

Stimulacija ovulacije u liječenju idiopatske neplodnosti



Branko Radaković

4. Hrvatski kongres o reprodukcijском zdravlju, planiranju
obitelji, kontracepciji i IVF-u
Solaris, Šibenik, 21-23.4.2016



Idiopatska neplodnost - definicija

- Dokazana prohodnost jajovoda (HSG,HyCoSy,LPSC)
- Dokazana ovulacija (BBT,promjene CS,LH-surge u serumu,P4/LF ciklusa,UZV)
- Uredan nalaz spermograma
- Odnosi u vrijeme ovulacije

Ray,BMO,2012



Idiopatska neplodnost

- Oko 16% (8-37%) neplodnih parova
Collins,FS,1995
- 30-40% neplodnih parova
Smith,JAMA,2003



Idiopatska neplodnost - uzroci

Poremećaji:

- Endokrinološki
- Imunološki
- Genski
- Fizioloških procesa reprodukcije

Pellicer,FS,1998



Idiopatska neplodnost -terapija

- “Overtreatment” u 36% parova s dijagnozom idiopatske neplodnosti koji su prikladni za ekspektativni postupak u trajanju od 6 mjeseci

Kersten,HR,2015



Idiopatska neplodnost - terapija

- 1. Ekspektativni postupak
- 2. "Flusing" ili perturbacija jajovoda
- 3. Perfuzija jajovoda spermijima u tekućem mediju
- Stimulacija ovulacija (SO): CC/Gn
- Intrauterina inseminacija(IUI) +/- OS
- GIFT
- IVF



Lijekovi za SO u liječenju idiopatske neplodnosti

Upitna je upotreba lijekova za stimulaciju ovulacije u žena koje imaju uredan ovulacijski ciklus!!?

- Procjena učinkovitost OS u liječenju idiopatske neplodnosti - temeljem znanstvenih dokaza (EBM) dobivenih temeljem rezultata RCTs (kontrola grupa-placebo ili bez terapije)
- Mali broj studija



- Clomiphene citrate (CC):
- Zadnja RCT-a:
- Bhattacharya, BMJ, 2008.
- Ekspektativni postupak/SO(CC)
- LBR: 17%: 14%



- Prethodno četiri RCT:
- 3 RCT (level-1):
 - CC+hCG/placebo+hCG(Harrison, JMJ, 1983.)
 - CC+hCG/placebo+hCG(Fisch, FS, 1989.)
 - CC/placebo(Glazener, GE, 1990.)
- One “case-control” studija:
 - CC/placebo, (Fujii, FS, 1997.)



- Prema tim studijama broj ciklusa OS/CC u parova s idiopatskom neplodnosti za jednu dodatnu trudnoću je 40, u usporedbi s placebom
ASRM Practice Committee, 2006.
- Sve četiri studije:
- CC može poboljšati dvostruko (2x) plodnost u parova s dokazanom idiopatskom neplodnosti dužom od tri (3) godine

Ray,
RBMO, 2012.



- Najpozdaniji dokazi:
- Hughes, E., Brown J., Collins, J.J, Vanderkerchove, P.
- Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women, CD, Syst.Rev., 2010
- Sedam studija, 1159 pacijentica:
- Arici, FS, 1994, Battacharya, BMJ, 2008, Deaton FS, 1990, Fisch, 1989, Glazener, GE, 1990, Harrison, IMJ, 1983, Melis, FS, 1987



- **Zaključak:**
- **Nema dokaza** o većem broju **LBR**, (OR 0.79, 95% CI 0.45-1.38) ili **CP**/ po ženi, randomizirane s IUI (OR 2.40, 95% CI 0.70-8.19), bez IUI (OR 1,03, 95% CI 0.64-1.66) i bez IUI, ali uz hCG (OR 1.66, 95% CI 0.56-4.80) **uz OS/CC** u parova s idiopatskom neplodnosti, u odnosu na placebo ili pacijentice bez ikakve terapije



- Zaključak autora:
- Nema dokaza o kliničkoj koristi primjene OS/CC u liječenju idiopatske neplodnosti
- Potencijalni rizici: povišen rizik MP, u žena s više od 12 ciklusa OS/CC – povišen rizik raka jajnika



OS **Gonadotropini/CC** - idiopatska neplodnost

- Athaullah N., Proctor M., Johnson N., Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility, CD, Syst. Rew., 2009.
- 5 studija OS - **CC/Gn/idiopatska neplodnost**
- 231 par s idiopatskom neplodnosti
- Studije: CC/Gn uključujući i studije s hCG (LBR/po paru, PR/po ženi ili ciklusu)



