant höher (76). Obwohl kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate an kongenitalen Anomalien festgestellt werden konnte, traten diese bei 4 Fällen in der Letrozol-Gruppe gehäuft auf. Auch in Bezug auf Mehrlingsschwangerschaften zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei diese unter der Therapie mit Clomifen-Citrat häufiger waren. Zusammengefasst zeigte Letrozol, bei einer höheren Rate an Ovulationen und Lebendgeburten, im Vergleich zu Clomifen-Citrat eine vorteilhafte Wirkung in der Infertilitätsbehandlung (76).

Es existieren einige Theorien die die Unterlegenheit von Clomifen-Citrat gegenüber Letrozol in der Infertilitätsbehandlung erklären. Der selektive Östrogenrezeptormodulator, Clomifen-Citrat zeigt neben seiner Wirkung auf

Gonadotropin-produzierende Zellen auch Wirkungen am Uterus, sowie der Cervix uteri. Durch eine Ausdünnung des Endometriums aufgrund einer Depletion der Östrogenrezeptoren könnten die Chancen einer Konzeption reduziert werden. Eine unzureichende Entwicklung des Endometriums ist dabei mit einer niedrigen Rate an Implantationen assoziiert. Außerdem könnte eine hemmende Wirkung von Clomifen-Citrat auf Östrogenrezeptoren der Zervix in einer Reduktion der Qualität und Menge des Zervixschleims resultieren (84).

Wie bereits erwähnt führt Letrozol zu einer Reduktion der Östrogenspiegel und einer daraus folgenden Erhöhung der FSH-Ausschüttung. Im Gegensatz zu einer Therapie mit Clomifen-Citrat, bleibt dabei jedoch der physiologische Feedback-Mechanismus peripherer Steroidhormone erhalten und kann die FSH-Freisetzung regulieren. Unter der Behandlung von Clomifen-Citrat können somit stark erhöhte Östrogenspiegel, ohne einer zentralen Regulierung von FSH, auftreten (84). Der Wegfall dieses Regelkreises kann zum Heranwachsen multipler Follikel im Ovar führen und die höhere Rate an Mehrlingsschwangerschaften unter Clomifen-Citrat erklären (84).

Ein weiterer positiver Effekt von Letrozol in der Infertilitätsbehandlung könnte die Erhöhung der folliculären Sensitivität auf FSH sein. Es besteht die Hypothese, dass eine intraovarielle Akkumulation von Androgenen, resultierend aus der Hemmung des Enzyms Aromatase, das Follikelwachstum fördert (72). Eine Studie an Primaten zeigte, dass Testosteron zu einer Erhöhung der folliculären FSH-Rezeptoren führt und somit die Wirkung von FSH verstärkt und das Follikelwachstum fördert (85). Jüngsten Erkenntnissen zufolge spielen Androgene eine Rolle in der frühen Follikelreifung, wobei die Entwicklung der Follikel direkt durch eine Erhöhung der FSH-Rezeptoren und indirekt durch eine Stimulation des Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1) gefördert wird. FSH und IGF-1 wirken dabei synergistisch in der Stimulation des Follikelwachstums (74).

3.3.4 Metformin

Der Insulinsensitizer Metformin ist eine Therapiealternative bei PCOS-Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch. Erhöhte Androgenspiegel, bedingt durch eine Hyperinsulinämie verursachen eine vorzeitige Follikelatresie und Anovulation. Basierend darauf, werden Insulinsensitizer zur indirekten Ovulationsinduktion verwendet. Metformin ist unter den Insulinsensitizern in der Behandlung des PCO

Syndrom am meisten untersucht, jedoch existieren Kontroversen bezüglich der Wirksamkeit in der Infertilitätsbehandlung. Üblicherweise wird in der Therapie anovulatorischer Zyklen eine tägliche Dosierung von 1500 bis 1700mg Metformin verwendet (25).

Im Jahr 2017 veröffentlichte die ASRM Leitlinien (86) zur Handhabung von Metformin in der Behandlung infertiler Frauen mit PCO Syndrom. Dabei konnte die Mehrheit der untersuchten Studien eine signifikante Zunahme in der Ovulationsrate unter Therapie mit Metformin verglichen mit einem Placebo feststellen (87–90). Dementsprechend besteht eine hohe Evidenz, dass eine Metformintherapie zu einer Erhöhung der Ovulationsrate bei PCOS-Patientinnen führt. Hingegen besteht ungenügend Evidenz, dass Metformin verglichen mit einem Placebo zu einer signifikanten Erhöhung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate führt (86). Von klinischer Relevanz ist vor allem ein direkter Vergleich von Metformin mit anderen ovulationsinduzierenden Therapeutika wie Clomifen-Citrat und Letrozol. Laut der Analyse der ASRM ist Metformin, Clomifen-Citrat in der Infertilitätsbehandlung des PCOS unterlegen und geht mit einer geringeren Rate an Schwangerschaften und Lebendgeburten einher (86). Die derzeitige Studienlage erlaubt keinen direkten Vergleich von Metformin mit Letrozol, wobei eine geringere Wirksamkeit von Metformin in der Infertilitätsbehandlung anzunehmen ist. Eine weitere Therapiealternative stellt die Kombination von Metformin mit Clomifen-Citrat dar. Laut den Empfehlungen der ASRM kann bei Frauen mit PCOS eine Kombination von Metformin mit Clomifen-Citrat, im Vergleich zu einer Monotherapie mit Clomifen-Citrat, zwar die Ovulations- und Schwangerschaftsrate erhöhen, jedoch nicht die Rate an Lebendgeburten (86).

Die randomisiert-kontrollierte Studie von Legro *et al.* (91) über 626 infertile PCOS-Patientinnen verglich eine Metformin-Therapie mit einer Clomifen-Citrat-Therapie und einer Kombination dieser beiden Wirkstoffe hinsichtlich deren Effekt auf die Lebendgeburtenrate. Dabei war eine Metformin-Therapie bei einer Lebendgeburtenrate von 7,6%, einer Clomifen-Therapie (Lebendgeburtenrate 22,5%) und der Kombination von Metformin und Clomifen-Citrat (Lebendgeburtenrate 26,8%), signifikant unterlegen. Kein signifikanter Unterschied der Lebendgeburtenrate bestand zwischen der Kombinationstherapie (Clomifen-Citrat und Metformin) und einer Clomifen-Citrat-Monotherapie (91).

Die 2019 erschienene Cochrane-Analyse von Sharpe *et al.* (92) konnte in einer Metaanalyse keinen signifikanten Wirksamkeitsunterschied in der Infertilitätsbehandlung zwischen Metformin und Clomifen-Citrat feststellen. Nach Aufteilung der Probandinnen in Subgruppen von adipösen und normalgewichtigen Frauen zeigte sich jedoch, dass Metformin in der Gruppe der normalgewichtigen PCOS-Patientinnen eine bessere Wirksamkeit erzielt. Im Gegensatz dazu konnte bei den adipösen Probandinnen eine höhere Lebendgeburtenrate unter Clomifen-Citrat beobachtet werden. Aufgrund der Heterogenität der verglichenen Studien und einem möglichen Bias, sind jene Ergebnisse von niedrigerer Evidenz (92).

