

4. Hrvatski kongres o reprodukcijskom zdravlju, planiranju obitelji, kontracepciji i IVF-u

s međunarodnim sudjelovanjem

Principi liječenja neplodnosti u žena s PCOS / Principles of infertility treatment in patients with PCOS

Miro Šimun Alebić



PCOS - povijest

- od 1920-ih

- debljina
- nepravilnost MC
- dlakavost
- akne
- neplodnost

year 1935.



Irving Freiler Stein (1887 – 1976).



Michael Leo Leventhal (1901–1971).

Michael Reese Hospital in Chicago

policistični jajnici



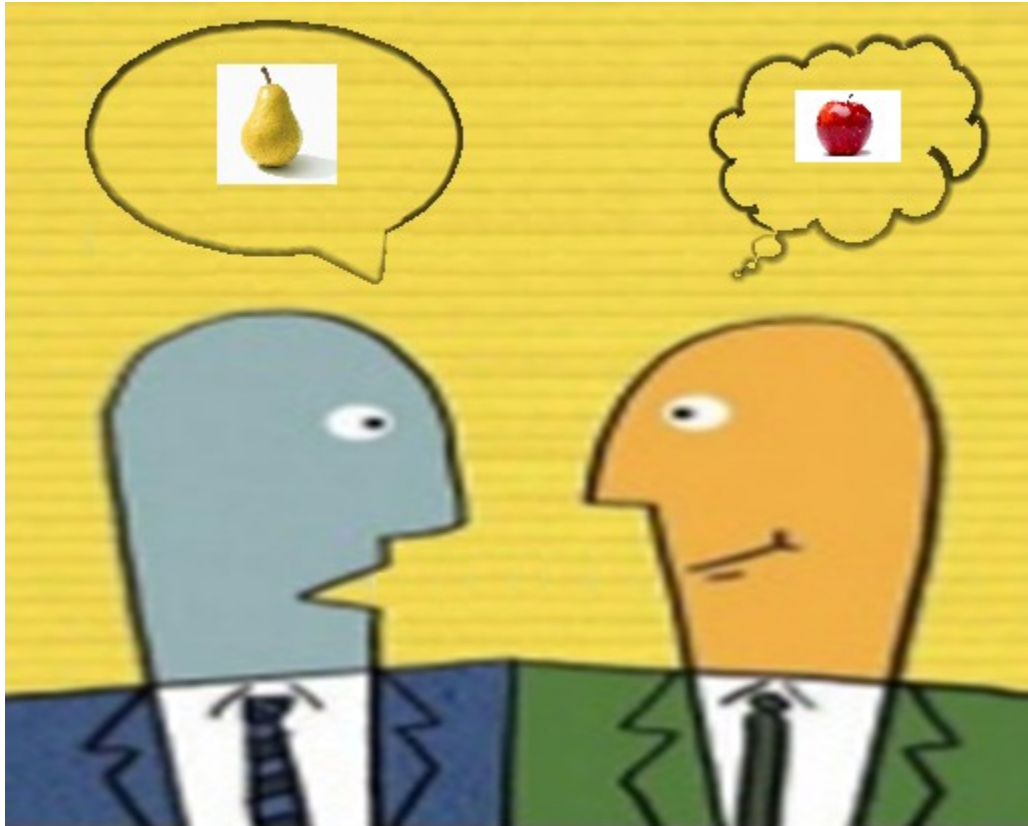
Diagnostički kriteriji

- fenotipovi PCOS-a uključeni u PCOS temeljem različitih dijagnostičkih kriterija

Features	Phenotypes			
	A	B	C	D
Hyperandrogenism (biochemical or clinical)	+	+	+	–
Oligo- or anovulation	+	+	–	+
Polycystic ovaries	+	–	+	+
NIH criteria	✓	✓		
ESHRE/ASRM criteria	✓	✓	✓	✓
AES criteria	✓	✓	✓	

