

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Minimalizace komplikací indukce ovulace gonadotropiny

Robert Středa

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program *gynekologie a porodnictví*

Hradec Králové

2013

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu *gynekologie a porodnictví* na Katedře *gynekologie a porodnictví* Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Robert Středa
Sanatorium Pronatal s.r.o, Praha
Na Dlouhé mezi 4/12
147 00 Praha 4 Hodkovičky

Školitel: Doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.
Porodnicko gynekologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
500 00 Hradec Králové

Oponenti:

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu *gynekologie a porodnictví*

Obsah

Souhrn.....	3
Summary.....	4
Úvod do problematiky	5
Cíle disertační práce	11
Materiál a metodika	12
Výsledky.....	14
Diskuze	18
Počet folikulů v jednotlivých skupinách	18
Mono-folikulární odpověď	18
Výška sliznice v době aplikace lidského choriového gonadotropinu.....	18
Celková spotřeba gonadotropinů na cyklus.....	18
Délku trvání léčebného cyklu	19
Pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství	19
Riziko potratu	19
Riziko zrušení cyklů pro nízkou ovariální odpověď	20
Riziko zrušení cyklů pro nadměrnou ovariální odpověď	20
Riziko vícečetného těhotenství.....	20
Riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu.....	21
Závěry	23
Literatura	24
Přehled publikační činnosti autora	27

Souhrn

Název: **Minimalizace komplikací indukce ovulace gonadotropiny**

Cílem práce bylo zhodnotit správnost určení počátečních dávek folitropinu beta na základě znalosti ovariální odpovědi na dříve podaný klomifencitrát v indukci ovulace společně s intrauterinní inseminací. Určení správné počáteční dávky gonadotropinů je zásadní v prevenci nízké nebo naopak nadměrné ovariální odpovědi s projevy zrušení cyklu, vícečetného těhotenství nebo ovariálního hyperstimulačního syndromu. Cílem indukce ovulace gonadotropiny je použití co nejnižší dávky zajišťující vývoj folikulu k dosažení pouze mono-folikulárního vývoje. Předmětem studie bylo srovnání účinku tří rozdílných počátečních dávek folitropinu beta (PUREGON PEN 50, 75 a 100 IU denně) na počet folikulů, výšku sliznice v době aplikace lidského choriového gonadotropinu, celkovou spotřebu gonadotropinů na cyklus, pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství a zrušení cyklů.

V období od března 2005 do června 2006 jsme srovnávali 90 cyklů ovariální stimulace u 90 párů s idiopatickým faktorem neplodnosti, anovulací a mírným andrologickým faktorem. Prospektivně jsme pacientky rozdělili do skupin s počáteční dávkou folitropinu beta 50, 75 nebo 100 IU na základě znalosti ovariální odpovědi na dříve podaný klomifencitrát.

Realizovali jsme 85 intrauterinních inseminací (95 % cyklů s indukcí ovulace). 5 cyklů jsme zrušili (pro nadměrnou ovariální odpověď pouze 1 cyklus (riziko 1.1 %), pro nízkou ovariální odpověď 3 cykly, pro ostatní důvody další 1 cyklus). Dosáhli jsme 15 klinických těhotenství, celkový těhotenský index byl 18 %. Pravděpodobnost dosažení těhotenství byla 22 %, 10 % a 28 % ve skupinách 50, 75 a 100 IU folitropinu beta (ns), resp. Průměrný počet folikulů byl 2.0 ± 0.8 , 2.2 ± 1.1 a 2.5 ± 1.8 (ns), celková dávka gonadotropinů byla (IU) 483 ± 192 , 600 ± 151 a 830 ± 268 ($p < 0.001$), resp. Prokázali jsme 1 potrat (riziko 5.5 %) a 2 případy dvojčetného těhotenství (riziko 14 %). Nepozorovali jsme ani jeden případ ovariálního hyperstimulačního syndromu.

Potvrdili jsme hypotézu, že ke stanovení správné počáteční dávky folitropinu beta přispívá znalost předchozí ovariální odpovědi na klomifencitrát. Dávka 50 IU folitropinu beta denně byla vhodná počáteční dávka pro ženy příznivě reagující na dříve podaný klomifencitrát v dávce 50 mg denně. Denní dávky 75 i 100 IU folitropinu beta signifikantně zvyšují celkovou spotřebu gonadotropinů. Denní dávky 75 i 100 IU folitropinu beta mohou zvýšit riziko vícečetného těhotenství. Výsledky práce potvrdily nízké riziko zrušení cyklu pro nedostatečnou nebo nadměrnou ovariální odpověď a současně bezpečnost postupu (nepozorovali jsme ani jeden případ ovariálního hyperstimulačního syndromu).

Summary

The effort to minimize risks of ovulation induction with gonadotropins

The aim of this study was to evaluate three different starting doses of follitropin beta based on patients' response to clomiphene citrate treatment to assess the lowest effective dose for follicular development. In fact the determination of the appropriate gonadotropins' starting dose to achieve only mono-follicular development is the most important issue in ovulation induction. This is the main goal to minimize cycle's cancellation due to low or high ovarian response and to prevent multiple pregnancies or ovarian hyperstimulation syndrome. The objective of the trial was to determine the effect of different follitropin beta dose (50, 75 and 100 IU daily) on follicular development, thickness of the endometrium, total consumption of gonadotropins per cycle etc.

We evaluated 90 cycles with ovarian stimulation for 90 patients with unexplained infertility, mild male factor or anovulatory disorder. We prospectively divided patients into 50, 75 and 100 IU groups based on patients' response to clomiphene citrate treatment.

We performed 85 intrauterine inseminations. We cancelled 5 cycles (1 cycle due to high ovarian response (1.1 %), 3 cycles due to low ovarian response, 1 cycle the other reason). We achieved 15 clinical pregnancies, total pregnancy rate was 18 %. Pregnancy rate was 22 %, 10 % and 28 % in 50 IU, 75 IU and 100 IU follitropin's beta groups (not significantly different). The average number of follicles was 2.0 ± 0.8 , 2.2 ± 1.1 and 2.5 ± 1.8 (not significantly different), total dose of gonadotropins was (IU) 483 ± 192 , 600 ± 151 and 830 ± 268 ($p < 0.001$), respectively. We observed 1 case of abortion (5.5 %) and 2 cases of twins (14 %). We did not observe any case of ovarian hyperstimulation syndrome.

This study has suggested that the knowledge of clomiphene citrate response is the contribution for the proposal of effective gonadotropins' dose. 50 IU of follitropin beta daily was the appropriate starting dose for clomiphene citrate sensitive women. Daily doses 75 IU or 100 IU of follitropin beta significantly increased total consumption of gonadotropins. We observed a mild risk of cycle's cancellation due to low or high ovarian response and no case of ovarian hyperstimulation syndrome. The results of the trial suggested that daily doses 75 IU or 100 IU of follitropin beta may increase the risk of multiple pregnancy. The study has confirmed a mild risk of low or high ovarian response and no risk of ovarian hyperstimulation syndrome.

Úvod do problematiky

Pro páry s idiopatickým faktorem neplodnosti, mírným andrologickým faktorem a pro ženy s normogonadotropní anovulací, které neotěhotní po podání klomifencitrátu, je doporučována *indukce ovulace gonadotropiny společně s intrauterinní inseminací* [1, 2].

Použití gonadotropinů zvyšuje pravděpodobnost dosažení těhotenství na základě podpory vývoje jednoho, dvou i více folikulů a dosažení ovulace [3].

Na druhé straně je důsledkem multi-folikulárního vývoje reálné riziko vícečetného těhotenství (15-20 % riziko dvojčetného a 5 % riziko trojčetného těhotenství) [4, 5]. V roce 1980 Wang [6] zaznamenal 36.3 % riziko vícečetného těhotenství a v roce 1990 Hamilton-Fairley v souhrnu [7, 8] popsal až 36 % riziko vícečetného těhotenství při použití konvenční počáteční dávky 75 IU gonadotropinů. Takto se *vícečetné těhotenství* stává nejčastější komplikací léčby neplodnosti [9]. Vícečetná těhotenství představují významný společenský i zdravotní problém s vyšší incidencí perinatální mortality a vážné neonatální morbidity [10, 11].