Laut den internationalen PCOS-Leitlinien von 2018 kann Metformin bei PCOS-Patientinnen mit anovulatorischer Infertilität, zur Verbesserung der Ovulationsrate, Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate verwendet werden. Jedoch sollen die zu therapierenden Frauen darüber aufgeklärt werden, dass es wirksamere Alternativen in der Ovulationsinduktion gibt. Bei Frauen mit einem BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ soll Clomifen-Citrat einer Metformin-Gabe in der Ovulationsinduktion vorgezogen werden. Bei Clomifen-Citrat-resistenten Patientinnen kann eine ergänzende Therapie mit Metformin verabreicht werden um die Ovulations- und Schwangerschaftsrate zu erhöhen (25).

3.3.5 Gonadotropine

Gonadotropine stellen eine Behandlungsalternative bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen nach Therapieversagen oraler Ovulationsinduktoren dar. Darunter fallen Patientinnen, bei denen keine Ovulation oder unerwünschte Wirkungen, einhergehend mit einer reduzierten Konzeptionswahrscheinlichkeit (persistierende Hypersekretion von LH, anti-östrogene Wirkung am Endometrium) aufgetreten sind (25). Ungefähr 20 Prozent der Frauen haben unter einer Clomifen-Citrat-Therapie keine Ovulation (Clomifen-Citrat-Resistenz) und benötigen eine alternative Behandlung. Nur circa die Hälfte der Frauen, die unter Clomifen-Citrat ovulatorische Zyklen hat, wird innerhalb eines sechsmonatigen Behandlungszyklus auch schwanger. Auch bei diesen Patientinnen ist häufig eine erweiterte Therapie nötig (93). Eine direkte Stimulation der Follikelreifung mit Gonadotropin-Injektionen wird somit als „second-line“-Therapie bei anovulatorischer Infertilität empfohlen (25).

Ursprünglich wurden Gonadotropine aus der Hypophyse und später aus dem Urin postmenopausaler Frauen extrahiert. Darunter ist das sogenannte hochgereinigte

Menotropin (humanes menopausales Gonadotropin) das modernste Gonadotropin (93). Durch die Entwicklung gentechnischer Methoden wurde 1988 erstmals rekombinantes FSH (rFSH) hergestellt. Wobei als rekombinanten FSH heutzutage vor allem zwei Präparate, das Follitropin alfa und Follitropin beta zur Anwendung kommen (93). Die verschiedenen Gonadotropin-Präparate zeigen eine ähnliche Wirksamkeit in der Infertilitätsbehandlung (94).

Heutzutage werden in der Ovulationsinduktion durch Gonadotropine sogenannte „*low-dose step-up*“ oder „*step-down*“ Therapieregime angewandt. Diese ersetzen die traditionellen „*step-up*“ Therapieschemata, welche eine schnellere Dosissteigerung vorschreiben (81). Laut dem „*low-dose step-up*“-Regime wird eine Dosis von 50 bis 75 I.E. täglich verabreicht und bei Ausbleiben einer ovariellen Reaktion, erst nach 14 Tagen eine erste Dosissteigerung um 25 bis 37,5 I.E. vorgenommen. Dabei besitzt dieses Therapieschemata ein geringeres Risiko eines multiplen Follikelwachstums gegenüber des traditionellen Therapieregimes. Bei dem „*step-down*“-Therapieschema werden 150 I.E über 3 bis 4 Tage zur Follikelrekrutierung verabreicht, wobei danach eine Dosisreduktion auf 50 bis 75 I.E. zur Erhaltung der Follikelentwicklung erfolgt. Therapieziel ist dabei die Ausreifung eines einzelnen dominanten Follikels, was sich jedoch häufig schwierig gestaltet. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Mehrlingsschwangerschaft, ist eine regelmäßige Überwachung des Follikelwachstums mittels Ultraschalluntersuchung notwendig. Nach erfolgter Follikelreifung wird mit einer Einmalgabe von meist 5000 I.E. humanem Choriongonadotropin (hCG) eine Ovulation ausgelöst. Dabei sollte ab einer Anzahl von drei heranreifenden Follikeln über 14mm, zur Reduktion des Risikos einer Mehrlingsschwangerschaft und eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms, auf eine hCG-Gabe verzichtet werden. Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist ein seltenes und potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild, das nach hormoneller Follikelstimulierung auftreten kann. Gehäuft tritt das OHSS beim PCO Syndrom auf. Dabei kommt es zu einer Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum, mit Ausbildung eines Aszites, Pleuraergüssen und seltener eines Perikardergusses. Ein gespannter Bauch, Übelkeit, Erbrechen und Dyspnoe sind typische Symptome des OHSS. Als Komplikation kann es zu einer Dehydration und der Entstehung von Thrombembolien kommen (94).

Eine 2012 erschienene randomisiert kontrollierte Studie von Homburg *et al.* (95) verglich Clomifen-Citrat mit einer „low-dose“ FSH-Therapie in der Infertilitätsbehandlung bei 252 anovulatorischen PCOS-Patientinnen. Dabei führte eine Ovulationsinduktion mit FSH, verglichen mit Clomifen-Citrat, zu signifikant mehr Schwangerschaften und Lebendgeburten. Die Wahrscheinlichkeit nach dem ersten Behandlungszyklus schwanger zu werden, war unter FSH sogar doppelt so hoch wie unter Clomifen-Citrat (95). Wichtig ist bei der Behandlungsentscheidung zu berücksichtigen, dass eine Gonadotropin-Therapie mit einer tägliche Injektion einhergeht, intensivierete Überwachung mittels Ultraschall benötigt, ein erhöhtes Risiko für Mehrlingsschwangerschaften besitzt und verglichen mit oralen Ovulationsinduktoren mit höheren Kosten verbunden ist (25). Die mit einer Gonadotropintherapie einhergehenden Umstände limitieren die Nutzung als „first-line“-Therapeutikum (81). Jedoch kann in speziellen Fällen, bei gewährleistetem Ultraschall-Monitoring und unter Berücksichtigung der erhöhten Kosten und des Risikoprofils eine Gonadotropintherapie auch als Erstlinientherapie bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen angeboten werden (25).

