

Wie vorgehen bei PCOS und Kinderwunsch?

Ute M. Schäfer-Graf¹, Helmut Kleinwechter²

Nachdem wir im Jahr 2006 unseren Artikel zur Behandlung der Insulinresistenz in der Schwangerschaft verfasst hatten (1), sind zwei weitere wichtige Studien zur Metformin-Therapie bei infertilen Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) veröffentlicht worden (2, 3). Sie sind randomisiert, doppelblind und haben ein sehr hohes Evidenzniveau; die Größe der Kollektive liegt weit über denen der bis 2005 publizierten Arbeiten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stellen unsere positive Einschätzung der Kombination von Clomifen mit Metformin zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei PCOS in Frage, die auf einer Metaanalyse von Lord aus dem Jahre 2005 basierte.

In der ersten Arbeit wurden von 2001 bis 2004 insgesamt 228 Frauen mit gesichertem PCOS nach den Rotterdam-Kriterien aus 20 niederländischen Kliniken rekrutiert und randomisiert bei doppelt-blindem Vorgehen entweder mit Clomifen bis 150 mg/Tag in Kombination mit Plazebo oder 2.000 mg Metformin pro Tag behandelt (2). Die Studienmedikation wurde bis zum Eintritt einer Schwangerschaft, für sechs ovulatorische Zyklen oder bis zur Clomifen-Resistenz eingenommen. Primärer Endpunkt war der Nachweis einer Ovulation, als sekundäre Endpunkte galten Schwangerschaft, Spontanabort oder Clomifenresistenz. Primäre und sekundäre Endpunkte zeigten keinen statistisch nachweisbaren Unterschied (s. Tab. 1). Frauen in der Metformin-Gruppe beendeten die Therapie signifikant häufiger wegen Nebenwirkungen (16% vs. 5%). Die Autoren schlossen, dass der Zusatz von Metformin als First-Line-Therapie zur Ovulationsinduktion durch Clomifen bei PCOS nicht effektiv ist.

¹ Kompetenzzentrum Diabetes & Schwangerschaft, Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln

² Diabetologikum, Kiel

In einer multizentrischen nordamerikanischen Studie wurden 626 Frauen mit gesichertem PCOS nach NIH- und Rotterdam-Kriterien (>90% mit polyzystischen Ovarien) und unerfülltem Kinderwunsch randomisiert einer von drei Gruppen zugeordnet:

1. Clomifen + Plazebo,
2. Metformin + Plazebo oder
3. Clomifen + Metformin (Metformindosis jeweils 2.000 mg/Tag).

Die zu 70% weißen Frauen (mittlerer BMI 35 kg/m²) warteten durchschnittlich 3,7 Jahre auf eine Konzeption und hatten in 55% bereits eine Fertilitätstherapie hinter sich. Die Studien-Behandlungsdauer betrug bis zu sechs Monate. Die Medikation wurde beendet, wenn sich ei-

ne Schwangerschaft bestätigte. Die Teilnehmerinnen wurden danach bis zur Geburt beobachtet.

Mit Metformin mehr Konzeptionen, aber weniger Babys

Primärer Endpunkt war die Rate an Lebendgeburten, sekundäre Endpunkte schlossen die Zahl der Ovulationen, Abortrate und das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften ein. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Frauen in der Clomifen-Gruppe hatten dreimal häufiger Lebendgeburten als in der Metformin-Gruppe, und der Zusatz von Metformin zu Clomifen brachte keinen weiteren Vorteil im Vergleich zu Clomifen-Monotherapie (s. Tab. 2), obwohl die Konzeptionsrate bei Kombinationstherapie signifikant höher war. Die Abortrate war unter Clomifen deutlich niedriger als unter Metformin (22,6 vs. 40%), durch die Kombination konnte sie nicht weiter gesenkt werden (25,0%). Die Rate an Mehrlingsgeburten war nicht signifikant unterschiedlich.

In den Metformin-Gruppen ließ sich eine Besserung der biochemischen Insulinresistenz-Parameter belegen.

Primäre und sekundäre Endpunkte der niederländischen Studie

	Clomifen + Metformin (n=111)		Clomifen + Plazebo (n=114)		Relatives Risiko (95%-KI)
	n	%	n	%	
Ovulation	71	64	82	72	0,89 (0,7–1,1); n.s.
Schwangerschaft	44	40	52	46	0,87 (0,6–1,2); n.s.
Spontanabort	13	12	12	11	1,11 (0,5–2,3); n.s.
Clomifen-Resistenz	10	9	9	8	n.s.

Tab. 1: In der niederländischen Studie von Moll et al. (2) ergaben sich keine statistisch auswertbaren Unterschiede zwischen Clomifen-Metformin-Kombination und Clomifen-Monotherapie.