Druhou nejčastější komplikací indukce ovulace s multi-folikulárním vývojem je *ovariální hyperstimulační syndrom* (OHSS). Jde o vzácný, iatrogenní stav, který se projevuje v luteální fázi cyklu nebo v časném těhotenství [12]. OHSS většinou vzniká na podkladě aplikace gonadotropinů společně s lidským choriovým gonadotropinem k dosažení konečné zralosti vajíček. K rozvoji OHSS se předpokládá *ovariální hypersenzitivita* na gonadotropiny doprovázená rychlým nárůstem estradiolu. Vlivem lokálních faktorů (především *VEGF*) se zvyšuje permeabilita cév a dochází k přesunu tekutin. Závažnost OHSS může být od mírného zvětšení břicha, pocitu plnosti břicha, až k život ohrožujícímu stavu s tromboembolismem, selháním funkcí ledvin, plic nebo jater [13]. V 80. letech minulého století byl v souvislosti s indukcí ovulace gonadotropiny OHSS sledován v 8.4 až 23 % v mírném stupni a v 0.5 až 5 % v závažném projevu [12]. V již ve výše zmíněných studiích Wang [6] prokázal 3.9 % a Hamilton-Fairley [8] dokonce 4.6 % riziko OHSS závažného stupně.

Guzick v roce 1999 používal k indukcí ovulace počáteční denní dávku 150 IU *urinárních gonadotropinů* na 5-7 dní ode dne 3 menstruačního cyklu [14]. Po ověření folikulárního vývoje ultrazvukovým vyšetřením (obvykle v den 8 nebo 9 menstruačního cyklu) dávku případně upravil. Guzick randomizovaně sledoval 932 párů, prokázal zvýšení pravděpodobnosti dosažení těhotenství 3.2 krát ve skupině žen léčených gonadotropiny s intrauterinní inseminací

vs. cervikální inseminace v nativním cyklu. Autor současně sledoval vysoké zastoupení dvojčetného, trojčetného i čtyřčetného těhotenství- celkové riziko vícečetného těhotenství bylo 13.4 %, ve skupině žen s aplikací gonadotropinů však 23.6 %!

Také Homburg a Howles [7] doporučovali počáteční dávku 75 IU denně se zvýšením dávky o 75 IU. Randomizovaná studie Dankerta [15] v roce 2007 srovnávala počáteční dávku 75 IU rekombinantního gonadotropinu se 100 mg klomifencitrátu. ***Poprvé bylo potvrzeno významné riziko nadměrné ovariální odpovědi i při použití počáteční dávky 75 IU gonadotropinů denně.*** V této studii bylo zrušeno pro nadměrnou ovariální odpověď 8.6 % cyklů! Zastoupení vícečetného těhotenství (celkově 6 %) bylo vyšší ve skupině s klomifencitrátem (1 dvojčetné a 1 trojčetné těhotenství) v porovnání se skupinou rekombinantního FSH (1 dvojčetné těhotenství).

S nástupem ***rekombinantních gonadotropinů***, které umožňují jemné a přesné dávkování FSH ve formě aplikačního pera, se naplnily předpoklady pro ***individuální dávkování a pro použití nižších počátečních dávek gonadotropinů***. Dávkování je takto možné u folitropinu beta po 25 IU, po praktické stránce denní dávka může být 50, 75 nebo 100 IU.

Počáteční dávku 50 IU rekombinantních gonadotropinů poprvé studoval Leader [16]. Indikací byla normogonadotropní anovulace (ne syndrom polycystických vaječníků). Autor u 158 žen srovnával zvýšení dávky gonadotropinů při nízké ovariální odpovědi o 25 IU vs. 50 IU denně. Skupina žen se zvýšením dávky o 25 IU měla vyšší incidenci mono-folikulární odpovědi (41.3% vs. 21.8%), vyšší pravděpodobnost dosažení ovulace (81.3% vs. 60.3%) a nižší celkovou spotřebu gonadotropinů (887 IU vs. 984 IU) než skupina se zvýšením dávky o 50 IU. Zvýšení dávky pouze o 25 IU denně snížilo riziko nadměrné ovariální odpovědi z 20 % na 5 %. 5 % cyklů bylo současně zrušeno pro nízkou ovariální odpověď.

Již v roce 2003 Balen [17] navrhl, aby ***cílem použití gonadotropinů v indukci ovulace bylo bezpečné dosažení vývoje pouze jednoho folikulu s porodem jednoho živého plodu.***

I další autoři [18-20] podporují pouze ***mono-folikulární vývoj*** s minimalizací rizika vícečetného těhotenství a OHSS. Cestou k dosažení tohoto cíle je ***snížení dávek gonadotropinů*** na nejnižší dávky ještě účinné [7, 21]. Především doporučení aplikace nízkých dávek gonadotropinů bylo prokázáno jako úspěšné ve snížení rizika vícečetného těhotenství do 2- 6% a také rizika ovariálního hyperstimulačního syndromu [10, 22].

Použití nízkých dávek gonadotropinů je založeno na koncepci dosažení „*FSH threshold*“ [7, 23]. Pojmem „*FSH threshold*“ autoři rozumí individuální denní dávku gonadotropinů, která zajistí růst folikulu. Předpokládá se, že mírné zvýšení plasmatické koncentrace FSH (10-30 % nad hranici „*FSH threshold*“) je dostatečné pro správný vývoj pouze jednoho folikulu, kdežto další zvýšení již vede k nadměrné ovariální odpovědi s multi-folikulárním vývojem.

Pojem *individualizace léčby* se poprvé objevil v roce 2004 v práci Penziase [24]. V roce 2009 byla publikována práce la Cour Freieslebena [25]. *Jde o první multicentrickou randomizovanou studii na světě hodnotící konvenční a individuální dávkování gonadotropinů u žen s idiopatickou neplodností.* Studie srovnávala 115 normoovulujících žen se standardní stimulací (dávka 75 IU folitropinu beta) s 113 ženami se stimulací individuální. Individuální dávka 50-100 IU folitropinu beta byla určena na základě nomogramu, který byl založen na tělesné hmotnosti a znalosti počtu antrálních folikulů. Studie prokázala probíhající těhotenství v 21 % vs. 20 %, ale *individuální dávkování snížilo riziko vícečetného těhotenství z 25 % na 5 %!*

Přes všechny systematické snahy o určení správné počáteční dávky gonadotropinů, lékaři stále často spoléhají na svá pozorování a zkušenost [26].

Vysvětlením abnormální odpovědi vaječníků na konvenční dávky gonadotropinů je prokazatelně *polymorfismus FSH receptoru*. Tyto genové mutace se projevují v ojedinělých případech *úplnou inaktivací* FSH receptoru (primární amenorhea, proužkovité gonády s průkazem primárních folikulů z ovariální biopsie) nebo *částečnou inaktivací* FSH receptoru s projevem *nízké* nebo *nadměrné ovariální odpovědi* při indukci ovulace. Např. studie [27] prokázala, že pacientky s nízkou ovariální odpovědí mají signifikantně vyšší zastoupení varianty Ser/Ser FSH receptoru (44.5 %), kdežto pacientky s přiměřenou ovariální odpovědí mají vyšší zastoupení varianty Asn/Ser ($p < 0.05$). Výsledky studie naznačují, že genotyp Asn/Ser u žen s dobrou ovariální odpovědí je spojen s vyšší senzitivitou receptoru k FSH v porovnání s ostatními variantami receptoru.

Disertační práce přináší současný pohled na *morfologické, hormonální a molekulární mechanismy folikulogeneze*. Studie potvrzují poznatky, že pro vývoj folikulu, konečnou maturaci a uvolnění oocyty je nezbytná kromě správné funkce hormonů (GnRH, FSH a LH) také součinnost s intraovariálními místními působky, např. IGF-1, AMH. *V konceptu folikulogeneze v preantrálním stádiu studie prokazují klíčovou roli oocyty v přeměně folikulu primordiálního v primární (jinými slovy oocyt je zdrojem řídicích informací pro růst folikulu).*

Disertační práce shrnuje **signálové interakce** ve vývoji primordiálního, primárního, sekundárního, Graafova folikulu a oocyty, dále **interakce mezi buňkami granulózy a théky**. Např. přeměna primordiálního folikulu ve folikul primární je řízena místními faktory patřící mezi skupinu transforming growth factor β (TGF- β): působky jiných rostoucích folikulů v okolí, např. AMH; působky stromálních buněk, např. BMP-4 a BMP-7 a působky vznikajících přímo v oocyty, především GDF-9 a BMP-15.

Disertační práce nabízí náhled do účinků těchto faktorů, i do výsledků zvířecích experimentů, např. na gen knock out myších liniích. Je cenné, že výsledky těchto animálních modelů se shodují s ojedinělými klinickými projevy i u lidí. Např. genové mutace výše zmíněných místních faktorů byly prokázány ve spojení s předčasným ovariálním selháním [28].

