

# Klinisk guideline

## Ovulationsinduktion

Forfattere: Nina la Cour Freiesleben, Kathrine Birch Petersen, Nina Gros Pedersen, Anette Tønnes Pedersen

Tovholder: Nina la Cour Freiesleben

Email: [ninalcf@hotmail.com](mailto:ninalcf@hotmail.com)

Endeligt udkast, marts 2015.

Guideline erstatter følgende tidligere udgaver af guidelines:

2007, Ovulationsinduktion. Forfattere: Nina la Cour Freiesleben, Anders Nyboe Andersen og Jørgen Falck Larsen. Reviewer: Lars Franch Andersen

2011, Ovulationsinduktion. Opdateret af Nina la Cour Freiesleben

2006, Diagnostik ved ovulationsforstyrrelser. Forfattere: Jørgen Falck Larsen og Anne Lis Mikkelsen. Reviewer: Lars Westergaard. Emnet er efter opfordring fra styregruppen inkluderet i denne guideline.

Evidensniveauet (EN) er angivet efter referencerne. Styrken bag hver anbefaling afhænger af evidensniveauet af referencerne som følger:

1a: Metaanalyser / systematiske analyser af RCTs af høj kvalitet – Anbefaling med styrke A

1b: RCT (med styrkeberegning) – Anbefaling med styrke A

2a: Kontrolleret, ikke randomiseret forsøg – Anbefaling med styrke B

2b: Kohorte studie (ikke kontrolleret, ikke randomiseret) – Anbefaling med styrke B

3: Case-kontrol studie, deskriptiv undersøgelse (epidemiologi) – Anbefaling med styrke C

4: Små studier, oversigtsartikler, eksperterers meninger – Anbefaling med styrke D

## Indholdsfortegnelse

Diagnostik og klassifikation af ovulationsforstyrrelser .....	3
<i>Ovulationsinduktion ved følgende tilstande:</i>	
Hypogonadotrop hypogonadisme (WHO type I anovulation) .....	9
PCOS (WHO type II anovulation) – livsstilsændringer .....	11
Metformin til cyklusregulering (ovulationsinduktion) ved PCOS .....	14
PCOS (WHO type II anovulation) – clomifenbehandling ved PCOS .....	19
PCOS (WHO type II anovulation) – ovulationsinduktion med gonadotropin .....	23
Laparoskopisk ovarie drilling (LOD) .....	28
Appendix .....	33
Præmatur ovarieinsufficiens (POI) og ovulationsinduktion (WHO type III anovulation) .....	34

## Diagnostik og klassifikation af ovulationsforstyrrelser

Kathrine Birch Petersen, Nina Gros Pedersen, Nina la Cour Freiesleben

### Anbefalinger til påvisning af ovulation

S-progesteron $\geq 30$ nmol/l en uge efter den formodede ovulation er den bedste test for ovulation, men ikke noget sikkert bevis, da der kan foreligge en luteinisering af folliklen. Prøvetidspunktet er kritisk.	B
Er progesteronniveauet lavere, skal man - når datoen for den efterfølgende menstruations begyndelse kendes - kontrollere, om prøven var taget på det rigtige tidspunkt. Hvis den ikke er det, må prøven gentages vejledet af ultralydsskanning.	✓
Gentagne ultralydsskanninger, hvor man ser sammenfald af den modne follikel giver stor sikkerhed for ovulation.	C
Det formodes, at kombinationen af ultralydsskanning og serum-progesteron har en høj prædiktiv værdi.	✓
Påvisning af stigning i blodets LH ved hjælp af urinstiks er velegnet til at forudse tidspunktet for ovulation, men ikke så praktisk anvendelig til påvisning af ovulation/anovulation ved lange og/eller uregelmæssige cykli.	✓
Langt de fleste kvinder med en spontan regelmæssig cyklus har ovulation.	✓

### Anbefalinger til diagnostik af type af ovulationsdefekt, når en sådan er påvist

Infertile kvinder med amenoré, uregelmæssige cykli og/eller galaktoré bør tilbydes vaginalskanning af ovarierne, samt måling af AMH, FSH, LH, østradiol, TSH (evt TPO-antistoffer, Frit T4, Total T4), androgener og prolaktin.	✓
Hvis prolaktin er let forhøjet, bør den gentages for at udelukke fysiologisk forhøjelse (fx søvn og/eller stress). Ved to forhøjede uafhængige målinger, bør patienten henvises til endokrinologisk udredning.	D
Ved unormal TSH, kliniske tegn på thyreoidealidelse og/eller TPO-antistoffer, bør den videre undersøgelse foregå i samarbejde med en medicinsk endokrinolog.	✓
Kvinder med total testosteron på mere end 4,5 nmol/l bør undersøges for androgenproducerende tumor.	✓
Non-klassisk adrenal hyperplasi kan udelukkes ved måling af 17-OH-progesteron.	✓
Kvinder med primær amenoré (og infertilitet) bør tilbydes nærmere udredning inkl. karyotype. (Et sådant udredningsprogram falder uden for denne guidelines rammer).	✓

### *Definition af ovulation, oligomenoré og amenoré*

Ovulation: Frigørelse af æg fra en follikel på ovariets overflade.

Oligomenoré: Cyklus over 35 dage, men kortere end seks måneder.

Primær amenoré: Ingen menstruation som 16-årig trods normale sekundære køns karakteristika eller ved 14 år og mangel på pubertet.

Sekundær amenoré: Udeblivelse af menstruation i seks måneder og tidligere regelmæssig menstruation eller udeblivelse af menstruation i 12 måneder ved tidligere uregelmæssige menstruationer.

### *Afgrænsning*

Denne guideline omhandler metoder til:

- Diagnostik til klassificering af ovulationssvigt mhp. behandlingsmetode.

Denne guideline omfatter ikke de nærmere undersøgelsesprogrammer eller behandling ved

- Primær amenoré
- Hirsutisme
- Anorexia nervosa
- Stofskiftesygdomme
- Hyperprolaktinæmi

### *Indledning*

Anovulation og oligoovulation er hyppige årsager til infertilitet. Ætiologien er multifaktoriel.

Omkring en femtedel af tilfældene af kvindelig infertilitet skyldes ovulationsforstyrrelser (Hull MG et al. 1985, Schmidt et al. 1997). Det er meget sjældent at finde en ovulationsdefekt hos en kvinde med regelmæssige menstruationer.

WHO klassificerede i 1973 anovulation i tre kategorier baseret på endogent gonadotropin og østrogenniveau (Rowe PJ, 1993). Klassifikationen er opdateret til (ESHRE, 2012, Yasmin et al., 2013):

1. WHO Group I: Hypogonadotrop hypogonadisme
2. WHO Group II: Polycystisk Ovarie Syndrom - (Hyperprolactinæmi)
3. WHO Group III: Præmatur Ovarie Insufficiens

Kvinder diagnosticeret med anovulation kan være normalt fertile med follikelmodning og ovulation, hvis den underliggende årsag kan behandles. **Det primære mål for fertilitetsbehandling af den anovulatoriske patient er at opnå mono-ovulation** enten ved behandling af hormonforstyrrelsen eller ved medikamentel ovulationsinduktion.

### *Litteraturgennemgang*

Der er søgt i PubMed (engelsk og dansk), Cochrane biblioteket samt anvendt referencelister i citerede artikler og andre guidelines indenfor emnet.

### *Diagnostik af ovulation*

I klinikken kan følgende metoder anvendes til at påvise ovulation:

- 1) Ultralydsskanning af follikelbristningen.

Ecochard et al. vurderede sensitivitet og specificitet ved fire forskellige ultralydindices på ti kvinder i tre cycli. De fandt, at det sikreste tegn var sammenfald af folliklen med en sensitivitet på 84% (Ecochard et al., 2000, EL 4).

- 2) Serum- eller plasmaprogesteron i midt-lutealfasen.

Efter ovulationen omdannes folliklen til et corpus luteum, som producerer progesteron. En høj progesteronværdi i midt-luteal fasen er derfor et indicium for ovulation.

Referenceværdierne afhænger af anvendte analyser.

- 3) Stigning i LH.

En stigning i LH påvist med urinstiks eller andre metoder har ikke nogen selvstændig værdi til påvisning af ovulation, men den kan være en hjælp til bestemmelse af ovulationstidspunktet.

*Klassifikation af en påvist ovulationsdefekt og hormonniveauer*

Type	Hyppighed	Klinik	FSH	LH	Østrogen	Prolaktin
WHO gruppe 1 Hypogonadotrop hypogonadisme	10%	Amenoré	Lav	Lav	Lave	Normal
WHO gruppe 2 Normogonadotrop	85%	Oligo/amenoré (PCOS, Hypothalamisk amenoré og hyperprolaktin- æmi)	Relativt lavt (lav FSH/LH- ratio)	Relativt højt (lav FSH/LH- ratio)	Præovulatorisk niveau	I nogle tilfælde forhøjet
WHO gruppe 3 Hypergonadotrop hypogonadisme	5%	Amenoré Aplasia ovarii POI	Høj	Høj	Lave	Normal

**WHO gruppe 1:** Karakteriseret ved lave helt lave gonadotropiner, lavt østradiolniveau og normalt prolaktin.

**WHO gruppe 2:** Indeholder forskellige ætiologier/syndromer pga. væsentlig afvigelse fra normal vægt, thyreoidealidelser, hyperprolaktinæmi og PCOS. Klassifikationen omfatter anamnese, hormonanalyser og ultralydsskanning, fordi undergrupperne behandles forskelligt.

