

# ANOVULATIE EN KINDERWENS

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG

# Omschrijving van het probleem

Een reguliere menstruele cyclus variërend tussen de 26 en 36 dagen is meestal ovulatoir<sup>1</sup>. De volgende definities zijn ontleend aan de criteria opgesteld door de World Health Organisation<sup>2</sup>.

## *Oligomenorroe*

Bij oligomenorroe vinden vaginale bloedingen plaats met een interval van meer dan 35 dagen en minder dan 6 maanden. Het interval tussen menstruaties kan variëren. Vooral bij lichte vormen van oligomenorroe kunnen ovulaties voorkomen.

*Amenorroe.* Bij amenorroe bedraagt het interval tussen vaginale bloedingen meer dan 6 maanden. Als regel is er sprake van anovulatie. De prevalentie van oligo-/amenorroe bij vrouwen gedurende het reproductieve leven is 2-3 per 100<sup>3</sup>.

## *Oligo-/anovulatie*

Van oligo- of anovulatie spreekt men bij het niet (regelmatig) plaatsvinden van een eisprong in de vruchtbare levensfase. Anovulatie uit zich in oligomenorroe of amenorroe. Bij echtparen met onvervulde kinderwens wordt in 20-25% van de gevallen de diagnose anovulatie gesteld<sup>4</sup>.

## *Ovulatie-inductie*

Van ovulatie-inductie dient alleen gesproken te worden indien er sprake is van medicamenteuze (of eventueel chirurgische) behandeling van vrouwen met cyclusstoornissen en anovulatie, met het doel ovulatie en zwangerschap te bewerkstelligen. Dit is meestal mogelijk. De kans op complicaties tijdens behandeling (mede afhankelijk van de onderliggende afwijking en de aard en dosering van de medicatie) is groot, hetgeen noodzaakt tot nauwkeurige bewaking van de respons op hormonale stimulatie van de ovaria. Het doel van de behandeling is het bewerkstelligen van *mono-ovulatie* (en een normale corpus-luteum- en endometriumfunctie) en een succesvolle eenlingzwangerschap op een doeltreffende en zo eenvoudig mogelijke wijze, met het minste risico op bijwerkingen en zonder dat intensieve controles nodig zijn.

Ovulatie-inductie is wezenlijk anders dan de 'gecontroleerde' hyperstimulatie voor in-vitrofertilisatie (IVF) of intra-uteriene inseminatie (IUI).

# Analyse van de beschikbare kennis

Diagnostiek bij vrouwen met kinderwens en cyclusstoornissen heeft tot doel het uitsluiten van ernstige onderliggende afwijkingen en het opsporen van afwijkingen die van invloed zijn op de keuze van de behandeling. Ook het opsporen van risicogroepen voor problemen in de zwangerschap en voor metabole stoornissen later in het leven behoort tot het onderzoeksdoel<sup>5</sup>. Hierbij moet worden gedacht aan stoornissen in de glucosetolerantie, lipidenhuishouding en bloeddrukregulatie, zowel gedurende de zwangerschap als in het algemeen, en een verhoogde kans op endometriumcarcinoom<sup>6</sup>.

Bij oligo-/amenorroe kan een indeling worden gemaakt op grond van het tijdstip van ontstaan (primair of secundair), de lokalisatie van de stoornis (hypothalamus, hypofyse, ovarium, enz.) en het type afwijking (genetisch, metabool, hormonaal, enz.). Het is echter ook mogelijk een indeling te maken op basis van hormonaal screeningsonderzoek, volgens de criteria vastgesteld door de World Health Organisation<sup>2, 7, 8</sup>. Op basis van cyclusanamnese en serum-FSH- en -E<sub>2</sub>-concentratie kan de patiënt geclassificeerd worden (zie tabel 1). Aangezien deze indeling praktische voordelen heeft en voldoet aan de eerdergenoemde criteria, zal hij hier worden gehanteerd. Hij heeft belangrijke therapeutische consequenties en het is dan ook zinvol deze indeling als uitgangspunt van de behandeling te nemen.

Tabel 1: Endocriene classificatie van oligo-/amenorroe

WHO-classificatie	hormonaal profiel	oorzaak	voorkomen (%)
categorie 1	hypogonadotroop, hypo-oestrogeen	centraal	10
categorie 2	normogonadotroop, normo-oestrogeen	disbalans hypofyse-ovarium-as	85
categorie 3	hypergonadotroop, hypo-oestrogeen	ovarieel	5

Hyperprolactinemie is de oorzaak van anovulatie in 5-10% van de gevallen. De gonadotrofineafgifte wordt geremd en klinisch kan dit resulteren in oligo- of amenorroe. Serum-FSH- en -E<sub>2</sub>-concentraties zijn vaak normaal of licht verlaagd. Patiënten vallen dus binnen de WHO-classificatie categorie 2, maar het diagnostische en het behandelingstraject zijn afwijkend en zullen apart besproken worden.

Behandeling van categorie 1 is zeer effectief (nadat therapie is ingesteld wordt 80-90% binnen 1 jaar zwanger) en heeft slechts een gering risico op complicaties<sup>9 10</sup> (bewijskracht C). Behandeling van categorie 2 is gecompliceerder, maar de succesansen liggen niet veel lager, met een cumulatieve zwangerschapskans van ongeveer 80%<sup>11</sup>. Wel is het traject tot de zwangerschap vaak langer. Medicamenteuze behandeling van WHO-categorie 3 is niet zinvol (NVOG-richtlijn 39).

Behandeling van oligo-/amenorroe veroorzaakt een verhoging van het risico op meerlingzwangerschap en ovariële hyperstimulatie. Het risico op deze complicaties kan worden verkleind door nauwkeurige bewaking van de ovariumrespons tijdens de behandeling. Hiervoor is transvaginale echografie het aangewezen hulpmiddel en hebben E<sub>2</sub>-bepalingen geen duidelijke aanvullende waarde<sup>12 13</sup> (bewijskracht B). De kansen op succes en complicaties zijn afhankelijk van de aard van de onderliggende afwijking, van de dosering en de aard van de medicatie (tabel 2) en van de wijze waarop de ovariumrespons wordt gecontroleerd.

