

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) mit Unterstützung des Berufsverband Deutscher Internistinnen und Internisten/ Sektion Endokrinologie/ Diabetologie (BDI)

Diagnostik und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)

AWMF-Registriernummer: 089-004

Version: 1.1

Koordination der Leitlinie

Dr.med.Cornelia Jausch-Hancke und

Univ. Prof. Dr. med Susanne Reger-Tan

Teilnehmende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Professor Dr. Onno Janßen

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Professor Dr. Christoph Brezinka

Dr. Florian Stumpfe

Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Professor Dr. Ute Schaefer -Graf

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V.

Professor Dr. Christine Joisten

Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmazie

Dr. Isabel Waltering

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Professor Dr. Christos C. Zouboulis

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.

Professor Dr. Hans Hauner

Dr. Christina Breidenassel

Deutsche Adipositas Gesellschaft

PD Dr. Susanna Wiegand

PCOS Selbsthilfe Deutschland e.V.

Kerstin Futterer

Carmen Salomon

AG Kinder- und Jugendgynäkologie

Dr. Maren Goeckenjan

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

PD Dr. Alexander Freis

Dr. Anneliese Schwenkhagen

Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin

Dr. Stephanie Lehmann-Kannt

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie

PD Dr Heike Hoyer-Kuhn

Dr. Maren Goeckenjan

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Professor Dr. Katharina Hancke

Professor Dr. Barbara Sonntag

Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fertilität

Professor Dr. med. Ludwig Kiesel

Professor Dr. Nicole Sängler

Deutsche Gesellschaft für medizinische Psychologie

Professor Dr. Sven Benson

Deutsche Gesellschaft für angewandte Endokrinologie

Professor Dr. Jörn Bojunga

PD Dr. Gesine Meyer

Deutsche Diabetes Gesellschaft

Professor Dr. med. Andreas Hamann

Deutsche Menopause Gesellschaft

Dr. Katrin Schaudig

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Professor Dr. Susanne Reger-Tan

Berufsverband Deutscher Internistinnen und Internisten, Sektion Endokrinologie/Diabetologie

Dr. Cornelia Jaurisch-Hancke

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Berücksichtigung der Ansichten und Präferenzen der Zielpopulation (z.B. Patient*innen/Bevölkerung)

Patientenvertretung mit Stimmrecht: Frau Kerstin Futterer PCOS Selbsthilfe Deutschland e.V.

Stellvertreterin Frau Carmen Salomon

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 PCOS-Screening und Diagnosestellung	6
1.1 Allgemeine Empfehlung	6
1.2 PCOS-Definition	6
1.3 Screening.....	14
Kapitel 1 Literaturverzeichnis.....	15
Kapitel 1 Abbildungsverzeichnis	17
Kapitel 1 Tabellenverzeichnis	17
Kapitel 2 Screening und Behandlung PCOS-assoziiertes Risikofaktoren und Komorbiditäten	18
2.1 Allgemeine Empfehlung	18
2.2 Diabetes, Prädiabetes, Insulinresistenz	18
2.3 Adipositas.....	19
2.4 Kardiovaskuläres Risiko	21
2.4.2 Dyslipidämie	21
2.4.3 Arterielle Hypertonie	22
2.5 Metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD)	25
2.6 Schlafbezogene Atemstörung (Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, OSAS).....	27
2.7 Endometriumkarzinom.....	28
2.8 Autoimmunthyreoiditis Hashimoto (AIT Hashimoto)	33
2.9 Lebensqualität (QoL), Depression und Angst, psychosexuelle Funktion, Körperwahrnehmung, Essstörungen	34
2.9.1 Lebensqualität (QoL)	34
2.9.2 Depression und Angst	35
2.9.3 Psychosexuelle Funktion	36
2.9.4 Körperbild und Körperwahrnehmung.....	37
2.9.5 Essstörungen	38
2.9.6 Intervention bei Angst, Depression und Essstörungen	39
Kapitel 2 Literaturverzeichnis.....	42
Kapitel 2 Abbildungsverzeichnis	63
Kapitel 2 Tabellenverzeichnis	63
Kapitel 3 Multimodale Basistherapie.....	64
3.1 Allgemeine Aspekte multimodaler Basistherapie	64
3.2 Verhaltensmodifikation.....	65
3.3 Ernährung	66

3.4 Körperliche Aktivität	68
3.5 Adipositas und Gewichtsreduktion	69
3.6 Supplemente und komplementäre Therapieformen	73
Kapitel 3 Literaturverzeichnis.....	74
Kapitel 4 Pharmakotherapie.....	79
4.1 Allgemeine Aspekte der Pharmakotherapie	79
4.1.1 Allgemeine Behandlungsprinzipien	79
4.1.2 Off-Label-Use zur Verordnung außerhalb der Zulassung	80
4.2 Metformin	82
4.3 PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ) Agonisten	85
4.4 Inkretinagonisten.....	86
4.5 Natrium-Glukose-Cotransporter 2-Inhibitor (SGLT2i).....	88
4.6 Hormonale Kontrazeptiva.....	90
4.6.1 Monotherapie.....	90
4.6.2 Hormonale Kontrazeptiva und Metformin	99
4.7 Antiandrogene	101
4.8 Systemische dermatologische Therapie	104
4.9 Lokale dermatologische Therapie	107
4.10 Teratogenität	109
Kapitel 4 Literaturverzeichnis.....	115
Kapitel 4 Tabellenverzeichnis	131
Kapitel 5 Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft.....	132
5.1 Fertilität und Kinderwunsch	132
5.2 Allgemeine Aspekte des Kinderwunsches und der Ovulationsinduktion.....	133
5.2.1 Präkonzeptionelle Beratung und Modifikation des Lebensstils vor Schwangerschaftseintritt	133
5.2.2 Ovulationsinduktion und Zyklusmonitoring	134
5.2.3 Letrozol	134
5.2.4 Clomifen und/ oder Metformin	134
5.2.5 Gonadotropine.....	135
5.2.6 Glukagon-like-Peptide-Rezeptor-Agonisten (GLP-1 RA) bei Kinderwunsch	135
5.3 Chirurgische Therapie.....	136
5.3.1 Bariatrische Chirurgie.....	136
5.3.2 Laparoskopisches Ovarian Drilling.....	138
5.4 Künstliche Befruchtung	139
5.4.1 Stimulationsprotokolle.....	139
5.4.2 Metformin als Begleittherapie bei hormoneller Stimulation vor IVF und ICSI	140
5.4.3 Ovulationsinduktion und Risiko des Überstimulationssyndrom (OHSS)	140
5.5 In vitro Maturation (IVM)	141

5.6 Schwangerschaft	141
5.6.1 Schwangerschaftskomplikationen	141
5.6.2 Frühschwangerschaft	144
5.6.3 Zweites und drittes Trimenon	146
5.6.4 Geburt, Wochenbett, Beratung vor erneuter Schwangerschaft	148
5.6.5. Betreuung des Kindes.....	149
Kapitel 5 Literaturverzeichnis	152
Kapitel 6 PCOS und Besonderheiten in der Adoleszenz	160
6.1 Pubertätsentwicklung und PCOS.....	160
6.2 Diagnose des PCOS in der Adoleszenz	161
6.2.1 Zyklusstörungen in der Adoleszenz	162
6.2.2 Hyperandrogenismus und Hyperandrogenämie.....	163
6.2.2.1. Hyperandrogenismus	163
6.2.3 Weitere Labordiagnostik	164
6.2.4. Ovarmorphologie oder ovarielle Funktionsreserve (AMH) als diagnostisches Kriterium	165
6.2.5 Screening auf Stoffwechselstörungen	166
6.2.6 Psychische Komorbiditäten	167
6.3 Altersentsprechende Aufklärung über Diagnose und Auswirkung auf die Gesundheit, Verlaufskontrollen bei erhöhtem Risiko	167
6.4 Multimodale Basistherapie der Adipositas und präventive Ansätze	168
6.5 Therapieoptionen in der Adoleszenz	169
6.5.1 Allgemeine Aspekte und Ziele der Therapie bei Jugendlichen	169
6.5.2 Therapie metabolischer Aspekte bei Jugendlichen mit PCOS	172
6.5.3 Besondere Aspekte bei der Kontrazeption bei Jugendlichen mit PCOS.....	172
Kapitel 6 Literaturverzeichnis	173
Kapitel 7 Besonderheiten in der Peri-/Postmenopause.....	177
Kapitel 7 Literaturverzeichnis	178
Kapitel 8 Besondere ethnische Aspekte.....	179
8.1 Unterschiede in der PCOS-Prävalenz	179
8.2 Hirsutismus.....	180
8.3 Lebensstil.....	181
Kapitel 8 Literaturverzeichnis	182

Kapitel 1 PCOS-Screening und Diagnosestellung

Jaurisch-Hancke, Hancke, Janßen, Bojunga, Sänger, Christos C. Zouboulis

1.1 Allgemeine Empfehlung

Empfehlung 1.1.1	Neu Stand (2025)
Die Diagnostik und Betreuung jeder Patientin mit Verdacht auf ein polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) sollte interdisziplinär unter Einbezug von Endokrinologie und Gynäkologie erfolgen. In Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung sollten gegebenenfalls weitere Fachdisziplinen (z. B. Ernährungsmedizin, Dermatologie, Psychosomatik) hinzugezogen werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

PCOS betrifft 8-13 % aller Frauen im reproduktiven Alter, wobei sehr viele der betroffenen Frauen nicht diagnostiziert werden (1). Sowohl ovarielle Faktoren als auch ovariell unabhängige Faktoren spielen bei der Genese des PCOS eine Rolle. Gynäkologische und endokrinologische Funktionsstörungen können mit metabolischen und psychischen Erkrankungen assoziiert sein, die ein interdisziplinäres Management notwendig machen. Die Prävalenz der viszeralen Adipositas mit den entsprechenden Folgekrankheiten liegt bei Frauen mit PCOS über 50 % (2). Unabhängig vom Alter ist die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, einer pathologischen Glukosetoleranz und eines Typ-2-Diabetes für Frauen mit PCOS in Europa dreimal so hoch im Vergleich zu gesunden Frauen (1). Allerdings zeigen genomweite Assoziationsstudien mit Mendel-Randomisierung, dass nicht jede Patientin mit PCOS ein Risiko für Diabetes und Folgekrankheiten hat (3).

Es besteht ein bis zu 7-fach erhohotes Risiko für ein Endometriumkarzinom (s. Kapitel 2, Abschnitt 2.7, Tabelle 1) und eine hohe Prävalenz für Depressionen und Angsterkrankungen sowie eine eingeschränkte Lebensqualität (4) (1).

1.2 PCOS-Definition

Empfehlung 1.2.1	Neu Stand (2025)
Die Diagnose des PCOS soll entsprechend der modifizierten Definition nach Rotterdam gestellt werden. Die Diagnose des PCOS soll gestellt werden, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien vorliegen:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus 2. Ovulatorische Dysfunktion 3. Polyzystische Ovarmorphologie (PCOM) und/ oder hohe AMH-Konzentration und Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen 	
Konsensstärke: 14/14, 100 %; Ergänzung 10/10, 100 %	

Hintergrund

Entsprechend einer aktuellen Metaanalyse (5) nutzen die meisten Leitlinien für die Diagnose des PCOS im Erwachsenenalter die Rotterdam Kriterien (6). Laut dieser Definition kann die Diagnose PCOS gestellt werden, wenn zwei der folgenden Symptome vorliegen:

Oligo- und /oder Anovulation, klinische und/oder biochemische Zeichen des Hyperandrogenismus, sonographisches Bild der polyzystischen Ovarien (PCO) (transvaginal > 20 Follikel jeweils 2-9 mm und/oder Ovarvolumen \geq 10 ml).

Klinisch im Vordergrund stehen die Symptome des Hyperandrogenismus (Alopezie, Akne und Hirsutismus) und Menstruationsstörungen durch Oligo- oder Anovulation.

Empfehlung 1.2.2	Neu Stand (2025)
Ein Hyperandrogenismus soll definiert werden als das Vorliegen von klinischen Anzeichen eines Hyperandrogenismus und/ oder dem laborchemischen Nachweis einer Hyperandrogenämie.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Empfehlung 1.2.3	Neu Stand (2025)
Die klinische Beurteilung des Hyperandrogenismus sollte von in der Diagnostik des PCOS erfahrenen Ärzten erfolgen.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Androgenetische Alopezie, Akne und Hirsutismus sind die dermatologischen Leitsymptome des PCOS, wobei die Wechselbeziehung untereinander unklar ist als auch der individuelle Schweregrad der Androgenisierungserscheinungen sehr unterschiedlich ist. Die Quantifizierung der klinischen Ausprägung der Hyperandrogenämie ist schwierig (1).

Dadurch verzögert sich die Diagnose bei vielen Patientinnen über einen längeren Zeitraum und es müssen mehrere Ärzte aufgesucht werden, bis die Diagnose eines PCOS gestellt wird (7). Die Beurteilung erfordert klinische Erfahrung und Kompetenz (1).

In der dermatologischen Literatur wird der Hyperandrogenismus (klinisch nachweisbare Alopezie, Akne, und Hirsutismus – alle oder einzelne Symptome ohne biochemische Zeichen) vor der Hyperandrogenämie (mit biochemischen Zeichen und – in der Regel – nicht nur dermatologische Symptome) unterschieden (8).

Empfehlung 1.2.4	Neu Stand (2025)
Zur Beurteilung des Hirsutismus soll der modifizierte Hirsutismus-Score nach Ferriman/Gallwey herangezogen werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Für die Einteilung des Schweregrades des Hirsutismus eignet sich der modifizierte Ferriman-Gallwey (mFG) Score, diese Beurteilung wird als Goldstandard der Diagnostik angesehen. Allerdings wird nur in einer Leitlinie die systematische Erfassung durch den modifizierten Ferriman-Gallwey Score empfohlen (1). Dabei werden neun typisch männliche Körperregionen für terminale Haare erfasst: Oberlippe, Kinn und Nacken, Brust, Bauchregion oberhalb des Nabels und unterhalb, Oberschenkel, oberer und untere Rückenregion sowie Oberarme. Jede Region wird optisch eingeteilt von Null (kein Terminalhaar) bis

Vier (männliche Terminalbehaarung). Was ein „normale“ und „abnormale“ Körperbehaarung ist, wird kontrovers diskutiert. Empfohlen wird ab einem Cut Off von $\geq 4-6$ mFG von Hirsutismus zu sprechen (1). Es können Ethnien-spezifische Grenzwerte angewandt werden. Für südamerikanische und asiatische Frauen ab ≥ 6 (Han Chinesinnen: ≥ 2 , für Südchinesinnen: ≥ 7) (9). Siehe auch Kapitel 8.

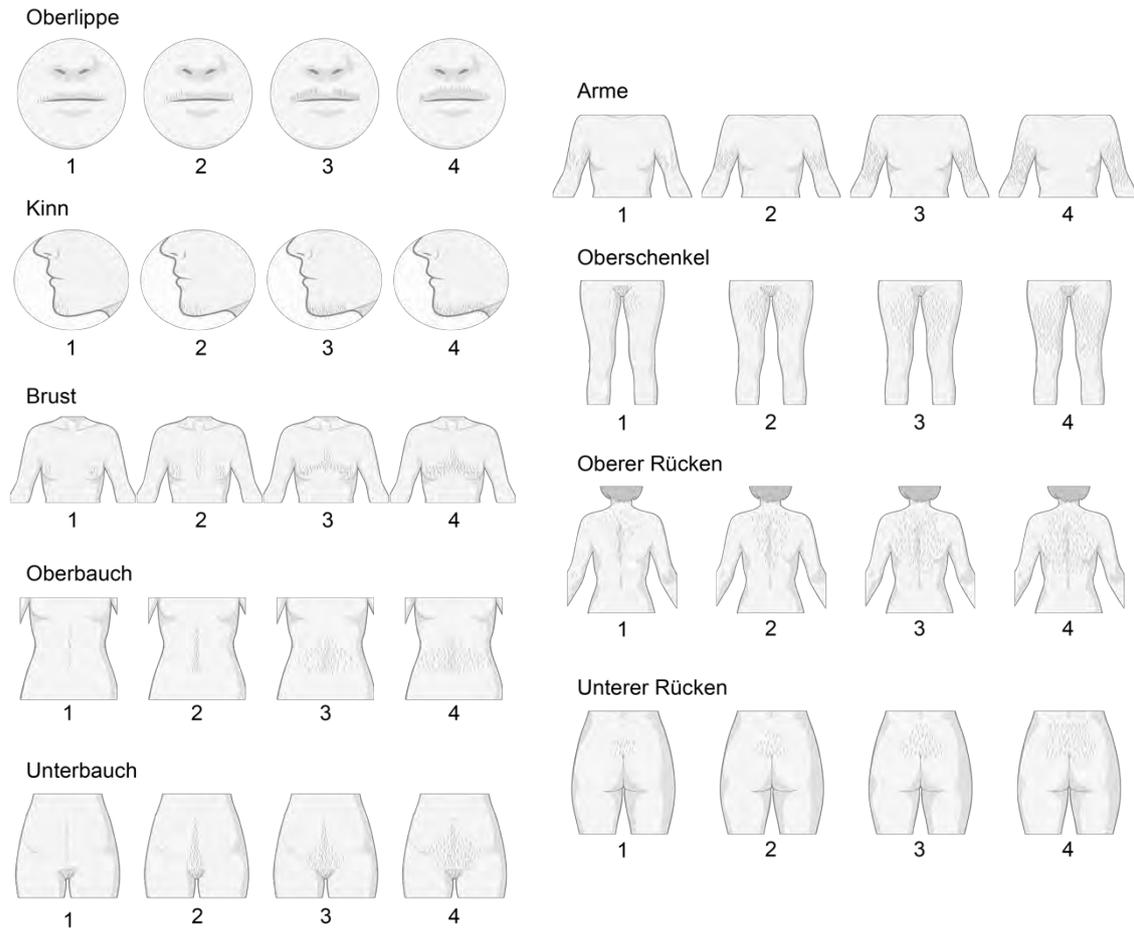


Abbildung 1: Ferriman-Gallwey Score

Empfehlung 1.2.5	Neu Stand (2025)
Zur Beurteilung der androgenetischen Alopezie soll der Alopezie-Score nach Ludwig angewandt und der Schweregrad visuell eingeordnet werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Die androgenetische Alopezie wird üblicherweise nach Ludwig in drei Grade eingeteilt.

- Grad I: Lichtung des Frontalbereichs,
- Grad II: Lichtung des Frontoparietalbereichs,
- Grad III: ausgedehnte Lichtung des Frontoparietalbereichs.

Der prädiktive Wert einer Alopezie allein ist gering, da es sehr viele Ursachen gibt, die nicht mit einer Hyperandrogenämie zusammenhängen.

Empfehlung 1.2.6	Neu Stand (2025)
Die Beurteilung der Akne soll nach dermatologischen Kriterien erfolgen.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Die Akne weist ein polymorphes Erscheinungsbild auf mit verschiedenen Schweregraden, akuten und chronischen Verläufen sowie zahlreichen Subtypen. Für die Bestimmung des Schweregrades der Akne beim PCOS gibt es keine allgemein akzeptierte Einteilung.

Empfehlung 1.2.7	Neu Stand (2025)
Zum laborchemischen Nachweis einer Hyperandrogenämie sollen vorzugsweise Gesamttestosteron, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Freier Androgenindex (FAI) und ggf. Androstendion und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) herangezogen werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Die Diagnose des PCOS gelingt mit der Bestimmung des Gesamttestosterons bei 20-30 % der Frauen, durch den kalkulierten freien Androgen Index oder Messung des freien Testosterons bei 50-60 %. Alle relevanten Leitlinien empfehlen zur Abklärung der Hyperandrogenämie die Bestimmung von Testosteron (Gesamt- oder Freies T) oder freiem Androgen Index (5). Für die Indikation zu den Laboruntersuchungen (s. Empfehlung 6.2.1).

Bedingt durch die geringe Sensitivität und Spezifität der Assays existieren allerdings keine absoluten Referenzwerte von Gesamttestosteron, freiem Testosteron und dem kalkulierten freien Androgen Index für die Diagnose des PCOS (10) (1).

Die Bestimmung weiterer Androgene wie Androstendion und Dehydroepiandrosterone Sulfat (DHEAS) erlauben nur eine geringe Zusatzinformation und dienen eher dem Ausschluss anderer Erkrankungen (siehe unten).

Empfehlung 1.2.8	Neu Stand (2025)
Primär soll eine Oligo-/Anovulation klinisch an dem Vorliegen einer Zyklustempostörung (wiederholt Zyklusdauer < 21 Tage, ≥ 35 Tage und/oder < 8 Zyklen pro Jahr) festgestellt werden, da sie in der Regel der klinische Ausdruck der ovulatorischen Dysfunktion sind.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Empfehlung 1.2.9	Neu Stand (2025)
Bei klinischem V.a. ovulatorische Dysfunktion kann eine laborchemische Bestimmung des lutealen Progesterons erfolgen.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Klinisch problematisch ist, dass der Begriff der „ovulatorischen Dysfunktion“ nicht genau definiert ist (11). Zyklustemporestörungen sind deshalb das Hauptkriterium für einen oligo/anovulatorischen Zyklus (11). Als Oligomenorrhoe gilt eine Verlängerung des Zyklus auf über 35 Tage, unter einer Amenorrhoe ist das Ausbleiben der Menstruation zu verstehen (Primäre Amenorrhoe/Ausbleiben der Menstruation bis zum 15. Lebensjahr, Sekundäre Amenorrhoe/Fehlen der Menstruation für 6 Monate und länger).

Zu unterscheiden sind eine Anovulation mit häufigen Blutungen im Zyklus Intervall < 21 Tage oder unregelmäßigen Blutungen in einem Zyklus Intervall > 35 Tage.

Bei erwachsenen Frauen liegt die durchschnittliche Zyklusdauer bei 28 Tagen mit einer Spannbreite von 25-35 Tagen. Ein anovulatorischer Zyklus kann in seltenen Fällen aber auch in einem normalen Zyklusintervall vorkommen. Eine Progesteron Bestimmung mittluteal ist dann empfehlenswert (11) (1).

Empfehlung 1.2.10	Neu Stand (2025)
Die polyzystische Ovarmorphologie (PCOM) soll bei Anwendung einer 8 MHz-Sonde definiert werden als das mindestens einseitige Vorliegen von einem antralen Follikelcount (AFC) ≥ 20 Follikel (je 2-9 mm Durchmesser) und/oder einem Ovarvolumen ≥ 10 ml. Unter Anwendung einer 5 MHz-Sonde sollen ein AFC ≥ 12 Follikel (je 2-9 mm Durchmesser) und/oder einem Ovarvolumen ≥ 10 ml als Kriterien für eine PCOM gelten.	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

Hintergrund

Das sonographische Bild der polyzystischen Ovarmorphologie (PCOM) ist seit 2003 mit Etablierung der Rotterdam Kriterien ein Bestandteil der Diagnose PCOS, ursprünglich definiert als 12 oder mehr Follikel von 2-9 mm Größe beider Ovarien und /oder einem Ovarialvolumen ≥ 10 cm³.

Eine modernere Ultraschalltechnologie sowie ein verbessertes Verständnis der nicht klar definierten Unterschiede zwischen normalen Ovarien und PCOM haben zu einer neuen Definition geführt. Es wird bei transvaginaler Untersuchung mit 8MHz -Sonde bei beiden Ovarien eine Follikelanzahl von ≥ 20 und/oder ein Ovarialvolumen ≥ 10 ml ohne Corpus luteum, Ovarialzysten oder dominante Follikel gefordert. Falls im individuellen Fall erforderlich, kann auch eine transrektale Sonographie durchgeführt werden. Wird eine transabdominale Sonographie durchgeführt, so kann die Diagnose bei einem Ovarvolumen ≥ 10 ml gestellt werden. Es ist zu beachten, dass bis zu einem Alter < 8 Jahre nach der Menarche die Ultraschalluntersuchung für die Diagnose des PCOS nicht geeignet ist (1). In dieser Altersgruppe ist die Inzidenz multifollikulärer Ovarien ohne Krankheitswert sehr hoch. Insgesamt ist die Qualität der vorliegenden Studien, was die Definition der PCOM betrifft, aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Populationen, der unterschiedlichen angewandten Technologien und der unterschiedlichen Kriterien der Follikelgröße nicht gut.

Gefordert wird in allen Leitlinien ein besseres Training, um die Follikelzahlen genau und sorgfältig zu zählen und damit die Studienlage zu verbessern.

Empfehlung 1.2.11	Neu Stand (2025)
Die AMH-Konzentration kann als Surrogatparameter der PCOM angewandt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 1.2.12	Neu Stand (2025)
Anti-Müller Hormon (AMH) sollte aktuell nicht als alleiniges Merkmal zur Diagnosestellung des PCOS genutzt werden.	
Konsensstärke: 19/19, 100 % (1 Enthaltung)	

Hintergrund

Anti-Müller Hormon (AMH) Konzentrationen sind signifikant höher bei Frauen mit PCOS verglichen mit gesunden ovulierenden Frauen. Allerdings gibt es erhebliche Überschneidungen beider Gruppen und keinen spezifischen Schwellenwert von AMH beim PCOS. Die Studien sind heterogen bedingt durch die verwendeten Assays, unterschiedliche Lebensabschnitte und Phänotypen der Studienteilnehmer. Dazu kommt die Schwierigkeit einer genau definierten Population sowie die variablen Ultraschallkriterien der PCOM. Eine AMH-Messung kann im individuellen Fall als Surrogatparameter eines PCOM hilfreich sein (1) (12).

Empfehlung 1.2.13	Neu Stand (2025)
Bei der Diagnose des PCOS sollte das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

Hintergrund

Da kein spezifischer diagnostischer Test zur eindeutigen Identifizierung eines PCOS existiert, ist es empfehlenswert, das klinische Erscheinungsbild der Patientinnen entsprechend der Rotterdam Kriterien in 4 Phänotypen einzuteilen und zu berücksichtigen (13).

Phänotyp	Androgenexzess	Ovulatorische Dysfunktion	PCOM (Ultraschall)
A	Ja	Ja	Ja
B	Ja	Ja	Nein
C	Ja	Nein	Ja
D	Nein	Ja	Ja

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS basierend auf den Rotterdam Kriterien (13)

Es hat sich gezeigt, dass die androgenetischen Phänotypen (A, B, C) mit ausgeprägterer Insulinresistenz und schwereren metabolischen Störungen assoziiert sind (14). Neuere genetische Studien zeigen, dass sich die einzelnen Phänotypen genetisch unterscheiden (13).

Empfehlung 1.2.14	Neu Stand (2025)
Bei Verdacht auf ein PCOS sollen klinisch und laborchemisch andere Ursachen, die dem PCOS ähneln, abgeklärt werden (siehe Tabelle 2 und Abbildung 2).	
Konsensstärke: 14/14,100 %	

Diagnosen/Leitsymptome	Labordiagnostik
Prolaktinom: Amenorrhoe, seltener Galaktorrhoe	Prolaktin
Hyper/Hypothyreose: Wärme/Kälteintoleranz;Tachycardie/Bradycardie	TSH, ft4
Nicht-klassische adrenale Hyperplasie (late onset AGS): Hirsutismus, Akne, Zyklusstörungen	17 α Hydroxyprogesteron, ggf. ACTH Test
Primäre Ovarialinsuffizienz	FSH
Cushing-Syndrom: Striae rubrae, Müdigkeit, Muskelschwäche	Cortisol, ACTH, 1 mg Dexamethason-Hemmtest
Bei ausgeprägtem Hirsutismus	Abklärung androgensezernierender Tumoren (1 mg Dexamethason-Hemmtest)
Gravidität	Beta-HCG

Tabelle 2: Relevante Differentialdiagnosen

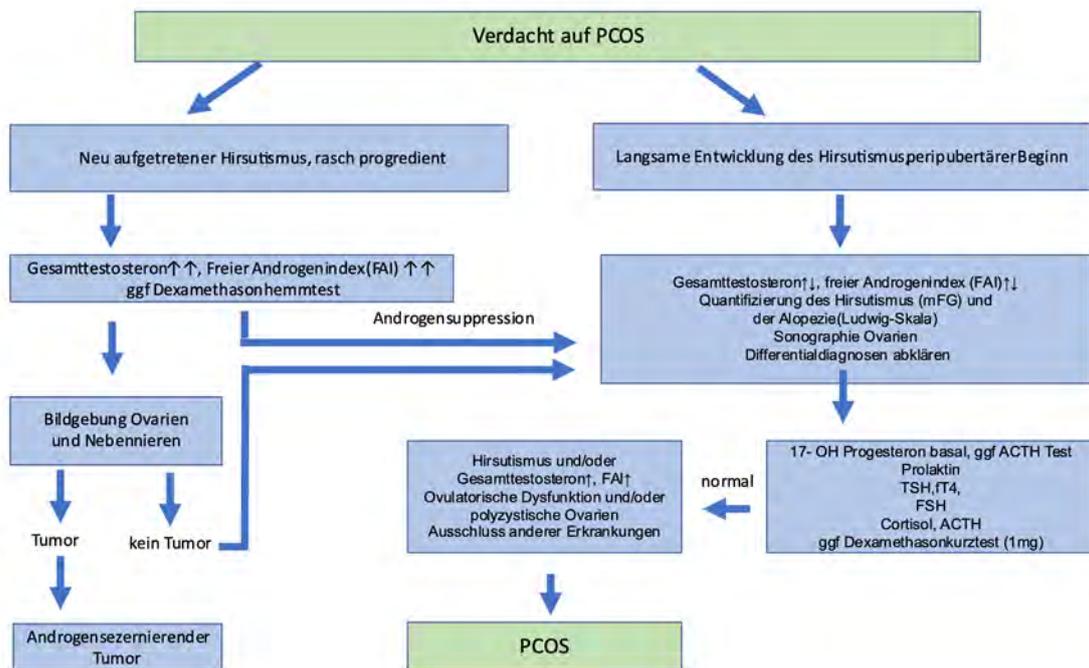


Abbildung 2: Diagnostikschema modifiziert nach (15)

Hintergrund

Zyklusstörungen (Oligo/Amenorrhoe) haben vielfältige Ursachen. Zu den häufigen endokrinologischen Ursachen, die abgeklärt werden sollten, gehört die Hyperprolaktinämie. Für die Diagnose reicht die Bestimmung eines Prolaktin Basalwertes aus (16). Die Ursache können Hypophysentumore sein, bei Frauen handelt es sich dabei in der Regel um Mikroadenome (17). Aber auch andere Ursachen wie Medikamenteneinflüsse und Stressfaktoren können zu einer Erhöhung des Prolaktinwertes führen

(18). Auch eine primäre Ovarialinsuffizienz, ersichtlich an der Messung eines erhöhten FSH-Wertes und Schilddrüsenfunktionsstörungen können Zyklustempostörungen verursachen. Neuere Daten weisen allerdings darauf hin, dass die Bedeutung von Schilddrüsenfunktionsstörungen als Ursache für Zyklusstörungen in der Vergangenheit überschätzt wurde. Allerdings können manifeste Hyper- oder Hypothyreosen relevante Menstruationsstörungen verursachen, die durch die Messung von TSH erfasst werden können (19).

Nicht-klassische adrenale Hyperplasie (late| onset Adrenogenitales Syndrom/AGS)) kann klinisch ebenfalls einem PCOS entsprechen. Leitsymptome sind Hirsutismus, Akne und Zyklusstörungen. Empfohlen wird als Screening Test die basale Messung des 17-OH Progesteron während der Follikelphase bei menstruierenden Frauen. Ein morgendlicher Wert > 6 nmol/L (2 ng/ml) erfasst mehr als 90 % der Frauen mit nicht klassischen Formen des AGS. Gelegentliche Messungen sind möglich (9), aber weniger empfehlenswert, da auch bei gesichertem nicht klassischem AGS der Wert häufig normal ist und die Hälfte gesunder Frauen in der Lutealphase erhöhte 17-OH-Progesteronwerte aufweisen (20).

Bei phänotypischem Verdacht sind differenzialdiagnostisch weitere endokrine Erkrankungen auszuschließen. Dazu gehören eine hypothalamische Amenorrhoe inklusive einer funktionellen hypothalamischen Amenorrhoe (DD Anorexia nervosa, Anorexia athletica, Bulimie, Stress), Hypophyseninsuffizienz, androgensezernierende Tumoren, ein Cushing Syndrom, eine Akromegalie und eine Schwangerschaft (Bestimmung von LH, FSH, Östradiol, DHEAS, Dexamethasonhemmtest, IGF1, HCG) (11). Bei klinisch (z.B. schwerer Hirsutismus, Virilisierungszeichen, schnelle Dynamik) oder laborchemischem (z.B. sehr deutlich erhöhte Androgene) Verdacht auf androgensezernierende Neoplasie kann als erster differentialdiagnostischer Schritt ein 1 mg Dexamethason-Hemmtest eingesetzt werden. Eine Suppression der Androgene um mindestens 40 % im Vergleich zum Ausgangsbefund spricht eher gegen eine androgen sezernierende Neoplasie (21).

Empfehlung 1.2.15	Neu Stand (2025)
Besonderheiten im Jugendalter sollen bei der Diagnosestellung Berücksichtigung finden (Kapitel 7).	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

Empfehlung 1.2.16	Neu Stand (2025)
Besonderheiten in der Peri- und Postmenopause sollen bei der Diagnosestellung Berücksichtigung finden (Kapitel 8).	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

1.3 Screening

Empfehlung 1.3.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS soll zur Einschätzung der individuellen Risikokonstellation die Glukosestoffwechsellage überprüft werden.	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

Empfehlung 1.3.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollen (außer bei Studien oder wissenschaftlichen Fragestellungen) keine Parameter der Insulinresistenz bestimmt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Frauen mit gesichertem PCOS haben unabhängig vom Lebensalter in Europa ein 3fach erhöhtes Risiko für einen Gestationsdiabetes, eine pathologische Glukosetoleranz und einen Typ-2-Diabetes mellitus (1). Das Risiko ist unabhängig vom Körpergewicht, es erhöht sich lediglich mit zunehmender Adipositas. In Clampstudien wird bei 95 % der übergewichtigen und 75 % der normalgewichtigen Frauen mit PCOS eine Insulinresistenz nachgewiesen. Als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität/Insulinresistenz gilt der sogenannte hyperinsulinämische euglykämische Glukoseclamp. Das heißt, durch eine Insulin-/ Glukoseinfusion wird der Blutzucker auf einen definierten Zielwert „festgeklemmt“. Das Ausmaß der Glukoseinfusionsrate korreliert mit der Insulinsensitivität und erlaubt es, das Ausmaß einer Insulinresistenz zu beurteilen. Der Test ist für die Praxis aus methodischen Gründen nicht sinnvoll, da er sowohl zeit- und personalaufwändig als auch technisch anspruchsvoll ist (22). Andere Methoden sind nicht geeignet, um zuverlässig die Insulinresistenz zu messen. Wegen der methodischen Unklarheiten wird die Bestimmung von Insulinresistenzparametern also zur Diagnostik des PCOS nicht empfohlen (23) (22).

Dagegen ist eine Überprüfung der Glukosestoffwechsellage durch HbA1c und Nüchternglukose bei gesicherter Diagnose eines PCOS initial bei allen Patientinnen empfehlenswert (15) (11) (1). Bei Risikopatientinnen mit einem BMI > 25 kg/m², einer Anamnese von pathologischer Glukosetoleranz und/oder Gestationsdiabetes und/oder Familienanamnese von Typ-2-Diabetes ist ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose empfehlenswert (1).

In einem Konsensus Statement (24) wird empfohlen, bei Patientinnen mit Adipositas oder einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes, alle zwei Jahre den oralen Glukosetoleranztest zu wiederholen (siehe Kapitel 2).

Kapitel 1 Literaturverzeichnis

1. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. Issue 10, 18. September 2023, European Journal of Endocrinology, Bd. Volume 108, S. 2447-2469.
2. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. Abdalla, Mohammed Altigani, et al. 2020, Ther Adv Endocrinol Metab, Bd. Vol.11, S. 1-19.
3. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. Zhu, Tiantian, Goodarzi, Mark O und Cui, Jinrui. 2, 06. November 2021, Diabetes, Bd. 70, S. 627-37.
4. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. Hahn, Susanne, et al. 6, 2005, Eur J Endocrinol, Bd. 153, S. 853-60.
5. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. Al Wattar, Bassel H, et al. 8, 2021, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 106, S. 2436-46.
6. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. 1, 2004, Hum Reprod, Bd. 19, S. 41-7.
7. "I felt like she didn't take me seriously": a multi-methods study examining patient satisfaction and experiences with polycystic ovary syndrome (PCOS) in Canada. Ismayilova, Miya und Yaya, Sanni. 1, 2022, BMC Womens Health, Bd. 22, S. 47.
8. Hyperandrogenismus, adrenale Dysfunktion und Hirsutismus. Makrantonaki, E und Zouboulis, C C. 10, 2020, Hautarzt, Bd. 71, S. 752-61.
9. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Martin, Kathryn A, et al. 4, 2018, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 103, S. 1233-57.
10. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. Rosner, William, Vesper, Hubert und et al. 10, 2010, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 95, S. 4542-8.
11. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Legro, Richard S, et al. 12, 2013, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 98, S. 4565-92.
12. Anti-müllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis. van der Ham, Kim, et al. 4, Oktober 2024, Fertil Steril, Bd. 122, S. 727-739. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.05.163. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944177.
13. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. Hoeger, Kathleen M, Dokras, Anuja und Piltonen, Terhi. No. 3, 2021, CEM, Bd. Vol. 106, S. e1071-e1083.
14. Comparing Lean and Obese PCOS in Different PCOS Phenotypes: Evidence That the Body Weight Is More Important than the Rotterdam Phenotype in Influencing the Metabolic Status. Carmina, Enrico

- und Lobo, Rogerio A. 10, 25. September 2022, *Diagnostics* (Basel), Bd. 12, S. 2313. doi: 10.3390/diagnostics12102313. PMID: 36292002; PMCID: PMC9600591.
15. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Escobar-Morreale, Héctor F. Mai 2018, *Nature Reviews Endocrinology*, Bd. Volume 14, S. 270-284.
16. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. Melmed, Shlomo, et al. 2, 2011, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 96, S. 273-88.
17. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Casanueva, Felipe F, et al. 2, 2006, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 65, S. 265-73.
18. The Interdisciplinary Management of Newly Diagnosed Pituitary Tumors. Jausch-Hancke, Cornelia, et al. 14, 2021, *Dtsch Arztebl Int.*, Bd. 118, S. 237-43.
19. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. Kakuno, Yoko, et al. 12, 2010, *Endocr J*, Bd. 57, S. 1017-22.
20. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. Livadas, Sarantis und Bothou, Christina. 2019, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 10, S. 366.
21. The Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the Differential Diagnosis of Hyperandrogenism in Women. Kaltsas, Gregory A, et al. Issue 6, s.l.: doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020922>, 01. Juni 2003, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bd. Volume 88, S. 2634–2643.
22. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. Stepto, Nigel K, et al. 3, 2013, *Hum Reprod*, Bd. 28, S. 777-84.
23. Polycystic ovary syndrome. Joham, Anju E, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*, Bd. 10, S. 668-80.
24. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Polak, K, et al. 2017, *J Endocrinol Invest*, Bd. 40, S. 1-8.
25. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. Naz, Marzieh Saei Ghare, Dovom, Marzieh Rostami und Tehrani, Fahimeh Ramezani. 4, 2020, *Int J Endocrinol Metab*, Bd. 18, S. e106694.
26. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. Wild, Robert A, et al. 95, 2010, *J. Clin. Endocrinol Metab*, S. 2038-2049.
27. The SAHA syndrome. Orfanos, C E, Adler, Y D und Zouboulis, C C. 5-6, 2000, *Horm Res*, Bd. 54, S. 251-8.

Kapitel 1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ferriman-Gallwey Score	8
Abbildung 2: Diagnostikschema modifiziert nach (15)	12

Kapitel 1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotypen des PCOS basierend auf den Rotterdam Kriterien (13)	11
Tabelle 2: Relevante Differentialdiagnosen	12

Kapitel 2 Screening und Behandlung PCOS-assoziiierter Risikofaktoren und Komorbiditäten

OE Janßen, Benson, Hamann, Breidenassel, Hauner, Schaudig, Schwenkhagen, Reger-Tan, Bojunga

2.1 Allgemeine Empfehlung

Empfehlung 2.1.1	Neu Stand (2025)
<p>Frauen mit PCOS sollen darüber aufgeklärt werden, dass sie neben den PCOS definierenden Beschwerden ein erhöhtes Risiko für folgende Erkrankungen und Einschränkungen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolisches Syndrom und damit verbundenes kardiovaskuläres Risiko • Lebererkrankungen (MASLD, MASH) • Schlafbezogene Atemstörung • Endometriumkarzinom • Autoimmunthyreoiditis Hashimoto • Depression • Essstörungen • Eingeschränkte Lebensqualität <p>Diese Aufklärung soll Maßnahmen zur Prävention und Therapie aufzeigen.</p>	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

2.2 Diabetes, Prädiabetes, Insulinresistenz

Empfehlung 2.2.1	Neu Stand (2025)
<p>Bei allen Frauen mit PCOS ohne bekannten Diabetes mellitus soll bei der Erstdiagnose und im Verlauf in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil alle ein bis drei Jahre eine Evaluierung des Kohlenhydratstoffwechsels erfolgen. Die Evaluation kann mittels OGTT, HbA1c und/oder Nüchternblutzucker erfolgen.</p>	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.2.2	Neu Stand (2025)
<p>Prämenopausale Frauen mit Typ 1 oder Typ-2-Diabetes sollten auf das Vorliegen eines PCOS gescreent werden (Hyperandrogenismus, Zyklusanamnese).</p>	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.2.3	Neu Stand (2025)
<p>Bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch (ohne vorbekannten Diabetes) soll präkonzeptionell oder in der Frühschwangerschaft und erneut in der 24.–28. SSW ein 75 g-OGTT durchgeführt werden.</p>	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 2.2.4	Neu Stand (2025)
<p>Bei Frauen mit PCOS soll die Therapie und Betreuung eines Diabetes mellitus nach den Vorgaben der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie des Typ-2-Diabetes bzw. der aktuellen S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes erfolgen. Dabei sollen PCOS-spezifische Aspekte berücksichtigt werden (z.B. PCOS-assoziierte Insulinresistenz/ Subfertilität).</p>	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Erläuterung

Das PCOS ist ein heterogenes Krankheitsbild, das durch die Kardinalsymptome Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus, Zyklusstörungen und einer PCO-Morphologie charakterisiert ist. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (Diabetes mellitus [DM], Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonus sowie Hyperurikämie, gestörte Fibrinolyse, Mikroalbuminurie) und dem damit verbundenen kardiovaskulären Risiko, Lebererkrankungen (MASLD = metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung, MASH = metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis), Schlafapnoe und der Entstehung einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto und eines Endometriumkarzinoms. Zudem entwickeln sich bei Frauen mit PCOS häufiger psychische Belastungssituationen, depressive Symptome sowie Einschränkungen der Lebensqualität (1) (2).

PCOS wird in der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM) der DDG als ein Risikofaktor für einen Gestationsdiabetes aufgeführt (3). Unabhängig vom Alter, Parität und BMI ist das Risiko für GDM bei Frauen mit PCOS 3-mal (RR 2,8) höher als in Kontrollgruppen (28,3 % vs. 9,6 %) (4). Ein Screening in der Frühschwangerschaft auf einen GDM wird daher empfohlen.

Frauen mit PCOS haben ein 5-fach erhöhtes Risiko eine gestörte Glukosetoleranz zu entwickeln (OR 5,34; 95 % KI 0,65-63,75), eine jährliche Konversionsrate von 4,5 % von unauffälligen Glukosewerten zu einer gestörten Glukosetoleranz und eine jährliche Konversionsrate von 10,4 % von einer gestörten Glukosetoleranz zu einem manifesten Typ-2-Diabetes (5). Im Vergleich mit Kontrollen haben Patientinnen mit PCOS in Asien ein fünffach, in Nord- und Südamerika ein vierfach und in Europa ein dreifach erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln (Teede et al. 2018; Teede et al. 2023). Das Risiko besteht unabhängig vom Vorliegen von Übergewicht oder Adipositas, wird aber durch diese weiter erhöht. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und das damit verbundene kardiovaskuläre Risiko bei PCOS ist die Hyperandrogenämie (6) (7).

Unabhängig vom Alter ist die Entwicklung **einer pathologischen Glukosetoleranz und eines Typ-2-Diabetes und eines Gestationsdiabetes** für Frauen mit PCOS im Vergleich zu gesunden Frauen deutlich erhöht (Schweden (8); Taiwan (9); Norwegen (10); Iran (11); Deutschland (12); Finnland (13); Australien (14); China (15); China RF (16); US (17) (18); Meta-Analyse (19); Meta-Analyse (20); Review (21); Review (22); Review (23). Laut S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (LGDM) und Mutterschaftsrichtlinie (MR) (international: RP) soll bei jeder Schwangeren (unabhängig vom Vorliegen eines PCOS) präkonzeptionell und zwischen der 24+0 und 27+6 SSW ein 50-g-Suchtest (Glucose Challenge Test, GCT) angeboten werden. Gemäß der LGDM sollte bei Frauen mit PCOS der primäre Einsatz des 75-g-oGTT für das Auftreten eines GDM erwogen werden, da PCOS als Risikofaktor einzustufen ist.

Mendelsche Randomisationsstudien legen einen kausalen Zusammenhang zwischen genetisch erhöhtem Diabetes- und/oder Adipositas-Risiko und PCOS nahe (24) (25).

2.3 Adipositas

Empfehlung 2.3.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollen bei der Erstvorstellung Gewicht, Größe, BMI (bei Jugendlichen: die Perzentilenkurve) und Taillenumfang erhoben bzw. berechnet und im Verlauf mindestens jährlich überprüft werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.3.2	Neu Stand (2025)
BMI-Kategorien und Taillenumfang sollen anhand der Kriterien der WHO beurteilt werden (bei Jugendlichen die altersentsprechenden Perzentilenkurven). Dabei sollen altersabhängige und ethnische Unterschiede berücksichtigt werden.	
Konsensstärke:11/11, 100 %	

Empfehlung 2.3.3	Neu Stand (2025)
Die Behandlung einer Adipositas bei Frauen mit PCOS soll entsprechend der aktuellen S3 Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie erfolgen. Dabei sollen PCOS-spezifische Aspekte berücksichtigt werden (z.B. PCOS-assoziierte Insulinresistenz/ Subfertilität).	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Erläuterung

Adipositas ist die häufigste Komorbidität bei PCOS (26) (27). Die Ausprägung der Adipositas wird bei Erwachsenen mittels BMI (28) (29) und bei Jugendlichen mittels Perzentilenkurven beurteilt (30). Adipositas gilt als eigenständiger Risikofaktor sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch für Sub-/Infertilität (31) (32) und vermag das klinische Beschwerdebild des PCOS zu aggravierern (33). Die Angaben zur Adipositasprävalenz bei PCOS unterliegen einem gewissen Selektionsbias und variieren in einzelnen PCOS-Populationen nach Geografie und Ethnie zwischen 38 und 69 % (34) (35). In einer unselektierten Kohorte war die Prävalenz des PCOS mit 8,2-12,4 % in allen BMI-Kategorien vergleichbar (36). Allerdings weisen zwei Mendelsche Randomisationsstudien mit einem 1,1- bis 4,9-fach erhöhten Risiko für ein PCOS pro Standardabweichung (SD) genetisch höherem BMI auf einen möglicherweise kausalen Einfluss der Adipositas auf das PCOS hin (37) (24). Der Effekt von Adipositasrisikogenen auf das Körpergewicht scheint auch durch den PCOS-Status beeinflusst zu werden (38). Das „fat mass and obesity-associated gene“ (FTO) ist bei Frauen mit PCOS mit einem 2-fach höheren BMI-/ Körpergewichtseffekt der Risikoallele (Plus von 3,3 kg/m² bzw. 9,6 kg) im Vergleich zu Frauen ohne PCOS assoziiert (39) (40).

Für die Behandlung der Adipositas bei Frauen mit PCOS stehen jenseits einer Optimierung der Lebensgewohnheiten die für die Pharmakotherapie der Adipositas zugelassenen Medikamente zur Verfügung. Die Behandlungskonzepte richten sich in der Regel primär nach dem Leidensdruck der betroffenen Patientin, dem Schweregrad der Adipositas und den Begleit- und Folgeerkrankungen, berücksichtigen aber auch die individuellen Präferenzen und werden in partizipativer Entscheidungsfindung erstellt (Adipositasleitlinie 2024, AWMF 2024).

Therapeutische Interventionen, die Adipositas adressieren, können über eine Gewichtsreduktion oder Verringerung der begleitenden Hyperinsulinämie sowohl PCOS-spezifische Charakteristika als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv beeinflussen. Die Optimierung der Lebensgewohnheiten und die medikamentöse Adipositastherapie, die mit einer Gewichtsreduktion einhergehen, erhöhen die Ovulationsrate und reduzieren die Prävalenz des metabolischen Syndroms im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva (41). Metformin wird bevorzugt für die Behandlung metabolischer Störungen des PCOS empfohlen.

Metformin verbessert in geringerem Ausmaß als andere Therapieoptionen bei Frauen mit PCOS auch die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate sowie den Androgenexzess (42) (43). Darüber hinaus sind positive Effekte auf Atherosklerose-Indizes wie die Intima-Media-Dicke und Surrogatparameter

der MASDL beschrieben (44) (45). Orlistat + COCP verbesserte die metabolischen Ergebnisse im Vergleich zu COCP allein nicht (Nüchterninsulin MD: -8,65 pmol/L, -33,55 bis 16,26, I2 = 67%, 2 Studien). Bei der Meta-Analyse wurden keine Unterschiede zwischen Exenatide und Metformin in Bezug auf anthropometrische, biochemische Hyperandrogenismus- und Stoffwechsellergenergebnisse festgestellt, mit Ausnahme des niedrigeren Nüchternblutzuckerspiegels bei Metformin gegenüber Exenatide (MD: 0,10 mmol/L, CI 0,02-0,17, I2 = 18%, 2 Studien). Liraglutid, Semaglutid und Orlistat scheinen Placebo überlegen zu sein (46).

Die Effekte verschiedener Glucagon-like-peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) bei PCOS sind in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst (47). Inkretinagonisten können entsprechend den aktuellen Empfehlungen bei PCOS zur Gewichtsreduktion in Betracht gezogen werden. Über eine Gewichtsreduktion hinaus zeigen sich eine Reduktion der postprandialen Insulinsekretion, eine Optimierung des Lipidprofils und kardiovaskulärer Marker sowie eine Senkung der Prädiabetesrate um 64 % mit einer Kombination von Exenatid und Metformin sowie um 56 % mit Exenatid im Vergleich zu 32 % mit Metformin-Monotherapie. Aufgrund begrenzter Daten zu Inkretinagonisten in der Schwangerschaft und tierexperimentellem Hinweis auf Reproduktionstoxizität wird Frauen im fertilen Alter eine Kontrazeption während der Inkretinagonisten-Therapie empfohlen; bei Kinderwunsch sollte die Therapie rechtzeitig beendet werden. Studien zu Fertilitätsaspekten berichten über Outcomes nach einer stattgehabten Inkretinagonisten-Therapie. Hier zeigte sich eine Steigerung der Ovulations- und auch Schwangerschaftschance beispielsweise mit einer Rate spontaner Schwangerschaften von 44 % nach Exenatid im Vergleich zu 19 % unter Metformin. Die Rate von In-vitro-Fertilisations-induzierten Schwangerschaften betrug 69 % nach Kombinationstherapie mit Liraglutid und Metformin gegenüber 36 % unter Metformin-Monotherapie. Erste Untersuchungen zum Einsatz von Natrium-Glukose-Transporter-Inhibitoren (SGLTi) weisen auf einen möglichen Nutzen bei Frauen mit PCOS hin, mit Verbesserung anthropometrischer Parameter unter Empagliflozin und einer Reduktion von Hyperinsulinämie und konsekutiv des Androgenüberschusses unter dem dualen SGLTi Licogliflozin (48) (49). Eine neue Übersichtsarbeit weist auf einen möglichen günstigen Effekt hinsichtlich DHEAS-Reduktion und Körpergewicht (50).

2.4 Kardiovaskuläres Risiko

Empfehlung 2.4.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS soll das Vorliegen atherosklerotisch kardiovaskulärer Risikofaktoren geprüft werden, auch wenn die atherosklerotisch kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei prämenopausalen Frauen gering ist.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

2.4.2 Dyslipidämie

Empfehlung 2.4.2.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS soll unabhängig von Alter und BMI ein Lipid-Profil (Cholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, NHDL-C, Lp(a)) bestimmt werden und Verlaufskontrollen in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil erfolgen.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.2.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und Fettstoffwechselerkrankung, Diabetes oder bekannter kardiovaskulärer Erkrankung sollen entsprechend der ESC-Leitlinie für Dyslipidämie behandelt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.2.3	Neu Stand (2025)
Eine Statintherapie sollte bei Frauen mit PCOS und Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus mit Endorganschäden und/oder einem LDL-C-Wert > 2,6 mmol/L (100 mg/dl) empfohlen werden, solange keine Schwangerschaft geplant ist.	
Konsensstärke: 11/11, 100 % (1 Enthaltung)	

Empfehlung 2.4.2.4	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS im reproduktiven Alter, die eine Schwangerschaft planen oder keine angemessene Verhütungsmethode anwenden, soll keine Statintherapie empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.2.5	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine bestehende Statintherapie 3 Monate präkonzeptionell pausiert werden und der Wiederbeginn der lipidsenkenden Therapie nach Beendigung der Stillzeit erfolgen.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.2.6	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS und ungeplanter Schwangerschaft sollte eine bestehende Statintherapie mit Nachweis der Schwangerschaft pausiert werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

2.4.3 Arterielle Hypertonie

Empfehlung 2.4.3.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS soll regelmäßig, mindestens einmal jährlich der Blutdruck kontrolliert werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.3.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und arterieller Hypertonie sollen konsequent entsprechend den Leitlinien der European Society for Hypertension abgeklärt und behandelt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.3.3	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und arterieller Hypertonie in der Schwangerschaft sollten entsprechend der aktuellen Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft behandelt werden oder die Intensivierung einer medikamentösen Behandlung erfolgen, wenn wiederholt der systolische Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck ≥ 90 mmHg beträgt.	

Konsensstärke: 12/12, 100 %	
Empfehlung 2.4.3.4	Neu Stand (2025)
Zur Behandlung der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS soll α -Methyl-DOPA als erste Wahl eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.3.5	Neu Stand (2025)
Als alternatives oder ergänzendes Medikament zur Behandlung der arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft kann Nifedipin mit verlängerter Wirkstofffreisetzung eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.4.3.6	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit Kinderwunsch und arterieller Hypertonie, die mit ACE-Hemmer, ARBs oder direkten Renin-Inhibitoren behandelt werden, soll präkonzeptionell eine Umstellung der antihypertensiven Therapie erfolgen. ACE-Hemmer, ARBs oder direkte Renin-Inhibitoren sollen in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden und sind ab dem 2. Trimenon kontraindiziert.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Erläuterung

Das PCOS ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor, der zunehmend Berücksichtigung finden sollte (2) (51). Das kardiovaskuläre Risiko besteht dabei unabhängig vom Alter und vom BMI der Frauen mit PCOS (2). Ein wichtiger Risikofaktor ist dabei die das PCOS charakterisierende Hyperandrogenämie (7). Die hohe Prävalenz kardiometabolischer Risikofaktoren wie Übergewicht, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom bei Frauen mit PCOS ist bekannt (52). Es mangelt jedoch insgesamt an qualitativ hochwertigen Längsschnittstudien über genau definierte Kohorten mit PCOS, da sich CVD im Allgemeinen erst später im Leben manifestieren. In Kohortenstudien ist das PCOS oft nur unzureichend definiert und der Schwerpunkt dieser Analysen liegt auf jüngeren Frauen (53).

Bei Frauen mit PCOS treten gehäuft eine Dyslipidämie sowie arterieller Hypertonus ebenso wie eine gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus auf (54). Daher wird ein standardisiertes Screening der Patientinnen auf metabolische und kardiovaskuläre Risiken gemäß den internationalen Leitlinien empfohlen (55) (2). Über 50 % der Patientinnen mit PCOS sind zudem adipös, wodurch die oben beschriebenen kardiometabolischen Risikofaktoren verstärkt werden (56).

Die Assoziation des PCOS mit kardiometabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus und Schlaganfall ist in multiplen Studien und Metaanalysen gut dokumentiert (57). Das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt ist bei prämenopausalen Frauen allerdings insgesamt, auch bei Vorliegen eines PCOS, niedrig. Einer aktuellen Metaanalyse zur menopausalen Transition bei PCOS zufolge ist die Adipositas im höheren Alter wohl der wichtigste Faktor für das erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko betroffener Frauen (58). In einem finnischen Gesundheitsregister wurde ein erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko, aber auch ein spezifisch für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frauen mit PCOS gegenüber Kontrollen festgestellt (59). In einer britischen Kohortenstudie, die für den BMI und

sozioökonomische Faktoren adjustiert war, fand sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko bei PCOS-Patientinnen nur in der Subgruppe im Alter über 60 Jahren (60).

Eine Meta-Analyse legt nahe, dass PCOS signifikant mit einem erhöhten KHK-Risiko verbunden ist (61). Dies unterstreicht auch die Notwendigkeit einer Bewertung des KHK-Risikos bei PCOS, die eine Bestimmung von Gewicht, BMI, Taillenumfang, Lipidprofilen, Blutdruck, Glukosespiegel und Lebensstil umfasst. Bezüglich einer medikamentösen Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht bei Frauen mit PCOS im Besonderen die Situation einer Therapie bei Frauen im potentiell reproduktiven Alter sowie Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft. Dies umfasst vor allem die medikamentöse Behandlung der Dyslipidämie sowie der arteriellen Hypertonie (62) (63).

Das kardiovaskuläre Risiko wird heute u.a. geschlechts- und regionenspezifisch mittels entsprechender Risikokalkulatoren ermittelt. Für Europa und auch Deutschland wird der SCORE2 bzw. SCORE2-OP empfohlen (64). Die SCORE2-Tabellen gelten jedoch nicht für Personen mit nachgewiesener CVD oder anderen Risikofaktoren wie DM, FH oder anderen genetischen oder seltenen Lipid- oder Blutdruckstörungen und CKD, und ebenso nicht für Menschen unter 40 Jahre sowie nicht für Schwangere – und damit potentiell nicht bei Frauen mit PCOS.

Zur medikamentösen Behandlung einer Hypercholesterinämie sind sog. Statine Mittel der ersten Wahl. Statine sind jedoch in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getestet und deshalb nicht zugelassen. Experimentelle Studien, Register und Fall-Serien zeigen keine erhöhte Teratogenität (65) (66) (67) (68). Aus juristischen Gründen muss jedoch bei Statin-Verschreibungen im gebärfähigen Alter über die Notwendigkeit einer Antikonzeption aufgeklärt werden. Statine sollten 3 Monate vor geplanten Schwangerschaftsversuchen pausiert werden. Im Falle eines Schwangerschaftseintrittes muss eine laufende Statin-Therapie beendet werden. Der Wiederbeginn der lipidsenkenden Therapie erfolgt nach Beendigung der Stillzeit (69).

Bluthochdruckerkrankungen (HTN) betreffen fast 10 % aller Schwangerschaften weltweit und sind die Hauptursache für mütterliche, fetale oder neonatale Morbidität und Mortalität (70) (71) (63). Eine Meta-Analyse bestätigt zudem ein höheres Risiko für HTN bei PCOS-Patientinnen, zeigt aber auch, dass dieses Risiko nur bei Frauen im reproduktiven Alter mit PCOS erhöht ist (72). Dies deutet darauf hin, dass nach der Menopause eine PCOS-Anamnese möglicherweise kein so wichtiger prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer HTN ist. Die Definition von Bluthochdruck in der Schwangerschaft basiert auf den Blutdruckwerten in der Praxis, d. h. SBP > 140 mmHg und/oder DBP > 90 mmHg (70), und wird als leicht (140-159/90-109 mmHg) oder schwer (> 160/110 mmHg) eingestuft, was von der allgemeinen Einstufung des Bluthochdrucks abweicht.

Während des ersten Trimesters sollen gemäß Leitlinien (73) ACEs, ARBs oder direkte Reninhemmer abgesetzt werden. Die Indikation einer medikamentösen Behandlung der Hypertonie im ersten Trimenon wird in Abwägung von Nutzen und potentiellen Risiken entschieden. Bei der Verwendung von Alpha-Methyldopa in der Schwangerschaft gibt es keine Hinweise auf eine Teratogenität, es ergeben sich jedoch Hinweise für eine erhöhte Rate an Frühgeburten (74). Die aktuelle Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (75) empfiehlt Alpha-Methyldopa, Nifedipin und Labetalol als Medikamente der ersten Wahl zur Blutdruckkontrolle bei Frauen mit neu diagnostizierter oder vorbestehender Hypertonie in der Schwangerschaft (73). Labetalol ist in Deutschland nicht zugelassen; und die Verwendung von Labetalol ist umstritten: in mehreren Ländern wurde es vor 30

Jahren wegen Hepatotoxizität, die auch bei der Verwendung in der Schwangerschaft auftreten kann, vom Markt genommen.

2.5 Metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD)

Empfehlung 2.5.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und Risikofaktoren (insbesondere metabolisches Syndrom, Adipositas, Insulinresistenz und Hyperandrogenämie) sollen mittels Sonographie, Laborwerten und daraus errechneten Scores für die Steatose (z.B. fatty liver index, FLI) sowie Fibrose (z.B. Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score, NFS, Fibrose-Score, FIB-4) hinsichtlich einer metabolischen Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) evaluiert werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 2.5.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS, die wiederholt oder kontinuierlich eine Erhöhung der ALT (GPT) aufweisen, sollen unabhängig von den Screening-Ergebnissen fachärztlich gastroenterologisch/hepatologisch abgeklärt werden.	
Konsensstärke: 12/12 (100 %)	

Empfehlung 2.5.3	Neu Stand (2025)
Die Therapie einer MASLD bei Frauen mit PCOS soll gemäß der aktuell gültigen deutschen Leitlinie „Metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung“ erfolgen.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Erläuterung

Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein bzw. die Entwicklung einer Metabolischen Dysfunktion-assozierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) (76). Neben den Kriterien des metabolischen Syndroms sind eine Insulinresistenz sowie Hyperandrogenämie unabhängige Prädiktoren für eine MASLD bei Frauen mit PCOS.

