



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Treatment regimens in ovulation induction and ovarian hyperstimulation

van Wely, M.

Publication date
2004

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van Wely, M. (2004). *Treatment regimens in ovulation induction and ovarian hyperstimulation*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting en implicaties

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is een bijdrage te leveren aan het vinden van optimale behandelingsstrategieën voor ovulatie-inductie en ovariële hyperstimulatie.

Bij vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS) heeft de behandeling met clomifeencitraat (CC) de voorkeur. Vrouwen die niet reageren op CC vormen een groot klinisch probleem. Bij deze vrouwen zijn ovulatie-inductie met recombinant FSH (rFSH) in een chronisch "low dose step up" protocol en laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria standaard behandelingen.

Ovulatie-inductie met FSH wordt geassocieerd met een hoge kans op meerlingzwangerschappen door het gelijktijdig tot ontwikkeling komen van meerdere follikels. Bovendien is deze behandeling erg duur. Laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria is daarom een interessante alternatieve behandelingsmogelijkheid. Argumenten in het voordeel van de laparoscopie zijn de minimale morbiditeit geassocieerd met de laparoscopische procedure, het feit dat intensieve controle van de cyclus niet nodig is en het lage risico op meerlingzwangerschappen. Bovendien is aangetoond dat sommige CC-resistente vrouwen alsnog reageren op CC na een laparoscopische electrocoagulatie. Nadelen van de laparoscopische electrocoagulatie zijn dat het een operatieve procedure betreft onder algehele anesthesie en dat het onbekend is of op lange termijn nadelige effecten op de ovariële functies kunnen optreden.

Om te bepalen wat de beste manier van behandelen is bij deze vrouwen, hebben wij een gerandomiseerde klinische trial uitgevoerd. Daarbij hebben we een behandelingsstrategie bestaande uit laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria gevolgd door CC en rFSH bij persisterende anovulatie vergeleken met ovulatie-inductie met rFSH. Bij de evaluatie van deze behandelingen hebben wij ons gericht op de klinische effectiviteit, de bijwerkingen, de kosten, evenals op de identificatie van voorspellers van succes of falen in specifieke subgroepen van vrouwen.

Bij vrouwen met PCOS die niet reageren op ovulatie-inductie of die bijkomende vruchtbaarheidsproblemen hebben, is IVF of ICSI en dus ovariële hyperstimulatie een laatste behandelingsmogelijkheid. Recombinant FSH wordt momenteel het meest gebruikt voor ovariële hyperstimulatie in downgereguleerde normogonadotrofe vrouwen met en zonder PCOS. Er is echter niet bewezen dat rFSH superieur is ten opzichte van LH bevattende gonadotrofines.

Verder komt FSH voor in een twintigtal FSH isovormen. Deze isovormen verschillen in hun iso-electrisch punt - hoe lager het iso-electrische punt hoe zuurder de isovorm - alsmede in de complexiteit van de oligosacchariden. De FSH isovormsamenstelling van commercieel

beschikbare gonadotrofinepreparaten zou de werkzaamheid van deze preparaten bij IVF en ICSI kunnen beïnvloeden.

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft een viertal onderzoeken op het gebied van ovulatie-inductie bij vrouwen met CC-resistente PCOS. In een gerandomiseerd onderzoek wordt een laparoscopische electrocoagulatie strategie vergeleken met ovulatie-inductie met rFSH wat betreft klinische werkzaamheid en kosten. Met behulp van prognostische modellen wordt verder bestudeerd of specifieke voorspellers geïdentificeerd kunnen worden voor het mislukken van de behandeling met electrocoagulatie en voor behandelingssucces van ovulatie-inductie met rFSH.

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft drie onderzoeken op het gebied van ovariële hyperstimulatie. In een retrospectieve studie wordt de werkzaamheid vergeleken van hMG, uFSH en rFSH voor ovariële hyperstimulatie in IVF and ICSI cycli bij vrouwen met PCOS. De werkzaamheid van hMG en rFSH voor ovariële hyperstimulatie in IVF and ICSI cycli bij normogonadotrofe, ovulatoire vrouwen wordt vergeleken in een meta-analyse. Verder is in een overzichtsartikel onderzocht of het FSH isoform profiel van gonadotrofinepreparaten van klinische betekenis is.

