

Nina Schwarzmann  
Dr. med.

## **Frühe Metformineffekte bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovarsyndrom: Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie**

Geboren am 05.10.1979 in Hamm  
Staatsexamen am 27.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. T. Strowitzki

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) gilt als die häufigste endokrine Störung der Frau und betrifft ca. 6% aller Frauen im fertilen Alter. Ca. 40-50% der Patientinnen sind adipös, zumindest 20% davon zeigen eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie. Es dominieren zudem Zyklusstörungen mit Anovulation, Hyperandrogenämie mit Akne und Hirsutismus sowie eine gestörte Fertilität. Typisch für das PCOS ist außerdem der sonographische Befund vergrößerter Ovarien mit perlschnurartig aufgereihten Follikelzysten unter der Kapsel. Die Vergesellschaftung mit einer Hyperinsulinämie charakterisiert den herausragenden Stellenwert des PCOS als endokrine Störung der reproduktiven Funktionen und seine gleichzeitige Bedeutung als metabolisch-endokrine Erkrankung.

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit dem Biguanid Metformin die Hyperandrogenämie und die Zyklusstörungen von PCOS-Patientinnen positiv beeinflussen kann. Bislang liegen aber weder Aussagen über den genauen Zeitpunkt des Einsetzens eines Metformineffektes vor noch zur Bedeutung der Insulinresistenz als zusätzliche Indikation beim PCOS.

Das Ziel unserer Studie war es daher, in einer prospektiven, randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 45 Patientinnen nach umfassender PCOS-Diagnostik die Wirkung einer Metformintherapie auf das Zyklusgeschehen und die endokrinen Parameter in engmaschigen vierwöchigen Intervallen zu untersuchen.

Als Hauptzielkriterium wählten wir die Verbesserung der Zyklusunregelmäßigkeiten, während die Verbesserung der Insulinsensitivität als ein bedeutendes Nebenzielkriterium definiert wurde. Eine Verbesserung der Zyklusunregelmäßigkeiten lag per definitionem dann vor, wenn sich der initial prolongierte Zyklus einer Patientin entweder um mindestens vier Wochen verkürzt hatte oder wenn ein Wechsel zwischen den klinisch definierten Zyklusgruppen (A-, Oligo-, Eumenorrhoe) stattgefunden hatte. Ein Schwangerschaftseintritt wurde ebenfalls als erfolgreiche Veränderung des Zyklusgeschehens gewertet.

Die PCOS-Patientinnen wurden in zwei placebokontrollierte Gruppen eingeteilt: Patientinnen mit Hyperinsulinämie und Patientinnen mit Normoinsulinämie. Eine Insulinresistenz wurde bei einer FGIR  $< 4,5$  bzw. einem HOMA  $> 2,0$  angenommen. Die Therapie umfasste eine Metformingabe von  $3 \times 500$  mg/die über einen Zeitraum von 12 Wochen, wobei Metformin während der ersten Woche in einer Dosierung von  $2 \times 500$  mg/die eingeschlichen wurde. Vor Studienbeginn sowie nach 4, 8 und 12 Wochen wurden jeweils folgende Untersuchungen durchgeführt: endokriner Status, Insulinsensitivität, endokrine Funktionstests (ACTH-Test, GnRH-Analoga-Test, OGTT) sowie eine Kontrollsonographie. Außerdem wurden die Patientinnen regelmäßig gewogen und führten einen Menstruationskalender mit Basaltemperaturkurve.

Wir beobachteten keine Auswirkungen der Therapie auf das Körpergewicht der Frauen. Auch zeigten sich keine statistisch auffälligen Veränderungen der Androgenspiegel, der SHBG-Konzentration oder des Hirsutismus. Die Seruminsulinspiegel verhielten sich unter Therapie konstant.

Jedoch konnten wir eindrucksvoll zeigen, dass die insulinresistenten Patientinnen der Verumgruppe ihre Zyklusstörungen deutlich statistisch signifikant verbesserten ( $p=0,022$ ), während dies hingegen in der Verumgruppe der normoinsulinämischen Patientinnen nicht der Fall war. Die Insulinsensitivität der Patientinnen hatte sich bereits nach vier Wochen Metformintherapie gebessert, was sich in einem größeren Wert der AUC(Glucose/Insulin) ( $p=0,004$ ) statistisch auffällig manifestierte. Außerdem erhöhte sich der Östradiolspiegel nur in der Metformingruppe alle vier Wochen statistisch auffällig ( $p=0,004$ ), was zusätzlich eine Verbesserung der ovariellen Funktion erkennen ließ.

Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass der Insulinresistenzstatus bei PCOS-Patientinnen als Prognosefaktor für die klinische Effizienz einer Metformintherapie herangezogen werden kann. Es profitieren nur diejenigen Patientinnen statistisch signifikant in Form einer Zyklusnormalisierung von Metformin, die eine Insulinresistenz aufweisen.

Dies eröffnet innovative Therapieoptionen für eine große Anzahl an PCOS-Patientinnen. Durch Metformin gelingt es, sowohl die Konzeptionschancen durch Restaurierung eines eigenen ovulatorischen Zyklus zu verbessern als auch die Ausgangslage für eine ovarielle Stimulation zu optimieren. Durch eine gleichzeitige Behandlung der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz und der Störungen des Glucosemetabolismus steht Metformin der insulinresistenten PCOS-Patientin als bedeutende Therapieoption zur Verfügung.