Tabel 2: Medicamenten beschikbaar voor ovulatie-inductie

	diagnosecategorie
GnRH (pulsatief)	1
gonadotrofinen	1, 2
anti-oestrogenen	2
dopamineagonisten	2
corticosteroïden	2
insulinesensitiviteit-bevorderende middelen	2
aromataseremmers	2

## Minimale vereiste zorg

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Diagnostisch onderzoek

- **Doorlopen van het oriënterende fertiliteitsonderzoek voor zover van toepassing ([zie NVOG-richtlijn 1](#))**

Voor ovulatie-inductie zijn vooral de volgende factoren van belang: de leeftijd van de vrouw, de cyclusanamnese, de familieanamnese met betrekking tot cyclusstoornissen, huidig lichaamsgewicht en eventuele gewichtsverandering, hirsutisme, galactorroe, stress, medicatie, ondergane operatieve ingrepen. Het gewicht wordt vastgelegd (body mass index = BMI = Quetelet-index: gewicht in kg gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters), evenals het beharingspatroon (Ferriman-Gallway-score); tekenen van virilisatie worden uitgesloten. Tevens dient een recente semenanalyse van de man beschikbaar te zijn en te voldoen aan de gestelde criteria.

*Ter overweging.* *Chlamydia*-antistofserologie, tubadiagnostiek (hysterosalpingografie, laparoscopische inspectie) voorafgaand aan ovulatie-inductie ([zie NVOG-richtlijn 1](#)).

- **Endocriene diagnostiek**

Voorafgaand aan hormonaal onderzoek dient zwangerschap te worden uitgesloten. Het is niet zinvol om hormonaal bloedonderzoek binnen een week na een onttrekkingsbloeding te verrichten; een 'at random'-sample bij ernstige oligo-/amenorroe geeft dan betere informatie.

*Stap 1: hormonaal bloedonderzoek*

Bepaling van FSH, E<sub>2</sub> en prolactine in serum.

*Ter overweging.* Een indruk omtrent E<sub>2</sub>-spiegels kan eveneens worden verkregen door controle van het cervixslijm, een progestageenbelastingtest, of echoscopische meting van de endometriumdikte.

### Stap 2: aanvullend hormonaal onderzoek

*Op indicatie.* Vrij testosteron (als alternatief kan worden gekozen voor de free androgen index (FAI =  $T \times 100/\text{SHBG}$ ).

*Ter overweging.* Bepaling van LH, DHEAS, androsteendion (AD), en 17-OH-progesteron. Bepaling van TSH is zinvol bij klachten die mogelijk passen bij een afwijkende schildklierfunctie. Een progesteronbepaling kan van belang zijn voor de opsporing van ovulaties bij matig ernstige oligomenorroe en voor interpretatie van het LH-gehalte.

### Stap 3: specifieke orgaanfunctietests (stimulatie/suppressie)

Hiervoor wordt consultatie van een tertiair of gespecialiseerd centrum geadviseerd. Dexamethasonsuppressie- en ACTH-stimulatietests zijn geïndiceerd wanneer serumspiegels van androgene hormonen (testosteron, androsteendion, DHEAS) sterk verhoogd zijn (stap 2).

Bij de dexamethasonsuppressietest worden 's avonds om 23.00 uur dexamethasontabletten ( $2 \times 0,5$  mg) ingenomen nadat 's ochtends nuchter serum-T en cortisol zijn bepaald. De volgende ochtend worden nuchter serum-T en cortisol opnieuw bepaald (beide concentraties behoren lager te worden), om autonome productie uit te sluiten (bijv. Cushing-syndroom, ovarium- of bijnier tumor).

Bij de ACTH-stimulatie- of Synacthen-test wordt de bijnier gestimuleerd met een ACTH-bolus (0,25 mg Synacthen i.m. of i.v.), waarbij de concentraties van progesteron, 17-OH-progesteron en cortisol in het serum evenredig behoren toe te nemen. Vlak voor de bolus en 30 en 60 minuten erna wordt serum afgenomen. Het doel is uitsluiten van een bijnierhyperplasie (bijv. bij 21-hydroxylasedeficiëntie).

#### • **Echoscopische diagnostiek van de ovariummorfologie**

Diagnostiek van polycysteuze ovaria als onderdeel van het polycysteus-ovarium-syndroom (PCOS, zie par. 3.2). De definitie van een polycysteus ovarium is: minimaal één ovarium met een volume  $> 10$  ml en/of een follikelaantal (2-9 mm)  $\geq 12$ <sup>14</sup>. Als er op het moment van de echo een follikel  $> 10$  mm is, moet de echo herhaald worden om het ovariële volume te kunnen bepalen. Ovarieel stroma en distributie van de follikels in het ovarium worden in de definitie buiten beschouwing gelaten.

De definitie is niet van toepassing op vrouwen die de pil gebruiken. Toegenomen ovarieel volume en antral follicle count (AFC) zijn voorspellend voor moeizame respons op ovulatie-inductie en toegenomen kans op ovariële hyperrespons tijdens gonadotrofinebehandeling<sup>15 16</sup> (bewijskracht B).

#### • **Samenvatting: diagnostisch onderzoek bij patiënten met anovulatoire cycli**

•

- ◆ oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) inclusief semenanalyse
- ◆ endocriene diagnostiek

stap 1: hormonaal bloedonderzoek

stap 2: aanvullend hormonaal onderzoek

stap 3: specifieke orgaanfunctietests

## Classificatie van patiënten met anovulatie

Deze indeling is gemaakt op basis van de eerste stap van het bovenbeschreven hormonale bloedonderzoek.

#### • **Categorie 1: laag FSH ( $< 2$ IU/l)\* en laag $E_2$ ( $< 100$ pmol/l) (hypothalaam-hypofysaire stoornis)**

Oorzaken: stress, gewichtsdaling of overmatige fysieke inspanning; het is ook mogelijk dat geen oorzaak gevonden wordt. Er is meestal amenorroe. Als gevolg van een laag endogeen oestrogeengehalte ontstaat na progestageentoediening geen onttrekkingsbloeding. Dit is als diagnostische test in deze groep dus niet te adviseren.