Zoals geschetst in hoofdstuk 1, was het doel van dit proefschrift zes specifieke vragen te beantwoorden.

Hoofdstuk 2 en 3 behandelen de eerste vraag:

Hoe verhoudt een laparoscopische electrocoagulatie strategie zich tot ovulatie-inductie met rFSH in CC-resistente vrouwen met PCOS wat betreft klinische uitkomsten en kosten?

Om deze vraag te beantwoorden hebben wij een gerandomiseerd multicentrisch onderzoek uitgevoerd tussen 1998 and 2001 bij 186 CC-resistente vrouwen met PCOS. Deze vrouwen hadden geloot voor een electrocoagulatie strategie bestaande uit laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria, gevolgd door CC en rFSH bij persisterende anovulatie of voor ovulatie-inductie met rFSH.

Na randomisatie werden de ovaria van de vrouwen die voor electrocoagulatiestrategie geloot hadden direct gecoaguleerd. De electrocoagulatie van de ovaria werd uitgevoerd met een Erbotom ICC 350 Unit waarbij gebruik werd gemaakt van een bipolaire, geïsoleerde naald-elektrode. Afhankelijk van de grootte van de ovaria werden 5 tot 10 punkties verricht in elk ovarium. CC werd gegeven wanneer geen ovulatie plaatsvond binnen 8 weken na de electrocoagulatie of als de vrouw weer anovulatoir werd gedurende de follow-up. Vrouwen die

niet ovuleren op 150 mg CC werden vervolgens met rFSH behandeld met een chronisch *low-dose step-up* protocol. Vrouwen die geloot hadden voor ovulatie-inductie met rFSH werden in hetzelfde *low-dose step-up* protocol behandeld. Primair eindpunt van het onderzoek was het bereiken van een doorgaande zwangerschap binnen 12 maanden. Vrouwen die zes achtereenvolgende ovulatoire cycli hadden binnen 12 maanden beëindigden het onderzoek eveneens volgens protocol.

Binnen 12 maanden bereikten 56 van de 83 vrouwen (67%) die behandeld waren met de electrocoagulatiestrategie en 57 van de 85 vrouwen (67%) die ovulatie-inductie met rFSH ondergingen een doorgaande zwangerschap (RR 1.01, 95% CI: 0.81 tot 1.24). In de groep van de electrocoagulatiestrategie waren 61% (228 of 375) van de cycli ovulatoir ten opzichte van 69% (188 of 272) van de cycli in de rFSH groep.

Geen van de vrouwen ontwikkelde het ovarieel hyperstimulatie syndroom. Miskramen vonden even vaak plaats in beide behandelingsgroepen. Daarentegen vonden alle meerlingzwangerschappen plaats na ovulatie-inductie met rFSH. Daarom werden significant minder meerlingzwangerschappen geconstateerd bij vrouwen behandeld volgens de electrocoagulatiestrategie (n=1) dan bij vrouwen die ovulatie-inductie met rFSH ondergingen (n=9) (RR 0.11, 95% BI: 0.01 tot 0.88).

Een economische evaluatie was opgezet naast het multicentrische gerandomiseerde klinische onderzoek. Gegevens over middelen die gebruikt werden bij de behandeling en gegevens over productiviteitsverlies werden prospectief verzameld tot en met een doorgaande zwangerschap met een tijdshorizon van 12 maanden. Gemiddelde totale kosten tot een doorgaande zwangerschap per vrouw waren € 5308 voor de electrocoagulatiestrategie en € 5925 voor de behandeling met rFSH, resulterend in een gemiddeld verschil van € 617 (95% BI: € -382 tot € 1614). Een scenarioanalyse zonder een diagnostische laparoscopie voorafgaande aan de rFSH behandeling leidde tot bijna identieke kosten van de twee behandelingsstrategieën. In dat geval waren de gemiddelde totale kosten in de rFSH groep € 5371, met een resulterend kostenverschil van slechts € 63 (95% BI: -€ 945 to € 1070). Daar meerlingzwangerschappen alleen ontstonden na ovulatie-inductie met rFSH hebben wij vervolgens de kosten van de bevalling van eenling- en meerlingzwangerschappen geschat op basis van de literatuur. De geschatte directe medische kosten van behandeling inclusief de bevallingskosten waren in de groep van de electrocoagulatiestrategie 22% lager dan in de rFSH behandelingsgroep (€ 11301 versus €14489).

