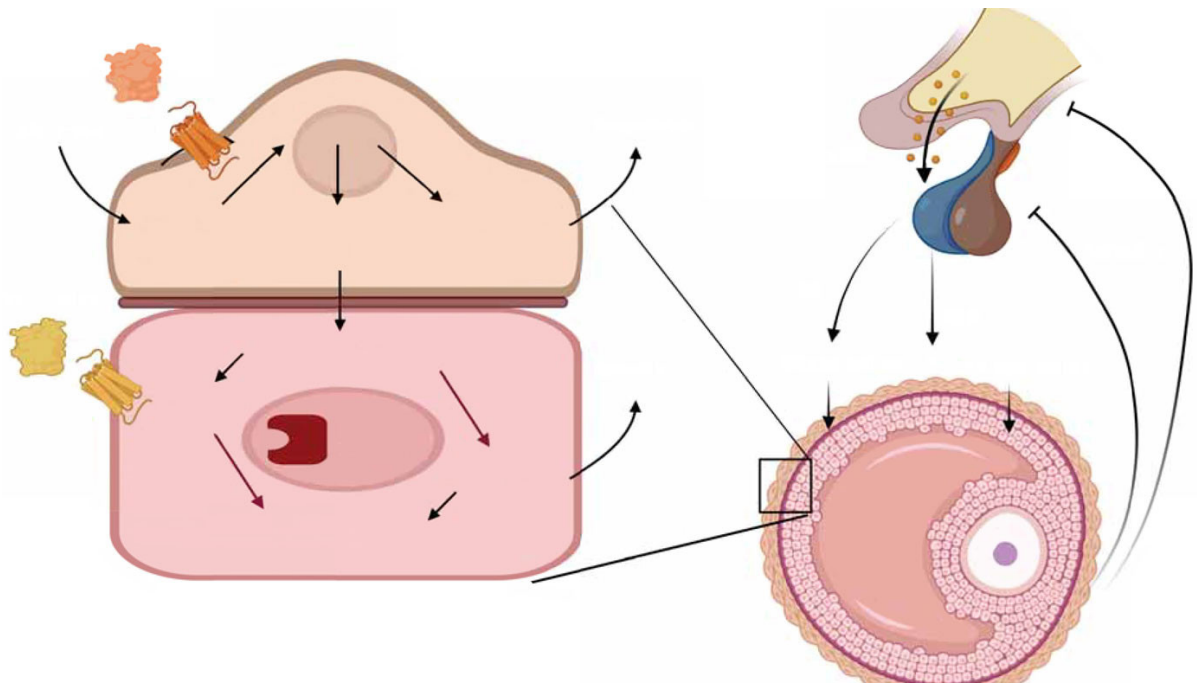


Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V05230315

Letrozol i fertilitetsbehandling



Emilie Steentoft Dahlberg¹, Dorthe Andersen², Pernilla Skjødt Andersson³, Kathrine Birch⁴, Lotte Colmorn³, Marianne Dreyer Holt¹, Kasper Ingerslev⁵, Kirstine Kirkegaard⁶, Kristine Løssl³, Liv la Cour Poulsen⁷, Marie-Louise Wissing⁸, Mathilde Yde³ & Nathalie Søderhamn Bülow³

1) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) Dansk Fertilitetsklinik, 3) Afdeling for Fertilitet, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Birch & Eriksen Speciallæger i gynækologi & obstetrik, 5) Fertilitetsklinikken, Sjællands Universitetshospital, Køge, 6) Fertilitetsklinikken, Regionshospitalet Horsens, 7) Fertilitetsklinikken, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 8) Aleris Fertility, Aleris Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V05230315

HOVEDBUDSKABER

- Forskellige østrogenhæmmere anvendes i fertilitetsbehandling.
- Letrozol (LTZ) øger live birth rate i nogle typer af fertilitetsbehandling.
- LTZ er nu indført som behandlingsmulighed i Danmark, jf. den netop publicerede guideline i Dansk Fertilitetsselskab.

