



# Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία  
No 45  
Μάρτιος 2021

## ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΘΟΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΚΟ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΘΗΚΩΝ (PCOS)

### ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποιες γοναδοτροπίνες είναι απαραίτητες για πρόκληση ωθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;
- Ποιο είναι το πρωτόκολλο χορήγησης των γοναδοτροπινών για πρόκληση ωθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;
- Πως χρησιμοποιείται η αντλία GnRH πρόκληση ωθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;
- Ποια η θέση της απώλειας βάρους στις παχύσαρκες ασθενείς με PCOS;
- Είναι η κιτρική κλομιφένη η πρώτη γραμμή φαρμακευτικής θεραπείας σε γυναίκες με PCOS και πως χρησιμοποιείται;
- Μπορεί η μετφορμίνη να χρησιμοποιηθεί για πρόκληση ωθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;
- Μπορεί η λετροζόλη να χρησιμοποιηθεί για πρόκληση ωθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;
- Ποια είναι το πρωτόκολλο χορήγησης των γοναδοτροπινών, ως δεύτερη γραμμή φαρμακολογικής θεραπείας για πρόκληση ωθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;
- Ποιος ο ρόλος του λαπαροσκοπικού καυτηριασμού των ωθηκών (LOD) ως δεύτερη γραμμή θεραπείας για πρόκληση ωθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Γυναίκες με Υπογοναδοτροπικό Υπογοναδισμό: Πρόκληση ωθυλακιορρηξίας	2
III. Γυναίκες με PCOS: Πρόκληση ωθυλακιορρηξίας .....	4
IV. Σύνοψη .....	9
V. Βιβλιογραφία .....	9

## I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας παρατηρείται στο 15% περίπου των υπογόνιμων ζευγαριών και διαγιγνώσκεται σε ποσοστό μέχρι και 40% των υπογόνιμων γυναικών (1). Η βάση της θεραπείας της ανωοθυλακιορρηκτικής υπογονιμότητας είναι η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Ο στόχος αυτής της θεραπείας είναι η επιλογή ενός μόνο ωοθυλακίου και τελικά της μονο-ωοθυλακιορρηξίας, με φυσιολογική ωοθηκική στεροειδγένεση που έχει ως αποτέλεσμα την κατάλληλη προετοιμασία του ενδομητρίου για επιτυχημένη εμφύτευση.

Η ανωοθυλακιορρηκτική υπογονιμότητα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες, βάσει των επιπέδων των γοναδοτροπινών και των οιστρογόνων στο αίμα. Αν και η ταξινόμηση αυτή είναι απλοποιημένη, είναι αξιόπιστη και η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με τη διάγνωση του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού (WHO Κατηγορία 1) και της νορμογοναδοτροπικής ανωοθυλακιορρηξίας (WHO Κατηγορία 2). Η πλειονότητα των γυναικών της WHO Κατηγορίας 2 είναι γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) (2,3).

Για τις γυναίκες της WHO Κατηγορίας 3 με υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό, η μόνη ρεαλιστική επιλογή για την επίτευξη κύησης είναι η δωρεά ωαρίων. Οι ασθενείς της WHO Κατηγορίας 1 κλινικά έχουν αμηνόρροια, με χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και οιστραδιόλης στην κυκλοφορία, λόγω της μειωμένης έκκρισης γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Οι ασθενείς με PCOS αποτελούν μία ετερογενή ομάδα με 4 φαινότυπους σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του 2003 Rotterdam Consensus Meeting (4).

## II. ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΚΟ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟ: ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ

Σε αυτές τις ασθενείς υπάρχουν δύο επιλογές για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Πρώτον, η χορήγηση εξωγενώς FSH και LH, οι οποίες δεν εκκρίνονται από την υπόφυση των ασθενών, και δεύτερον, σε περιπτώσεις με άθικτη υπόφυση με χορήγηση εξωγενούς GnRH κατά ώσεις μιμούμενη τη φυσιολογική έκκριση της ενδογενούς GnRH.

➤ Ποιες γοναδοτροπίνες είναι απαραίτητες για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;

Η χορήγηση τόσο της FSH όσο και της LH είναι απαραίτητη σε αυτές τις ασθενείς γιατί η ενδογενής τους παραγωγή είναι ανεπαρκής λόγω της υποθαλαμικής-υποφυσιακής ανεπάρκειας. Εάν χορηγηθεί μόνο FSH, θα υπάρξει διέγερση της ωοθυλακικής ανάπτυξης αλλά η έκκριση της οιστραδιόλης θα είναι περιορισμένη, καθώς η LH είναι απαραίτητη για την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε οιστραδιόλη (E2) στα κοκκώδη κύτταρα (5).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ανασυνδυασμένες είτε γοναδοτροπίνες των ούρων σε αυτές τις ασθενείς και σχετικά με τη δόση της απαιτούμενης ανασυνδυασμένης LH αυτή είναι 75 IU σε συνδυασμό με 150 IU ανασυνδυασμένης FSH (6,7). Οσον αφορά στις γοναδοτροπίνες των ούρων αυτές που περιέχουν 75 IU FSH και 75 IU LH ανά αμπούλα είναι κατάλληλες.

Σε αυτές τις ασθενείς μερικά κρίσιμα θέματα πρέπει οπωσδήποτε να ρυθμιστούν ώστε να αποφευχθεί η πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση και επομένως ο κίνδυνος για σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και οι πολύδυμες κύσεις.

Αυτά τα θέματα περιλαμβάνουν τη δόση έναρξης των γοναδοτροπινών και το ποσό αύξησης της δόσης, η παρακολούθηση της θεραπείας, τα κριτήρια για την τελική ωοθυλακική ωρίμανση με τη χορήγηση της HCG και η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης.