modified from:
Moran and Teede, 2009

Dijagnostički kriteriji



NIH, 1990

ESHRE/ASRM, Rotterdam, 2003

AES, 2006

PCOS

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome

December 3–5, 2012

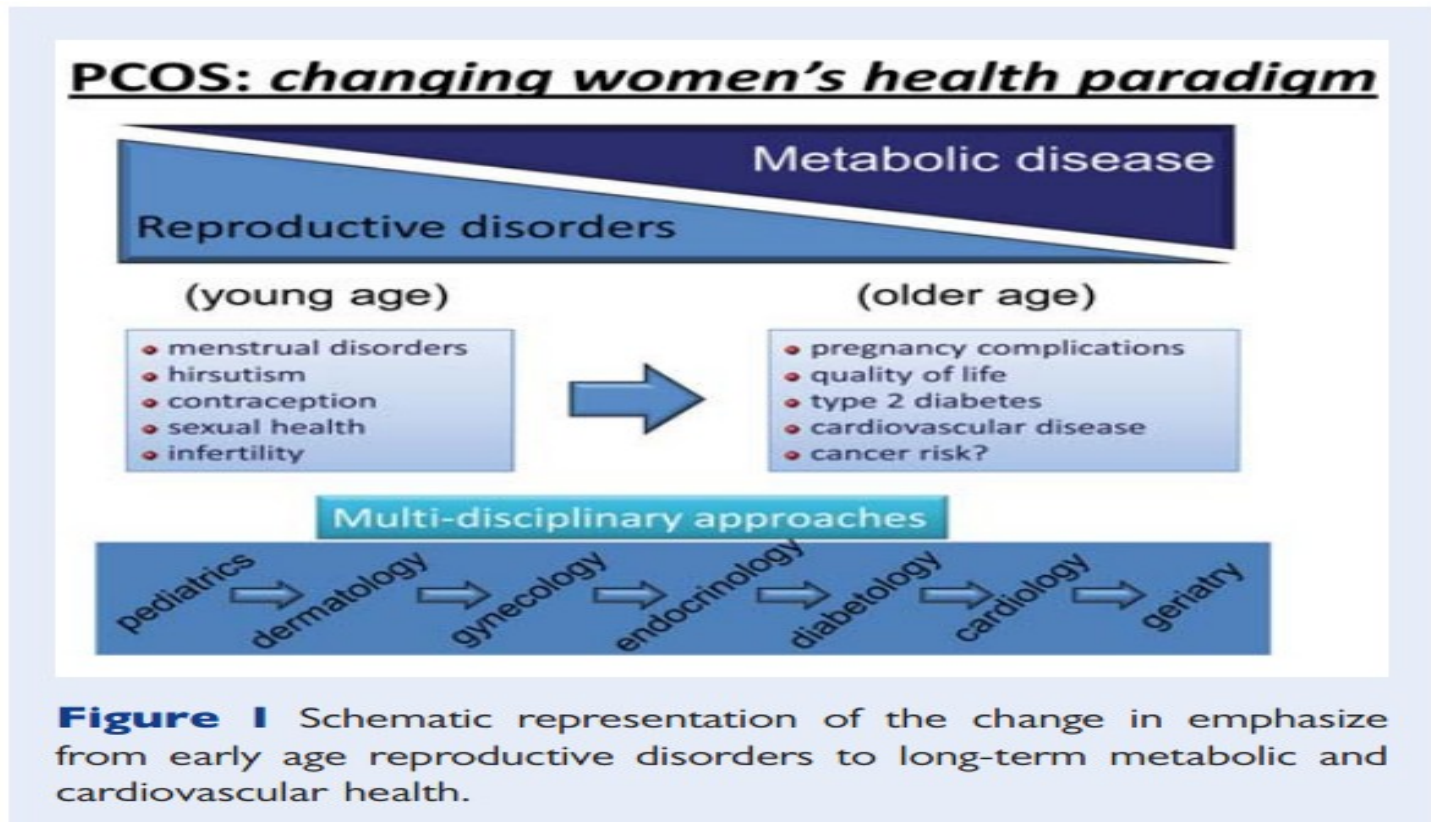
- zadržavanje širokih Rotterdamskih kriterija
- uz specifičnu identifikaciju fenotipova

Features	Phenotypes						
	A	B	C	D	E	F	G
Hyperandrogenism (biochemical or clinical)	+	+	+	–	+	–	–
Oligo- or anovulation	+	+	–	+	non PCOS		
Polycystic ovaries	+	–	+	+			
NIH criteria	✓	✓					
ESHRE/ASRM criteria	✓	✓	✓	✓			
AES criteria	✓	✓	✓				