Samenvattend hebben wij met dit onderzoek aangetoond dat zowel de electrocoagulatiestrategie als ovulatie-inductie met rFSH effectieve en veilige behandelingsvormen zijn die leiden tot eenzelfde percentage doorgaande zwangerschappen na 12 maanden bij vergelijkbare kosten. Het verschil tussen de twee strategieën is dat

meerlingzwangerschappen voorkomen kunnen worden door de vrouwen te behandelen met electrocoagulatie en CC alvorens over te gaan tot behandeling met rFSH.

Hoofdstuk 4 heeft betrekking op de tweede vraag:

Welke karakteristieken voorspellen de ovariële respons na laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria en de uitkomst van de behandeling na laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria gevolgd door CC?

Om deze vraag te beantwoorden hebben we twee prognostische onderzoeken uitgevoerd in de 83 CC-resistente vrouwen met PCOS die voor de electrocoagulatiestrategie hadden gelooft in de trial beschreven in Hoofdstuk 2. Er werd gekeken of klinische, ultrasonografische en endocriene karakteristieken, zoals gemeten voor aanvang van de behandeling, de ovariële respons na laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria kunnen voorspellen.

De resultaten van onze gerandomiseerde klinische trial hebben ertoe geleid dat laparoscopische electrocoagulatie de voorkeursbehandeling in CC-resistente vrouwen met PCOS is geworden volgens de richtlijnen van de *National Institute of Clinical Excellence of the British National Health Service*. Toch zal laparoscopische electrocoagulatie bij sommige vrouwen niet tot een succesvolle uitkomst leiden. Het zou daarom nuttig zijn wanneer wij vrouwen met een hoge kans op het mislukken van de behandeling kunnen onderscheiden. Deze vrouwen zouden dan een alternatieve behandeling kunnen overwegen. Het mislukken van de behandeling na laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria was gedefinieerd als het niet ovuleren binnen acht weken na behandeling.

Van de klinische, ultrasonografische en endocriene karakteristieken kwam de LH/FSH ratio als de beste voorspellende variabele voor ovariële respons naar voren. Vrouwen met een LH/FSH ratio onder de 2 hadden een grotere kans op persisterende anovulatie terwijl vrouwen met een hogere LH/FSH ratio een grotere kans hadden om te gaan ovuleren. Het jaar van de menarche was de tweede voorspellende variabele voor ovariële respons, dat wil zeggen vrouwen met een menarche voor hun 13^{de} levensjaar hadden een grotere kans op persisterende anovulatie dan vrouwen die hun menarche later kregen. Verder leken de kansen op persisterende anovulatie toe te nemen bij lagere nuchtere glucosegehalten. Hoewel leeftijd bij menarche en glucosegehalte het voorspellende model verbeterden was hun associatie met ovariële respons niet statistisch significant.

Het voorspellende model voor persisterende anovulatie na electrocoagulatie had een oppervlakte onder de *Receiver Operating Characteristic* curve van 0.74, wat een bescheiden voorspellend vermogen suggereert. Met behulp van het model kon onderscheid gemaakt worden tussen vrouwen met een lage kans op ovulatie en vrouwen met een hoge kans op

ovulatie. Desondanks is de klinische waarde van het model beperkt omdat de volgende logische behandelingsstap bij vrouwen met persisterende anovulatie bestaat uit ovulatie-inductie met CC. Daarom zou een voorspellend model voor het mislukken van de behandeling na electrocoagulatie gevolgd door CC bij persistente anovulatie relevanter zijn voor de klinische praktijk. Wij hebben echter geen subgroep van vrouwen kunnen identificeren die een lage kans op een doorgaande zwangerschap hadden na electrocoagulatie gevolgd door CC.

