

# **CSÖKKENT PETEFÉSZEK REZERV KAPACITÁS ÉS KORAI PETEFÉSZEK ELÉGTELENSÉG KEZELÉSE**

**Dr. László Dániel**

**MAKÓ 2018.11.24**

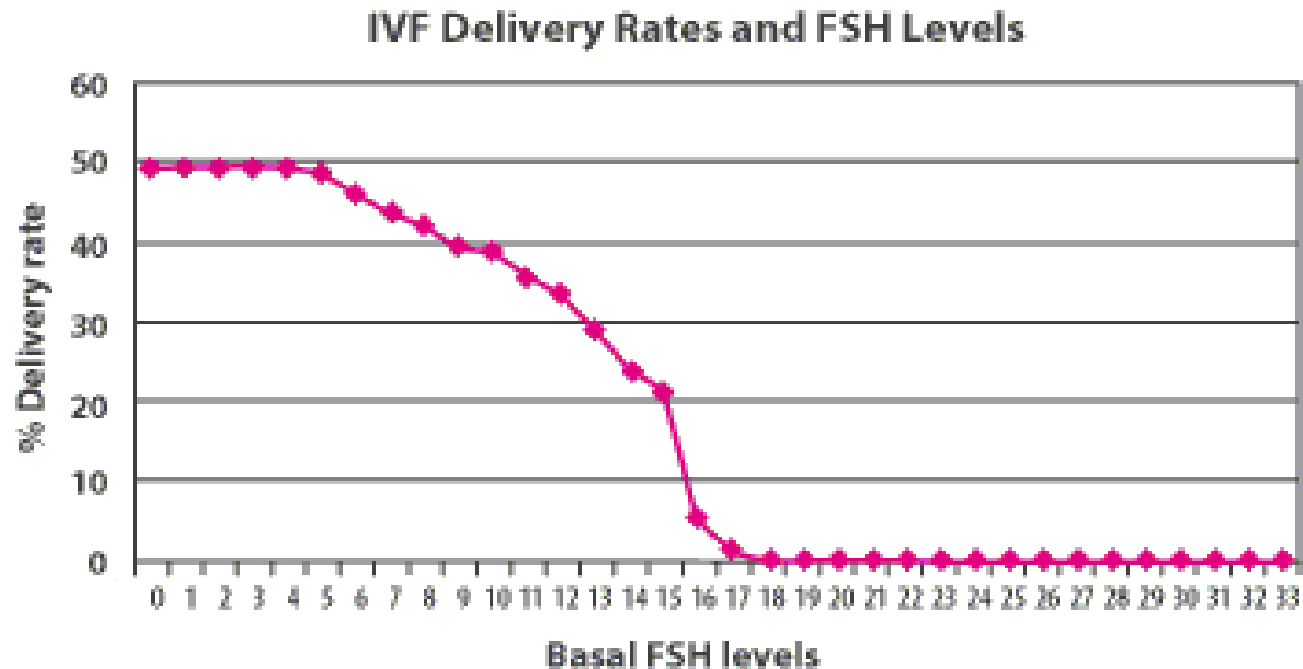
# KEZELÉS SZEMPONTJAI

- Fertilitás kérdése
  - Meddőség?
  - Későbbi gyermekvállalás?
- Hormonpótlás szükségessége és lehetőségei
- Kiegészítő kezelési lehetőségek
- Jövőbeli kezelési lehetőségek



# FERTILITÁS KÉRDÉSE

- Csökkent petefészek rezerv (DOR) vagy petefészek kimerülés (POI)?
  - Hol van a határ?