PCOS

- doživotni utjecaj na zdravlje

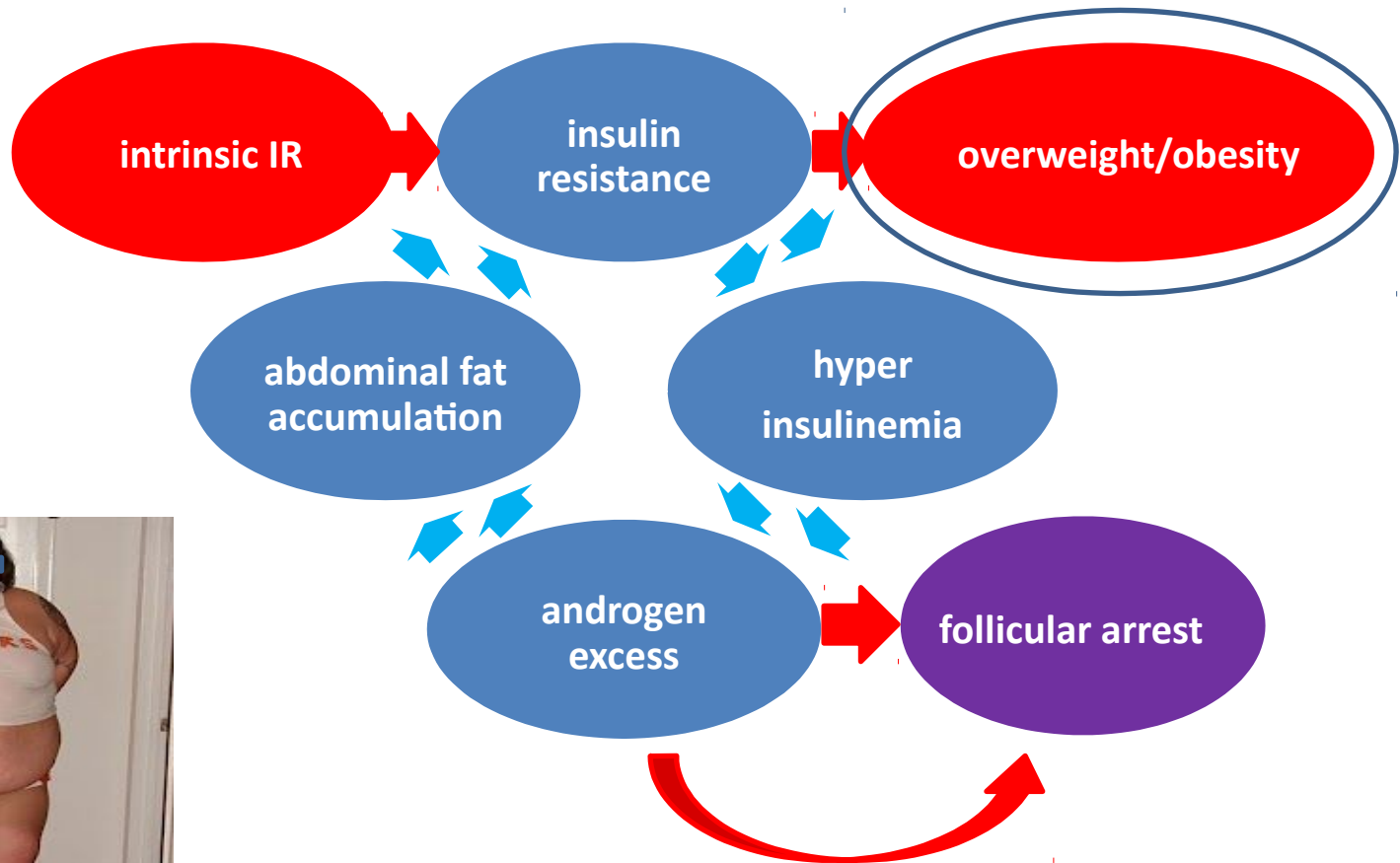
Norman et al., 2007



Prekonceptijsko savjetovanje

- identificirati reproduktivne rizike i ispraviti ih **prije početka liječenja neplodnosti**
- prikupiti informacije o:
 - morfologiji jajnika
 - karakteristikama menstruacijskog ciklusa
 - distribuciji dlaka i razinama androgenih hormona
 - BMI, OSB (OS); inzulinska rezistencija
 - pušenje
 - uzimanje folata

