

# De kans op zwangerschap bij vrouwen met anovulatie WHO-type-II, na twaalf cycli met clomifeencitraat

drs. N.S Weiss *arts-onderzoeker AMC/VUMC, Amsterdam*

## Introductie

Anovulatie is een veel voorkomende oorzaak van subfertiliteit en wordt bij circa 20% van alle subfertiele vrouwen gediagnostiseerd.<sup>1</sup> Bij 85% van deze vrouwen is er sprake van een disbalans in de hypofyse-ovarium-as. Serumconcentraties van het follikelstimulerendhormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) vallen binnen de normaalwaarden. Deze vorm van anovulatie wordt geclassificeerd als *WHO-type II* (WHO staat voor World Health Organization). Het resulteert in een onregelmatig menstruatiepatroon (oligomenorroe of dysfunctioneel uterine bloedverlies) of in een amenorroe.<sup>2,3</sup> Bij de meeste vrouwen is sprake van het polycysteusovariumsindroom (PCOS).

PCOS wordt gekarakteriseerd door oligo-anovulatie, klinisch of biochemisch hyperandrogenisme en cysteuze ovaria.<sup>4</sup> Indien vrouwen met PCOS of anovulatie WHO-type II een kinderwens hebben, is ovulatie-inductie met clomifeencitraat (CC) de behandeling van eerste keus.<sup>5</sup> De werking van CC berust op het stimuleren van de afgifte van FSH en LH, waarschijnlijk door remming van de negatieve terugkoppeling van oestrogenen op de hypofyse en de hypothalamus door competitief receptorantagonisme. Hierdoor wordt de follikelgroei gestimuleerd en kan uiteindelijk ovulatie optreden.<sup>6</sup>

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat behandeling met CC leidt tot ovulatie bij 80% van deze vrouwen en dat 40 tot 50% zwanger wordt.<sup>7,8</sup> In de praktijk wordt na zes ovulatoire cycli met CC vaak overgegaan op ovulatie-inductie met gonadotrofinen. Deze medicatie geeft echter een grotere kans op tweeling- (15-40%)<sup>9</sup> en meerlingzwangerschappen (4/1000 cycli).<sup>10</sup> De kans op een tweeling na ovulatie-inductie met CC is 8%.<sup>11</sup> Daarnaast zijn gonadotrofinen duurder, kunnen ze alleen per injectie toegediend worden en is echoscopische monitoring noodzakelijk. Continueren van CC na zes ovulatoire cycli zou een goed alternatief voor gonadotrofinen kunnen zijn. Het doel van dit onderzoek was de doorgaande

zwangerschapskans te evalueren na continueren van CC tot maximaal 12 ovulatoire cycli.

## Materiaal & methoden

In een retrospectief cohortonderzoek includeerden wij vrouwen met een onvervulde kinderwens en anovulatie WHO-type II die tussen 1994 en 2010 de fertiliteitsafdeling van vijf deelnemende Nederlandse ziekenhuizen bezochten. Vrouwen werden geïncludeerd als zij voldeden aan onderstaande inclusiecriteria:

1. Leeftijd tussen 18 en 41 jaar
2. Diagnose anovulatie WHO-type II en/of PCOS
3. Tenminste zes ovulatoire cycli met CC zonder doorgaande zwangerschap (ovulatie bewezen met echo, midluteaal progesteron, positieve LH-test of een cycluslengte van < 35 dagen)
4. Normaal serum FSH (1-15 IU/L)
5. Normaal serum prolactine en *thyroid-stimulating hormone* (TSH)
6. Lage kans op tubopathologie (negatieve chlamydia antistoffentiter, negatieve cervicale kweek voor chlamydia trachomatis of bewijs van tenminste een open tuba met behulp van hysterosalpingografie, diagnostische laparoscopie of hydrolaparoscopie).

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken

114 vrouwen geïncludeerd	(gem. ± SD)
Leeftijd in jaren	30,4 ± 4,8
BMI kg/m <sup>2</sup>	25,0 ± 5,4
Primair subfertil n (%)	76 (67)
Duur subfertiliteit in jaren	1,4 ± 0,9
LH IU/L	8,8 ± 5,0
FSH IU/L	5,8 ± 1,7
VCM*10 <sup>6</sup> (mediaan, min-max)	63 (3-557)

Vrouwen werden geëxcludeerd als zij eerder behandeld waren met een combinatie van CC en metformine of CC met intra-uteriene inseminaties (IUI). Endometriose, bewezen met laparoscopie en eerdere behandeling met laparoscopische electrocoagulatie van de ovaria (LEO) waren exclusiecriteria.

