

# Het polycystisch ovariumsyndroom: actuele richtlijnen voor diagnose in de eerste lijn en vruchtbaarheidsbehandeling

S. HELLEBAUT<sup>1, 3</sup>, F. VANDEN MEERSCHAUT<sup>2</sup>, F. VANDEKERCKHOVE<sup>2</sup>

## Samenvatting

Een correcte diagnostiek van het polycystisch ovariumsyndroom (PCOS) is niet altijd gemakkelijk en heeft in de afgelopen jaren ook een evolutie ondergaan. Daarenboven zijn er recente aanwinsten in de behandeling van subfertiele patiënten met PCOS.

Daarom bundelden internationale wetenschappelijke organisaties recent de krachten en ze vertaalden dit in bruikbare richtlijnen. Deze richtlijnen laten toe om op een eenduidige manier de correcte diagnose te stellen met een selectie van noodzakelijke onderzoeken. De behandeling is evidence-based en vraagt in eerste instantie levensstijlaanpassingen van de patiënten via het gebruik van een uitgebreider arsenaal geneesmiddelen tot, indien nodig, specifieke vormen van medisch geassisteerde voortplanting.

Dit alles heeft geleid tot een document dat bruikbaar is vanaf de eerste lijn in de gezondheidszorg.

## Inleiding

Het polycystisch ovariumsyndroom (PCOS) heeft wereldwijd een prevalentie van 8% tot 13% bij vrouwen van reproductieve leeftijd en is hierdoor de meest frequente endocrinologische ziekte. PCOS wordt gekenmerkt door tal van reproductieve, metabole en psychologische symptomen. In de praktijk is de diagnose van PCOS echter niet eenvoudig te stellen. Dit leidt tot een suboptimale, laattijdige of afwezige behandeling. In 2018 werden er internationale evidence-based aanbevelingen met betrekking tot de diagnostiek en de behandeling van PCOS gepubliceerd (1, 2).

## Diagnose

De diagnose van PCOS wordt nog steeds gesteld aan de hand van de Rotterdamse criteria. PCOS is aanwezig indien twee van de volgende criteria aanwezig zijn, op voorwaarde dat andere oorzaken uitgesloten zijn: oligo- tot anovulatie (OAO), klinische en/of biochemische tekenen van hyperandrogenisme (HA) en een polycystische ovariële morfologie (PCOM) (3).

PCOS kan dus bij patiënten op een verschillende manier tot uiting komen. Er zijn vier fenotypen (fig. 1). Wanneer de clinicus de diagnose stelt, moet hij ook het fenotype noteren in het dossier van de patiënte.

Fenotype A wordt vaak het “full-blown” PCOS-fenotype genoemd. Fenotypen A en B worden de “klassieke” fenotypen genoemd. In 2003 voegde de werkgroep die de Rotterdamse criteria had opgesteld er een derde fenotype aan toe (later bevestigd door de “Androgen Excess and PCOS Society”): fenotype C (HA en PCOM), het zogenaamde ovulatoire PCOS-type. Tot slot is er nog fenotype D, het “non-hyperandrogeen” PCOS. In 2012 werden de Rotterdam-criteria aanvaard in een consensus van de “National Institutes of Health” (NIH) (5).

<sup>1</sup> Dienst gynaecologie, O.L.V. van Lourdes Ziekenhuis Waregem.

<sup>2</sup> Dienst reproductieve geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Gent.

<sup>3</sup> Correspondentieadres: dr. S. Hellebaut, dienst gynaecologie, O.L.V. van Lourdes Ziekenhuis Waregem, Vijfseweg 150, 8790 Waregem; e-mail: steven.hellebaut@ziekenhuiswaregem.be

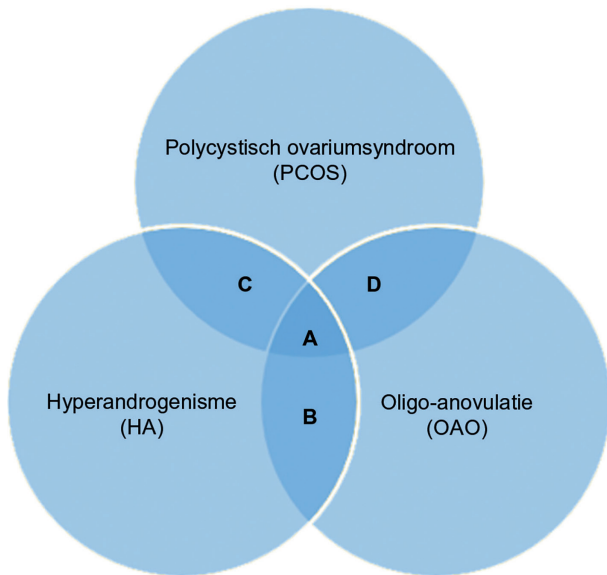


Fig. 1: De vier fenotypes van PCOS: A, B, C en D (4).

De drie diagnostische criteria van PCOS veranderen op natuurlijke wijze met de leeftijd. Dit heeft gevolgen voor de fenotypering en de diagnostiek ervan. De menstruele cycli van een patiënte met PCOS worden met de leeftijd regelmatig. De gemiddelde leeftijd waarop een vrouw met PCOS de menopauze bereikt, is niet bekend. Vermoedelijk begint deze twee jaar later.

