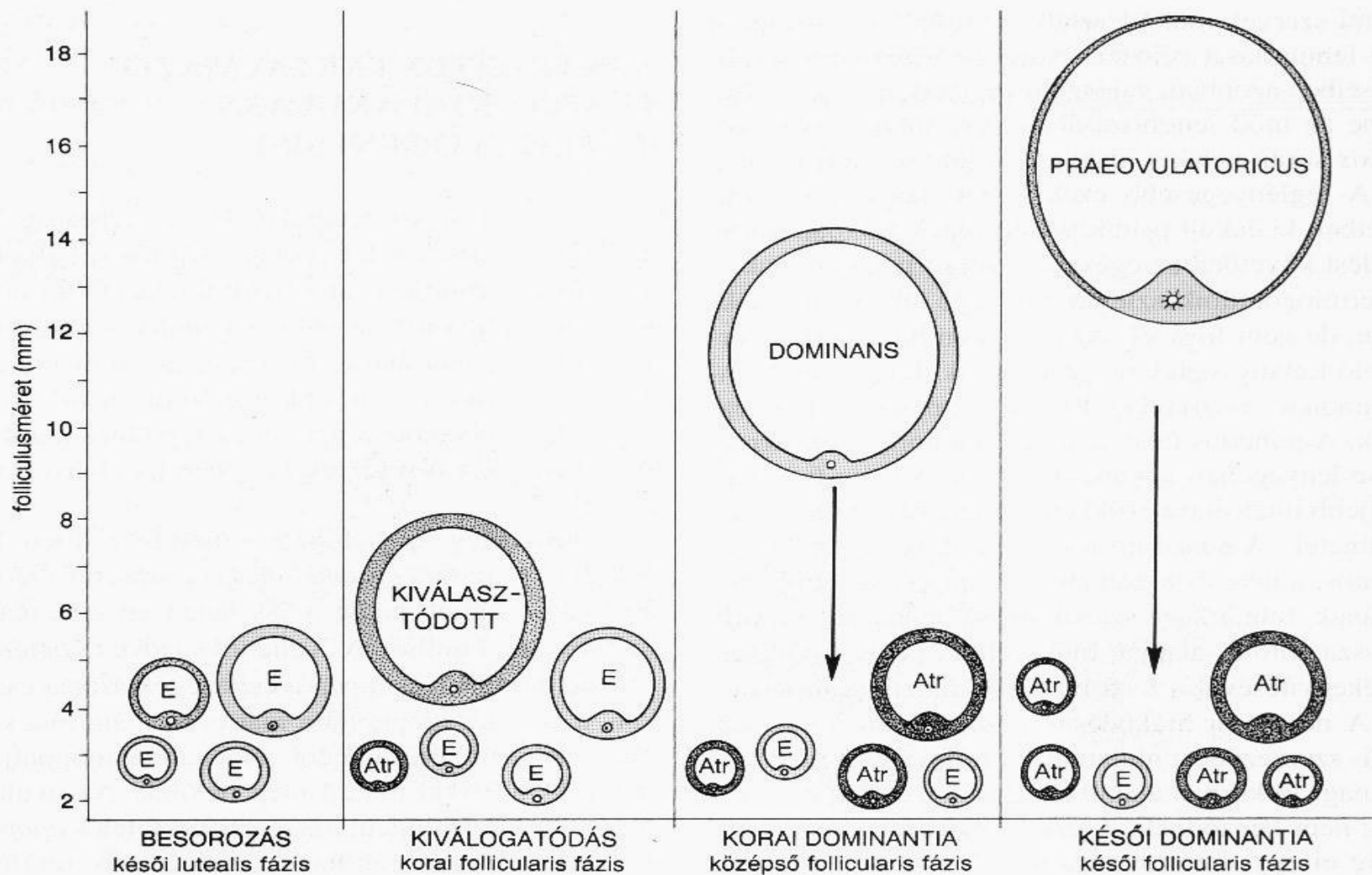


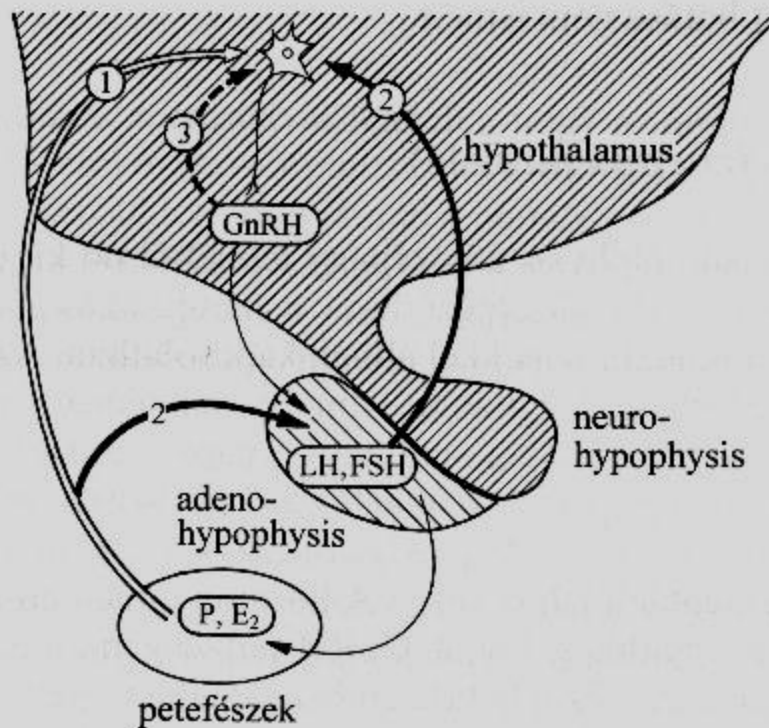
Ovuláció indukció

**Reproduktív endokrinológia továbbképző
sorozat**

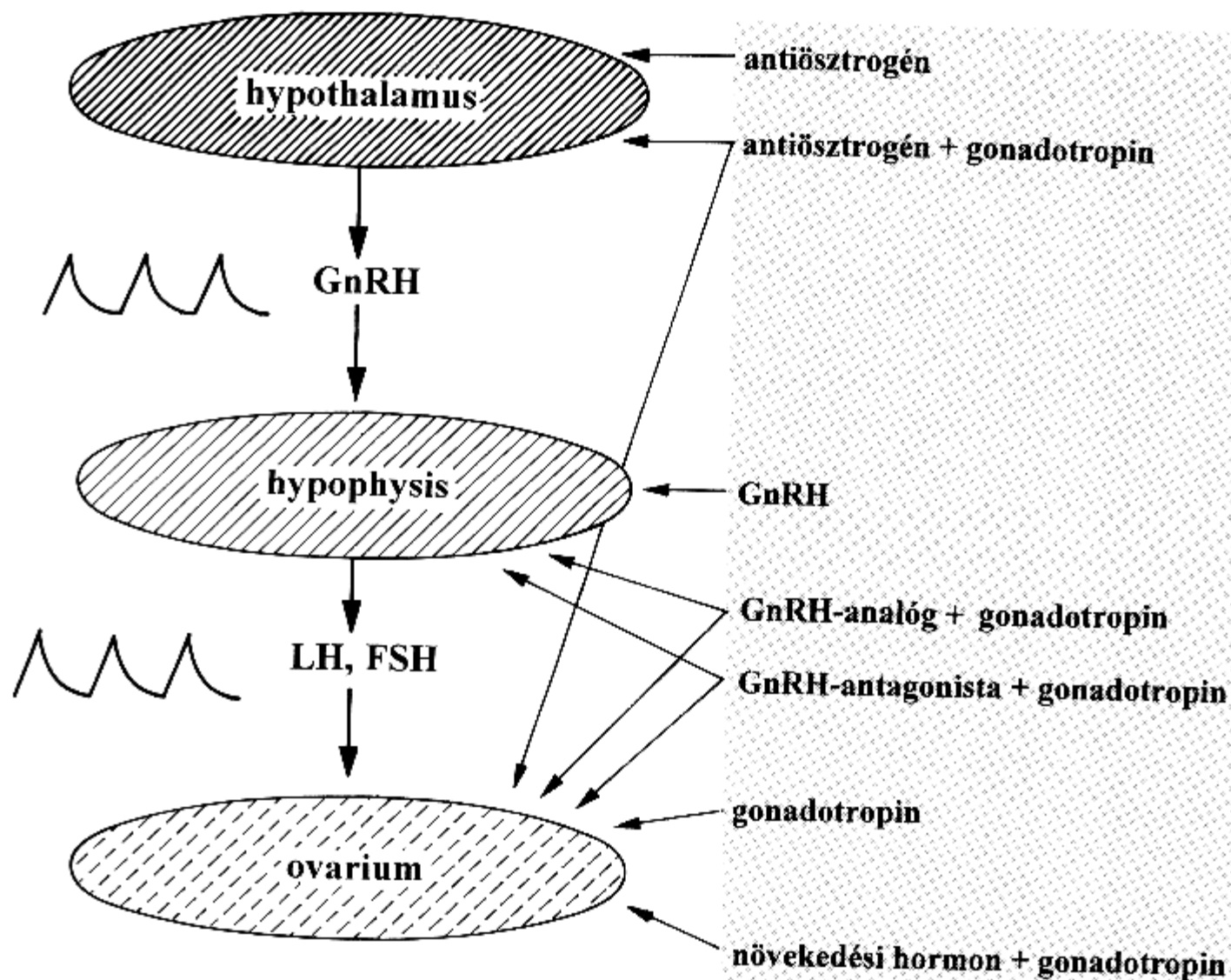