3.3.6 Laparoskopische ovarielle Chirurgie

Die laparoskopische Ovarialstichelung ist eine Behandlungsalternative zu Gonadotropinen bei Clomifen-Citrat-resistenten PCOS-Patientinnen (81). Basierend auf der Beobachtung, dass Frauen mit PCOS nach einer Ovarialbiopsie regelmäßige Ovulationen hatten, entwickelte sich die ovarielle Keilresektion mittels Laparotomie als reproduktionsmedizinischer Eingriff (25). Mit Etablierung laparoskopischer Operationen, welche mit einer geringeren Invasivität einhergehen, wurde die offen-chirurgische Keilresektion der Ovarien schließlich durch die laparoskopische Ovarialstichelung ersetzt (81).

Es gibt verschiedene, chirurgische Techniken der Ovarialstichelung, wie Verfahren mit einem Elektrokauter oder Lasern, wobei diese ähnlich reproduktive Erfolge erzielen. Dabei ist die weitest verbreitete Technik eine Punktierung mit einer monopolen Nadel an beiden Ovarien, wobei die Anzahl der Punktierungen von der Ovargröße abhängt. Meistens werden vier Einstiche pro Ovar gesetzt, wobei die Punktierung für vier Sekunden mit 40 Watt erfolgt (640 Joule/Ovar) (96). Durch dieses Verfahren wird Androgen-produzierendes Gewebe der Ovarien zerstört. Es konnte festgestellt werden, dass es nach einer laparoskopischen Ovarialstichelung

zu einem Abfall des Androgen- und LH-Spiegel im Serum kommt und die FSH-Ausschüttung steigt (97). Die Wirkung der laparoskopischen Ovarialstichelung ist dosisabhängig. Vier Punktionen pro Ovar mit einer Leistung von 30 Watt über 5 Sekunden pro Punktion, können eine optimale ovarielle Reaktion, mit einer Ovulations- und Schwangerschaftsrate von 67%, erzielen. Dabei ist bei Anwendung niedrigerer Energie (< 300 Joule/Ovar) die Wahrscheinlichkeit einer Ovulation und Konzeption vermindert und bei zu hohen Dosen (> 1000 Joule/Ovar) die ovarielle Gewebsschädigung zu groß. Neben einer Erhöhung der Ovulationsrate, kann eine Ovarialstichelung auch die Sensitivität der Ovarien auf eine nachfolgende Therapie mit Clomifen-Citrat oder FSH erhöhen (96).

Eine niederländische randomisiert-kontrollierte Studie von Bayram *et al.* (98) verglich die Wirksamkeit einer Ovulationsinduktion durch eine laparoskopische Ovarialstichelung mit einer rFSH-Therapie bei 168 Clomifen-Citrat-resistenten PCOS-Patientinnen. Die Schwangerschaftsrate betrug 6 Monate nach der Ovarialstichelung 34% und nach Therapie mit Gonadotropinen 67%. Dabei wurden die Probandinnen, die nach einer Ovarialstichelung noch anovulatorische Zyklen hatten, ergänzend mit Clomifen-Citrat beziehungsweise rFSH therapiert. Dadurch konnte nach 12 Monaten eine kumulative Schwangerschaftsrate von 67% in beiden Gruppen erzielt werden (98).

Die laparoskopische Ovarialstichelung geht mit keinem erhöhten Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft, sowie eines OHSS einher und benötigt im Gegensatz zu einer Gonadotropin-Behandlung kein intensiviertes Ultraschall-Monitoring (81). Jedoch ist ein laparoskopischer Eingriff ein invasives Verfahren, wobei vor allem bei übergewichtigen und adipösen Frauen ein erhöhtes intra- und post-operatives Risiko besteht (25). Aufgrund der erzeugten Verletzungen an der Ovarialoberfläche ist das postoperative Risiko periovarieller Adhäsionen erhöht. Dabei ist das Risiko umso höher desto mehr ovarielles Gewebe geschädigt wurde und kam bei der früher verbreiteten Keilresektion in nahezu allen Fällen vor. Die laparoskopische Ovarialstichelung besitzt ein reduziertes Risiko postoperativer Verwachsungen, wobei diese in 10 bis 20 Prozent der Fälle auftreten (94). Es besteht der Verdacht, dass eine laparoskopische Ovarialchirurgie die ovarielle Reserve, also die Anzahl der Eizellen in den Ovarien, reduziert und somit auf Langzeit die ovarielle Funktionsfähigkeit minimiert (25).

Laut den internationalen PCOS-Leitlinien von 2018 ist die laparoskopische Ovarialstichelung als „second-line“-Therapie bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen, die eine Clomifen-Citrat-Resistenz aufweisen, empfohlen. Ist bei Frauen mit PCO Syndrom, aus anderen Gründen eine laparoskopische Operation indiziert, kann eine Ovarialstichelung auch im Zuge dieser Operation erfolgen und somit in speziellen Fällen auch als „first-line“-Therapie angeboten werden (25).

3.3.7 In-vitro-Fertilisation und In-vitro-Maturation

Eine künstliche Befruchtung im Sinne einer In-vitro-Fertilisation kann bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen, bei denen es unter Ovulationsinduktoren zu keiner Schwangerschaft kommt, erforderlich werden. Außerdem kann bei begleitenden Infertilitätsfaktoren, wie Pathologien der Eileiter oder einer männlichen Subinfertilität, eine künstliche Befruchtung indiziert sein (94). Die klinische Schwangerschaftsrate nach einer assistierten Reproduktion bei Frauen mit PCOS variiert in der Literatur von 22 bis 42% (99).

Bei der In-vitro-Fertilisation erfolgt initial eine hormonelle Follikelstimulierung mit Gonadotropinen. Anschließend werden die herangereiften Eizellen über einen transvaginalen Zugang und unter sonographischer Kontrolle abpunktiert. Die gewonnenen Eizellen werden zu den aufbereiteten Spermien zugegeben und Embryonen kultiviert. Danach erfolgt der intrauterine Transfer der Embryonen. Bei gestörter Beweglichkeit oder einer verminderten Anzahl der Spermien kann eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erfolgen, wobei einzelne Spermien direkt in das Zytoplasma einer reifen Eizelle injiziert werden (100).

Es existieren verschiedene Protokolle der hormonellen Ovarstimulation, wobei das Grundprinzip auf einer hypophysären Blockierung durch GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten und einer Follikelstimulation mit exogenen Gonadotropinen basiert (100). Unter den Gonadotropinen werden heutzutage meist hochgereinigtes Menotropin und rFSH verwendet. Ziel der Gonadotropin-Therapie ist eine Vielzahl an Follikeln für die spätere IVF heranzureifen. Um einen vorzeitigen endogenen LH-Anstieg zu verhindern und die Entwicklung multipler dominanter Follikel zu gewährleisten werden ergänzend GnRH-Agonisten verabreicht. Die finale Eizellreifung und Ovulation wird anschließend durch einer Bolustherapie mit GnRH-Agonisten oder hCG, das biologisch dem LH ähnelt, ausgelöst (101).