Er is onvoldoende bekend over de natuurlijke evolutie van PCOS en er bestaat onduidelijkheid over de vraag of het concept PCOS verdwijnt en/of aanhoudt (6, 7).

De prevalentie van PCOS varieert niet van populatie tot populatie. Er zijn wel verschillen in hoe het zich voordoet afhankelijk van de etniciteit.

## De diagnostische criteria apart besproken

### Oligo- tot anovulatie

De onregelmatige cyclus wordt als volgt gedefinieerd: minder dan 21 of meer dan 35 dagen of minder dan 8 cycli per jaar, 3 jaar postmenarche tot aan de perimenopauze.

## Klinisch en biochemisch hyperandrogenisme

### 1. Klinisch hyperandrogenisme

Klinisch HA wordt beoordeeld door middel van gevalideerde visuele middelen: de aangepaste Ferriman-Gallwey-score (mF-score) wanneer men hirsutisme beoordeelt of de Ludwig-schaal wanneer het vrouwelijke patroon van alopecia wordt gescoord (8, 9).

### 2. Biochemisch hyperandrogenisme

Om biochemisch HA vast te stellen, moet men het berekende biologisch beschikbare testosteron, het berekende vrije testosteron of de vrije androgeenindex, bepaald op hoogkwalitatieve assays, als parameters gebruiken. Androsteendion en dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS) kan men gebruiken bij de diagnose wanneer het totale of het vrije testosterongehalte niet gestegen is. Op die manier wordt HA ongeveer 15% tot 20% meer vastgesteld (10, 11). Men kan een analyse pas uitvoeren wanneer de patiënte geen hormonaal anticonceptivum gebruikt of er al drie maanden of langer mee gestopt is.

## Echografische diagnose van PCOM

Indien de patiënte ermee akkoord gaat, wordt er bij voorkeur een transvaginale echografie gebruikt om PCOM vast te stellen. Men kan geen echografie gebruiken voor de diagnose van PCOS tijdens de adolescentie (minder dan acht jaar na de menarche) vanwege de aanwezigheid van multifolliculaire ovaria in dit levensstadium.

Om de diagnose van PCOM te stellen, moet men gebruikmaken van een transvaginale echografische sonde met een frequentiebereik tot 8 MHz. Er moeten meer dan twintig antrale follikels (< 9 mm) per ovarium zijn en/of het ovariële volume moet meer dan 10 ml per ovarium bedragen, op voorwaarde dat er geen corpora lutea, cysten of dominante follikels aanwezig zijn (12-14).

Het correct meten van het aantal antrale follikels is niet eenvoudig. Een echografische volumetrische "antral follicle count" (AFC-bepaling) in 3D benadert de werkelijkheid beter dan de manuele metingen en verdient daarom mogelijk de voorkeur (15).

## PCOS is een exclusiediagnose

Andere frequente oorzaken van onregelmatige cycli zijn schildklierlijden en hyperprolactinemie. HA kan naast PCOS worden veroorzaakt door bijniercortexhyperplasie, de ziekte van Cushing, hyperprolactinemie, ovariële tumoren, tumoren van de bijnier, zware insulineresistentiesyndromen (het zogenaamde hyperandrogene insulineresistente Acanthosis nigricans-syndroom (syndroom van HAIRAN)), farmaci en idiopathisch hirsutisme (16). Wanneer de androgeenspiegels duidelijk boven de laboratoriumreferentiewaarden uitspringen, moet men denken aan andere oorzaken van HA. De anamnese van het begin en de progressie van de symptomatologie zijn belangrijk bij de diagnose van neoplasie. Sommige androgeenproducerende tumoren veroorzaken echter slechts een milde tot matige toename van androgenen in de biochemie, wat de diagnose bemoeilijkt.

## Onderzoeken in de praktijk

### Hormonaal bilan

#### 1. Hyperandrogenisme

- Het totale en het vrije testosterongehalte, stricto sensu alleen in geval van afwezig klinisch HA;
- Androsteendion en DHEAS.

#### 2. Ovariële functie

- Progesterongehalte op dag 22-24 van de cyclus;
- Antimülleriaans hormoon (AMH).

#### 3. Ter exclusie van andere hormonale stoornissen

- Thyreïdstimulerend hormoon (TSH);
- Prolactine;
- 17-hydroxyprogesteron (ter exclusie van 21-hydroxylasedeficiënte en bijnierschors-hyperplasie);
- Corticotropinestimulatietest (ACTH) (indien het 17-hydroxyprogesteron > 2 ng/ml bedraagt);
- Orale glucosetolerantietest (OGTT);
- Insuline en glucose (ter exclusie van een insulineresistentiesyndroom);
- Vrij cortisol in 24-uurs-urine of cortisolspiegel na een dexamethasonsuppressietest.

## Beeldvorming

- Pelviene echografie, bij voorkeur transvaginaal (PCOM, endometriumdikte, uitsluiten ovariële tumor);
- CT-scan of MRI van de bijniere bij een vermoeden van bijniertumoren;
- MRI van de sella turcica in geval van een vermoeden van een prolactinoom.