- Dvije studije:
- Karlstrom, FS, 1993. i Echochard, FS, 2000.
- CC/hMG
- LBR/po paru
- Nema st. značajne razlike (OR 0.51, 95%, CI 0.18-1.47)



- Tri studije: CPR/ po ženi
- Od toga u dvije:
 - Karlstrom, FS, 1993., Echochard, FS, 2000.
 - CC/hMG
- U jednoj:
 - Balasch, HR, 1994.
 - CC/uHPGn



- St. značajno **viši CPR uz hMG/CC** (OR 0.44 95% CI 0.19-0.99)
- Nema st.značajne razlike u CPR uz uHPGn/CC (OR 0.22, 95% CI 0.04 – 1.20)
- Kada se kombiniraju rezultati svih pet studije **PR/ po ciklusu** uz OS sa **Gn** (hMG i uHPGn) je bio **25%**, a sa **CC 8%**



- Ako isključimo studije s hCG u grupi OS/Gn
- Nema st.značajne razlike CC/Gn – **LBR/ po paru**
- (OR 0.06,95% CI 0.00-1.15) i PR/poženi (OR 0.33,95% CI 0.09-1.20)



- Ako ne isključimo studije s hCG (samo uz Gn):
- Nema st. značajne razlike u LBR/po paru (OR 0.40, 95% CI 0.15-1.08),
- St.značajno manji PR uz SO sa CC/Gn (OR 0.41, 95% CI 0.09-4.01)
- Autori zaključuju:
- Nedostatni su znanstveni dokazi (EBM) o superiornosti ili inferiornosti SO sa Gn/CC u liječenju idiopatske neplodnosti



IUI +/-OS – idiopatska neplodnost

- Veltman - Verhulst, S.M., Cochlen, B.J., Hughes E., Heineman M.J. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. CD., Syst. Rev., 2012.
- 27 studija
- Cilj – analiza učinkovitosti IUI/ciljani odnosi – bez OS/ uz OS – temeljem LBR, u liječenju idiopatske neplodnosti



- OS – IUI/ciljani odnosi
- Šest studija:
 - Dvije – Chung, HR, 1995., Mellis, FS, 1995. (Gn)
 - LBR/po paru (208 pacijentica)
 - Nema st.značajne razlike (OR 1.59, 95% CI 0.88-2.88)



- Šest studija: 517 pacijentica
- Karlstrom, FS, 1993. (CC), Chung, HR, 1995., Mellis, FS, 1995., Janko, FS, 1998., Karlstrom, FS, 1993.(Gn), Arcaini, JRM, 1996. (CC+Gn)
- PR/po ciklusu
- St. značajno **više u IUI grupi** (OR 1.68, 95% CI 1.13-2.50)



- **IUI – prirodni ciklus/OS**
- Tri studije:
- Arici, FS, 1994., (CC) Goverde, Lancet, 2000., Murdoch, BJOG, 1991. (Gn)
- **LBR/po paru**
- **St.značajno veći LBR/po paru u grupi IUI+SO u odnosu na grupu sa IUI/prirodni ciklus (OR 2.07,95% CI 1.22-3.50)**



- Tri studije:
- PR /po paru
- Arici, FS, 1994. (CC), Murdoch, BJOG, 1991., Goverde, Lancet 2000, (Gn)
- St.značajno veći PR u grupi IUI+OS u donosu na grupu sa IUI/prirodni ciklus (OR 2.14, 95% CI 1.26-3.61)



- **Autorski zaključak:**
- U ovom pregledu postoje dokazi da **IUI+OS, u odnosu na IUI/prirodni ciklus povisuje LBR,** ali i dokazi za mali, ali statistički značajan **porast broja PR u IUI+OS u odnosu na OS+ciljani odnosi u parova s idiopatskom neplodnosti**



- Cantineau AEP, Cohlen BJ. Ovarian stimulation protocols (anti-estrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for IUI in women with subfertility, CD Syst Rew, 2009.
- **Idiopatska neplodnost**
- Blaga muška neplodnost
- Endometrijoza 1 stupnja po ASRM



- Gn/CC +IUI
- Sedam studija (556 pacijentica)
- Gn/CC +IUI - st. značajno veći PR (OR1.8,95%CI 1.2-2.7)
- Pet studija (313 pacijentica)
- CC/IA+ IUI - PR
- Nema st. značajne razlike (OR 1.2.,95% CI 0.64-2.1)