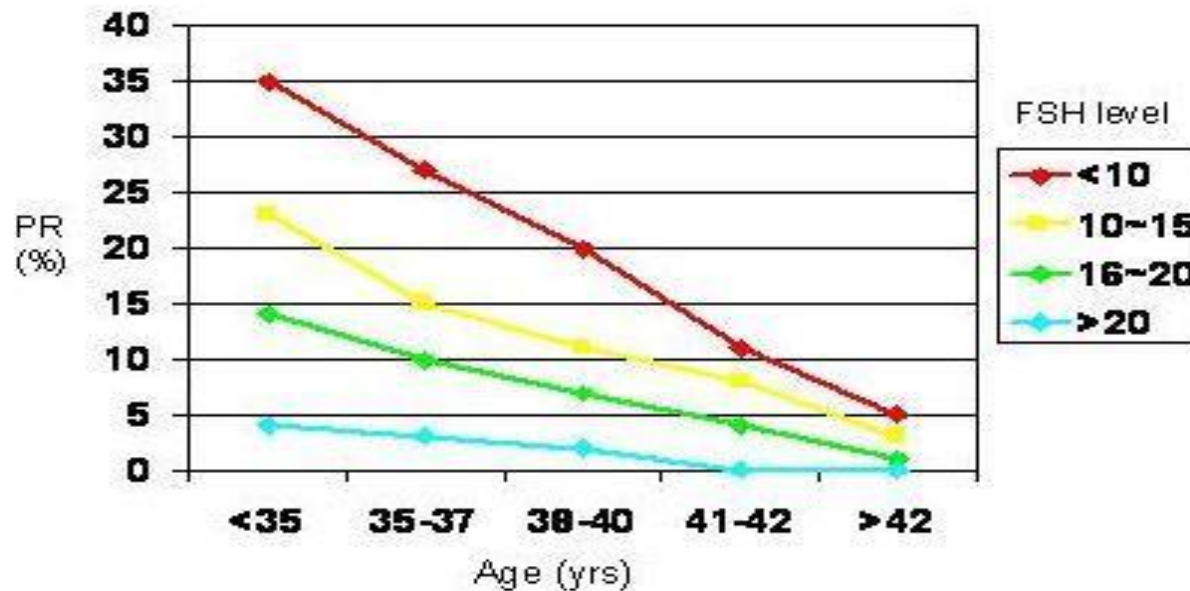
Scott, RT, et al. Fertil Steril, 2006



# DOR vs. POI

- Életkor hatása a várható kimenetelre

## Age, FSH Level and IVF Success Rates

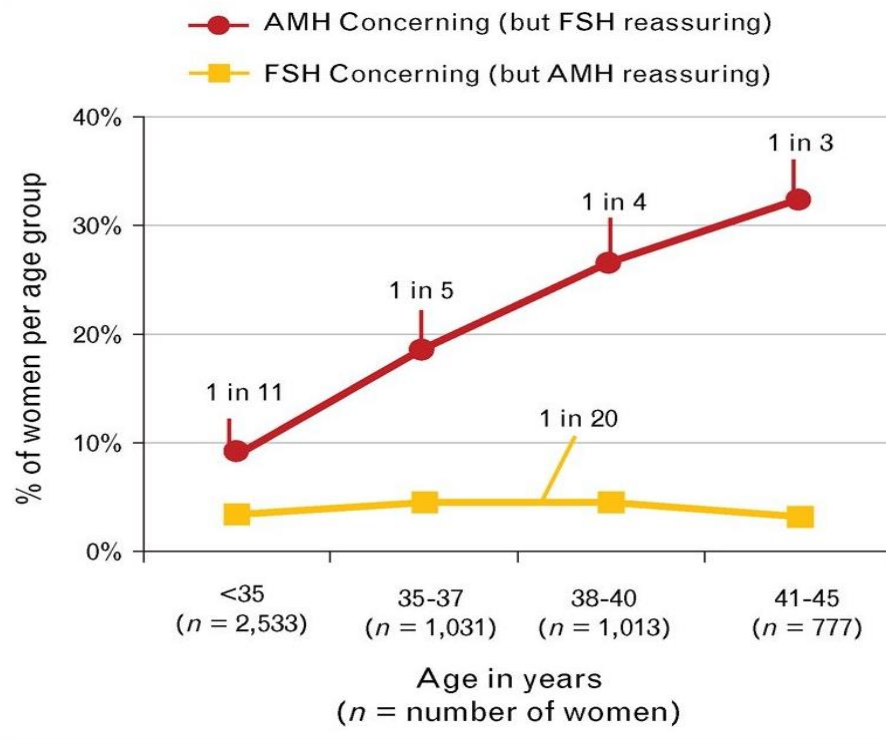


Toner JP. Fertil Steril 2004; 81:1493



# DOR vs. POI

- AMH, FSH és életkor



# DOR – MEDDŐSÉG KEZELÉSE



- Terápiás ablak:
  - FSH ~ 10-15 U/l
  - AMH ~ 1,0-0,4 ng/ml
  - CC teszt: 10. cn. FSH <10 U/l
  
