Hedelmällisyyden arviointi

Niklas Simberg,

Dosentti, naistent. ja synn. erik. lääk.

Fertinova lapsettomuusklinikka, Helsinki

SGY, Reproduktioendokrinologia,
Helsinki, 07.02. 2013

Sidonnaisuudet

- LKT (Turun yliopisto), dosentti (Uppsalan yliopisto), Naistentautien ja synnytysten erik. lääk (HY), Gynekologisen endokrinologian erik. lääk. (HY)
- **Päätoimi**
  - Fertinova lapsettomuusklinikan vastaava lääkäri ja TJ
- **Ei sivutoimia**
- **Ei luottamustoimia terveydenhuollon alalla**
- **Muut sidonnaisuudet**
  - Luentoja lääkealan yritysten koulutuksissa (Ferring, MSD)
  - Osallistunut kliiniseen lääketutkimukseen (MerckSerono)
  - Konsulttitehtäviä lääkealan yrityksille (Abbott, MSD)

Luentorunko

1. Anamneesi
   - Ikä
   - Lapsettomuuden kesto
2. Perustutkimukset
   - Mies
   - Kierron kartoitus
   - Munajohtimien aukiolotutkimus
3. Ovarioreservin arviointi
   - AFC
   - S-FSH
   - S-AMH
4. Diagnostinen koeputkihedelmöityshoito

Milloin tutkimuksiin?

- Kun raskautta on yritetty 12 kk siinä onnistumatta
- Jo aikaisemminkin, jos on syytä epäillä, että lapsettomuudelle voi olla selvä syy:
  - Epäsäännöllinen kuukautiskierto
  - Tulehdukset, leikkaukset, kohdunulkopuolinen raskaus
  - Miehestä johtuvia syitä (sikotauti, kiveksiin kohdistuneet vammat tai leikkaukset)
  - Naisen ollessa yli 35 vuotias, jo 6 kk yrityksen jälkeen syytä tehdä ovarioreservin arviointi

Naisesta johtuvan lapsettomuuden syyt

- Munajohdinvauriot (tulehdussairaudet, kohdun ulkopuoliset raskaudet, gynekologiset leikkaukset, endometrioosi)
- Munasolun irtoamiseen liittyvät ongelmat (anovulaatio, PCOS, hyperprolaktinemia, hypotyreoosi, geneettiset syyt, endometrioosi, POF)

Miehestä johtuvan lapsettomuuden syyt

- Aiemmin sairastetut tulehdussairaudet
- Synnynnäiset syyt
- Mahdolliset leikkaukset
- Kiveksiin kohdistuneet vammat
- Kiveskohjut
- Hormonaaliset syyt
- Yleissairaudet
- Geneettiset syyt
- Tuntemattomat syyt

Lapsettomuuden syyt: Elinympäristö ja elämäntapa

- Anaboliset steroidit
- Urheiluvammat
- Tupakka
- Alkoholi ja huumeet
- Seksitaudit
- Ympäristömyrkyt

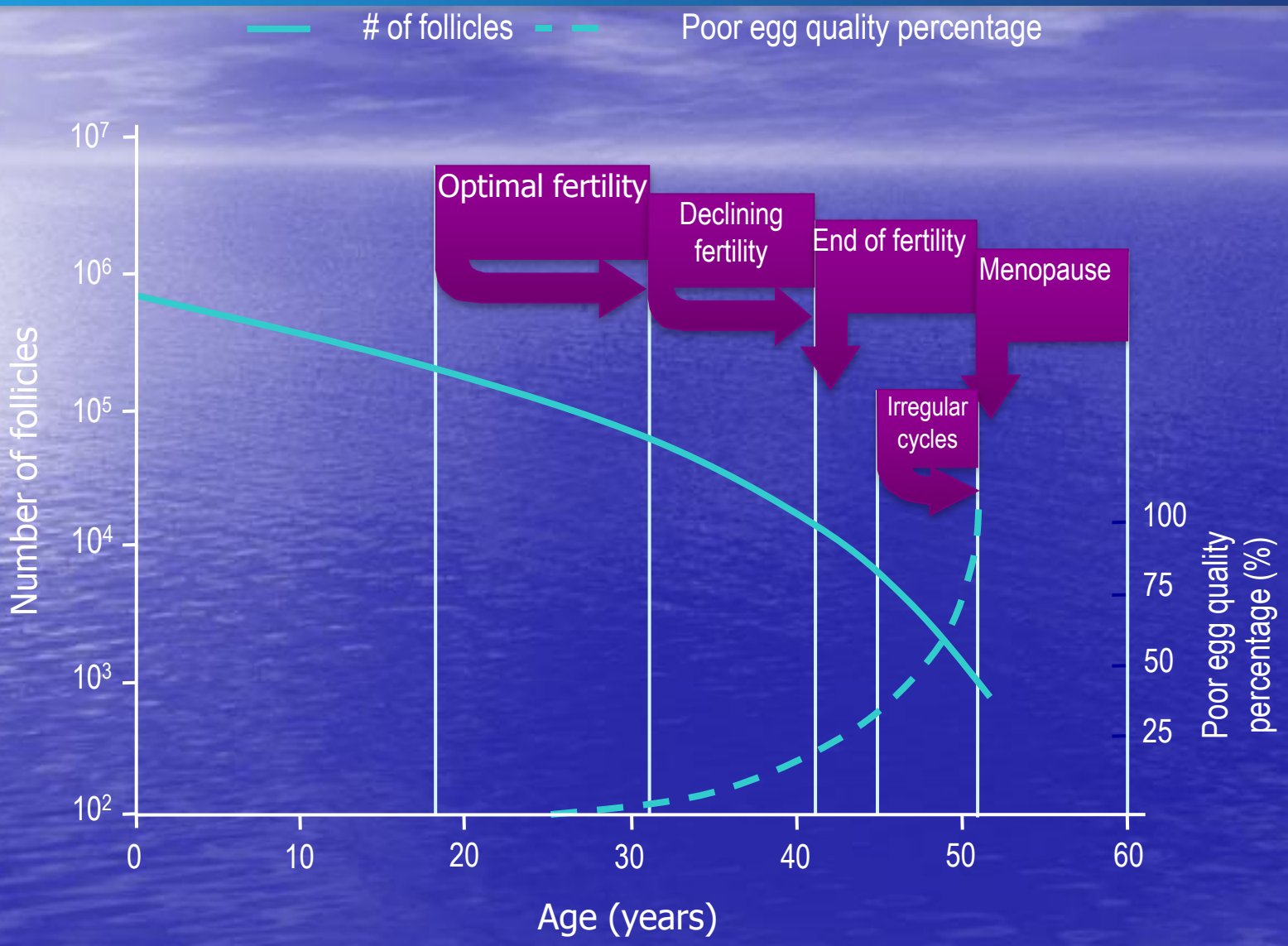
Naisen ikä ja hedelmällisyys

Se pieni ero…

Se pieni ero…

- Miehen ja naisen välillä lisääntymislääketieteessä on, että:
- Mies tuottaa uusia siittiöitä läpi elämän, mutta
- Naisella kaikki munasolun aiheet on munasarjoissa jo syntymähetkellä, ja sen jälkeen niitä vain häviää…