Η δόση έναρξης των γοναδοτροπινών θα πρέπει να είναι χαμηλή και οι επιπλέον αυξήσεις θα πρέπει επίσης να είναι χαμηλές, με σκοπό την ταυτοποίηση του ουδού της FSH, δηλαδή της δόσης της FSH που προκαλεί μονοωοθυλακική ανάπτυξη. Εφόσον αυτό επιτευχθεί δεν υπάρχουν περεταίρω αύξηση της δόσης των γοναδοτροπινών. Η παρακολούθηση της θεραπείας περιλαμβάνει μέτρηση της οιστραδιόλης αίματος και διακολλητικό υπερηχογράφημα των ωοθηκών.

➤ Ποιο είναι το πρωτόκολλο χορήγησης των γοναδοτροπινών για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;

**Συστάσεις καλής πρακτικής**

Η χορήγηση της FSH και της LH είναι απαραίτητη για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (Level I).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ανασυνδυασμένες είτε γοναδοτροπίνες των ούρων (75 IU FSH και 75 IU LH). Η δόση της ανασυνδυασμένης LH είναι 75 IU σε συνδυασμό με 150 IU ανασυνδυασμένης FSH. (Level I).

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται ακόμη σήμερα στην κλινική πράξη έχει δημοσιευθεί εδώ και αρκετά χρόνια (8). Πρόκειται για “step-up” πρωτόκολλο, με συνήθη δόση έναρξης της HMG τις 150 IU ημερησίως, η οποία χορηγείται για  $\geq 5$  ημέρες. Εάν δεν υπάρχει αύξηση των επιπέδων της E2 στο αίμα, η δόση αυξάνει κατά 33% κάθε 5 ημέρες. Είναι σημαντικό να υπάρχει μία βασική τιμή των επιπέδων της E2 πριν την έναρξη της χορήγησης των γοναδοτροπινών, ώστε να ερμηνευτεί κατάλληλα η διέγερση των ωοθηκών κατά τις πρώτες 5 ημέρες. Υπερηχογραφικά, το ωοθυλάκιο που έχει επιλεγεί και πρόκειται να φτάσει στην ωοθυλακιορρηξία είναι αυτό που οι διαστάσεις του είναι τουλάχιστον 10 mm, και βεβαίως η χορήγηση των γοναδοτροπινών συνεχίζεται μέχρι την ημέρα της χορήγησης της HCG. Για την τελική ωοθυλακική ωρίμανση και την ωοθυλακιορρηξία είτε HCG ούρων (5000 IU i.m.) είτε ανασυνδυασμένη HCG (250  $\mu\text{g}$  s.c.) μπορούν να χορηγηθούν.

Εναλλακτικά, μία δόση έναρξης 75 IU της HMG μπορεί να χρησιμοποιηθεί και έχει βρεθεί ότι ο ουδός αυτής της δόσης είναι  $\leq 75$  IU στο 20% των ασθενών, ενώ το 19% των ασθενών χρειάζεται δόσεις  $>150$  IU ημερησίως. Η ηλικία και το BMI των γυναικών που απαιτούν δόσεις HMG  $>150$  IU είναι υψηλότερα από τις ασθενείς με χαμηλότερο ουδό διέγερσης (9).

Ακόμη δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τα κριτήρια χορήγησης της HCG και παλαιότερα όταν δεν χρησιμοποιούνταν οι υπέρηχοι, η HCG χορηγούταν όταν τα επίπεδα της E2 ήταν περίπου 2000 pmol/l (10). Με τη χρήση των υπερήχων σήμερα έχει προταθεί να χορηγείται η HCG όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι  $>16$  mm, χωρίς να υπάρχουν περισσότερα από 3 ωοθυλάκιο  $>14$  mm και τα επίπεδα της E2 στο αίμα να είναι μεταξύ 500-3000 pmol/l (11), ή όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι 18 mm, χωρίς την ύπαρξη περισσότερων από 3 ωοθυλακίων  $\geq 15$  mm (9). Ωστόσο, και με την πρακτική της μέτρησης E2 και με το

υπερηχογράφημα που στοχεύουν στην επίτευξη της μονοωοθυλακιορρηξίας, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος πολύδυμων κύησεων.

Η σοβαρή ωχρινική ανεπάρκεια σε αυτές τις ασθενείς θα πρέπει να διορθώνεται με εξωγενή χορήγηση HCG στη δόση των 2500 IU, 3 ημέρες και 6 ημέρες μετά την τελική ωοθυλακική ωρίμανση με HCG (9).

Το αθροιστικό ποσοστό κύησης με τη θεραπεία αυτή είναι αρκετά υψηλό, περίπου 90% μετά από 6 κύκλους, με την πλειονότητα των κύησεων να επιτυγχάνονται στους πρώτους 3 κύκλους (9).

Αν και παλαιότερες μελέτες, με μεθοδολογικά προβλήματα έχουν αναφέρει ποσοστό πολύδυμων κύησεων 19-30% (12-15), φαίνεται τελικά ότι με τον τρόπο πρόκλησης, που περιγράφεται ανωτέρω, το ποσοστό πολύδυμων κύησεων είναι χαμηλό (5%) (9), με επίσης χαμηλό ποσοστό OHSS (0-1.6%).

**Συστάσεις καλής πρακτικής**

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται είναι το “step-up”, με δόση έναρξης της HMG τις 150 IU ημερησίως. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση έναρξης 75 IU της HMG. (Level II).

➤ Πως χρησιμοποιείται η αντλία GnRH πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;

Σε ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και άθικτη υπόφυση, μπορεί η έγχυση κατά ώσεις της GnRH μέσω αντλίας, να μιμηθεί την υποθαλαμική διέγερση της υπόφυσης με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φυσιολογικού γεννητικού κύκλου. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου περιλαμβάνουν το πολύ χαμηλό ποσοστό πολύδυμης κύησης και το μηδενικό κίνδυνο για OHSS. Η GnRH αντλία τοποθετείται ενδοφλέβια ή υποδόρια και συνήθως προγραμματίζεται να παρέχει μία ώση GnRH κάθε 90 min. Η δόση της GnRH είναι 5-10  $\mu\text{g}$ /ώση i.v. και 15-20  $\mu\text{g}$ /ώση s.c..