Disertační práce dále vysvětluje pojem **ovariální rezerva** a nabízí testy pro její zhodnocení.

Intrauterinní inseminace je postup, při kterém zavádíme spermie do dutiny děložní jiným způsobem, než pohlavním stykem. Nástrojem je tenký, ohebný, plastový katétr. Dříve používaná cervikální inseminace se dnes již nepoužívá a byla zcela nahrazena více úspěšným postupem inseminací intrauterinní [29]. Metoda je jednoduchá, šetrná a současně finančně nenáročná [4].

Cíle intrauterinní inseminace jsou: náhrada pochvy a hrdla děložního v procesu reprodukce, kapacitace spermií pomocí laboratorní přípravy, zavedení spermií co nejbližší vajíčku a zavedení spermií v době uvolnění vajíčka (ovulace).

Indikace intrauterinní inseminace s použitím spermii partnera jsou idiopatická neplodnost, anovulace, mírný andrologický faktor a ostatní indikace např. urologické (např. hypospádie), sexuologické (např. vaginismus, erektilní dysfunkce, syndrom předčasné ejakulace aj.) a imunologický faktor. **Kontraindikace** intrauterinní inseminace společně s indukcí ovulace jsou absolutní tubární faktor neplodnosti, závažný andrologický faktor neplodnosti, ovariální cysta, gynekologické krvácení nejasné etiologie, karcinom vaječnicků, dělohy nebo prsu, nádor hypothalamu a hypofýzy, stavy, kdy nelze předpokládat účinnou odpověď (např. ovariální selhání) a takový zdravotní stav, kde případné těhotenství může ohrozit zdraví a život ženy.

Postup **přípravy spermií metodou swim-up** určuje manuál WHO [30].

Zeyneloglu [31] již v roce 1998 prokázal 49 těhotenství u 431 cyklů časovaného styku (těhotenský index 11 %) versus 110 těhotenství u 549 cyklů intrauterinní inseminace (těhotenský index 20 %). V této metaanalýze celkového počtu 980 cyklů Zeyneloglu shrnul, že intrauterinní inseminace nabízí vyšší pravděpodobnost otěhotnění v porovnání s časovaným stykem, ***intrauterinní inseminace je léčba první volby pro páry s idiopatickou neplodností.***

Faktory, které ovlivňují úspěšnost léčby (pravděpodobnost dosažení těhotenství) jsou věk ženy, trvání neplodnosti, příčina neplodnosti, vyšetření vejcovodů před realizací intrauterinní inseminace, výběr protokolu mezi nativním cyklem, indukci ovulace klomifencitrátem nebo gonadotropiny (urinárními, vysoce čištěnými urinárními nebo rekombinantními), dosažení konečné zralosti oocytů a zajištění ovulace, načasování a opakování intrauterinní inseminace, podpora luteální fáze.

U mírného andrologického faktoru Khalil [4] popsal *koncentraci 5 mil/ml spermií* nezbytnou pro úspěšnou realizaci intrauterinní inseminace. V případě nižší koncentrace spermií doporučuje páru nabídnout postupy mimotělního oplodnění.

Mezi faktory, které můžeme ovlivnit, patří především ***výběr stimulačního protokolu.***

Pro páry s idiopatickým faktorem neplodnosti je prokázána pravděpodobnost dosažení těhotenství v ***přirozených (nativních)*** cyklech společně s intrauterinní inseminací jen 5-6 % [32-34].

Studie Arici [35] prokázala zvýšený těhotenský index při indukci ovulace ***klomifencitrátem*** společně s intrauterinní inseminací v porovnání s nativními cykly také s intrauterinní inseminací. Např. ve studii [34] autoři zaznamenali těhotenský index 12.5 % ve skupině s klomifencitrátem vs. 6.3 % ve skupině s nativním cyklem. ***Klomifencitrát společně s intrauterinní inseminací je proto doporučován jako počáteční léčba pro páry s idiopatickým faktorem neplodnosti, s mírným andrologickým faktorem a anovulací*** [15, 18]. Tento postup zajišťuje dosažení ovulace u přibližně 70 % pacientů a pravděpodobnost dosažení těhotenství v 6 měsících je 35 % [36].

Srovnání použití ***klomifencitrátu vs. rekombinantních gonadotropinů (rFSH)*** společně s intrauterinní inseminací nabízí randomizované studie. Např. již v roce 1994 Balasch [37] popsal

těhotenský index 13 % ve skupině s aplikací 75 IU rekombinantních gonadotropinů versus 4 % ve skupině s klomifencitrátem.

Také metaanalýzy randomizovaných studií prokázaly vysokou účinnost **rekombinantních gonadotropinů v porovnání s urinárními (uFSH)** [38] a v souhrnu jsou preferovány pro vyšší pravděpodobnost otěhotnění [39]. Vysoká pravděpodobnost otěhotnění je i jeden z důvodů, proč jsme se rozhodli použít folitropinu beta v naší studii i my.

Obava z aplikace vysokých dávek gonadotropinů, nadměrné ovariální odpovědi, vícečetného těhotenství nebyla ve studiích s gonadotropiny dlouho vyjádřena. Ještě v roce 2003 Isaza [40] popsal v randomizovaném srovnání počáteční dávky 100 IU rFSH a 150 IU uFSH. Autoři konstatovali, že denní dávka 100 IU rFSH denně je více účinná než 150 IU uFSH.

Disertační práce se dále věnuje i **komplikacím indukce ovulace** společně s intrauterinní inseminací: vícečetné těhotenství a ovariální hyperstimulační syndrom nebo vzácně popsané reakci na zavedení spermií po swim-up, mimoděložní těhotenství i ovariální absces.

Prevenčí vícečetného těhotenství i OHSS je přísné dodržování kritérií zrušení cyklů, tj. přítomnost > 3 folikulů o průměru > 14 mm (3 folikuly jsou ještě *adekvátní* odpověď).

Pro páry s idiopatickou neplodností a mírným andrologickým faktorem v době realizace studie nebyl znám jednotný algoritmus, podle kterého by bylo možné určit správnou počáteční dávku gonadotropinů.

Naší hypotézou bylo, že počáteční denní dávka 75 nebo 100 IU folitropinu beta v porovnání s počáteční denní dávkou 50 IU zvyšuje pravděpodobnost dosažení těhotenství na podkladě vyššího počtu folikulů, zvyšuje celkovou spotřebu gonadotropinů a současně snižuje riziko zrušení cyklu pro nízkou ovariální odpověď. Na druhé straně očekáváme mírné zvýšení rizika vícečetného těhotenství a rizika zrušení cyklu pro nadměrnou ovariální odpověď.

Předmětem studie bylo srovnání účinku tří rozdílných počátečních dávek folitropinu beta (PUREGON PEN 50, 75 a 100 IU denně) na počet folikulů, výšku sliznice v době aplikace lidského choriového gonadotropinu, celkovou spotřebu gonadotropinů na cyklus, pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství a zrušení cyklů pro nízkou, nebo nadměrnou ovariální odpověď, případně riziko OHSS.

Nízkou ovariální odpovědí rozumíme nepřítomnost folikulů > 12 mm při ultrazvukové kontrole v den 9 menstruačního cyklu.

Přiměřenou ovariální odpovědí (adekvátní ovariální odpovědí) rozumíme přítomnost 1-3 folikulů o průměru ≥ 18 mm v den aplikace lidského choriového gonadotropinu.

Nadměrnou ovariální odpovědí rozumíme přítomnost > 3 folikulů o průměru ≥ 14 mm.

Cíle disertační práce

Cílem práce bylo zhodnotit správnost určení počátečních dávek folitropinu beta na základě znalosti ovariální odpovědi na dříve podaný klomifencitrát v indukci ovulace společně s intrauterinní inseminací.

Předmětem studie bylo porovnat účinek 3 rozdílných počátečních dávek rekombinantního gonadotropinu- folitropinu beta (PUREGON PEN 50, 75 a 100 IU denně) na:

- Počet folikulů v jednotlivých skupinách
- Zastoupení mono-folikulárního vývoje
- Výšku sliznice v době aplikace lidského choriového gonadotropinu
- Celkovou spotřebu gonadotropinů na cyklus
- Délku trvání léčebného cyklu (den provedení intrauterinní inseminace)
- Pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství v kombinaci s intrauterinní inseminací
- Pravděpodobnost potratu
- Pravděpodobnost zrušení cyklů pro nízkou ovariální odpověď
- Pravděpodobnost zrušení cyklů pro nadměrnou ovariální odpověď
- Pravděpodobnost vícečetného těhotenství
- Pravděpodobnost ovariálního hyperstimulačního syndromu

Materiál a metodika

Neplodností jsme charakterizovali stav, kdy se páru po minimálně 1 roku nechráněnému pohlavnímu styku nepodařilo otěhotnět.