2023 haben mehrere hepatologische Fachgesellschaften eine neue Terminologie der Fettlebererkrankungen beschlossen (77). Als neuer Überbegriff soll in Zukunft „steatotische Lebererkrankung (Steatotic Liver Disease – SLD)“ dienen. Daraus ergibt sich die neue Bezeichnung Metabolische Dysfunktion-assozierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) statt wie bisher „nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (Nonalcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) (78) (79). Im Gegensatz dazu wird die Bezeichnung Steatohepatitis beibehalten. Für MASLD wurden entsprechende Diagnosekriterien definiert. Eine MASLD liegt vor bei Personen mit Steatose der Leber, die mindestens einen von fünf bekannten Faktoren des metabolischen Syndroms bzw. eine entsprechende Therapie aufweisen. Diese Faktoren sind (Prä)Diabetes, Übergewicht und Adipositas, Bluthochdruck, erhöhte Triglyzeride und erniedrigtes HDL-Cholesterin. Zusätzlich wurde eine neue pathologische Entität eingeführt, nämlich eine Kombination aus MASLD und alkoholischer Lebererkrankung (ALD), die als MetALD bezeichnet wird und vorliegt bei Personen mit MASLD, die zusätzlich erhöhte Mengen Alkohol konsumieren. Diese liegen bei mehr als 140g pro Woche für Frauen und 210g pro Woche für Männer. Eine Steatose der Leber ohne metabolische Risikofaktoren und Alkoholabusus wird als kryptogene SLD

bezeichnet. Eine MASLD mit Hepatitis, die bislang als Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) bezeichnet wurde, heißt künftig MASH.

Metaanalysen zeigen, dass PCOS-Patientinnen eine erhöhte Prävalenz einer MASLD aufweisen (Odds Ratio 2,54, 95 % Konfidenzintervall 2,19-2,95) (80). PCOS-Frauen mit Hyperandrogenismus haben zudem eine höhere Prävalenz einer MASLD im Vergleich zu Frauen mit PCOS ohne Hyperandrogenismus, auch nach Korrektur für Störvariablen. Unter den Frauen mit PCOS zeigten Frauen mit einer MASLD einen höheren Gesamttestosteronwert im Serum (mittlere Differenz 0,40 nmol/l, 95 %-KI 0,29-0,50 nmol/l) und einen höheren freien Androgenindex (mittlere Differenz 4,46, 9 %-KI 3,53-5,39) als Frauen ohne MASLD. Die Analyse bestätigte damit, dass Serumandrogene unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer MASLD bei Frauen mit PCOS sind (80). Andere Studien berichteten bezüglich der MASLD -Prävalenz, dass Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS ein viermal höheres Risiko haben, eine MASLD zu entwickeln (81). Bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne MASLD war in einer Studie die Diagnose eines MetS (Hazard Ratio [HR] 5,6, 95 % Konfidenzintervall [KI] 2,2-14,4, $p < 0,01$) sowie eines Hyperandrogenismus (HA) (HR 4,4, 95 % KI 1,4-13,4, $p = 0,01$) signifikant mit dem späteren Auftreten einer MASLD assoziiert, während der 2-h-Insulinwert im 75-g-Glukosetoleranztest (GTT) (HR 1,2, 95 % KI 0,5-2,5, $p = 0,70$) und der Body-Mass-Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (HR 2,2, 95 % KI 0,6-8,0, $p = 0,24$) keine Risikofaktoren waren (82). Eine asiatische Studie berichtete über eine MASLD bei mehr als einem Drittel der Frauen mit PCOS. Neben der Insulinresistenz (HOMA-IR) war auch hier die Hyperandrogenämie ein unabhängiger Prädiktor für MASLD bei Frauen mit PCOS (83). Diese Ergebnisse konnten auch in einer italienischen Studie bestätigt werden (84). Zweifellos bestehen ethnische Unterschiede insbesondere in der Prävalenz der MASLD bei PCOS (85); dies sollte im Alltag entsprechend berücksichtigt werden.

Auch nicht-adipöse Frauen mit PCOS zeigten in Studien eine signifikant höhere MASLD-Prävalenz als Frauen ohne PCOS (5,5 % vs. 2,8 %, $P = 0,027$). PCOS war mit MASLD (früher: lean NAFLD) assoziiert (Odds Ratio: 2,62, 95 % Konfidenzintervall: 1,2-5,48) nach Anpassung für Alter und Body-Mass-Index (BMI). Bei Frauen mit PCOS war der Grad der Androgenämie, gemessen durch den freien Androgenindex, mit einer MASLD assoziiert, nach Adjustierung für Alter, BMI, Lipidprofil, Insulinresistenz oder glykämischen Status. Eine MASLD ist daher auch bei Frauen ohne Adipositas mit PCOS häufiger als bei Frauen mit Adipositas. Bei Patientinnen mit PCOS und ohne Adipositas könnte einer Hyperandrogenämie damit ein unabhängiger Risikofaktor für eine MASLD sein (86).

Die Empfehlung 2.5.1 ist eine Adaptierung der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (79). Ein generelles Screening auf MASLD wird dort nicht empfohlen, sollte jedoch bei Vorliegen von Risikofaktoren erfolgen.

Während die Steatose bei der MASLD ein erhöhtes kardiovaskuläres und renales Risiko bedeutet (87) – auch schon im jungen Alter (88) – steigt mit dem Vorhandensein einer signifikanten Leberfibrose bei MASLD auch die hepatische Morbidität und Mortalität, inkl. Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom (89) (90).

Studien aus Deutschland (91) haben gezeigt, dass die MASLD in Deutschland erheblich unterdiagnostiziert ist – mit einer Prävalenz von 4,7 % in Versichertendaten statt der zu erwartenden 25-30 % in der Allgemeinbevölkerung – und dass ab dem Stadium einer fortgeschrittenen Fibrose die hepatische Morbidität und Mortalität ansteigt. Dies trifft insbesondere auf das hepatozelluläre

Karzinom (HCC) zu. Ein Grund hierfür ist, dass Menschen mit MASLD sowohl bei höhergradiger Steatose als auch schon vorhandener fortgeschrittener Fibrose in weniger als 10 % der Fälle überhaupt erhöhte Transaminasen aufweisen (92). Obwohl Transaminasen in der Praxis häufig als Korrelat für das Vorhandensein oder auch Nicht-Vorhandensein einer Lebererkrankung herangezogen werden, sind sie hierfür nicht geeignet.

In der Leitlinie werden daher die empfohlenen Scores zur Erfassung der Steatose wie der fatty liver index (FLI) sowie der Fibrose wie der NAFLD-Fibrose-Score (NFS) sowie der FIB4-Index ausführlich erläutert.

Studien speziell bei PCOS weisen darauf hin, dass eine MASLD nicht nur bis zu 4-mal häufiger als bei Frauen ohne PCOS ist, sondern dass ein PCOS einen unabhängigen Risikofaktor für den Schweregrad der Entzündung und Fibrose darstellen könnte (93) (94). Ob bei übergewichtigen Jugendlichen spezielle Modelle für die Vorhersage einer MASLD bei PCOS (sog. PCOS-HS-Index) unter Verwendung des BMI-Perzentils, Taillenumfang, ALT und SHBG hilfreich sind, muss in weiteren Studien untersucht werden (95). Mit modernen, ultraschallbasierten und nichtinvasiven Verfahren zur Messung des Steatosegrades (CAP, controlled attenuation parameter) ist nachweisbar, dass Frauen mit PCOS eine signifikant höhere Prävalenz von MASLD aufweisen (96). Darüber hinaus waren erhöhte CAP-Werte bei Frauen mit PCOS mit Adipositas, Störungen des Fettstoffwechsels, Insulinresistenz und Hyperandrogenämie assoziiert. Erhöhte Testosteronwerte waren dabei ein unabhängiger Risikofaktor für MASLD bei Frauen mit PCOS und Adipositas.

Die Empfehlung zur Therapie der MASLD bezieht sich auf die aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (79). Die Empfehlungen zur Therapie der MASLD umfassen Allgemeinmaßnahmen, medikamentöse Therapien sowie chirurgische Optionen. Nach aktuellem Wissenstand bestehen keine hepatologisch relevanten Unterschiede bzgl. der Therapie bei Vorliegen eines PCOS (97).

Für das praktische Vorgehen relevant scheinen die Empfehlungen, dass es zum Zeitpunkt der Erstellung der genannten Leitlinie keine für die Indikation MASLD zugelassene Medikation gibt. Zudem wird der generelle Einsatz von Medikamenten wie Ursodeoxycholsäure, Pioglitazon, Metformin, Silymarin oder Pentoxifyllin sowie Nahrungsergänzungsmitteln wie Vitamin E oder Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen. Bei Vorliegen eines Typ-2-Diabetes kann allerdings durch bestimmte Medikamente – z.B. Inkretinagonisten, SGLT2-Inhibitoren, Metformin – die Entstehung sowie der Verlauf einer MASLD positiv beeinflusst werden. Auch die indikationsgerechte Verwendung von Statinen könnte Entstehung und Verlauf einer MASLD günstig beeinflussen (79).

2.6 Schlafbezogene Atemstörung (Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, OSAS)

Empfehlung 2.6.1	Neu Stand (2025)
<p>Frauen mit PCOS sollen auf das Vorliegen von OSAS-typischen Beschwerden (Schnarchen, unerklärte Müdigkeit, Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit-assoziierte emotionale Belastung) befragt werden. Bei typischen Beschwerden sollen sie mit geeigneten Fragebögen (z.B. Berliner Fragebogen) auf das Vorliegen einer Schlafapnoe untersucht und bei positivem Ergebnis weiter abgeklärt werden (Pneumologie, Lungenfunktionsuntersuchung, Schlaflabor).</p>	

Konsensstärke: 12/12, 100 %

Empfehlung 2.6.2	Neu Stand (2025)
Die Therapie der Schlafapnoe bei Frauen mit PCOS soll nach den Empfehlungen der AWMF-S3-Leitlinien 063 - 001 Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen und 063 - 003 Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen erfolgen.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Erläuterung

Bei Frauen mit PCOS ist die Prävalenz einer Schlafapnoe unabhängig vom BMI erhöht. Symptome sind obstruktives Schnarchen, Atemaussetzer, fehlende Erholbarkeit des Nachtschlafes und Tagesmüdigkeit.

Der Berliner Schlafapnoe-Fragebogen ist ein mögliches Instrument zum OSAS-Screening (98) (99) (100) (101) (102).

Die weitere Abklärung und Therapie erfolgt entsprechend der aktuellen AWMF-S3-Leitlinien 063 - 001 Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen (98) und 063 - 003 Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen (103).

2.7 Endometriumkarzinom

Empfehlung 2.7.1	Neu Stand (2025)
Aufgrund des bei Frauen mit PCOS erhöhten Risikos für ein Endometriumkarzinom soll auf mögliche Symptome und/oder Befunde eines Endometriumkarzinoms bzw. einer Endometriumhyperplasie geachtet und eine entsprechende Diagnostik und Therapie eingeleitet werden. Abnorme uterine Blutungen sollen in jedem Fall abgeklärt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 2.7.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS und chronischer Anovulation sollte eine adäquate Gestagenwirkung am Endometrium sichergestellt werden (primäre Endometriumkarzinom-Prävention). Zur Primärprävention sind alle Maßnahmen geeignet, die regelmässig zu einer Ovulation führen. Falls allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Frauen mit PCOS nicht zu einem ovulatorischen Zyklus führen, können eine zyklische Gestagengabe, kombinierte hormonale Kontrazeptiva, östrogenfreie Ovulationshemmer oder Levornorgestrel-haltige Intrauterinpressare eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Erläuterung

Frauen mit einem PCOS leiden häufig unter einer Vielzahl hormonaler und metabolischer Probleme, die eine Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer endometrialen Hyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms mit sich bringen können.

Als wichtiger Pathomechanismus wird die chronische Östrogenwirkung am Endometrium infolge der anovulatorischen Zyklen mit ausbleibender Transformation des Endometriums durch die fehlende Progesteronexposition angenommen, wie sie für Patientinnen mit einem PCOS und Oligo-/Amenorrhoe typisch sind. Endogene Östrogene stimulieren die mitotische Aktivität in der Gebärmutter-schleimhaut. Die Mitoserate steigt bei gesunden Patientinnen von einem sehr niedrigen Niveau zu Beginn der Menstruation in der frühen Follikelphase rasch an. Die maximale Mitoserate wird bereits in der frühen Follikelphase erreicht, obwohl die Östrogenspiegel in dieser Zyklusphase noch relativ niedrig sind. Danach steigt die Mitoserate noch etwas an, allerdings nicht in dem Ausmaß wie der exponentiell steigende Östradiolspiegel. Als effektive Obergrenze für die maximale Mitoserate am Endometrium wird ein Östradiolspiegel von 50 pg/ml angegeben (104). Nach der Ovulation fällt die Mitoserate mit Beginn der Progesteronsekretion rasch wieder auf ein sehr niedriges Niveau ab. Dieser progesteroninduzierte Effekt auf die Mitoserate fehlt bei Frauen mit chronisch anovulatorischen Zyklusverläufen. Infolge der bei Frauen mit einem PCOS oft niedrigeren SHBG-Spiegel muss darüber hinaus von einer erhöhten Verfügbarkeit des freien Anteils des Östradiols ausgegangen werden. Dies ist vermutlich vor allem bei denjenigen Patientinnen mit PCOS relevant, deren peripher gemessene Östradiolspiegel < 50 pg/ml liegen.

Weitere pathogenetisch wichtige Faktoren können eine verstärkte periphere Bildung von Östrogenen im Fettgewebe (105) (106), sowie die im Endometrium von Frauen mit PCOS nachgewiesene Progesteronresistenz (107) (108) sein.

Frauen mit einem PCOS weisen häufig eine Dysregulation der Gonadotropinsekretion mit einer verstärkten LH-Sekretion auf (109) (110).

Möglicherweise spielt dies ebenfalls für die Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos eine Rolle: So gibt es Hinweise darauf, dass bei jungen Frauen mit anovulatorischen Zyklusverläufen inklusive Frauen mit PCOS eine Überexpression von LH/hCG-Rezeptoren (sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene) ein Merkmal der Endometriumhyperplasie- und -karzinomentwicklung ist (111).

Als zumindest teilweise miteinander verknüpfte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms gelten außerdem Adipositas, Diabetes mellitus 2, gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz/Hyperinsulinämie.

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen PCOS und Endometriumkarzinomrisiko vielfach untersucht. Die Studien sind im Hinblick auf ihre Qualität und Größe sehr heterogen. Das Ausmaß der Risikoerhöhung variiert stark. Sechs Metaanalysen, die zum Teil dieselben Studien einbezogen haben, konnten ein um den Faktor 2,70-7,08 signifikant erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko bei Frauen mit PCOS zeigen (siehe Tabelle 1).

Studie/ Erstautor	Publikations-jahr	Anzahl der berücksichtigten Studien	Endometriumkarzinomrisiko von Frauen mit PCOS vs. Kontrollen (OR)
Chittenden (112)	2009	4	2.70, 95 % CI 1.00-7.29
Haoula (113)	2012	5	2.89, 95 % CI 1.52-5.48

Barry (114)	2014	5	2.79, 95 % CI 1.31-5.95
Li (115)	2022	11	3.66, 95 % CI 2.05-6.54
Johnson (116)	2023	10	4.08, 95 % CI 2.13-7.78
Int. PCOS-Guideline (117) Technical Report (118)	2023	10	7.08, 95 % CI 4.05-12.38

Tabelle 3: Metaanalysen zum PCOS und Endometriumkarzinomrisiko

Die größte Risikoerhöhung fand der systematische Review mit Metaanalyse zum Endometriumkarzinom bei Frauen mit PCOS, der im Rahmen des Updates der "International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023" durchgeführt wurde (117) (118). Hierbei wurden 10 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen, die das Endometriumkarzinom Risiko bei Frauen mit und ohne PCOS verglichen haben. Insgesamt zeigte sich in dieser Untersuchung ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko (siehe Tabelle 1).

Allerdings wurde nicht bei allen den Metaanalysen zugrundeliegenden Studien für bekannte Risikofaktoren (beispielsweise Adipositas) und Schutzfaktoren (beispielsweise die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva) kontrolliert.

Die Höhe des Body-Mass-Index (BMI) korreliert generell mit dem Endometriumkarzinom-Risiko. Die Meta-Analyse des World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research errechnete in einer Metaanalyse auf der Datenbasis von 26 Studien eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos um 50 % pro Anstieg des BMI um 5 kg/m² (RR 1.50, 95 % CI 1.42-1.59, n=18.717 Fälle) (119). Ein ähnliches Ergebnis fand eine globale Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und Krebsrisiko: Die Analyse von 27 Studien ergab eine Risikoerhöhung um 48 % pro Anstieg des BMI um 5 kg/m² (RR 1.48, 95 % CI 1.38-1.59, n=14.846) (120). Auch bei jüngeren Frauen in der Altersklasse zwischen 18 und 25 findet sich ein statistisch signifikanter Anstieg des Risikos und 42 % pro Anstieg des BMI um 5 kg/m² (RR 1.42, 95 % CI 1.22-1.66, n=3476 Fälle) (119). Es gibt Hinweise auf einen nichtlinearen Zusammenhang mit einer stärkeren Erhöhung des Risikos bei höherem BMI (119) (120).

Eine australische Fall-Kontrollstudie, die für eine Reihe potenzieller Einflussfaktoren adjustiert wurde (Alter, Anzahl der Schwangerschaften, Anwendung oraler Kontrazeptiva, Diabetes mellitus und BMI), zeigte ein 4-fach erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom bei Frauen mit PCOS < 50 Jahren (OR 4.0, 95 % CI 1.7-9.3) im Vergleich zu Frauen ohne PCOS. Nach Adjustierung für den BMI, lag die Risikoerhöhung auf einem deutlich niedrigeren Niveau und war statistisch nicht mehr signifikant (OR 2.2, 95 % CI 0.9-5.7) (121). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch die neueste Metaanalyse von (115): Werden nur die Studien berücksichtigt, die nicht für den BMI adjustiert sind, findet sich eine signifikante Risikoerhöhung um den Faktor 4,61 (95 % CI 2.19-9.70). Bei Beschränkung der Analyse auf die für den Faktor BMI adjustierten Untersuchungen, fiel die Risikoerhöhung deutlich geringer aus, war aber noch signifikant erhöht (OR 1.59, 95 % CI 1.01-2.51, p=0.047) (115). Die vorhandenen Daten legen

nahe, dass die ein PCOS begleitende Adipositas einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bei PCOS-Patientinnen darstellt.

Wird in den Metaanalysen das Alter berücksichtigt, zeigt sich in der Subgruppe der Frauen mit PCOS \leq 54 Jahre bzw. prämenopausaler Frauen ein stärkerer Effekt auf das Endometriumkarzinom-Risiko als ohne Kontrolle für diesen Faktor.

Studie/ Erstautor	Endometriumkarzinomrisiko von Frauen mit PCOS vs. Kontrollen (OR)	Endometriumkarzinomrisiko von Frauen \leq 54 Jahre mit PCOS vs. Kontrollen (OR)
Barry (114)	2.79, 95 % CI 1.31-5.95	4.05 (95 % CI 2.42-6.76)
Li (115)	3.66, 95 % CI 2.05-6.54	4.89 (95 % CI 2.27-10.51)
Johnson (116)	4.08, 9 % CI 2.13-7.78	5.14 (95 % CI 3.22-8.21)

Tabelle 4: Endometriumkarzinomrisiko von Frauen mit PCOS versus Kontrollen unter Berücksichtigung des Alters

Bei den unter 50-jährigen fand sich in der Metaanalyse der "International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023" auf der Grundlage von 5 Studien eine Risikoerhöhung um den Faktor 4.70 (95 % CI 2.52-8.77) (117) (118).

Die aktuelle S3 Linie hat sich sehr differenziert mit der Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms bei asymptomatischen und symptomatischen prä- und postmenopausalen Frauen mit und ohne erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko beschäftigt. Dort wird formuliert, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie PCO-Syndrom) mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität nicht senken. Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms wird folglich nicht empfohlen. Bestehen bei PCOS-Patientinnen abnorme vaginale Blutungen, empfiehlt sich eine weitere Diagnostik und Therapie entsprechend der Algorithmen der deutschen S3 Leitlinie Endometriumkarzinom (122).

Bei Frauen mit PCOS und chronischer Anovulation ist für eine adäquate Gestagenwirkung am Endometrium zu sorgen (primäre Endometriumkarzinom-Prävention). Sofern beispielsweise infolge einer Metformin-Therapie regelmäßige ovulatorische Zyklen nachweisbar sind, ist eine weitere Therapie Gestagentherapie nicht erforderlich.

Gelingt dies nicht, können eine zyklische Gestagengabe, kombinierte hormonale Kontrazeptiva, östrogenfreie Ovulationshemmer oder Levornorgestrel-haltige Spiralen zum Einsatz kommen. Welche dieser Maßnahmen die beste Prävention von Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinomen bei Patientinnen mit PCOS gewährleistet, ist nicht bekannt.

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva reduziert in der Allgemeinpopulation generell das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms erheblich (122).

Dies wurde durch zahlreiche prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien einheitlich gezeigt, die in verschiedenen Metaanalysen aufgearbeitet wurden (123) (124) (125).

Inwieweit sich die Ergebnisse auf PCOS-Patientinnen übertragen lassen, wurde bislang nicht ausreichend untersucht.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva werden als gute therapeutische Option für Frauen mit einem PCOS angesehen, da hierdurch neben einer positiven Beeinflussung des Endometriumkarzinomrisikos auch eine ausreichende Versorgung mit Östrogenen und Gestagen sichergestellt wird, der Zyklus reguliert wird und möglicherweise vorhandene Androgenisierungssymptome behandelt werden können (vgl. Kapitel 4.6 Hormonale Kontrazeptiva).

Bei der Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva ist das Risikoprofil der Patientin zu berücksichtigen (s. (126)).

Liegen Kontraindikationen für den Einsatz eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums vor (wie z.B. die bei PCOS-Patientinnen häufige Adipositas), muss dennoch dem Problem der Prävention endometrialer Hyperplasien Rechnung getragen werden. Laut aktueller S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ ist bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Thromboembolien/VTE die Verordnung von Gestagenmonopräparaten mit Ausnahme von Depot MPA möglich (126). Untersuchungen zu den Effekten der aktuell in dieser Indikation zur Verfügung stehenden oralen Gestagenmonopräparate mit 75 µg Desogestrel täglich oder 4 mg Drospirenon im 24+4 Rhythmus auf das Endometriumkarzinomrisiko bei Frauen mit PCOS liegen nicht vor. Aus theoretischen Überlegungen dürften sich diese Therapien aber ebenfalls günstig auf das Endometriumkarzinomrisiko auswirken.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Einlage einer hoch dosierten, 52 mg Levonorgestrel enthaltenden Spirale (LNG-IUD, 52 mg) mit einer hohen Erfolgsquote bei der Behandlung von Frauen mit Endometriumhyperplasien verbunden ist (127) (128).

Die Wirksamkeit erklärt sich primär durch den lokalen Effekt des Levonorgestrels auf das Endometrium. Es gibt allerdings auch eine geringe systemische Wirkung des Levonorgestrels (129), die aber deutlich geringer als bei oraler Gabe ist. Da Levonorgestrel eine androgene Partialwirkung hat, kann dies zur Manifestation bzw. Verschlechterung vorbestehender Androgenisierungssymptome führen. Es gibt keine Daten zur Endometriumprotektion durch die niedriger dosierten Levonorgestrel freisetzenden Spiralen (LNG IUD mit 13,5 mg oder 19,5 mg).

Als minimale therapeutische Maßnahme kommt zur Prävention endometrialer Hyperplasien eine zyklische Gestagengabe bei chronisch anovulatorischen Zyklen bzw. Oligo-/Amenorrhoe in Betracht. Es ist nicht bekannt, welches Therapieregime bzw. welche Gestagendosis bei Frauen mit PCOS erforderlich ist, um eine effektive Prävention endometrialer Hyperplasien sicherzustellen. Infolgedessen weisen viele wichtige internationale Leitlinien lediglich auf die Notwendigkeit einer Gestagengabe hin, ohne detailliert auszuführen, wie diese gestaltet sein könnte (117) (23) (130) (131).

Einzelne Publikationen (97) und ältere Leitlinien (132) empfehlen die Gabe eines Gestagens zumindest alle 3 Monate. Hierbei handelt sich um eine Expertenmeinung, eine wissenschaftliche Evidenz für diese Empfehlung findet sich jedoch nicht.

In Analogie zu den Empfehlungen zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (133) könnte auch eine 12-14-tägige Gabe eines Gestagens pro Monat eine Option sein. Werden Gestagene in längeren Intervallen angewendet (z.B. 3-monatlich), wäre zumindest eine sonografische Kontrolle des

Endometriums zur Effektivitätsprüfung zu überlegen. Ob man hierdurch die einzelne Patientin möglicherweise über- oder untertherapiert, kann anhand der aktuellen Datenlage nicht beurteilt werden.

Es gibt eine ganze Reihe von Daten, die nahelegen, dass Metformin auch eine therapeutische Rolle bei der Behandlung und in der Prävention des Endometriumkarzinoms spielen könnte (134) (135) (136).

Die Datenlage ist bisher allerdings noch nicht ausreichend, um generelle Empfehlungen für den Einsatz von Metformin zur Prävention endometrialer Hyperplasien oder eines Endometriumkarzinoms bei Patientinnen mit PCOS auszusprechen.

2.8 Autoimmunthyreoiditis Hashimoto (AIT Hashimoto)

Empfehlung 2.8.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte bei der Erstvorstellung und im Verlauf ein Screening auf das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto erfolgen.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 2.8.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit Autoimmunthyreoiditis Hashimoto sollte ein Screening auf das Vorliegen eines PCOS erfolgen.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 2.8.3	Neu Stand (2025)
Eine Hypothyreose bei Frauen mit PCOS soll entsprechend der internationalen Leitlinie (137) mit L-Thyroxin substituiert werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Erläuterung

Eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ist bei Frauen mit PCOS 3-4x häufiger als bei Frauen ohne PCOS (138) (139) und umgekehrt ist auch das PCOS bei Frauen mit einer AIT Hashimoto häufiger (140) (141). Der Nachweis einer AIT Hashimoto bei PCOS-Patientinnen korreliert mit einem höheren Gewicht und höheren Triglyzerid-Spiegeln, d.h. mit einer stärkeren Ausprägung des Metabolischen Syndroms (142) (143) (144) (145). Die Assoziation von PCOS und AIT korreliert mit Genvarianten und einer mitochondrialen Dysfunktion (146) (147).

Eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ohne Funktionsstörung der Schilddrüse (d.h. Vorliegen positiver TPO-Ak oder TG-Ak und des typischen Sonobefundes ohne Hypothyreose) bedarf keiner Therapie. Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft werden niedrigere TSH-Referenzbereiche angestrebt (16, 17, 18, 19, 20).

2.9 Lebensqualität (QoL), Depression und Angst, psychosexuelle Funktion, Körperwahrnehmung, Essstörungen

2.9.1 Lebensqualität (QoL)

Empfehlung 2.9.1.1	Neu Stand (2025)
Bei der Behandlung von Frauen mit PCOS soll der mögliche Einfluss der Erkrankung und der assoziierten Symptome auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) erfragt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 2.9.2	Neu Stand (2025)
Ein Screening der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) mit validierten krankheitsspezifischen Fragebögen (z.B. PCOS-Q) sollte insbesondere bei Erstdiagnose sowie im Therapieverlauf durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL) umfasst körperliche sowie psychosoziale und emotionale Auswirkungen von Erkrankungen und wird als ein zentrales Outcome bei medizinischen Behandlungen berücksichtigt. Bei Frauen mit PCOS wurde die HRQoL bereits umfassend untersucht, wobei überwiegend zwei Fragebogenverfahren zum Einsatz kamen (148): Mit dem „36-Item Short Form Health Survey“ (149), welches als generisches Verfahren die HRQoL krankheitsunabhängig erfasst, sowie mit dem krankheitsspezifischen „Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire“ (150). Unabhängig von den eingesetzten Fragebogenverfahren sind Einschränkungen der HRQoL bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen umfassend und einheitlich in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen belegt worden (151) (152) (153). Studien, in denen generische Fragebögen wie der SF-36 eingesetzt wurden, erlauben einen Vergleich mit anderen Patientengruppen bzw. Erkrankungen. Die Einschränkungen in den körperlichen und psychischen Dimensionen der HRQoL sind dabei vergleichbar bzw. ausgeprägter als bei Patientinnen mit Herzerkrankungen, Diabetes mellitus und Brustkrebs (152). Da generische Fragebögen nicht die spezifischen, potentiell besonders belastenden Symptome des PCOS erfassen, werden die Einschränkungen der HRQoL möglicherweise unterschätzt. Studien, in denen der krankheitsspezifische PCOSQ eingesetzt wurde, zeigen Einschränkungen der HRQoL insbesondere im Zusammenhang mit Zyklusstörungen, Körpergewicht, Hirsutismus und emotionalem Wohlbefinden.

Für den deutschsprachigen Raum liegen Daten zur HRQoL vor, die den internationalen Befunden entsprechen. Eine deutschsprachige Version des PCOSQ ist verfügbar, die in einer Validierungsstudie mit n=199 Patientinnen (diagnostiziert nach Rotterdam-Kriterien) gute psychometrische Eigenschaften aufwies (154). In der genannten Validierungsstudie (154) war die HRQoL für alle Skalen des Fragebogens (und somit für alle erfassten Symptomdimensionen) bei Patientinnen signifikant geringer als bei einer gesunden Kontrollstichprobe. Dies ergänzt frühere Befunde aus dem deutschsprachigen Raum, die bei Frauen mit PCOS eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant reduzierte körperliche und psychische Lebensqualität im SF-36 Fragebogen dokumentierten (155) (156). Als Korrelate der HRQoL wurden in diesen Studien insbesondere Symptome wie Hirsutismus und Übergewicht, die mit Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes einhergehen (156), als auch

psychologische Prädiktoren wie depressive und Angstsymptome sowie ein maladaptiver Bewältigungsstil (passives Coping) berichtet (Benson et al., 2010).

2.9.2 Depression und Angst

Empfehlung 2.9.2.1	Neu Stand (2025)
Das erhöhte Risiko für Depression und Angsterkrankungen bei Frauen mit PCOS und die resultierenden Auswirkungen auf HRQoL, Adhärenz und Gesundheitsverhalten soll berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 2.9.2.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte ein Screening auf Symptome von Depression und Angsterkrankungen anhand validierter Screeningverfahren erfolgen. Ein Screening sollte bei Diagnosestellung erfolgen und in Abhängigkeit von Risiko- und Belastungsfaktoren wiederholt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Depression und Angsterkrankungen zählen in der Allgemeinbevölkerung zu den psychischen Erkrankungen mit den höchsten Prävalenzen, mit einem erhöhten Risiko bei Frauen (157) (158). Depression und Angsterkrankungen gehen mit einer reduzierten HRQoL einher und können sich negativ auf die Adhärenz und die Einhaltung eines gesundheitsförderlichen Lebensstils auswirken (151). Hormontherapien können möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Depression einhergehen (159), wobei die Datenlage beim PCOS unzureichend ist.

Eine Vielzahl von Studien und Metaanalysen zeigt mit hoher Übereinstimmung, dass sowohl die Prävalenz für Depression und Angsterkrankungen bei Frauen mit PCOS signifikant erhöht sind (160) (161) (162) (163) (96). Eine Metaanalyse unter Einschluss von 57 Primärstudien und n=172.040 Teilnehmerinnen ergab für Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS ein erhöhtes Risiko für die klinische Diagnose einer Depression (Odds Ratio, OR=2.79; 95 %CI, 2.23-3.50), Angsterkrankungen (OR=2.75; 95 % CI, 2.10-3.60), bipolaren affektiven Erkrankung (OR=1.78; 95 % CI, 1.43-2.23) und Zwangsstörung (OR=1.37; 95 % CI 1.22-1.55), wohingegen das Risiko für die Diagnose einer sozialen Phobie oder Panikstörung nicht erhöht war (162).

Die Befunde zur Symptomschwere von Depression und Angsterkrankungen sind weniger eindeutig. Während einige Studien darauf hinweisen, dass Frauen mit PCOS überwiegend geringgradige Symptomen von Depression bzw. Angst aufweisen (160) (96), zeigen andere Analysen eine mittel bis stark ausgeprägte Symptomschwere bei Frau mit PCOS (162) (163). Eindeutig ist, dass die Prävalenz von Depression und Angsterkrankungen beim PCOS erhöht ist und eine Belastung für die Betroffenen darstellen (151). Depression und Angsterkrankungen können auch zeitgleich vorliegen (96).

Hinweise auf mögliche Risikofaktoren ergeben sich aus einer Meta-Regression über Daten von 15 Primärstudien (163). Diese zeigte, dass Frauen mit PCOS und komorbid auftretender Depression im Mittel ein höheres mittleres Alter, einen höheren BMI sowie höhere Hirsitismusscores und eine stärker ausgeprägte Insulinresistenz aufwiesen (163). Frauen mit PCOS und komorbider Angsterkrankung

hatten im Mittel einen höheren BMI sowie höhere Hirsutismusscores und freies Testosteron (163). Für den deutschsprachigen Raum wurden für Frauen mit PCOS ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von klinisch relevanten Depressions- und Angstsymptomen berichtet. So zeigten in einer Internet-basierten Erhebung mit n=448 Frauen mit PCOS (155) bei 21 % klinisch relevante Depressions- und 34 % erhöhte Angstwerte basierend auf der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (164).

Symptome von Depression und Angst lassen sich mit Hilfe von validierten Screeningverfahren zuverlässig und mit vertretbarem Aufwand erfassen (siehe hierzu Kasten „Screeningfragen zu Angst und Depression“). Hierzu zählen frei verfügbare Screeningskalen wie der „Patient Health Questionnaire (PHQ)“, welcher auch in einer ultrakurzen Version mit 4 Fragen (PHQ-4) bei guter Reliabilität und Validität ein Screening auf Depression und Angst erlauben (165) (166).

„Screeningfragen zu Angst und Depression“

Die Erhebung der Symptome kann anhand des folgenden Ansatzes erfolgen:

1. Initial Symptome anhand von vier Leitfragen erfassen: „Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen durch folgende Beschwerden belastet gefühlt?“
 - wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten
 - Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit
 - Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung oder übermäßige Besorgnis
 - Unfähigkeit, negative Gedanken und Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren
2. Wenn eine der Fragen positiv beantwortet wird, im nächsten Schritt weiteres Assessment von Belastungs- und Risikofaktoren sowie Symptomatik anhand von Screeninginstrumenten wie etwa dem Patient Health Questionnaire (PHQ-9).

2.9.3 Psychosexuelle Funktion

Empfehlung 2.9.3.1	Neu Stand (2025)
Biopsychosoziale Faktoren wie höheres Körpergewicht, Hirsutismus, affektive Erkrankungen und medikamentöse Therapien, die die psychosexuelle Funktion beeinträchtigen können, sollen bei Diagnostik und Therapie des PCOS berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Die psychosexuelle Funktion kann als komplexes biopsychosoziales Phänomen durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Da beim PCOS viele dieser Faktoren relevant sind, darunter der Androgenspiegel, Adipositas, metabolisches Syndrom, Subfertilität, psychische Belastungen, Veränderungen des Körperbildes und reduziertes Selbstwertgefühl, kann dies potentiell zu psychosexuellen Einschränkungen beitragen (167).

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse (167) wurden insgesamt 18 Primärstudien zu psychosexueller Funktion bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS analysiert, in denen entweder validierte Fragebögen oder visuelle Analogskalen (VAS) zur Erhebung der psychosexuellen Funktion eingesetzt wurden. Die psychosexuelle Funktion war basierend auf den validierten Fragebögen insgesamt signifikant reduziert. In Subskalen ergaben sich bei kleinen Effektstärken signifikante Unterschiede in den Bereichen Erregung, Lubrikation, Zufriedenheit und Orgasmus. Weiterhin wurden Effekte von Hirsutismus, äußerem Erscheinungsbild und

wahrgenommener sexueller Attraktivität basierend auf VAS berichtet. Während die Zufriedenheit mit dem Sexualleben bei Frauen mit PCOS signifikant reduziert war, wurde die sexuelle Zufriedenheit von Frauen mit PCOS und Kontrollpersonen als gleich wichtig bewertet. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse wurde der Befund einer signifikant reduzierten sexuellen Zufriedenheit bestätigt, wohingegen kein Unterschied in der Sexualfunktion (erfasst mittels Female Sexual Function Index) gefunden wurde (168).

In einer deutschsprachigen Studie (169) zur psychosexuellen Lebensqualität mit n=44 Frauen mit PCOS fand sich basierend auf validierten Fragebögen eine nur moderat eingeschränkte Sexualfunktion, wohingegen Unsicherheitsgefühle in soziosexuellen Situationen erhöht und mit dem Ausmaß des Hirsutismus assoziiert waren. In einer weiteren Studie aus dem deutschsprachigen Raum (156) mit n=120 Frauen mit PCOS und n=50 Kontrollpersonen bestand ebenfalls eine signifikant reduzierte sexuelle Zufriedenheit (erfasst mittels VAS), die positiv mit BMI und Hirsutismusscore korrelierte, nicht jedoch mit Akne, Art der Zyklusstörung, Infertilität, Androgenspiegeln oder Insulinresistenz.

Insgesamt weist die Studienlage darauf hin, dass sich Frauen mit PCOS nicht in der Bewertung der Bedeutung sexueller Zufriedenheit von Kontrollpersonen unterscheiden, jedoch Einschränkungen in verschiedenen Aspekten psychosexueller Funktion berichten. Im Hinblick auf die psychosexuelle Funktion sind die Effektstärken eher gering und die Befundlage ist nicht eindeutig.

2.9.4 Körperbild und Körperwahrnehmung

Empfehlung 2.9.4.1	Neu Stand (2025)
Es soll berücksichtigt werden, dass bei Frauen mit PCOS häufiger ein negatives Körperbild vorliegen kann und dies mit einem erhöhten Risiko für Depression und reduzierte HRQoL verbunden sein kann.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 2.9.4.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte insbesondere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erwogen werden, das Körperbild bzw. die Körperwahrnehmung zu thematisieren.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Das Körperbild lässt sich definieren als die Art und Weise, wie Menschen ihren Körper, einschließlich ihres Aussehens, fühlen, betrachten und darüber denken. Das Körperbild kann durch verschiedene biopsychosoziale Faktoren beeinflusst werden. Hierzu können körperliche Faktoren wie Körpergewicht und Hirsutismus, psychologische Faktoren wie das Selbstwertgefühl und soziokulturelle Faktoren zählen (151).

Ein negatives Körperbild bzw. eine negative Körperwahrnehmung scheinen bei Frauen mit PCOS häufiger bzw. stärker ausgeprägt zu sein als bei Frauen ohne PCOS (170) (171) (172), wobei diese Unterschiede nicht in allen Studien abgebildet wurden (173) (174). Ein negatives Körperbild bzw. eine negative Körperwahrnehmung scheinen mit einem erhöhten Risiko für Depression (175) (176) (177), reduzierte Sexualfunktion (178) und beeinträchtigte HRQoL (179) (180) assoziiert zu sein.

Körperbild und Körperwahrnehmung lassen sich in einem gestuften Vorgehen anhand von Leitfragen erfassen, wie im Kasten „Screeningfragen zu Körperbild und Körperwahrnehmung“ dargestellt. Die Identifikation eines negativen Körperbildes bietet die Möglichkeit, psychologische Aspekte wie

Selbstwertgefühl sowie körperliche Aspekte wie Hirsutismus, Übergewicht und Akne zu thematisieren und Therapieoptionen zu besprechen und indirekt Symptome von Depression und Angsterkrankungen positiv zu beeinflussen (179). Einschränkend ist festzustellen, dass Körperbild und Körperwahrnehmung in den Studien über unterschiedliche Fragebögen und Konzepte erfasst wurden, was die Interpretation und Vergleichbarkeit der Daten erschwert.

„Screeningfragen zu Körperbild und Körperwahrnehmung“

1. Im ersten Schritt kann erfragt werden
 - Machen Sie sich viele Gedanken über Ihr Aussehen und wünschen Sie, Sie könnten weniger darüber nachdenken?
 - Welche konkreten Sorgen haben Sie um Ihr Aussehen?
 - Welche Auswirkungen hat das auf Ihr Leben?
2. Wenn ein Problem festgestellt wird, kann im nächsten Schritt eine weitere Bewertung vorgenommen werden:
 - Identifizierung von Problemschwerpunkten und entsprechende Reaktion
 - Ggf. Depression, Ängste und / oder Essverhalten evaluieren
 ggf. psychotherapeutische Diagnostik und Therapie vermitteln

2.9.5 Essstörungen

Empfehlung 2.9.5.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS soll auf Zeichen und Symptome einer Essstörung geachtet werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Essstörungen umfassen unter anderem die Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Binge-Eating-Störung sowie weitere Essstörungen, die nicht die vollständigen Kriterien für eine der Essstörungsdiagnosen erfüllen, aber klinisch bedeutsam sein können. Eine Essstörung bezieht sich auf ess- und gewichtsbezogene Symptome und kann können verhaltensbezogene (z. B. Binge-Eating, übermäßige Nahrungsmittelrestriktion), kognitive (z. B. übermäßige Beschäftigung mit der Nahrungsaufnahme, negatives Körperbild) und emotionale Merkmale umfassen. Essstörungen beeinträchtigen die Gesundheit und die HRQoL. Die Prävalenz von Essstörungen ist bei Frauen mit PCOS erhöht (181) (168).

Eine Meta-Analyse mit Einschluss von acht Studien und n=470 Frauen mit PCOS sowie 390 Kontrollpersonen (181) ergab eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Wertes in validierten Screening- und Diagnoseverfahren (OR=3.05; 95 %CI 1.33-6.99; vier Studien) sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Essstörungsdiagnose (OR=3.87; 95 %CI 1.43-10.49; vier Studien) bei Frauen mit PCOS. Eine weitere Metaanalyse (Thannickal et al., 2020) zeigte für Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS ein höheres Risiko für Bulimia nervosa (OR=1.37; 95 %CI 1.17-1.60), Binge-Eating-Störung (OR=2.95; 95 %CI, 1.61-5.42) oder eine andere Essstörung (OR=1.96; 95 %CI 1.18-3.24), jedoch nicht für Anorexia nervosa (OR=0,92; 95 %CI 0.78-1.10).

Auch die Risikofaktoren für Essstörungen sind bei Frauen mit PCOS häufiger gegeben, darunter Übergewicht, Depression, Ängste, geringeres Selbstwertgefühl und negatives Körperbild. Auch die Bemühung, Gewicht zu reduzieren, kann das Risiko für Essstörungen erhöhen (151). Essstörungen, Depression und Ängste sowie Übergewicht stehen in einer wechselseitigen Beziehung zueinander und

können sich im Sinne eines Teufelskreises ungünstig beeinflussen (182) (183). Die erhöhte Prävalenz von Essstörungen und den zugrundeliegenden Risikofaktoren erfordert eine Sensibilität und Bewusstheit bei Frauen mit PCOS und Angehörigen der Gesundheitsberufe, um ein frühzeitiges Erkennen und die Vermittlung entsprechender Therapien zu ermöglichen (151).

2.9.6 Intervention bei Angst, Depression und Essstörungen

Empfehlung 2.9.6.1	Neu Stand (2025)
Bei Vorliegen einer Depression, Angststörung oder Essstörung soll eine Behandlung gemäß den nationalen S3-Leitlinien angeboten werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 2.9.6.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS, die an einem veränderten Essverhalten, negativem Körperbild, geringem Selbstwertgefühl, Problemen mit der weiblichen Identität oder psychosexuellen Störungen leiden, sollten evidenzbasierte psychotherapeutische Behandlungen (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) angeboten werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Die Prävalenz von diagnostizierten depressiven Störungen, Angststörungen und Essstörungen sowie die Häufigkeit klinisch bedeutsamer Symptome von Depression, Angst und Essstörungen sind bei Frauen mit PCOS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Zur Behandlung von Depression, Angst- und Essstörungen stehen empirisch gestützte Behandlungsansätze zur Verfügung (184) (185) (186). Die Effektivität dieser Therapien in Bezug auf die jeweilige Symptomatik, die Lebensqualität und das psychosoziale Wohlbefinden ist sehr gut belegt. Eine effektive Therapie von Depression und Angst kann sich auch positiv auf die generelle Therapieadhärenz auswirken.

Die Befunde zur Effektivität von psychosozialen Interventionen auf Depression, Angst sowie auf assoziierte Risikofaktoren fasst eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit (187) zusammen. Analysiert wurden sieben randomisierte kontrollierte Studien, in denen die Effekte von kognitiver Verhaltenstherapie, Acceptance- und Commitment-Therapie, achtsamkeitsbasierter Stressreduktion sowie kognitive Verhaltenstherapie in Kombination mit Lebensstilmodifikationen oder ein Mehrkomponentenprogramm zur Verhaltensmodifikation untersucht wurden. Innerhalb der Interventionsgruppen wurden positive Effekte auf Depressionen, Ängste, Lebensqualität, Fatigue und schlafbezogene Beeinträchtigungen, Selbstwertgefühl, Körperbild, wahrgenommenen Stress sowie positiven und negativen Affekt beobachtet. Zusammenfassend wurde dies als „proof of concept“ für die Effektivität psychosozialer Interventionen gewertet. Jedoch waren die Ergebnisse im direkten Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppen inkonsistent. In zwei Studien wurden Langzeiteffekte für eine Verbesserung von Körperbild und Stress festgestellt, jedoch fanden sich keine signifikanten Effekte für Angst sowie keine signifikanten Langzeiteffekte für Angst, Depression und Lebensqualität. Die Inkonsistenz der Befunde wurde auf die Heterogenität und eingeschränkte methodische Qualität der analysierten Primärstudien zurückgeführt (187).

In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse (188) wurden Effekte kognitiv-behavioraler psychologischer Interventionen auf depressive Symptome beim PCOS untersucht. In die Metaanalyse konnte fünf Studien einbezogen werden, wobei sich eine große Effektstärke für kognitiv-behaviorale Therapien gegenüber Standardversorgung ergab (Cohen's $d = 1,02$; $0,02-2,02$).

Bisher liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zu antidepressiver Pharmakotherapie bei Frauen mit PCOS vor (189). In dieser Studie mit $n=74$ Frauen mit PCOS wurde unter Sertralin-Therapie im Vergleich zu Placebo eine stärkere Abnahme von Depressionswerten in der Hamilton Depression Rating Scale über einen Zeitraum von sechs Wochen beobachtet.

Bei Frauen mit PCOS bestehen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung potentielle Risikofaktoren für Depression, Angst und Essstörungen, wie z.B. ein negatives Körperbild, reduziertes Selbstwertgefühl, oder beeinträchtigte psychosexuelle Funktion. Bisher stehen keine spezifischen Leitlinien für die Behandlung von Störungen des Körperbildes, des Selbstwertgefühls oder der weiblichen Identität zur Verfügung. Eine Metaanalyse zeigte positive Effekte von kognitiver Verhaltenstherapie auf das Körperbild, wobei die Effekte reliabel, jedoch von geringer Effektstärke waren (190). In bisher einer randomisierten kontrollierten Studie wurden spezifisch Frauen mit PCOS untersucht. Diese randomisierte kontrollierte Studie ($n=52$ Frauen mit PCOS) zur Effektivität von Acceptance- und Commitment-Therapie in Bezug auf Körperbild und Selbstwertgefühl zeigte positive Effekte der Intervention (191).

Zusammenfassend weisen die Studien auf die Effektivität von kognitiv-behavioralen Interventionen auf Depression und Angst sowie assoziierte Risikofaktoren bei Frauen mit PCOS hin. Dabei müssen die Befunde unter der Einschränkung interpretiert werden, dass in den Primärstudien erhebliche Unterschiede in Methodik und Qualität bestehen. Aufgrund der limitierten Studienlage richten sich die hier gegebenen Empfehlungen auch nach den Leitlinien für die Allgemeinbevölkerung:

Gemäß aktueller S3-Leitlinie zur unipolaren Depression (185) (192) soll bei einer leichten Depression zunächst Maßnahmen mit niedriger Intensität wie angeleitete Selbsthilfe, gesprächs-basierte Interventionen unter Nutzung psychotherapeutischer Techniken oder internetbasierte Interventionen angeboten werden. Es kann ggf. unter ärztlicher / psychotherapeutischer Begleitung beobachtet und abgewartet werden. Verbessern sich die Beschwerden nicht oder es kommt zu einer Verschlechterung, soll eine Psychotherapie gemäß Richtlinienverfahren angeboten werden. Bei einer mittelschweren Depression soll entweder eine Psychotherapie oder eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva angeboten werden. Bei schwerer Depression sollen Pharmakotherapie mit Antidepressiva und Psychotherapie kombiniert eingesetzt werden. Für die Behandlung von Angststörungen verweist die internationale PCOS-Leitlinie darauf, dass bei Frauen mit PCOS, Symptome von Angststörungen häufig sind, jedoch oftmals im subklinischen Bereich und empfiehlt hierzu primär eine psychotherapeutische Behandlung (193). Für die Behandlung von Angsterkrankungen wird an dieser Stelle auf die S3-Leitlinie verwiesen (184). Für Essstörungen wird auf die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Essstörungen verwiesen (186).

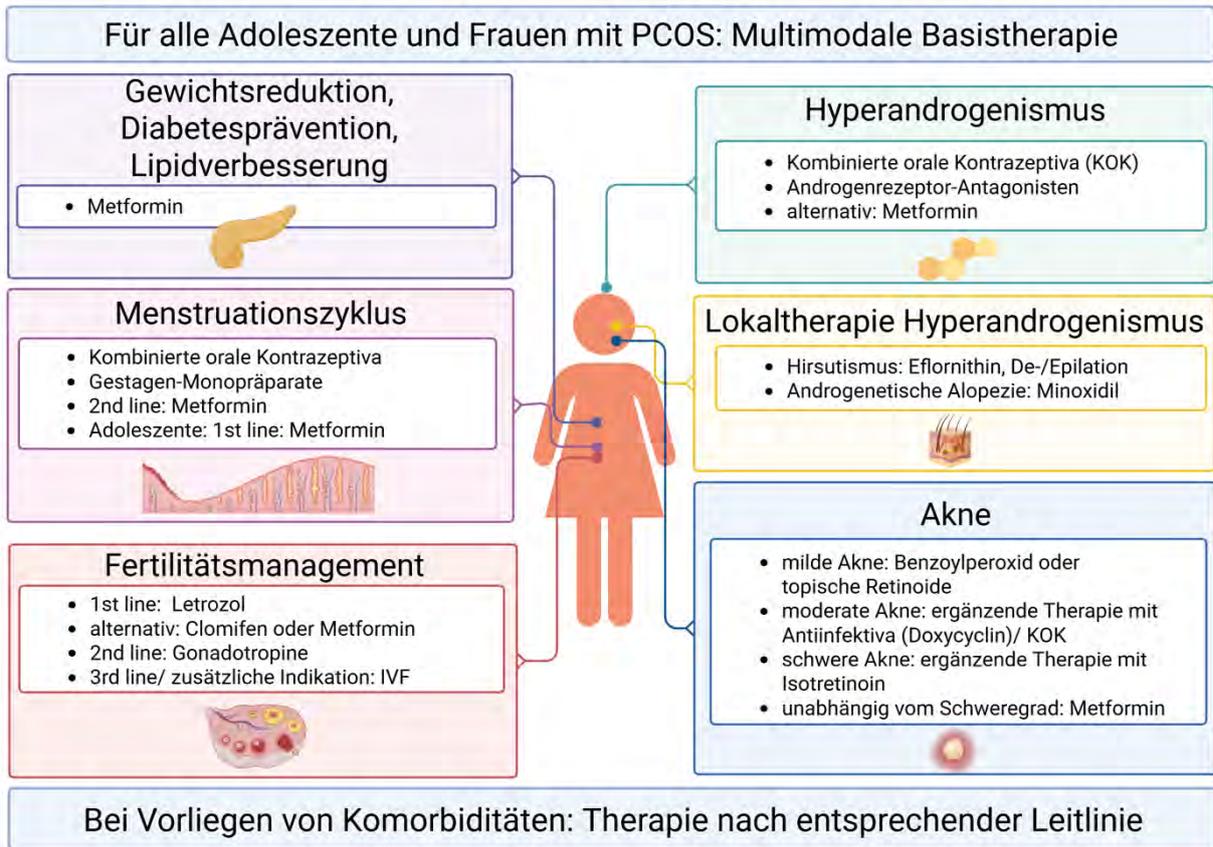


Abbildung 1: PCOS vom Symptom zur Therapie

Kapitel 2 Literaturverzeichnis

1. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 3, 2018a, Clin Endocrinol (Oxf), Bd. 89, S. 251-68.
2. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. 4, 22. Oktober 2023a, Fertil Steril, Bd. 120, S. 767-793. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37589624.
3. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG). 2. Auflage, 2018, Praxisempfehlung, S. AWMF-Registernummer: 057-008.
4. The risk of gestational diabetes mellitus among Mexican women with a history of infertility and polycystic ovary syndrome. Reyes-Muñoz, Enrique, et al. 6, Juni 2012, Fertil Steril, Bd. 97, S. 1467-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.023. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22503417.
5. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. Celik, Cem, et al. 4, April 2014, Fertil Steril, Bd. 101, S. 1123-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.050. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24502891.
6. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. Moghetti, Paolo, et al. 4, April 2013, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 98, S. E628-37. doi: 10.1210/jc.2012-3908. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23476073.
7. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored. Shaw, Leslee J, et al. 4, April 2008, Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Retraction in: J Clin Endocrinol Metab, Bd. 93, S. 1276-84. doi: 10.1210/jc.2007-0425. Epub 2008 Jan 8. Retraction in: J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):1206. PMID: 18182456; PMCID: PMC2291491.
8. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. Fornes, Romina, et al. 1, 07. Februar 2022, Reprod Biol Endocrinol, Bd. 20, S. 30. doi: 10.1186/s12958-022-00905-6.
9. Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. Pan, Mei-Lien, et al. 10, 21. Oktober 2015, PLoS One, Bd. 10, S. e0140544. doi: 10.1371/journal.pone.0140544. PMID: 26488176; PMCID: PMC4619482.
10. Gestational diabetes mellitus among Norwegian women with polycystic ovary syndrome: prevalence and risk factors according to the WHO and the modified IADPSG criteria. Helseth, R, et al. 1, 07. Juni 2013, Eur J Endocrinol, Bd. 169, S. 65-72. doi: 10.1530/EJE-12-1107. PMID: 23636445.
11. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Ashrafi, Mahnaz, et al. s.l.: 2014, Oktober, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, Bd. 181, S. 195-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.043. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25150960.

12. Early onset and high prevalence of gestational diabetes in PCOS and insulin resistant women before and after assisted reproduction. Bals-Pratsch, M, et al. 6, Juni 2011, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, Bd. 119, S. 338-42. doi: 10.1055/s-0030-1269883. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21374548.
13. Overweight, obesity and hyperandrogenemia are associated with gestational diabetes mellitus: A follow-up cohort study. West, Sammeli, et al. 10, Oktober 2020, *Acta Obstet Gynecol Scand*, Bd. 99, S. 1311-1319. doi: 10.1111/aogs.13883. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32333801.
14. Impact of comorbid polycystic ovarian syndrome and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. Manoharan, Varun und Wong, Vincent W. 1, 24. August 2020, *BMC Pregnancy Childbirth*, Bd. 20, S. 484. doi: 10.1186/s12884-020-03175-5. PMID: 32831037; PMCID: PMC7444192.
15. A retrospective cohort study of obstetric complications and birth outcomes in women with polycystic ovarian syndrome. Liu, Qiwei, et al. 4, Mai 2022, *J Obstet Gynaecol*, Bd. 42, S. 574-579. doi: 10.1080/01443615.2021.1931066. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34392796.
16. Increased risk markers in women with polycystic ovary syndrome and gestational diabetes mellitus during mid-pregnancy. Zhang, Liqin, et al. 8, August 2020, *J Int Med Res*, Bd. 48, S. 300060520934633. doi: 10.1177/0300060520934633. PMID: 32776862; PMCID: PMC7418240.
17. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. Legro, R S, et al. 1, Januar 1999, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 84, S. 165-9. doi: 10.1210/jcem.84.1.5393. PMID: 9920077.
18. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. Peppard, H R, et al. 6, Juni 2001, *Diabetes Care*, Bd. 24, S. 1050-2. doi: 10.2337/diacare.24.6.1050. PMID: 11375369.
19. The incidence of gestational diabetes mellitus among women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies. Yan, Qingzi, et al. 1, 29. April 2022, *BMC Pregnancy Childbirth*, Bd. 22, S. 370. doi: 10.1186/s12884-022-04690-3. PMID: 35488240; PMCID: PMC9055740.
20. Polycystic ovary syndrome and hyperglycaemia in pregnancy. A narrative review and results from a prospective Danish cohort study. Buskbjerg Palm, Camilla Viola, et al. November 2018, *Diabetes Res Clin Pract*, Bd. 145, S. 167-177. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.030. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29689322.
21. Gestational diabetes and other adverse pregnancy outcomes in polycystic ovary syndrome. Selen, Daryl J und Powe, Camille E. 6, 01. Dezember 2022, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, Bd. 29, S. 521-527. doi: 10.1097/MED.0000000000000769. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35983844; PMCID: PMC9613547.
22. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1. Goodman, Neil F, et al. 11, November 2015a, *Endocr Pract*, Bd. 21, S. 1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC. PMID: 26509855.

23. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. Goodman, Neil F, et al. 12, Dezember 2015b, *Endocr Pract*, Bd. 21, S. 1415-26. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2. PMID: 26642102.
24. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. Venkatesh, Samvida S, et al. 2, 01. Februar 2022, *PLoS Med*, Bd. 19, S. e1003679. doi: 10.1371/journal.pmed.1003679. eCollection 2022 Feb. PMID: 35104295, PMCID: PMC8806071.
25. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. Suzuki, Ken, et al. 8003, März 2024, *Nature*, Bd. 627, S. 347-357. doi: 10.1038/s41586-024-07019-6. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38374256; PMCID: PMC10937372.
26. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 3, August 2018b, *Fertil Steril*, Bd. 110, S. 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.
27. Das polyzystische Ovarsyndrom als genderspezifischer kardiometabolischer Risikofaktor. van Baal, Lukas und Tan, Susanne. 08. Juni 2023, *Fertil Steril*, Bd. Volume 64, S. 642-648. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01529-7>.
28. A Treatise on Man and the Development of His Faculties. Quetelet, Lainbert-Adolf-Jacques. 1, Januar 1994, *Obesity Research*, Bd. 2, S. 72-85.
29. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Expert Committee. 1995, *World Health Organ Tech Rep Ser*, Bd. 854, S. 1-452. PMID: 8594834.
30. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Kromeyer-Hauschild, K., et al. 01. August 2001, *Monatsschr Kinderheilkd*, Bd. Volume 149.
31. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. Poston, Lucilla, et al. 12, Dezember 2016, *Lancet Diabetes Endocrinol*, Bd. 4, S. 1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743975.
32. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Powell-Wiley, Tiffany M, et al. 21, 25. Mai 2021, *Circulation*, Bd. 143, S. e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33882682, PMCID: PMC8493650.
33. Association between body mass index, weight loss and the chance of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome and overweight or obesity: a retrospective cohort study in the UK. Lundegaard Haase, Christiane, et al. 3, 01. Mai 2023, *Hum Reprod*, Bd. 38, S. 471-481. doi: 10.1093/humrep/deac267. PMID: 36637246, PMCID: PMC9977115.
34. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. Carmina, Enrico, et al. 11, November 2003, *Hum Reprod*, Bd. 18, S. 2289-93. doi: 10.1093/humrep/deg440. PMID: 14585875.

35. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. Hahn, S, et al. 7, Juli 2005, *Horm Metab Res*, Bd. 37, S. 438-44. doi: 10.1055/s-2005-870236. PMID: 16034717.
36. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. Yildiz, Bulent O, Knochenhauer, Eric S und Azziz, Ricardo. 1, Januar 2008, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 93, S. 162-168. doi: 10.1210/jc.2007-1834. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17925334, PMCID: PMC2190739.
37. Bidirectional Mendelian randomization to explore the causal relationships between body mass index and polycystic ovary syndrome. Browe, M A, et al. 1, 01. Januar 2019, *Hum Reprod*, Bd. 34, S. 127-136. doi: 10.1093/humrep/dey343. PMID: 30496407. PMCID: PMC6295958.
38. Genomic correlation, shared loci, and causal relationship between obesity and polycystic ovary syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. Liu, Qianwen, et al. 1, 11. Februar 2022, *BMC Med*, Bd. 20, S. 66. doi: 10.1186/s12916-022-02238-y. PMID: 35144605; PMCID: PMC8832782.
39. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Tan, Susanne, et al. 21. Januar 2010, *BMC Med Genet*, Bd. 11, S. 12. doi: 10.1186/1471-2350-11-12. PMID: 20092643; PMCID: PMC2824654.
40. Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Wojciechowski, P, et al. 10, Oktober 2012, *Diabetologia*, Bd. 55, S. 2636-2645. doi: 10.1007/s00125-012-2638-6. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22801903; PMCID: PMC3433670.
41. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. Legro, Richard S, et al. 11, November 2015, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 100, S. 4048-58. doi: 10.1210/jc.2015-2778. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26401593; PMCID: PMC4702450.
42. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Morley, Lara C, et al. 11, 29. November 2017, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 11, S. CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6. PMID: 29183107; PMCID: PMC6486196.
43. The Effect of Oral Antidiabetic Drugs on Improving the Endocrine and Metabolic States in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Yang, Shuo, et al. 14, September 2022, *Drugs*, Bd. 82, S. 1469-1480. doi: 10.1007/s40265-022-01779-z. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129662.
44. Metformin improves endothelial function and carotid intima media thickness in patients with PCOS. Kaya, Mehmet Gungor, et al. 5, Mai 2015, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 31, S. 401-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1006188. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25791462.
45. Liver Injury Indicating Fatty Liver but Not Serologic NASH Marker Improves under Metformin Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. Tan, Susanne, et al. 2015, *Int J Endocrinol*, S. 2015:254169. doi: 10.1155/2015/254169. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25873949; PMCID: PMC4383456.
46. Anti-obesity pharmacological agents for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis to inform the 2023 international evidence-based guideline. Goldberg, Alyse, et al. 5, Mai 2024, *Obes Rev*, Bd. 25, S. e13704. doi: 10.1111/obr.13704. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38355887.