Hyperprolaktinæmi:

Ovulationsforstyrrelse kan ses ved hyperprolaktinæmi. Alle infertile kvinder med ovulationsforstyrrelse bør have målt serumprolaktin. Ved vedvarende hyperprolaktinæmi (to uafhængige målinger), kan henvises til endokrinologisk afdeling til udredning og behandling (National retningslinje for PCOS, SST 2014).

Fysiologiske årsager: Let forhøjede værdier (< 40 µg/l) kan ses umiddelbart efter søvn eller ved stress (Schlechte 2003), hvorfor man bør gentage analysen, før man stiller diagnosen. Prolaktin stiger ved graviditet (200-500 µg/l), så en tidlig graviditet må også udelukkes.

Farmakologiske årsager: Nogle medikamenter kan medføre en stigning af prolaktin.

Thyroidealidelser:

Både hyper- og hypothyroidisme kan føre til ovulationsforstyrrelser (oligo/amenorrhea). Nedsat thyroidea hormon medfører kompensatorisk stigning af thyrotropin releasing hormon (TRH) fra hypothalamus. TRH binder også til laktotrope celler i hypofysen hvorfor prolaktin produktionen evt. øges (Karssas, 2000). Ved en unormal TSH værdi og/eller forhøjede TPO-antistoffer bør patienten henvises til endokrinologisk afdeling mhp videreudredning og behandling.

PCOS (Polycystisk ovariesyndrom):

(Se også DSOG´s guideline fra 2014)

Ifølge ESHRE/ASRM-kriterierne kræves til diagnosen af PCOS mindst to af følgende kriterier:

- 1) Oligo- eller anovulation
- 2) Klinisk eller biokemiske tegn på hyperandrogenæmi.
- 3) Polycystiske ovarier

Dog diskuteres det i øjeblikket, om klassifikationen skal ændres grundet nye diagnosticeringsmuligheder (AMH) og ændring af ultralydskriterierne (Lauritsen, 2014)

Ad 2) Hyperandrogenisme kan også skyldes binyrebark-hyperplasi. Den medfødte (klassiske) form forekommer hos 0,6 % af kvinder med klinisk hyperandrogenisme. Non-klassisk kongenital adrenal hyperplasi har mindre udtalte symptomer og kan minde om PCOS. Ved mistanke kan tilstanden udelukkes ved måling af 17-OH-progesteron i follikulærfasen. Ved forhøjede værdi henvises patienten til endokrinologisk afdeling (NKR, SST, PCOS 2014).

Ad 3) ESHRE/ASRM – ultralydskriterier for PCOS med PCO morfologi. (Mindst 12 follikler på 2–9 mm på mindst et ovarium / ovarievolumen  $\geq 10$ ml i mindst et ovarium). Ovarier hos kvinder, som tager p-piller, kan være svære at vurdere.

**WHO gruppe 3:** Karakteriseret ved høje gonadotropinværdier og kan skyldes:

- a) Medfødt (aplasia ovarii). Det ses bla. ved kønskromosom-anomalier, f.eks. Turners syndrom. Der ses primær amenoré og manglende kvindelig kønsudvikling. Den nærmere udredning omfatter kromosomundersøgelse.
- b) Præmatur menopause. Der er ikke længere follikler, som reagerer på FSH. Diagnosen stilles ved amenoré før 40-år og forhøjede FSH værdier ved to hormonanalyser med ugers

mellemrum (Conway 2000). Ved FSH-værdi  $\geq 20$  U/l er chancen for at opnå graviditet meget lille. Ved UL ses ingen follikler. Ovariebiopsi ej nødvendig (Goswami og Conway).

## Referencer

Conway GS. Premature ovarian failure. Br Med Bull 2000; 56:643–9.

Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S et al. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. Eur.J Obstet Gynecol.Reprod.Biol. 2000;91:59-64.

ESHRE. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. Human reproduction update 2012;18:586–599.

Goswami D and Conway GS. Premature ovarian failure. Human Reproduct Update 2005;11;391–10.

Hull MG & al. Population study of causes treatment and outcome of infertility. BMJ 1985;291:1693–7.

Karssas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril 2000; 74:1063-70

Lauritsen MP, Pinborg A, Loft A, Petersen JH, Mikkelsen AL, Bjerger MR, Nyboe Andersen A. Revised criteria for PCOS in WHO Group II anovulatory infertility - a revival of hypothalamic amenorrhoea? Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Sep 26.

National Klinisk Retningslinje: Diagnostik af PCOS, SST, 2014.

Rowe PJ CF, Hargreave T.B.& Mellows , H.J. WHO Manual for the Standardized Investigation of the Infertile Couple. 1993. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349(21);2035–41.

Schmidt L, Münster KL, Helm P. Infertilitet og behandling i en repræsentativ population. Ugeskr Læger 1997;159: 1602–6

The Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19–25.

Yasmin E, Davies M, Conway G, Balen AH, British Fertility S. British Fertility Society. 'Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice'. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. Human fertility (Cambridge, England) 2013;16:228–234.



## Hypogonadotrop hypogonadisme (WHO type I anovulation)

Nina la Cour Freiesleben, Kathrine Birch Petersen

### *Anbefalinger ved ovulationsinduktion*

Ved hypogonadotrop hypogonadisme stimuleres med hMG eller rFSH og rLH, da en normal follikeludvikling og østradiolsekretion kræver tilstedeværelse af FSH og LH.	B
Hos patienter med hypogonadotrop hypogonadisme, som stimuleres med rFSH anbefales et dagligt supplement på 75 IU LH.	B

Patienter med hypogonadotrop hypogonadisme er karakteriseret ved meget lave (typisk umålelige) gonadotropin og østrogenniveauer. Patienterne responderer ikke på stimulation med clomifen og de skal behandles med gonadotropinpræparater, der indeholder såvel FSH som LH, idet en normal follikeludvikling, østradiolstigning og endometriudvikling forudsætter tilstedeværelse af begge hormoner (Levi-Setti et al., 2004, Shoham et al., 1991, Burgués et al., 2001).

FSH og LH administreres altså enten separat eller som præparater, der indeholder både FSH og LH eller FSH og LH-lignende aktivitet. Humant Menopausal gonadotropin (hMG) er mere effektivt til ovulationsinduktion end uFSH (Shoham et al., 1991). En kombination af rFSH og rLH kan også anvendes. Kun få patienter har brug for mere end 75IU rLH/dag til at opnå follikelmodning og en passende stigning i østradiol (Burgués et al., 2001).

Et randomiseret studie sammenlignede effekten af højrenset hMG versus rhFSH suppleret med rLH, og fandt ikke signifikant forskel på follikelmodningsraten i de to grupper (Carone et al., 2012). Der er ikke evidens for anvendelse af progesteron som luteal fase support ved inseminationsbehandling til patienter med hypogonadotrop hypogonadisme (Yasmin et al., 2013).

### **Referencer**

Burgués S; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group 1 anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Human Reprod* 2001;16:2525-32. (EN 2b).

Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotrophin stimulation protocols. *J. Endocrinol. Invest.* 2012;DOI:10.3275/8657. (EN 4).

Levi-Setti PE, Cavagna M, Baggiani A, Zannoni E, Colombo GV, Liprandi V. FSH and LH together in ovarian stimulation. *European J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 2004;115S:S34-9. (EN 4).

Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs HS. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril* 1991;56(6):1048-53. (EN 4).

Yasmin E, Davies M, Conway G, Balen AH, British Fertility Society. British Fertility Society. 'Ovulation induction in WHO Type 1 anovulation: Guidelines for practice'. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee.. *Hum Fertil (Camb)*. 2013;16:228-34. (EN 3).

## PCOS (WHO type II anovulation) – livsstilsændringer

Nina la Cour Freiesleben, Kathrine Birch Petersen

### Anbefalinger i forhold til opnåelse af ovulation

Overvægtige, infertile kvinder med PCOS bør motiveres til vægttab (kostændringer og/eller motion) og informeres om, at dette øger chancen for spontan ægløsning markant, også selvom de ikke taber sig til normal vægt.	A
Overvægtige, infertile kvinder bør informeres om, at motion+diæt (kostændringer) øger sandsynligheden for at respondere på clomifenbehandling.	A
Undervægtige (BMI < 18.5) og anovulatoriske kvinder bør opfordres til vægtøgning, da de herved ofte kan opnå spontan ovulation.	D
Kvinder med ortoreksi og anovulation opfordres til vægtøgning og nedsættelse af træningsintensitet.	√
Ved anovulation og BMI over 25 informeres om, at vægttab (ca. 10%) anbefales som primær behandling.	√
Ved BMI >30 og alder < 35, såfremt AFC/AMH er aldersvarende, udsættes fertilitetsbehandling 3-12 måneder med henblik på at skabe tid til vægttabet.	√

### Livsstilsændringer

Livsstilsændringer kan føre til en mere regelmæssig menstruationscyklus (Lass et al., 2011, Curi et al. 2012). Da fedme øger risikoen for anovulation, bør det primære råd til overvægtige patienter med PCOS fokusere på livsstilsændringer som diæt/kost og motion (Norman et al., 2004, Nybacka et al., 2011).

