

Esityksen sisältö

- kenelle ovulaatioinduktio?
- Anovulaation luokittelu
- ovulaatioinduktion vaihtoehdot
- ovulaatioinduktiolääkkeen valinta
- klomifeeni ja letrotsoli ovulaatioinduktiossa
- gonadotropiinivalmisteet ovulaatioinduktiossa
- ovulaatioinduktion turvallisuus
- yhteenveto

Kenelle ovulaatioinduktio?

Naiselle, jolla on ovulaatiohäiriö

ja pariskunnalla ei ole muuta hedelmällisyyteen vaikuttavaa eri hoitoa edellyttävää taustaa

- normaalit kohtu, munajohtimet ja inseminaatioon riittävä siemenneste

Parille, jonka hedelmättömyys on selittämätön (NUD)

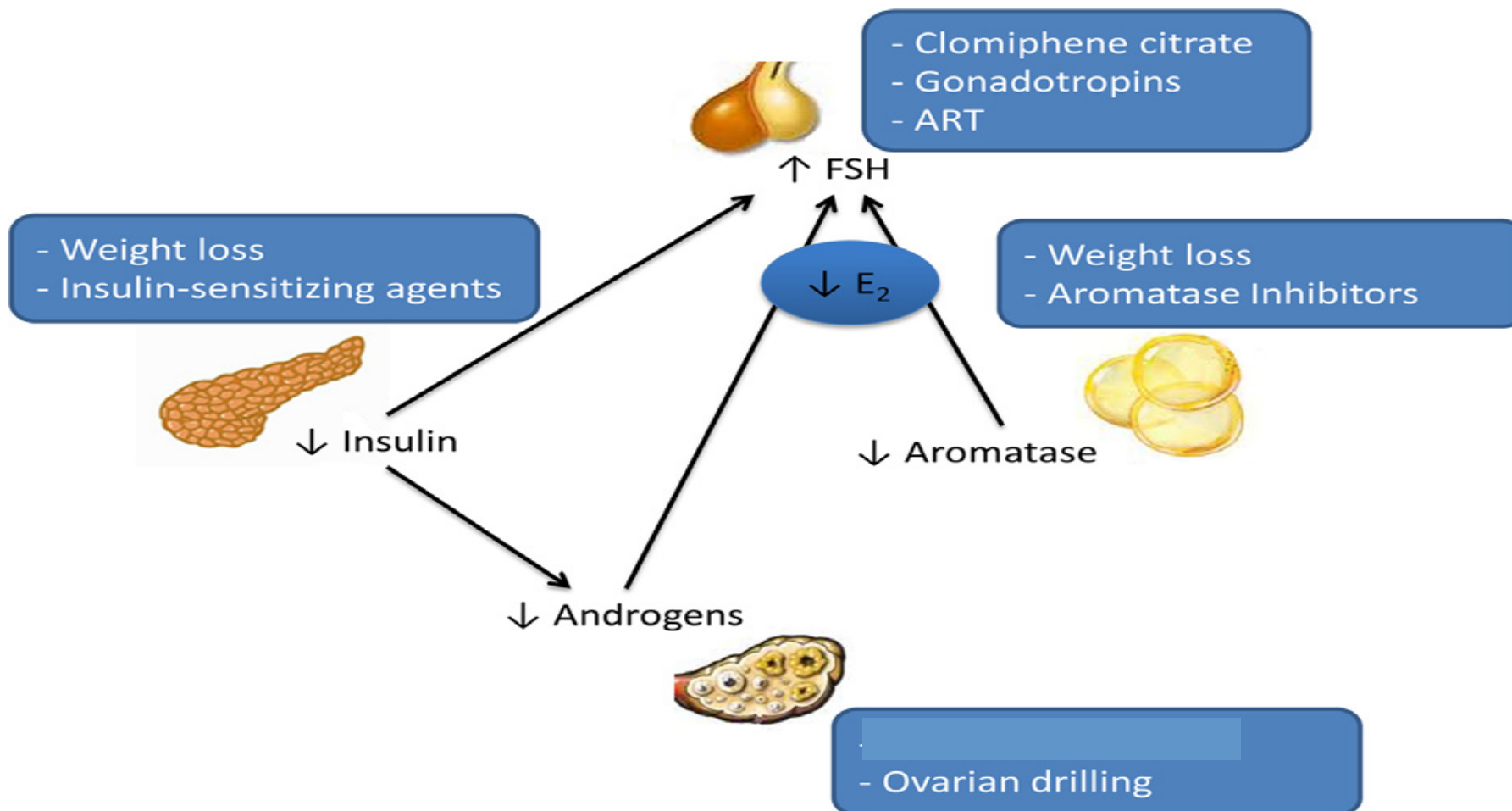
Miten arvioin ovulaatioinduktion tarpeen?

