

Ovulaatioinduktio

Dosentti Mervi Halttunen

HY, HYKS-NKL

Luennon sisältö

- Anovulaation luokitus
 - ovulaatioinduktion tarve ja periaate
 - mitä ennen hoitoa?
- Ovulaatioinduktion seuranta
 - tapausten valossa

Tarvitaanko hoitoa?

Voidaanko hoitaa?

Tehoaako hoito?

- Ikä
 - munasolujen laatu heikkenee iän myötä
- Laboratoriotulokset
 - FSH
 - kertoo mahdollisesta ovariovasteesta
 - ei ennusta raskauden alkamisen mahdollisuutta
 - AMH?
- Munasarjojen tilavuus
- Antraalifollikkelien määrä (AFC)
 - kooltaan 2-8mm
 - 2D-uä hyvä
 - suhteutuu follikkelivasteeseen, ei ennusta raskauden alkamista

Ovulaatioinduktiohoidon tarve

- kun ovulaatiota ei tapahdu
- jos munarakkulan kypsyminen 'huonoa'
- NUD

Anovulaation WHO-luokitus

- WHO 1
 - hypogonadotrooppinen hypogonadismi
- WHO 2
 - valtaosa PCOS
- WHO 3
 - hypergonadotrooppinen hypogonadismi
 - ovulaatioinduktio ei tehoa

Anovulaatio muulloinkin

- kilpirauhasen toiminnan häiriöt
 - spesifi hoito
- hyperprolaktinemia
 - spesifi hoito

Ovulaatio palautuu häiriön korjaantuessa

Ovulaatioinduktion periaate

- Saada (hormoni)lääkityksen avulla munasarjoja tuottamaan 1 munasolu
 - vrt. hypo-hypo, PCO ($\frac{1}{4}$ > < $\frac{3}{4}$)
 - käytetään myös ns. NUD-infertiliteetissä ja lievässä endometrioosissa
- Kierron monitorointi tärkeä follikkelivasteen ja endometriumien seurannassa

WHO 1

- FSH- ja LH-tasot matalat
 - alipainoisuus, aivolisäkekasvainten hoidon jälkeen
 - usein tarvitaan myös LH-vaikutusta
- Mikä on kohdun kunto pitkän hypoestrogeenisen vaiheen johdosta?
 - harkitaan syklistä hormonihoitoa muutamaksi kuukaudeksi
- Follikkeliuä 'tarpeeton'

WHO 1

- Antiestrogeenihoito ei tehoa
- Gonadotropiinihoito
 - FSH tai FSH-LH valmisteilla
 - virtsaperäinen valmiste >< rekombinantit
 - maltillinen aloitusannos
- Luteaalituki
 - (hCG)
 - progesteroni

Hypohypocase

- s1980, 162/55 M12 G0, Dnova 98-08
 - aiemmin pitkä kierto, amenorrea vasta pillerin lopettamisen jälkeen
- Uä: MFO-ovariot, ei PCO!
- Clomifen 1/10: ei vastetta

Case jatkuu

- Keväällä 2010 spontaanit kierrot
 - niukat vuodot, P35-42
 - FSH 2,2 LH 3,6
- HSSG 5/10 +/-
- Syklinen HRT 3kk
- FSH-induktio haasteellinen

Case jatkuu

- Progestiinilla vuoto, välikiertoon HRT
- Pari ei ensimmäisen yrityksen jälkeen ollut valmis IVF-hoitoon
- II ovul ind, FSH-annos 75 IU/vrk

Case jatkuu

- Pariskunta toivoi päivystysIVF, mutta perättäisten pyhien vuoksi tähän ei mahdollisuutta
- TestoVL 10, SHBG 99, adioni 4,4, B-gluk 5,3 ja insuliini 2,6 normaalit
- Suunnitteilla uusi induktio, FSH 50 IU/vrk, varaudutaan päivystysIVF