- **Uspoređeni različiti tipovi Gn + IUI**
- Devet studija (576 pacijentica)
- Nema st.značajne razlike

- **Gn/Gn+GnRH agonisti+IUI**
- Četiri studije (415 pacijentica)
- **Gn bez GnRH agonista učinkovitiji**
(OR 1.8 95% CI 1.1-3.3)



- Gn/Gn+GnRH antagonisti +IUI
- Tri studije (229 pacijentica)
- Nema dokaza o boljoj učinkovitosti protokola s Gn+GnRH antagonisti (OR 1.5 95% CI 0.83-2.8) u odnosu na OS sa Gn
- Dvije studije (297 pacijentica)
- Nema dokaza o većoj učinkovitosti ako se udvostruče doze Gn (OR 1.2 95% CI 0.67-1.9), ali je povišen broj OHSS i MPR



- Zaključci:
- Gn/CC+IUI – **viši PR**, premda dokazi nisu jaki
- **Različite vrste Gn – ista učinkovitost**
- **OS/Gn – niske doze dostatne** – veće doze ne omogućuju veći PR, ali nose povećan rizik OHSS i MPR
- **Nema dokaza o koristi primjene GnRH analoga** uz Gn u OS za IUI, u liječenju idiopatske neplodnosti



- RCTs
- **Idiopatska neplodnost** (blaga muška neplodnost i minimalna endometrijoza)
- A-334 ciklusa, hMG (37.5-75 i.j.)
- B-323 ciklusa, CC (50mg)
- **CPR – A/B: 10% više!**

Peeraer and all. HR,2015.



IVF u liječenju idiopatske neplodnosti

- IVF –skup,invazivan, ali najučinkovitiji
- UK – svježi ET, 28.5% < 35 g,23.6%
35-37g,18.3%38-39g,10.6% 40-42g
- USA – 30.45%
- MPR -25%,OHSS – 6-14%

Ray, RBO, 2012.



- Pandian Z, Gibreel A, Bhtattacharya. In vitro fertilization for enexplained subfertility, CD Syst Rew, 2012.
- Šest RCTs
- 1 RCT Hughes, HR, 2004., 51 žena
- LBR/ po ženi – st. značajno veći uz IVF (45.8%), u odnosu na ekspektativni postupak (3.7%) (OR 22,95% CI 2.56-189.37)



- 1 RCT, Goverde, Lancet, 2000., 113 žena
- Prirodni ciklus IVF/IUI :
- LBR: viši, 40.7%/25.9%, ali ne st. značajno (OR 1.96 95% CI 0.88-4.36)
- 2 RCT.a, Goverde, Lancet 2000., Custers, 2011., 234 pacijentice
- SO IVF/IUI – LBR/po ženi – nema st. značajne razlike (OR 1.09 95% CI 0.74-1.59)



- OS IVF/IUI - idopatska neplodnost
- IVF - OS+SET 7187 EUR/po paru
- IVF – MNC 8026
- OS + IUI 5070
- IVF (OS+ET ili MNC+ET)/OS+IUI >2117 i 3136 EUR
- **IVF+SET/OS+IUI – 43375 EUR više za jedno živorodeno zdravo dijete !!!**

Tjon-Kon-Fat,HR,2015.



- Preporuka:
- > od 40 g - OS+IUI 2x, pa IVF
- 35-39 g. (više od 1 g.) OS+IUI 3x, pa IVF
- < 35 g (<2 g) – ekspektativni postupak ,OS+IUI 6x, pa IVF
- < 35 g (>2 g) – OS+IUI 6x, pa IVF

Ray,

RBMO, 2012.



Zaključak I

- Nema znanstvenih dokaza o koristi OS/CC u odnosu na placebo, potencijalna opasnost – MP, veći rizik ovarijskog karcinoma (>12 ciklusa)
- Neke studije daju prednost OS hMG/CC, no premalo je znanstvenih dokaza za konačni stav
- Viši LBR - OS+IUI/prirodni ciklus+IUI
- Viši PR - Gn/CC +IUI



Zaključak II

- OS Gn + IUI – 35,7 do 75 i.j. – više doze ne nose veći uspjeh, više OHSS i MP
- Različite vrste Gn – ista učinkovitost
- Nema dokaza o koristi primjene GnRH - analoga uz Gn u OS+IUI
- Ne žuriti sa IVF !!!