- Egyéni mérlegelés szükséges, de rosszabb értékek esetén elsősorban petesejt donáció vagy örökbe fogadás jön szóba



# DOR - MEDDŐSÉG KEZELÉSE

- EBM adatok alapján IVF az első választandó th.
  - DOR betegek „poor responder” csoportba tartoznak
    - Magas FSH dózis, kihívás
    - Protokoll tekintetében nincs egyetértés
- Ha IVF nem lehetséges: ov. indukció + IUI
  - CC stim: kevesebb terhesség
  - Gonadotropin stim: több iker, magas költség
  - Letrozol nem javasolt
- Az expektatív állásfoglalás ellenjavallt!



# DOR – EGYÉB KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

- Terhesség később kívánt
  - Embrió fagyasztás
    - Jó eredmények, sokszor nem életszerű
  - Petesejt/petefészek fagyasztás
    - Egyéb okból (pl. kemoth/irradiáció előtt) fiatalon fagyasztott esetben javuló eredmények
    - DOR melletti fagyasztás eredményei nem ismertek
- Nincs fertilitási szándék
  - Hormonpótlás nem szükséges, fogamzásgátlás igen
  - Évente kontroll, POI kezelendő!





# POI KEZELÉSÉNEK CÉLJAI

- Meddőség kezelése
- Menop. sy. tüneteinek csökkentése
- Felismert betegségek (pl. hypothyr, DM, hypadrenia) kezelése
- Oszteoporózis és kardiovaszkuláris szövődmények megelőzése (súlyterhelő edzés, testsúly kontroll, dohányzás elhagyása, Ca,D-vit)
- Kognitív működés csökkenésének megelőzése, demencia és M. Parkinson rizikó csökkentése
- „Y” karyotípus esetén gonadectomia (malignus transzformáció esélye magas)



# POI ÉS FERTILITÁSI SZÁNDÉK

- Élő, egészséges, saját petesejtből származó gyermek születésének esélye 1% alatti (nem 0!)
- Az arányon sem IVF sem egyéb ART beavatkozás, sem kiegészítő kezelés nem javít érdemben
- Petesejt donáció
  - 3 ciklusból 90% siker
  - Genetikai kockázat a donor életkora alapján
  - Jogi problémák – magas költség
- Örökbefogadás



# POI HORMONPÓTLÓ KEZELÉSE 1.

- Diagnózis felállításától minimum 50 é korig jav.
- Ösztradiol (E2): bázis-terápia, első vonalbeli kezelés  
Cél a normálisan menstruáló nők 100 pg/ml körüli se-E2 szintje
- Nagyobb E2 dózisok szükségesek, mint a 45 év felettek MHT-jában:
  - Per os: 2 mg/nap 17 $\beta$ -ösztradiol (Eu), vagy 1.25 mg/nap CEE (USA)
  - Transderm: 75-100  $\mu$ g/nap ösztradiol; főleg emelkedett VTE kockázat, obesitas esetén



## POI HORMONPÓTLÓ KEZELÉSE 2.

- Méhhel rendelkezőknek mindig + prog:
  - Szekvenciálisan: 12-14 napig 200 mg/nap mikr. prog.
  - Folyamatosan (UM. után 2 évvel): 100 mg/nap mikr. prog.
  - LNG-IUS
  - MPA, NETA
- Nem fogamzásgátló – terhesség minimális esélye
- Per os készítmények mellett minimális VTE és stroke kockázat növekedés
- A hormonpótlás természetes menop. ideje előtt nem okoz emlőrák kockázat-növekedést!



# POI HORMONPÓTLÓ KEZELÉSE 3. GYAKORI SÉMÁK:

- E2 + NETA fix kombinációban:  
Kliogest (Pausogest) 2 mg E2 + 1 mg NETA
- E2 + NETA szekvenciális kombinációban:  
Trisequens (Triaklim) 2 mg E2 + 1 mg NETA
- Estrofem (Estrimax) 2 mg per os vagy
- Divigel 1mg, Lenzetto 2-3 puff transzderm.  
+ Progesterone vagy LNG-IUS