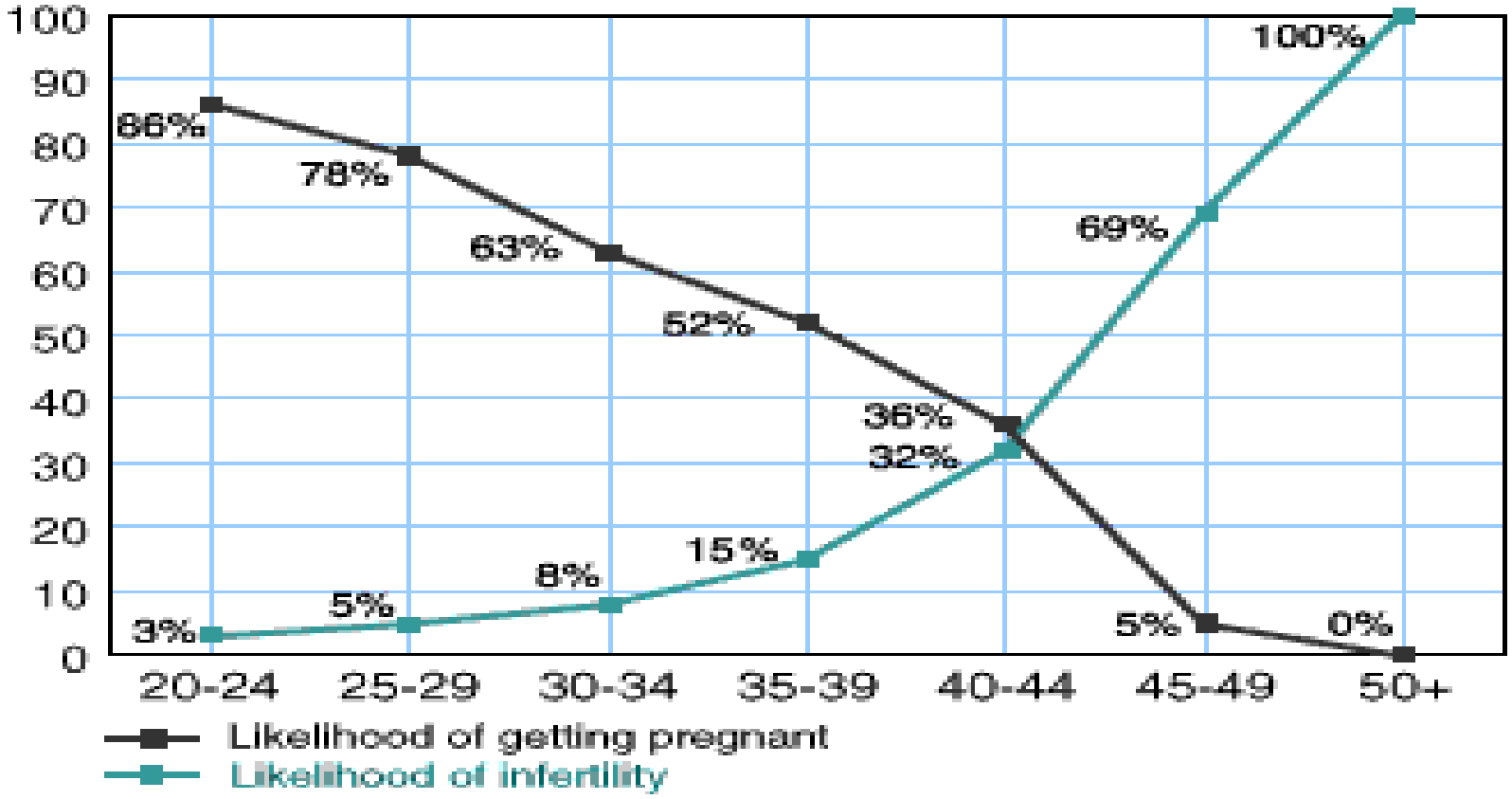
Human Fertility Window



Broekmans et al, Endocrine Reviews 2009

Pregnancy rates over the course of one year

Source: **Management of the Infertile Woman** by Helen A. Carcio and **The Fertility Sourcebook** by M. Sara Rosenthal



Ikä ja kromosomihäiriön riski

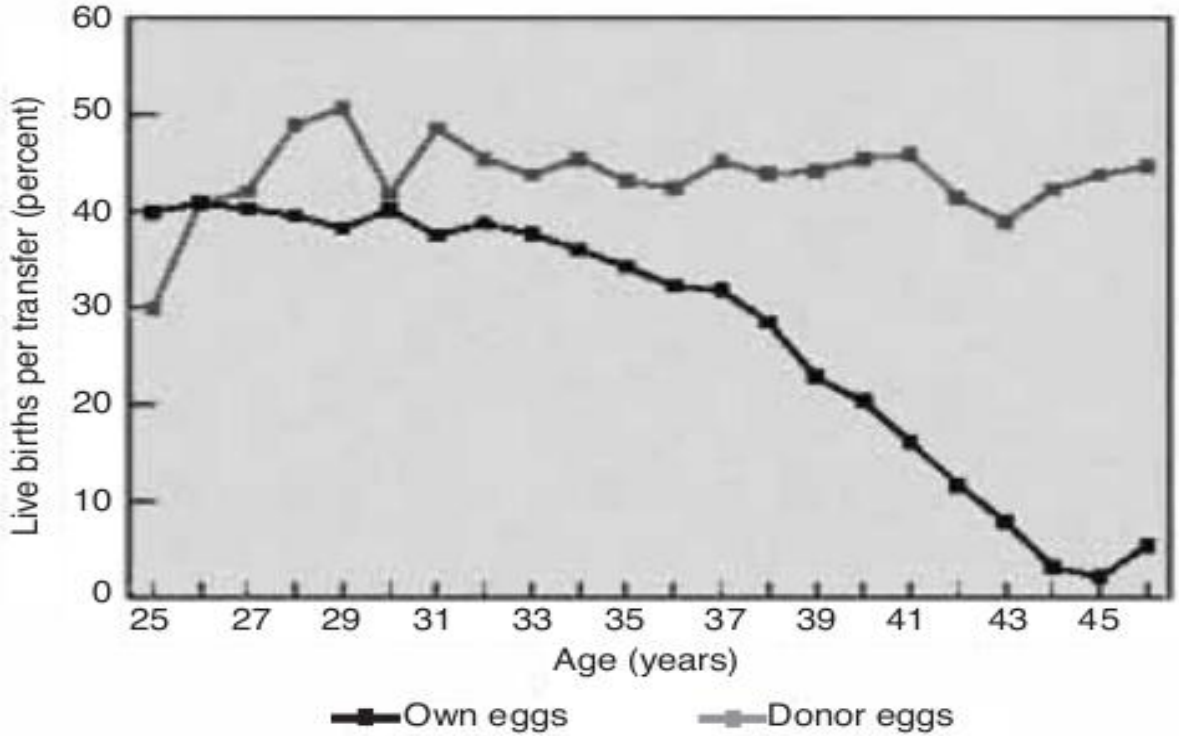
Table 2. Risk of Chromosomal Abnormality in Newborns by Maternal Age