Omdat van laparoscopische electrocoagulatie nu is vastgesteld dat het de voorkeursbehandeling is bij vrouwen met CC-resistente PCOS impliceren onze bevindingen dat geen enkele vrouw a-priori dient te worden uitgesloten van deze behandeling.

Hoofdstuk 5 is gericht op de derde vraag:

Welke patiëntenkarakteristieken voorspellen de uitkomst van de behandeling na ovulatie-inductie met rFSH

Wij hebben een prognostisch onderzoek uitgevoerd bij de 85 vrouwen met CC-resistente PCOS die voor rFSH behandeling hadden geloot in de trial beschreven in Hoofdstuk 2. Daarbij hebben we onderzocht of klinische, ultrasonografische en endocriene karakteristieken zoals gemeten voor aanvang van de behandeling succes van de behandeling kunnen voorspellen. Behandelingssucces na rFSH was gedefinieerd als het bereiken van een doorgaande zwangerschap binnen een jaar.

Het idee achter dit onderzoek was dat, hoewel laparoscopische electrocoagulatie de voorkeursbehandeling is, dit een operatieve procedure betreft onder algehele anesthesie waarvoor zowel de patienten als de gynaecologen mogelijkerwijze niet kiezen. Om deze vrouwen beter te kunnen voorlichten zouden we profijt kunnen hebben van kennis over de kansen op succes met rFSH in specifieke groepen van patiënten.

Oligomenorrhea, een korte duur van de infertiliteit en een lage vrije androgeen index (FAI) waren positieve voorspellers voor doorgaande zwangerschap. Het resulterende model had een oppervlakte onder de *Receiver Operating Characteristic* curve van 0.72, wat een bescheiden onderscheidend vermogen suggereert. Bovendien konden op basis van het model, vrouwen met een slechte prognose, onderscheiden worden van vrouwen met een goede prognose. Vrouwen bij wie de kans op het bereiken van een doorgaande zwangerschap lager was dan 5% hadden een amenorrhoea, een duur van de infertiliteit van meer dan 3 jaar en een FAI boven de 9. Vrouwen bij wie de kans op het bereiken van een doorgaande zwangerschap hoger was dan 25% hadden een oligomenorrhea, een duur van de infertiliteit van minder dan 2 jaar en een FAI van minder dan 9.

Hoofdstuk 6 gaat over de vierde vraag:

Wat is de werkzaamheid van hMG, uFSH and rFSH voor ovariële hyperstimulatie in IVF en ICSI cycli bij vrouwen met PCOS?

Om de werkzaamheid van hMG, uFSH en rFSH te vergelijken bij vrouwen met PCOS is een historisch cohortonderzoek uitgevoerd in het AMC. Een levend geboren kind was de primaire uitkomstmaat. Alle vrouwen met PCOS die tussen 1993 and 2003 behandeld waren met gonadotrofines voor ovariële hyperstimulatie in verband met IVF of ICSI, werden geïncludeerd in het cohort.

Zesendertig vrouwen met PCOS ondergingen 87 IVF/ICSI pogingen met hMG, 11 vrouwen ondergingen 22 pogingen met uFSH en 38 vrouwen ondergingen 93 pogingen met rFSH. De gegevens werden geanalyseerd met multivariabele, logistische regressie modellen, gecorrigeerd voor de verschillen in klinische karakteristieken en behandeling tussen de drie groepen.

Er werd geen significant verschil gevonden in levend geboren kinderen (OR 2.15; 95% BI: 0.77 tot 5.90). De hMG groep had echter wel een significant hogere kans op conceptie dan de rFSH groep (OR 2.81; 95% BI 1.11 tot 5.81).