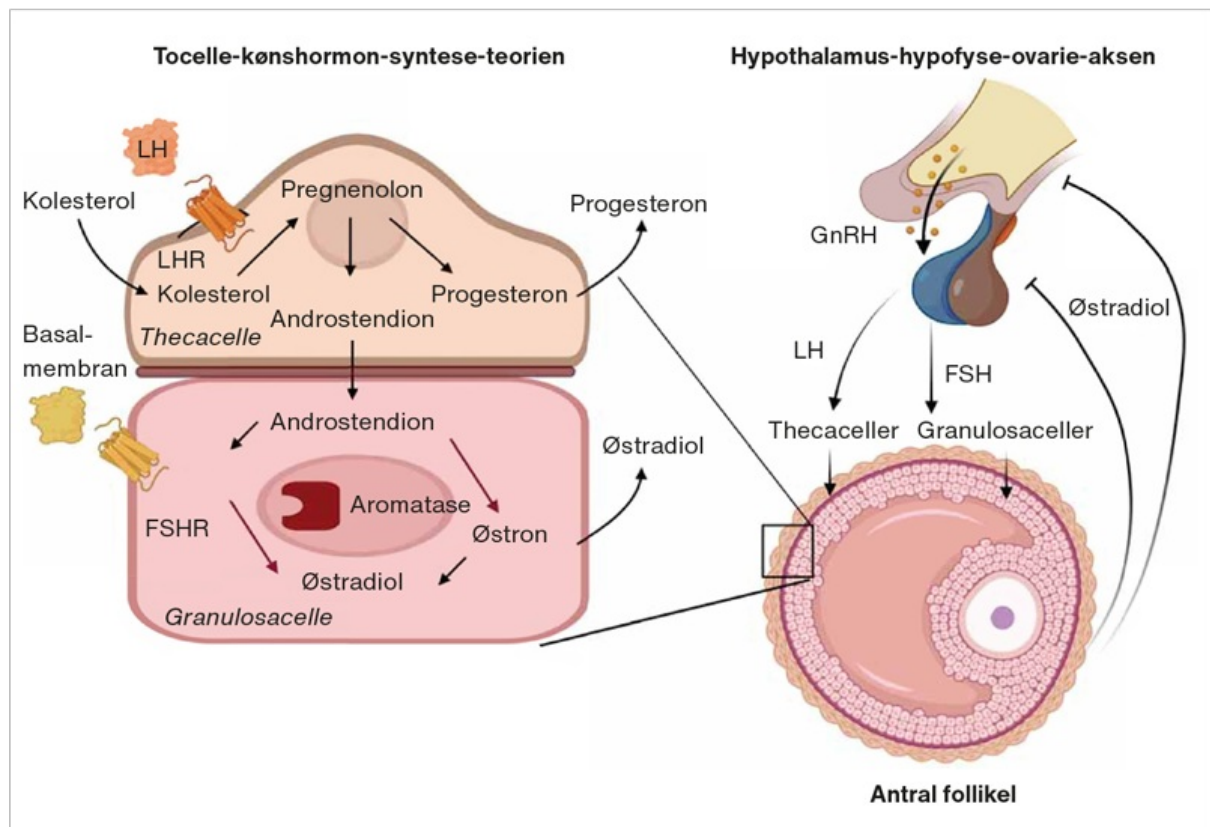
Letrozol (LTZ) er initialt udviklet til behandling af hormonfølsomme mammatumorer hos postmenopausale kvinder, men har vundet indpas i fertilitetsbehandling [2]. LTZ har været internationalt anbefalet som førstevalgsbehandling til ovulationsinduktion hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom (PCOS) jf. European Society of Human Reproduction and Embryology siden 2018, men er fortsat off-label i Danmark. Et mindre abstract rejste i 2005 mistanke om øget risiko for neonatale misdannelser ved brug af LTZ [3], denne mistanke er

ikke bekræftet i efterfølgende større studier af bedre kvalitet. I 2021 fandt et systematisk review ingen øget risiko for neonatale misdannelser ved brug af LTZ sammenlignet med clomifen eller gonadotropiner forud for intrauterin insemination (IUI)/timet coitus [4]. Aktuelt er interessen for LTZ som tillægsbehandling til stimulation med gonadotropin ved in vitro-fertilisering (IVF)/intracytoplasmatiske sædcelleinjektion (ICSI) og før oplægning af frosne optøede embryoner, dvs. frozen embryo transfer (FET), stigende. Denne artikel redegør for evidensen bag anvendelse af LTZ i forhold til de mest anvendte fertilitetsbehandlinger. LTZ i forbindelse med fertilitetsbehandling er off-label, hvilket patienterne bør informeres om [1].