# POI HORMONPÓTLÓ KEZELÉSE: KOMBINÁLT FOGAMZÁSGÁTLÓK, EGYÉB

- Kisebb, de RCT-k: csont mineralizációjára és metabolizmusára E2 pótlás jobb, mint a fogamzásgátló (OC)
  - *E2 tartalmú OC?*
- SERM pl. bazedoxifen, ill. tibolon nem javasolt
- Fito-ösztrogének nem helyettesítik a HRT-t
- SSRI/SNRI csak a hűhullámokra hat



# ANDROGÉN HORMON PÓTLÁS

## ○ Tesztoszteron

- Leginkább libidó csökkenése esetén
- 3-6 hónapig, max. 2 évig
- Hyperandrogén mh-ok (acne, hirsutismus) előfordulhatnak

## ○ DHEA

- DOR
  - IVF előtt ~ 6 hétig, 3x25mg dózisban
  - Terhességek száma emelkedik, vetélések száma csökken
- POI (és menopauza)
  - Hypadrenia és POI esetén szóba jön
  - Reklámozott pozitív, „anti-aging” hatások RCT-ben nem igazolódtak



# KIEGÉSZÍTŐ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

- Vitaminok, étrend kiegészítők
- Hatékonyságról többnyire alacsony szintű evidencia
- Mellékhatás nincs v. minimális
- Rendkívül népszerűek, keresettek





# D3-VITAMIN

- EBM adatokkal rendelkezünk!
- DOR: a D-vitamin hiány csökkenti a fertilitást, csökkenti a sikeres ET-k számát, 20ng/ml felett (norm. tartomány) nincs különbség
- POI: oszteoporózis megelőzésének része
- Javasolt dózis:
  - D-vit szinten tartáshoz: ~ 2000 NE/nap
  - D-vit szint emeléshez napi ~ 4000 NE/nap
  - Túladagolás: 10000NE/nap felett



# KOENZIM Q10

- Mitokondriális membránban az oxidatív foszforilációban vesz részt
- Fontos antioxidáns
- RCT-kben növelte az IVF kezelés hatékonyságát
- Javasolt napi dózis 3x100-200mg



# MIO-INOZITOL

- Prospektív, eset-kontroll vizsgálat
  - Poor responder betegek
  - 3 hónapig 4g mio-inozitol + 400ug folsav vs. 400 ug folsav
  - Oocyta minőség szignifikánsan javult
- Magasabb, 8g/nap dózissal is folynak vizsgálatok



# MELATONIN

- Tobozmirigy termeli
  - Cirkadián ritmust szabályozza
  - Állatokban szezonális szaporodást szabályozza
- Nagy mennyiségben van a tüszőfolyadékban is
- Antioxidáns tulajdonságú
- Jet-lag kezelésére javasolt
  
- Egyetlen RCT-ben a stimulációt megelőző hónapban 3 mg/nap kezelés
  - Oocyta minőség szignifikánsan javult
  - Több jó minőségű embrió jött létre



# E-VITAMIN, OMEGA-3, REZVERATROL

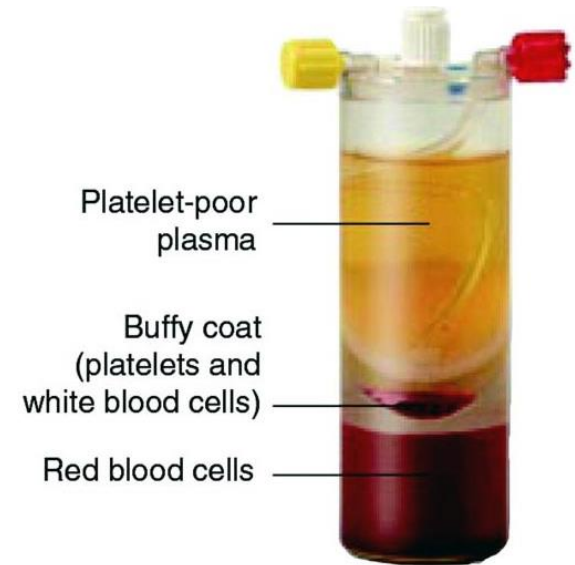
- E-vitamin
  - Ismeretlen eredetű meddőségben magasabb terhesség szám
  - Endometrium vastagság nő CC kezelés mellett is
- Omega 3 és rezveratrol 1-1 közleményben javította a petefészek funkciót