Frauen mit PCO Syndrom besitzen eine erhöhte Vulnerabilität unter einer IVF-Behandlung ein OHSS zu entwickeln. Um das Risiko eines OHSS bei PCOS-Patientinnen zu reduzieren wird statt einer hypophysären Blockade mit GnRH-Agonisten, die Gabe von GnRH-Antagonisten empfohlen. Durch ein Stimulationsprotokoll mit GnRH-Antagonisten kann die Dauer der Stimulation, die benötigte Gonadotropindosis und das Risiko eines OHSS reduziert werden (25). Eine Metanalyse von Kollmann *et al.* (102) zeigte, dass GnRH-Antagonisten, verglichen zu GnRH-Agonisten, das Risiko unter IVF ein OHSS zu entwickeln reduzieren, jedoch keine Unterschiede bezüglich der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate auftraten (102). Eine weitere Reduktion des OHSS kann erzielt werden, indem als Trigger der finalen Eizellreifung und Ovulation ein GnRH-Agonist, dem hCG vorgezogen wird (25).

Außerdem kann bei Frauen mit PCOS eine begleitende Metformin-Therapie eine IVF-Behandlung positiv beeinflussen. Wird ein GnRH-Agonisten-Protokoll angewandt, kann durch eine begleitende Metformin-Therapie die Schwangerschaftsrate erhöht und das Risiko eines OHSS reduziert werden (25). Eine Alternative zur IVF stellt die In-vitro-Maturation (IVM) dar, wobei noch unreife Eizellen den Ovarien entnommen werden und diese im Labor weiter ausreifen. Die Oozyten werden dabei für 24 bis 48 Stunden in ein spezielles Medium eingelegt, anschließend durch eine ICSI befruchtet und folglich als Embryonen nach 2 bis 3 Tagen in den Uterus transferiert. Im Gegensatz zur IVF ist dabei keine oder nur eine geringe hormonelle Stimulation der Ovarien notwendig und das Risiko eines OHSS reduziert. Bei Frauen mit PCOS kann die IVM somit eine vielversprechende Alternative zur konventionellen IVF darstellen (94).

3.4 Neue Therapiekonzepte

3.4.1 Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten

Hyperinsulinämie und Insulinresistenz treten bei Frauen mit PCO Syndrom gehäuft auf und können die Entstehung eines Androgenüberschusses, anovulatorischer Zyklen und weiterer Komorbiditäten des Syndroms begünstigen. Basierend darauf wurde die Rolle von Medikamenten, welche einen positiven Einfluss auf die Insulinresistenz aufweisen, zunehmend auch in der Behandlung des PCOS

erforscht (103). Dabei stellen neben Metformin, GLP-1-Rezeptor-Agonisten eine mögliche Behandlungs-Alternative dar.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten zählen zur Klasse der Inkretin-Mimetika. Inkretine, wie das natürliche Peptidhormon GLP-1 werden bei Nahrungsaufnahme von neuroendokrinen Zellen des Darms synthetisiert. GLP-1 stimuliert postprandial die Insulinsekretion, senkt den Glukagon-Spiegel, reduziert den Appetit und spielt somit eine wichtige Rolle im Glukosestoffwechsel (103). Durch die appetitsenkende Wirkung und einer Verlangsamung der Magenentleerung führt GLP-1 zudem zu einer Gewichtsreduktion (104). Derzeit im Gebrauch sind die zwei GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Exenatid und Liraglutid , welche als subkutane Injektion verabreicht werden (103).

GLP-1-Rezeptor-Agonisten können zu einer Gewichtsreduktion und Verminderung des abdominellen Fetts, mit begleitender Reduktion der Nüchterninsulins, führen. Da eine Gewichtsreduktion sich positiv auf die Fertilität auswirken und das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen reduzieren kann, sind GLP-1-Rezeptor-Agonisten besonders für Frauen mit PCO Syndrom eine mögliche Behandlungsalternative.(104) Auch laut den 2018 erschienenen PCOS-Leitlinien (25) können Medikamente, mit gewichtsreduzierender Wirkung zur Gewichtskontrolle und Verbesserung der Fertilität als experimentelle Therapie bei übergewichtigen und adipösen PCOS-Patientinnen angewendet werden (25).

In mehreren Studien konnte durch eine Liraglutid-Therapie eine Senkung der Androgen-Spiegel und Erhöhung des SHBG-Spiegel festgestellt werden. Signifikante Reduktionen der Androgenspiegel zeigten sich in der Kombination von Liraglutid mit Metformin, im Vergleich zu einer Liraglutid-Monotherapie (104). Dabei wird ein synergistischer Effekt von Metformin mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten vermutet (103). Unklar ist, ob die Reduktion des Androgenspiegels, auf eine direkte Wirkung von Liraglutid am Ovar zurückzuführen ist, oder aus der Verbesserung der Insulinresistenz und Gewichtsreduktion hervorgeht (104). Weitere Studien sind notwendig um die Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der Behandlung des PCOS zu erforschen. Dabei könnten GLP-1-Rezeptor-Agonisten, neben Metformin vor allem bei übergewichtigen und adipösen PCOS-Patientinnen eine größere Bedeutung erlangen.

3.4.2 Inositol

Seit Jahrzehnten werden Inositol und insbesondere dessen Stereoisomere Myo-Inositol und D-Chiro-Inositol als mögliche Therapeutika des PCO Syndrom untersucht (105). Inositol zählt zu den Nahrungsergänzungsmitteln und wirkt als sogenannter „second-messenger“ unter anderem im Insulinsignalweg (25). Myo-Inositol fördert die intrazelluläre Glukoseaufnahme und ist an der Signalübertragung von FSH an den Ovarien beteiligt. D-Chiro-Inositol hingegen beeinflusst die Insulin-abhängige Androgensynthese in den Ovarien. Ein Ungleichgewicht der beiden Stereoisomere kann eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des PCOS spielen. Eine reduzierte Myo-Inositol-Konzentration in den Ovarien resultiert in einer verminderten Glukoseversorgung dieser und kann die Qualität der Oozyten herabsetzen (105).

Myo-Inositol und D-Chiro-Inositol werden intrazellulär in Inositol-Phosphoglykane (IPG) eingebaut, welche als „second-messenger“ in der Signaltransduktion des Insulins wirken. Es besteht der Verdacht, dass der Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS, eine Dysregulation des Inositol-Phosphoglykan-Systems zu Grunde liegt (105). Basierend auf jenen physiologischen Mechanismen wird eine Wirkung von Inositol in der Behandlung reproduktiver, hormoneller und metabolischer Störungen des PCOS angenommen.

