



# Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία  
No 33  
Μάιος 2020

## ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

### ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη στα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα;
- Μπορεί να εκτιμηθεί η πιθανότητα φυσιολογικής σύλληψης σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα;
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, στα οποία οι γυναίκες υποβάλλονται σε διέγερση ωοθηκών, υπερτερεί η κιτρική κλομιφαίνη σε σύγκριση με τη λετροζόλη όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού;
- Είναι προτιμότερο σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα να επιλέγεται η αναμονή φυσιολογικής σύλληψης ή η αντιμετώπισή τους με ενδομήτρια σπερματέγχυση (intrauterine insemination - IUI) με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών;
- Η διέγερση των ωοθηκών αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση;
- Η διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες (FSH) σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε σύγκριση με τη διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη;
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, υπερτερεί η ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών σε σύγκριση με την εξωσωματική γονιμοποίηση όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού;
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, υπερτερεί η κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) σε σύγκριση με τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης (intracytoplasmic sperm injection - ICSI) όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού;

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Μεθοδολογία.....	2
III. Ψυχολογική υποστήριξη.....	2
IV. Πρόγνωση στην ανεξήγητη υπογονιμότητα.....	3
V. Αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας.....	4
VI. Σύνοψη.....	7
VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ.....	8
VIII. Βιβλιογραφία.....	8

### I. Εισαγωγή

Υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα χρόνο συχνών επαφών χωρίς προφύλαξη [1]. Η υπογονιμότητα απασχολεί περισσότερα από 34 εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως, ενώ σύμφωνα με τον ΠΟΥ βρίσκεται στην πέμπτη θέση ανάμεσα στις μεγαλύτερες αναπηρίες [2]. Μετά τους πρώτους 12 μήνες ελεύθερων επαφών, περίπου το 84% των ζευγαριών θα έχει πετύχει εγκυμοσύνη [3-5]. Σε αντίθετη περίπτωση, είναι σκόπιμο το υπογόνιμο ζευγάρι να υποβληθεί σε διερεύνηση που περιλαμβάνει εκτός από το ιστορικό και την φυσική εξέταση, ανάλυση σπέρματος, έλεγχο διαβατότητας σαλπίγγων, έλεγχο ανατομίας μήτρας και επιβεβαίωση ωοθυλακιορρηξίας [6]. Σε ένα ποσοστό 70-75% θα διαγνωστεί κάποια μορφή παθολογίας του ανδρικού ή του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, που συμβάλλει στην υπογονιμότητα [7]. Στο υπόλοιπο 25-30% των ζευγαριών με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία, φυσιολογική ανατομία σαλπίγγων, μήτρας και τραχήλου και φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα, τίθεται η διάγνωση της ανεξήγητης υπογονιμότητας.

Είναι προφανές ότι ο ορισμός της ανεξήγητης υπογονιμότητας είναι δυναμικός και εξαρτάται από τις διαθέσιμες εδραιωμένες διαγνωστικές μεθόδους [World Health Organization (WHO) and International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART)] [8].

Η αδυναμία εντοπισμού αιτίων υπογονιμότητας στα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα καθιστά την επιλογή θεραπείας εμπειρική.

Συνήθως, εφαρμόζονται οι μέθοδοι Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα αίτια υπογονιμότητας, που στην περίπτωση αυτή, βέβαια, απουσιάζουν [6]. Λόγω της ιδιαιτερότητας της διάγνωσης της ανεξήγητης υπογονιμότητας, σημαντικά ερωτήματα που είναι εφικτό να απαντηθούν σε περιπτώσεις υπογονιμότητας συγκεκριμένης αιτιολογίας, αποτελούν στην περίπτωση αυτή πρόκληση για τον κλινικό ιατρό και το ζευγάρι.

### II. Μεθοδολογία

Σε πρώτη φάση ορίστηκαν τα ερευνητικά ερωτήματα και ακολούθησε η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για καθένα από αυτά. Σε περίπτωση που υπήρξαν καλά σχεδιασμένες μελέτες με επαρκή αριθμό ασθενών που απαντούσαν σε ένα συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα, τότε διατυπώθηκε κατευθυντήρια οδηγία σχετικά με το συγκεκριμένο ερώτημα. Σε αντίθετη περίπτωση διατυπώθηκαν συστάσεις καλής κλινικής πρακτικής.