Χαμηλότερες δόσεις GnRH θα πρέπει να χορηγούνται στον πρώτο κύκλο θεραπείας και εάν χρειαστεί αυτές προσαρμόζονται σύμφωνα με την ωοθηκική απάντηση.

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας ή της υποδόριας χορήγησης, αν και διάφορες μελέτες έχουν δείξει διφορούμενα αποτελέσματα (16-18), η υποδόρια οδός είναι πιο βολική από την ενδοφλέβια, η οποία μπορεί να επιπλακεί με φλεβίτιδα στο 1.5% των περιπτώσεων (17).

Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται με διαδοχικές μετρήσεις της FSH, LH, E2 και προγεστερόνης στο αίμα, σε συνδυασμό με την υπερηχογραφική μέτρηση των ωοθυλακίων. Η ωοθυλακιορρηξία διαπιστώνεται από την εξαφάνιση του κυρίαρχου ωοθυλακίου μαζί με την αύξηση της προγεστερόνης στο αίμα ( $\geq 5$  ng/mL) 7 ημέρες μετά την υποτιθέμενη ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η HCG δεν είναι απαραίτητη για τη ρήξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου, όταν η GnRH χορηγείται με σταθερή συχνότητα ώσεων, ενώ άλλοι προτείνουν τη χορήγηση της HCG όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάσει τα 18-20 mm. Αν και το μόνο πλεονέκτημα της χορήγησης της HCG είναι η πιο ακριβής πρόβλεψη της ωοθυλακιορρηξίας, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση της HCG και των υψηλότερων δόσεων της GnRH σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά πολύδυμων κύσεων (19).

Κατά την ωχρινική φάση, έχει προταθεί να ρυθμίζεται η συχνότητα των ώσεων της GnRH σε περίπου μία ώση ανά 4 ώρες, όπως και στην ωχρινική φάση του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου. Σε περιπτώσεις επιτυχούς θεραπεία και επίτευξης κύησης, η αντλία GnRH θα πρέπει να αποσύρεται. Άλλοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι μετά τη διαπίστωση της ωοθυλακιορρηξίας, η αντλία θα πρέπει να αποσύρεται και η ωχρινική φάση να υποστηρίζεται με 3 ενδομυϊκές ενέσεις HCG, στη δόση των 1500 IU η καθεμία, κάθε 3 ημέρες (18,20).

Τα μειονεκτήματα της αντλίας GnRH είναι το γεγονός ότι αυτή συνδέεται με το σώμα για αρκετές ημέρες, απαιτείται το γέμισμα της σε συχνά διαστήματα και υπάρχουν ενίοτε δερματικές αντιδράσεις.

Γενικά, τα ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας με την αντλία GnRH είναι υψηλά και το αθροιστικό ποσοστό κύησης μετά από 6 κύκλους είναι πάνω από 90% (21-23).

### III. ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ PCOS: ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ

Η συχνότητα του PCOS στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται στο 6% σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH και στο 10% σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam και της AE-PCOS (24).

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Σε ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και άθικτη υπόφυση, μπορεί να χορηγηθεί κατά ώσεις η GnRH μέσω αντλίας ενδοφλέβια ή υποδόρια (Level I).

Η αντλία GnRH προγραμματίζεται να παρέχει μία ώση GnRH κάθε 90 min με δόση GnRH 5-10 μg/ώση i.v. και 15-20 μg/ώση s.c. (Level II).

➤ Ποια η θέση της απώλειας βάρους στις παχύσαρκες ασθενείς με PCOS;

Περίπου το 50% των γυναικών με PCOS μπορεί να είναι υπέρβαρες και παχύσαρκες. Σε αυτές, η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η απώλεια βάρους με δίαιτα, άσκηση, ψυχολογικές παρεμβάσεις, φάρμακα ή και βαριατρική χειρουργική (25,26, 27 Cochrane). Ωστόσο, είναι ακόμη ασαφές αν πριν την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας η απώλεια βάρους είναι ωφέλιμη, καθώς μία RCT (28) έδειξε ότι αυτή η παρέμβαση σχετίζονταν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά γέννησης συγκριτικά με την άμεση πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, ενώ μία άλλη μελέτη (29) έδειξε ακριβώς το αντίθετο.

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Στις υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς με PCOS η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η απώλεια βάρους με δίαιτα, άσκηση, ψυχολογικές παρεμβάσεις, φάρμακα ή και βαριατρική χειρουργική (Level II).

➤ Είναι η κιτρική κλομιφένη η πρώτη γραμμή φαρμακευτικής θεραπείας σε γυναίκες με PCOS και πως χρησιμοποιείται;

Γενικά η κιτρική κλομιφένη έχει θεωρηθεί ως η πρώτη γραμμή φαρμακολογικής θεραπείας (26), αν και πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητα της λετροζόλης, αναφορικά με τα ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας και επίτευξης κύησης, είναι ανώτερη της κλομιφένης (30).

Η κιτρική κλομιφένη (CC) είναι ένας εκλεκτικός τροποποιητής των υποδοχέων οιστρογόνων (selective estrogen receptor modulator, SERM) που χρησιμοποιείται στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας από το 1961. Ο μηχανισμός δράσης της CC είναι ο αποκλεισμός των οιστρογονικών

υποδοχέων στον υποθάλαμο και την υπόφυση και η επακόλουθη κατάργηση του αρνητικού μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης (feedback) αυξάνει την έκκριση των γοναδοτροπινών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Επομένως, κατά τη χορήγηση της CC τα επίπεδα της ενδογενούς FSH αυξάνουν, μιμούμενα το παράθυρο της FSH που επιλέγει το ωοθυλάκιο.

Μετά την επιλογή ενός ή περισσότερων ωοθυλακίων, τα επίπεδα της E2 αυξάνουν και πάντα λαμβάνει χώρα το κύμα της LH, γεγονός που σημαίνει ότι σε PCOS ασθενείς που λαμβάνουν CC, μετά την επιλογή του ωοθυλακίου δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση της HCG για τη ρήξη του ωοθυλακίου.