VIRKNINGSMEKANISME

LTZ hæmmer aromatasen, der katalyserer omdannelsen af androgen til østrogen [5]. Herved sænkes niveauet af cirkulerende østrogen, og den reducerede negative feedback på hypothalamus og hypofysen bevirker en øget produktion af luteiniserende hormon og follikelstimulerende hormon fra hypofysen. Dette stimulerer væksten af folliklerne i ovarierne (Figur 1).

FIGUR 1 Aromatasens virkning i granulocellen. Figuren er skabt med Bio-Render.



FSH = follikelstimulerende hormon; FSHR = follikelstimulerende hormon-receptor; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; LH = luteiniserende hormon; LHR = luteiniserende hormon-receptor.

LETROZOL TIL OVULATIONSINDUKTION TIL KVINDER MED NORMOGONADOTROP OLIGO-ANOVULATION

Letrozol vs. clomifen

Et opdateret Cochranereview fra 2022 [6], en netværksmetaanalyse fra 2017 [7] samt en individuel

datametaanalyse fra 2019 [8] med sammenlagt ca. 2.100 LTZ-behandlede kvinder, har dannet udgangspunkt for gennemgang af evidensen vedrørende LTZ sammenlignet med clomifen til ovulationsinduktion forud for IUI/timet coitus. Den gennemgåede litteratur konkluderer samstemmende og med høj grad af evidens, at der er højere clinical pregnancy rate (CPR) og live birth rate (LBR) ved brug af LTZ. Evidensen vedrørende flerfoldsgraviditeter peger i flere retninger, men i det nyeste Cochranereview fra 2022 fandt man ingen forskel i forekomsten [6]. Den spontane abortrate er ens i de to grupper i både Cochranereviewet [6] og netværksmetaanalysen [7]. Det anbefales derfor, at LTZ anvendes som førstevalg ved ovulationsinduktion til kvinder med normogonadotrop oligo-anovulation sammenlignet med clomifen.

Letrozol vs. gonadotropin

Få studier foretager direkte sammenligninger mellem brug af LTZ og gonadotropin som ovulationsinduktion til kvinder med PCOS. På baggrund af den foreliggende evidens med ca. 490 LTZ-behandlede kvinder er der ikke fundet forskel i CPR [6, 7, 9] eller LBR mellem de to grupper [10]. Der var ej heller forskel i risikoen for spontan abort [6, 9] eller ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) [6]. I et studie fandt man en øget risiko for flerfoldsgraviditet ved gonadotropin sammenlignet med LTZ [7]. Et RCT fra 2009 fandt en signifikant lavere ovulationsrate samt flere aflyste cykli i gruppen, der fik LTZ [9]. Med moderat grad af evidens er LTZ og gonadotropin lige effektive til at opnå klinisk graviditet, og da LTZ nedsætter risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales LTZ som førstevalg ved ovulationsinduktion hos kvinder med normogonadotrop oligo-anovulation sammenlignet med gonadotropin.

LETROZOL TIL INSEMINATIONSBEHANDLING TIL OVULATORISKE KVINDER

Hos ovulatoriske kvinder kan mild ovariestimulation anvendes forud for IUI med henblik på at udvikle 2-3 modne follikler og derved øge graviditetschancen.