\* De hoogte van de FSH-spiegel is afhankelijk van de gebruikte assay.

- **Categorie 2: FSH (2-10 IU/l) en E<sub>2</sub> (100-300 pmol/l) binnen de normale range (disbalans hypofyse-ovarium-as)**

Er kan sprake zijn van zowel oligomenorroe als amenorroe. Na belasting met progestativa ontstaat een onttrekkingsbloeding. Verlaagde E<sub>2</sub>-spiegels kunnen voorkomen bij laag-normale FSH-concentraties. Een aparte subgroep vormen patiënten met het polycysteus-ovarium-syndroom (al dan niet met bijnierafwijkingen). Bij deze categorie is aanvullend hormonaal onderzoek geïndiceerd (zie par. 3.1, stap 2).

Het polycysteus-ovarium-syndroom is de meest gestelde diagnose bij vrouwen met anovulatie en kinderwens (circa 50%). Het is een heterogeen syndroom met onduidelijke en multifactoriële etiologie. Om tot de diagnose PCOS te komen moet de patiënt aan twee van de volgende criteria voldoen<sup>6</sup>: anovulatie, biochemische of uitwendige kenmerken van hyperandrogenisme (zonder andere oorzaak), echoscopisch polycysteuze ovaria. De meest voorkomende kenmerken zijn overgewicht, hirsutisme, verhoogde serum-LH- en/of androgeenspiegels, verlaagde insulinegevoeligheid en polycysteuze ovaria bij echoscopisch onderzoek. Bij deze patiënten lijken tijdens ovulatie-inductie een verlaagde succeskans en een verhoogd risico op complicaties (OHSS en meerlingzwangerschap) te bestaan<sup>15 17</sup> (bewijskracht B).

- **Categorie 3: verhoogd FSH (> 20 IU/l), laag E<sub>2</sub> (< 100 pmol/l) (als regel ovariële oorzaak)**

Bij patiënten van deze categorie wordt gesproken van prematuur ovarieel falen (vervroegde overgang), hoewel voor de definitieve diagnose hiervan aan een FSH > 40 IU/L moet worden voldaan([NVOG-richtlijn 39](#)). Prematuur ovarieel falen kan veroorzaakt worden door chromosomale of genetische factoren, maar ook door ovariële schade wegens operatie, chemotherapie of bestraling. Als regel bestaat er amenorroe. Bij sommige patiënten (naar schatting ongeveer 10%) zijn nog wel follikels in het ovarium aanwezig, maar deze zijn niet in staat om te reageren op stimulatie door endogeen (of exogeen) FSH (resistant ovary syndrome). Hierbij lijken soms auto-immuunafwijkingen een rol te spelen<sup>18</sup>. Door de lage endogene E<sub>2</sub>-spiegels ontstaat geen onttrekkingsbloeding na toediening van progestageen.

Aanvullend onderzoek bij verhoogd FSH wordt beschreven in de [NVOG-richtlijn Prematuur ovarieel falen \(Richtlijn 39\)](#).

- **Verhoogd prolactine (bovengrens normale range is 0,78-0,98 U/L, afhankelijk van de gebruikte assay en de cyclusdag)**

Bij een verhoogde prolactinespiegel is herhaling van het onderzoek noodzakelijk (na 11 uur 's ochtends en voor de lunch in verband met dag/nachtritme). Zowel het FSH- als het E<sub>2</sub>-gehalte kan verlaagd zijn of binnen de normale range vallen. Er kan een oligo- of amenorroe bestaan. Hyperprolactinemie kan ontstaan door medicatie (gebruik van antihypertensiva, anti-emetica, antidepressiva, neuroleptica), maar ook het gevolg zijn van een primaire hypothyreoïdie of een afsluiting van de portale vaten.

Wanneer de prolactinespiegel bij herhaling verhoogd is, dient met behulp van een MRI-scan het bestaan van een macroprolactinoom (ruimte-innemend proces in de hypofyse > 10 mm) of een andere (hypofyse)tumor te worden uitgesloten. Naarmate het prolactinegehalte hoger is, wordt het bestaan van een macroadenoom waarschijnlijker. Bestaat dit ook werkelijk, dan wordt verwijzing naar een tertiair of gespecialiseerd centrum geadviseerd. Indien geen kinderwens bestaat is behandeling ook nodig.

- **Samenvatting: classificatie van patiënten met anovulatie**

*categorie 1*

laag FSH (< 2 IU/l) en laag E<sub>2</sub> (< 100 pmol/l) (hypothalaam-hypofysaire stoornis)

*categorie 2*

FSH (2-9 IU/l) en E<sub>2</sub> (100-300 pmol/l) binnen de normale range (disbalans hypofyse-ovarium-as)

*categorie 3*

verhoogd FSH (> 20 IU/l), laag E<sub>2</sub> (< 100 pmol/l) (als regel ovariële oorzaak)

*anders*

verhoogd prolactine, FSH en E<sub>2</sub> normaal of verlaagd

- **Overgewicht**

Lichaamsgewicht heeft een belangrijke invloed op de menstruele cyclus. Overgewicht komt voor bij meer dan 50% van de WHO-II-patiënten [4] terwijl in de WHO-I-groep juist ondergewicht op de voorgrond staat. Overgewicht (body mass index [BMI] > 30) is een bewezen oorzaak van fertiliteitsproblemen: deze vrouwen doen er langer over om zwanger te worden, zelfs als er wordt gecorrigeerd voor cyclusproblemen [19] (bewijskracht A2). Gestructureerde afvalprogramma's kunnen bij deze vrouwen resulteren in gewichtsreductie, hervatting van spontane ovulatie en een toename van het aantal spontane zwangerschappen. Bij alle vormen van fertiliteitsbehandeling worden de uitkomsten positief beïnvloed door reductie van overgewicht [19] (bewijskracht A2). Adviezen ten aanzien van lifestyle zijn eveneens op zijn plaats, gelet op het verhoogde algemene gezondheidsrisico (hart- en vaatziekten, diabetes).