Οι δόσεις της CC είναι 50-150 mg ημερησίως για 5 ημέρες, ξεκινώντας οποιαδήποτε ημέρα από την 2-5 ενός κύκλου, ο οποίος μπορεί να είναι αυτόματος ή προκλητός μετά από την απόσυρση εξωγενών προγεσταγόνων. Τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από το ποια ημέρα μεταξύ της 2-5 ξεκινά η θεραπεία, ενώ η αύξηση της δόσης πάνω από 150 mg δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητά (31).

Ο απλούστερος τρόπος να εκτιμηθεί εάν η δόση της CC είναι ωοθυλακιορρηκτική, είναι η μέτρηση της προγεστερόνης στο αίμα την ημέρα 21 και εάν είναι χαμηλή και την ημέρα 28, όταν η θεραπεία έχει ξεκινήσει την ημέρα 2. Τα υψηλά επίπεδα της προγεστερόνης υποδηλώνουν ωοθυλακιορρηξία, αλλά εάν είναι χαμηλά κατά τον επόμενο κύκλο η δόση της CC θα πρέπει να αυξηθεί κατά 50 mg (μέγιστη δόση 150 mg ημερησίως).

Ωστόσο, καθώς η πρόκληση με CC σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο ποσοστό πολύδυμων κυήσεων σχετικά με την αυτόματη σύλληψη, ο υπερηχογραφικός έλεγχος για διαπίστωση της πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες για τον κίνδυνο πολύδυμης κύησης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος δεν έχει προταθεί ως υποχρεωτικός για τη βελτίωση του αποτελέσματος, αλλά σε αρκετά κέντρα χρησιμοποιείται συχνά για την παρακολούθηση του πρώτου κύκλου και βοηθά στην προσαρμογή των δόσεων της CC σε επόμενους κύκλους. (26).

Το ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας με 50 mg CC είναι 46%, με επιπλέον αύξηση κατά 21% και 8% με τις δόσεις των 100 mg και 150 mg ημερησίως, αντίστοιχα (32).

Κατά προσέγγιση, από τις 100 γυναίκες με PCOS που λαμβάνουν CC, οι 75 θα έχουν ωοθυλακιορρηξία και οι 35-40 θα επιτύχουν κύηση. Τα ποσοστά αυτομάτων εκτρώσεων και πολύδυμης κύησης είναι περίπου 20 και 8%, αντίστοιχα (33). Επομένως, μία γυναίκα με PCOS που λαμβάνει CC έχει πιθανότητα περίπου 25% να πετύχει μονήρη γέννηση ζώντος (34). Το OHSS έχει περιγραφεί σπάνια σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με CC (35).

Ο όρος “αντίσταση στην κλομιφένη” σημαίνει ότι παρά τη χορήγηση μέγιστης δόσης CC δεν προκαλείται η ωοθυλακιορρηξία, ενώ ο όρος “αποτυχία στην κλομιφένη” σημαίνει ότι παρά την ωοθυλακιορρηξία δεν επιτυγχάνεται κύηση.

Η αντίσταση στην CC σχετίζεται με αμηνόρροια, υψηλό BMI, καθώς και αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, ινσουλίνης και LH στην κυκλοφορία. Ο λόγος για την ασυμφωνία μεταξύ του ποσοστού ωοθυλακιορρηξίας (περίπου 75%) και του ποσοστού κύησης (35-40%) θεωρείται ότι είναι οι αντι-οιστρογονικές επιδράσεις της CC οι οποίες εμποδίζουν την κατάλληλη πάχυνση του ενδομητρίου, το σχηματισμό πινοποδίων και τελικά την εμφύτευση (34).

Οι πιο σημαντικές παράμετροι που προβλέπουν τη γέννηση ζώντος νεογνού μετά από τη θεραπεία με CC είναι η ηλικία, το BMI, ο δείκτης FAI (free androgen index: Testosterone x 100/SHBG) και το ιστορικό αμηνόρροιας (36).

Σήμερα, η θεραπεία με CC περιορίζεται σε 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και η αντίσταση ή η αποτυχία στην CC απαιτεί την αλλαγή της στρατηγικής με τη δεύτερη γραμμή θεραπείας που είναι η χαμηλή δόση γοναδοτροπινών ή ο λαπαροσκοπικός καυτηριασμός των ωοθηκών (26). Περίπου το 75% των κυήσεων προκύπτει στους πρώτους τρεις κύκλους και το αθροιστικό ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών μετά από 6 κύκλους είναι 50-60% (37).

Μερικές παρενέργειες της CC όπως οι εξάψεις και η θόλωση της όρασης, αν και σπάνιες, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενοχλητικές.

Ένα άλλος SERM, χημικά παρόμοιος με την CC είναι η ταμοξιφένη, με κύρια ένδειξη την επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, χορηγούμενη κατά τον ίδιο τρόπο με την CC αλλά είναι λιγότερο δημοφιλής. Έχει τα ίδια ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας, κλινικής κύησης, αυτομάτων

εκτρώσεων και γέννησης ζώντων νεογνών με την CC (35). Έχει προταθεί ότι η ταμοξιφένη δεν έχει τις αρνητικές επιδράσεις της CC στο ενδομήτριο και η αλλαγή της CC σε ταμοξιφένη (20 mg για κάθε 50 mg της CC) μπορεί να αποφύγει αυτό το πρόβλημα (34).

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Η κιτρική κλομιφένη κλασικά έχει θεωρηθεί ως η πρώτη γραμμή φαρμακολογικής θεραπείας. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι η λετροζόλη είναι ανώτερη της κλομιφένης (Level I). Η θεραπεία με CC περιορίζεται σε 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και η αντίσταση ή η αποτυχία στην CC απαιτούν την αλλαγή της στρατηγικής με τη δεύτερη γραμμή θεραπείας που είναι η χαμηλή δόση γοναδοτροπινών ή ο λαπαροσκοπικός καυτηριασμός των ωοθηκών (Level I).

