

DCI FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

1. Disfuncții ovulatorii:
 - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
 - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
 - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclul menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbați infertili cu deficite hormonale

Hipogonadism hipogonadotrop – la minim 6 luni de la inițiere terapiei cu hCG cu lipsă de răspuns pe spermatogeneză

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții

sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)
- b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului
- c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclini:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B și HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulației
- Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/ Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

Investigații generale

- **Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare abdomen, examenul genital – volum testicular, pilozitate**
- **Hemoleucograma**
- **Grupa sanguină**
- **Screening pentru Hepatita B și HIV**
- **Spermocultură**

- Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron
- Ecografie testiculară & prostată
- PSA
- Funcție hepatică, glicemie, sideremie transaminaze
- Spermogramă – înainte de inițiere

Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Alte analize hormonale: funcție tiroidiană, prolactină,
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Investigații genetice
- feritină, transferină, CTLF
- investigații imunologice

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI PACIENTELOR DE SEX FEMININ:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

- evaluarea dezvoltării endometriului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal > 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Formă severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduită terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- vârsta tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:

- **Spermogramă**
- **±Spermocultură**
- **Testosteron**

Criterii de eficiență a tratamentului

- **Valori ale testosteronului în limite normale**
- **Spermogramă – obținere spermatozoizi viabili**

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficiența primară ovariană
- pentru sexul masculin – tumori testiculare, creșteri PSA – suspiciune carcinom de prostată

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.”