Patiënten met overgewicht zullen allereerst moeten worden op het belang van gewichtsreductie door middel van lifestyleveranderingen, enerzijds in het belang van de eigen algemene gezondheid en de verhoogde langetermijnrisico's en anderzijds in het belang van de mogelijke fertiliteitsbehandeling. Boven een BMI van 32 (morbide obesitas) is ovulatie-inductie af te raden vanwege de beperkte mogelijkheden tot goede monitoring, het toegenomen risico op complicaties van de behandeling, de verminderde kans op een positief behandelingsresultaat en de verhoogde kans op complicaties bij een eventuele zwangerschap. Er is geen direct bewijs dat Metformin bewezen effectief is voor ovulatie-inductie bij vrouwen met obesitas; wel kan het ook in deze groep gecombineerd met clomifeen gegeven worden bij clomifeen-resistente anovulatie [21]. Voor vrouwen met ondergewicht (BMI < 19) en een cyclusstoornis lijkt eveneens aangetoond dat dit een negatief effect kan hebben op de spontane zwangerschapskans en de kans bij geassisteerde voortplanting [20] (bewijskracht B). Herstel van het lichaamsgewicht lijkt deze kansen weer te normaliseren.

## Ovulatie-inductie

### • *Algemene opmerkingen*

1. Ovulatie-inductie moet alleen worden toegepast bij actieve kinderwens en een cyclusstoornis.
2. Bij een leeftijd boven 35 jaar (vooral in combinatie met verhoogde FSH-spiegels, zie ook diagnostische categorie 3) nemen de succesansen geleidelijk af<sup>3</sup>.
3. Bij anovulatie en kinderwens hoeft niet een jaar gewacht te worden met het instellen van behandeling.
4. Behandeling van een (ovulatoire) menstruele cyclus < 35 dagen is niet per se nodig.
5. Voordat tot ovulatie-inductie wordt overgegaan moet zwangerschap worden uitgesloten.
6. Vooraf dient de patiënt te worden geïnformeerd omtrent het verhoogde risico op meerlingzwangerschap, hyperstimulatie en miskramen, de specifieke bijwerkingen van de medicatie en de noodzaak tot (intensieve) controles (follikelgroei, ovulatie, zwangerschap, complicaties) tijdens de behandeling.
7. Er zijn momenteel geen aanwijzingen voor verhoogd risico op ovariumcarcinoom voor de korte en middellange termijn<sup>22</sup>.
8. Succesansen en bijwerkingen zijn afhankelijk van het type patiënt en de aard en dosering van de medicatie. Nauwkeurige bewaking van de reactie op hormonale stimulatie is een absolute noodzaak; dagelijkse mogelijkheid tot monitoring strekt tot aanbeveling.
9. Het nut van de ondersteuning van de corpus-luteum-functie ('luteal support') bij ovulatie-inductie is niet aangetoond bij vrouwen met een normale hypofysefunctie.
10. Kansen op zwangerschap bij ovulatie-inductie lijken gerelateerd aan: leeftijd, BMI, ernst van de ovulatiestoornis (amenorroe beter dan oligomenorroe), mate van hyperandrogenisme, vroeg folliculair FSH, en echoscopisch gemeten ovarieel volume<sup>17</sup> (bewijskracht B).

### • *Behandeling van categorie 1: laag FSH, laag E<sub>2</sub>*

Hier is geen plaats voor anti-oestrogenemedicatie (de E<sub>2</sub>-spiegels zijn immers laag). Bij ondergewicht (BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>) kan herstel van het normale lichaamsgewicht de cyclusstoornis opheffen.

#### *Pulsatief GnRH (gonadotropin-releasing hormone)*

Rechtstreekse stimulering van endogene gonadotrofineafgifte met behulp van intermitterende GnRH-toediening dient alleen te geschieden bij hypothalame uitval en (waarschijnlijk) intacte hypofysefunctie. De startdosis is 5 µg/puls, met een pulsinterval van 90 minuten. De toedieningswijze is bij voorkeur intraveneus (iets effectiever, maar meer kans op bijwerkingen) of subcutaan<sup>23</sup>. De toediening geschiedt met behulp van een draagbaar (door de farmaceutische industrie beschikbaar gesteld) pompje. Tijdens de luteale fase: continueren van GnRH-toediening of pomp verwijderen. De behandeling is veilig en effectief met een

kans op zwangerschap van 65-85%<sup>10 24</sup> (bewijskracht C). Er bestaat een verhoogd risico op meerlingzwangerschap; het aantal tweelingen is gelijk aan dat bij gonadotrofinen ovulatie-inductie, maar het aantal drielingen is lager<sup>25</sup> (bewijskracht B).

*Controles tijdens behandeling.* (a) Vooral in het begin bewaking van de ovariumrespons (echo, BTC, luteaal progesteron en nagaan of de dosis moet worden verhoogd), (b) als regel daarna één keer controle per 7-10 dagen (inspectie van het slangetje en de insteekplaats, bijvullen van het reservoir, controle van de batterij, enz.). Is de cyclus ovulatoir, dan wordt 12 maanden doorgedaan. De maximale pulsdosis is 20 µg.

#### *Gonadotrofinen (zie categorie 2)*

Gonadotrofinen worden gegeven indien pulsatieel GnRH niet zinvol is (afwezige hypofysefunctie), niet leidt tot een reguliere ovulatoire cyclus of als bij GnRH-therapie complicaties optreden. Ook persoonlijke voorkeur van arts en patiënt kan een rol spelen bij deze beslissing. In tegenstelling tot de WHO-II-populatie moet in de WHO-I-groep wel gedacht worden aan luteale fase-ondersteuning.

#### • **Behandeling van categorie 2: FSH en E<sub>2</sub> binnen de normale range (al dan niet PCOS)**

Met de medicatie wordt begonnen na een spontane bloeding bij oligomenorroe of een onttrekkingsbloeding na toediening van progestativa, nadat zwangerschap is uitgesloten.

#### *Anti-oestrogenen*

Deze medicatie is eerste keus bij categorie 2. Het werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk, maar lijkt vooral te berusten op verhoogde endogene gonadotrofineafgifte als gevolg van remming van negatieve oestrogeenterugkoppeling op de hypothalamus-hypofyse-as.