### III. Ψυχολογική υποστήριξη

➤ Πρέπει να προσφέρεται ψυχολογική υποστήριξη στα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα;

#### Δεδομένα

Μελέτες δείχνουν ότι η απουσία προφανούς αιτίας υπογονιμότητας επιδεινώνει περαιτέρω την ήδη βεβαρημένη ψυχολογία του υπογόνιμου ζευγαριού. Γυναίκες και άνδρες σε ποσοστό 56% και

36% αντίστοιχα, ανέφεραν συμπτώματα άγχους ή ακόμα και κατάθλιψης μετά τη διάγνωση της ανεξήγητης υπογονιμότητας [9, 10].

### **Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής**

*Ψυχολογική υποστήριξη μπορεί να προσφέρεται σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, που το επιζητούν. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της πρακτικής αυτής.*

### **Αιτιολόγηση**

Σύμφωνα με τους Gibson και Myers (2002) [11], η κοινωνική, συζυγική και οικογενειακή υποστήριξη συμβάλλουν στη μείωση του στρες στις γυναίκες που αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που αντιμετώπιζαν την υπογονιμότητα ως «πρόκληση» βρέθηκε να έχουν λιγότερο άγχος σε σύγκριση με τις γυναίκες που αντιμετώπιζαν την υπογονιμότητα ως «απώλεια» [12]. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες για ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα.

## **IV. Πρόγνωση στην ανεξήγητη υπογονιμότητα**

Λόγω απουσίας συγκεκριμένης αιτίας υπογονιμότητας, η προσέγγιση του ζευγαριού εστιάζεται λιγότερο στη θεραπεία που ούτως ή άλλως δεν είναι αιτιολογική και περισσότερο στην πρόγνωση, στην εκτίμηση της πιθανότητας δηλαδή να πετύχει το ζευγάρι εγκυμοσύνη με ή χωρίς παρέμβαση σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα [13].

➤ *Μπορεί να εκτιμηθεί η πιθανότητα φυσιολογικής σύλληψης σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα;*

### **Δεδομένα**

#### **Μοντέλο Hunault:**

Το μοντέλο **Hunault** χρησιμοποιείται στις οδηγίες της Ολλανδικής Εταιρίας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής (NVOG 2010) για τη διερεύνηση του υπογόνιμου ζευγαριού με ανεξήγητη υπογονιμότητα, ενώ είναι διαθέσιμο ως διαδικτυακή εφαρμογή.

(<https://www.freya.nl/probability.php>)

Το μοντέλο αυτό βασίστηκε στο συνδυασμό τριών διαφορετικών προγνωστικών μοντέλων που αναπτύχθηκαν σε Ολλανδία και Καναδά [4, 5, 14]. Λαμβάνει υπόψη ως μεταβλητές την ηλικία της γυναίκας, τη διάρκεια της υπογονιμότητας, τον τύπο υπογονιμότητας (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), το ποιος παρέπεμψε τη γυναίκα στη μονάδα ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (γενικός ιατρός ή γυναικολόγος), το ποσοστό των ζωνών κινούμενων σπερματοζωαρίων και τέλος ως προαιρετική μεταβλητή, το αποτέλεσμα του post-coital τεστ. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, εάν η πιθανότητα του ζευγαριού για την επίτευξη εγκυμοσύνης είναι > 40% σε διάστημα ενός έτους, τότε στο ζευγάρι θα πρέπει να προταθεί συντηρητική αντιμετώπιση. Αντίθετα, αν η πιθανότητα είναι <20%, στο ζευγάρι θα πρέπει να προταθεί η εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τέλος, αν η πιθανότητα εγκυμοσύνης είναι μεταξύ 20-40%, είναι απαραίτητο να συζητηθούν διεξοδικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Το μοντέλο Hunault, ωστόσο, δεν μπορεί να επανυπολογίσει την πιθανότητα φυσιολογικής σύλληψης σε διαφορετικά χρονικά σημεία.

Για το μοντέλο αυτό υπάρχει εξωτερική επικύρωση (external validation), που έγινε μεταξύ 2002-2004 σε 38 Νοσοκομεία της Ολλανδίας [15].