# MIT HOZ A JÖVŐ?

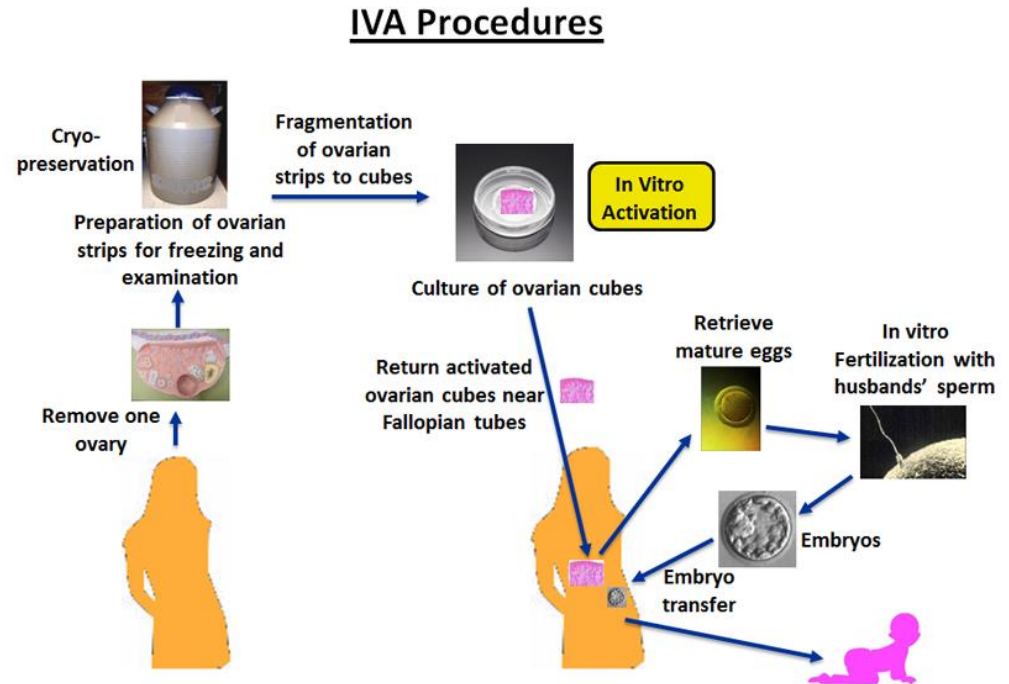
## PETEFÉSZEK PRP KEZELÉSE

- Platelet rich plasma (PRP)
  - Vérlemezkék, növekedési faktorok
  - Bőrgyógyászatban, ízületi kezelések
- POI betegek kezelése
  - Petefészek PRP injekciója
  - Pilot study során ciklus visszaállt
  - IVF után egészséges gyermek született
- További vizsgálatok folyamatban



# MIT HOZ A JÖVŐ? IN VITRO AKTIVÁCIÓ (IVA)

- 14 beteg
  - FSH átlag 94,5U/l, 35-138U/l
- 6 betegnél tüszőérés
- 4 sikeres aspiratio
- 1 élő, érett, fiú



J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4405-4412. Epub 2016 Aug 29.

## **In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients.**

Zhai J<sup>1</sup>, Yao G<sup>1</sup>, Dong F<sup>1</sup>, Bu Z<sup>1</sup>, Cheng Y<sup>1</sup>, Sato Y<sup>1</sup>, Hu L<sup>1</sup>, Zhang Y<sup>1</sup>, Wang J<sup>1</sup>, Dai S<sup>1</sup>, Li J<sup>1</sup>, Sun J<sup>1</sup>, Hsueh AJ<sup>1</sup>, Kawamura K<sup>1</sup>, Sun Y<sup>1</sup>.

# ÖSSZEFOGLALÁS

- Fertilitási szándék esetén fontos a petefészek csökkent rezerv kapacitásának és kimerülésének elkülönítése; előbbi esetben IVF a javasolt kezelés, utóbbi esetben viszont petesejt donáció vagy örökbe fogadás javasolt
- POI esetén a hormonpótlás minden esetben indokolt, lehetőség szerint természetes E2 és progeszteron adásával
- A népszerű kiegészítő kezelések közül a D3-vitamin pótlás indokolt, a DHEA, koenzim Q10 és a mio-inozitol is javíthatja az IVF kezelés eredményességét





Köszönöm a figyelmet !