Patofiziologija



Debljina

- Prekomjerna TT ($\text{BMI} \geq 25$)/debljina ($\text{BMI} \geq 30$); osobito abdominalna ($\text{WHR} > 80$)
 - povezana s anovulacijom (Pasquali et al., 2003)
 - pobačajima (Froen et al., 2001)
 - komplikacijama kasne trudnoće (pre-eklampsija, gestacijski diabetes, itd) (Boomsma et al., 2006)
 - izostanak ili odgođeni odgovor na:
 - CC (Imani et al., 1998, 1999),
 - gonadotropine (Mulders et al., 2003; Balen et al., 2006)
 - laparoskopsku ovarijsku dijatermiju (Gjonnaess, 1994).

Smanjenje tjelesne težine



- promjena životnog stila (prehrana, tjelovježba)
- farmakološki pripravci
- kirurško liječenje debljine

Smanjenje tjelesne težine

- terapija prvog izbora u pretilih neplodnih pacijentica s PCOS-om
 - povećava stopu spontanijih ovulacija (Pasquali et al., 2003; Moran et al., 2006)
 - trudnoće su prijavljivane i uz tek 5%-tno smanjenje inicijalne TT (Kiddy et al., 1992).
 - preskakanje ovog koraka smanjuje šanse za postizanje ovulacije, trudnoće i poroda

Smanjenje tjelesne težine

- ne postoje smjernice
- kombinacija promjena životnih navika i medicinskih intervencija – najveće smanjenje TT

Wadden et al., 2005

- barijatrijskom kirurgijom se postižu najbolji rezultati u očuvanju postignute reducirane TT

Sjostrom et al., 2004

- nepoznat je i potencijalno štetan učinak ovih mjera u perikonceptcijskom periodu – trebaju se provesti prije, a ne za vrijeme liječenja neplodnosti

Morris et al., 2006; Tsagareli et al., 2006

Prehrana

- zajedno s tjelovježbom osnova programa za redukciju TT
- preporuka za pretila pacijentice s PCOS-om
 - bilo koja hipokalorijska prehrana (sa 500 Kcal/dne manjkom) i reduciranim glikemijskim opterećenjem
 - bilo koja s kojom pacijentice mogu postići barem 5% smanjenje TT
- niskoproteinska vs viskoproteinska – nema razlike

Moran et al., 2003; Stamets et al., 2004

Tjelovježba

- PCOS žene se manje kreću od ne-PCOS žena

Wright et al., 2004

- tjelesna aktivnost je važan čimbenik u programima za smanjenje TT jer pomaže u zadržavanju postignute TT

Knowler et al., 2002

- može se preporučiti i pretilim PCOS pacijenticama uz uvažavanje ortopedskih i KV ograničenja

Moran et al., 2006

Medicinske intervencije

- nisu terapija prvog izbora u pretilih žena s PCOS-om
- smanjenje TT nakon barijatrijskog kirurškog zahvata povoljno utječe na PCOS

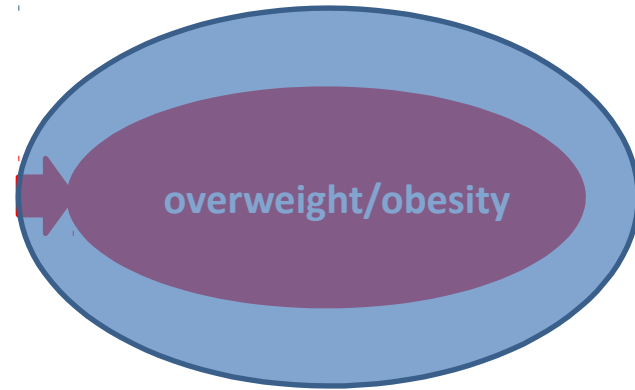
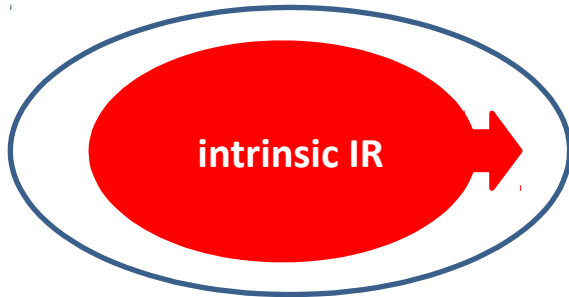
Escobar-Morreale et al., 2005

