

Tapasztalataink tiszta FSH-t tartalmazó készítmény (Metrodin[®]) alkalmazásával a női infertilitás kezelésében

BALOGH ÁDÁM DR.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája
(igazgató: Lampé László dr. egyetemi tanár) közleménye

Összefoglalás: Tiszta FSH (urofollitropin) tartalmú készítményt és hCG-t alkalmazott a szerző 31 infertilis nő kezelésére, akik korábban más gyógyszerrel sikertelen kezelésben részesültek. A hormonmeghatározásokkal és ultrahang folliculometriával monitorizált kezelések során a 47 kezelt ciklusból 30-ban váltott ki ovulációt (63,8%), ebből 14 corpus luteum elégtelenség jeleit mutatta. A programban összesen 13 terhesség fogant (41,9%), 8 klinikai és 5 biokémiai. A szülések száma 5 volt (19,3%). A kevésbé válogatott beteganyagot tekintve a szerző biztatónak tartja az FSH + hCG kezeléssel kapott eredményeket.

Kulcsszavak: infertilitás, FSH-készítmény, ovuláció kiváltás

Az utóbbi két évtizedben vált ismeretessé a klinikai kutatásban és gyakorlatban is, hogy az ovarialis szteroidtermelés egyensúlyozásához elegendő mennyiségű folliculus stimuláló hormon (FSH), illetve megfelelő LH/FSH hányados szükséges. Ezáltal biztosítható csak a tüszők normális kifejlődése, valamint az androgének aromatizációja ösztrogénekké a granulosa-sejtekben.

Az így termelődött ösztrogének indukálják a mitogenezist és az LH-receptorok képződését. Természetesen ez a kép jelentősen leegyszerűsített, sok más tényező is szerepel a háttérben moduláló hatást kifejtve.

FSH-hatás hiányában az androgének nem aromatizálódnak ösztrogénekké, hanem potensebb androgénekké válnak redukció útján az interandrogén konverzió formájában. Következésképpen a granulosa-sejtek androgenizációja follicularis atresziához és anovulációhoz, vagy a tüszőérés zavaraihoz (pl. LUF) vezetnek. Kimutatták, hogy az infertilis, anovulációs nők jelentős hányadában az LH/FSH hányados megnőtt, 0,5-2-ről 3-6-ra [13]. Ez az élettanitól eltérő arány különböző módon jö-

het létre. Különösen áll ez a női hyperandrogén kórképek egy részére, pl. a polycystás ovarium szindróma (PCOS), másnéven krónikus hyperandrogén anovuláció eseteinek jelentős hányadára [3, 9].

A jelen tanulmány célja tiszta FSH-tartalmú készítmény (Metrodin[®]-Sero) hatásának vizsgálata volt infertilis nők kezelése során.

Beteganyag és módszerek

A vizsgálatban 31 nő vett részt megfelelő felvilágosítás és beleegyezés után. Életkoruk 20 és 37 év között volt, medián 27,2 év. A klinikai diagnózisok megoszlása az I. táblázaton látható. Valamennyi esetben a petevezetők átjárhatóságát HSG vizsgálattal igazoltuk. A meddőség 2-12 éve állt fenn, és 9 esetben a férj subfertilis volta is igazolást nyert korábban.

A tanulmány, illetve a nők kezelésének időtartama során andrológiai kezelést követően valamennyien fertilis minősítést kaptak. A tanulmány résztvevői közül 27-en előzőleg

egy vagy több kezelési módban, vagy terápiás ciklusokban részesültek. Huszonhatan klomifén citrát, vagy klomifén + hCG kezelést kaptak korábban, sikertelenül, hárman hMG + hCG kúrát.

I. táblázat

A Metrodin®-kezelésben részesült infertilis nők diagnózis-megoszlása

Diagnózis	Esetszám
Infertilitas I.	23
Infertilitas II.	8
Hirsutismus	6
Amenorrhoea I.	3
Amenorrhoea II.	6
Subfertilis férj	9

A vizsgálat elsősorban a klinikai hatékonyságra terjedt ki és néhány reprodukív hormon vérszintjének monitorizálására. A kezelési ciklusok végén hCG RIA vizsgálatokat végeztünk a korai terhesség kimutatására.