Letrozol vs. clomifen

Denne sammenligning tager udgangspunkt i ca. 1.470 LTZ-behandlede kvinder i både randomiserede studier og observationsstudier, der er inkluderet i bl.a. et Cochranereview [11], en netværksmetaanalyse [12] samt to systematiske reviews [13, 14]. Ingen af disse fandt signifikante forskelle i LBR, CPR eller flerfoldsgraviditetsrate. Der var modstridende evidens i analyserne af den spontane abortrate. I et studie fandt man en signifikant lavere spontan abortrate i LTZ-gruppen [13], hvilket ikke kunne genfindes i deres tre inkluderet RCT-studier og ej heller i Cochranereviewet [11] eller det systematiske review af *Eskew et al* [14]. Studierne er generelt præget af heterogenitet i forhold til IUI/timet coitus og muligheden for tillæg af gonadotropin ved manglende follikelvækst. Samlet vurderes det, at der er høj grad af evidens for uændret LBR og CPR ved brug af LTZ sammenlignet med clomifen, hvorfor LTZ kan bruges ligestillet med clomifen til stimulation af 2-3 follikler til kvinder med ovulatorisk cyklus.

Letrozol vs. gonadotropin

På baggrund af ca. 365 LTZ-behandlede kvinder fandt Cochranereviewet og netværksmetaanalysen af *Danhof et al* en signifikant lavere LBR/ongoing pregnancy rate (OPR) og CPR ved brug af LTZ med moderat evidensgrad [11, 12]. Dog blev der ved brug af LTZ fundet en signifikant lavere spontan abort-rate [11]. Både Cochranereviewet og *Danhof et al* fandt en signifikant lavere flerfoldsgraviditetsrate i LTZ-gruppen sammenlignet med gonadotropin [11, 12]. Denne forskel forsvandt ved konsekvent afløsning > 3 follikler med flere afløsninger i gonadotropingruppen [12]. Det konkluderes derfor, at LTZ kan anvendes til stimulation ved IUI til kvinder med ovulatorisk cyklus sammenlignet med gonadotropin med afvejning af en lavere LBR mod en lavere risiko for flerfoldsgraviditet og spontan abort.

LETROZOL SOM TILLÆGSBEHANDLING TIL STIMULATION VED IN VITRO-FERTILISERING/INTRACYTOPLASMATISK SÆDCELLEINJEKTION

Et nyligt dansk systematisk review og metaanalyse er det seneste og største review, der undersøger effekten af LTZ som tillægsbehandling til gonadotropin ved IVF/ICSI, og den følgende gennemgang tager udgangspunkt i dette [15].

Tillægsbehandling med LTZ til gonadotropin ved IVF/ICSI har forskellige rationaler afhængigt af ovariereserven og opdeles i poor, normo- og high responders. Poor responders er defineret i henhold til Bologna-kriterierne [16] eller POSEIDON-kriterierne [17]. Der eksisterer ikke nogen klar definition af normoresponders, men antimüllersk hormon og antal antrale follikler (AFC) kan bruges til estimering [18]. High responders har været defineret som AFC > 15 [15] eller PCOS ifølge Rotterdamkriterierne [19].

Poor responders

Anbefalingerne tager udgangspunkt i den danske metaanalyse, desuden en kinesisk metaanalyse og et nyere tysk retrospektivt studie. Den danske metaanalyse inkluderede 20 studier (11 RCT'er) på poor responders med varierende kvalitet og heterogene behandlingsprotokoller, hvad angår medicindoser og behandlingsvarighed [15]. Den kinesiske metaanalyse inkluderede seks mere homogene studier (5 RCT'er) af generelt moderat-god kvalitet, men med relativt få behandlede kvinder [20]. Det tyske retrospektive studie inkluderede relativt mange kvinder, der alle er behandlet i samme protokol [21].

Den danske metaanalyse fandt en signifikant øget LBR ved tillæg af LTZ baseret på fem studier (3 RCT'er, to retrospektive) med i alt 250 LTZ-behandlede kvinder [15]. Det samme fandt det retrospektive studie hos poor responders < 35 år, men ingen forskel i LBR hos poor responders ≥ 35 år [21]. Den danske metaanalyse fandt ingen forskel i CPR ved tillæg af LTZ i en uselekeret analyse baseret på 17 studier med stor heterogenitet, men en sensitivitetanalyse, som kun inkluderede studier med samme protokol og ekskluderede studier med høj risiko for bias, fandt en signifikant øget CPR i LTZ-gruppen [15]. Dette er i overensstemmelse med den kinesiske metaanalyse, der var grænsesignifikant med en p-værdi på 0,05 [20] og blandt poor responders < 35 år i det tyske retrospektive studie [21]. Det vurderes, at der er en moderat grad af evidens for øget LBR og CPR ved tillægsbehandling med LTZ, og da studierne desuden sammenstemmende viser en reduktion af gonadotropinforbruget i LTZ-gruppen, kan tillægsbehandling med LTZ til IVF overvejes hos poor responders [15].