## AMH als toekomstige alternatieve merker voor PCOS

Omdat de echografische diagnose van PCOM niet eenvoudig is, wordt serum-AMH meer en meer voorgesteld als een alternatieve merker voor een ovariële disfunctie bij PCOS.

Er bestaat een sterke correlatie tussen de AMH-waarde en de AFC (17).

Op heden toont de literatuur aan dat de beschikbare AMH-assays te uiteenlopende resultaten hebben. Bijgevolg kan het AMH-gehalte nog niet als diagnostisch criterium worden gebruikt in het kader van de diagnose van PCOS. Dit zal hoogstwaarschijnlijk veranderen in de toekomst.

## AMH: mogelijke sleutelrol ter verklaring van de pathogenese van PCOS

OAMH is een polypeptide van de familie van de transformerende groeifactor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), die alleen door de granulosa-cellen van de preantrale en de kleine antrale follikels geproduceerd wordt.

De serum-AMH-waarden zijn twee tot drie keer hoger bij vrouwen met PCOS in vergelijking met normaal ovulerende vrouwen. De ernst van het PCOS-fenotype is gecorreleerd met de AMH-waarde.

Dumont et al. bieden een verklaring voor hoe PCOS van de ene generatie naar de andere wordt overgedragen. Ze stellen dat de overmatige AMH-productie de ontwikkeling in utero van een vrouwelijke foetus kan beïnvloeden (18).

Onderzoek van een cohorte zwangere PCOS-vrouwen toont aan dat de AMH-waarden tijdens de zwangerschap hoger zijn dan de AMH-waarden van de non-PCOS-controlegroep (19, 20).

AMH kan de activiteit van de GnRH-neuronen (gonadotrofinevrijzettend hormoon) in de

hypothalamus veranderen en hyperstimuleren. Dit wordt omschreven als de extragonadale actie van AMH.

Dumont et al. toonden ook aan dat bij zowel muizen als volwassen humane modellen ongeveer de helft van de GnRH-neuronen AMH-specifieke receptoren dragen. AMH doet de pulsatieve secretie van het luteïniserend hormoon (LH) toenemen via de centrale weg, wat een kettingreactie doet ontstaan: de hypothalamische GnRH-neuronen produceren meer GnRH, wat een hogere pulsatieve LH-productie in de voorste hypofyse tot gevolg heeft. Een toename in de pulsatieve LH-secretie zal de androgeenproductie in het ovarium stimuleren. HA gecombineerd met de intragonadale actie van AMH verstoort de follikelgroei in alle stadia, de selectie van een dominante follikel en dus ook de ovulatie (18). Deze innoverende hypothese doet vermoeden dat AMH zowel aan de oorsprong (extragonadale actie op de hypothalamus) een rol speelt in de hormonale stoornis van PCOS als in de hoedanigheid van bijdragende factor (intragonadale actie).

Aansluitend hierop stelden Dumont et al. bij proefdieren vast dat via een behandeling met een GnRH-antagonist bij aangetaste vrouwelijke muizen die hyperactieve GnRH-neuronen vertoonden (de nakomelingen van de met AMH geïnjecteerde muizen) de neuro-endocriene stoornis tot een normale situatie hersteld wordt.

Samenvattend wijzen deze bevindingen op een mogelijk belangrijke rol van een prenatale blootstelling van vrouwelijke foetussen aan AMH in de ontwikkeling van een neuro-endocriene disfunctie door een verstoorde GnRH-receptorsignaalfunctie en bieden ze een nieuwe mogelijkheid om PCOS tijdens de puberteit te behandelen.

## Comorbiditeiten van PCOS

### Overgewicht, zwangerschapsdiabetes, een gestoorde glucosetolerantie en diabetes mellitus type 2

Er is een verband tussen PCOS en overgewicht. Ongeveer 30% tot 60% van de PCOS-patiënten heeft de een of andere graad van obesitas.

PCOS-vrouwen hebben vijf tot zeven keer meer kans op zwangerschapsdiabetes, een gestoorde glucosetolerantie en diabetes mellitus type 2 (DM2), onafhankelijk van de leeftijd en de aanwezigheid van obesitas, hoewel obesitas het risico kan verhogen (21, 22).

### Metabool syndroom

PCOS-patiënten hebben een verhoogde kans op het metabool syndroom, een complex geheel van tekenen en symptomen, hetgeen de kans op DM2 en hart- en vaatziekten doet toenemen (23).

Het is echter nog niet aangetoond dat de aanwezigheid van PCOS een onafhankelijke risicofactor vormt voor cardiovasculaire aandoeningen (24).

### Reproductieve stoornissen

De meerderheid van de PCOS-patiënten ervaart een ovulatoire disfunctie, een langere duur tot conceptie, infertiliteit en een verstoorde respons op ovulatie-inductie.

PCOS-patiënten blijken geen verhoogde kans te hebben op een miskraam, maar er is schijnbaar wel een verhoogd risico op hyperglykemie tijdens de zwangerschap, pre-eclampsie en foetale macrosomie.

Zwaarlijvige PCOS-patiënten worden geadviseerd om eerst een gezonde levensstijl na te streven alvorens over te gaan tot vruchtbaarheidsbehandelingen (25).