Primäre und sekundäre Endpunkte der nordamerikanischen Studie

	Clomifen (n=209)	Metformin (n=208)	Kombination (n=209)	p-Wert Clomifen vs. Metformin	p-Wert Clomifen allein vs. Kombination
Ovulation %	49	29	60,4	<0,001	0,003
Konzeption %	29,7	12	38,3	<0,001	0,06
Schwangerschaft %	23,9	8,7	31,1	<0,001	ns
Mehrlinge %	6	0	3,1	ns	ns
Abort %	25,8	40	30	ns	ns
Lebendgeburt %	22,5	7,2	26,8	<0,001	ns

Tab. 2: Auch in der Studie von Legro et al. brachte der Zusatz von Metformin zur Clomifen-Therapie keinen weiteren Vorteil (3).

Unter Clomifen + Metformin war bei bestätigter Ovulation sowohl der Eintritt einer Schwangerschaft als auch einer Lebendgeburt nur geringfügig wahrscheinlicher als unter alleiniger Clomifen-Gabe (39,5 vs. 46,0 %; 29,9 vs. 32,2%; jeweils nicht signifikant). Bei einer Subgruppenanalyse nach mütterlichem BMI ergaben sich vergleichbare Ergebnisse bei Frauen mit BMI unter oder über 30 kg/m². Damit erwies sich auch in diesem vorbehandelten Kollektiv Clomifen trotz Besserung der Insulinresistenz zum Erzielen einer Lebendgeburt bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch der Therapie mit Metformin überlegen. Die Studie unterstützt zudem den primären Einsatz von Clomifen als Monotherapie.

Clomifen-Mono ist überlegen

In der niederländischen Studie wurden Frauen ohne Differenzierung nach BMI und ohne Clomifen-Vorbehandlung aufgenommen. Damit liegen erstmals Daten aus einem großen europäischen Kollektiv ohne Selektionsprozesse unter Bedingungen der realen Versorgungssituation einer Fertilitätsklinik vor. Die nordamerikanische Studie repräsentiert ein vorbehandeltes Risikokollektiv mit höherem Leidens- bzw. Erfolgsdruck. Beide hochrangigen Studien der Evidenzklassen Ib zeigen, dass die „altmodische“ Clomifen-Monotherapie einer alleinigen oder Kombinationstherapie mit Metformin überlegen ist (4). Metformin verbessert zwar die Insulinresistenz, dies führte aber nicht zu einer höheren Rate

an Lebendgeburten, auch bei Frauen mit Übergewicht. Die Ovulationsrate, die unter Kombinationstherapie höher war, ist ein nur eingeschränkt brauchbarer Surrogatparameter für Lebendgeburten (5), wie Al-Inany in einem Leitartikel herausstellt. In beiden Studien wurde Metformin bei Nachweis einer Schwangerschaft abgesetzt. Ob ein Fortsetzen von Metformin nach Eintritt der Gravidität eine niedrigere Abortfrequenz oder eine geringere Rate an Gestationsdiabetes mit sich bringt, bleibt spekulativ und kann nur durch weitere größere, prospektive Studien geklärt werden.

Insulinresistenz nicht isoliert therapieren

Frauen mit PCOS und unerfülltem Kinderwunsch wollen nur eines: schwanger werden, ein Kind gebären und es gesund mit nach Hause nehmen. Sind sie übergewichtig oder adipös, und erreichen sie durch Gewichtsabnahme und vermehrte Bewegung keine Schwangerschaft, dann scheinen sie mit einer primären Monotherapie mit Clomifen gut beraten zu sein. Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS ist kein Diagnosebaustein, sondern ein pathophysiologisches Bindeglied und sicher keine eigenständige Erkrankung. Die bevorzugte Therapie eines biochemischen Parameters allein führt nicht zum gewünschten Erfolg. Ärzte und Rat suchende Patientinnen können mit den Ergebnissen beider Studien gemeinsam den Stellenwert von Metformin nun realistischer einschätzen.

Literatur

- Schäfer-Graf U, Kleinwechter H. Insulinresistenz vor und während der Schwangerschaft. FRAUENARZT 48 (2007) 226-233.
- Moll E, Bossuyt P, Korevaar J et al.: Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ 332 (2006) 1485-1490.
- Legro R, Huiman B, Schlaff W et al. for the Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 356 (2007) 551-565.
- Guzick D: Treating the polycystic ovary syndrome the old-fashioned way. N Engl J Med 356 (2007) 622-624.
- Al-Inany H, Johnson N: Drugs for anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. BMJ 332 (2006) 1461-1462.



Für die Autoren

PD Dr. Ute Schäfer-Graf
 Leiterin des
 Vivantes Kompetenzzentrums
 Diabetes & Schwangerschaft
 Klinik für Geburtsmedizin
 Perinatalzentrum
 Vivantes Klinikum Neukölln
 Rudower Straße 48
 12351 Berlin
 Tel. +49 30 6004-8486/8248
 oder 6004-0
 Fax +49 30 6004-8599
 Ute.Schaefer-Graf@vivantes.de