En Cochrane metaanalyse af seks RCTs om livsstilsændringer hos kvinder med PCOS viste, at livsstilsændringer forbedrede krops "kompositionen" (BMI, vægt og waist-to-hip ratio), hyperandrogenæmi (hormonelt og klinisk) samt insulin resistens (Moran et al., 2011). Tre af de inkluderede studier sammenlignede fysisk aktivitet med kost og adfædsråd eller intet adfædsråd og tre studier sammenlignede kombineret kost, motion og adfædsinterventioner med ingen intervention.

Et kohortestudie inkluderede infertile kvinder med BMI  $\geq 30$  og behandlede dem med diæt og motion. Niogtres af kvinderne var anovulatoriske, og 90% af dem som gennemførte behandlingen opnåede spontan ovulation indenfor seks måneder. Ovulation opnåedes generelt i femte behandlingsmåned, hvor det gennemsnitlige vægttab var 6,5 kg og patienterne stadig havde BMI  $>30$ . Af kvinderne, der ikke gennemførte behandlingen, opnåede ingen spontan ovulation indenfor de seks måneder (Clark et al., 1998).

Et RCT med tre arme inkluderede 96 overvægtige clomifenresistente, infertile kvinder (Palomba et al., 2010). Studiet viste at seks uger med planlagt motion (30 minutters cykling tre gange ugentligt med et motions workload på 60–70% af maximum ilt forbrug) plus hypokalorisk diæt (højt protein indhold og et deficit på 1000 kcal/dag udregnet efter den enkelte patients normale daglige kalorie-

input) signifikant øgede sandsynligheden for ovulation under clomifenbehandling efter bare en behandlingscyklus. Ovulationsraten var 4/32 (12,5%) i motion+diætgruppen versus 3/32 (9,4%) i clomifengruppen versus 12/32 (37,5%) i motion+diæt+clomifen-gruppen.

Et kohortestudie på 270 kvinder med PCOS modtog enten clomifen eller gonadotropiner mhp ovulationsinduktion. Efter seks måneder var ovulationsrate 79% hos kvinderne med BMI på 18-24 kg/m<sup>2</sup>. Ovulationsraten var 15.3% ved BMI 30-34 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) og 12% for BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) (Al-Azemi et al 2004).

I et andet RCT af overvægtige kvinder med PCOS med tre arme fandt Nybacka et al., at diæt og motion alene eller i kombination var lige effektivt i forhold til at sænke BMI og regulere cyklus (Nybacka et al., 2011).

Relevant vægttab opnås formentlig mest effektivt gennem en lav-kalorie diæt med 12-1500 kcal/dag (Ravn et al. 2013). Selv ved et begrænset vægttab vil tabet af visceralt fedt være relativt stort, hvilket anses for det mest betydningsfulde (Yildirim et al., 2003).

Der mangler evidens for en signifikant effekt af livsstilsændringer på graviditetsraten (Domesq et al., 2013).

### *Undervægt*

Kvinder med hypothalamisk anovulation bør opfordres til vægtøgning, da dette kan give spontan ovulation. Manglen på gonadotropiner er ofte reversibel, hvis den udløsende årsag er diætbetinget (Couzinet et al., 1999)

### **Referencer**

Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:205–10.

Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reprod* 1998;13:1502-5. (EN 2b).

Couzinet B<sup>1</sup>, Young J, Brailly S, Le Bouc Y, Chanson P, Schaison G. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Feb;50(2):229-35.

Curi DDG, Fonseca AM, Marcondes JAM, Almeida JAM, Bagnoli VR, Soares-Jr JM, Baracat EC. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:182–5. (EN 4).

Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, Phung OJ, Wang A, Hoeger K, Pasquali R, Erwin P, Bodde A, Montori VM, Murad MH. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4655-63. (EN 1a).

Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of Lifestyle Intervention on Features of Polycystic Ovarian Syndrome, Metabolic Syndrome, and Intima-Media Thickness in Obese Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3533–40. (EN 2b).

Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub2. (EN 1a).

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davis MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Human Reprod Update* 2004;10:267-80. (EN 4).

Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011; 96:1508–13. (EN 1b)

Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Rocca M, Tolino A, Zullo F, Orio F. Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial, *Hum Reprod* 2010;25:2783–91. (EN 1b).

Ravn P, Haugen AG, Glinborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss. *Minerva Endocrinol*. 2013;38:59-76. (EN 4)

Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358–64. (EN 3).

## Metformin til cyklusregulering (ovulationsinduktion) ved PCOS

Nina la Cour Freiesleben, Kathrine Birch Petersen

### Anbefalinger

Effekten af metformin i forhold til cyklusregulering indtræder ofte i løbet af 1–3 måneder.	A
Metformin kan anvendes som monoterapi hos PCOS patienter da det giver højere ovulationsrate end placebo.	A
Clomifen anbefales fremfor metformin til ovulationsinduktion.	A
Kombinationen metformin+clomifen kan anvendes idet ovulation- og graviditetsrate er øget i forhold til clomifen alene, men fødselsraten er ikke vist at øges deraf.	A
Der mangler stærk evidens for metformins rolle i PCOS subgrupper mht. at forbedre reproduktive outcomes, specielt fødselsrate.	√

### Metformin inden fertilitetsbehandling

Metformin kan nogle gange regulere cyklus hos anovulatoriske patienter med PCOS (Curi et al., 2012). Virkningen indtræder i løbet af minimum 1–3 måneder (Costello and Eden, 2008, Mathur et al., 2008, Sinawat et al., 2012).

Et multicenter RCT fra Finland (n=320 infertile kvinder med PCOS) viste, at 3–9 måneders behandling med metformin vs. placebo før evt. standard fertilitetsbehandling forbedrede graviditets- (53,6 vs. 40,4% P=0,006) og fødselsraten (41,9 vs. 28,8%, P=0,014). Subgruppeanalyser viste, at især de overvægtige patienter havde gavn af metforminbehandlingen (graviditetsrate 49,0 vs. 31,4%, P=0,04). Der var samme trend hos de ikke-overvægtige patienter (graviditetsrate: 58,6 vs. 47,6%, P=0,09; fødselsrate: 46,7 vs. 34,5%, P=0,09) og for de overvægtige patienter for fødselsrate (35,7 vs. 21,9%, P= 0,07). (Morin-Papunen et al., 2012).

### Sikkerhed

Der er ikke evidens for at metformin er associeret med en øget risiko for skadelig fosterpåvirkning hos kvinder med PCOS behandlet med metformin i 1. trimester (Cassina et al., 2014). Ifølge medicin.dk 2014 kan metformin anvendes ved PCOS. Vedrørende graviditet er data for ca. 1.500 1. trimester-eksponerede og ca. 1.000 eksponerede gennem hele graviditeten uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Der er ikke konsensus om den kliniske gevinst ved behandling af gravide PCOS-patienter med metformin, og behandlingen er en specialistopgave (medicin.dk nov.2014, [Sivalingam](#) et al., 2014, [Zhuo](#) et al., 2014).

*Metformin versus placebo / Metformin versus clomifen / Metformin+clomifen versus clomifen*

Et systematisk review med metaanalyser viste (Siebert et al., 2012):

- Nedsat antal levendefødte for metformin vs. clomifen (OR = 0,48, 95% CI 0,31–0,73, p = 0,0006)
- Øget ovulation for clomifen+metformin vs. clomifen (OR = 1,6, 95% CI 1,2–2,1, p = 0,0009)
- Øget graviditetsrate for clomifen+metformin vs. clomifen (OR = 1,3, 95% CI 1,0–1,6, p = 0,05)
- Ingen signifikant forskel i antal levendefødte ved clomifen+metformin vs. clomifen (OR = 1,1, 95% CI 0,8–1,5, p = 0,61).

Et andet systematisk review med metaanalyser viste (Xiao et al., 2012):

- Nedsat ovulationsrate for metformin vs. clomifen (OR = 0,48 (0,26–0,87), p = 0,01)
- Ingen signifikant forskel i graviditetsrate og risiko for abort for metformin vs. clomifen (OR = 0,94 (0,26–3,43)), (OR = 0,63 (0,06–6,47))
- Højere graviditetsrate for metformin+clomifen vs. metformin (OR = 1,56 (1,16–2,08), p = 0,003)
- Ingen signifikant forskel i ovulationsrate og risiko for abort ved metformin+clomifen vs. metformin (OR = 1,52 (0,95–2,45)), abort risiko (OR = 1,40 (0,79–2,48)).