- Haastattaen ja tutkien
 - raskaustoiveen kesto
 - pariskunnan ikä
 - kierron pituus
 - BMI
 - naisen FSH, LH (kierron päivä 3.-5.), TSH, prolaktiini, tarvittaessa fp-gluk ja androgeenit, (AMH)
 - munajohtimien aukiolotutkimus (HSSG)
 - miehen spermanäyte
 - parin terveys ja tottumukset

Anovulaation luokittelu, osuudet

- WHO ryhmä I: hypogonadotrooppinen 5-10%
 - vähentynyt/ poikkeava GnRH erityys
 - esim. liialliseen liikuntaan, painon laskuun ja stressiin liittyen, Kallmann
- WHO ryhmä II: normagonadotrooppinen 75-85%
 - esim. PCOS naiset
- WHO ryhmä III: hypergonadotrooppinen 10-20%
 - esim. hiipuva munasarjojen toiminta (POI/POF)
- Hyperprolaktineeminen 5-10%

Ovulaatioinduktio: hoitovaihtoehdot



Ovulaatioinduktiolääkkeen valinta

- **Klomifeeni (CC)**

- normogonadotrooppisessa anovulaatiossa (esim. PCOS), mutta myös NUD infertiliteetissä (yhdistettynä inseminaatioon [IUI])

- **Letrotsoli**

- samoin normogonadotrooppisessa anovulaatiossa joko CC:n vaihtoehtona tai jos CC ei ole toiminut, NUD infertiliteetissä (yhdistettynä IUI:n)

- **Gonadotropiinit**

- hypogonadotrooppisessa anovulaatiossa,
- normogonadotrooppisessa, kun CC tai letrozoli ei ole toiminut
- NUD infertiliteetissä (yhdistettynä IUI:n)

Klomifeeni ja letrotsoli
ovulaatioinduktiossa

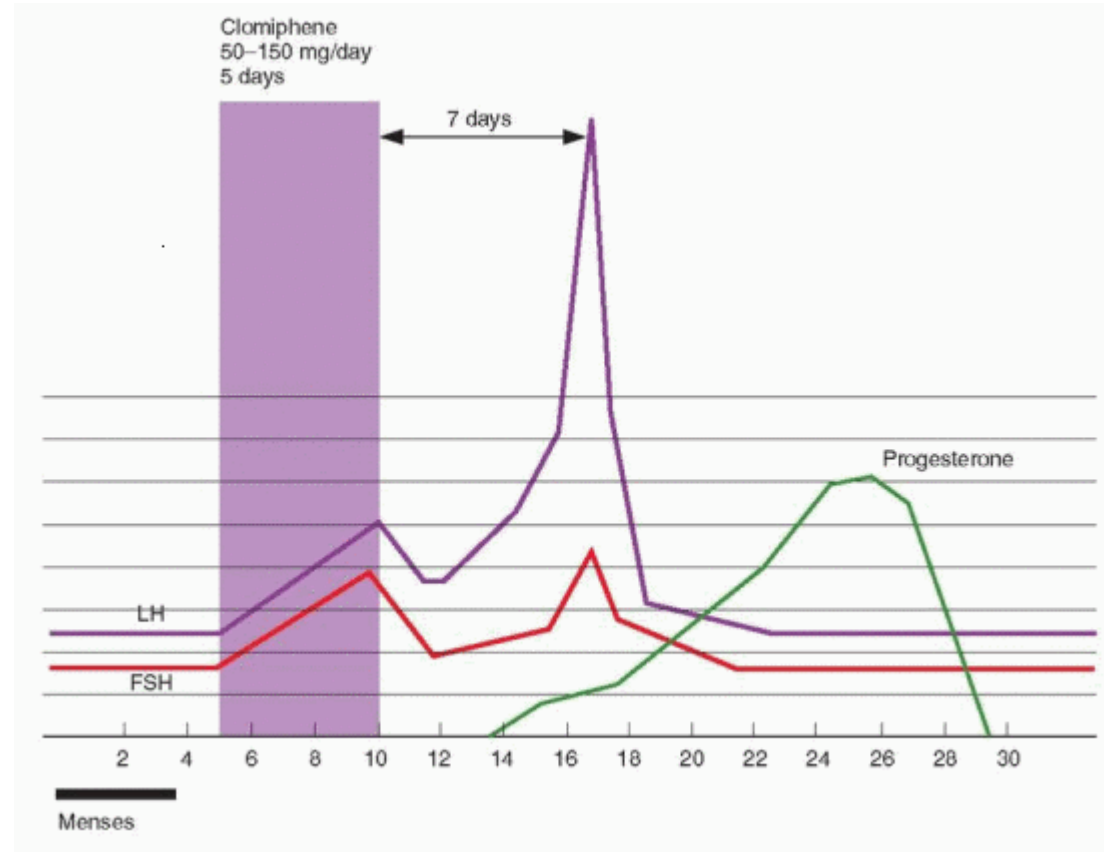
Klomifeeni (CC)

