

Π.Μ.Σ. «ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

**Υψηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας με τη Λετροζόλη συγκριτικά με την
Κιτρική Κλομιφαίνη σε υπογόνιμες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών
Ωοθηκών: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

Πτυχιακή Εργασία

ΤΣΙΑΜΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

18/3/2021

Υψηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας με τη Λετροζόλη συγκριτικά με την Κιτρική Κλομιφαίνη σε υπογόνιμες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ Π. ΤΣΙΑΜΗ* (1), ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΓΟΥΛΗΣ (2), ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΣΩΤΗΡΙΑΔΗΣ (3), ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ Μ. ΚΟΛΥΜΠΙΑΝΑΚΗΣ (4)

¹ΕΚΠΑ; (2) Μονάδα Ενδοκρινολογίας της Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ; (3) Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ; (4) Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ.

Περίληψη

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) αποτελεί μία πολύ συχνή αιτία υπογονιμότητας λόγω ανωοθυλακιορρηξίας. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες, η λετροζόλη πρέπει να θεωρείται η θεραπεία πρώτης γραμμής για γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία τύπου II κατά WHO ή Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Όμως, η λετροζόλη για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας δεν είναι εγκεκριμένη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και η χρήση της γίνεται άτυπα. Η κύρια ανησυχία σχετικά με τη λετροζόλη αφορά την πιθανή τερατογόνο επίδρασή της στο έμβρυο.

Σκοπός μελέτης: Να εξετάσουμε εάν η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας είναι υψηλότερη με τη χρήση Λετροζόλης σε σύγκριση με την Κιτρική Κλομιφαίνη σε γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία οφειλόμενη σε Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Μέθοδοι: Σε αυτή τη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Μελέτες που συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε υπογόνιμες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Μετά την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ακολουθούσε προγραμματισμένη επαφή ή ενδομήτριος σπερματέγχυση. Κύριο αποτέλεσμα ήταν το ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας. Δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν το ποσοστό ζώντων νεογνών, κλινικής κύησης, αυτόματης αποβολής, πολλαπλής κύησης και συγγενών ανωμαλιών. Επιπλέον ανάλυση έγινε για ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής και για ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών διαγνωσμένο σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam.

Αποτελέσματα: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση 26 Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Μελέτες που περιελάμβαναν 4168 ασθενείς και υποβλήθηκαν σε 8310 κύκλους πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας. Οι μελέτες δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2006 και 2019. Η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη με τη λετροζόλη συγκριτικά με την κιτρική κλομιφαίνη. (RR: 1.148, 95% CI: 1.077 to 1.223, 3017 ασθενείς, 19 μελέτες, I^2 : 47.7%, χαμηλής ποιότητας δεδομένα).

Συμπέρασμα: Σε υπογόνιμες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών που λαμβάνουν λετροζόλη αναμένεται υψηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας σε σύγκριση με αυτές που λαμβάνουν κιτρική κλομιφαίνη. Το υψηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας μπορεί να συνεισφέρει στο υψηλότερο ποσοστό κλινικής κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών. Υψηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας με τη χρήση λετροζόλης παρατηρήθηκε και στις ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Λέξεις κλειδιά: Συστηματική Ανασκόπηση; Μετα-ανάλυση; Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών; Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας; Ωοθυλακιορρηξία; Λετροζόλη; Κιτρική Κλομιφαίνη

Αριθμός Καταχώρησης PROSPERO: CRD42019125166

Η αγγλόφωνη έκδοση της εργασίας έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό *Hormones - International Journal of Endocrinology and Metabolism* (Springer Nature) και είναι διαθέσιμη στον ιστότοπο: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-021-00289-z>.

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι μία από τις συχνότερες ενδοκρινικές διαταραχές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, επηρεάζοντας 5-10% αυτών παγκοσμίως [1,2,3]. Το ΣΠΩ αποτελεί την πιο συχνή αιτία υπογονιμότητας λόγω ανωοθυλακιορρηξίας και ευθύνεται για >80% αυτών των περιπτώσεων [4,5,6]. Η επίπτωση της υπογονιμότητας μεταξύ γυναικών που πάσχουν από ΣΠΩ κυμαίνεται μεταξύ 70-80% [7]. Γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία λόγω ΣΠΩ που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν είναι υποψήφιος να λάβουν θεραπεία πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας.

Η Κιτρική Κλομιφαίνη (Clomiphene citrate – CC) αποτελούσε για πολλά χρόνια την συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία τυπου II κατά WHO ή ΣΠΩ [4,8,9]. Στη συνέχεια, επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν την Κιτρική Κλομιφαίνη αλλά και την Λετροζόλη (Letrozole – LE) ως θεραπείες πρώτης γραμμής [6,10]. Αντίθετα, στις τελευταίες δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, η Λετροζόλη συνίσταται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με ΣΠΩ και υπογονιμότητα [11,12]. Θεραπίες δεύτερης και τρίτης γραμμής αποτελούν η ορμονική θεραπεία με γοναδοτροπίνες, ο λαπαροσκοπικός καυτηριασμός των ωοθηκών, η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) και η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI) [4].

Η Κιτρική Κλομιφαίνη, ένας εκλεκτικός τροποποιητής οιστρογονικών υποδοχέων (SERM), χρησιμοποιήθηκε για δεκαετίες ως ωοθυλακιορρηκτικό φάρμακο [13]. Παρότι όμως επιτυγχάνει ωοθυλακιορρηξία σε ποσοστό περίπου 60-80%, το ποσοστό κλινικής κύησης κυμαίνεται μόνο μεταξύ 35-40% [14,15], γεγονός που αποδίδεται στην αντιστρογονική επίδραση της κλομιφαίνης στο ενδομήτριο [16,17,18]. Επίσης, η κλομιφαίνη συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό πολλαπλής κύησης μεταξύ 7-13% [19,20]. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι 20-25% των γυναικών

παρουσιάζουν αντίσταση στην κλομιφαίνη δηλαδή δεν επιτυγχάνουν ωοθυλακιορρηξία μετά τη λήψη της [21].

Η Λετροζόλη είναι ένας αναστολέας αρωματάσης με επίσημη ένδειξη τη θεραπεία του ορμονο-εξαρτώμενου καρκίνου του μαστού σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ως ωοθυλακιορρηκτικό φάρμακο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2001 [21]. Από τότε έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες και έχει αποδειχθεί ότι υπερέρχει της κλομιφαίνης στην επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας, κλινικής κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών [22,23]. Παρόλα αυτή η χρήση της λετροζόλης στην κλινική πράξη παραμένει αμφιλεγόμενη. Στην Ευρώπη, δεν είναι εγκεκριμένο φάρμακο για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και η χρήση της απαγορεύεται εκτός εγκεκριμένων κλινικών δοκιμών [24]. Σε πολλές χώρες η χρήση της είναι άτυπη [25,26]. Ο κύριος ενδοιασμός σχετικά με τη χρήση της λετροζόλης ως ωοθυλακιορρηκτικό φάρμακο αφορά την πιθανή τερατογόνο επίδρασή της στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το 2005 σε ένα συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) παρουσιάστηκε ένα απόσπασμα εργασίας στο οποίο αναφερόταν πως το ποσοστό καρδιακών και οστικών ανωμαλιών σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά τη χρήση λετροζόλης ήταν υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [27]. Τα αποτελέσματα αυτά ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκαν και σε επόμενες μελέτες υποστηρίζεται πως η λετροζόλη ως ωοθυλακιορρηκτικό φάρμακο δεν σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με παιδιά που γεννήθηκαν μετά από φυσιολογική σύλληψη ή μετά από τη χρήση κλομιφαίνης [28,29,30].

Σε πολλές μετα-αναλύσεις συγκρίθηκε η λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη ως παράγοντες πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας σε υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ. Η πλειοψηφία αυτών κατέληξε στο συμπέρασμα πως η λετροζόλη συγκρινόμενη με την κλομιφαίνη σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό κλινικής κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών [31,32,33], ενώ τα ποσοστά αποβολής και πολλαπλής κύησης δεν διέφεραν [31,32,34]. Όμως οι προηγούμενες μετα-αναλύσεις κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας. Μία μετα-ανάλυση έξι

τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών [34] κατέληξε στο συμπέρασμα πως η λετροζόλη σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας ανά ασθενή, αλλά το ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας ανά κύκλο θεραπείας δεν διέφερε συγκριτικά με την κλομιφαίνη. Σε επόμενες μετα-αναλύσεις [31,32] βρέθηκε και πάλι πως το ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας μεταξύ των δύο φαρμάκων ήταν παρόμοιο, ενώ η τελευταία και πιο μεγάλη σε μέγεθος δείγματος μετα-ανάλυση [33] δεν ανέλυσε καθόλου το συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Επιπροσθέτως, καμία μετα-ανάλυση στο παρελθόν δεν έχει μελετήσει το ποσοστό συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά που γεννήθηκαν μετά από τη λήψη θεραπείας πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με λετροζόλη ή κλομιφαίνη. Τέλος, οι προηγούμενες μετα-αναλύσεις συμπεριέλαβαν και ανέλυσαν μαζί ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας στο παρελθόν και ασθενείς που δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία πιο πριν. Επομένως, το ερώτημα εάν η λετροζόλη υπερέχει της κιτρικής κλομιφαίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει άλλη θεραπεία στο παρελθόν, δεν έχει απαντηθεί κατάλληλα.

Σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι να συγκριθεί η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας σε υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ που λαμβάνουν είτε λετροζόλη είτε κιτρική κλομιφαίνη ως αγωγή πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας. Επιπλέον, αναλύθηκαν ξεχωριστά ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής, για να μελετηθεί εάν η λετροζόλη είναι αποτελεσματικότερη της κλομιφαίνης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει άλλη θεραπεία στο παρελθόν.

Μέθοδοι

Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA για την εκτέλεση και παρουσίαση συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης [35]. Το πρωτόκολλο της μελέτης καταχωρήθηκε στην διεθνή βάση δεδομένων PROSPERO

(International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO Registration Number: CRD42019125166).

Μελέτες. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (Randomized controlled trials - RCTs) στις οποίες συγκρίνεται η Λετροζόλη με την Κιτρική Κλομιφαίνη ως αγωγή πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας σε υπογόνιμες ασθενείς πάσχουσες από ΣΠΩ. Η αγωγή ακολουθείται από προγραμματισμένη επαφή ή ενδομήτρια σπερματέγχυση (Intrauterine Sperm Injection – IUI).

Ασθενείς. Κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν γυναίκες με υπογονιμότητα λόγω ανωοθυλακιορρηξίας πάσχουσες από ΣΠΩ. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι λοιπές αιτίες ανωοθυλακιορρηξίας εκτός από ΣΠΩ.

Φαρμακευτική παρέμβαση. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας είτε με Λετροζόλη (ως μονοθεραπεία) είτε με Κιτρική Κλομιφαίνη (ως μονοθεραπεία) ακολουθούμενες από προγραμματισμένη επαφή ή ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI).

Κύριο αποτέλεσμα. Ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας ανά ασθενή. Η ωοθυλακιορρηξία επιβεβαιώθηκε υπερηχογραφικά ή με τη συγκέντρωση προγεστερόνης μέσης ωχρινικής φάσης.

Δευτερεύοντα αποτελέσματα. (1) Ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών. Ορίζεται ως η γέννηση ζώντος νεογνού ηλικίας κύησης > 20 εβδομάδων; (2) Ποσοστό κλινικής κύησης ανά ασθενή. Ορίζεται ως η παρουσία ενός ή περισσότερων σάκων κύησης στο υπερηχογράφημα αρχόμενης κύησης (επίσης συμπεριλήφθηκε το θετικό τεστ κύησης εάν ήταν το μοναδικό αποτέλεσμα που αναφερόταν στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση); (3) Ποσοστό αυτόματης αποβολής ανά ασθενή και ανά κύηση. Ορίζεται ως η απώλεια κλινικής κύησης πριν από τις <20

εβδομάδες κύησης; (4) Ποσοστό πολλαπλής κύησης ανά ασθενή και ανά κύηση. Ορίζεται ως η παρουσία περισσότερων του ενός ενδομήτριων σάκων κύησης υπερηχογραφικά; (5) Συγγενείς ανωμαλίες ανά ζων νεογνό. Ορίζεται ως συγγενείς οι ανωμαλίες σε νεογνά.

Επιπρόσθετη ανάλυση. (1) Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας είτε με Λετροζόλη είτε με Κιτρική Κλομιφαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει άλλη θεραπεία πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας στο παρελθόν; (2) Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε ασθενείς με ΣΠΩ διαγνωσμένο με τα Κριτήρια του Rotterdam.

Αναζήτηση μελετών. Οι μελέτες εντοπίστηκαν μετά από μία προκαθορισμένη έρευνα σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Η βιβλιογραφία ελέγχθηκε για όλες τις δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), οι οποίες συγκρίνουν την επίδραση της λετροζόλης και της κιτρικής κλομιφαίνης ως ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα σε υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ. Ελέγχθηκαν οι εξής βάσεις δεδομένων: PubMed, EMBASE–Scopus (Science Direct), Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov, and International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Χρησιμοποιήθηκαν προκαθορισμένοι συνδυασμοί των λέξεων «πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας», «ΣΠΩ», «λετροζόλη», «κιτρική κλομιφαίνη», «αναστολείς αρωματάσης». Η έρευνα συμπληρώθηκε με έλεγχο της βιβλιογραφίας των διαθέσιμων άρθρων, χρήση της αυτόματης λειτουργίας του PubMed «έλεγχος για σχετικά άρθρα», καθώς επίσης και εκτεταμένο χειροκίνητο έλεγχο άρθρων. Επίσης, ελέγχθηκε η βιβλιογραφία από τις προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις με παρόμοιο αντικείμενο έρευνας. Όλες οι μελέτες ελέγχθηκαν για αποφυγή παρουσίας αντιγράφων ίδιων μελετών. Δεν τέθηκε περιορισμός γλώσσας, χώρας ή ημερομηνίας δημοσίευσης για αποφυγή «προκατάληψης κατά τη δημοσίευση» (publication bias). Η έρευνα ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2019.

Επιλογή μελετών. Η καταλληλότητα των δημοσιευμένων άρθρων που εντοπίστηκαν ελέγχθηκε από δύο συγγραφείς (ΑΤ, ΑΣ) σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια.

Διαδικασία συλλογής δεδομένων. Η διαδικασία εξαγωγής των δεδομένων από τις μελέτες καθώς και ο ποιοτικός έλεγχος αυτών έγινε ξεχωριστά από δύο συγγραφείς (ΑΤ, ΑΣ). Τα χαρακτηριστικά των μελετών εξετάστηκαν σύμφωνα με μία προκαθορισμένη φόρμα συγκέντρωσης δεδομένων.

Ποιότητα μελετών. Η ποιότητα της κάθε μελέτης (“Risk of Bias”) εκτιμήθηκε σύμφωνα με το εργαλείο “Revised Cochrane Risk of Bias 2 tool” για τυχαιοποιημένες μελέτες [36]. Συνολικά εξετάστηκαν οι ακόλουθες πέντε κατηγορίες: κίνδυνος κατά τη διαδικασία τυχαιοποίησης (“Risk of Bias arising from the randomization process”), κίνδυνος λόγω απόκλισης από την προκαθορισμένη θεραπεία (“Risk of Bias due to deviations from the intended interventions”), κίνδυνος λόγω απώλειας δεδομένων (“Risk of Bias due to missing outcome data”), κίνδυνος κατά την μέθοδο μέτρησης των αποτελεσμάτων (“Risk of Bias in measurement of the outcome”), και κίνδυνος κατά την επιλογή των αποτελεσμάτων που δημοσιεύθηκαν (“Risk of Bias in selection of the reported result”). Στη συνέχεια οι μελέτες κατατάχθηκαν σε: χαμηλού «κινδύνου προκατάληψης» (“Low Risk of Bias”) όταν και οι πέντε παραπάνω κατηγορίες ήταν χαμηλού κινδύνου; Μέτριου κινδύνου (“Moderate Risk of Bias”) όταν μία ή περισσότερες από τις παραπάνω κατηγορίες ήταν μέτριου κινδύνου; Και υψηλού κινδύνου (“High Risk of Bias”) όταν τουλάχιστον μία από τις παραπάνω κατηγορίες ήταν υψηλού κινδύνου ή όταν πολλές κατηγορίες ήταν ενδιάμεσου κινδύνου και αυτό επηρέαζε σημαντικά την ποιότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Ποιότητα των αποτελεσμάτων. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης καθώς και ο έλεγχος της ποιότητας του κάθε αποτελέσματος ξεχωριστά

πραγματοποιήθηκαν με το εργαλείο GRADEPRO (Summary of Findings Table) (Πίνακας 1) [37]. Η ποιότητα των δεδομένων που συνέθεσαν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης εξετάστηκε για το κύριο (ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας) και τα δευτερεύοντα αποτελέσματα (γέννηση ζώντων νεογνών, κλινική κύηση, αυτόματες αποβολές, πολλαπλή κύηση και συγγενείς ανωμαλίες). Η εκτίμηση της ποιότητας των δεδομένων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια GRADE. Δύο ανεξάρτητοι συγγραφείς (ΑΤ, ΑΣ) έλεγξαν ξεχωριστά τη συνολική ποιότητα των δεδομένων για την κύρια σύγκριση της μετα-ανάλυσης.

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του λογισμικού OpenMetaAnalyst_win 8 [38]. Χρησιμοποιήθηκε «μοντέλο τυχαίων επιδράσεων» (“random effects model”) και υπολογίστηκε ο «Σχετικός Κίνδυνος» (“Relative Risk” – RR) και τα «Διαστήματα Εμπιστοσύνης 95%» (“Confidence Intervals” – 95% CI). Η «ετερογένεια» (I^2) χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο συνοχής των αποτελεσμάτων (consistency). Η ανάλυση των δεδομένων ακολούθησε την αρχή “intention-to-treat” (ITT analysis). Το λογισμικό Comprehensive Meta-analysis Software [39] χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία των διαγραμμάτων “funnel plots” για την εκτίμηση της «προκατάληψης δημοσίευσης» (publication bias). Τα διαγράμματα που παρουσιάζουν την ποιότητα των μελετών (“Risk of Bias Graphs”) δημιουργήθηκαν με το εργαλείο Robvis tool [40].

Αποτελέσματα

Επιλογή μελετών και χαρακτηριστικά. Κατά την ηλεκτρονική έρευνα αρχικά εντοπίστηκαν 2919 άρθρα. Αφού εξαιρέθηκαν τα όμοια άρθρα (1681), στη συνέχεια αποκλείστηκαν 1168 άρθρα βάση τίτλου και περίληψης. Από τα 70 άρθρα που απέμειναν, 37 αποκλείστηκαν για συγκεκριμένους λόγους, έξι άρθρα εντοπίστηκαν μόνο ως περίληψη ή πρωτόκολλο μελέτης και ένα άρθρο εντοπίστηκε στα Ισπανικά χωρίς διαθέσιμη αγγλική μετάφραση. Τελικά, 26 άρθρα δημοσιευμένα μεταξύ 2006

και 2019 συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση. Η διαδικασία επιλογής και αποκλεισμού των μελετών παρουσιάζεται στο «Διάγραμμα ροής» (Εικ. 1). Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν ή αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στο Συμπληρωματικό Πίνακα 1 και 2 αντίστοιχα.

Συνολικά, 26 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια για αυτή τη μετα-ανάλυση, περιελάμβαναν 4168 υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ, και υποβλήθηκαν σε 8310 κύκλους θεραπείας. Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ακολουθήθηκε από προγραμματισμένη επαφή σε 23 μελέτες [22, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 23, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61] και από ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) σε τρεις μελέτες [62,63,64]. Σε πέντε μελέτες [45,49,50,54,63], συμμετείχαν μόνο ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Ποιότητα μελετών (Risk of Bias). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Τρεις μελέτες ήταν «χαμηλού κινδύνου προκατάληψης» (“Low Risk of Bias”) [22, 23, 61], πέντε μελέτες ήταν «ενδιάμεσου κινδύνου προκατάληψης» (“Moderate Risk of Bias”) [43, 45, 49, 57, 58], ενώ 18 μελέτες ήταν «υψηλού κινδύνου προκατάληψης» (“High Risk of Bias”) [41, 42, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 62, 63, 64].

Οι περισσότερες μελέτες ταξινομήθηκαν ως ενδιάμεσου και υψηλού «κινδύνου προκατάληψης». Οι κύριοι λόγοι για αυτό ήταν η μη ικανοποιητική δημοσίευση των μεθόδων κατανομής των ασθενών στις ομάδες ελέγχου (allocation concealment), το ότι οι ασθενείς γνώριζαν τη θεραπεία που τους χορηγήθηκε (lack of blinding) και η επιλεκτική παρουσίαση αποτελεσμάτων σε κάποιες μελέτες (selective reporting). Επίσης, όταν μία μελέτη ήταν ενδιάμεσου κινδύνου σε πολλαπλές κατηγορίες και αυτό υποβάθμιζε σημαντικά την ποιότητα αυτής, τότε ταξινομούνταν ως υψηλού κινδύνου.

Ποιότητα δεδομένων των μελετών. Η ποιότητα των δεδομένων ταξινομήθηκε ως χαμηλή και πολύ χαμηλή για όλα τα αποτελέσματα της κύριας σύγκρισης της μετα-ανάλυσης. Οι λόγοι της χαμηλής βαθμολογίας ήταν χαμηλή ποιότητα των μελετών (risk of bias) και η πιθανή προκατάληψη κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων των μελετών (reporting bias). Η ποιότητα των δεδομένων και οι λόγοι ταξινόμησης των αποτελεσμάτων ως χαμηλής και πολύ χαμηλής ποιότητας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1** (Summary of Findings Table).

Μετα-ανάλυση

Κύριο αποτέλεσμα

Το ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας ανά τυχαιοποιημένο ασθενή ανακοινώθηκε σε 19 μελέτες [22,41,43,46,49,50,23,52,53,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64], στις οποίες συγκρίθηκε η λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και ακολούθησε προγραμματισμένη επαφή ή ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI). Η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σε σύγκριση με την κλομιφαίνη. (RR: 1.148, 95% CI: 1.077 - 1.223, 3017 ασθενείς, 19 μελέτες, I^2 : 47.7%, χαμηλής ποιότητας δεδομένα). Η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας υπολογίστηκε μαζί για τις μελέτες που η φαρμακευτική αγωγή ακολουθήθηκε από προγραμματισμένη επαφή και από ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI), καθώς η ωοθυλακιορρηξία προηγείται χρονικά και δεν επηρεάζεται από τη μέθοδο σύλληψης (**Εικ. 2**).

Δευτερεύοντα αποτελέσματα

Λετροζόλη σε σύγκριση με την Κιτρική Κλομιφαίνη ακολουθούμενες από προγραμματισμένη επαφή

Είκοσι-τρεις μελέτες αποτελούμενες από 3657 ασθενείς συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και ακολουθήθηκαν από προγραμματισμένη επαφή [22,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,23,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61].

Γέννηση ζώντος νεογνού

Η γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή ανακοινώθηκε συνολικά σε οχτώ μελέτες, οι οποίες συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη. Η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σε σύγκριση με την κλομιφαίνη (RR: 1.524, 95% CI: 1.288 to 1.802, 1646 ασθενείς, 8 μελέτες, I^2 : 0%, χαμηλής ποιότητας δεδομένα).

Κλινική κύηση

Η κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή ανακοινώθηκε συνολικά σε είκοσι-τρεις μελέτες [22,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,23,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61] οι οποίες συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και ακολούθησε προγραμματισμένη επαφή. Η λετροζόλη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα κλινικής κύησης συγκριτικά με την κιτρική κλομιφαίνη (RR: 1.335, 95% CI: 1.196 to 1.489, 3657 ασθενείς, 23 μελέτες, I^2 : 10.6%, χαμηλής ποιότητας δεδομένα).

Αυτόματη αποβολή

Το ποσοστό αυτόματης αποβολής ανά τυχαιοποιημένο ασθενή ανακοινώθηκε συνολικά σε δεκατρείς μελέτες [22,44,45,46,48,49,50,23,51,54,56,57,61] οι οποίες συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και ακολούθησε προγραμματισμένη επαφή. Η πιθανότητα αποβολής δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες ελέγχου (RR: 1.311, 95% CI: 0.981 to 1.752, 2592 ασθενείς, 13 μελέτες, I^2 : 0%).

Το ποσοστό αυτόματης αποβολής ανά κύηση ανακοινώθηκε επίσης σε δεκατρείς μελέτες [22,44,45,46,48,49,50,23,51,54,56,57,61] οι οποίες συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη. Δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών

(RR: 0.913, 95%CI: 0.706 to 1.181, 2592 γυναίκες, 874 κυήσεις, 13 μελέτες, I^2 : 0%, πολύ χαμηλής ποιότητας δεδομένα).

Πολλαπλή κύηση

Το ποσοστό πολλαπλής κύησης ανά κύηση ανακοινώθηκε σε δεκαεπτά μελέτες [22,41,44,45,46,48,49,50,23,51,53,54,55,57,58,59,61] που συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη ακολουθούμενες από προγραμματισμένη επαφή. Η λετροζόλη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα πολλαπλής κύησης συγκριτικά με την κλομιφαίνη (RR: 0.495, 95% CI: 0.261 to 0.939, 3096 ασθενείς, 910 κυήσεις, 17 μελέτες, I^2 : 0%, χαμηλής ποιότητας δεδομένα).

Το ποσοστό πολλαπλής κύησης ανά τυχαίοποιημένο ασθενή ανακοινώθηκε επίσης σε δεκαεπτά μελέτες [22,41,44,45,46,48,49,50,23,51,53,54,55,57,58,59,61] που συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη ακολουθούμενες από προγραμματισμένη επαφή. Η πιθανότητα πολλαπλής κύησης ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σε σύγκριση με την κλομιφαίνη, όμως όχι στατιστικά σημαντικά (RR: 0.678, 95% CI: 0.352 to 1.305, 3096 ασθενείς, I^2 : 0%)

Συγγενείς ανωμαλίες

Οι συγγενείς ανωμαλίες ανακοινώθηκαν σε έξι μελέτες [22,49,23,51,56,57] που συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και υπολογίστηκαν ανά ζων νεογνό.

Η πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (RR: 0.876, 95% CI: 0.237 to 3.235, I^2 : 0%, 379 ζώντα νεογνά, 6 μελέτες, πολύ χαμηλής ποιότητας δεδομένα). Αναλυτική περιγραφή των συγγενών ανωμαλιών παρατίθεται στον Συμπληρωματικό Πίνακα 3.

Λετροζόλη σε σύγκριση με την Κιτρική Κλομιφαίνη ακολουθούμενες από ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI)

Τρεις μελέτες αποτελούμενες από 270 ασθενείς συνέκριναν την λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη και ακολούθησε ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) [62,63,64].

Γέννηση ζώντος νεογνού.

Καμία μελέτη δεν ανακοίνωσε αυτό το αποτέλεσμα.