#### • Clomifeencitraat (CC)

De startdosis is 50 mg/dag, per os, gedurende 5 dagen per cyclus, te starten op dag 3-5 eventueel na een progestageen opgewekte onttrekkingsbloeding. Indien geen ovulatie optreedt, wordt in de volgende cyclus de dagdosis verhoogd naar 100 mg/dag. Over het algemeen wordt een maximale dosis van 150 mg/dag (750 mg/cyclus) zinvol geacht. Er zijn echter studies waarbij tot 250 mg per dag en soms 7-10 dagen achtereenvolgende clomifeencitraat gegeven werd. Meer dan 5 dagen clomifeencitraat per cyclus en verdere dosisverhoging is niet zinvol. Maximaal aanbevolen duur van de behandeling: 6-12 cycli, mits deze ovulatoir zijn en er een voldoende luteale fase bestaat<sup>26 27</sup> (bewijskracht B). De medicatie is veilig en effectief: ongeveer 60-85% van de vrouwen wordt regelmatig ovulatoir en 30-40% wordt zwanger. Er bestaat een verhoogd risico (8%) op meerlingzwangerschap <sup>15 21</sup>. De kans op een spontane abortus wordt tussen 13 en 25% gerapporteerd en komt overeen met de cijfers in een onbehandelde infertiliteitspopulatie<sup>29</sup>. Er bestaat discussie omtrent een mogelijke relatie met een verhoogde incidentie van neuralebuisdefecten; hiervoor bestaat echter geen bewijs. De zin van combinatie van clomifeencitraat met hCG (triggering van de ovulatie), oestrogenen (bevordering van de cervixslijm kwaliteit) of dexamethason (bij verhoogde bijnierandrogenproductie) is niet aangetoond. Op de zin van combinatie met metformine bij clomifeencitraat-resistente anovulatie wordt in een volgende paragraaf ingegaan.

Van clomifeenresistente anovulatie wordt gesproken als er bij de hoogste clomifeencitraatdosering geen ovulatie optreedt en van clomifeen-failure indien een zwangerschap uitblijft na 6-12 maanden ovulatoire cycli bij gebruik van clomifeencitraat. In dit geval is aandacht voor andere fertiliteitsbelemmerende factoren gewenst, vooral indien zwangerschap uitblijft ondanks ovulatoire cycli. Bijwerkingen die onder andere met het gebruik van clomifeencitraat gepaard kunnen gaan, zijn visusklachten, duizeligheid en hoofdpijn.

#### • Tamoxifeencitraat (TMX)

Tamoxifeencitraat kan worden gebruikt als alternatief voor clomifeencitraat, met een mogelijk minder nadelig effect op de endometriumkwaliteit en het cervixslijm<sup>30 31</sup> (bewijskracht A2). Er zijn te weinig studies bekend om het voordeel van tamoxifeencitraat ten opzichte van clomifeencitraat voldoende te kunnen onderbouwen.

#### *Insulinesensitiviteit-bevorderende middelen*

#### • Metformine (dimethylbiguanide)

De aanname dat insulineresistentie een centrale rol speelt bij het ontstaan van PCOS heeft geleid tot gebruik van insulinesensitiviteit-bevorderende middelen zoals metformine bij de behandeling ervan. Metformine is een



oraal antidiabeticum dat volgens sommige studies de werking van insuline versterkt, LH- en androgeenspiegels verlaagt en FSH- en SHBG-concentraties verhoogt<sup>32</sup>. Dit zou een correctie van de hyperinsulinemie kunnen geven met als resultaat terugkeer van een regelmatige menstruele cyclus en spontane ovulatie. De meeste studies echter zijn van beperkte omvang, ongecontroleerd en vinden meestal plaats in een obese studiepopulatie. Dit maakt het moeilijk om harde conclusies te trekken. Desondanks lijkt er, na samenvoeging in een systematische review van vier randomized controlled trials met tegenstrijdige uitkomsten, een effect van metformine als eerstelijns therapie in een PCOS-populatie ten opzichte van een placebo (56% vs. 35% ovulatie) te bestaan<sup>33</sup> (bewijskracht A1). Er werd in deze studie geen reductie van nuchtere insulinespiegel of BMI gevonden. Ook zijn er aanwijzingen dat metformine bij niet-obese PCOS-vrouwen een verlaging van serum-T en ovulatieherstel kan geven, zonder dat op voorhand insulineresistentie kon worden aangetoond<sup>34</sup>.

Op basis van twee systematische reviews<sup>21 35</sup> (bewijskracht A1) kan worden geconcludeerd dat het zinvol is om PCOS-patiënten die clomifeen-resistent zijn, met metformine in combinatie met clomifeencitraat te behandelen alvorens over te gaan op meer ingrijpende behandelingen. Dit is ongeveer driemaal goedkoper dan gonadotrofinebehandeling en mogelijk is de effectiviteit van de behandeling in deze groepen vergelijkbaar. Er moet wel worden bedacht dat metformine ernstige gastro-intestinale bijwerkingen kan geven (met diarree en gewichts daling). Men dient de patiënt op voorhand te informeren over de mogelijke bijwerkingen en het feit dat metformine niet voor de indicatie 'ovulatie-inductie' geregistreerd is.

Metformine kan in een dagdosering van 500-2000 mg worden gegeven, maar wordt in de meeste studies in een dagdosering van 3 × 500 mg of 2 × 850 mg gegeven. Zodra de zwangerschapstest positief is, wordt ermee gestopt; in de zwangerschap dient diagnostiek voor zwangerschapsdiabetes overwogen te worden (mogelijk geïndiceerd bij alle WHO-II-patiënten).

Er lijkt steeds meer bewijs te komen dat metformine een positieve rol zou kunnen spelen in de behandeling van anovulatie bij WHO-II-patiënten. Welke subgroep(en) nu echter het meest duidelijke voordeel hiervan zal (zullen) hebben, kan alleen door grote, kwalitatief goede studies aan het licht worden gebracht. Ook gebruik van metformine in het kader van preventie van langetermijn-gezondheidsrisico's bij WHO-II-patiënten zal verder geëvalueerd moeten worden voordat hierover een gefundeerde uitspraak kan worden gedaan.