- orlistat (Xenical[®]), blokira intestinalnu apsorpciju masti i ~~sibutramine (Reductil[®])~~ supresor apetita – učinak na razinu androgena i IR neovisan o smanjenju TT

Jayagopal et al., 2005, Sabuncu et al., 2003

- ~~rimonabant (Acompilia[®])~~, smanjuje apetit – nema istraživanja u žena s PCOS-om Pi-Sunyer et al., 2006

Patophysiology



Inzulinska rezistencija

- uredne inzulinske molekule i receptori
- post-receptorski, intracelular poremećaj
- više razine inzulina
 - potiču produkciju androgena u teka stanicama i dovode fo folikularnog aresta
 - direktno
 - IGF-1

Metformin

- promjena životnih navika s i bez metformina kroz 6 mjeseci
 - nesignifikantno smanjenje BMI-a:
-0.42 kg/m² , 95% confidence intervals (CI) -0.85,0.01,
P = 0.06
 - značajno smanjenje supkutanog masnog tkiva:
-92.49cm², 95% CI -164.14, -20.84,
P = 0.01
 - značajno povećanje broja menstruacija:
1.06, 95% CI 0.30, 1.82
P = 0.01



Oligo/anovulation

- klomifen
- gonadotropini
- laparoskopska
ovarijska dijatermija
- letrozol



Klomifen citrat

- prvi izbor u liječenju anovulacijske neplodnosti (WHO II)

- 75–80% PCOS pacijentica ovulira nakon CC

Homburg, 2005; Messinis, 2005

- stopa trudnoća je i do 22%

Hammond et al., 1983; Kousta et al., 1997; Eijkemans et al., 2003

- niska cijena

- prihvatljiv način primjene

- nije potreban veliki nadzor nad ciklusom

- obilje klinički dokaza o sigurnosti

Klomifen citrat

- malo nepoželjnih učinaka:

- vrući valovi,

- glavobolje

- smetnje vida

- antiestrogensko djelovanje – idiosinkratsko

- nema neželjen učinak na vjerojatnost postizanja trudnoće u ovulatornim ciklusima

Kolibianakis et al., 2004

Klomifen citrat

- način djelovanja:
 - nije sasvim poznat
 - blokada negativne povratne sprege
 - pojačana sekrecija FSH zbog promjene obrasca izlučivanja GnRH deplecijom hipotalamičkih estrogenskih receptora