Et Cochrane review viste (Tang et al., 2012):

- Ikke signifikant højere fødselsrate for metformin alene vs. placebo/ingen behandling (poolet OR 1,80, 95% CI 0,52 til 6,16) eller i kombination med clomifen vs. clomifen (poolet OR 1,16, 95% CI 0,85 til 1,56)
- Bedre graviditetsrate for metformin vs. placebo (poolet OR 2,31, 95% CI 1,52 til 3,51) og for metformin+clomifen vs. clomifen (poolet OR 1,51, 95% CI 1,17 til 1,96).
- For de overvægtige PCOS patienter (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) var der for metformin vs. clomifen øget antal levendefødte (poolet OR 0,3, 95% CI 0,17 til 0,52) og øget graviditetsrate (poolet OR 0,34, 95% 0,21 til 0,55) ved clomifen.
- Metforminbehandling vs. placebo var associeret med gastrointestinale bivirkninger (poolet OR 4,27, 95% CI 2,4 til 7,59).

En metaanalyse af 2–4 RCTs inkluderende PCOS patienter med BMI  $< 32$  kg/m<sup>2</sup> viste (Misso et al., 2013):

- Ingen signifikant forskel på effekten af metformin vs. clomifen i forhold til ovulations-, graviditets-, fødsels-, abort-, og flerfoldsgraviditetsrater.

#### Konklusion:

Bedre graviditetsrate ved metformin vs. placebo. Ikke signifikant evidens for at metformin forbedrer chancen for levendefødt barn – hverken ved brug alene, i kombination med clomifen eller når sammenlignet med clomifen. (Tang et al., 2012).

Der er dog ikke sufficient evidens for om metformin er ækvivalent eller bedre end clomifen mht. ovenstående outcomes (Misso et al 2013).

Stor heterogenitet i ovenstående metaanalyser øger usikkerheden af resultaterne. Mulige årsager dertil er forskellig etnicitet af patienterne i de enkelte studier og forskellige biokemiske assays (Tang et al., 2012).

#### *Metformin og gonadotropin*

Et systematisk review af RCTs af lav kvalitet viste at metformin øger graviditets (OR 2,25 (1,50– 3,38)) og fødselsraten (OR 1,94 (1,10–3,44)) hos patienter, der behandles med gonadotropin til ovulationsinduktion (Palomba et al., 2014)

#### *Metformin og livsstilsændringer*

I et RCT med 114 PCOS patienter sammenlignede man livsstilsændringer (kalorierestriktion og motion) + metformin med livsstilsændringer + placebo (Ladson et al., 2011). Patienternes BMI (mean  $\pm$  SD) var  $38 \text{ kg/m}^2 \pm 8$  og opfølgningstiden var 6 måneder. Drop out raten var høj i begge grupper (n=33 (60%) i metformin gruppen og n=43 (73%) i placebo gruppen,  $P = 0,14$ ). Der var ingen signifikant forskel på ovulationsraten i de to behandlingsgrupper.

#### *Metformin dosering*

Weerakiet et al. sammenlignede 1000 vs. 1700 mg metformin til ovulationsinduktion hos thai-kvinder med PCOS (mean BMI  $24 \text{ kg/m}^2$ ) (Weerakiet et al., 2011). Behandlingen suppleredes med clomifen (50–150 mg) efter 4 uger, hvis der ikke var follikelmodning. Der var ingen forskel på ovulations og graviditetsrater mellem grupperne.

#### *Perspektiver*

Der mangler fortsat RCTs til afklaring af metformins rolle ved PCOS (Misso and Teede, 2014)

#### *Ophør med metformin ved graviditet*



Der er ikke evidens for, at metformin forhindrer graviditetstab eller sene graviditetskomplikationer, så der er intet rationale for at fortsætte metformin efter en positive graviditetstest (Vanky et al., 2010, Palomba et al., 2009). Dog er der ikke rapporteret teratogene effekter af metformin og risiko for laktatacidose eller intrauterin fosterdød skønnes meget lille. Dansk lægemiddelinformation har data for ca. 1.500 1. trimester-eksponerede og ca. 1.000 eksponerede gennem hele graviditeten uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Fra Sverige er der rapporteret om 615 mødre, der har anvendt metformin i den tidlige graviditet. 2,6% af børnene født af metforminbehandlede mødre havde en misdannelse mod forventet 2,1% (Sandbjerg guideline: PCOS og graviditet 2014)

## Referencer

Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:656-69 (EN 1a).

Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79:1–13. (EN 1a).

Curi DDG, Fonseca AM, Marcondes JAM, Almeida JAM, Bagnoli VR, Soares-Jr JM, Baracat EC. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:182–5. (EN 4).

Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, Williams NI, Coney P, Legro RS. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011; 95:1059–1066.e7. (EN 4).

Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *AJOG*. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.010:596–09. (EN 1a).

Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Teede HJ. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:2–11. (EN 1a).

Misso ML, Teede HJ. Metformin in women with PCOS, CONS. *Endocrine*. 2014; *In Press*. (EN 1a)

Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, Tinkanen H, Risto Bloigu R, Puukka K, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1492–500. (EN 1b).

Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:3. (EN 1a).

Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility* 2009;92:1646-58.

Sandbjerg guideline: PCOS og graviditet 2014. Anne Marie Holm, Charlotte Mumm Ring, Elisabeth R Mathiesen, Fjóla Jonsdottir, Helle Sand Odgaard, Jimmi Elers, Julie Galsgaard, Kasper Aaboe, Katrine Hedengran, Katrine Dahl Pedersen, Marianne Andersen, Nathalie Bülow

Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update*. 2014;20:853-68. (EN 1a).

Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, Kruger TF. Is Metformin Indicated as Primary Ovulation Induction Agent in Women with PCOS? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73:304–13. (EN 1a).

Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in women with PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006226. DOI: 10.1002/14651858.CD006226.pub3. (EN 4).

Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub5. (EN 1a).

Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:E448-55.

Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2014; *In Press* (EN 1a).

Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12): 956–60. (EN 1a).

## PCOS (WHO type II anovulation) – clomifenbehandling ved PCOS

Nina la Cour Freiesleben, Kathrine Birch Petersen

### Anbefalinger

Clomifen kan anvendes som primærbehandling ved PCOS, da behandlingen giver ovulation hos 3 ud af 4 patienter, risikoen for flerfoldsgraviditet er beskeden, og behandlingen er enkel og billig.	√
Behandlingen startes på dag 2, 3, 4, eller 5 efter menstruationsblødning eller induceret blødning.	B
Da 46% af patienterne ovulerer på 50 mg/dag i 5 dage, 70% på 100 mg, 76% på 150 mg, og fordi der ikke vindes meget ved at øge dosis yderligere, anbefales det ikke at øge dosis ud over 150 mg/ dag i fem dage.	A
Kvinder med PCOS og højt BMI, hyperandrogenæmi, amenore og stort ovarievolumen kan have glæde af højere (fx 100 eller 150 mg) startdosis af clomifen.	B
Såfremt patienten ovulerer på clomifen, anbefales det at tilbyde op til 6 behandlingscykli, da den kumulative graviditetsrate er 46% efter 4 cykli og 65% efter 6 cykli. Derimod er chancen for graviditet beskeden ved behandling ud over 6 cykli.	B
Såfremt patienten ikke responderer eller opnår graviditet ved clomifenbehandling kan man tilbyde stimulation med lavdosis gonadotropin.	B

### Behandling med clomifen ved PCOS:

Clomifen har været anvendt til ovulationsinduktion i årtier. Præparatet gives dagligt i fem dage efter en spontan menstruation eller bortfaldsblødning efter p-pille eller gestagenbehandling.

De fleste patienter ovulerer på behandlingen (se nedenfor), men nogle patienter er clomifenresistente (ingen follikelmodning efter 150 mg clomifen/dag i fem dage) mens andre udviser clomifen failure (ikke gravide efter ovulation i seks clomifencykler).

I et tyrkisk pilot-RCT med 60 PCOS patienter, der ikke responderede på 50 mg clomifen/dag i fem dage blev patienterne på cyklusdag 14 randomiseret til clomifen 100 mg/dag i fem dage (stair-step protokol) versus progesteroninduceret bortfaldsblødning og derefter ny en cyklus med clomifen 100 mg/dag i fem dage (kontrolgruppen) (Deveci et al., 2014). Der var samme ovulations og graviditetsrater / cyklus (43,3 vs. 33,3% og 16,7 vs. 10%) i grupperne men kortere behandlingsvarighed i stair-step-gruppen (20,5 ± 2,0 vs. 48,6 ± 2,4 dage, P=0,0001).

### *Clomifen-dosis:*

I en metaanalyse af 13 studier angives, at efter fem dages clomifenbehandling opnår 46% ovulation efter en døgndosis på 50 mg\*1, 70% efter 100 mg (50 mg\*2), 76% efter 150 mg (50 mg\*3) og 85-90% efter >150 mg (Rostami-Hodjegan *et al.*, 2004). Bivirkningerne til clomifenbehandling er dosisafhængige. Lavere dosis end 50 mg/dag (12,5-25 mg/dag i 5 dage) kan overvejes hos patienter, der tidligere har responderet kraftigt på 50 mg dagligt i fem dage (Dodge *et al.*, 1986).