- Käytössä ovulaatioinduktiossa 1960- luvulta
- Selektiivinen estrogeeni reseptorin säätelijä (SERM)
- Vaikutukset lähinnä antiestrogeenisiiä ja selittyvät CC:n sitoutumisesta hypotalamuksen ER:ihin

Klomifeeni (CC): vaikutus

- CC:n sitoutuessa hypotalamukseen elimistön E2:n jarruvaikutus ei välity
- GnRH ↑ -- FSH, LH ↑ -- johtofollikkelin valikoituminen ↑
 - Ovuloivilla naisilla GnRH pulssin frekvenssi lisääntyy
 - Anovuloivilla pulssin amplitudin lisääntyy

Klomifeeni: hormonaaliset vaikutukset



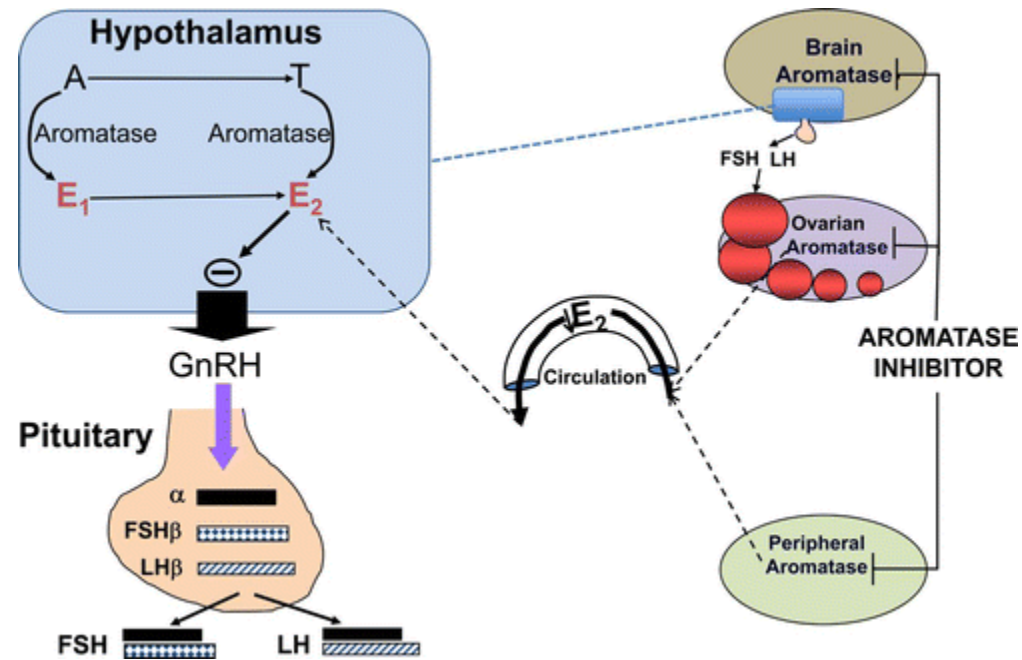
Klomifeenihoidon toteutus

- 50-100-150 mg/ vrk
- 5 vrk ajan
- aloitus kierron päivä (KP) 3 (2-5)
- UÄ arviointi KP 10-12 ja loppukierron progesteroni , ainakin 1. hoitokierrolla
- Kierron pituus (P) n. 30 vrk
- Yhteensä 4 (-6) hoitokiertoa

Letrotsoli

- aromataasi-inhibiittori
- käytössä 2000-luvun alusta ovulaatioinduktiossa, ”off label”, varsinainen indikaatio rintasyövän liitännäishoito
- edut klomifeeniin verrattuna:
 - parempi endometriumien kehitys?
 - yhden follikkelin vaste todennäköisempää?