Soubor tvořilo 90 pacientek, které jsme cíleně poučili. Od března 2005 do června 2006 jsme *prospektivně* sledovali 90 léčebných cyklů. Indikací léčby byla idiopatická neplodnost, mírný andrologický faktore nebo normogonadotropní anovulace (ne syndrom polycystických vaječnicků).

Vstupní kritéria byla: věk 18-38 let, body mass index (BMI) 18-30 kg/m², basální hodnoty FSH a LH ≤ 10 IU/l, normální tvar dutiny děložní a prokázaná průchodnost vejcovodů hysterosalpingografií, příp. diagnostickou hysteroskopií a laparoskopii s chromopertubací, léčba klomifencitrátem s průkazem ovulace v anamnéze, počet spermií po swim up ≥ 5 mil/ml.

Kritéria zamítnutí účasti ve studii byla: spontánní těhotenství, přítomnost ovariální cisty, gynekologické krvácení neznámé etiologie, věk ≥ 39 let, BMI > 30 kg/m², FSH nebo LH > 10 IU/l, syndrom polycystických vaječnicků, prokázaná klomifencitrátová rezistence. Minimální endometrióza nebyla příčinou zamítnutí účasti ve studii.

Na základě anamnestické odpovědi na podání klomifencitrátu jsme pacientky rozdělili do skupin s denní počáteční dávkou 50, 75 a 100 IU folitropinu beta.

Pacientky s prokázanou ovariální odpovědí na klomifencitrát 50 mg denně (1 tableta denně) jsme zařadili do *skupiny 50 IU folitropinu beta denně*.

Pacientky s nízkou ovariální odpovědí na klomifencitrát 50 mg denně, ale v následném cyklu s prokázanou ovariální odpovědí na klomifencitrát 100 mg denně (2 tablety denně) jsme zařadili do *skupiny 75 IU folitropinu beta*.

Pacientky s nízkou ovariální odpovědí na klomifencitrát 100 mg denně, ale v následném cyklu s prokázanou ovariální odpovědí na klomifencitrát 150 mg denně (3 tablety denně) jsme zařadili do *skupiny 100 IU folitropinu beta*.

Metodika:

1. Před aplikací gonadotropinů jsme palpačním gynekologickým vyšetřením vyloučili akutní zánětlivé onemocnění zevních a vnitřních rodidel a dále jsme ultrazvukovým vyšetřením (Toshiba Famio s 7,5 MHz vaginální sondou) vyloučili přítomnost ovariální cysty.
2. V den 3 menstruačního cyklu jsme začali subkutánní aplikaci určené počáteční dávky folitropinu beta.
3. Ovariální odpověď (folikulární vývoj) jsme monitorovali ultrazvukovým vyšetřením v den 9 menstruačního cyklu a v případě potřeby jsme upravili dávku gonadotropinů (dávky folitropinu beta jsme zvýšili o 25 IU při prokázání folikulů o průměru ≤ 12 mm; při prokázání folikulů o průměru ≥ 14 mm dávku ponechali skupině 50 IU a 75 IU nebo ve skupině 100 IU folitropinu beta dávku snížili o 25 IU).
4. *Lidský choriový gonadotropin- hCG (PREGNYL) 5 000 IU jsme aplikovali podkožně při prokázání průměru folikulu ≥ 18 mm a výšky endometria nejméně 7 mm.*
5. Pokud jsme prokázali přítomnost > 3 folikulů o průměru ≥ 18 mm, cyklus jsme zrušili z obavy před vysokým rizikem vzniku vícečetného těhotenství a OHSS. V tomto případě nebyl aplikován choriový gonadotropin a pár byl poučen o chráněném pohlavním styku.
6. *Intrauterinní inseminaci jsme realizovali po 36 hodinách od aplikace hCG pomocí Cookova katétru po přípravě spermií metodou swim-up.*
7. Luteální fázi jsme podpořili mikronizovaným progesteronem 200 mg denně vaginálně (UTROGESTAN).
8. Těhotenský test jsme realizovali za 14 dní od provedení intrauterinní inseminace.
9. Průkaz klinického těhotenství jsme realizovali v 8. týdnu amenorhei, definovali jsme jej jako přítomnost srdeční akce u plodu přiměřené velikosti. Probíhající těhotenství („ongoing pregnancy“) definujeme jako prosperující těhotenství po 12. týdnu amenorhei.

Statistickou analýzu jsme provedli pomocí χ^2 testu a ANOVA (metoda analýzy variace) programem GraphStat.

Hladinu významnosti alfa 0.05 ($p < 0.05$) považujeme za statisticky významnou. Statisticky nevýznamná data značíme ns.

Výsledky

Hodnotili jsme celkový počet 90 ovariálních stimulací u 90 žen s idiopatickým faktorem neplodnosti, anovulací nebo párů s mírným andrologickým faktorem. Realizovali jsme 85 intrauterinních inseminací.

Základní charakteristiky pacientek v jednotlivých skupinách popisuje tabulka 1. Při hodnocení věku léčených žen, zastoupení primární neplodnosti a trvání neplodnosti nebyly prokázány žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

Tabulka 1: Základní charakteristiky pacientek

	50 IU (n=35)	75 IU (n=41)	100 IU (n=14)	p
Věk (roky) ^a	30 ± 3	30 ± 3	29 ± 4	ns
Primární neplodnost (%) ^b	25 (71 %)	27 (65 %)	8 (58 %)	ns
Trvání neplodnosti (roky) ^b	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.7	1.9 ± 1.1	ns

^a Výsledky jsou vyjádřené jako aritmetický průměr ±SD, ANOVA, ^b Analýza četnosti χ^2 test

Příčiny neplodnosti v jednotlivých skupinách shrnuje tabulka 2. Při analýze faktorů neplodnosti nebyly prokázány žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

Tabulka 2: Příčiny neplodnosti

	50 IU (n=35)	75 IU (n=41)	100 IU (n=14)	p
Idiopatický faktor (%) ^b	1 (3 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	ns
Anovulace (%) ^b	13 (35 %)	12 (28 %)	8 (57 %)	ns
Mírný andrologický f. (%) ^b	21 (60 %)	29 (69 %)	5 (36 %)	ns
Endometrióza (%) ^b	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7 %)	ns

^b Analýza četnosti χ^2 test

Hormonální charakteristiky pacientek v jednotlivých skupinách popisuje tabulka 3.

Nebyly prokázány žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

Tabulka 3: Hormonální charakteristiky pacientek

	50 IU (n=35)	75 IU (n=41)	100 IU (n=14)	P
FSH (IU) ^a	6.8 ± 1.5	6.6 ± 1.5	6.8 ± 1.2	ns
LH (IU) ^a	5.6 ± 2.0	5.7 ± 2.4	7.1 ± 2.3	ns

^a Výsledky jsou vyjádřené jako aritmetický průměr ±SD, ANOVA

Charakteristiky cyklů podle skupin uvádí tabulka 4.

Tabulka 4: Charakteristiky cyklů

	50 IU (n=35)	75 IU (n=41)	100 IU (n=15)	p
Monofolikulární vývoj n (%) ^b	10 (29 %)	13 (31 %)	4 (28 %)	ns
Počet folikulů ≥ 16 mm ^a	2.0 ± 0.8	2.2 ± 1.1	2.5 ± 1.8	ns
Výška endometria (mm) ^a	8.5 ± 0.9	8.7 ± 1.4	9.1 ± 1.8	ns
Celková spotřeba rFSH (IU) ^a	483 ± 192	600 ± 151	830 ± 268	p<0.001
Provedení IUI (dny) ^a	13.3 ± 1.7	13.2 ± 1.7	13.4 ± 1.8	ns
Minimální dávka (IU)	300	375	500	
Maximální dávka (IU)	1100	1050	1350	

^a Výsledky jsou vyjádřené jako aritmetický průměr ±SD, ANOVA, ^b Analýza četnosti χ^2 test

Celková spotřeba folitropinu beta byla statisticky významně vyšší ve skupině žen s počáteční denní dávkou 75 IU a 100 IU v porovnání se skupinou žen s počáteční denní dávkou 50 IU (p<0.001). Pozorovali jsme mírné, ale ne statisticky významné, rozdíly v počtu folikulů a výšce

endometria mezi skupinami. Neprokázáli jsme rozdíly v trvání léčby (den provedení intrauterinní inseminace). 5 cyklů jsme zrušili (riziko zrušení cyklu bylo 5.5 %).