Laut einer 2017 erschienen Cochrane-Analyse von Morley *et al.* (106) kann D-Chiro-Inositol bei Frauen mit PCOS die Ovulationsrate erhöhen. Jedoch ist die Aussagekraft dieser Analyse aufgrund der limitierten Anzahl an inkludierten Studien begrenzt (106). Nur eine der inkludierten Studien (107) wurde zur Analyse endokrinologischer, metabolischer und anthropometrischer Parameter herangezogen. Dabei zeigte sich keine eindeutige Evidenz, dass D-Chiro-Inositol außer auf den SHBG-Spiegel, einen Effekt auf den Testosteronspiegel, die Nüchternglukose, das Nüchterninsulin, die Lipide (Gesamtcholesterin und Triglyceride), den BMI oder die *Waist-Hip-Ratio* hat (106). Laut einem systemischen *Review* von Pundir *et al.* (108) kann eine Therapie mit Inositol bei Frauen mit PCOS die Ovulationsrate und die Anzahl an Menstruationen erhöhen, sowie eine Insulinresistenz verbessern. Inositol kann außerdem zu einer Reduktion des Testosteronspiegels und einer Erhöhung der SHBG-Spiegel führen (108). Eine Cochrane-Analyse von Brown *et al.* (109) zeigte, dass eine Therapie mit Myo-

Inositol während der Schwangerschaft das Risiko eines Gestationsdiabetes reduzieren kann (109). Auch wenn Inositol als Therapeutikum beim PCO Syndrom in bisherigen Studien eine vielversprechende Wirkung zeigt, wird aufgrund fehlender Evidenz in den aktuellen Leitlinien Inositol noch als experimentelle Therapie des PCOS angesehen (25). Weitere Studien sind in der Zukunft notwendig um die Wirksamkeit von Inositol als Therapeutikum beim PCOS zu untersuchen.

3.4.3 Darmmikrobiom

Durch das Aufkommen moderner Sequenzierungsmethoden hat sich die Mikrobiomforschung über die letzten Jahre stark weiterentwickelt (56). Es besteht ein enger Zusammenhang der menschlichen Gesundheit mit dem Darmmikrobiom. Neuen Erkenntnissen zufolge findet sich bei Frauen mit PCOS eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms, hinsichtlich einer verminderten Mikrobiomdiversität. Dabei geht man von einem bidirektionalen Zusammenhang aus, in welchem die Darmbakterien einen Einfluss auf die Pathogenese des PCO Syndrom haben und dieses wiederum zu einer Veränderung des Mikrobioms führt (110). Modulationen des Darmmikrobioms, durch Probiotika oder fäkale Mikrobiota-Transplantationen könnten somit in Zukunft eine potentielle Therapie für PCOS-Patientinnen darstellen.

4 Diskussion

Obwohl das PCOS die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im gebärfähigen Alter darstellt, gestaltet sich die Diagnostik und Therapie oft herausfordernd (46). Bei einer Prävalenz von 8 bis 13 Prozent bei Frauen im reproduktiven Alter, verbleiben bis zu 70 Prozent der Fälle ohne Diagnose (25). Schwierigkeiten in der Diagnostik ergeben sich aus der klinischen Heterogenität mit verschiedenen Phänotypen, ethnischen Differenzen und unterschiedlichen klinischen Symptomen je nach Lebensalter. Steht schlussendlich die Diagnose, muss die Behandlung individuell auf die Beschwerden und Wünsche der Patientinnen abgestimmt werden. Die im Jahr 2018 erschienenen internationalen PCOS-Leitlinien stellen dabei die aktuellsten Empfehlungen in der Therapie des PCOS dar (25). Frauen mit PCO Syndrom können verschiedenste Symptome wie z.B. Zyklusunregelmäßigkeiten, Hirsutismus, Akne oder eine androgenetische Alopezie aufweisen. Außerdem geht das Syndrom mit einem erhöhten metabolischen Risiko einher und ist mit einer Insulinresistenz, Adipositas, einer Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert (1). Ziel der Therapie des PCOS ist somit neben der Reduktion von klinischen Symptomen auch die Prävention metabolischer Erkrankungen wie eines Diabetes mellitus. Aufgrund chronischer Oligo- bzw. Anovulation leiden viele Frauen mit PCO Syndrom an einem unerfüllten Kinderwunsch, weshalb die Infertilitätsbehandlung einen großen Aspekt in der Therapie des PCOS darstellt. Eine Modifikation des Lebensstils, hinsichtlich einer gesunden Ernährung und regelmäßiger körperlichen Betätigung, ist Therapie der ersten Wahl bei allen an PCOS erkrankten Frauen (25). Lebensstil-Interventionen können zu einer Normalisierung des Körpergewichtes, der *Waist-Hip-Ratio* und der Nüchtern glukose führen, sowie eine Reduktion des gesamten Testosteronspiegels und eine Besserung des Hirsutismus bewirken (58). Eine randomisiert-kontrollierte Studie von Oberg und Kolleg*innen zeigte, dass bei übergewichtigen Frauen mit PCOS eine signifikante Gewichtsreduktion zu einer Zyklusregulierung führte (59). Eine Modifikation des Lebensstils kann bei PCOS-Patientinnen somit neben der Erzielung eines gesunden Körpergewichtes auch einen positiven Effekt auf hormonelle Störungen haben. Unklar ist laut derzeitigem Wissensstand, inwiefern Lebensstil-Modifikationen einen Einfluss auf die reproduktive Funktion von PCOS-Patientinnen haben. Obwohl eine Gewichtsreduktion mit einer Zyklusstabilisierung

assoziiert ist, fehlen klinischen Studien um eine Aussage über die Wirkung von Lebensstil-Interventionen auf die reproduktive Funktion von Frauen mit PCOS zu treffen.

Bei PCOS-Patientinnen ohne Kinderwunsch sind kombinierte orale Kontrazeptiva, Metformin, Antiandrogene oder eine Kombination dieser Wirkstoffe mögliche Therapieoptionen.

In der Behandlung von Androgenisierungserscheinungen und Zyklusunregelmäßigkeiten sind kombinierte orale Kontrazeptiva bei Frauen mit PCO Syndrom Therapie der ersten Wahl. In den aktuellen PCOS-Leitlinien werden keine speziellen Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Behandlung des PCOS empfohlen (25). Vielmehr sollte unter Berücksichtigung des jeweiligen Nebenwirkungsprofils, insbesondere des Risikos für venöse Thrombembolien, eine individuelle Auswahl des Präparats erfolgen. Wird nach einer sechsmonatigen Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva und ergänzenden kosmetischen Behandlungen kein zufriedenstellendes Ergebnis in der Hirsutismus-Therapie erzielt, können laut den aktuellen Leitlinien Antiandrogene ergänzend zu hormonellen Kontrazeptiva eine Behandlungsoption darstellen. Laut der in den Leitlinien enthaltenen Metaanalyse bewirkt die Erweiterung der Hirsutimus-Therapie um Antiandrogene keine signifikante Verbesserung des Therapieerfolgs im Vergleich zur alleinigen Gabe von kombinierten oralen Kontrazeptiva (25). Bei Kontraindikationen gegenüber kombinierten oralen Kontrazeptiva können Antiandrogene eine Alternative in der Hirsutimus-Behandlung darstellen (25). Nur eine begrenzte Anzahl von Studien (111–114), mit teils niedriger Aussagekraft untersuchte den Effekt von Antiandrogenern in der Hirsutismus-Behandlung. Der Evidenzgrad jener Empfehlung ist dementsprechend niedrig (25). Außerdem muss aufgrund des teratogenen Potenzials dieser Wirkstoffe während der Behandlung eine effektive Kontrazeption gegeben sein (25).