47. Therapeutic Potential of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Polycystic Ovary Syndrome: From Current Clinical Evidence to Future Perspectives. Jensterle, Mojca, Herman, Rok und Janež, Andrej. 8, 16. August 2022, *Biomedicines*, Bd. 10, S. 1989. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081989>. PMID: 36009535; PMCID: PMC9405922.
48. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. Javed, Zeeshan, et al. 6, Juni 2019, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 90, S. 805-813. doi: 10.1111/cen.13968. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30866088.
49. Licogliflozin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. Tan, Susanne, et al. 11, November 2021, *Diabetes Obes Metab*, Bd. 23, S. 2595-2599. doi: 10.1111/dom.14495. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34263971.
50. Effect of SGLT2 Inhibitors on Improving Glucolipid Metabolism and Reproductive Hormone Status in Overweight/Obese Women with PCOS: A Systematic Review and Meta-Analysis. Zhang, Lanlan, et al. 5, Mai 2024, *Reprod Sci*, Bd. 31, S. 1190-1203. doi: 10.1007/s43032-023-01415-5. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38057530.
51. Endokrinologie und Reproduktion: Das Polyzystische Ovarialsyndrom ist mehr als nur eine Zyklusstörung. Sonntag, Barbara. 43, 2023, *Dtsch Arzteb*, Bd. 120, S. A-1780 / B-1518.
52. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. Cooney, Laura G und Dokras, Anuja. 1, März 2021, *Endocrinol Metab Clin North Am*, Bd. 50, S. 83-95. doi: 10.1016/j.ecl.2020.11.001. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33518188.
53. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ramezani Tehrani, Fahimeh , et al. 1, Januar 2020, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 36, S. 12-23. doi: 10.1080/09513590.2019.1650337. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385729.
54. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Moran, Lisa J, et al. 4, Juli-August 2010, *Hum Reprod Update*, Bd. 16, S. 347-63. doi: 10.1093/humupd/dmq001. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20159883.
55. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. 1, Januar 2004, *Hum Reprod*, Bd. 19, S. 41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098. PMID: 14688154.
56. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lim, S S, et al. 6, November-Dezember 2012, *Hum Reprod Update*, Bd. 18, S. 618-37. doi: 10.1093/humupd/dms030. Epub 2012 Jul 4. PMID: 22767467.
57. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. Wekker, V, et al. 6, 01. November 2020, *Hum Reprod Update*, Bd. 26, S. 942-960. doi: 10.1093/humupd/dmaa029. PMID: 32995872; PMCID: PMC7600286.
58. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. Millán-de-Meer, Mercedes, et al. 6, 02. November 2023, *Hum Reprod Update*, Bd. 29, S. 741-772. doi: 10.1093/humupd/dmad015. PMID: 37353908.

59. Women with PCOS have an increased risk for cardiovascular disease regardless of diagnostic criteria—a prospective population-based cohort study. Ollila, Meri-Maija, et al. 1, 20. Juli 2023, *Eur J Endocrinol*, Bd. 189, S. 96-105. doi: 10.1093/ejendo/lvad077. PMID: 37436934.
60. Abstract O-011 Cardiovascular morbidity and mortality in women with PCOS: a cohort study of 75142 participants from the UK biobank. Doulgeraki, Triada, et al. Issue Supplement 1, 22. Juni 2023, *Human Reproduction*, Bd. Volume 38, S. doi: 10.1093/humrep/dead093.011.
61. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. Zhao, Luqian, et al. 23, 07. Juni 2016, *Oncotarget*, Bd. 7, S. 33715-21. doi: 10.18632/oncotarget.9553. PMID: 27220885; PMCID: PMC5085114.
62. Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 29. Juni 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009k_S3_Hypertonie_2023-06.pdf.
63. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. Cooper, William O, et al. 23, 08. Juni 2006, *N Engl J Med*, Bd. 354, S. 2443-51. doi: 10.1056/NEJMoa055202. PMID: 16760444.
64. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Visseren, Frank L J, et al. 34, 07. September 2021, *Eur Heart J*, Bd. 42, S. 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
65. Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. Chang, Jui-Chun, et al. 12, 01. Dezember 2021, *JAMA Netw Open*, Bd. 4, S. e2141321. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41321. PMID: 34967881; PMCID: PMC8719244.
66. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. Karadas, Baris, et al. 9, September 2022, *Br J Clin Pharmacol*, Bd. 88, S. 3962-3976. doi: 10.1111/bcp.15423. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35639354.
67. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. Vahedian-Azimi, Amir, et al. Juni 2021, *Atherosclerosis*, Bd. 327, S. 59-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006. Epub 2021 May 16. PMID: 34044205.
68. The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. Hirsch, Ayala, et al. 29. September 2022, *Front Pharmacol*, Bd. 13, S. 1003060. doi: 10.3389/fphar.2022.1003060. eCollection 2022. PMID: 36249743; PMCID: PMC9558136.
69. State of the Art: Therapie mit Statinen. Laufs, Ulrich, et al. 01-02, 1946, *Dtsch Med Wochenschr*, Bd. 147, S. 62. <https://doi.org/10.1055/A-1516-2471>.
70. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Brown, Mark A, et al. Juli 2018, *Pregnancy Hypertens*, Bd. 13, S. 291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004. Epub 2018 May 24. PMID: 29803330.

71. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie. AWMF Leitlinien-Register. [Online] Juli 2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Hypertensive-Erkrankungen-Schwangerschaft-HES-Diagnostik-Therapie_2024-07.pdf.
72. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Amiri, Mina, et al. 1, 17. März 2020, *Reprod Biol Endocrinol*, Bd. 18, S. 23. doi: 10.1186/s12958-020-00576-1. PMID: 32183820; PMCID: PMC7076940.
73. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal. Mancia, Giuseppe, et al. 12, 01. Dezember 2023, *Association (ERA). J Hypertens*, Bd. 41, S. 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37345492.
74. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyl dopa: A Prospective Cohort Study. Hoeltzenbein, Maria, et al. 1, Juli 2017, *Hypertension*, Bd. 70, S. 201-208. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110. Epub 2017 May 22. PMID: 28533329.
75. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA), & et al. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie. AWZ Leitlinien-Register. [Online] Juli 2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Hypertensive-Erkrankungen-Schwangerschaft-HES-Diagnostik-Therapie_2024-07.pdf.
76. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. Tan, Susanne, et al. 1, Januar 2010, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 95, S. 343-8. doi: 10.1210/jc.2009-1834. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19906783.
77. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Rinella, Mary E, et al. 6, 01. Dezember 2023, *Hepatology*, Bd. 78, S. 1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37363821; PMCID: PMC10653297.
78. Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Tacke, Frank, et al. Issue 3, September 2024, *Journal of Hepatology*, Bd. Volume 81, S. 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
79. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. Roeb, E, et al. 9, September 2022, *Z Gastroenterol*, Bd. 60, S. 1346-1421. doi: 10.1055/a-1880-2283. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36100202.
80. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Rocha, A L L, et al. 12, Dezember 2017, *J Endocrinol Invest*, Bd. 40, S. 1279-1288. doi: 10.1007/s40618-017-0708-9. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612285.

81. Association of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. Asfari, Mohammad Maysara, et al. August 2020, *BMJ Open Gastroenterol*, S. e000352. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000352. PMID: 32784205; PMCID: PMC7418668.
82. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. Won, Young Bin, et al. 2021, *Sci Rep*, Bd. 11, S. 7085. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86697-y>.
83. Insulin resistance and hyperandrogenemia independently predict nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. Varma, Sree Harsha, et al. 2, März-April 2019, *Diabetes Metab Syndr*, Bd. 13, S. 1065-1069. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.020. Epub 2019 Jan 8. PMID: 31336445.
84. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. Petta, Salvatore, et al. 11, 21. November 2017, *PLoS One*, Bd. 12, S. e0186136. doi: 10.1371/journal.pone.0186136. eCollection 2017. PMID: 29161258; PMCID: PMC5697866.
85. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women and Girls With Polycystic Ovary Syndrome. Falzarano, Claire, et al. 1, 01. Januar 2022, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 107, S. 258-272. doi: 10.1210/clinem/dgab658. PMID: 34491336.
86. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. Kim, J J, et al. 11, Juni 2017, *Aliment Pharmacol Ther*, Bd. 45, S. 1403-1412. doi: 10.1111/apt.14058. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28370150.
87. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study. Kim, Jun Hyung, et al. 1, 02. Mai 2020, *Cardiovasc Diabetol*, Bd. 19, S. 51. doi: 10.1186/s12933-020-01025-4. PMID: 32359355; PMCID: PMC7196226.
88. Young adults with nonalcoholic fatty liver disease, defined using the fatty liver index, can be at increased risk of myocardial infarction or stroke. Chung, Goh Eun, et al. 3, März 2022, *Diabetes Obes Metab*, Bd. 24, S. 465-472. doi: 10.1111/dom.14597. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34726318.
89. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Ekstedt, Mattias , et al. 5, Mai 2015, *Hepatology*, Bd. 61, S. 1547-54. doi: 10.1002/hep.27368. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25125077.
90. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. Hagström, Hannes, et al. 6, Dezember 2017, *J Hepatol*, Bd. 67, S. 1265-1273. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.027. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28803953.
91. Patterns and predictors of mortality and disease progression among patients with non-alcoholic fatty liver disease. Canbay, Ali, et al. 7, Oktober 2020, *Aliment Pharmacol Ther.*, Bd. 52, S. 1185-1194. doi: 10.1111/apt.16016. Epub 2020 Aug 17. PMID: 33016540.
92. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. Lomonaco, Romina, et al. 2, Februar 2021, *Diabetes Care*, Bd. 44, S. 399-406. doi: 10.2337/dc20-1997. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33355256; PMCID: PMC7818321.

93. Polycystic ovary syndrome is associated with nonalcoholic steatohepatitis in women of reproductive age. Maldonado, Stephanie S, et al. 10, Oktober 2022, *Hepato Comm*, Bd. 6, S. 2634-2639. doi: 10.1002/hep4.2039. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35861548; PMCID: PMC9512460.
94. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. Sarkar, Monika, et al. 2, Februar 2020, *Liver Int*, Bd. 40, S. 355-359. doi: 10.1111/liv.14279. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31627243; PMCID: PMC6980925.
95. Clinical prediction score of nonalcoholic fatty liver disease in adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS-HS index). Carreau, Anne-Marie, et al. 4, Oktober 2019, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 91, S. 544-552. doi: 10.1111/cen.14062. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31301251; PMCID: PMC6744335.
96. The prevalence of anxiety and depression of different severity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Wang, Yulu, Ni, Zhihong und Li, Keyi. 12, Dezember 2021, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 37, S. 1072-1078. doi: 10.1080/09513590.2021.1942452. Epub 2021 Jun 24. PMID: 3416538.
97. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. Al Wattar, Bassel H, et al. 8, 13. Juli 2021, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 106, S. 2436-2446. doi: 10.1210/clinem/dgab232. PMID: 33839790; PMCID: PMC8830055.
98. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM), & et al. Version: 3.1, 23. Dezember 2016, AWMF Leitlinien-Register, S. Registernummer 063 - 001.
99. Obstructive sleep apnea screening in different age groups: performance of the Berlin, STOP-Bang questionnaires and Epworth Sleepiness Scale. Silva, Daniel Villela E, et al. 4, Juli-August 2023, *Braz J Otorhinolaryngol*, Bd. 89, S. 101283. doi: 10.1016/j.bjorl.2023.101283. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37418853; PMCID: PMC10345254.
100. Ist der Berlin-Fragebogen ein geeignetes Instrument der schlafmedizinischen Diagnostik in der pneumologischen Rehabilitation? [Is the Berlin questionnaire an appropriate diagnostic tool for sleep medicine in pneumological rehabilitation?]. Weinreich, G, et al. 12, Dezember 2006, *Pneumologie*, Bd. 60, S. 737-42. doi: 10.1055/s-2006-944270. PMID: 17163314.
101. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Netzer, N C, et al. 7, 05. Oktober 1999, *Ann Intern Med*, Bd. 131, S. 485-91. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002. PMID: 10507956.
102. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. Netzer, Nikolaus C, et al. 4, Oktober 2003, *Chest*, Bd. 124, S. 1406-14. doi: 10.1378/chest.124.4.1406. PMID: 14555573.
103. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM), & et al. Version: 1.0, 31. Dezember 2017, AWMF Leitlinien-Register, S. Registernummer 063 - 003.

104. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. Key, T J und Pike, M C. 2, Februar 1988, Br J Cancer, Bd. 57, S. 205-12. doi: 10.1038/bjc.1988.44. PMID: 3358913; PMCID: PMC2246441.
105. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. Hetemäki, Natalia, et al. Mai 2021, J Steroid Biochem Mol Biol, S. 105849. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105849. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610799.
106. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. Hetemäki, Natalia, et al. 12, 01. Dezember 2017, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 102, S. 4588-4595. doi: 10.1210/jc.2017-01474. PMID: 29029113.
107. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. MacLean 2nd, James A und Hayashi , Kanako . 4, 13. Februar 2022, Cells, Bd. 11, S. 647. doi: 10.3390/cells11040647. PMID: 35203298; PMCID: PMC8870180.
108. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. Savaris, Ricardo F, et al. 6, Juni 2011, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 96, S. 1737-46. doi: 10.1210/jc.2010-2600. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21411543; PMCID: PMC3100753.
109. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. Taylor, A E, et al. 7, Juli 1997, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 82, S. 2248-56. doi: 10.1210/jcem.82.7.4105. PMID: 9215302.
110. Impaired steroid hormone feedback in polycystic ovary syndrome: Evidence from preclinical models for abnormalities within central circuits controlling fertility. Moore, Aleisha M. 2, August 2022, Clin Endocrinol (Oxf), Bd. 97, S. 199-207. doi: 10.1111/cen.14711. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35349177; PMCID: PMC11289760.
111. Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. Konishi, I, et al. 2, Mai 1997, Gynecol Oncol, Bd. 65, S. 273-80. doi: 10.1006/gyno.1997.4656. PMID: 9159337.
112. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. Chittenden, B G, et al. 3, September 2009, Reprod Biomed Online, Bd. 19, S. 398-405. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60175-7. PMID: 19778486.
113. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Haoula, Zeina, Salman, Maisa und Atiomo, William. 5, Mai 2012, Hum Reprod, Bd. 27, S. 1327-31. doi: 10.1093/humrep/des042. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22367984.
114. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Barry, John A, Azizia, Mallika M und Hardiman, Paul J. 5, September-Oktober 2014, Hum Reprod Update, Bd. 20, S. 748-58. doi: 10.1093/humupd/dmu012. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24688118; PMCID: PMC4326303.

115. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis. Li, Zhen, et al. 3, August 2022, *Scott Med J*, Bd. 67, S. 109-120. doi: 10.1177/00369330221107099. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35686317.
116. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. Johnson, Jean-Ellen, et al. 4, 08. März 2023, *Oncol Lett*, Bd. 25, S. 168. doi: 10.3892/ol.2023.13754. eCollection 2023 Apr. PMID: 36960190; PMCID: PMC10028221.
117. Teede, Helena, et al. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. MONASH University. [Online] Februar 2023. <https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline>.
118. Teede, H, et al. Technical Report for the International Evidencebased Guideline for the Assessment and Management. MCHRI. [Online] 2023. <https://mchri.org.au/wp-content/uploads/2023/05/technical-report-1.pdf>.
119. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. World Cancer Research Fund. [Online] 2018. <http://www.dietandcancerreport.org/>.
120. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. Fang, Xuexian, et al. 7, 01. Oktober 2018, *Int J Cancer*, Bd. 143, S. 1595-1603. doi: 10.1002/ijc.31553. Epub 2018 May 13. PMID: 29696630.
121. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. Fearnley, Emily J, et al. 12, Dezember 2010, *Cancer Causes Control*, Bd. 21, S. 2303-8. doi: 10.1007/s10552-010-9658-7. Epub 2010 Oct 17. PMID: 20953904.
122. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV), & et al. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 30. Juni 2024. <https://www.leitlinienprogramm.gynkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
123. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. 9, September 2015, *Lancet Oncol*, Bd. 16, S. 1061-1070. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26254030.
124. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. Gierisch, Jennifer M, et al. 11, November 2013, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Bd. 22, S. 1931-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24014598.
125. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947-1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. Burchardt, Norah A, et al. 8, August 2021, *Eur J Epidemiol*, Bd. 36, S. 827-839. doi: 10.1007/s10654-020-00705-5. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33331993; PMCID: PMC8416825.
126. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Angiologie -

Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA), et al. S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 01. August 2019. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-015>.

127. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: A systemic review and meta-analysis. Ellassall, Gena M, et al. 8, Oktober 2022, J Gynecol Obstet Hum Reprod, Bd. 51, S. 102432. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102432. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35760334.

128. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Mittermeier, Theresa, Farrant, Charlotte und Wise, Michelle R. 9, 06. September 2020, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 9, S. CD012658. doi: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. PMID: 32909630; PMCID: PMC8200645.

129. Jenapharm. Mirena® - r-intrauterinpressar-mit-hormonabgabe. Fachinfo-Service. [Online] Juni 2024. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/001149/mirena-r-intrauterinpressar-mit-hormonabgabe>.

130. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. 6, Juni 2018, Obstet Gynecol, Bd. 131, S. e157-e171. doi: 10.1097/AOG.0000000000002656. PMID: 29794677.

131. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. Hoeger, Kathleen M, Dokras, Anuja und Piltonen, Terhi. 3, 08. März 2021, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 106, S. e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839. PMID: 33211867.

132. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [Online] November 2014. https://www.rcog.org.uk/media/qmtlp2b0/gtg_33.pdf.

133. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA), & et al. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 01. Januar 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>.

134. Metformin as a Therapeutic Target in Endometrial Cancers. Lee, Teresa Y, et al. 28. August 2018, Front Oncol, Bd. 8, S. 341. doi: 10.3389/fonc.2018.00341. eCollection 2018. PMID: 30211120; PMCID: PMC6121131.

135. Metformin Use Is Associated with Reduced Incidence and Improved Survival of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. Tang, Yun-Liang, et al. 2017, Biomed Res Int, Bd. 2017, S. 5905384. doi: 10.1155/2017/5905384. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28409158; PMCID: PMC5376924.

136. Clinical and metabolic characteristics of endometrial lesions in polycystic ovary syndrome at reproductive age. Zhong, Xiaozhu, et al. 1, 06. Mai 2023, BMC Womens Health, Bd. 23, S. 236. doi: 10.1186/s12905-023-02339-7. PMID: 37149578; PMCID: PMC10164315.

137. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Jonklaas, Jacqueline, et al. 12, Dezember 2014, Thyroid, Bd. 24, S. 1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028. PMID: 25266247; PMCID: PMC4267409.

138. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. Janssen, Onno E, et al. 3, März 2004, *Eur J Endocrinol*, Bd. 150, S. 363-9. doi: 10.1530/eje.0.1500363. PMID: 15012623.
139. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. Romitti, Mirian, et al. 11, 26. Oktober 2018, *Endocr Connect*, Bd. 7, S. 1158-1167. doi: 10.1530/EC-18-0309. PMID: 30352422; PMCID: PMC6215798.
140. Increased Risk of Polycystic Ovary Syndrome and It's Comorbidities in Women with Autoimmune Thyroid Disease. Ho, Chun-Wei, et al. 7, 02. April 2020, *Int J Environ Res Public Health*, Bd. 17, S. 2422. doi: 10.3390/ijerph17072422. PMID: 32252386; PMCID: PMC7177418.
141. Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hu, Xiaojie, et al. 31. Oktober 2022, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 13, S. 1025267. doi: 10.3389/fendo.2022.1025267. eCollection 2022. PMID: 36387911; PMCID: PMC9659921.
142. Impact of Autoimmune Thyroiditis on Reproductive and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Ulrich, Jan, et al. 4, April 2018, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, Bd. 126, S. 198-204. doi: 10.1055/s-0043-110480. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29506313.
143. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? Celik, Cem, et al. 8, August 2012, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 28, S. 615-8. doi: 10.3109/09513590.2011.650765. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22329744.
144. The role of the thyroid in polycystic ovary syndrome. Fan, Huanhuan, et al. 05. Oktober 2023, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 14, S. 1242050. doi: 10.3389/fendo.2023.1242050. eCollection 2023. PMID: 37867519; PMCID: PMC10585146.
145. Polycystic ovary syndrome and thyroid disorder: a comprehensive narrative review of the literature. Palomba, Stefano, et al. 11. August 2023, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 14, S. 1251866. doi: 10.3389/fendo.2023.1251866. eCollection 2023. PMID: 37635968; PMCID: PMC10453810.
146. Genetic Susceptibility to Joint Occurrence of Polycystic Ovary Syndrome and Hashimoto's Thyroiditis: How Far Is Our Understanding? Zeber-Lubecka, Natalia und Hennig, Ewa E. 26. Februar 2021, *Front Immunol*, Bd. 12, S. 606620. doi: 10.3389/fimmu.2021.606620. eCollection 2021. PMID: 33746952; PMCID: PMC7968419.
147. Association of Mitochondrial Variants with the Joint Occurrence of Polycystic Ovary Syndrome and Hashimoto's Thyroiditis. Zeber-Lubecka, Natalia, et al. 11, 08. November 2023, *Antioxidants (Basel)*, Bd. 12, S. 1983. doi: 10.3390/antiox12111983. PMID: 38001836; PMCID: PMC10669137.
148. Measures of health-related quality of life in PCOS women: a systematic review. Moghadam, Zahra Behboodi, et al. 01. August 2018, *Int J Womens Health*, Bd. 10, S. 397-408. doi: 10.2147/IJWH.S165794. eCollection 2018. PMID: 30123008; PMCID: PMC6078086.
149. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Ware Jr, J E und Sherbourne, C D. 6, Juni 1992, *Med Care*, Bd. 30, S. 473-83. PMID: 1593914.

150. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. Jones, G L, et al. 2, Februar 2004, Hum Reprod, Bd. 19, S. 371-7. doi: 10.1093/humrep/deh048. PMID: 14747184.
151. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. Dokras, Anuja, et al. 5, Mai 2018, Fertil Steril, Bd. 109, S. 888-899. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.038. PMID: 29778388.
152. A Systematic Review of the Psychosocial Impact of Endometriosis before and after Treatment. Rempert, Ashley N, et al. 21. Juni 2023, Reprod Sci, S. doi: 10.1007/s43032-023-01285-x.
153. The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Yin, Xican, et al. 1, Februar 2021, Arch Womens Ment Health, Bd. 24, S. 11-27. doi: 10.1007/s00737-020-01043-x. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32514730.
154. Health-related quality of life in patients with polycystic ovary syndrome: validation of the German PCOSQ-G. Böttcher, B, et al. 4, April 2018, Arch Gynecol Obstet, Bd. 297, S. 1027-1035. doi: 10.1007/s00404-017-4623-2. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29249009; PMCID: PMC5849657.
155. Maladaptive coping with illness in women with polycystic ovary syndrome. Benson, Sven, et al. 1, Januar-Februar 2010, J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, Bd. 39, S. 37-45. doi: 10.1111/j.1552-6909.2009.01086.x. PMID: 20409101.
156. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. Hahn, Susanne, et al. 6, Dezember 2005, Eur J Endocrinol, Bd. 153, S. 853-60. doi: 10.1530/eje.1.02024. PMID: 16322391.
157. Anxiety. Craske, Michelle G und Stein, Murray B. 10063, 17. Dezember 2016, Lancet, Bd. 388, S. 3048-3059. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30381-6. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27349358.
158. Why is depression more common among women than among men? Kuehner, Christine . 2, Februar 2017, Lancet Psychiatry, Bd. 4, S. 146-158. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27856392.
159. Association of Hormonal Contraception With Depression. Wessel Skovlund, Charlotte, et al. 11, 01. November 2016, JAMA Psychiatry, Bd. 73, S. 1154-1162. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387. PMID: 27680324.
160. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Barry, J A, Kuczmierczyk, A R und Hardiman, P J. 9, September 2011, Hum Reprod, Bd. 26, S. 2442-51. doi: 10.1093/humrep/der197. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21725075.
161. Polycystic ovary syndrome and mental disorders: a systematic review and exploratory meta-analysis. Blay, Sergio Luís, Aguiar, João Vicente Augusto und Passos, Ives Cavalcante. 08. November 2016, Neuropsychiatr Dis Treat, Bd. 12, S. 2895-2903. doi: 10.2147/NDT.S91700. eCollection 2016. PMID: 27877043; PMCID: PMC5108561.
162. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Brutocao, Claire, et al. 2, November 2018, Endocrine, Bd. 62, S. 318-325. doi: 10.1007/s12020-018-1692-3. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30066285.

163. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cooney, Laura G, et al. 5, 01. Mai 2017, Hum Reprod, Bd. 32, S. 1075-1091. doi: 10.1093/humrep/dex044. PMID: 28333286.
164. Herrmann-Lingen, Christoph, Buss, Ullrich und Snaith, R Philip. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Bern, Schweiz : Hans Huber Verlag, 2005.
165. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. Kroenke, Kurt, et al. 6, November-Dezember 2009, Psychosomatics, Bd. 50, S. 613-21. doi: 10.1176/appi.psy.50.6.613. PMID: 19996233.
166. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. Löwe, Bernd, et al. 1-2, April 2010, J Affect Disord, Bd. 122, S. 86-95. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.019. Epub 2009 Jul 17. PMID: 19616305.
167. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Pastoor, Hester, et al. 6, Dezember 2018, Reprod Biomed Online, Bd. 37, S. 750-760. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.010. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30420168.
168. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. Thannickal, Aneesa, et al. 4, April 2020, Clin Endocrinol (Oxf), Bd. 92, S. 338-349. doi: 10.1111/cen.14153. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31917860.
169. Sexual Function and Socio-Sexual Difficulties in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Fliegner, Maïke, et al. 5, Mai 2019, Geburtshilfe Frauenheilkd, Bd. 79, S. 498-509. doi: 10.1055/a-0828-7901. Epub 2019 May 21. PMID: 31148850; PMCID: PMC6529231.
170. Depression, anxiety, body image scores, and sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome according to phenotypes. Altuntaş, Seher Çetinkaya, et al. 10, Oktober 2022, Gynecol Endocrinol, Bd. 38, S. 849-855. doi: 10.1080/09513590.2022.2118708. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36093888.
171. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. Himelein, Melissa J und Thatcher, Samuel S. 4, Juli 2006, J Health Psychol, Bd. 11, S. 613-25. doi: 10.1177/1359105306065021. PMID: 16769740.
172. Body image, personality profiles and alexithymia in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Scaruffi, Elisabetta, et al. 4, Dezember 2019, J Psychosom Obstet Gynaecol, Bd. 40, S. 294-303. doi: 10.1080/0167482X.2018.1530210. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30398405.
173. Body Image, Self-Esteem and Depressive Symptomatology in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Annagür, Bilge Burçak, Tazegül, Aybike und Akbaba, Nursel. 2, Juni 2014, Noro Psikiyatrs Ars, Bd. 51, S. 129-132. doi: 10.4274/npa.y6778. Epub 2014 Jun 1. PMID: 28360612; PMCID: PMC5353087.
174. Body imaging and sexual behavior in lean women with polycystic ovary syndrome. Morotti, Elena, et al. 11, November 2013, J Sex Med, Bd. 10, S. 2752-60. doi: 10.1111/jsm.12284. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23981769.

175. Depression symptoms and body dissatisfaction association among polycystic ovary syndrome women. Pastore, Lisa M, et al. 4, Oktober 2011, *J Psychosom Res*, Bd. 71, S. 270-6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.02.005. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21911106; PMCID: PMC3172572.
176. Physical and psychological correlates of self and body compassion in women with polycystic ovary syndrome. Van Niekerk, Leesa M, Bromfield, Holly und Matthewson, Mandy. 11, September 2022, *J Health Psychol*, Bd. 27, S. 2566-2580. doi: 10.1177/13591053211059390. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34865539.
177. Objectification and ambiguity of body image in women with Polycystic Ovary Syndrome: A mixed-method study. Yin, Margaret X C, et al. 01. August 2022, *J Affect Disord*, Bd. 310, S. 296-303. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.028. Epub 2022 May 11. PMID: 35561883.
178. Body image and its relationships with sexual functioning, anxiety, and depression in women with polycystic ovary syndrome. Kogure, Gislaine Satyko, et al. 15. Juni 2019, *J Affect Disord*, Bd. 253, S. 385-393. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.006. Epub 2019 May 6. PMID: 31082731.
179. Body-image distress is increased in women with polycystic ovary syndrome and mediates depression and anxiety. Alur-Gupta, Snigdha, et al. 5, November 2019, *Fertil Steril*, Bd. 112, S. 930-938.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.018. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31395311; PMCID: PMC6858949.
180. Health-related quality of life in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a model-based study of predictive factors. Bazarganipour, Fatemeh, et al. 4, April 2014, *J Sex Med*, Bd. 11, S. 1023-1032. doi: 10.1111/jsm.12405. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24308752.
181. Increased odds of disordered eating in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lee, Iris, et al. 5, Oktober 2019, *Eat Weight Disord*, Bd. 24, S. 787-797. doi: 10.1007/s40519-018-0533-y. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29947018; PMCID: PMC7918293.
182. Emotional Eating and Binge Eating Disorders and Night Eating Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome-A Vicious Circle of Disease: A Systematic Review. Burnatowska, Ewelina, et al. 2, 06. Januar 2023, *Nutrients*, Bd. 15, S. 295. doi: 10.3390/nu15020295. PMID: 36678165; PMCID: PMC9865055.
183. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. Lee, Iris, et al. 3, März 2017, *Fertil Steril*, Bd. 107, S. 796-802. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.014. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28104244.
184. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM), & et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 06. April 2021. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028>.
185. NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF. S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Nationale Versorgungsleitlinien. [Online] 29. September 2022. [Zitat vom: 22. Dezember 2023.] <https://www.leitlinien.de/themen/depression>.
186. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.

(DGKJP), & et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Essstörungen. [Online] 31. 05 2018. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-026>.

187. Psychosocial interventions for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. Phimphasone-Brady, Phoutdavone, et al. 1, Januar 2022, *Fertility and Sterility Reviews*, Bd. 3, S. 42-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2021.11.004>.

188. Cognitive behavioural therapy for depression in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. Jiskoot, Geranne, et al. 3, September 2022, *Reprod Biomed Online*, Bd. 45, S. 599-607. doi: [10.1016/j.rbmo.2022.05.001](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.05.001). Epub 2022 May 11. PMID: 35810080.

189. Effect of sertraline on depression severity and prolactin levels in women with polycystic ovary syndrome: a placebo-controlled randomized trial. Masoudi, Maryam, et al. 5, 01. September 2021, *Int Clin Psychopharmacol*, Bd. 36, S. 238-243. doi: [10.1097/YIC.0000000000000367](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000367). PMID: 34030169.

190. A Meta-Analytic Review of Stand-Alone Interventions to Improve Body Image. Alleva, Jessica M, et al. 9, 29. September 2015, *PLoS One*, Bd. 10, S. e0139177. doi: [10.1371/journal.pone.0139177](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139177). eCollection 2015. PMID: 26418470; PMCID: PMC4587797.

191. The effectiveness of counseling based on acceptance and commitment therapy on body image and self-esteem in polycystic ovary syndrome: An RCT. Moradi, Fatemeh, et al. 4, 30. April 2020, *Int J Reprod Biomed*, Bd. 18, S. 243-252. doi: [10.18502/ijrm.v13i4.6887](https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i4.6887). eCollection 2020 Apr. PMID: 32494763; PMCID: PMC7218668.

192. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline. Härter, Martin, Prien, Peggy und NVL Guideline Group. 20, 19. Mai 2023, *Dtsch Arztebl Int*, Bd. 120, S. 355-361. doi: [10.3238/arztebl.m2023.0074](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0074). PMID: 37070271; PMCID: PMC10412920.

193. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. 10, Oktober 2023b, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bd. 108, S. 2447–2469. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>.

194. Polycystic ovary syndrome. Joham, Anju EE, et al. 9, September 2022, *Lancet Diabetes Endocrinol*, Bd. 10, S. 668-680. doi: [10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2). Epub 2022 Aug 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 668-80. PMID: 35934017.

195. A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of type 2 diabetes and glycaemic traits with polycystic ovary syndrome. Liu, Qianwen, et al. 9, September 2022, *Diabetologia*, Bd. 65, S. 1483-1494. doi: [10.1007/s00125-022-05746-x](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05746-x). Epub 2022 Jun 30. PMID: 35771237; PMCID: PMC9345824.

196. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL). Typ-2-Diabetes – Version 3. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL). [Online] 15. Mai 2023. <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>.

197. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mutterschafts-Richtlinie. Gemeinsamer Bundesausschuss. [Online] 19. Dezember 2023. <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/>.

198. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG). 2. Auflage, September 2023, AWMF Leitlinien-Register, S. Registernummer 057 - 013.
199. Universitätsklinikum Essen. Schlaf-Fragebogen. schlafmedizin-essen. [Online] o.D. <https://www.schlafmedizin-essen.de/formulare/berlin-formular/>.
200. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA), & et al. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 01. Januar 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>.
201. The oncogene and its potential role in carcinogenesis. Wong-Staal, F. 1985, Arch Toxicol Suppl, Bd. 8, S. 61-72. doi: 10.1007/978-3-642-69928-3_6. PMID: 3006636.
202. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA), & et al. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie. AWMF Leitlinien-Register. [Online] Juli 2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Hypertensive-Erkrankungen-Schwangerschaft-HES-Diagnostik-Therapie_2024-07.pdf.
203. Roeb, E, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF Leitlinien-Register. [Online] April 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-025l_S2k_NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2022-10_01.pdf.
204. Controlled attenuation parameters to assess liver steatosis in obese patients with polycystic ovary syndrome. Wang, Dongxu, et al. 31. August 2023, Front Endocrinol (Lausanne), Bd. 14, S. 1241734. doi: 10.3389/fendo.2023.1241734. eCollection 2023. PMID: 37720537; PMCID: PMC10501797.
205. Universitätsklinikum Essen. Schlaf-Fragebogen. schlafmedizin-essen. [Online] o.D. <https://www.schlafmedizin-essen.de/formulare/berlin-formular/>.
206. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Grady, D, et al. 2, Februar 1995, Obstet Gynecol, Bd. 85, S. 304-13. doi: 10.1016/0029-7844(94)00383-O. PMID: 7824251.
207. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020. Franik, Sebastian, et al. 2, Februar 2021, Geburtshilfe Frauenheilkd, Bd. 81, S. 152-182. doi: 10.1055/a-1259-1609. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33623171; PMCID: PMC7895491.
208. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 9, 01. September 2018c, Hum Reprod, Bd. 33, S. 1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. PMID: 30052961; PMCID: PMC6112576.

209. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. Tempfer, Clemens B, et al. 8, 06. August 2020, *Cancers (Basel)*, Bd. 12, S. 2195. doi: 10.3390/cancers12082195. PMID: 32781573; PMCID: PMC7465414.
210. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. Wild, Sarah, et al. 2, 2000, *Hum Fertil (Camb)*, Bd. 3, S. 101-105. doi: 10.1080/1464727002000198781. PMID: 11844363.
211. Recommendations for managing patients with hypothyroidism. Hardy, C. 5, 01. Mai 2024, *JAAPA*, Bd. 37, S. 42-44. doi: 10.1097/01.JAA.0000000000000005. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38662896.
212. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. Jonklaas, Jacqueline, et al. 2, Februar 2021, *Thyroid*, Bd. 31, S. 156-182. doi: 10.1089/thy.2020.0720. PMID: 33276704; PMCID: PMC8035928.
213. Risks of suboptimal and excessive thyroid hormone replacement across ages. Feldt-Rasmussen, U, et al. 28. November 2023, *J Endocrinol Invest*, Bd. 47, S. 1083–1090 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02229-7>. PMID: 38015369; PMCID: PMC11035408.
214. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Lazarus, John, et al. 2, Juni 2014, *Eur Thyroid J*, Bd. 3, S. 76-94. doi: 10.1159/000362597. Epub 2014 Jun 7. PMID: 25114871; PMCID: PMC4109520.
215. Die Klug-entscheiden-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin : Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie. Feldkamp, J, et al. 6, Juni 2016, *Internist (Berl)*, Bd. 57, S. 532-9. German. doi: 10.1007/s00108-016-0072-4. PMID: 27233786.
216. Re: "Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum" by Alexander et al. Anagnostis, P, Lefkou, E und Goulis, D G. September 2017, *Thyroid*, Bd. 27, S. 315-389. *Thyroid*, 27(9):1209-1210. doi: 10.1089/thy.2017.0155. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28657477.
217. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. Chen, Shi, et al. 6, Juni 2017, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 86, S. 816-824. doi: 10.1111/cen.13329. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28295470.
218. Effects of Levothyroxine Treatment on Fertility and Pregnancy Outcomes in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Sankoda, Akiko, et al. 4, April 2024, *Thyroid*, Bd. 34, S. 519-530. doi: 10.1089/thy.2023.0546. PMID: 38368537.
219. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), & et al. S2k-Leitlinie Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 01. April 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-046>.
220. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. Zhu, Tiantian, Cui, Jinrui und Goodarzi, Mark O. 2, Februar 2021, *Diabetes*, Bd. 70, S. 627-637. doi: 10.2337/db20-0800. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33158931.

221. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. Melmed, Shlomo, et al. 2, Februar 2011, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 96, S. 273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. PMID: 21296991.
222. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Casanueva, Felipe F, et al. 2, August 2006, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 65, S. 265-73. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x. PMID: 16886971.
223. The Interdisciplinary Management of Newly Diagnosed Pituitary Tumors. Jaurisch-Hancke, Cornelia, et al. 14, 09. April 2021, *Dtsch Arztebl Int*, Bd. 118, S. 237-243. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0015. PMID: 34114552; PMCID: PMC8283682.
224. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. Kakuno, Yoko, et al. 12, 2010, *Endocr J*, Bd. 57, S. 1017-22. doi: 10.1507/endocrj.k10e-216. Epub 2010 Oct 2. PMID: 20938101.
225. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Martin, Kathryn A, et al. 4, 01. April 2018, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 103, S. 1233-1257. doi: 10.1210/jc.2018-00241. PMID: 29522147.
226. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. Livadas, Sarantis und Bothou, Christina. 06. Juni 2019, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 10, S. 366. doi: 10.3389/fendo.2019.00366. eCollection 2019. PMID: 31244776; PMCID: PMC6563652.
227. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Legro, Richard S, et al. 12, Dezember 2013, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 98, S. 4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24151290; PMCID: PMC5399492.
228. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. Saei Ghare Naz, Marzieh, Rostami Dovom, Marzieh und Ramezani Tehrani, Fahimeh. 4, 14. Oktober 2020, *Int J Endocrinol Metab*, Bd. 18, S. e106694. doi: 10.5812/ijem.106694. eCollection 2020 Oct. PMID: 33613678; PMCID: PMC7887462.
229. "I felt like she didn't take me seriously": a multi-methods study examining patient satisfaction and experiences with polycystic ovary syndrome (PCOS) in Canada. Ismayilova, Miya und Yaya, Sanni. 1, 23. Februar 2022, *BMC Womens Health*, Bd. 22, S. 47. doi: 10.1186/s12905-022-01630-3. PMID: 35197027; PMCID: PMC8864824.
230. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. Rosner, William, et al. 10, Oktober 2010, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 95, S. 4542-8. doi: 10.1210/jc.2010-1314. PMID: 20926540.
231. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. Stepto, Nigel K, et al. 3, März 2013, *Hum Reprod*, Bd. 28, S. 777-84. doi: 10.1093/humrep/des463. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23315061.
232. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Mach, François, et al. 1, 31. August 2019, *European Heart Journal*, Bd. 41, S. 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

233. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies [...]. Visseren , Frank L J, et al. 34, 30. August 2021, European Heart Journal, Bd. 42, S. 3227–3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

234. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Marx, Nikolaus, et al. 39, 25. August 2023, European Heart Journal, Bd. 44, S. 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.

235. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. McEvoy, John William, et al. 38, 07. Oktober 2024, Eur Heart J, Bd. 45, S. 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. PMID: 39210715.

236. Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 29. Juni 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009k_S3_Hypertonie_2023-06.pdf.

Kapitel 2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PCOS vom Symptom zur Therapie.....	41
--	----

Kapitel 2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Metaanalysen zum PCOS und Endometriumkarzinomrisiko.....	30
Tabelle 2: Endometriumkarzinomrisiko von Frauen mit PCOS versus Kontrollen unter Berücksichtigung des Alters.....	31

Kapitel 3 Multimodale Basistherapie

H. Hauner, C. Breidenassel, O.E. Janßen, A. Freis, A. Hamann, J. Bojunga, S. Benson, C. Joisten

3.1 Allgemeine Aspekte multimodaler Basistherapie

Empfehlung 3.1.1	Neu Stand (2025)
Die Sprache in der Kommunikation zwischen Frauen mit PCOS und dem medizinischem Behandlungspersonal soll neutral, frei von Stigmatisierung und faktenbasiert sein. Das medizinische Behandlungspersonal soll auf vorhandene Stärken konzentrierend, respektvoll und inklusiv kommunizieren, zur Zusammenarbeit ermutigen und personenzentriert sein. Frauen mit PCOS sollen nicht als inkompliant bezeichnet oder beschuldigt werden, für ihren Gesundheitszustand verantwortlich zu sein.	
Konsensstärke: 9/9, 100 %	

Empfehlung 3.1.2	Neu Stand (2025)
Basismaßnahmen wie Verhaltensmodifikation, gesunde Ernährungsweise und körperliche Aktivität sollen als Grundlage der Therapie bei Frauen mit PCOS empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Die Kommunikation zwischen Frauen mit PCOS und dem Gesundheitspersonal stellt den wesentlichen Kern integrierter Versorgung dar. Dem medizinischen Personal muss bewusst sein, wie bedeutsam Ansprache ist und einen großen Einfluss auf die Bereitschaft zur aktiven Mitwirkung an therapeutischen Maßnahmen hat.

Dieser Abschnitt behandelt die Frage, ob eine multimodale Basistherapie bei Frauen mit PCOS zur Verbesserung von Symptomen (Zyklusstörungen, reproduktive Funktion, hormonelle und metabolische Parameter), emotionalen Befinden und Lebensqualität wirksam und welche Strategien angemessen sind. Die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf der "International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome" (1), einem aktualisierten Review (2) sowie eigenen Recherchen. Besondere Aspekte in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft werden in Empfehlung 9.3 adressiert.

Ein Cochrane Review hatte die Studienlage zu den Effekten einer multimodalen Basistherapie bei Frauen mit PCOS kritisch bewertet (3). Dieser Review schloss 15 Studien mit 498 Frauen ein. Fünf dieser Studien umfassten ein multimodales Lebensstilprogramm mit Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltensintervention von mindestens 8 Wochen. Solche Lebensstilprogramme verbesserten den freien Androgen-Index (MD – 1,11, 95 % KI – 1,96 - - 0,26, n=204, „low-level evidence“) und senkten das Körpergewicht (MD – 1,68 kg, 95 % KI – 2,66 - - 0,70 kg, n=353, „low-level evidence“). Die Glukosetoleranz konnte nicht signifikant gebessert werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass es keine Studien gibt, die den Effekt einer multimodalen Basistherapie auf Menstruationsstörungen und Schwangerschaftsverläufe untersucht haben. Angemerkt wurde auch, dass die Qualität der meisten Studien aus verschiedenen Gründen niedrig war (3).

3.2 Verhaltensmodifikation

Empfehlung 3.2.1	Neu Stand (2025)
Zur Unterstützung der Krankheitsbewältigung und zur Förderung von Adhärenz und Selbstmanagement sollten Maßnahmen von Kommunikationsstrategien bis zu Konzepten der kognitiven Verhaltenstherapie empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Verhaltensinterventionen umfassen Konzepte und Maßnahmen der kognitiven Verhaltenstherapie wie Goal-Setting, Selbst-Monitoring, Stimuluskontrolle, das Training von Problemlösestrategien und Selbstbehauptungsfähigkeit, Verstärkungsstrategien und Strategien zur Rückfallprophylaxe, die insbesondere im Hinblick auf Gewichtsregulation, emotionales Befinden und Lebensqualität untersucht wurden. Weiterhin wurden Effekte von Achtsamkeitstrainings auf emotionales Befinden, Lebensqualität und kognitive Faktoren wie Selbstwirksamkeitserwartungen analysiert. Die Effektivität der genannten Interventionen wurde in nur wenigen Studien mit heterogener und teils schwacher Methodik in überwiegend kleinen Stichproben bei Frauen mit PCOS untersucht.

Die Evidenzgrundlage wird daher im Folgenden narrativ dargestellt: In einem RCT in einer kleinen Gruppe (n=15) von Frauen mit PCOS, Übergewicht/Adipositas und komorbider Depression wurden signifikante Effekte einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen (KVT) Intervention (n=7), in Ergänzung zu einer 16-wöchigen Lifestyle-Intervention, im Vergleich zu Lifestyle-Intervention alleine (n=8) auf Gewichtsabnahme und die Lebensqualität gezeigt (4). Symptome der Depression sowie die Stressreaktivität besserten sich in beiden Gruppen vergleichbar. In einem weiteren RCT bei Frauen mit PCOS und Übergewicht/Adipositas (n=100 auswertbare Datensätze zum 12-Monats Follow-up, n=52 Interventionsgruppe, n=48 Kontrollgruppe) hatte eine einmalige Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm in Ergänzung zur medizinischen Standardtherapie keinen Effekt auf Anthropometrie sowie körperliche Aktivität und biochemische Marker, jedoch wurden positive Effekte auf psychologische Outcomes (Krankheitskonzept, Ängstlichkeit und Lebensqualität) zum 12-Monats Follow-up gefunden (5). Eine Beobachtungsstudie bei adolescenten Frauen mit PCOS (n = 110, Durchschnittsalter bei Studienbeginn 15,9 Jahre) in einer auf PCOS-Behandlung spezialisierten Klinik (6) ergab weiterhin Hinweise, dass nach Konsultation eines multiprofessionellen Behandlungsteams (mit Ernährungsberatung, Gesundheitspsychologie, Endokrinologie, Gynäkologie) bei 69,6% der am Follow-up teilnehmenden adolescenten Frauen (n=78, Follow-up durchschnittlich nach 4,5 Monaten, range 1,5-12 Monate) eine Stabilisierung bzw. Reduktion des Körpergewichts erreicht werden konnte. Da eine Vergleichsgruppe fehlte, sind die Befunde nur eingeschränkt interpretierbar.

Der Einsatz einer digitalen Intervention (Mobile-App), basierend auf dem Transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung, zeigte in einer einfach-verblindeten RCT (n=100 auswertbare Datensätze nach 12 Monaten, n=51 Interventionsgruppe, n=49 Kontrollgruppe) im Vergleich zu Treatment-As-Usual positive Effekte auf anthropometrische Maße, Angst und Depression zum 6- und 12-Monats Follow-up (7). Effekte eines achtwöchigen Achtsamkeitstrainings auf die emotionale Befindlichkeit und Lebensqualität wurden in einem RCT mit einer kleinen Gruppe von Frauen mit PCOS (n=23 Interventionsgruppe, n=15 Kontrollgruppe) berichtet (8). Eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie im Prä-Post-Design mit adolescenten Probandinnen mit diagnostizierter PCOS (Altersspanne 14-23 Jahre) dokumentierte in der Interventionsgruppe (n=20) im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe

(n=17) positive Effekte einer 5-wöchigen Achtsamkeitsintervention auf die Selbstwirksamkeitserwartung in Bezug auf Ernährung und körperliche Aktivität sowie körperliche Aktivitätsstrategien (9).

Begründung der Empfehlungsstärke mit Darlegung der Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention: Die Studienlage in Bezug auf Verhaltensinterventionen bei Frauen mit PCOS ist insgesamt unzureichend. Die existierenden Studien weisen eine eher schwache methodische Qualität auf und/oder nehmen nur auf kleine Gruppen von Patientinnen Bezug, so dass eine gesicherte Empfehlung nicht möglich ist. Jedoch ist für andere Personen- bzw. Patientengruppen mit hohem kardiometabolischen Risiko die Effektivität von Verhaltensinterventionen und Maßnahmen der kognitiven Verhaltenstherapie gezeigt worden und führt in Kombination mit verringerter Energiezufuhr und körperlicher Aktivität zu einer stärkeren Gewichtsabnahme als Energiebegrenzung und/oder körperliche Aktivität allein (10).

Die Empfehlung zur Verhaltensintervention stützt sich somit auch auf Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung zur Prävention von ernährungsmitbedingten Krankheiten und die Therapie kardiometabolischer Erkrankungen. Hier wurde gezeigt, dass Verhaltensinterventionen aus dem Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie wie Goal-Setting, Selbst-Monitoring, Stimuluskontrolle, Problemlösestrategien, Selbstbehauptungstraining, Verstärkungsstrategien und Rückfallprophylaxe geeignet sind, gesundheitsbezogene Kognitionen und Einstellungen, die Adhärenz und die Effekte von Lebensstil-Interventionen zu verbessern. Da Interventionen zur Gewichtsreduktion einen positiven Einfluss auf die Pathophysiologie des PCOS haben (vgl. Kapitel 3.5 Adipositas und Gewichtsreduktion), sich aber langfristig als schwierig darstellen, können Verhaltensinterventionen Adhärenz und Selbstmanagement bei diesen Interventionen unterstützen. Weiterhin zeigen sich positive Effekte von Verhaltensinterventionen auf das emotionale Befinden und die Lebensqualität bei Frauen mit PCOS, was vor dem Hintergrund der psychischen Belastung vieler Betroffener von Bedeutung ist.

3.3 Ernährung

Empfehlung 3.3.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS sollen die allgemeinen Grundsätze einer gesunden Ernährungsweise unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Wünsche empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Für die Ableitung von Ernährungsempfehlungen steht nur eine begrenzte Zahl von Beobachtungs- und Interventionsstudien von unterschiedlicher Qualität zur Verfügung (11) (3). Unter Berücksichtigung der jeweiligen Studienergebnisse wird die Empfehlung für eine gesundheitsförderliche Ernährungsweise als sinnvoll erachtet. Dazu zählen die gesundheitsfördernde Kost der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. („Gut Essen und Trinken - die DGE-Empfehlungen“) (12), die mediterrane Ernährung und die vegetarische Ernährung (13).

Derzeit gibt es nur eine begrenzte Datenlage zu speziellen Ernährungskonzepten bei Frauen mit PCOS. In einem systematischen Review wurde der Effekt einer Kost mit niedrigem glykämischen Index (GI) bzw. niedriger glykämischer Last (GL) auf das kardiovaskuläre und reproduktive Risikoprofil von Frauen mit PCOS untersucht. Dabei wurden 10 RCTs unterschiedlicher methodischer Qualität mit insgesamt

403 Teilnehmerinnen identifiziert. Unter einer Kost mit niedrigem GI fanden sich signifikante Verbesserungen von HOMA-IR, einzelner Lipidparameter und des Gesamttestosterons im Vergleich zu einer Kost mit hohem GI, während sich allerdings Gewicht, Nüchternplasmaglukose und freier Androgen-Index zwischen den Kostformen nicht unterschieden (14).

In einer Metaanalyse von 25 Studien bei Frauen mit PCOS konnte unter einer kohlenhydratreduzierten Kost unterschiedlicher Ausprägung eine Verbesserung der Insulinresistenz beobachtet werden. Die Studien waren sehr heterogen und teilweise ohne Kontrollgruppe. Die Auswirkungen auf das endokrine bzw. reproduktive System waren nur partiell erfasst worden, sodass daraus keine belastbaren Erkenntnisse gewonnen werden können (15).

Die Ergebnisse der bisherigen Ernährungsstudien sind heterogen bzw. nicht ausreichend robust, um im direkten Vergleich definierter Ernährungskonzepte Vor- oder Nachteile spezifischer Kostformen erkennen zu können. Die Makronährstoffzusammensetzung für die Energiebereitstellung (Verhältnis von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß) ist dabei von untergeordneter Bedeutung, vielmehr ist die Qualität der Makronährstoffe von Bedeutung, wie bspw. ein hoher Anteil an ungesättigten Fettsäuren, sowie einen niedrigen GI bzw. ein hoher Ballaststoffanteil. Damit unterscheidet sich die Kostform nicht wesentlich von den Ernährungsempfehlungen für die Allgemeinbevölkerungen sowie für verschiedene ernährungsmitbedingte Erkrankungen, wie Typ-2-Diabetes, Adipositas etc. Bei der Ernährungstherapie wird empfohlen, die individuellen Besonderheiten und die Wünsche der Betroffenen zu berücksichtigen, um eine Umsetzung im Alltagsleben zu erleichtern. Je nach Verlauf, sind wiederholte Beratungen und Anpassungen der Kost sinnvoll.

Zur Prävention und Behandlung der kardiometabolischen Risikofaktoren und Folgeerkrankungen, die bei Frauen mit PCOS von großer klinischer Bedeutung sind, gibt es überzeugende Evidenz, dass eine pflanzenbetonte Ernährung wie z.B. die gesundheitsfördernden DGE-Ernährungsempfehlungen „Gut Essen und Trinken“, die mediterrane Ernährung bzw. eine vegetarische Ernährung mit einer signifikanten Risikoreduktion für Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sind (16) (17) (18). Folgende wesentlichen Grundprinzipien beinhalten alle diese Ernährungsformen:

- adäquate (isokalorische) Energiezufuhr
- reichlich Obst und Gemüse, z.B. „5 am Tag“
- vorzugsweise Vollkornprodukte
- adäquate Proteinquellen (überwiegend pflanzlich, Fisch, (fettreduzierte) Milchprodukte, moderate Mengen fettarmer und wenig verarbeiteter Fleischvarianten)
- gesundfördernde pflanzliche Öle und Fette
- Verringerung des Konsums hochverarbeiteter Lebensmittel, insbesondere energiereiche, fett- und zuckerhaltige Lebensmittel
- Verringerung des Salzkonsums
- Verringerung bzw. Vermeidung zuckergesüßter Getränke
- Vermeidung bzw. Reduzierung alkoholischer Getränke

Bei der Mehrzahl der Menschen kommt es im Erwachsenenalter zu einem kontinuierlichen Gewichtsanstieg, der das Risiko für gewichtsabhängige Krankheiten erhöht. Ein solcher Gewichtsanstieg erhöht bei jüngeren Frauen auch das Risiko für die Entwicklung eines PCOS. In einer Beobachtungsstudie lag die Prävalenz des PCOS bei Frauen mit Adipositas (BMI $30 \geq \text{kg/m}^2$) etwa 3-mal so hoch wie bei Frauen mit Normalgewicht (BMI bis $< 25 \text{ kg/m}^2$) (14,0 vs. 4,3 %) (19). Aus diesem

Grund wird die Einhaltung eines gesunden Körpergewichts bei Frauen im reproduktiven Alter empfohlen. Eine Gewichtszunahme von mehr als 5 kg sollte vermieden werden. Dieses Ziel lässt sich mit den unter 3.3 genannten Prinzipien in Kombination mit regelmäßiger körperlicher Aktivität erreichen.

3.4 Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität spielt im Kontext von lebensstiländernden Maßnahmen bei einer Vielzahl nicht übertragbarer Erkrankungen eine zentrale Rolle. Berücksichtigt werden sollte Bewegung im Alltag, der Freizeit und im Beruf (20). Damit ist regelmäßige körperliche Aktivität auch im Rahmen eines PCOS ein essenzieller Baustein der multimodalen Basistherapie (21).

Empfehlung 3.4.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS soll körperliche Aktivität in Alltag, Freizeit und Beruf empfohlen werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 3.4.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS sollte Ausdauer- und Krafttraining in individuell angepasster Intensität empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Bislang liegen nur wenige Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten zum Zusammenhang von PCOS und Bewegung vor. (22) analysierten in einer Netzwerk Metaanalyse den Effekt von körperlicher Aktivität auf die Reproduktion von Frauen. Neun der eingeschlossenen 18 Studien befassten sich mit dem PCOS und berichteten moderate positive Effekte. Diese wurden v.a. auf den Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Gonadotropine (z. B. FSH und LH) zurückgeführt. Körperliche Aktivität hat damit das Potenzial den GnRH-Zyklus wiederherzustellen, was zu einem spontanen Eisprung führen kann. Über den Einfluss auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse kann es bei Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas wieder zu Eisprüngen kommen.

(23) beschrieben auf Basis von drei RCTs mit 231 Teilnehmerinnen, dass sich moderate aerobe Bewegungsinterventionen mit einer Dauer von ≥ 3 Monaten und einer Häufigkeit von mindestens 30 Minuten pro Woche günstig auf verschiedene kardiometabolische Risikofaktoren bei Frauen mit PCOS auswirkten. Allerdings wurde nur eine der integrierten Studie als qualitativ hochwertig identifiziert.

(24) analysierten 15 Artikel aus 11 Studien (8 RCTs, 2 Pilot-RCTs) zu den Effekten von körperlicher Aktivität auf die psychosoziale Situation bei Frauen mit PCOS. Dabei war Bewegung in allen Studien mit Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden. In der Hälfte der Studien zeigten sich signifikante Verbesserungen bei Depressionen und Angstsymptomen.

Hinsichtlich der Art der körperlichen Aktivität schlossen (25) 19 Studien mit 777 Teilnehmerinnen in eine Metaanalyse ein. Die Dauer der jeweiligen Interventionen lag zwischen 6 und 26 Wochen. Ihre

Analyse zeigte, dass der gesundheitliche Nutzen eher von der Trainingsintensität als von der Dosis bzw. dem Umfang abhing. So fand sich ein Anstieg der VO₂ max um 24,2 % bzw. eine Reduktion des HOMA-IR um -36,2 % bzw. des Taillenumfangs um -4,2 % infolge eines intensiven Trainings. Die Autoren forderten daher auf Basis bisher vorliegender Daten ein Minimum von 120 Minuten intensivem Training pro Woche.

(26) analysierten 10 RCTs mit 533 Teilnehmerinnen und einer Dauer zwischen 8 und 32 Wochen. Dabei wurde eine große Heterogenität bei den Outcomes der Reproduktionsfunktion berichtet. Es fand sich eine niedrige Sicherheit für einen kleinen bis fehlenden Effekt körperlicher Aktivität auf die Serumkonzentrationen verschiedener Hormone im Reproduktionssystem; allerdings führte Ausdauertraining zu einer mittleren Reduktion des BMI um 0,35 kg/m².

(27) integrierten 46 Studien in ihren systematischen Review, um die verschiedenen Formen von Bewegung auf den Hormonstatus von Patientinnen mit PCOS zu analysieren. Intensives Ausdauertraining ging mit einer Verbesserung der Insulinwerte bei Frauen mit PCOS einher. Krafttraining wiederum zeigte eine Verbesserung der Androgenspiegel. Studien mit Yoga waren nach Aussage der Autoren noch begrenzt verfügbar, deuteten aber ebenfalls auf eine Verbesserung des Androgenspiegels hin. Aussagen zu Effekten auf die Adipokine und das Anti-Müller-Hormon konnten nicht getroffen werden.

(28) identifizierten 18 Studien in einem systematischen Review mit Metaanalyse zum Effekt von körperlicher Bewegung auf kardiometabolische Risikofaktoren. Im Vergleich zwischen High intensity interval training (HIIT) bzw. moderat-intensivem kontinuierlichen Training (MICT) verbesserte sich durch beide Trainingsformen die kardiorespiratorische Fitness signifikant. Der Taillenumfang, reduzierte sich jedoch nur bei MICT statistisch signifikant. (29) fanden bei Frauen mit PCOS eine Steigerung der Fitness und eine Gewichtsabnahme. Es zeigte sich kein Effekt auf den HOMA-IR. In dieser Metaanalyse waren 16 Studien einbezogen.

In einer weiteren Metaanalyse von (30) wurden 7 Studien mit 423 Teilnehmerinnen eingeschlossen, in denen ein hochintensives Intervalltraining (HIIT) mit einem moderaten Training verglichen wurde. Es handelte sich um kleinere Studien mit einer Dauer von 10 bis 16 Wochen. Durch das intensivere Training (HIIT) wurden der HOMA-IR (MD -0,57; 95 % CI, -0,98 bis -0,16, p = 0,01) und der Body-Mass-Index (MD -1,90, 95 % CI -3,37, -0,42, p = 0,01) signifikant reduziert. Kein Unterschied zeigte sich bei den Lipiden bzw. der reproduktiven Funktion.

Die Bereitschaft an Bewegungsprogrammen teilzunehmen, hängt wesentlich von deren Ausgestaltung ab (31). Nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews war die Dropout-Rate in einem supervidierten Training geringer, als wenn es zuhause (alleine) durchgeführt wurde. Analog führte auch eine begleitende Verhaltenstherapie/Beratung zu einer höheren Adhärenz als alleinige Ratschläge.

3.5 Adipositas und Gewichtsreduktion

Empfehlung 3.5.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und Übergewicht oder Adipositas soll eine Gewichtsabnahme empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 3.5.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und Übergewicht oder Adipositas soll zur Gewichtsreduktion eine moderat hypokalorische Kost (Energiedefizit von 500 – 600 kcal/Tag) in Kombination mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität inklusive Reduktion der Sitzzeit und einer Verhaltensmodifikation empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 3.5.3	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS und Adipositas kann eine Pharmakotherapie zusätzlich zur multimodalen Basistherapie empfohlen werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 3.5.4	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und einem BMI ≥ 35 kg/m ² kann eine bariatrische Operation zur Gewichtsreduktion empfohlen werden, falls eine konservative Therapie nicht ausreichend wirksam ist.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 3.5.6	Neu Stand (2025)
Nach erfolgreicher Gewichtsabnahme sollen Maßnahmen empfohlen werden, die zur langfristigen Gewichtserhaltung beitragen.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines PCOS und verstärken die klinischen Symptome wie Zyklusstörungen und Anovulation. Ein großer Teil der Frauen mit PCOS weist eine Adipositas (BMI $30 \geq$ kg/m²) auf. Gewichtszunahme im Erwachsenenalter geht mit einem Risikoanstieg für die Entwicklung eines PCOS einher. Ein wichtiger Mechanismus ist dabei, dass es mit steigendem Körpergewicht zu einer Steigerung der Androgenproduktion kommt. Mit Zunahme des Körpergewichts nimmt auch die Insulinsensitivität ab und es kann sich eine Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie entwickeln (2). Aus diesem Grund hat das Gewichtsmanagement bei Frauen mit PCOS einen hohen Stellenwert und soll in der Therapie stets beachtet werden.