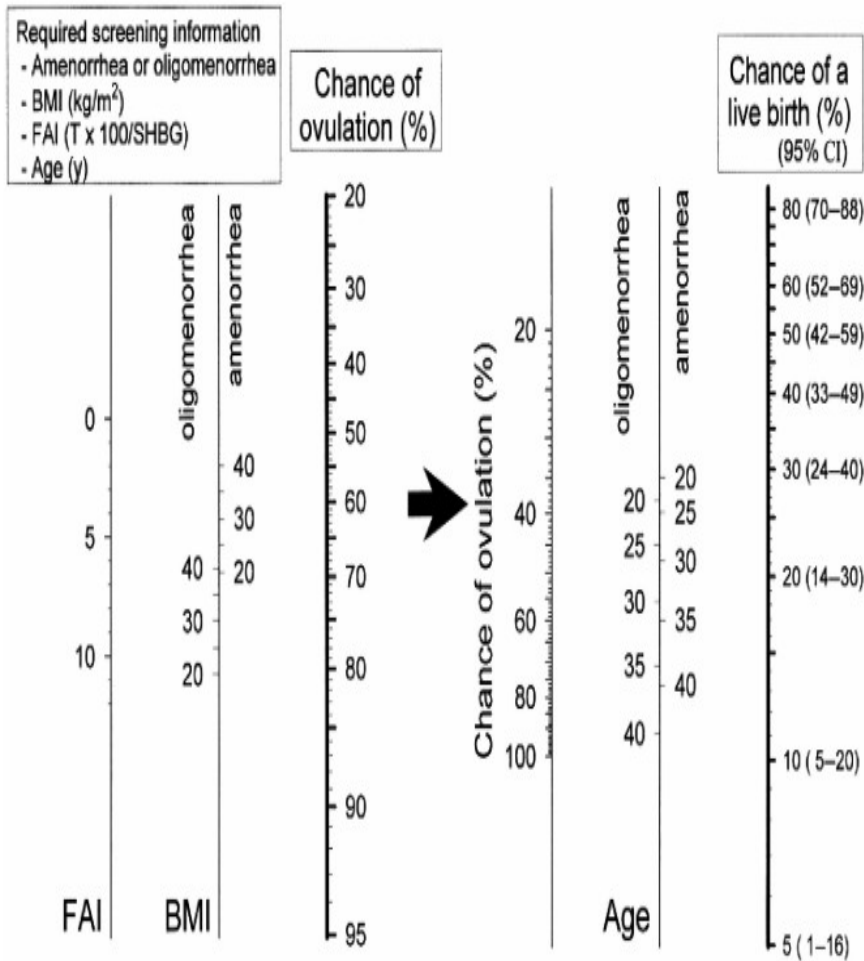
— $t_{1/2} = 5$ dana

Clark JH and Markaverich BM, 1982

Usadi, R, Fritz, M, 2008

V Craig Jordan ed., 2013

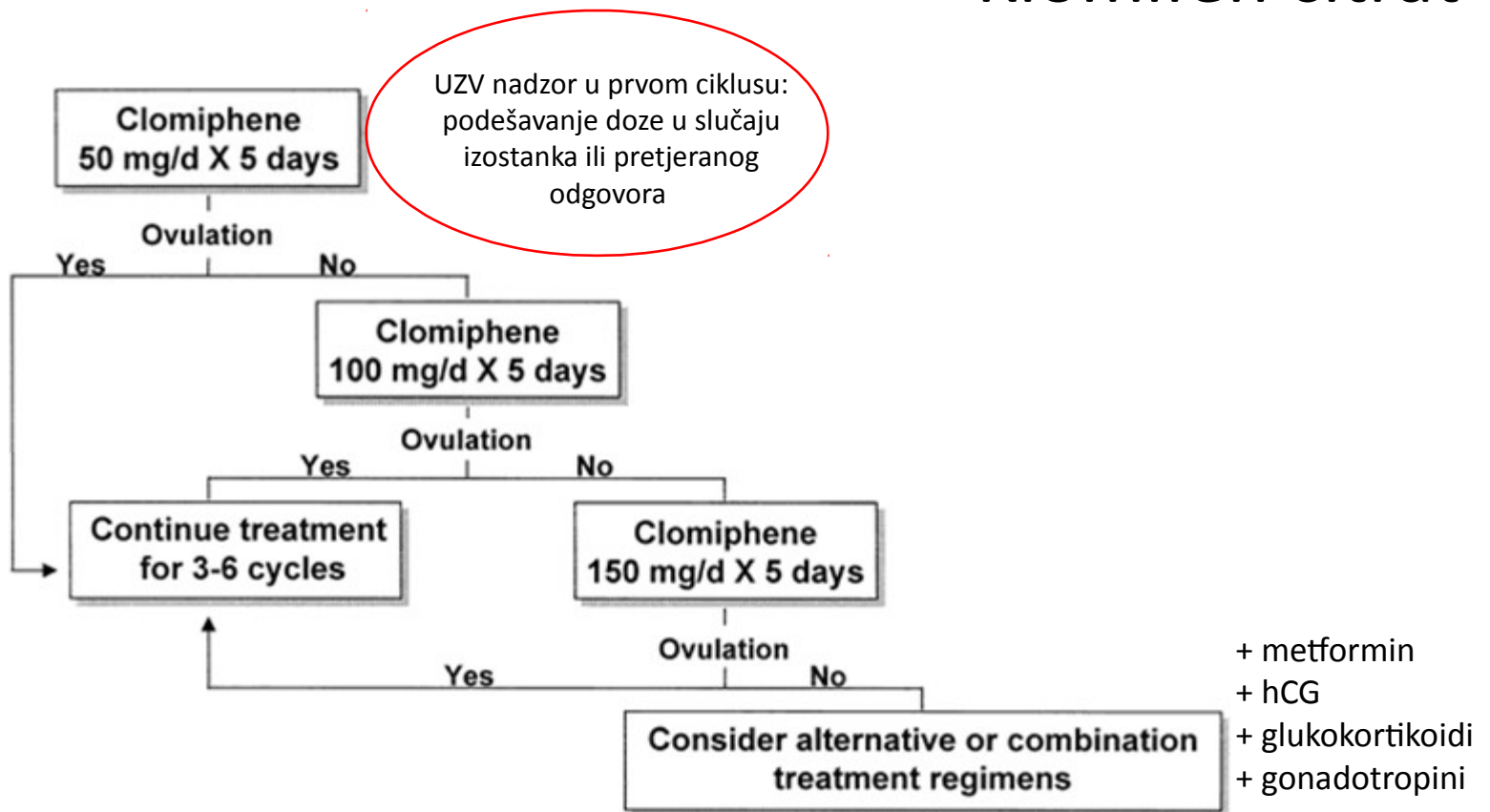
Klomifen citrat



Glavni prediktori uspjeha liječenja:

- debljina
- hiperandrogenija
- dob

Klomifen citrat



Gonadotropins

- **druga linija u liječenju** – za CC rezistentne ili neuspjeh u postizanju trudnoće uz CC

Gianaroli et al., 2012

- način djelovanja:
 - stimulacija FSH receptora na GS
 - pojačanje androgen-estrogen konverzije
- visokoučinkoviti
- povećana vjerojatnost višeploidne trudnoće – konverzija u IVF
- pažljiv nadzor nad ciklusom

Usadi, R, Fritz, M, 2008

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group

Laparoskopska ovarijska dijatermija

- **druga linija** - u slučaju izostanka odgovora ili trudnoće na CC
- učinkovita kao gonadotropini
- manja vjerojatnost višestruke trudnoće
- opasnost od umanjenja ovarijske rezerve

Usadi, R, Fritz, M, 2008

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group

Letrozol

- za indukciju ovulacije se koristi od 2001

Mitwally 2001.

- način djelovanje:
 - inhibicija aromataze
 - blokada negativne povratne sprege
 - povećanje sekrecije FSH
 - za razliku od CC, ne izaziva depleciju estrogenskih receptora

Cole 1990.

$t_{1/2} = 2 \text{ days}$

Letrozol

- učinkovitost i sigurnost inhibitora aromataze u odnosu na CC (Franik, 2014)

Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Review)
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Aromatase inhibitors compared to clomiphene citrate with or without adjuncts for subfertile women with polycystic ovary syndrome						
Population: Subfertile women with polycystic ovary syndrome						