Maternal Age (years)	*Risk for Down Syndrome*	*Total Risk for Chromosomal Abnormalities*
20	1/1,667	1/526
25	1/1,250	1/476
30	1/952	1/385
35	1/378	1/192
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/63	1/42
43	1/49	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

Source: *Maternal Fetal Medicine: Practice and Principles*. Creasy and Resnick, eds. W.B. Saunders, Philadelphia, PA. 1994:71. Reproduced with permission.

Raskaustodennäköisyys iän kanssa omilla tai lahjamunasoluilla

Figure 2. Percentage of Live Births per Transfer for Fresh Embryos From Own and Donor Eggs, by Age of Recipient, 2000



Source: 2000 Assisted Reproductive Technology Success Rates, National Summary and Fertility Clinic Reports. www.cdc.gov/nccdphp/drh/art.htm

Lapsettomuuden kesto

Raskaaksi tulon todennäköisyys yhtä kuukautiskiertoa kohti

- Ensimmäiset 3-6 kk: 15-20 %
- Ensimmäisen vuoden jälkeen: < 10 %
- Toisen vuoden jälkeen: < 5 %
- Kolmen vuoden jälkeen: noin 1-2 %
- Hoidoilla:

- Luomukierron IUI	8 %
- Stimulaatio + IUI	10-15 %
- Ovulaation induktio	10-15 %
- IVF	25-30 % (10-50 %)

Lapsettomuuden perustutkimukset: taustatiedot ja kliininen tutkimus

- Lapsettomuuden kesto, raskaudet, tulehdukset, leikkaukset, krooniset sairaudet, vakituinen lääkitys, tupakointi, kuukautiskierto, yhdyntätiheys
- Pituus, paino, karvoitus
- Gynekologinen tutkimus ja ultraäänitutkimus (kohtu, munasarjat, antral follicle count!)
- Tulehduskokeet: papa, HIV, hepatiitti B ja C
- Tarvittaessa hormoniverikokeita

2. Lapsettomuuden perustutkimukset:

Kolme asiaa tulee selvittää:

1. Löytyykö siittiöitä
2. Tapahtuuko munasolun kypsyminen ja irtoaminen normaalilla tavalla
3. Ovatko munajohtimet avoimet

Siemennesteanalyysi Normaaliarvot (WHO 2010)

- Siittiötiheys ≥ 15 milj/ml
- Siittiöiden määrä ≥ 39 milj.
- Siittiöiden liikkuvuus > 32 %
- Siittiöiden rakenne > 4 %

Miehen lisätutkimukset

- Hormonimääritykset verestä
- Kivesten UÄ tutkimus
- Kromosomi- ja geenitutkimukset
  - Kromosomianalyysi
  - Y-kromosomin mikrodeleetiot
- Siittiöiden DNA-fragmentaatiotutkimus

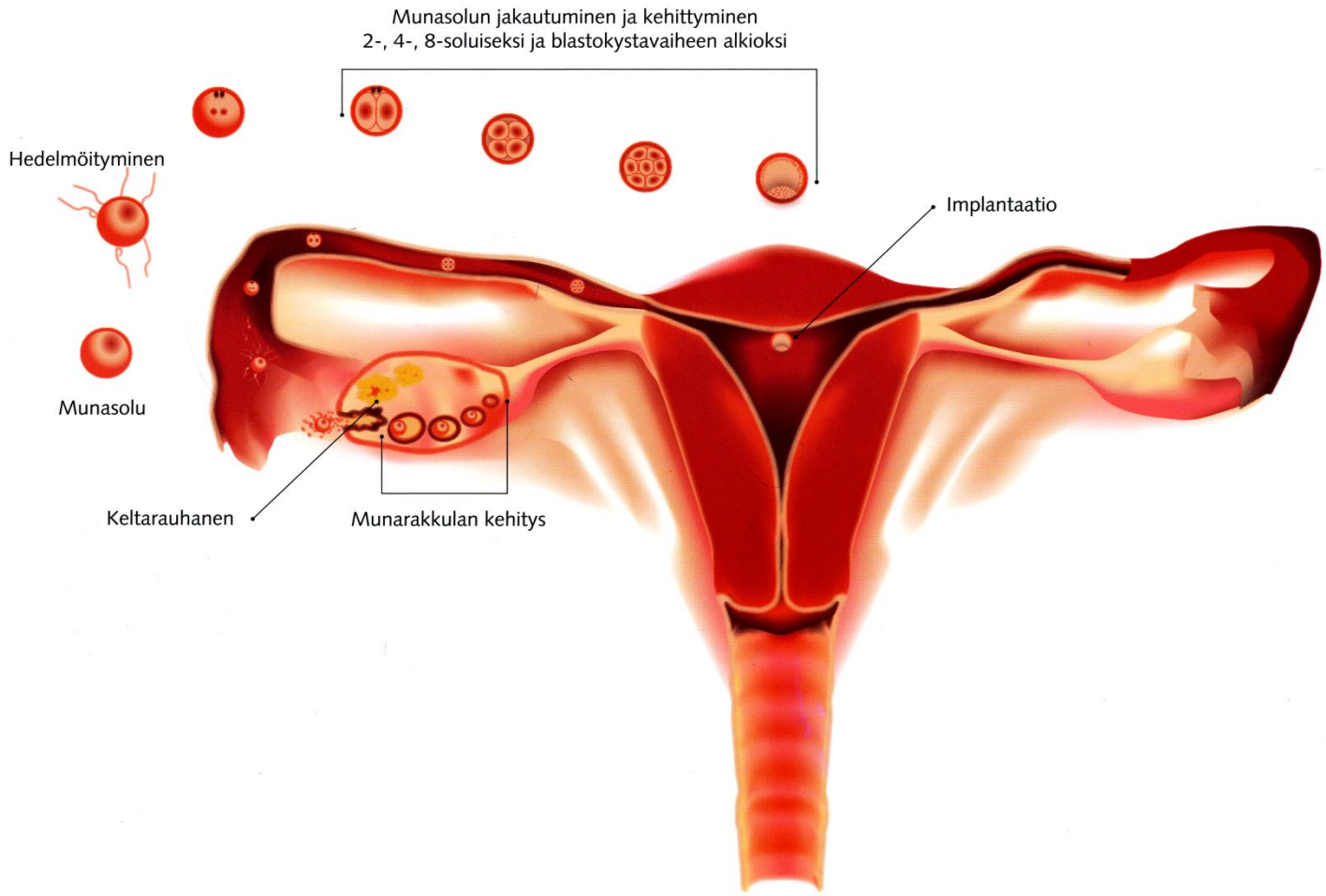
Munasolun kypsymisen ja irtoamisen osoittaminen