Důvody pro zrušení cyklu jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Důvody pro zrušení cyklů

	50 IU (n=35)	75 IU (n=41)	100 IU (n=14)	p
Zrušení cyklů n (%)^b	4 (11 %)	1 (2 %)	0	ns
Důvody pro zrušení cyklů:				
Nízká ovariální odpověď n (%) ^b	3 (8 %)	0	0	ns
Více než 3 folikuly 14 mm n (%) ^b	0	1 (2 %)	0	ns
Folikul na straně salpingektomie n (%) ^b	1 (3 %)	0	0	ns

^b Analýza četnosti χ^2 test

Pro nízkou ovariální odpověď jsme zrušili 3 cykly a pro nadměrnou ovariální odpověď cyklus pouze 1. Z důvodu přítomnosti folikulu na straně odstranění vejcovodu (salpingektomie) jsme zrušili také 1 cyklus.

Výsledky léčby ukazuje tabulka 6.

Tabulka 6: Výsledky léčby

	50 IU (n=31)	75 IU (n=40)	100 IU (n=14)	p
Klinické těhotenství n (%)^b	7 (22 %)	4 (10 %)	4 (28 %)	ns
Potrat n (%)^b	1 (3 %)	0	0	ns
Probíhající těhotenství n (%)^b	6 (19 %)	4 (10 %)	4 (28 %)	ns

^b Analýza četnosti χ^2 test

Klinické těhotenství jsme prokázali v 7, 4 a 4 případech, pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství k dokončenému cyklu byla 22 %, 10 % a 28 % v jednotlivých skupinách. Neproukázali jsme statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

V souhrnu klinický těhotenský index byl 18 % (15 klinických těhotenství v 85 dokončených cyklech).

Spontánní potrat jsme zaznamenali v 1 případě (riziko 5.5 %).

Celkový počet probíhajících těhotenství byl 14 (těhotenský index 16.4 %).

Komplikace léčby vztažené k počtu probíhajících těhotenství popisuje tabulka 7.

Tabulka 7: Komplikace léčby

	50 IU (n=6)	75 IU (n=4)	100 IU (n=4)	p
Dvojčetné těhotenství n (%) ^b	0	1 (25 %)	1 (25 %)	ns
Trojčetné těhotenství n (%) ^b	0	0	0	ns
OHSS n (%) ^b	0	0	0	ns

^b Analýza četnosti χ^2 test

Prokázali jsme celkově 2 případy dvojčetného těhotenství. Celkové riziko vícečetného těhotenství bylo 14 % (2 případy dvojčetného těhotenství na 14 těhotenství probíhajících).

Nepozorovali jsme projev ovariálního hyperstimulačního syndromu.

Diskuze

Určení počátečních dávek folitropinu beta na základě znalosti ovariální odpovědi na dříve podaný klomifencitrát je nový postup, který nebyl dosud publikován.

Srovnáme-li výsledky naší studie s výsledky jiných studií, můžeme vysvětlit následující skutečnosti:

Počet folikulů v jednotlivých skupinách

V naší studii jsme prokázali v jednotlivých skupinách 2.0 ± 0.8 , 2.2 ± 1.1 a 2.5 ± 1.8 folikulů (ns).

Počet folikulů v naší práci **byl vyšší** v porovnání se studií Crosignani [41]. Crosignani použil počáteční dávku 50 IU rFSH pro obě skupiny a shledal 1.5 ± 0.7 vs. 1.5 ± 0.7 folikulů v obou skupinách. Zjištění, že počet folikulů roste s dávkou gonadotropinů **odpovídá** našemu předpokladu.

Studie Dankerta [15] počet folikulů nepopisovala.

Leader [16] počet folikulů také nezaznamenal.

Mono-folikulární odpověď

Mono-folikulární vývoj jsme v naší práci prokázali v 29, 31 a 28 % v jednotlivých skupinách.

Incidence mono-folikulárního vývoje **byla v naší práci v souladu** se studií Leadera [16]. Tato studie pozorovala mono-folikulární incidenci 41.3% ve skupině se zvýšením o 25 IU vs. 21.8% ve skupině se zvýšením o 50 IU gonadotropinů při prokázané nízké ovariální odpovědi na počáteční dávky. Zjištění, že incidence mono-folikulárního vývoje je nejvyšší u nejnižších počátečních dávek gonadotropinů **odpovídá** našemu předpokladu.

Studie Dankerta [15] mono-folikulární vývoj nezjišťovala.

Výška sliznice v době aplikace lidského choriového gonadotropinu

Výška sliznice v době aplikace lidského choriového gonadotropinu byla v naší práci 8.5 ± 0.9 , 8.7 ± 1.4 a 9.1 ± 1.8 mm. Přestože výsledky nejsou statisticky signifikantní, naznačují, že se zvyšujícími se koncentracemi estradiolu (pod vlivem vyšších dávek gonadotropinů) se zvyšuje i endometrium, což **odpovídá** našemu předpokladu.

Celková spotřeba gonadotropinů na cyklus

Celková spotřeba gonadotropinů na cyklus byla v naší práci (IU) 483 ± 192 , 600 ± 151 a 830 ± 268 ($p < 0.001$).

Celková spotřeba gonadotropinů ve skupině žen s počáteční dávkou 50 IU byla naší v práci **nižší** než u Leadera. Leader [16] také při počáteční denní dávce 50 IU prokázal spotřebu gonadotropinů 887 IU vs. 984 IU ve skupinách žen se zvýšením o 25 IU vs. 50 IU.

Vysvětlení vidíme ve skutečnosti, že ženy léčené v naší studii byly předlčeny klomifencitrátem a pouze ženám s příznivou reakcí na podání 50 mg klomifencitrátu byly podány gonadotropiny v počáteční denní dávce 50 IU.

Délku trvání léčebného cyklu

Den provedení intrauterinní inseminace byl v naší studii 13.3 ± 1.7 , 13.2 ± 1.7 a 13.4 ± 1.8 . I přes vzrůstající počáteční dávky gonadotropinů byl nakonec vývoj folikulů stejně rychlý.

Trvání léčebného cyklu bylo v naší studii **shodné** s prací Leadera [16], který zaznamenal 14.0 vs. 13.4 dní ve skupinách žen se zvýšením gonadotropinů o 25 IU vs. 50 IU.

Pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství

V naší studii jsme dosáhli *těhotenského indexu* 18 %.

Těhotenský index v naší práci **byl nižší** v porovnání se studií Dankerta [15]. Tato studie prokázala *těhotenský index* 34 % a pravděpodobnost porodu plodu 27 % ve skupině žen léčených gonadotropiny. Tento těhotenský index byl vyšší než v naší studii. Vysvětlení nacházíme ve skutečnosti, že ženy v naší studii byly již anamnesticky léčeny klomifencitrátem s úspěšností 12 %.

Těhotenský index v naší práci **byl shodný** v porovnání s prací Leadera [16], který popsal 20 % ve skupině se zvýšením 25 IU vs. 12.8 % (ns) ve skupině se zvýšením o 50 IU.

Těhotenský index v naší práci **byl vyšší** v porovnání se studií Crosignani [41], který prokázal 12.2 a 12.6 %. Přes dostupnost informací o výhodách gestagenní podpory luteální fáze mezinárodní tým studie v protokolu nepoužíval mikronizovaný progesteron tak, jak jsme naši studii preferovali my.

Riziko potratu

V naší práci jsme *spontánní potrat* zaznamenali v 1 případě z 18 těhotenství. Celkové riziko potratu bylo 5.5 %.

Guzick [14] zaznamenal 20 % spontánních potratů.

Dankert [15] popsal riziko spontánního potratu 9.9 % ve skupině žen léčených klomifencitrátem a 7.5 % ve skupině žen léčených gonadotropiny.

Leader [16] prokázal 2 případy potratu ve skupině 25 IU vs. 3 případy ve skupině 50 IU. Riziko potratu bylo 5 %.

Riziko potratu **odpovídá** předpokladům.