Κλινική κύηση

Τρεις μελέτες [62,63,64] συνέκριναν την λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη ακολουθούμενες από ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) και ανακοίνωσαν το ποσοστό κλινικής κύησης ανά τυχαιοποιημένο ασθενή. Η πιθανότητα κλινικής κύησης μετά από τη λήψη λετροζόλης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την κλομιφαίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) (RR: 1.813, 95% CI: 1.047 to 3.140, I^2 : 0%, 270 ασθενείς, 3 μελέτες).

Αυτόματη αποβολή

Το ποσοστό αυτόματης αποβολής ανά τυχαιοποιημένο ασθενή ανακοινώθηκε μόνο σε μία μελέτη [63] που συνέκρινε τα δύο φάρμακα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας και ακολουθήθηκε από ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) (RR: 0.327, 95% CI: 0.014 to 7.846, 103 ασθενείς, 1 μελέτη). Το ποσοστό αυτόματης αποβολής ανά κύηση ανακοινώθηκε επίσης σε μόνο μία μελέτη (RR: 0.139, 95% CI: 0.007 to 2.863, 103 ασθενείς, 15 κυήσεις, 1 μελέτη).

Πολλαπλή κύηση

Τρεις μελέτες περιείχαν δεδομένα για το ποσοστό πολλαπλής κύησης ανά κύηση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) [62,63,64]. Η

πιθανότητα πολλαπλής κύησης δεν διέφερε μεταξύ ασθενών που έλαβαν λετροζόλη ή κλομιφαίνη (RR: 0.469, 95% CI: 0.075 to 2.934, I^2 : 0%, 270 ασθενείς, 47 κυήσεις, 3 μελέτες).

Συγγενείς ανωμαλίες

Καμία μελέτη δεν ανακοίνωσε αυτό το αποτέλεσμα.

Συμπληρωματική ανάλυση

1. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με Λετροζόλη ή Κιτρική Κλομιφαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει κανένα είδος ωοθυλακιορρηκτικής θεραπείας στο παρελθόν, η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μετά τη χρήση λετροζόλης σε σχέση με την κλομιφαίνη (RR: 1.320, 95% CI: 1.053 - 1.655, 3 μελέτες, 304 ασθενείς, I^2 : 31%) [49,50,63] **(Εικ. 3)**; Παρόλα αυτά, η πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού (RR: 1.375, 95% CI: 0.715 - 2.642, 2 μελέτες, 180 ασθενείς, I^2 : 0%) [45, 49], κλινικής κύησης (RR: 1.265, 95% CI: 0.937 - 1.708, 4 μελέτες, 345 ασθενείς, I^2 : 0%) [45,49,50,54], πολλαπλής κύησης (RR: 0.563, 95%CI: 0.113 - 2.802, 4 μελέτες, 64 κυήσεις, I^2 : 0%) [45,49,50,54], και αυτόματων αποβολών (RR: 1.185, 95% CI: 0.481 - 2.920, 4 μελέτες, 345 ασθενείς, I^2 :0%) [45,49,50,54] δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου.

2. Ασθενείς με ΣΠΩ στους οποίους η διάγνωση τέθηκε σύμφωνα με τα Κριτήρια του Rotterdam. Σε ασθενείς με ΣΠΩ, διαγνωσμένους σύμφωνα με τα Κριτήρια του Rotterdam, η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας (RR: 1.153, 95%CI: 1.072 - 1.240, 15 μελέτες, 2636 ασθενείς, I^2 : 52%) [22,43,46,49,50,23,55,56,57,58,60,61,62,63,64] **(Εικ. 4)**, και κλινικής κύησης (RR: 1.322, 95%CI: 1.167 - 1.497, 18 μελέτες, 3266 ασθενείς, I^2 : 23%) [22,43,44,45,46,47,48,49,50,23,51,54,55,56,57,58,60,61] ήταν

στατιστικά σημαντικά υψηλότερες με τη χρήση λετροζόλης συγκριτικά με την κιτρική κλομιφαίνη.

Η πιθανότητα πολλαπλής κύησης ανά κύηση (RR: 0.562, 95%CI: 0.283 - 1.116, 14 μελέτες, 850 κυήσεις, I^2 : 0%) [22,44,45,46,48,49,50,23,51,54,55,57,58,61] και ανά ασθενή (RR: 0.744, 95%CI: 0.369 - 1.502, 14 μελέτες, 2815 ασθενείς, I^2 : 0%) [22,44,45,46,48,49,50,23,51,54,55,57,58,61] δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Οι πιθανότητες γέννησης ζώντος νεογνού, αυτόματης αποβολής, και συγγενών ανωμαλιών ήταν όμοιες με την αρχική ανάλυση, καθώς όλες οι μελέτες που ανακοίνωσαν τα παραπάνω δεδομένα αποτελούνταν από ασθενείς με ΣΠΩ διαγνωσμένους με Κριτήρια Rotterdam.

Ανάλυση επίδρασης μελέτης (Influence analysis). Για να εκτιμηθεί η δυναμική των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκε μία “leave-one-out sensitivity analysis” για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα αποτελέσματα της κύριας σύγκρισης. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) παρέμεινε σταθερός για το κύριο και τα δευτερεύοντα ερωτήματα, υποδεικνύοντας πως τα συνολικά αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν από κάποια μεμονωμένη μελέτη. Η παραπάνω ανάλυση παρατίθενται στο Συμπληρωματικό Υλικό.

Συμπεράσματα

Η παραπάνω συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα πως σε υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ, η πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας αναμένεται να είναι μεγαλύτερη μετά τη χρήση λετροζόλης συγκριτικά με τη χρήση κιτρικής κλομιφαίνης. Το ίδιο ισχύει και για τις ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.

Επιπλέον, η λετροζόλη συγκρινόμενη με την κιτρική κλομιφαίνη και ακολουθούμενη από προγραμματισμένη επαφή σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού, κλινικής κύησης και χαμηλότερη πιθανότητα πολλαπλής κύησης.

Αντιθέτως, η πιθανότητα αυτόματης αποβολής και γέννησης νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης. Σε ασθενείς μετά την αγωγή πρόκλησης ωοθυλακιόρρηξίας που υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI), η λετροζόλη συσχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερη πιθανότητα ωοθυλακιόρρηξίας και κλινικής κύησης. Όμως, οι διαθέσιμες μελέτες που συνέκριναν τα δύο φάρμακα σε αυτή την κατηγορία ασθενών ήταν πολύ περιορισμένες, επομένως δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τα υπόλοιπα δευτερεύοντα ερωτήματα της μετα-ανάλυσης.

Η παραπάνω συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, σχεδιάστηκε για να εξετάσει εάν η πιθανότητα ωοθυλακιόρρηξίας είναι υψηλότερη με τη χρήση λετροζόλης ή με τη χρήση κιτρικής κλομιφαίνης σε υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ. Το αποτέλεσμα αυτό υπολογίστηκε με μεγαλύτερη ακρίβεια από τις προηγούμενες μετα-αναλύσεις που ασχολήθηκαν με το ίδιο ερώτημα, λόγω του πολύ αυξημένου δείγματος ασθενών της μελέτης. Στη μετα-ανάλυση Gadalla κ.α. [32] αναλύθηκαν συνολικά 13 μελέτες και 1817 ασθενείς, ενώ στην παραπάνω αναλύθηκαν 19 μελέτες και 3017 ασθενείς στο κύριο ερώτημα (σχετική αύξηση δείγματος κατά 66%). Επιπροσθέτως, εκτιμήθηκαν αποτελέσματα που δεν είχαν υπολογιστεί στο παρελθόν. Ένα από αυτά είναι η πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες μετά τη λήψη αγωγής πρόκλησης ωοθυλακιόρρηξίας με λετροζόλη ή κλομιφαίνη, καθώς επίσης και η πιθανότητα ωοθυλακιόρρηξίας σε ασθενείς που έλαβαν τα παραπάνω φάρμακα ως αγωγή πρώτης γραμμής. Επιπλέον, λόγω του μεγάλου δείγματος ασθενών αυτής της μετα-ανάλυσης, μελλοντικές μελέτες δεν αναμένεται να αλλάξουν την απάντηση στο κύριο ερώτημα, δηλαδή την πιθανότητα ωοθυλακιόρρηξίας.

Όμως, η παραπάνω μετα-ανάλυση έχει περιορισμούς που θα πρέπει να τονιστούν. Αρχικά, η ποιότητα των δεδομένων που συνέθεσαν τα αποτελέσματα της ανάλυσης αξιολογήθηκε από πολύ χαμηλή έως χαμηλή στην κύρια σύγκριση. Η χαμηλή ποιότητα των μελετών (Risk of Bias), η «προκατάληψη κατά την παρουσίαση»

(publication bias) και η μη συνοχή κάποιων δεδομένων (inconsistency) ήταν οι κύριοι λόγοι της χαμηλής ταξινόμησης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Επίσης, η πλειοψηφία των μελετών διεξήχθη στην Ασία (μόνο μία στην Ευρώπη και μία στην Αμερική) επομένως ο πληθυσμός των γυναικών που αναλύθηκαν μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικός των ασθενών με ΣΠΩ σε άλλες γεωγραφικές περιοχές και υπάρχει πιθανότητα ο κλινικός και εργαστηριακός φαινότυπος να διαφέρει. Τέλος, στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση χορηγήθηκαν διαφορετικά πρωτόκολλα λετροζόλης και κιτρικής κλομιφαίνης και διαφορετικός αριθμός κύκλων θεραπείας. Τα παραπάνω μπορεί να επηρέασαν τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Οι προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις που συνέκριναν τη λετροζόλη με την κιτρική κλομιφαίνη σε ασθενείς με ΣΠΩ, κατέληξαν σε διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με την πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας. Συγκεκριμένα, τρεις μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν διαφορά στην πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας σε ασθενείς με ΣΠΩ που έλαβαν τα δύο φάρμακα. [31,32,65]. Αντιθέτως, η μετα-ανάλυση Misso κ.α. [34] έδειξε πως η λετροζόλη σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας ανά ασθενή, αλλά όχι ανά κύκλο θεραπείας. Αντίστοιχα η μετα-ανάλυση Hu κ.α. [66] κατέληξε στο συμπέρασμα πως η λετροζόλη σχετίζεται με βελτιωμένα ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας συγκριτικά με την κιτρική κλομιφαίνη. Ο περιορισμένος αριθμός μελετών και το μικρότερο μέγεθος δείγματος πιθανώς ευθύνονται για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των προηγούμενων μετα-αναλύσεων. Ακόμη, τα αποτελέσματα των προηγούμενων μετα-αναλύσεων υπολογίστηκαν ανά κύκλο θεραπείας και όχι ανά μονάδα τυχαιοποίησης, δηλαδή ανά ασθενή.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση, η λετροζόλη σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού και κλινικής κύησης συγκριτικά με την κιτρική κλομιφαίνη. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την πλειοψηφία των προηγούμενων μετα-αναλύσεων [31,32,33,66]. Παρόλα αυτά, σε δύο μετα-αναλύσεις [34,66] δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στα δύο φάρμακα, πιθανώς λόγω του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων μελετών όταν αυτές εκπονήθηκαν.

Η πιθανότητα αυτόματης αποβολής δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες ελέγχου όπως αποδείχτηκε και σε προηγούμενες μετα-αναλύσεις [31,32,33,34,65,66]. Η πιθανότητα πολλαπλής κύησης ανά τυχαιοποιημένο ασθενή δεν διέφερε (χαμηλότερη πιθανότητα μετά τη χρήση λετροζόλης αλλά όχι στατιστικά σημαντικά, RR: 0.068, 95% CI 0.352-1.305) και το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί επίσης με τις προηγούμενες μετα-αναλύσεις [31,33,34,65]. Όμως, όταν η πιθανότητα πολλαπλής κύησης υπολογίστηκε ανά κλινική κύηση, η λετροζόλη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική χαμηλότερη πιθανότητα πολλαπλής κύησης σε σύγκριση με την κιτρική κλομιφαίνη. Η διαφωνία στα αποτελέσματα πιθανώς οφείλεται στο ότι τα περιστατικά πολλαπλής κύησης είναι πολύ σπάνια, ενώ το μέγεθος δείγματος των ασθενών πολύ μεγάλο.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι αναστολείς αρωματάσεις δεν είναι εγκεκριμένοι από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ως αγωγή πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, και η χρήση τη λετροζόλης στη θεραπεία ασθενών με υπογονιμότητα λόγω ανωοθυλακιορρηξίας γίνεται άτυπα και «εκτός ενδείξεων». Ο κύριος ενδοιασμός σχετικά με τη χρήση της λετροζόλης αφορά την πιθανότητα τερατογόνου επίδρασης στο έμβρυο. Οι αναστολείς αρωματάσης θα μπορούσαν να διακόψουν τη φυσιολογική δράση της αρωματάσης στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και αυτό θα ήταν επιβλαβές νωρίς κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης [67]. Όμως, η λετροζόλη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (48 ώρες), σε αντίθεση με την κιτρική κλομιφαίνη (2 εβδομάδες), και απομακρύνεται από τον οργανισμό πριν από την ωοθυλακιορρηξία; επομένως, δεν είναι πιθανό να συνδέεται με σημαντική τερατογόνο επίδραση στο έμβρυο καθώς η έκθεση στο φάρμακο προηγείται της εμφύτευσης [68]. Αντιθέτως η κιτρική κλομιφαίνη μπορεί να είναι παρούσα στον οργανισμό κατά τη γονιμοποίηση και κατά τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου [68]. Η ασφάλεια της λετροζόλης ως ωοθυλακιορρηκτική αγωγή αμφισβητήθηκε το 2005 σε ένα συνέδριο της Αμερικάνικης Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) όπου παρουσιάστηκε ένα απόσπασμα εργασίας [27]. Σε αυτή τη μελέτη 150.000

έμβρυα των οποίων η σύλληψη έγινε μετά από τη χρήση λετροζόλης συγκρίθηκαν με 36.000 έμβρυα μετά από φυσιολογική σύλληψη. Δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ελέγχου στην συνολική πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών, όμως οι συγγραφείς υποστήριξαν πως το ποσοστό καρδιακών και οστικών ανωμαλιών ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στη ομάδα που έλαβε λετροζόλη. Η μελέτη αυτή αμφισβητήθηκε ως προς τη μεθοδολογία της και δεν δημοσιεύθηκε. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν κάποιες αναδρομικές μελέτες οι οποίες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω αποτελέσματα [28, 29, 30, 69, 70]. Αντιθέτως, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης ελάσσονων και μείζονων συγγενών ανωμαλιών μεταξύ νεογνών που γεννήθηκαν μετά τη χρήση λετροζόλης ή κιτρικής κλομιφαίνης ή μετά από φυσιολογική σύλληψη χωρίς φαρμακευτική υποβοήθηση [28, 29, 30, 69, 70].

Παρομοίως, στη παρούσα μετα-ανάλυση δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα των δύο ομάδων μελέτης. Το συμπέρασμα αυτό όμως θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, καθώς μόλις έξι από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση περιείχαν δεδομένα για αυτό το αποτέλεσμα και ο συνολικός αριθμός των συγγενών ανωμαλιών ήταν πολύ μικρός. Παρόλο που τα δεδομένα είναι καθησυχαστικά και η πλειοψηφία των μελετών παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά συγγενών ανωμαλιών μετά από τη χρήση λετροζόλης ή κιτρικής κλομιφαίνης, η λετροζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς η χρήση της για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας δεν αποτελεί επίσημη ένδειξη του φαρμάκου και γίνεται άτυπα. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή ότι η χρήση της λετροζόλης δεν είναι εγκεκριμένη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων σε αντίθεση με την κιτρική κλομιφαίνη. Επιπλέον, όπως και με οποιαδήποτε αγωγή πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, η πιθανότητα κύησης θα πρέπει να έχει αποκλεισθεί πριν από τη χρήση της λετροζόλης καθώς είναι φάρμακο κατηγορίας Χ.

Η υψηλότερη πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη συγκριτικά με κιτρική κλομιφαίνη μπορεί να εξηγεί την υψηλότερη πιθανότητα κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού που παρατηρείται στην ομάδα της λετροζόλης. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα δύο φάρμακα έχουν συγκρίσιμη πιθανότητα αυτόματων αποβολών. Σύμφωνα με τα παραπάνω πλεονεκτήματα της χρήσης λετροζόλης έναντι της κλομιφαίνης, η λετροζόλη θεωρείται καλύτερη αγωγή για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.

Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάζουν στη μακροχρόνια παρακολούθηση των νεογνών και παιδιών που γεννήθηκαν μετά από τη χρήση των παραπάνω φαρμάκων για να εκτιμηθεί με ακρίβεια η ασφάλεια αυτών των παρεμβάσεων, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι τώρα είναι πολύ περιορισμένα. Επιπρόσθετα, θα ήταν χρήσιμο να πραγματοποιηθούν μεγάλες σε μέγεθος μελέτες στην Ευρώπη και την Αμερική ώστε να διερευνηθούν οι πιθανές φυλετικές διαφορές και η επίδραση διαφορετικών γενετικών υποβάθρων στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας.

Συμπερασματικά, σε υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ αναμένεται μεγαλύτερη πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας μετά τη λήψη λετροζόλης έναντι κιτρικής κλομιφαίνης. Υψηλότερη πιθανότητα ωοθυλακιορρηξίας μετά τη χρήση λετροζόλης παρατηρήθηκε και στις ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Χρηματοδότηση : Δεν ελήφθη χρηματοδότηση.

Σύγκρουση συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων από τη δημοσίευση αυτής της μετα-ανάλυσης.

Διαθεσιμότητα δεδομένων: Όλα τα δεδομένα μελετών που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση είναι διαθέσιμα εάν ζητηθούν.

Βιβλιογραφία

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-1236. doi:10.1056/NEJMra041536
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745-2749. doi:10.1210/jc.2003-032046
3. 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(12):2841-2855. doi:10.1093/humrep/dew218
4. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome [published correction appears in Hum Reprod. 2008 Jun;23(6):1474]. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-477. doi:10.1093/humrep/dem426
5. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):586-599. doi:10.1093/humupd/dms019
6. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708. doi:10.1093/humupd/dmw025
7. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(11):765-769. doi:10.6061/clinics/2015(11)09
8. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2014;64(618):50-51. doi:10.3399/bjgp14X676609
9. Moghetti P, Carmina E, De Leo V, et al. How to manage the reproductive issues of PCOS: a 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(9):1025-1037. doi:10.1007/s40618-015-0274-y
10. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. doi:10.1210/jc.2013-2350
11. Teede HJ, Norman RJ, Garad RM. A new evidence-based guideline for assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Med J Aust*. 2019;210(6): doi: 10.5694/mja2.50053
12. International evidence based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Australian Clinical Practice Guidelines.

13. Homburg R. Choices in the treatment of anovulatory PCOS. Current Management of Polycystic Ovary Syndrome. Edited by Adam Balen, Steve Franks and Roy Homburg. Proceedings of 59th RCOG Study Group, RCOG Press, London Cambridge University Press; 2010; pp 143–152. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107478343>
14. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2043-2051. doi:10.1093/humrep/dei042
15. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2688-2697. doi:10.1093/humrep/dei128
16. Nakamura Y, Ono M, Yoshida Y, Sugino N, Ueda K, Kato H. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril.* 1997;67(2):256-260. doi:10.1016/S0015-0282(97)81907-3
17. Randall JM, Templeton A. Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril.* 1991;56(3):465-468. doi:10.1016/s0015-0282(16)54541-5
18. Hussein Z, Al-Obaidi MT, AL-Saadi WI, Selman MO. Comparison of the effect of clomiphene citrate and letrozole on the endometrial parameters of PCOS women. *J Pharm Sci Res* 2017; 9(11):2291-2295.
19. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997;3(4):359-365. doi:10.1093/humupd/3.4.359
20. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002249. Published 2009 Oct 7. doi:10.1002/14651858.CD002249.pub4
21. 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):305-309. doi:10.1016/s0015-0282(00)01705-2
22. Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1631-1638. doi:10.1093/humrep/dex227
23. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-129. doi:10.1056/NEJMoa1313517
24. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(6):563-583. doi:10.1016/j.rbmo.2016.03.006

25. Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. *Fertil Steril*. 2015;103(3):583-594. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.01.011
26. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1742-1747. doi:10.1210/jc.2014-4235
27. Biljan MM, Hemmings R., Brassard N. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. *Fertil Steril* 2005;84 (Suppl1):S95. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.230
28. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(8):668-671. doi:10.1016/s1701-2163(16)32551-8
29. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1761-1765. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.014
30. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One*. 2014;9(10):e108219. Published 2014 Oct 1. doi:10.1371/journal.pone.0108219
31. Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(12):917-921. doi:10.3109/09513590.2015.1096337
32. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, Ismail AM, van Wely M, Mol BWJ. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(1):64-76. doi: 10.1002/uog.18933
33. 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; 5. doi: 10.1002/14651858.CD010287.
34. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Costello MF. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2012; 18(3):301-12. doi: 10.1093/humupd/dms003
35. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. *J Clin Epidemiol* 2009; doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
36. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT.

- RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.
37. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. <https://gradepro.org/>
 38. OpenMetaAnalyst_win 8 Software.
 39. Borenstein M., Hedges L., Higgins J., & Rothstein H., Biostat, Englewood, NJ 2013 Comprehensive Meta-Analysis Version 3
 40. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 41. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res.* 2006;34(1):73-76. doi:10.1177/147323000603400109
 42. Aygen EM, Guzel Z, Ozgun T, Atakul T, Sahin Y. The use of letrozole for ovulation induction in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Erciyes Med Journal* 2007;29:195-200.
 43. Abd EL Fatah AGK, Abd El Salam Wafa Y, Labib MM. Role of Letrozole Versus Clomiphene Citrate in Induction of Ovulation in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Gynecol Reprod Med* 2017; 1
 44. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;92(3):849-852. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.062
 45. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1447-1451. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.04.026
 46. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(3):853-857. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.044.
 47. Behnoud N, Farzaneh F, Ershadi S. The Effect of Clomiphene Citrate Versus Letrozole on Pregnancy Rate in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Crescent J Med Biol Sci.* 2019;6(3):335-340.
 48. Chen Z, Zhang M, Qiao Y, Yang J. Effects of letrozole in combination with low-dose intramuscular injection of human menopausal gonadotropin on ovulation and pregnancy of 156 patients with polycystic ovary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1434-1438. doi:10.12669/pjms.326.11391
 49. Dehbashi S, Kazerooni T, Robati M, Alborzi S, Parsanezhad ME, Shadman A. Comparison of the Effects of Letrozole and Clomiphene Citrate on Ovulation and

Pregnancy Rate in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Iran J Med Sci.* 2009;34:23-8.

50. Ghahiri A, Mogharehabed N, Mamourian M. Letrozole as the first-line treatment of infertile women with poly cystic ovarian syndrome (PCOS) compared with clomiphene citrate: A clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2016; 5:6. doi: 10.4103/2277-9175.175237
51. Liu C, Feng G, Huang W, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(11):872-876. doi:10.1080/09513590.2017.1332174
52. Moussa AA, Torky H, Dief O, Elwahed AA, Senna HA. The Effect of Clomiphene Citrate versus Tamoxifen versus Letrozol on Endometrial Thickness and Blood Flow in Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovaries. *Acta Medica International.* 2016; 3(2):88-92 doi:10.5530/ami.2016.2.19.
53. Nahid L, Sirous K. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2012;64(3):253-258.
54. Nazik H, Kumtepe Y. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction for women with polycystic ovarian syndrome. *Health & medicine,* 2012;6(3): 879-883.
55. Nik Hussain NK, Ismail M, Zain MM , Yeu PC, Wan Mohammad. Randomized controlled trial of Letrozole versus Clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS): A Malaysian experience. *Open J Obstet Gynecol,* 2013;3:11-17. doi:10.4236/ojog.2013.35A2003
56. Ray PB, Ray A, Chakraborti PS. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):873-877. doi:10.1007/s00404-011-2091-7
57. Roy KK, Baruah J, Singla S, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(1):20-25. doi:10.4103/0974-1208.97789
58. Selim MF, Borg TF. Letrozole and Clomiphene Citrate Effect on Endometrial and Subendometrial Vascularity in Treating Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Gynecol Surg.* 2012;28(6):405-410 doi: 10.1089/gyn.2012.0033
59. Sharief M, Nafee NR. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Pak Med Assoc* 2015; 65(11):1149-52.
60. Sheikh-El-Arab Elseddek M, Elmaghraby HAH. Predictors and characteristics of letrozole induced ovulation in comparison with clomiphene induced ovulation in

- anovulatory PCOS women. *Middle East Fertil Soc J*. 2011;16:125-130. doi.org/10.1016/j.mefs.2010.11.004
61. Wang L, Wen X, Lv S, Zhao J, Yang T, Yang X. Comparison of endometrial receptivity of clomiphene citrate versus letrozole in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(10):862-865. doi:10.1080/09513590.2019.1612358
 62. Hendawy SF, Samaha HE, Elkholy MF. Letrozole versus Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing Intrauterine Insemination. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2011;5:11-16. doi:10.4137/CMRH.S6598
 63. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(3):262-265. doi:10.4103/0974-1208.106338
 64. Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Reprod Med* 2010;55(1-2):36-40.
 65. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (1):91-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.03.024.
 66. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297(5):1081-1088. doi: 10.1007/s00404-018-4688-6
 67. Casper R, Mitwally M. Ovulation induction with Letrozole. UpToDate Nov 2020.
 68. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril*. 2004 Apr;81(4):1158-9; author reply 1159. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.006.
 69. Akbari Sene A, Ghorbani S, Ashrafi M. Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Jun;44(6):1036-1041. doi: 10.1111/jog.13644.
 70. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2017 Jan;32(1):125-132. doi: 10.1093/humrep/dew280.