Om verder te corrigeren voor de bias die onvermijdelijk is door de retrospectieve opzet van het onderzoek, is tevens een referentiepopulatie onderzocht bestaande uit 425 IVF pogingen bij 170 vrouwen die behandeld waren vlak voor en na elke eerste cyclus van elke vrouw in het historische cohort.

De drie gonadotrofines werden gebruikt in verschillende tijdsperiodes. Zowel in de PCOS als in de referentie populatie werd hMG gebruikt tot 1997, uFSH werd gebruikt van 1997 tot 2000 en rFSH werd gebruikt vanaf 1997. In de referentiepopulatie vonden meer geboortes plaats in de rFSH-groep dan in de hMG-groep. In de vrouwen met PCOS vonden juist minder geboortes plaats in de rFSH groep vergeleken met de hMG groep, hoewel dit verschil niet statistisch significant was.

Of er verschillen waren in geboortes of concepties bij vrouwen die behandeld waren met uFSH ten opzichte van hMG en rFSH kon niet vastgesteld worden, gezien het kleine aantal vrouwen dat met uFSH behandeld was.

Samenvattend suggereert dit retrospectieve cohortonderzoek dat ovariële hyperstimulatie met hMG tot even veel levend geboren kinderen leidt als ovariële hyperstimulatie met rFSH bij vrouwen met PCOS die IVF of ICSI ondergaan.

Hoofdstuk 7 concentreert zich op de vijfde vraag

Hoe verhouden hMG en rFSH voor ovariële hyperstimulatie in IVF and ICSI zich in termen van klinische uitkomsten bij normogonadotrope vrouwen met een regelmatige menstruele cyclus?

Om deze vraag te beantwoorden hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van gerandomiseerde klinische trials die hMG en rFSH vergeleken voor gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij gedownreguleerde vrouwen die IVF of ICSI ondergingen. We hebben bij dit review gebruik gemaakt van de zoekstrategie ontwikkeld voor de *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group* en beschreven in de Cochrane database. Om relevante trials te identificeren hebben we gezocht in de *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register*, PubMed, MEDLINE en *Web of Science*. Daarnaast werden van alle geïdentificeerde artikelen de referentielijsten ngetrokken.

Zes gerandomiseerde studies werden meegenomen met in totaal 1030 vrouwen. In elk van de zes trials was de richting van het behandelingseffect in het voordeel van hMG. Samenvoegen van de resultaten van de vijf trials die een lang GnRHa protocol hadden gebruikt resulteerde in een hoger aantal klinische zwangerschappen in de hMG groep in vergelijking tot de rFSH-groep (RR: 1.22; 95% BI: 1.03 tot 1.44). Na uitsluiting van één pseudo-gerandomiseerde trial, was de gepoolde RR voor klinische zwangerschap 1.19 (95% BI: 1.00 tot 1.42) voor hMG versus rFSH. Er kon echter geen verschil in kans op een doorgaande zwangerschap of levend geboren kind per vrouw worden aangetoond tussen hMG en rFSH (RR: 1.20; 95% BI: 0.99 tot 1.45). Tevens waren er geen verschillen in gebruikte gonadotrofine dosis, aantal verkregen oocyten, miskraam en meerling-zwangerschap.

Samenvattend resulteerde het gebruik van hMG in hogere klinische zwangerschapscijfers dan het gebruik van rFSH in IVF/ICSI cycli na down-regulatie volgens een lang protocol.

Hoofdstuk 8 behandelt de zesde vraag:

Is de isovormsamenstelling van FSH preparaten van belang voor klinische werkzaamheid?

Het FSH molecuul is niet een eenduidige entiteit maar bestaat als een aantal verschillende isovormen. In deze review wordt het FSH molecuul en zijn isovormen beschreven, evenals de isovormsamenstelling van gonadotrofinepreparaten en de waargenomen verschillen in bioactiviteit van die preparaten.

Bij mensen zijn een 20-tal isovormen van FSH geïdentificeerd. De meer zure isovormen bevatten een hoog aantal siaalzuurresiduen wat een meer complex vertakkingspatroon van het molecuul weerspiegelt. De minder zure isoformen hebben juist weinig siaalzuurresiduen wat leidt tot weining vertakkingen van de koolhydraten van de oligosacchariden. Door het verschil in zuurgraad kunnen de isovormen op grond van hun lading gescheiden worden.