- Μπορεί η μετφορμίνη να χρησιμοποιηθεί για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;

Η μετφορμίνη, μία διγουανίδη, είναι ένας ευαισθητοποιητής ινσουλίνης που μπορεί να μειώσει την υπερινσουλιναιμία σε ασθενείς με PCOS. Αν και η μετφορμίνη είναι κατώτερη της CC σαν φάρμακο για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (38) μπορεί να έχει ένα ρόλο στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, καθώς όταν η μετφορμίνη προστίθεται στην CC σε ασθενείς που έχουν αντίσταση στην CC, μπορεί να αυξηθούν τα ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας και κύησης (39). Μία μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis) συγκρίνοντας το συνδυασμό CC και μετφορμίνης and έναντι των γοναδοτροπινών, έδειξε ότι είναι ισοδύναμα στην επίτευξη κύησης (40). Έτσι, έχει προταθεί ότι πριν προχωρήσει η θεραπεία στη δεύτερη γραμμή των γοναδοτροπινών που είναι ακριβές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός CC και μετφορμίνης (34).

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Η μετφορμίνη είναι κατώτερη της CC σαν φάρμακο για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS (Level I).

- Μπορεί η λετροζόλη να χρησιμοποιηθεί για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;

Οι αναστολές αρωματάσης έχουν χρησιμοποιηθεί για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας από το 2001. Ο αναστολέας τρίτης γενιάς, λετροζόλη, είναι μία ουσία που μπλοκάρει τη δράση της αρωματάσης και παρεμποδίζει τη σύνθεση των οιστρογόνων από τα ωοθυλάκια, την περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων και επίσης τοπικά στον εγκέφαλο. Έτσι, τα επίπεδα των οιστρογόνων στην κυκλοφορία μπορεί να κατασταλούν 97-99% (41). Το αποτέλεσμα είναι να απελευθερωθεί ο υποθαλαμο-υποφυσιακός άξονας από το αρνητικό feedback των οιστρογόνων και αυξάνει η έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση με επακόλουθη διέγερση των ωοθυλακίων. Επομένως, η λετροζόλη έχει το ίδιο αποτέλεσμα όπως η CC, δηλαδή την αύξηση της ενδογενούς FSH, και επίσης χορηγείται με παρόμοιο τρόπο, στη δόση 2.5-7.5 mg/ημέρα για 5 ημέρες, ξεκινώντας από την ημέρα 2-5 μίας αυτόματης ή προκλητής με προγεσταγόνα εμμηνορυσίας.

Η λετροζόλη έχει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής (45 ώρες) από την CC, και οι παρενέργειες είναι ελάχιστες, όπως ήπια κεφαλαλγία και μυαλγίες.

Η ανωτερότητα της λετροζόλης σε σχέση με την CC, σα πρώτη γραμμή πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας έχει δείχτει σε πολλές RCTs. Μια μετα-ανάλυση Cochrane (30) 42 RCTs (7935 women) συνέκρινε τη λετροζόλη με την CC ακολουθούμενες από προγραμματισμένη συνουσία. Τα ποσοστά γέννησης ζώντων ήταν υψηλότερα με τη λετροζόλη (31.7% vs 21.4%, OR 1.68, 95% CI 1.42-1.99). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ λετροζόλης και CC στα ποσοστά αυτομάτων εκτρώσεων (21.3% vs 20%, OR 0.94, 95% CI 0.70-1.26), πολύδυμης κύησης (1.2% vs 1.8%, OR 0.69, 95% CI 0.41-1.16) και OHSS (0.4% vs 0.4%, risk difference -0.00, 95% CI -0.01 to 0.00).

Πρόσφατα, μια διεθνής οδηγία (international evidence-based guideline) πρότεινε ότι η λετροζόλη και όχι η CC θα πρέπει να είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (42).

Σε μία παλαιότερη μη δημοσιευμένη αναφορά (43), η λετροζόλη είχε ενοχοποιηθεί ως δυνητικός τερατογόνος παράγοντας. Αν και αρκετές άλλες μελέτες (40) έχουν δείξει ότι η λετροζόλη είναι ασφαλής, η χρήση της για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στην Ελλάδα είναι «off label».

**Συστάσεις καλής πρακτικής**

Η λετροζόλη και όχι η CC μπορεί να είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Level I). Ωστόσο, η χρήση της λετροζόλης για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στην Ελλάδα είναι «off label» (Level III).

- Ποια είναι το πρωτόκολλα χορήγησης των γοναδοτροπινών, ως δεύτερη γραμμή φαρμακολογικής θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS;

Οι γοναδοτροπίνες είναι η δεύτερη γραμμή φαρμακολογικής θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS, στις οποίες η πρώτη γραμμή με τους από του στόματος παράγοντες έχουν αποτύχει. Κλασικά, με την CC σαν πρώτη γραμμή θεραπείας, οι γοναδοτροπίνες είναι το επόμενο στάδιο στις περιπτώσεις αντίστασης και αποτυχίας στην κλομιφένη. Η χορήγηση των εξωγενών γοναδοτροπινών στοχεύει στην αύξηση των επιπέδων της FSH στην κυκλοφορία πάνω από τον ουδό επιλογής, ιδεατά. Ενός μόνο ωοθυλακίου και τη διατήρηση του μέχρι το προωοθυλακιορρηκτικό μέγεθος.

Αρχικά, χρησιμοποιούνταν το «κλασικό πρωτόκολλο» με δόση έναρξης 150 IU ημερησίως, αλλά λόγω της πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης που προκαλούσε (44) δεν χρησιμοποιείται πλέον. Έτσι, σήμερα χρησιμοποιούνται τα πρωτόκολλα με χαμηλότερες δόσεις έναρξης δηλαδή, τα χαμηλής δόσης “step-up” και “step-down” με σκοπό τη μείωση της έντονης ωοθηκικής διέγερσης.

Πρωτόκολλο step-up: αυτό το πρωτόκολλο βασίζεται στην αρχή ότι η βαθμιαία αύξηση της εξωγενούς FSH θα εντοπίσει τον ουδό της επιλογής του ωοθυλακίου, με στόχο την μονωοθυλακιορρηξία και ελαχιστοποίηση της πιθανότητας πολύδυμης κύησης και OHSS.