Aromataasin esto



Letrotsoli: vaikutus

- estää aromataasin vaikutuksen alaista estrogeenin muodostumista keskushermostossa ja kudoksissa
- → FSH, LH erityys ↑ → follikkelikasvu ↑

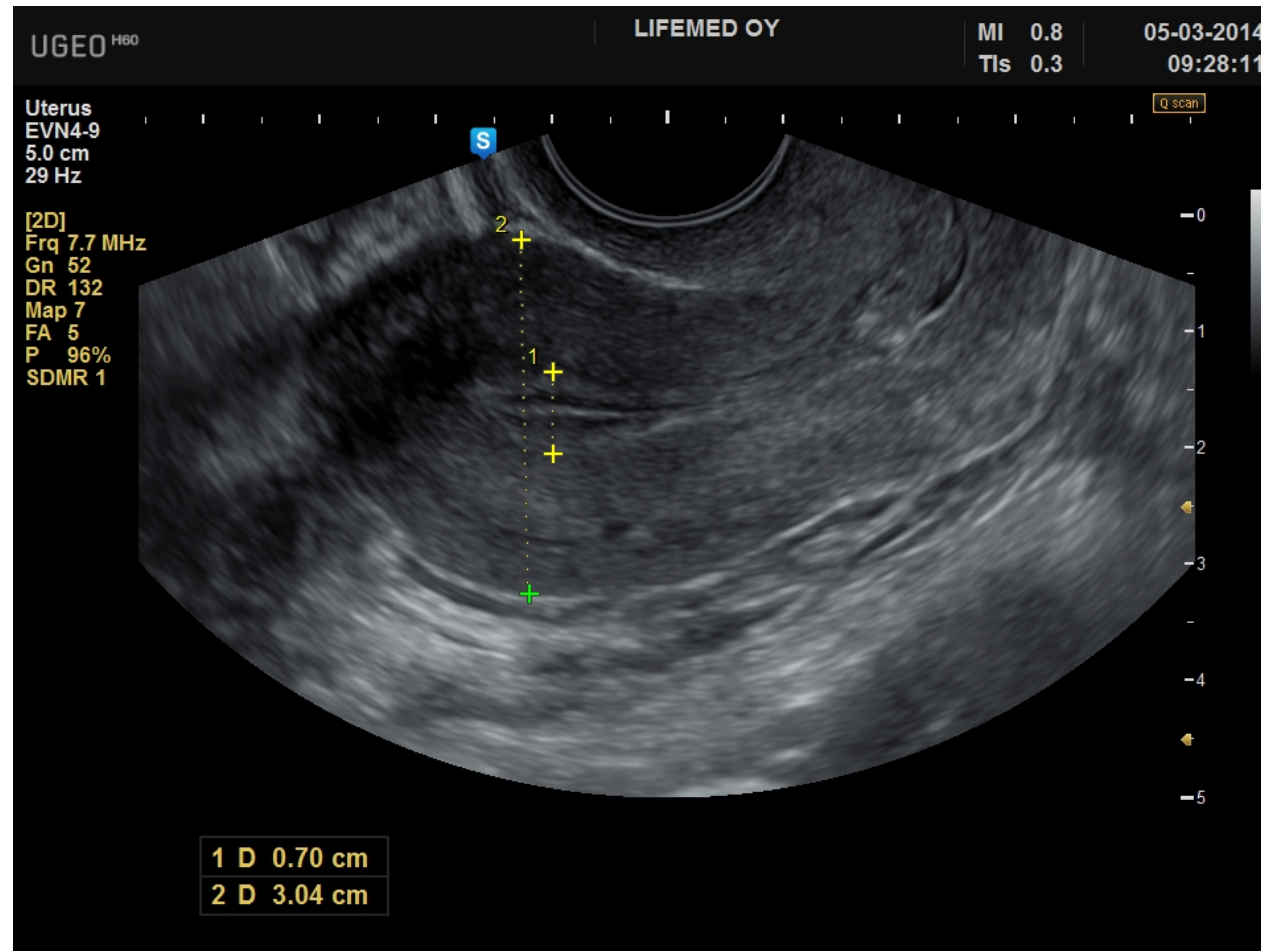
Letrotsoli: hoidon toteutus

- 2,5 – 5 – (7,5) mg / vrk