Empfehlung 3.5.1: Da Übergewicht bzw. Adipositas bei Frauen mit PCOS die zugrundeliegenden hormonellen Störungen verstärkt und das Risiko für kardiometabolische Komplikationen erhöht, soll betroffenen Frauen eine Gewichtsabnahme empfohlen werden. Grundsätzlich unterscheidet sich das Gewichtsmanagement bei Frauen mit PCOS und Übergewicht oder Adipositas nicht von dem bei Frauen ohne PCOS. Ziel ist dabei in der Regel eine Gewichtssenkung um wenigstens 5 %. Bereits ältere Studien und eine neue Metaanalyse zeigen, dass ab einem Gewichtsverlust von 5 % eine Besserung klinischer Symptome wie Zyklusstörungen und Anovulation zu beobachten ist und sich die

Reproduktionsfunktion verbessert (32) (33) (34). Da es sich bei Adipositas um eine chronische Gesundheitsstörung mit hohem Rezidivrisiko handelt, ist ein langfristiges Gewichtsmanagement erforderlich.

Empfehlung 3.5.2: Die erste Behandlungsmaßnahme ist eine multimodale Basistherapie gemäß der S3-Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie (35). Dieses beinhaltet eine moderat hypokalorische, ausgewogene Ernährung, eine Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Verhaltensmodifikation. Für letztere stehen verschiedene Techniken zur Verfügung (10). Die Anwendung des SMART-Konzepts („specific, measurable, achievable, realistic, timely“) kann für die Gewichtsabnahme hilfreich sein und wurde in Leitlinien für die Behandlung von Frauen mit PCOS und Adipositas explizit genannt (11) (2). Damit ist über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten eine Gewichtssenkung von 5 bis 10 % möglich und realistisch, danach steht die Gewichtserhaltung im Vordergrund. In einem systematischen Review mit Metaanalyse (Kim & Lee, 2022) wurden 25 Studien bei Frauen mit PCOS und Übergewicht oder Adipositas identifiziert, darunter 8 RCTs und 17 nicht-randomisierte klinische Studien oder Beobachtungsstudien. In 9 Studien wurde eine alleinige Ernährungstherapie durchgeführt, in 6 Studien eine Bewegungstherapie und in 10 Studien eine Kombinationsbehandlung mit beiden Komponenten. In 5 Studien mit einer Kombinationstherapie wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine mittlere Gewichtsabnahme von 5,33 kg gefunden (95 % KI 0,38 – 10,28 kg, $p=0,03$). Die Interventionen waren in der Regel mit einem Abfall der Nüchtersulinpiegel und des HOMA-IR verbunden. In den 5 kontrollierten Interventionsstudien mit multimodaler Basistherapie wurde eine signifikante Verbesserung von Zyklusstörungen berichtet (Odds Ratio 4,34, 95 % KI, 1,75 – 10,78, $p=0,02$). Die Verbesserung der reproduktiven Funktion war vom Ausmaß des Gewichtsverlusts abhängig: bei einer Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ war der Effekt deutlich größer als bei einem Gewichtsverlust $< 5\%$ (Odds Ratio 31,5, 95 % KI 11,81 – 84,02, 2 Studien, $p<0,001$) (34). Diese Daten sprechen dafür, Frauen mit PCOS und Übergewicht oder Adipositas eine multimodale Basistherapie zur Gewichtsreduktion anzubieten.

Bisher gibt es kaum vergleichende Studien zu verschiedenen Formen einer hypokalorischen Kost, sodass mögliche spezifische Effekte verschiedener Kostformen unzureichend untersucht sind. Die Wahl der Kostform sollte sich daher an den allgemeinen Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie orientieren und die Patientenwünsche berücksichtigen (10) (35). Angemessen ist ein moderates Energiedefizit in der Größenordnung von 500-600 kcal pro Tag. Alternativ kann auch eine tägliche Energiezufuhr von 1200 bis 1500 kcal/Tag empfohlen werden, abhängig vom individuellen Energiebedarf (2). Über sehr niedrig-kalorische Diäten (800-1.200 kcal pro Tag) liegen bisher keine Studien vor. Sie sind bei richtiger Anwendung aber grundsätzlich sicher und erlauben meist einen schnelleren und größeren Gewichtsverlust (10) (35).

Auch Frauen mit PCOS und Normalgewicht weisen typischerweise eine Hyperandrogenämie und Insulinresistenz auf. Gleichzeitig finden sich meist weitere kardiometabolische Risikofaktoren und in der Summe ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (36). Dieser Phänotyp wird heute als „metabolically obese, normal-weight“ (MONW) bezeichnet und ist mit einem erhöhten kardiometabolischen Risiko verbunden (37). Bei diesen Frauen ist aus diesem Grund eine Überprüfung der Ernährung und eine gesundheitsförderliche Kost zu empfehlen. Da Gewichtsreduktion auch bei Frauen mit Normalgewicht zu einer Verbesserung der Insulinresistenz und möglicherweise auch der Hyperandrogenämie führt, kann eine moderate Gewichtssenkung von 3-5 % in Einzelfällen sinnvoll sein.

Empfehlung 3.5.3: Wenn es mit einer Lebensstiländerung nicht gelingt, das Körpergewicht um wenigstens 5 % zu verringern, kommt der Einsatz von gewichtssenkenden Medikamenten in Betracht (10) (35). Inkretinagonisten besitzen ein hohes gewichtssenkendes Potenzial und sind für die pharmakologische Therapie der Adipositas zugelassen. Ein Review zeigte, dass die zusätzliche Gabe von Liraglutid bei Frauen mit Adipositas und PCOS das Gewicht und die Testosteronspiegel zusätzlich senkt und Zyklusstörungen verbessert (38). Neue GLP-1-basierte Wirkstoffe wie Semaglutid oder Tirzepatid haben eine deutlich stärkere gewichtssenkende Wirkung als die älteren GLP-1-Rezeptoragonisten und sonstigen gewichtssenkenden Medikamente (39). Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese potenten neuen Wirkstoffe die metabolischen und reproduktiven Störungen bei Frauen mit Adipositas und PCOS beeinflussen können.

Empfehlung 3.5.4: Je höher der BMI liegt, desto ausgeprägter sind die hormonellen und metabolischen Störungen einschließlich der Insulinresistenz und desto dringlicher ist bei Frauen mit PCOS die Indikation für eine substanzielle Gewichtsreduktion. Bei morbidem Adipositas sind Lebensstilmaßnahmen bzw. die multimodale Basistherapie häufig nicht ausreichend, um die gewünschte Gewichtsreduktion zu erreichen. Ab einem BMI von 35 kg/m² kommt daher auch eine chirurgische Therapie in Frage, mit der eine deutlich größere und nachhaltigere Gewichtsreduktion möglich ist (35) (10) (40). Dank der modernen laparoskopischen Techniken ist das perioperative Komplikationsrisiko niedrig und diese Verfahren werden zur Behandlung der morbidem Adipositas zunehmend häufig eingesetzt.

In den letzten Jahren gab es eine zunehmende Zahl von Studien zu den Effekten einer bariatrischen Therapie bei Frauen mit PCOS und schwerer Adipositas. In einem systematischen Review und einer Metaanalyse wurden kürzlich 14 Studien mit insgesamt 501 adipösen Frauen mit und ohne PCOS identifiziert, bei denen die Auswirkungen bariatrischer Eingriffe auf das PCOS untersucht wurden (41). Nach einer mittleren Senkung des BMI um 13,3 kg/m² nahm die Rate von Menstruationsstörungen bei Frauen mit PCOS von 81 % auf 15 % (Odds Ratio 0,03, 95 % KI 0,01 – 0,08) und die Häufigkeit eines Hirsutismus von 71 % auf 35 % ab (Odds Ratio 0,21, 95 % KI 0,06 – 0,74). Parallel dazu sanken die Serumkonzentrationen von Testosteron und der freie Androgen-Index, während die SHBG-Konzentrationen deutlich anstiegen. In einigen dieser Studien stieg die Schwangerschaftsrate bei Kinderwunsch auf 95 % bis 100 % an (41). In einem retrospektiven Vergleich erwies sich das Gastric-Bypass-Verfahren bei dieser Indikation als geringgradig effektiver als die Sleeve Gastrectomy (42). Damit stellt die bariatrische Chirurgie eine neue und effektive Behandlungsoption für Frauen mit PCOS und morbidem Adipositas dar. Langzeitbeobachtungen zu dieser Personengruppe liegen allerdings noch nicht vor. Eine langfristige multidisziplinäre Betreuung ist postoperativ dringend anzuraten, um u.a. eine Mangelernährung zu vermeiden.

Empfehlung 3.5.5: Nach erfolgreicher Gewichtsabnahme besteht unabhängig von der Art der Behandlung immer ein hohes Risiko für einen Wiederanstieg des Körpergewichts. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, Frauen mit PCOS auf die Bedeutung eines gesunden Körpergewichts hinzuweisen und nach erfolgreicher Gewichtsabnahme langfristig zu unterstützen ihr neues Gewicht stabil zu halten. Wichtige Komponenten für eine Stabilisierung des Körpergewichts sind eine energiebedarfsgerechte Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, regelmäßiges Selbstmonitoring und langfristige Betreuung durch Experten (43). Bei der Betreuung dieser Frauen sollten bereits zur Verfügung stehende medizinische multimodale Angebote (Ernährungsberatung, Bewegungsprogramme, Apps, etc.) genutzt werden. Für Personen, die einen bariatrischen Eingriff erhalten, gibt es spezielle

Empfehlungen für die Nachsorge. Je nach Eingriff sollte eine Supplementierung mit Mikronährstoffpräparaten erfolgen (40).

3.6 Supplemente und komplementäre Therapieformen

Empfehlung 3.6.1	Neu Stand (2025)
Nahrungsergänzungsmittel und komplementäre Therapieformen sollen Frauen mit PCOS wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises nicht empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Viele Menschen suchen heute nach alternativen Behandlungsformen, zusätzlich oder auch anstelle von schulmedizinischen Behandlungsstrategien. Aus diesem Grund ist es erforderlich, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Angebote kritisch zu prüfen.

In einem systematischen Review untersuchten (44) die existierende Datenlage zum möglichen Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln und komplementären Therapieformen wie Yoga oder Akupunktur bei Frauen mit PCOS. Obwohl aus meist kleineren Studien Hinweise für einen möglichen Nutzen einiger Nährstoffe vorliegen, besteht derzeit – auch wegen vieler methodischer Limitationen - eine hohe Unsicherheit, sodass keine Empfehlung für die Einnahme solcher Supplemente oder die Anwendung komplementärer Therapieformen ausgesprochen werden kann (44).

Der mögliche Nutzen von Inositol zur Therapie des PCOS wird seit langem diskutiert. Eine Metaanalyse von 26 randomisiert kontrollierten Studien mit 1.691 Patientinnen, bei denen Inositol gegen Placebo oder Metformin getestet wurde, zeigte sich eine mit Metformin vergleichbare Chance auf Eumenorrhoe im Vergleich zu Placebo (RR:1,79, CI: 1,13; 2,85), sowie Reduktion von BMI, Androgenen, Glukose und Hyperinsulinämie, sowie Erhöhung von SHBG im Vergleich zu Placebo (45). Trotz dieser positiven Signale ist die Aussagekraft dieser Metaanalyse aufgrund der hohen Anzahl von Studien mit niedriger Fallzahl und heterogenem Studiendesign deutlich limitiert.

In der klinischen Versorgung erkundigen sich Frauen mit PCOS häufig nach Selen als Therapeutikum des PCOS, aber auch der gehäuft mit einem PCOS konkordant auftretenden Autoimmunthyreoiditis Typ (AIT) Hashimoto. Während es keinen Hinweis für einen Nutzen von Selen bei PCOS gibt (46), ist der Effekt von Selen bei AIT Hashimoto begrenzt (TPO-Ak-Absenkung ohne Einfluss auf periphere SD-Hormone) (47). Die Einnahme von Selen ist jedoch mit einem gering erhöhten Diabetes-Risiko assoziiert (gepoolter Effekt von 5 RCTs; RR 1,11, 95 %-KI 1,00: 1,24). Zudem kann diffuse Alopezie neben gastrointestinalen, neurologischen und Herz-Kreislauf-Beschwerden und Fatigue als frühes Anzeichen einer Selenose auftreten (48). 255 µg Selen pro Tag für Erwachsene gelten als maximal tolerable Menge, wobei diese schnell durch die Einnahme von NEM und dem Verzehr angereicherter Lebensmittel überschritten werden kann.

Kapitel 3 Literaturverzeichnis

1. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 2, 02. August 2023, Eur J Endocrinol, Bd. 189, S. G43-G64. doi: 10.1093/ejendo/lvad096. PMID: 37580861.
2. Polycystic ovary syndrome. Joham, Anju E, et al. 9, September 2022, Lancet Diabetes Endocrinol, Bd. 10, S. 668-680. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35934017.
3. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Lim, Siew S, et al. 3, 28. März 2019, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 3, S. CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub4. PMID: 30921477; PMCID: PMC6438659.
4. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. Cooney, Laura G, et al. 1, 01. Juli 2018, Fertil Steril, Bd. 110, S. 161-171.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.028. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908771; PMCID: PMC6443091.
5. Structured education programme for women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. Mani, Hamidreza, et al. 1, Januar 2018, Endocr Connect, Bd. 7, S. 26-35. doi: 10.1530/EC-17-0274. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29133383; PMCID: PMC5744630.
6. Factors contributing to initial weight loss among adolescents with polycystic ovary syndrome. Geier, L M, Bekx, M T und Connor, E L. 6, Dezember 2012, J Pediatr Adolesc Gynecol, Bd. 25, S. 367-70. doi: 10.1016/j.jpag.2012.06.008. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23089571.
7. Transtheoretical model-based mobile health application for PCOS. Wang, LianHong, et al. 1, 12. Mai 2022, Reprod Health, Bd. 19, S. 117. doi: 10.1186/s12978-022-01422-w. PMID: 35549736; PMCID: PMC9097413.
8. Impact of a mindfulness stress management program on stress, anxiety, depression and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Stefanaki, Charikleia, et al. 1, Januar 2015, Stress, Bd. 18, S. 57-66. doi: 10.3109/10253890.2014.974030. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25287137.
9. Outcomes of a Mindfulness-Based Healthy Lifestyle Intervention for Adolescents and Young Adults with Polycystic Ovary Syndrome. Young, Cara C, et al. 3, Juni 2022, J Pediatr Adolesc Gynecol, Bd. 35, S. 305-313. doi: 10.1016/j.jpag.2021.10.016. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34742935; PMCID: PMC9065214.
10. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. Hauner, H, et al. 2014, Adipositas, Bd. 8, S. 179-221.
11. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 3, August 2018, Fertil Steril, Bd. 110, S. 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.
12. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, [Hrsg.]. Gut essen und trinken – die DGE-Empfehlungen. Bonn : 1. Auflage, 2025.

13. Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP). Hauner, Hans, et al. 06, 2019b, *Aktuel Ernaehr Med*, Bd. 44, S. 384–419. doi: 10.1055/a-1030-5207.
14. Effects of Dietary Glycemic Index and Glycemic Load on Cardiometabolic and Reproductive Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Kazemi, Maryam, et al. 1, 01. Februar 2021, *Adv Nutr*, Bd. 12, S. 161-178. doi: 10.1093/advances/nmaa092. PMID: 32805007; PMCID: PMC7850057.
15. Diets with lower carbohydrate concentrations improve insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. Porchia, Leonardo M, et al. Mai 2020, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Bd. 248, S. 110-117. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.03.010. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32200247.
16. Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis. Hauner, Hans, et al. 2019a, *Akt Ernäh Med*, Bd. 44, S. 384-419.
17. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Cosentino, Francesco, et al. 2, 07. Januar 2020, *Eur Heart J*, Bd. 41, S. 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. PMID: 31497854.
18. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Lichtenstein, Alice H, et al. 23, 07. Dezember 2021, *Circulation*, Bd. 144, S. e472-e487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001031. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34724806.
19. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young wome. Teede, Helena J, et al. 8, August 2013, *Obesity (Silver Spring)*, Bd. 21, S. 1526-32. doi: 10.1002/oby.20213. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23818329.
20. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Bull, Fiona C, et al. 24, Dezember 2020, *Br J Sports Med*, Bd. 54, S. 1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955. PMID: 33239350; PMCID: PMC7719906.
21. Lifestyle Modifications in PCOS. Aly, Jasmine M und Decherney, Alan H. 1, 01. März 2021, *Clin Obstet Gynecol*, Bd. 64, S. 83-89. doi: 10.1097/GRF.0000000000000594. PMID: 33346595.
22. The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. Mena, Gabriela P, Mielke, Gregore I und Brown, Wendy J. 5, 11. September 2019, *Hum Reprod Update*, Bd. 25, S. 541-563. doi: 10.1093/humupd/dmz013. PMID: 31304974.
23. The effects of physical exercise on cardiometabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome not taking the oral contraceptive pill: a systematic review and meta-analysis. Woodward, Amie, et al. 2, 29. Juli 2019, *J Diabetes Metab Disord*, Bd. 18, S. 597-612. doi: 10.1007/s40200-019-00425-y. eCollection 2019 Dec. PMID: 31890686; PMCID: PMC6915192.
24. Effectiveness of exercise interventions on mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Patten, Rhiannon K, et al. 1, 20. Dezember 2021, *BMC Public Health*, Bd. 21, S. 2310. doi: 10.1186/s12889-021-12280-9. PMID: 34930180; PMCID: PMC8690971.

25. Exercise Interventions in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Patten, Rhiannon K, et al. 07. Juli 2020, *Front Physiol*, Bd. 11, S. 606. doi: 10.3389/fphys.2020.00606. eCollection 2020. PMID: 32733258; PMCID: PMC7358428.
26. The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Dos Santos, Isis Kelly, et al. 16, April 2020, *Medicine (Baltimore)*, Bd. 99, S. e19644. doi: 10.1097/MD.00000000000019644. PMID: 32311937; PMCID: PMC7220722.
27. A Systematic Review of the Effects of Exercise on Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Shele, Grei, Genkil, Jessica und Speelman, Diana. 2, 31. Mai 2020, *J Funct Morphol Kinesiol*, Bd. 5, S. 35. doi: 10.3390/jfmk5020035. PMID: 33467251; PMCID: PMC7739243.
28. The Effect of Exercise on Cardiometabolic Risk Factors in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Breyley-Smith, Annabelle, et al. 3, 26. Januar 2022, *Int J Environ Res Public Health*, Bd. 19, S. 1386. doi: 10.3390/ijerph19031386. PMID: 35162403; PMCID: PMC8835550.
29. HIIT'ing or MISS'ing the Optimal Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of High- Versus Moderate-Intensity Exercise Prescription. Richards, Cory T, et al. 16. August 2021, *Front Physiol*, Bd. 12, S. 715881. doi: 10.3389/fphys.2021.715881. eCollection 2021. PMID: 34483969; PMCID: PMC8415631.
30. Effect of high-intensity interval training on metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Dos Santos, Isis Kelly, et al. 1, 19. Januar 2021, *PLoS One*, Bd. 16, S. e0245023. doi: 10.1371/journal.pone.0245023. eCollection 2021. PMID: 33465123; PMCID: PMC7815156.
31. Adherence to treatment for polycystic ovarian syndrome: A systematic review. Parker, Madison, et al. 2, 13. Februar 2020, *PLoS One*, Bd. 15, S. e0228586. doi: 10.1371/journal.pone.0228586. eCollection 2020. PMID: 32053629; PMCID: PMC7017995.
32. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Clark, A M, et al. 6, Juni 1998, *Hum Reprod*, Bd. 13, S. 1502-5. doi: 10.1093/humrep/13.6.1502. PMID: 9688382.
33. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. Crosignani, Pier Giorgio, et al. 9, September 2003, *Hum Reprod*, Bd. 18, S. 1928-32. doi: 10.1093/humrep/deg367. PMID: 12923151.
34. Effectiveness of Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kim, Chan-Hee und Lee, Seon-Heui. 2, 18. Februar 2022, *Life (Basel)*, Bd. 12, S. 308. doi: 10.3390/life12020308. PMID: 35207595; PMCID: PMC8876590.
35. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), et al. S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 07. Oktober 2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001>.

36. PCOS and nutritional approaches: Differences between lean and obese phenotype. Barrea, Luigi, et al. 13. September 2021, *Metabol Open*, Bd. 12, S. 100123. doi: 10.1016/j.metop.2021.100123. eCollection 2021 Dec. PMID: 34622189; PMCID: PMC8479825.
37. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. Stefan, Norbert, Schick, Fritz und Häring, Hans-Ulrich. 2, 01. August 2017, *Cell Metab*, Bd. 26, S. 292-300. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008. PMID: 28768170.
38. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. Cena, Hellas, Chiovato, Luca und Nappi, Rossella E. 8, 01. August 2020, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 105, S. e2695-e2709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285. PMID: 32442310; PMCID: PMC7457958.
39. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Müller, Timo D, et al. 3, März 2022, *Nat Rev Drug Discov*, Bd. 21, S. 201-223. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34815532; PMCID: PMC8609996.
40. Adipositaschirurgie und Therapie metabolischer Erkrankungen. Dietrich, Arne, et al. 2018, *Dtsch Arztebl Int*, Bd. 115, S. 115: 705-11; DOI: 10.3238/arztebl.2018.0705.
41. Metabolic Surgery on Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yue, Wenwen, et al. 10. März 2022, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 13, S. 848947. doi: 10.3389/fendo.2022.848947. eCollection 2022. PMID: 35360056; PMCID: PMC8961297.
42. Bariatric Surgery on Reproductive Outcomes: the Impact According to the Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome and Surgical Procedures. Casals, Gemma, et al. 6, Juni 2021, *Obes Surg*, Bd. 31, S. 2590-2598. doi: 10.1007/s11695-021-05297-x. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33629226.
43. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. Klem, M L, et al. 2, August 1997, *Am J Clin Nutr*, Bd. 66, S. 239-46. doi: 10.1093/ajcn/66.2.239. PMID: 9250100.
44. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. Alesi, Simon, et al. 4, 01. August 2022, *Adv Nutr*, Bd. 13, S. 1243-1266. doi: 10.1093/advances/nmab141. PMID: 34970669; PMCID: PMC9340985.
45. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Greff, Dorina, et al. 1, 26. Januar 2023, *Reprod Biol Endocrinol*, Bd. 21, S. 10. doi: 10.1186/s12958-023-01055-z. PMID: 36703143; PMCID: PMC9878965.
46. Effects of selenium supplementation on Polycystic Ovarian Syndrome: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. Zhao, Junde, et al. 1, 06. Februar 2023, *BMC Endocr Disord*, Bd. 23, S. 33. doi: 10.1186/s12902-023-01286-6. PMID: 36740666; PMCID: PMC9901141.
47. Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Huwiler, Valentina V, et al. 3, März 2024, *Thyroid*, Bd. 34, S. 295-313. doi: 10.1089/thy.2023.0556. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38243784; PMCID: PMC10951571.
48. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 1, 20. Januar 2023, Bd. 21, S. e07704. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7704>.

49. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), et al. S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 07. Oktober 2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001>.

Kapitel 4 Pharmakotherapie

S. Tan, O.E. Janßen, J. Bojunga, A. Freis, A. Hamann, C. Jaurisch-Hancke, G. Meyer, K. Schaudig, A. Schwenkhagen, I. Waltering, Christos C. Zouboulis

4.1 Allgemeine Aspekte der Pharmakotherapie

4.1.1 Allgemeine Behandlungsprinzipien

Empfehlung 4.1.1.1	Neu Stand (2025)
In der Wahl der Therapiestrategie sollen die Heterogenität des PCOS, sowie die individuellen persönlichen Charakteristika, Präferenzen und Wertvorstellungen der Patientin in der Empfehlung zur Pharmakotherapie Berücksichtigung finden.	
Konsensstärke: 9/9, 100 %	

Empfehlung 4.1.1.2	Neu Stand (2025)
Der Festlegung des Therapiekonzeptes soll auf einer partizipativen Entscheidungsfindung beruhen.	
Konsensstärke: 9/9, 100 %	

Empfehlung 4.1.1.3	Neu Stand (2025)
In der Behandlung des PCOS soll die pharmakologische Therapie sich zusammen mit Edukation, multimodaler Basistherapie und anderen Optionen inkl. kosmetischer Therapie in ein ganzheitliches Behandlungskonzept eingliedern.	
Konsensstärke: 9/9, 100 %	

Empfehlung 4.1.1.4	Neu Stand (2025)
Bei Verschreibung einer pharmakologischen Therapie sollen Nutzen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen berücksichtigt und vor Therapiebeginn besprochen werden.	
Konsensstärke: 9/9, 100 %	

Hintergrund

PCOS ist eine heterogene Erkrankung mit variablem Leidensdruck, Manifestationsalter, klinischem Beschwerdebild und Grad an Übergewicht, Insulinresistenz und metabolischem Risiko. Eine Entscheidungsunterstützung, die Nutzen und Risiken der Therapieoptionen beleuchtet, hilft Patientinnen, die individuell richtige Entscheidung zu treffen (1) (2).

4.1.2 Off-Label-Use zur Verordnung außerhalb der Zulassung

Empfehlung 4.1.2.1	Neu Stand (2025)
Die pharmakologische Therapie des PCOS erfolgt in der Regel im Off-Label-Use. Das medizinische Behandlungsteam soll die Patientin über die fehlende Zulassung, den zu erwartenden Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, Kontraindikationen und alternative Therapieoptionen aufklären.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.1.2.2	Neu Stand (2025)
Für die pharmakologische Therapie im Off-Label-Use soll eine Dokumentation durch den Behandelnden über dieses Gespräch und das Einverständnis der Patientin mit der Therapie erfolgen.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrund

Die für in der Pharmakotherapie des PCOS eingesetzten Wirkstoffe haben keine Zulassung für die Behandlung des PCOS, so dass die Behandlung zwar evidenzbasiert, jedoch in der Regel im Off-Label-Use erfolgt. Es liegt für einige Wirkstoffe eine Zulassung zur Behandlung spezifischer Teil-Symptome des PCOS oder häufig mit einem PCOS assoziierten Komorbiditäten vor.

Tabelle - In der Behandlung des PCOS eingesetzte Medikamente, die entweder für Teilaspekte des PCOS oder für häufig mit dem PCOS auftretende Komorbiditäten zugelassen sind (Stand 03/2025).

Wirkstoff	Indikation	Erstattungsfähigkeit bei Vorliegen der Indikation (GKV, Stand 03/2025)
Metformin	Typ 2 Diabetes	Ja
Exenatid, Lira-, Dula-, Semaglutid, Tirzepatid	Typ 2 Diabetes	Ja
Lira-, Sema-, Tirzepatid	Adipositas	Nein
Clomifen	Anovulatorische Infertilität	Ja
Orale Kontrazeptiva	Kontrazeption	Ja, bis zur Vollendung des 22. Lebensjahres
Ethinylestradiol/ Cyproteronacetat	mäßig bis schwere Akne, Hirsutismus	Ja
Ethinylestradiol/ Dienogest	Kontrazeption, mittelschwere Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.	Ja, sofern Akne als Indikation gegeben ist (siehe links)
Cyproteronacetat	mäßig bis schwere Akne, Hirsutismus	Ja Ja
Spiroinolacton	Arterielle Hypertonie	Ja

	Herzinsuffizienz	Ja
	Leberzirrhose	Ja
Isotretinoin	Schwere Akne	Ja
Antibiotika (Clindamycin (topisch), Tetracycline inkl. Doxycyclin, Minocyclin, Erythromycin (topisch), Nadifloxacin (topisch))	Akne (systemisch und teilweise lokal)	Ja
Eflornithin (topisch)	Hirsutismus (lokal)	Bei Hirsutismus möglich
Benzoylperoxid (topisch)	Akne (lokal)	Ja
Minoxidil (topisch)	Androgenetische Alopezie	Nein

Definition Off-Label-Use: Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt (3)(4).

Verordnungsfähigkeit: Ein Off-Label-Use ist nur in Ausnahmefällen eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) sind die Wirkstoffe aufgelistet, die als im Off-Label-Use „verordnungsfähig“ (Anlage VI, Teil A) oder als „nicht verordnungsfähig“ (Teil B) gelten (5). Die für in der Pharmakotherapie des PCOS eingesetzten Wirkstoffe sind dort nicht aufgeführt.

Rechtsprechung: Entsprechend eines Grundsatzurteils des Bundessozialgerichtes zum Off-Label-Use von Arzneimitteln ist eine Arzneimittelverordnung ausnahmsweise außerhalb der Zulassung zu Lasten der GKV bei Vorliegen der drei folgenden Kriterien möglich (Bundessozialgericht (2002): Urteil vom 19. März 2002. Az.: B 1 KR 37/00 R.):

- Es liegt eine schwerwiegende Erkrankung* vor.
- Eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Therapie steht nicht zur Verfügung.
- Aufgrund der Datenlage besteht die begründete Aussicht**, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

* Schwerwiegend: Eine ist Krankheit schwerwiegend, „wenn sie lebensbedrohlich ist oder aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörungen die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt“.

** Begründet: Eine kontrollierte klinische Phase-III-Studie ist veröffentlicht, die die klinisch relevante Wirksamkeit bzw. den Nutzen bei vertretbaren Risiken belegt, und die Erweiterung der Zulassung beantragt oder es liegen veröffentlichte Erkenntnisse vor, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund derer „in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen“ besteht.

Aufklärungspflichten: Bei einem geplanten Off-Label-Use besteht eine besondere Aufklärungspflicht. Die Aufklärung der Patientin sollte beinhalten:

- fehlende Zulassung des Medikamentes
- zu erwartender Nutzen des im Off-Label-Use eingesetzten Arzneimittels
- bekannte Risiken und Nebenwirkungen und potenziell ungekannte Nebenwirkungen
- möglicher alternativer Therapieoptionen und der Nicht-Behandlung inkl. der verbundenen Vor- und Nachteile
- evtl. fehlende Herstellerhaftung
- in der Regel fehlende Kostenübernahme durch die Krankenkassen

Die Kassenärztlichen Vereinigungen bieten häufig Informationen zum Off-Label-Use und gelegentlich Vorlagen zur Dokumentation der Patientenaufklärung im Rahmen eines Off-Label-Use an (z. B. (6) (7)).

Patientenwohl: Entsprechend einer zivilrechtlichen Haftungsentscheidung des Bundesgerichtshofes (BGH-Urteil 27. März 2007) ist die Anwendung einer neuen Behandlungsmethode unter Einsatz eines in Deutschland nicht zugelassenen Medikaments zulässig, wenn die verantwortliche medizinische Abwägung und ein Vergleich der zu erwartenden Vorteile dieser Methode und ihrer abzusehenden und zu vermutenden Nachteile mit der standardgemäßen Behandlung unter Berücksichtigung des Wohls des Patienten die Anwendung der neuen Methode rechtfertigt. Das Oberlandesgericht Köln in einem Urteil vom 30. Mai 1990 entschieden, dass es einen Behandlungsfehler darstellt, ein nicht zugelassenes Medikament nicht zu verordnen, wenn dies medizinisch geboten ist.

4.2 Metformin

Empfehlung 4.2.1	Neu Stand (2025)
Metformin soll bei Frauen mit PCOS und Typ-2-Diabetes entsprechend der Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.2	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Frauen mit PCOS ohne Diagnostik des Glukose-Insulin-Stoffwechsels eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.3	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Frauen mit PCOS und einem BMI ≥ 25 kg/m ² ohne Typ-2-Diabetes zur Gewichtsabnahme eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.4	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Frauen mit PCOS im Off-Label-Use zur Diabetesprävention eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.5	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Frauen mit PCOS unabhängig vom BMI zur Behandlung der Hyperandrogenämie und des Hyperandrogenismus (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Alopezie) eingesetzt werden. Dabei ist auf die geringere Wirksamkeit von Metformin gegenüber alternativen Therapiemöglichkeiten (KOK, AA) hinzuweisen.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.6	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Frauen mit PCOS unabhängig vom BMI zur Zyklusregulierung eingesetzt werden. Dabei ist auf die geringere Wirksamkeit von Metformin gegenüber alternativen Therapiemöglichkeiten (KOK) hinzuweisen.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.7	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Frauen mit PCOS unabhängig vom BMI zur Verbesserung des Lipidprofils in Kombination oder alternativ zu anderen Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden. Dabei ist auf die geringere Wirksamkeit von Metformin gegenüber alternativen Therapiemöglichkeiten (Statine, Fibrate) hinzuweisen.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.8	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS sollen darüber aufgeklärt werden, dass Basismaßnahmen vergleichbare Ergebnisse wie eine Therapie mit Metformin erzielen können.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.2.9	Neu Stand (2025)
Metformin soll gemäß der Fachinformation einschleichend dosiert werden (Zieldosis 2000 mg).	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrund

Metformin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Biguanide (8) (9) und zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen. Es wird im Off-Label Use zur Behandlung des PCOS, des Prädiabetes und des Gestationsdiabetes eingesetzt (10) (11) (12). Die Wirkung von Metformin beruht auf der Hemmung der mitochondrialen Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase in der Leber, so dass Laktat und Glycerol weniger effektiv in Glukose umgewandelt werden können und damit die hepatische Glukoneogenese gehemmt wird (13) (14). Darüber hinaus hemmt Metformin die Resorption von Glucose im Darm und verbessert die Insulinsensitivität (= reduziert die Insulinresistenz) der Muskulatur, so dass die Aufnahme von Glukose in Muskelzellen verbessert wird (15).

Metformin wird entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie (Stand 2021) als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt – abhängig von individuellen Risikofaktoren entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einem SGLT-2-Hemmer (SGLT2i) oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) (16). Metformin steht in Wirkstärken von 500 mg, 850 mg und 1000 mg für die orale Gabe zur Verfügung, um eine individuelle Blutzuckereinstellung vornehmen zu können. Die Tabletten werden zu oder nach den Mahlzeiten verabreicht. Nach einer Initialphase von mindestens 14 Tagen, in der zunächst niedrig dosiert wird (1 x 500 mg bis 1 x 1000 mg, vorzugsweise abends eingenommen), erfolgt die Therapie in der Regel mit einer Standarddosis von 2x 1000 mg täglich. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-45 ml/min) ist eine Reduktion der Dosis um 50% erforderlich (17).

Bei Typ-2-Diabetes verringert die Einnahme von Metformin das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (9). Es gibt Hinweise auf mögliche protektive Effekte hinsichtlich Krebs- und Demenzrisiko (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24).

In einer Meta-Analyse von 24 randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials (RCTs)) mit 564 PCOS-Patientinnen mit Metformintherapie konnte eine signifikante Reduktion des Körpergewichts um 3.13 kg (95 % CI: -5.33, -0.93), des Body Mass Index (BMI) um 0.82kg/m² (95 % CI: -1.22, -0.41), der Nüchtern glukose [standardisierte mittlere Differenz (SMD): -0.23; 95 % CI: -0.40, -0.06], des Low-Density Lipoprotein Cholesterols (LDL-C) (SMD: -0.41; 95 % CI: -0.85, 0.03), des Testosterons (SMD: -0.33; 95 % CI: -0.49, -0.17), Androstenedions (SMD: -0.45; 95% CI: -0.70, -0.20), und des 17-Hydroxyprogesterons (17-OHP) (SMD: -0.58; 95 % CI: -1.16, 0.00) im Vergleich mit Placebo gezeigt werden (25).

In einer Metaanalyse mit 12 RCTs mit adipösen Frauen mit PCOS führte Metformin im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des BMI, des Taillenumfangs, des Testosterons und des LDL-Cholesterins (26).

Im Gegensatz zu einer früheren Studie (27), die aufgrund heterogener Datenlage keine sichere Aussage bezüglich der Diabetesprävention bei PCOS durch Metformin machte, kommt eine aktuelle Metaanalyse von 17 Studien mit 30,474 Probanden zu dem Schluß, dass eine Metformintherapie im Vergleich zu Placebo den Progress eines Prädiabetes zu Diabetes um den Faktor 0,65 reduziert (35% weniger Konversion eines Prädiabetes in einen Diabetes) und die Entwicklung eines Diabetes insgesamt um den Faktor 0,58 reduziert (42% weniger Patienten mit Diabetes) (28).

In einer Metaanalyse von 13 Studien zeigte Metformin im Vergleich zu einer Lebensstilmodifikation (LSM) bei PCOS keinen Vorteil bezüglich einer Gewichtsabnahme, der Zyklusregulierung oder der Schwangerschaftsrate – bei der Verbesserung der Insulinsensitivität und dem Anstieg des SHBG war die LSM der Therapie sogar überlegen (29). Eine kleinere Metaanalyse von 5 RCTs kommt zu ähnlichen Ergebnissen (30).

In einer Metaanalyse mit 13 RCTs war Metformin einer Therapie mit Rosiglitazon überlegen bezüglich der Reduktion des Körpergewichts und des BMI sowie des Testosterons, während sich keine Unterschiede in der Therapie mit Metformin im Vergleich zu Pioglitazon fanden und eine Kombination von Metformin mit Rosiglitazon oder Pioglitazon keinen zusätzlichen Nutzen hatte (31).

In einer Metaanalyse von 44 RCTs (2253 Frauen) war Metformin in der Behandlung des Hirsutismus und der Akne weniger wirksam als KOK aber in Kombination mit KOK einer Monotherapie mit KOK überlegen (32).

4.3 PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ) Agonisten

Empfehlung 4.3.1	Neu Stand (2025)
Pioglitazon kann bei Frauen mit PCOS nicht empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Pioglitazon ist als einziger Vertreter der Thiazolidindione noch zur Therapie des Typ-2-Diabetes in Deutschland zugelassen, kann jedoch seit 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Das orale Antidiabetikum ist ein Agonist am nukleären PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ) und führt zu einer Senkung des prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegels vornehmlich durch eine Erhöhung der Insulinempfindlichkeit, was wiederum die insbesondere bei übergewichtigen Personen mit Typ 2 Diabetes vorhandene Insulinresistenz in Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe reduziert (33). Die Tagesdosis beträgt 15-45 mg als Einmalgabe. In der Endpunktstudie PROactive bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und makrovaskulären Vorerkrankungen konnte eine Verminderung sekundärer kardiovaskulärer Endpunkte beobachtet werden, während die statistische Signifikanz beim primären Endpunkt verfehlt wurde (34). In der IRIS-Studie bei Patienten nach kürzlichem Schlaganfall ohne Diabetes, aber mit Insulinresistenz, fand sich unter Pioglitazon vs. Placebo ein eniedrigtes Risiko für erneuten Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt (35) (36). Auch finden sich unter der Behandlung mit Pioglitazon günstige Effekte auf die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) bzw. die nicht-alkoholische Streatohepatitis (NASH) (37) (38). Pioglitazon besitzt kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wesentliche Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsretention, weshalb die Substanz bei Herzinsuffizienz kontraindiziert ist, sowie Gewichtszunahme und ein erhöhtes Frakturrisiko (34) (35) (39). Die Nebenwirkungen können durch den Einsatz niedriger Dosen von Pioglitazon sowie die Kombination mit anderen Antidiabetika, die eine Gewichtsabnahme bzw. die Natriumausscheidung begünstigen, zum Teil reduziert oder vermieden werden (36) (40). Pioglitazon darf in Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden.

Die Datenlage zum Einsatz und Nutzen von Pioglitazon bei Frauen mit PCOS ist insgesamt schwach. Die Gabe von 30 mg/d Pioglitazon führt im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit PCOS zu einer signifikanten Senkung der Nüchterninsulinspiegel ($p < 0,02$) und der Fläche unter der Insulinkurve im oralen Glukosetoleranztest ($p < 0,02$). Zudem führt Pioglitazon zu einer Zunahme von SHBG ($p < 0,05$) was mit einer Abnahme des FAI ($p < 0,05$) einherging, sowie einer höheren Ovulationsrate ($p < 0,02$) (41).

In einer Studie mit Metformin im direkten Vergleich erwies sich Pioglitazon 30 mg/d als ähnlich effektiv in der Wirkung auf Insulinsensitivität und Androgenspiegel, führte jedoch im Vergleich zu Metformin über 6 Monate zu einer signifikanten Zunahme von Körpergewicht, BMI und Taille/Hüft-Quotient (42).

In einer Metaanalyse fand sich Anhalt für eine Überlegenheit der Kombination von Metformin + Thiazolidindion im Vergleich zur Metformin-Monotherapie auf Zyklusregulation und Androgenspiegel,

wobei in dieser Arbeit die Daten von Studien mit Pioglitazon und dem in Deutschland nicht mehr verfügbaren Rosiglitazon gepoolt wurden (43).

Ähnlich wie bei Einsatz für die Indikation Typ 2 Diabetes begünstigt Pioglitazon auch bei Frauen mit PCOS eine signifikante Zunahme von Körpergewicht, BMI und Taillenumfang, was nicht nur für den Vergleich mit Metformin, sondern auch mit Placebo gilt (44).

4.4 Inkretinagonisten

Empfehlung 4.4.1	Neu Stand (2025)
Inkretinagonisten sollen bei Frauen mit PCOS und Typ-2-Diabetes entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten (bsp. Adipositas, ASCVD, CKD, HF) eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.4.2	Neu Stand (2025)
Inkretinagonisten können bei Frauen mit PCOS und Übergewicht/Adipositas ohne Typ-2-Diabetes gemäß der Zulassung zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.4.3	Neu Stand (2025)
Eine Kombinationstherapie von Metformin und Inkretinagonisten kann erwogen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.4.4	Neu Stand (2025)
Unter Therapie mit Inkretinagonisten soll eine sichere Kontrazeption erfolgen. Bei Kinderwunsch soll beachtet werden, dass wirkstoffabhängig die Kontrazeption bis zu zwei Monate fortgeführt werden soll.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

INDIKATIONEN: Alle Inkretinagonisten sind zur Behandlung des Typ-2-Diabetes (T2D) zugelassen. Bei T2D wird eine Behandlung mit Glukagon-like-peptide 1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) und nachgewesener Überlegenheit in CV-Endpunktstudien (Lira-, Dula-, Semaglutid) insbesondere in Anwesenheit von relevanten Komorbiditäten, wie atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) oder chronischer Nierenerkrankung (CKD), unabhängig vom Ausgangs-HbA1c empfohlen (45). Inkretinagonisten werden zudem bei Priorisierung des Gewichtsmanagements aufgrund ihres gewichtssenkenden Effekts bei T2D präferentiell empfohlen (45). Liraglutid, Semaglutid und Tirzepatid sind zudem zur Behandlung von Übergewicht mit Komorbiditäten bzw. Adipositas zugelassen.

ADIPOSITAS: Inkretinagonisten erhöhen die vom Glukosespiegel abhängige Insulinsekretion, verzögern die Magenentleerung, reduzieren den postprandialen Anstieg des Glukosespiegels und reduzieren den Appetit bzw. konsekutiv das Körpergewicht (46) (47). Der gewichtssenkende Effekt von Inkretinagonisten ist dosisabhängig, substanzspezifisch unterschiedlich und derzeit am stärksten unter Tirzepatid, jeweils bei T2D und in Abwesenheit von T2D (48) (49). In STEP1 kam es zu einer Abnahme von 14,9 % des Ausgangsgewichts unter 2,4 mg Semaglutid vs. 2,4 % mit Placebo. In STEP2 sank das Körpergewicht unter Semaglutid 2,4 mg um 9,6 %, unter Semaglutid 1,0 mg um 6,9 % und unter Placebo um 3,4 %. Unter Tirzepatid 15 mg war eine Gewichtsreduktion von 20,09 % vs. Placebo 3,1 % beobachtet worden (50). In klinischer Prüfung befinden sich Triple-Agonisten wie Retatrutid mit größeren Wirkungseffekten (24,2 % vs. 2,1 %) (51). Nach Absetzen von Inkretinagonisten steigt das Körpergewicht wieder an (52).

PCOS: Qualität, Design, primäre Prüfparameter und untersuchte Kollektive der Studien mit Inkretinagonisten bei PCOS sind sehr heterogen. Für Semaglutid als potentesten GLP-1 RA wurde bisher noch keine Studie mit relevantem Endpunkt publiziert, die größte Anzahl von Studien existiert zu Liraglutid in einer Dosis von 1,2-1,8 mg im Vergleich zu Placebo oder zu Metformin bzw. in Kombination mit Metformin (53) (54) (55).

Im Vergleich zu Placebo und zu Metformin erweist sich der GLP-1 RA Liraglutid bei der Gewichtsreduktion jeweils als überlegen. In einzelnen Studien fanden sich günstige Effekte auf die Körperkomposition, Taillenumfang und viszerales Fettgewebe, sofern diese Parameter untersucht wurden (53) (54) (55). Trotz Überlegenheit beim Effekt auf das Körpergewicht gibt es im direkten Vergleich keinen sicheren Hinweis auf eine Überlegenheit von Inkretinagonisten gegenüber Metformin jeweils in Monotherapie hinsichtlich Insulinresistenz bzw. relevante PCOS-spezifische hormonale Parameter oder Zyklusanomalien (53) (54) (55). In einer Metaanalyse von 7 RCTs führte Liraglutid zu einer signifikanten Abnahme des BMI um 1,65 kg/m² über 3 Monate, jedoch zu keiner signifikanten Änderung von Insulinsensitivität und SHBG. In der Gruppe von Patientinnen mit gemessenem Serumtestosteron fand sich eine signifikante Abnahme um 0,29 nmol/l unter Liraglutid (56). In einer Studie von Nylander et al. mit Liraglutid 1,8 mg vs. Placebo fand sich neben einer Gewichtsabnahme von -5,2 kg günstige Effekte auf Zyklus, SHBG, Testosteron und ovarielles Volumen (57). In einer Studie von Salamun et al. an IVF-Patientinnen fand sich deutlich höhere Schwangerschaftsrate von 85,7 % unter der Kombination von 2 x 1000 mg Metformin + 1,2 mg Liraglutid im Vergleich zur Monotherapie mit Metformin (28,6 %) (58). In einer Studie von Li et al. an übergewichtigen PCOS-Patientinnen mit bis dahin unerfülltem Kinderwunsch führte eine 12-wöchige Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu Metformin gefolgt von einer Weiterbehandlung mit Metformin alleine zu einer höheren Schwangerschaftsrate nach 4 Wochen von 29,2 % vs. 14,7 %, während die Schwangerschaftsraten nach 64 Wochen nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen waren (59). Es fand sich eine positive Assoziation zwischen spontaner Schwangerschaft mit Gewichtsabnahme und Verbesserung des HOMA-IR. Auch in einer Studie von (60) war die Gabe von Exenatide über 12 Wochen dem Metformin hinsichtlich der Rate an spontanen Schwangerschaften (43,6 % vs. 18,7 %) signifikant überlegen. In einer Studie von (61) mit dem Vergleich einer Metformin-Monotherapie vs. einer Kombination von Metformin und Liraglutid zeigte sich letztere überlegen auf Gesamttestosteron, SHBG, FAI, LH und Progesteron, während sich bei Östradiol, FSH und LH/FSH kein signifikanter Unterschied zeigte.

SICHERHEIT: Für Lira-, Dula- und Semaglutid ist für die Indikation Typ-2-Diabetes die kardiovaskuläre Sicherheit gegenüber der Vergleichstherapie in Endpunktstudien belegt, für neuere Inkretinagonisten stehen die Daten noch aus (45).

SCHWANGERSCHAFT: Mit Inkretinagonisten gibt es nur unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen. Der potenzielle Nutzen von Inkretinagonisten als Behandlungsoption für Gestationsdiabetes oder vorbestehenden Typ-2-Diabetes in der Schwangerschaft wird zwar diskutiert, bisher jedoch nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien verifiziert (62). Der Einsatz von ADMs in der Zweitlinientherapie, die nicht auf Insulin basieren, nimmt zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und anderen Indikationen rapide zu, was zu einer steigenden Zahl exponierter Schwangerschaften führt. Trotz methodischer Limitationen deuteten die Ergebnisse einer großen populationsbasierten Kohortenstudie basierend auf Krankenkassendaten aus Skandinavien, USA und Israel nicht auf ein stark erhöhtes Risiko für MCMs (Schwere angeborene Fehlbildungen) hin, die über das Risiko eines mütterlichen Typ-2-Diabetes hinausgeht. Obwohl sich kein Risiko abzeichnet, ist eine Bestätigung durch weitere Studien erforderlich (63).

4.5 Natrium-Glukose-Cotransporter 2-Inhibitor (SGLT2i)

Empfehlung 4.5.1	Neu Stand (2025)
SGLT2i sollen bei Frauen mit PCOS und Typ-2-Diabetes, chronischer Nierenerkrankung und/ oder Herzinsuffizienz für die entsprechende Indikation eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 % (1 Enthaltung)	

Empfehlung 4.5.2	Neu Stand (2025)
Eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von SGLT2i bei Frauen mit PCOS kann außerhalb der Zulassung nicht gegeben werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

- **KARDIOMETABOLISCHES RISIKO:** Frauen mit PCOS sind in der Mehrheit übergewichtig und weisen ein 3-fach erhöhtes Risiko für einen T2D und ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt auf (64) (65).
- **INDIKATIONEN:** SGLT2i sind zur Behandlung des Typ 2 Diabetes (T2D), der chronischen Nierenerkrankung (CKD) und Herzinsuffizienz (HF) zugelassen. Bei T2D wird eine Behandlung mit SGLT2i insbesondere in Anwesenheit von relevanten Komorbiditäten wie atherosklerotische Erkrankungen, CKD oder HF unabhängig vom Erreichen des HbA1c-Zieles empfohlen (66).
- **ADIPOSITAS, BODY COMPOSITION, INSULINRESISTENZ:** SGLT2i hemmen über SGLT2 die tubuläre Re- und über SGLT1 die intestinale Absorption von Glukose (67). SGLT2i führen zu einem renalen Glukoseverlust von 60-100 g täglich und bei Patienten mit T2D oder Adipositas zu einer Gewichtsreduktion bis 2 kg. (68) (69) (70) (71) (72). Der Gewichtsverlust ist vorwiegend durch eine Reduktion von subkutanem und viszeralem Fettgewebe und nicht von Magermasse bedingt. Der duale SGLT1/2i Licogliflozin führt bei Patienten mit Adipositas zu einer Gewichtsreduktion von 5,7 % (73). Eine Optimierung der Lebensgewohnheiten mit vergleichbarem Gewichtsverlust weist einen positiven Effekt auf die ovarielle Funktion bei Frauen mit PCOS und Adipositas auf (74) (75).

- **PCOS:**
 - Eine experimentelle Studie in Ratten weist darauf hin, dass Dihydrotestosteron (DHT)-vermittelte mRNA-Expressionen gewisser Enzyme herabreguliert werden (e.g. ACE-mRNA) und ein DHT- vermittelter Anstieg von Fettmasse, Blutdruck und Leptinkonzentration abgemildert wird (76).
 - Vier klinische Studien (Wirksubstanz: Empa-/Dapa-/Canagliflozin (SGLT2i), Licogliflozin (SGLT1/2i), Comparator: 1x Placebo, 3x Metformin oder Antiadipositas-Therapeutika, n: 29-53, Behandlungsdauer 2-24 Wochen) haben den Einfluss von SGLTi bei insgesamt 158 Frauen im Alter von 18-45 Jahren mit PCOS untersucht (77) (78) (79) (80). Die untersuchten Frauen wiesen zumeist einen PCOS Subphänotyp A/B, eine Insulinresistenz und/oder ein Übergewicht auf. Eine Metaanalyse dieser RCT weist einen positiven Einfluss auf Anthropometrie (Körpergewicht), Glukosestoffwechsel (Nüchtern glukose) und Insulinresistenz (HOMA-IR), sowie Androgene (DHEAS). Darüber hinaus sind unter einer dualen SGLT1/2-Inhibition mit Licogliflozin in einer Studie deutliche Verbesserungen der Hyperinsulinämie beobachtet worden (Reduktion der AUCI und maximalen Insulinkonzentration von 70 %). Keine der vier Studien untersuchte Fertilität, zwei berichteten reproduktive Parameter als Nebenwirkung: Unter Licogliflozin wurden 4/15 vs. 2/14 ovulationsbedingte Studienausfälle und unter Dapagliflozin keine Schwangerschaften als AE (0/23) erwähnt (80) (81). Weitere Daten zu reproduktiven Aspekten bei PCOS unter SGLTi sind nicht erhältlich. Unter SGLTi sind häufig die typischen SGLTi-Nebenwirkungen (SGLT2i (z. B. 30 %): vaginaler Pruritus, Urogenital-Infektion, SGLT1/2i (70 % und 100 %): zusätzlich Nausea und Diarrhoe) aufgetreten.
 - PCOS in der Adoleszenz und Postmenopause: Daten zum Einsatz von SGLTi in adoleszenten oder postmenopausalen Frauen mit PCOS sind nicht erhältlich. Aufgrund der fehlenden Datenlage in diesen Populationen kann außerhalb der Zulassungsindikationen keine Empfehlung abgegeben werden.
- **SICHERHEIT:** Bei Patient:innen mit T2D sind SGLT2i im Vergleich zu Dipeptidylpeptidase4-Inhibitoren mit einem 3-fach erhöhten Risiko einer diabetischen Ketoazidose assoziiert (Inzidenzrate 2-3/1000 Patientenjahre) (82).
- **SCHWANGERSCHAFT:** SGLTi sind entsprechend der FDA in die Schwangerschaftskategorie C eingeordnet. Im Tierversuch wurden Nebenwirkungen auf den Fötus beobachtet. Es gibt nur unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen. Der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes rechtfertigt jedoch möglicherweise die Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken (82), siehe Tabelle im Hintergrundtext, Kapitel 4.9).

4.6 Hormonale Kontrazeptiva

4.6.1 Monotherapie

Empfehlung 4.6.1.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS im reproduktiven Alter ohne Kinderwunsch sollten zur Therapie von Hyperandrogenismus und/ oder Zyklusstörungen kombinierte orale Kontrazeptiva eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Dabei ist die individuelle Haltung der Patientin gegenüber einer Hormontherapie zu berücksichtigen.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.6.1.2	Neu Stand (2025)
Die Auswahl des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums soll symptomorientiert unter Berücksichtigung des kardiometabolischen Risikoprofils erfolgen. Nach Abwägen von Nutzen und Risiken können Kombinationspräparate eingesetzt werden, die ein Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung enthalten.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.6.1.3	Neu Stand (2025)
Cyproteronhaltige Präparate sollen bei Frauen mit PCOS aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.6.1.4	Neu Stand (2025)
Bei erhöhtem kardiovaskulären/ thromboembolischen Risiko können Gestagen-Monopräparate (mit Ausnahme von Medroxy-Progesteron-Acetat, MPA) nach Abwägung von individuellem Nutzen und Risiko zur Kontrazeption und/oder zur endometrialen Protektion eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrund

Als kombinierte hormonale Kontrazeptiva stehen in Deutschland neben den oralen Formen auch andere parenterale Applikationsformen per Vaginalring oder Pflaster zur Verfügung. Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich aber nicht von denen oralen Formen. Bei Frauen mit PCOS sind diese Präparate nicht gezielt untersucht worden, weswegen im Folgenden nur auf KOK eingegangen wird.

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) haben sich zur Therapie des PCOS bei Frauen, die aktuell nicht schwanger werden wollen, fest etabliert (10) (83) (84) (85). Hierdurch lassen sich Oligo-/Amenorrhoe, Hyperandrogenämie und Androgenisierungssymptome symptomatisch behandeln. Durch den Gestagenanteil wird außerdem eine ausreichende Transformation des Endometriums gewährleistet,

was im Sinne einer Prophylaxe von Endometriumkarzinomen zu sehen ist, für die PCOS-Patientinnen infolge der chronisch anovulatorischen Zyklusverläufe ein erhöhtes Risiko haben (siehe Kapitel 6.8). Darüber hinaus wird eine ausreichende Versorgung mit Östrogenen sichergestellt.

Die Evaluierung von Studiendaten zur Therapie des PCOS mit KOK ist schwierig, da aufgrund der Komplexität und Heterogenität des Krankheitsbildes viele therapeutische Endpunkte gleichzeitig berücksichtigt werden müssen. Es darf also nicht nur auf die Effektivität der Therapie im Hinblick auf eine Verbesserung von Hyperandrogenämie und Androgenisierungssymptomen wie Akne und Hirsutismus fokussiert werden, sondern es muss parallel auch berücksichtigt werden, welche Auswirkungen die Therapie im Hinblick auf andere relevante Endpunkte hat, wie z.B. die Stoffwechselsituation inklusive Insulinsensitivität und Glukose-Toleranz, den BMI und die Protektion des Endometriums etc. Im Idealfall sollte eine Therapie alle Endpunkte möglichst im gleichen Maße positiv beeinflussen.

Die Auswirkung von KOK auf die Verbesserung von Androgenisierungssymptomen, Androgenparametern, wie Testosteron, DHEA-Sulfat, SHBG und den freien Androgenindex, sowie auf das Zyklusgeschehen, den BMI, den Taillen/Hüft-Quotienten, das Lipidprofil und den Glucose-/Insulinstoffwechsel kann erheblich variieren. Weiterhin sind die Dauer der Einnahme, die Ausprägung der Androgenisierungssymptome/der Phänotyp und die Compliance für die zu beobachtenden Unterschiede unter Anwendung verschiedener KHK bedeutsam (10) (83). Welches Präparat für Frauen mit PCOS unter Berücksichtigung aller relevanten Endpunkte am besten geeignet ist, lässt sich anhand der bisher zur Verfügung stehenden Evidenz nicht eindeutig sagen.

Spezifische Effekte der verschiedenen KOK bei Frauen mit PCOS

Die antiandrogene Wirkung einer Therapie mit KOK basiert auf deren antigonadotropem Effekt, der Drosselung der Androgensekretion und einer Verminderung des freien Androgenindex bzw. des frei verfügbaren Testosterons infolge einer verstärkten hepatischen SHBG-Bildung durch die Östrogenkomponente (86).

Die in KOK enthaltenen Östrogen- und Gestagenkomponenten unterscheiden sich im Hinblick auf ihre pharmakologischen und klinischen Eigenschaften erheblich (87) (88).

Östrogene

Von den derzeit auf dem Markt befindlichen KOK enthält die überwiegende Mehrheit Ethinylestradiol (EE). In den letzten Jahren sind modernere Präparate eingeführt worden, die stattdessen Östradiol (E2), Östradiol-Valerat (E2 Val) oder Estetrol (E4) enthalten. Den stärksten Effekt auf die SHBG-Bildung hat EE (88). Im Rahmen des Updates der "International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023" wurde u.a. ein systematischer Review mit Metaanalyse zum Vergleich der verschiedenen oralen Kontrazeptiva bei PCOS durchgeführt (89). Wie zu erwarten, fanden sich auch im Rahmen dieser Untersuchung bei höher dosierten Präparaten mit 30-35µg EE höhere SHBG-Spiegel als bei Präparaten mit niedrigdosiertem EE. Nach 12 Monaten zeigten sich laut dieser Analyse jedoch keine Unterschiede im Hinblick auf Hirsutismus, Glukose/Insulin- oder Fettstoffwechsel.

E2, E2 Val und E4 scheinen im Vergleich zu EE günstigere Effekte auf den Glucose/ Insulin- und Lipidstoffwechsel, aber auch auf Gerinnungsparameter zu haben (90) (88), weswegen sie aus theoretischen Gründen möglicherweise für bestimmte Frauen mit PCOS günstiger sein könnten als EE-Präparate. Detaillierte Studien liegen hierzu aber nicht vor.

Gestagene

Gestagene werden nach ihrem Entwicklungszeitraum in unterschiedliche Generationen eingeteilt (siehe Tab. 1). Auf diese Klassifikation wird oft im Rahmen von Metaanalysen zurückgegriffen.

Generation	Gestagen
1	Chlormadinonazetat (CMA), Norethisteronazetat (NETA)
2	Levonorgestrel (LNG)
3	Desogestrel (DSG), Gestoden (GSD), Norgestimat (NGM)
4	Dienogest (DNG), Drospirenon (DRSP), Nomegestrolacetat (NOMAC)
Andere	Cyproteronacetat (CPA)

Tabelle 5: Klassifikation der Gestagene nach Generationen

Die einzelnen Gestagene interagieren nicht nur mit dem Progesteronrezeptor, sondern in unterschiedlicher Ausprägung auch mit dem Östrogen-, Androgen-, Glukokortikoid- und/oder dem Mineralokortikoidrezeptor. Je nach Ausmaß der agonistischen bzw. antagonistischen Wirkung, resultiert ein breites Spektrum sehr unterschiedlicher Partialwirkungen (siehe Tab. 2), was für die Auswahl eines Kontrazeptivums relevant sein kann.

Zu den Gestagenen mit antiandrogener Wirkung gehören Chlormadinonacetat (CMA), Cyproteronacetat (CPA), Dienogest (DNG) und Drospirenon (DRSP) (87). DRSP hat neben der antiandrogenen Wirkung auch antimineralokortikoide Effekte. Im Tiermodell wird auch dem Nomegestrolacetat (NOMAC) eine schwach antiandrogene Wirksamkeit attestiert (91). Gestagene mit spezifisch antiandrogener Wirksamkeit können über ihren antagonistischen Effekt am Androgenrezeptor die Wirkungen endogener Androgene verringern, während solche mit androgener Partialwirkung, z. B. Levonorgestrel (LNG) oder Norethisteronacetat (NETA), über ihren agonistischen Effekt am Androgenrezeptor androgene Effekte auf Haut und Haar verursachen und dosisabhängig u.a. bestimmte östrogenabhängige Veränderungen der Blutgerinnung und der Synthese bestimmter hepatischer Proteine z. B. SHBG, TBG, Angiotensinogen antagonisieren können (87) (92) (86). So führen beispielsweise kombinierte hormonale Kontrazeptiva, welche ein Gestagen der 3. und 4. Generation enthalten (s. Tab. 1), im Vergleich zu Ovulationshemmern mit einem Gestagen der 2. Generation mit androgener Partialwirkung bei ähnlicher Ethinylöstradioldosis zu einem mehr als 3-4-mal höheren Anstieg des SHBG-Spiegels (86).

Diese Unterschiede sind klinisch relevant: KOK, die das partiell androgen wirksame Gestagen LNG enthalten, sind zur Therapie von Akne z.B. weniger gut geeignet als spezifisch antiandrogen wirksame Präparate (93) (94).