PCO

- Indusoi vuoto progestiinilla
- KP 10-12 UÄ ei informatiivinen, jos kiertoa ei ole
- KP 10-13 UÄ esim. stimulaatiokierrossa
 - Klomifeenisitraattitabletit alkukiertoon
 - esim. 50mgx1 KP 3-7 (25mg)
 - follikkelivaste, endometrium

PCO, Lääkkeellinen ovulaatioinduktio

- Antiestrogeenihoito
 - suora vaikutus hypotalamuksen E-reseptoreihin – GnRH-pulssi ↑
 - hypofyysin FSH-tuotanto ↑
 - vaikuttaa myös suoraan hypofyysiin
- FSH-taso korkeampi
- Follikkeli on kookkaampi
 - <3 follikkeliä sallitaan
- Estradiolitaso korkeampi kuin luonnollisessa kierrossa

Antiestrogeenihoido

- ovulaatiotestin käyttö yhdynnän ajoittamiseksi
 - tai inseminaation ajoittamiseksi
 - jos testi ei toimi ja hyvä follikkeli, voidaan lisätä hCG-pistos ovulaation aikaansaamiseksi
- loppukierron progesteronitaso
 - follikkelivaihe pidempi
- annoksen nosto ad 150mg/vrk

Klomifeeni > < endometrium

- Jos anovulaatio johtuu kohonneista insuliini ja androgeenitasoista, niin nämä tekijät huonontavat kohdun limakalvoa, ei klomifeeni
- Androgeeni sitoutuu kohdun limakalvon progesteronireseptoriin ja estää estrogeenin paksuuntavaa vaikutusta ⇒ tiivis endometrium

Klomifeenin teho

- 80-85% saadaan ovulaatio
- Raskaus alkaa, jos alkaa ens. 6kk
 - 75% raskauksista alkaa ens. 3 ovulatoorisen kierron aikana
 - jos ovulaatio ok, kannattaa toistaa 4-6x
 - ~5-10% kaksosuusriski
 - cc+IUI, NKL 2010:
 - 3 geminiraskautta/221 sykliä =1,4%
 - raskaus% 14,9

Insuliiniherkistäjät?

■ Metformiini

- biguanidi
- PCOS – täsmälääke, herkistää insuliinin vaikutusta kudostasolla
- ei kovin tehokas ovulaatioinduktiossa
- merkittävä ylipaino huonontaa vastetta!
- ei enää suositella ensivaiheen ovulaatioinduktiohoitoon
- tehostaa klomifeenin vaikutusta...

Aromitaasiestäjät

- esim. letrotsoli (Femar)
- estävät estrogeenisynteesin kudostasolla, jolloin hypofyyisin FSH-eritys kiihtyy
 - yleensä 1 follikkelin vaste
 - annos 2,5-5mg/vrk KP 3-7
- parempi endometrium kuin klomifeenilla?
- parempi cervikaalinen lima?
- 'luonnonmukainen ovulaatio' ⇔ klomifeenia pienempi monisikiöisyysriski?

rec-FSH-induktio

- Käytetään, jos klomifeeni ei tehoa
 - aloitus ~KP 5, matala annos: (25-) 50 IU
 - ens. seurantakäynti ~KP 10: UÄ + estradioli
 - follikkelien koko ja määrä, endometrium
 - dominantti follikkeli kasvaa 2-3mm/vrk
 - Step-up eli annoksen nosto 2x ~7pv kuluttua, jos ei vastetta
 - kun johtofollikkeli ~18mm, ja <3 kookasta! annostellaan hCG, jolla saadaan LH-vaikutus
 - PCO-potilailla vaste on kääntäen suhteessa insuliiniresistenssiin, joten insuliiniherkistäjien (=metformiini) käyttöä voi harkita

Gonadotropiinihoito/PCO

- Hoito toistetaan ad 3-4x, välikuukausi
- Luteaalituesta ei haittaa
 - muttei ehkä hyötyäkään
 - NKL:lla ei yleensä käytetä ensimmäisessä hoitokierrossa, kontrolloidaan oma prog!
 - käytä, jos luteaalivaihe jää lyhyeksi, tai tiputtelee
- Keskenmenoriski ad 30%?
- Monisikiöisyys merkittävä ~5-6-8%
- 2010 NKL
 - 365 FSH+IUI sykliä, 35 raskautta = 9,6%