Με αυτό το πρωτόκολλο, μία δόση έναρξης 50-75 IU γοναδοτροπινών (HMG ή ανασυνδυασμένη FSH) χορηγείται για 7 ημέρες και ένα υπερηχογράφημα εκτελείται για να διαπιστωθεί την επιλογή ωοθυλακίου, η οποία συμβαίνει όταν το ωοθυλάκιο είναι 10 mm. Εάν δεν υπάρχει επιλογή ωοθυλακίου μετά από μία εβδομάδα, η δόση των γοναδοτροπινών αυξάνει κατά 50% της προηγούμενης δόσης και επαναλαμβάνεται το υπερηχογράφημα μετά από μία εβδομάδα για να διαπιστωθεί εάν έχει επιτευχθεί η επιλογή του

ωοθυλακίου κοκ. Εφόσον βρεθεί ένα ωοθυλάκιο πάνω από 10 mm, η ίδια δόση FSH διατηρείται μέχρι να φτάσει στο προωοθυλακιορρηκτικό μέγεθος και τότε χορηγείται η HCG για τη ρήξη του ωοθυλακίου.

Μία παραλλαγή αυτού του πρωτοκόλλου είναι το χρόνιο χαμηλής δόσης step-up πρωτόκολλο, το οποίο περεταίρω μειώνει τον κίνδυνο για πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση. Με αυτό, μία χαμηλή δόση έναρξης 37.5-75 IU γοναδοτροπινών χορηγείται για 14 ημέρες.

Εάν μετά από 2 εβδομάδες δεν υπάρξει ωοθυλακική επιλογή στο υπερηχογράφημα, η δόση των γοναδοτροπινών αυξάνει κατά 50% από την προηγούμενη δόση και μετά από μία εβδομάδα το υπερηχογράφημα επαναλαμβάνεται για τη διαπίστωση της επιλογής ωοθυλακίου κοκ. Κατά το διάστημα των 14 ημερών, ποσοστό γυναικών >90% θα απαντήσουν στη δόση των 75 IU FSH. Προτείνεται να ακυρωθεί ο κύκλος και να μη χορηγηθεί η HCG όταν περισσότερα από 2 ωοθυλάκια 16 mm ή περισσότερα από ένα ωοθυλάκιο 16 mm και δυο επιπλέον ωοθυλάκια 14 mm βρίσκονται, σε γυναίκες με PCOS νεότερες των 38 ετών χωρίς επιπλέον παράγοντες υπογονιμότητας (26). Γενικά, προτείνεται να χρησιμοποιούνται μικρές δόσεις έναρξης στον πρώτο κύκλο θεραπείας οι οποίες μπορεί να προσαρμοστούν ανάλογα σε επόμενους κύκλους. Επίσης, εάν η δόση του ουδού έχει βρεθεί στον πρώτο κύκλο, η ίδια δόση ή ελαφρά χαμηλότερη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δόση έναρξης σε επόμενο κύκλο.

Αν και έχουν περιγραφεί και το step-down (45,46) και το Sequential step-up and step-down (47) προτείνεται η χρήση του step-down ως πιο αποτελεσματικού και ασφαλούς.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνες δεν πρέπει να ξεπερνάει τους 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (26).

Δεν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των γοναδοτροπινών από τα ούρα και των ανασυνδυασμένων, όπως έδειξε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση Cochrane (48).

Τα αποτελέσματα με το χαμηλής δόσης step-up πρωτόκολλο και δόση έναρξης τις 75 IU είναι ικανοποιητικά με ποσοστά μονο-ωοθυλακιορρηξίας 69%, κλινικής κύησης 40%, OHSS 0.14% και πολύδυμων κυήσεων 5.7% (49). Επίσης, με τη χαμηλότερη δόση έναρξης των 52.5 IU ημερησίως, τα ποσοστά είναι παρόμοια με τα αυτά των 75 IU (50). Μία πιο πρόσφατη μελέτη (9), έδειξε ότι με

δόση έναρξης 52.5 IU, το ποσοστό ωοθυλακιωρρηξίας ήταν 83% και το ποσοστό μονο-ωοθυλακιωρρηξίας ήταν 77%.

Μία προοπτική μελέτη έδειξε ότι όταν οι ασθενείς με νορμογοναδοτροπική ανωθυλακιωρρηξία λάβουν αρχικά CC και στη συνέχεια γοναδοτροπίνες το αθροιστικό ποσοστό γέννησης ενός νεογνού είναι 71% μετά από 24 μήνες (51).

Χωρίς να έχουν αξιολογηθεί επαρκώς με, έχουν δημιουργηθεί διάφορα μοντέλα πρόβλεψης της απάντησης στην FSH με ανεξάρτητες μεταβλητές το BMI, τα βασικά επίπεδα της FSH level, τον ελεύθερο insulin growth factor I (IGF-I) και το πηλίκιο ινσουλίνη/γλυκόζη (52, 53).

Αν και οι γοναδοτροπίνες γενικά θεωρούνται ως η δεύτερη γραμμή θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας στο PCOS, υπάρχουν προτάσεις στη διεθνή βιβλιογραφία ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη γραμμή θεραπείας. Μία πολυκεντρική RCT (54) έδειξε ότι μετά από 3 κύκλους είτε με CC (δόσεις έναρξης 50-150 mg), ή ανασυνδυασμένη FSH (step-up πρωτόκολλο ξεκινώντας με 50 IU με εβδομαδιαίες αυξήσεις των 25 IU), η πρόκληση με την FSH ήταν ανώτερη της CC. Στον πρώτο κύκλο, το ποσοστό κύησης με FSH ήταν διπλάσιο της CC (30 έναντι 14.6%). Επίσης, μετά από 3 κύκλους τα αθροιστικά ποσοστά κύησης και γέννησης ζώντων ήταν σημαντικά υψηλότερα με την FSH παρά με την CC (52.1 έναντι 41.2%, και 47.4 έναντι 36.9%, αντίστοιχα). Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικά πλεονεκτήματα στο κόστος και στην άνεση της θεραπείας της CC, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν η FSH επιλέγεται σαν πρώτη γραμμή θεραπείας.