Normoresponders

I den danske metaanalyse var inkluderet seks studier med i alt 275 LTZ-behandlede normoresponders, og man fandt ingen effekt af LTZ-tillægsbehandling på CPR, med lav grad af evidens. LBR blev ikke rapporteret. Evidensen vedrørende LTZ som tillægsbehandling til IVF hos normoresponders er aktuelt utilstrækkelig til en anbefaling.

High responders

Den danske metaanalyse fandt ingen forskel i LBR og CPR hos high responders, dog kun baseret på to studier med i alt 145 LTZ-behandlede kvinder og meget lav evidensgrad. Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale LTZ-tillægsbehandling til denne population [15].

Forekomsten af OHSS efter LTZ-tillægsbehandling blev i 2020 undersøgt i et systematisk review og metaanalyse, der fandt en samlet reduceret forekomst af alle niveauer af tidlig OHSS og en reduceret forekomst af poollet moderat og svær OHSS, men ingen forskel i studier, der inddelte patienterne i mild, moderat eller svær OHSS. På baggrund af stor heterogenitet blandt de inkluderede studier konkluderede de, at der ikke er belæg for at

anbefale LTZ-tillægsbehandling med henblik på forebyggelse af OHSS [22].

LETROZOLSTIMULATION FØR FROZEN EMBRYO TRANSFER

Ved FET anvendes embryoner, som er nedfrosset efter en frisk cyklus. Oplægningen af optøede embryoner planlægges, så endometriet svarer til embryonets udviklingsstadiet. LTZ-stimuleret FET sikrer follikeludvikling, etablering af et corpus luteum og dermed endogen østradiol og progesteron produktion. I hormonsubstitueret (SUB)-FET udvikles endometriet ved konsekutiv administration af østradiol og herefter østradiol og progesteron, og kvinden udvikler ikke egen follikel eller corpus luteum. Corpus luteums funktion i graviditeten er bl.a. relaxinproduktion, der er vist at nedsætte risikoen for graviditetsbetinget hypertension [23]. Patienter med normogonadotrop oligo-anovulation og/eller PCOS bliver ofte behandlet med SUB-FET, og her undersøges evidensen sammenlignet med LTZ-stimuleret FET.

Letrozolstimuleret vs. hormonsubstitueret frozen embryo transfer

Overordnet er kvaliteten af evidensen lav, da den primært er baseret på retrospektive studier, der generelt ikke skelner mellem patienter med PCOS med og uden oligo-anovulation. I et stort retrospektivt studie fandt man ingen forskel i LBR mellem grupperne [24], hvorimod man i fire andre retrospektive studier fandt signifikant højere LBR samt lavere spontan abortrate i LTZ-gruppen [25-28]. Et lille RCT fandt ingen forskel mellem grupperne, hvad angår OPR og spontan abortrate [29]. Et studie af meget lav evidensgrad fandt en signifikant lavere risiko for graviditetsbetinget hypertension hos kvinder med PCOS efter LTZ-FET [30]. Et andet studie genfandt ikke denne sammenhæng [24]. På baggrund af ovenstående kan kvinder med normogonadotrop oligo-anovulation og/eller PCOS behandles med LTZ-FET. Hvis en ledende follikel ikke udvikles, kan der suppleres med gonadotropin.

KONKLUSION

Vi anbefaler LTZ som førstevalgsbehandling ved ovulationsinduktion før IUI hos kvinder med normogonadotrop oligo-anovulation sammenlignet med både clomifen og gonadotropin. Det kan herudover anvendes ligestillet med clomifen til stimulation af ovulatoriske kvinder før IUI og i stedet for stimulation med gonadotropiner med afvejning af lavere LBR mod lavere risiko for flerfoldsgraviditet og spontan abort. LTZ kan anvendes som tillægsbehandling ved IVF/ICSI hos poor responders, hvor det potentielt øger LBR og til ovulationsinduktion i forbindelse med FET til kvinder med normogonadotrop oligo-anovulation og/eller PCOS, hvor det muligvis giver lavere risiko for graviditetsbetinget hypertension sammenlignet med SUB-FET. Jf. den netop publicerede guideline i Dansk Fertilitetselskab er LTZ nu indført som behandlingsmulighed i Danmark [1]. Se **Tabel 1** for de anbefalede behandlingsregimer.