Ovulations og graviditetsraten er ens, hvad enten behandlingen påbegyndes cyklusdag 2, 3, 4 eller 5 (Wu and Winkel 1989).

Blandt de, som responderer på clomifen korrelerer responset positivt til kvindens vægt (Lobo *et al.*, 1982, Dickey *et al.*, 1997).

Højt BMI, hyperandrogenæmi, amenore i forhold til oligomenore og stort ovarievolumen prædikterer dårligt respons til clomifen (Imani *et al.*, 1998, Imani *et al.*, 2000).

### *Ægløsning og insemination:*

I et prospektivt studie blev 133 anovulatoriske patienter stimuleret med clomifen 50 mg dagligt i fem dage. Af de 125 patienter, der gennemførte studiet blev 60 randomiseret til også at få hCG for at inducere ægløsningen. Der blev ikke foretaget IUI, men parrene blev anbefalet TI (timed intercourse) hver anden dag fra fem dage efter den sidste tablet clomifen. Der var ikke signifikant forskel på ovulationsraterne (vurderet med ultralydsskanning som sammenfald af den dominante follikel eller ved stigning i serum progesteron) i de to grupper (Yilmaz *et al.*, 2006).

Hvis der ikke er opnået graviditet ved clomifenbehandling+TI, kan clomifenbehandlingen kombineres med IUI. Mange klinikker tilbyder dette allerede fra første behandlingscyklus.

Da man ikke kan vide på forhånd hvilke par, der opnår graviditet ved clomifen+TI, forventes det at graviditetsraten efter tre behandlinger, vil være størst, hvis man fra starten tilbyder clomifen+IUI.

Ved ovulationsinduktion og IUI forudsættes det, at man har sikret sig/vurderet, at der ikke er anatomiske forandringer. Desuden sikres, at sædkvaliteten er egnet til OI/IUI.

### *OHSS:*

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) efter clomifenbehandling angives i en oversigtsartikel at forekomme hos 2,5-8% af patienterne og oftest i en mild form (Golan *et al.*, 1989).

Indlæggelseskrævende OHSS ses i praksis ikke, såfremt der udelukkende anvendes clomifen.

### *Graviditet:*

I et studie af 8051 stimulations-/IUI-behandlinger hos 4000 patienter (anovulation var en af flere inklusionskriterier) fik patienterne afhængigt af deres vægt 50 eller 100 mg clomifen dagligt. Den kumulative graviditetsrate hos de anovulatoriske patienter var 46% efter 4 cykler og 65% efter 6 cykler. PCOS patienterne dannede gennemsnitligt 2,1 follikler  $\geq 15$ mm og 26% dannede  $\geq 3$  follikler  $\geq 15$ mm (Dickey *et al.*, 2002). Der er kun beskedne chancer for at opnå graviditet ved behandling ud over 6 cykli, da 75% af de opnåede graviditeter sker indenfor de første tre cykli (Kousta *et al.*, 1997, Homburg *et al.*, 2010).

En Cochrane analyse af tre RCTs viste at clomifen øgede graviditetsraten i forhold til placebo (OR 5.8, 95% CI 1.6 to 21.5) og at clomifen+dexametason øgede graviditetsraten i forhold til clomifen alene (OR 9.46, 95% CI 5.1 to 17.7) (tre RCTs inkluderet) (Brown *et al.*, 2009). Der mangler evidens i forhold til opfølgning af endpoint levendefødte børn.

I et studie hvor 240 PCOS patienter blev behandlet med clomifen 50 mg dagligt i fem dage i første cyklus, stigende til 100 hhv. 150 mg dagligt og efterfølgende FSH stimulation ved manglende respons, fandt man at 76% responderede på clomifen. For hele gruppen fandt man en højere gennemsnitsalder, længere tids infertilitet og højere insulin:glucose ratio hos patienterne, der ikke opnåede fødsel, i forhold til de som opnåede fødsel (Eijkemans *et al.*, 2003).

Veltman-Verholst *et al.* fandt en kumulativ singleton fødselsrate hos PCOS patienter indenfor to år med konventionel ovulationsinduktion med clomifen evt. efterfulgt af gonadotropinstimulation på 78% (Veltman-Verholst *et al.*, 2012). Dette svarer godt til en anden rapporteret fødselsrate på 71% (Eijkemans *et al.*, 2003). Forfatterne konkluderede at den høje fødselsrate, hvoraf andelen af flerfoldsgraviditeter var  $< 3\%$  samt fravær af OHSS, bekræfter en overordnet god prognose ved den anvendte behandlingsalgoritme for ovulationsinduktion ved PCOS.

## Referencer

Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002249. DOI: 10.1002/14651858.CD002249.pub4. (EN 1a).

Deveci CD, Demir B, Sengul O, Dilbaz B, Goktolga U. Clomiphene citrate "stair-step" protocol vs. traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; In Press. (EN 4).

Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997;12:449-53. (EN 2b).

Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088-95. (EN 2b).

Dodge ST, Strickler RC, Keller DW. Ovulation induction with low doses of clomiphene citrate, *Obstet Gynecol* 1986;67:63S-65S. (EN 4).

Eijkemans MJC, Imani B, Mulders AGMGJ, Habbema JDF, Fauser BCJM. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003;18:2357-62. (EN 2b).

Golan A, Ron RE, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: An Update Review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1989;44:430-40. (EN 4).

Homburg R. Clomiphene citrate – End of an era? *Hum Reprod* 2005;20:2043-51.

Homburg R. Choices in the treatment of anovulatory PCOS. *Current Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Edited by Adam Balen, Steve Franks and Roy Homburg. Proceedings of 59<sup>th</sup> RCOG Study Group, RCOG Press, London 2010; pp 143-152.

Imani B, Eijkemans MJC, Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BCJM. Free Androgen Index and Leptin Are the Most Prominent Endocrine Predictors of Ovarian Response during Clomiphene Citrate Induction of Ovulation in Normogonadotropic Oligoamenorrhic Infertility. *J of Clin Endocrin and Metab* 2000;85:676-82. (EN 2b).

Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. Predictors of Patients Remaining Anovulatory during Clomiphene Citrate Induction in Normogonadotropic Oligoamenorrhic Infertility. *J of Clin Endocrin and Metab* 1998;83:2361-5. (EN 2b).

Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3(4):359-65. (EN 2b).

Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR, Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response, *Fertil Steril* 1982;37:168-74. (EN 2b).

Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2004;81:1187-93. (EN 1a).

Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril* 2012;98:761-8. (EN 2b).

Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy, *Fertil Steril* 1989;52:564-8. (EN 2b).

Yilmaz B, Kelekci S, Savan K, Oral H, Mollamahmutoglu L. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function. *Fertil Steril* 2006;85(3):783-6. (EN 4).

## PCOS (WHO type II anovulation) – ovulationsinduktion med gonadotropin

Nina la Cour Freiesleben, Kathrine Birch Petersen

### *Anbefalinger ved ovulationsinduktion med gonadotropin*

Det anbefales at starte med lav-dosis step-up protokol hvis man anvender gonadotropin.	A
Ved dosisøgning anbefales det at øge med få IU (f.eks. 25 eller 37,5 IU) ad gangen efter mindst 7 dages stimulation.	A
GnRH-antagonist kan gives dagligt ved behov fra den dag, den ledende follikel måler 12–14mm for at hindre spontan ovulation.	√

### *Generelt*

Stimulation med gonadotropin kan anvendes som primær behandling af ovulationsinduktion ved PCOS (López et al., 2004). Oftest anvendes behandlingen hos patienter, der ikke har responderet på clomifen (ovuleret eller opnået graviditet). Patienter med PCOS responderer ofte på en lav dosis og forsigtig dosisjustering tilrådes. Faktorer som: startdosis, stimulationsregime, tiden for første step / dosisjustering og individuelle patientkarakteristika er alle afgørende for responset på gonadotropin-stimulationen.

Komplikationer til ovulationsinduktion med gonadotropin i form af OHSS og flerfoldsgraviditeter kan mindskes ved brug af lavdosis step-up protokol (Alsina et al., 2003, Homburg and Howles 1999).

Ved gonadotropin-stimulation har kvinder, der ikke har responderet på clomifen, samme chance for at opnå klinisk graviditet, som kvinder med clomifen-failure (ingen graviditeter efter 6 clomifen cykli med ovulation) (Mulders et al., 2003).

Risikoen for spontan ovulation, kan minimeres ved at anvende GnRH-antagonist fra den ledende follikel måler 12-14 mm.

Der benyttes to forskellige stimulationsregimer; ”step-up” og ”step-down”.

Step-up:

Princippet ved step-up regimet er at starte med en meget lav dosis rFSH/ HP-hMG f.eks 50-75 IU/dag, og derefter øge dosis forsigtigt ca. hver syvende dag, hvis der efter ca. syv dages stimulation ikke ses en follikel  $\geq 10$  mm ved ultralydsskanning. Alternativt kan man måle P-østradiol. Når P-østradiol begynder at stige eller når der ses follikelvækst og minimum en follikel  $\geq 10$  mm, har man fundet patientens tærskelværdi. I efterfølgende cykli, kan man som startdosis anvende tærskelværdien eller en dosis lige under tærskelværdien.