### *Aromataseremmers*

- Letrozole

Aromataseremmers (letrozole, 2,5 mg dd, cyclusdag 3 t/m 7) lijken een vergelijkbaar effect als clomifeencitraat op follikelgroei te hebben bij regulair ovulatoire patiënten<sup>36</sup> (bewijskracht A2), zonder de nadelige effecten op cervixslijm en endometrium. Bij WHO-II-patiënten zijn ovulaties en zwangerschappen na letrozole-behandeling beschreven - helaas slechts in kleine patiëntengroepen, in ongecontroleerde studies met onvoldoende data over veiligheid en bijwerkingen<sup>37</sup>. Vooralsnog lijkt het raadzaam met de klinische toepassing van deze medicatie te wachten tot betere data beschikbaar zijn.

### *Chirurgische behandeling: ovariële coagulatie*

Ovariële coagulatie kan in het eerste jaar vergelijkbare zwangerschaps- en miskraamcijfers geven als gonadotrofinen ovulatie-inductie bij falende clomifeencitraatbehandeling<sup>38</sup> (bewijskracht A1). In een recente Nederlandse multicenter studie<sup>39</sup> werd 12 maanden exogeen FSH-behandeling vergeleken met laparoscopische elektrocoagulatie van de ovaria (LEO), gevolgd door clomifeencitraat- en/of FSH-behandeling. Hoewel er na 12 maanden geen verschil was in zwangerschapspercentage, was de mediane tijd tot zwangerschap in de LEO-arm 50% langer (resp. 6 versus 4 behandelcycli). Na LEO ontstonden minder miskramen en minder meerlingzwangerschappen; dit laatste veroorzaakte het kosteneffectiviteitsverschil tussen beide behandelstrategieën. De chirurgische ingreep geeft op zichzelf weer nieuwe risico's (anesthesie, mechanisch letsel, adhesies) en langetermijngevolgen van LEO zijn onbekend. LEO lijkt dus een alternatief voor medicamenteuze ovulatie-inductie, maar de voor- en nadelen zijn nog onduidelijk. Vooralsnog moet deze methode, gezien het invasieve karakter, met terughoudendheid worden aangeboden.

### *Gonadotrofinen*

- Recombinant humaan FSH/humaan menopauzegonadotrofine (HMG)

*Werkingsmechanisme.* Rechtstreekse stimulatie van follikelgroei.

*Indicaties.* (a) clomifeenresistente anovulatie of clomifeen-failure, met normaal FSH en normaal E<sub>2</sub>, (b) hypofysaire hypogonadotrope amenorroe, (c) tweede keus (na pulsatieel GnRH) bij hypothalaam-hypogonadotrope amenorroe.

*Behandelingsresultaat.* Tot 90% ovulatoire cycli, cumulatieve zwangerschapskans ongeveer 50%<sup>17</sup>.

Cumulatieve zwangerschap na clomifeencitraat gevolgd door gonadotrofine 80% met 71% single live birth<sup>11</sup>. *Beschikbare preparaten.* Preparaten worden verkregen via de recombinant-DNA-techniek (rec-h-FSH) of uit urine van postmenopauzale vrouwen (HMG). De verpakking is zeer wisselend: het HMG is per ampul van 75 IU bioactief FSH beschikbaar terwijl het rec-FSH in verschillende verpakkingen te verkrijgen is in zowel bioactieve als moleculaire eenheden. Beschikbaar zijn: rec-FSH (geen LH), HMG (1:1-verhouding FSH:LH). Verschillen in behandelingsresultaat tussen HMG en rec-FSH na analyse van 14 randomized controlled trials zijn niet aangetoond met betrekking tot percentage ovulatie, (meerling)zwangerschap, miskraam of OHSS<sup>40</sup> (bewijskracht A1). De kosten van HMG per eenheid zijn echter lager dan die van rec-FSH.

*Doseringsschema.* Starten met 50-75 IU per dag, en zo nodig na 7-14 dagen verhogen met 37,5 IU/dag ('low-dose, step-up'-schema<sup>41</sup>). Maximale dagdosis 225 IU. Als regel niet langer dan 12 cycli behandelen. Bij moeizame stimulatie en hogere dagdosis dan 100 IU kan gedacht worden aan een 'low-dose, step-down'-schema<sup>42 43</sup> in een derdelijns- of gespecialiseerd centrum.

*Bewaking van de reactie op hormonale stimulatie.* Echoscopische meting van follikelaantallen en -grootte. Vanwege de relatie met complicaties wordt tevens gekeken naar middelgrote (12-16 mm) follikels<sup>44</sup>. Controles: 1-3x per week, afhankelijk van de ovariumrespons en de fase van de cyclus. Ondanks goede bewaking is er een duidelijk verhoogd risico op meerlingzwangerschap (ongeveer 20%), spontane abortus (20-40%) en het ovariële hyperstimulatiesyndroom (ernstige vorm tot 5%). Het 'low-dose, step-up'-protocol is een relatief veilige methode met een acceptabel risico op complicaties, het 'low-dose, step-down'-protocol heeft als voordeel een snellere respons (minder dagen prikken), maar vraagt intensievere monitoring om het risico van hyperstimulatie vergelijkbaar te houden met dat van het 'low-dose, step-up'-protocol<sup>45</sup>. De zin van een combinatie van gonadotrofinepreparaten/FSH met GnRH-agonisten, dexamethason, insulinesensitizers, aromataseremmers of groeihormoon is niet aangetoond. Indien zwangerschap uitblijft (vooral bij herhaalde hyperrespons) is IVF geïndiceerd. E<sub>2</sub>-serumbepalingen hebben in het algemeen bij monitoring van ovulatie-inductie geen toegevoegde waarde<sup>12</sup> (bewijskracht B).