**Dr. Fekete István
2007**



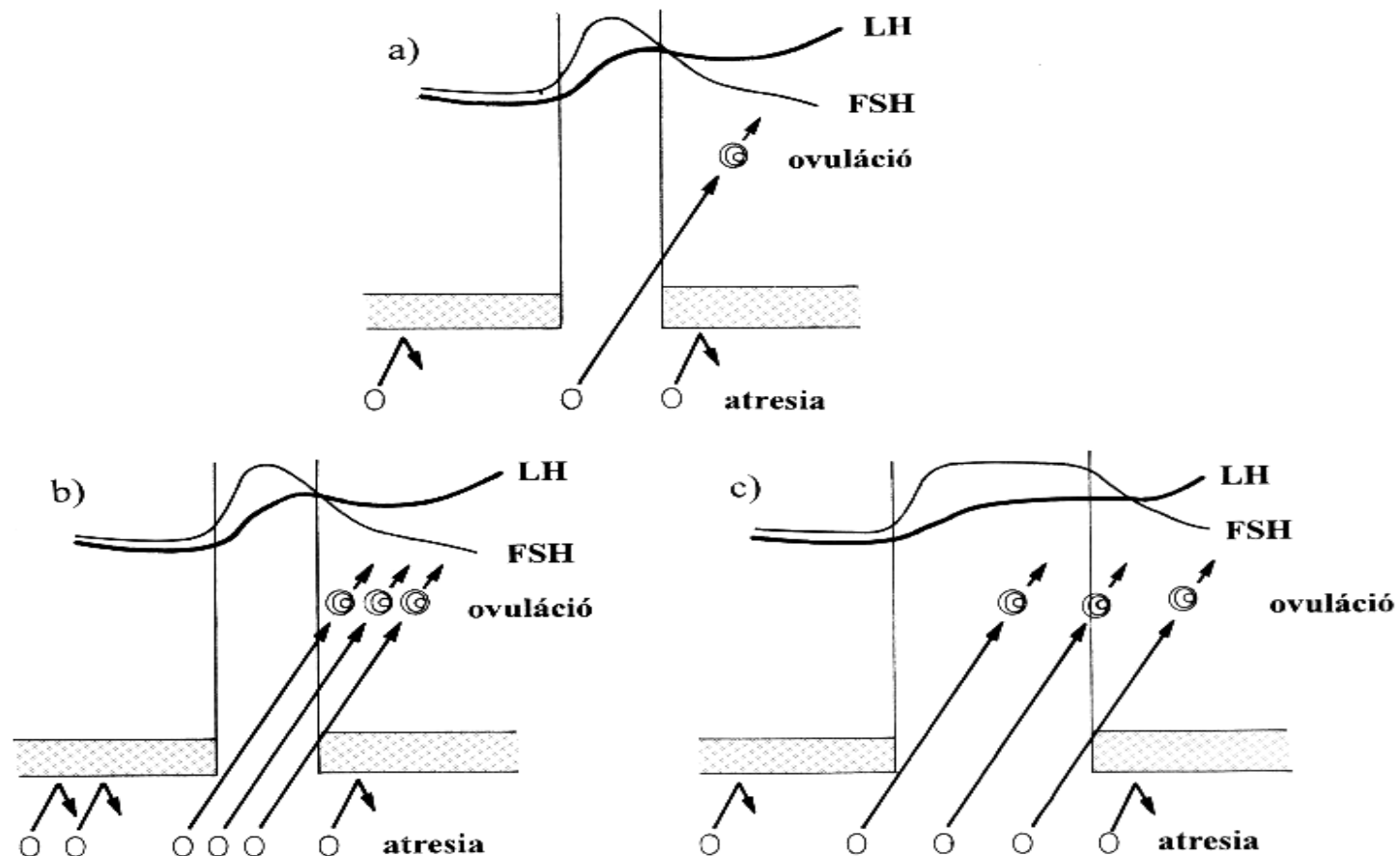
4/1. ábra. A tüszők besorozása, kiválogatódása és a dominancia fázisai (E = egészséges, Atr = atresiás tüszők)