#### Step-down:

Princippet i step-down regimet er at starte med en højere dosis gonadotropin, hvorefter dosis gradvist nedsættes med henblik på vækst af kun den mest sensitive, dominante follikel i den pågældende cyklus` kohorte af follikler. Da mange PCOS patienter er meget følsomme overfor gonadotropiner, er det en fordel ved clomifenresistens, at man først anvender step-up princippet. Step-down princippet kan eventuelt anvendes i efterfølgende cykler med tærskelværdien eller en dosis, der er lige under som startdosis.

### *Ovulationsinduktion med gonadotropin*

#### *Startdosis*

I et studie af 945 cykli hos 343 kvinder i ”step-up” protokol med 50 IU rFSH/ dag som startdosis i 2 uger, opnåede man monoovulation (1 follikel  $\geq 18$  mm) i 61,3% af cyklerne. Behandlingen blev afbrudt i 13,5% af cykli pga. hyper-respons eller spontan ovulation. Ikke indlæggelseskrævende OHSS forekom hos 6,8%. Den kumulerede graviditetsrate efter 6 behandlingscykli var 53,1% og 8 af 136 (6%) kliniske graviditeter var tvillinger (Alsina et al., 2003).

Det totale antal modne follikler i step-up protocol vil muligvis være lavere, hvis man anvender en initial ekstrem lav startdosis (f.eks 25 eller 37,5 IU). Ulempen ved dette er, hvis flere cykli aflyses pga. manglende respons (Casadei et al., 2012).

#### *Individuel startdosis*



Patienter med højere BMI og med amenoré i forhold til oligomenoré kan have en højere tærskelværdi (Imani et al., 2002).

I et prospektivt studie fik 67 patienter med PCOS en startdosis på 50 IU rFSH/dag i step-up protokol (Yidizhan et al., 2008). Hos patienterne hvor BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> var median rFSH tærskelværdien 50 IU/dag versus 75 IU/dag hos patienterne med BMI ≥ 25kg/m<sup>2</sup>, P < 0,01.

#### *Dosisøgning under stimulation*

I et RCT blev 158 patienter med PCOS og BMI mellem 18 og 33 stimuleret med 50 IU rFSH dagligt i en uge. Såfremt der ikke var follikler ≥12 mm, blev dosis derefter randomiseret til øgning med enten 25 IU eller 50 IU ugentligt (Leader et al., 2006). I 25 IU gruppen opnåede man monoovulation (defineret som ”præcis en follikel ≥16 mm og ingen øvrige follikler ≥12 mm”) hos 41,3% af patienterne mod 21,8% i 50 IU gruppen. Pga. risiko for overstimulation blev behandlingen aflyst hos 21 patienter, hvoraf de 16 tilhørte 50 IU gruppen. Fem af de syv patienter, der blev konverteret til IVF tilhørte 50 IU gruppen.

#### *Produkt*

I et non-inferiority RCT blev 184 clomifenresistente patienter randomiseret til low-dose step-up stimulation med enten HP-hMG eller rFSH (Platteau et al., 2006). Ovulationsraterne var ens i de to grupper (85,7% vs. 85,5%). I HP-hMG gruppen, var der signifikant færre mellemstore (12–16 mm) follikler. En patient i HP-hMG gruppen og 3 patienter i rFSH gruppen udviklede OHSS. Startdosis var 75 IU dagligt og dosis kunne øges med 37,5 IU hver syvende dag, indtil tærskelværdien var nået. Median tærskelværdien var 75 IU i begge grupper.

I et review med metaanalyser blev rFSH sammenlignet med urin-deriverede FSH produkter (Nahuis et al. 2009). Follitropin alpha, beta og urinderiverede FSH produkter var lige effektive i forhold til graviditetsrater. Bivirkninger og flerfoldsgraviditetsrater var også ens for de forskellige produkter.

#### *Step-up versus step-down*

Et RCT inkluderede 83 clomifen-resistente patienter med PCOS (Christin-Maitre and Hugues 2003 EL 1b). 44 patienter fik ”step-up” i 85 cykler startende med 50 IU rFSH dagligt i op til 2 uger i den første cyklus. Dosis blev derefter øget med 25 IU ugentligt (op til maximum 100 IU dagligt i den første cyklus, og op til 125 IU dagligt i efterfølgende cykler) indtil follikelvækst (>9 mm i diameter). De 39 patienter, der fik ”step-down” (72 cykler), startede med 100 IU rFSH dagligt. Ved follikelvækst (>9 mm i diameter) blev dosis sat ned til 75 IU i 3 dage og derefter til 50 IU indtil

dagen før hCG administration. Hvis der ikke var follikelvækst efter de første 5 dage, øgedes dosis til 150 IU/dag, hvorefter den gradvist blev sat ned efter konstateret follikelvækst. Flere i ”step-up” gruppen opnåede monofollikulær udvikling (68,2% versus 32,0%). Hyperstimulation (udvikling af minimum 3 follikler >16mm i diameter) forekom hos 4,7% i ”step-up” versus 36% i ”step-down” protokollen. Der anvendtes gennemsnitligt den samme mængde rFSH i de to grupper, og ”step-up” behandlingen tog gennemsnitligt længere tid.

Tidligere RCTs har enten været meget små eller der blev anvendt højere startdoser end hvad man ville gøre i dag (Andoh et al., 1998, Balasch et al., 2001, van Santbrink EJP and Fauser 1997).

### *Clomifen versus gonadotropin*

Homburg et al. undersøgte den kumulative graviditets og fødselsrate (LBR) ved ovulationsinduktion i første cyklus PCOS patienter (n=302) ved lav-dosis rFSH versus clomifen (Homburg et al., 2012). Den kumulative kliniske graviditetsrate efter tre cykli var 41,2% i clomifen-gruppen versus 52,1% i FSH-gruppen (P = 0,021). Den kumulative LBR efter tre cykli var 36,9% i clomifen-gruppen versus 47,4% i FSH-gruppen (P = 0,031).

### *Monitorering af behandlingen*

Kvinder med PCOS kan være meget følsomme for gonadotropinstimulation, hvorfor man bør følge behandlingen tæt med ultralydsskanninger, og det er en fordel at have erfaring med denne patientgruppe. Man bør tilstræbe monoovulation for at minimere risikoen for flerfoldsgraviditet, da kvinderne ofte er fuldt fertile, når de opnår ovulation.

Man bør skanne patienterne inden behandlingsstart for at sikre, at endometriet er ordentligt afstødt og at der ikke er residualcyster. Det anbefales at skanne efter 5–7 dages stimulation samt hver 2-3. dag efter påvist respons (follikelvækst, endometrievækst eller stigning i p-østradiol). Antal skanninger må i øvrigt afhænge af respons i evt. tidligere cykli.

Ved hver ultralydsskanning noteres follikler  $\geq 10$  mm og tykkelsen på endometriet. Ved kraftigt respons aflyses cyklus, konverteres til IVF eller man kan gøre follikelreduktion.

## **Referencer**

Alsina JC, Balda JAR, Sarrio AR, Fernandez VC, Trigo IC, Parga JLG, Batres CG, Escudero FJR. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial, BJOG 2003;110:1072-7. (EN 2b).

- Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, stepdown, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1998;70:840–6. (EN 4).
- Balasz J, Fábregues F, Creus M, Puerto B, Peñarrubia J, Vanrell JA. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod*. 2001;16:652–6. (EN 4).
- Casadei L, Puca F, Emidi E, Manicuti C, Madrigale A, Piccione E. Sequential low-dose step-up and step-down protocols with recombinant follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: prospective comparison with step-down protocol. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:1291–7.(EN 2a).
- Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomised multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(8):1626-31. (EN 1b).
- Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, Child T, Davies M, D’Hooghe T, Martinez A, Rajkhowa M, Rueda-Saenz R, Hompes P, Lambalk CB. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod*. 2012;27:468–73. (EN 1b).
- Homburg R and Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update*. 1999;5:493–9. (EN 4).
- Imani B, Eijkemans MJC, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BCJM. Prediction of the individual folliclestimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil and Steril* 2002;77:83-90. (EN 2b).
- Leader A; Monofollicular Ovulation Induction Study Group. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil and Steril* 2006;85:1766-73. (EN 1b).
- López E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasz J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomised trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy, *RBM Online* 2004;9(4):382-90. (EN 4).
- Mulders AGMGJ, Eijkemans MJC, Imani B, Fauser BCJM. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod BioMed Online* 2003;7:170-8. (EN 2b).
- Nahuis M, van der Veen F, Oosterhuis J, Mol BW, Hompes P, van Wely M. Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *Int J Womens Health* 2009;1: 205–211. (EN 1a).
- Platteau P, Andersen AN, Balen A, Devroey P, Sørensen P, Helmggaard L, Arce JC. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomised controlled study, *Hum Reprod* 2006;21(7):1798-1804. (EN 1b).
- van Santbrink EJP and Fauser BCJM. Urinary Follicle-Stimulating Hormone for Normogonadotropic lomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens. *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:3597–602. (EN 4).
- Yildizhan R, Adali E, Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Ovarian Stimulation in Obese and Nonobese Polycystic Ovary Syndrome Using a Low-dose Step-up Regimen with Two Different Starting Doses of Recombinant Follicle-stimulating Hormone. *J Int Med Res* 2008;36: 1197–204. (EN 4).