Summary of findings:

Letrozole compared to clomiphene citrate as ovulation induction agent in patients with PCOS and infertility**Patient or population:** Patients with PCOS and infertility treated with ovulation induction agents**Setting:****Intervention:** Letrozole**Comparison:** Clomiphene citrate

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with clomiphene citrate	Risk with letrozole				
Ovulation rate	679 per 1.000	779 per 1.000 (731 to 830)	RR 1.148 (1.077 to 1.223)	3017 (19 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Live birth rate	201 per 1.000	307 per 1.000 (259 to 363)	RR 1.524 (1.288 to 1.802)	1646 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	
Clinical pregnancy rate	252 per 1.000	337 per 1.000 (302 to 376)	RR 1.335 (1.196 to 1.489)	3657 (23 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{e,f}	
Miscarriage rate by pregnancies	197 per 1.000	180 per 1.000 (139 to 232)	RR 0.913 (0.706 to 1.181)	874 (13 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{g,h,i}	
Miscarriage rate per patient randomized	57 per 1.000	75 per 1.000 (56 to 101)	RR 1.311 (0.981 to 1.752)	2592 (13 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	
Multiple pregnancy by pregnancies	51 per 1.000	25 per 1.000 (13 to 48)	RR 0.495 (0.261 to 0.939)	910 (17 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{j,k}	
Congenital anomalies	14 per 1.000	12 per 1.000 (3 to 44)	RR 0.876 (0.237 to 3.235)	379 (6 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{l,m,n}	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Summary of findings:

Letrozole compared to clomiphene citrate as ovulation induction agent in patients with PCOS and infertility

Patient or population: Patients with PCOS and infertility treated with ovulation induction agents

Setting:

Intervention: Letrozole

Comparison: Clomiphene citrate

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with clomiphene citrate	Risk with letrozole				

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Most information comes from studies at high (12) and unclear (4) risk of bias, while three studies have low risk of bias. Three studies were graded as high risk of bias because of lack of blinding of participants or outcome assessors or both. However, because the outcome is an objective measure, it is not likely to be biased if participants or assessors were unblinded. Nine studies were judged to have some concerns in multiple domains in a way that substantially lowered confidence in the result and were classified at high risk of bias. We therefore downgraded only one level.

b. Funnel plot for this outcome is asymmetrical, so publication bias may be present.

c. Most information comes from studies at high (3) or unclear (3) risk of bias, while two studies have low risk of bias. Two studies were graded as high risk because of lack of blinding of participants or outcome assessors or both. However, because the outcome is an objective measure it is unlikely to be biased if participants or assessors were unblinded. One study was judged to have some concerns in multiple domains in a way that substantially lowered confidence in the result and was classified at high risk of bias. We therefore downgraded only one level.

d. Only a small number of studies report this outcome (8RCTs). Publication bias is strongly suspected; thus, we downgraded one level.

e. Most information comes from studies at high (15) or unclear risk of bias (5), while three studies have low risk of bias. Analyzing the studies at high risk of bias, four of them were graded as such because of lack of blinding of participants or outcome assessors or both. However, because the outcome is an objective measure, it is unlikely to be biased if participants or assessors were unblinded. One study was graded as high risk of bias because baseline characteristics were different in the two groups despite randomization. Ten studies were judged to have some concerns in multiple domains in a way that substantially lowered confidence in the result and were classified at high risk of bias. We therefore downgraded only one level.

f. Funnel plot for this outcome is asymmetrical so publication bias may be present

g. Most information comes from studies at high (7) or unclear (3) risk of bias, while three studies have low risk of bias. Analyzing the studies at high risk of bias, two of them were graded as such because of lack of blinding of participants or outcome assessors or both. However, because the outcome is an objective measure it is not likely to be biased if participants or assessors were unblinded. One study was graded as high risk of bias because baseline characteristics were different in two

groups despite randomization. Four studies were judged to have some concerns in multiple domains in a way that substantially lowered confidence in the result and were classified at high risk of bias. We therefore downgraded only one level.

h. Total number of events is small, <300. The 95% CI is broad and includes both benefit and harm. We therefore downgraded one level for imprecision.

i. Funnel plot for this outcome has mild asymmetry so publication bias may be present.

j. Most information comes from studies at high (10) or unclear (4) risk of bias, while three studies have low risk of bias. Analyzing the studies at high risk of bias, three of them were graded as such because of lack of blinding of participants or outcome assessors or both. However, because the outcome is an objective measure it is not likely to be biased if participants or assessors were unblinded. One study was graded as high risk of bias because baseline characteristics were different in the two groups despite randomization. Ten studies were judged to have some concerns in multiple domains in a way that substantially lowered confidence in the result and were classified at high risk of bias. We therefore downgraded only one level.

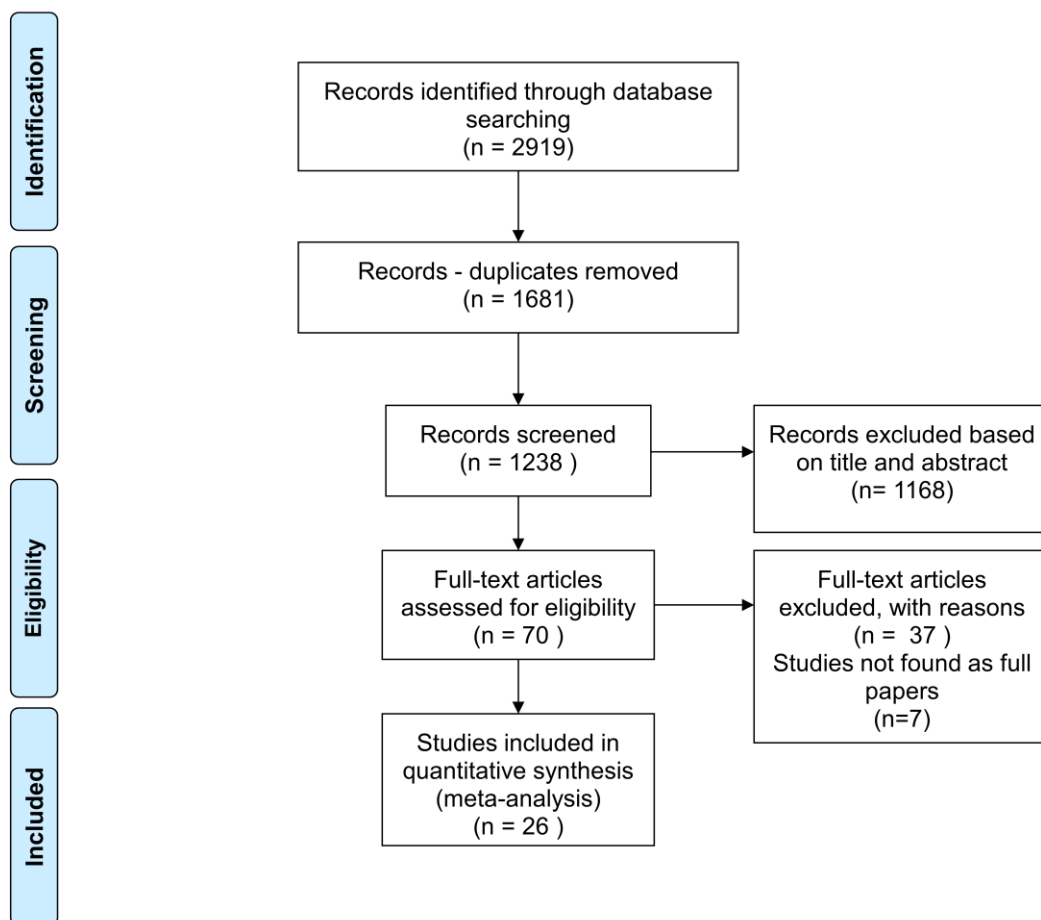
k. Funnel plot for this outcome is asymmetrical so publication bias might be present.

l. Information comes from studies at high (2), unclear (2) and low (2) risk of bias. Two studies were graded as high risk of bias because of lack of blinding of participants or outcome assessors or both. However, because the outcome is an objective measure it is unlikely to be biased if participants or assessors were unblinded. We therefore downgraded only one level.

m. Total number of events is very small, <300. The 95%CI is too broad and includes both benefit and harm. We therefore downgraded one level for imprecision.

n. Impossible to create funnel plot because of limited available data. Publication bias is strongly suspected; thus, we downgraded one level.

Πίνακας 1. Summary of Findings Table



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής -Έρευνα και επιλογή μελετών

	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Amer, 2017					
	Abd El Fatah, 2017					
	Atay, 2006					
	Aygen, 2007					
	Badawy, 2009					
	Bayar, 2006					
	Begum, 2009					
	Behnoud, 2019					
	Chen 2016					
	Dehbashi, 2009					
	Ghahiri, 2016					
	Hendawy, 2011					
	Kar, 2012					
	Legro, 2014					
	Liu, 2017					
	Moussa, 2016					
	Nahid, 2012					
	Nazik, 2012					
	Nik Hussain, 2013					
	Ray, 2012					
	Roy, 2012					
	Selim, 2012					
	Sharief, 2015					
	Sheikh El Arab, 2011					
	Wang, 2019					
	Zeinalzadeh, 2010					

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

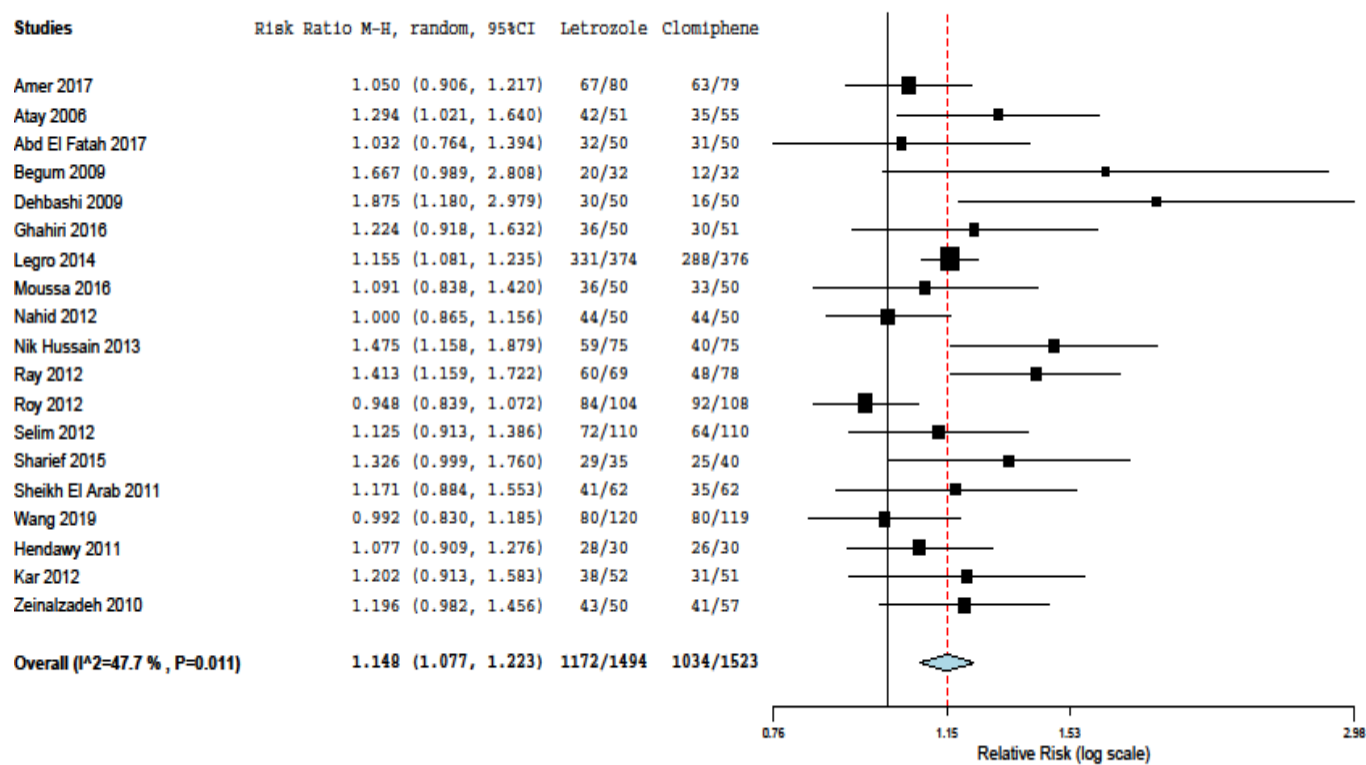
Judgement

High

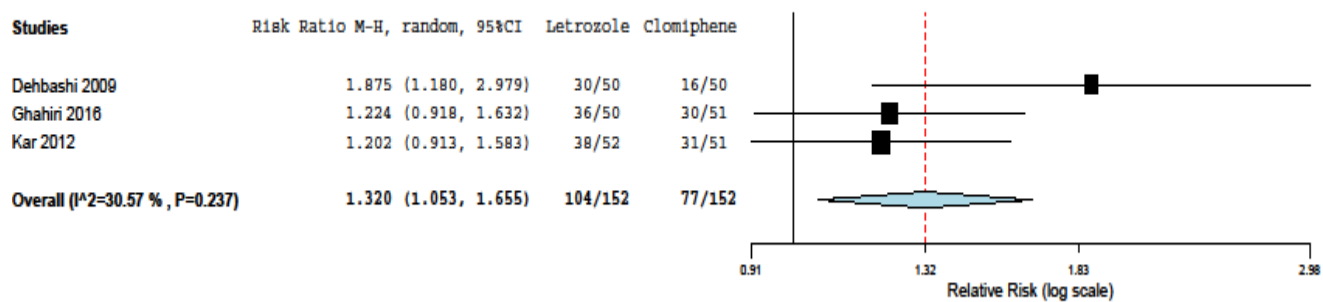
Some concerns

Low

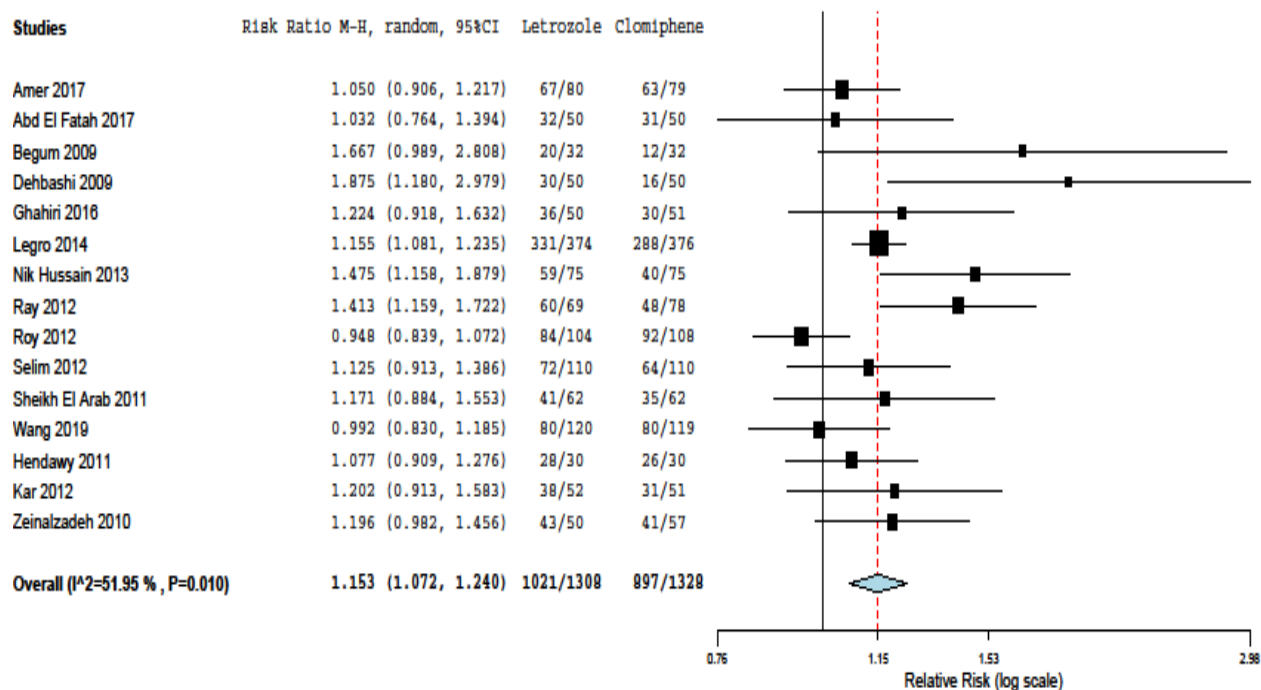
Πίνακας 2. Ποιότητα μελετών (Risk of Bias)



Εικόνα 2. Διάγραμμα σύγκρισης Λετροζόλης με Κιτρική Κλομιφαίνη; Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Εικόνα 3. Διάγραμμα σύγκρισης Λετροζόλης με Κιτρική Κλομιφαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής;
Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Εικόνα 4. Διάγραμμα σύγκρισης Λετροζόλης με Κιτρική Κλομιφαίνη σε ασθενείς με ΣΠΩ διαγνωσμένους με κριτήρια Rotterdam; Αποτέλεσμα – Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαίοποιημένο ασθενή

1 Συμπληρωματικό Υλικό

2 Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Μελέτη	Στρατολόγη- ση ασθενών	Τύπος μελέτη ς	Κριτήρια εισαγωγής	Κριτήρια αποκλεισμού	Παρέμβαση	Αριθμός ασθενών	Αποτελέσματα	Προηγούμε- νη θεραπεία	Ποιότη- τα μελέτη ς
Amer, 2017	MB, Απρ 2007 – Ιουν 2014, ένα κέντρο	Διπλή τυφλή ΤΚΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια), 18-39 ετ., ΔΜΣ <35 kg/m ² , υπογονιμότητα με ανωθυλακιορρηξία, αποδεδειγμένη βατότητα τουλάχιστον μίας σάλπιγγας και φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία τους τελευταίους 6 μήνες, θυρεοειδική δυσλειτουργία μη ελεγχόμενη, υπερπρολακτιναιμία, ΣΥΕ, σ. Cushing.	ΛΕ 2.5 mg ή ΚΚ 50 mg, μέχρι κύηση ή έως 6 κύκλους θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=159 ΛΕ=80 ΚΚ=79	Κλινική κύηση. Γέννηση ζώντος νεογνού. Ωθυλακιορρηξία. Κύηση ανά ασθενή με ωουλακιορρηξία. Κύηση και γέννηση ζώντος νεογνού ανά BMI. Μονήρης ωθυλακιορρηξία. Πάχος ενδομητρίου. Επιπλοκές κύησης.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν.	Χαμηλού κινδύνου
Abd El Fatah, 2017	Αίγυπτος, Ιαν 2016 – Οκτ 2016, ένα κέντρο	ΤΚΔ	Υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ(Rotterdam κριτήρια) , 20-35 ετ, α' παθής χωρίς προφύλαξη για τουλ. 1 χρόνο, βατότητα σαλπίγγων άμφω επιβεβαιωμένη με ΥΣΓ ή λαπαροσκοπικά, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	Ηλικία <20 ή >35 ετ, παθολογία μήτρας, υπερπρολακτιναιμία, υπερ- ή υποθυρεοειδισμός, ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, ενδομητρίωση απόφραξη σαλπίγγων άμφω, προϋπάρχουσα γυναικολογική διαταραχή, προϋπάρχουσα υπερευαισθησία στα φάρμακα της μελέτης.	ΛΕ 5 mg/d ή ΚΚ 100 mg/d 3 ^η - 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG. 3 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=100 ΛΕ=50 ΚΚ=50	Κλινική κύηση. Ωθυλακιορρηξία. Πάχος ενδομητρίου Αριθμός και μέγεθος ωθυλακίων.	Δεν αναφέρεται	Μετρίου κινδύνου
Atay, 2006	Τουρκία	ΤΚΔ	Γυναίκες με α' παθή υπογονιμότητα και ΣΠΩ, χωρίς άλλη γνωστή αιτία υπογονιμότητας.	Δεν αναφέρονται	ΛΕ 2.5 mg ή ΚΚ 100 mg/d 3 ^η -7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG υποδορίως. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=106 ΛΕ=51 ΚΚ=55	Αριθμός ωθυλακίων >18 mm. Πάχος ενδομητρίου. Ωθυλακιορρηξία. Κλινική κύηση. Πολλαπλή κύηση.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Aygen, 2007	Τουρκία, Μαρ	ΤΚΔ	Υπογόνιμες ασθενείς με		ΛΕ 2.5 mg/d ή ΚΚ 100	N=15	Κλινική κύηση.	Δεν	Υψηλού

	2004 – Νοεμ 2005, ένα κέντρο		ΣΠΩ.		mg/d ή MET για 6 μήνες + μετά ΛΕ 2.5 mg/d για 5 ημ. Εώς 6 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	ΛΕ=5 ΚΚ=5 ΛΕ + MET=5	Ωοθυλακιωρρηξία. Πάχος ενδομητρίου.	αναφέρεται	κινδύνου
Badawy, 2009	Αίγυπτος, Ιαν 2004 – Σεπτ 2006, πολλά κέντρα	TKΔ	Υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ (Rotterdam revised 2003), βατότητα σαλπίγγων επιβεβαιωμένη με ΥΣΓ, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου, φυσιολογικές τιμές PRL, TSH, 17(OH)PG.	Δεν αναφέρονται	ΛΕ 5 mg ή ΚΚ 100 mg 3 ^η - 5 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 5,000-10,000 IU hCG ενδομυϊκά. Πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=438 ΛΕ=218 ΚΚ=220	Συνολικός αριθμός ωοθυλακίων. Αριθμός ωοθυλακίων > 14 mm και >18 mm. Πάχος ενδομητρίου. Ε ₂ και PG ορού. Διάρκεια πρόκλησης. Κλινική κύηση. Ωοθυλακιωρρηξία. Αυτόματη αποβολή. ΣΥΩ. Πολλαπλή κύηση.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Bayar, 2006	Τουρκία, 2004 – 2005, ένα κέντρο	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ και ανωοθυλακιωρρηξία (Rotterdam κριτήρια)	Σαλπιγγικές, περιτοναϊκές και μητριάιες αιτίες υπογονιμότητας επιβεβαιωμένες με ΥΣΓ, U/S, λαπαροσκοπικά. Σ. Cushing, υπό ή υπερθυρεοειδισμός, ΣΥΕ, προλακτίνωμα, ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, ΔΜΣ >25 kg/m ² .	ΛΕ 2.5 mg ή ΚΚ 100 mg 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG υποδορίως. >1 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=80 ΛΕ=40 ΚΚ=40	Αριθμός ωοθυλακίων >15 mm. Πάχος ενδομητρίου. Ε ₂ ορού. Ωοθυλακιωρρηξία. Κλινική κύηση. Γέννηση ζώντος νεογνού. Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν.	Μετρίου κινδύνου
Begum, 2009	Μπαγκλαντές, Αυγ 2004 – Δεκ 2005, ένα κέντρο	RCT	Υπογόνιμες γυναίκες με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια) που δεν επετεύχθη ωοθυλακιωρρηξία με 100 mg ΚΚ για 5 ημέρες σε δύο συνεχόμενους κύκλους θεραπείας.	Υπερπρολακτιναιμία, θυρεοειδική δυσλειτουργία, ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, γνωστή ή ύποπτη αιτία σαλπιγγικού παράγοντα υπογονιμότητας (ενδομητρίωση, ΠΦΝ), ανεξήγητη υπογονιμότητα.	ΛΕ 7.5 mg ή ΚΚ 150 mg 3 ^η -7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG ενδομυϊκά. . Εώς 2 συνεχόμενοι κύκλοι για να διαπιστωθεί αποτυχία ωοθυλακιωρρηξίας. Εώς 6 ωοθυλακιωρρηκτικοί κύκλοι για διαπίστωση κύησης. Προγραμματισμένη	N= 64 ΛΕ=32 ΚΚ=32	Ωοθυλακιωρρηξία. Κλινική κύηση. Κύηση ανά ασθενή με ωοθυλακιωρρηξία. Ανάπτυξη ωοθυλακίων έως τη 16 ^η ημέρα. Ε ₂ και PG ορού. Πάχος ενδομητρίου. Πολλαπλή κύηση. Αυτόματη αποβολή. ΣΥΩ. Γέννηση ζώντος νεογνού.	Όλοι οι ασθενείς δεν εμφάνισαν ωοθυλακιωρ ρηξία μετά από 100mg ΚΚ σε προηγούμενο υς κύκλους θεραπείας.	Υψηλού κινδύνου

Behnoud, 2019	Ιράν, 2016 – 2017, ένα κέντρο	Διπλή τυφλή ΤΚΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια) 18-40 ετ. ,φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και PRL, τουλάχιστον μία βαπή σάλπιγγα, φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα, , φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου και υπογονιμότητα για 1 έτος.		επαφή. ΛΕ 5 mg ή ΚΚ 100 mg 3 ^η - 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Χορήγηση hCG όταν υπήρχε τουλάχιστον ένα κυρίαρχο ωοθυλάκιο και ενδομήτριο με τριπλό πρότυπο. Εώς 3 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=80 ΛΕ=40 ΚΚ=40	Κλινική κύηση.	Μικτός πληθυσμός	Υψηλού κινδύνου
Chen, 2016	Κίνα, Ιαν 2013 – Ιαν 2015, ένα κέντρο	ΤΚΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια), βατότητα τουλάχιστον μίας σάλπιγγας, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου, επαφή χωρίς προφύλαξη για ένα χρόνο.	Υπογονιμότητα λόγω ανωοθυλακιορρηξίας μη –ΣΠΩ ή άλλη αιτίας, ιστορικό χειρουργείου στις ωθήκες ή επιπλοκές ενδομητρίωσης ή συμφύσεις πυέλου, ηπατική, νεφρική ή θυρεοειδική δυσλειτουργία, ασθενείς που δεν έλαβαν την προκαθορισμένη θεραπεία ή διέκοψαν τη θεραπεία, ΣΥΕ, σ. Cushing, ανδρογονοεκκριτικοί όγκοι.	ΛΕ 2.5-5 mg/d ή ΚΚ 50-100 mg/d ή ΛΕ + hMG/d για 5 ημέρες. . Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 5,000-10,000 IU hCG. Εώς 4-6 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=156 ΛΕ=52 ΚΚ=52 ΛΕ+hMG=52	Κλινική κύηση. Ωοθυλακιορρηξία. Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση. Μέσος όρος κύκλων θεραπείας. Πάχος ενδομητρίου. Μονήρης ωοθυλακιορρηξία. Αριθμός ωοθυλακίων.. ΣΥΩ.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Dehbashi, 2009	Ιράν, Φεβ 2004 – Νοεμ 2006, ένα κέντρο	Διπλή τυφλή ΤΚΔ	Υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια), υπογονιμότητα για τουλάχιστον ένα χρόνο, βατότητα σαλπίγγων σε ΥΣΓ, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου..	Οποιαδήποτε ορμονική ή άλλη θεραπεία υπογονιμότητας τους τελευταίους 6 μήνες.	ΛΕ 5 mg ή ΚΚ 100 mg 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG ενδομυϊκά. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=100 ΛΕ=50 ΚΚ=50	Αριθμός ωοθυλακίων >14 mm. Πάχος ενδομητρίου. Ωοθυλακιορρηξία. Κλινική κύηση. Αυτόματη αποβολή. Γέννηση ζώντος νεογνού. Συγγενείς ανωμαλίες.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν.	Μετρίου κινδύνου
Ghahiri, 2016	Ιράν, Ιαν 2009- Σεπτ 2011, ένα κέντρο	ΤΚΔ	Ασθενείς με α' ή β' παθή υπογονιμότητα και ΣΠΩ (Rotterdam 2003 revised)	Άλλες αιτίες υπογονιμότητας, υπογονιμότητα <1 ετ, προηγούμενη θεραπεία υπογονιμότητας. Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας, PRL, ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	ΛΕ 5 mg ή ΚΚ 100 mg/d 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Εώς 4 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=101 ΛΕ=50 ΚΚ=51	Κλινική κύηση. Αυτόματη αποβολή. Έκτοπη κύηση. Μέσος όρος κύκλων θεραπείας για την επόμενη κύηση. Πολλαπλή κύηση. ΣΥΩ.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν	Υψηλού κινδύνου