2/2. ábra. A neuroendokrin-tengely hosszú (1), rövid (2) és ultrarövid (3) feedback kapcsolatai
GRUNWALD és mtsai (1994) alapján



9/3. ábra. A különböző hormonstimulációs kezelések támadáspontja(i) a hypothalamus–hypophysis–ovarium tengelyen



9/2. ábra. A domináns tüsző szelekciójának BAIRD és mtsai (1987) szerinti elmélete

A spontán menstruációs ciklus elején növekedésnek indult antrális tüszők közül csak az képes az „FSH-kapun” átjutni és a domináns fejlődés útjára lépni, mely az emelkedett szérum-FSH-koncentráció idején a megfelelő érési stádiumban van (a). Multiplex tüszőérés (több domináns folliculus) részben az egymással szinkron növekedő antrális tüszők számának növelésével (b), részben pedig az „FSH-kapu” tágításával (c) érhető el

Az ovuláció indukció lényege

- Petesejt érés serkentése
- A ciklus követése UH follikulometria ill. hormonmeghatározások mellett 18-20 mm tüsző átmérőig
- Ovuláció kiváltása (rec/hCG, vagy GnRH-analóg adásával)
- Corpus luteum támogatás (Utrogestan, Duphaston, Crinone)
- 12-14 nappal az ovuláció után terhességi teszt

Ovuláció indukció – történeti áttekintés

- 1970
természetes ciklus
clomifen citrát
- 1980
clomifen + u-hMG
GnRH analógok + u-hMG
 - long
sort
 - ultra sort
- 1990
GnRh-a + u-hMG
GnRH-a + u-hMG HP
- 2000
GnRH-a + rec-FSH/rec-LH/rec-HCG
- 2007 után ? – vissza a 80-as évekhez

Használatos gyógyszerek

- metformin (Merckformin)
- bromocriptin (Serocriptin, Parlodel, Bromocriptin)
- guinagolid (Norprolac)
- clomiphen-citrát (Serophene, Clositlbegy)
- human menopausalis gonadotropin (hMG)
 - (Menogon, Merional, Menopur)
- follikululus stimuláló hormon (FSH)
 - Metrodin HP, Fostimon HP
 - rec FSH (Gonal-F, Puregon Pen)
- luteinizáló hormon (LH)
 - Rec LH (Luveris)
- human chorialis gonadotropin (hCG)
 - Profasi, Choriogonin, Pregnyl
 - rec hCG (Ovitrelle)
- GnRH analógok
 - agonista (Decapeptyl, Zoladex, Suprefact, Synarelle, stb.)
 - antagonist (Orgalutran, Cetrotide)

Hasznos segítőtárs: a metformin

- metformin: Adimet, Merckformin, Metrivin, Meforal stb.
- biguanid orális antihyperglykaemiás szer, amely a vércukorszintet csak a nem inzulindependens diabéteszben (NIDDM) csökkenti
- alkalmazási leírataiban nem javasolt a terhesség körüli alkalmazás
- PCO-s beteg stimulációja esetén használatos (500-800 mg/nap)
- Hatásmechanizmusa multifaktoriális és nem tisztázott.
 - fokozza a glükóz perifériás szövetekbe történő felvételét
 - csökkenti a hepatikus glükoneogenezist
 - késlelteti az intestinalis glükóz felszívódást

Hasznos segítőtárs: a Bromocriptin

- Bromocriptin: Bromocriptin Richter, Serocriptin
- A hypothalamusra és a hypophysisre gyakorolt dopaminerg hatása révén csökkenti a megemelkedett prolactin secretiót és így a hyperprolactinaemiával járó ciklus és fertilitási zavarokat megszünteti.
- Megakadályozza a tejelválasztás megindulását, illetve a már megindult tejelválasztást megszünteti.
- Dopaminerg aktivitás: mellékhatások !

Hasznos segítőtárs: Norprolac

- Hatóanyag: guinagolid – szelektív dopamin D2-receptor agonista
- Dopaminerg hatása révén erőteljesen gátolja a hipofízis elülső lebenyének prolactin elválasztását
- A többi hypohpysis hormon normál szintjeit nem csökkenti
- Tartós kezeléssel a prolactin termelő hipofízis macroadenomák méretét csökkenti, ill. növekedésüket behatárolja

Clomifen citrát 1.

- Antioestrogen – a vegyület a hypothalamikus oestrogén receptorokhoz kötődik, ezért az oestrogén negatív feed-back hatása nem tud érvényesülni → a GnRH hormonok termelése felszabadul a gátlás alól, ezáltal nő a gonadotróp hormonok mennyisége
- Dozírozás – (1 tabletta 50 mg)
indulódózis: a ciklus 3.-7- napja között 100 mg, 6 hónapnál tovább, vagy orvosi felügyelet nélkül adagolni nem javasolt

Clomifen citrát 2.

- antiösztrogén hatás miatt vékony endometrium
- ösztrogén szupport kötelező pl.: oestrogén tapaszok
- nem irányítható – érésben lévő tüszők száma, érésük ideje bizonytalan - ezért hCG-vel a luteinizáció kötelező (50%-ban LUF)
- érett tüsző mérete 22 mm
- multifollicularis tüszőérés $\mapsto$ OHSS, többes terhesség veszélye megnő

Gonadotropinok 1.

- azonos hatásúak az adenohypophysis hormonjaival
- az urinalis készítmények egyre inkább kiszorulnak az alkalmazási körből → előnyük mindössze az áruk
- a recombínáns készítmények előnyei:
 - nagy tisztaság (mentes a vírusoktól, prionoktól)
 - szubkután adható (im. is)
 - korlátlan mennyiség állhat a rendelkezésre
 - fokozott bioaktivitás (in vivo)
 - egyszerű alkalmazási forma: adagolótoll vagy előretöltött fecskendő

Gonadotropinok 2.