### Maligniteit

Er is een verband tussen PCOS en een twee tot zes keer hoger risico op een endometriumcarcinoom, hetgeen zich bovendien vaak premenopauzaal voordoet. De associatie is mogelijk te wijten aan een comorbiditeit (zoals obesitas) en de mogelijke invloed van PCOS-behandelingen. Pathofysiologisch kan dit worden verklaard door de continue oestrogeenproductie gecombineerd met lage progesterongehalten (26).

Een transvaginale echoscopie en/of een endometriumbiopsie moeten laagdrempelig plaatsvinden bij vrouwen met PCOS die een voorgeschiedenis hebben van levenslange onbehandelde OAO.

Er is geen optimale preventie van endometriumhyperplasie en endometriumcarcinomen bekend. Pragmatisch wordt er een combinatiepil of een “progestogen-only pill” (POP) opgestart bij vrouwen met cycli langer dan 90 dagen. Als alternatief kan er een hormoonhoudend spiraal worden voorgesteld.

## Gevolgen voor het emotionele welbevinden en de levenskwaliteit

Vrouwen met PCOS vertonen over het algemeen meer depressieve symptomen en hebben vaker last van depressies en angststoornissen, onafhankelijk van de aanwezigheid van obesitas. Waarschijnlijk is dit gerelateerd aan HA en hyperinsulinemie. De “health-related quality of life” (HRQOL) is lager bij vrouwen met PCOS (27, 28). De negatieve impact van PCOS op de levenskwaliteit varieert evenwel tijdens het leven. Deze is tevens afhankelijk van het PCOS-fenotype en wordt mee beïnvloed door culturele factoren.

## Behandeling

De selectie van de therapie hangt af van het fenotype van de patiënte, de specifieke noden en de doelstellingen.

### Beschermen van het endometrium en regulatie van de menstruele cyclus

Orale anticonceptie (OAC) kan worden gebruikt bij adolescenten en volwassenen met PCOS ter behandeling van de onregelmatige menstruele cyclus. Er wordt geen aanbeveling gemaakt over de dosis van de oestrogenen, de progestagenen of de combinaties van de OAC. Wel raadt men af om OAC met ethinylestradiol van meer dan 35 microgram voor te schrijven in de eerste lijn gezien het ongunstige trombotische profiel. De meeste OAC hebben een vergelijkbaar effect op hirsutisme en acne. OAC met levonorgestrel, norethisteron en norgestimaat hebben het laagste risico op een veneuze trombo-embolie (29).

### Verbeteren van de metabole toestand

Metformine (2.000-2.500 mg/d) wordt reeds vele decennia gebruikt om de gevoeligheid voor insuline te verhogen. De meeste patiënten ervaren een lichte verbetering in de menstruele en de ovulatoire functie, alsook een bescheiden gewichtsverlies.

Voornamelijk bij vrouwen met een BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> moet metformine worden overwogen ter preventie en behandeling van DM2 en zwangerschapsdiabetes, alsook om het risico op hart- en vaatzieken bij diabetes mellitus te doen dalen (30). Metformine kan perfect in associatie met OAC worden gegeven (31).

Ondanks de lage kwaliteit van de beschikbare studies wordt er toch aanbevolen om metformine te starten bij patiënten met PCOS met een BMI  $>$  25 kg/m<sup>2</sup> gezien de lage kosten, de voordelige effecten en de beperkte bijwerkingen.

Anti-obesitasgeneesmiddelen, zoals orlistat, zijn middelen die mogelijk een steun kunnen bieden in geval van problemen met therapietrouw aan een dieet of bij het onderhouden van het gewichtsverlies. De kosten, de tegenaanwijzingen en de bijwerkingen ervan moeten in overweging worden genomen. Een zwangerschap is niet aangewezen bij het gebruik van dit soort geneesmiddelen (32).

Inositol is een voedingssupplement dat een rol speelt in de insulinesignaaloverdracht. Mogelijk zou inositol het risico op zwangerschapsdiabetes verlagen en een positieve invloed hebben op de menstruele cyclus en de ovulatie. Tot op heden wordt het nog beschouwd als een experimentele behandeling (33). Desondanks kan men het overwegen gezien de lage kosten, de vrije beschikbaarheid en de beperkte bijwerkingen.

### Antiandrogene therapie

Hirsutisme, acne en androgeengerelateerde alopecia zijn belangrijke klachten bij PCOS. Ze hebben een grote impact op het emotionele welzijn en de levenskwaliteit van de patiënte. Het gebruik van antiandrogene geneesmiddelen in monotherapie is echter weinig onderzocht bij PCOS.

Men kan een antiandrogene behandeling overwegen als OAC niet aangewezen zijn of slecht worden verdragen door de patiënte. Hoe dan ook moet er bij het opstarten van antiandrogenen adequate anticonceptie worden voorzien aangezien deze geneesmiddelen kunnen zorgen voor onvoldoende virilisatie van een mannelijke foetus (34).

Men kan overwegen om antiandrogenen toe te dienen ter behandeling van hirsutisme nadat minstens zes maanden monotherapie met OAC en cosmetische behandelingen niet het gewenste resultaat opleverden. Tevens kan de combinatie van OAC en antiandrogenen worden overwogen bij androgeengerelateerde alopecia (35).