Hendawy, 2011	Αίγυπτος, πολλά κέντρα	TKΔ	Ασθενείς με α' παθή υπογονιμότητα και ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια), <35 ετ. Όλοι οι ασθενείς αποτυχία πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας και κύησης μετά από φυσιολογικές επαφές για 4-6 κύκλους. Φυσιολογικό ορμονικό προφίλ, φυσιολογική ανατομία πυέλου, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	Ενδομήτρια ή σαλπινγική παθολογίας. Ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας.	ΛΕ 2.5 mg/d ή ΚΚ 50 mg 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλάχιστον ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG ενδομυϊκά. Ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI).	N=60 ΛΕ=30 ΚΚ=30	Κλινική κύηση. Ωοθυλακιορρηξία. Πολλαπλή κύηση. Πάχος ενδομητρίου. Αριθμός ωοθυλακίων >18 mm. Ημέρες μέχρι τη χορήγηση hCG.	Όλοι οι ασθενείς αποτυχία πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας και κύησης μετά από φυσιολογικές επαφές για 4-6 κύκλους.	Υψηλού κινδύνου
Kar, 2012	Ινδία, Ιουλ 2010 – Ιουλ 2011, ένα κέντρο	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια) που δεν έχουν υποβληθεί σε οθεραπεία υπογονιμότητας / πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας στο παρελθόν.	Υπερπρολακτιναιμία, θυρεοειδική δυσλειτουργία, ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, σαλπινγικός παράγοντας υπογονιμότητας, ενδομητρίωση, ανεξήγητη υπογονιμότητα.	ΛΕ 5 mg ή ΚΚ 100 mg 2 ^η - 6 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλάχιστον ένα ωοθυλάκιο >17mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή ή ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI).	N=103 ΛΕ=52 ΚΚ=51	Κλινική κύηση. ωοθυλακιορρηξία. Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση. Πάχος ενδομητρίου. Ανάπτυξη ενός έναντι πολλαπλών ωοθυλακίων. Ημέρες μέχρι την ωοθυλακιορρηξία.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν	Υψηλού κινδύνου
Legro, 2014	ΗΠΑ, Φεβ 2009 – Ιαν 2012, πολλά κέντρα	Διπλή τυφλή TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια) 18-40 ετ, τουλάχιστον μία βατή σάλπιγγα, φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου, χωρίς μείζονα προβλήματα υγείας, όχι λήψη άλλων φαρμάκων (ορμόνες, φάρμακα υπογονιμότητας, φάρμακα αύξησης ινσουλινικής ευαισθησίας).	Θυρεοειδική δυσλειτουργία. Διαταραχή PRL.	ΛΕ 2.5 mg ή ΚΚ 50 mg, για 5 ημέρες. Σε μη απάντηση, η δόση αυξανόταν σε επόμενους κύκλους και στις δύο ομάδες ασθενών μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση ΛΕ 7.5 mg ή ΚΚ 150 mg. Εώς 5 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=750 ΛΕ=374 ΚΚ=376	Γέννηση ζώντος νεογνού. Κλινική κύηση. Ωοθυλακιορρηξία. Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση. Συγγενείς ανωμαλίες.	Μικτός πληθυσμός	Χαμηλού κινδύνου
Liu, 2017	Κίνα, Απρ 2012 – Μαρ 2014, ένα κέντρο	TKΔ	Υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια), με βατότητα	Ασθενείς με γυναικολογικούς όγκους ή συγγενείς ανωμαλίες γεννητικού συστήματος, σοβαρά συστηματικά	ΛΕ 5 mg/d ή ΚΚ 50-150 mg /d για 5 ημέρες ή ΛΕ+ MET 1000-1500 mg/d ή	N= 268 ΛΕ=67 ΚΚ=67	Ωοθυλακιορρηξία. Κλινική κύηση. Γέννηση ζώντος νεογνού.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου

			τουλάχιστον σε μία σάλπιγγα και φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου .	νοσήματα, οξεία ή χρόνια λοίμωξη ουρογεννητικού συστήματος, θυρεοειδική δυσλειτουργία, επινεφριδιακή δυσλειτουργία, ΔΜΣ >30 kg/m ² , ηλικία >35 ή <20 ετ. Ενδοκρινική δυσλειτουργία, ενεργή ηπατική νόσος, υδρο- ή πυοσάλπιγγα, ιστορικό χειρουργείου στις ωοθήκες.	ΚΚ +MET 1000-1500 mg/d. Εώς 3 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	ΛΕ+MET= 67 ΚΚ+MET= 67	Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση. Συγγενείς ανωμαλίες. ΣΥΩ.		
Moussa, 2016	Αίγυπτος, Αυγ 2014 – Ιαν 2015, πολλά κέντρα	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ ηλικίας 20-35 ετ, ΔΜΣ= 18-30 kg/m ² , φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα και βατές σάλπιγγες κατόπιν ΥΣΓ, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου, φυσιολογική PRL.		ΛΕ 5 mg/d (2.5 mg x2) ή ΚΚ 100 mg/d (50 mg x2) or TAM 40 mg/d (20 mg x2) για 5 ημέρες. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=150 ΛΕ=50 ΚΚ=50 TAM= 50	Κλινική κύηση. Ωθυλακιορρηξία. Αριθμός ωοθυλακίων. Πάχος ενδομητρίου και ροή αίματος.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Nahid, 2011	Ιράν, 2008, πολλά κέντρα	TKΔ	Υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ.		ΛΕ 5 mg/d ή ΚΚ 100 mg/d 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ.. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=100 ΛΕ=50 ΚΚ=50	Κλινική κύηση. Ωθυλακιορρηξία. Πολλαπλή κύηση. Πάχος ενδομητρίου.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Nazik, 2012	Τουρκία, Δεκ 2005 – Μαρ 2007, ένα κέντρο	TKΔ	Υπογόνιμες ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam revised 2003). Δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπεία για πρώτη φορά και μία ομάδα ασθενών με αντίσταση στην ΚΚ. Φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	Ιστορικό χειρουργείου σε ωοθήκες ή σάλπιγγες, υποθυρεοειδισμός, υπερπρολακτιναιμία, απόφραξη σαλπίγγων άμφω, ανεξήγητη υπογονιμότητα. Ασθενείς με διάμετρο ωοθυλακίων >10 mm τρεις ημέρες πριν από τη θεραπεία.	ΛΕ 2.5 mg ή ΚΚ 100 mg/d 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >17mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG ενδομυϊκά. >1 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=64 ΛΕ=31 ΚΚ=33	Αριθμός ωοθυλακίων >17 mm. Πάχος ενδομητρίου. Ε ₂ ορού. Ωθυλακιορρηξία. Κλινική κύηση. Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση. ΣΥΩ.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν	Υψηλού κινδύνου
Nik Hussain, 2013	Μαλαισία, Μάιος 2008 – Μάιος 2009, πολλά κέντρα	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια), 18-40 ετ, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	Νεφρική και θυρεοειδική δυσλειτουργία, υπερπρολακτιναιμία, ηπατική νόσος, άλλες αιτίες υπογονιμότητας.	ΛΕ 5 mg/d ή ΚΚ 100 mg/d 5 ^η - 9 ^η ημέρα του ΕΚ. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=150 ΛΕ=75 ΚΚ=75	Κλινική κύηση. Ωθυλακιορρηξία. Πάχος ενδομητρίου. Μονήρης ωοθυλακιορρηξία. Πολλαπλή κύηση. ΣΥΩ.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Ray, 2012	Ινδία, Ιαν 2008 – Δεκ 2009, ένα κέντρο	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια) 18-35 ετ.	Υπερπρολακτιναιμία, θυρεοειδική δυσλειτουργία, ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, σαλπιγγικός παράγοντας υπογονιμότητας (ενδομητρίωση, ΠΦΝ), ιστορικό ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας,	ΛΕ 2.5 mg ή ΚΚ 100 mg/d 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU Hcg.	N=147 ΛΕ= 69 ΚΚ=78	Κλινική κύηση. Γέννηση ζώντος νεογνού. Ωθυλακιορρηξία. Αυτόματη αποβολή. Πάχος ενδομητρίου. Αριθμός ωοθυλακίων.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου

				καρδιαγγειακή νόσος, διαβήτης, λήψη μετφορμίνης ή άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης ή ΚΚ τους τελευταίους δύο μήνες.	>1 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.		PG και E ₂ ορού. Συγγενείς ανωμαλίες.		
Roy, 2012	Ινδία, Ιαν 2005 – Ιαν 2010, ένα κέντρο	TKΔ	Ασθενείς 20-35 ετ, υπογονιμότητα >1 ετ, ΔΜΣ <28 kg/m ² και ανωθυλακιορρηξία λόγω ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια).	Σαλπιγγικός παράγοντας υπογονιμότητας, παθολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου, έλεγχος FSH, LH, PRL, PG, E ₂ , TESTO τη 2 ^η -5 ^η ημέρα του ΕΚ.	ΛΕ 2.5 mg αυξανόμενη έως 5 mg ή ΚΚ 50 mg αυξανόμενη έως 100 mg/d για 5 ημέρες. Όταν ήταν τουλ. ένα ωθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG ενδομυϊκά. Εώς 3 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=212 ΛΕ=104 ΚΚ=108	Κλινική κύηση. Γέννηση ζώντος νεογνού. Ωθυλακιορρηξία. Αυτόματη αποβολή. Αριθμός ωθυλακίων >18 mm. Πάχος ενδομητρίου. E ₂ ορού. Πολλαπλή κύηση. ΣΥΩ. Συγγενείς ανωμαλίες..	Δεν αναφέρεται	Μετρίου κινδύνου
Selim, 2012	Σαουδική Αραβία	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια) φυσιολογική ενδομήτρια κοιλότητα, τουλάχιστον μία βαθιά σάλπιγγα, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου .	Υπερπρολακτιναιμία, ΣΥΕ, θυρεοειδική δυσλειτουργία, άλλες αιτίες αμηνόρροιας – πρόωρης ωθητικής ανεπάρκειας, υποψία σ. Cushing ή ανδρογονοεκκριτικού νεοπλασματος, λήψη μετφορμίνης ή καυτηριασμός ωθηκών τους τελευταίους 6 μήνες.	ΛΕ 5 mg/d ή ΚΚ 100 mg/d σε δύο διαιρεμένες δόσεις 3 ^η – 7 ^η ημέρα του κύκλου. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=220 ΛΕ=110 ΚΚ=110	Κλινική κύηση. Ωθυλακιορρηξία. Αριθμός ωθυλακίων.. Πάχος ενδομητρίου. Doppler ενδομητρίου.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν	Μετρίου κινδύνου
Sharief, 2015	Ιρακ, Ιαν 2012 – Απρ 2013, ένα κέντρο	TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ ηλικίας 18-36 ετ, διάρκεια υπογονιμότητας >2 ετ, φυσιολογική PRL και TSH, FSH <12 u/l, υπερτρίχωση, βατότητα σαλπίγγων επιβεβαιωμένη με ΥΣΓ ή λαπαροσκόπηση, φυσιολογική ανάλυση σπέρματος συντρόφου.	Ιστορικό χειρουργείου στην πύελο με απόφραξη σαλπίγγων. Παθολογία στα παραπάνω.	ΛΕ 2.5–5 mg /d ή ΚΚ 100-200 mg για 5 ημέρες. Όταν ήταν τουλ. ένα ωθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG υποδορίως. Εώς 6 κύκλοι θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=75 ΛΕ=35 ΚΚ=40	Κλινική κύηση. Ωθυλακιορρηξία. Πολλαπλή κύηση. Πάχος ενδομητρίου. Αριθμός ωθυλακίων >18 mm. E ₂ ορού.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου
Sheikh El Arab, 2011	Αίγυπτος, ένα κέντρο	Διπλή τυφλή TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ και ανωθυλακιορρηξία (Rotterdam κριτήρια).	ΔΜΣ >35 kg/m ² , άλλες αιτίες υπογονιμότητας, διάρκεια υπογονιμότητας >5 y, φτωχή απάντηση ωθηκών σε προηγούμενες θεραπείες, κύστεις	ΛΕ 5 mg ή ΚΚ 100 mg 3 ^η – 7 ^η ημέρα του ΕΚ. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=124 ΛΕ=62 ΚΚ=62	Αριθμός ωθυλακίων >12 mm. Ωθυλακιορρηξία. Κλινική κύηση. Πάχος ενδομητρίου.	Δεν αναφέρεται	Υψηλού κινδύνου

Zeinalzadeh, 2010	Ιράν, 2006 – 2007, ένα κέντρο	TKΔ	Ασθενείς με α' παθή υπογονιμότητα και ΣΠΩ, ηλικίας <35 ετ, διάρκεια υπογονιμότητας <5 ετ, ΔΜΣ 19-26 kg/m ² .	ωοθηκών, παθολογία ενδομητρίου. Μέτριο ή σοβαρό ΣΥΩ κατά τη μελέτη, ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, σαλπιγγικός παράγοντας υπογονιμότητας, ενδομητρίωση.	ΛΕ 5 mg/d ή ΚΚ 100 mg/d για 5 ημέρες. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG. Ένας κύκλος θεραπείας. Ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI).	N=107 ΛΕ=50 ΚΚ=57	PG ορού. Κλινική κύηση. Ωοθυλακιωρρηξία. Πολλαπλή κύηση. ΣΥΩ. Πάχος ενδομητρίου. Αριθμός ωοθυλακίων >17 mm.	Ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν	Υψηλού κινδύνου
Wang, 2019	Κίνα, Σεπτ 2015 – Ιουλ 2017, ένα κέντρο	Διπλή τυφλή TKΔ	Ασθενείς με ΣΠΩ (Rotterdam κριτήρια)	ΣΥΕ, γυναικολογικό χειρουργείο, θυρεοειδική δυσλειτουργία, χρόνια συστηματική νόσος, αυτοάνοση νόσος, έτερο ή άμφω απόφραξη σαλπίγγων, ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, άλλη οξεία νόσος.	ΛΕ 2.5 mg/d ή ΚΚ 50 mg/d για 5 ημέρες. Όταν ήταν τουλ. ένα ωοθυλάκιο >18mm, χορηγούνταν 10,000 IU hCG ενδομυϊκά. Ένας κύκλος θεραπείας. Προγραμματισμένη επαφή.	N=239 ΛΕ=120 ΚΚ=119	Υπερηχογραφικοί δείκτες δεκτικότητας του ενδομητρίου. Ωοθυλακιωρρηξία. Βιοχημική, κλινική, συνεχιζόμενη κύηση. Αυτόματη αποβολή. Πολλαπλή κύηση. ΣΥΩ.	Δεν αναφέρεται	Χαμηλού κινδύνου

3 ΔΜΣ, Δείκτης μάζας σώματος; ΣΥΕ, Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων; ΚΚ, κιτρική κλομφαίνη; Ε₂, οιστραδιόλη; hCG, ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη; hMG, μενοτροπίνη; ΥΣΓ, υστεροσαλπιγγογραφία; IU, διεθνής μονάδα; IUI, ενδομήτριος σπερματέγχυση; ΛΕ, λετροζόλη; ΜΕΤ, μετφορμίνη; Ν, συνολικός αριθμός συμμετεχόντων; ΣΥΩ, Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών; ΣΠΩ, Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών; ΠΦΝ, Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου; PRL, προλακτίνη; PG, προγεστερόνη; TKΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή; ΤΑΜ, ταμοξιφαίνη; ΤSH, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη;

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22 **Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά μελετών που αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση.

23

Αρ.	Μελέτη	Αιτίες αποκλεισμού
1.	Akbari, 2012	Διαφορετικός πληθυσμός (όχι ΣΠΩ στα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη) και διαφορετική παρέμβαση (Λετροζόλη + hMG ή Κιτρική Κλομιφαίνη + hMG)
2.	Al-Shaikh, 2017	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη
3.	Angel, 2014	Διαφορετικός πληθυσμός (μη ΣΠΩ), όχι αποτέλεσμα κύηση, διαφορετική παρέμβαση
4.	Athwal, 2017	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε Κιτρική Κλομιφαίνη + rFSH ή Λετροζόλη + rFSH και όλοι έλαβαν μικρονιζέ προγεστερόνη ενδοκοιλιακά και μετφορμίνη)
5.	Baruah, 2009	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη
6.	Barroso, 2006	Διαφορετικός πληθυσμός μελέτης (ανεξήγητη υπογονιμότητα) και διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη + FSH ή Κιτρική Κλομιφαίνη + FSH)
7.	Braam, 2018	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς δεν έλαβαν λετροζόλη)
8.	Chakravorty, 2017	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη και κιτρική κλομιφαίνη αλλά όλοι συνέχισαν να λαμβάνουν μετφορμίνη)
9.	Davar, 2011	Διαφορετική παρέμβαση (όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη για 3 κύκλους και τυχαιοποιήθηκαν σε κιτρική κλομιφαίνη + μετφορμίνη και λετροζόλη + μετφορμίνη)
10.	El-Bigawy, 2008	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη
11.	Elkateeb, 2016	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κιτρική κλομιφαίνη ή σταδιακά αυξανόμενη δόση λετροζόλης από 2.5mg την 3 ^η μέρα σε 10mg την 6 ^η μέρα)
12.	El-Khayat, 2016	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κιτρική κλομιφαίνη + μετφορμίνη + πιογλιταζόνη ή λετροζόλη + μετφορμίνη + πιογλιταζόνη)
13.	Foroozanfard, 2014	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κιτρική κλομιφαίνη + hMG ή λετροζόλη + hMG και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν ξανά σε ενδοκοιλιακή προγεστερόνη ή όχι)
14.	Foroozanfard, 2011	Διαφορετική παρέμβαση (όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη και τυχαιοποιήθηκαν σε Λετροζόλη + hMG ή κιτρική κλομιφαίνη + hMG)
15.	Ganesh, 2009	Διαφορετική παρέμβαση (όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη και τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη+ rFSH ή FSH)

16.	Guang, 2018	Αναδρομική μελέτη
17.	Harira, 2018	Διαφορετικός πληθυσμός (ανεξήγητη υπογονιμότητα) και διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη + οιστραδιόλη)
18.	Hajishafiha, 2013	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετική παρέμβαση (όλοι οι ασθενείς έλαβαν 6 κύκλους θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη , στη συνέχεια 4 κύκλους θεραπείας με λετροζόλη και τέλος συνδυασμό λετροζόλη + κιτρικής κλομιφαίνης)
19.	Huang, 2018	Αναδρομική μελέτη
20.	Hussein, 2017	Ασαφής δεδομένα (στη μελέτη συμμετείχαν 120 ασθενείς και έλαβαν λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη, όμως αναφέρονται αποτελέσματα μόνο για 80 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη του ενδομητρίου)
21.	Jain, 2018	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετικός πληθυσμός (γυναικεία υπογονιμότητα, όχι μόνο ΣΠΩ στα κριτήρια εισαγωγής)
22.	Khan, 2017	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κιτρική κλομιφαίνη ή κιτρική κλομιφαίνη + μετορμίνη ή λετροζόλη + μετορμίνη)
23.	Khanna, 2013	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετικός πληθυσμός (όχι ΣΠΩ)
24.	Mejia, 2019	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη ή λετροζόλη + κιτρική κλομιφαίνη)
25.	Mobusher, 2014	Ασαφής αποτελέσματα (τα αποτελέσματα αναφέρονται ως ποσοστά, αλλά δεν καθορίζεται εάν υπολογίστηκαν ανά ασθενή ή ανά κύκλο θεραπείας, δεν αναφέρεται ο αριθμός των κύκλων θεραπείας)
26.	Morad, 2015	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετική παρέμβαση (όλες οι ασθενείς με ΣΠΩ που παρουσίασαν αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη, έλαβαν λετροζόλη για ένα κύκλο θεραπείας)
27.	Palihawadana, 2015	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετικός πληθυσμός (υπογονιμότητα με ωοθυλακιόρρηξη, όχι ΣΠΩ)
28.	Parihar, 2009	Διαφορετικός πληθυσμός (στα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη όχι ΣΠΩ αλλά ασθενείς με ανωοθυλακιόρρηξη γενικά))
29.	Pourali, 2017	Διαφορετικός πληθυσμός (ανεξήγητη υπογονιμότητα και ΣΠΩ αποκλείστηκαν) και διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη +hMG ή κιτρική κλομιφαίνη +hMG)
30.	Seyedoshohadaei, 2016	Διαφορετική παρέμβαση [όλοι οι ασθενείς έλαβαν κιτρική κλομιφαίνη και εμφάνισαν λεπτό ενδομήτριο (<7 mm) με διάμετρο ωοθυλακίων >18 mm, και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη + οιστραδιόλη]
31.	Seyedoshohadaei ³¹ , 2012	Διαφορετικός πληθυσμός μελέτης) ασθενείς με μεμονωμένη ανωοθυλακιόρρηξη, μη ΣΠΩ)
32.	Sohrabvand, 2006	Διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κιτρική κλομιφαίνη + μετορμίνη ή λετροζόλη + μετορμίνη)
33.	Taskin, 2005	Όχι αποτέλεσμα ωοθυλακιόρρηξη, κλινική κύηση

34.	Wallace, 2011	Όχι αποτέλεσμα ωοθυλακιορρηξία, κλινική κύηση και διαφορετικός πληθυσμός [ασθενείς με ΣΠΩ τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη και συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου (γόνιμες με ωοθυλακιορρηξία γυναίκες)]
35.	Xi W, 2015	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διαφορετική παρέμβαση (οι ασθενείς έλαβαν λετροζόλη + hMG ή κιτρική κλομιφαίνη + hMG ή hMG)
36.	Abu Hashim, 2010	Διαφορετικός πληθυσμός (ασθενείς με αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη) και διαφορετική παρέμβαση (λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη + μετορμίνη)
37.	Rezk, 2018	Διαφορετικός πληθυσμός (ασθενείς με αντίσταση στην κιτρική κλομιφαίνη) και διαφορετική παρέμβαση (λετροζόλη ή κιτρική κλομιφαίνη + μετορμίνη)

24

25 ΣΠΩ, Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών; FSH, follicle stimulating hormone; rFSH, recombinant follicle
 26 stimulating hormone; hMG, human menopausal gonadotropin;

27

28 Μελέτες που βρέθηκαν μόνο ως απόσπασμα ή πρωτόκολλο

29

30 1. Al- Hussaini T, Mohammed S, Abdellah M, Abdel Aleem A. Letrozole versus combined clomiphene citrate
 31 and metformin as a first line treatment in women with polycystic ovary syndrome. British Journal of Obstetrics
 32 and Gynaecology 2014; e posters: EP6.13
 33 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01679574>

34 BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology., 2014, 121, 82

35 DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12784> Copy DOI

36

37 2. Ashrafi Mahnaz. Comparison of pregnancy rate with clomiphene citrate and letrozole and clomiphene alone
 38 in infertile patients with polycystic ovary syndrome
 39 <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015100223621N4>

40 <http://en.irct.ir/trial/20135>

41

42 3. Halawa Mostafa Gomaa Hamid. Letrozole Versus Clomiphene Citrate for Ovulation Induction in Women With
 43 Polycystic Ovary Syndrome Study <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551367>

44

45 4. Salazar-Ortiz DY, Miranda-Rodriguez JA, Contreras-Carreto NA
 46 Comparación de la eficacia de citrato de clomifeno vs letrozol en mujeres con infertilidad por síndrome de
 47 ovario poliquístico
 48 Ginecol Obstet Mex 2016; 84 (11), 696-703³⁹
 49 <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01403738/full>
 50 <http://www.mediagraphic.com/pdfs/ginobsxmex/gom-2016/gom1611d.pdf>
 51 Paper in Spanish – Not able to find it translated

52

53 5. Keikha F, Shahraki Mojahed B. Induction ovulation in polycystic ovary patient with clomiphene citrate and
 54 letrozole. Iranian Journal of Reproductive Medicine 2011; 9 (1):46⁴⁰
 55 <http://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?ID=205062>

https://www.researchgate.net/publication/283491278_INDUCION_OVULATION_IN_POLYCYSTIC_OVARY_PATIENT_WITH_CLOMIPHENE_CITRATE_AND_LETROZOLE

Only abstract available, not full text

6. Jahan S. Comparative study of efficacy among metformin, clomiphene citrate and aromatase inhibitor (letrozole) as the first-line medication for ovulation induction, achievement of pregnancy and live birth in Asian women with polycystic ovarian syndrome: a prospective trial. *International journal of gynecology and obstetrics.*, 2015, 131, E503
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01136188/full>
7. Nanbakhsh F, Hajshafahi M, Yekta Z, Tababtabaie E, Mazloomi P. Comparing of letrozole and clomiphene citrate on induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovarian syndrome. *Iranian journal of reproductive medicine.*, 2012, 10, 52-53⁴¹
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01091897/full>

Βιβλιογραφία

1. Abu Hashim H, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1405-1409. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.985
2. Akbari S, Ayazi Roozbahani M, Ayazi Roozbahani F. Comparing of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles. *Iran J Reprod Med.* 2012;10(1):29-32.
3. Al-Shaikh SF, Al-Mukhtar EJ, Al-Zubaidy AA, Al-Rubaie BJ, Al-Khuzaei L. Use of clomiphene or letrozole for treating women with polycystic ovary syndrome related subfertility in Hilla city. *Middle East Fertility Society Journal* 2017 :22 (2):105-110
<https://doi.org/10.1016/j.mefs.2016.12.003>
4. Angel M, Ghose S, Gowda M. A randomized trial comparing the ovulation induction efficacy of clomiphene citrate and letrozole. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(2):450-452. doi:10.4103/0976-9668.136241
5. Athwal A, Chakravorty R, Sur D, Saha R. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017 Sep;6(9):4098-4101. doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174068.
6. Baruah J, Roy KK, Rahman SM, Kumar S, Sharma JB, Karmakar D. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(3):311-314. doi:10.1007/s00404-008-0714-4
7. Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1428-1431. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.044
8. Braam SC, de Bruin JP, Buisman ETIA, et al. Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:84-89. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.04.006
9. Chakravorty R, Athwal A, Sur D, Saha R. A prospective, randomized trial comparing the effects of letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation and pregnancy rate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Sci Res* 2016;3:93-7 DOI: 10.4103/fsr.fsr_10_17

10. Davar R, Javedani M, Fallahzadeh MH. Metformin-letrozole in comparison with Metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistance PCOS patients undergoing IUI. *Iran J Reprod Med.* 2011;9(1):31-36.
11. El Bigawy AF, Fouda UMF, Wahab HAE. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). [Middle East Fert Soc J 2008; 13\(No. 1\):52-56](#)
12. Reham R. Elkhateeb, Ahmad Mahran. Optimized Letrozole Dose Versus Traditional Use of Clomiphene Citrate for Ovulation Induction in Patients With PCOS: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Gynecol Obstet Res Open J.* 2016; 3(1): 7-12. doi:10.17140/GOPOJ-3-128
13. El-khayat W, Abdel Moety G, Al Mohammady M, Hamed D. A randomized controlled trial of clomifene citrate, metformin, and pioglitazone versus letrozole, metformin, and pioglitazone for clomifene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(2):206-209. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.063
14. Foroozanfard F, Saberi H, Moraveji SA, Bazarganipour F. Pregnancy rate following luteal phase support in Iranian women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Fertil Steril.* 2014;8(3):235-242.
15. Foroozanfard F, Mahdian M, Moussavi G, Pejmanmanesh M, Soleiman A. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in patients with clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome: A comparative study. *Pak J Med Sci* 2011;27 (5):967-70
16. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. 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
17. Guang HJ, Li F, Shi J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(44):e13038. doi:10.1097/MD.00000000000013038
18. Harira M. Use of Letrozole versus clomiphene-estradiol for treating infertile women with unexplained infertility not responding well to clomiphene alone, comparative study. *Middle East Fert Soc J* 2018;23(4):384-7 doi.org/10.1016/j.mefs.2018.05.008.
19. Hajishafiha M, Dehghan M, Kiarang N, Sadegh-Asadi N, Shayegh SN, Ghasemi-Rad M. Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovary syndrome [published correction appears in *Drug Des Devel Ther.* 2017 Apr 28;11:1367]. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1427-1431. doi:10.2147/DDDT.S50972
20. Huang S, Du X, Wang R, et al. Ovulation induction and intrauterine insemination in infertile women with polycystic ovary syndrome: A comparison of drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:117-121. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.08.002
21. Hussein Z, Al-Obaidi MT, AL-Saadi WI, Selman MO. Comparison of the effect of clomiphene citrate and letrozole on the endometrial parameters of PCOS women. *J Pharm Sci Res* 2017; 9(11):2291-2295.
22. Jain S, Dahiya P., Yadaf J, Jain N. A comparative study of efficacy of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *Int J Reprod Contr Ob Gyn* 2018; 7 (10) : 4133-4138, doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20184141>.
23. Khan Z, Khan R, Bukhari AS, Ahmad W. Comparative Effectiveness of Ovulation Induction Therapy in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J. Soc. Obstet. Gynecol. Pak.* 2017; 7(3)
24. Khanna SC, Kumar A, Joy SG, Tanwar R, Sharma S, Prasad S. Is letrozole superior to clomiphene for ovarian stimulation prior to intrauterine insemination?. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):571-575. doi:10.1007/s00404-012-2579-9
25. Mejia, Rachel B. et al. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018; 111 (3): 571 - 578. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.030>
26. Mobusher Iram. Comparison of the efficacy of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *P J M H S*, 2014, 8 (4): 905 - 908
27. Morad AWA, Elhadi Farag MA., Impact of letrozole on ultrasonographic markers of endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome women with poor endometrial response to clomiphene citrate despite adequate ovulation, *Middle East Fert Soc J* 2015;20(3):182-7 doi.org/10.1016/j.mefs.2014.08.004.