KOK mit androgener Partialwirkung können darüber hinaus nachteilige Effekte auf den Lipid- und Glucose-/Insulin-Stoffwechsel haben (95) (96), was diese Präparate schon aus theoretischen Gründen für PCOS-Patientinnen, die häufig ein ungünstiges metabolisches Profil aufweisen, als nachteilig erscheinen lässt. Kombinierte orale Kontrazeptiva der neueren Generation ohne androgene Partialwirkung haben im Hinblick auf diese metabolischen Endpunkte in der Allgemeinpopulation ein deutlich günstigeres Profil (88) (90). Im Rahmen des letzten systematischen Reviews mit Metaanalyse

zum Vergleich der verschiedenen oralen Kontrazeptiva bei PCOS für das Update der “International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023“ zeigte sich u.a. neben einem niedrigeren BMI und niedrigeren LDL-Spiegeln ein höherer HDL-Spiegel unter KOK mit den antiandrogenen Gestagenen der 4. Generation (DRSP und DNG) im Vergleich zu KOK mit Gestagenen der 3. Generation (DSG, GSD), die keine spezifisch antiandrogenen Effekte haben (89). Allerdings wurde die Qualität der Evidenz als niedrig eingestuft.

Neben der antiandrogenen Partialwirkung auf Rezeptorebene, zeigen in vitro Untersuchungen, dass manche Gestagene auch eine periphere Hemmung der 5 alpha-Reduktase bewirken können, welche die Konversion von Testosteron zu Dihydrotestosteron katalysiert, (97) und damit den Androgeneffekt an den Zielorganen (z.B. Haarfollikel) beeinflussen können.

Gestagen	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progesteron	+	–	–	(+)	+	+
Chlormadinon-Acetat	+	–	–	+	+	–
Cyproteron-Acetat	+	–	–	+	+	–
Medroxyprogesteron-Acetat	+	-	(+)	–	+	–
Medrogeston	+	–	–	–	?	–
Dydrogesteron	+	–	–	–	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	–	–	–
Gestoden	+	–	+	–	(+)	+
Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel)	+	–	+	–	(+)	–
Norgestimat	+	–	+	–	?	?
Dienogest	+	–	–	+	–	–
Tibolon-Metaboliten	+	+	++	–	–	–
Drospirenon	+	–	–	+	–	+
Trimegeston	+	–	–	(+)	–	(+)
Promegeston	+	–	–	–	+	–
Nomegestrol-Acetat	+	–	–	+	–	–
Nestoron	+	–	–	–	–	?

Tabelle 6: Partialwirkungsspektrum verschiedener Gestagene (z.T. tierexperimentell ermittelt) (178) (87)

Diese Daten stützen sich v. a. auf Tierexperimente: Die klinische Wirkung der Gestagene hängt von ihrer Gewebekonzentration ab. A-E antiöstrogen, EST östrogen, AND androgen, A-A antiandrogen, GLU glukokortikoide Aktivität, A-M antimineralokortikoide Aktivität. ++ stark wirksam, + wirksam, (+) schwach wirksam, – unwirksam, ? unbekannt.

Therapie von Hyperandrogenämie und Androgenisierungssymptomen mit KOK

Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen, dass grundsätzlich alle KOK zur Therapie der Hyperandrogenämie und zu einer Verbesserung der Androgenisierungssymptome bei Patientinnen mit PCOS eingesetzt werden können (89), (98) (99) (100) (101).

Generell sprechen Akne und Seborrhoe meist sehr schnell auf die Behandlung an, während bei der Therapie des Hirsutismus eine längerfristige Behandlung erforderlich ist und erste Veränderungen in der Regel erst nach 6-9, eher 12 Monaten beobachtet werden (98) (102).

KOK mit CPA/EE

Die meisten Daten liegen zur Kombination von CPA mit EE vor. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit dieser Therapie zur Behandlung von Androgenisierungssymptomen (103).

2021 wurden die Ergebnisse einer umfangreichen Netzwerk-Metaanalyse publiziert, welche die Effektivität von 55 pharmakologischen Interventionen (einzeln oder in Kombination) im Hinblick auf 17 verschiedene Endpunkte bei übergewichtigen und adipösen Patientinnen mit PCOS und Androgenisierungssymptomen evaluiert hat (104). Endpunkte waren I. Anthropometrische Parameter (BMI, Taillen- und Hüftumfang sowie Taillen/Hüft-Quotient II. Hormonparameter (u.a. FSH, LH, SHBG, Estradiol, Gesamttestosteron (TT), freies Testosteron (FT), DHEAS, Androstendion(A4)) und der Ferriman-Gallwey-Score (FGS) zur Bewertung des Hirsutismus sowie III. Metabolische Parameter (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyceride, Glucose und Insulin nüchtern, HOMA-IR). KOK mit CPA und EE zeigten in dieser Analyse eine sehr hohe Wirksamkeit bei der Verbesserung der Androgenparameter, waren aber im Hinblick auf die metabolischen Endpunkte vielen anderen Therapien unterlegen.

Im Rahmen des Updates der "International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023" wurde u.a. ein systematischer Review mit Metaanalyse zum Vergleich der verschiedenen KOK bei PCOS durchgeführt und die Daten noch einmal detailliert veröffentlicht (89). Für die Auswertung der Effekte von CPA-haltigen KOK mit anderen KOK wurden 11 Studien mit einer Therapiedauer von 3-12 Monaten eingeschlossen. Zwei davon bezogen sich auf Adolescentinnen. Es zeigte sich, dass CPA-haltige KOK zur Therapie von Hyperandrogenismus und Hirsutismus effektiver wirksam sind als andere KOK. Die Therapie mit EE/CPA führte aber zu einer stärkeren Erhöhung von LDL und Gesamtcholesterin. Die Qualität der Evidenz wurde jedoch als niedrig eingestuft.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch ein vorangehender systematischer Review mit Metaanalyse aus dem Jahr 2018. In diese Untersuchung wurden sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte klinische Studien einbezogen (insgesamt 35 Studien mit 47 Behandlungsgruppen) (98): Untersucht wurden die Wirksamkeit verschiedener KOK (EE + CMA/CPA/DRSP/DSG) in unterschiedlicher Anwendungsdauer (3, 6 und 12 Monate) auf Hirsutismus (erfasst durch den FGS) und Hormonparameter (Gesamttestosteron, freies Testosteron, SHBG, Androstendion und DHEA-Sulfat).

Effekte auf metabolische Endpunkte wurden nicht verglichen. Von den 47 Behandlungsgruppen war die Mehrheit mit CPA/EE oder DRSP/EE behandelt worden. Es wurde allerdings nur die Differenz vor und nach Therapie verglichen. Diese Untersuchung ergab, dass sowohl die kurz- als auch die langfristige Einnahme aller KOK die Androgenspiegel einschließlich Gesamttestosteron, freiem Testosteron und Androstendion signifikant senkt. Die Daten legen nahe, dass eine längerfristige Behandlung (6-12 Monate) erforderlich ist, um einen positiven Effekt auf den Hirsutismus zu erzielen. Die Anwendung von CPA-haltigen KHK über 12 Monate hatte im Hinblick auf eine Verbesserung des FGS den größten Effekt. Die Qualität der Evidenz der in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien war überwiegend niedrig.

Kombinationspräparate mit 35 µg EE und 2 mg CPA sind in Deutschland zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen. Sie sollten erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Behandlung der Akne angewendet werden (105).

Sowohl die Leitlinie des International PCOS Network (10) (83) als auch die Stellungnahme des Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee (106) empfehlen CPA/EE-haltige Präparate aufgrund des Risikoprofils jedoch nicht als Therapie der ersten Wahl.

Zu den als problematisch angesehenen Eigenschaften gehört u.a. das im Vergleich zu anderen KOK höhere Thromboserisiko (107) (108) (105).

Als weiteres mögliches Problem wird das erhöhte Meningeomrisiko unter höherdosiertem CPA diskutiert (106). Laut BfArM konnten im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die niedrig dosiertes CPA/EE und CPA/Estradiolvalerat enthalten, hinsichtlich des Risikos eines Meningeoms allerdings keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert werden (109).

Hinzu kommen neben den bereits diskutierten möglichen negativen Effekten auf das Lipidprofil nachteilige Effekte auf den Glucose/Insulinstoffwechsel in bestimmten Untergruppen: Während bei normgewichtigen bzw. im Mittel nur geringfügig übergewichtigen Patientinnen mit PCOS überwiegend keine Veränderung der Insulin-Konzentrationen und Insulinsensitivität oder sogar eine Verbesserung dieser Parameter unter einer Therapie mit EE/CPA-haltigen Kombinationen beobachtet wurden (89), zeigten einzelne Untersuchungen auch nachteilige Effekte: So fanden sich bei adipösen PCOS-Patientinnen negative Effekte auf den Glucose-/Insulinstoffwechsel (110). Auch bei nur leicht übergewichtigen Adolescentinnen fand sich eine signifikante Verschlechterung des Glucose-/Insulinstoffwechsels nach Glukosebelastung unter Therapie mit EE/CPA (111). In Einklang mit diesen Daten wurde der günstige Effekt einer KOK-Therapie mit 20 µg EE/3 mg DRSP auf den Glucose-/Insulinstoffwechsel bei normgewichtigen PCOS-Patientinnen durch den Zusatz von 12,5 mg CPA über 12 Tage pro Zyklus aufgehoben bzw. kam es zu einer signifikanten Verschlechterung (112).

KOK mit CMA/EE, DRSP/EE, DNG/EE

Zur Effektivität der übrigen, spezifisch antiandrogen wirksamen KOK (CMA/EE, DRSP/EE, DNG/EE) gibt es verschiedene randomisierte Studien und einzelne Metaanalysen. Aufgrund der großen Heterogenität der Studien sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen jedoch nur sehr begrenzt vergleichbar.

Bislang liegt keine Studie vor, die alle aktuell verfügbaren, spezifisch antiandrogen wirksamen KOK im Hinblick auf die hormonalen, metabolischen und anthropometrischen Parameter bei Frauen mit PCOS parallel verglichen hätte.

Die meisten Daten existieren zu einem Vergleich von DRSP/EE vs. CPA/EE und DRSP/EE vs. CMA/EE, wobei Einschlusskriterien, Endpunkte und Therapiedauer zum Teil erheblich differieren. Einzelne Studien haben auch die Effekte von DNG/EE und DSG/EE untersucht. Letzteres gilt als Gestagen mit nur geringer androgener Partialwirkung. In den unten diskutierten systematischen Reviews und Metaanalysen fanden in vielen Fällen die gleichen Studien Berücksichtigung.

DRSP/EE vs. CPA/EE

2017 wurde ein systematischer Review mit Metaanalyse publiziert, der die Effekte von DRSP/EE mit anderen zur Behandlung des PCOS eingesetzten Standardtherapien verglich (jeweils vs. CPA/EE oder vs. Metformin oder vs. DRSP/EE plus Metformin oder vs. DSG/EE) (113):

Für den direkten Vergleich zwischen DRSP/EE und CPA/EE wurden 9 Studien in der Metaanalyse berücksichtigt: Im Hinblick auf die klinischen Endpunkte zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen DRSP/EE und CPA/EE. Mit Fokus auf Lipidstoffwechsel und HOMA-IR war DRSP/EE jedoch überlegen.

DRSP/EE vs. CMA/EE

Ein 2019 veröffentlichter systematischer Review mit Metaanalyse (114) schloss 3 randomisierte Studien zum Vergleich von DRSP/EE vs. CMA/EE ein (115) (116) (117): Die Studien von (115) und (116) hatten lediglich eine Therapiedauer von 6 bzw. 3 Monaten, wohingegen (117) die Auswirkungen der beiden KOK über einen Zeitraum von 24 Monaten untersuchte und neben den Effekten auf Androgenparameter und den Ferriman-Gallwey-Score (FGS) auch metabolische Parameter erfasste. Im Mittel lag der BMI bei allen Patientinnen zu Beginn der Untersuchung unter 25.

DRSP/EE war in dieser Metaanalyse gegenüber CMA/EE im Hinblick auf eine Senkung des FGS nach 6 Monaten und eine Senkung von Testosteron und Androstendion nach 3 Monaten überlegen. Nach 24 Monaten zeigte DRSP/EE im Vergleich zu CMA/EE signifikant günstigere Auswirkungen auf Lipidprofil, Insulinresistenz, Androgenparameter und FGS (117).

Im Rahmen einer weiteren kontrollierten randomisierten Studie, die nach der oben diskutierten Metaanalyse im Jahr 2020 publiziert wurde, zeigte sich unter Anwendung von DRSP/EE und CMA/EE bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen über eine Therapiedauer von 6 Monaten bei beiden Therapien eine signifikante Verbesserung der klinischen Androgenisierungssymptome (FGS und Akne), der Hormonparameter und der untersuchten metabolischen Parameter inklusive Glucose, Insulin und HOMA-Index (118). Eine Überlegenheit von DRSP/EE fand sich bei dieser Untersuchung allerdings nicht.

CPA/EE vs. DNG/EE

DNG/EE-haltige KOK sind in Deutschland zur Behandlung der mittelschweren Akne zugelassen, wenn geeignete topische Therapien oder eine orale antibiotische Behandlung nicht wirken und sich die Frauen zusätzlich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entschieden haben. Im Rahmen einer großen Placebo-kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass DNG/EE bei dieser Patientengruppe vergleichbare Effekte auf das Hautbild hat wie die Standardtherapie mit CPA/EE (119).

DNG/EE vs. DRSP/EE vs. CMA/EE

Bisher liegen nur sehr wenige vergleichende Daten zu KOK mit DNG/EE vs. DRSP/EE vs. CMA/EE vor. Eine kleinere Studie untersuchte die Effekte der 3 KOK auf die Androgenparameter inklusive SHBG und freiem Androgenindex bei normgewichtigen Patientinnen mit PCOS (120). Nach 3 Monaten fand sich in allen Gruppen ein signifikanter Abfall des Gesamttestosterons, wobei DRSP/EE besser abschnitt als DNG/EE und CMA/EE. DNG/EE zeigte einen erheblichen stimulierenden Effekt auf die SHBG-Bildung, der zwar etwas geringer ausfiel als der unter DRSP/EE, jedoch ausgeprägter war als unter der Kombination mit CMA/EE. Klinische oder metabolische Effekte wurden nicht evaluiert.

Andere Kombinationen

Neben EE-haltigen KOK gibt es Kombinationen aus DNG und Estradiolvalerat (E2Val), Nomegestrolacetat (NOMAC) und E2 sowie DRSP und Estetrol (E4). Zu diesen Kombinationen gibt es bislang nur wenige Publikationen bei Frauen mit PCOS, die zudem nur wenige Probandinnen einschlossen haben.

Unter DNG/E2Val fand sich bei jungen PCOS-Patientinnen mit milder bis moderater Akne neben einem signifikanten Anstieg des SHBG-Spiegels und einem Abfall des Gesamttestosterons, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte, eine signifikante Verbesserung des Hautbildes nach einer Anwendungsdauer von 12 Monaten (121). Eine andere Untersuchung konnte bei im Mittel leicht übergewichtigen Patientinnen mit PCOS positive Effekte von DNG/E2Val auf den Glucose-/Insulinstoffwechsel nachweisen, insbesondere auf die basale Insulinfreisetzung und den HOMA-Index (122).

Im Rahmen einer großen kontrollierten Studie an gesunden Frauen mit Verhütungsbedarf wurde im direkten Vergleich u.a. der Effekt von E2/NOMAC vs. EE/DRSP auf das Hautbild/Akne (sekundärer Endpunkt) untersucht. Primäre Studienendpunkte waren die Bewertung der Wirksamkeit, Zykluskontrolle und Verträglichkeit beider Präparate. Etwa 1/3 der in die Studie eingeschlossenen Frauen hatte zu Beginn der Untersuchung Akne. Bei dieser Untergruppe wurde nach 13 Zyklen in der E2/NOMAC Gruppe bei 48,4 % und in der DRSP/EE bei 61,4 % der Frauen eine Verbesserung festgestellt (123).

Klinische Daten zeigen, dass die E4/DRSP-Kombination bei gesunden Patientinnen insgesamt nur geringe Effekte auf Lipid-, Leber- und Glucose/Insulinstoffwechsel hat (124). Die Kombination wurde bei Frauen mit PCOS bislang nicht gezielt untersucht.

Die Kombinationen DNG/E2Val, NOMAC/E2, DRSP/E4 könnten aufgrund ihres günstigeren Effektes auf den Glucose-/Insulinstoffwechsel und die Lipide für PCOS-Patientinnen mit erhöhtem metabolischen Risikoprofil möglicherweise eine Alternative sein. Aussagekräftige Studiendaten hierzu liegen bislang jedoch nicht vor.

Zusammenfassung

Welches kombinierte hormonale Kontrazeptivum zur Therapie des PCOS ideal ist, lässt sich anhand der bislang vorliegenden Evidenz nicht eindeutig beurteilen. Grundsätzlich zeigen alle KOK, die EE und ein antiandrogen wirksames Gestagen enthalten, eine gute Wirksamkeit im Hinblick auf eine Verbesserung der Androgenparameter und der Androgenisierungssymptome. Ob DRSP-haltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva der 4. Generation langfristig günstigere Effekte auf die metabolische Situation von Patientinnen mit PCOS haben, wie die oben diskutierten Studien zum Teil nahelegen, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Besondere Risiken bei PCOS-Patientinnen unter KHK

Die Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva ist mit einer Erhöhung des relativen Risikos für thromboembolische und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (125) (102), welches bei PCOS-Patientinnen aufgrund von Begleitproblemen (z.B. Adipositas, arterielle Hypertonie) ohnehin schon erhöht sein kann. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse lassen außerdem vermuten, dass bei Patientinnen mit einem PCOS von einem generell erhöhten Thromboembolierisiko ausgegangen werden muss (Pooled OR 1.89, 95%CI 1.60–2.2), welches unabhängig von den oben diskutierten Risikofaktoren zu sein scheint (126). Diesem Problem muss bei der Auswahl des hormonalen Kontrazeptivums Rechnung getragen werden.

Unverändert sollte laut der letzten Stellungnahme des BfArM, insbesondere für Erstanwenderinnen und Anwenderinnen unter 30 Jahren, zur Schwangerschaftsverhütung die Verordnung eines KOK mit dem bekannten geringsten Risiko für venöse Thromboembolien bevorzugt werden (LNG-haltige KOK) (125) (127). Unter Anwendung von LNG/EE- haltigen KHK wird die Thrombose-Inzidenz aktuell mit 5-7 pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr angegeben. KOK mit LNG können bei Frauen mit PCOS auch nachteilige Effekte auf das Krankheitsbild haben, sodass im Einzelfall abgewogen werden muss, ob eventuell doch ein antiandrogen wirksames KOK bzw. ein kombiniertes hormonale Kontrazeptivum der neueren Generation zum Einsatz kommen sollte. Für DRSP/EE- und DNG/EE-haltige KHK wird eine Inzidenz von 9-12 bzw. 8-11 pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr angegeben. Für die Kombination CMA/EE wird auf Grundlage einer retrospektive Kohortenstudie (RIVET-RCS1) vom BfArM angegeben, dass Frauen unter dieser Kombination ein 1,25-fach erhöhtes Risiko venöse Thromboembolien haben im Vergleich zu Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit LNG und EE einnehmen. Basierend auf diesen Ergebnissen wird das jährliche Risiko auf 6 – 9 VTE-Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt (127).

Aus Sicht der S3 Leitlinie Kontrazeption kann in besonderen klinischen Situationen nach individueller Risikoabschätzung und Aufklärung der Patientin über das damit verbundene erhöhte VTE-Risiko eine Verordnung anderer KOK erfolgen (102). Somit ist trotz des im Vergleich zu LNG/EE-haltigen KOK höheren relativen Thromboembolierisikos die Verordnung spezifisch antiandrogen wirksamer KOK der neueren Generation bei Frauen mit PCOS nach einer entsprechenden Risikoevaluierung und Risikoaufklärung möglich.

Besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres/thromboembolisches Risiko und hieraus resultierend eine Kontraindikation gegen die Verordnung von KOK, kann zur Verhütung die Verordnung eines Gestagenmonopräparates erwogen werden (102). Gestagenmonopräparate sind, ausgenommen die 3-Monats-Spritze (Depot-MPA), nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert (102). Aktuell stehen hierfür zwei moderne Präparate zur Verfügung (75 µg DSG kontinuierlich und 4 mg DRSP im 24+4 Rhythmus). Die Gestagendosierung liegt bei beiden Präparaten oberhalb der Ovulationshemmdosis, weswegen sie in Abgrenzung zu den herkömmlichen sehr niedrigdosierten LNG-haltigen Gestagenmonopräparaten („Minipille“) auch als östrogenfreie Ovulationshemmer bezeichnet werden. Ihre kontrazeptive Sicherheit ist deutlich höher als die der herkömmlichen Minipillen und entspricht dem Pearl-Index der KHK. Da DRSP eine antiandrogene Wirkung hat, dürfte die Anwendung bei Patientinnen mit PCOS aus theoretischen Gründen vorteilhafter sein als die Anwendung von DSG. Bislang liegen jedoch keine Studien zur Effektivität dieser modernen östrogenfreien Ovulationshemmer bei Frauen mit PCOS vor. Da die positiven östrogenabhängigen Effekte der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva fehlen, ist zu vermuten, dass die Wirkung im Hinblick auf eine

Verbesserung von Androgenisierungssymptomen geringer ausfallen dürfte als die von Kombinationspräparaten.

In zwei Kohortenstudien, die auf französischen Krankenkassendaten basieren, wurde ein dosisabhängiger, kumulativer Zusammenhang zwischen CMA oder NOMAC-Anwendung und der Inzidenz von Meningeomen festgestellt (128) (129). Laut Rote Hand Brief aus November 2022 sollten hochdosierte CMA- oder NOMAC-haltige Arzneimittel daher nur angewendet werden, wenn alternative Maßnahmen als ungeeignet eingeschätzt werden. Die Anwendung sollte in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurz wie möglich erfolgen. Im Zusammenhang mit niedrigdosierten CMA- oder NOMAC-haltigen Arzneimitteln (was für die gängigen KOK zutrifft) wurden keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Meningeomrisikos festgestellt (130). Da bei Patientinnen mit PCOS in der Regel eine Langzeittherapie erforderlich ist, muss bei der Wahl des KOK dennoch auch diesem speziellen Problem Rechnung getragen werden.

4.6.2 Hormonale Kontrazeptiva und Metformin

Empfehlung	Neu Stand (2025)
Metformin kann zur gleichzeitigen Adressierung von Hyperandrogenismus und metabolischen Aspekten mit hormonalen Kontrazeptiva kombiniert werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

KOK und Metformin haben verschiedene Wirkmechanismen und können zur Behandlung unterschiedlicher Aspekte des metabolischen Syndroms beitragen. Zur Therapie von Androgenisierungssymptomen, Hyperandrogenämie und zur Zyklusregularisierung steht die Verordnung von kombinierten oralen Kontrazeptiva im Vordergrund, während Metformin vor allem positive Effekte auf die metabolischen Aspekte des PCOS hat (83) (32) (131).

Für die Aktualisierung der „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023“ wurde eine Vielzahl randomisierter klinischer Studien zu den Effekten von KOK, Metformin und der Kombination beider Therapien bei Frauen mit PCOS ausgewertet. Die in die Analysen eingegangenen Studiendaten sind allerdings sehr heterogen. Was die Beurteilung des Hirsutismus angeht, wird die Aussagekraft der Studien oft durch einen kurzen Beobachtungszeitraum von nur 6-12 Monaten eingeschränkt. Welche Effekte die Therapien auf den Endpunkt „Akne“ haben, wurde im Rahmen dieser Analyse nicht untersucht. Zusammengefasst ergaben sich folgende Ergebnisse:

KOK vs. Metformin

Für den direkten Vergleich von KOK mit Metformin wurden 22 randomisierte klinische Studien in die Metaanalyse der „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023“ eingeschlossen. Hierbei fanden sich keine Unterschiede im Hinblick auf BMI, Gewicht, WHR.

Im Vergleich zu Metformin führte eine Behandlung mit KOK zu niedrigeren FAI-, Gesamttestosteron-, Androstendion- und höheren SHBG-Werten, sowie zu niedrigerem freien Testosteron und DHEA. Im Hinblick auf die metabolischen Endpunkte (nüchtern Insulin, Gesamtcholesterin, Triglyceride, CRP, HOMA-IR) war eine Therapie mit Metformin einer Behandlung mit KOK überlegen. Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen fand sich hingegen bei den Glukosespiegeln.

Was eine Beeinflussung des Hirsutismus anging, war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar, ein Trend zur besseren Wirksamkeit einer Behandlung mit KOK war allerdings erkennbar (12). Jedoch überblickte die Mehrheit der in diese Untersuchung eingegangenen Studien lediglich einen Zeitraum von 6 Monaten, was im Hinblick auf die Bewertung der Effektivität einer Hirsutismustherapie ein sehr kurzes Zeitfenster ist.

Zum direkten Vergleich von Metformin und KOK wurde für die Aktualisierung der „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023“ ein systematischer Review mit Metaanalyse durchgeführt und dessen Ergebnisse noch einmal getrennt publiziert (131): Hierbei zeigte eine Subgruppenanalyse, dass Metformin bei Frauen mit PCOS und einem BMI < 25 kg/m² zur Therapie des Hirsutismus weniger effektiv war als ein KOK. Bei einem BMI ≥25 kg/m² fand sich im Hinblick auf eine Beeinflussung des Hirsutismus kein Unterschied im Vergleich zwischen Metformin und KOK. Aus Sicht dieser Arbeitsgruppe wird die Qualität der Evidenz für Frauen mit einem BMI > 25 als sehr gering eingestuft.

Eine im Jahr 2020 veröffentlichte Untersuchung der -Gruppe zur Anwendung von Metformin versus KOK zur Therapie von Hirsutismus, Akne und Blutungsmuster kam zu dem Schluss, dass Metformin zur Therapie des Hirsutismus im Vergleich zu KOK bei Frauen mit PCOS in der Subgruppe der Frauen mit einem BMI zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m² möglicherweise weniger effektiv sein könnte. Aufgrund der Heterogenität der Daten und einem fraglichen Publication Bias waren sich die Autoren aber nicht sicher, ob in den Untergruppen mit einem BMI <25 kg/m² und > 30 kg/m² unter dem Aspekt einer Verbesserung des Hirsutismus Unterschiede zwischen beiden Therapieformen bestehen (32). Die Cochrane Gruppe wertete auch den Endpunkt Akne aus. Hierbei zeigte bei der Analyse von allerdings nur 4 Studien im direkten Vergleich eine Überlegenheit der Therapie mit dem kombinierten hormonale Kontrazeptivum gegenüber der Anwendung von Metformin (32).

Zur Zyklusregularisierung scheint eine Therapie mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum effektiver zu sein als eine Behandlung mit Metformin (83) (32).

KOK vs KOK plus Metformin

Zur Klärung der Frage, ob eine ergänzende Gabe von Metformin zur Therapie mit einem KOK einen zusätzlichen Nutzen bringt, wurden insgesamt 18 randomisierte klinische Studien herangezogen (83). Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von KOK plus Metformin gegenüber einer Therapie mit KOK allein im Hinblick auf Verbesserung von FAI, SHBG, Androstendion und DHEA-Sulfat, Insulin und HOMA-IR. Gesamttestosteron und Lipide unterschieden sich hingegen nicht signifikant ebenso wie der Effekt auf BMI, Gewicht und WHR.

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei dieser Metaanalyse auch in Bezug auf eine Verbesserung des Hirsutismus (83). In diese Untersuchung gingen allerdings nur 2 Studien ein (132) (133). Die oben angesprochene Cochraneanalyse kam auf dem Boden einer Analyse von 6 Studien insgesamt dennoch zu dem Schluss, dass die Kombination von Metformin plus KOK möglicherweise bei der Behandlung eines Hirsutismus effektiver wirksam sein könnte als eine Therapie mit einem KOK oder Metformin allein (32). Die zusätzlich eingeschlossenen Studien hatten zum Teil jedoch nur eine Studiendauer von 3 Monaten, was die Beurteilbarkeit stark einschränkt.

Ob eine Kombinationstherapie aus KOK und Metformin einer Monotherapie mit einem KOK zur Behandlung der Akne überlegen ist, lässt sich anhand bislang vorliegender Daten nicht ausreichend beurteilen: Der Endpunkt Akne wurde für die „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023“ nicht evaluiert. Die Cochrane Analyse hat lediglich 2 Studien eingeschlossen, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen (32): Im direkten Vergleich einer Kombinationsbehandlung bestehend aus 2 mg CPA und 35 µg EE mono als auch in Kombination mit Metformin über 3 Monate fand sich in beiden Fällen eine Verbesserung des Aknescores ohne einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die zusätzliche Gabe von Metformin war aber im Hinblick auf die Entwicklung des BMI von Vorteil (134). Die zweite, nur als Abstract vorliegende Arbeit, untersuchte den subjektiven Eindruck eines DRSP/EE-haltigen KOK auf die Akne im Vergleich zu einer Kombination aus diesem KOK plus Metformin. Die Daten boten aber keine ausreichende Evidenz, um festzustellen, ob es einen Unterschied zwischen beiden Therapien gab (32).

Eine Kombinationsbehandlung bestehend aus Metformin und einem KOK dürfte insbesondere für Frauen mit einem hohen metabolischen Risikoprofil sinnvoll sein. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass z.B. eine Adipositas auch eine Kontraindikation für die Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva darstellen kann (s. Kapitel Pharmakotherapie - Hormonale Kontrazeptiva). Durch die Kombination beider Therapiestrategien können sowohl Hyperinsulinämie als auch Hyperandrogenämie angegangen werden können. Die Kombinationsbehandlung scheint der jeweiligen Monotherapie in vielen Aspekten überlegen zu sein.

4.7 Antiandrogene

Empfehlung 4.7.1	Neu Stand (2025)
Der Einsatz von Spironolacton zur Therapie eines Hyperandrogenismus kann erwogen werden, wenn unter Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums in Kombination mit lokalen Therapien kein ausreichender Effekt erzielt wird oder eine solche Therapie kontraindiziert ist.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.7.2	Neu Stand (2025)
Unter Therapie mit Spironolacton soll ein regelmässiges Monitoring von Serum-Elektrolyten (Kalium), Nierenretentionsparametern (Kreatinin) und des Blutdruckes erfolgen.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.7.3	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte Cyproteronacetat nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil ist zu beachten.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.7.4	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte Finasterid und/oder Dutasterid aufgrund unzureichender Wirkung und fehlender Datenlage zu möglichen Nebenwirkungen nicht zur antiandrogenen Therapie eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.7.5	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte Flutamid aufgrund des erhöhten Risikos potentiell letal verlaufender Hepatotoxizität nicht zur antiandrogenen Therapie eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.7.6	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS im reproduktiven Alter sollen antiandrogen wirksame Wirkstoffe aufgrund der Teratogenität nur unter sichererer Kontrazeption eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Die Datenlage zum Einsatz von antiandrogen wirkenden Medikamenten bei Patientinnen mit PCOS ist insgesamt schwach. Es existieren bislang nur wenige Studien zum Einsatz antiandrogen wirksamer Substanzen zur Behandlung von Symptomen der Hyperandrogenämie wie Hirsutismus, Akne oder androgenetischem Haarausfall bei Frauen mit PCOS.

Cyproteronacetat ist als einziges Antiandrogen zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome einer Hyperandrogenämie bei Frauen (in den Dosierungen 10 und 50 mg). Die vorliegenden Studien sowie die Zulassung beziehen sich nur auf Cyproteronacetat in Kombination mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum oder in freier Kombination mit einem Estradiolpräparat. Die vorliegenden Studien zeigen ein insgesamt ungünstiges Nebenwirkungsprofil dieser Substanz an. Siehe hierzu auch Kapitel 4.6 und insbesondere Empfehlung 4.6.3. Das Risiko für venöse Thrombembolien ist bei Einsatz kombinierter oraler Kontrazeptiva mit Cyproteronacetat höher als unter kombinierten oralen Kontrazeptiva mit anderen Gestagenen, es liegt z.B. 1,6-1,8-fach höher als beim Einsatz von Kombinationen mit Levonorgestrel (107) (108) (135). Des Weiteren hat Cyproteronacetat ungünstige metabolische Nebenwirkungen (112) (111) (110). In Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtdosis erhöht Cyproteronacetat darüber hinaus das Risiko für die Entstehung von Meningeomen. Relevant scheint dies bereits ab einer kumulativen Dosis von > 3 g zu sein, eine Dosis, die nach 1,5 Jahren zyklischer Therapie mit 10 mg an 15/28 Tagen erreicht (136).

Die Wirkung des 5-alpha-Reduktasehemmers Finasterid auf Akne (137) und Hirsutismus (138) ist zu vernachlässigen. Auch hinsichtlich einer androgenetischen Alopezie zeigt sich eine nicht ausreichende Wirksamkeit (139). Es gibt Hinweise auf neuropsychologische Nebenwirkungen wie depressive Symptome im Sinne eines sogenannten Post-Finasterid-Syndroms auch bei der Anwendung bei Frauen; die Datenlage hierzu ist aber bislang unzureichend (140).

Flutamid weist in den wenigen vorliegenden Studien eine günstige Wirkung sowohl auf eine laborchemische als auch eine klinische Hyperandrogenämie bei Frauen (141) (142) (143) bei zudem günstigem metabolischem Profil auf (142). Es zeigt sich jedoch ein erhöhtes Risiko hepatotoxischer Nebenwirkungen, in Einzelfällen mit letalem Ausgang (144).

Die antiandrogene Wirksamkeit von Spironolacton wird über verschiedene Mechanismen vermittelt. Spironolacton hemmt bei Frauen die ovarielle und adrenale Steroidogenese, es hat hemmende Effekte auf die 5-alpha-Reduktase und die 17-OH-Dehydrogenase und führt zu einer Aktivierung sowohl der Aromatisierung von Androgenen zu Estradiol als auch zu einer gesteigerten Synthese von SHBG (145). Spironolacton zeigt in einer Dosis von > 100 mg/Tag in zwei RTC im Vergleich zu Placebo eine signifikante subjektive Abnahme der Mehrbehaarung (OR 7.18, 95 % CI 1.96 to 26.28), jedoch ohne signifikante Änderung des Ferriman-Gallwey Score (MD 7.20, 95 % CI -10.98 to -3.42). Es gibt zudem Hinweise auf eine bessere Wirkung von Spironolacton verglichen mit Finasterid in einer Dosis von 5 mg/Tag oder niedrig-dosiertem Cyproteronacetat (137). Eine ausreichende Wirkung von topischem Spironolacton auf die Akne konnte bislang nicht nachgewiesen werden (137). Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise für eine systemische Anti-Akne-Wirkung (146) (147). Während bei der Akne Serum-Elektrolyten nur in einzelnen Fällen entgleisen, sollte unter Therapie der PCOS mit Spironolacton ein regelmässiges Monitoring von Serum-Elektrolyten (Kalium), Nierenretentionsparametern (Kreatinin) und des Blutdruckes erfolgen.

Beim Einsatz bei Frauen mit PCOS und metabolischen Symptomen günstig zu bewerten sind die anti-inflammatorischen und kardioprotektiven Effekte von (145).

Benötigte Dosen liegen zumeist im Bereich von 50-200 mg Spironolacton pro Tag. Die Dosierung wird meist niedrig (mit 25-50 mg/Tag) begonnen und in Abhängigkeit von Wirkung und Verträglichkeit schrittweise gesteigert.

Beim Einsatz von Spironolacton ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich bei:

- Nierenfunktionseinschränkung leichteren Grades (Kreatinin-Clearance zwischen 60 und 30 ml/min bzw. Serum-Kreatinin zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl).
- Bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/dl) ist Spironolacton kontraindiziert.
- Patientinnen, die als Folge ihrer Grunderkrankung zu Azidose und/oder Hyperkaliämie neigen (z. B. bei Diabetes mellitus)
- Hypotonie
- Einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen (kaliumsparende Diuretika [z. B. Amilorid, Triamteren], ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika [NSAIDs], Trimethoprim/ Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol])
- Während Schwangerschaft und Stillzeit ist Spironolacton kontraindiziert

Eine übermäßige Kaliumaufnahme kann bei Patienten, die Spironolacton erhalten, Hyperkaliämien verursachen. Eine Kalium-Ergänzung in Form von Medikamenten oder einer kaliumreichen Diät sollte im Allgemeinen nicht während der Spironolacton-Therapie durchgeführt werden.

Unter der Therapie mit Spironolacton sollten die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium), die harnpflichtigen Substanzen (insbesondere Kreatinin und Harnstoff im Serum) sowie der Blutdruck kontrolliert werden.

Zusammenfassung

Die Evidenz zum Einsatz antiandrogener Medikamente bei Frauen mit PCOS ist insgesamt schwach. Unter Wertung der berichteten Wirkungs- und insbesondere auch Nebenwirkungsprofile kann a.e. der Einsatz von Spironolacton erwogen werden, wenn unter Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums in Kombination mit lokalen Therapien keine ausreichende Kontrolle einer klinischen Hyperandrogenämie, insbesondere eines Hirsutismus besteht oder eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Cave: Die antiandrogene Wirkung aller genannten Medikamente bedingt eine Teratotoxizität. Tierexperimentell wurden bei männlichen Nachkommen feminisierende Wirkungen auf das äußere Genitale und eine verminderte Prostataentwicklung sowie bei beiden Geschlechtern endokrine Störungen beobachtet. Antiandrogene dürfen daher bei prämenopausalen Frauen nur nach ausführlicher Risikoauflärung der Patientin und nur in Kombination mit einer sicheren Kontrazeption eingesetzt werden.

4.8 Systemische dermatologische Therapie

Empfehlung 4.8.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS und milder bis mittelschwerer Akne soll eine Therapie nach den Akne-Leitlinien erfolgen.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.8.2	Neu Stand (2025)
Bei mittelschwerer entzündlicher Akne, die nicht ausreichend auf eine topische Therapie anspricht, soll eine systemische Therapie mit Tetracyklinen (bevorzugt Doxycyclin) empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.8.3	Neu Stand (2025)
Systemische Antibiotika/ Antiinfektiva sollen nicht als Monotherapie empfohlen werden, sondern in Kombination mit topischen Retinoiden, Benzoylperoxid, Azelainsäure und/oder oralen hormonellen Antiandrogentherapie und/oder Metformin eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.8.4	Neu Stand (2025)
Isotretinoin soll als Basistherapeutikum bei schwerer Akne (Acne papulopustulosa nodosa oder conglobata), die nicht auf systemische Antibiotikatherapie und topische Therapie anspricht, empfohlen werden. Bei Frauen im reproduktiven Alter soll Isotretinoin aufgrund der Teratogenität nur unter sichererer Kontrazeption eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.8.5	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS kann Metformin unabhängig vom BMI zur Behandlung der Akne eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.8.6	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS sollte Finasterid aufgrund unzureichender Wirkung und fehlender Datenlage zu möglichen Nebenwirkungen nicht zur Therapie der Akne eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Die Therapie der Akne bei Frauen mit PCOS richtet sich nach den Leitlinien zur Therapie der Akne (146). Die deutsche S2k Leitlinie zur Behandlung der Akne befindet sich aktuell in Überarbeitung. Sobald die Aktualisierung vorliegt, sei auch auf die Empfehlungen dieser Leitlinie verwiesen.

Systemische Antibiotika

Eine systemische Antibiotikatherapie erreicht ihre maximale Antiaknewirkung in einem Zeitraum von einem bis drei Monaten (146). Behandlungen länger als 3 Monate verbessern den Therapieerfolg kaum. Darüber hinaus erhöht eine Behandlung über 3 Monate hinaus das Risiko der Resistenzentwicklung und sollte daher nur in Einzelfällen erfolgen.

Dosierung

Die empfohlenen Dosierungen reichten von 2x50 (40–200) mg/d Doxycyclin, 2x50 (50–100) mg/d Minocyclin und 2x500 (375–1000) mg/d Tetracyclin-HCl. Bei Verwendung subantimikrobieller Dosierungen von Doxycyclin (2x20 mg/d) dauerte es 6 Monate, bis die gleiche prozentuale Verbesserung wie unter einer 100 mg/d Dosierung nach 3 Monaten erreicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Patienten, die wegen einer Akne mit Antibiotika behandelt worden waren, erkrankten häufiger an Infekten des oberen Respirationstrakts (18,6 %), nicht aber an solchen des Urogenitaltrakts (3,5 %) als Kontrollpersonen (9,2 % bzw. 3,8 %) (146).

Weitere unerwünschte Wirkungen sind phototoxische Reaktionen (Tetracyclin>Doxycyclin/Minocyclin), die einen Sonnenschutz im UVA-Bereich benötigen, gastrointestinale Nebenwirkungen (Tetracyclin>Doxycyclin), Lebertoxizität (Tetracyclin), systemischer Lupus erythematoses (Minocyclin),

Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis, Polyarteriitis nodosa, Hypersensitivitätsreaktionen (Pneumonie, Eosinophilie, DRESS-Syndrom), Arthritis, Vaskulitis, Hepatitis (Minocyclin).

Arzneimittelinteraktionen

Die verwendeten Antibiotika weisen zahlreiche Arzneimittelinteraktionen auf. Die geringsten Arzneimittelreaktionen weist Doxycyclin auf. Eine kontrollierte Studie und Auswertungen der Literatur zeigten, dass Antibiotika die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva nicht beeinflussten (Ausnahme Rifampicin) (147) (148). Tetracycline vermindern die Wirkung oraler Kontrazeptiva nicht. Besonders hingewiesen muss darauf, dass die Soll-Empfehlung 4.8.2 für die Therapie mit Tetracyclinen nicht bei aktuellem Kinderwunsch und insbesondere nicht in der Kombination mit Isotretinoin (erhöhter Hirndruck) gilt. Eine gleichzeitige Einnahme mit Milchprodukten reduziert deutlich die Wirkung von Tetracyclin (aber nicht Doxycyclin, Minocyclin) und soll gemieden werden.

Isotretinoin

Isotretinoin ist nicht nur ein Medikament, sondern auch ein natürlich vorkommendes Vitamin-A-Derivat (149). Systemisches Isotretinoin ist die einzige Substanz, die alle pathogenetischen Faktoren der Akne – direkt oder indirekt – beeinflusst (149) (150).

Dosierungsschema und Therapiedauer

- Dosisempfehlung: Initialdosis 0,25-0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Therapiedauer oben genannter Dosis mindestens 6 Monate

Der klinische Verlauf unter Isotretinoin zeigt eine schnellere Verbesserung sowohl der entzündlichen Akneeffloreszenzen als auch der Komedonen. Im Allgemeinen kann nach 4 Wochen mit einer Reduktion der Pusteln um etwa 50 % gerechnet werden. Während der ersten 2 Wochen der Behandlung ist allerdings oft eine Verschlechterung der Akne mit einer Zunahme der entzündlichen Läsionen zu beobachten. Eine Dosisänderung ist meist nicht notwendig und es kommt zu einer spontanen Befundverbesserung. Des Weiteren setzt sich die klinische Besserung auch nach dem Ende der Behandlung fort (149) (146). Nach 16 Wochen ist mit einer Abnahme der entzündlichen und nicht entzündlichen Läsionen zwischen 45 % und 80 % zu rechnen. Nach einem Low-Dose-Behandlungsschema (<0,2 mg/kg Körpergewicht/Tag) treten im Vergleich zur Standarddosis signifikant häufiger Rückfälle auf (39 % - 82 %), die einen erneuten Isotretinoin-Zyklus notwendig machen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen des systemischen Isotretinoin ähnelt dem Bild einer Vitamin-A-Hypervitaminose, einhergehend mit charakteristischen, dosisabhängigen, mukokutanen Wirkungen, Erhöhung der Serumlipide, unter Hochdosistherapie, auch Arthralgien und Myalgien. Leberenzyme und Serumlipidspiegel bedürfen einer regelmäßigen Kontrolle. Bei einer Langzeitbehandlung (über 1 Jahr) müssen mögliche Knochenveränderungen, wie Hyperostosis, Periostosis, Demineralisation, Knochenausdünnung und vorzeitiger Epiphysenschluss bei Jugendlichen beachtet werden (146). Nyktalopie ist eine wenig beachtete, aber wichtige unerwünschte Wirkung. Weitere unerwünschte Wirkungen aus dem zentralen Nervensystem werden berichtet, wurden aber weder in retrospektiven noch in prospektiven Studien bewiesen. Trotzdem müssen Patienten, die mit Isotretinoin behandelt werden, in Hinblick auf Symptome von Depression oder suizidale Gedanken engmaschig kontrolliert werden. Fälle mit Kolitis unter Isotretinointherapie wurden berichtet, die allerdings aufgrund einer indirekten immunologischen Reaktion gegen einen Darmcandidose nach

vorheriger Tetracyclintherapie auftreten können. Unerwünscht Langzeitwirkungen nach Therapieende sind äußerst selten.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist wegen der hohen, dosisunabhängigen Teratogenität von Isotretinoin ein sicherer Konzeptionsschutz zwingend notwendig. Bei der Soll-Empfehlung 4.8.4 für den Einsatz von Isotretinoin gelten aber neben dem sicheren Konzeptionsschutz auch Einschränkungen der Isotretinoin-Therapie bei schweren Fett- oder Leberstoffwechselstörungen oder gleichzeitiger Einnahme von Tetrazyclinen (s. oben).

Isotretinoin lässt sich gut mit einer hormonellen (kombinierten) Kontrazeption, die auch antiandrogen wirksame Hormone einschließt, kombinieren. Die Kontrazeption muss bereits einen Monat vor Start der Therapie begonnen und darf frühestens einen Monat nach Therapieende abgesetzt werden. Nach der EMA-Empfehlung sollten zwei negative Schwangerschaftstests (in Abstand von einem Monat) vor dem Therapiebeginn vorliegen und monatlich Tests, während der Isotretinointherapie, durchgeführt werden.

Arzneimittelinteraktionen

Eine Komedikation mit Vitamin A (erhöhte Toxizität), Tetrazyclinen (kraniale Hypertension) oder höheren Acetylsalicylsäuredosen (potentielle Schleimhautschädigung) sollte vermieden werden.

Anwendungshinweise

Maßnahme vor/während/nach der Therapie: Überprüfung der Leberenzyme und der Fettwerte (Cholesterin, Triglyceride) im Serum vor Therapieeinleitung, einen Monat nach Therapiebeginn und therapiebegleitend alle 3 Monate.

Metformin

Die Therapie mit Metformin stellt keine Erstlinie systemische Therapie der Akne dar. Metformin kann aber bei Frauen mit PCOS, insbesondere Frauen mit PCOS und Insulinresistenz, bei welchen auch Akne auftritt, zur PCOS-Therapie und damit auch zur Behandlung der PCOS-assoziierten Akne eingesetzt werden (153).

Hormonelle Antiandrogentherapie (s. Kap. 4.7) (154).

4.9 Lokale dermatologische Therapie

Empfehlung 4.9.1	Neu Stand (2025)
Bei Hyperandrogenismus kann zur Intensivierung einer systemischen Therapie die Kombination mit einer lokalen Therapie empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.9.2	Neu Stand (2025)
Bei androgenetischer Alopezie sollte eine lokale Therapie mit Minoxidil angeboten werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.9.3	Neu Stand (2025)
Bei androgenetischer Alopezie können andere lokale Therapien (17alpha- und 17beta-Estradiol, Koffein etc.) nicht empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.9.4	Neu Stand (2025)
Bei androgenetischer Alopezie kann eine Haartransplantation erwogen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.9.5	Neu Stand (2025)
Bei mittelschwerer Acne papulopustulosa bis Acne conglobata soll eine lokale Therapie mit fixen oder sequentiellen, topischen Kombinationen von Benzoylperoxid, Antibiotika/Antiinfektiva, Azelainsäure bzw. topischen Retinoiden zusätzlich zu der systemischen Therapie empfohlen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 4.9.6	Neu Stand (2025)
Bei Hirsutismus können temporäre, kosmetische Maßnahmen zur Haarentfernung wie Wachsepilation, Rasur, Zupfen oder Epilationscremes erwogen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 4.9.7	Neu Stand (2025)
Bei Hirsutismus können dauerhaftere, invasivere Methoden zur Haarentfernung wie Elektroepilation oder Photothermolyse empfohlen werden.	
Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Empfehlung 4.9.8	Neu Stand (2025)
Bei Hirsutismus kann eine topische Therapie mit Eflornithin im Gesicht empfohlen werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Die deutsche S2k Leitlinie zur Behandlung der Akne befindet sich aktuell in Überarbeitung. Sobald die Aktualisierung vorliegt, sei auch auf die Empfehlungen dieser Leitlinie verwiesen.

Androgenetische Alopezie

Die androgenetische Alopezie bei Frauen wird in der androgenetischen Alopezie vom „female pattern“ bei Hyperandrogenismus und dem androgenen Effluvium bei Hyperandrogenämie klassifiziert. Während die systemische hormonelle antiandrogene Therapie kaum wirksam ist, wurde eine marginale Wirkung von lokal eingesetztem Minoxidil (2-5 %) Lösung oder Schaum nachgewiesen (151).

Die androgenetische Alopezie kann auch operativ durch eine Haartransplantation angegangen werden.

Akne

Patienten mit mittelschwerer Acne papulopustulosa bis Acne conglobata können mit bzw. in fixen oder sequentiellen, topischen Kombinationen mit Benzoylperoxid, Antibiotika, Azelainsäure, topischen Retinoiden zusätzlich zu der systemischen Therapie behandelt werden (146) (152). Die lokale Clascoteron-Therapie der Akne wurde zwar im Jahr 2020 in den USA zugelassen, aber noch nicht in Europa. Vor einigen Tagen hat die irische Behörde die Zulassung abgelehnt, was einen deutlichen Hinweis auf die Ablehnung auch durch die EMA darstellt.

Hirsutismus

Beim Hirsutismus findet sich eine vermehrte Behaarung der Frau im Bereich der sog. Androgenen Prädilektionsstellen, d. h. im Bereich von Oberlippe, Kinn und Wangen, aber auch an Brust, Schulter, Rücken, Haarstraße vom Genitalbereich zum Nabel und im Bereich der Ober- und Unterschenkel (153). In Deutschland leiden etwa 3,7 Mio. Frauen an übermäßiger Gesichtsbehaarung. Davon entfernen 1,1 Mio. Frauen mindestens einmal pro Woche Gesichtshaare (Emnid-Umfrage August 2000 an 667 Frauen). Die Unterscheidung einer ethnisch relevanten Hypertrichose vom Hirsutismus kann schwierig sein. Hirsutismus kann durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden. Neben endokrinologischen Störungen der Nebennierenrinde oder der Ovarien (Morbus Cushing, PCOS oder Tumoren), kommen einige Medikamente (z. B. Ciclosporin, Glukokortikoide oder Diazoxid) als Ursache in Betracht. In mehr als 90 % der Fälle lässt sich allerdings keine krankhafte Ursache für die übermäßige Behaarung feststellen. In diesen Fällen wird ein Hyperandrogenismus, d.h. eine anlagebedingt erhöhte Androgenempfindlichkeit der Haarfollikel sowie eine nicht nachweisbare gesteigerte Androgenproduktion angenommen (154).

Zur Haarentfernung finden mehr oder weniger effektive Methoden ihre Anwendung. Neben temporären, kosmetischen Maßnahmen, wie Wachsepilation, Rasur, Zupfen oder Epilationscremes, kommen dauerhaftere, invasivere Methoden, wie Elektroepilation oder Photothermolyse, zum Einsatz.

Einen topischen Therapieansatz zur Behandlung von übermäßiger Gesichtsbehaarung stellt die von der EMA zugelassene Substanz Eflornithin 11,5 %-Creme dar. Eflornithin (α -Difluoromethylornithin) hemmt spezifisch und irreversibel die Ornithindecaboxylase. Die Hemmung dieses Enzyms führt zur Reduktion des Haarwachstums (153). Die Ansprechrate lag in Studien bei 70 %.

4.10 Teratogenität

Empfehlung 4.10.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS im reproduktiven Alter soll das Teratogenitätsrisiko einzelner Substanzen berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Teratogenität und Schwangerschaft

Bei Schwangeren hat die Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Behandlung höchste Prioritäten, denn die Auswirkungen auf die Entwicklung des Ungeborenen sind zumeist nicht unmittelbar nachweisbar, mitunter können aber Schädigungen mit lebenslangen Folgen auftreten (155).

Im Rahmen der PCOS-Therapie werden verschiedenste Arzneimittel eingesetzt, häufig auch bei bestehendem Kinderwunsch. Die in der Leitlinie besprochenen Arzneimittel werden in der folgenden Aufzählung als „tolerabel“ oder kontraindiziert eingeordnet werden. Als „Tolerabel“ sind Arzneimittel zu betrachten, bei denen die Datenlage für eine qualifizierte Beurteilung unzureichend ist, aber bisher keine sichereren Hinweise für teratogene Effekte beim Menschen beschrieben wurden. Diese Arzneistoffe können somit vor dem Hintergrund einer Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden, wenn die Mittel der Wahl nicht infrage kommen. Ein abruptes Absetzen im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist zumeist nicht zwingend. Zu bedenken ist auch immer, dass ein unkritisches Absetzen einer wirksamen Medikation auch das Ungeborene gefährden kann. Erwiesenermaßen fetotoxische oder teratogene Arzneistoffe werden in die Kategorie „kontraindiziert“ eingeordnet. Sollte es zu einer Exposition kommen, muss das tatsächliche individuelle Risiko abgeschätzt und über ein entsprechendes Risikomanagement entschieden werden. Für eine individuelle Beratung kann mit Embryotox Kontakt aufgenommen werden.

Arzneistoff	Tolerabel	Teratogen	Kommentar
KOK	Kein Hinweis auf erhöhtes Fehlbildungsrisiko im 1. Trimenon bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft (156)		
Cyproteron-acetat		Schwangerschaft vor Beginn der Einnahme ausschließen und bei Schwangerschaft unverzüglich absetzen (157).	Feminisierung männlicher Föten ca. ab dem 45. Tag nach Schwangerschaftsbeginn beschrieben, darüber hinaus keine Hinweise auf zusätzliches teratogenes Potential (158).
Gestagen-präparate	Kein Hinweis auf erhöhtes Fehlbildungsrisiko im 1. Trimenon (159)		Keine Erfahrung im 2./3. Trimenon.
Metformin	Besteht die klinische Notwendigkeit, kann Metformin während der Schwangerschaft und in der perikonzeptionellen Phase zusätzlich oder alternativ zu Insulin zur Behandlung eines Typ 2 Diabetes eingesetzt werden (160). Wenn Metformin im Rahmen eines PCOS verordnet wird, sollte es in der Regel nach erfolgreicher eingetretener Schwangerschaft nach individueller Prüfung abgesetzt werden (161).		Umfangreiche Daten deuten auf kein erhöhtes Risiko kongenitaler Missbildungen oder feto-/ neonataler Toxizität nach Exposition gegenüber Metformin in der perikonzeptionellen Phase und/oder während der Schwangerschaft hin. Eine durchgängige Metformin-Therapie bei einer von PCOS betroffenen Schwangeren reduziert weder das Risiko für einen Gestationsdiabetes noch für einen Schwangerschaftshochdruck oder Präeklampsie. Positiv

			<p>könnte sich eine solche Behandlung dagegen bei einer übermäßigen mütterlichen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft auswirken. In einigen Studien war auch das Risiko für Frühgeburtlichkeit vermindert. Ob eine langfristige Metformin-Therapie bei PCOS die Neigung zu Übergewicht bei den ehemals intrauterin exponierten Kindern erhöht, ist Gegenstand der Diskussion (161) (162).</p>
Inkreti-nagonisten	<p>Inkretinagonisten sollten während der Schwangerschaft abgesetzt und nicht neu angesetzt werden (163).</p> <p>Entsprechend der aktuellen Fachinformationen gelten folgende Empfehlungen für Inkretinagonisten (Stand 08/2024):</p> <p>Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Dulaglutid-Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.</p> <p>Möchte eine Patientin schwanger werden ..., muss die Behandlung mit Liraglutid abgebrochen werden.</p> <p>Die Anwendung von Lixisenatid/Insulin glargin bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p>Wenn Sie schwanger werden möchten, sollten</p>		<p>Tierstudien zeigen ein reduziertes Gewicht und/oder fetales Wachstum, verzögerte Ossifikation und Skelettveränderungen; humane Daten fehlen bislang.</p>

	<p>Sie Semaglutid mindestens zwei Monate vorher absetzen.</p> <p>Tirzepatid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.</p>		
SGLT-2-Inhibitoren (SGLT2i)	SGLT2i sollten während der Schwangerschaft abgesetzt und nicht neu angesetzt werden.		Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von SGLT2i bei Schwangeren vor. In Tierexperimenten zeigte sich eine Exposition mit SGLT2i im ersten Trimenon allgemein sicher, im späten zweiten und dritten kann die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflusst sein (163) (164).
Orlistat	Es sind keine teratogenen Wirkungen in Reproduktionsstudien am Tier festgestellt worden (165).		Eine Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit ist laut Fachinformation kontraindiziert (166).
Topische Retinoide	Topische Formulierungen zeigen kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten (167) (168).		Es sind unter Therapie mit topischen Retinoiden keine messbar erhöhten Plasmaspiegel nachweisbar. Auch unter topischer Anwendung existieren Einzelfallberichte, die auch einen Verdacht Retinoid-typischer Fehlbildungen hinweisen. Daher wird sicherheitshalber ein Absetzen empfohlen bei Kinderwunsch und Schwangerschaft.
Systemisches Isotretinoin		<p>Teratogenes Potential nach Anwendung im 1. Trimenon, nach Absetzen noch 4 Wochen sicher weiterverhüten. Bei Therapie im 2./3. Trimenon sonographische Überwachung und Entbindung in einer Klinik mit Neonatologie (167) (168).</p>	<p>10-fache Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen (Ohr, ZNS, Herz, Skelett) (169).</p>

Tetrazycline	Nur begrenzte Erfahrung in der Schwangerschaft. Keine Hinweise auf das Auftreten spezifischer Fehlbildungen. In der letzten Hälfte der Schwangerschaft treten dauerhafte Zahnschäden und eine verzögerte Knochenbildung auf (170).		Systemische Tetrazycline dürfen nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (170).
Spiro-nolacton		Laut Fachinformation kontraindiziert (171). Kein Hinweis auf spezifische Fehlbildungen im 1. Trimenon. 2.-3. Trimenon keine Hinweise auf fetale Nebenwirkungen; zwei Schwangerschaften mit Oligohydramnion bei vorbelasteten Müttern (172).	Nach Exposition im 1. Trimenon weiterführende Ultraschalluntersuchungen; langfristig Fruchtwasser und fetales Wachstum sonographisch kontrollieren; bei Entbindung Elektrolytkontrolle beim Neugeborenen empfohlen. Bei Ödemen kann HCT eine Alternative darstellen (172).
Finasterid/ Dutasterid		Finasterid/ Dutasterid sind kontraindiziert in der Schwangerschaft und können zu Missbildung der äußeren Geschlechtsorgane männlicher Feten führen.	Weibliche Feten sind zumeist nicht betroffen. Ein Absetzen ist dennoch notwendig.
Flutamid/ Bicalutamid		Sowohl Flutamid als auch Bicalutamid sind in der Schwangerschaft kontraindiziert (173) (174).	Neuer Studien zeigen keinen Einfluss auf die frühe sexuelle Differenzierung (175). Eine Beendigung der Therapie ist dennoch indiziert.
Clomifen		Ausschluss einer Schwangerschaft vor Einsatz. Die Anwendung von Clomifen ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.	Kongenitale Abnormalitäten möglich; aktuelle Daten zeigen keinen Unterschied in fetaler Abnormalität verglichen mit natürlicher Empfängnis (155) (167).
Letrozol		Ausschluss einer Schwangerschaft vor Einsatz. Die Anwendung von Letrozol ist	Es besteht der Verdacht, dass die Anwendung von Letrozol während der Schwangerschaft

		in der Schwangerschaft kontraindiziert.	angeborene Fehlbildungen auslösen könnte. Aktuelle Daten zeigen keinen Unterschied in fetaler Abnormalität verglichen mit natürlicher Empfängnis (155) (167).
--	--	---	---

Kapitel 4 Literaturverzeichnis

1. What Is Shared Decision Making? (and What It Is Not). Kunneman, Marleen, et al. 12, Dezember 2016, Acad Emerg Med, Bd. 23, S. 1320-1324. doi: 10.1111/acem.13065. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27770514.
2. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Stacey, Dawn, et al. 1, 29. Januar 2024, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 1, S. CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub6. PMID: 38284415; PMCID: PMC10823577 (available on 2025-01-29).
3. Bundesministerium der Justiz. Gesetzliche Krankenversicherung – § 35c Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln. § 35c Abs. 1 Satz 1 SGB V. S. § 35c Abs. 1 Satz 1 SGB V.
4. Off-Label-Use: Zwischen Freiheit und Pflicht. Rojahn, Julia und Stute, Andrea. 1, 07. Februar 2012, Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung, Bd. 2, S. 10-15 doi: 10.1055/s-0032-1302469. .
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebietensfähig (sog. Off-Label-Use). Gemeinsamer Bundesausschuss. [Online] 03. März 2022. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-720/AM-RL-VI-Off-label-2022-03-03.pdf>.
6. Pharmakotherapieberatung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein. Off-Label-Use-Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung. Kassenärztliche Vereinigung. [Online] 07. Juli 2022. https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/newsletter/VIN/VIN_07_2022.pdf.
7. KVBB Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. Off-Label-Use Antrag. KVBB Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. [Online] 2016. https://www.kvbb.de/fileadmin/user_upload/downloads/Verordnung/Arzneimittel/zielvereinbarung/off-label-use_antrag.pdf.
8. O'Neil, Maryadele J, et al. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14. Auflage. New Jersey : Merck & Co., Inc.: Whitehouse Station, 2006. S. 1025, ISBN 978-0-911910-00-1.
9. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. Holman, Rury R, et al. 15, 09. Oktober 2008, N Engl J Med, Bd. 359, S. 1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090.
10. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 9, 01. September 2018, Hum Reprod, Bd. 33, S. 1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. PMID: 30052961; PMCID: PMC6112576.
11. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. 10, 18. September 2018, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 108, S. 2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463. PMID: 37580314; PMCID: PMC10505534.