## Behandeling van de oligo-anovulatoire subfertiliteit

De behandeling moet stapsgewijs verlopen volgens evidence-based richtlijnen (tabel 1).

Ovulatoire problemen leiden tot een verminderde vruchtbaarheid. Het hoeft geen betoog dat de zorgverlener aan andere oorzaken van onvruchtbaarheid moet denken bij de aanvang van de behandeling. Onderzoeken zoals een semenanalyse en een controle van de tubaire functie worden het best laagdrempelig verricht. Een zwangerschap moet worden uitgesloten alvorens een medicamenteuze therapie te starten.

### Stap 1: aanpassing van de levensstijl

Vrouwen met PCOS hebben een hogere kans op zwangerschapscomplicaties: een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes, vroeggeboorte, pre-eclampsie, een miskraam, doodgeboorte, een langere tijd tot conceptie en een slechte embryonale ontwikkeling, een verminderde embryo-implantatie, het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS) en een buitenbaarmoederlijke zwangerschap.

Obesitas zorgt voor een toename van deze problemen (36).

### Stap 2: orale geneesmiddelen

Veel ovulatie-inducerende middelen, zoals letrozol en metformine, worden off-label gebruikt. Dit wil zeggen dat de medicatie niet wordt gebruikt voor de indicatie, de patiëntengroep of de toegangsweg waarvoor of voor wie ze ontwikkeld zijn. Om deze reden is het zeer belangrijk dat de patiënte op de hoogte wordt gebracht van de mogelijke bijwerkingen, de tegenaanwijzingen en de beschikbare evidentie.

#### 1. Letrozol versus clomifeencitraat

Letrozol is net zoals het minder gebruikte anastrozol een aromatase-inhibitor. Deze blijken zeer doeltreffend in de behandeling van oligo-anovulatoire subfertiliteit bij PCOS en zorgen voor de inhibitie van de aromatasegeïnduceerde omzetting van androgenen naar oestrogenen. Daarnaast werken ze ook in op de eierstok via een nog niet verklaard mechanisme. Er wordt onder meer een toename van de productie van het follikelstimulerend hormoon (FSH) vastgesteld (37).

Letrozol moet op heden worden beschouwd als de perorale farmacologische behandeling in de eerste

TABEL 1

### Stapsgewijze behandeling.

- |    |  |
|----|--|
| 1. | Levensstijlaanpassingen  |
| 2. | Letrozol/clomifeencitraat/metformine                                     |
| 3. | Gonadotrofine  |
| 4. | Laparoscopische ovariële drilling  |
| 5. | In-vitrofertilisatie (ivf)/intracytoplasmatische sperma-injectie (icsi): |
|    | a. Gonadotrofine gevolgd door ivf/icsi                                   |
|    | b. In-vitromaturatie (ivm) gevolgd door ivf/icsi                         |

lijn voor ovulatie-inductie bij PCOS-patiënten. De kans op een levendgeboorte is verhoogd met 40% tot 60% na het gebruik van letrozol in vergelijking met clomifeen. Een gefaalde ovulatie-inductie komt minder voor bij letrozol dan bij clomifeen en het risico op meerlingzwangerschappen is lager (38).

Opvliegers, over het algemeen de minst gewenste bijwerking van antioestrogenen, komen minder vaak voor bij letrozol dan bij clomifeen. Vermoeidheid en duizeligheid zijn frequenter.

De voordelen van het gebruik van letrozol wegen op tegen de mogelijke nadelen, zijnde de relatief toegenomen vermoeidheid en duizeligheid, een eventuele meerlingzwangerschap en de onbevestigde zorgen over een toename aan aangeboren afwijkingen (39).

Clomifeencitraat (CC) is een selectieve oestrogeenreceptormodulator met zowel oestrogene als antioestrogene eigenschappen (40). In 1967 werd het medicijn voor het eerst goedgekeurd voor gebruik bij vrouwen met anovulatie (41). Bij 10% tot 40% van de PCOS-patiënten wordt er echter CC-resistentie vastgesteld (42).

CC-resistentie wordt gedefinieerd als het niet ovuleren na een behandeling met een dosis van 150 mg per dag gedurende vijf dagen in de vroege folliculaire fase gedurende drie menstruele cycli. Er zijn duidelijk negatieve antioestrogene effecten van CC op het endometrium en de mucusproductie ter hoogte van de cervix, hetgeen ondanks een goede ovulatie-inductie gepaard gaat met lagere zwangerschapscijfers.

Tweeling- en drielingzwangerschappen komen na een ovulatie-inductie met CC voor bij respectievelijk 5% tot 7% en 0,3%. OHSS wordt gezien in minder dan 1% van de CC-cycli (43). Een verhoogd risico op borderline ovariumtumoren werd beschreven bij meer dan twaalf CC-cycli (44).

## 2. Metformine

Insulineresistentie komt vaak voor bij PCOS-patiënten en stimuleert de biosynthese van ovariële androgenen, waardoor het zorgt voor een verhoogde biologische beschikbaarheid van vrije androgenen. Dit leidt vervolgens tot voortijdige folliculaire atresie en anovulatie (16).