Riziko zrušení cyklů pro nízkou ovariální odpověď

Počet cyklů zrušených pro nízkou ovariální odpověď byl v naší práci 3 z celkově 90 cyklů (celkové riziko 3.3 %).

Toto **riziko je výrazně nižší** než popsal Crosignani [41] 13.2 % i zaznamenal Leader [16] 5 %.

Vysvětlení nalézáme ve skutečnosti, že počáteční dávka gonadotropinů 75 a 100 IU v naší práci byla vyšší než 50 IU FSH, které použili Leader i Crosignani.

Riziko zrušení cyklů pro nadměrnou ovariální odpověď

Počet cyklů zrušených pro nadměrnou ovariální odpověď byl v naší práci pouze 1 z 90 sledovaných (celkové riziko 1.1 %).

V naší práci je toto **riziko výrazně nižší** než výsledky studií Leadera, Sagnella, Dankerta i Crosignani.

Leadera [16] zrušil 5 % vs. 20.5 % cyklů ve skupinách žen se zvýšením gonadotropinů o 25 IU vs. 50 IU.

Sagnella [42] zaznamenal riziko zrušení cyklu pro nadměrnou ovariální odpověď 8.4 %.

Dankert [15] popsal riziko zrušení cyklu pro nadměrnou ovariální odpověď 8.6 % (ve skupině klomifencitrátu 17 cyklů z 199, ve skupině rFSH 18 případů z 207)! Tohoto výsledku Dankert dosáhl při počáteční dávce 75 IU rFSH denně, zvýšení dávky gonadotropinů pouze o 37.5 IU a zrušení cyklu při průkazu 4 a více folikulů. Pokud by kritérium pro zrušení cyklu byla přítomnost jen 3 folikulů, riziko zrušení cyklu pro nadměrnou ovariální odpověď by bylo ještě vyšší.

Crosignani [41] prokázal riziko zrušení cyklů pro nadměrnou ovariální odpověď v 6.6 a 4.1 %. Pro porozumění je nutno připomenout, že počáteční dávka rekombinantních gonadotropinů v obou větvích studie byla 50 IU denně. Dále je nutno zdůraznit, že Crosignani stanovil kritéria pro zrušení cyklu na počet folikulů > 2 o průměru alespoň 14 mm. Tento přístup je ještě přísnější, než používala většina ostatních studií.

Riziko vícečetného těhotenství

Vícečetné těhotenství jsme prokázali ve 14 %. Ve všech případech se jednalo o *těhotenství dvojčetná*. *Trojčetné těhotenství* jsme v naší studii při uplatnění preventivních postupů vedoucích ke zrušení cyklu při nadměrné ovariální odpovědi neprokázali.

Riziko vícečetného těhotenství bylo v naší práci **nižší** v porovnání s Wangem, Hamilton-Fairley a Guzickem:

Wang [6] zaznamenal riziko vícečetného těhotenství 36.3 %.

Hamilton-Fairley [8] prokázal 36 % riziko vícečetného těhotenství při použití konvenční počáteční dávky 75 IU gonadotropinů.

Guzicka [14] popsal 18 případů *dvojčetného těhotenství*, 4 případy *trojčetného těhotenství* a dokonce 3 případy *těhotenství čtyřčetného*. 17 z 18 případů dvojčetného těhotenství vznikla ve skupině žen léčených gonadotropiny. U čtyřčetných těhotenství autor realizoval fetoredukcí. Celkový počet případů vícečetného těhotenství byl 25, riziko vícečetného těhotenství bylo celkově 13.4 %, ve skupině žen s aplikací gonadotropinů však 23.6 %!

Riziko vícečetného těhotenství bylo v naší práci **prakticky shodné** v porovnání s Crosignani, Leaderem a Dankertem:

Crosignani [41] prokázal 3 případy vícečetného těhotenství v jedné větvi studie, celkové riziko bylo 8.1 % (3 případy vícečetného těhotenství na 37 prokázaných těhotenství).

Leader [16] popsal riziko vícečetného těhotenství 12.5 % ve skupině se zvýšení o 25 IU.

Dankert [15] pozoroval celkové riziko vícečetného těhotenství 6 %. Jedno dvojčetné těhotenství a 1 trojčetné vzniklo ve skupině žen léčených klomifencitrátem, jedno dvojčetné těhotenství vzniklo ve skupině s rekombinantním FSH. Připomínáme, že tohoto výsledku Dankert dosáhl při **uplatnění přísných preventivních opatření**. Přesto je potřeba zdůraznit riziko trojčetného těhotenství spojené s podáním klostilbegytu!

Práce la Cour Freiesleben [25] srovnávala 115 žen se standardní stimulací (dávka 75 IU folitropinu beta) s 113 ženami se stimulací individuální (individuální dávka byla určena na základě nomogramu, který byl založen na tělesné hmotnosti a znalosti počtu antrálních folikulů). **Individuální dávkování snížilo riziko vícečetného těhotenství z 25 % na 5 %!**

Riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu

Ovariální hyperstimulační syndrom jsme v naší studii nepozorovali.

Výsledky naší práce vynikají ve srovnání s výsledky Wanga, Hamilton-Fairley a Guzicka. Pro pochopení souvislostí zmiňujeme záměrně i datum publikování studií.

Wang [6] v roce 1980 pozoroval celkové riziko OHSS v 11.7 % (7.8 % riziko středního stupně OHSS a 3.9 % riziko vážného stupně OHSS).

Hamilton-Fairley [8] v roce 1990 popsal dokonce 4.6 % riziko vážného stupně OHSS po stimulaci gonadotropiny.

Guzick [14] v roce 1999 zaznamenal 6 případů OHSS s nutností hospitalizace! 3 z těchto žen byly těhotné.

Je nutné zdůraznit, že současné studie neprokazují případy OHSS při uplatnění dnes již běžných preventivních opatřeních. Toto potvrzuje např. Dankert [15] i Crosignani [41]. Tyto skutečnosti jsou **v souladu** s našimi výsledky.

O to jsou větším překvapením výsledky Leadera [16], který ještě v roce 2006 pozoroval 5 případů OHSS u 158 léčených žen (riziko OHSS 3.2 %) v obou skupinách. **Vhodným preventivním opatřením se proto jeví zvýšit dávku gonadotropinů důsledně pouze o 25 IU!**

Metodika naší práce odpovídá možnostem medicíny v době vzniku studie. Z testů ovariální rezervy (ovariální odpovědi) bylo v té době reálné pouze vyšetření koncentrace FSH. Dnes běžně vyšetřovaná koncentrace AMH nebyla dostupná a metodika určení AFC nám nebyla ještě známa. Navíc i dnes např. koncentrace inhibinu B zůstává testem experimentálním. Jiná studie (pravděpodobně multicentrická) bude v budoucnu nezbytná pro porovnání ostatních, dnes běžně používaných testů a vyšetření ovariální rezervy (ovariální odpovědi).

Omezením naší studie by mohla být *velikost souborů* (počet žen v jednotlivých skupinách). Přesto jsme prokázali signifikantně zvýšenou celkovou spotřebu gonadotropinů mezi skupinami v návaznosti na zvýšenou počáteční dávku folitropinu beta.

V souhrnu, naše studie naznačila nejnižší účinné dávky gonadotropinů zvolené na základě znalosti ovariální odpovědi na dříve podaný klomifencitrát a umožnila určit jednoduchý a snadný prognostický parametr pro pozdější ovariální odpověď v průběhu stimulace v programu intrauterinních inseminací.

Věříme, že výsledky naší práce budou užitečné ve snaze o individualizaci léčby se záměrem maximalizovat dosažení těhotenství, minimalizovat riziko zrušení cyklů s nízkou i nadměrnou ovariální odpovědí a tím preventivně působit proti vzniku vícečetného těhotenství a ovariálního hyperstimulačního syndromu.

Závěry

- Potvrdili jsme hypotézu, že ke stanovení správné počáteční dávky folitropinu beta přispívá znalost předchozí ovariální odpovědi na klomifencitrát. Dávka 50 IU folitropinu beta denně byla vhodná počáteční dávka pro ženy příznivě reagující na dříve podaný klomifencitrát v dávce 50 mg denně.
- Denní dávky 75 i 100 IU folitropinu beta signifikantně zvyšují celkovou spotřebu gonadotropinů.
- Denní dávky 75 i 100 IU folitropinu beta nezvyšují pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství při určení počáteční dávky folitropinu beta na základě znalosti předchozí ovariální odpovědi na klomifencitrát.
- Neprokázáli jsme statisticky významné rozdíly v riziku potratu v jednotlivých skupinách.
- Denní dávky 75 i 100 IU folitropinu beta mohou zvýšit riziko vícečetného těhotenství.
- Naše výsledky potvrdily nízké riziko zrušení cyklu pro nedostatečnou i nadměrnou ovariální odpověď a současně bezpečnost postupu (nepozorovali jsme ani jeden případ ovariálního hyperstimulačního syndromu).