- follitropin béta/alfa (rec-FSH) PUREGON/GONAL F
- lutropin alfa (rec-LH) LUVERIS
- rec-hCG OVITRELLE
- kiszerezés: 50 NE / 75 NE /100 NE ampullában vagy 150 NE/ 300 NE/450 NE / 600 NE/ 900 NE adagolótolban ill. előretöltött fecskendőkben

GnRH analógok

- Idő előtti LH emelkedés stimulált ciklusokban kb. 30%
 - petesejt nincs, vagy károsodott
 - alacsony fertilizációs ráta
 - alacsony terhességi ráta
- Agonista ill. antagonist GnRH analógokkal a **korai LH emelkedés** **kivédhető**
 - long-,semilong-,short-,ultrashort protokoll agonista analóggal (Decapeptyl, Zoladex, Suprefact nasal, Synarel stb.)
 - pár nap a kritikus időben antagonist analóggal (Orgalutran, Cetrotide)
- **Luteinizálás** (GnRH agonista analóggal pl. Decapeptyl 0.1)

GnRH agonista analógok: Decapeptyl

- Hatóanyaga: alfa triptorelin a gonadorelin szintetikus analógja.
- Erőteljesebb, hosszabb felezési idejű
- kezdetben a hipofízis LH és FSH felszabadulását stimulálja,
- hosszantartó stimuláció után a hipofízis ingerelhetetlen fázisba kerül,
- A gonadotropin felszabadulás gyengül, amely folyamat hatására a sexual steroidok szintje a kasztrációs, illetve menopausalis szintre csökken.
- A folyamat reverzibilis.

GnRH agonista analógok: Suprefact

- Hatóanyaga: buszerelin-acetát, természetes gonadotropin releasing hormon (GnRH) analógja.
- Hatásmechanizmusa megegyező

GnRH antagonisták analógok: Ganirelix-orgalutran

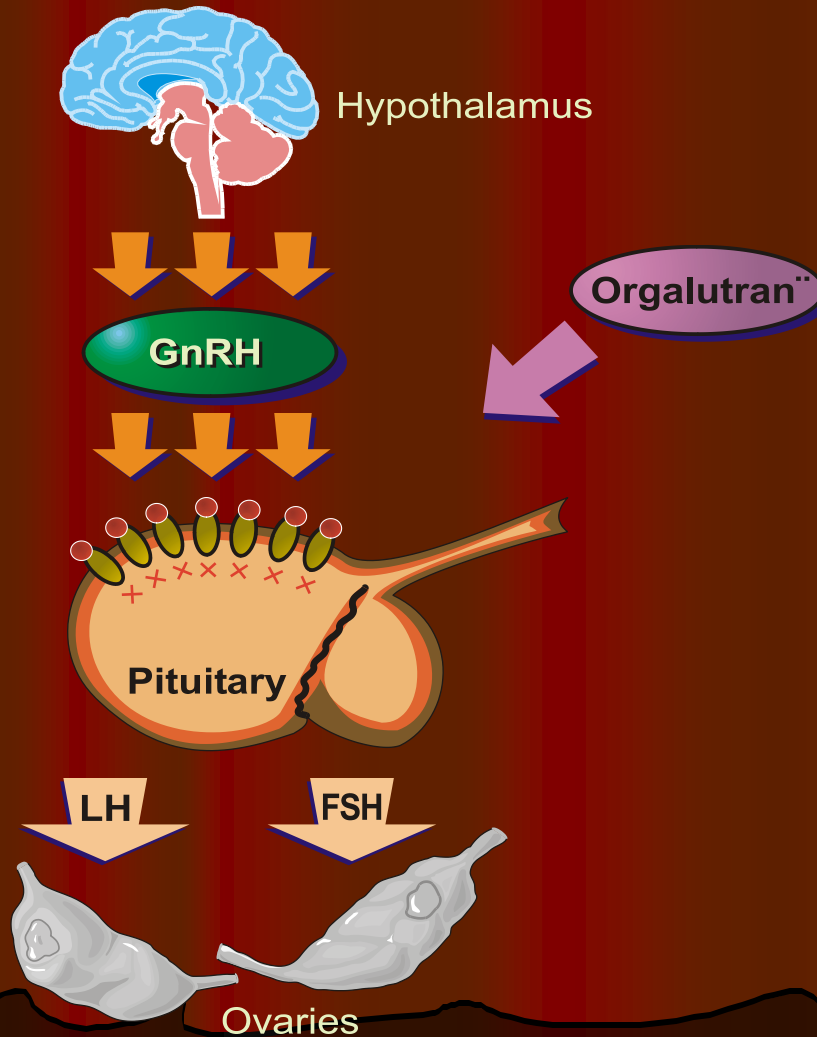
- Az Orgalutran egy GnRH antagonisták, amely az agyalapi mirigyben levő GnRH receptorokhoz történő kompetitív kötődés révén módosítja a hypothalamus-hypophysis-gonad tengelyt.
- az endogén gonadotropinok gyors, kifejezett és reverzibilis szuppressziója lép fel,
- a GnRH agonisták által kiváltott kezdeti stimuláció nélkül.