12. Mousa, Aya, Tay, Chau Thien und Teede, Helena. Technical Report for the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. MONASH University. [Online] 05. Juli 2023. <https://doi.org/10.26180/23625288.v1>.
13. The target of metformin in type 2 diabetes. Ferrannini, Ele. 16. Oktober 2014, N Engl J Med, S. 1547-8. doi: 10.1056/NEJMcibr1409796. PMID: 25317875.
14. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Madiraju, Anila K, et al. 7506, 26. Juni 2014, Nature, Bd. 510, S. 542-6. doi: 10.1038/nature13270. Epub 2014 May 21. PMID: 24847880; PMCID: PMC4074244.
15. Mehnert, Hellmut, et al. Diabetologie in Klinik und Praxis. 5. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003. S. doi: 10.1055/b-002-54092. Print ISBN 9783135128054; Online ISBN 9783131868855.
16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), & et al. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes - Langfassung. Nationale VersorgungsLeitlinien. [Online] 2023. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/langfassung/diabetes-vers3-0.pdf&ved=2ahUKEwiuyJ3al5iKAXv1_AIHHbuDOD0QFnoECAwQAQ&usg=AOvVaw0oFJPno8tvNYyUGAykHSbg.
17. Diabetes bei Leberinsuffizienz: Zielgerichtete Auswahl und Dosierung der Antidiabetika. Schweikert-Wehner, Peter M. 41, Berlin : Ärzte Verlag, 2018, Dtsch Arztebl, Bd. 115, S. 18, doi: 10.3238/PersDia.2018.10.12.04.
18. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Libby, Gillian, et al. 9, September 2009, Diabetes Care, Bd. 32, S. 1620-5. doi: 10.2337/dc08-2175. Epub 2009 Jun 29. PMID: 19564453; PMCID: PMC2732153.
19. Lindloff, Kirsten. Metformin senkt möglicherweise das Krebsrisiko. Deutsches Diabetes-Zentrum. [Online] 14. September 2009. <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/news/index.html?TextID=3690>.
20. Relationship between metformin therapy and risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. Yang, Wen-Tao, et al. 11, November 2020, Int J Colorectal Dis, Bd. 35, S. 2117-2131. doi: 10.1007/s00384-020-03704-w. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32720184.
21. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Zhang, Zhi-Jiang, et al. 10, Oktober 2011, Diabetes Care, Bd. 34, S. 2323-8. doi: 10.2337/dc11-0512. PMID: 21949223; PMCID: PMC3177711.
22. Metformin and Cervical Cancer Risk in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Population-Based Study in Korea. Kim, Hyun Min, Kang, Min Jin und Song , Sun Ok. 6, Dezember 2022, Endocrinol Metab (Seoul), Bd. 37, S. 929-937. doi: 10.3803/EnM.2022.1613. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36604960; PMCID: PMC9816509.

23. Use of Antihyperglycemic Drugs and Risk of Cancer in Patients with Diabetes. Søndergaard, Christian Sümeghy, et al. 1, Januar 2023, *Curr Oncol Rep*, Bd. 25, S. 29-40. doi: 10.1007/s11912-022-01344-7. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36445570.
24. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. Top, Wiebe M C, Kooy, Adriaan und Stehouwer, Coen D A. 3, 04. März 2022, *Pharmaceuticals (Basel)*, Bd. 15, S. 312. doi: 10.3390/ph15030312. PMID: 35337110; PMCID: PMC8951049.
25. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Abdalla, Mohammed Altigani, et al. 07. Oktober 2022, *Ther Adv Endocrinol Metab*, Bd. 13, S. 20420188221127142. doi: 10.1177/20420188221127142. eCollection 2022. PMID: 36225721; PMCID: PMC9548689.
26. The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Guan, Yuanyuan, et al. 16. September 2020, *Int J Endocrinol*, Bd. 2020, S. 5150684. doi: 10.1155/2020/5150684. eCollection 2020. PMID: 33014044; PMCID: PMC7519180.
27. A Review on the Assessment of the Efficacy of Common Treatments in Polycystic Ovarian Syndrome on Prevention of Diabetes Mellitus. Dashti, Sareh, et al. 2, Juni 2017, *J Family Reprod Health*, Bd. 11, S. 56-66. PMID: 29282412; PMCID: PMC5742665.
28. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Patel, Dhara, et al. 9, 28. September 2023, *Cureus*, Bd. 15, S. e46108. doi: 10.7759/cureus.46108. eCollection 2023 Sep. PMID: 37900422; PMCID: PMC10611985.
29. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. Kim, Chan Hee, Chon, Seung Joo und Lee, Seon Heui. 1, 08. Mai 2020, *Sci Rep*, Bd. 10, S. 7802. doi: 10.1038/s41598-020-64776-w. PMID: 32385376; PMCID: PMC7210926.
30. Effect of Lifestyle Intervention on Cardiometabolic Risk Factors in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Khatlani, Khaula, Njike, Valentine und Costales, Victoria C. 10, Dezember 2019, *Metab Syndr Relat Disord*, Bd. 17, S. 473-485. doi: 10.1089/met.2019.0049. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31513475.
31. Effects of different insulin sensitisers in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Melin, Johanna M, et al. 2, Februar 2024, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 100, S. 149-163. doi: 10.1111/cen.14983. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37933831.
32. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. Fraison, Eloise, et al. 8, 13. August 2020, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 8, S. CD005552. doi: 10.1002/14651858.CD005552.pub3. PMID: 32794179; PMCID: PMC7437400.
33. Thiazolidinediones. Yki-Järvinen, Hannele. 11, 09. September 2004, *N Engl J Med*, Bd. 351, S. 1106-18. doi: 10.1056/NEJMra041001. PMID: 15356308.

34. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Dormandy, John A, et al. 9493, 08. Oktober 2005, *Lancet*, Bd. 366, S. 1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PMID: 16214598.
35. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Kernan, Walter N, et al. 14, 07. April 2016, *N Engl J Med*, Bd. 374, S. 1321-31. doi: 10.1056/NEJMoa1506930. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26886418; PMCID: PMC4887756.
36. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. Spence, J David, et al. 5, 01. Mai 2019, *JAMA Neurol*, Bd. 76, S. 526-535. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0079. PMID: 30734043; PMCID: PMC6515584.
37. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Cusi, Kenneth, et al. 5, 06. September 2016, *Ann Intern Med*, Bd. 165, S. 305-15. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322798.
38. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. Della Pepa, Giuseppe, et al. August 2021, *Diabetes Res Clin Pract*, Bd. 178, S. 108984. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108984. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34311022.
39. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. Viscoli, Catherine M, et al. 3, 01. März 2017, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 102, S. 914-922. doi: 10.1210/jc.2016-3237. PMID: 27935736; PMCID: PMC5460686.
40. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. DeFronzo, Ralph A, et al. 2, März 2019, *Diab Vasc Dis Res*, Bd. 16, S. 133-143. doi: 10.1177/1479164118825376. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30706731.
41. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. Brettenthaler, Nora, et al. August 2004, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 89, S. 3835-40. doi: 10.1210/jc.2003-031737. PMID: 15292314.
42. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. Ortega-González, C, et al. 3, März 2005, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 90, S. 1360-5. doi: 10.1210/jc.2004-1965. Epub 2004 Dec 14. PMID: 15598674.
43. Insulin Sensitizers for Improving the Endocrine and Metabolic Profile in Overweight Women With PCOS. Xing, Chuan, Li, Chunzhu und He, Bing. 9, 01. September 2020, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 105, S. 2950-2963. doi: 10.1210/clinem/dgaa337. PMID: 32490533; PMCID: PMC7365687.
44. Impact of pharmacological interventions on anthropometric indices in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Abdalla, Mohammed A, et al. 6, Juni 2022, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 96, S. 758-780. doi: 10.1111/cen.14663. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34918367.
45. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Davies,

Melanie J, et al. 12, Dezember 2022a, *Diabetologia*, Bd. 65, S. 1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.

46. Incretin hormones and type 2 diabetes. Nauck, Michael A und Müller, Timo D. 10, Oktober 2023, *Diabetologia*, Bd. 66, S. 1780-1795. doi: 10.1007/s00125-023-05956-x. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37430117; PMCID: PMC10474001.

47. What is the pipeline for future medications for obesity? Melson, Eka, et al. 01. Februar 2024, *Int J Obes (Lond)*, S. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y. Online ahead of print. PMID: 38302593.

48. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. Wilding, John P H, et al. 11, 18. März 2021, *N Engl J Med*, Bd. 384, S. 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

49. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Davies, Melanie, et al. 10278, 13. März 2021, *Lancet*, Bd. 397, S. 971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.

50. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. Jastreboff, Ania M, et al. 3, 21. Juli 2022, *N Engl J Med*, Bd. 387, S. 205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.

51. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. Jastreboff, Ania M, et al. 6, 10. August 2023, *N Engl J Med*, Bd. 389, S. 514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37366315.

52. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Wilding, John P H, et al. 8, August 2022, *Diabetes Obes Metab*, Bd. 24, S. 1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725. Epub 2022 May 19. PMID: 35441470; PMCID: PMC9542252.

53. Do GLP-1 Analogs Have a Place in the Treatment of PCOS? New Insights and Promising Therapies. Szczesnowicz, Aleksandra, et al. 18, 12. September 2023, *J Clin Med*, Bd. 12, S. 5915. doi: 10.3390/jcm12185915. PMID: 37762856; PMCID: PMC10532286.

54. Incretin Hormone Secretion in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Roles of Obesity, Insulin Sensitivity and Treatment with Metformin and GLP-1s. Etrusco, Andrea , et al. 3, März 2024, *Biomedicines*, Bd. 12, S. 653. doi: 10.3390/biomedicines12030653.

55. The effectiveness and safety of liraglutide in treating overweight/obese patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Ge, J J, et al. 2, Februar 2022, *J Endocrinol Invest*, Bd. 45, S. 261-273. doi: 10.1007/s40618-021-01666-6. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34455568.

56. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. Niafar, Mitra, et al. 3, März 2016, *Arch Gynecol Obstet*, Bd. 293, S. 509-15. doi: 10.1007/s00404-015-3976-7. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26660657.

57. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Nylander, Malin, et al. 1, Juli 2017, *Reprod Biomed Online*, Bd. 35, S. 121-127. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.023. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28479118.

58. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. Salamun, Vesna, et al. 1, Juli 2018, *Eur J Endocrinol*, Bd. 179, S. 1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29703793.
59. Effect of metformin and exenatide on pregnancy rate and pregnancy outcomes in overweight or obese infertility PCOS women: long-term follow-up of an RCT. Li, Renyuan, et al. 5, November 2022, *Arch Gynecol Obstet*, Bd. 306, S. 1711-1721. doi: 10.1007/s00404-022-06700-3. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35829765.
60. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. Liu, Xin, et al. 6, Dezember 2017, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 87, S. 767-774. doi: 10.1111/cen.13454. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28834553.
61. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Xing, Chuan, et al. 17. August 2022, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 13, S. 945609. doi: 10.3389/fendo.2022.945609. eCollection 2022. PMID: 36060969; PMCID: PMC9428699.
62. Incretins as a Potential Treatment Option for Gestational Diabetes Mellitus. Pilszyk, Aleksandra, et al. 17, 03. September 2022, *Int J Mol Sci*, Bd. 23, S. 10101. doi: 10.3390/ijms231710101. PMID: 36077491; PMCID: PMC9456218.
63. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. Cesta, Carolyn E, et al. 2, 01. Februar 2024, *JAMA Intern Med*, Bd. 184, S. 144-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663. PMID: 38079178; PMCID: PMC10714281.
64. Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study. Berni, Thomas R, Morgan, Christopher L und Rees, D Aled. 9, September 2021, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bd. 106, S. e3369–e3380, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab392>.
65. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management Of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview. Mosley 2nd, Juan F, et al. 7, Juli 2015, *P T*, Bd. 40, S. 451-62. PMID: 26185406.
66. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Davies, Melanie J, et al. 11, 2022b, *Diabetes Care*, Bd. 45, S. 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
67. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. Sano, Ryuhei, Shinozaki, Yuichi und Ohta, Takeshi. 4, Juli 2020, *J Diabetes Investig*, Bd. 11, S. 770-782. doi: 10.1111/jdi.13255. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32196987; PMCID: PMC7378437.
68. The Impact of Obesity on the Incidence of Type 2 Diabetes Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. Kakoly, Nadira S, et al. 4, April 2019, *Diabetes Care*, Bd. 42, S. 560-567. doi: 10.2337/dc18-1738. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30705063.
69. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Mearns, Elizabeth S, et al. 4, 28. April 2015,

PLoS One, Bd. 10, S. e0125879. doi: 10.1371/journal.pone.0125879. eCollection 2015. PMID: 25919293; PMCID: PMC4412636.

70. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes. Ramírez-Rodríguez, Alejandra M, González-Ortiz, Manuel und Martínez-Abundis, Esperanza. 8, August 2020, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, Bd. 128, S. 506-511. doi: 10.1055/a-0664-7583. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30149417.

71. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. Bays, Harold E, et al. 4, April 2014, *Obesity (Silver Spring)*, Bd. 22, S. 1042-9. doi: 10.1002/oby.20663. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24227660; PMCID: PMC4285787.

72. Exploring glycosuria as a mechanism for weight and fat mass reduction. A pilot study with remogliflozin etabonate and sergliflozin etabonate in healthy obese subjects. Napolitano, Antonella, et al. 1, 11. Dezember 2013, *J Clin Transl Endocrinol*, Bd. 1, S. e3-e8. doi: 10.1016/j.jcte.2013.12.001. eCollection 2014 Mar. PMID: 29235586; PMCID: PMC5685025.

73. The effects of licogliflozin, a dual SGLT1/2 inhibitor, on body weight in obese patients with or without diabetes. He, Yan-Ling, et al. 6, Juni 2019, *Diabetes Obes Metab*, Bd. 21, S. 1311-1321. doi: 10.1111/dom.13654. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30724002.

74. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Moran, Lisa J, et al. 6, Dezember 2009, *Fertil Steril*, Bd. 92, S. 1966-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.018. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19062007.

75. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. Pereira, Marie J und Eriksson, Jan W. 30. Januar 2019, *Drugs*, Bd. 79, S. 219–230 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>.

76. Impact of SGLT-2 Inhibition on Cardiometabolic Abnormalities in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. Pruetz, Jacob E, et al. 5, 04. März 2021, *Int J Mol Sci*, Bd. 22, S. 2576. doi: 10.3390/ijms22052576. PMID: 33806551; PMCID: PMC7962009.

77. A Meta-Analysis of the Effect of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. Sinha, Binayak und Ghosal, Samit. 21. Februar 2022, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 13, S. 830401. doi: 10.3389/fendo.2022.830401. eCollection 2022. PMID: 35265039; PMCID: PMC890037.

78. Efficacy of canagliflozin versus metformin in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, open-label, noninferiority trial. Cai, Meili, et al. 2, Februar 2022, *Diabetes Obes Metab*, Bd. 24, S. 312-320. doi: 10.1111/dom.14583. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34726324.

79. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. Javed, Zeeshan, et al. 6, Juni 2019, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 90, S. 805-813. doi: 10.1111/cen.13968. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30866088.

80. Licogliflozin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. Tan, Susanne, et al. 11, November 2021, *Diabetes Obes Metab*, Bd. 23, S. 2595-2599. doi: 10.1111/dom.14495. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34263971.

81. Exenatide, Dapagliflozin, or Phentermine/Topiramate Differentially Affect Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. Elkind-Hirsch, Karen E, et al. 10, 27. September 2021, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 106, S. 3019-3033. doi: 10.1210/clinem/dgab408. PMID: 34097062.
82. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. Douros, Antonios, et al. 6, 15. September 2020, *Ann Intern Med*, Bd. 173, S. 417-425. doi: 10.7326/M20-0289. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32716707.
83. Teede, Helena, et al. International Evidencebased Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. MONASH University. [Online] Februar 2023. <https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline>.
84. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. 6, Juni 2018, Erratum in: *Obstet Gynecol*, Bd. 131, S. e157-e171. PMID: 29794677. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2020 Sep;136(3): 638. PMID: 32826589.
85. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. Hoeger, Kathleen M, Dokra, Anuja und Piltonen, Terhi. 3, 08. März 2021, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 106, S. e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839. PMID: 33211867.
86. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Zimmerman, Y, et al. 1, Januar-Februar 2014, *Hum Reprod Update*, Bd. 20, S. 76-105. doi: 10.1093/humupd/dmt038. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24082040; PMCID: PMC3845679.
87. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Kuhl, H. Suppl 1, August 2005, *Climacteric*, Bd. 8, S. 3-63. doi: 10.1080/13697130500148875. PMID: 16112947.
88. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Sitruk-Ware, Regine und Nath, Anita. 1, Februar 2013, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, Bd. 27, S. 13-24. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.004. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23384742.
89. Different kinds of oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Forslund, Maria, et al. 1, 20. Juli 2023, *Eur J Endocrinol*, Bd. 189, S. S1-S16. doi: 10.1093/ejendo/lvad082. PMID: 37440702.
90. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Bastianelli, Carlo, et al. 3, März 2017, *Expert Rev Clin Pharmacol*, Bd. 10, S. 315-326. doi: 10.1080/17512433.2017.1271708. Epub 2017 Jan 11. PMID: 27977304.
91. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. Mueck, Alfred O und Sitruk-Ware, Regine. 6, Mai 2011, *Steroids*, Bd. 76, S. 531-9. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.002. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21335021.
92. Levonorgestrel. Clinical pharmacokinetics. Fotherby, K. 3, März 1995, *Clin Pharmacokinet*, Bd. 28, S. 203-15. doi: 10.2165/00003088-199528030-00003. PMID: 7758251.

93. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Arowojolu, Ayodele O, et al. 7, 11. Juli 2012, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 2012, S. CD004425. doi: 10.1002/14651858.CD004425.pub6. PMID: 22786490; PMCID: PMC11437354.
94. A comparison of the effects of oral contraceptives on the clinical and biochemical manifestations of polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. Amiri, Mina, et al. 1, 01. Januar 2020, *Hum Reprod*, Bd. 35, S. 175-186. doi: 10.1093/humrep/dez255. PMID: 31916574.
95. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. Godsland, I F, et al. 20, 15. November 1990, *N Engl J Med*, Bd. 323, S. 1375-81. doi: 10.1056/NEJM199011153232003. PMID: 2146499.
96. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. Godsland, I F, et al. 1, Januar 1992, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 74, S. 64-70. doi: 10.1210/jcem.74.1.1530790. PMID: 1530790.
97. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. Rabe, T, et al. 4, August 2000, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 14, S. 223-30. doi: 10.3109/09513590009167685. PMID: 11075290.
98. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Amiri, Mina, et al. 1, Februar 2018, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, Bd. 23, S. 64-77. doi: 10.1080/13625187.2018.1435779. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29457756.
99. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Luque-Ramírez, Manuel, et al. 2, 01. März 2018, *Hum Reprod Update*, Bd. 24, S. 225-241. doi: 10.1093/humupd/dmx039. PMID: 29293982.
100. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: a systematic review of randomized trials and observational studies. Mendoza, Nicolas, Simoncini, Tommaso und Genazzani, Alessandro D. 12, 2014, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 30, S. 850-60. doi: 10.3109/09513590.2014.943725. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25254621.
101. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. Teede, Helena, et al. 4, Oktober 2019, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 91, S. 479-489. doi: 10.1111/cen.14013. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31087796.
102. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020). Franik, Sebastian, et al. 2, Februar 2021, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, Bd. 81, S. 152-182. doi: 10.1055/a-1259-1609. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33623171; PMCID: PMC7895491.
103. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. Bitzer, J, Römer, T und Lopes da Silva Filho, A. 3, Juni 2017, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, Bd. 22, S. 172-182. doi: 10.1080/13625187.2017.1317339. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447864.
104. The comparative effectiveness of 55 interventions in obese patients with polycystic ovary syndrome: A network meta-analysis of 101 randomized trials. Abdel-Maboud, Mohamed, et al. 7, 19.

Juli 2021, PLoS One, Bd. 16, S. e0254412. doi: 10.1371/journal.pone.0254412. eCollection 2021. PMID: 34280195; PMCID: PMC8289030.

105. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief: Cyproteronacetat 2 mg/Ethinylestradiol 35 µg: Verschärfung der Warnhinweise, neue Kontraindikationen sowie aktualisierte Indikation. BfArM. [Online] 12. Juni 2013. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html.

106. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. Carmina, Enrico, et al. 3, 06. Februar 2022, J Endocr Soc, Bd. 6, S. bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003. eCollection 2022 Mar 1. PMID: 35155970; PMCID: PMC8826298.

107. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. de Bastos, Marcos, et al. 3, 03. März 2014, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 2014, S. CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2. PMID: 24590565; PMCID: PMC10637279.

108. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. Morimont, Laure, et al. 09. Dezember 2021, Front Endocrinol (Lausanne), Bd. 12, S. 769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187. eCollection 2021. PMID: 34956081; PMCID: PMC8697849.

109. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief: Anwendungsbeschränkungen von Cyproteronacetat aufgrund des Risikos für Meningeome. BfArM. [Online] 16. April 2020. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html.

110. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. Morin-Papunen, L C, et al. 9, September 2000, J Clin Endocrinol Metab, Bd. 85, S. 3161-8. doi: 10.1210/jcem.85.9.6792. PMID: 10999803.

111. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. Mastorakos, George , et al. 2, Februar 2006, Fertil Steril, Bd. 85, S. 420-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1306. PMID: 16595221.

112. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. Fruzzetti, Franca, et al. 5, Oktober 2010, Fertil Steril, Bd. 94, S. 1793-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.016. PMID: 19931080.

113. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. Li, Jing, Ren, Jing und Sun, Wenxia. März 2017, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, Bd. 210, S. 13-21. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.013. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27923166.

114. Effect of chlormadinone acetate versus drospirenone-containing oral contraceptives on the endocrinal features of women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis

of randomized clinical trials. Menshaw, Amr, et al. 9, November 2019, *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, Bd. 48, S. 763-770. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.03.025. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30940512.

115. Skin improvement with two different oestroprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. Colonna, L, et al. 11, November 2012, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Bd. 26, S. 1364-71. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04292.x. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22011217.

116. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. De Leo, Vincenzo, et al. 3, September 2010, *Contraception*, Bd. 82, S. 276-80. doi: 10.1016/j.contraception.2010.04.002. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20705157.

117. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. Yildizhan, Recep, et al. 5, Mai 2015, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 31, S. 396-400. doi: 10.3109/09513590.2015.1006187. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25739031.

118. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone). Podfigurna, A, et al. 4, April 2020, *J Endocrinol Invest*, Bd. 43, S. 483-492. doi: 10.1007/s40618-019-01133-3. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31654312; PMCID: PMC7067819.

119. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. Palombo-Kinne, Ernesta, et al. 4, April 2009, *Contraception*, Bd. 79, S. 282-9. doi: 10.1016/j.contraception.2008.10.010. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19272497.

120. Evaluation of different antiandrogenic progestins on clinical and biochemical variables in polycystic ovary syndrome. Morgante, Giuseppe, et al. 3, Juni 2020, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, Bd. 25, S. 176-181. doi: 10.1080/13625187.2020.1736546. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191532.

121. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. Di Carlo, Costantino, et al. 12, Dezember 2013, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 29, S. 1048-50. doi: 10.3109/09513590.2013.831834. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24020909.

122. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. De Leo, Vincenzo, et al. 3, September 2013, *Contraception*, Bd. 88, S. 364-8. doi: 10.1016/j.contraception.2012.09.003. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23769016.

123. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Mansour, Diana, et al. 6, Dezember 2011, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, Bd. 16, S. 430-43. doi: 10.3109/13625187.2011.614029. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21995590; PMCID: PMC3233274.

124. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. Chen, Melissa J, et al. Dezember 2022, *Contraception*, Bd. 116, S. 44-50. doi: 10.1016/j.contraception.2022.10.004. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36257374.

125. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva. BfArM. [Online] 14. März 2022. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Kombinierte-hormonale-Kontrazeptiva/KOK.html>.
126. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Gariani, Karim, et al. Januar 2020, *Thromb Res*, Bd. 185, S. 102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.019. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31790999.
127. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote Hand Brief zu kombinierte hormonale Kontrazeptiva - Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol: Leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). [Online] 23. Februar 2024. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-chlormadinon-estradiol.pdf?__blob=publicationFile.
128. Nguyen, Pierre, et al. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. *epi-phare.fr*. [Online] April 2021a. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf.
129. —. Utilisation prolongée de l'acétate de nomegestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. *www.epi-phare.fr*. [Online] April 2021b. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_avril-2021.pdf.
130. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Chlormadinon und Nomegestrol: Maßnahmen zur Minimierung des Meningeomrisikos. BfArM. [Online] 09. November 2022. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-chlormadinon-nomegestrol.html;jsessionid=9962BC2911B77F3CE376E5ED8BA5C7DA.intranet231?nn=471274>.
131. Metformin and Combined Oral Contraceptive Pills in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Melin, Johanna, et al. 09. August 2023, *J Clin Endocrinol Metab*, S. e817-e836. doi: 10.1210/clinem/dgad465. PMID: 37554096; PMCID: PMC10795934.
132. Effectiveness of Low-dose Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol/Desogestrel with and without Metformin on Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-blind, Triple-dummy Study. Fonseka, Sanjeevani, et al. 7. Juli 2020, *J Clin Aesthet Dermatol*, Bd. 13, S. 18-23. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32983332.
133. A randomized, controlled trial comparing the metformin, oral contraceptive pills and their combination in patients with polycystic ovarian syndrome. Kumar, Yogesh, et al. 3. Mai-Juni 2018, *J Family Med Prim Care*, Bd. 7, S. 551-556. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_83_17. PMID: 30112307; PMCID: PMC6069641.

134. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. Feng, Wei, et al. 2, 2016, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 32, S. 147-50. doi: 10.3109/09513590.2015.1101441. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26507097.
135. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. Stegeman, Bernardine H, et al. 12. September 2013, *The BMJ*, S. 347. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5298>.
136. Cyproterone acetate and meningioma: a nationwide-wide population based study. Champeaux-Depond, Charles, et al. 04. Januar 2021, *Journal of Neuro-Oncology*, Bd. 151, S. 331–338. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03672-9>.
137. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Brown, Julie, et al. 2, 15. April 2009, *Cochrane Database Syst Rev*, S. CD000194. doi: 10.1002/14651858.CD000194.pub2. PMID: 19370553.
138. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). van Zuuren, Esther J, et al. 4, 28. April 2015, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 2015, S. CD010334. doi: 10.1002/14651858.CD010334.pub2. PMID: 25918921; PMCID: PMC6481758.
139. Interventions for Female Pattern Hair Loss. van Zuuren, Esther J und Fedorowicz, Zbys. 3, 01. März 2017, *JAMA Dermatol*, Bd. 153, S. 329-330. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5790. PMID: 28114675.
140. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. Armanini, Decio, et al. 8, 08. April 2022, *Int J Mol Sci*, Bd. 23, S. 4110. doi: 10.3390/ijms23084110. PMCID: PMC9030414; PMID: 35456928.
141. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. Gambineri, Alessandra, et al. 2, Februar 2004, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 60, S. 241-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01973.x. PMID: 14725687.
142. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. Gambineri, Alessandra, et al. 10, Oktober 2006, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 91, S. 3970-80. doi: 10.1210/jc.2005-2250. Epub 2006 Jul 25. PMID: 16868063.
143. The use of flutamide in the management of hirsutism. Marugo, M, et al. 3, März 1994, *J Endocrinol Invest*, Bd. 17, S. 195-9. doi: 10.1007/BF03347717. PMID: 8051342.
144. Flutamide-induced hepatotoxicity: ethical and scientific issues. Giorgetti, R, et al. 1 Suppl, März 2017, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Bd. 21, S. 69-77. PMID: 28379593.
145. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. Armanini, Decio, et al. 13, 2016, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, Bd. 17, S. 1713–1715. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1215430>.
146. Grandhi, Radhika und Alikhan, Ali. Spironolactone for the Treatment of Acne: A 4-Year Retrospective Study. *Dermatology*. 2017, Bd. 233, 2-3, S. 141-144. doi: 10.1159/000471799. Epub 2017 May 5. PMID: 28472793.

147. Patiyasikunt, Mattana, et al. Efficacy and tolerability of low-dose spironolactone and topical benzoyl peroxide in adult female acne: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatol*. Dezember 2020, Bd. 47, 12, S. 1411-1416. doi: 10.1111/1346-8138.15559. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857471.
148. S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne. Nast, Alexander, et al. Suppl 2, Juli 2010, *J Dtsch Dermatol Ges*, Bd. 8, S. s1-59. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07466.x. PMID: 20579226. (Erratum and Adendum: 2010;8(Suppl 2):e1-e4).
149. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2, Februar 2019, *Obstet Gynecol*, Bd. 133, S. e128-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000003072. PMID: 30681544.
150. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. Archer, Johanna S M und Archer, David F. 6, Juni 2002, *J Am Acad Dermatol*, Bd. 46, S. 917-23. doi: 10.1067/mjd.2002.120448. PMID: 12063491.
151. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. Ganceviciene, Ruta und Zouboulis, Christos C. Suppl 1, März 2010, *J Dtsch Dermatol Ges*, Bd. 8, S. S47-59. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07238.x. PMID: 20482692.
152. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. Dessinioti, C, et al. 10, Oktober 2020, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Bd. 34, S. 2229-2240. doi: 10.1111/jdv.16430. Epub 2020 May 14. PMID: 32277497.
153. Saadati, Saeede, et al. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Opportunities, benefits, and clinical challenges. *Diabetes Obes Metab*. Juni 2025, Bd. Suppl 3, Suppl 3, S. 31-47. doi: 10.1111/dom.16422. Epub 2025 May 6. PMID: 40329601; PMCID: PMC12094230.
154. Zouboulis, Christos C und Rabe, Thomas. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. März 2010, Bd. 8, 1, S. S60-74. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07171.x. PMID: 20482693.
155. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. Archer, Johanna S M und Archer, David F. 6, Juni 2002, *J Am Acad Dermatol*, Bd. 46, S. 917-23. doi: 10.1067/mjd.2002.120448. PMID: 12063491.
156. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. Blume-Peytavi, Ulrike, et al. 6, Dezember 2011, *J Am Acad Dermatol*, Bd. 65, S. 1126-1134.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.724. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21700360.
157. Ästhetische Endokrinologie. Rabe, Thomas, Jappe, U und Zouboulis, Christos C. Januar 2003, *Reproduktionsmedizin*, Bd. 19, S. 267-76.
158. Not all acne is acne vulgaris. Gollnick, Harald P und Zouboulis, Christos C. 17, 25. April 2014, *Dtsch Arztebl Int*, Bd. 111, S. 301-12. doi: 10.3238/arztebl.2014.0301. PMID: 24828100; PMCID: PMC4098044.

159. The Use of Medication in Pregnancy. Dathe, Katarina und Schaefer, Christof. 46, 15. November 2019, Dtsch Arztebl Int, Bd. 116, S. 783-790. doi: 10.3238/arztebl.2019.0783. PMID: 31920194; PMCID: PMC6935972.
160. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Kombinierte Orale Kontrazeptiva. embryotox.de. [Online] 20. November 2023a. <https://www.embryotox.de//arzneimittel/details/ansicht/medikament/kontrazeptiva-orale>.
161. How actual is the treatment with antiandrogen alone in patients with polycystic ovary syndrome? Diamanti-Kandarakis, E. 9, Oktober 1998, J Endocrinol Invest, Bd. 21, S. 623-9. doi: 10.1007/BF03350788. PMID: 9856417.
162. teva. Cyproteronacetat-GRY 50 mg Tabletten. Arzneimittelunternehmen Teva Deutschland. [Online] Juli 2024. https://www.teva.de/assets/products/de/pkg_insert/Cyproteronacetat-GRY%2050%20mg%20Tabletten%20-%203.pdf?pzn=1520612.
163. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Gestagene. embryotox.de. [Online] 20. November 2023b. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/gestagene>.
164. 1A Pharma GmbH. Fachinformation Metformin 1A Pharma 500 mg. 1apharma. [Online] Januar 2023a. <https://www.1apharma.de/produkte/metformin-1-a-pharma/metformin-500-1-a-pharma/>.
165. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Metformin. embryotox. [Online] 2024. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/metformin>.
166. Lights and shadows on the use of metformin in pregnancy: from the preconception phase to breastfeeding and beyond. Tosti, Giulia, et al. 20. Juni 2023, Front Endocrinol (Lausanne), Bd. 14, S. 1176623. doi: 10.3389/fendo.2023.1176623. eCollection 2023. PMID: 37409227; PMCID: PMC10319127.
167. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. Muller, Dion R P, et al. 10. Oktober 2023, Front Endocrinol (Lausanne), Bd. 14, S. 1215356. doi: 10.3389/fendo.2023.1215356. eCollection 2023. PMID: 37881498; PMCID: PMC10597691.
168. Preconception SGLT2 or DPP4 inhibitor use and adverse pregnancy outcomes. Ray, Joel G, et al. November 2023, Diabetes Res Clin Pract, Bd. 205, S. 110946. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110946. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37813164.
169. 1A Pharma GmbH. Fachinformation Olistat - 1A Pharma 120mg. 1apharma. [Online] 2023b. <https://www.1apharma.de/produkte/orlistat-1-a-pharma/orlistat-1-a-pharma-120-mg-hartkapseln/>.
170. European Commission. alli, INN-Olistat Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Europäischen Kommission. [Online] 2007. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120413120653/anx_120653_de.pdf.
171. Mother to baby: Medications & more during pregnancy & breastfeeding. Topical Tretinoin. MotherToBaby. [Online] 2023. <https://mothertobaby.org/fact-sheets/tretinoin-retin-a-pregnancy/>.

172. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Tretionin. embryotox. [Online] 2023c. <https://www.embryotox.de//arzneimittel/details/ansicht/medikament/tretinoin>.
173. Schaefer, Christof, Peters, Paul W.J. und Miller, Richard K. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. New York : Elsevier/Academic Press, 2014. S. Hardback ISBN: 9780124080782, eBook ISBN: 9780124079014. Bd. 3.
174. ratiopharm GmbH. Fachinformation Minocyclin-ratiopharm® 100 mg. ratiopharm. [Online] 2023. <https://www.ratiopharm.de/produkte/details/minocyclin-ratiopharm-100-mg-hartkapseln-pzn-3946350.html>.
175. Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation Aldactone® 25 mg. [Online] 2022. https://www.esteve.com/GetFichero.do?idi=8&zon=1&con=7934&fichero=Ar_8_1_7934_MPP_4.pdf.
176. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Spironolacton. embryotox. [Online] 2023d. <https://www.embryotox.de//arzneimittel/details/ansicht/medikament/spironolacton>.
177. ALIUD Pharma GmbH. Fachinformation Flutamid AL 250 mg. fachinformation.srz.de. [Online] 2022. <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/flutamidal250.pdf>.
178. 1A Pharma GmbH. Fachinformation Bicalutamid 1A Pharma® 50 mg. 1apharma. [Online] 2022. <https://www.1apharma.de/produkte/bicalutamid-1-a-pharma/bicalutamid-1-a-pharma-50-mg-filmtabletten/>.
179. No effects of the antiandrogens cyproterone acetate (CPA), flutamide and p,p'- DDE on early sexual differentiation but CPA-induced retardation of embryonic development in the domestic fowl (*Gallus gallus domesticus*). Jessl, Luzie und Oehlmann, Jörg. 23. Oktober 2023, PeerJ, Bd. 11, S. e16249. doi: 10.7717/peerj.16249. eCollection 2023. PMID: 37901474; PMCID: PMC10601917.
180. Bundessozialgericht. Urteil vom 19. März. Az.: B 1 KR 37/00 R. 2022.
181. Metformin: historical overview. Bailey, Clifford J. 9, September 2017, *Diabetologia*, Bd. 60, S. 1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776081.
182. Klinische Bedeutung von gestagenen Partialwirkungen. Birkhäuser, M. Februar 2006, *Gynäkologische Endokrinologie*, Bd. 4, S. 52–64. <https://doi.org/10.1007/s10304-006-0139-8>.
183. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva: Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien und Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials: Checkliste für den Arzt. BfArM. [Online] 30. September 2021. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-khk.html;jsessionid=23AF75761564339CC493133D7EF3BCBF.internet272?nn=471270>.
184. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020). Franik, Sebastian, et al. 2, Februar 2021, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, Bd. 81, S. 152-182. doi: 10.1055/a-1259-1609. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33623171; PMCID: PMC7895491.

185. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. Javed, Zeeshan, et al. 6, Juni 2019, Clin Endocrinol (Oxf), Bd. 90, S. 805-813. doi: 10.1111/cen.13968. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30866088.

Kapitel 4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Gestagene nach Generationen	92
Tabelle 2: Partialwirkungsspektrum verschiedener Gestagene (z.T. tierexperimentell ermittelt) (178) (87)	94

Kapitel 5 Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft

Hancke, Benson, Freis, Goeckenjan, Janßen, Kiesel, Meyer, Schäfer-Graf, Sänger, Sonntag, Stumpfe, Wiegand

5.1 Fertilität und Kinderwunsch

Empfehlung 5.1.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und Kinderwunsch sollen eine präkonzeptionelle Beratung zu Auswirkungen des PCOS auf Fertilität und Schwangerschaftsverlauf erhalten.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Frauen mit PCOS und erhaltenem Zyklus mit Ovulation können zumeist ohne weitere Therapie schwanger werden. Eine Beratung zur Fertilität und der Notwendigkeit zur Kontrazeption, wenn keine Schwangerschaft gewünscht ist, sind bei Diagnose und im Verlauf regelmäßig sinnvoll. Die Beratung beinhaltet medizinische Risiken und Medikation, Lebensstilfaktoren sowie Screening auf metabolische und psychische Risiken.

Die Infertilität wird nach der WHO definiert als fehlender Eintritt einer Schwangerschaft bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr in einem Zeitraum von 12 Monaten. Die mit dem PCOS verbundene Einschränkung der Fertilität beruht zumeist auf der unregelmäßigen oder fehlenden Ovulation mit schwer erkennbaren, seltenen oder fehlenden fertilen Phasen. Die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt ist typischerweise im Vergleich zu Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus verlängert. Sowohl ist die Zeit bis zur Geburt des ersten Kindes als auch des zweiten Kindes bei Frauen mit PCOS länger im Vergleich zu Frauen ohne PCOS, des Weiteren bekommen Frauen mit PCOS weniger Kinder als Frauen ohne PCOS. Jedoch ist die kumulierte Wahrscheinlichkeit ein Kind zu gebären zwischen Frauen mit und ohne PCOS nahezu gleich (1).

Bei Kinderwunsch von Frauen mit PCOS ist daher eine präkonzeptionelle Beratung zu Gesundheitsrisiken der Schwangerschaft in Bezug auf die Risikoerhöhung durch das PCOS wichtig. Kinderwunsch stellt eine besondere Chance dar, die Patientin zur Lebensstiländerung zu motivieren. Im Sinne des „teachable moments“ können auch Frauen erreicht werden, die zuvor nicht ausreichend motiviert waren, ihre Ernährung oder ihr Bewegungsverhalten zu optimieren.

Bei Frauen mit PCOS und Zyklusirregularitat (Zyklusintervalle > 38 Tage) sowie unregelmäßigen Ovulationen wird die Diagnose einer Infertilität bereits frühzeitiger (nach 3-6 Monaten ohne Eintritt einer Schwangerschaft) gestellt. Vor Beginn einer spezifischen Kinderwunschtherapie ist die Überprüfung des männlichen Faktors selbstverständlich.

5.2 Allgemeine Aspekte des Kinderwunsches und der Ovulationsinduktion

5.2.1 Präkonzeptionelle Beratung und Modifikation des Lebensstils vor Schwangerschaftseintritt

Empfehlung 5.2.1.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und Kinderwunsch und Übergewicht/Adipositas soll primär zur Verbesserung der Fertilität präkonzeptionell eine Gewichtsreduktion angeraten werden. Als Ziel soll eine Gewichtsreduktion von 5-10 % angestrebt werden.	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

Empfehlung 5.2.1.2	Neu Stand (2025)
Eine Therapie mit Metformin kann zur Unterstützung der Gewichtsreduktion und Verbesserung der Ovulationsrate und Lebendgeburtenrate eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 18/18, 100 %	

Hintergrund

Eine präkonzeptionelle Beratung mit Abschätzung des metabolischen Risikos der Patientin vor Schwangerschaftseintritt wird in Studien diskutiert. Sinnvolle Bestandteile sind:

- Beratung zu Mikronährstoffen (Folsäure, Iodid, ggfs. Vitamin D)
- Optimierung der Lebensstilfaktoren (Basismaßnahmen, z.B. Ernährung und Bewegung) (2)
- Abschätzung des metabolischen Risikos (Screening zu arterieller Hypertonie, Diabetes) (2)
- Abschätzung des psychischen Risikos (Depression)

Frauen mit PCOS und erhöhtem BMI wird empfohlen, vor einer Schwangerschaft Körpergewicht zu reduzieren. Eine Gewichtsreduktion um 5-10 % des Ausgangsgewichtes zeigt bereits positive Effekte auf verschiedene Parameter des PCOS (3).

Besonders bei Frauen mit PCOS, oligo-/anovulatorischem Zyklus und Übergewicht ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) ist die Gewichtsreduktion eine zentrale Maßnahme zur Zyklusregulierung und kann somit zur Verbesserung der Fertilität führen. Auch wenn bislang Studien fehlen, (4) die beweisen, dass eine Gewichtsreduktion vor Schwangerschaftseintritt die Risiken für die Schwangere und das Kind verringern, wird sie dennoch in vielen internationalen Leitlinie empfohlen (3). Zu den mit Übergewicht und Adipositas bei Frauen mit PCOS verbundenen Schwangerschaftsrisiken zählen Abort, Gestationsdiabetes (GDM), Präeklampsie, Frühgeburt, Totgeburt (s. Kapitel 5.6 In vitro Maturation (IVM)).

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien haben gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion bei Frauen mit PCOS die spontane Konzeptionsrate verbessern, (5) sowie das Outcome der Kinderwunschtherapie verbessern kann (Anzahl der gewonnenen Eizellen, Lebendgeburtsrate, Abortrate etc.) (3).

Eine aktuelle Meta-Analyse (6) mit über 15 Studien und knapp 500 Frauen weist mit einem sehr niedrigen Evidenzgrad auf eine verbesserte Schwangerschaftsrate nach multimodaler Basistherapie hin.

In einer Meta-Analyse führte die zusätzliche Einnahme von Metformin im Vergleich zur alleinigen Lebensstilmodifikation in Kombination mit Plazebo nach 6 Monaten zu einem signifikant niedrigeren BMI, einer Abnahme des subkutanen Fettgewebes sowie zu regelmäßigeren Zyklen (Naderpoor et al., 2016). Metformin könnte allein bei Frauen mit PCOS mit anovulatorischer Unfruchtbarkeit und ohne andere Unfruchtbarkeitsfaktoren eingesetzt werden, um die klinischen Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten zu verbessern (2).

Der Nutzen von Myoinositol als präkonzeptionelle Nahrungsergänzung bei Frauen mit PCOS und Infertilität ist unklar (7).

Eine Therapieoptimierung kardiometabolischer Vorerkrankungen in interdisziplinärer Absprache vor einer geplanten Schwangerschaft im Rahmen der präkonzeptionellen Beratung ist sinnvoll.

5.2.2 Ovulationsinduktion und Zyklusmonitoring

Empfehlung 5.2.2.1	Neu Stand (2025)
Letrozol sollte als Mittel der ersten Wahl zur Follikelreifung bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch eingesetzt werden. Als Mittel der zweiten Wahl können Clomifen und/oder Gonadotropine verwendet werden. Eine sonographische Kontrolle bis zur Ovulation sollte während der Medikation durchgeführt werden. Bei multifollikulärer Reifung soll der Patientin die Nutzung von Barrieremethoden oder der Verzicht auf Geschlechtsverkehr zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften empfohlen werden.	
Konsensstärke: 13/13 100 %	

Hintergrund

Da Frauen mit PCOS häufig eine Follikelreifungsstörung haben, wird bei diesen eine hormonelle Stimulation empfohlen (8). Dies ist mit Aromatase-Inhibitoren (s. Kapitel 5.2.3 Letrozol), selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (s. Kapitel 5.2.4 Clomifen und/ oder Metformin) oder Gonadotropinen (s. Kapitel 5.2.5 Gonadotropine) möglich. Nach sonographischem Ausschluss einer multifollikulären Reifung und erhöhten Risikos für Mehrlingsschwangerschaften ist es möglich die Ovulation mit hCG auszulösen, die ca. 34-36 h nach s.c.-Applikation auftritt. Nach Abschätzung des Zeitraumes mit der größten Konzeptionswahrscheinlichkeit und/oder Ovulationsauslösung durch hCG erfolgt die gezielte Beratung zu Geschlechtsverkehr (am Tag des LH-Anstieges oder der Applikation eines hCG-Präparates sowie an den darauffolgenden 1-2 Tagen).

5.2.3 Letrozol

Der exakte Mechanismus der Follikelreifung durch AI ist nicht eindeutig, am ehesten unterstützt die erhöhte Freisetzung von FSH die Follikelreifung (8). In einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse (9) wurden insgesamt 41 RCTs mit 6.522 Frauen analysiert. Die Lebendgeburtenrate war in der Letrozol-Gruppe im Vergleich zur Therapie mit selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) signifikant höher (OR 1,72 95 % CI 1,40-2,11). Die Inzidenz für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS), einen Abort und eine Mehrlingsrate war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

5.2.4 Clomifen und/ oder Metformin

Ein möglicher Nachteil von Clomifen ist das erhöhte Risiko für Mehrlingsgraviditäten (8). Daher ist bis zur Ovulation ein Zyklusmonitoring sinnvoll, damit die Frau über die Anzahl der Leitfollikel informiert entscheiden kann, ob sie das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft in Kauf nimmt oder der Zyklus

nicht für eine Konzeption genutzt wird. Es besteht ein leicht erhöhtes Risiko für Borderlinetumoren am Ovar nach Langzeitanwendung (> 12 Zyklen) (8). Trotzdem ist der Einsatz von Clomifen seit vielen Jahren etabliert und wird mit einem guten Nutzen-Risiko-Profil bewertet. Die Schwangerschaftsraten sind unter Einsatz von Clomifen erhöht (10), allerdings konnte bei Frauen mit PCOS in den letzten Jahren eine Überlegenheit für Letrozol (s.u.) gezeigt werden, so dass Clomifen nicht mehr als Mittel der ersten Wahl zur Follikelreifung bei Frauen mit PCOS eingesetzt wird (8).

Eine Meta-Analyse, die über 40 Studien mit über 4.000 Frauen eingeschlossen hat, zeigte für Metformin eine Verbesserung der Ovulations- (OR 2.55, 95 % CI 1.81-3.59) sowie der Lebendgeburtenrate (OR 1.93, 95 % CI 1.0-2.51) (11). Die internationale Leitlinie empfiehlt die Metformin Einnahme zur Verbesserung der Fertilität mit einer Kann-Empfehlung (8). Im direkten Vergleich von Metformin und Clomifen wird aufgrund der Datenheterogenität keines der beiden Präparate bevorzugt. Der große Vorteil einer Zyklusregulierung durch Metformin gegenüber einer Ovulationsinduktion mit Clomifen liegt in der fehlenden Notwendigkeit für ein Zyklusmonitoring bei gleichzeitiger Unterstützung einer Gewichtsreduktion. Myo-Inositol allein zeigt keine Verbesserung der Ovulations-, Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate (7).

5.2.5 Gonadotropine

Gonadotropine haben ein erhöhtes Risiko für eine multifollikuläre Reifung und werden subkutan appliziert, so dass sie erst bei fehlendem Ansprechen auf eine Letrozol- oder Clomifen-Therapie eingesetzt werden. Nach einer initial niedrigen Dosis wird bei unzureichendem sonographischem Ansprechen die Dosis so lange erhöht, bis ein Leitfollikel nachweisbar ist. Für den Vergleich von Gonadotropinen und Clomifen stand in einer aktuellen Metaanalyse nur eine Studie zur Verfügung mit Nachweis einer höheren Lebendgeburtenrate durch Gonadotropine (RR 1.24, 95 % CI 1.05-1.46). Das Risiko für einen Abort war allerdings auch höher unter Einsatz von Gonadotropinen (RR 2.23, 95 % CI 1.11-4.47) (12).

5.2.6 Glukagon-like-Peptide-Rezeptor-Agonisten (GLP-1 RA) bei Kinderwunsch

Empfehlung 5.2.6.1	Neu Stand (2025)
Unter Therapie mit Inkretinagonisten soll eine sichere Kontrazeption erfolgen. Bei Kinderwunsch soll beachtet werden, dass wirkstoffabhängig die Kontrazeption bis zu zwei Monate fortgeführt werden soll.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Die Datenlage zum Einfluss von GLP-1 RA (Glucagon-like-Peptide-1 Rezeptor-Agonisten) auf die Fertilität von Patientinnen mit PCOS ist begrenzt. Bislang liegen nur wenige Studien mit zumeist geringen Fallzahlen vor, die eingesetzten Dosen sind relativ gering, die Behandlungsdauer in vielen Studien auf maximal 12 Wochen limitiert. Randomisierte klinische Studien mit Angabe der Rate an Lebendgeburten nach Einsatz von GLP-RA liegen bislang nicht vor.

Eine 12-wöchige Vorbehandlung mit dem GLP-RA Exenatide scheint im Vergleich zu Metformin bei adipösen Frauen die Rate an natürlichen Schwangerschaften erhöhen zu können (43.6 vs. 18.7 %, $p < 0.05$; RCT, $n=176$) (13). Eine Vorbehandlung mit dem GLP-RA Liraglutid in Kombination mit Metformin scheint im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie bei adipösen Frauen mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie mit Clomifen oder Aromatasehemmern die Schwangerschaftsrate

pro Behandlungszyklus einer assistierten Reproduktion zu verbessern (85.7 vs. 28.6 %, $p=0.03$; RCT, $n=28$) (14). Die Nebenwirkungen von GLP-RA, insbesondere gastrointestinaler Art, sind nach derzeitiger Studienlage etwas höher als die von Metformin. Die Nebenwirkungsrate sowie das Nebenwirkungsprofil sind aber akzeptabel (13) (15) (16) (17) (18).

Bezüglich eines möglichen Fehlbildungsrisiko bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit GLP-1 RA behandelt wurden, gibt es aktuell noch keine belastbaren Daten. Trotz methodischer Limitationen deuteten die Ergebnisse einer großen populationsbasierten Kohortenstudie basierend auf Krankenkassendaten aus Skandinavien, USA und Israel nicht auf ein stark erhöhtes Risiko für MCMs (Schwere angeborene Fehlbildungen) hin, die über das Risiko eines mütterlichen Typ-2-Diabetes hinausgeht. Obwohl sich kein Risiko abzeichnet, ist eine Bestätigung durch weitere Studien erforderlich (19).

5.3 Chirurgische Therapie

5.3.1 Bariatrische Chirurgie

Empfehlung 5.3.1.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS und einem BMI ≥ 35 kg/m ² sollte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Lebensqualität und der Lebenserwartung, zur Gewichtsreduktion und zur Ermöglichung eines späteren Kinderwunsches nach Erschöpfung der konservativen Therapie und umfassender Aufklärung, soweit keine Kontraindikationen bestehen, eine bariatrische Operation angeboten werden.	
Konsensstärke: 17/17, 100 %	

Empfehlung 5.3.1.2	Neu Stand (2025)
Unter bestimmten Umständen kann eine Primärindikation zu einem bariatrischen Eingriff gestellt werden, ohne dass vorher ein konservativer Therapieversuch erfolgte. Die Primärindikation kann gestellt werden, wenn eine der folgenden Bedingungen gegeben ist: BMI ≥ 50 kg/m ² , ein konservativer Therapieversuch wird durch das multidisziplinäre Team als nicht erfolgsversprechend bzw. aussichtslos eingestuft oder bei besonderer Schwere von Begleit- und Folgeerkrankungen, die keinen Aufschub eines operativen Eingriffs erlauben.	
Konsensstärke: 14/14, 100 % (2 Enthaltungen)	

Empfehlung 5.3.1.3	Neu Stand (2025)
Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte nach bariatrischer Chirurgie eine sichere Empfängnisverhütung für 12-24 Monate durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 16/16, 10 %, (1 Enthaltung)	

Hintergrund

Bei morbidem Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) oder BMI ≥ 35 kg/m² mit mindestens einer Komorbidität (Typ 2 Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Nephropathie, Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Pickwick Syndrom, nicht alkoholische Fettleber (NAFLD) oder nicht

alkoholische Fettleberhepatitis (NASH), Pseudotumor cerebri, Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Asthma, chronisch venöse Insuffizienz, Harninkontinenz, immobilisierende Gelenkerkrankung, Einschränkungen der Fertilität oder PCOS) ist die Adipositaschirurgie anderen Interventionen, einschließlich der verfügbaren medikamentösen Behandlungen, bezüglich der Gewichtsreduktion sowie der Verbesserung der Komorbiditäten und der Lebensqualität signifikant überlegen (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26). Sämtliche heutzutage angewandten bariatrischen Operationen führen zu komplexen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, aber auch in Gehirn, Fettgewebe, Muskel und Leber mit konsekutivem Gewichtsverlust und positivem Effekt auf den Metabolismus.

In erfahrenen Händen sind bariatrische Operationen sichere Eingriffe. Die am häufigsten eingesetzten Verfahren sind sleeve gastrectomy (SG) und Roux-Y gastric bypass (RYGB) (42 %) (27). Die positiven Effekte der bariatrischen Eingriffe sind von der Art der Operation, nicht jedoch vom BMI abhängig (28). Auch die Komplikationsrate ist von der Art der Operation abhängig. Die Mortalität liegt zwischen 0 % und 1 %. Operationsspezifische Komplikationen (Fisteln der Klammernaht, Anastomoseninsuffizienzen, Abszesse, (Nach-)Blutungen, Narbenhernien, Strikturen, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen) finden sich in 3 % bis 26,4 % der Eingriffe. Postoperative Mangelzustände (Eisen, Vit B12 (Anämie), fettlösliche Vitamine (A, D, E), Vit B1, Folsäure, Zink, Kupfer, Selen, Magnesium, Jod, Proteinmalnutrition, abgeschwächter Dosis-Wirkungseffekt von Medikamenten) finden sich in der Mehrheit der Patienten (29) (30). Plastische Operationen werden in mehr als einem Drittel der Patienten durchgeführt. Revisions- oder Nachoperationen sind in bis zu 8 % (beim Magenband bis zu 24 %, bei der biliopankreatischen Diversion mit Duodenal Switch bis zu 27 %) der Eingriffe erforderlich (20).

Im reproduktionsfähigen Alter kann Adipositas eine Ursache für Infertilität darstellen. Daher besteht nicht selten ein noch unerfüllter Kinderwunsch bei Patientinnen mit Adipositas. Andererseits können gerade die Adipositas begleitende Folgeerkrankungen wie arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko einer bestehenden Schwangerschaft erhöhen. Vor diesem Hintergrund stellen bariatrische Operationen mit der Möglichkeit auf einen erheblichen und nachhaltigen Gewichtsverlust und damit einhergehenden Verbesserungen der Folgeerkrankungen für viele Patientinnen eine Option für eine risikoadaptierte bzw. -geminderte Schwangerschaft dar. Ein bestehender Kinderwunsch stellt daher keine Kontraindikation zur bariatrischen Chirurgie dar. Es ist allerdings sinnvoll, 12-24 Monate nach einer bariatrischen Operation nicht schwanger zu werden, um eine Gewichtsstabilisierung zu erreichen und möglichen Malnutrition und Vitaminmangel für den Fetus vorzubeugen. In diesem Intervall ist auf Grund des Malabsorptionssyndroms eine adäquate Kontrazeption in Form einer nicht-oralen, am besten einer langwirksamen, reversiblen Methode wichtig (Parent et al., 2017) (31).

In einer Meta-Analyse von 14 retrospektiven oder prospektiven „vorher-nachher“ Studien fand sich bei PCOS-Patientinnen nach bariatrischer OP eine Gewichtsabnahme sowie eine Verbesserung der Zyklusstörung, des Hirsutismus und der Laborwerte für Testosteron, SHBG und AMH. Bei drei der Beobachtungsstudien wurde auch die Schwangerschaftsrate untersucht und bei allerdings kleiner Fallzahl mit 81 %; 95 % bzw. 100 % angegeben (6).

In einer chinesischen, nicht-randomisierten, prospektiven Beobachtungsstudie kam es bei PCOS-Patientinnen nach bariatrischer OP zu deutlich ausgeprägterer Gewichtsabnahme, Abfall des Testosterons, Anstieg des SHBG und einer höheren Rate an Normalisierung des Zyklus als in der mit Metformin behandelten Vergleichsgruppe (32).

In einem systematischen Review von 10 Studien mit PCOS-Patientinnen (fünf mit Metformintherapie und fünf nach bariatrischer OP, N = 8-119; Follow-Up 12-46 Monate) fand sich eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate nach Metformintherapie im Vergleich mit Plazebo oder nicht-chirurgischen Interventionen (OR = 3.08, 95 % CI 1.29-7.37, p = 0.01), die Schwangerschaftsrate war jedoch nach bariatrischer OP signifikant höher als nach Metformintherapie (bariatrische OP: 34.9 % (95 % CI: 0.20–0.53, I² = 70.2 %, N = 186; Metformin: 17.1 % (95 % CI: 0.12–0.23, I² = 0, N = 192; p = 0.026) (33) (34).

In einem systematischen Review von 33 Studien (14.880 Schwangerschaften) mit adipösen Frauen (mit und ohne PCOS sowie mit und ohne Sub-/Infertilität) fand sich nach bariatrischer OP eine erhöhte perinatale Mortalität (OR 1.38, 95 % CI: 1.03–1.85; p = .031), mehr kongenitale Anomalien (OR 1.29, 95 % CI: 1.04–1.59; p = .019), mehr Frühgeburten (OR 1.57, 95 % CI: 1.38–1.79; p < .001), eine häufigere Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation (OR 1.41, 95 % CI: 1.25–1.59; p < .001) und häufiger Neugeborene mit SGA (OR 2.72, 95 % CI: 2.32–3.20; p < .001) und seltener mit LGA (OR 0.24, 95 % CI 0.14-0.41, p < 0.001) und das Geburtsgewicht von Neugeborenen von Müttern nach bariatrischer OP war niedriger als das von Neugeborenen von Müttern ohne OP (gewichteter mittlerer Unterschied -242.42 g, 95 % CI -307.43 to -177.40 g, p < 0.001) (25).

5.3.2 Laparoskopisches Ovarian Drilling

Empfehlung 5.3.2.1	Neu Stand (2025)
Die Durchführung des laparoskopischen Ovarian Drillings (LOD) ist der medikamentösen Therapie bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch unterlegen. Ein LOD kann in Abwägung der Risiken mit der Patientin diskutiert werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Die ursprünglich per Laparotomie durchgeführte Entfernung eines Ovaranteils (Keilexzision) ist zugunsten des sogenannten laparoskopischen Ovarian Drilling (LOD) zur Reduktion der Follikeldichte verlassen worden. In früheren Studien ließ sich durch diese Maßnahme eine Verbesserung der Ovulationsrate oder verbessertes Ansprechen auf eine medikamentöse Ovulationsinduktion nachweisen. Eine aktuelle Metaanalyse (35) hat die Schwangerschaftschancen des LOD mit einer medikamentösen Follikelreifung verglichen. In dieser Studie wurde nach Analyse von 38 Studien mit insgesamt 3.326 eingeschlossenen Patientinnen eine etwas niedrigere Lebendgeburtenrate durch LOD im Vergleich zur medikamentösen Induktion der Follikelreifung nachgewiesen (OR 0,71, 95 % CI 0.54 - 0.92). Der Einfluss auf die Abortrate war vergleichbar (OR 1.11, CI 0.78 - 1.59) und das Risiko für ein OHSS war gering. Problematisch war jedoch die Vielzahl der in den Studien untersuchten Methoden und die fehlende Verblindung der Therapie. Nebenwirkungen der operativen Therapie wurden in der Cochrane-Analyse nicht explizit analysiert, da nur wenige Studien explizit Komplikationen wie Infektionen, Adhäsionen und kosmetisches Resultat der Operation berücksichtigt haben. Sollte jedoch aus anderen Gründen eine Indikation zur diagnostischen Laparoskopie wie zum Beispiel Tubendiagnostik bestehen, könnte die Kombination mit einem ovariellen Drilling zur Erzielung ovulatorischer Zyklen mit der Patientin besprochen werden. Der Vorteil läge wie für die Therapie mit Metformin in einem möglichen Verzicht auf die sonographische Kontrolle bei spontanen Ovulationen und eine Zyklusregulierung.

5.4 Künstliche Befruchtung

5.4.1 Stimulationsprotokolle

Empfehlung 5.4.1.1	Neu Stand (2025)
Eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz eines bestimmten Gonadotropins kann nicht gegeben werden. Bei Frauen mit PCOS sollte das GnRH-Antagonisten-Protokoll gegenüber dem GnRH-Agonisten-Protokoll vorgezogen werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 5.4.1.2	Neu Stand (2025)
Kombinierte hormonale Kontrazeptiva zur Blutungsinduktion sollten vor einer IVF/ICSI-Therapie nicht routinemäßig eingesetzt werden. Gestagene können zur Blutungsinduktion vor hormoneller Stimulation eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Liegen neben dem PCOS weitere für die gemeinsame Infertilität ursächliche Faktoren (tubarer Faktor, Endometriose, andrologische Subfertilität etc.) vor oder sind first- und second-line-Therapien nicht erfolgreich, hat die in-vitro Fertilisation (IVF) ggf. in Kombination mit einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) einen wichtigen Stellenwert in der Sterilitätstherapie des PCOS (36). Zu generellen Fragestellungen hinsichtlich der Durchführung einer IVF-/ICSI-Therapie verweisen wir auf die AWMF-Leitlinie 015/085 „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ (37). Im Folgenden wird auf spezifische Aspekte der künstlichen Befruchtung bei Vorliegen eines PCOS eingegangen.