## Laparoskopisk ovarie drilling (LOD)

Nina la Cour Freiesleben, Anette Tønnes Pedersen

### Evidens

Omkring halvdelen af clomifenresistente patienter opnår ovulation efter LOD alene.	1b
Spontan ovulation indtræder ca. 6–7 uger efter LOD.	2b
LOD nedsætter risikoen for OHSS ved efterfølgende medicinsk ovulationsinduktion.	4
LOD nedsætter risikoen for flerfoldsgraviditeter.	4
Laparoskopisk kirurgi (minimal invasive kirurgi) og anvendelse af “barrier agent” nedsætter risikoen for postoperative intraperitoneal adhærencedannelse om end der ikke er dokumenteret effekt på fertiliteten.	1b

### Anbefalinger

Kvinder med graviditetsønske og anovulation som følge af PCOS kan tilbydes laparoskopisk ovarie drilling (LOD) hvis de er clomifenresistente, tidligere har udviklet OHSS og/eller har været svære at kontrollere ved lavdosis gonadotropin-stimulation.	B
Ved LOD bør der ved afslutningen af indgrebet installeres agens (“barrier agent”) med dokumenteret effekt på forebyggelse af adhærencer, for at mindske risikoen for periovarielle adhærencer (se også DSOG’s guideline “Adhærence profylakse”).	A
LOD bør kun udføres af speciallæger med særlig viden om og erfaring med indgrebet.	√

### Laparoskopisk ovarie drilling punktbrænding af ovarierne

Kirurgisk kileresektion af ovarierne var et af de første etablerede behandlingstilbud til kvinder med anovulatorisk PCOS og graviditetsønske. Senere gik man bort fra dette pga. risiko for postoperative adhærencedannelse og fordi man i mellemtiden havde udviklet effektive metoder til medicinsk ovulationsinduktion. Med introduktionen af “minimal invasiv kirurgi” og laparoskopi er det kirurgiske behandlingsprincip igen blevet aktuelt i tilfælde af manglende behandlingseffekt eller uacceptable bivirkninger af den medicinske ovulationsinduktion.

Behandling med laparoskopisk ovarie drilling (LOD) kan være et behandlingstilbud til infertile kvinder med anovulation som følge af PCOS, som er:

- behandlingsresistente overfor clomifen
- hvor behandling med gonadotropin har været svær at kontrollere
- eller som tidligere har udviklet ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS)

## *Virkningsmekanisme*

Mekanismen hvorved punktbrænding af ovarierne (LOD) fører til ovulationsinduktion er ikke fuldt ud klarlagt. Det vides ikke om LOD udelukkende har en direkte virkning på ovariets funktion eller om effekten skyldes en systematisk påvirkning af de endokrine mekanismer. En sandsynlig forklaring er, at man ved punktbrænding destruerer de androgenproducerende celler i både follikler og det interstitielle væv i ovarierne (Li and Ng 2012). Dette fører til lavere koncentrationer af androgener og inhibiner, hvilket gennem negative feedback til hypofysen medfører en øget FSH-sekretion og dermed fuld follikelmodning og ovulation (Hashim, 2014). Andre forklaringer kan være: en øget blodgennemstrømning af ovarierne postoperativt, med øget tilførsel af gonadotropiner eller postoperativ inflammation i ovarierne med frigivelse af lokale vækstfaktorer som IGF1, der interagerer med FSH og fører til follikelvækst og ovulation. Forbedret insulinfølsomhed efter LOD har også været foreslået (Hashim 2014).

## *Metode*

Der anvendes unipolær diatermi på den antimesenterielle overflade af hvert ovarium, som holdes fri af bækkenvæggen og naboorganer. Med en lang nålebrænder penetreres ovariets cortex med 4–5 mm's afstand og ca. 5 mm dybt med en monopolar strøm på 30 W i 5 sekunder for hver perforation (Abuelghar *et al.*, 2014). Hvert ovarium tilføres energi på ca. 1000–1200 joule, hvilket svarer til 5–6 punkter i 4–6 sekunder med en monopolar strøm på 40 Watt.

## *Effekt*

Der foreligger en Cochrane analyse af i alt 25 RCTs af subfertile kvinder med clomifen-resistent PCOS (Farquhar *et al.*, 2012). Man fandt ingen signifikant forskel i klinisk graviditetsrate, fødsels- eller abortrater for kvinder behandlet med LOD versus behandling med clomifen+tamoxifen, gonadotropin eller aromatasehæmmer. Derimod fandt man en signifikant lavere fødselsrate efter LOD i forhold til behandling med clomifen+metformin (OR 0,44; 95% CI 0,24–0,82; P = 0,01, 2 studier, n = 159). Antallet af flerfoldsgraviditeter var signifikant lavere efter LOD sammenlignet med gonadotropin (OR 0,13; 95% CI 0,03–0,52; P=0,004, 5 studier, n = 166).

I et RCT af 282 anovulatoriske kvinder med clomifenresistent PCOS, fandt man samme ovulationsrate (primære endpoint) for metformin+clomifen (n=138) i seks måneder versus LOD

med seks måneders opfølgning (n=144) (Hashim *et al.*, 2011). Ovulationsraterne per cyklus var 386/576 (67%) i metformin + clomifengruppen versus 381/558 (68%) i LOD gruppen,  $P \geq 0,05$ . Graviditetsraterne per cyklus var 89/576 (15%) i metformin + clomifengruppen (fire tvillingegraviditeter) versus 95/558 (17%) i LOD gruppen (alle singeltons),  $P \geq 0,05$  (sample size lavet på ovulationsrate).

Et RCT inkluderede 140 anovulatoriske kvinder med clomifenresistent PCOS. Patienterne blev allokeret (ratio 1:1) til enten tablet Letrozol 5 mg cyklusdag 3–7 eller til LOD (med 4–6 punktbrændinger på hvert ovarium). Ovulationsraten efter seks måneder var 59% i Letrozol-gruppen og 47,5% i LOD gruppen ( $P = 0,001$ ) (Abdellah 2011).

I et kohortestudie af 171 infertile kvinder med anovulatorisk PCOS var gennemsnitstiden fra punktbrænding til ovulation 6,5 uger (95% CI=6,1–6,9 uger) (Abuelghar *et al.*, 2014).

Omkring 30% af anovulatoriske clomifenresistente kvinder med PCOS responderer ikke på LOD og følgende faktorer prædikerer dårligt respons til LOD (Hashim 2014 EL 4):

- Højt BMI (>25)
- Lav basal LH (<10IU/l),
- Lang tids infertilitet (>3 år)
- Biokemisk hyperandrogenisme (FAI>15, serum T $\geq$ 4,5 nmol/l)
- Høj basal AMH ( $\geq$ 7,7 ng/mL)

I et prospektivt kohortestudie af 234 kvinder med clomifenresistent PCOS fandt man at LOD forbedrede ovarieresponset til clomifen hos 30 (35,7%) af de 84 patienter, som forblev anovulatoriske efter LOD (Hashim *et al.*, 2011). De 30 patienter havde lavere BMI, lavere androgenniveau og var mindre insulinresistente.

Nahuis *et al.* undersøgte langtidsresultatet hos 168 kvinder med clomifenresistent PCOS. Kvinderne blev randomiseret (ratio 1:1) til LOD eller ovulationsinduktion med gonadotropin (Nahuis *et al.*, 2011). Efter 8–12 års opfølgning var de kumulative chancer for mindst et levende født barn (primære endpoint) 86% i gruppen, der var blevet behandlet med LOD versus 81% i gonadotropin-gruppen,  $P = 0,63$ . Kvinder, som fik LOD modtog dog yderligere behandling med først clomifen evt. efterfulgt af gonadotropin, hvis de forblev anovulatoriske otte uger efter LOD (Bayram *et al.*, 2004).

I et opfølgende studie konkluderede Nahuis et al. at den gennemsnitlige pris per levende fødte barn indenfor 8–12 år efter den initiale behandling var signifikant lavere med LOD sammenlignet med behandling med gonadotropin (rFSH). Forfatterne konkluderede, at LOD er en effektiv behandling, som bør overvejes hos kvinder med clomifenresistent PCOS (Nahuis *et al.*, 2012).

Langtidseffekten af ovariefunktionen efter LOD er usikker. I en oversigtsartikel gør forfatterne opmærksom på, at komplikationerne til LOD er sjældne men inkluderer: Generelle komplikationer til laparoskopi, generel anæstesi, beskadigelse af naborganer og ligamenter, blødning, hæmatom, risiko for adhærencedannelse til adnexerne og mulig skade på ovariefunktionen (Fernandez *et al.*, 2011).