Metformine voor insulinesensibilisatie is uitgebreid onderzocht bij PCOS en heeft het meest geruststellende veiligheidsprofiel (45). De werkzaamheid is echter controversieel en de therapeutische regimes zijn niet goed gestandaardiseerd in de klinische praktijk, met variabele gebruiksdosissen. Metformine kan weliswaar gebruikt worden in combinatie met ovulatie-inducerende middelen (46).

### Stap 3: gonadotrofines

Metformine e-inductie faalt of het antwoord op de behandeling negatieve gevolgen heeft voor de vruchtbaarheid (bv. een antioestrogeen effect op het endometrium met een slecht opgebouwd endometrium), worden gonadotrofines als tweedelijns therapie gebruikt (47).

Dagelijkse injecties en een zorgvuldige opvolging van de folliculaire ontwikkeling door middel van echografieën zijn vereist. Het doel bestaat erin om een enkele dominante follikel te verkrijgen om zo meerlingzwangerschappen en OHSS te vermijden. Een gonadotrofinegeïnduceerde ovulatie wordt alleen veroorzaakt wanneer er minder dan drie dominante follikels zijn. Men adviseert de patiënten om zich te onthouden of om minstens onbeschermd geslachtsgemeenschap te voorkomen.

Naast de noodzaak aan echografische opvolging is de hoge kostprijs een nadeel.

Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniciteit (48).

Terugbetaling door de ziekteverzekering is voorzien indien er aan enkele voorwaarden is voldaan. Er moet worden bewezen dat er geen ovulatie plaatsvond bij de maximale dosis van 150 mg CC of dat er na vier cycli geen zwangerschap plaatsvond na een CC-behandeling. Daarnaast vormen enerzijds onvoldoende rijping van het endometrium (minder dan 6 mm dik op het einde van de stimulatie) in twee opeenvolgende cycli en anderzijds CC-intolerantie ook een indicatie om een gonadotrofinebehandeling op te starten.

### Stap 4: laparoscopische ovariële drilling

Een laparoscopische ovariële drilling (LOD) kan een parallelle tweedelijnsbehandeling zijn voor vrouwen die CC-resistent zijn of een moeizame stimulatie (langdurig, OHSS) ondervinden bij het gebruik van gonadotrofines. Een systematische review van hoge kwaliteit waarin LOD vergeleken werd met gonadotrofines, vond dat er geen verschil was tussen de twee interventies met betrekking tot de levendgeboorte-, de zwangerschaps- en de ovulatiecijfers per patiënte en de miskraamcijfers per zwangerschap als eindpunten. In de LOD-groep werden echter minder meerlingzwangerschappen vastgesteld in vergelijking met de gonadotrofinegroep (OF 0,13 [0,03 tot 0,59] I<sup>2</sup> = 0%, 4 studies, 303 deelnemers) (49).

Laparoscopische ovariële chirurgie kan worden aangeboden als eerstelijnsbehandeling indien een laparoscopie om een andere reden aangewezen is bij vrouwen met PCOS.

Er is geen overtuigend bewijs van inferioriteit bij het nastreven van een spontane conceptie na LOD ten opzichte van andere vaak voorkomende ovulatie-inductiemiddelen. Monitoring is niet nodig aangezien er alleen een achtergrondrisico op een meervoudige zwangerschap bestaat. Het is echter belangrijk om op te merken dat laparoscopische ovariële chirurgie een invasieve interventie is met een laag, maar toch reëel risico op ovariële insufficiëntie.

### Stap 5: in-vitrofertilisatie (ivf)/intracytoplasmatische sperma-injectie (icsi)

#### 1. Klassieke gonadotrope stimulatie gevolgd door ivf/icsi

Ivf en icsi zijn niet de eerstekeuzebehandelingen vanwege de risico's en de kosten. PCOS-patiënten hebben een hoger risico op OHSS (50).

Hoewel er geen gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep beschikbaar zijn die ivf/icsi vergelijken met ovulatie-inductie, kan deze behandeling worden overwogen in de derde lijn. Het voordeel van een ivf-behandeling is dat de kans op meerlingzwangerschappen beperkt is doordat er standaard slechts één embryo ("single embryo transfer" (SET)) wordt teruggeplaatst.

Om het risico op OHSS onder controle te houden, adviseert men een GnRH-antagonistprotocol (51).

Dit protocol heeft als voordeel dat de totale stimulatieduur korter is en dat er een alternatieve

ovulatietrigger kan worden gebruikt bij dreigende OHSS.

Het risico op OHSS is namelijk sterk verhoogd wanneer het humaan choriongonadotrofine (hCG), Pregnyl®, wordt gebruikt om de finale uitrijping van de follikels toe te laten (ook “triggeren” genoemd). Bij het gebruik van een GnRH-antagonistprotocol is het mogelijk om te triggeren met een GnRH-agonist in plaats van gebruik te maken van hCG.