Vergleicht man die Anwendung eines GnRH-Agonisten mit der eines GnRH-Antagonisten zur Unterdrückung des LH-Anstiegs bei der kontrollierten ovariellen Stimulation für eine IVF/ICSI-Therapie zeigen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Schwangerschafts-, Abort-, Mehrlingsrate, sowie der Anzahl an gewonnen Eizellen (38) (39) (40) (41). Einige Studien weisen auf eine geringere Gesamtdosis des verwendeten FSH (38) (42) sowie eine kürzere Stimulationsdauer bei Anwendung des GnRH-Antagonisten-Protokolls hin (40) (42). Das Auftreten eines OHSS (Ovarian Hyperstimulation Syndrom = Überstimulationssyndrom) ist beim Antagonisten-Protokoll seltener (43). Viele der Studien verwendeten allerdings relativ hohe hCG-Dosen zur Ovulationsinduktion, wodurch der genaue Effekt der Risikoreduktion hinsichtlich des OHSS erschwert einzuschätzen ist (36). Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko, während der IVF-/ICSI-Therapie ein Überstimulationssyndrom (OHSS) zu erleiden. Zur Prävention des OHSS kommen verschiedene Ansätze, wie z.B. die Wahl des Stimulationsprotokolls, Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten statt hCG, die „freeze-all“-Strategie (siehe unten) oder die in-vitro-Maturation (siehe unten) in Betracht (44).

Die Anwendung von oralen Kontrazeptiva zur hormonellen Blutungsinduktion vor Stimulationsstart scheint einen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaftsrate zu haben. Dieser Effekt konnte für die Anwendung von Gestagenen vor Stimulationsstart nicht gezeigt werden (45).

5.4.2 Metformin als Begleittherapie bei hormoneller Stimulation vor IVF und ICSI

Empfehlung 5.4.2.1	Neu Stand (2025)
Vor einer künstlichen Befruchtung sollte eine Vorbehandlung mit Metformin bei Einsatz eines GnRH-Agonistenprotokolls zur Risikoreduktion eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Sechs RCT zeigen einen Vorteil bei der begleitenden Verwendung von Metformin bei hormoneller Stimulation vor IVF und ICSI bezüglich der OHSS-, Zyklusabbruchs-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate. Das Update der Cochrane-Analyse lässt keine sicheren Rückschlüsse auf eine generelle Verbesserung der Lebendgeburtenrate zu (46). Eine Großzahl der Studien verwendet das Agonisten-Protokoll, sodass sich die Ergebnisse nicht zwangsläufig auf das Antagonisten-Protokoll übertragen lassen. Allerdings ist auch hier zur Prävention eines OHSS die Hinzunahme von Metformin ggf. vorteilhaft (36). Falls nicht schon wegen anderer Indikationen in Anwendung, wäre der Therapiestart mit Metformin mit Beginn des Agonisten möglich (36).

5.4.3 Ovulationsinduktion und Risiko des Überstimulationssyndrom (OHSS)

Empfehlung 5.4.3.1	Neu Stand (2025)
Falls sich unter Stimulation ein hohes OHSS-Risiko ergibt, soll im GnRH-Antagonistenprotokoll zur Ovulationsinduktion ein GnRH-Agonist im Rahmen einer „freeze-all“-Strategie angewendet werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Humanes Choriongonadotropin (hCG) ist einer der wesentlichen Faktoren in der Entstehung eines OHSS. Alternativ zur Ovulationsinduktion mit hCG können GnRH-Agonisten verwendet werden, welche zur Freisetzung von endogenem LH und FSH führen. Im Vergleich zur Ovulationsinduktion mit hCG sind bei GnRH die Schwangerschaftsraten im Frischzyklus niedriger (OR 0.47, 95 % CI 0.31-0.70) (47) die Inzidenz des OHSS reduziert sich jedoch deutlich (OR 0.15, 95 % CI 0.05-0.47) (36). Durch Hinzunahme der LH-Aktivität in der Lutealphase könnte der Unterschied in den Schwangerschaftsraten ausgeglichen werden, allerdings ist dieser Ansatz noch nicht ausreichend untersucht. Vergleicht man in der internationalen Literatur Schwangerschaftsraten kryokonservierter Embryonen nach hCG-Trigger vs. GnRH-Trigger, sind diese nicht unterschiedlich (48). In einem kürzlich publizierten Review unterscheiden sich die Schwangerschaftsraten von Kryozyklen bei Frauen mit PCOS nicht von denen nach einem Frischtransfer (49); tatsächlich sind die Lebendgeburtenraten nach einem Kryo-Embryotransfer bei PCOS sogar höher als nach einem frischen Embryotransfer und das bei gleichzeitiger Minimierung des OHSS-Risikos (50).

Bei OHSS wird eine Reduktion der Serumöstrogenwerte und der VEGF-Level durch Metformin diskutiert (51), was einen potenziellen Benefit in der Prävention eines OHSS darstellt. (52).

5.5 In vitro Maturation (IVM)

Empfehlung 5.5.1	Neu Stand (2025)
Die In-vitro-Maturation (IVM) kann Frauen mit einem hohen Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) als Alternative zur konventionellen ovariellen Stimulation im Rahmen einer IVF-Therapie angeboten werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Die mögliche Nachreifung unreifer Eizellen in der Kultur (In-vitro-Maturation, IVM) wurde bereits durch Steptoe und Edwards beschrieben (53). Die erste Schwangerschaft nach IVM nach Isolation von unreifen Eizellen aus bei Operationen entnommen Ovarien wurde 1991 beschrieben (54). Das initiale Protokoll sah vor, Eizellen ohne vorherige Gonadotropinstimulation und ohne Ovulationstrigger zu gewinnen, um das Risiko eines OHSS zu eliminieren. Besonders bei Frauen mit sehr hoher funktioneller Eizellreserve wie bei PCOS wird diese Form der assistierten Reproduktion jedoch weltweit nur in wenigen, spezialisierten Zentren angeboten. In Studien werden heute zumeist Protokolle mit sehr niedriger und kurzer Gonadotropinstimulation und/oder der Anwendung von hCG zur Ovulationsinduktion unter dem Namen „IVM“ publiziert, was die Auswertung der Daten erschwert (55) (56) (57) (58). Ein RCT zum Vergleich IVM vs. IVF/ICSI existiert derzeit nicht. Daher ist die IVM aktuell darauf spezialisierten Instituten vorbehalten.

Retrospektive Studien zeigen vergleichbare Erfolgsraten bei Verwendung von kryokonservierten Embryonen nach IVM im Vergleich zur konventionellen IVF/ICSI (44), eine prospektive single-center-Studie jedoch eine geringere Schwangerschaftsrate (59). Im Frischzyklus ist die Schwangerschaftsrate geringer und die Abortrate höher (36). Die Embryonalentwicklung scheint langsamer zu sein und häufiger im Arrest zu enden (60) (61). Die Perinatal- und Entwicklungsdaten von Kindern nach IVM-Behandlung unterscheiden sich jedoch nach aktuellem Kenntnisstand nicht von denen nach konventioneller Stimulation (62) (58) (63). In Schwangerschaften nach IVM treten hypertensive Schwangerschaftskomplikationen mit einem höheren Risiko auf als nach einer Standard-IVF-Behandlung (58).

5.6 Schwangerschaft

5.6.1 Schwangerschaftskomplikationen

Empfehlung 5.6.1.1	Neu Stand (2025)
PCOS ist ein Risikofaktor für maternale und fetoneonatale Schwangerschaftskomplikationen. Schwangerschaften von Frauen mit PCOS sollen deshalb als Risikoschwangerschaften betreut werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 5.6.1.2	Neu Stand (2025)
<p>Schwangere Frauen mit PCOS sollen eine intensivierete Vorsorge erhalten im Hinblick auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtszunahme • Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen • Diabetes und Gestationsdiabetes • Schilddrüsen-Dysfunktion • Psychische Komorbiditäten 	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 5.6.1.3	Neu Stand (2025)
<p>Frauen mit PCOS sollen dahingehend beraten werden, dass im Schwangerschaftsverlauf maximal eine Gewichtszunahme von 11,5 kg bei Übergewicht und von 9 kg bei Adipositas anzustreben ist.</p>	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Schwangerschaften bei Frauen mit PCOS haben ein höheres Risiko für maternale und fetale Risiken. Dazu gehören folgende Komplikationen, die in einer aktuellen Metaanalyse bei Frauen mit PCOS häufiger vorkommen (OR angegeben nach (64):

- Fehlgeburt (Abort), OR 1,59 (95 %-KI 1,11-2,28),
- Gestationsdiabetes (GDM), OR 2,89 (95 %-KI 2,37-3,54),
- Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES), OR 2,62 (95 %-KI 1,95-3,41),
- Präeklampsie, OR 1,87 (95 %-KI 1,55-2,25),
- Geburtseinleitung, OR 2,55 (95 %-KI 1,23-5,30),
- Erhöhte Sectiorate,
- Schulterdystokie

Auch psychische Erkrankungen finden sich bei Frauen mit PCOS signifikant häufiger (36) und können den Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Zeit nach Geburt stark beeinflussen. Adipositas wirkt sich in Metaanalysen am stärksten bei PCOS auf die Erhöhung folgender fetoneonataler Risiken aus (65):

- Frühgeburt (definiert als Geburt vor 37+0 SSW): OR 1,58 (95 %-KI 1,32-1,88)
- Large for gestational age (LGA) Geburtsgewicht (\geq 90. Perzentile für gleiche Schwangerschaftswoche): OR 1,32 (95 %-KI 1,09-1,59)
- Intrauteriner Fruchttod
- Verlängerter stationärer Aufenthalt nach Geburt

Ärztliche Schwangerenvorsorge hat das Ziel, Frauen mit einem Risiko in der Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen und vorbeugend Risiken für Mutter und Kind zu minimieren. Das Vorliegen eines PCOS als präkonzeptionelle Erkrankung wird in dem anamnestischen Risikokatalog nach den Mutterschafts-Richtlinien nicht explizit abgefragt. Schwangerschaften bei Frauen mit PCOS und metabolischen

Komplikationen werden aufgrund der Begleiterkrankungen jedoch als Risikoschwangerschaften erkannt. Folgende Begleiterkrankungen, die bei Frauen mit PCOS häufiger auftreten, können im Risikokatalog A des Mutterpasses dokumentiert werden (Mu-RiLi):

- Übergewicht,
- Frühere eigene schwere Erkrankungen (wie z.B. arterielle Hypertonie),
- Diabetes mellitus und
- Besondere psychische Belastungen (z.B. Depression).

Sich in der Schwangerschaft manifestierende Befundkonstellationen, die häufiger bei Frauen mit PCOS im Rahmen der üblichen Schwangerenvorsorge auffallen, sind:

- Arterielle Hypertonie
- Verstärkte Gewichtszunahme
- Bakteriurie, Proteinurie, Glukosurie
- fetale Makrosomie und/ oder Polyhydramnion
- Auffälliger Screeningtest auf Gestationsdiabetes bei 24-28 Schwangerschaftswochen

Empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Gewichts vor Schwangerschaft (66) sind:

Gewichtskategorie	BMI vor der Schwangerschaft	Empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft	Empfohlene Gewichtszunahme pro Woche
Untergewicht	BMI < 18,5 kg/m ²	12,5 - 18 kg	0,5 - 0,6 kg
Normgewicht	BMI 18,5-24,9 kg/m ²	11,5 - 16 kg	0,4 - 0,5 kg
Übergewicht	BMI 25-29,9 kg/m ²	7 - 11,5 kg	0,2 - 0,3 kg
Adipositas	BMI ≥ 30 kg/m ²	5 - 9 kg	0,2 - 0,3 kg

Die verstärkte Gewichtszunahme über diese angegebenen Grenzen erhöht das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere für Large for Gestational Age (LGA), Makrosomie und Entbindung per Sectio (67).

Präventive Strategien in der Schwangerschaft mit Beschränkung der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und Optimierung des Lebensstils werden in der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Übergewicht empfohlen (36). Als sinnvolle körperliche Aktivitäten in der Schwangerschaft gibt die S3-Leitlinie Adipositas und Schwangerschaft (66) Schwimmen, schnelles Gehen und Fahrradfahren an.

Eine Metaanalyse von 117 RCTs zu Ernährung und körperlicher Bewegung in der Schwangerschaft mit 34.546 Frauen zeigt, dass Lebensstilinterventionen die durchschnittliche Gewichtszunahme um 1,15 kg (95 %-KI -1,40 bis -0,91) verringern können (68). Es ließ sich zeigen, dass so das Risiko für Gestationsdiabetes auf 0,79 (95 %-KI 0,70-0,89) und für allgemeine Schwangerschaftskomplikationen auf 0,89 (95 %-KI 0,84-0,94) signifikant gesenkt werden konnte. Die Erfolge dieser Intervention erst in der Schwangerschaft ist bei adipösen Frauen jedoch begrenzt.

5.6.2 Frühschwangerschaft

Empfehlung 5.6.2.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS und bereits präkonzeptionell begonnener Metformintherapie kann die Therapie bis zur abgeschlossenen 12. Schwangerschaftswoche im Hinblick auf ein möglicherweise erhöhtes Abortrisiko fortgesetzt werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 5.6.2.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS soll ein Screening auf Diabetes bereits im ersten Trimenon erfolgen, es sei denn, es hat bereits zeitnah präkonzeptionell eine Diabetesdiagnostik stattgefunden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 5.6.2.3	Neu Stand (2025)
Einer schwangeren Frau mit PCOS soll im ersten Trimenon ein Präeklampsie-Screening empfohlen werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 5.6.2.4	Neu Stand (2025)
Bei einem Risiko für Präeklampsie > 1:100 (Präeklampsie-Screening) bei schwangeren Frauen mit PCOS soll vor 16+0 SSW eine präventive Gabe von niedrig-dosiertem ASS (150 mg/Tag) begonnen werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 5.6.2.5	Neu Stand (2025)
Bei schwangeren Frauen mit PCOS und Adipositas und/oder Diabetes sollte engmaschig ein sonographisches Monitoring des fetalen Wachstums nach den entsprechenden AWMF-Leitlinien 015/008 (66) und 057/081 erfolgen (mindestens alle 3 Wochen).	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Kongenitale Fehlbildungen

Eine aktuelle Kohortenstudie aus Dänemark mit 11.804 schwangere Frauen mit PCOS zeigte kein signifikant erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen der Kinder auch nach Adjustierung bzgl. mütterlichem Alter, Jahr der Geburt und Wohnort sowie Diabetes vor der Schwangerschaft (69).

Bezüglich des möglichen erhöhten Risikos für schwere kongenitale Fehlbildungen bei Therapie mit Metformin bei Frauen mit PCOS in der Schwangerschaft wurden in einer Metaanalyse 9 kontrollierte RCT eingeschlossen (70). Es zeigte sich bei 351 Kindern von Frauen mit PCOS kein signifikant erhöhtes Risiko durch eine Metformintherapie (0,86 (95 %-KI: 0,18-4,08)).

Abortrisiko

Das Risiko für einen Abort ist bei PCOS erhöht. Faktoren, die das Risiko bei Frauen mit PCOS erhöhen, sind Alter, Konzeption nach ART, Übergewicht und Adipositas, nachgewiesene Insulinresistenz und Hyperandrogenämie (64). Bei multifaktoriellen Ursachen ist es jedoch nicht klar, ob PCOS selbst oder die durch PCOS bedingten Stoffwechselstörungen die Risikoerhöhung für wiederholte Aborte verursachen (71).

Als mögliche Therapieansätze zur Senkung der Abortrate wurden neben der Lebensstilmodifikation mit Gewichtsnormalisierung verschiedene medikamentöse Therapien diskutiert.

Gestagene zur Prävention eines Abortes zeigten in der Cochrane-Metaanalyse mit 7 RCT (27) keinen oder nur einen geringen Effekt auf das Abortrisiko. Eingeschlossen waren zumeist mit vaginalem mikronisierten Progesteron und Dydrogesteron durchgeführte Studien. Ein geringer Effekt könnte bei Frauen mit mehreren Aborten in der Anamnese oder vaginalen Blutungen in der Frühschwangerschaft bestehen.

Die Studienergebnisse zum Effekt von Metformin auf die Abortrate sind kontrovers. Die präkonzeptionelle Einnahme von Metformin und das Abortrisiko wurde in einer Stellungnahme der ASRM 2019 untersucht. Es fand sich kein signifikanter Effekt der analysierten Studien mit geringer und sehr heterogener Studienqualität. Das Auftreten von Aborten wurde in den meisten Studien als sekundärer Endpunkt untersucht.

Zwei Meta-Analysen zum Effekt der Einnahme von Metformin in der Schwangerschaft auf das Abortrisiko zeigen kontroverse Ergebnisse. Bei Feng, Lin, Wan, & et al., 2015 wurden 5 Studien mit insgesamt 502 Frauen mit PCOS und Metforminbehandlung und 427 Kontrollen verglichen. Das Risiko für einen Abort war bei Schwangeren reduziert, die eine Metformin Einnahme in der Schwangerschaft fortsetzten (pooled relative risk (RR) von 0,32 (95 %-KI 0,19-0,56) (20). Cao, Hu, Fu, & et al., 2021 zeigten in einer aktuelleren Arbeit mit 6 RCT und 1.229 Frauen jedoch keinen signifikant protektiven Effekt der Metformin Einnahme auf das Abortrisiko (RR 0,85, 95 %-KI, 0,45-1,60). Eine weitere aktuelle Metaanalyse berücksichtigt neben anderen geburtshilflichen Komplikationen auch das Abortrisiko unter Metformin bei Frauen mit PCOS in der Frühschwangerschaft (22). In dieser Metaanalyse zeigte sich ein niedrigeres Risiko für frühe Aborte von 6,58 % vs. 18,35 % und relativem Risiko von 0,40 (95 %-KI, 0,20-0,78).

Gemäß AWMF-Leitlinie zu wiederholten Aborten (29) ist keine spezifische Therapie bei wiederholten Aborten und PCOS empfohlen.

Glukosetoleranzstörungen – Frühscreening

Gemäß der S3-Leitlinie zu GDM ist es wichtig, dass Schwangere mit erhöhtem Risiko für Diabetes bereits in der ersten Hälfte der Schwangerschaft auf das Vorliegen von Glukosetoleranzstörungen oder auf präexistenten, zuvor unerkannten Diabetes mellitus untersucht werden (72). Als Screening wird die Nüchternblutglukosebestimmung oder Messung des HbA1c-Wertes empfohlen. Ein OGTT ist für das Screening nicht obligat notwendig.

PCOS wird als Risikofaktor für Glukosetoleranzstörungen und präexistenten Diabetes explizit in der Leitlinie erwähnt. Aufgrund des hohen Risikos für Frauen mit PCOS ein metabolisches Syndrom aufzuweisen mit einer gesamten OR von 3,35 (95 %-KI 2,44 bis 4,59) (64) ist eine Untersuchung auf Glukosetoleranzstörungen in der Frühschwangerschaft bei Übergewicht und Adipositas sinnvoll.

Erweiterte Ersttrimesteruntersuchung mit Präeklampsie -Screening

Mithilfe der erweiterten Ersttrimesteruntersuchung lässt sich das Risiko einer Präeklampsie kalkulieren und präventive Maßnahmen gezielter einsetzen (73). Die Leitlinie der FIGO empfiehlt Faktoren, die das Risiko einer Präeklampsie erhöhen, für die Schwangerenvorsorge zu berücksichtigen, erwähnt jedoch das PCOS nicht explizit. Auch die Leitlinie zu hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (66) benennt das PCOS nicht als Risikofaktor. Dennoch sind Übergewicht und Adipositas, Insulinresistenz und arterielle Hypertonie als häufige Begleitfaktoren bei PCOS mit einem höheren Risiko verbunden und gelten als Indikation zur erweiterten Ersttrimesteruntersuchung, so dass die Empfehlung zu einer erweiterter Ersttrimesteruntersuchung bei schwangeren Frauen mit PCOS sinnvoll ist.

5.6.3 Zweites und drittes Trimenon

Empfehlung 5.6.3.1	Neu Stand (2025)
Bei unauffälligem Diabetes-Screening im ersten Trimenon sollten alle schwangeren Frauen mit PCOS ein Gestationsdiabetes-Screening mit 24+0-27+6 Schwangerschaftswochen mit dem 75 g-oGTT erhalten.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 5.6.3.2	Neu Stand (2025)
Ein präventiver Effekt der Gabe von Metformin in der Schwangerschaft zur Senkung von geburtshilflichen Risiken ist nicht belegt. Metformin kann bei Frauen mit PCOS zur Limitierung der maternalen Gewichtszunahme und möglicherweise zur Reduktion des Risikos einer Frühgeburt erwogen werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 % (Konsentiert am 18.10.2023)	

Hintergrund

Im Folgenden werden besondere Risiko bei Frauen mit PCOS in der späteren Schwangerschaft und mögliche präventive oder therapeutische Behandlungen beschrieben. Die Metformintherapie in der Schwangerschaft gilt heute als sicher, es bestehen jedoch Bedenken bzgl., der Langzeitauswirkungen auf die Kinder und der präventive Nutzen bei PCOS ist in Studien nicht eindeutig nachgewiesen.

Eine systematische Metaanalyse von insgesamt 16 Studien mit n=2.165 Frauen mit Metformintherapie bei Gestationsdiabetes zeigt mit Ausnahme einer höheren Rate an Neugeborenen mit Wachstumsretardierung (SGA) keine Risikoerhöhung in der Schwangerschaft (23).

Metformin ist hochgradig plazentagängig und die Studien berichten von einer Konzentration im fetalen Blut, die zwischen 50-100 % (24) (25) von der im maternalen Blut beträgt.

Gestationsdiabetes

Für alle Schwangeren ist ein Screening auf GDM in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehen. Dies ist bei Frauen mit PCOS besonders sinnvoll. In Deutschland ist ein zweistufiges Screening vorgeschrieben, der 75 g-oGTT eignet sich jedoch für das Screening bei Risikogruppen am besten (72). Bei unauffälligem Frühscreening ist es ratsam, Frauen mit PCOS bei 24-28 SSW direkt den 75 g oGTT anzubieten (26), da

der 50 g Suchtest gerade bei Frauen mit Risikofaktoren aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Nüchternblutglukosewerte eine geringere Sensitivität aufweist.

Wenn ein GDM bei einer Schwangeren mit PCOS diagnostiziert wird, erfolgen weitere Diagnostik und Therapie wie in der S3 LL-GDM empfohlen (72).

Studien zur Fortführung einer präkonzeptionell begonnenen Metformin Einnahme oder frühzeitigen Gabe von Metformin in der Schwangerschaft zeigen keine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Gestationsdiabetes. Dies zeigen Metaanalysen (20) (21) und eine große norwegische RCT mit 487 Frauen im Vergleich Metformin vs. Plazebo (28), desgleichen eine Populationsstudie basierend auf nationalen Datenbanken aus Schweden (34). Während eine aktuelle Metaanalyse, die RCT und nicht-randomisierte Studien eingeschlossen hat, eine sign. Reduktion von GDM und Präeklampsie zeigte: 12,86 vs. 22,91 % in der Plazebogruppe (RR 0,48, 95 %-KI 0,26-0,89) (22). Die Gruppe mit PCOS mit Metformin (n=347) und ohne (n=21.000) unterschieden sich jedoch erheblich hinsichtlich präkonzeptioneller Adipositasrate (53 vs. 25 %) und Diabetesprävalenz (14,1 vs. 1,4 %). Die Fallzahlen für Präeklampsie betrug in der Gruppe mit Metformin n=51 und für GDM n= 14. Die Validität der Studie ist daher eingeschränkt verwertbar zur Beurteilung des Effektes von Metformin auf PE oder GDM. Die Datenlage weist eher darauf hin, dass die Metformin Einnahme keinen positiven Einfluss auf GDM hat.

Präeklampsie

Wenn ein erhöhtes Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen vermutet wird, sind intensivierete Überwachung und präventive Maßnahmen sinnvoll (66). Eine effektive Prävention der Präeklampsie bei anamnestischem Risiko oder hohem Risiko in der Ersttrimesteruntersuchung besteht in der frühzeitig begonnenen Einnahme von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS 150 mg/die). Eine aktuelle Metaanalyse von 30 Studien zu hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft bei PCOS zeigen folgende Risikoerhöhungen nach Adjustierung von Alter, BMI und Nulliparität (33):

- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie OR 1,42, 95 %-KI 1,29-1,57
- Präeklampsie OR 2,07, 95 %-KI 1,91-2,24

Es liegen keine Studien zur präventiven ASS-Gabe bei Schwangeren mit bekanntem PCOS vor.

Die Datenlage, ob sich durch die Einnahme von Metformin das Risiko für eine Präeklampsie positiv beeinflussen lässt, ist kontrovers. Eine aktuelle populationsbasierte Studie aus Schweden mit Daten aus einem nationalen Gesundheitsregister untersuchte bei Frauen mit und ohne PCOS die Einnahme von Metformin (34). Es ließen sich 347 Schwangerschaften bei Frauen mit PCOS und Metformin Einnahme identifizieren, die mit 21.486 Schwangerschaften mit PCOS ohne Metformin verglichen werden konnten. Frauen mit PCOS und Metformin-Einnahme hatten eine Prävalenz von 9,6 % vs. 4,6 % ohne Metformin. In einer Metaanalyse von 17 randomisierten und nicht-randomisierten Studie betrug die Prävalenz für eine Präeklampsie bei Metformin Einnahme in der Schwangerschaft 4,95 % vs. 7,72 % ohne Metformin mit einem relativen Risiko von 0,61, 95 %-KI 0,40-0,93 (22). Dahingegen führte die Metformin Einnahme weder in der Metaanalyse von RCTs von Feng et al. 2015 oder in der Meta-Analyse von Cao, Hu, Fu, & et al., 2021 mit ausschließlich RCTs und in der RCT von Løvvik, Carlsen, Salvesen, & et al., 2019 zur signifikanten Reduktion der Präeklampsierate.

Zusammenfassend, zeigt sich in der Mehrzahl der Studien, insbesondere in den RCTs, dass sich keine Reduktion des Präeklampsie-Risikos nachweisen lässt.

Frühgeburt

Der Einfluss einer Therapie mit Metformin bei Frauen mit PCOS in der Schwangerschaft auf das Risiko einer Frühgeburt wird nicht einheitlich bewertet. In einer Metaanalyse wurde eine signifikante Risikoreduktion für Frühgeburt durch Metformin Einnahme beschrieben (OR 0,40 (95 %-KI 0,18-0,91) (20) und vergleichbar hoch in der Metaanalyse von 2021 mit einem RR 0,45 (95 %-KI, 0,25-0,80) (21). In der norwegische Populationsstudie von Fornes, Simin, Nguyen, & et al., 2022 wird kein reduzierender Effekt beschrieben. Ein aktueller RCT aus Norwegen (PregMed2) untersucht den kombinierten Outcome Parameter von Spätabort und Frühgeburt in einer Studie mit 487 Frauen, n=244 erhielten Metformin und n=243 Placebo. In der intention-to-treat Analyse trat bei 12 Frauen (5 %) in der Metformin-Gruppe und bei 23 (10 %) in der Placebo-Gruppe mit einer Odds Ratio von 0,50, 95 %-KI 0,22-1,08 eine späte Fehl- oder Frühgeburt auf (28). Damit wurde bei Betrachtung des kombinierten Risikos aus einem Spätabort und Frühgeburt im norwegischen RCT-Signifikanz-Niveau verfehlt. Aus der Datenlage lassen sich keine eindeutigen Schlüsse ziehen. Die aktuellen Einzelstudien, die in die Meta-Analysen noch nicht eingeschlossen werden konnte, sprechen eher gegen einen Effekt für das Frühgeburtsrisiko.

Fetales Wachstum

Der Einfluss eines PCOS auf den Verlauf der Schwangerschaft zeigt sich auch an einem erhöhten Risiko für ein höheres fetales Gewicht in Bezug auf die Schwangerschaftswoche. Das Risiko für Large for Gestational Age (LGA)-Kinder mit einem Geburtsgewicht ≥ 90 . Perzentile für die gleiche Schwangerschaftswoche) tritt bei Frauen mit PCOS mit einer OR 1,32 (95 %-KI 1,09-1,59) häufiger auf (65).

Der mögliche therapeutische Einsatz von Metformin zur Reduktion einer Makrosomie oder LGA-Rate wurde in Studien bereits untersucht. Metformin passiert die Plazentaschranke, so dass auch ein direkter Effekt auf den fetalen Glukosestoffwechsel vermutet wird. Schwangere und Feten weisen im dritten Trimenon vergleichbare Plasmaspiegel von Metformin auf (25). Die bisherige Datenlage zum fetalen Wachstum bei Metformin Einnahme in der Schwangerschaft konzentriert sich auf Anwendung bei GDM und zeigte einheitlich eine geringere LGA-Rate, bei nicht-signifikant leicht erhöhter Small for Gestational Age-Rate (23). Eine aktuelle Subanalyse der RCT zu Metformintherapie bei Frauen mit Typ 2 Diabetes zeigt, dass das Risiko für SGA bei maternaler Komorbidität wie Hypertonus und Nephropathie besteht. Die Autoren raten zur Vorsicht bei Einsatz von Metformin bei diesen Schwangeren, um eine fetale Wachstumsretardierung zu vermeiden (74). Bei Metformin Einnahme in der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS ergaben sich in einer RCT kein eindeutiger Effekt auf das Geburtsgewicht (28).

5.6.4 Geburt, Wochenbett, Beratung vor erneuter Schwangerschaft

Empfehlung 5.6.4.1	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS sollen für den bekannten positiven Einfluss des Stillens auf den mütterlichen Stoffwechsel und das Adipositasrisiko des Kindes sensibilisiert werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Die Geburtsplanung sowohl bezüglich des Geburtszeitpunktes (Indikation zur Einleitung) als auch des Geburtsmodus erfolgt entsprechend den geburtshilflichen Befunden wie Abweichen des fetalen

Wachstums von Standardkurven und anderen auffälligen Untersuchungsbefunden des Feten, maternalen Komplikationen wie Präeklampsie, HELLP, Cholestase etc. und der geburtshilflichen Anamnese, Z.n. Sectio oder Dammriss 3. Grades. Das Vorgehen richtet sich nach den entsprechenden AWMF-Leitlinien (35).

Grundsätzlich wird das Stillen empfohlen, ein ausschließliches Stillen ist für mindesten 4-6 Monate sinnvoll. Es wird eine möglichst lange Stillzeit unterstützt. Die positiven Effekte auf den mütterlichen Metabolismus sind gerade für Frauen mit PCOS relevant. Auch für die gestillten Kinder ergeben sich spätere vielfältige Vorteile für die Gesundheit. Eine S3 Leitlinie zum Stillen, die diese Aspekte auf die Evidenz untersucht, ist z.Z. in Bearbeitung. In einer australischen Studie finden sich niedrige Raten an Stillen und kürzere Stillzeiten bei übergewichtigen oder adipösen Frauen und bei PCOS (73). Daher erscheint eine gute Beratung zu Benefits des Stillens für Mutter und Kind gerade für Frauen mit PCOS sinnvoll.

Nach Mutterschafts-Richtlinien wird in Deutschland eine Kontrolle 6-8 Wochen nach der Entbindung empfohlen. Diese wird als Abschätzung für das individuelle Risiko der Frau mit PCOS nach Schwangerschaften metabolische oder psychische Erkrankungen zu entwickeln genutzt. Die Untersuchung umfasst Allgemeinuntersuchungen, Erhebung des gynäkologischen Befundes, Blutdruckmessung, Urinuntersuchungen und Beratungen.

Bei nachgewiesener Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft empfiehlt die S3-Leitlinie zu Gestationsdiabetes (72) einen 75-g-Glukosetoleranztest 6-12 Wochen nach Geburt durchzuführen. Eine erneute Beratung zu optimalem Lebensstil ist bei diesem Termin sinnvoll. Die Leitlinie schlägt bei nachgewiesenem GDM in der Schwangerschaft die Nachsorge durch Nüchternglukosemessung oder HbA1c bei Frauen nach der Geburt im Intervall von 2 Jahren vor.

Frauen mit PCOS haben ein höheres Risiko für Depressionen (36). Auch in der Schwangerschaft und nach Geburt lässt sich ein etwas höheres Risiko nachweisen (75). Eine Berücksichtigung dieses anamnestischen Risikos ist für die Detektion von peripartaler Depression wichtig.

5.6.5. Betreuung des Kindes

Empfehlung 5.6.5.1	Neu Stand (2025)
In der pädiatrischen Versorgung sollte bei Kindern von Müttern mit PCOS besonders auf die Gewichts- und Pubertätsentwicklung geachtet werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Für direkte postnatale Betreuung gelten die allgemein gültigen Empfehlungen je nach Risikokonstellation (76). Es geht um einen möglichen intrauterinen Einfluss auf das Kind, wenn die Mutter ein PCOS hat. Für die Diagnostik und Therapie eines PCOS in der Adoleszenz verweisen wir auf Kapitel 7 der Leitlinie.

Das PCOS als Erkrankung mit höherem Risiko für metabolische Veränderungen auch beim Kind gilt als ein Beispiel für „fetal programming“. Bereits in der Schwangerschaft führen Faktoren der mütterlichen Gesundheit dazu, dass das Kind ein höheres Risiko für metabolische Erkrankungen während der Schwangerschaft und Neonatalzeit, aber auch während des gesamten späteren Lebens hat. Kinder von

Frauen mit PCOS oder anovulatorischer Infertilität haben gemäß einer finnischen Registerstudie ein höheres Risiko für Übergewicht und Entwicklung eines Diabetes im Kindesalter unabhängig vom Geschlecht (50). Besonders bei Frauen mit präkonzeptionellem Übergewicht war der Einfluss auf das Gewicht der Kinder besonders hoch. Die gleiche Arbeitsgruppe fand auch, dass das Risiko für Auffälligkeiten der psychomotorischen Entwicklung und für psychiatrische Diagnosen im Kindesalter durch die Diagnose des PCOS vor der Schwangerschaft bei der Mutter erhöht ist (77).

Eine große populationsbasierte Kohortenstudie aus Dänemark beschreibt, dass Mädchen von Müttern, die vor der Schwangerschaft ein PCOS aufwiesen, durchschnittlich 3,3 Monate früher alle pubertalen Meilensteine durchmachen, mit 95 %-KI von -6,3 bis -0,4 Monaten (78). Die mit Androgenbildung verbundene Pubertätsentwicklung, die Adrenarche, war sogar 5,4 Monate früher, mit einem 95 %-KI von -8,7 bis -2,1.

Im Gegensatz zu den Daten zur Sicherheit der Einnahme in der Schwangerschaft sind Studien zur Auswirkung von Metformin in der Schwangerschaft auf die Langzeitgesundheit der Kinder begrenzt und uneinheitlich. Sie stammen größtenteils aus RCT und Follow up-Untersuchungen mit Schwangeren mit GDM oder schwangeren Frauen mit Typ 2 Diabetes. Die bisherigen Studien mit höheren Fallzahlen im Alter bis zu 10 Jahren zeigten, sowohl bei Anwendung bei PCOS als auch GDM, kontroverse Ergebnisse in Bezug auf das erhöhte Risiko für kindliche Adipositas. Im Alter von 9 Jahren hatten Kinder, deren Mütter bei GDM im Rahmen einer RCT mit Metformin in der Schwangerschaft behandelt wurden im Vergleich zur Insulintherapie ein signifikant, jedoch gering höheres Körpergewicht und eine veränderte Fettverteilung (79). Andere Unterschiede fanden sich jedoch im Alter von 7 und 9 Jahren nicht.

Nachuntersuchte Kinder im Alter von 5-10 Jahren der PregMed Study, ein RCT mit Metformin Einnahme bei Schwangeren mit PCOS, hatten die Kinder mit Metforminexposition einen signifikant höheren BMI (80). Eine andere Studie mit Metformin bei PCOS während der gesamten Schwangerschaft zeigt, dass die exponierten Kinder in Alter von 8 Jahren höhere Glukosewerte, systolischen Blutdruck und ein verändertes Lipidprofil hatten (81).

Die aktuellste Arbeit erschien 2022 zu kindlichen Langzeitauswirkungen nach Metformin Einnahme in der Schwangerschaft bei GDM, T2DM und PCOS (82). 80% der Frauen hatten einen GDM. Daten des finnischen Gesundheitsregister von 3965 Kindern mit Metforminexposition vs. 5372 mit Insulintherapie der Mutter und 899 Kindern nach Insulintherapie plus Metformin wurden ausgewertet. Das mittlere Follow-up-Alter betrug 3,5 Jahre bei Metformin, 2,4 bei Insulin und 5,5 bei Kombination. Es lag keine Assoziation von Metformin mit den primären Outcome-Parametern wie Adipositas, Hyperglykämie, Diabetes, Hypertonus, PCOS oder Schwierigkeiten in der motorischen und sozialen Entwicklung vor.

Tierexperimente sind ebenfalls nicht einheitlich in der Beschreibung der metabolischen Auswirkungen auf die Nachkommen nach intrauteriner Metforminexposition. Es finden sich Studien, die ein höheres Körpergewicht bei weiblichen Tieren und Standardernährung und bei besonders fetthaltiger Ernährung auch bei männlichen Nachkommen mit Metforminexposition zeigen. Bei der hochkalorischen fetthaltigen Ernährung und Metforminexposition fanden sich bei männlichen Tieren häufiger erhöhte Nüchternblutglukosespiegel und eine gestörte Insulinsensitivität (83). Aktuell wurde eine weitere tierexperimentelle Studie veröffentlicht (84), die bei Rhesusaffen, die in der Schwangerschaft exponiert waren, Wachstumseinschränkungen der Skelettmuskulatur, Herz und

Fettmasse, niedriges Körpergewicht und verzögerte Reifung der Glomerula der Niere nachgewiesen wurde.

Insgesamt sind die Langzeitauswirkungen von Metformintherapie in der Schwangerschaft auf die spätere Entwicklung der Kinder noch nicht ausreichend untersucht. Die Daten weisen jedoch darauf hin, dass die Metforminexposition einen Einfluss auf die metabolische Gesundheit der Kinder haben kann. Führende Wissenschaftler warnten in einem Statement als Antwort auf die Empfehlung von Metformin als Äquivalent zu Insulin bei der GDM-Therapie, basierend auf klinischen und tierexperimentellen Studien, vor der Potenz von Metformin zur Prädisposition zu Übergewicht und ungünstigem metabolischen Profil bei den Kindern (85). Eine aktuelle Metaanalyse fand jedoch bei Kindern von Müttern mit Diabetes keine nachteiligen Auswirkungen auf die langfristigen Ergebnisse bei Kindern und ihren Müttern nach Einnahme von Metformin in der Schwangerschaft im Vergleich zu Insulin (86). Angesichts der potentiellen Einflüsse auf die Stoffwechselfunktion und somatische Entwicklung des Kindes bei PCOS und besonders nach Metforminexposition in der Schwangerschaft ist bei pädiatrischen Untersuchungen besonders auf die Gewichtsentwicklung der Kinder zu achten.

Kapitel 5 Literaturverzeichnis

1. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. Persson, Jan, et al. Juli 2019, *Eur J Cancer*, Bd. 116, S. 77-85. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.025. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31181536.
2. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. 4, Oktober 2023a, *Fertil Steril*, Bd. 120, S. 767-793. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37589624.
3. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 3, August 2018, *Fertil Steril*, Bd. 110, S. 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.
4. Effects of preconception lifestyle intervention in infertile women with obesity: The FIT-PLESE randomized controlled trial. Legro, Richard S, et al. 1, 18. Januar 2022, *PLoS Med*, Bd. 19, S. e1003883. doi: 10.1371/journal.pmed.1003883. eCollection 2022 Jan. PMID: 35041662; PMCID: PMC8765626.
5. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. Legro, Richard S, et al. 11, November 2015, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 100, S. 4048-58. doi: 10.1210/jc.2015-2778. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26401593; PMCID: PMC4702450.
6. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Lim, S S, et al. 2, Februar 2019, *Obes Rev*, Bd. 20, S. 339-352. doi: 10.1111/obr.12762. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30339316.
7. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Showell, Marian G, et al. 12, 20. Dezember 2018, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 12, S. CD012378. doi: 10.1002/14651858.CD012378.pub2. PMID: 30570133; PMCID: PMC6516980.
8. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. 10, 18. September 2023b, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 108, S. 2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463. PMID: 37580314; PMCID: PMC10505534.
9. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Franik, Sebastian, et al. 5, 24. Mai 2018, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 5, S. CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub3. PMID: 29797697; PMCID: PMC6494577.
10. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. Brown, Julie und Farquhar, Cindy. 12, 15. Dezember 2016, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 12, S. CD002249. doi: 10.1002/14651858.CD002249.pub5. PMID: 27976369; PMCID: PMC6464012.
11. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Morley, Lara C, et al. 11, 29. November 2017, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 11, S. CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6. PMID: 29183107; PMCID: PMC6486196.

12. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Weiss, Nienke S, et al. 1, 16. Januar 2019, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 1, S. CD010290. doi: 10.1002/14651858.CD010290.pub3. PMID: 30648738; PMCID: PMC6353048.
13. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. Liu, Xin, et al. 6, Dezember 2017, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 87, S. 767-774. doi: 10.1111/cen.13454. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28834553.
14. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. Salamun, Vesna, et al. 1, Juli 2018, *Eur J Endocrinol*, Bd. 179, S. 1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29703793.
15. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. Jensterle, Mojca, et al. 1, 31. Januar 2017, *BMC Endocr Disord*, Bd. 17, S. 5. doi: 10.1186/s12902-017-0155-9. PMID: 28143456; PMCID: PMC5286837.
16. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. Han, Yi, Li, Yingjie und He, Bing. 2, August 2019, *Reprod Biomed Online*, Bd. 39, S. 332-342. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.017. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31229399.
17. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. Siamashvili, Maka und Davis, Stephen N. 9, September 2021, *Expert Rev Clin Pharmacol*, Bd. 14, S. 1081-1089. doi: 10.1080/17512433.2021.1933433. Epub 2021 May 27. PMID: 34015974.
18. Exenatide, Dapagliflozin, or Phentermine/Topiramate Differentially Affect Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. Elkind-Hirsch, Karen E, et al. 10, 27. September 2021, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 106, S. 3019-3033. doi: 10.1210/clinem/dgab408. PMID: 34097062.
19. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. Cesta, Carolyn E, et al. 2, 01. Februar 2024, *JAMA Intern Med*, Bd. 184, S. 144-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663. PMID: 38079178; PMCID: PMC10714281.
20. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Feng, Li, et al. 11, 2015, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 31, S. 833-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1041906. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26440203.
21. Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. Cao, Qi, et al. 12, Dezember 2021, *J Obstet Gynaecol Res*, Bd. 47, S. 4148-4157. doi: 10.1111/jog.15044. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34571574.
22. Efficacy and safety of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. Zhao, Qian und He, Jin. 7, Juli 2022, *Gynecol Endocrinol*, Bd. 38, S. 558-568. doi: 10.1080/09513590.2022.2080194. Epub 2022 May 27. PMID: 35621312.
23. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Butalia, S, et al. 1, Januar 2017, *Diabet Med*, Bd. 34, S. 27-36. doi: 10.1111/dme.13150. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27150509.

24. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. Vanky, Eszter, et al. 5, Mai 2005, *Fertil Steril*, Bd. 83, S. 1575-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.051. PMID: 15866611.
25. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. Charles, Bruce, et al. 1, Februar 2006, *Ther Drug Monit*, Bd. 28, S. 67-72. doi: 10.1097/01.ftd.0000184161.52573.0e. PMID: 16418696.
26. The 2019 Flemish consensus on screening for overt diabetes in early pregnancy and screening for gestational diabetes mellitus. Benhalima, Katrien, et al. 5, Oktober 2020, *Acta Clin Belg*, Bd. 75, S. 340-347. doi: 10.1080/17843286.2019.1637389. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31259665.
27. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. Devall, Adam J, et al. 4, 19. April 2021, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 4, S. CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2. PMID: 33872382; PMCID: PMC8406671.
28. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Løvvik, Tone S, et al. 4, April 2019, *Lancet Diabetes Endocrinol*, Bd. 7, S. 256-266. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30002-6. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30792154.
29. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. AWMF Leitlinien-Register. [Online] August 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-050l_S2k_Diagnostik-Therapie-wiederholte-Spontanaborte_2022-08.pdf.
30. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. 3, September 2017, *Fertil Steril*, Bd. 108, S. 426-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026. PMID: 28865539.
31. ACOG Practice Bulletin No. 105: Bariatric Surgery and Pregnancy. 6, 06. Juni 2009, *Obstetrics & Gynecology*, Bd. 113, S. 1405-1413. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ac0544. PMID: 19461456.
32. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Poon, Liona C, et al. Suppl 1, Mai 2019, *Int J Gynaecol Obstet*, Bd. 145 Suppl 1, S. 1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.
33. Polycystic ovary syndrome is an independent risk factor for hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Pan, Haixia, et al. 3, Dezember 2021, *Endocrine*, Bd. 74, S. 518-529. doi: 10.1007/s12020-021-02886-9. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34655376.
34. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. Fornes, Romina, et al. 1, 07. Februar 2022, *Reprod Biol Endocrinol*, Bd. 20, S. 30. doi: 10.1186/s12958-022-00905-6. PMID: 35130922; PMCID: PMC8819934.
35. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

(SGGG). Geburtseinleitung. AWMF Leitlinien-Register. [Online] März 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-088ladd_S2k_Geburtseinleitung_2021-04.pdf.

36. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cooney, Laura G, et al. 5, 01. Mai 2017, Hum Reprod, Bd. 32, S. 1075-1091. doi: 10.1093/humrep/dex044. PMID: 28333286.

37. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). AWMF Leitlinien-Register. [Online] 01. Februar 2019b. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015_D_Ges_fuer_Gynaekologie_und_Geburtshilfe/015-085d_S2k_Diagnostik-Therapie-vor-ART_2019-04.pdf.

38. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. Hwang, Jiann-Loung, et al. 9, September 2004, Hum Reprod, Bd. 19, S. 1993-2000. doi: 10.1093/humrep/deh375. Epub 2004 Jul 29. PMID: 15284212.

39. Initiation of GnRH antagonist on Day 1 of stimulation as compared to the long agonist protocol in PCOS patients. A randomized controlled trial: effect on hormonal levels and follicular development. Lainas, Trifon G, et al. 6, Juni 2007, Hum Reprod, Bd. 22, S. 1540-6. doi: 10.1093/humrep/dem033. Epub 2007 Mar 8. PMID: 17347165.

40. 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. Kurzawa, Rafal, et al. 8, August 2008, J Assist Reprod Genet, Bd. 25, S. 365-74. doi: 10.1007/s10815-008-9249-7. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18802744; PMCID: PMC2582126.

41. ART Outcomes in GnRH Antagonist Protocol (Flexible) and Long GnRH Agonist Protocol during Early Follicular Phase in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Mokhtar, Sara, et al. 3, Juli - September 2015, J Reprod Infertil, Bd. 16, S. 148-54. PMID: 26913233; PMCID: PMC4508353.

42. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). Lainas, Trifon G, et al. 3, März 2010, Hum Reprod, Bd. 25, S. 683-9. doi: 10.1093/humrep/dep436. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20008886.

43. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. Mourad, Selma, Brown, Julie und Farquhar, Cindy. 1, 23. Januar 2017, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 1, S. CD012103. doi: 10.1002/14651858.CD012103.pub2. PMID: 28111738; PMCID: PMC6469542.

44. In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. Walls, M L, et al. 1, Januar 2015, Hum Reprod, Bd. 30, S. 88-96. doi: 10.1093/humrep/deu248. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355587.

45. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Wei, Daimin, et al. 2, Februar 2017, Hum Reprod, Bd. 32, S. 354-361. doi: 10.1093/humrep/dew325. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27999118; PMCID: PMC5870982.
46. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Tso, Leopoldo O, et al. 12, 21. Dezember 2020, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 12, S. CD006105. doi: 10.1002/14651858.CD006105.pub4. PMID: 33347618; PMCID: PMC8171384.
47. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Youssef, Mohamed A F M, et al. 10, 31. Oktober 2014, Cochrane Database Syst Rev, Bd. 2014, S. CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4. PMID: 25358904; PMCID: PMC10767297.
48. HCG trigger versus GnRH agonist trigger in PCOS patients undergoing IVF cycles: frozen embryo transfer outcomes. Deepika, Krishna, et al. 1, 02. Februar 2021, JBRA Assist Reprod, Bd. 25, S. 48-58. doi: 10.5935/1518-0557.20200028. PMID: 32960521; PMCID: PMC7863104.
49. Pregnancy Outcome Difference between Fresh and Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis. Jin, Xuli, et al. 5, Mai 2021, Reprod Sci, Bd. 28, S. 1267-1276. doi: 10.1007/s43032-020-00323-2. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33006114.
50. Association of maternal polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with obesity and diabetes in offspring: a population-based cohort study. Chen, Xinxia, et al. 8, 19. Juli 2021, Hum Reprod, Bd. 36, S. 2345-2357. doi: 10.1093/humrep/deab112. PMID: 34046665; PMCID: PMC8289324.
51. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. Legro, Richard S. November 2016, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, Bd. 37, S. 152-159. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.001. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27866938.
52. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycles: A randomized controlled study. Kılıç, Niyazi, et al. 4, Oktober-Dezember 2015, Avicenna J Med, Bd. 5, S. 123-7. doi: 10.4103/2231-0770.165121. PMID: 26629467; PMCID: PMC4637949.
53. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. Edwards, R G, Bavister, B D und Steptoe, P C. 5181, 15. Februar 1969, Nature, Bd. 221, S. 632-5. doi: 10.1038/221632a0. PMID: 4886881.
54. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. Cha, K Y, et al. 1, Januar 1991, Fertil Steril, Bd. 55, S. 109-13. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54068-0. PMID: 1986950.
55. Luteal phase start of low-dose FSH priming of follicles results in an efficient recovery, maturation and fertilization of immature human oocytes. Suikkari, A M, et al. 4, April 2000, Hum Reprod, Bd. 15, S. 747-51. doi: 10.1093/humrep/15.4.747. PMID: 10739813.
56. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. Mikkelsen, A L und Lindenberg, S. 4, Oktober 2001, Reproduction, Bd. 122, S. 587-92. doi: 10.1530/rep.0.1220587. PMID: 11570966.

57. Comparison of in-vitro maturation cycles with and without in-vivo matured oocytes retrieved. Son, Weon-Young, et al. 1, Juli 2008, *Reprod Biomed Online*, Bd. 17, S. 59-67. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60294-5. PMID: 18616892.
58. Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction with in-vitro matured oocytes-a systematic review and meta-analysis. Strowitzki, Thomas, Bruckner, Thomas und Roesner, Sabine. 3, 21. April 2021, *Hum Reprod Update*, Bd. 27, S. 460-473. doi: 10.1093/humupd/dmaa056. PMID: 33377477.
59. In vitro maturation without gonadotropins versus in vitro fertilization with hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome: a non-inferiority randomized controlled trial. Zheng, Xiaoying, et al. 2, 28. Januar 2022, *Hum Reprod*, Bd. 37, S. 242-253. doi: 10.1093/humrep/deab243. PMID: 34849920; PMCID: PMC9115328.
60. In vitro maturation is associated with increased early embryo arrest without impairing morphokinetic development of useable embryos progressing to blastocysts. Walls, M L, et al. 8, August 2015, *Hum Reprod*, Bd. 30, S. 1842-9. doi: 10.1093/humrep/dev125. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26040479.
61. Time-lapse imaging reveals differences in growth dynamics of embryos after in vitro maturation compared with conventional stimulation. Roesner, Sabine, et al. 3, März 2017, *Fertil Steril*, Bd. 107, S. 606-612.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.026. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28139236.
62. Two-year development of children conceived by IVM: a prospective controlled single-blinded study. Roesner, Sabine, et al. 6, 24. März 2017, *Human Reprod.*, Bd. 32, S. 1341-1350. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex068>.
63. Obstetric and neonatal outcome of ART in patients with polycystic ovary syndrome: IVM of oocytes versus controlled ovarian stimulation. Mostinckx, L, et al. 8, 01. August 2019, *Hum Reprod*, Bd. 34, S. 1595-1607. doi: 10.1093/humrep/dez086. PMID: 31347678.
64. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Khomami, Mahnaz Bahri, et al. 5, Mai 2019a, Bd. 20, S. 659-674. doi: 10.1111/obr.12829. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674081.
65. The role of maternal obesity in infant outcomes in polycystic ovary syndrome-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Khomami, Mahnaz Bahri, et al. 6, Juni 2019b, *Obes Rev*, Bd. 20, S. 842-858. doi: 10.1111/obr.12832. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30785659.
66. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG). S3-Leitlinie Adipositas und Schwangerschaft. AWMF Leitlinien-Register. [Online] November 2019a. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-081p_S3_Adipositas-Schwangerschaft_2020_02.pdf.
67. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Goldstein, Rebecca F, et al. 21, 06. Juni 2017, *JAMA*, Bd. 317, S. 2207-2225. doi: 10.1001/jama.2017.3635. PMID: 28586887; PMCID: PMC5815056.

68. Association of Antenatal Diet and Physical Activity-Based Interventions With Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Teede, Helena J, et al. 2, 01. Februar 2022, JAMA Intern Med, Bd. 182, S. 106-114. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6373. PMID: 34928300; PMCID: PMC8689430.
69. Polycystic ovary syndrome and offspring risk of congenital heart defects: a nationwide cohort study. Schmidt, A B, et al. 10, 01. Oktober 2020, Hum Reprod, Bd. 35, S. 2348-2355. doi: 10.1093/humrep/deaa168. PMID: 32797231.
70. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. Cassina, Matteo, et al. 5, September - Oktober 2014, Hum Reprod Update, Bd. 20, S. 656-69. doi: 10.1093/humupd/dmu022. Epub 2014 May 25. PMID: 24861556.
71. The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis. Mayrhofer, Daniel, et al. 9, 21. August 2020, J Clin Med, Bd. 9, S. 2700. doi: 10.3390/jcm9092700. PMID: 32825545; PMCID: PMC7565166.
72. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 28. Februar 2018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06-abgelaufen.pdf.
73. Obesity, polycystic ovary syndrome and breastfeeding: an observational study. Joham, Anju E, et al. 4, April 2016, Acta Obstet Gynecol Scand, Bd. 95, S. 458-66. doi: 10.1111/aogs.12850. Epub 2016 Feb 7. PMID: 26782709.
74. Determinants of Small for Gestational Age in Women With Type 2 Diabetes in Pregnancy: Who Should Receive Metformin? Feig, D S, et al. 7, 07. Juli 2022, Diabetes Care, Bd. 45, S. 1532-1539. doi: 10.2337/dc22-0013. PMID: 35671033.
75. Postpartum complications increased in women with polycystic ovary syndrome. Alur-Gupta, Snigdha, et al. 3, März 2021, Am J Obstet Gynecol, Bd. 224, S. 280.e1-280.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.048. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835722; PMCID: PMC7897332.
76. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik. AWMF Leitlinien-Register. [Online] März 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-005l_S2k_Betreuung-von-Neugeborenen-in-der-Geburtsklinik_2022-01.pdf.
77. Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. Chen, Xinxia, et al. 10, 01. Oktober 2020, Hum Reprod, Bd. 35, S. 2336-2347. doi: 10.1093/humrep/deaa192. PMID: 32866965; PMCID: PMC7518708.
78. Maternal polycystic ovarian syndrome and pubertal development in daughters and sons: a population-based cohort study. Lunddorf, Lea Lykke, et al. 11, 13. September 2022, Human Reprod., Bd. 37, S. doi:10.1093/humrep/deac197.

79. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. Rowan, Janet A, et al. 1, 13. April 2018, *BMJ Open Diabetes Res Care*, Bd. 6, S. e000456. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000456. eCollection 2018. PMID: 29682291; PMCID: PMC5905785.
80. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. Hanem, Liv Guro Engen, et al. 3, März 2019, *Lancet Child Adolesc Health*, Bd. 3, S. 166-174. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30385-7. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30704873.
81. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. Rø, Torstein B, et al. 7, November 2012, *Scand J Clin Lab Invest*, Bd. 72, S. 570-5. doi: 10.3109/00365513.2012.712319. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22935043.
82. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. Brand, Kerstin M G, et al. 1, Januar 2022, *BMJ Open Diabetes Res Care*, Bd. 10, S. e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363. PMID: 34987051; PMCID: PMC8734020.
83. Prenatal metformin exposure in mice programs the metabolic phenotype of the offspring during a high fat diet at adulthood. Salomäki, Henriikka, et al. 2, 2013, *PLoS One*, Bd. 8, S. e56594. doi: 10.1371/journal.pone.0056594. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23457588; PMCID: PMC3574083.
84. Initiation of metformin in early pregnancy results in fetal bioaccumulation, growth restriction, and renal dysmorphology in a primate model. Bolte, Erin, et al. 3, September 2024, *Am J Obstet Gynecol*, Bd. 231, S. 352.e1-352.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2024.06.002. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38871238; PMCID: PMC11344684.
85. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. Barbour, L A, et al. 4, Oktober 2018, *Am J Obstet Gynecol*, Bd. 219, S. 367.e1-367.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.013. Epub 2018 Jun 28.
86. Long-Term Impact on Offspring (5 to 11 Years of Age) of Metformin Use in Pregnancy in Mothers With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dutta, Deep, et al. 9, September 2024, *Endocr Pract*, Bd. 30, S. 854-862. doi: 10.1016/j.eprac.2024.05.017. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38876183.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokument des Mutterpasses. Gemeinsamer Bundesausschuss. [Online] August 2021b. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-707/2021-08-19_G-BA_Mutterpass_web_WZ.pdf.
88. —. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Gemeinsamer Bundesausschuss. [Online] 16. September 2021a. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2676/Mu-RL_2021-09-16_iK-2022-01-01.pdf.
89. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. Clifford, K, et al. 7045, 15. Juni 1996, *BMJ*, Bd. 312, S. 1508-11. doi: 10.1136/bmj.312.7045.1508. PMID: 8646142; PMCID: PMC2351255.

Kapitel 6 PCOS und Besonderheiten in der Adoleszenz

Maren Goeckenjan, Stephanie Lehmann-Kannt, Heike Hoyer-Kuhn, Susanna Wiegand, Christos C. Zouboulis

6.1 Pubertätsentwicklung und PCOS

Empfehlung 6.1.1	Neu Stand (2025)
Mit Jugendlichen, die sich zur Abklärung des PCOS vorstellen, soll im Beratungsgespräch thematisiert werden, dass die vorliegenden PCOS-suggestiven Symptome auch Ausdruck der Pubertät im Sinne physiologischer Veränderungen sein können.	
Konsensstärke: 13/13 100 %	

Hintergrund

Die physiologische Pubertätsentwicklung mit Etablierung der Funktion der gonadalen Achse zeigt sich mit Brustentwicklung (Thelarche), Bildung der Schambehaarung (Pubarche), erster Menstruationsblutung (Menarche) und Entstehung eines regelmäßigen Menstruationszyklus. Während der physiologischen Pubertätsentwicklung finden sich häufig vorübergehend Symptome und Befunde des PCOS wie Menstruationsstörungen, leichte Hyperandrogenismus-Zeichen mit den klinischen Befunden Akne und Hirsutismus sowie labordiagnostische Hyperandrogenämie (s. Empfehlung 1.2.7), Gewichtszunahme und Insulinresistenz.

Die Pubertätsentwicklung und das Menarche-Alter sind u.a. abhängig von (1):

- genetischen und familiären Einflüssen,
- ethnischen, sozialen und kulturellen Faktoren,
- intrauterinen Faktoren, z.B. Suchtverhalten oder Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft, Diabetes mellitus/ Gestationsdiabetes, maternale Adipositas in der Schwangerschaft, höheres oder niedriges Geburtsgewicht des Kindes,
- Lebensstil mit Ernährung, körperlicher Bewegung, Schlafverhalten und
- Erkrankungen in der Kindheit oder Adoleszenz.

Jegliche Störung des Menstruationszyklus wird in einem Zeitraum bis zu 1 Jahr nach Menarche während der pubertären Entwicklung (Transition) als physiologisch bewertet (2). Als Definitionen der gestörten Pubertätsentwicklung können die Dauer des Menstruationszyklus und der zeitliche Zusammenhang mit der Menarche beurteilt werden (2) (3):

- Fehlende Menarche ab 15. Geburtstag,
- Abstand zwischen Thelarche und Menarche mehr als 3 Jahre,
- Sekundäre Amenorrhoe (Zykluslänge von mehr als 3 Monaten) später als 1 Jahr nach Menarche.

6.2 Diagnose des PCOS in der Adoleszenz

Empfehlung 6.2.1	Neu Stand (2025)
Die Diagnose des PCOS in der Adoleszenz soll auf Basis des gleichzeitigen Vorliegens der Kriterien 1. Zyklusstörungen in Bezug zur Pubertätsentwicklung und 2. Hyperandrogenismus gestellt werden.	
Konsensstärke: 13/14, 1 Enthaltung, 92 %	

Empfehlung 6.2.2	Neu Stand (2025)
Die modifizierten Rotterdam-Kriterien sollen in der Adoleszenz nicht zur Diagnose des PCOS angewandt werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Empfehlung 6.2.3	Neu Stand (2025)
Polyzystische Ovar-Morphologie, AMH-Wert und Insulinresistenz sollen nicht als diagnostische Kriterien in der Adoleszenz genutzt werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Empfehlung 6.2.4	Neu Stand (2025)
Jugendliche, bei denen klinisch ein PCOS vermutet wird, aber nicht beide Diagnosekriterien erfüllt sind, sollten als „Risikopatientinnen“ („at risk of PCOS“) 3 und 8 Jahre nach der Menarche reevaluiert werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Die Diagnose eines PCOS ist in der Adoleszenz eine besondere Herausforderung, da sich die diagnostischen Kriterien für das Erwachsenenalter (Zyklusunregelmäßigkeiten, klinischer oder laborchemischer Hyperandrogenismus, PCOM) mit physiologischen passageren Entwicklungen in der Pubertät überlappen. Es besteht sowohl die Gefahr einer Überdiagnostik (und -therapie) als auch das Risiko, frühe Zeichen eines persistierenden PCOS und damit die Chance einer frühen Intervention zu verpassen. Erschwerend kommt hinzu, dass eine unzureichende Studienlage in der Adoleszenz zu einer mangelnden Evidenzlage führt.

In Abhängigkeit der Definition des PCOS finden sich unterschiedliche Häufigkeiten bei weiblichen Jugendlichen. Die Diagnosekriterien nach Rotterdam sind für die Adoleszenz nicht anwendbar. Für Jugendliche und junge Frauen in der Adoleszenz wurden in Studien zur Prävalenz uneinheitliche Diagnosekriterien genutzt. Daher sind Studien zur Häufigkeit des PCOS in der Adoleszenz schwer zu beurteilen.