- 5 vrk:n ajan alkaen KP 3 (-7)
- UÄ arviointi KP 10-12 ja loppukierron progesteroni , ainakin 1. hoitokierrolla
- Kierron pituus (P): tavoite n 30 vrk
- Yhteensä 4 (-6) hoitokiertoa

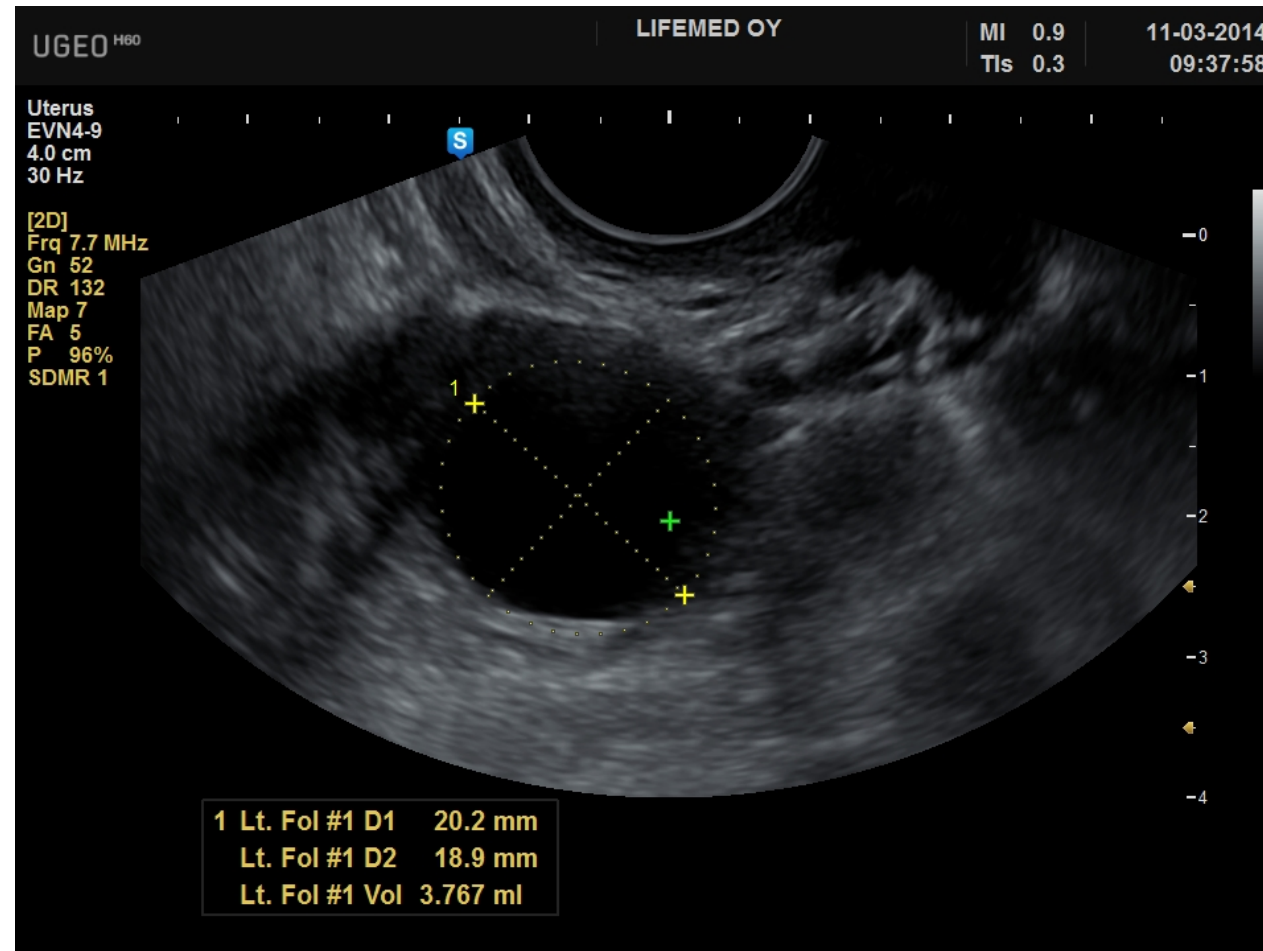
Ovulaatioinduktion seuranta: klomifeeni ja letrotsoli