TABEL 1 Anbefalede behandlingsregimer i Dansk Fertilitets-selskab [1].

Metode	Behandling
IUI	LTZ 5 mg × 1 dgl. CD 3-7, UL-skanning CD 9-11 Evt. reduktion til 2,5 mg × 1 dgl. ved lav vægt og/eller høj AMH/AFC Evt. øgning til 7,5 mg ved manglende respons og/eller høj vægt, dog under observation af udviklingen af endometriet Gonadotropin kan tillægges ved ingen dominant follikel, f.eks. CD 14 Kun lutealfasestøtte med progesteron ved tillæg af gonadotropin Triggerkriterier: ledende follikel ca. 18 mm inkl. observation af endometriet
IVF hos poor responders ^a	LTZ 5 mg × 1 dgl. CD 3-7, dvs. stimulationsdag 1-5
FET	LTZ 5 mg × 1 dgl. CD 3-7, UL-skanning CD 9-11 ^b Gonadotropin kan tillægges i LTZ-stimuleret FET: Hvis ledende follikel er < 10(-14) mm omkring CD 9-11, kan man supplere med gonadotropin, initialt (37,5-)75 IE dgl. for at minimere risiko for aflysning pga. manglende/stagnerende follikelvækst Triggerkriterier: ledende follikel ca. 18 mm inkl. observation af endometriet
Alle	Ved behandling med LTZ skal informeres om, at præparatet anvendes off-label, og der bør udleveres særskilt patientvejledning

AFC = antal antrale follikler; AMH = antimüllersk hormon; CD = cyklusdag; FET = frozen embryo transfer; GA = gestationsalder; LTZ = letrozol; ICSI = intracytoplasmatiske sædcelleinjektion; IUI = intrauterin insemination; IVF = in vitro-fertilisering.

a) Tillægsbehandling med LTZ til gonadotropin ved IVF/ICSI har forskellige rationaler afhængigt af ovariereserven og opdeles i poor, normo- og high responders.

b) LTZ-stimuleret FET er kun undersøgt med progesteron som lutealfasestøtte indtil GA 7-12. Vi kan derfor ikke udtale os om LTZ-FET uden lutealfasestøtte.

Korrespondance *Emilie Steentoft Dahlberg*. E-mail: emilie.steentoft.dahlberg@regionh.dk

Antaget 12. september 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 9. oktober 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V05230315

SUMMARY

Letrozole in fertility treatment

Emilie Steentoft Dahlberg, Dorthe Andersen, Pernilla Skjødt Andersson, Kathrine Birch, Lotte Colmorn, Marianne Dreyer Holt, Kasper Ingerslev, Kirstine Kirkegaard, Kristine Løssl, Liv la Cour Poulsen, Marie-Louise Wissing, Mathilde Yde & Nathalie Søderhamn Bülow

Ugeskr Læger 2023;185:V05230315

This review describes the current evidence regarding the putative indications of letrozole (LTZ) in fertility treatment. Prior to intrauterine insemination, LTZ is recommended in women with normogonadotrophic oligo-anovulation. In ovulatory women, LTZ is equal to clomiphene and may be used instead of exogenous gonadotrophin. LTZ may be used as co-treatment in poor responders prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. In addition, LTZ prior to frozen-thawed embryo transfer is increasingly used in women with normogonadotrophic oligo-anovulation.

