

VU Research Portal

Clomiphene Citrate in PCOS

Weiss, N.S.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Weiss, N. S. (2018). *Clomiphene Citrate in PCOS*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

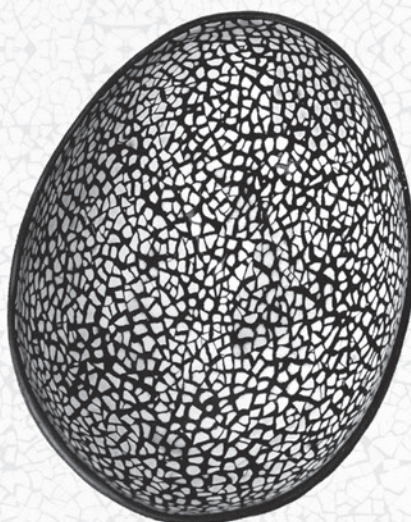
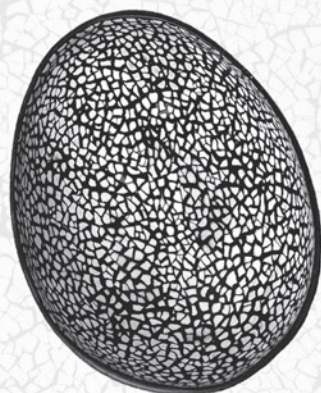
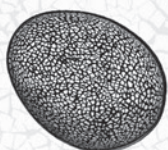
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting
Implicaties voor de klinische
praktijk en toekomstig onderzoek



SAMENVATTING

10 tot 15% van alle stellen met een kinderwens blijkt subfertil. In 20 tot 25% van deze stellen lijdt de vrouw aan anovulatie.¹ Ovulatiestoornissen kunnen worden gecategoriseerd in World Health Organization (WHO) type I, II en III. Type I ovulatiestoornissen worden veroorzaakt door een stoornis in de hypothalaam-hypofysaire as, type II ovulatiestoornissen worden gedefinieerd als disfunctie van de hypothalame-hypofysaire-ovariële as en type III ovulatiestoornissen zijn het gevolg van ovarieel falen.²

Dit proefschrift focust op WHO type II anovulatoire vrouwen ofwel normogonadotrope anovulatoire vrouwen. 85% van alle vrouwen met een ovulatiestoornissen voldoen aan de criteria voor WHO type II anovulatie. De meerderheid van deze vrouwen wordt gediagnosticeerd met het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS).³ Indien normogonadotrope anovulatoire vrouwen zwanger willen worden, kunnen zij behandeld worden met clomifeencitraat, letrozol, en gonadotrofinen. Daarnaast kan intra-uteriene inseminatie (IUI) toegevoegd worden ter vervanging van coitus.² Clomifeen en gonadotrofinen zijn beide zeer gebruikelijke en effectieve behandelopties en worden sinds vele jaren gebruikt.^{2,4} Het gebruik van letrozol is voor deze indicatie niet geregistreerd.

Het onderzoek wat in dit proefschrift wordt gepresenteerd is ontsproten uit een samenwerking tussen de Centra van Voortplantingsgeneeskunde van het VU Medisch Centrum van Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum van Amsterdam. Beide centra hebben een langdurige geschiedenis van onderzoek binnen het veld van subfertiliteit en PCOS. Deze onderzoekslijn heeft bijgedragen aan ons inzicht in de pathofysiologie en endocrinologie van PCOS,⁵⁻⁹ maar ook in de effectiviteit en veiligheid van de behandeling van therapie-naïeve vrouwen en vrouwen met clomifeenresistentie.¹⁰⁻¹⁶ Dit proefschrift geeft hieraan een vervolg door te onderzoeken hoe vrouwen die niet zwanger zijn na zes cycli ovulatie-inductie met clomifeen, effectief en veilig behandeld kunnen worden, met inachtneming van patiëntenpreferenties en de kosten die geassocieerd zijn met deze interventies.^{2,17,18}

Hoofdstuk 1 vormt een algemene introductie en beschrijft de onderzoeksdoelen van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** gaven wij een overzicht van de effectiviteit en veiligheid van alle gonadotrofinepreparaten die beschikbaar zijn voor ovulatie-inductie in vrouwen met PCOS en clomifeenresistentie. We hebben een systematische review en meta-analyse verricht van alle gerandomiseerde studies die urinaire producten, zoals urofollitropins (uFSH), human menopausal gonadotrophin (HMG), zowel beschikbaar 'purified' (FSH-P) als 'highly purified' (FSH-HP en HP-HMG), of recombinant FSH (rFSH) vergeleken. De review gebruikte de zoekstrategie ontwikkeld voor de Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group.