KIERRON PÄIVÄ, KP																										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
									Endometrium > 7 mm												> 20 nmol/l					
		LÄÄKE 5 VRK								UÄ											S-PROG					
											LH- testaus															

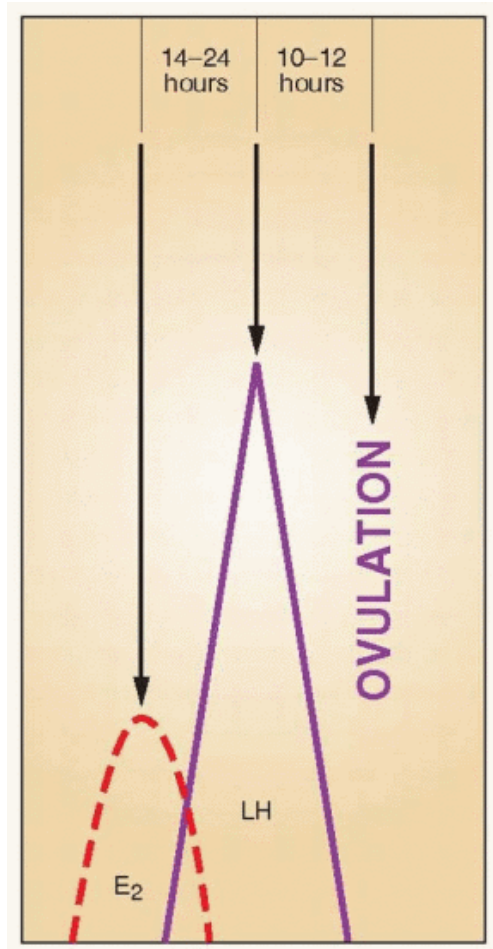
UÄ: endometrium, KP 11



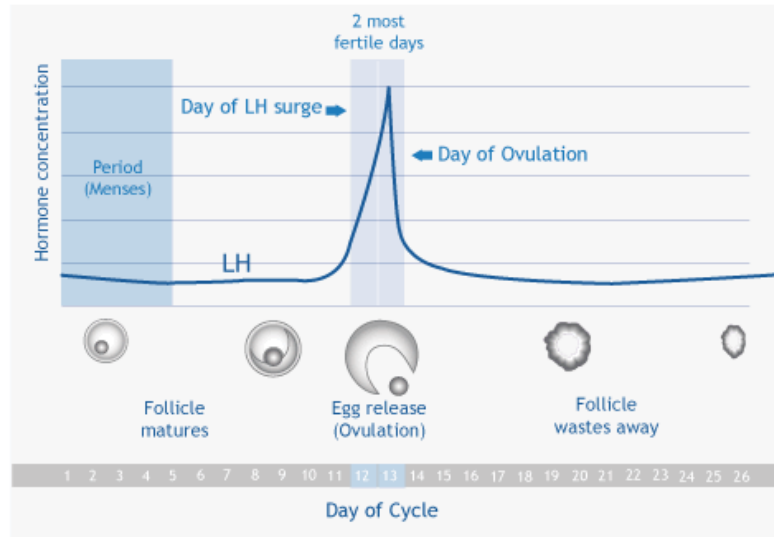
UÄ: johtofollikkeli, KP 11



LH- testaus ja ovulaation ajoittuminen



Virtsan ovulaatiotesti



	KLOMIFEENI	LETROTSOLI
T ½	5-7 vrk	2 vrk
OVULAATIO % annos/vrk	~70-80 50mg: 52 100mg: 22 150mg: 12	~70
RASKAUS % / KIERTO	10-15%	~15%
RASKAUS %, 3 kiertoa	50mg: 50 100mg: 45 150mg: 33	
MONISIKIÖ- RASKAUDET, %	3-8	0-5
KESKENMENO, %	10-20	10-20
HINTA/ KIERTO (V. 2014)	50 mg 5 KPL ~ 16 €	2,5 mg 5 KPL ~11€