Een bolus GnRH-agonist resulteert in een plotse stijging van de FSH- en de LH-gehalten, zorgt voor eicelmaturatie en bevordert de fertilisatie. Men ziet bij deze methode ook minder patiënten die OHSS ontwikkelen, maar ook minder zwangerschappen bij een verse embryoplaatsing na deze trigger in vergelijking met ingevroren embryo's van dezelfde stimulatiecyclus. Dit suggereert dat de endometriumkwaliteit suboptimaal is na een GnRH-trigger, waardoor men in deze situatie adviseert om alle embryo's in te vriezen (“freeze-all”) (52).

Wanneer gonadotrope ovariële stimulatie wordt toegepast in het kader van ivf/icsi en er hierbij een GnRH-antagonistprotocol wordt gebruikt waarbij de finale eicelmaturatie wordt getriggerd met een GnRH-agonist en de embryo's worden ingevroren (“freeze-all”), dan is het risico op ernstige OHSS onbestaande op basis van de gegevens van een bestaande studie. Mildere vormen van OHSS blijven wel mogelijk.

## 2. *In-vitromaturatie (ivm) gevolgd door ivf/icsi*

Ivm kan bij PCOS-patiënten het risico op OHSS elimineren doordat er minder ovariële stimulatie nodig is alvorens de oöcyten worden geogst. Dit houdt in dat de oöcytpunctie gebeurt zonder ovulatietrigger en dat de immature cumulus-oöcytcomplexen in vitro verder moeten uitrijpen (53).

In ervaren centra kan ivm in combinatie met een “freeze-all”-strategie als een alternatief worden aangeboden voor standaard ivf/icsi, zonder risico op OHSS. Na een verse embryoplaatsing bezorgt ivm een lagere zwangerschapskans in vergelijking met de terugplaatsing van een ingevroren embryo. Huidig en toekomstig onderzoek moet aantonen voor welke subtypes van patiënten met PCOS ivm de beste slaagkansen biedt.

## Besluit

Deze bijdrage heeft als doel om patiënten met het polycystisch ovariumsyndroom (PCOS) beter en sneller te kunnen informeren en te behandelen. Vanuit de eerste lijn kunnen reeds de eerste stappen worden gezet tot een vroegtijdige diagnose. Het verdient de voorkeur om steeds een holistische aanpak na te streven, met onder andere een grondige educatie en een aanpassing van de levensstijl. Het moet mogelijk zijn om patiënten op een positieve en geruststellende manier voor te bereiden op toekomstige gezondheids- of vruchtbaarheidsproblemen.

Er bestaat nog steeds een misvatting over het feit dat de transvaginale echografie noodzakelijk is om de diagnose te stellen. Dit onderzoek vormt vaak een belemmering om de diagnose reeds op jonge leeftijd en voor kinderwens formeel te stellen.

Bij de groep patiënten met een onregelmatige cyclus en hyperandrogenisme (HA) (fenotype A en B) is een echografie van het ovarium niet noodzakelijk voor de diagnose van PCOS. De echografie zal wel het complete PCOS-fenotype identificeren. Op die manier wordt het mogelijk om de diagnose in de eerste lijn te stellen.

Daarnaast zal in de toekomst het criterium van de polycystische ovariële morfologie (PCOM) mogelijk worden vervangen door een bepaling van het antimülleriaans hormoon (AMH).

Tot slot is het duidelijk dat patiënten met PCOS multidisciplinair (huisarts, endocrinoloog, gynaecoloog, dermatoloog, diëtiste en psycholoog) moeten worden begeleid en dat een specialistische aanpak wanneer nodig de voorkeur geniet.

## Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.



**Abstract****The polycystic ovary syndrome: updated guidelines for diagnosis in primary healthcare and reproductive treatment**

A correct diagnosis of the polycystic ovary syndrome (PCOS) is not always easy and has evolved in recent years. In addition, there have been recent acquisitions in the treatment of subfertile patients with PCOS.

International scientific societies have recently joined forces to translate these acquisitions into useful guidelines. These will allow the correct diagnosis to be made in a straightforward manner with a selection of necessary examinations. The treatment has to be evidence-based and has to start with lifestyle changes first, then with the use of a more extensive arsenal of medicines and finally with specific forms of medically assisted reproduction if necessary.

All this has led to a document that can be used by the first line in healthcare.