Neusten Erkenntnissen zufolge besteht ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen dem antiandrogen-wirkendem Gestagen, Cyproteron-Acetat und der Entwicklung eines Meningeoms (115). Diesbezüglich hat die *European Medicine Agency* (EMA) im Jahr 2020 neue Anwendungsempfehlungen (116) für Cyproteron-Acetat veröffentlicht. Laut deren Empfehlungen sollen Arzneimittel mit einer täglichen Cyproteron-Dosis von 10mg oder mehr, zur Behandlung von androgenabhängigen Erkrankungen (Hirsutismus, Alopezie, Akne) nur dann

angewandt werden, wenn andere Therapieoptionen erfolglos waren. Die Dosis sollte sobald erste Therapieerfolge eintreten, auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden (116).

Neben Lebensstil-Interventionen stellt Metformin eine zentrale Rolle in der Behandlung metabolischer Komorbiditäten dar. Metformin kann in Kombination mit Lebensstil-Modifikationen eine Reduktion des BMI, sowie des subkutanen Fettgewebes und eine Verbesserung der Zyklusstörungen erzielen (69). In der Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten und eines Androgenüberschusses ist Metformin kombinierten oralen Kontrazeptiva jedoch unterlegen (46).

Adipositas kann die klinische Ausprägung des PCOS verstärken, weshalb eine Normalisierung des Körpergewichtes entscheidend in der Therapie ist (46). Laut den aktuellen Leitlinien können Medikamente, mit gewichtsreduzierender Wirkung zur Gewichtskontrolle und Verbesserung der Fertilität als experimentelle Therapie bei übergewichtigen und adipösen PCOS-Patientinnen angewendet werden (25). Dabei könnten neben Metformin, GLP-1-Rezeptor Agonisten in Zukunft eine größere Bedeutung erlangen.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten können zu einer Gewichtsreduktion, Verminderung des abdominalen Fetts und Reduktion der Nüchterninsulins führen (104). Da ein synergistischer Effekt von Metformin mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten vermutet wird, könnte insbesondere eine Kombination dieser Wirkstoffe eine effektive Therapiealternative darstellen (104). Limitierend in der Verwendung ist, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten als tägliche Injektion verabreicht werden müssen. Jedoch sind orale Präparate derzeit in der Entwicklung (103). Zukünftige Studien sind notwendig um die Wirksamkeit von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und dessen Kombination mit Metformin in der Behandlung des PCO Syndrom zu erforschen.

Das PCO Syndrom ist mit anovulatorischen Zyklen und einer Subinfertilität assoziiert, weshalb bei bestehendem Kinderwunsch häufig reproduktionsmedizinische Behandlungen nötig werden. Der Aromatasehemmer, Letrozol führt im Vergleich zu Clomifen-Citrat zu einer signifikant höheren Rate an Lebendgeburten und Ovulationen und löst Clomifen-Citrat als „first-line“-Therapeutikum in der Infertilitätsbehandlung bei anovulatorischen PCOS-Patientinnen ab (25). Laut den ASRM-Leitlinien kann Metformin bei Frauen mit PCOS, im Vergleich zu einem Placebo zu einer Erhöhung der Ovulationsrate führen. Hingegen besteht laut deren Analyse ungenügend Evidenz, dass Metformin

verglichen mit einem Placebo zu einer signifikanten Erhöhung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate führt (86). Dementgegen steht die Analyse der 2018 erschienenen PCOS-Leitlinien von zwei Studien (106,117), laut der Metformin, verglichen mit einem Placebo die Ovulations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate erhöht (25). Metformin ist als Monotherapie anderen Ovulationsinduktoren zwar unterlegen, kann aber mit anderen ovulationsinduzierenden Wirkstoffen kombiniert werden und somit das reproduktive Outcome verbessern (25). Dabei wurde in den vorhandenen Studien (106,118–121) meist eine Kombination von Metformin mit Clomifen-Citrat untersucht. Unklar ist, ob Metformin auch in Kombination mit Letrozol einen positiven Effekt auf die Lebendgeburtenrate bei Frauen mit PCOS erbringt. Weitere Studien sind in Zukunft notwendig um diese Fragestellung zu klären.

Bei Therapieversagen oraler Ovulationsinduktoren ist als „second-line“-Therapie eine direkte Stimulation der Follikelreifung mit Gonadotropinen empfohlen. Zu berücksichtigen ist, dass eine Behandlung mit Gonadotropinen eine intensivierete Überwachung mittels Ultraschalluntersuchung benötigt, ein erhöhtes Risiko für Mehrlingsschwangerschaften besitzt und verglichen mit oralen Ovulationsinduktoren mit höheren Kosten verbunden ist. Als „third-line“-Therapie oder bei begleitenden Infertilitätsfaktoren, wie Pathologien der Eileiter oder einer männlichen Subinfertilität, kann eine künstliche Befruchtung durch eine IVF oder ICSI angeboten werden. Dabei reduziert bei Frauen mit PCO Syndrom ein Stimulationsprotokoll mit GnRH-Antagonisten gegenüber einem mit GnRH-Agonisten das Risiko ein OHSS zu entwickeln (25,102). Ebenfalls kann durch GnRH-Antagonisten die Stimulationsdauer und benötigte Gonadotropindosis reduziert werden (25,122). Als Trigger der finalen Eizellreifung ist ein GnRH-Agonist in der Prävention eines OHSS, hCG überlegen (25,123).

Viele der angeführten Wirkstoffe werden in der Behandlung des PCOS in der Regel „off-label“ verordnet. Als „off-label“ wird dabei die Verschreibung eines Wirkstoffs bei fehlender Zulassung für die jeweilige Indikation oder Patientengruppe, verstanden. Jedoch basiert die Therapie überwiegend auf evidenzbasierten Empfehlungen (25).

Selten kommen chirurgische Interventionen in der Behandlung des PCOS zum Einsatz. Ein bariatrischer Eingriff kann bei stark adipösen Patientinnen eine effektive Therapiealternative zur Gewichtsreduktion und Milderung von PCOS-assoziierten

Symptomen sein. Ebenfalls ein in der Praxis seltener Eingriff ist die laparoskopische Ovarialstichelung, wobei im Rahmen einer minimal-invasiven Operation ovarielles Gewebe verletzt wird, um die Ovarfunktion wiederherzustellen (46).