De meeste studies suggereren dat de *in vitro* bioactiviteit van de meer zure isovormen lager is dan die van de minder zure isovormen. FSH isovormen met een isoelectrisch punt onder de 4, oftewel de meest zure isovormen, zijn vooral aanwezig in preparaten die verkregen zijn uit de urine van menopausale vrouwen. Daarbij zijn de sterkst opgezuiverde urinaire FSH preparaten het meest zuur. De isovormsamenstelling van rFSH is daarentegen juist meer basisch.

Kortom, elk FSH preparaat wordt gekenmerkt door een specifieke isovormensamenstelling die gerelateerd is aan heterogeniteit in de lading, complexiteit van de oligosacchariden en aan de *in vitro* bioactiviteit. We vroegen ons af of de FSH isovormensamenstelling de klinische werkzaamheid van de preparaten zou kunnen beïnvloeden. Daarom hebben we gezuiverde uFSH met een hoog gehalte aan zure isofomen (Metrodin-HP) vergeleken met rFSH dat rijk is in de minder-zure isovormen (Gonal F) in een meta-analyse, met doorgaande zwangerschap als primaire uitkomstmaat. Na een literatuuronderzoek in PubMed, MEDLINE en EMBASE (allen gezocht van 1985 tot 15 maart, 2004), konden vijf gerandomiseerde trials geïdentificeerd worden die specifiek Metrodin-HP met Gonal F hebben vergeleken voor ovariële hyperstimulatie in IVF of ICSI cycli bij vrouwen die waren downgereguleerd met het standaard lange protocol. De resultaten van deze vijf trials konden samengevoegd worden.

Een verschil in doorgaande zwangerschap per vrouw kon niet worden aangetoond al was de richting van het effect in het voordeel van rFSH (OR 1.27, 95% BI 0.98 tot 1.65). Wel werden in de rFSH-groep significant minder gonadotrofines gebruikt (WMD: -3.0 ampulen, 95% CI -3.8 tot -2.3) en was de duur van de behandeling korter dan in de opgezuiverde uFSH groep (WMD: -1.2 dagen, 95% BI -1.4 tot -0.9). Bovendien kwamen in de rFSH groep significant meer follikels (>10 mm op de dag van hCG) tot ontwikkeling (WMD: 2.3, 95% BI 1.6 tot 2.9) en werd een groter aantal oocyten verkregen (WMD: 2.3, 95% BI 1.6 tot 2.9) in vergelijking tot de opgezuiverde uFSH groep.

De lagere gebruikte dosis gonadotrofine, de kortere duur van de behandeling en het groter aantal follikel en oocyten in de rFSH-groep in vergelijking tot de opgezuiverde uFSH groep wijzen op een hogere *in vivo* bioactiviteit van rFSH. Een daadwerkelijk verschil in effectiviteit in termen van een doorgaande zwangerschap kon echter niet worden aangetoond.