Alle patiënten continueerden de behandeling met CC in dezelfde dosering als in voorgaande cycli. De dosis kon variëren van 50 mg/dag tot 150 mg/dag en werd ingenomen vanaf cyclusdag 3 t/m 7 van een menstruele bloeding gedurende vijf dagen. Gegevens van behandelcyclus 7 t/m 12 werden geanalyseerd.

De primaire uitkomstmaat was een doorgaande zwangerschap, gedefinieerd als een echografisch gediagnosticeerde intacte zwangerschap bij een amenorroe van 12 weken. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal behandelcycli, het optreden van een miskraam en meerlingzwangerschappen.

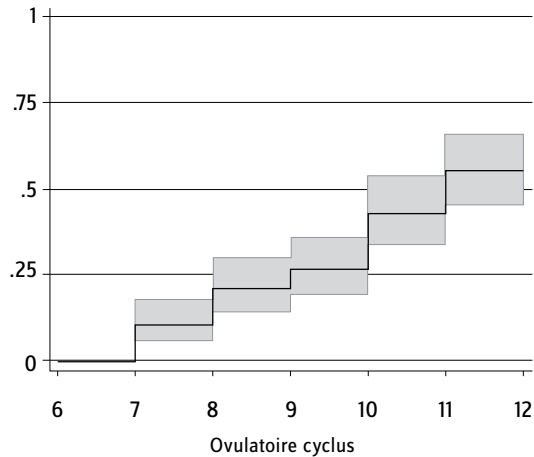
Wij gebruikten Kaplan-Meieranalyse om te corrigeren voor drop-out. Zwangerschappen die voor een zwangerschapsduur van 12 weken eindigden in een miskraam, werden niet meegenomen in de analyse. Follow-up vond plaats totdat een doorgaande zwangerschap optrad. Indien vrouwen niet zwanger raakten, werd er gecensureerd op het moment van de laatste behandelcyclus.

### Resultaten

Bij 35 van de 114 vrouwen (31%) die voldeden aan de inclusiecriteria, trad in cyclus 7 tot 12 een doorgaande zwangerschap op; bij 32 een eenlingzwangerschap (91%), bij drie een tweelingzwangerschap (9%). Daarnaast eindigden 16 zwangerschappen in een miskraam. Het doorgaandezwangerschapscijfer per cyclus was 8,3% en de mediane tijd tot zwangerschap drie cycli (met de eerste zes cycli meegerekend negen cycli). Uit de Kaplan-Meieranalyse blijkt dat het doorbehandelen met CC tot 12 cycli leidt tot een kans op doorgaande zwangerschap van 54%, vergelijkbaar met de kans van therapie-naïeve vrouwen gedurende de eerste zes ovulatie-inductiecycli met CC.

Tabel 2. Doorgaande zwangerschappen per cyclus

cyclus	# vrouwen	# zwangerschappen (%)
7	114	8 (7)
8	94	3 (3)
9	80	12 (15)
10	62	3 (5)
11	45	6 (13)
12	29	3 (10)



Figuur 1. Cumulatieve zwangerschapskans

### Discussie

Continuëren van behandeling van vrouwen met WHO anovulatie type II en/of PCOS met CC na zes ovulatoire cycli resulteert in een aanzienlijk aantal zwangerschappen. Deze resultaten komen overeen met de zwangerschapskansen van ovulatoire vrouwen na zes cycli.<sup>12</sup> De gegevens uit dit retrospectieve cohortonderzoek kunnen er op wijzen dat gonadotrofinen slechts geïndiceerd zijn bij CC-resistentie of als vrouwen na 12 ovulatoire cycli met CC niet zwanger zijn geworden. Of behandeling met gonadotrofinen in een eerder stadium daadwerkelijk meerwaarde heeft, is op basis van dit relatief kleine cohort niet te zeggen. Daarnaast is het onduidelijk wat het toevoegen van IUI aan CC dan wel aan gonadotrofinen verandert aan de zwangerschapskansen.

Wij vergelijken momenteel in een factorieel design ovulatie-inductie met CC, met een strategie van ovulatie-inductie met gonadotrofinen, al dan niet gecombineerd met IUI; de M-OVIN-studie. Gezien bovenstaande resultaten is het naar onze mening zowel op individueel patiënteniveau als op maatschappelijk niveau noodzakelijk om deelname aan de trial met deze vrouwen te bespreken.