## Referencer

Abdellah MS. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113:218–21. (EL 1b).

Abuelghar WM, Bayoumy HA, Ellaithy MI, Khalil MS. Women with clomiphene citrate resistant polycystic ovarian disease: predictors of spontaneous ovulation after laparoscopic ovarian drilling. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014;175:178–85 (EL 2b).

Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:192. (EL 1b).

Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD001122. DOI: 10.1002/14651858.CD001122.pub4. (EL1a).

Fernandez H, Morin-Sorruca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *RBMOnline* 2011; 22:556-68. (EL 4).

Hashim HA. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet* 2014; DOI 10.1007/s00404-014-3447-6 (EL 4)

Hashim HA, Bazeed M, Elaal IA. Minimal stimulation or clomiphene citrate as first-line therapy in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:87–90. (EL 1b).

Hashim HA, El-Shafei M, Badawy A, Wafa A, Zaglol H. Does laparoscopic ovarian diathermy change clomiphene-resistant PCOS into clomiphene-sensitive? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:503–7. (EL 2b).

Hashim HA, Lakany NE, Sherief L. Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011;37:169–77. (EL 1b).

Li RH, Ng EH. Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:757–68. (EL 4).

Nahuis MJ, Kose N, Bayram N, van Dessel HJHM, Braat DDM, Hamilton CJCM, Hompes PGA, Bossuyt PM, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod* 2011;26:1899–904. (EL 2b).

Nahuis MJ, Oude Lohuis E, Kose N, Bayram N, Hompes P, Oosterhuis GJE, Kaaijk EM, Cohlen BJ, Bossuyt PPM, van der Veen F, Mol BW, van Wely M. Long-term follow-up of laparoscopic electrocautery of the ovaries versus ovulation induction with recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: an economic evaluation. *Hum Reprod.* 2012;27;3577–82. (EL 2a).



## Appendix 1.

Behandlinger til ovulationsinduktion ved PCOS – gradueret med fordele (grøn) og ulemper (gul, rød)						
	Ovulation	Flerfoldsrate	Time to pregnancy	Kontrolskanning	Bivirkninger	Compliance
Livsstilsændringer	↑					
Metformin	↑					
Clomifen	↑↑					
Gonadotro-pin	↑↑↑					
Ovarie- drilling	↑					
↑ Indikerer, hvor effektiv behandlingen er for at opnå ovulation						

## Appendix 2.

Behandlingsstrategi ved ovulationsinduktion ved PCOS			
Anbefaling:	Overvej:		
<b>1. Clomifen citrate, 50–100 mg*</b>	<b>Livsstilsændringer</b>	<b>Metformin***</b>	<b>Ovariedrilling</b>
<b>2. Gonadotropin. Low dose step-up protocol**</b>			
*Patienter med høj vægt, højt BMI, hyperandrogenæmi, amenoré og stort ovarievolumen kan starte med 100 mg			
**Patienter med højt BMI og amenoré har ofte højere tærskelværdi			
***Vist ikke at øge fødselsraten. Behandlingen er kontroversiel			

## Præmatur ovarieinsufficiens (POI) (WHO type III anovulation)

**Nina la Cour Freiesleben, Nina Gros Pedersen, Kathrine Birch Pedersen**

### *Anbefalinger vedrørende ovulationsinduktion*

Da det kan være svært at diagnosticere absolut ovarieinsufficiens, kan det være rimeligt at forsøge behandling før man konstaterer, at patienten er infertil af denne årsag (ovarieinsufficiens).	D
Man kan forsøge forbehandling med østrogen og supplerende steroidbehandling.	D

Præmatur Ovarieinsufficiens (POI) rammer ca. 1% af alle kvinder. Det er defineret som amenoré pga. ophør af ovariefunktionen før 40 år og FSH-niveau som ved menopause målt to gange med nogle ugers mellemrum. Tilstanden kan skyldes genetiske, auto-immunologiske, iatrogene eller miljømæssige årsager (Goswami and Conway 2005).

I familier med POI er risikoen for at familiemedlemmer også udvikler POI op til 100% hvorimod risikoen i familier med sporadiske tilfælde kan være så lav som 1% (van Kasteren et al., 1999). Der foreligger ikke meget litteratur omhandlende effektiviteten af terapeutisk intervention af tilstanden (Bidet et al., 2008). Der henvises i øvrigt til DSOG's guideline om POI, 2013.

Et systematisk review inkluderede 52 kasuistikker, 8 observationelle studier, 9 ukontrollerede studier og 7 kontrollerede studier. Når man ekskluderer de 52 kasuistikker, fandtes at 73/1134 patienter (6%) konciperede efter at være diagnosticeret med ovarieinsufficiens. Ser man isoleret på de 7 kontrollerede studier, var der kun 3 graviditeter hos 194 patienter (1,5%) (Kasteren and Schoemaker 1999). På baggrund af dette konkluderes, at det kan være svært at diagnosticere absolut ovarieinsufficiens. Dette skyldes formentlig den fluktuerende ovariefunktion i perimenopausen.

### *Østrogen forbehandling*

Patienterne kan have en latent ovariereserve (Brahma and Kallen, 2008). Det er derfor foreslået, at man kan forsøge østrogenforbehandling. Dette kan evt. inducere FSH-receptorer, øge blodgennemstrømningen i ovariestromaet (gennem påvirkning af det vaskulære endothel) eller påvirke de biologiske/immunologiske ratioer af FSH-isoformer (Neves-e-Castro 2009).

Tartagni et. al testede hypotesen om at et kronisk højt gonadotropin niveau hos patienter med POI nedregulerer granulosaacelle FSH-receptorerne, hvorved de resterende follikler bliver refraktære for exogen stimulation. Hypotesen var at behandling med østradiol supprimerer FSH niveauet

medførende normalisering af FSH-receptorerne i de resterende follikler, hvilket igen fører til genoprettet ovariefølsomhed for exogen FSH (Tartagni et al., 2007). Tartagni et al. inkluderede 50 patienter med POI i et RCT og fandt at ovarie stimulation kun var succesfuld hos patienter, som fik ethinyl-E2 forbehandling.

### *Steroidbehandling*

Kort steroidbehandling (15 dage):

I et RCT fandt van Kasteren et al. at en kort korticosteroid-behandling (dexametason) ikke øgede ovariefølsomheden til gonadotropin hos patienter med idiopatisk POI (van Kasteren et al., 1999).

Lang steroidbehandling (38 dage):

Et dobbelt blindet RCT inkluderede 58 kvinder med idiopatisk POI (Badawy *et al.*, 2007). POI var defineret som amenoré i minimum 6 måneder hos kvinder <40 år med normal karyotype og s-FSH >40 mIU/ml i to målinger. Patienter med primær amenoré, iatrogen eller genetiske årsager og sygdomme førende til oocytdestruktion blev ikke inkluderet. Alle patienter fik behandling med GnRH agonist + gonadotropin og blev randomiseret til yderligere korticosteroid (n = 29) eller placebo (n = 29).

Korticosteroid-behandlingen bestod af tablet dexametason 6 mg/dag på dag 1 til 28 gradvist nedtrappet over de følgende 10 dage med 1 mg hver anden dag. Ved follikelvækst blev givet HCG når en follikel målte  $\geq 18$  mm og patienterne blev tilrådet coitus 24–36 timer efter HCG. HCG blev også givet i lutealfasen. Ovulation defineredes som s-progesteron >5 ng/ml og ved transvaginal ultralyd med visualisering af en rumperet follikel og dannelse af et corpus luteum. Seks (20.7%) kvinder i dexametason gruppen versus tre (10.3%) i placebo gruppen ovulerede (alle monoovulation),  $P = 0.002$ . To patienter i dexametason-gruppen versus ingen i placebo-gruppen blev gravide.

Oocytodonation vil være den mest effektive behandling, og på baggrund af ovenstående kan det synes rimeligt at kvinder i familier med POI rådes til at få deres børn i tidlig alder. Oocytnefrysning kan være en mulighed for nogle patienter (van Kasteren et al., 1999).

### **Referencer**

Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *RBMOnline* 2007;15:215–9. (EN 4).

Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian

function and response to ovulation induction agents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:416–20. (EN 4).

Brahma PK and Kallen CB. Ovarian hyperstimulation after a short course of an oral contraceptive in a patient with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2008;90:2004.e15–7. (EN 4).

Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure, *Hum Reprod Update* 2005;11(4):391–410. (EN 4).

Neves-e-Castro M. An estrogen treatment may reverse a premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2009;91:e1. (EN 4).

Tartagni M, Cicinelli E, Pergola GD, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2007;87:858–61. (EN 1b).

van Kasteren YM, Braat DDM, Hemrika DJ, Lambalk CB, Rekers-Mombarg LTM, von Blomberg BME, Schoemaker J. Corticosteroids do not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 1999;71:90–5. (EN 1b).

van Kasteren YM, Hundscheid RDL, Smits APT, Cremers FPM, van Zonneveld P, Braat DDM. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod.* 1999;14:2455–9. (EN 4).

van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy, *Hum Reprod Update* 1999;5(5):483–92. (EN 4).