- Peruslämmön mittaus
- S-Progesteronin määritys loppukierrossa
- Ultraäänitutkimukset
- Ovulaatiotestit (virtsan LH testit)
- ”Kierron kartoitus”: Alkukierron S-FSH, LH, TSH ja PRL; Foll. UÄ tutk.; U-LH mittaus; Loppukierron S-Prog

Ovatko munajohtimet avoimet ?

- Laparoskopia ja kromopertubaatio
- HSG-rötgen (hysterosalpingografia)
- HSSG-ultraääni (hysterosalpingosonografia)

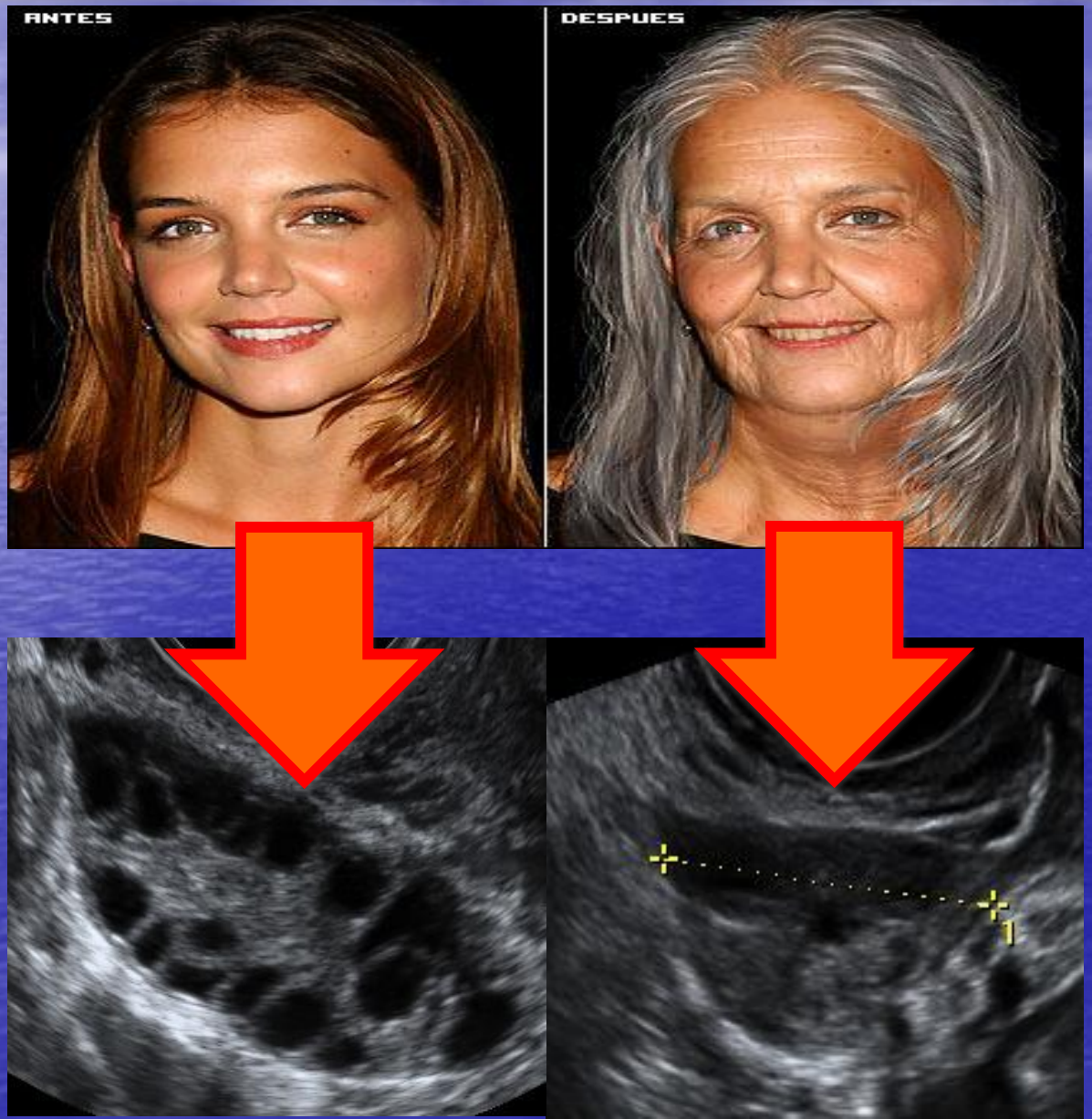
HysteroSalpingoSonoGrafia



3. Ovarioreservin arviointi

AFC, FSH ja AMH

Antral Follicle Count (AFC)



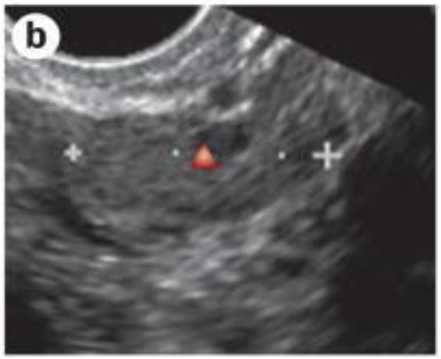
Antral Follicle Count (2 – 9 mm)