Primaire uitkomsten waren levend geboren kind, uitgedrukt per vrouw, en de incidentie van het ovarieel hyperstimulatiesyndroom. We includeerden 14 studies met daarin in totaal 1726 vrouwen. We vonden geen bewijs voor een verschil voor de vergelijkingen van de gonadotrofinen voor de uitkomst levend geboren kind (de totale OR per vrouw was 1.26 (95% BI 0.80 - 1.99, 5 RCTs, n = 505), voor de vergelijking rFSH versus uFSH) of voor de andere zwangerschapsuitkomsten. Er was tevens geen bewijs voor een verschil in het vóórkomen van het ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Wij suggereren dat de keus voor het ene of het andere product moet afhangen van de beschikbaarheid van het middel, het gebruikersgemak en de geassocieerde kosten.

In **hoofdstuk 3** was ons doel om de waarde van de post coïtum test bij vrouwen met WHO type II anovulatie te bepalen. We onderzochten of de post coïtum test vrouwen kon identificeren die een lage kans op conceptie hadden en daarbij mogelijk gebaat waren bij directe behandeling met IUI. We verrichtten een prospectieve follow-up studie om vast te stellen of de post coïtum test conceptie kan voorspellen in vrouwen met WHO type II anovulatie die ovulatoir worden met clomifeen. In deze studie werden 251 vrouwen geïnccludeerd en een post coïtum test werd gepland in een van de eerste drie ovulatoire cycli. Vrouwen gingen, ongeacht het resultaat van de test, door met clomifeen voor ten minste zes ovulatoire cycli. De primaire uitkomst was tijd tot doorgaande zwangerschap. Bij 99 vrouwen werd de post coïtum test niet uitgevoerd; 41 vrouwen waren reeds zwanger voordat de test gepland was, 10 vrouwen bleven anovulatoir en bij 48 vrouwen werd de test niet uitgevoerd vanwege verschillende redenen. Van de 152 vrouwen hadden 107 vrouwen een positief testresultaat en 45 vrouwen een negatief resultaat. Het aantal doorgaande zwangerschappen was 45/107 (42%) voor vrouwen met een positieve test en 10/28 (36%) voor vrouwen met een negatieve test. De 'proportional hazard' analyse toonde dat de resultaten van de post coïtum test geen significante voorspeller was voor de tijd tot doorgaande zwangerschap, (hazard rate (HR) voor doorgaande zwangerschap 1.3 (95% BI 0.64 - 2.5). We concludeerden dat de post coïtum test slechts beperkte waarde heeft bij vrouwen met WHO type II anovulatie. We menen dat vrouwen veilig kunnen starten met ovulatie-inductie met clomifeen zonder het ondergaan van een post coïtum test.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de effectiviteit van doorgaande behandeling met clomifeen in vrouwen met WHO type II anovulatie die ten minste zes ovulatoire cycli met clomifeen hadden ondergaan zonder succesvolle conceptie. Richtlijnen adviseren om na zes cycli met clomifeen over te stappen op gonadotrofinen, maar gonadotrofinen geven een hoog risico op meerlingzwangerschappen en zijn duur. Nog belangrijker is echter, dat het advies om over te stappen niet gebaseerd is op enig wetenschappelijk bewijs. Daarom vonden wij het gepast om de succesansen na doorgaande behandeling met clomifeen vast te stellen. We