GnRH antagonist analógok: cetrotide

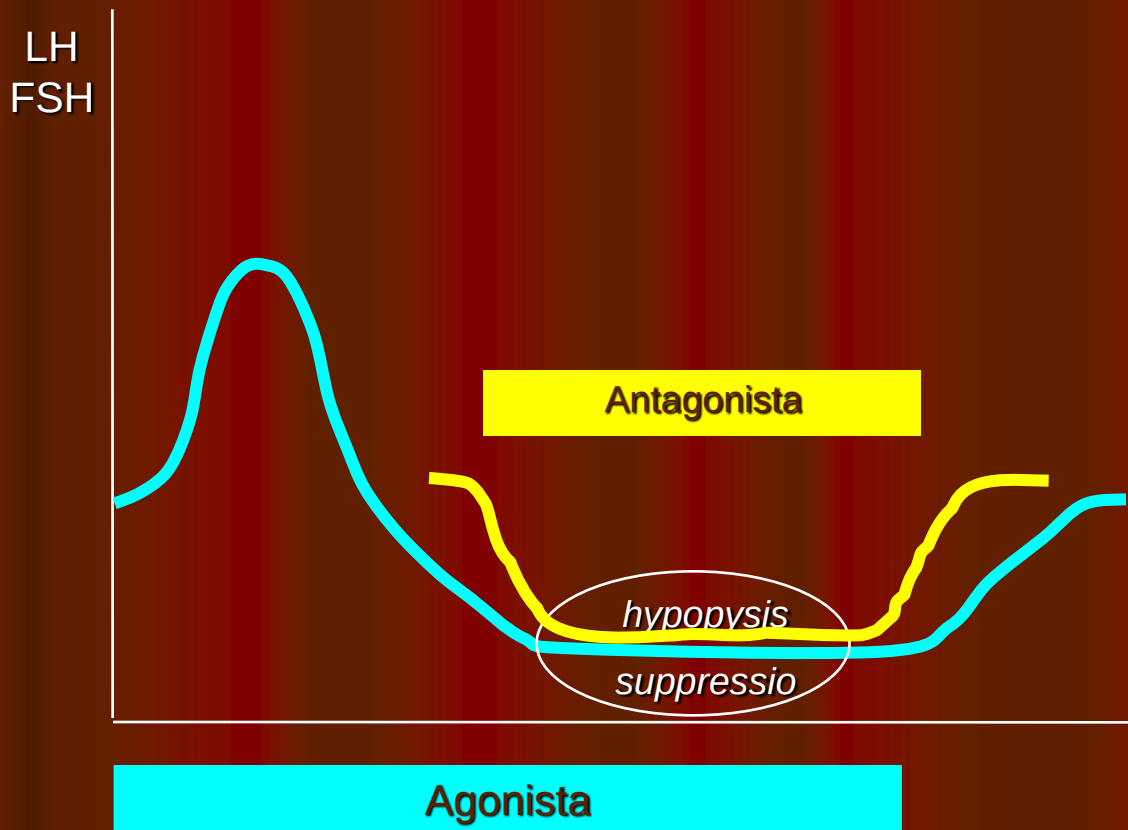
- Hatóanyag: cetrorelix a luteinizáló hormon releasing hormon (LHRH) antagonistája.
- A hypofízisben kompetitíve gátolja az endogén LHRH kötődését a receptorokhoz.
- Az LH és az FSH szekrécióját szabályozza.
- Gátló hatása azonnal érvényesül, kezdeti stimulációs hatás nélkül marad fenn.
- Hatásidőtartalma dózisfüggő: 3 mg-os cetrorelix adagjának hatástartama legalább 4 nap. A 4. napon a szuppresszió kb. 70%-os. A 0,25 mg-os dózist 24 órás időközönként adagolva folyamatos gátló hatást biztosít
- A kezelés befejezése után a hatás teljes egészében megszűnik