Literatura

1. PRACTICE COMMITTEE OF AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril*, 2008, vol. 90, no. 5 Suppl, s. 7-12.
2. RAY, A., SHAH, A., GUDI, A. and HOMBURG, R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*, 2012, vol. 24, no. 6, s. 591-602.
3. VAN RUMSTE, M.M., CUSTERS, I.M., VAN DER VEEN, F., VAN WELY, M., EVERS, J.L. and MOL, B.W. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2008, vol. 14, no. 6, s. 563-570.
4. KHALIL, M.R., RASMUSSEN, P.E., ERB, K., LAURSEN, S.B., REX, S. and WESTERGAARD, L.G. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, vol. 80, no. 1, s. 74-81.
5. TUR, R., BARRI, P.N., COROLEU, B., BUXADERAS, R., MARTINEZ, F. and BALASCH, J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod*, 2001, vol. 16, no. 10, s. 2124-2129.
6. WANG, C.F. and GEMZELL, C. The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*, 1980, vol. 33, no. 5, s. 479-486.
7. HOMBURG, R. and HOWLES, C.M. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update*, 1999, vol. 5, no. 5, s. 493-499.
8. HAMILTON-FAIRLEY, D. and FRANKS, S. Common problems in induction of ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1990, vol. 4, no. 3, s. 609-625.
9. MCCLAMROCK, H.D., JONES, H.W. JR., and ADASHI, E.Y. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril*, 2012, vol. 97, no. 4, s. 802-809.
10. RAGNI, G., CALIARI, I., NICOLOSI, A.E., ARNOLDI, M., SOMIGLIANA, E. and CROSIGNANI, P.G. Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years' experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*, 2006, vol. 85, no. 3, s. 619-624.
11. BALASCH, J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*, 2004, vol. 9, no. 6, s. 664-672.
12. DELVIGNE, A. and ROZENBERG, S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*, 2002, vol. 8, no. 6, s. 559-577.
13. DELVIGNE, A. and ROZENBERG, S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update*, 2003 vol. 9, no. 1, s. 77-96.
14. GUZICK, D.S., CARSON, S.A., COUTIFARIS, C., OVERSTREET, J.W., FACTOR-LITVAK, P., STEINKAMPF, M.P., HILL, J.A., MASTROIANNI, L., BUSTER, J.E., NAKAJIMA, S.T., VOGEL, D.L. and CANFIELD, R.E. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*, 1999, vol. 340, no. 3, s. 177-183.
15. DANKERT, T., KREMER, J.A., COHLEN, B.J., HAMILTON, C.J., PASKER-DE JONG, P.C., STRAATMAN, H. and VAN DOP, P.A. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod*, 2007, vol. 22, no. 3, s. 792-797.

16. LEADER, A. and MONOFOLLICULAR OVULATION INDUCTION STUDY GROUP. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 2006, vol. 85, no. 6, s. 1766-1773.
17. BALEN, A. Ovulation induction--optimizing results and minimizing risks. *Hum Fertil (Camb)*, 2003, vol. 6, Suppl 1, s. S42-51.
18. MESSINIS, I.E. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*, 2005, vol. 20, no.10, s. 2688-2697.
19. PLATTEAU, P., ANDERSEN, A.N., BALEN, A., DEVROEY, P., SORENSEN, P., HELMGAARD, L., ARCE, J.C. and MENOPUR OVULATION INDUCTION STUDY GROUP. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod*, 2006, vol. 21, no.7, s. 1798-1804.
20. BALEN, A., PLATTEAU, P., ANDERSEN, A.N., DEVROEY, P., HELMGAARD, L., ARCE, J.C. and GROUP FOR THE BRAVELLE OVULATION INDUCTION STUDY. Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. *Hum Reprod*, 2007, vol. 22, no. 7, s. 1816-1823.
21. REINDOLLAR, R.H. and GOLDMAN, M.B. Gonadotropin therapy: a 20th century relic. *Fertil Steril*, 2012, vol. 97, no. 4, s. 813-818.
22. ABOULGHAR, M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod*, 2003, vol. 18, no. 6, s. 1140-1141.
23. BROWN, J.B. Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1978, vol.18, no. 1, s. 46-54.
24. PENZIAS, A.S. Improving results with assisted reproductive technologies: individualized patient-tailored strategies for ovulation induction. *Reprod Biomed Online*, 2004, vol. 9, no. 1, s. 43-46.
25. LA COUR FREIESLEBEN, N., LOSSL, K., BOGSTAD, J., BREDKJAER, H.E., TOFT, B., ROSENDAHL, M., LOFT, A., BANGSBOLL, S., PINBORG, A. and NYBOE ANDERSEN, A. Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. *Hum Reprod*, 2009, vol. 24, no. 10, s. 2523-2530.
26. OLIVENNES, F., HOWIES, C.M., BORINI, A., GERMOND, M., TREW, G., WIKLAND, M., ZEGERS-HOCHSCHILD, F., SAUNDERS, H. and ALAM, V. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online*, 2011, vol. 22, Suppl 1, s. S73-82.
27. LOUTRADIS, D., PATSOULA, E., MINAS, V., KOUSSIDIS, G.A., ANTSAKLIS, A., MICHALAS, S. and MAKRIGIANNAKIS, A. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs. *J Assist Reprod Genet*, 2006, vol. 23, no. 4, s. 177-184.
28. OTSUKA, F., MCTAVISH, K.J. and SHIMASAKI, S. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function. *Mol Reprod Dev*, 2011, vol. 78, no. 1, s. 9-21.
29. PATTON, P.E., BURRY, K.A., THURMOND, A., NOVY, M.J. and WOLF, D.P. Intrauterine insemination outperforms intracervical insemination in a randomized, controlled study with frozen, donor semen. *Fertil Steril*, 1992, vol. 57, no. 3, s. 559-564.
30. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5. vydání, 2010, New York: World Health Organization. ISBN 978-92-4-154778-9.
31. ZEYNELOGLU, H.B., ARICI, A., OLIVE, D.L. and DULEBA, A.J. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1998, vol. 69, no. 3, s. 486-491.

32. MARTINEZ, A.R., BERNARDUS, R.E., VERMEIDEN, J.P. and SCHOEMAKER, J. Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv*, 1993, vol. 48, no. 12, s. 811-828.
33. CAMPANA, A., SAKKAS, D., STALBERG, A., BIANCHI, P.G., COMTE, I., PACHE, T. and WALKER, D. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod*, 1996, vol. 11, no. 4, s. 732-736.
34. STŘEDA, R., STEPAN, J., ZADROBILKOVA, I. and CERMAKOVA, E. Ovulation induction increases pregnancy rate during intrauterine insemination compared with natural cycles. *Česká Gynekologie*, 2007, vol. 72, no. 6, s. 397-402.
35. ARICI, A., BYRD, W., BRADSHAW, K., KUTTEH, W.H., MARSHBURN, P. and CARR, B.R. Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 1994, vol. 61, no. 2, s. 314-318.
36. DICKEY, R.P. and HOLTKAMP, D.E. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update*, 1996, vol. 2, no. 6, s. 483-506.
37. BALASCH, J., BALLESCA, J.L., PIMENTEL, C., CREUS, M., FABREGUES, F. and VANRELL, J.A. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod*, 1994, vol. 9, no. 10, s. 1863-1866.
38. JEE, B.C., SUH, C.S., KIM, Y.B., KIM, S.H. and MOON, S.Y. Clinical efficacy of highly purified hMG versus recombinant FSH in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, vol. 70, no. 2, s. 132-137.
39. MATORRAS, R., OSUNA, C., EXPOSITO, A., CRISOL, L. and PIJOAN, J.I. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*, 2011, vol. 95, no. 6, s. 1937-1942.
40. ISAZA, V., REQUENA, A., GARCIA-VELASCO, J.A., REMOHI, J., PELLICER, A. and SIMON, C. Recombinant vs. urinary follicle-stimulating hormone in couples undergoing intrauterine insemination. A randomized study. *J Reprod Med*, 2003, vol. 48, no. 2, s. 112-118.
41. CROSIGNANI, P.G., SOMIGLIANA, E. and Group of INTRAUTERINE INSEMINATION STUDY, Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod*, 2007, vol. 22, no. 2, s. 500-505.
42. SAGNELLA, F., MORO, F., LANZONE, A., TROPEA, A., MARTINEZ, D., CAPALBO, A., GANGALE, M.F., SPADONI, V., MORCIANO, A. and APA, R. A prospective randomized noninferiority study comparing recombinant FSH and highly purified menotropin in intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility and/or mild-moderate male factor. *Fertil Steril*, 2011, vol. 95, no. 2, s. 689-694.