Als experimentelle Therapie kann das Nahrungsergänzungsmittel, Inositol in der Behandlung des PCO Syndrom angewandt werden. Inositol zeigte in bisherigen Studien (124–127) eine vielversprechende Wirkung und kann bei Frauen mit PCO Syndrom die Ovulationsrate und Anzahl der Menstruationen erhöhen, sowie eine Insulinresistenz verbessern. Außerdem kann Inositol zu einer Reduktion des Testosteronspiegels führen (108). Die Mikrobiomforschung hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt, so konnte bei Frauen mit PCOS eine reduzierte Mikrobiomdiversität festgestellt werden (110). Ein weiterer neuer Therapieansatz in der Behandlung des PCO Syndrom könnte somit eine Modulation des Darmmikrobioms durch Probiotika oder Stuhltransplantationen darstellen.

5 Literaturverzeichnis

1. Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Das polyzystische ovarialsyndrom: Im Spannungsfeld von Hormonen und Stoffwechsel. *Austrian J Clin Endocrinol Metab.* 2010;3(1):7–16.
2. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(4):219–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>
3. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270–84.
4. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome [Internet]. Vol. 26, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wrocław University of Medicine; 2017 [cited 2021 Apr 26]. p. 555–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791833/>
5. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181–91.
6. Stein IF, Cohen MR, Elson R. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. Twenty-year end results: 75 cases of bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1949;58(2):267–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(49\)90379-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(49)90379-8)
7. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 17];30(8):671. Available from: </pmc/articles/PMC2893212/>
8. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2022 Jul 18];81(1):19–25. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S001502820302853X/fulltext>
9. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2022 Dec 20];113(10):1210–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x>
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2022 Jul 18];91(2):456–88. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028208013927/fulltext>
11. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 7];106:6–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
12. Johnson TRB, Kaplan LK, Ouyang P, Rizza RA. National Institute of Health Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. *Natl Institutes Heal* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 25];1–14. Available from: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>
13. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal

- and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Dec 7];104(1):196–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.026>
14. Glueck CJ, Woo JG, Khoury PR, Morrison JA, Daniels SR, Wang P. Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into the third decade of life (age 20-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism* [Internet]. 2015;64(4):539–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.005>
 15. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan 1;97(1):28-38.e25.
 16. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Dec 21];98(12):4565–92. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/12/4565/2833703>
 17. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544–51.
 18. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity [Internet]. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 May 21]. Available from: </pmc/articles/PMC6266413/>
 19. Amato MC, Galluzzo A, Finocchiaro S, Criscimanna A, Giordano C. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):52–60.
 20. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067–73.
 21. Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):694–709.
 22. Ünlütürk U, Sezgin E, Yildiz BO. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: part 1. *Fertil Steril*. 2016;106(1):33–41.
 23. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Dec 6];74(4):289–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041447/>
 24. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Feb [cited 2022 Dec 6];83(2):582–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9467578/>
 25. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. National Health and Medical Research

- Council (NHMRC). 2018. 1–198 p.
26. Palomba S, De Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575–92.
 27. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jan 10];152(4):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720591/>
 28. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Dec 21];18(2):146–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064667/>
 29. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):210–23.
 30. Fatsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(4):275–84.
 31. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5 SPEC. ISS.):737–54.
 32. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet*. 1998;351(9119):1871–6.
 33. Madani T, Hosseini R, Ramezanali F, Khalili G, Jahangiri N, Ahmadi J, et al. Metabolic syndrome in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(3):199–204.
 34. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
 35. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618–37.
 36. Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016;34(2):93–101.
 37. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013;28(3):777–84.
 38. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3848–57.
 39. Daan NMP, Louwers Y V., Koster MPH, Eijkemans MJC, De Rijke YB, Lentjes EWG, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: Who is really at risk? *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(5):1444-1451.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.001>
 40. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, Abu J, Chapman C, Deen S, et al.

- Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: Could metformin help? *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):248–53.
41. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;207:220–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.001>
 42. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* [Internet]. 2016;2(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
 43. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Öffner AH, Schedlowski M, Mann K, et al. Quality of Life, Psychosocial Well-Being, and Sexual Satisfaction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5801–7.
 44. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1075–91.
 45. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):145–52.
 46. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment [Internet]. Vol. 106, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* *J Clin Endocrinol Metab*; 2021 [cited 2023 Jan 3]. p. E1071–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211867/>
 47. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. 1999 [cited 2023 Jan 3]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/10/3666/2660660>
 48. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2009;16(1):51–64.
 49. AANCHHAL, MEHRA R, BARWAL A, GAUTAM SP. IMPORTANCE OF HAIR GROWTH IN HISUTISM: DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Int J Curr Pharm Res.* 2021;13(6):43–9.
 50. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 May 5];20(2):167–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772149/>
 51. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2020;21(1):69–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00479-x>
 52. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334–52.
 53. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, et al. Anti-müllerian hormone in pathogenesis, diagnostic and treatment of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22).
 54. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell*

- Mol Life Sci [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 9];78(1):1–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-020-03576-x>
55. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77(1):141–6.
 56. Borzan V, Mayr A, Obermayer-Pietsch B. Das polyzystische Ovar- Syndrom – Entstehung, Behandlung und neue Erkenntnisse. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2021. 2021;14(2):81–7.
 57. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3).
 58. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
 59. Oberg E, Gidlöf S, Jakson I, Mitsell M, Tollet Egnell P, Hirschberg AL. Improved menstrual function in obese women with polycystic ovary syndrome after behavioural modification intervention—A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(3):468–78.
 60. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Carretero JIB. Prevalence of “obesity-associated gonadal dysfunction” in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390–408.
 61. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [Internet]. Vol. 3, Februar 2018. 2018. p. 111–3. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/AWMF-Regelwerk.pdf
 62. Melo A, Reis R, Ferriani R, Vieira C. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;Volume 8:13–23.
 63. Birkhäuser M. Grundlagen zur gestagen-komponente in der hormonalen kontrazeption. *Ther Umschau*. 2009;66(2):71–87.
 64. Stute et al., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. 2020;(September).
 65. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photoepilation therapy alone: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. Vol. 175, *British Journal of Dermatology*. 2016. p. 45–61.
 66. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(4):1053–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.035>
 67. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. Vol. 321, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019. p. 1926–7.
 68. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. 2017;1577–85.
 69. Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: Systematic

- review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560–74.
70. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
 71. Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome [Internet]. Vol. 103, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2015. p. 605–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.019>
 72. Casper RF, Mitwally MFM. Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction. Vol. 91, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006. p. 760–71.
 73. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2004;85(3):289–91.
 74. Mangal S. Current knowledge on the use of letrozole in ovarian stimulation. Vol. 11, *International Journal of Infertility and Fetal Medicine*. 2020. p. 48–53.
 75. Rahmani E, Ahmadi S, Motamed N, Maneshi H. Dosage Optimization for Letrozole Treatment in Clomiphene-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Interventional Study. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:1–4.
 76. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119–29.
 77. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. *Fertil Steril*. 2005;84(September):S95.
 78. Pundir J, Achilli C, Bhide P, Sabatini L, Legro RS, Rombauts L, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(3):474–85.
 79. Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: An update on recent clinical findings. Vol. 63, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2008. p. 163–81.
 80. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Proctor M, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005.
 81. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome [Internet]. Vol. 373, *Molecular and Cellular Endocrinology*. Elsevier Ireland Ltd; 2013. p. 77–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.10.008>
 82. Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):465–73.
 83. Kamath MS, Aleyamma TK, Chandy A, George K. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril [Internet]*. 2010;94(7):2857–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.008>
 84. Roy K, Baruah J, Singla S, Sharma J, Singh N, Jain S, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*.