A ganirelix (Orgalutran) hatásmechanizmusa

Az idő előtti LH emelkedés gátlása

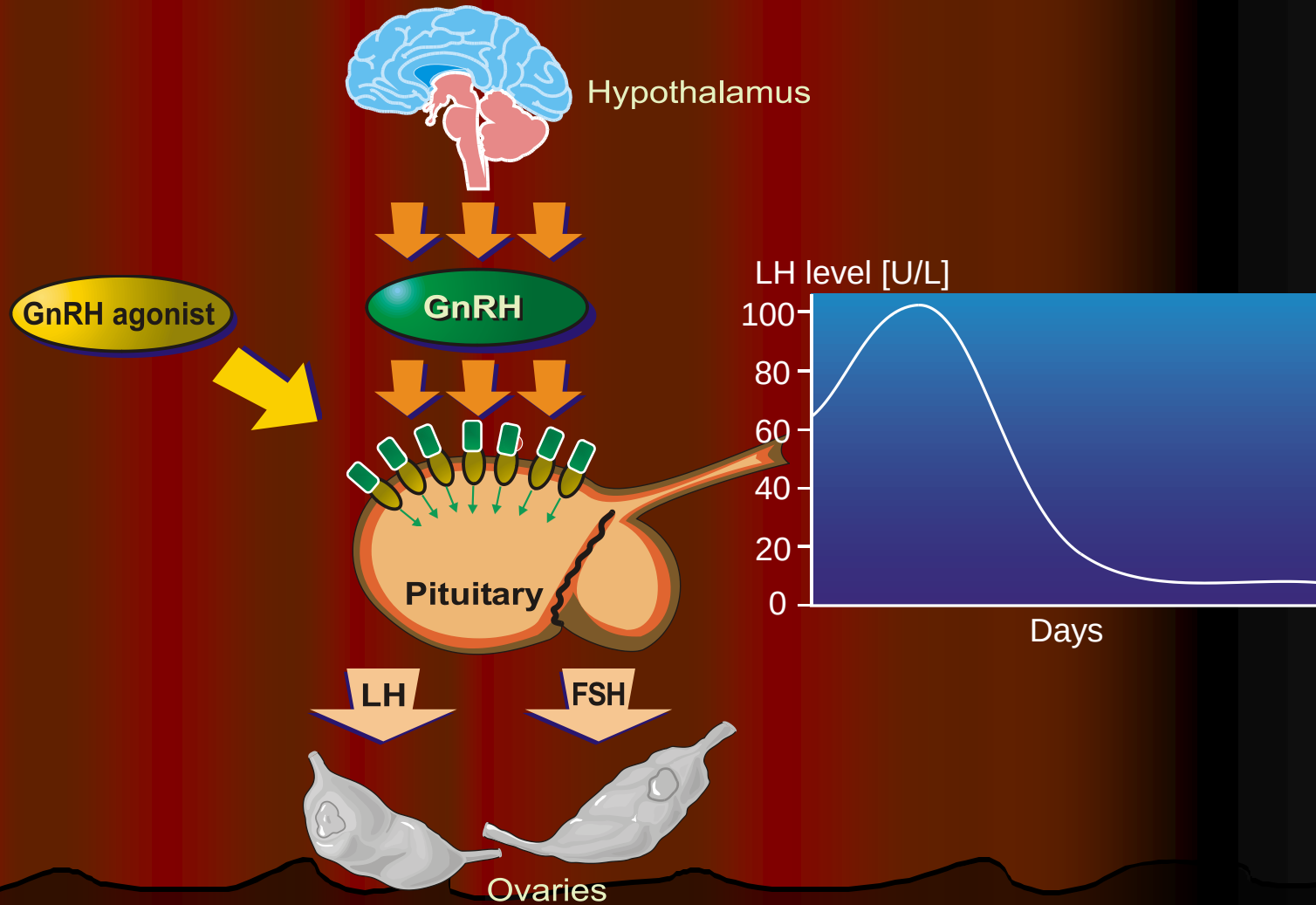


GnRH antagonist és agonista analógok hatása

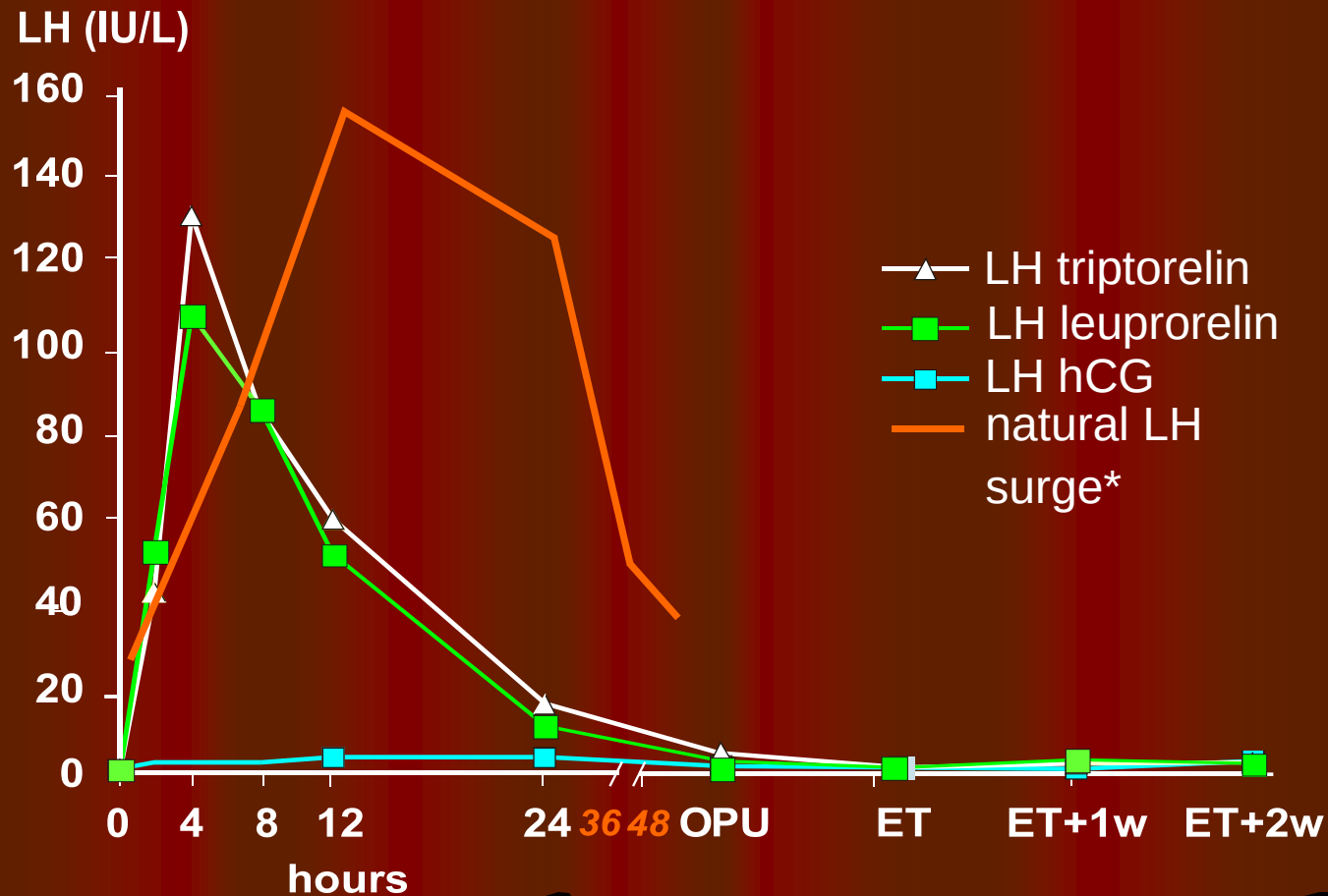


- Nincs „flare-up”
- Nincs ösztrogén hiánytünet
- Rövidebb kezelés
- Kevesebb gonadotropin igény
- Rugalmasság
- Gyors rendeződés

Endogén LH surge kiváltása GnRH agonistával



GnRH agonista kiváltotta és a természetes LH surge összehasonlítása



Fauser et al, JCEM, 2002

*Hoff et al, J Clin Endocrin Met, 1983

Stimuláció –ovulatio indukció célja

- Monofollikuláris növekedés
 - ovuláció indukció
 - AIH/AID előkészítés
- Low dose step up protocoll
- Kontrollált hyperstimuláció (szuperoovuláció indukció)
 - ismételt sikertelenség monofollikuláris stimulációval
 - Asszisztált reprodukció
- step down protocoll,
- individuális kezelések

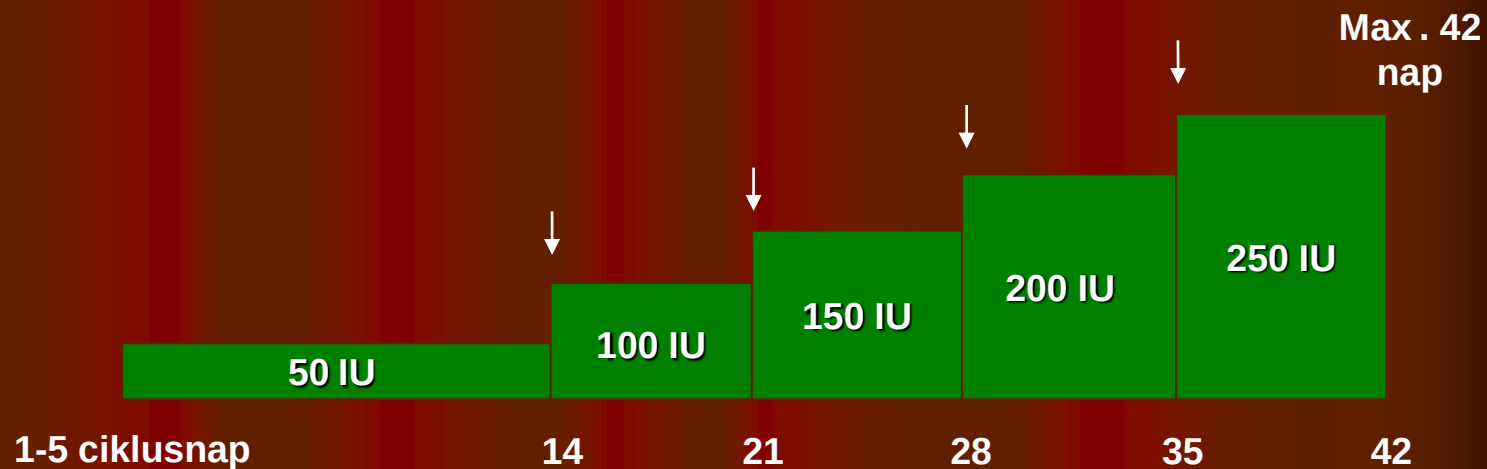
KEZELÉSI PROTOKOLLOK

- Monofolliculáris kezelés
 - kisdózisú egyenletes gonadotropin adagolás
 - kisdózisú step up adagolás
 - step down adagolás
- Feichtinger-Kemeter protokoll – széles körben alkalmazott
 - Clb + hMG / rec-FSH
 - multiplex tüszőérés
 - endometrium vastagabb
 - kevesebb gyógyszerigény
- Multifolliculáris kezelés
 - nagyobb dózisú adagolás