Αν μετά από 6 ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους με γοναδοτροπίνες δεν έχει επιτευχθεί κύηση, η τρίτη γραμμή θεραπείας είναι η ωοθηκική διέγερση και IVF (30). Είναι σαφές ότι στις γυναίκες με PCOS που συνυπάρχουν και άλλες παθολογίες, όπως σαλπιγγικός παράγοντας, σοβαρές διαταραχές του σπέρματος κλπ η IVF αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας (26).

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Η πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με γοναδοτροπίνες πραγματοποιείται με τα πρωτόκολλα «step-up» και χρόνιο χαμηλής δόσης «step-up» (Level I) και η θεραπεία με γοναδοτροπίνες δεν πρέπει να ξεπερνάει τους 6 ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους (Level II). Αν μετά από 6 ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους με γοναδοτροπίνες δεν έχει επιτευχθεί κύηση, η τρίτη γραμμή θεραπείας είναι η ωοθηκική διέγερση και IVF (Level II).

➤ Ποιος ο ρόλος του λαπαροσκοπικού καυτηριασμού των ωοθηκών (LOD) ως δεύτερη γραμμή θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας σε γυναίκες με PCOS;

Ο λαπαροσκοπικός καυτηριασμός ωοθηκών είναι η λαπαροσκοπική τεχνική διάνοιξης οπών στο φλοιό των ωοθηκών με μονοπολική ή διπολική διαθερμία ή διαφόρων τύπων lasers, χωρίς να φαίνεται ότι κάποια μορφή ενέργειας υπερτερεί των άλλων. Μέχρι 4 οπές είναι αρκετές και δεν επιτρέπεται να εκτελούνται περισσότερες των 10, καθώς αυτό έχει συσχετισθεί με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια.

Η κύρια ένδειξη για LOD είναι η αντίσταση στην CC σε γυναίκες με ανωθυλακιωρρηκτικό PCOS. Άλλες ενδείξεις είναι σε αυτές τις γυναίκες με ανωθυλακιωρρηκτικό PCOS που έχουν υψηλά επίπεδα LH στην κυκλοφορία ή υποβάλλονται σε λαπαροσκοπικό έλεγχο της πυέλου ή η κατοικία τους είναι μακριά από νοσοκομείο ώστε να είναι δυνατή η συχνή παρακολούθηση της πρόκλησης ωοθυλακιωρρηξίας με γοναδοτροπίνες.

Η LOD είναι εναλλακτική θεραπεία στην πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με γοναδοτροπίνες σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας με παρόμοια αποτελεσματικότητα και αποτελεί μία και μοναδική θεραπευτική-χειρουργική παρέμβαση, δηλαδή δεν επαναλαμβάνεται. Επίσης δεν πρέπει να εκτελείται για λόγους άλλους εκτός της ανωθυλακιωρρηκτικής υπογονιμότητας. Βεβαίως δεν απαιτείται παρακολούθηση της ωοθυλακικής ανάπτυξης μετά την LOD.

Σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε LOD θα απαιτηθεί επιπλέον θεραπεία πρόκλησης ωοθυλακιωρρηξίας με CC μετά από 12 εβδομάδες εάν δεν έχει επιτευχθεί ωοθυλακιωρρηξία και με γοναδοτροπίνες μετά από 6 μήνες (26).

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Ο LOD είναι εναλλακτική θεραπεία στην πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με γοναδοτροπίνες σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας με παρόμοια αποτελεσματικότητα (Level I).



## IV. Σύνοψη

- Η χορήγηση της FSH και της LH είναι απαραίτητη για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (Level I). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ανασυνδυασμένες είτε γοναδοτροπίνες των ούρων (75 IU FSH και 75 IU LH). Η δόση της ανασυνδυασμένης LH είναι 75 IU σε συνδυασμό με 150 IU ανασυνδυασμένης FSH. (Level I).
- Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται είναι το “step-up”, με δόση έναρξης της HMG τις 150 IU ημερησίως. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση έναρξης 75 IU της HMG. (Level II).
- Σε ασθενείς με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και άθικτη υπόφυση, μπορεί να χορηγηθεί κατά ώσεις η GnRH μέσω αντλίας ενδοφλέβια ή υποδόρια (Level I).
- Η αντλία GnRH προγραμματίζεται να παρέχει μία ώση GnRH κάθε 90 min με δόση GnRH 5-10 µg/ώση i.v. και 15-20 µg/ώση s.c. (Level II).
- Στις υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς με PCOS η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η απώλεια βάρους με δίαιτα, άσκηση, ψυχολογικές παρεμβάσεις, φάρμακα ή και βαριατρική χειρουργική (Level II).
- Η κιτρική κλομιφένη κλασικά έχει θεωρηθεί ως η πρώτη γραμμή φαρμακολογικής θεραπείας. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι η λετροζόλη είναι ανώτερη της κλομιφένης (Level I). Η θεραπεία με CC περιορίζεται σε 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και η αντίσταση ή η αποτυχία στην CC απαιτούν την αλλαγή της στρατηγικής με τη δεύτερη γραμμή θεραπείας που είναι η χαμηλή δόση γοναδοτροπινών ή ο λαπαροσκοπικός καυτηριασμός των ωοθηκών (Level I).
- Η μετφορμίνη είναι κατώτερη της CC σαν φάρμακο για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με PCOS (Level I).
- Η λετροζόλη και όχι η CC μπορεί να είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Level I). Ωστόσο, η χρήση της λετροζόλης για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στην Ελλάδα είναι «off label» (Level III).
- Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες πραγματοποιείται με τα πρωτόκολλα «step-up» και χρόνιο χαμηλής δόσης «step-up»

(Level I) και η θεραπεία με γοναδοτροπίνες δεν πρέπει να ξεπερνάει τους 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (Level II). Αν μετά από 6 ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους με γοναδοτροπίνες δεν έχει επιτευχθεί κύηση, η τρίτη γραμμή θεραπείας είναι η ωοθηκική διέγερση και IVF (Level II).