#### **Δυναμικό μοντέλο van Eekelen:**

Το μοντέλο αυτό μπορεί να επανυπολογίσει την πιθανότητα φυσιολογικής σύλληψης σε διαφορετικά χρονικά σημεία [16]. Στην προοπτική αυτή μελέτη παρατήρησης συμμετείχαν 4999 ζευγάρια από 38 νοσοκομεία της Ολλανδίας που παρακολούθηθηκαν για δυο χρόνια και έξι μήνες μετά την πρώτη επίσκεψη τους στην κλινική για διερεύνηση υπογονιμότητας. Το αθροιστικό ποσοστό εγκυμοσύνης έφτασε το 27% μετά από ένα έτος, 33% μετά από 1,5 έτη, 38% μετά από 2 έτη και 41% μετά από 2,5 έτη. Για ζευγάρια που δεν πέτυχαν εγκυμοσύνη μετά από 6 μήνες, ένα έτος και 1,5 έτη αναμονής αυτόματης σύλληψης, η μέση πιθανότητα σύλληψης για το επόμενο έτος εκτιμήθηκε στο 20%, 15% και 13%, αντίστοιχα. Για το μοντέλο αυτό δεν υπάρχει προς το παρόν εξωτερική επικύρωση.

Το μοντέλο αυτό [16], όσο και το στατικό μοντέλο του Hunault [17] αφορούν μόνο στην πρόγνωση της πιθανότητας φυσιολογικής σύλληψης. Δεν μπορούν να υπολογίσουν την πιθανότητα γέννησης μετά από εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

### Μοντέλο Nelson:

Το μοντέλο Nelson υπολογίζει την πιθανότητα γέννησης μετά από συγκεκριμένο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης (OPIS tool, Nelson model) [18]. Το μοντέλο είναι ικανό να δείξει κατά πόσο τα χαρακτηριστικά του ζευγαριού και η επιλογή θεραπείας επηρεάζουν την πρόγνωση.

Το μοντέλο είναι διαθέσιμο ως διαδικτυακή εφαρμογή (<https://www.IVFPredict.com>), ωστόσο, δεν έχει ακόμη επικυρωθεί εξωτερικά.

### Μοντέλο McLernon:

Το μοντέλο αυτό μπορεί να εκτιμήσει συγκριτικά την πιθανότητα γέννησης μετά από χρήση διαφορετικών μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [19]. Συγκεκριμένα, μπορεί να εκτιμήσει συγκριτικά την πιθανότητα γέννησης μετά από συντηρητική θεραπεία, χορήγηση κλομιφαίνης, ενδομήτρια σπερματέγχυση με διέγερση ωοθηκών με γοναδοτροπίνες και μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να συνδέεται με ~5 φορές υψηλότερη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε σύγκριση με την φυσιολογική σύλληψη [hazard ratio (HR): 5.09, 95% confidence interval (CI): 4.04 - 6.40], η ενδομήτρια σπερματέγχυση με διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες με ~3 φορές υψηλότερη πιθανότητα (HR: 2.90, 95% CI: 2.06 - 4.08), ενώ η κιτρική κλομιφαίνη με 1.4 φορές υψηλότερη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε σύγκριση με την φυσιολογική σύλληψη (HR:1.42, 95% CI: 1.05 - 1.91)] [19].

Για το μοντέλο αυτό υπάρχει εξωτερική επικύρωση, που έγινε σε πληθυσμό της Ολλανδίας [19].

### Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, η πιθανότητα φυσιολογικής σύλληψης μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση του προγνωστικού μοντέλου φυσιολογικής σύλληψης Hunault, ενώ η πιθανότητα γέννησης μετά από χρήση διαφορετικών μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τη χρήση του μοντέλου McLernon.

### Αιτιολόγηση

Τα μοντέλα πρόγνωσης έχουν δημιουργηθεί με κύριο σκοπό την ενημέρωση του ζευγαριού για τις πιθανότητες σύλληψης και τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή ή μη θεραπευτικής προσέγγισης καθώς και το χρόνο έναρξης της τελευταίας [6, 20]. Τα προγνωστικά αυτά μοντέλα ενσωματώνουν χαρακτηριστικά του υπογόνιμου ζευγαριού για να υπολογίσουν τις πιθανότητες φυσιολογικής σύλληψης σε συγκεκριμένο χρονικό ορίζοντα ή να συγκρίνουν την πιθανότητα σύλληψης ανάμεσα σε διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις [15, 17, 19]. Τα μόνα προγνωστικά μοντέλα για τα οποία υπάρχει εξωτερική επικύρωση είναι τα μοντέλα Hunault και McLernon.