Intervention: Aromatase inhibitors compared to clomiphene citrate (with or without adjuncts in one or both arms) followed by timed intercourse						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Clomiphene citrate with or without adjuncts	Aromatase inhibitors (Letrozole) with or without adjuncts				
Live birth rate	188 per 1000	275 per 1000 (234 to 321)	OR 1.64 (1.32 to 2.04)	1783 (9 studies)	⊕⊕○○ low ¹	
Ovarian hyperstimulation syndrome rate	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	See comment	2179 (9 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Risks were calculated from pooled risk differences. Two events occurred in the clomiphene group in one study. The other eight studies reported no events in either arm.
Clinical pregnancy rate	202 per 1000	262 per 1000 (230 to 295)	OR 1.4 (1.18 to 1.65)	2816 (15 studies)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	
Miscarriage rate per woman randomised	25 per 1000	33 per 1000 (23 to 46)	OR 1.32 (0.92 to 1.88)	2385 (12 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Miscarriage rate per pregnancy	134 per 1000	123 per 1000 (86 to 174)	OR 0.91 (0.61 to 1.36)	696 (12 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
Multiple pregnancy rate	18 per 1000	7 per 1000 (3 to 15)	OR 0.38 (0.17 to 0.84)	2385 (11 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	
*The basis for the assumed risk is the median control group risk across studies. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹ Most studies failed to report their methods in adequate detail. Studies that reported live birth tended to report higher clinical pregnancy rates in the letrozole group than studies that failed to report live birth, suggesting that results might be less favourable to letrozole if all studies reported live birth.