Tabel 3. Resultaten (n= 114)

	n (%)
Doorgaande zwangerschappen	35 (31)
Eenlingzwangerschappen	32 (91)
Tweelingzwangerschappen	3 (9)
Miskramen	16
Doorgaandezwangerschapscijfer per cyclus	(8,3)
Mediane tijd tot zwangerschap (cyclus)	9

## Referenties

- Hull, M.G., CM. Glazener, N.J. Kelly, et al., *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. Br Med J (Clin Res Ed) 1985, 14: 1693-1697
- Brown, J., C. Farquhar, J. Beck, C. Boothroyd & E. Hughes, *Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.
- ESHRE Capri Workshop Group. *Health and fertility in World Health Organization type 2 anovulatory women*. Human Rep Update 2012, 18:586-599
- The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS*. Hum Rep 2004, 19:41-47.
- NICE. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. Clinical Guideline 156, February 2013, www.nice.org.uk
- Farmacotherapeutisch Kompas, <http://fk.cvz.nl>
- Kousta, E., D.M. White & S. Franks, *Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation*. Hum Rep Update 1997, 3:359-365.
- Hammond, M.G., J.K. Halme, L.M. Talbert, *Factors affecting the pregnancy rate Clomiphene Citrate induction of ovulation*. Obstet and Gynaecol 1983, 62:196-202
- Jacobs, H.S., R. Agrawal, *Complications of ovarian stimulation*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1998, 12: 565-79
- Lenton, E.A., *Stimulated intrauterine insemination: efficient, cost-effective, safe?* Hum Fertil (Camb) 2004, 7: 253-65.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie: *Richtlijn Anovulatie en Kinderwens versie 2.0*, November 2004, www.nvog.nl
- Velde, E.R. te, R. Eijkemans & H.D.F. Habbema, *Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction*. The Lancet 2000, 355 (9219): 1928-1929

## Samenvatting

Indien vrouwen met PCOS of anovulatie WHO type II een kinderwens hebben, is ovulatie-inductie met clomifeencitraat (CC) de behandeling van eerste keus. De optimale duur van deze strategie is onduidelijk. In de praktijk wordt regelmatig na zes ovulatoire cycli met CC en uitblijvende zwangerschap overgegaan op gonadotrofinen. Deze medicatie geeft echter een hogere kans op meerlingzwangerschappen en is duurder. De resultaten van dit retrospectief cohort onderzoek laten een doorgaande zwangerschapskans van 54% zien bij doorbehandelen met CC tot 12 cycli. Gonadotrofinen lijken op basis hiervan slechts geïndiceerd te zijn bij CC-resistentie of indien vrouwen na 12 ovulatoire cycli met CC niet zwanger geraakt zijn. Wat de eventuele meerwaarde is van behandeling met gonadotrofinen in een eerder stadium, zal aangetoond moeten worden met een gerandomiseerde studie. Op dit moment werken wij daarom aan de M-OVIN studie.

## Trefwoorden

Anovulatie, clomifeencitraat, zwangerschap

Voor meer informatie over de M-OVIN studie: [www.studies-obsgyn.nl/m-ovin](http://www.studies-obsgyn.nl/m-ovin)

Op dit moment gaat de inclusie niet erg snel. De centra die randomiseren laten echter zien dat de studie prima te doen is. Om snel een antwoord op deze belangrijke vraag te krijgen is deelname van meer centra nodig.

## Summary

If women with PCOS or anovulation type II wish to conceive, clomiphene citrate (CC) is first line treatment. The optimal duration of this treatment strategy is unclear. In general practice there is often a switch to treatment with gonadotrophins (FSH)

after six ovulatory cycles with CC. Gonadotrophins however give a higher risk of multiple gestation and are more expensive. The results of this retrospective cohort study show a cumulative pregnancy rate of 54% when treatment with CC is continued for 12 cycles. Based on this, gonadotrophins seem to be indicated only in case of CC resistance or if women do not conceive within 12 ovulatory cycles with CC. Whether earlier use of gonadotrophins is effective should be studied in randomized clinical trials. That is why we are currently working on the M-OVIN study.

## Keywords

Anovulation, clomiphene citrate, pregnancy

## Mede-auteurs

drs. S. Braam, *aio MC Alkmaar*  
 drs. T.E. König, *aio Utrecht/Zeist*  
 drs. M.L. Hendriks, *aio VUMC Amsterdam*  
 dr. C.J.C.M. Hamilton, *vpg*  
 dr. J.M.J. Smeenk, *vpg*  
 dr. C.A.M. Koks, *vpg Máxima MC Veldhoven*  
 dr. E.M. Kaaijk, *vpg*  
 dr. M. van Wely, *epidemioloog AMC*  
 dr. P.G.A. Hompes, *vpg VUMC*  
 prof. dr. F. van der Veen, *vpg AMC*  
 prof. dr. C.B. Lambalk, *vpg VUMC*  
 prof. dr. B.W. Mol, *perinatoloog*

## Contact

drs. N.S. Weiss, *voortplantingsgeneeskunde AMC/VUMC, Amsterdam*

## Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.