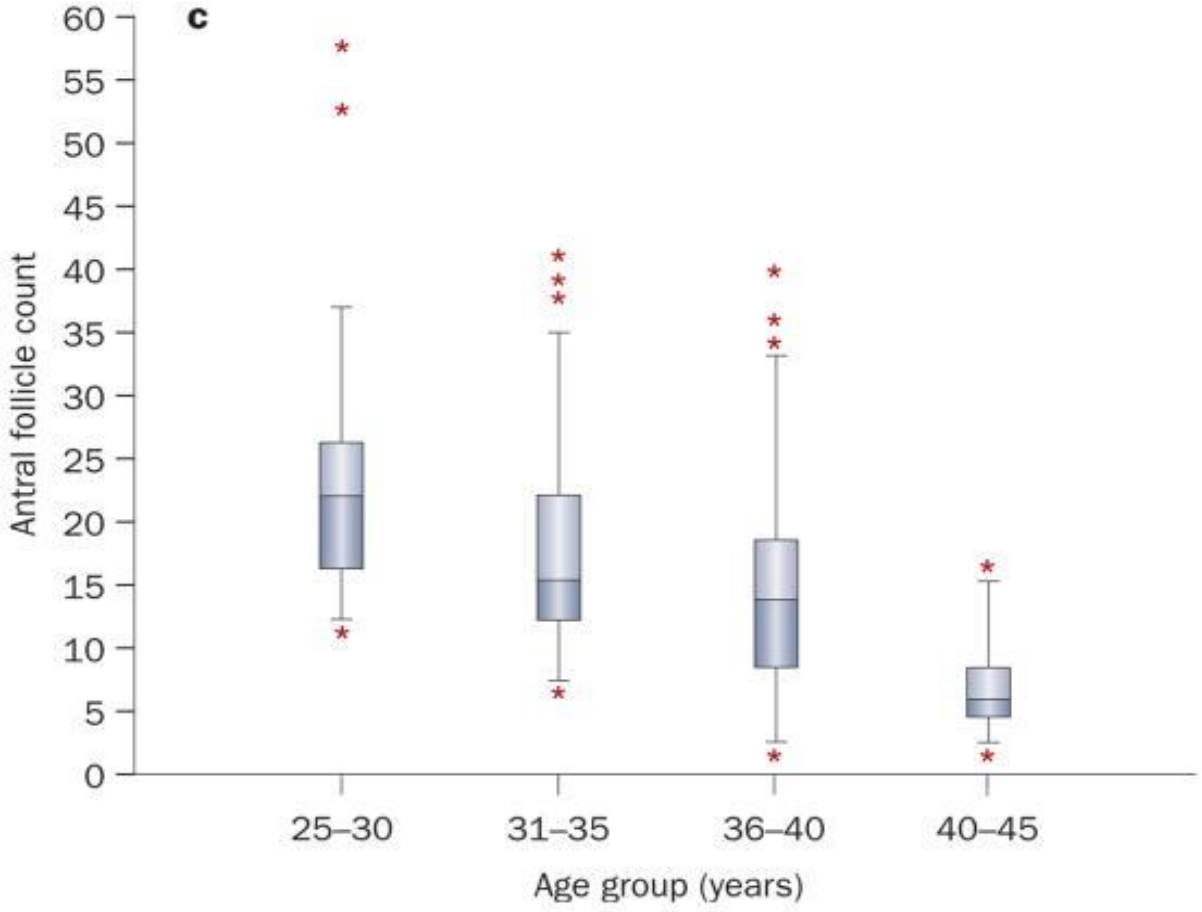
- AFC:

Low	Normal	PCO like
< 5 follicles	5-15follices	> 15 follicles (Tomas et al., 1997)
<= 3 follicles	4-10 follicles	> 11 follicles (Chang et al., 1998)

Rotterdam criteria (PCO): ≥12 follicles measuring 2-9 mm in diameter per ovary (Balen et al. 2003)

AFC and age
(n = 252)