Gonadotropiinivalmisteet ovulaatioinduktiossa

Gonadotropiinivalmisteet

Suomi 2014

- hMG (human menopausal gonadotropin; FSH:LH 1:1)
 - *Menopur 75-600-1200 IU*
- r-FSH
 - follitropiini α *Gonal-F 75-300-450-900 IU*
 - follitropiini β *Puregon 300-600-900 IU*
 - (korifollitropiini α Elonva)
- u-FSH, urofollitropiini
 - *Fostimon 75-150 IU*
- r-LH, lutropiini
 - *Luvveris 75 IU*

hCG valmisteet

Suomi 2014

- korionkonadotropiini
 - Pregnyl 5000 IU
- r-koriongonadotropiini
 - Ovitrelle 250 mikrog

Gonadotropiini ovulaatioinduktion toteutus

- aloitusannos 37,5 – 50 – 75 IU r-FSH/ hMG, alkaen KP 3-7
 - annoksen määräytyminen antral follicle count, mahd AMH:n perusteella
- UÄ ja S-E2 5 vrk hoidon jlk, sitten 3-5 vrk välein
 - mieluiten yksi follikkeli, tavoitekoko 16-18 mm
 - endometrium: kolmikaikuinen > 7 mm
 - E-2 ~ 1-2 nmol/L
- munarakkulan irroitus hCG/r-hCG:n avulla
- inseminaatio (IUI), hCG +1-2 vrk tai ajoitettu yhdyntä

Follikkelin koko ja ovulaation todennäköisyys

- antraalifollikkelit valikoituvat KP 5-7
- johtofollikkeli nähtävillä KP 8-12, kasvaa 1-3 mm/vrk
- spontaanissa kierrossa ovuloiva follikkeli 20-24 mm (LH huippu)
- gonadotropiinihoidossa – ovulaatio
 - 15-16 mm 40%
 - 17-18 mm 70%
 - 19-20 mm 80%

Ovulaatioinduktion seuranta: gonadotropiini

[illegible]

Gonadotropiini ovulaatioinduktio: tulokset

	Hypogonado- trooppinen	Normogonado- trooppinen (PCOS, CC resistentti)
	%	%
Raskaus/ kierto	25	5-15
Kumulatiivinen raskaus/ 6 kiertoa	90	30-60
Monisikiöraskaudet	10-30	15

NUD infertiliteetti: hoidon onnistuminen

- ***Raskaus/sykli, eri hoitomuodoilla***
 - ei hoitoa 2-4%,
 - inseminaatio (IUI) 2-4%
 - **klomifeeni (CC) 2-4% vs. CC + IUI 5-10%**
 - **FSH 5-7%, FSH + IUI 7-10%**
 - IVF 25-40%

Ovulaatioinduktion turvallisuus

Synnynnäiset epämuodostumat

- Esiintyvyys spontaaniraskauksien kaltainen klomifeenin, letrotsolin ja gonadotropiinin käytön jlk
 - klomifeeni (n= 293) 4,8% , letrotsoli (n=252) 2,4% *Tulandi T FS 2006*

Munasarjasyöpäriski

- Munasarjasyöpäriski ei ole lisääntynyt klomifeenia tai gonadotropiineja käyttäneillä
 - *Cochrane Review 2013*
- Munasarjasyöpäriski lisääntynyt (*OR 3.63[1.36-9.72]*) klomifeenia käyttäneillä naisilla, jota eivät tulleet raskaaksi (n=13/ 3745)
 - *Trabert B Fertil Steril 2013/ USA 1965-1980, 5 klinikkaa*

Yhteenveto

- Ovulaatioinduktiossa hyvä tulos edellyttää anovulaation/hedelmättömyyden syyn mukaista hoitoa ja hyvää hoidon seuranta
- Klomifeeni ja letrotsoli ovat tasaveroisia ovulaatioinduktiossa
 - normogonadotrooppisessa anovulaatiossa
- NUD infertiliteetissä inseminaatioon yhdistettynä klomifeeni ja mahdollisesti letrotsolikin gonodotropiinin veroisia
- Käytössä olevat lääkkeet ovat naiselle ja hoidosta alkunsa saaneelle lapselle turvallisia