## V. Αντιμέτωπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας

Η αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας παραμένει εμπειρική [21]. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να επιτρέπουν την ασφαλή σύγκριση μεταξύ των διαφόρων μεθόδων, οι οποίες περιλαμβάνουν:

1. Αναμονή αυτόματης σύλληψης με ή χωρίς προγραμματισμένες επαφές.
2. Διέγερση ωοθηκών με χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης (50, 100, 150mg με εκκίνηση 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> ή 5<sup>η</sup> μέρα για 5 μέρες) ή λετροζόλης (2.5 ή 5mg για 5 μέρες). Η χρήση της λετροζόλης είναι εκτός αδείας και επιτρέπεται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών.
3. Διέγερση ωοθηκών με γοναδοτροπίνες.
4. Ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών με κλομιφαίνη, λετροζόλη ή γοναδοτροπίνες.
5. Εξωσωματική γονιμοποίηση (κλασσική γονιμοποίηση ή μικρογονιμοποίηση).

➤ Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, στα οποία οι γυναίκες υποβάλλονται σε διέγερση ωοθηκών, υπερτερεί η κιτρική κλομιφαίνη σε σύγκριση με τη λετροζόλη όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού;

### Δεδομένα

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Eskew et al., 2019 (2 RCTs, 316 ασθενείς) δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στη γέννηση ζώντος νεογνού μεταξύ λετροζόλης και κιτρικής κλομιφαίνης (RR 0.94, 95% CI 0.83-1.08) [22].

**Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, στα οποία οι γυναίκες υποβάλλονται σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με κιτρική κλομιφαίνη είτε με λετροζόλη.

**Αιτιολόγηση**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, στα οποία οι γυναίκες υποβάλλονται σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, η κιτρική κλομιφαίνη δε φαίνεται να υπερτερεί σε σύγκριση με τη λετροζόλη όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των σχετικών μελετών και των ασθενών που εντάχθηκαν σε αυτές είναι περιορισμένος και ως εκ τούτου τα συμπεράσματα είναι επισφαλής. **Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η ύπαρξη, εν ισχύ, προειδοποιητικής οδηγίας κατά της χρήσης της λετροζόλης (Femara) από την παραγωγό εταιρεία (Novartis).**

- Είναι προτιμότερο σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα να επιλέγεται η αναμονή φυσιολογικής σύλληψης ή η αντιμετώπισή τους με ενδομήτρια σπερματέγχυση (intrauterine insemination - IUI) με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών;

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση των ωοθηκών έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, πριν την εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization - IVF). Η διέγερση των ωοθηκών μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η ταυτόχρονη αύξηση της πιθανότητας πολλαπλής κύησης αποτελεί σημαντικό πρόβλημα.

**Δεδομένα**

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της Cochrane το 2016 [23] έδειξε υψηλότερο αθροιστικό ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού, στατιστικά μη σημαντικό, ανάμεσα σε IUI με (OR 1.59, 95% CI 0.88 to 2.88; 2 RCTs; n = 208) ή χωρίς διέγερση ωοθηκών (OR 1.60, 95% CI 0.92 to 2.78; 1 RCT; n = 334) και σε προσπάθεια φυσιολογικής σύλληψης. Επιπλέον, η τυχαιοποιημένη

κλινική μελέτη της Farquhar et al., (2018) που δημοσιεύτηκε μετά την προηγούμενη μετα-ανάλυση, έδειξε σημαντικά υψηλότερη αθροιστική πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IUI με διέγερση ωοθηκών σε σύγκριση με προσπάθεια φυσιολογικής σύλληψης (RR: 3.41, 95% CI: 1.71-6.79) [24]. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν 201 ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα και πτωχή πρόγνωση για αυτόματη σύλληψη (<30% με βάση το προγνωστικό μοντέλο Hunault). Τα ζευγάρια αυτά υποβλήθηκαν είτε σε τρεις κύκλους IUI με διέγερση ωοθηκών είτε δεν υπέστησαν καμία παρέμβαση στο ίδιο χρονικό διάστημα.

**Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, είναι πιθανόν προτιμότερη η αντιμετώπισή τους με ενδομήτρια σπερματέγχυση με διέγερση ωοθηκών σε σύγκριση με την αναμονή φυσιολογικής σύλληψης.

**Αιτιολόγηση**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, η ενδομήτρια σπερματέγχυση με διέγερση ωοθηκών καταλήγει σε υψηλότερη πιθανότητα εγκυμοσύνης σε σύγκριση με την αναμονή φυσιολογικής σύλληψης. Αν και η IUI χωρίς διέγερση ωοθηκών καταλήγει σε υψηλότερη πιθανότητα εγκυμοσύνης σε σύγκριση με την αναμονή φυσιολογικής σύλληψης, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των σχετικών μελετών και των ασθενών που εντάχθηκαν σε αυτές είναι περιορισμένος και ως εκ τούτου τα συμπεράσματα είναι επισφαλής.

- Η διέγερση των ωοθηκών αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση;

**Δεδομένα**

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της Cochrane το 2016 έδειξε σημαντική αύξηση στο ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IUI με διέγερση των ωοθηκών σε σύγκριση με τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IUI σε φυσικό κύκλο (OR 0.48, 95% CI 0.29 to 0.82; 4 RCTs, n = 396) [23].

**Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση, είναι προτιμότερο αυτή να γίνεται μετά από διέγερση των ωοθηκών σε σύγκριση με την πραγματοποίησή της σε φυσικό κύκλο.

**Αιτιολόγηση**

Η διέγερση ωοθηκών σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των σχετικών μελετών και των ασθενών που εντάχθηκαν σε αυτές είναι περιορισμένος και ως εκ τούτου τα συμπεράσματα είναι επισφαλή.

- Η διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες (FSH) σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε σύγκριση με τη διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη;

**Δεδομένα**

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης κιτρικής κλομιφαίνης σε σύγκριση με τη χορήγηση γοναδοτροπινών έχει μελετηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στο ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού (RR 1.24, 95% CI 0.55–2.80, n=138) [25], (RR: 0.88, 95% CI: 0.69–1.11, n=738) [26]. Επιπλέον, δε σημειώθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό πολυδύμων κυήσεων σε καμία από τις δύο αυτές τυχαιοποιημένες μελέτες (RR: 0.60, 95% CI: 0.06–6.26) [25], (RR = 0.63, 95% CI: 0.21–1.89) [26], ενώ δεν υπήρχαν δεδομένα όσον αφορά το κόστος.

**Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση, η διέγερση των ωοθηκών μπορεί να γίνει είτε με κιτρική κλομιφαίνη είτε με γοναδοτροπίνες.

**Αιτιολόγηση**

Η διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα γέννησης

ζώντος νεογνού σε σύγκριση με τη διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των σχετικών μελετών και των ασθενών που εντάχθηκαν σε αυτές είναι περιορισμένος και ως εκ τούτου τα συμπεράσματα είναι επισφαλή.

- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, υπερτερεί η ενδομήτρια σπερματέγχυση σε σύγκριση με την εξωσωματική γονιμοποίηση όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού;

**Δεδομένα**

Το 2012, η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane [27] περιέλαβε μία τυχαιοποιημένη μελέτη [28] που συνέκρινε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 1-6 κύκλους IVF ή IUI χωρίς διέγερση των ωοθηκών (OR 1.96, 95% CI 0.88 - 4.36, 1 RCT, n=113), ενώ η ίδια μελέτη παρείχε δεδομένα για τη σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 1-6 κύκλους IVF ή IUI με διέγερση των ωοθηκών (OR 1.15, 95% CI 0.55 - 2.42, 1 RCT, n=113). Και στις δύο συγκρίσεις, το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένη ασθενή ήταν υψηλότερο μετά από IVF σε σύγκριση με IUI, ωστόσο, μη στατιστικά σημαντικό, πιθανώς λόγω μη επαρκούς στατιστικής ισχύος.