**Literatuur**

1. TEEDE HJ, MISSO ML, BOYLE JA, et al. Translation and implementation of the Australian-led PCOS guideline: clinical summary and translation resources from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 2018; *209*: 3-8.
2. TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; *33*: 1602-1618.
3. BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGİN D, KARABULUT E, YILDIZ BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; *31*: 2841-2855.
4. DIENST REPRODUCTIEVE GENEESKUNDE, Universitair Ziekenhuis Gent. Fenotypes van PCOS, 2019 (<http://www.uzgent.be/nl/zorgaanbod/mdspecialismen/reproductieve-geneeskunde/polycystisch-ovariumsyndroom/Paginas/fenotypes-van-pcos.aspx>).
5. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, 3-5 December 2012 (<http://www.prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>).
6. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril* 2011; *96*: 1259-1265.
7. VULPOI C, LECOMTE C, GUILLOTEAU D, LECOMTE P. Ageing and reproduction: is polycystic ovary syndrome an exception? *Ann Endocrinol* 2007; *68*: 45-50.
8. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; *21*: 1440-1447.
9. YILDIZ BO, BOLOUR S, WOODS K, MOORE A, AZZIZ R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; *16*: 51-64.
10. ROSNER W, VESPER H, ENDOCRINE S, et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; *95*: 4542-4548.
11. TAIEB J, MATHIAN B, MILLOT F, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; *49*: 1381-1395.
12. DEWAILLY D. Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; *37*: 5-11.
13. FONG SL, LAVEN JSE, DUHAMEL A, DEWAILLY D. Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. *Hum Reprod* 2017; *32*: 1723-1731.
14. KRISTENSEN SL, RAMLAU-HANSEN CH, ERNST E, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Hum Reprod* 2010; *25*: 3117-3122.
15. VANDEKERCKHOVE F, BRACKE V, DE SUTTER P. The value of automated follicle volume measurements in IVF/ICSI. *Front Surg* 2014; *1*: 18.
16. AZZIZ R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2018; *132*: 321-336.
17. COOK CL, SIOW Y, BRENNER AG, FALLAT ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002; *77*: 141-146.
18. DUMONT A, ROBIN G, DEWAILLY D. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Endocrinol* 2018; *25*: 377-384.
19. PILTONEN TT, GIACOBINI P, EDVINSSON A, et al. Circulating antimüllerian hormone and steroid hormone levels remain high in pregnant women with polycystic ovary syndrome at term. *Fertil Steril* 2019; *111*: 588-596.
20. TATA B, MIMOUNI NEH, BARBOTIN AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med* 2018; *24*: 834-846.
21. CASSAR S, MISSO ML, HOPKINS WG, SHAW CS, TEEDE HJ, STEPTO NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016; *31*: 2619-2631.
22. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic ovarian syndrome: long-term health consequences. *Semin Reprod Med* 2017; *35*: 271-281.
23. RUBIN KH, GLINTBORG D, NYBO M, ABRAHAMSEN B, ANDERSEN M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2017; *102*: 3848-3857.
24. WILD RA, CARMINA E, DIAMANTI-KANDARAKIS E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocr Metab* 2010; *95*: 2038-2049.

25. BROWN J, FARQUHAR C, BECK J, BOOTHROYD C, HUGHES E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002249.
26. FEARNLEY EJ, MARQUART L, SPURDLE AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Cause Control* 2010; *21*: 2303-2308.
27. DOKRAS A, CLIFTON S, FUTTERWEIT W, WILD R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; *117*: 145-152.
28. JONES GL, BENES K, CLARK TL, et al. The polycystic ovary syndrome health-related quality of life questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod* 2004; *19*: 371-377.
29. HOEGER K, DAVIDSON K, KOCHMAN L, CHERRY T, KOPIN L, GUZICK DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocr Metab* 2008; *93*: 4299-4306.
30. STEPTO NK, CASSAR S, JOHAM AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 2013; *28*: 777-784.
31. AL KHALIFAH RA, FLOREZ ID, DENNIS B, THABANE L, BASSILIOUS E. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; *137*.
32. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Obesity prevention. Clinical guideline [CG43] (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg43>).
33. PUNDIR J, PSAROUDAKIS D, SAVNUR P, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2018; *125*: 299-308.
34. VAN ZUUREN EJ, FEDOROWICZ Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photoepilation therapy alone: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2016; *175*: 45-61.
35. MARTIN KA, CHANG RJ, EHRMANN DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; *93*: 1105-1120.
36. 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. *Hum Reprod* 1998; *13*: 1502-1505.
37. MITWALLY MFM, CASPER RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; *75*: 305-309.
38. LEGRO RS. Letrozole versus Clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; *371*: 119-129.
39. ELIZUR SE, TULANDI T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril* 2008; *89*: 1595-1602.
40. ADASHI EY. Clomiphene citrate - mechanism(s) and site(s) of action - a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; *42*: 331-344.
41. PRITTS EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gyn* 2010; *22*: 289-294.
42. PALOMBA S, FALBO A, ZULLO F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gyn* 2009; *21*: 465-473.
43. KAFY S, TULANDI T. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gyn* 2007; *19*: 248-252.
44. ROSSING MA, DALING JR, WEISS NS, MOORE DE, SELF SG. Ovarian-tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; *331*: 771-776.
45. MATHUR R, ALEXANDER CJ, YANO J, TRIVAX B, AZZIZ R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; *199*: 596-609.
46. AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; *2*: 16057.
47. HAMILTON-FAIRLEY D, KIDDY D, WATSON H, SAGLE M, FRANKS S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991; *6*: 1095-1099.
48. NUGENT D, VANDEKERCKHOVE P, HUGHES E, ARNOT M, LILFORD R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000410.
49. FARQUHAR C, BROWN J, MARJORIBANKS J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD001122.
50. PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016; *106*: 1634-1647.
51. TEHRANINEJAD ES, NASIRI R, RASHIDI B, HAGHOLLAHI F, ATAIE M. Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOS patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010; *282*: 319-325.
52. YOUSSEF MA, VAN DER VEEN F, AL-INANY HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD008046.
53. WALLS ML, HUNTER T, RYAN JP, KEELAN JA, NATHAN E, HART RJ. In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. *Hum Reprod* 2015; *30*: 88-96.