- LOD είναι εναλλακτική θεραπεία στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας με παρόμοια αποτελεσματικότητα (Level I).

### Ομάδα σύνταξης

#### Κωνσταντίνος Νταφόπουλος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Λάρισα

#### Αντώνης Μακρυγιαννάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Κρήτη

#### Κωνσταντίνος Ζηκόπουλος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Ιωάννινα

#### Μηνάς Μαστρομηνάς

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

### Ομάδα συντονισμού

#### Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

#### Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

## V. Βιβλιογραφία

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103:44-50.
2. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006;113:1210-7.
3. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*. 2012;18:586-599.
4. 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):41-47.

5. Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Mannaerts BM, Lamberts SW, Bouchard P, Fauser BC. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1471-1473.
6. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1507-1514.
7. Burgues S, The Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod.* 2001;16:2525-2532.
8. Brown JB, Evans JH, Adey FD, Taft HP, Townsend L (1969) Factors involved in the induction of fertile ovulation with human gonadotrophins. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1969;76:289-307
9. White DM, Hardy K, Lovelock S, Franks S. Low-dose gonadotropin induction of ovulation in anovulatory women: still needed in the age of IVF. *Reproduction.* 2018;156: 1-10.
10. Bergquist C, Nillius SJ, Wide L (1983a) Human gonadotropin therapy. I. Serum estradiol and progesterone patterns during conceptual cycles. *Fertil Steril.* 1983; 39:761-765.
11. Tadokoro N, Vollenhoven B, Clark S, Baker G, Kovacs G, Burger H, Healy D. Cumulative pregnancy rates in couples with anovulatory infertility compared with unexplained infertility in an ovulation induction programme. *Hum Reprod.* 1997;12:1939-1944.
12. Rabau E, David A, Serr DM, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;98:92-98.
13. Thompson CR, Hansen LM. Pergonal (menotropins): a summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil Steril.* 1970;21:844-853.
14. Dale PO, Tanbo T, Henriksen T, Magnus O, Abyholm T. Gonadotropin therapy of female infertility. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:395-399.
15. Yildirim M, Noyan V, Tiras MB. Estrogen-progestagen pre-treatment before HMG induction in hypogonadotropic patients. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Dec;71(3):249-250.
16. Leyendecker G, Wildt L. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH in women with hypothalamic amenorrhoea. *J Reproduct Fertil* 1983;69:397-409.
17. Christin-Maitre S, de Crécy M; Groupe Français des pompes à GnRH. Pregnancy outcomes following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36:8-12.
18. Christou F, Pitteloud N, Gomez F. The induction of ovulation by pulsatile administration of GnRH: an appropriate method in hypothalamic amenorrhoea. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33:598-601.
19. Braat DD, Ayalon D, Blunt SM, Bogchelman D, Coelingh Bennink HJ, Handelsman DJ, Heineman MJ, Lappohn RE, Lorijn RH, Rolland R et al. Pregnancy outcome in luteinizing hormone-releasing hormone induced cycles: a multicentre study. *Gynecol Endocrinol.* 1989;3:35-44.
20. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhoea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:999-1004.
21. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, Sambataro M, Falbo A. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1215-20.
22. Homburg R, Eshel A, Armar NA, Tucker M, Mason PW, Adams J, Kilborn J, Sutherland IA, Jacobs HS. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation. *Br Med J.* 1989;298:809-812.
23. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhoea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:125-129.
24. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin 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.
25. Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:479-88.
26. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:462-477.
27. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD007506.
28. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, Koks CA, van Golde R, Kaaijk EM, Schierbeek JM, Oosterhuis GJ, Broekmans FJ, Bemelmans WJ, Lambalk CB, Verberg MF, van der Veen F, Klijn NF, Mercelina PE,

- van Kasteren YM, Nap AW, Brinkhuis EA, Vogel NE, Mulder RJ, Gondrie ET, de Bruin JP, Sikkema JM, de Greef MH, ter Bogt NC, Land JA, Mol BW, Hoek A. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med*. 2016;374:1942-1953.
29. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Allison KC, Sarwer DB, Diamond MP, Schlaff WD, Casson PR, Christman GM, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Zhang H, Eisenberg E, Coutifaris C, Dokras A. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2658-2666.
30. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 24;5:CD010287.
31. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod*. 1997;12:449-453.
32. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2004;81:1187-1193.
33. van Santbrink EJ, Eijkemans MJ, Laven JS, Fauser BC. Patient-tailored conventional ovulation induction algorithms in anovulatory infertility. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:381-389.
34. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:261-274.
35. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antiestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD002249.
36. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:91-97.
37. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997 Jul-Aug;3(4):359-65.
38. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-566.
39. George SS, George K, Irwin C, Job V, Selvakumar R, Jeyaseelan V, Seshadri MS. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod*. 2003;18:299-304.
40. Wang R, Kim BV, van Wely M, Johnson NP, Costello MF, Zhang H, Ng EH, Legro RS, Bhattacharya S, Norman RJ, Mol BW. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:j138.
41. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1838-1844.
42. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110:364-379.
43. Biljan, M., R. Hemmings, and N. Brassard, The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertility & Sterility*, 2005. 84(supp.1): p. O-231, Abstract 1033.
44. Wang CF, Gemzell C. The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1980;33:479-486.
45. van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary Follicle-Stimulating Hormone for Normogonadotropic Clomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:597-602.
46. Christin-Maitre S, Hugues JN; Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003;18:1626-1631.
47. Hugues JN, Cédric-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Hervé F, Uzan M. Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 1996;11:2581-2584.
48. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD010290.
49. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update*. 1999;5:493-499.
50. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton-Fairley D, Franks S. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3821-3824.

51. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod.* 2003;18:2357-2362.
52. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2003;9:429-49.
53. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotrophic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril.* 2002;77:83-90.
54. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, Child T, Davies M, D'Hooghe T, Martinez A, Rajkhowa M, Rueda-Saenz R, Hompes P, Lambalk CB. 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;27:468-473.

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.