Für die Diagnose in der Adoleszenz ist der Begriff „PCOS“ besonders irreführend, da er eine komplexe endokrinologische Störung auf ein morphologisches Bild des Ovars mit PCO-Morphologie (PCOM) reduziert, welches in der Adoleszenz physiologisch ist.

Letztlich bleibt die Prävalenz eines PCOS in der Adoleszenz (Definition nach WHO 10.-19. Lebensjahr) unklar. Bekannte Diagnosekriterien (modifizierte Rotterdam-Kriterien, NIH, AES = Androgen Excess society, PCOS Society) berücksichtigen nicht die physiologischen (passageren) Veränderungen während der Pubertät.

Die aktuellen europäischen Empfehlungen definieren das PCOS bei Jugendlichen und jungen Frauen wie folgt (2): Vorliegen von Zyklusstörungen, mit sehr differenzierter Berücksichtigung des zeitlichen Zusammenhangs mit der Pubertätsentwicklung und gleichzeitig das Vorliegen eines Hyperandrogenismus. Die ovarielle Morphologie sowie AMH-Spiegel und Insulinresistenz sind keine diagnostischen Kriterien in der Adoleszenz.

Die Diagnose eines PCOS in der Adoleszenz erfordert eine umfassende Anamnese inkl. Familien- und Zyklusanamnese, eine klinische Untersuchung im Hinblick auf Androgenisierungszeichen und eine differenzierte Diagnostik um andere in der Jugend vorkommenden Erkrankungen wie nicht-klassisches AGS oder androgenproduzierende Tumoren der Nebenniere oder der Ovarien als Differentialdiagnose auszuschließen.

Weibliche Jugendliche, bei denen ein PCOS vermutet wird, die jedoch nicht beide Diagnosekriterien erfüllen, gelten als „Risikopatientinnen“ („at risk of PCOS“) (Peña et al. 2020). Dies betrifft Jugendliche mit PCOS-Symptomen vor Beginn einer Therapie mit KOK, mit persistierenden Symptomen und starker Gewichtszunahme in der Adoleszenz. Eine Reevaluation einer möglichen Zyklusstörung ist sinnvoll. Mädchen, die sich initial nur mit einer Zyklusstörung oder einem Hyperandrogenismus präsentieren, sollten bis zu 8 Jahre nach Menarche bezüglich des sonographischen Ovarbefundes reevaluiert werden (4).

6.2.1 Zyklusstörungen in der Adoleszenz

Empfehlung 6.2.1	Neu Stand (2025)
Bei der Beurteilung von Zyklusstörungen in der Adoleszenz soll der zeitliche Abstand zum Pubertätsbeginn (Thelarche/ Menarche) berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 14/14, 100 %	

Hintergrund

Treten in der Adoleszenz längerfristig Störungen des Menstruationszyklus auf, soll an ein PCOS gedacht werden. Dabei sind folgende Definitionen eines unregelmäßigen Menstruationszyklus in der Adoleszenz in Abhängigkeit von der Pubertätsentwicklung zu beachten (3) (2):

Zeit nach Menarche	Definition „unregelmäßiger Menstruationszyklus“
≤1 J.	physiologisch
1-3 J.	Zykluslänge < 21 Tage oder > 45 Tage
> 3 J.	Zykluslänge < 21 oder > 35 Tage oder < 8 Zyklen pro Jahr
>1 J.	Sekundäre Amenorrhoe > 90 Tage
Primäre Amenorrhoe	Ab 15. Geburtstag oder > 3 Jahre nach Thelarche

Auch bei regelmäßigen Zyklen kann eine ovarielle Dysfunktion im Sinne einer Anovulation vorliegen. Anovulatorische Zyklen sind in der Adoleszenz physiologisch.

6.2.2 Hyperandrogenismus und Hyperandrogenämie

6.2.2.1. Hyperandrogenismus

Empfehlung 6.2.2.1.1	Neu Stand (2025)
Ein klinischer Hyperandrogenismus soll labordiagnostisch abgeklärt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Empfehlungen der US-amerikanischen Pediatric Endocrine Society (PES) und Androgen Excess PCOS-Society (AES) umfassen als diagnostische Kriterien für einen klinischen Hyperandrogenismus in der Adoleszenz folgende Kriterien:

- Mittel- bis schwerer Hirsutismus
- Schwere Akne mit mittel- oder schwerer inflammatorischer Komponente mit schlechtem Ansprechen auf eine topische Therapie.

Hirsutismus ist definiert als Auftreten pigmentierter Terminalhaare (unbehandelt > 5 mm Länge) mit männlichem Verteilungsmuster. Auch bei Adoleszenten sollte ein Hirsutismus mit einem standardisierten Score/ einer visuellen Analogskala (z.B. modifizierter Ferriman Gallway Score = mFGS) quantifiziert/ objektiviert (siehe auch Empfehlung 1.2.4) und von einer vermehrten Vellusbehaarung sowie einer Hypertrichose abgegrenzt werden (2). Einschränkend sind dabei regionale und ethnische Unterschiede, depilierende Vorbehandlung sowie für die Adoleszenz fehlende Grenzwerte zu beachten (3). Studien mit weiblichen Jugendlichen zeigen, dass der Hirsutisscore mit dem Alter und dem Abstand zur Menarche zunimmt und, dass höhere Hirsutismus Scores mit höheren Testosteron-Leveln assoziiert sind (3). Für die Adoleszenz fehlen jedoch klare Definitionen.

Bei 85 % der Jugendlichen treten im Laufe der physiologischen Pubertätsentwicklung Zeichen einer Akne auf (5) (6). Für die Evaluation einer Akne bei Jugendlichen existieren keine aktuell anerkannten visuellen Analogskalen. Mehr als 10 faziale Läsionen (Komedonen in der frühen Pubertät und inflammatorische Läsionen - Papeln und Pusteln - in den perimenarchalen Jahren) definieren eine mittelschwere Akne. Das Vorhandensein von mehr als zwei Knoten über 1 cm oder Abszesse definiert eine schwere Akne. Akne ist selten mit einer laborchemischen Hyperandrogenämie assoziiert (7).

Bei klinischen Androgenisierungszeichen in der Adoleszenz (insbesondere bei Akne) wird empfohlen, einen Hyperandrogenismus durch labordiagnostische Bestätigung einer Hyperandrogenämie zu verifizieren (8) (3).

Für die Evaluation einer Akne existieren keine anerkannten visuellen Analogskalen (siehe Empfehlung 1.2.6). Isolierter milder Hirsutismus, Hypertrichose und milde Akne gelten nicht als diagnostische Kriterien. Haarausfall kommt in der Adoleszenz selten als Symptom des Hyperandrogenismus vor.

6.2.2.2 Labordiagnostik Hyperandrogenämie

Empfehlung 6.2.2.2.1	Neu Stand (2025)
Zum Nachweis einer Hyperandrogenämie sollen Gesamttestosteron, der freie Androgenindex (=FAI aus Gesamttestosteron und SHBG) und ggf. Androstendion und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) mit validierten Labormethoden bestimmt werden. Dabei sollen labor-, alters- und pubertätsstadienabhängige Referenzwerte beachtet werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Die Androgenkonzentrationen steigen im Laufe der Adoleszenz an und erreichen um die Menarche das Level erwachsener Frauen. Zum laborchemischen Nachweis einer Hyperandrogenämie sollen Gesamttestosteron, bioverfügbares Testosteron oder der freie Androgenindex (=FAI aus Gesamttestosteron und SHBG) mit validierten Labormethoden bestimmt werden. Dabei sind labor-, alters- und pubertätsstadienabhängige Referenzwerte zu beachten. Die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva ist bei der Bewertung laborchemischer Parameter zu berücksichtigen.

Die direkte Bestimmung des freien Testosterons ist analytisch unzuverlässig. Bei fehlendem klinischen Hyperandrogenismus ist die Flüssigchromatographie-Spektrometrie und Extraktions-/Chromatographie den Immunoassays in Speziallaboratorien zur Bestimmung von Testosteron überlegen.

In Studien mit weiblichen Jugendlichen ohne klinischen Hyperandrogenismus wurden auch gelegentlich erhöhte Testosteronlevel gemessen (9). Der Befund einer Hyperandrogenämie bestätigt sich durch wiederholt erhöht gemessene Androgene.

6.2.3 Weitere Labordiagnostik

Empfehlung 6.2.3.1	Neu Stand (2025)
Andere Ursachen einer Hyperandrogenämie/ Zyklusunregelmäßigkeit sollen ausgeschlossen werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Das PCOS ist eine **Ausschlussdiagnose**. Andere Diagnosen, die Zyklusunregelmäßigkeiten und/oder einen Hyperandrogenismus verursachen und damit dem PCOS ähneln können, müssen ausgeschlossen werden. Dazu ist die differenzierte Bestimmung der Androgene bei Hyperandrogenämie (Androstendion, DHEAS, 17-OHP) zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Hyperandrogenämie-Ursachen wie des nicht-klassischen AGS, androgenproduzierender Tumore sinnvoll. Andere Ursachen einer Zyklusstörung sind differentialdiagnostisch Schwangerschaft, Schilddrüsenfunktionsstörung und Hyperkortisolismus.

Diagnosen/Leitsymptome	Labordiagnostik
Prolaktinom: Amenorrhoe, seltener Galaktorrhoe	Prolaktin
Hyper/Hypothyreose: Wärme/Kälteintoleranz;Tachycardie/Bradycardie	TSH, ft4

Nicht-klassische adrenale Hyperplasie (late onset AGS): Hirsutismus, Akne, Zyklusstörungen	17 α Hydroxyprogesteron, ggf. ACTH Test
Primäre Ovarialinsuffizienz	FSH
Cushing-Syndrom: Striae rubrae, Müdigkeit, Muskelschwäche	Cortisol, ACTH, 1 mg Dexamethason-Hemmtest
Bei ausgeprägtem Hirsutismus	Abklärung androgensezernierender Tumoren (1 mg Dexamethason-Hemmtest)
Gravidität	Beta-HCG

Das (nicht-klassische) Adrenogenitale Syndrom (late onset AGS/CAH) ist die wichtigste Differentialdiagnose des PCOS in der Adoleszenz (Leitlinie AGS, AWMF-Register-Nummer Nr. 174-003 Klasse: S1 Version 2.0 (Oktober 2021)). Bei komplexer Symptomatik/ ausgeprägter Hyperandrogenämie ist zusätzlich zur endokrinologischen Abklärung eine humangenetische Beratung sinnvoll.

6.2.4. Ovarmorphologie oder ovarielle Funktionsreserve (AMH) als diagnostisches Kriterium

Empfehlung 6.2.4.1	Neu Stand (2025)
Die Sonographie der Ovarien soll in der Adoleszenz nicht zur Diagnose eines PCOS eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Empfehlung 6.2.4.2	Neu Stand (2025)
Die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons soll nicht zur Diagnostik des PCOS in der Adoleszenz verwendet werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Multi- bis polyzystische Ovarien mit erhöhtem Ovarvolumen sind aufgrund der gesteigerten Gonadotropinstimulatio (10) und der altersentsprechend hohen ovariellen Reserve in der Adoleszenz ein Normalbefund. Eine PCO-Morphologie (PCOM) der Ovarien ist daher kein diagnostisch wegweisender Befund.

Die europäische Leitlinie (4) empfiehlt, die Sonographie der Ovarien in der Adoleszenz bzw. innerhalb von 8 Jahren nach Menarche nicht zur Diagnosestellung eines PCOS heranzuziehen, sondern lediglich bei Bedarf zur Evaluation möglicher Differential- oder Begleitdiagnosen (z.B. strukturelle Anomalien bei primärer Amenorrhoe).

Die transabdominelle Darstellung der Ovarien ist insbesondere bei Adipositas oft erschwert. Ein transvaginaler Ultraschall ist zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der Untersuchung bei Jugendlichen nach Aufklärung und Einwilligung auch schon vor dem ersten Geschlechtsverkehr (Kohabitarche) möglich.

Die Bestimmung des Anti-Müller-Hormon-Wertes als Marker für die funktionelle ovarielle Reserve oder die alternative Beurteilung der polyzystischen Ovarmorphologie (PCOM) eignet sich für die Diagnose eines PCOS in der Adoleszenz nicht (4).

6.2.5 Screening auf Stoffwechselstörungen

Empfehlung 6.2.5.1	Neu Stand (2025)
In der Adoleszenz soll bei PCOS unabhängig vom Gewichtsstatus ein diagnostisches Screening bezüglich metabolischer Risikofaktoren und Komorbiditäten erfolgen.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Zur Beurteilung des BMI im Kindes- und Jugendalter werden Alter und Geschlecht mitberücksichtigt, optimalerweise mit populationspezifischen Referenzwerten in alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven für Kinder und Jugendliche (11). Übergewicht, Adipositas und extreme Adipositas sind mit einem BMI über der alters- und geschlechtsspezifischen 90./97. und 99,5. Perzentile definiert. Der Hüftumfang dient als zusätzliches Maß der abdominalen Adipositas (12).

Eine einheitliche international anerkannte Definition für das Metabolische Syndrom bei Jugendlichen gibt es aktuell nicht. Alle Definitionen umfassen jedoch neben einem Übergewicht oder einer Adipositas zusätzlich die Bereiche arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie (HDL-Cholesterin-Erniedrigung; Triglyzerid-Erhöhung) und erhöhte Nüchtern-Blutglukose (> 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l) bzw. Diabetes mellitus (13). Wegen der methodischen Unklarheiten und der physiologischen Insulinresistenz in der Pubertät werden Insulinresistenzparameter weder zur Diagnostik des PCOS noch für Therapieentscheidungen bestimmt (14).

Für Jugendliche mit PCOS ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms 3-fach erhöht im Vergleich zu Jugendlichen ohne PCOS. In Bezug auf Blutdruck und Lipidstoffwechsel ist dieser Effekt entsprechend sogar unabhängig vom Gewicht (15).

Unabhängig vom Alter sind bei Jugendlichen mit PCOS und Adipositas die Bestimmung des Lipidstatus und eine Blutdruckmessung sinnvoll (4). Trotz des jungen Alters ist das Risiko für Gestationsdiabetes (GDM), pathologische Glukosetoleranz (PGT) und Typ 2 Diabetes (T2D) bei PCOS-Diagnose mittels oGTT, Nüchternblutzucker oder HbA1c zu evaluieren und alle 1-3 Jahre reevaluiert werden. Bei Frauen mit hohem metabolischem Risiko bei PCOS (BMI > 25 kg/m², bereits erhöhte Nüchternblutglukose oder IGT, Z.n. GDM oder positive Familienanamnese, T2DM, Bluthochdruck oder erhöhtem Risiko aufgrund der Ethnizität) empfiehlt die ESHRE-Guideline einen oGTT durchzuführen. Für Jugendliche gilt dies ab einem BMI oberhalb der 90. Perzentile (4).

Metabolisches Screening bei PCOS in der Adoleszenz:

Lipidstatus	Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride
Glykämischer Status	Nüchtern-Glukose, HbA1c, OGTT
Blutdruck	Blutdruck-Messung, ggf. Langzeit-Blutdruck-Messung

Die MASLD ist in den meisten pädiatrischen Definitionen des Metabolischen Syndroms als zusätzliche Komponente inkludiert und ist bei Jugendlichen signifikant häufiger mit einem PCOS assoziiert, so dass ergänzend eine Bestimmung der ALT als Screening sinnvoll ist (16). Die vollständige Erfassung der metabolischen Komorbidität bei Jugendlichen mit einem PCOS ist von besonderer Bedeutung, da sich

daraus relevante Therapieindikationen ergeben können, die langfristige Auswirkungen auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität im späteren Leben haben (s. auch 7.5.3).

6.2.6 Psychische Komorbiditäten

Empfehlung 6.2.6.1	Neu Stand (2025)
Bei Jugendlichen mit PCOS soll das mögliche Vorliegen von psychischen Erkrankungen berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

PCOS und Hyperandrogenismus können besonders in der Adoleszenz mit einem höheren Risiko für psychische Auffälligkeiten wie Depressivität und Ängstlichkeit verbunden sein. Die europäische ESHRE-Guideline empfiehlt das routinemäßige Screening von allen Jugendlichen und jungen Frauen mit der Diagnose PCOS (4). Bei auffälligem Screening wird eine weitere professionelle Behandlung empfohlen. Frauen mit PCOS weisen häufiger Essstörungen wie Bulimie und Binge eating auf (17). Da Essstörungen besonders in der Pubertät häufiger vorkommen, wird eine besondere Aufmerksamkeit für diese Störungen und mögliche Therapie bei der Behandlung von Mädchen und jungen Frauen mit PCOS empfohlen (3).

6.3 Altersentsprechende Aufklärung über Diagnose und Auswirkung auf die Gesundheit, Verlaufskontrollen bei erhöhtem Risiko

Empfehlung 6.3.1	Neu Stand (2025)
Die Diagnose PCOS soll im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs vermittelt werden. Je nach Entwicklungsstand und aktuellem Leidensdruck der Adolescenten sollen Themen wie Fertilität, präventive Ansätze, Verhütung und Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen angesprochen werden.	
Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrund

Die europäischen Leitlinien empfehlen eine patientinnenzentrierte Aufklärung über die Diagnose eines PCOS (4). Dies ist gerade in der Adoleszenz für eine tragfähige therapeutische Beziehung wichtig, aber auch für die langfristige Motivation zu präventiven Ansätzen und für die Therapieadhärenz. Der Aspekt der Fertilität bei PCOS ist mit der Jugendlichen und ggf. ihren Eltern sensibel zu thematisieren. Grundsätzlich ist es wichtig, ein Verständnis dafür zu erzeugen, dass die Fruchtbarkeit durch Zyklusstörungen eingeschränkt sein könnte, aber Schwangerschaften nicht ausgeschlossen sind, so dass eine kontrazeptive Beratung und Auswahl der geeigneten Verhütungsmethode bei sexueller Aktivität sinnvoll sind. Selbsthilfegruppen können unterstützend hilfreich sein (10).

6.4 Multimodale Basistherapie der Adipositas und präventive Ansätze

Empfehlung 6.4.1	Neu Stand (2025)
Jugendliche mit PCOS und Übergewicht/Adipositas sollen zu Ernährung, Bewegung und Verhalten beraten werden und Zugang zu einer multimodalen Adipositas therapie bekommen.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Empfehlung 6.4.2	Neu Stand (2025)
Jugendliche mit PCOS ohne Übergewicht/Adipositas sollten zu Ernährung, Bewegung und Verhalten beraten werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Das PCOS ist eine multifaktorielle Erkrankung, die auf der Basis einer familiären genetischen Disposition durch vielfältige Einflüsse in den unterschiedlichen Lebensphasen, beginnend intrauterin, bis hin zum Erwachsenenalter entstehen kann. In der Mehrzahl kommt es zu einer überproportionalen Gewichtszunahme und in der Folge zur Entstehung von Übergewicht/Adipositas im Laufe der Entstehung eines PCOS (18). Dabei ist die Adoleszenz eine sehr wichtige Phase, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung eines Lebensstils für die Prävention und Therapie eines PCOS (8). Bei positiver PCOS-Familienanamnese ist im Verlauf der Pubertät eine frühzeitige Evaluation sinnvoll (19). Bei Zeichen des PCOS in der Adoleszenz ohne Erfüllung aller diagnostischen Kriterien gilt für die Jugendlichen ein „erhöhtes Risiko für PCOS“. Eine Reevaluation im Verlauf ist sinnvoll (19). Gerade diese Gruppe kann besonders von präventivem Verhalten profitieren, um eine überproportionale Gewichtszunahme zu verhindern (2). Dabei ist die sensible Aufklärung unter Berücksichtigung der Lebenssituation und des kulturellen Hintergrunds von besonderer Bedeutung. Auch Jugendliche mit PCOS ohne Übergewicht/Adipositas können metabolische Risikofaktoren aufweisen und durch eine multimodale Basistherapie eine Stoffwechselverbesserung erreichen (20).

Grundsätzlich stimmen die Empfehlungen zur Veränderung der Lebensalltags mit Berücksichtigung von gesunder Bewegung und Ernährung für Jugendliche mit PCOS mit der S3-Leitlinie zur Therapie und Prävention von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (21) und dem Cochrane-Review zur Adipositas therapie bei Jugendlichen (22) überein. Ziel ist es, langfristig einen gesunden Lebensstil zu etablieren. Besteht ein Übergewicht oder eine Adipositas, wird eine Gewichtsreduktion angestrebt, ohne dabei eine Essstörung zu induzieren. Motivationsförderung und Selbstwertstärkung sind in diesem Zusammenhang Ziele der Verhaltenstherapie. Vor Beginn einer Lebensstilintervention sind relevante psychosoziale oder psychiatrische Komorbiditäten auszuschließen (s. Kapitel 3.6).

Bei Jugendlichen ist die Beteiligung der Familie in die multimodale Basistherapie vorgesehen. Die Ernährungstherapie strebt eine energiereduzierte, ausgewogene Mischkost an, welche die familiären Gewohnheiten und den kulturellen Hintergrund berücksichtigt. Eine Ernährung mit niedriger glykämischer Last kann sich zusätzlich positiv auf eine Insulinresistenz auswirken (23).

Für Jugendliche gilt es, eine tägliche Bewegungszeit von 90 Minuten und mehr in moderater bis hoher Intensität anzustreben, wobei 60 Minuten davon Alltagsaktivitäten beinhalten können und unnötige Sitzzeiten auf ein Minimum zu reduzieren sind (24).

In einer Metaanalyse wurden die Effekte einer Lebensstilmodifikation in der Adoleszenz bei PCOS unter Einbeziehung von 11 kontrollierten klinischen Studien untersucht. Es konnten klinische, metabolische und hormonelle Verbesserungen gezeigt werden, allerdings in teilweise sehr kleinen Studien und heterogenen Studiendesigns (25).

6.5 Therapieoptionen in der Adoleszenz

6.5.1 Allgemeine Aspekte und Ziele der Therapie bei Jugendlichen

Die Therapie des PCOS in der Adoleszenz hat einerseits die Verbesserung des langfristigen Verlaufs der endokrinen Störung mit möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit im gesamten Lebensverlauf und andererseits die Behandlung der aktuell vorliegenden Symptomatik zum Ziel.

Die symptomorientierte Therapie in der Adoleszenz umfasst die Stabilisierung des Menstruationszyklus, den Hyperandrogenismus, die begleitende Akne und metabolische Aspekte, welche gehäuft bei Jugendlichen mit PCOS auftreten.

Dabei ist die pharmakologische Therapie in der Adoleszenz zumeist eine off-label-Therapie ohne Zulassung der Substanzen für diese Altersgruppen (z.B. Eflornithin, Flutamid) oder Indikation (z.B. orale Kontrazeptiva, Metformin, Spironolacton).

Die Verbesserung des langfristigen Verlaufs beinhaltet sowohl präventive als auch therapeutische Aspekte: Neben Motivation und Begleitung zur Optimierung einer gesunden Ernährung werden regelmäßige Bewegungseinheiten, bei weiblichen Jugendlichen in der Adoleszenz mindestens 60 min 3x pro Woche empfohlen (2). Auch bei Jugendlichen und jungen Frauen mit normalem Gewicht ist die Aufklärung über optimierten Lebensstil zur Vermeidung von verstärkter Gewichtszunahme sinnvoll. Peña, Witchel, Hoeger, & et al., 2020 betonen aufgrund der Datenlage zu PCOS in der Adoleszenz und dem erhöhten Risiko zu verstärkter Gewichtszunahme die Lebensstiloptimierung als präventiven Ansatz (s. Kapitel 5). Die multidisziplinäre Betreuung von übergewichtigen und adipösen Jugendlichen mit PCOS wird empfohlen (3).

6.5.1.1 Therapie der Zyklusstörung bei PCOS

Empfehlung 6.5.1.1.1	Neu Stand (2025)
Eine Zyklustempostörung gilt als diagnostisches Kriterium, soll aber per se nicht als behandlungsbedürftiges Symptom angesehen werden.	
Konsensstärke: 16/16, 100 %	

Empfehlung 6.5.1.1.2	Neu Stand (2025)
Eine Zyklusstörung soll in der Adoleszenz dann behandelt werden, wenn Blutungsstörungen (z.B. Hypermenorrhoe oder Dauerblutungen) vorliegen.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Die Zyklusstörung ohne Blutungsstörungen wird als diagnostisches Kriterium und eher nicht primär behandlungsbedürftiges Symptom des PCOS in der Adoleszenz angesehen (9), sofern die Zyklusstörung nicht mit einem Leidensdruck verbunden ist. Andere Ursachen einer primären oder sekundären Amenorrhoe müssen differentialdiagnostisch abgeklärt werden und können als Basis für weitere Therapien gelten, z. B. Schwangerschaft, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hyperprolaktinämie, hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz mit langfristigem Östrogenmangel.

Wenn Zyklusstörungen mit Androgenisierung in Kombination auftreten, dann wird die Therapie mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva alleine oder in Kombination mit Metformin empfohlen (3). Es liegen nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien zur Effektivität der Behandlung von Blutungsstörungen mit Hormonpräparaten in der Adoleszenz vor. Eine Metaanalyse von 4 RCT mit insgesamt 170 Patientinnen im Alter von 11-19 Jahren von Al Khalifah, Florez, Dennis, & et al., 2016 zeigte, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit einer signifikanten Verbesserung des Menstruationszyklus verbunden war. Die Evidenz dieser Studien wurde jedoch bei kleiner Fallzahl als sehr niedrig eingeschätzt. In einer späteren Metaanalyse der gleichen Arbeitsgruppe ließen sich weiterhin keine Studien mit hoher Qualität zur Verbesserung von Zyklusstörungen finden (26).

Prinzipiell wären auch folgende Hormonpräparate zur Stabilisierung des Menstruationszyklus verfügbar: kombinierte hormonelle Kontrazeptiva mit Gestagenen mit/ohne antiandrogene Partialwirkung, reine Gestagene optimalerweise in Ovulationshemmdosis z.B. Desogestrel, Dienogest oder Dropirenon oder Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinspiralen (27). Die Therapieentscheidung wird individuell aufgrund des Risikoprofils und nach Einwilligung getroffen.

Endometriumhyperplasien können auch im jungen Lebensalter auftreten. PCOS und ein BMI über 30 kg/m² waren signifikante Risikofaktoren für eine Endometriumhyperplasie mit und ohne Atypien in einer Fall-Kontrollstudie (Rosen et al. 2019). Ob persistierende Zyklusstörungen bei PCOS in der Adoleszenz als Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms angesehen werden sollten und als Indikation für besondere diagnostische Kontrolluntersuchungen oder präventive Therapien z.B. mit Sexualsteroiden oder Insulinsensitizern gelten, ist unklar. Die aktuellen Leitlinien zum Endometriumkarzinom berücksichtigen das PCOS in der Adoleszenz in den Empfehlungen nicht explizit als besonderen Risikofaktor für das Endometriumkarzinom (28).

Empfehlung 6.5.1.1.3	Neu Stand (2025)
Metformin kann bei Jugendlichen mit PCOS und Übergewicht/Adipositas zur Zyklusregulierung und Verbesserung der Insulinwirkung eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Bei PCOS mit Übergewicht führt eine Gewichtsnormalisierung häufig zur Zyklusstabilisierung. Metformin ist mit einer Verbesserung der Stoffwechselsituation bei Jugendlichen und Frauen mit Übergewicht und Adipositas assoziiert. Metaanalysen zeigen einen positiven Effekt von Metformin sowie von Inkretinagonisten im Hinblick auf die Zyklusregulierung (26) (29).

6.5.1.2 Therapie des Hyperandrogenismus

Empfehlung 6.5.1.2.1	Neu Stand (2025)
Jugendliche sollten über die Möglichkeiten einer Therapie des Hirsutismus durch lokale Maßnahmen informiert werden.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Lokale Therapieansätze zur Entfernung der Haare bei Hirsutismus sind vielfältig und reichen von Färben, chemischer Epilation, Rasur, Wachsen, Photoepilation bis zu Lasertherapie (8). RCT zu diesen Therapieoptionen zeigen in der Adoleszenz im Alter über 16 Jahren für Laser- und Photoepilation und ggfs. Kombination mit Eflornithin eine gute Effektivität (5). Größere Studien oder RCT zu antiandrogen wirksamen Medikamenten mit Flutamid, Finasterid und Spironolacton in der Adoleszenz liegen nicht vor, so dass keine eindeutigen Aussagen über die Effektivität und Sicherheit gemacht werden können (29).

Empfehlung 6.5.1.2.2	Neu Stand (2025)
Die medikamentöse Therapie des Hirsutismus kann nach individueller Nutzen-Risikoabwägung und nach Aufklärung über den Off-Label-Use mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, Metformin oder einer Kombination von kombinierten oralen Kontrazeptiva und Metformin erfolgen.	
Konsensstärke: 16/16, 100 %	

Hintergrund

Eine Metaanalyse mit 37 Studien und 2.400 randomisierten Jugendlichen mit PCOS zeigte einen leichten positiven Effekt von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) mit/ohne Metformin auf den Hirsutismus (26). Metformin allein scheint ebenfalls einen leicht positiven Effekt auf die Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus zu haben (26). Randomisiert-kontrollierte Studien weisen keine Überlegenheit eines antiandrogen wirksamen Gestagens auf die Hyperandrogenämie auf, wobei die Studienqualität gering ist. Studien zum Effekt von Flutamid und Spironolacton in der Adoleszenz haben keine ausreichende Qualität für eine Effektivitätsbeurteilung. Eine Aussage zur Überlegenheit von Metformin oder KOK ist derzeit nicht möglich (30) (s. Kapitel 4 Pharmakotherapie).

6.5.1.3 Akne

Empfehlung 6.5.1.3.1	Neu Stand (2025)
Die Therapie der Akne in der Adoleszenz bei PCOS sollte interdisziplinär erfolgen.	
Konsensstärke: 15/15, 100 %	

Hintergrund

Da es keine aktuell gültigen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pädiatrischen Akne gibt, wird zum weiteren Vorgehen auf Kapitel 4 Pharmakotherapie verwiesen.

6.5.2 Therapie metabolischer Aspekte bei Jugendlichen mit PCOS

Empfehlung 6.5.2.1	Neu Stand (2025)
Bei Jugendlichen mit PCOS sollen metabolische Aspekte im therapeutischen Konzept berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 16/16, 100 %	

Hintergrund

Bei Jugendlichen mit PCOS bestehen häufig metabolische Auffälligkeiten, insbesondere bei gleichzeitiger Adipositas. Je nach Risikoprofil sind ergänzende Therapien indiziert (multimodale Basistherapie und/oder Pharmakotherapie).

6.5.3 Besondere Aspekte bei der Kontrazeption bei Jugendlichen mit PCOS

Empfehlung 6.5.3.1	Neu Stand (2025)
Jugendliche mit PCOS sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine Kontrazeption erforderlich ist, auch wenn eine Zyklustempostörung und/oder eine ovulatorische Dysfunktion vorliegen. Alle gängigen Verhütungsmethoden können unter Einbezug des individuellen Risikoprofils zur Anwendung kommen.	
Konsensstärke: 16/16, 100 %	

Hintergrund

Trotz Zyklusstörungen können sexuell aktive Jugendliche mit PCOS schwanger werden. Gemäß den WHO-Kriterien können in der Adoleszenz nach Berücksichtigung von individuellen Kontraindikationen alle Methoden der Verhütung angewandt werden (31).

Für die hormonelle Kontrazeption mit Ethinylestradiol ist das Thromboserisiko auch in der Adoleszenz im Vergleich zum Hintergrundrisiko um etwa 2-3-fach erhöht (32). Die Auswahl des Gestagens modifiziert das Risiko leicht, antiandrogen-wirksame Gestagene haben ein etwas höheres Thromboserisiko als die Gestagene der 1. und 2. Generation (33). Auch die Art des Östrogens (Östradiol, Östradiolvalerat, Estetrol oder Ethinylestradiol) und Dosierung beeinflussen das thromboembolische Risiko (34) (35).

Kapitel 6 Literaturverzeichnis

1. Factors Affecting Menstrual Cycle Developmental Trajectory in Adolescents: A Narrative Review. Saei Ghare Naz, Marzieh, et al. 1, 02. März 2022, *Int J Endocrinol Metab*, Bd. 20, S. e120438. doi: 10.5812/ijem.120438. eCollection 2022 Jan. PMID: 35432553; PMCID: PMC8994833.
2. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Teede, Helena J, et al. 3, August 2018, *Fertil Steril*, Bd. 110, S. 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.
3. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. Peña, Alexia S, et al. 1, 24. März 2020, *BMC Med*, Bd. 18, S. 72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x. PMID: 32204714; PMCID: PMC7092491.
4. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. 4, Oktober 2023, *Fertil Steril*, Bd. 120, S. 767-793. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.
5. Update in the management of acne in adolescence. Mwanthi, Muithi und Zaenglein, Andrea L. 4, August 2018, *Curr Opin Pediatr*, Bd. 30, S. 492-498. doi: 10.1097/MOP.0000000000000649. PMID: 29846254.
6. Fifteen-minute consultation: The overweight teenage girl with acne. Gubbin, Jessica und Malbon, Katie. 4, August 2021, *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, Bd. 106, S. 194-199. doi: 10.1136/archdischild-2019-316846. Epub 2020 Aug 31. PMID: 3286828.
7. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Eichenfield, Lawrence F, et al. Mai 2013, *Pediatrics*, Bd. 131, S. S163-86. doi: 10.1542/peds.2013-0490B. PMID: 23637225.
8. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. Ibáñez, Lourdes, et al. 6, 2017, *Horm Res Paediatr*, Bd. 88, S. 371-395. doi: 10.1159/000479371. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29156452.
9. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. Witchel, Selma F, et al. 6, 01. April 2015, *Horm Res Paediatr*, Bd. 83, S. 376-389. doi: <https://doi.org/10.1159/000375530>.
10. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. Witchel, Selma F, Oberfield, Sharon E und Peña, Alexia S. 8, 14. Juni 2019, *J Endocr Soc*, Bd. 3, S. 1545-1573. doi: 10.1210/js.2019-00078. eCollection 2019 Aug 1. PMID: 31384717; PMCID: PMC6676075.
11. Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. Kromeyer-Hauschild, Katrin, Moss, A und Wabitsch, M. 03, 2015, *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, Bd. 09, S. 123-127. doi: 10.1055/s-0037-1618928.

12. Abdominal obesity in German adolescents defined by waist-to-height ratio and its association to elevated blood pressure: the KiGGS study. Kromeyer-Hauschild, Katrin, et al. 2, 2013, *Obes Facts*, Bd. 6, S. 165-75. doi: 10.1159/000351066. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23594424; PMCID: PMC5644673.
13. The metabolic syndrome in pediatrics: do we have a reliable definition? A systematic review. Tropeano, Angelo, et al. 2, 01. Juli 2021, *Eur J Endocrinol*, Bd. 185, S. 265-278. doi: 10.1530/EJE-21-0238. PMID: 34061767.
14. An update of the consensus statement on insulin resistance in children 2010. Tagi, Veronica Maria, Samvelyan, Sona und Chiarelli, Francesco. 16. November 2022, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 13, S. 1061524. doi: 10.3389/fendo.2022.1061524. eCollection 2022. PMID: 36465645; PMCID: PMC9709113.
15. The Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review and Meta-analysis. Fu, Leyi, et al. 1, Januar 2023, *Reprod Sci*, Bd. 30, S. 28-40. doi: 10.1007/s43032-022-00864-8. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35107824; PMCID: PMC9810687.
16. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease increased with type 2 diabetes mellitus in overweight/obese youth with polycystic ovary syndrome. Patel-Sanchez, Namrata, et al. 5, 17. April 2023, *J Pediatr Endocrinol Metab*, Bd. 36, S. 441-446. doi: 10.1515/jpem-2022-0527. Print 2023 May 25. PMID: 37060356; PMCID: PMC10214017.
17. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. Thannickal, Aneesa, et al. 4, April 2020, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 92, S. 338-349. doi: 10.1111/cen.14153. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31917860.
18. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Rosenfield, Robert L und Ehrmann, David A. 5, Oktober 2016, *Endocr Rev*, Bd. 37, S. 467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27459230; PMCID: PMC5045492.
19. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment. Ramezani Tehrani, Fahimeh und Amiri, Mina. 3, 27. Juli 2019, *Int J Endocrinol Metab*, Bd. 17, S. e91554. doi: 10.5812/ijem.91554. eCollection 2019 Jul. PMID: 31497042; PMCID: PMC6679603.
20. Dysglycemia screening with oral glucose tolerance test in adolescents with polycystic ovary syndrome and relationship with obesity. Gupta, Jyotsna, et al. 1, 16. Juli 2022, *BMC Endocr Disord*, Bd. 22, S. 180. doi: 10.1186/s12902-022-01098-0. PMID: 35842601; PMCID: PMC9288674.
21. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKM), et al. S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. AWMF Leitlinien-Register. [Online] 31. August 2019. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-002>.
22. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Al-Khudairy, Lena, et al. 6, 22. Juni 2017, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 6, S. CD012691. doi: 10.1002/14651858.CD012691. PMID: 28639320; PMCID: PMC6481371.

23. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. Shang, Yujie, et al. 10, 01. Oktober 2020, *J Clin Endocrinol Metab*, Bd. 105, S. dgaa425. doi: 10.1210/clinem/dgaa425. PMID: 32621748.
24. Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung [National Recommendations for Physical Activity and Physical Activity Promotion]. Pfeifer, Klaus und Rütten, Alfred. S 01, März 2017, *Gesundheitswesen*, Bd. 79, S. S2-S3. doi: 10.1055/s-0042-123346.
25. Effect of lifestyle modifications on anthropometric, clinical, and biochemical parameters in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Abdollahian, Somayeh, et al. 1, 19. Mai 2020, *BMC Endocrine Disorders*, Bd. 20, S. 71. 10.1186/s12902-020-00552-1.
26. Efficacy of Treatments for Polycystic Ovarian Syndrome Management in Adolescents. Al Khalifah, Reem A, et al. 1, Januar 2021, *Journal of the Endocrine Society*, Bd. 5, S. 1-11. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa155>.
27. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785. 3, September 2019, *Obstet Gynecol*, Bd. 134, S. e71-e83. doi: 10.1097/AOG.0000000000003411. PMID: 31441825.
28. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion. Leitlinienprogramm Onkologie Endometriumkarzinom. [Online] April 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
29. Non-Hormonal Treatment Options for Regulation of Menstrual Cycle in Adolescents with PCOS. Reiser, Elisabeth, et al. 1, 21. Dezember 2022, *J Clin Med*, Bd. 12, S. 67. doi: 10.3390/jcm12010067. PMID: 36614868; PMCID: PMC9820988.
30. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. Fraison, Eloise, et al. 8, 3. August 2020, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 8, S. CD005552. doi: 10.1002/14651858.CD005552.pub3. PMID: 32794179; PMCID: PMC7437400.
31. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. Altshuler, Anna L, Gaffield, Mary E und Kiarie, James N. 6, Dezember 2015, *Curr Opin Obstet Gynecol*, Bd. 27, S. 451-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000212. PMID: 26390246; PMCID: PMC5703409.
32. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. Vinogradova, Yana, Coupland, Carol und Hippisley-Cox, Julia. 26. Mai 2015, *BMJ*, Bd. 350, S. h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135. PMID: 26013557; PMCID: PMC4444976.
33. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. de Bastos, Marcos, et al. 3, 03. März 2014, *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 2014, S. CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2. PMID: 24590565; PMCID: PMC10637279.
34. Are natural estrogens used in contraception at lower risk of venous thromboembolism than synthetic ones? A systematic literature review and meta-analysis. Douxfils, Jonathan, et al. 16. August

2024, *Front Endocrinol (Lausanne)*, Bd. 15, S. 1428597. doi: 10.3389/fendo.2024.1428597. eCollection 2024. PMID: 39220361; PMCID: PMC11362054.

35. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. Weill, Alain, et al. 10. Mai 2016, *BMJ*, Bd. 353, S. i2002. doi: 10.1136/bmj.i2002. PMID: 27164970; PMCID: PMC4862376.

36. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. Al Khalifah, Reem A, et al. 5, Mai 2016, *Pediatrics*, Bd. 137, S. e20154089. doi: 10.1542/peds.2015-4089. PMID: 27244814.

Kapitel 7 Besonderheiten in der Peri-/Postmenopause

Schaudig, Schwenkhagen, Jausch-Hancke, Bojunga, Waltering

Empfehlung 7.1	Neu Stand (2025)
In der Peri-/Postmenopause soll die Diagnose eines PCOS anhand der Vorgeschichte (Oligo-/Amenorrhoe, Hyperandrogenismus und/oder polyzystische Ovarmorphologie im fertilen Zeitraum zwischen 20 und 40 Jahren) gestellt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Empfehlung 7.2	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit PCOS in der Peri-/Postmenopause soll das Vorliegen kardiometabolischer Risiken und Komorbiditäten geprüft werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 7.3	Neu Stand (2025)
Frauen mit PCOS in der Peri-/Postmenopause und kardiometabolischen Risiken oder Komorbiditäten sollen entsprechend der Leitlinien behandelt werden. Es ergeben sich keine PCOS-spezifischen Besonderheiten in der Therapie.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Nach der Menopause kann die Diagnose eines PCOS ausschließlich aus der Anamnese erfasst werden. Mit zunehmendem Alter verändern sich alle PCOS-Kriterien: Die Zyklen bei Frauen mit PCOS werden tendenziell kürzer (1). Sowohl eine Normalisierung als auch zu einer Verschlechterung des Zyklusmusters wurden beobachtet (2). Der PCOS-typische Phänotyp scheint sich zu verbessern (3).

Es besteht aber kein Zweifel, dass Frauen mit PCOS einer kardiovaskulären Risikogruppe zuzuordnen sind, möglicherweise ist auch die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (4). Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko insgesamt wurde für Frauen mit PCOS gegenüber Kontrollen in Daten des finnischen Gesundheitsregister festgestellt (5) (6). Gesichert ist, dass Frauen mit PCOS mit zunehmendem Alter ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie und einen Typ 2 Diabetes haben (7). Auch Töchter von Müttern mit PCOS haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (8).

Die Behandlung kardiometabolischer Risiken bei Frauen mit PCOS unterscheidet sich nicht von der Behandlung anderer Risikogruppen.

Kapitel 7 Literaturverzeichnis

1. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. Elting, M W, et al. 15. Januar 2000, Hum Reprod, Bd. 1, S. 24-8. doi: 10.1093/humrep/15.1.24. PMID: 10611183.
2. Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age. de Medeiros, Sebastião Freitas, et al. 2, Februar 2020, Endocr Connect, Bd. 9, S. 74-89. doi: 10.1530/EC-19-0496. PMID: 31905164; PMCID: PMC6993261.
3. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. Brown, Zoe A, et al. 5, November 2011, Fertil Steril, Bd. 96, S. 259-65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.002. Epub 2011 Oct 1. PMID: 21963227.
4. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Teede, Helena J, et al. [Hrsg.] 1655-79. 9, 2023, Hum Reprod, Bd. 38.
5. 2023 International Evidence-Based Polycystic Ovary Syndrome Guideline Update: Insights From a Systematic Review and Meta-Analysis on Elevated Clinical Cardiovascular Disease in Polycystic Ovary Syndrome. Tay, Chau Thien, et al. 16, 20. August 2024, J Am Heart Assoc, Bd. 13, S. e033572. doi: 10.1161/JAHA.123.033572. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39119982.
6. Women with PCOS have an increased risk for cardiovascular disease regardless of diagnostic criteria—a prospective population-based cohort study. Ollila, Meri-Maija, et al. 1, 20. Juli 2023, Eur J Endocrinol, Bd. 189, S. 96-105. doi: 10.1093/ejendo/lvad077. PMID: 37436934.
7. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. Wekker, V, et al. 6, 30. September 2020, Human Reproduction Update, Bd. 26, S. 942-960. doi:10.1093/humupd/dmaa029.
8. Maternal polycystic ovary syndrome and Offspring's Risk of Cardiovascular diseases in Childhood and Young Adulthood. Yang, Fen, et al. 29. November 2024, Nature Communications, Bd. 15, S. 10414. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54795-w>.

Kapitel 8 Besondere ethnische Aspekte

Christos C. Zouboulis, M. Goeckenjahn, O.E. Janßen, U. Schäfer-Graf, K. Schaudig, S. Walterin

8.1 Unterschiede in der PCOS-Prävalenz

Empfehlung 8.1.1	Neu Stand (2025)
Die Unterschiede der PCOS-Prävalenz, des klinischen Phänotyps und der hormonellen und metabolischen Daten der Erkrankung sind von der ethnischen Herkunft abhängig und sollten in der Diagnostik und Therapie des PCOS berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrund

Ethnische Besonderheiten der PCOS-Prävalenz

Mehrere Studien haben signifikante Unterschiede der PCOS-Prävalenz, des klinischen Phänotyps, der hormonellen und metabolischen Daten der Erkrankung abhängig von der ethnischen Herkunft der Frauen mit PCOS gezeigt. Die niedrigste Prävalenz von PCOS wurde mit 5,6 % bei chinesischen Frauen festgestellt (Rotterdam-Kriterien 2003; 95 % Confidenzintervall (CI) 4,4-7, %), und dann in aufsteigender Reihenfolge bei kaukasischen Frauen (NIH-Kriterien 1990: 5,5 %, 95 % CI 4. 8-6,3 %), Frauen aus dem Nahen Osten (NIH-Kriterien 1990: 6,1 %, 95 % CI 5,3-7,1 %; Rotterdam-Kriterien 2003: 16,0 %, 95 % CI 13,8-18,6 %; AES-Kriterien 2006: 12,6 %, 95 % CI 11,3-14,2 %) und Frauen afrikanischer/ afroamerikanischer Herkunft (NIH-Kriterien 1990: 6,1 %, 95 % CI 5,3-7,1 %) (1).

Die Prävalenz des PCOS in Europa liegt bei 276,4 Fällen pro 100.000 (95 % Unsicherheitsintervall (UI): 207,8-363,2). Die Schätzungen variieren stark zwischen den Ländern und Regionen, wobei die höchste Prävalenz in der Tschechischen Republik (460,6 pro 100.000) und die niedrigste in Schweden (34,10) zu verzeichnen ist. Die Prävalenz in Mittel- und Osteuropa ist mehr als dreimal höher als die in den westeuropäischen Ländern. In den osteuropäischen Ländern ist sie vergleichbar und reicht von 406,4 in Litauen bis 443,1 pro 100.000 in Russland. Bei den osteuropäischen und benachbarten Ländern ist die PCOS-Prävalenz in Albanien sowie in der Türkei am niedrigsten, während die Prävalenz in den meisten anderen Ländern zwischen 420 und 440 pro 100.000 lag. Zwischen 1990 und 2016 ist die Prävalenz in den europäischen Regionen relativ stabil geblieben (2).

Ethnische Besonderheiten der Hyperandrogenismus-Prävalenz

Die Prävalenz der androgenetischen Alopezie (AGA) variiert je nach ethnischer Zugehörigkeit und ist bei Frauen kaukasischer Herkunft am höchsten und bei Frauen aus Asien und Afrika am niedrigsten. Die Inzidenz nimmt in allen ethnischen Gruppen mit dem Alter zu und erreicht bei Frauen im Vereinigten Königreich und in den USA 29-42 % im Alter von über 70 Jahren (3). Die Prävalenz bei südafrikanischen Frauen im Durchschnittsalter von 36,1 Jahren wurde auf 3,5 % berechnet (4).

Akne bei Jugendlichen besteht hauptsächlich aus Komedonen, während Akne bei Erwachsenen hauptsächlich mit klinisch entzündlichen Läsionen auftritt. Eine Verschlechterung der Akneläsionen kann prämenstruell entstehen. Im Allgemeinen nimmt die Prävalenz der Akne im erwachsenen Alter (Acne tarda) weltweit zu (5). In Indien macht die Akne tarda fast 50 % aller Aknefälle aus. Frauen mit Akne und ausgeprägter Seborrhoe, Adipositas, Insulinresistenz, Hyperprolaktinämie und PCOS werden in Indien häufig und in Afrika nur gelegentlich beobachtet. Das Hyperandrogenismus-Insulinresistenz-

Acanthosis-Nigricans-Syndrom (HAIR-AN) weist ebenfalls eine Akne auf. Das APAAN-Syndrom (APAAN: Acne-patterned alopecia-acanthosis nigricans) ist eine mögliche Variante des SAHA-Syndroms (SAHA: seborrhea-acne-hirsutism-androgenetic alopecia) (6) (7). Die Insulinresistenz-assoziierte Akne (IRAA) tritt bei dunkelhäutigen Menschen mit Akne mit einem charakteristischen klinischen Muster auf. IRAA ist der Prototyp für die Akne bei Menschen indischer Herkunft. Sie macht unabhängig vom Alter etwa 75 % der Aknepatienten beider Geschlechter aus städtischen Gebieten in Indien aus. IRAA beginnt früh, manchmal als Adrenarche/vorpubertäre Akne, erreicht ihren Höhepunkt in der Adoleszenz und neigt dazu, als Postadolesz-Akne/Acne tarda zu persistieren. Sie ist vergleichsweise mild, eher mit Komedonen, postinflammatorischer Hyperpigmentierung und weniger Narbenbildung verbunden und spricht im Allgemeinen weniger auf die Standard-Akne-Behandlung an. Biochemische Zeichen des metabolischen Syndroms treten erst im Spätstadium auf (8). Menschen mit IRAA leiden mit größerer Wahrscheinlichkeit an PCOS. Bei IRAA ist die Hyperinsulinämie zunächst akut (erhöhtes postprandiales Insulin) und wird mit der Zeit chronisch (erhöhtes Nüchterninsulin) und wird mit einem manifesten Diabetes mellitus assoziiert (9). Als zu Grunde liegende Pathologie wird ein IGF-1-Genpolymorphismus vermutet (9) (10).

Ethnische Besonderheiten der Differentialdiagnostik – Prävalenz

Die nicht-klassische kongenitale Nebennierenrindenhypertrophie (NCAH) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Störung mit einer Prävalenz von 1:1000, wobei Menschen indischer und arabischer Herkunft, Ashkenazi Juden beider Geschlechter und Menschen aus dem Mittelmeerraum häufiger betroffen sind (11). Der genetische Defekt äußert sich als variabler Mangel verschiedener Enzyme und wirkt sich auf den Steroidbiosyntheseweg aus.

8.2 Hirsutismus

Empfehlung 8.2.1	Neu Stand (2025)
Bei Frauen mit modifiziertem Ferriman-Gallwey-Score von 4-6 soll zur Beurteilung des Hirsutismus die ethnische Herkunft berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Empfehlung 8.2.2	Neu Stand (2025)
Frauen mit Hirsutismus sollen unabhängig von der ethnischen Herkunft auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms und eines PCOS abgeklärt werden.	
Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Die Prävalenz des PCOS-assoziierten Hirsutismus (nach den Rotterdam-Kriterien) liegt bei 13 % (95 % CI: 10,02, 16,81), wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen europäischer und asiatischer Herkunft nachgewiesen wurden (12). Bei kaukasischen Frauen aus den Mittelmeerländern mit pigmentierter Haut (Typ III und IV) tritt Hirsutismus häufiger auf als bei Frauen mit heller Haut (Typ I und II), ostasiatischen Frauen und Frauen amerikanischer und afrikanischer Abstammung. In Indien weisen Frauen mit modifiziertem Ferriman-Gallwey-Score ≥ 8 häufiger ein metabolisches Syndrom und ein PCOS auf als Frauen mit einem modifizierten Ferriman-Gallwey-Score < 8 (13), so dass in Indien ein Grenzwert von 8 zur Definition eines Hirsutismus herangezogen wird. Aufgrund vergleichbarer Studiendaten wird in den Philippinen und den USA ein Grenzwert von 7 angewandt (14) (15). In China

wird ein Grenzwert von ≥ 5 genutzt, wobei dieser nicht mit einem Risiko für metabolisches Syndrom und/oder PCOS assoziiert ist (16). Eine Assoziation von Hirsutismus mit PCOS und dem metabolischen Syndrom wurde bei Frauen mit PCOS afrikanischer Herkunft häufiger festgestellt als bei kaukasischen Frauen, mit einer signifikant erhöhten Prävalenz von niedrigen High-Density-Lipoprotein- und hohen Glukosespiegeln (17).

8.3 Lebensstil

Empfehlung 8.3.1	Neu Stand (2025)
Bei der Anamnese und in der Festlegung des Therapiekonzeptes sollte berücksichtigt werden, dass der Lebensstil durch die ethnische Herkunft beeinflusst wird.	
Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrund

Eine systematische Übersichtsarbeit von 35 Studienergab eine große Variation des klinischen Phänotyps von PCOS in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit. Hispanische Frauen, südasiatische Frauen und Frauen aus dem Nahen Osten wiesen einen höheren Schweregrad des PCOS-bedingten Hirsutismus als weiße Frauen auf. Ostasiatische Frauen zeigten ein insgesamt diskretes Behaarungsmuster (18).

Im Vergleich zu kaukasischen Frauen mit PCOS rauchten südasiatische Frauen mit PCOS seltener (3,7 % vs. 17,9 %, $p < 0,001$), wiesen einen niedrigeren systolischen (126,5 vs. 133,0 mmHg, $p < 0,001$) und diastolischen Blutdruck (71,8 vs. 75,1 mmHg, $p = 0,008$) und BMI (29,3 vs. 3,5 kg/m², $p = 0,002$) auf und hatten häufiger eine Acanthosis nigricans (16,8 % vs. 3,1 %, $p < 0,001$), einen Typ-2-Diabetes mellitus (8,1 % vs. 5,6 %, $p < 0,01$) und einen Hirsutismus (88,5 % vs. 77,4 %, $p < 0,001$). Die anthropometrischen Unterschiede zwischen kaukasischen und südasiatischen Frauen blieben auch unter Berücksichtigung ethnizitätsspezifischer Grenzwerte für Übergewicht signifikant ($p = 0,048$) (19).

Entsprechend einer Studie stammen US-amerikanische Frauen mit PCOS europäischer Herkunft häufiger aus Südosteuropa als aus Nordwesteuropa. Eine Acanthosis ist mit einer südeuropäischen Abstammung, ein höheres Taille-Hüft-Verhältnis mit nordeuropäischer Abstammung assoziiert. Frauen osteuropäischer Herkunft weisen höhere Cholesterinwerte auf (20). In den USA wurde ein PCOS häufiger bei nicht-hispanischen als bei hispanischen Patientinnen (77,9 % vs. 57,8 %) festgestellt und haben kaukasische und afroamerikanische Frauen mit PCOS eine erhöhte Insulinresistenz und eine höhere β -Zell-Antwort sowie eine Hyperinsulinämie nach Belastung im Vergleich zu nicht-hispanischen und asiatisch-amerikanischen Frauen (21) (22).

Da Hirsutismus und Akne bei ostasiatischen Frauen mit PCOS seltener als bei kaukasischen Frauen mit PCOS auftreten, ist die ovulatorische Dysfunktion bei ostasiatischen Frauen das führende PCOS-Symptom. Ostasiatische Frauen weisen zwar einen niedrigeren BMI auf und erfüllen seltener die Kriterien eines metabolischen Syndroms, entwickeln aber häufiger einen Typ-2-Diabetes mellitus. Südasiatische Frauen mit PCOS weisen im Vergleich zu Kaukasierinnen einen früheren Krankheitsbeginn, ein höheres Maß an Hirsutismus, Insulinresistenz und metabolischen Risiken auf (23). In einer multiethnischen PCOS-Population sind zwei von drei Frauen mit PCOS ausreichend körperlich aktiv, wobei der Anteil ausreichender Aktivität bei südasiatischen Frauen am niedrigsten war (47 %) (24).

Kapitel 8 Literaturverzeichnis

1. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Ding, Tao, et al. 56, 12. Juli 2017, *Oncotarget*, Bd. 8, S. 96351-96358. doi: 10.18632/oncotarget.19180. eCollection 2017 Nov 10. PMID: 29221211; PMCID: PMC5707105.
2. National and regional trends in the prevalence of polycystic ovary syndrome since 1990 within Europe: the modeled estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. Miazgowski, Tomasz, et al. 2, 06. August 2019, *Arch Med Sci*, Bd. 17, S. 343-351. doi: 10.5114/aoms.2019.87112. eCollection 2021. PMID: 33747269; PMCID: PMC7959048.
3. Abdallah, M und Orfanos, C E. Disorders of the scalp and hair. [Buchverf.] Constantin E Orfanos, Christos C Zouboulis und Chalid Assaf. *Pigmented Ethnic Skin and Imported Dermatoses*. New York : Springer International Publishing, 2018.
4. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. Khumalo, N P, et al. 5, November 2007, *Br J Dermatol*, Bd. 157, S. 981-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08146.x. Epub 2007 Aug 24. PMID: 17725667.
5. Zouboulis, Christos C, Okoro, Emeka und Kubba, Raj. *Acne in Dark Skin*. [Buchverf.] Constantin E Orfanos, Christos C Zouboulis und Chalid Assaf. *Pigmented Ethnic Skin and Imported Dermatoses*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer International Publishing, 2018.
6. Camacho, F. SAHA Syndrome. *Diseases of the pilosebaceous follicle*. Madrid : Montagna W (eds) *Trichology*, 1997, Bde. 673-90.
7. The SAHA syndrome. Orfanos, C E, Adler, Y D und Zouboulis, C C. 5-6, 2000, *Horm Res*, Bd. 54, S. 251-8. doi: 10.1159/000053267. PMID: 11595813.
8. Hyperandrogenism, adrenal dysfunction, and hirsutism. Makrantonaki, E und Zouboulis, C C. 10, Oktober 2020, *Hautarzt*, Bd. 71, S. 752-761. doi: 10.1007/s00105-020-04677-1. PMID: 32857168.
9. A New Heterozygous Variant of c.1225_1227delTTC (p.Phe409del) in Insulin Receptor Gene Associated with Severe Insulin Resistance and Hyperandrogenemia in an Adolescent Female with Type A Severe Insulin Resistance Syndrome. Song, Yuqing, et al. 25. November 2024, *Diabetes Metab Syndr Obes*, Bd. 17, S. 4389-4396. doi: 10.2147/DMSO.S481745. eCollection 2024. PMID: 39619220; PMCID: PMC11606182.
10. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. Rahaman, Shekh Mohammad Amanur, et al. 4, Oktober 2016, *J Am Acad Dermatol*, Bd. 75, S. 768-773. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.019. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27476104.
11. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. Honour, John W. 4, Juli 2014, *Ann Clin Biochem*, Bd. 51, S. 424-40. doi: 10.1177/0004563214529748. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24711560.
12. Prevalence of idiopathic hirsutism: A systematic review and meta-analysis. Amiri, Mina, et al. 4, April 2022, *J Cosmet Dermatol*, Bd. 21, S. 1419-1427. doi: 10.1111/jocd.14313. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34185950.

13. Modified Ferriman-Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome. Aswini, R und Jayapalan, Sabeena. 1, Januar - März 2017, *Int J Trichology*, Bd. 9, S. 7-13. doi: 10.4103/ijt.ijt_93_16. PMID: 28761258; PMCID: PMC5514800.
14. The Modified Ferriman-Gallwey Score and Hirsutism among Filipino Women. Ilagan, Ma Karen Celine C, et al. 4, Dezember 2019, *Endocrinol Metab (Seoul)*, Bd. 34, S. 374-381. doi: 10.3803/EnM.2019.34.4.374. PMID: 31884737; PMCID: PMC6935772.
15. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? Cook, Heather, Brennan, Kathleen und Azziz, Ricardo. 5, November 2011, *Fertil Steril*, Bd. 96, S. 1266-70.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.022. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21924716; PMCID: PMC3205229.
16. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. Zhao, Xiaomiao, et al. 3, September 2011, *Fertil Steril*, Bd. 96, S. 792-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.040. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21762890.
17. Black women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have increased risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease compared with white women with PCOS. Hillman, Jennifer K, et al. 2, Februar 2014, *Fertil Steril*, Bd. 101, S. 530-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.055. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24382375.
18. Influence of ethnicity on different aspects of polycystic ovary syndrome: a systematic review. Sendur, Suleyman N und Yildiz, Bulent O. 4, April 2021, *Reprod Biomed Online*, Bd. 42, S. 799-818. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.12.006. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33487557.
19. Clinical characteristics of polycystic ovary syndrome: investigating differences in White and South Asian women. Mani, Hamidreza, et al. 4, Oktober 2015, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 83, S. 542-9. doi: 10.1111/cen.12784. Epub 2015 May 12. PMID: 25824095.
20. Relationship between polycystic ovary syndrome and ancestry in European Americans. Bjonnes, Andrew C, Saxena, Richa und Welt, Corrine K. 7, Dezember 2016, *Fertil Steril*, Bd. 106, S. 1772-1777. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.033. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666562; PMCID: PMC5136327.
21. Prevalence and risk factors of polycystic ovarian syndrome among an ethnically diverse overweight/obese adolescent population. Maya, Jacqueline, et al. 1, 11. Januar 2020, *Int J Adolesc Med Health*, Bd. 34, S. doi: 10.1515/ijamh-2019-0109. PMID: 31926080.
22. Racial and ethnic differences in the metabolic response of polycystic ovary syndrome. Ezeh, Uche, Chen, Yii-Der Ida und Azziz, Ricardo. 2, August 2020, *Clin Endocrinol (Oxf)*, Bd. 93, S. 163-172. doi: 10.1111/cen.14193. Epub 2020 May 20. PMID: 32286715.
23. Phenotype and genotype of polycystic ovary syndrome in Asia: Ethnic differences. Kim, Jin Ju und Choi, Young Min. 12, Dezember 2019, *J Obstet Gynaecol Res*, Bd. 45, S. 2330-2337. doi: 10.1111/jog.14132. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31588677.
24. Predictors of adequate physical activity within a multiethnic polycystic ovary syndrome patient population: a cross-sectional assessment. Huang, David, et al. 1, 17. März 2021, *BMC Womens Health*, Bd. 21, S. 108. doi: 10.1186/s12905-021-01257-w. PMID: 33731110; PMCID: PMC7972197.
25. Hyperandrogenism, adrenal dysfunction, and hirsutism. Makrantonaki, E und Zouboulis, C C. 10, Oktober 2020, *Hautarzt*, Bd. 71, S. 752-761. doi: 10.1007/s00105-020-04677-1. PMID: 32857168.

Versionsnummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 08/2024

Nächste Überprüfung geplant: 08/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online