verrichtten een retrospectieve cohortstudie die de effectiviteit onderzocht van doorgaande behandeling met clomifeen, in normogonadotrope vrouwen niet zwanger na zes eerdere cycli met clomifeen. We includeerden 114 vrouwen van vijf Nederlandse ziekenhuizen die niet zwanger waren na zes ovulatoire cycli en die doorgingen met hun behandeling met clomifeen. Follow-up periode was een totaal van 12 behandelcycli. Primaire uitkomst was de cumulatieve incidentie van een doorgaande zwangerschap aan het einde van de behandeling. Van deze 114 vrouwen hadden er 35 (31%) een doorgaande zwangerschap wat leidde tot een 'cumulative incidence rate' van een doorgaande zwangerschap van 54% na 7-12 behandelcycli met clomifeen. Deze resultaten rechtvaardigden de start van een gerandomiseerde studie die doorgaande behandeling met clomifeen vergelijkt met tweedelijns behandelingen.

In **hoofdstuk 5** vergeleken we de effectiviteit van gonadotrofinen met doorgaande behandeling met clomifeen, beide met of zonder IUI, met als uitkomst het verschil in aantal levend geboren kinderen. Het was immers nog onbekend of gonadotrofinen en IUI zwangerschapscijfers verhogen bij vrouwen die niet zwanger zijn na zes eerdere ovulatoire cycli met clomifeen. We verrichtten een multicenter, gerandomiseerde, twee-bij-twee factoriële klinische studie in 48 centra in Nederland. We bestudeerden vrouwen met normogonadotrope anovulatie die niet zwanger waren na zes ovulatoire cycli met clomifeen. Vrouwen werden gerandomiseerd in vier groepen: zes cycli met gonadotrofinen plus IUI, zes cycli met gonadotrofinen plus coitus, zes cycli clomifeen plus IUI of zes cycli clomifeen met coitus. De laatste groep is de doorgaande behandeling van de eerst gestarte behandeling.

Primaire uitkomst was conceptie leidend tot levend geboren kind binnen acht maanden na randomisatie. Secundaire uitkomstmaten waren doorgaande zwangerschap, meerlingzwangerschap, miskraam, ectopische zwangerschap, tijd van randomisatie tot de geboorte van een levend kind, foetaal geboortegewicht en zwangerschapscomplicaties zoals hypertensieve aandoeningen, diabetes gravidarum en premature partus. Primaire analyse volgde het 'intention to treat' principe. We maakten twee vergelijkingen: een waarbij gonadotrofinen werden vergeleken met clomifeen, en een waarbij IUI werd vergeleken met coitus. Van 8 december 2008 tot 16 december 2015 werden er 666 vrouwen gerandomiseerd: 166 vrouw lootten voor gonadotrofinen plus IUI, 165 voor gonadotrofinen plus coitus, 163 voor clomifeen plus IUI, en 172 voor clomifeen plus coitus.

Vrouwen die geloot hadden voor gonadotrofinen hadden meer levend geboren kinderen dan vrouwen die geloot hadden voor clomifeen ((167 van de 327 vrouwen [51.5%] versus 138 van de 334 [41.3%]), (RR 1.24 (95% BI 1.05 -1.46). Toevoeging van IUI gaf geen statistisch significante toename van het aantal levend geboren kinderen vergeleken met coitus (161 van de 327 vrouwen [49.2%] versus 144 van de 334 [43.1%], RR 1.14 (95% BI 0.97-1.35). Het aantal

meerlingzwangerschappen was voor beide vergelijkingen laag en niet verschillend.

De resultaten van deze studie demonstreren dat, bij vrouwen met normogonadotrope anovulatie en niet zwanger na zes cycli met clomifeen, het overstappen op gonadotrofinen de kans op een levend geboren kind verhoogt in vergelijking met doorgaan met clomifeen. De toevoeging van IUI lijkt het aantal levend geboren kinderen niet te verhogen. We willen benadrukken dat deze studie laat zien dat alle vier de behandelingen resulteren in acceptabele zwangerschapscijfers en weinig complicaties.