„Step-up” protokoll alapjai

- Induló dózis nagysága: 50 vagy 75 NE
- Dózis emelés: max. 33-50 %-os
- Kezelési lépcső hossza 7 v. 14 nap

„Low dose step up” protokoll

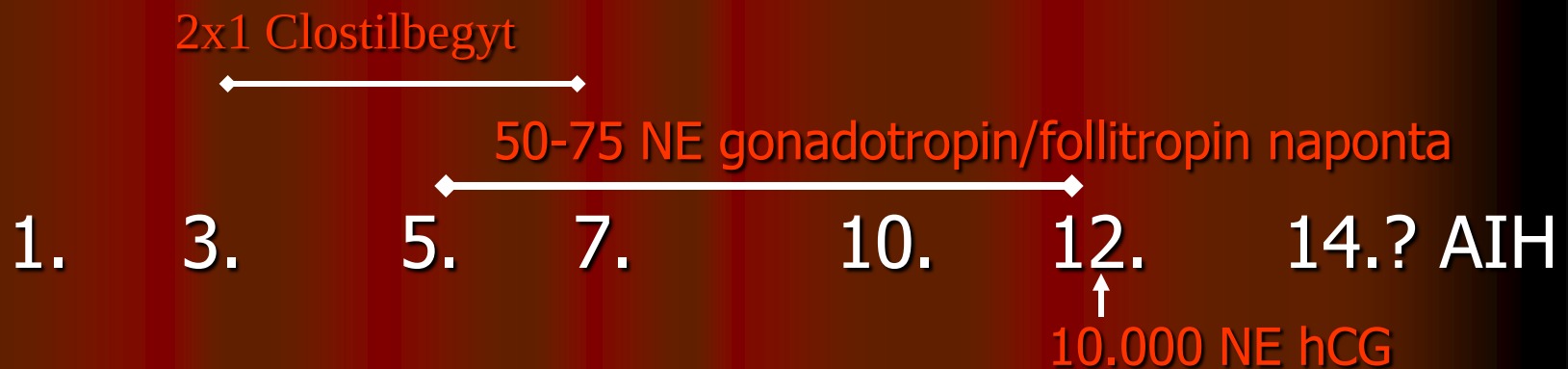


„Step down protocol”



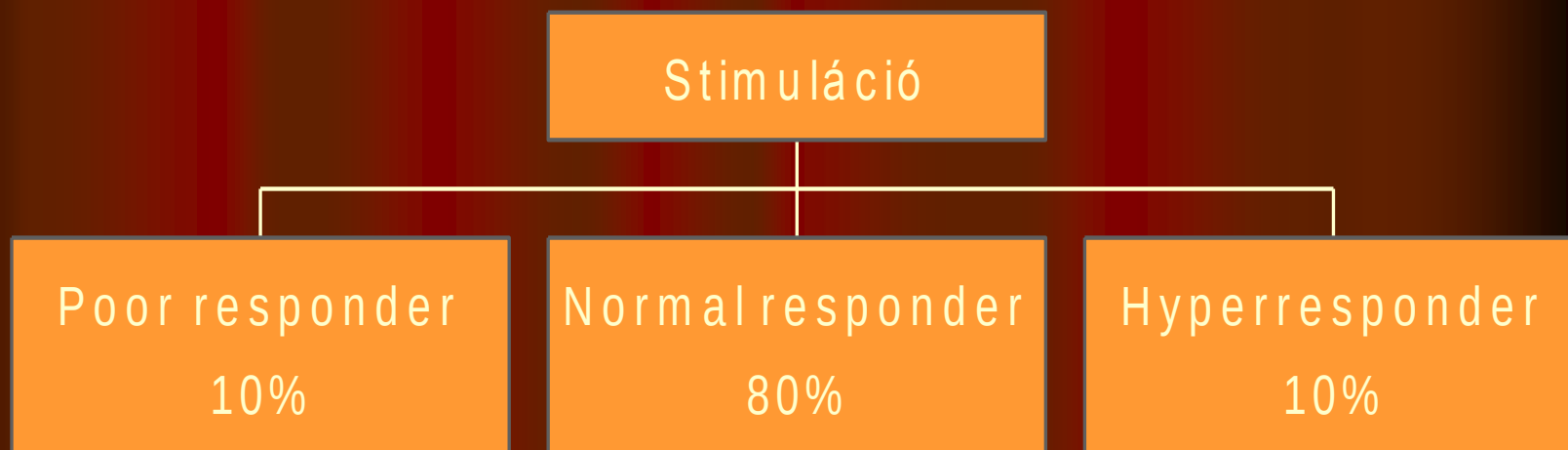
Feitinger protokoll

- Kombinált cc + u-hMG/rec-FSH
- Néha szükséges ösztrogén pótlás
- 3-5 domináns follikulus elérése a cél
- hCG adásával luteinizálunk a 18 mm-es tüszőátmérőnél (min. 2 db.)



Mitől függ a dozírozása?

- FSH szint (3.napos FSH)
- östradiol szint (3. nap E2)
- bazális - petefészek ultrahang kép
- női kor
- testtömeg index (BMI)



Stimuláció előtt:

a korai proliferációs fázisban (ciklus 3. napja)

LH, FSH, E2 meghatározás

LH, FSH > 10 IU/l: poor responder

LH, FSH: 5-10 IU/l normal responder

PCOS: hyperresponder

E2 > 50 pg/ml **NEM INDÍTUNK KEZELÉST**

Vaginalis ultrahang:

10-nél kevesebb szekunder follikulus: normal responder

10-nél több szekunder follikulus: hyperresponder

Ellenőrzés módszerei és időpontja

Módszer

- transzvaginális ultrahang vizsgálat
- szérum ösztradiol szint

Időpont

- 10. nap először, majd 2 naponta

Kielégítő tüszőfejlődés kritériumai

- 100 pg/ml (kb. 370 pmol) E2 szérumszint felett a szinteknek naponta duplázódni kell
- 100 pg/ml E2 szint elérése után a stimuláció nem tarthat tovább 7 napnál
- 10 mm tüsző átmérő elérése után a napi növekedés 2 mm
- A 10 mm alatti tüszők atretizálódnak
- Az érett tüsző mérete: 17-22 mm. E napon mért E2 szintnek kb.300 pg/ml-nek kell lennie follikulosonként
- Nem következhet be csökkenés az E2 szintekben a stimuláció alatt