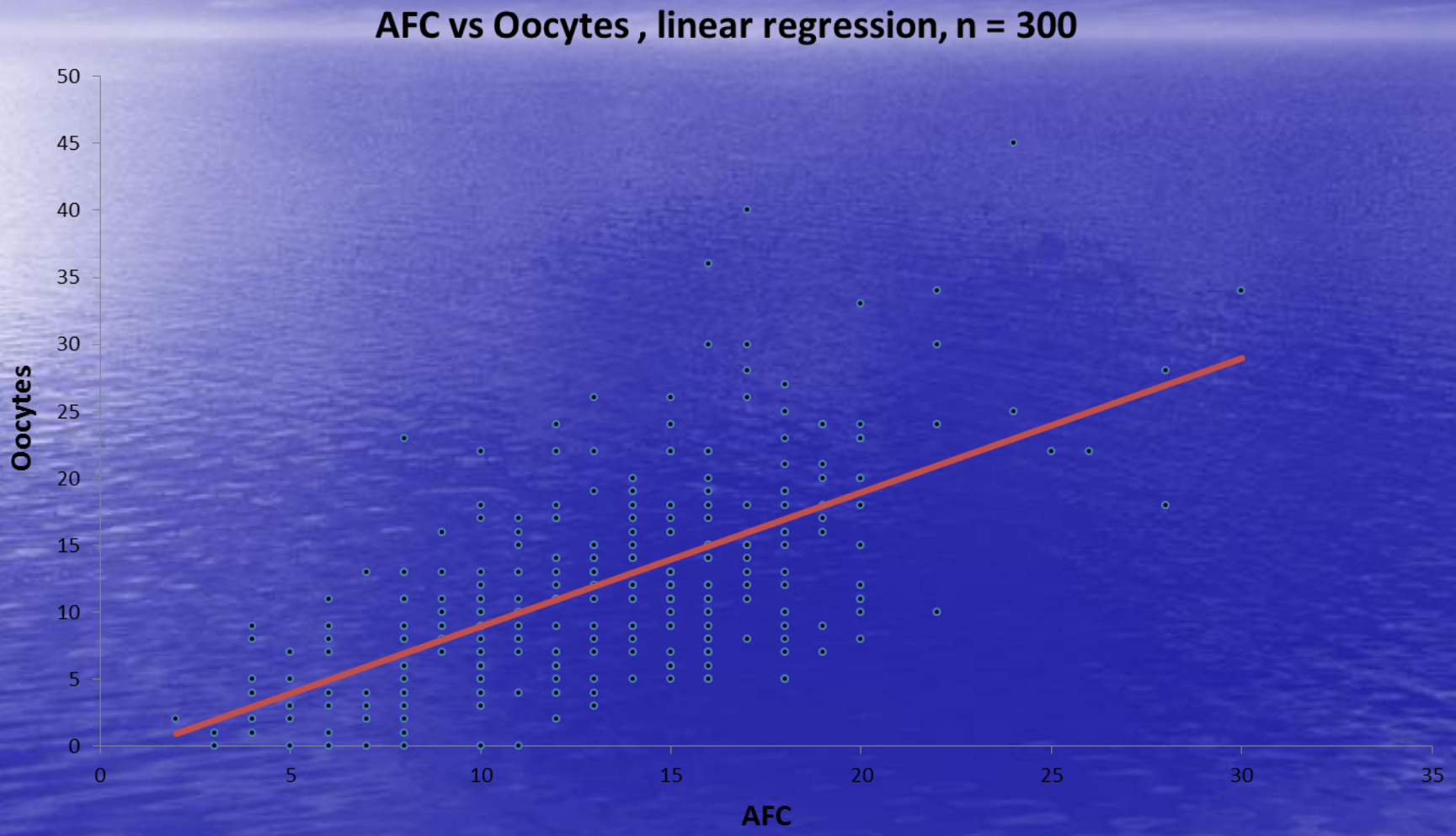


Letourneau et al, Nat Rev Clin Oncol 8(1):56-60, 2011

Antral Follicle Count

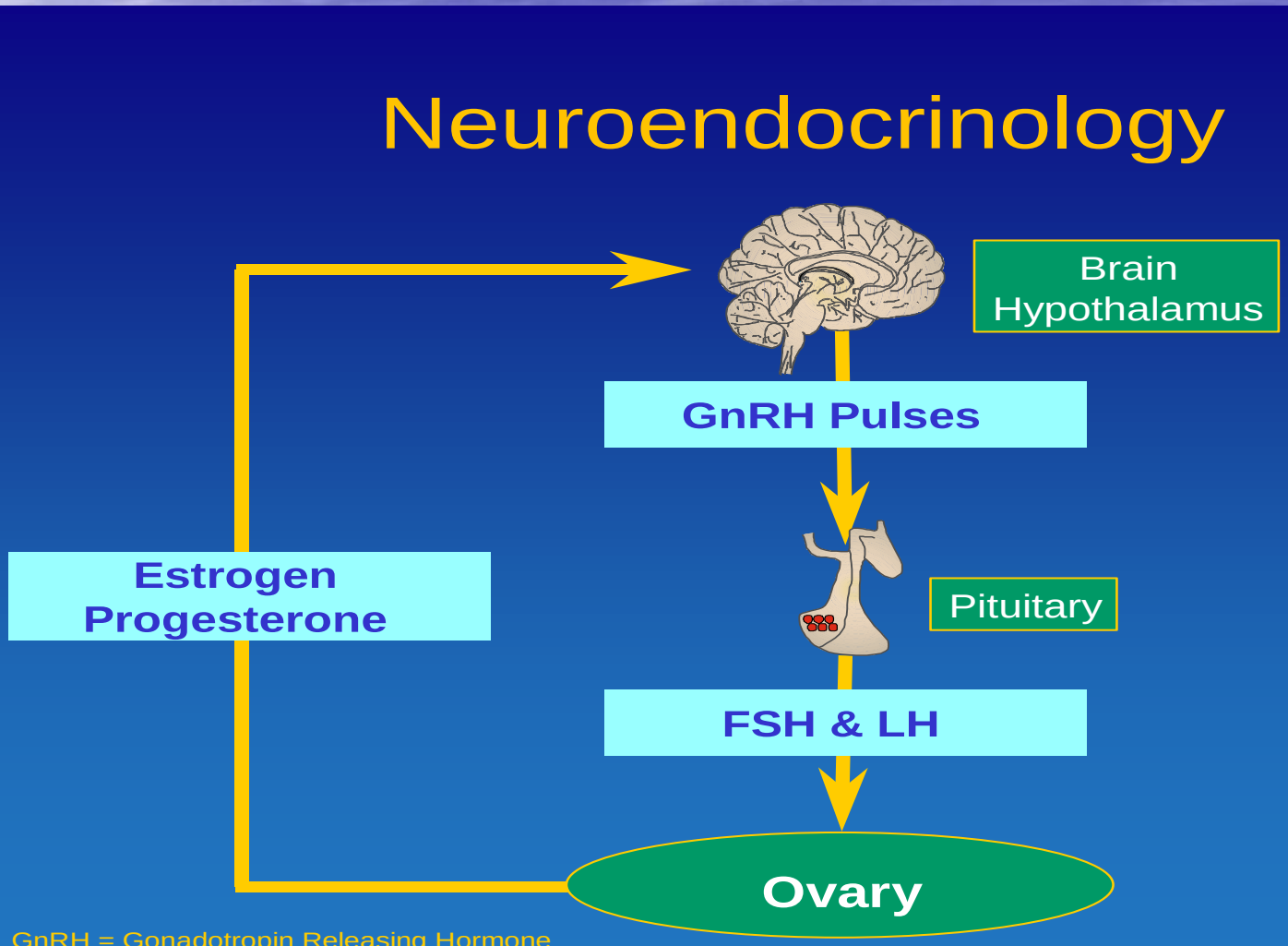
- Cheap – easy
- Total AFC > 14 -- sensitivity of 82 % and specificity of 89 % in predicting hyperresponse
  (Kwee et al., 2007)
- One of the best currently available markers of ovarian reserve in predicting poor response
  (Laszlo et al., 2002)
- Interobserver variability- endometriosis/cysts inferior compared to AMH
  - Recommended standardization (Broekmans et al. 2010)
- Additional predictive information provided with the combination of AFC and AMH