In **hoofdstuk 6** presenteren we de kosteneffectiviteitsanalyse die gelijktijdig werd verricht met de gerandomiseerde studie van hoofdstuk 5. We verzamelden data van directe kosten gerelateerd aan behandeling en medicatie, en we berekenden eenheidskosten van verschillende bronnen. We berekenden de gemiddelde kosten van ovulatie-inductie met gonadotrofinen en clomifeen, en de gemiddelde kosten van IUI en coitus. We berekenden 'incremental cost-effectiveness ratios' (ICER) voor gonadotrofinen vergeleken met clomifeen, en voor IUI vergeleken met coitus. Non-parametrische 'bootstrap resampling' werd gebruikt om het effect van de onzekerheid in onze schattingen te onderzoeken.

Gemiddelde medische kosten waren €4.495 per vrouw voor gonadotrofinen en €3.007 voor clomifeen (kostenverschil €1.475 (95% BI €1.457 tot €1.493), wat resulteerde in een incremental cost-effectiveness van €15.258 (95% BI €8.721 tot €63.654) per extra levend geboren kind. Gemiddelde kosten waren €4.497 for IUI en €3.005 voor coitus (kostenverschil €1.510 (95% BI €1.492 tot €1.529). De incremental cost-effectiveness ratio was €24.361 (95% BI €-11.290 tot €85.172) per extra levend geboren kind.

Concluderend zijn gonadotrofinen effectiever maar duurder vergeleken met clomifeen. Vanwege de onzekerheid rondom de schatting van de kosteneffectiviteit van IUI kunnen we geen aanbevelingen geven ten aanzien van het gebruik van IUI bij deze vrouwen. Meer onderzoeksgegevens zullen duidelijkheid moeten bieden.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we de behandelvoorkeuren van vrouwen met normogonadotrope anovulatie. Tussen augustus 2014 en februari 2017 verrichtten we een multicenter 'Discrete Choice Experiment' (DCE) in de fertiliteitsklinieken van vijf Nederlandse ziekenhuizen. Behandel-naïve vrouwen met normogonadotrope anovulatie werden uitgenodigd om deel te nemen aan de DCE door een papieren vragenlijst in te vullen. We vroegen vrouwen hun voorkeur aan te geven binnen verschillende, hypothetische behandelscenario's door een aantal keuzesets te bieden. De keuzesets bevatten verschillende belangrijke behandelkarakteristieken, zoals attributen aangaande ovulatie-inductie met clomifeen of letrozol versus gonadotrofinen, en attributen aangaande coitus en IUI. We selecteerden zes attributen: aantal bezoeken aan de polikliniek tijdens de behandeling, type medicatie, coitus of IUI, kans op bijwerkingen, 'willingness to pay', en de

kans op zwangerschap leidend tot de geboorte van een kind na zes behandelcycli.

We gebruikten een 'multinomial logit model' om de preferenties van vrouwen vast te stellen, en we onderzochten de heterogeniteit van de preferenties met 'latent class' analyse. Om te bepalen of vrouwen bereid waren om hogere belasting van een behandeling uit te ruilen tegen hogere zwangerschapskansen, berekenden we de 'marginal rate of substitution'.

De vragenlijst werd ingevuld door 145 vrouwen. Alle zes attributen beïnvloedden de behandelvoorkeuren van de vrouwen. De attributen die als meest belangrijk werden beoordeeld waren lage kans op bijwerkingen, een minimaal aantal polikliniekbezoeken en coitus. 55% van de vrouwen koos voor een behandeling met de minste medische interventies en de laagste belasting. De overige vrouwen gingen primair voor succes en kozen voor de hoogste zwangerschapskansen, ongeacht de behandellast. Leeftijd en duur van de subfertiliteit waren niet significant verschillend bij deze vrouwen. Vrouwen waren bereid om enige belasting van een behandeling uit te ruilen voor hogere zwangerschapskansen. De resultaten van deze studie kunnen gebruikt worden wanneer stellen gecounseld worden over hun behandelopties. Onze uitkomsten zijn een argument om te exploreren of een vrouw potentieel snel succes prefereert boven een medisch minder intensieve route die mogelijk langer duurt. De voorkeur voor de minder intensieve route zou pleiten voor doorgaan met ovulatie-inductie met orale medicatie zoals clomifeen of letrozol in plaats van behandeling met de injecteerbare gonadotrofinen, of zelfs IVF.