LUTEINIZÁCIÓ

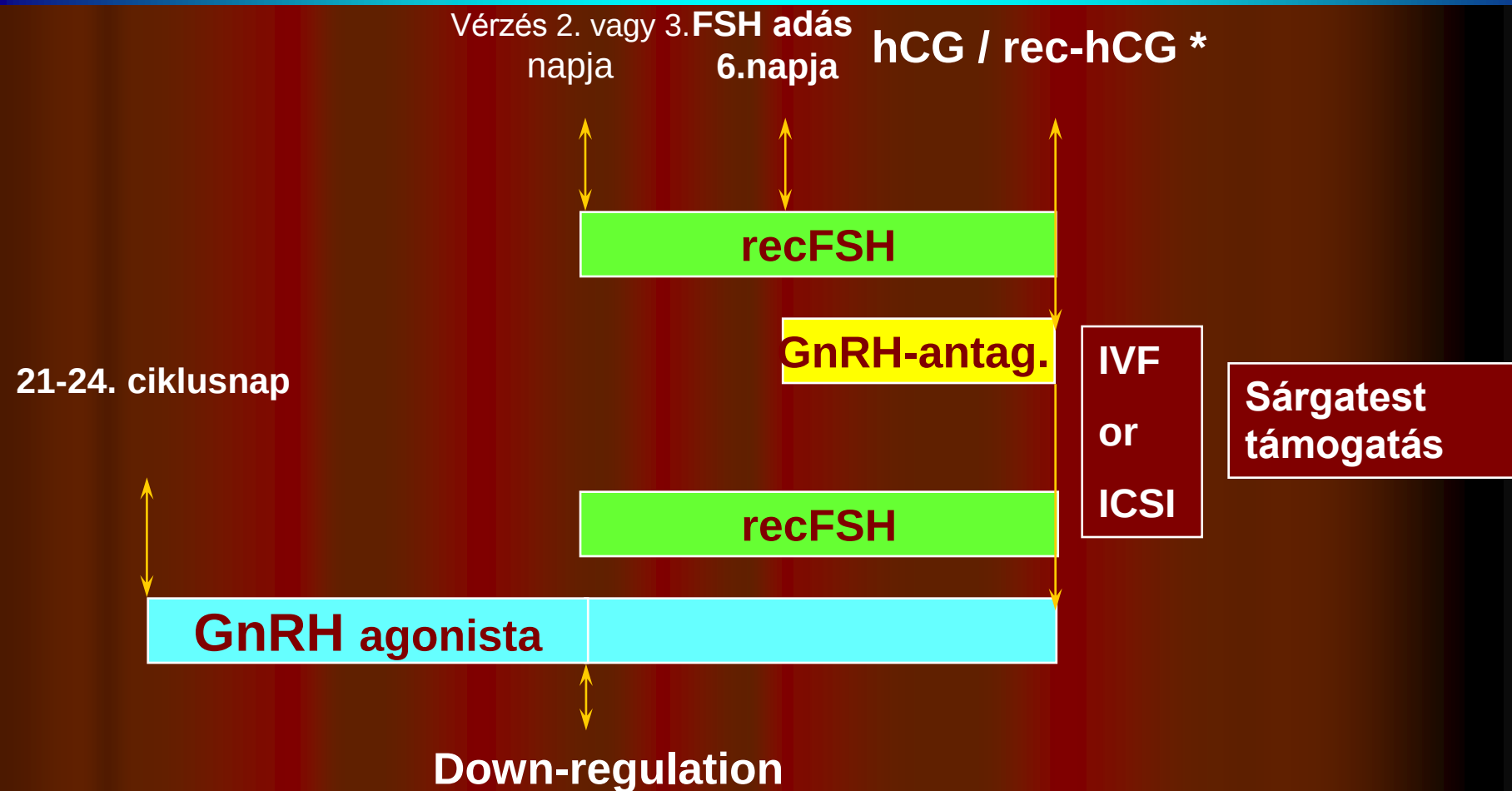
MIKOR ?

- minimum 9-10 nap stimulációs periódus után = a ciklus 11-12. napján luteinizálás
- tüszőméret 17-22 mm között
- érett tüszőszám < 5 OHSS veszélye miatt
- E2 szint 1500 pg/ml

LUTEINIZÁCIÓ MIVEL ?

- 5-10.000NE hCG (Pregnyl)
- GnRH analóg (Inj. Decapeptyl 2 x 0,1 mg)
OHSS veszélye esetén javasolt
- recombináns hCG – (Ovitrelle)

Egyéni protokollok – a stimuláció fejlett változatai



* ≥ 3 follikulus ≥ 17 mm

Corpus luteum insuffitientia

Legalább 80% stimulációt követően

Corpus luteum insuffitientia (CLI)

- A klinikai tünetek a ciklus második felében jelentkeznek
- Az ok azonban a ciklus első felében keresendő:

Az LHRH/LH pulzatis kiáramlása zavart szenved (különösen GnRH analóg használata esetén)

PROGESZTERON TÁMOGATÁS

- Stimulált ciklus = **tökéletlen sárgatest funkció**
- Tabl. Utrogestan (vaginális, orális) 100 mg 2x1-2
- Tabl. Duphaston (oralis) 2x1
- Gél.Crinone (mikronizált progesteron zselé)
- min.2 hétig

ÁRAK

Puregon 300	24972 Ft
Puregon 600	49275 Ft
Gonal F300	25310 Ft
Gonal F450	37630 Ft
GonalF900	74592 Ft
Fostimon HP 75 1x	3244 Ft
Fostimon HP 75 10x	28375 Ft
Menopur 5x	19867 Ft
Menopur 10x	39065 Ft
Merional 75 NE 1x	1448 Ft
Merional 75 NE10x	12971 Ft
Clostilbegyt	865 Ft
Duphaston 10 mg 20x	1087 Ft
Utrogestan 100 mg30x	1660 Ft
Utrogestan 100 mg30x	1660 Ft
Choragon 5000 3x	6515 Ft
Ovitrell 250	7111 Ft
Pregnyl 5000 3x	4250 Ft

Köszönöm a figyelmet!