REFERENCER

1. Dansk Fertilitetsselskab. Guideline: Letrozol i fertilitetsbehandling, 2023. https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2023/04/Letrozol_guideline_vedtaget_final.pdf (26. maj 2023).
2. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001;75(2):305-9. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01705-2.
3. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril*. 2005;84:S95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.230.
4. Pundir J, Achilli C, Bhide P et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(3):474-485. doi: 10.1093/humupd/dmaa055.
5. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002;95(9):2006-16. doi: 10.1002/cncr.10908.
6. Franik S, Le QK, Kremer JA et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub4.
7. 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. doi: 10.1136/bmj.j138.
8. Wang R, Li W, Bordewijk EM et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):717-732. doi: 10.1093/humupd/dmz029.
9. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R et al. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(1):19-24. doi: 10.1007/s10815-008-9284-4.
10. Shi S, Hong T, Jiang F et al. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18383. doi: 10.1097/MD.00000000000018383.
11. Cantineau AE, Rutten AG, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD005356. doi: 10.1002/14651858.CD005356.pub3.
12. Danhof NA, Wang R, van Wely M et al. IUI for unexplained infertility—a network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):1-15. doi: 10.1093/humupd/dmz035.
13. Qin F, Zhou Y, Huan L, Gui W. Comparison of clomiphene and letrozole for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*.

- 2020;99(31):e21006. doi: 10.1097/MD.0000000000021006.
14. Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A et al. Letrozole compared with clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):437-444. doi: 10.1097/AOG.0000000000003105.
 15. Bülow NS, Holt MD, Skouby SO et al. Co-treatment with letrozole during ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2022;44(4):717-736. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.12.006.
 16. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24. doi: 10.1093/humrep/der092.
 17. Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P et al. The POSEIDON criteria and its measure of success through the eyes of clinicians and embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:814. doi: 10.3389/fendo.2019.00814.
 18. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update.* 2013;19(1):26-36. doi: 10.1093/humupd/dms041.
 19. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
 20. Qin Y. Effects of using letrozole in combination with the GnRH antagonist protocol for patients with poor ovarian response: a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(8):102139. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102139.
 21. Kahraman A, Tulek F. Effects of letrozole co-treatment on outcomes of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in POSEIDON groups 3 and 4 expected poor responders. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(4):1313-1319. doi: 10.1007/s00404-022-06676-0.
 22. Zhao J, Xu B, Huang X et al. Whether Letrozole could reduce the incidence of early ovary hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technology? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Health.* 2020;17(1):181. doi: 10.1186/s12978-020-01042-2.
 23. Von Versen-Höynck F, Strauch NK, Liu J et al. Effect of mode of conception on maternal serum relaxin, creatinine, and sodium concentrations in an infertile population. *Reprod Sci.* 2019;26(3):412-419. doi: 10.1177/1933719118776792.
 24. Zhang W, Liu Z, Zhang J et al. Comparison of perinatal outcomes of letrozole-induced ovulation and hormone replacement therapy protocols in patients with abnormal ovulation undergoing frozen-thawed embryo transfer: a propensity score matching analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:837731. doi: 10.3389/fendo.2022.837731.
 25. Guan L, Wu H, Wei C et al. The effect of mildly stimulated cycle versus artificial cycle on pregnancy outcomes in overweight/obese women with PCOS prior to frozen embryo transfer: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):394. doi: 10.1186/s12884-022-04728-6.
 26. Niu Y, Zhao D, Wang Y et al. Ovulation induction regimens are associated with a higher rate of livebirth after frozen single-blastocyst transfer among women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:987813. doi: 10.3389/fendo.2022.987813.
 27. Zhang J, Liu H, Wang Y et al. Letrozole use during frozen embryo transfer cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2019;112(2):371-377. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.014.
 28. Zhang J, Li Z, Sun L et al. Comparison of Pregnancy and Neonatal Outcomes of Single Frozen Blastocyst Transfer Between Letrozole-Induction and HRT Cycles in Patients With Abnormal Ovulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:664072. doi: 10.3389/fendo.2021.664072.
 29. Hosseini-Najarkolaei A, Moini A, Kashani L et al. The effect of letrozole versus artificial hormonal endometrial preparation on pregnancy outcome after frozen-thawed embryos transfer cycles: a randomized clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):115. doi: 10.1186/s12958-020-00675-z.
 30. Zhang Jie, Wei M, Bian X et al. Letrozole-induced frozen embryo transfer cycles are associated with a lower risk of hypertensive disorders of pregnancy among women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):59.e1-59.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2021.01.024.