IMPLICATIES VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Gebaseerd op de resultaten van dit proefschrift hebben we de volgende aanbeveling. Vrouwen met normogonadotrope anovulatie die niet zwanger zijn na zes cycli met clomifeen moeten worden gecounseld dat het continueren van ovulatie-inductie tot 12 ovulatoire cycli nog steeds leidt tot aanzienlijke zwangerschapskansen. De ovulatie kan bij deze vrouwen worden opgewekt door clomifeencitraat of door elk type gonadotrofinen, en men moet zich realiseren dat gonadotrofinen meer levend geboren kinderen geeft tegen hogere kosten. Ondanks dat we het gebruik van de aromatase-inhibitor letrozol voor deze indicatie niet hebben onderzocht, is het mogelijk dat vrouwen die ovuleren met letrozol en deze behandeling continueren, ook continueren zwanger te raken.

We kunnen geen aanbeveling doen ten aanzien van het gebruik van IUI bij koppels die niet zwanger zijn na zes cycli met clomifeen aangezien IUI slechts een marginale toename van het aantal levend geboren kinderen geeft, en de schatting van de kosteneffectiviteit onzeker is. De verklaring voor deze marginale toename kan zijn dat het fertiliteitspotentieel van vrouwen met anovulatoire subfertiliteit, zodra de anovulatie is behandeld, verminderd kan zijn door andere, -nog onbekende- factoren. Ergo, deze vrouwen kunnen mogelijk

worden beschouwd als zijnde onverklaard subfertil waarbij IUI de zwangerschapskansen lijkt te verhogen als de prognose op natuurlijke conceptie significant verlaagd is.²⁴

Uiteraard zijn patiëntenpreferenties cruciaal. Uit onze studie in hoofdstuk 7 blijkt dat anovulatoire vrouwen bij de optie van verschillende behandelscenario's, verschillende keuzes maken. Terwijl in onze studie een kleine meerderheid de voorkeur gaf aan een minder invasieve behandeling met clomifeen, koos een grote minderheid voor maximale zwangerschapskansen, zelfs als dat een meer invasieve en intensieve behandeling betekende. Hieruit vloeit voort dat vrouwen verschillende scenario's aangeboden moeten krijgen waarna zij, samen met hun partners, een keus kunnen maken in een proces van 'shared decision making'.

De maatschappij kan grenzen stellen aan medische interventies die vanuit een economisch perspectief en veiligheidsperspectief niet gerechtvaardigd zijn. Zij kan dit doen door middel van verzekeringsmechanismen of door klinische richtlijnen. Wij adviseren bijvoorbeeld dat anovulatoire vrouwen die nooit eerder behandeld zijn, niet direct starten met gonadotrofinen maar altijd eerst behandeld worden met clomifeen of letrozol. Een gerandomiseerde studie, die clomifeen met gonadotrofinen vergeleek bij niet eerder behandelde vrouwen, liet zien dat gonadotrofinen meer levend geboren kinderen geeft dan clomifeen (52% versus 39%, 95% BI 0.4–24.6)²⁵. Desondanks moeten gonadotrofinen bewaard blijven voor vrouwen met clomifeenresistentie of vrouwen die na zes cycli clomifeen niet zwanger zijn, aangezien gonadotrofinen invasiever en duurder zijn.