Munasarjojen sähköpora

- Monopolaaripoltolla 4-10 reikää kuorikerroksen läpi
 - vrt. aiemmin kiilaresektio
- Kiinnikemuodostus? POF-riski?
- Harkitse, jos hoikka PCOS-nainen
 - jolla LH merkittävän koholla
 - ei vastetta klomifeenille
 - ei vastetta klomifeeni+metformiinille
 - multifollikulaarinen FSH-vaste

PCO-case

- s. -83 eli 22v 8/05 NKL:lle primaari-infertiliteetin vuoksi, BMI 28
- M11, aina epäsäännöllinen, lopetti pillerit raskaustoiveen vuoksi 1/03, sitten amenorreassa
- ominpäin (perushoitaja) käytti klomifeenia vuoden ajan 150mg
 - ei vuotoja kuin terolutilla
- PCO-ovariot 38x24 ja 32x26mm
- FSH 2,6 LH 3,6 TSH ja prol ok
- testo VL **37** ↑, SHBG **21** ↓,
- testo 2,0 adioni 10,1 gluk ja insu ok
- miehellä normospermia
- NKL: metformiinia ad 500mg x3, amenorrea pysyy
- klomifeeni (ad 150) +metformiini, ei follikkelin kehitystä
- HSSG 6/06 +/-
- metformiini jatkuu, FSH-induktiot alkavat...

Case...

- ongelmallinen vaste, liian nopea FSH-annoksen nosto 50-75-100IU
- päivystysIVF 8/06
- 30+40 pientä follikkelia
- 2 epäkypsää munasolua, ei siirtoa
- poimuileva endometrium
 - niukka vuoto, endometrium 4-5mm
 - NaCL ok
 - pipelle: deskvamaatio ja jopa kompleks-hyperplasia, kontrolloituna norm.

Case...

- palattiin klomifeeniin, 150 ja 200mg
 - ei tehoa
 - 11/06 3kk epilleri
 - 1 vuoden hoitotauko pt toiveesta
 - ei ollut käyttänyt epilleriä
 - matala-annos FSH, viikon välein annoksen nosto tarvittaessa

Case...

- hysteroskopia: limakalvo paksua, ei muuta poikkeavaa
- pad: st desquamationis
- IVF-jonoon, halusiva tulla vasta 2010
 - huono progestiinikomplianssa
 - käyttänyt metformiinia
- 4/10 IVF-hoidon aloitus

Case...

- hoito keskeytettiin huonon vasteen vuoksi
 - annoksen nosto??
 - pyhiä tulossa...
- 8/10 antagonistihoito
 - FSH 125-150
 - ohut endometrium
 - hurjan paljon follikkeleita 9-10mm

Case...

■ Vaihtoehdot:

- Ovul ind –kokevat raskaina, eivät halua
- Kiilaresektio/ drilling
 - tp 1/2011, skopia: kiilaresektiot l.a. ~1/4
 - pad endometriumilta st prolifer prolongata
 - ovariot: cysta folli ovari multiplex

■ Mitä tehdä?

- lab ei ole katsottu sitten 2005
- ikä 27v, paino 72kg

NUDcase

- s1974, 170/65, G1P1, clom+IUI-raskaus ja psc 6/08
- FSH 7,2, lab ok, lievä teratozsp
- Clomifen+IUI x4
- III-hoito: 2x20mm follikkelit oikealla, vas 0, endom 12mm
- IUI kun U-LH+, sperma ok, ei raskautta

NUDcase

- I FSH-induktio, 50 IU/vrk 9vrk
- 2 follikkelin vaste, hyvä endometrium
- estradiolin nousu 0,78 $\Rightarrow$ 1,24

Kiitos ☺

*Minulla on kovin yksinkertainen maku.
Haluan kaikessa vain parasta.*

- Oscar Wilde