Přehled publikační činnosti autora

Původní články:

1. SOBOTKA, V., STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., TOŠNER, J. and HERÁČEK, J. Steroids pretreatment in assisted reproduction cycles. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, in press (IF 2.89)
2. STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V., KORYNTOVÁ, D., HYBNEROVÁ, L. and JINDRA, M. **Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75 and 100 IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination.** *Arch Gynecol Obstet*, 2012, vol. 286, no. 4, s. 1055- 1059. (IF 1.277)
3. STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V., KORYNTOVÁ, D., HYBNEROVÁ, L., JINDRA, M., PASEKOVÁ, V., SLÁMOVÁ, J., ŠTEVÍKOVÁ, M., VOBOŘIL, J., JELÍNKOVÁ, L., VILÍMOVÁ, Š., ICHOVÁ, J., MÁDROVÁ, J., TERŠOVÁ, H., MAŠATA, M. a SOBOTKOVÁ, J. **Srovnání lidského choriového gonadotropinu (Pregnyl 10 000 IU i.m.) s GnRH agonistou (triptorelin 0,2 mg s.c.) pro maturaci oocytů u stejných dárcyň vajíček – klinické a embryologické charakteristiky.** *Česká Gynekologie*, 2011, vol. 76, no. 2, s. 113- 118.
4. STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V. a TOŠNER, J. **Randomizované srovnání dlouhého GnRH agonistického vs. GnRH antagonistického protokolu – hormonální parametry a charakteristiky cyklů- pilotní studie.** *Česká Gynekologie*, 2009, vol. 74, no. 2, s. 75-80.
5. STŘEDA, R., ŠTĚPÁN, J. a TOŠNER, J. **Monofolikulární vývoj – cíl indukce ovulace s folitropinem beta společně s intrauterinní inseminací.** *Česká Gynekologie*, 2008, vol. 73, no. 2, s. 93-7.
6. STŘEDA, R. **Indukce ovulace zvyšuje těhotenský index v porovnání s nativním cyklem.** *Česká Gynekologie*, 2007, vol. 72, no. 6, s. 397-402.
7. STŘEDA, R. a ŠTĚPÁN, J. **Prevalence bakteriální, chlamydiové a mykotické infekce u neplodných žen při mimotělním oplodnění.** *Gynekolog*, 2007, vol. 16, no. 5, s. 190-192.
8. MACHAČ, Š., LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M. a STŘEDA, R. Prevalence of inherited thrombophilia in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2006, vol. 150, no. 2, s. 289-292. (IF 0.716)

Přehledové články:

1. STŘEDA, R. **Vyšší reprodukční věk- příčiny snížení reprodukčního potenciálu.** *Gynekolog*, 2013, vol. 22, no. 1, v tisku.
2. STŘEDA, R., KORYNTOVÁ, D., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V. a SOBOTKOVÁ, J. **Prokázané klinické účinky rekombinantních gonadotropinů v porovnání s urinárními v indukci ovulace.** *Česká Gynekologie*, 2011, vol. 76, no. 2, s. 108- 113.
3. STŘEDA, R. a VLČEK, L. **14. Světový kongres gynekologické endokrinologie,** *Gynekolog*, 2010, vol. 19, no. 4, s. 150- 152.
4. STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., KULT, D., LAZAROVSKÁ, S., SLÁMOVÁ, J. a VOBOŘIL, J. **Význam hysterosalpingografie v průkazu tubárního faktoru neplodnosti.** *Česká Gynekologie*, 2009, vol. 74, no. 1, s. 18-21
5. STŘEDA, R. **23. kongres Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii.** *Gynekolog*, 2008, vol. 17, no. 1, s. 17- 19.
6. STŘEDA, R. **Transfer jednoho embrya (eSET)- cesta ke snížení rizika vícečetného těhotenství.** *Česká Gynekologie*, 2007, vol. 72, no. 6, s. 393- 396.
7. STŘEDA, R. **Možnosti hormonální antikoncepce v léčbě neplodnosti metodami asistované reprodukce.** *Gynekolog*, 2006, vol. 15, no. 5, s. 183- 186.
8. STŘEDA, R. **Konference Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii 2005.** *Gynekolog*, 2005, vol. 14, no. 5, s. 227- 228.

Přednášky na odborných setkáních v České republice:

1. 2012, *Konference sekce asistované reprodukce ČGPS*, Brno, STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V., KORYNTOVÁ, D., HYBNEROVÁ, L. a JINDRA, M. **Počet klinických těhotenství, potratů, narozených dětí a dvojčetného těhotenství u 100 cyklů darovaných oocytů.**
2. 2011, *Konference sekce asistované reprodukce ČGPS*, Brno, STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V., KORYNTOVÁ, D., HYBNEROVÁ, L. a JINDRA, M. **Porovnání lidského choriového gonadotropinu (Pregnyl 10 000 IU) s agonistou GnRH (triptorelin 0,2 mg) pro konečnou maturaci oocytů u 40 stejných dárkyň – klinické a embryologické charakteristiky.**
3. 2010, *Konference sekce asistované reprodukce ČGPS*, Brno, STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V., KORYNTOVÁ, D., HYBNEROVÁ, L. a JINDRA, M. **Porovnání lidského choriového gonadotropinu (Pregnyl 10 000 IU) s agonistou GnRH**

(triptorelin 0,2 mg) pro konečnou maturaci oocytů u 12 stejných dárek – klinické a embryologické charakteristiky.

4. 2009, *Konference sekce asistované reprodukce Č GPS*, Brno, STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T. a SOBOTKA, V. **Srovnání účinku krátkodobě a dlouhodobě působících GnRH analog (triptorelin 0,1 mg denně vs. 3 mg) - hormonální charakteristiky a charakteristiky cyklů.**
5. 2008, *Konference sekce asistované reprodukce Č GPS*, Brno, STŘEDA, R. **Predikční hodnota salpingografie v diagnostice tubárního faktoru neplodnosti.**
6. 2007, *Konference sekce asistované reprodukce Č GPS*, Brno, STŘEDA, R., HAMPL, R. a ŠTĚPÁN, J. **Riziko OHSS a význam znalosti hladin estradiolu v průběhu ovariální stimulace- randomizované srovnání dlouhého protokolu GnRH agonista vs. GnRH antagonist.**

Mezinárodní konference:

1. 2011, *Congress IVI*, Valencie, STŘEDA, R. **Comparison of human chorionic gonadotropin (Pregnyl 10 000 IU i.m.) versus gonadotropin- releasing hormone agonist (triptorelin 0,2 mg s.c.) for final oocytes maturation in the same 40 egg donors – clinical and embryological characteristics.**
2. 2010, *Congress COGI*, Berlin, STŘEDA, R. **Comparison of human chorionic gonadotropin (Pregnyl 10 000 IU i.m.) versus gonadotropin- releasing hormone agonist (triptorelin 0,2 mg s.c.) for final oocytes maturation in the same 12 egg donors – clinical and embryological characteristics.**
3. 2010, *Congress ISGE*, Florencie, STŘEDA, R., MARDEŠIČ, T., SOBOTKA, V., TOŠNER, J. **Long GnRH agonist vs. GnRH antagonist protocol in randomized controlled trial in unselected patients -hormonal and cycle characteristics- pilot study.**
4. 2008, *The 10th Congress of the European Society of Contraception*, Praha, STŘEDA, R. **The impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and risk of OHSS- comparison of long GnRH agonist vs. GnRH antagonist protocol in RCT.**
5. 2008, *The 10th Congress of the European Society of Contraception*, Praha, STŘEDA, R. **Prevalence of infections caused by bacterial species Chlamydia trachomatis and Candida albicans in patients treated with in vitro fertilization technique.**
6. 2008, *13th World Congress of Gynecological Endocrinology*, Florencie, STŘEDA, R. **Follitropin beta 50 IU daily is the effective dose for mono-follicular development.**