- hCG (humaan choriongonadotrofine)

Humaan choriongonadotrofine wordt toegediend om de ovulatie op te wekken. Dosis: 5000 (1 ampul) tot 10.000 IU, subcutane bolusinjectie. Toediening van hCG vindt plaats indien met behulp van (transvaginale) echoscopie minimaal 1 follikel met een diameter  $\geq 18$  mm is gemeten. Dan wordt tevens de HMG- of FSH-medicatie gestaakt. Het nut van luteale fase-ondersteuning bij ovulatie-inductie is onduidelijk, behalve bij afwezige hypofyse(functie). Bij multipole follikelontwikkeling - te veel middelgrote of grote follikels (4 of meer follikels > 12 mm) dient stoppen van de behandeling overwogen te worden. Er wordt dan geen hCG toegediend (tevens coitusverbod/anticonceptieadvies). In deze cyclus wordt dus geen zwangerschap nagestreefd. Indien tijdens stimulatie met clomifeencitraat geen ovulatie optreedt, dient de dosis clomifeencitraat verhoogd te worden volgens schema en dient niet te worden overgegaan tot hCG-injecties bij gelijke clomifeencitraatdosering.

Noodzakelijke stappen bij dreigende ovariële hyperstimulatiesyndroom worden beschreven in [NVOG-richtlijn 11. Het ovariële hyperstimulatiesyndroom](#).

- *Dopamineagonist*

*Werkingsmechanisme.* Rechtstreekse remming van de hypofysaire prolactineafgifte. Er zijn verscheidene preparaten beschikbaar. Bromocriptine (Parlodel<sup>®</sup>), cabergoline (Dostinex<sup>®</sup>) en quinagolide (Norprolac<sup>®</sup>). Bromocriptine is het oudste en veiligste middel ten aanzien van zwangerschap, van de andere middelen zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven gevonden maar zijn onvoldoende gegevens over veiligheid van gebruik bij zwangerschap bekend om schadelijkheid te beoordelen. Op basis hiervan wordt bromocriptine geadviseerd als eerste keus-middel.

*Indicatie.* Hyperprolactinemie.

*Behandelingsresultaat.* 80% ovulatoire cycli en 65% zwangerschappen. Alvorens tot medicatie over te gaan dient diagnostiek ([zie par. 3.2. categorie 4](#)) te worden doorlopen.

*Dosering.* Te starten met een halve tablet bromocriptine (tabletten à 2,5 mg) dagelijks; medicatie 's avonds innemen (kleinere kans op bijwerkingen). De dosis zo nodig verhogen tot de prolactinespiegels gedaald zijn tot de normale range. Indien er sprake is van zwangerschap dient de medicatie te worden gestopt. Alleen bij een macroprolactinoom zijn extra controles tijdens de zwangerschap nodig.

*Ter overweging.* Indien dopamineagonisten niet effectief zijn of wanneer te veel bijwerkingen optreden, kunnen pulsatieel GnRH of gonadotrofinen worden gegeven.

*Samenvatting: ovulatie-inductie*  
*categorie 1: laag FSH, laag E<sub>2</sub>*

- - ◆ pulsatief GnRH
  - ◆ gonadotrofinen

*categorie 2: FHS en E2 binnen de normale range (al dan niet PCOS)*

- - ◆ anti-oestrogenen: clomifeencitraat/tamoxifeencitraat
  - ◆ insulinesensitizers: metformine
  - ◆ ovariële coagulatie: LEO
  - ◆ gonadotrofinen: FSH/HMG, hCG
  - ◆ dopamineagonist: bromocriptine, cabergoline en quinagolide

## Bewaking tijdens ovulatie-inductie

Bewaking is zinvol ter controle van de effectiviteit van de behandeling en ter reductie van de kans op complicaties. Aard en intensiteit van de bewaking zijn afhankelijk van patiënt en type medicatie. Mogelijkheid tot dagelijkse monitoring heeft de voorkeur.

- Ter overweging.* Basale temperatuurcurve (BTC) voor een beperkt aantal cycli (maximaal 3). De BTC geeft enige informatie over optreden en tijdstip van de ovulatie en de duur van de luteale fase. Zij kan ook gebruikt worden voor uitleg omtrent de timing van medicatie, coitus, enz.
- Serum progesteronbepaling: eenmalig, midluteaal (ondergrens voor ovulatie 16 nmol/l, ondergrens voor voldoende luteale fase 32 nmol/l). Timing: 7 dagen na ovulatie, of 7 dagen voor verwachte menstruatie (voor referenties zie Richtlijn 1). *Ter overweging.* Bij twijfel herhaalde meting met 2-3 dagen interval.
- Transvaginale echoscopie (bewaking van follikelgroei en ovulatie).
- Serum-E<sub>2</sub>-bepalingen (bij ovulatie-inductie met gonadotrofinen).
- Controle van cervixslijm en postcoitum-test.

## Vuistregels

- Ovulatie-inductie is een (medicamenteuze) behandeling van anovulatie die gepaard gaat met kinderwens, dit in tegenstelling tot ovariële hyperstimulatie voor IVF of IUI.
- Ovulatie-inductie dient voorafgegaan te worden door uitvoering van een relevant deel van [NVOG-richtlijn 1 Oriënterend fertiliteitsonderzoek](#), inclusief semenanalyse en endocriene diagnostiek van de vrouw, en gepaard te gaan met nauwkeurige bewaking van de reactie op hormonale stimulatie.
- Als regel kiest men voor de minst belastende, meest kosteneffectieve behandeling met het minste risico op complicaties.
- Met behulp van nauwkeurige, zo nodig dagelijkse, monitoring kan de kans op complicaties van ovulatie-inductie (i.h.b. meerlingzwangerschap en ovariële hyperstimulatie) worden gereduceerd.
- De diagnose PCOS, hyperprolactinemie en prematuur ovarieel falen heeft consequenties voor verdere behandeling, los van kinderwens. Hierbij moet gedacht worden aan het belang van regelmatige onttrekkingsbloedingen bij normo-oestrogene anovulatie (endometriumhyperplasie), het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij PCOS, de noodzaak van hormoonsubstitutie bij langdurige hypo-oestrogene anovulatie (diagnosecategorieën 1 en 3), en de noodzaak tot hypofysediagnostiek bij hyperprolactinemie.