Conclusies

1. De laparoscopische electrocoagulatiestrategie en ovulatie-inductie met rFSH zijn gelijkwaardig wat betreft de kans op een doorgaande zwangerschap en de aan de behandeling verbonden kosten binnen een tijdshorizon van 12 maanden. Echter, de electrocoagulatie strategie leidt tot significant minder meerlingzwangerschappen en is daarom de behandeling van eerste keuze.
2. Persisterende anovulatie na electrocoagulatie kan voorspeld worden en vrouwen met een hoge kans op persisterende anovulatie kunnen onderscheiden worden. Parameters die de kans voorspellen dat een vrouw geen doorgaande zwangerschap bereikt na laparoscopische electrocoagulatie gevolgd door CC zijn niet geïdentificeerd. Daarom kan een subgroep van vrouwen met een lage kans op een doorgaande zwangerschap na electrocoagulatie gevolgd door CC niet onderscheiden worden. Omdat van laparoscopische electrocoagulatie nu is vastgesteld dat het de voorkeursbehandeling is bij vrouwen met CC-resistente PCOS betekent dit dat geen enkele vrouw a-priori dient te worden uitgesloten van deze behandeling.
3. Een doorgaande zwangerschap na ovulatie-inductie met rFSH kan voorspeld worden. Met behulp van een model bestaande uit oligo/amenorrhoea, duur van de infertiliteit en FAI level kan onderscheid gemaakt worden tussen vrouwen met een lage kans en vrouwen met een hoge kans op een doorgaande zwangerschap.
4. Er is geen bewijs voor de superioriteit van rFSH voor ovariële hyperstimulatie in vrouwen met PCOS.
5. Ovariële hyperstimulatie met hMG leidt tot meer klinische zwangerschappen dan rFSH in vrouwen die IVF of ICSI ondergaan na GnRH α downregulatie volgens een lang protocol, hoewel de verschillen klein zijn.
6. Een verschil in doorgaande zwangerschap per vrouw tussen een FSH product met relatief veel zure isovormen (Metrodin-HP) en een FSH product met een minder zure isovormsamenstelling (Gonal-F) is niet aangetoond bij vrouwen die IVF of ICSI ondergaan na GnRH α downregulatie volgens een lang protocol. Echter, de lagere gebruikte dosis gonadotrofine, de kortere duur van de behandeling en het groter aantal follikels en oocyten in de rFSH-groep in vergelijking tot de HP-uFSH groep wijzen op een hogere *in vivo* bioactiviteit van rFSH.

Implicaties voor toekomstig onderzoek

CC is nog steeds de voorkeursbehandeling bij vrouwen met PCOS en CC-resistentie is een relevant beleidsprobleem. Daarom zou het nuttig zijn het onderzoek te richten op het voorkómen van CC-resistentie. Gedurende de afgelopen jaren is het algemene praktijk geworden om metformine, meestal als co-medicatie, te gebruiken voor ovulatie-inductie in vrouwen met PCOS. De insuline-sensitiser metformine lijkt de kans op succesvolle ovulatie-inductie met CC te vergroten.¹ Het definitieve bewijs voor de werkzaamheid ontbreekt echter nog steeds. Of standaard behandeling met CC daadwerkelijk effectiever wordt door gelijktijdig toedienen van metformine en of deze toevoeging het ontstaan van CC resistentie kan voorkomen wordt momenteel onderzocht in verscheidene grote gerandomiseerde placebo gecontroleerde trials.

Voorspellende modellen voor succes en falen na CC zijn aanwezig alhoewel hun validiteit nog geëvalueerd moet worden.^{2,3} Het zou interessant zijn een voorspellend model te maken voor falen na CC in combinatie met metformine, nadat de meerwaarde van metformine is vastgesteld.

Als gevolg van de resultaten die zijn beschreven in dit proefschrift is laparoscopische electrocoagulatie naar voren gebracht als voorkeursbehandeling bij vrouwen met CC-resistente PCOS. Het zou interessant zijn om na te gaan of metformine ook de werkzaamheid van electrocoagulatie kan vergroten. Om electrocoagulatie met en zonder metformine goed te vergelijken zou een bij voorkeur placebo-gecontroleerde trial met voldoende power uitgevoerd moeten worden.

Momenteel wordt rFSH in de meeste westerse landen gebruikt bij IVF en ICSI bij downgereguleerde normogonadotrope vrouwen. Dit proefschrift laat echter zien dat rFSH mogelijk niet het meest effectieve gonadotrofine is voor deze indicatie. Hebben vrouwen dan toch baat bij exogeen LH? Onderzoeken die hebben gekeken naar de toegevoegde waarde van recombinant LH (rLH) in rFSH gestimuleerde cycli geven hier tot nu toe geen eenduidig antwoord op. Mogelijkerwijze was leeftijd een confounder bij die onderzoeken. Er zijn aanwijzingen dat additioneel rLH resulteert in hogere implantatiegraad bij vrouwen van 35 jaar of ouder terwijl jongere vrouwen minder of geen profijt hebben van rLH.^{4,5} Bovendien lijkt toedienen van rLH bij vrouwen met een slechte respons op rFSH te resulteren in een betere response.⁶