IMPLICATIES VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Terwijl onze studie liet zien dat ovulatie-inductie met clomifeen en gonadotrofinen veilig en effectief kunnen worden voortgezet gedurende meer dan zes cycli, is het nog onduidelijk of letrozol zal leiden tot vergelijkbare, of zelfs betere zwangerschapscijfers. Er is geopperd dat letrozol een nieuwe eerstelijns behandeling is voor vrouwen met normogonadotrope anovulatie en PCOS. Een recente systematische review en netwerk meta-analyse toonde dat dit middel meer levend geboren kinderen geeft in vergelijking met clomifeen.²⁶ Of letrozol in onze Nederlandse populatie clomifeen moet vervangen, moet nog worden onderzocht. Een gerandomiseerde studie uit de Verenigde Staten, die ook deel uitmaakt van de review van Wang en collega's, includeerde 750 vrouwen en vergeleek clomifeen met letrozol als eerstelijns behandeling. Er ontstonden 8% meer levend geboren kinderen na behandeling met letrozol.²⁷ De gemiddelde BMI van de deelnemende vrouwen van deze studie was 35 kg/m², en alleen vrouwen met een BMI > 30 kg/m² hadden meer levend geboren kinderen na ovulatie-inductie met letrozol. Voor de slankere vrouwen was er geen significant verschil wat betreft levend geboren kinderen als men deze twee behandelingen vergeleek.²⁸ Aangezien de vrouwen in de cohortstudie (hoofdstuk 4) en

de gerandomiseerde studie (hoofdstuk 5) van dit proefschrift een veel lagere gemiddelde BMI hebben van 25 kg/m², kunnen we niet zomaar aannemen dat de resultaten van de Amerikaanse studie toepasbaar zijn op de gemiddelde Nederlandse vrouw met PCOS. Daarnaast moeten we rekening houden met het feit dat de studie niet 'gepowered' was om een verschil aan te tonen in aantal levend geboren kinderen per BMI-subgroep waardoor een ongelijk effect van letrozol en clomifeen niet bewezen is. Wij stellen daarom voor dat een vergelijkbare gerandomiseerde studie, die clomifeen met letrozol vergelijkt in niet eerder behandelde vrouwen, in Nederland gaat plaatsvinden. Idealiter bevat deze studie een derde behandelarm met ovulatie-inductie met clomifeen plus metformine, aangezien de review van Wang en collega's hogere zwangerschapscijfers rapporteerde (OR van 1.81 (95% BI 1.35 - 2.42)), maar met een vergelijkbaar aantal levend geboren kinderen voor deze gecombineerde behandeling in vergelijking met alleen clomifeen, en hogere zwangerschapscijfers vergeleken met letrozol (OR van 1.14, (95% BI 0.79 – 1.65)).²⁶

REFERENTIES

1. Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360(9327): 151-9.
2. NICE. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. 2013.
3. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
4. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD002249.
5. Scheele F. Thesis: Gonadotrophin-releasing hormone agonists in ovulation induction. 1994.
6. Ketel I. Thesis: Vascular function and insulin sensitivity in lean versus obese women with PCOS. 2010.
7. Hendriks M-L. Thesis: Neuroendocrine regulation in PCOS. 2014.
8. Sadrzadeh S. Thesis: Early life influences and female fertility. 2017.
9. Hooff MHA van. Thesis: Pubertal onset of menstrual cycle abnormalities. Pathology or a stage in normal development? 2000.
10. Burger C. Thesis: Luteinizing hormone-releasing hormone in polycystic ovary-like disease. 1987.
11. Kaaijk E. Thesis: Surgical management of polycystic ovary syndrome. 1998.
12. Bayram N. Thesis: Polycystic ovary syndrome: a therapeutic challenge. 2004.
13. van Wely M. Thesis: Treatment regimens in ovulation induction and ovarian hyperstimulation. 2004.
14. Nahuis M. Thesis: Polycystic ovary syndrome: Fertility work-up and treatment strategies. 2015.
15. Moll E. Metformin in polycystic ovary syndrome. 2013.
16. Braat DDM. Thesis: Multiple pregnancies in pulsatile GnRH treatment. 1992.
17. Thessaloniki EA-SPCWG. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3): 462-77.
18. Thessaloniki EA-SPCWG. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 505-22.
19. Helmerhorst FM, van Vliet HA, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA. Intrauterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(6): 402-14; quiz 23.
20. Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1993; 60(3): 471-6.
21. Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril* 1993; 59(1): 125-9.
22. Roumen FJ. [Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(49): 2401-5.
23. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373(1-2): 77-82.
24. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet* 2017.

25. Homburg R, Hendriks ML, Konig TE, et al. 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(2): 468-73.
26. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017; 356: j138.
27. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(2): 119-29.
28. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2014; 101(1): 258-69 e8.