# Colofon

© 2004 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 581e ledenvergadering d.d. 12 november 2004 te Papendal. De commissie dankt de Werkgroep Voortplantings-Endocrinologie en Fertiliteit en in het bijzonder dr. E.J.P. van Santbrink en prof. dr. B.C.J.M. Fauser.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimumniveau van zorg, te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Ze hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening november 2004

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

[www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)

## Referenties

### 1 - Collins JA

Collins JA. Diagnostic assessment of the infertile female partner. Current problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility 1988; 11: 6-42.

### 2 - World Health Organisation

World Health Organisation. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.

### 3 - Heineman MJ

Heineman MJ. Hoofdstuk 18: Vruchtbaarheidsstoornissen. In: Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM (red.). Obstetrie en Gynaecologie (3e herz. dr.). De voortplanting van de mens. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.

### 4 - Laven JS

[Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv 2002; 57; 755-67.](#)

### 5 - Fauser BCJM

Fauser BCJM, Bouchard P. The evidence based approach to the classification of anovulatory infertility. Ref Gynecol Obstet 2000; 7: 11-2.

### 6 - PCOS consensus

PCOS consensus. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004, 19; 41-7; Fertil Steril 2004, 81; 19-25.

### 7 - Rowe PJ

Rowe PJ, Comhaire FA, Hargreave TB, Mellow HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 1-80.

### 8 - ESHRE Capri Workshop Group

ESHRE Capri Workshop Group. Mono-ovulatory cycles: a key goal in profertility programmes. Hum Reprod Update 2003; 9; 263-74.

9 - [Braat DD](#)

Braat DD, Schoemaker R, Schoemaker J. Life-table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1991; 55: 266-71.

10 - [Balen AH](#)

Balen AH, Braat DD, West C, et al. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Hum Reprod* 1994; 9: 1563-70.

11 - [Eijkemans MJ](#)

[Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotropic anovulatory infertility. \*Hum Reprod\* 2003; 18: 1-6.](#)

12 - [Hardiman P](#)

Hardiman P, Thomas M, Osgood V, et al. Are estrogen assays essential for monitoring gonadotropin stimulant therapy? *Gynaecol Endocrinol* 1990; 4: 261-9.

13 - [Shoham Z](#)

[Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, et al. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. \*Fertil Steril\* 1991; 56: 836-41.](#)

14 - [Balen AH](#)

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 505-14.

15 - [Imani B](#)

[Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. \*Fertil Steril\* 2002; 77: 91-7.](#)

16 - [Jonard S](#)

[Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? \*Hum Reprod\* 2003; 18: 598-603.](#)

17 - [Mulders AG](#)

[Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BCJM. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotropic anovulatory infertility. \*Reprod Biomed Onl\* 2003; 7: 48-56.](#)

18 - [Hoek A](#)

[Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. \*Endocr Rev\* 1997; 18\(1\): 107-34.](#)

19 - [Clark AM](#)

Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement of reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.

20 - [Hjollund NHI](#)

Hjollund NHI, Skotte JH, Kolstad HA, et al. Extremely low frequency magnetic fields and fertility: A follow-up study of couples planning first pregnancies. *Occup Envir Med* 1999; 56: 255.

21 - [Lord JM](#)

Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for PCOS. Oxford: The Cochrane Library. Update software, 2003.

22 - [Brinton LA](#)

[Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. \*Obstet Gynecol\* 2004; 103: 1194-203.](#)

23 - [Jansen RP](#)

[Jansen RP. Pulsatile intravenous gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction: determinants of follicular and luteal phase responses. \*Hum Reprod\* 1993; 8 Suppl 2: 193-6.](#)

24 - Filicori M

[Filicori M, Flamigni C, Dellai P, et al. Treatment of anovulation with pulsatile GnRH: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1215-20.](#)

25 - Martin KA

Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile GnRH for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 125-9.

26 - Hammond MG

Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in CC induction of ovulation. Obstet Gynecol 1983; 62: 196-202.

27 - Koustra E

[Koustra E, White DM, Franks S. Modern use of CC in induction of ovulation. Hum Reprod Update 1997; 3: 359-65.](#)

28 - Dickey RP

Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996; 2: 483-506.

29 - Macklon NS

Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: The 'black box' of early pregnancy loss. Hum Reprod Update 2002; 8: 333-43.

30 - Roumen FJ

Roumen FJ. Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 2401-5.

31 - Boostanfar R

[Boostanfar R. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. Fertil Steril 2001; 75: 1024-6.](#)

32 - Velazquez EM

Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in PCOS reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic bloodpressure while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism 1994; 48: 511-9.

33 - Costello MF

Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of Metformin in patients with PCOS. Fertil Steril 2003; 79: 1-13.

34 - Elter K

Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl-estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with PCOS: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2002; 17: 1729-37.

35 - Harborne L

[Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in PCOS. Lancet 2003; 361: 1894-901.](#)

36 - Fisher SA

Fisher SA, Reid RL, Van Vught DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of CC and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. Fertil Steril 2002; 78: 280-5.

37 - Mitwally MFM

Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to FSH in poor responders. Fertil Steril 2002; 77: 776-80.

38 - Farquhar C

[Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford L. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 4, 2001.](#)

39 - Bayram N

Bayram N, Wely M van, Kaaijk EM, Bossuyt PM, Veen F van der. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 192.

40 - Bayram N

Bayram N, Wely M van, Veen F van der. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

41 - White DM

White DM, Polson DW, Kiddy D. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821-4.

42 - Schoot DC

Schoot DC, Pache TD, Hop WC, et al. Growth pattern of ovarian follicles during induction of ovulation with decreasing doses of HMG following presumed selection in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1992; 57: 1117-20.

43 - Santbrink EJ van

Santbrink EJ van, Donderwinkel FJ, Dessel HJ van, Fauser BC. Gonadotropin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-center clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 1048-53.

44 - Blankstein J

Blankstein J, Shalev J, Saadon T, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987; 47: 597-602.

45 - Santbrink EJP van

Santbrink EJP van, Fauser BCJM. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: Prospective, randomized comparison between low-dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3597-602.

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).