² Most studies failed to report their methods in adequate detail.

³ A funnel plot analysis strongly suggests that there might be more publications without a significant effect which were not published.

Letrozol

- manje nepoželjnih učinaka na estrogen ovisna tkiva

Baruah 2009; Jirge 2010; Samani 2009

- kratko $t^{1/2}$ – izlučen prije implantacije

Lee 2011

- teratogenost?

Biljan 2005, Tulandi 2006; Forman 2007

Metformin

- učinkovit u liječenju anovulatorne neplodnost u žena s PCOS-om
- u odnosu na CC:
 - manje učinkovit kod pretilih
 - bez razlike kod ostalih
- u kombinaciji s CC u nedebljih IR PCOS:
 - učinkovitiji u odnosu na sam CC ili metformin.
 - optimalno trajanje prije uvođenja CC nije poznato

Tang T et al.

Cochrane Database Syst Rev 2012

Legro et al., 2007

- **treća linija**
- rizik od višeploidne trudnoće može s kontrolirati SET-om
- i jednoploidne trudnoće žena s klasičnom slikom PCOS-a imaju povećani rizik kako za majku tako i za fetus

važnost prethodnih koraka

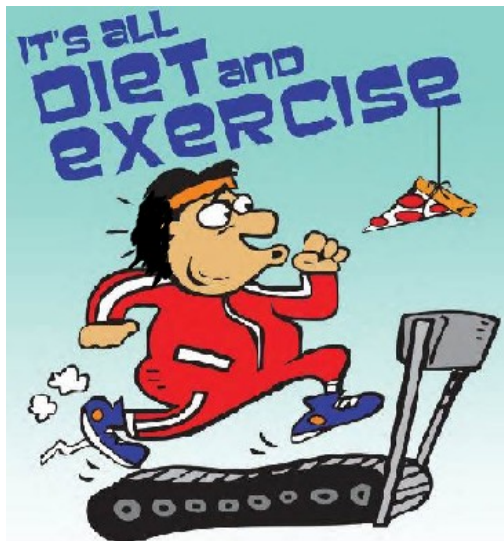
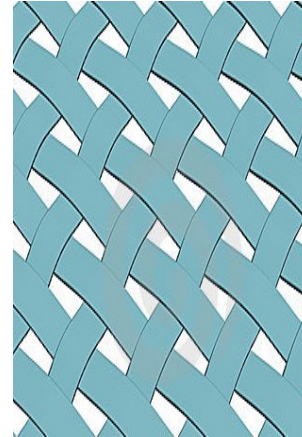
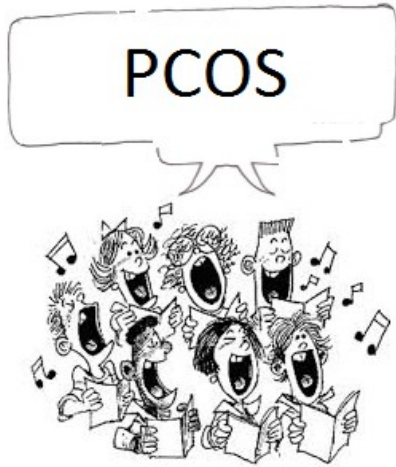
Conclusion

- Debljina predstavlja dodatni rizik za neuspjeh liječenja neplodnosti u žena s PCOS-om
- Promjene životnog stila – prvi izbor za **PCOS BMI>25**
- ne postoje smjernice za sastav prehrane i tjelovježbu, ali je važno smanjiti unos kalorija i povećati tjelesnu aktivnost
- ove promjene trebaju prethoditi indukciji ovulacije

Conclusion

- Za indukciju ovulacije – lijek prvog izbora je CC
- u CC rezistentnih pacijentica:
 - metformin sa ili uz CC kod BMI<25, IR, PCOS pacijentica
 - gonadotropini
 - LOD
 - letrozol ?

Take home



Take home

Lifestyle
modification!