Μετά την παραπάνω μετα-ανάλυση το 2015, μια πολυκεντρική RCT (17 κέντρα στην Ολλανδία, 602 ζευγάρια) [29] εκτίμησε την αποτελεσματικότητα 3 κύκλων IVF (συμπεριλαμβανομένων και των κατεψυγμένων κύκλων) έναντι 6 κύκλων διέγερσης ωοθηκών και IUI σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα και πτωχή πρόγνωση για αυτόματη σύλληψη (<30% με βάση το προγνωστικό μοντέλο Hunault). Η ηλικία των γυναικών ήταν < 38 ετών, η εναρκτήρια δόση γοναδοτροπινών ήταν 150 IU και όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε μεταφορά ενός μόνο εμβρύου. Υψηλότερο ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού (μη στατιστικά σημαντικό) παρατηρήθηκε σε ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε IVF έναντι IUI (52% έναντι 47%, αντίστοιχα).

**Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής**

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, δεν είναι σαφές αν η εξωσωματική γονιμοποίηση αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε σύγκριση με την ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών.

### Αιτιολόγηση

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα όσον αφορά τη σύγκριση ανάμεσα σε ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών και την εξωσωματική γονιμοποίηση όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού. Ωστόσο, οι υπάρχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν υψηλότερα, αν και μη στατιστικά σημαντικά, ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι για την απόφαση ανάμεσα σε IVF και IUI, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η ηλικία της γυναίκας, το ωοθηκικό δυναμικό και η αναμενόμενη πιθανότητα εγκυμοσύνης [21].

➤ Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, υπερτερεί η κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) σε σύγκριση με τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης (intracytoplasmic sperm injection - ICSI) όσον αφορά την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού;

### Δεδομένα

Η συστηματική ανασκόπηση από τους Johnson και συν. το 2013 (11 RCTs, 901 ζευγάρια) έδειξε υψηλότερο ποσοστό γονιμοποίησης με ICSI σε σύγκριση με IVF (RR 1.49, 95% CI 1.35-1.65, 9 RCTs) [30].

### Σύσταση καλής κλινικής πρακτικής

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το εάν αυξάνει η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού μετά από μικρογονιμοποίηση (ICSI) σε σύγκριση με την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, η μικρογονιμοποίηση (ICSI) θα πρέπει να προτιμάται έναντι της κλασικής εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) όσον αφορά το ποσοστό γονιμοποίησης.

### Αιτιολόγηση

Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης (ICSI) υπερτερεί σε σύγκριση με τη κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) όσον αφορά το ποσοστό γονιμοποίησης.

## VI. Σύνοψη

- Ο ορισμός της ανεξήγητης υπογονιμότητας είναι δυναμικός και εξαρτάται από τις διαθέσιμες εδραιωμένες διαγνωστικές μεθόδους.
- Η αδυναμία εντοπισμού αιτίων υπογονιμότητας στα ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα καθιστά την επιλογή θεραπείας εμπειρική. Συνήθως, εφαρμόζονται οι μέθοδοι Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα αίτια υπογονιμότητας, που στην περίπτωση αυτή, βέβαια, απουσιάζουν.
- Ψυχολογική υποστήριξη μπορεί να προσφέρεται σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, που το επιζητούν. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της πρακτικής αυτής.
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, η πιθανότητα φυσιολογικής σύλληψης μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση του προγνωστικού μοντέλου φυσιολογικής σύλληψης Hunault, ενώ η πιθανότητα γέννησης μετά από χρήση διαφορετικών μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τη χρήση του μοντέλου McLernon.
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, στα οποία οι γυναίκες υποβάλλονται σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με κιτρική κλομιφαίνη είτε με λετροζόλη.
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, είναι πιθανόν προτιμότερη η αντιμετώπισή τους με ενδομήτρια σπερματέγχυση με διέγερση ωοθηκών σε σύγκριση με την αναμονή φυσιολογικής σύλληψης.
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση, είναι προτιμότερο αυτή να γίνεται μετά από διέγερση των ωοθηκών σε σύγκριση με την πραγματοποίησή της σε φυσικό κύκλο.
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση, η διέγερση των ωοθηκών μπορεί να γίνει είτε με κιτρική κλομιφαίνη είτε με γοναδοτροπίνες.
- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, δεν είναι σαφές αν η εξωσωματική γονιμοποίηση αυξάνει την πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού σε σύγκριση με την ενδομήτρια σπερματέγχυση με ή χωρίς διέγερση ωοθηκών.

- Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το εάν αυξάνει η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού μετά από μικρογονιμοποίηση σε σύγκριση με την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση. Σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, η μικρογονιμοποίηση θα πρέπει να προτιμάται έναντι της κλασικής εξωσωματικής γονιμοποίησης όσον αφορά το ποσοστό γονιμοποίησης.

## VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Δεν υπάρχει προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ.

### Ομάδα σύνταξης

#### Ιουλία Μπόσδου

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Γεώργιος Λαϊνάς

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

#### Νικόλαος Βλάχος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

#### Γεώργιος Αντωνάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Πάτρα

#### Βασίλειος Ταρλατζής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Ευστράτιος Κολυμπιανάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

### Ομάδα συντονισμού

#### Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

#### Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

## VIII. Βιβλιογραφία

1. Zegers-Hochschild, F., et al., The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod, 2009. 24(11): p. 2683-7.
2. WHO, World Health Organization & World Bank. World report on disability 2011. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44575>. 2011.
3. Hull, M.G., et al., Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. 291(6510): p. 1693-7.
4. Collins, J.A., E.A. Burrows, and A.R. Wilan, The prognosis for live birth among untreated infertile couples. Fertil Steril, 1995. 64(1): p. 22-8.
5. Snick, H.K., et al., The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod, 1997. 12(7): p. 1582-8.
6. NICE, National Institute for Health and Care Excellence Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. NICE Clinical Guideline 156. London and Manchester. 2013.
7. Brandes, M., et al., The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. Hum Reprod, 2010. 25(1): p. 118-26.
8. Zegers-Hochschild, F., et al., The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Hum Reprod, 2017. 32(9): p. 1786-1801.
9. Pasch, L.A., et al., Addressing the needs of fertility treatment patients and their partners: are they informed of and do they receive mental health services? Fertil Steril, 2016. 106(1): p. 209-215 e2.
10. Rooney, K.L. and A.D. Domar, The relationship between stress and infertility. Dialogues Clin Neurosci, 2018. 20(1): p. 41-47.
11. Gibson, D.M. and J.E. Myers, The effects of social coping resources and growth-fostering relationships on infertility stress in women. Journal of Mental Health and Counseling, 2002. 24(1): p. 68-80.
12. Hansell, P.L., et al., The relationships of primary appraisals of infertility and other gynecological stressors to coping. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings, 1998. 5(2): p. 133-45.
13. Mol, B.W., et al., Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 53: p. 20-29.
14. Eimers, J.M., et al., The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. Fertil Steril, 1994. 61(1): p. 44-52.
15. van der Steeg, J.W., et al., Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. Hum Reprod, 2007. 22(2): p. 536-42.
16. van Eekelen, R., et al., Natural conception: repeated predictions over time. Hum Reprod, 2017. 32(2): p. 346-353.
17. Hunault, C.C., et al., Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of



- three previous models. *Hum Reprod*, 2004. 19(9): p. 2019-26.
18. Nelson, S.M. and D.A. Lawlor, Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med*, 2011. 8(1): p. e1000386.
  19. McLernon, D.J., et al., Predicting the chances of having a baby with or without treatment at different time points in couples with unexplained subfertility. *Hum Reprod*, 2019. 34(6): p. 1126-1138.
  20. Boivin, J., et al., Guidelines for counselling in infertility: outline version. *Hum Reprod*, 2001. 16(6): p. 1301-4.
  21. Nandi A, H.R., Unexplained subfertility: diagnosis and management. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 2016. 18: p. 107-15.
  22. Eskew, A.M., et al., Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.*, 2019. 133(3): p. 437-444. doi: 10.1097/AOG.0000000000003105.
  23. Veltman-Verhulst, S.M., et al., Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: p. CD001838.
  24. Farquhar, C.M., et al., Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*, 2018. 391(10119): p. 441-450.
  25. Dankert, T., et al., A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod*, 2007. 22(3): p. 792-7.
  26. Danhof, N.A., et al., Follicle stimulating hormone versus clomiphene citrate in intrauterine insemination for unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2018. 33(10): p. 1866-1874.
  27. Pandian, Z., A. Gibreel, and S. Bhattacharya, In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012(4): p. CD003357. doi: 10.1002/14651858.CD003357.pub3.
  28. Goverde, A.J., et al., Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2000. 355(9197): p. 13-8.
  29. Bendsdorp, A.J., et al., Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*, 2015. 350: p. g7771.
  30. Johnson, L.N., et al., Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2013. 100(3): p. 704-11.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.