28. Palihawadana TS, Wijesinghe PS, Seneviratne HR. A comparison of endometrial thickness following augmentation of ovulation with clomifene citrate or letrozole in women with ovulatory infertility. *Ceylon Med J*. 2015;60(2):48-52. doi:10.4038/cmj.v60i2.8152
29. Parihar, Mandakini & Gada, Dhiraj & Paul, PG & Bhowmik, Shravanti. Letrozole versus Clomiphene Citrate in Patients with Anovulatory Infertility. *Journal of Safog With Dvd*. 2019;19-23. 10.5005/jp-journals-10006-1038.
30. Pourali L, Ayati S, Tavakolizadeh S, Soleimani H, Teimouri Sani F. Clomiphene citrate versus letrozole with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: A randomized trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2017;15(1):49-54.
31. Rezk M, Shaheen AE, Saif El-Nasr I. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4):298-300. doi:10.1080/09513590.2017.1395838
32. Seyedoshohadaei F, Tangestani L, Zandvakili F, Rashadmanesh N. Comparison of the Effect of Clomiphene- Estradiol Valerate vs Letrozole on Endometrial Thickness, Abortion and Pregnancy Rate in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):QC10-QC13. doi:10.7860/JCDR/2016/20954.8324
33. Seyedoshohadaei F, Zandvakili F, Shahgeibi S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated unovulation. *Iran J Reprod Med*. 2012;10(6):531-536.
34. Sohrabvand F, Ansari Sh, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1432-1435. doi:10.1093/humrep/del020
35. Taskin O, Akkoyunlu G, Kursun S, Demir R, Sadik S, Onoglu A. Comparing the Effects of Clomiphene Citrate and Letrozole on Endometrial Receptivity in PCOS. *Fertil Steril* 2005; 84(Suppl 1), S297 doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.774
36. Wallace KL, Johnson V, Sopelak V, Hines R. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(4):1051-1056. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.1092
37. Xi W, Liu S, Mao H, Yang Y, Xue X, Lu X. Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6001-6008. Published 2015 Nov 11. doi:10.2147/DDDT.S83259

197 **Πίνακας 4. Συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά που γεννήθηκαν μετά από**
 198 **πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με Λετροζόλη ή Κιτρική Κλομιφαίνη**

Study	Country	Letrozole	Clomiphene
Amer, 2017	UK	0 / 39	0 / 28
Dehbashi, 2009	Iran	0 / 10	1* / 6
Legro, 2014	USA	4** / 102	1*** / 66
Liu, 2017	China	0 / 21	0 / 14
Ray, 2012	India	0 / 20	0 / 13
Roy, 2012	India	0 / 39	0 / 21

199 Αναλυτική περιγραφή συγγενών ανωμαλιών στις μελέτες:

200 *Μηνιγγομυελοκήλη

201 ** 1. Εγκεφαλική παράλυση με συνοδό Υδροκέφαλο και πολυκυτταραιμία και νευροπενία; 2. Ατρησία
 202 πρωκτού με περιτοναϊκό συρίγγιο και δισχιδής ράχη; 3. Δεξιά ημιμεγαλεγκεφαλία και δυσγενεσία του
 203 αριστερού μετωπιαίου και κροταφικού λοβού, χωρίς υδροκέφαλο; και 4. Μεγάλη μεσοκοιλιακή
 204 επικοινωνία (VSD) που χρειάστηκε χειρουργική επιδιόρθωση

205 ***Μεσοκολπική επικοινωνία (ASD), μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD), και πνευμονική στένωση

206

207

208

209

210

211

212

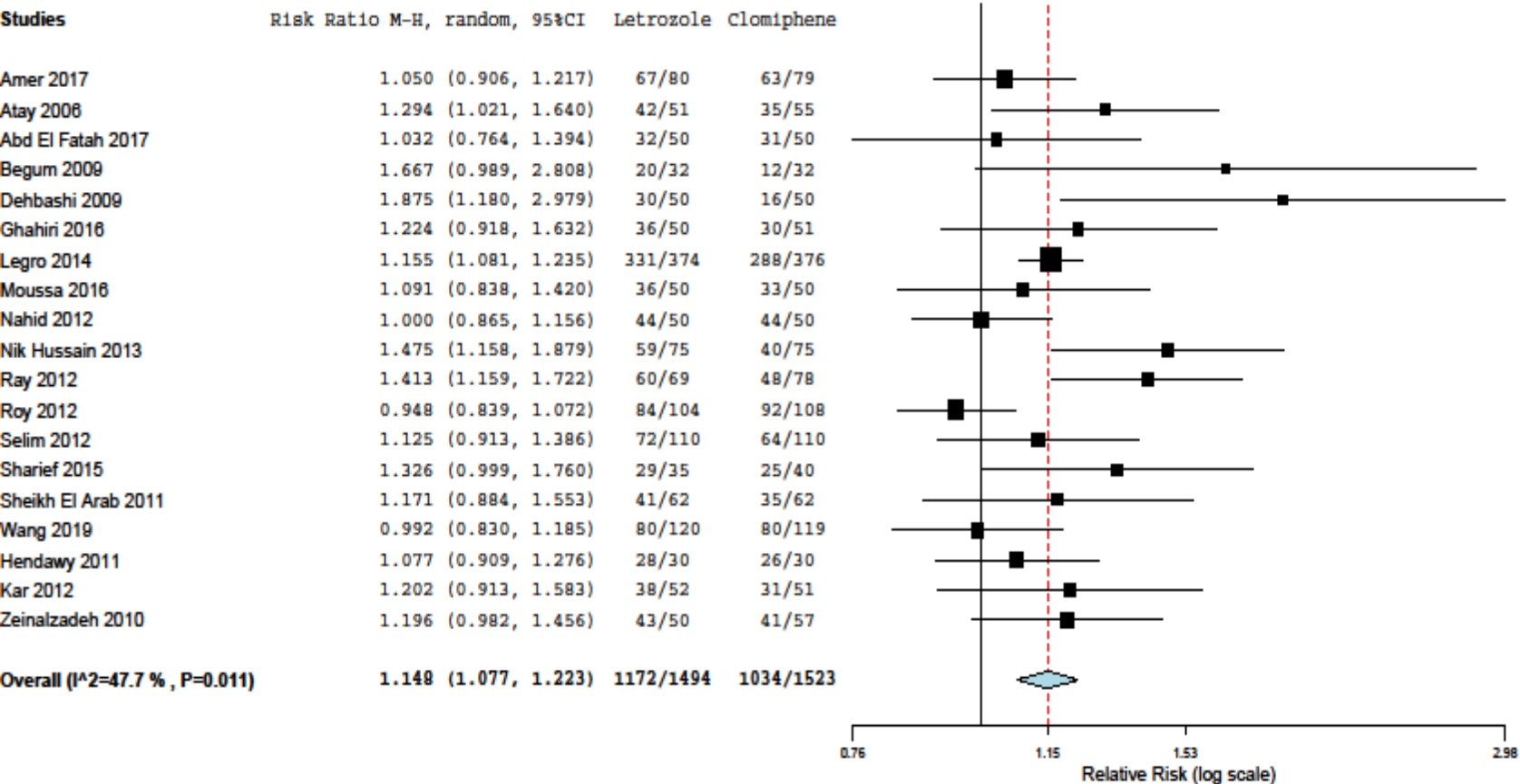
Μετα-ανάλυση

Σύγκριση: Λετροζόλη (μονοθεραπεία) έναντι Κιτρικής Κλομιφαίνης (μονοθεραπεία) – Προγραμματισμένη επαφή (ή Ενδομήτριος σπερματέγχυση –IUI))

Αποτελέσματα:

- 1.1 Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή (Προγραμματισμένη επαφή και Ενδομήτριος σπερματέγχυση)
- 1.2 Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένη ασθενή
- 1.3 Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή
- 1.4 Αυτόματη αποβολή (ανά τυχαιοποιημένο ασθενή, ανά κλινική κύηση)
- 1.5 Πολλαπλή κύηση (ανά τυχαιοποιημένο ασθενή, ανά κλινική κύηση)
- 1.6 Συγγενείς ανωμαλίες

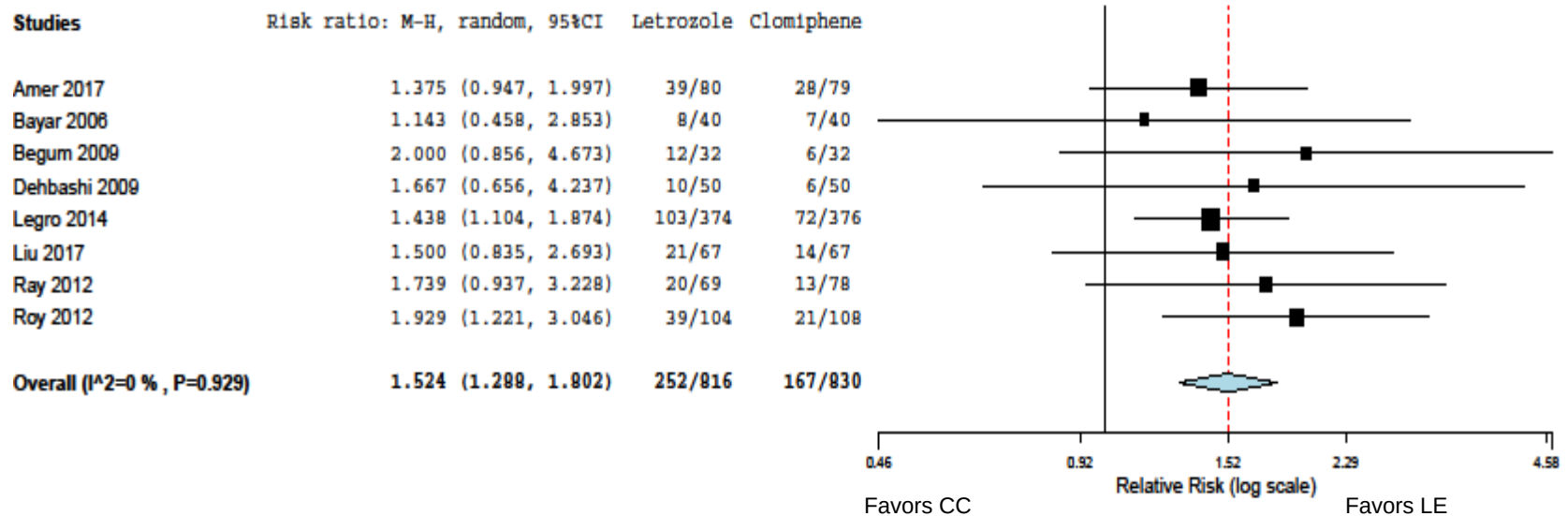
1.1 Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Favors CC

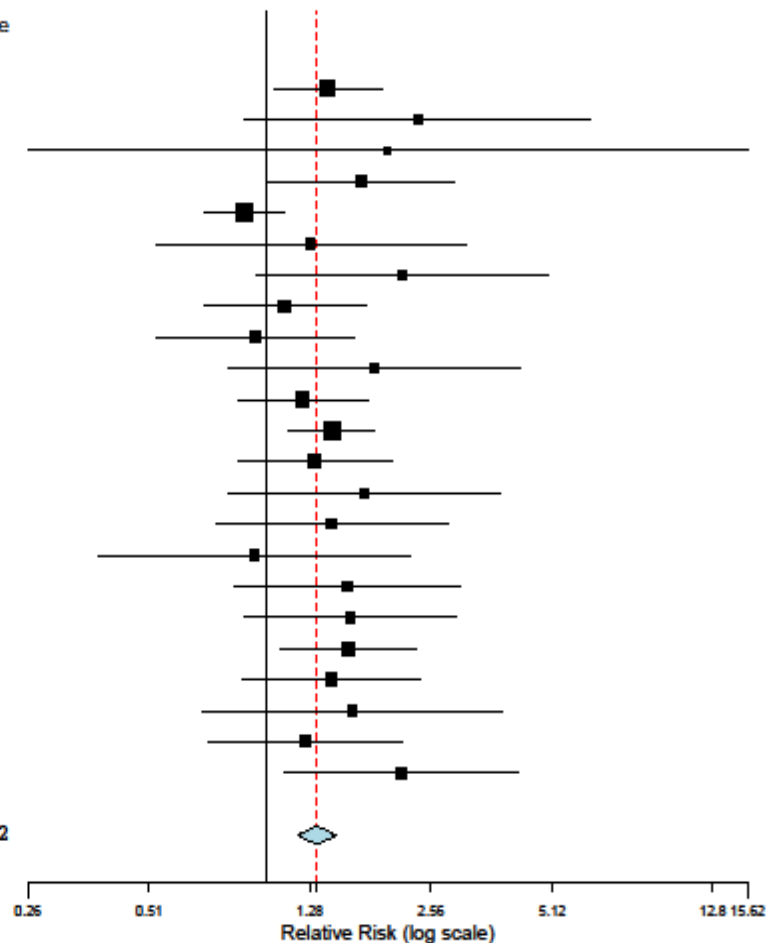
Favors LE

1.2 Αποτέλεσμα: Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



1.3 Αποτέλεσμα: Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

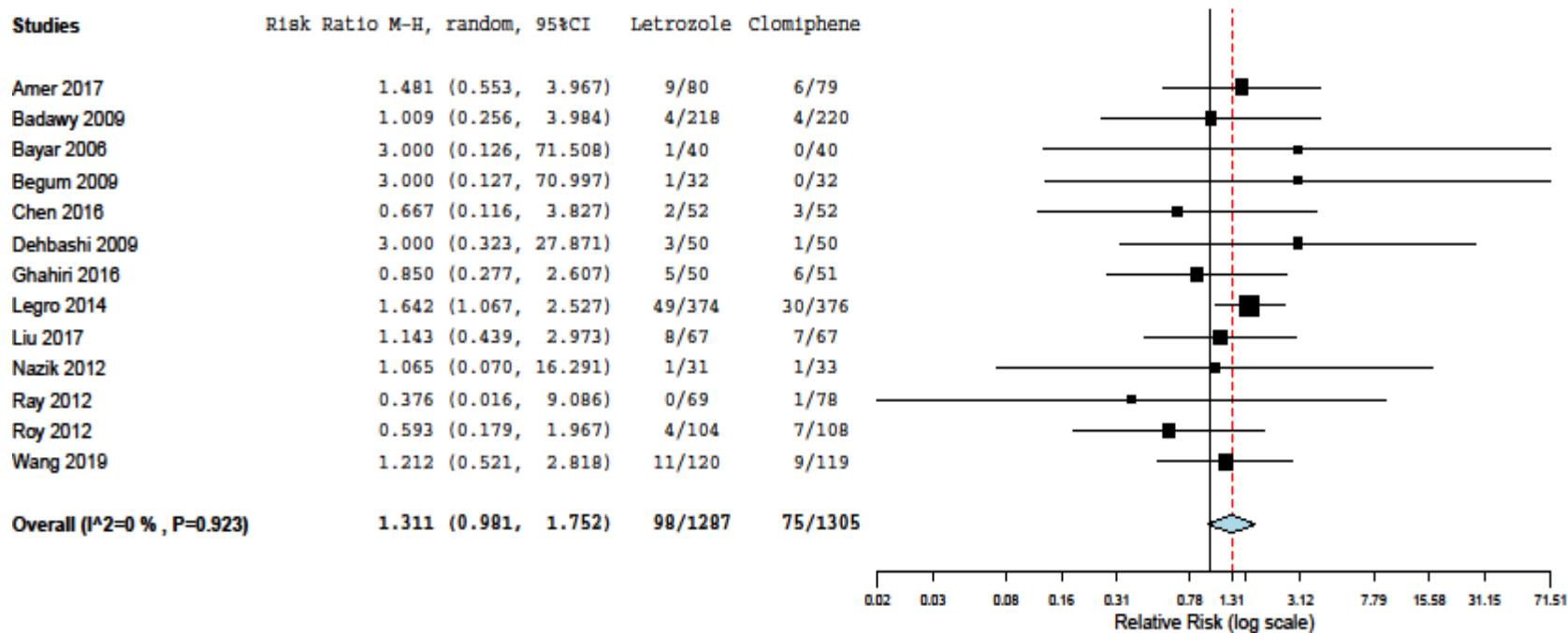
Studies	Risk Ratio M-H, random, 95%CI	Letrozole	Clomiphene
Amer 2017	1.423 (1.046, 1.936)	49/80	34/79
Atay 2008	2.373 (0.885, 6.360)	11/51	5/55
Aygen 2007	2.000 (0.256, 15.623)	2/5	1/5
Abd El Fatah 2017	1.714 (1.009, 2.912)	24/50	14/50
Badawy 2009	0.880 (0.700, 1.107)	82/218	94/220
Bayar 2008	1.286 (0.531, 3.116)	9/40	7/40
Begum 2009	2.167 (0.941, 4.989)	13/32	6/32
Behnoud 2019	1.111 (0.700, 1.764)	20/40	18/40
Chen 2016	0.941 (0.535, 1.655)	16/52	17/52
Dehbashi 2009	1.857 (0.809, 4.263)	13/50	7/50
Ghahiri 2016	1.233 (0.847, 1.793)	29/50	24/51
Legro 2014	1.452 (1.137, 1.854)	117/374	81/376
Liu 2017	1.318 (0.850, 2.044)	29/67	22/67
Moussa 2016	1.750 (0.806, 3.799)	14/50	8/50
Nahid 2012	1.455 (0.752, 2.814)	16/50	11/50
Nazik 2012	0.931 (0.383, 2.264)	7/31	8/33
Nik Hussain 2013	1.583 (0.828, 3.027)	19/75	12/75
Ray 2012	1.615 (0.885, 2.946)	20/69	14/78
Roy 2012	1.595 (1.077, 2.361)	43/104	28/108
Selim 2012	1.450 (0.875, 2.402)	29/110	20/110
Sharief 2015	1.633 (0.696, 3.830)	10/35	7/40
Sheikh El Arab 2011	1.250 (0.717, 2.178)	20/62	16/62
Wang 2019	2.164 (1.110, 4.216)	24/120	11/119
Overall (I²=10.55 %, P=0.317)	1.335 (1.196, 1.489)	616/1815	465/1842



Favors CC

Favors LE

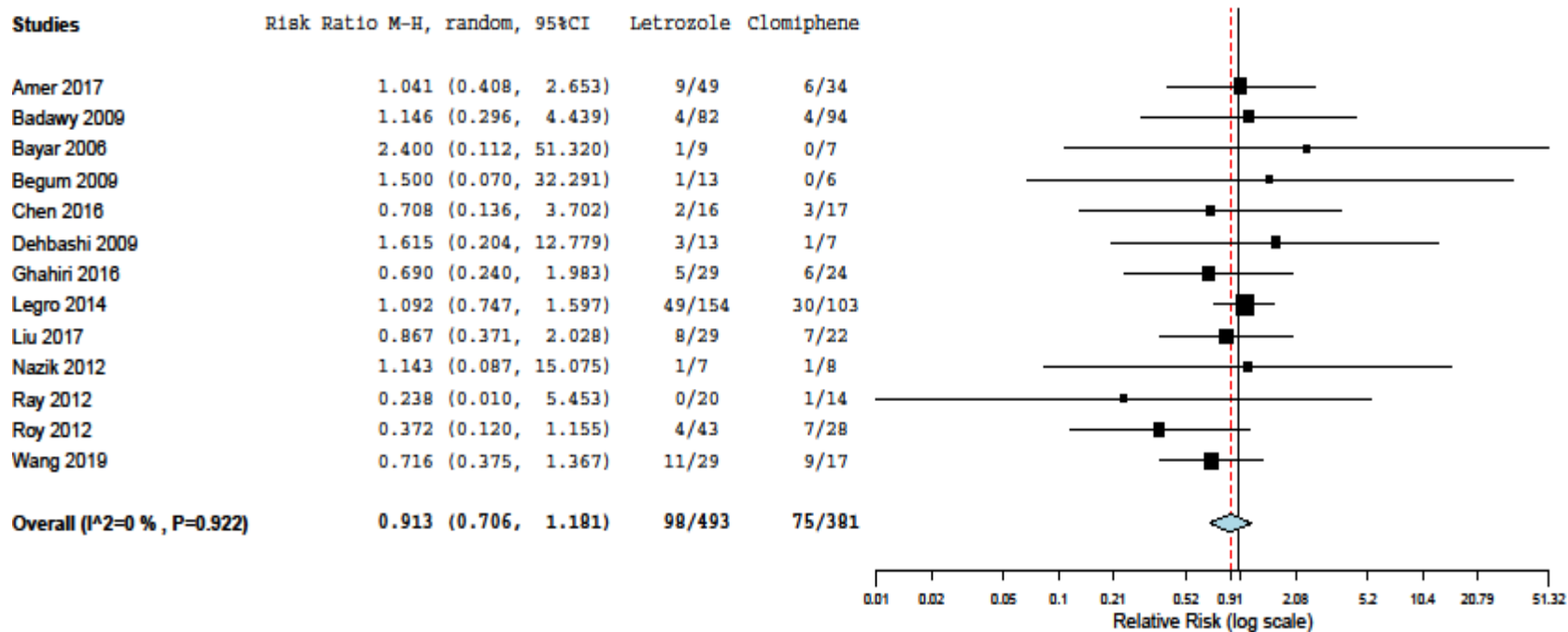
1.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Favors CC

Favors LE

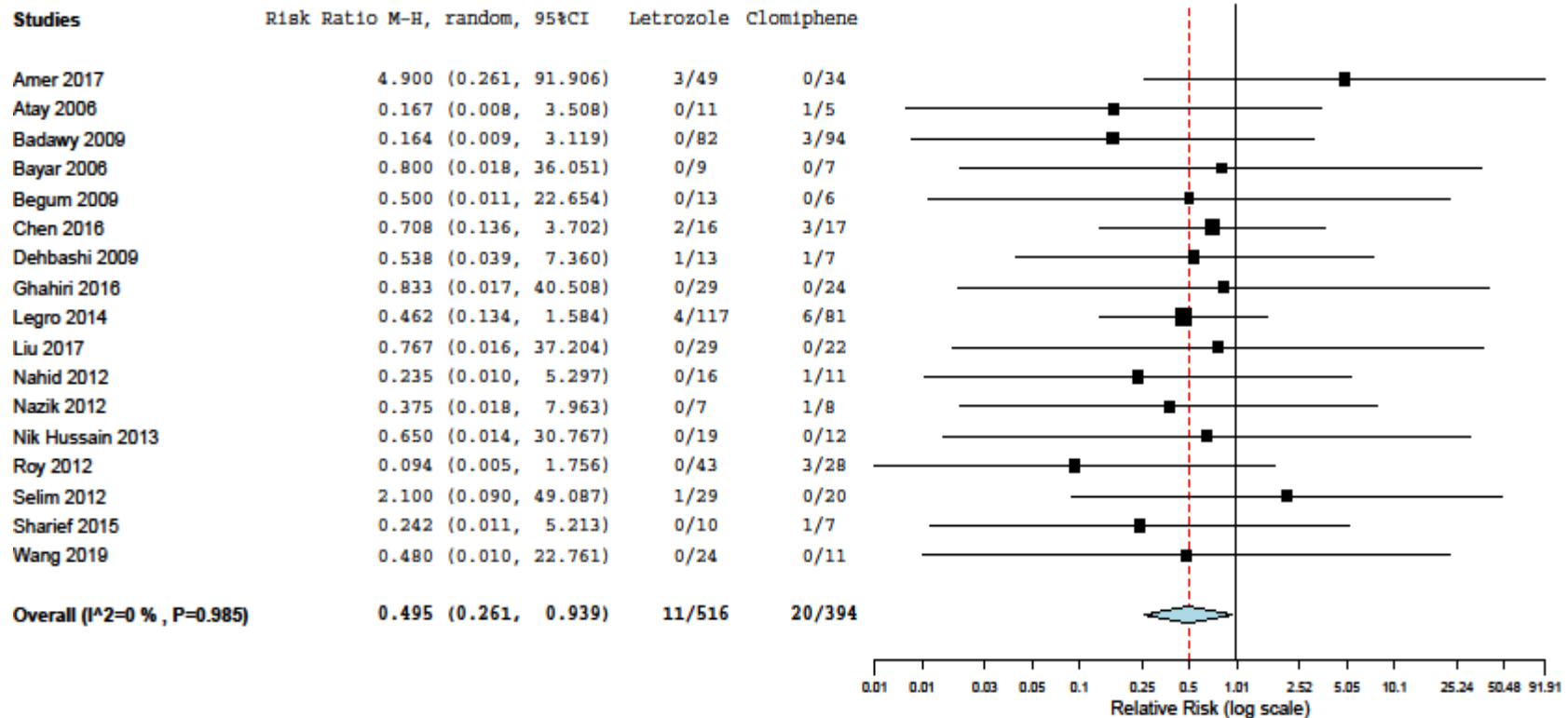
1.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά κλινική κύηση