- 2012;5(1):20–5.
85. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2951–6.
 86. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):426–41.
 87. Önalın G, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Onalan R, Pabuçcu R. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: Obese, lean, hyper or normoinsulinemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(2):204–11.
 88. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004;82(4):893–902.
 89. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(5):1580–4.
 90. Fleming R, Hopkinson ZE, Michael Wallace A, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):569–74.
 91. Richard S. Legro, M.D., Huiman X. Barnhart, Ph.D., William D. Schlaff, M.D., Bruce R. Carr MD, Michael P. Diamond, M.D., Sandra A. Carson, M.D., Michael P. Steinkampf, M.D., Christos Coutifaris, M.D., Ph.D., Peter G. McGovern, M.D., Nicholas A. Cataldo, M.D., Gabriella G. Gosman, M.D., John E. Nestler, M.D., Linda C. Giudice, M.D., Ph.D., Phyllis C for the CMRMN. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med [Internet].* 2007 Jan;356:551–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090798X08790507>
 92. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(12).
 93. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019.
 94. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687–708.
 95. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized multinational study. *Hum Reprod.* 2012;27(2):468–73.
 96. Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. Vol. 6, *Journal of Natural Science, Biology and Medicine.* 2015. p. 40–8.
 97. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2020;2020(2).
98. Bayram N, Van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, Van Der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: Randomised controlled trial. *Br Med J.* 2004;328(7433):192–5.
 99. Fischer D, Reisenbüchler C, Rösner S, Haussmann J, Wimberger P, Goeckenjan M. Avoiding OHSS: Controlled Ovarian Low-Dose Stimulation in Women with PCOS. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(6):718–26.
 100. Huang, Jack. Rosenwaks Z. *Human Fertility: Methods and Protocols.* Vol. 1154, *British Medical Journal.* 2014. 171–230 p.
 101. Alper MM, Fauser BC. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? [Internet]. Vol. 34, *Reproductive BioMedicine Online.* Elsevier Ltd; 2017. p. 345–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>
 102. Kollmann M, Martins WP, Lima MLS, Craciunas L, Nastri CO, Richardson A, et al. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Vol. 48, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016. p. 709–18.
 103. Romualdi D, Versace V, Lanzone A. What is new in the landscape of insulin-sensitizing agents for polycystic ovary syndrome treatment. *Ther Adv Reprod Heal.* 2020;14:1–11.
 104. Papaetis GS, Filippou PK, Constantinidou KG, Stylianou CS. Liraglutide: New Perspectives for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Vol. 40, *Clinical Drug Investigation.* Springer International Publishing; 2020. p. 695–713. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00942-2>
 105. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Vol. 2016, *International Journal of Endocrinology.* Hindawi Publishing Corporation; 2016. p. 8–14.
 106. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
 107. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and Metabolic Effects of D-chiro-inositol in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 1999;(9):1314–20.
 108. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. Vol. 125, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018. p. 299–308.
 109. Brown J, Crawford TJ, Alsweiler J, Crowther CA. Dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for treating gestational diabetes. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016.
 110. Wang L, Zhou J, Gober HJ, Leung WT, Huang Z, Pan X, et al. Alterations in the intestinal microbiome associated with PCOS affect the clinical phenotype [Internet]. Vol. 133, *Biomedicine and Pharmacotherapy.* Elsevier Masson SAS; 2021. p. 1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110958>
 111. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single

- agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):587–94.
112. Tartagni M, Schonauer MM, Cicinelli E, Petruzzelli F, De Pergola G, De Salvia MA, et al. Intermittent low-dose finasteride is as effective as daily administration for the treatment of hirsute women. *Fertil Steril*. 2004;82(3):752–5.
 113. Tartagni M V., Alrasheed H, Damiani GR, Montagnani M, De Salvia MA, De Pergola G, et al. Intermittent low-dose finasteride administration is effective for treatment of hirsutism in adolescent girls: A pilot study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2014;27(3):161–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2013.09.010>
 114. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinology*. 1999;361–7.
 115. Hage M, Plesa O, Lemaire I, Sanson MLR. Estrogen and Progesterone Therapy and Meningiomas. Vol. 163, *Endocrinology (United States)*. 2022. p. 1–10.
 116. EMA. Beschränkung der Anwendung von Cyproteron aufgrund Meningeom-Risikos. 2020;31(0). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone-article-31-referral-restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk_de.pdf
 117. Kjærtrød SB, Carlsen SM, Rasmussen PE, Holst-Larsen T, Mellembakken J, Thurin-Kjellberg A, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: A prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2045–53.
 118. Maged AM, Elsayah H, Abdelhafez A, Bakry A, Mostafa WA. The adjuvant effect of metformin and N -acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(8):635–8.
 119. Karimzadeh MA, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(1):216–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.078>
 120. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farquhar CM, Milsom S, Singh VP, et al. PCOSMIC: A multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary syndrome evaluating metformin for infertility with clomiphene. *Hum Reprod*. 2010;25(7):1675–83.
 121. Palomba S, Pasquali R, Orio F, Nestler JE. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):311–21.
 122. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(8):365–74.
 123. Youssef MMA, Mantikou E, van Wely M, Van der Veen F, Al-Inany HG, Repping S MS, Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus

HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;1(10). Available from:

[http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361369072%5Cnhttp://gerion.greendata.es:443/sfxlcl3?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=1469493X&id=doi:&atitle=Gonadotropin-](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361369072%5Cnhttp://gerion.greendata.es:443/sfxlcl3?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=1469493X&id=doi:&atitle=Gonadotropin-releasing+hormone+agonist+versus+HCG+for+oocyte+triggering+in+ant)

- releasing+hormone+agonist+versus+HCG+for+oocyte+triggering+in+ant
124. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):375–9.
 125. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and Metabolic Effects of D-chiro-inositol in the Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54(9):573–4.
 126. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(3):139–44.
 127. Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, et al. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002;8(6):417–23.