Hoe kan de toevoeging van exogeen LH leiden tot een hogere implantatiegraad en zwangerschapscijfers bij deze subpopulaties van vrouwen? Een mogelijke verklaring is een intrinsiek effect van LH op het endometrium. Echter, van exogeen LH is ook aangetoond dat het effect heeft op de implantatiegraad in een oocyt donatieprogramma.⁷ Een meer aannemelijke verklaring is een direct effect van LH op oocyten en embryocompetentie. Van LH is bekend dat het een rol speelt bij de groei en maturatie van oocyten, en zo een relevante rol zou kunnen spelen bij het optimaliseren van de fertilisatie en embryo competentie. Tevens zijn er aanwijzingen dat LH, in de juiste hoeveelheid toegediend, leidt tot een hoger aantal cleaving embryos met goede morfologie⁸ en een hoger aantal blastocysten.⁹⁻¹¹

Het zou interessant zijn om te onderzoeken, of toevoeging van LH aan de standaard behandeling met rFSH resulteert in meer competente embryos dan behandeling met rFSH alleen voor ovariële hyperstimulatie in vrouwen jonger en ouder dan 35 jaar.

Momenteel wordt voor ovariële hyperstimulatie meestal één FSH-houdend preparaat gebruikt gedurende de gehele periode van stimulatie. Hierdoor wordt een vrouw dus alleen blootgesteld aan het FSH isovormenprofiel van dat specifieke FSH product. Daarentegen is het FSH isovormenprofiel dat granulosa cellen ervaren gedurende de folliculaire fase van een natuurlijke cyclus veranderlijk. De isovormen zijn het zuurst in de vroege folliculaire fase wanneer de follicels gerecruiteerd worden en minder zuur als de selectie van het dominante follikel heeft plaatsgevonden en de ovulatie nadert. Door een meer zuur preparaat te geven gedurende de vroege folliculaire fase, gevolgd door een minder zuur preparaat in de mid-folliculaire fase zou de natuurlijke cyclus beter nagebootst kunnen worden. Of deze aanpak tot betere klinische resultaten kan leiden zou nader onderzocht moeten worden in een gerandomiseerde trial.

Referenties

1. Lord, JM, Flight, IH & Norman, RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2004
2. Imani, B, Eijkemans, MJ, te Velde, ER, Habbema, JD & Fauser, BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
3. Imani, B, Eijkemans, MJ, te Velde, ER, Habbema, JD & Fauser, BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1617-1622.
4. Marrs, R, Meldrum, D, Muasher, S, Schoolcraft, W, Werlin, L & Kelly, E. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 175-182.
5. Humaidan, P, Bungum, M, Bungum, L & Yding Andersen, C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 635-643.
6. De Placido, G, Alviggi, C, Mollo, A, Strina, I, Ranieri, A, Alviggi, E, Wilding, M, Varricchio, MT, Borrelli, AL, & Conforti, S. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 637-643.
7. Tesarik, J & Mendoza C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum Reprod* 2002; 17: 3129-3137.
8. Lockwood, GM, Muttukrishna, S, Groome, NP, Matthews, DR & Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1730-1735.
9. Baenziger, JU & Green, ED. Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta* 1988; 947: 287-306.
10. Lindsey, BR, Maclellan, LJ, Whyte, TR, Kinder JE & D'Occhio MJ. Differential requirement for pulsatile LH during the follicular phase and exposure to the preovulatory LH surge for oocyte fertilization and embryo development in cattle. *Theriogenology* 2002; 58:1651-1662.
11. Shimada, M, Nishibori, M, Isobe, N, Kawano, N & Terada, T. Luteinizing hormone receptor formation in cumulus cells surrounding porcine oocytes and its role during meiotic maturation of porcine oocytes. *Biol Reprod* 2003; 68: 1142-1149.