Favors CC

Favors LE

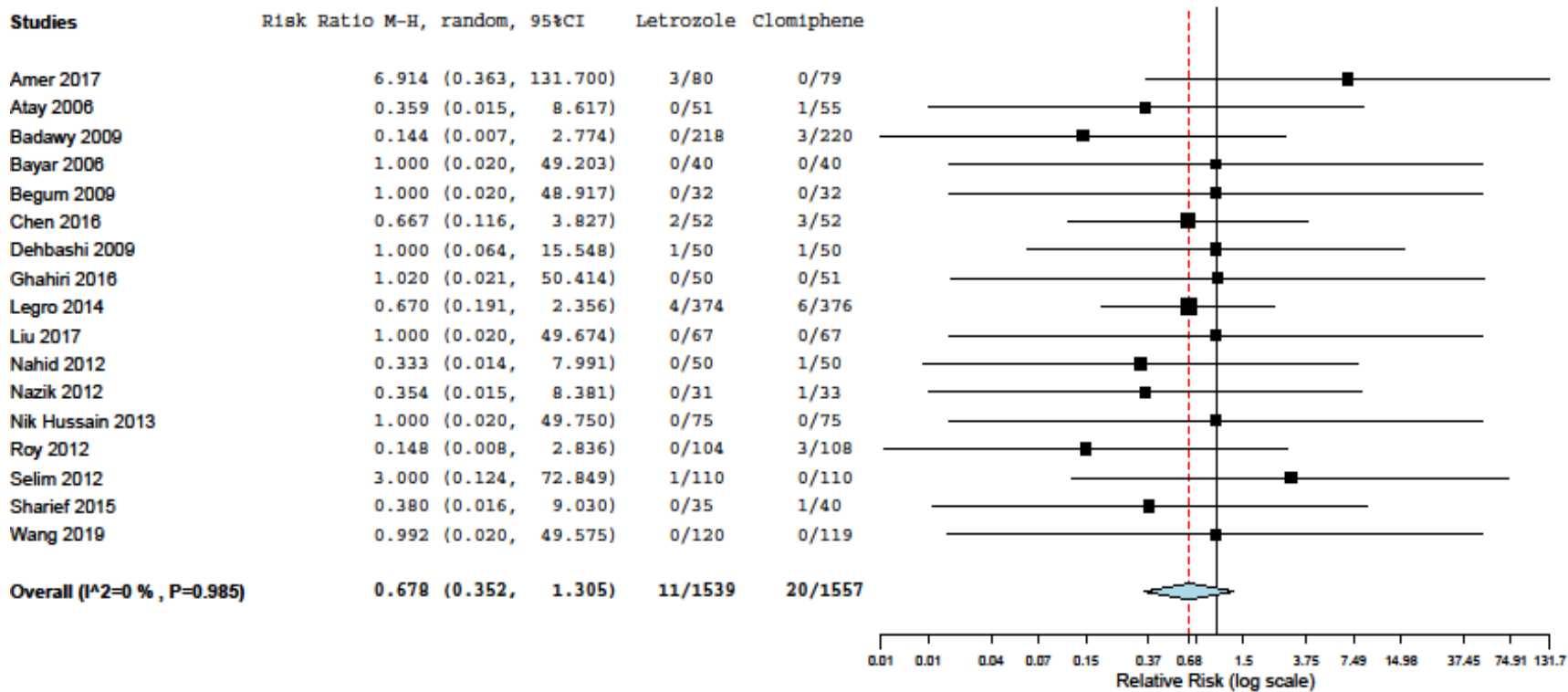
1.5 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση



Favors CC

Favors LE

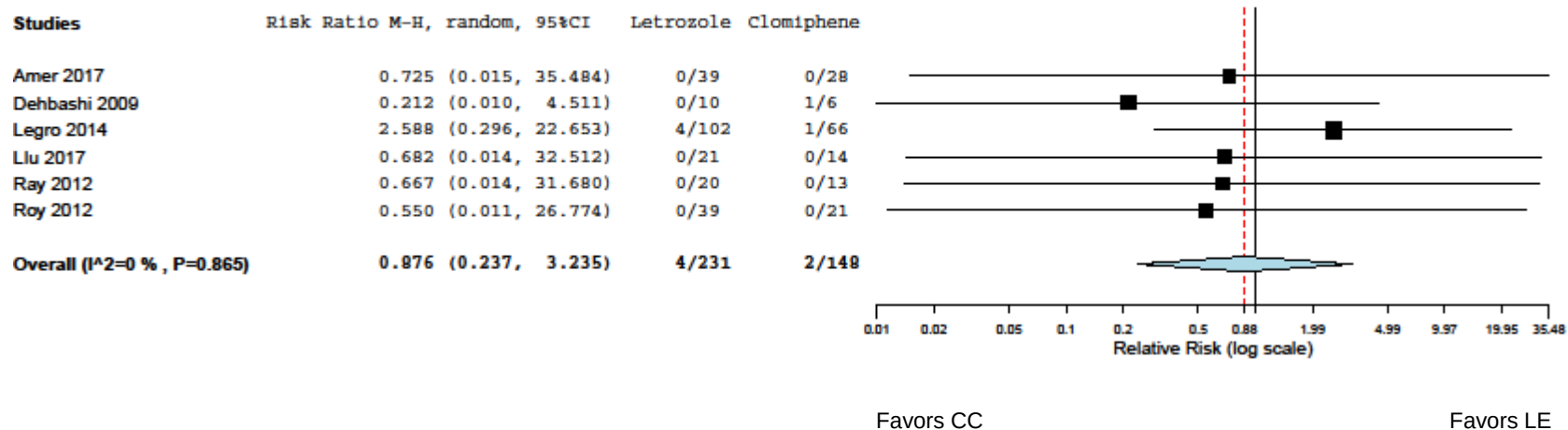
1.5 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Favors CC

Favors Le

1.6 Αποτέλεσμα: Συγγενείς ανωμαλίες



Μετα-ανάλυση

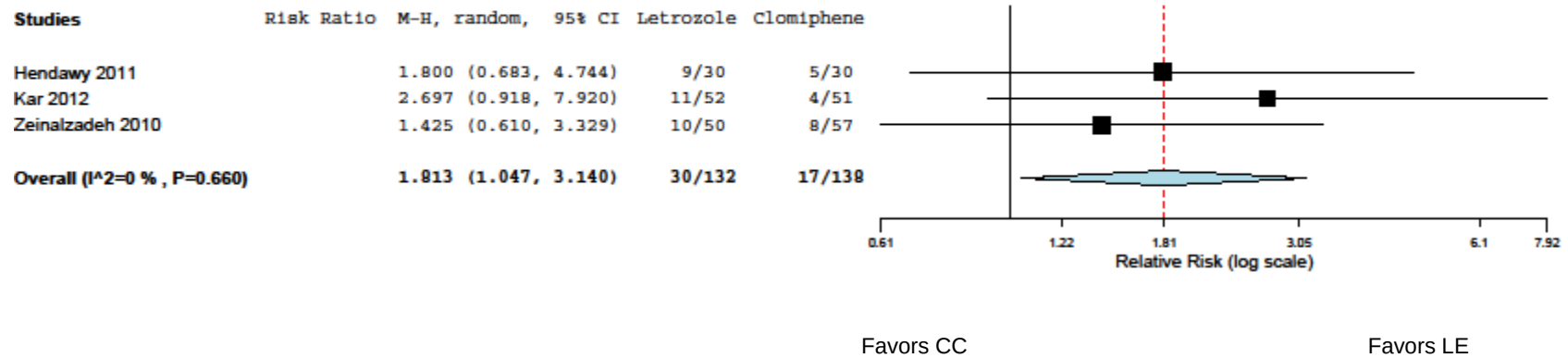
Σύγκριση: Λετροζόλη (μονοθεραπεία) έναντι Κιτρικής Κλομιφαίνης (μονοθεραπεία) – Ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI)

- 2.1 Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή (υπολογίστηκε παραπάνω)
- 2.2 Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή (το αποτέλεσμα δεν ανακοινώθηκε σε καμία μελέτη)
- 2.3 Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή
- 2.4 Αυτόματη αποβολή (ανά τυχαιοποιημένο ασθενή, ανά κλινική κύηση)
- 2.5 Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση
- 2.6 Συγγενείς ανωμαλίες (το αποτέλεσμα δεν ανακοινώθηκε σε καμία μελέτη)

2.1 Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή: υπολογίστηκαν μαζί όλες οι μελέτες –
Προγραμματισμένη επαφή και Ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI)

2.3 Αποτέλεσμα: Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



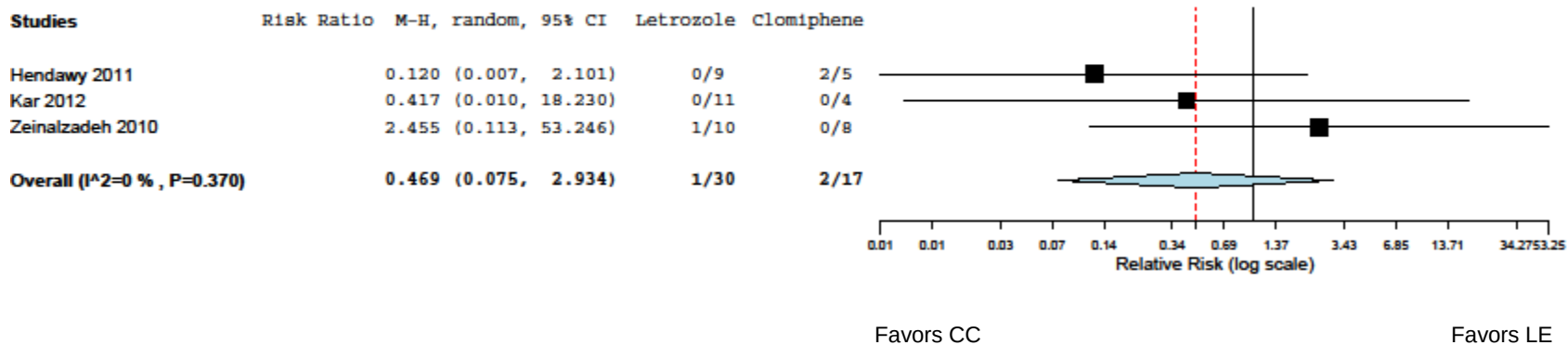
2.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

Study	Risk Ratio, 95% CI	Letrozole Events / total	Clomiphene Events / total
Kar, 2012	0.327 (0.014, 7.846)	0 / 52	1 / 51

2.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά κλινική κύηση

Study	Risk Ratio, 95% CI	Letrozole Events / total	Clomiphene / Events / total
Kar, 2012	0.139 (0.007, 2.863)	0 / 11	1 / 4

2.5 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση



Μετα-ανάλυση

Σύγκριση: Ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν - Λετροζόλη (μονοθεραπεία) έναντι Κιτρικής Κλομιφαίνης (μονοθεραπεία) ως θεραπείες πρώτης γραμμής – Προγραμματισμένη επαφή και Ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI)

Αποτελέσματα:

3.1 Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή (Προγραμματισμένη επαφή και Ενδομήτριος σπερματέγχυση- IUI)

3.2 Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

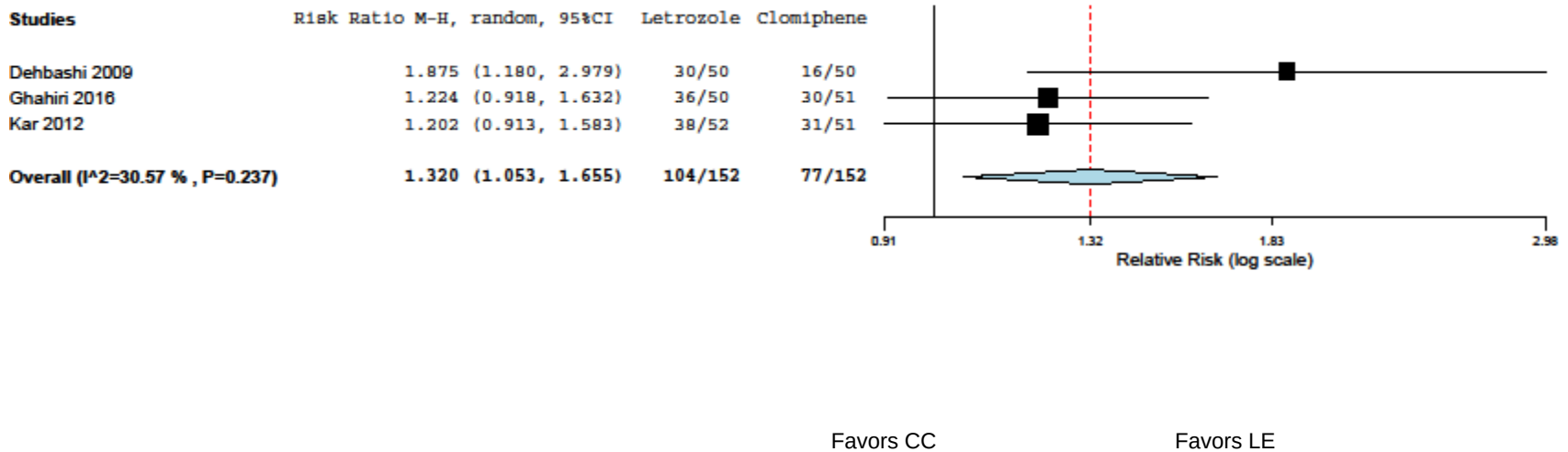
3.2 Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

3.4 Αυτόματη αποβολή (ανά τυχαιοποιημένο ασθενή, ανά κλινική κύηση)

3.5 Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση

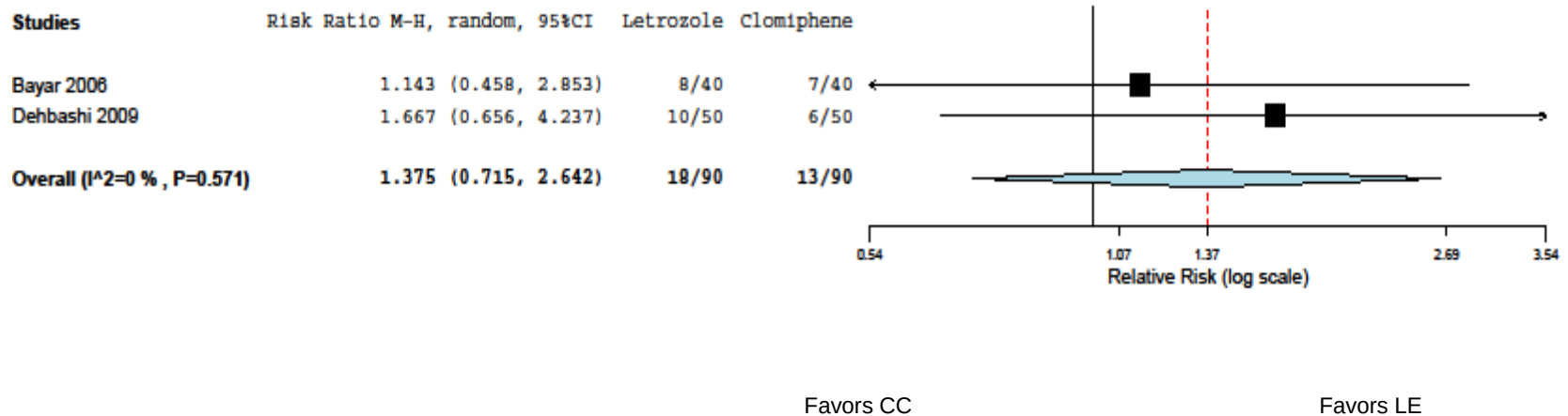
Θεραπεία πρώτης γραμμής

3.1 Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



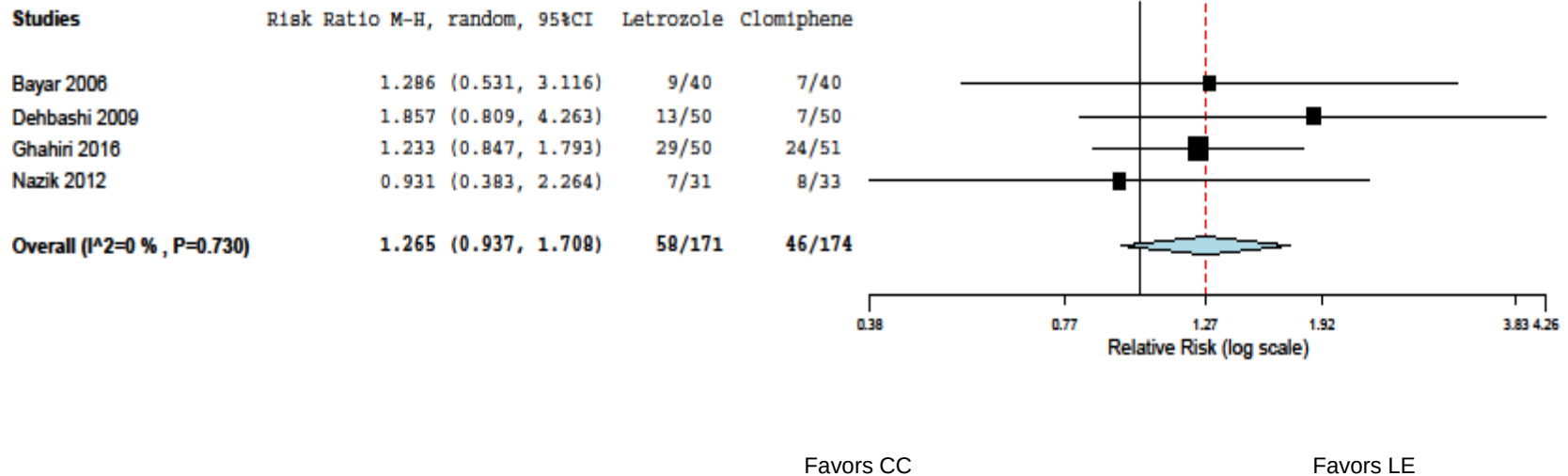
Θεραπεία πρώτης γραμμής

3.2 Αποτέλεσμα: Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Θεραπεία πρώτης γραμμής

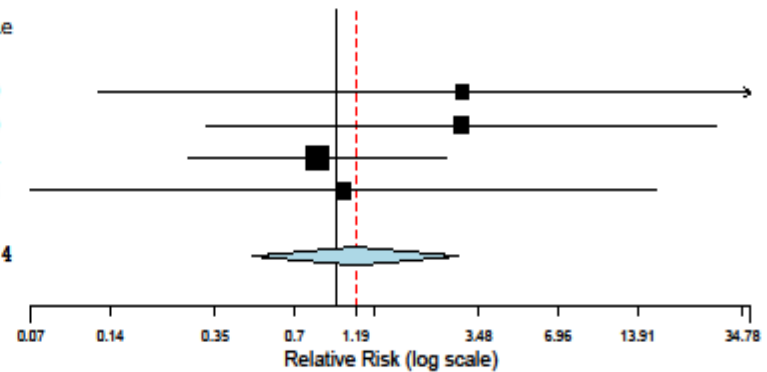
3.3 Αποτέλεσμα: Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Θεραπεία πρώτης γραμμής

3.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

Studies	Risk Ratio M-H, random, 95%CI	Letrozole	Clomiphene
Bayar 2006	3.000 (0.126, 71.508)	1/40	0/40
Dehbashi 2009	3.000 (0.323, 27.871)	3/50	1/50
Ghahiri 2016	0.850 (0.277, 2.607)	5/50	6/51
Nazik 2012	1.065 (0.070, 16.291)	1/31	1/33
Overall (I²=0 % , P=0.720)	1.185 (0.481, 2.920)	10/171	8/174

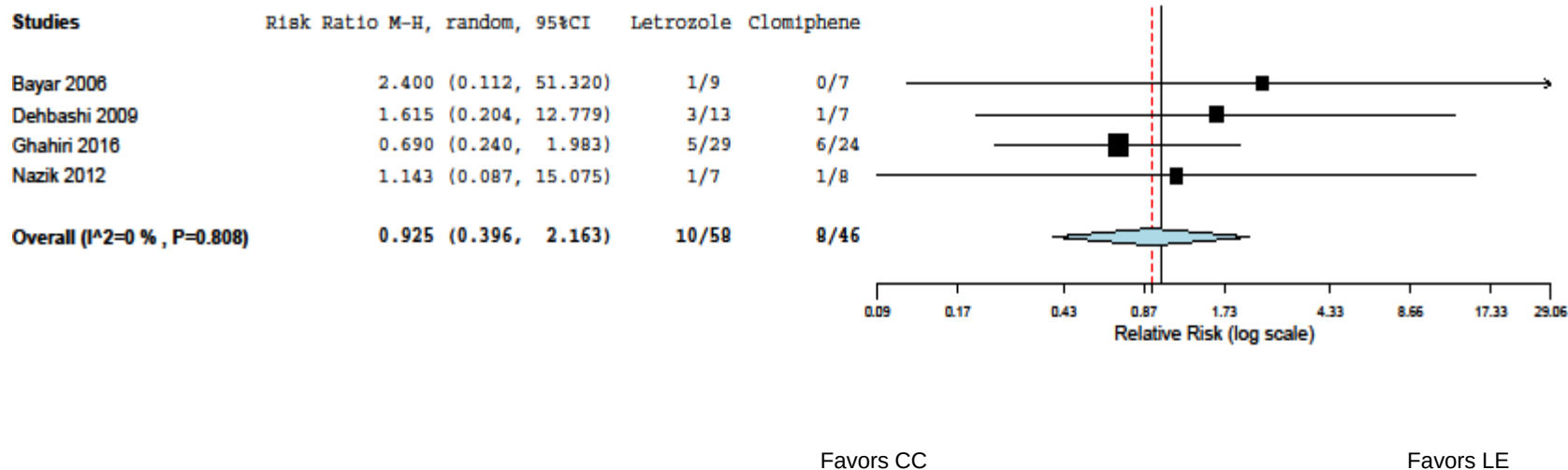


Favors CC

Favors LE

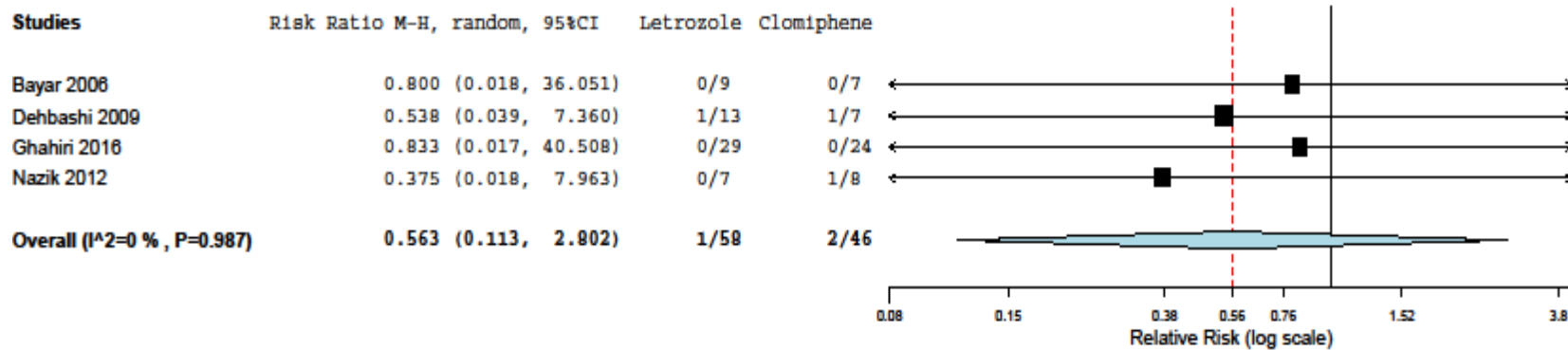
Θεραπεία πρώτης γραμμής

3.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά κλινική κύηση



Θεραπεία πρώτης γραμμής

3.5 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση



Favors CC

Favors LE

Μετα-ανάλυση

Σύγκριση: Ασθενείς με ΣΠΩ – Διάγνωση με κριτήρια Rotterdam – Λετροζόλη (μονοθεραπεία) έναντι Κιτρικής Κλομιφαίνης (μονοθεραπεία) – Προγραμματισμένη επαφή (ή Ενδομήτριος σπερματέγχυση-IUI)

Αποτελέσματα:

4.1 Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή (Προγραμματισμένη επαφή και Ενδομήτριος σπερματέγχυση)

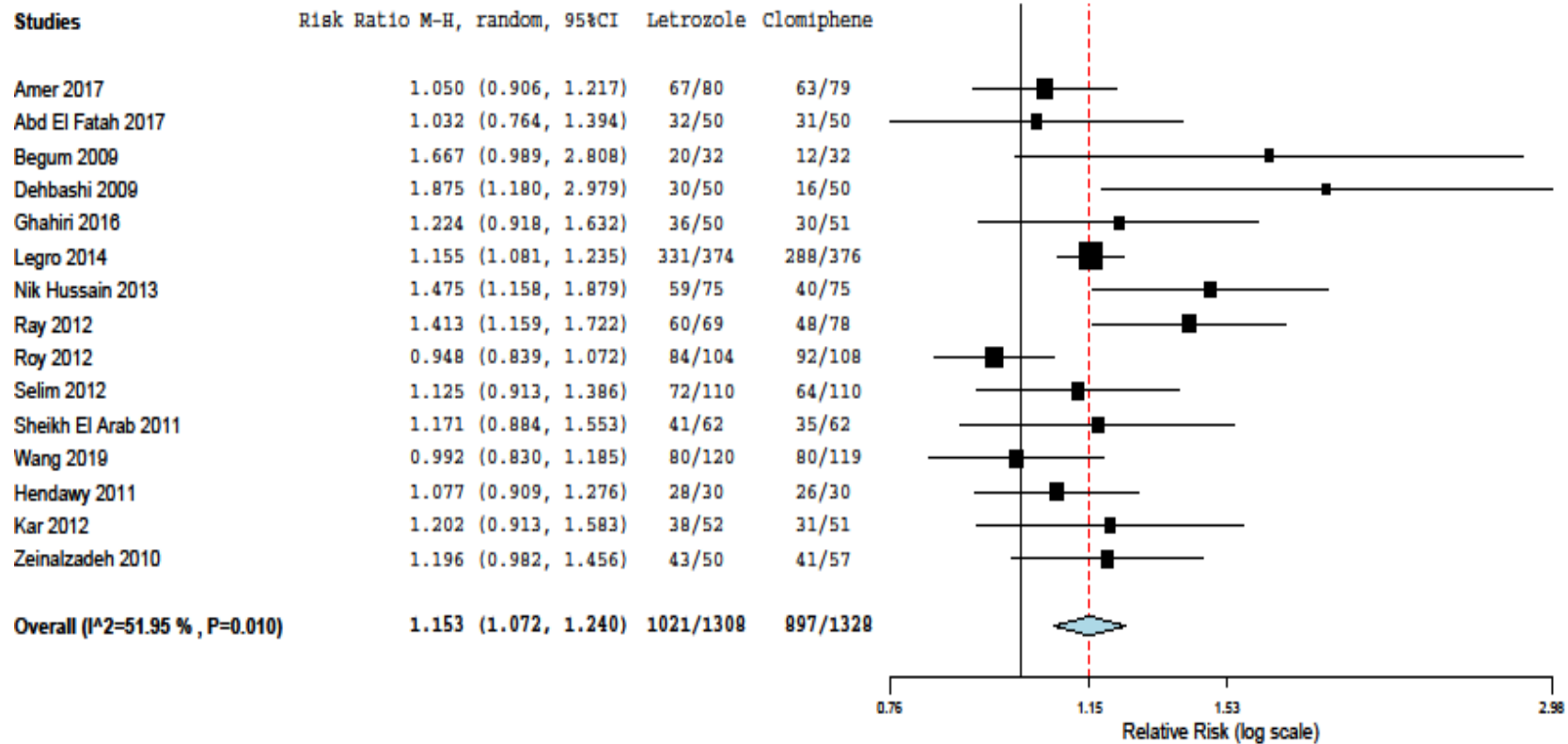
4.2 Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