AFC gives a good estimate of the number of oocytes at pick-up



Data on file, FF of Finland (Turku and Oulu) and Fertinova

Ovarioreservin arviointi : Follikkelia Stimuloiva Hormoni

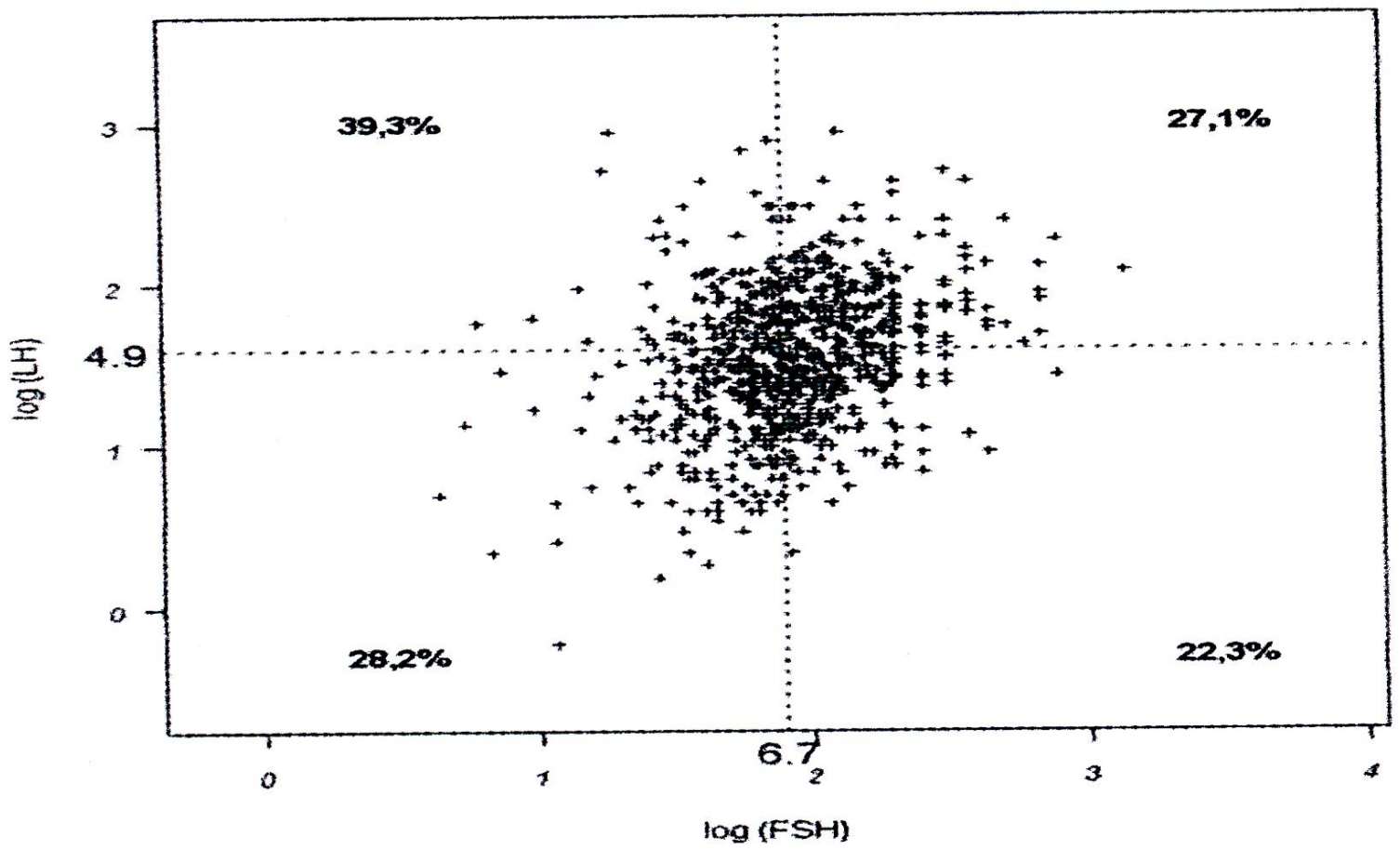


Follikkelia Stimuloiva Hormoni (S-FSH)

- Menetelmä: Immunoluminometrinen (ILMA)
- Otetaan KP 2-5
- Viitearvot:
  - Follikkelivaihe: 2.0 – 10.0 IU/l
  - Ovulaatiohuippu: 8.0 – 23.0 IU/l
  - Luteaalivaihe: 2.0 – 8.0 IU/l

Basal LH and FSH and IVF success rates

(Brodin et al HR 24(11):2755-9, 2009)



Anti-Mullerian hormone (AMH)

- AMH produced by granulosa cells – barely detectable at birth - reaches the highest value after puberty
- Mainly expressed on preantral and early antral follicles
- Most probably reflects the activity of preantral and early antral follicles
- Reflects the number of selectable follicles during the early follicular phase

Seifer et al., 2002; De Vet et al., 2002; Fanchin et al., 2003

AMH in follicular development
(Broekmans et al, Trends Endocrinol Metab 19:340-7, 2008)

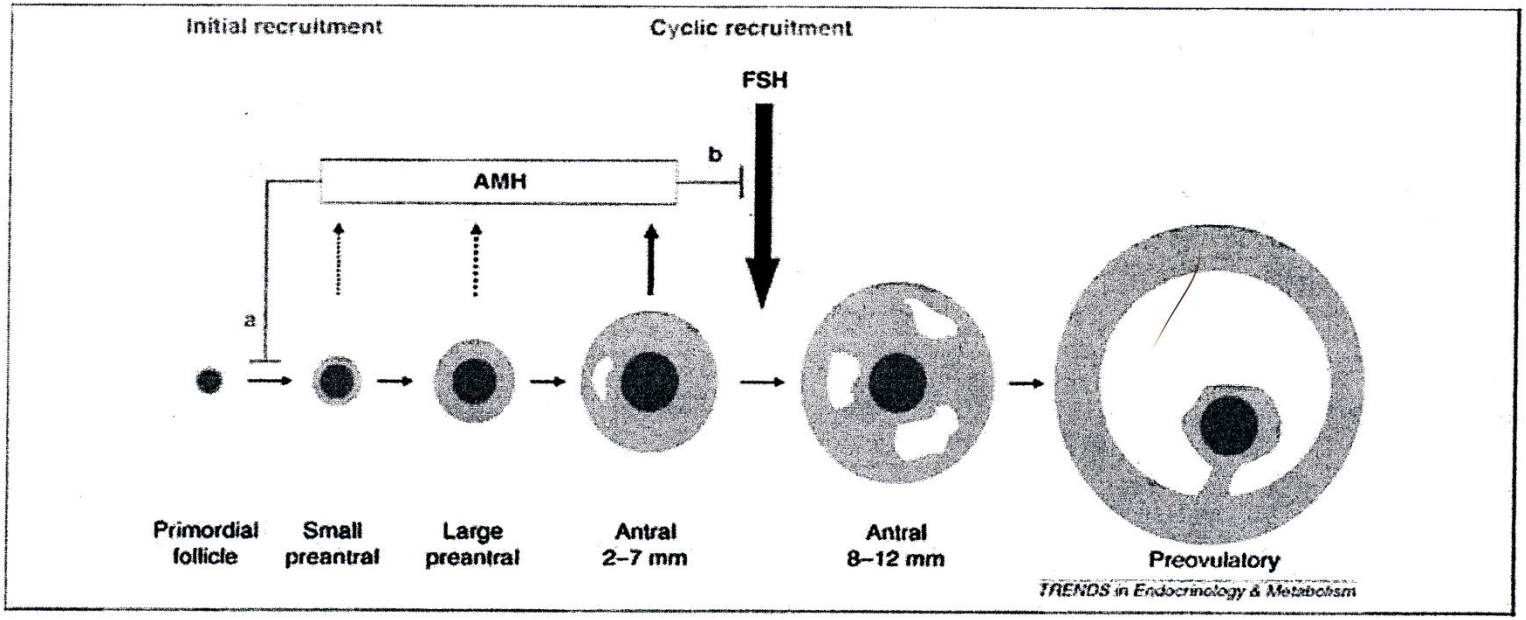


Figure 1 AMH is secreted by pre-antral and antral follicles.