4.3 Πολλαπλή κύηση (ανά κλινική κύηση, ανά τυχαιοποιημένο ασθενή)

Γέννηση ζώντος νεογνού, αυτόματη αποβολή, συγγενείς ανωμαλίες είναι όμοια με την αρχική ανάλυση (διαφάνειες 3, 5, 6, 9)

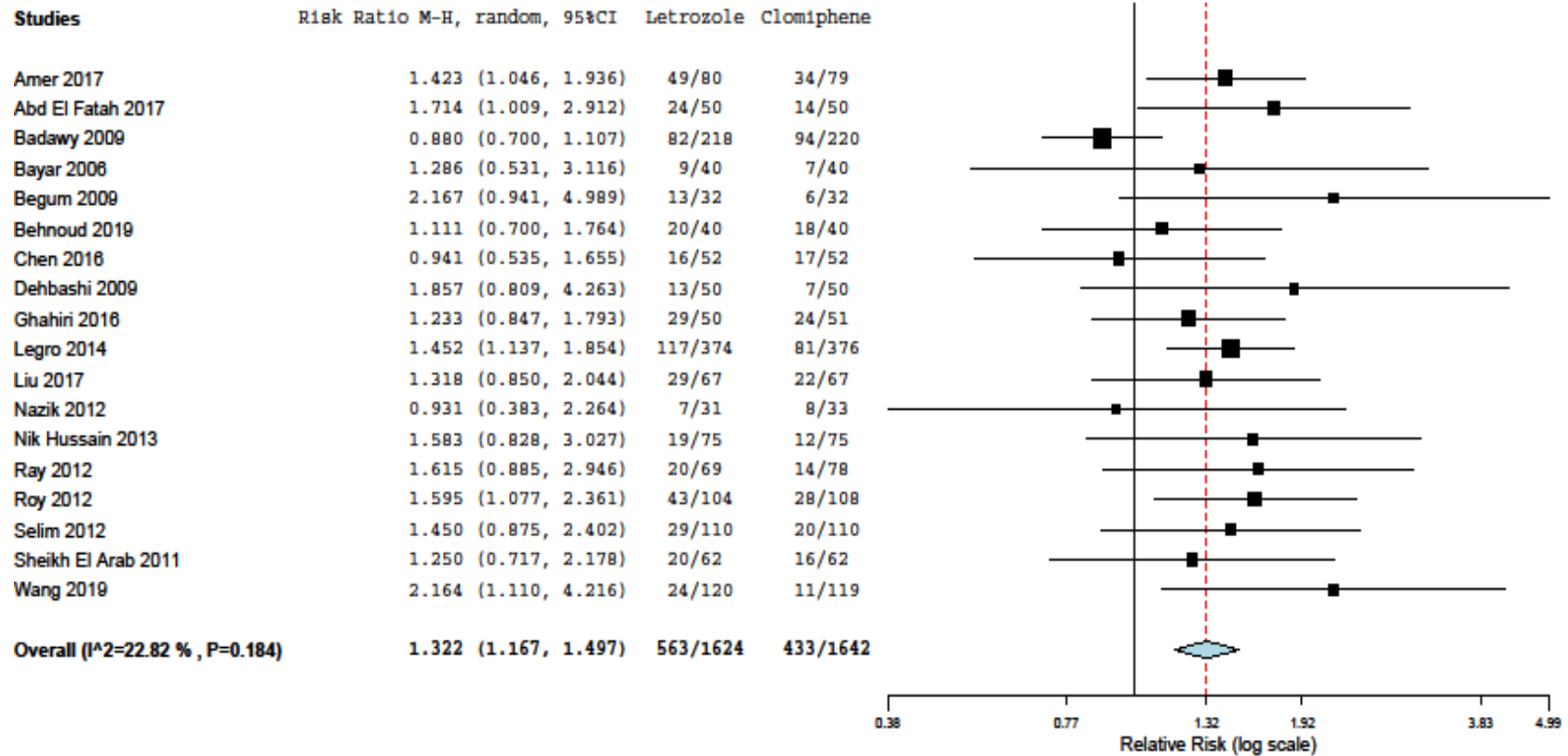
Ασθενείς με ΣΠΩ – Κριτήρια Rotterdam

4.1 Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



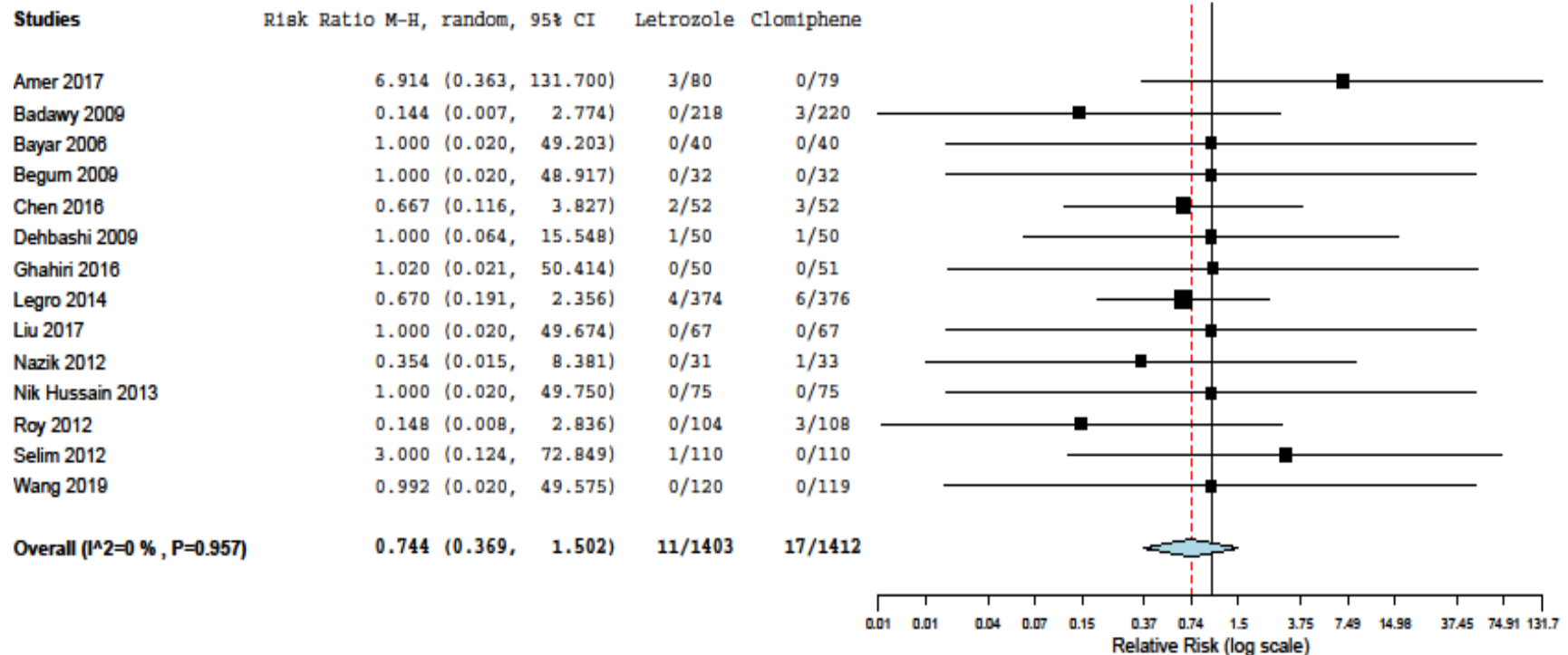
Ασθενείς με ΣΠΩ – Κριτήρια Rotterdam

4.1 Αποτέλεσμα: Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Ασθενείς με ΣΠΩ – Κριτήρια Rotterdam

4.3 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή

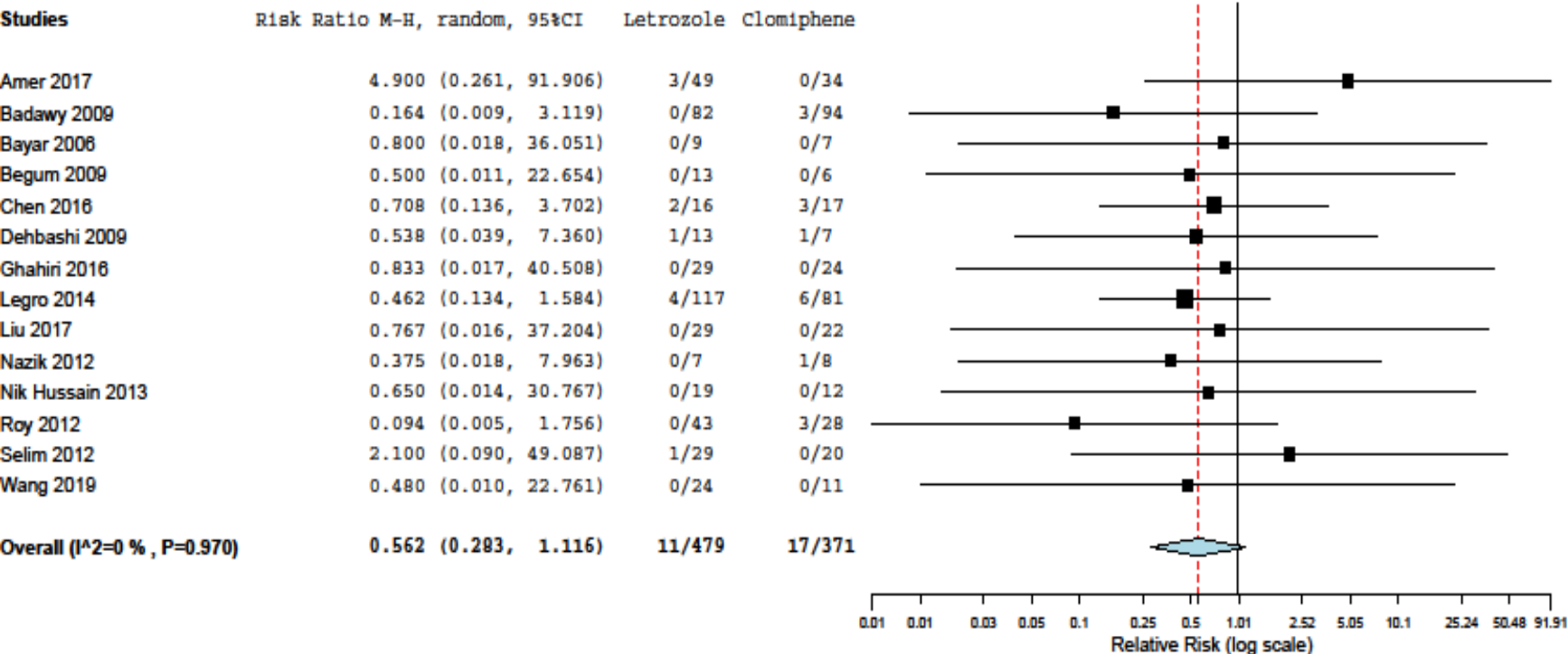


Favors CC

Favors LE

Ασθενείς με ΣΠΩ – Κριτήρια Rotterdam

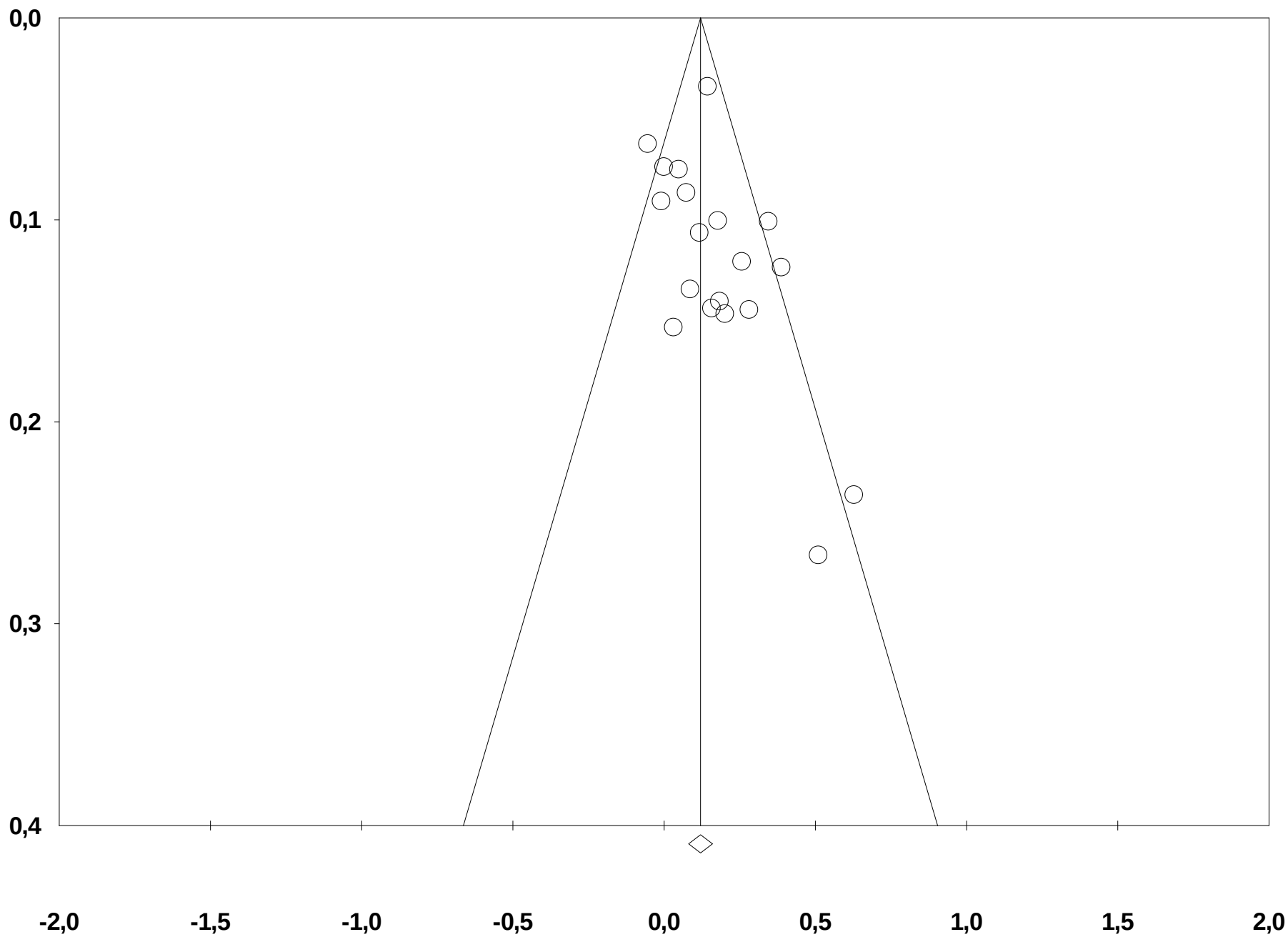
4.3 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση

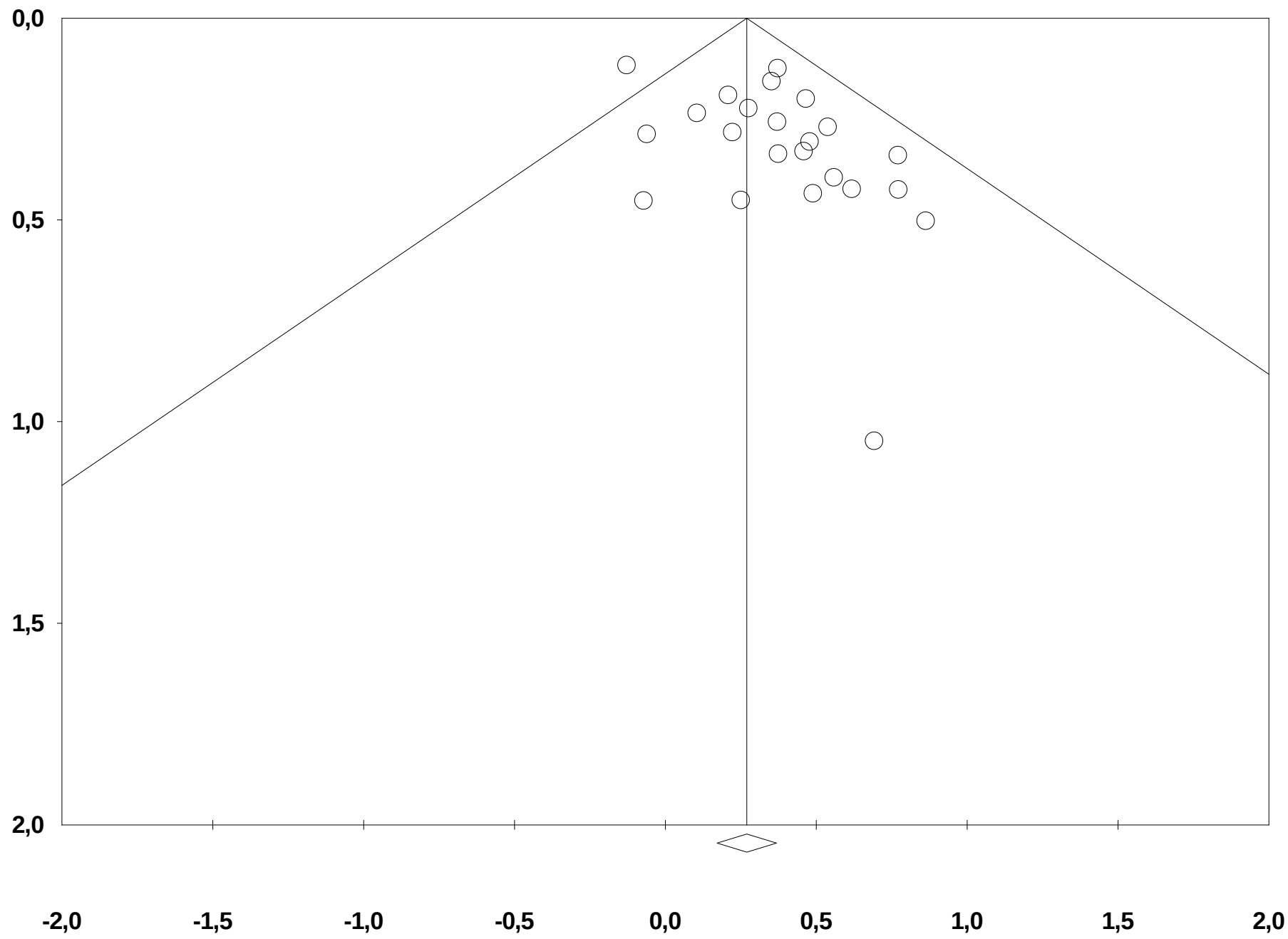


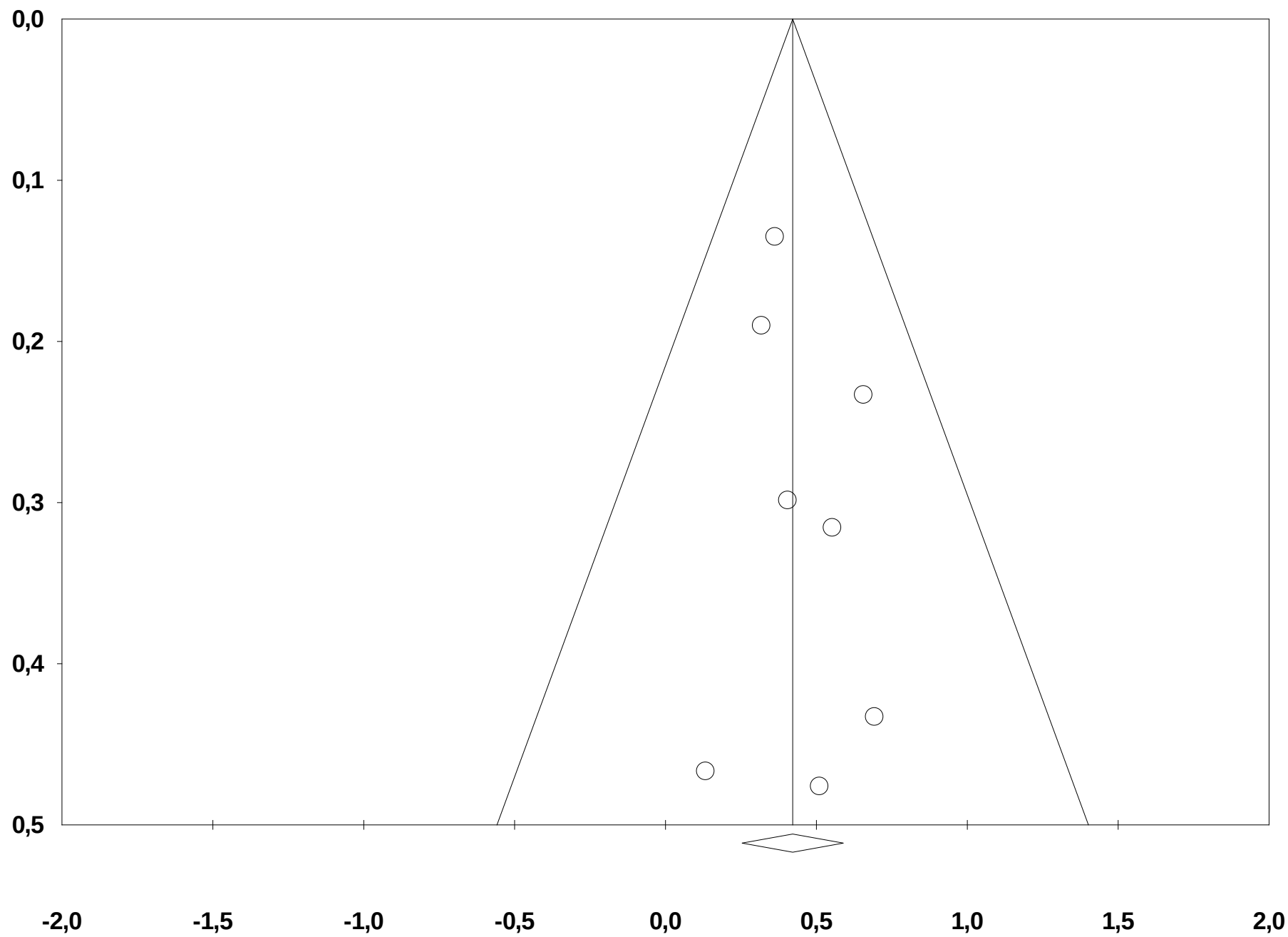
Favors CC

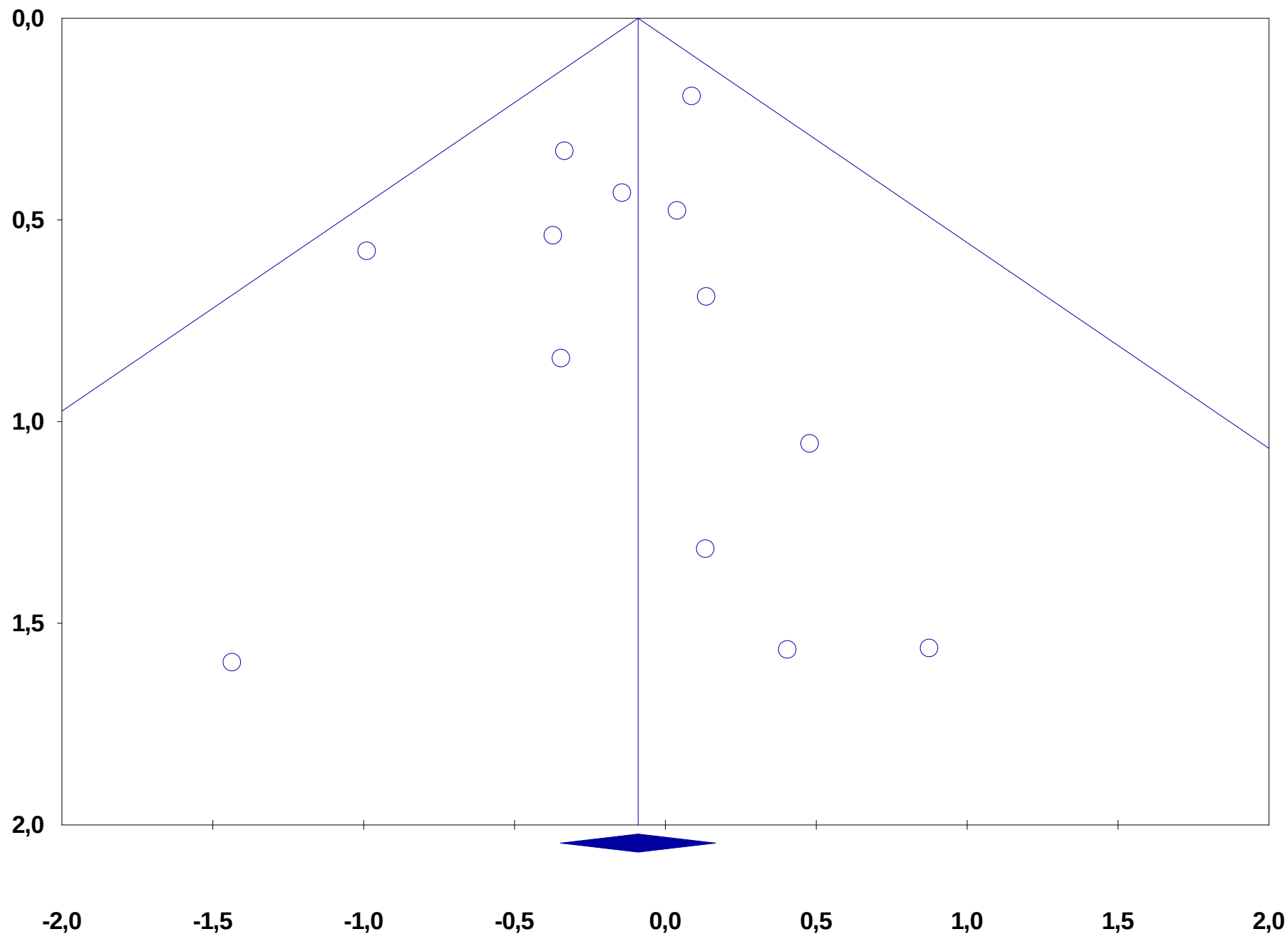
Favors LE

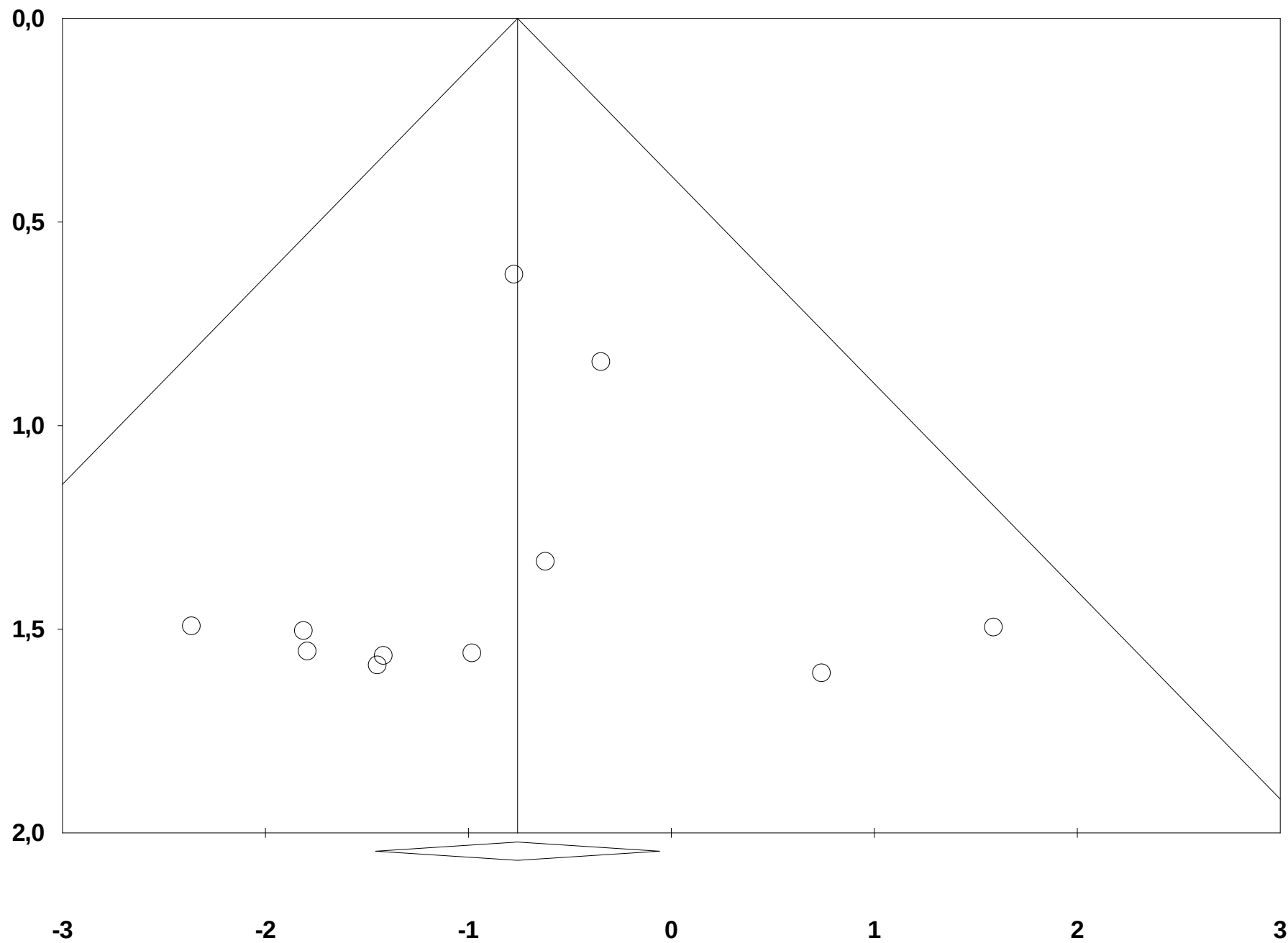
Funnel plots for outcomes included in
the SoF table











Influence analysis

Leave-one-out Forest plots

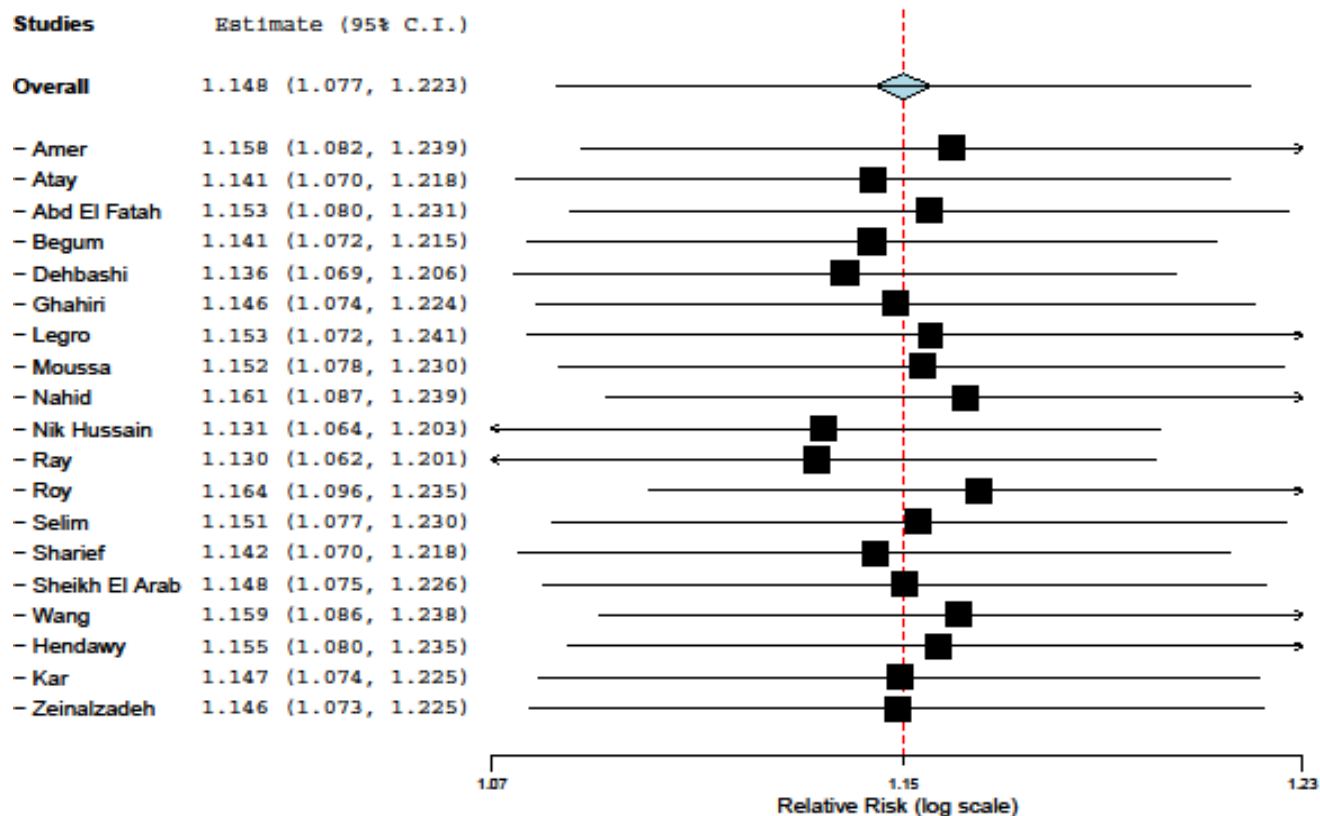
Σύγκριση: Λετροζόλη (μονοθεραπεία) έναντι Κιτρικής Κλομιφαίνης (μονοθεραπεία) – Προγραμματισμένη επαφή (ή Ενδομήτριος σπερματέγχυση- IUI)

Αποτελέσματα:

- 4.1 Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή (Προγραμματισμένη επαφή και Ενδομήτριος σπερματέγχυση)
- 4.2 Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή
- 4.3 Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή
- 4.4 Αυτόματη αποβολή (ανά τυχαιοποιημένο ασθενή, ανά κλινική κύηση)
- 4.5 Πολλαπλή κύηση (ανά τυχαιοποιημένο ασθενή, ανά κλινική κύηση)
- 4.6 Συγγενείς ανωμαλίες

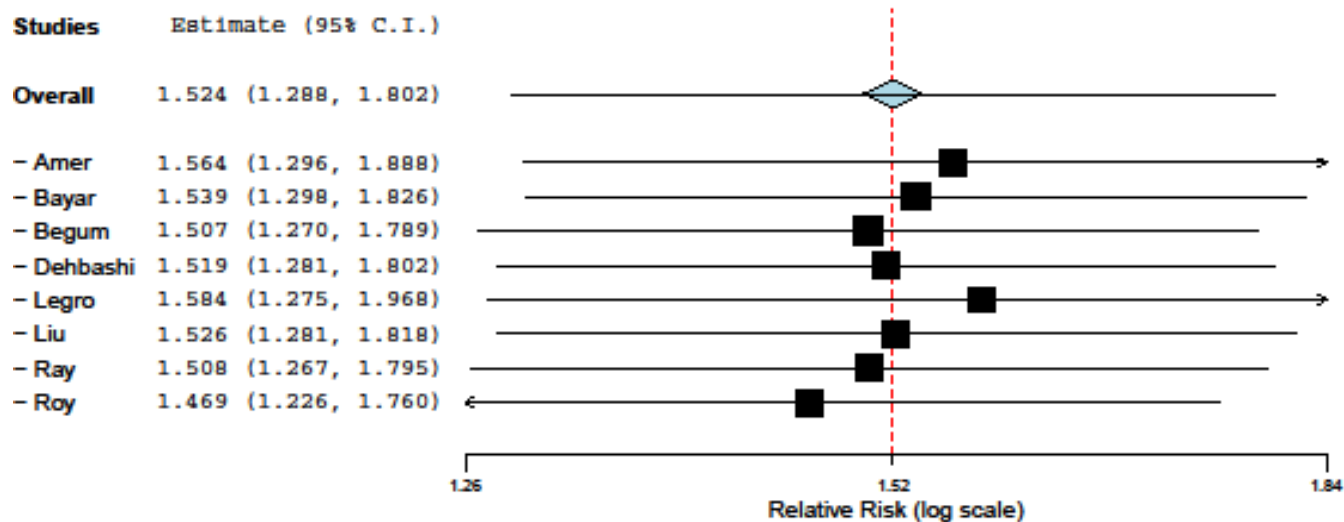
Leave-one-out analysis

4.1 Αποτέλεσμα: Ωοθυλακιορρηξία ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



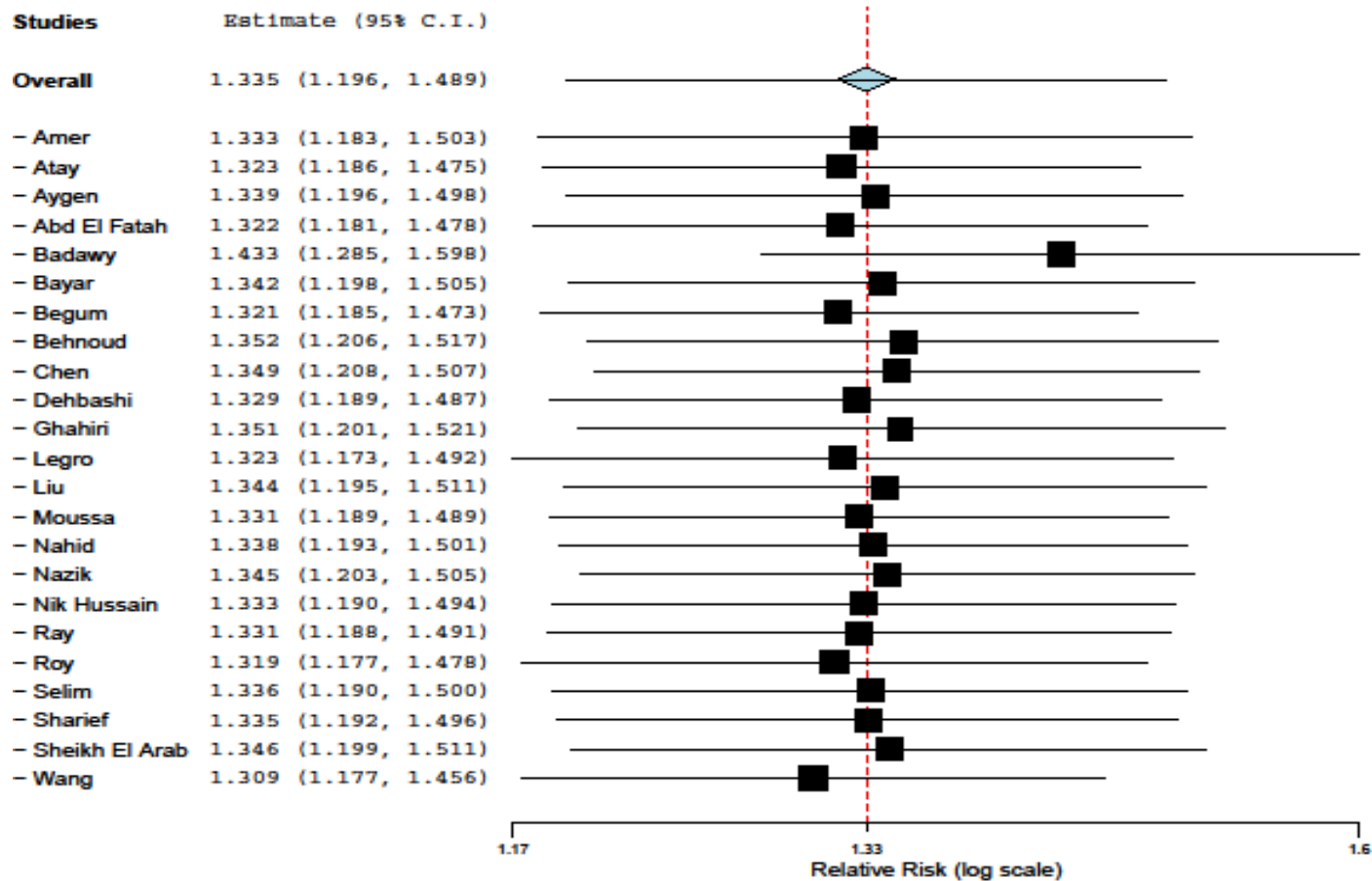
Leave-one-out analysis

4.2 Αποτέλεσμα: Γέννηση ζώντος νεογνού ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



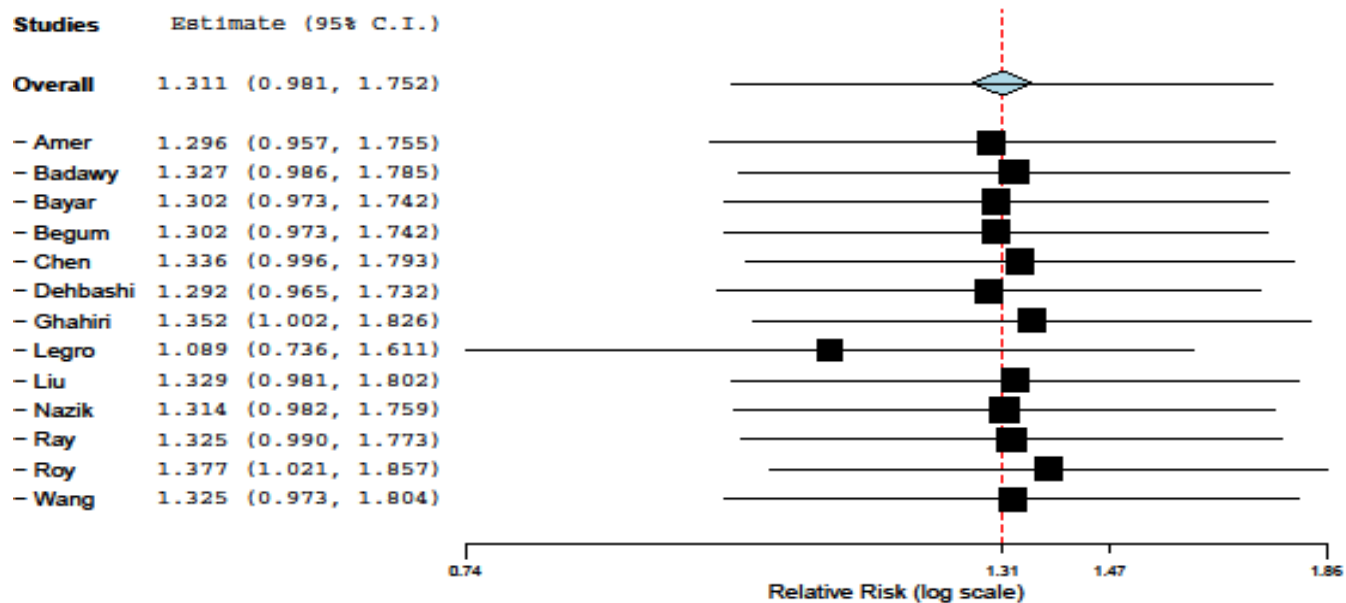
Leave-one-out analysis

4.3 Αποτέλεσμα: Κλινική κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Leave-one-out analysis

4.4 Outcome: Αυτόματη αποβολή ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Leave-one-out analysis

4.4 Αποτέλεσμα: Αυτόματη αποβολή ανά κλινική κύηση

Studies Estimate (95% C.I.)

Overall 0.913 (0.706, 1.181)

- Amer 0.904 (0.692, 1.181)

- Badawy 0.906 (0.697, 1.177)

- Bayar 0.907 (0.701, 1.174)

- Begum 0.910 (0.703, 1.178)

- Chen 0.919 (0.709, 1.192)

- Dehbashi 0.905 (0.699, 1.173)

- Ghahiri 0.930 (0.713, 1.212)

- Legro 0.785 (0.554, 1.113)

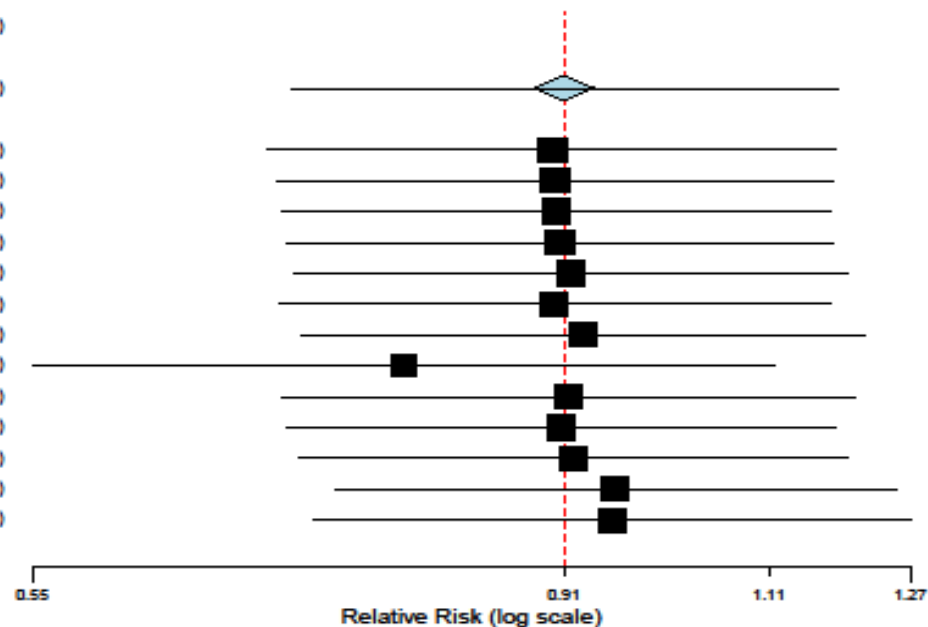
- Liu 0.918 (0.701, 1.202)

- Nazik 0.911 (0.704, 1.180)

- Ray 0.922 (0.712, 1.193)

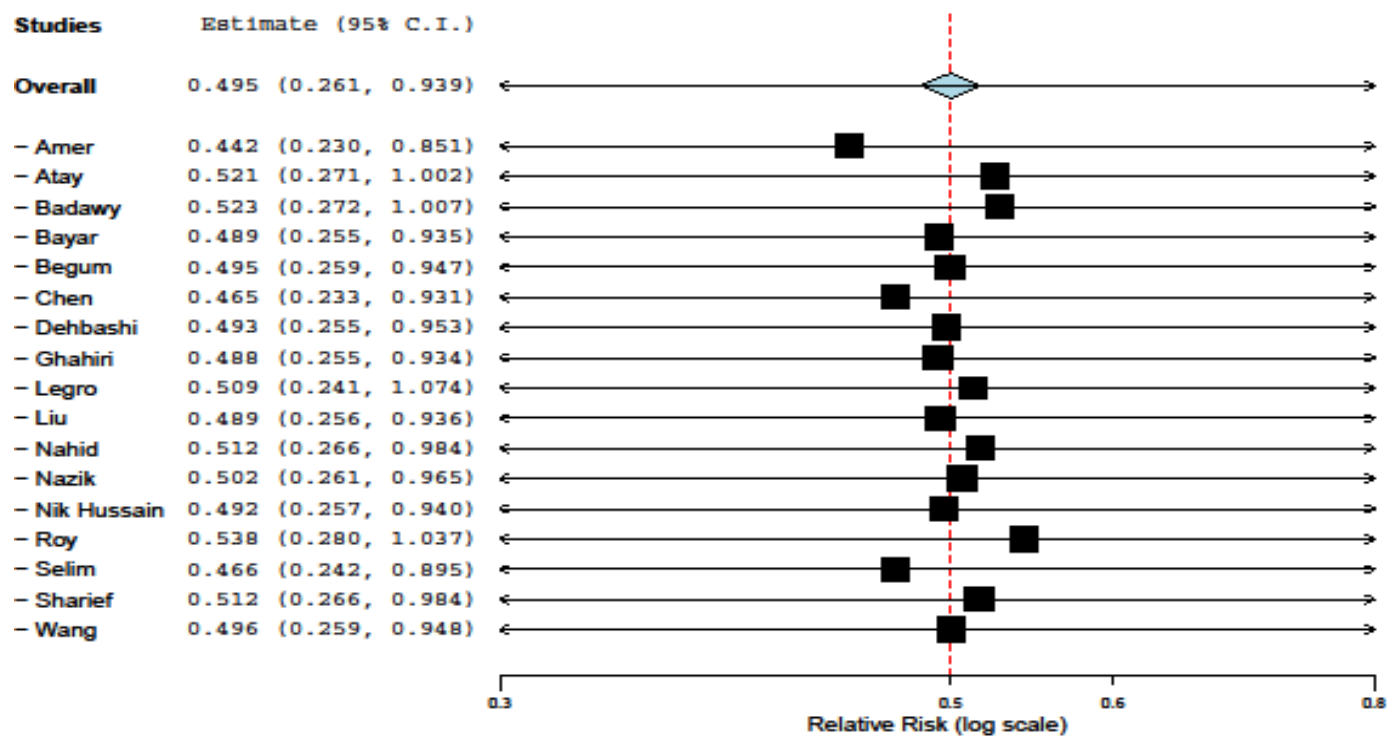
- Roy 0.959 (0.737, 1.249)

- Wang 0.956 (0.723, 1.265)



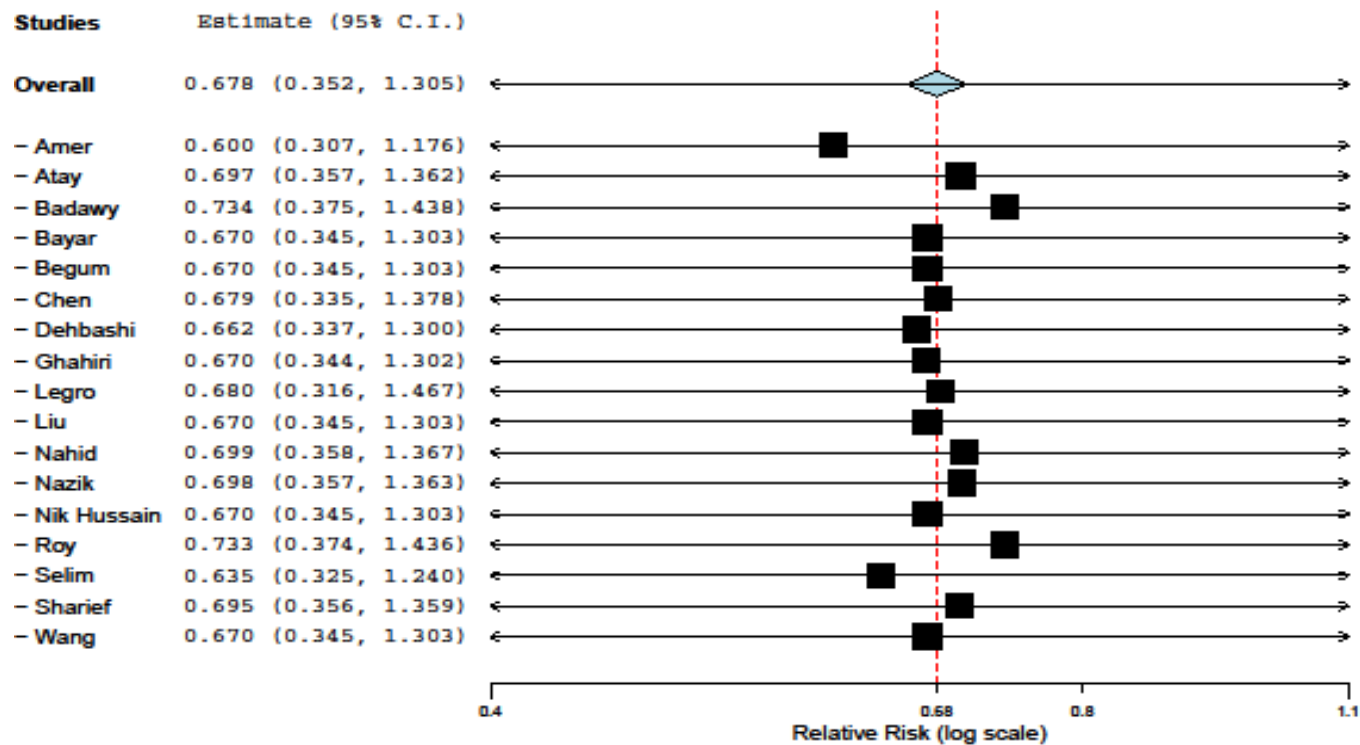
Leave-one-out analysis

4.5 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά κλινική κύηση



Leave-one-out analysis

4.5 Αποτέλεσμα: Πολλαπλή κύηση ανά τυχαιοποιημένο ασθενή



Leave-one-out analysis

1.6 Αποτέλεσμα: Συγγενείς ανωμαλίες

Studies Estimate (95% C.I.)

Overall 0.876 (0.237, 3.235)

- Amer 0.897 (0.224, 3.592)

- Dehbashi 1.203 (0.284, 5.102)

- Legro 0.473 (0.092, 2.430)

- Liu 0.905 (0.226, 3.626)

- Ray 0.908 (0.226, 3.638)

- Roy 0.930 (0.232, 3.722)