It seems to inhibit initial follicle recruitment and FSH-stimulated follicle growth. The role of AMH in the two main compartments of normal ovarian follicle development (the red centre represents the oocyte, the grey area represents the granulosa cell layer and the white area represents follicle fluid in the antrum). AMH is expressed in small and large pre-antral follicles (broken arrows) and in small antral follicles (whole arrow), and the latter mainly contributes to serum levels. Initial recruitment takes place as a continuous process, whereas cyclic recruitment is driven by a rise in FSH serum levels at the end of a previous menstrual cycle. The inhibitory effects of AMH are shown (a) on the initial recruitment of primary follicles from the resting primordial follicle pool and (b) on the sensitivity of antral follicles for FSH (reproduced with permission from Broekmans *et al.*, 2008).

Anti-Muller- hormoni (S-AMH)

- Menetelmä: Entsyymi-immunologinen (ELISA)
- Kierron vaiheesta riippumaton
- Viitearvot:
  - Fertiili-ikäiset naiset: 1 -8 µg/l
  - Postmenopausaaliset naiset: < 0.2 µg/l

Anti-Mullerian hormone (AMH)

- Cut off level of 1.26 ng/ml predicts normal response to stimulation (> 4 oocytes) with success rate of 98% (Hehenkamp et al., 2006)
- Cut off level of 3.36 ng/ml --- sensitivity of 90.5% and specificity of 80% in predicting OHSS (Lee et al., 2008)
- Assessable on any day of cycle (La Marca et al., 2007)
- Systematic review indicates AMH may be a better marker predicting ovarian response than age, FSH, E2 and inhibin B (Reviewed in La Marca et al., 2010)

AMH in prediction of ovarian response

La Marca et al, Hum Reprod Update, Sept 30, 2009

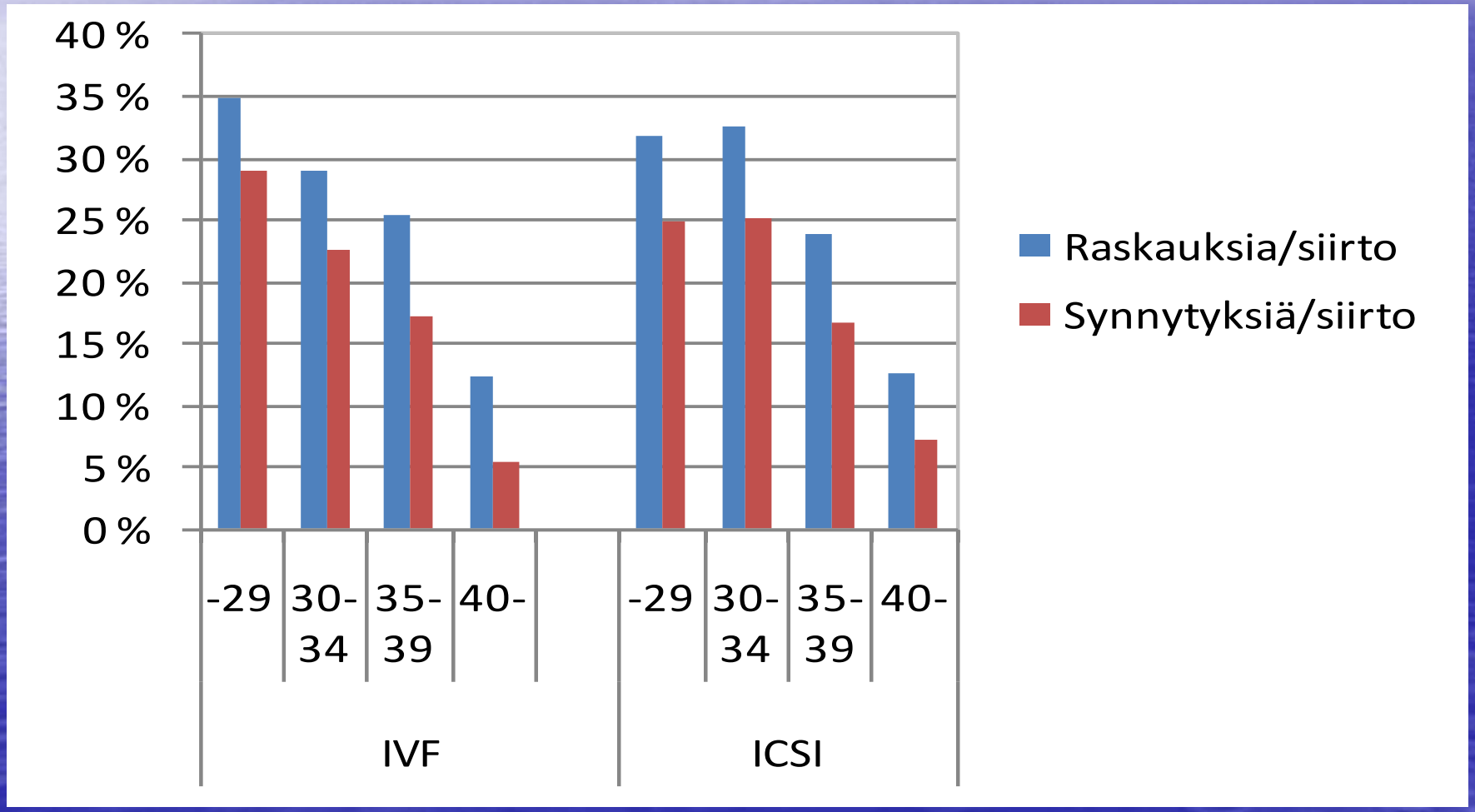
Table V Comparison of characteristics of the most widely used markers of ovarian reserve

Characteristics for a good marker	Age	AMH	FSH	AFC
Prediction of poor response	+	+++	++	+++
Prediction of hyper response	+	+++	−	++
Low inter-cycle variability	+++	++	−	++
Low intra-cycle variability	+++	++	−	++
Blinded to the operator	+++	+++	+++	−
Applicable to all patients (a)	+++	+++	+	+
Cheapness	+++	−	−	−

(a) FSH and antral follicle count (AFC) are not informative in patients on hormonal contraception or GnRH agonist treatment. Moreover the count of antral follicles may be difficult in women with ovarian cysts or with previous pelvic surgery.

4. Diagnostinen IVF hoito

Clinical pregnancies and deliveries in IVF/ICSI-treatment and the age of the woman, 2008, %



Source: Institute for Health and Welfare, Official IVF statistics of Finland, 2011

Lopuksi:

- Naisen ikä
- Lapsettomuuden kesto
- AFC ja S-AMH

Thank you for your attention!