Hormonmeghatározások: Az LH, FSH, prolaktin, ösztadiol, progeszteron, tesztoszteron és hCG meghatározásokhoz Sero Diagnostics (Coinsins, Svájc) kiteket használtunk, a szexhormon-kötő globulin (SHBG) mérésére a Farnos (Turku, Finnország) RIA-reagensait.

A hormonmeghatározások minőségi mutatói (inter- és intra-assay variációs koefficiensek és a kontroll-szérumok mérési eredményei) a technikai leírás által megadott határokon belül voltak.

Az ultrahang folliculometriához használt készülékek Picker LS-5000, illetve részben Brüel and Kjaer (typ 8538 transducerrel) gyártmányúak voltak.

A kezelési ciklusok hossza az első Metrodin® inj. beadásától számítva a Profasi® inj. napjáig 7-18 nap volt.

Eredmények

A folliculus-növekedés nem kielégítő volta miatt a kúrát nem tudtuk befejezni hCG-vel 5 nő összesen 9 ciklusában. A petefészkek hyperstimulációja miatt (folliculus-méret, tapintási lelet, vagy a szérum E₂ eredmény alapján) egy alkalommal sem kellett a kúrát

félbeszakítani. A klinikai terhességek között ikrek nem voltak.

II. táblázat

Hormonértékek Metrodin® kezelés előtt és alatt (geometriai átlag és szóróhatárok, n=31)

	Kezelés előtt	Kezelés alatt
FSH (IE/l)	3,2 (1,2; 5,8)	8,6 (5,1; 15,4) ⁺
LH (IE/l)	6,8 (3,3; 9,8)	3,8 (2,1; 5,6) ⁺
LH:FSH	2,1 (1,8; 4,2)	0,40 (0,32; 1,9) ⁺
PRL (ng/ml)	12,5 (8,2; 18,9)	13,2 (8,1; 19,3)
E ₂ (nmol/l)	0,12 (0,09; 0,18)	1,83 (1,16; 2,12) ⁺
T (nmol/l)	1,9 (0,92; 2,25)	1,1 (0,80; 1,96)
PROG (nmol/l)	0,75 (0,42; 1,84)	28,6 (12,2; 58,9) ⁺⁺
SHBG (nmol/l)	62 (46; 92)	89 (62; 126)

⁺ az utolsó Metrodin® inj. napján

⁺⁺ az ovulációs ciklusok értékei

III. táblázat

A Metrodin® kezelés eredményei: terhességek/kezelt nők (%)

Klinikai terhesség	8/31 (25,9)
Biokémiai terhesség	5/31 (16,1)
Összes terhesség	13/31 (41,9)
Szülés	5/31 (19,3)

A kezelés előtt és alatt végzett hormonvizsgálatok összefoglaló eredményeit a II. táblázat mutatja, a terhességek részletes felsorolását pedig a III. táblázat.

Megbeszélés

A tiszta FSH-t tartalmazó gonadotropin preparátumot eredetileg a polycystás ovarium syndroma (PCOS), illetve a többnyire velejároló relatív FSH-hiány, vagy fokozott LH-termelés következtében létrejött emelkedett LH:FSH hányados esetében alkalmazták, többnyire sikerrel [1, 13, 15]. A kezdeti próbálkozás hypophysis-eredetű FSH-val nem bizonyult sikeresnek, így a menopausalis vizeletből nyert "urofollitropint" (FSH-t) tartalmazó készítményt használják ma már, *Donini és mtsai* (1966) eljárása nyomán.

Újabban a PCOS, mint javallat nem egyedülálló az FSH-készítmény alkalmazására [4], különösen amióta bebizonyosodott, hogy GnRH agonista hatására létrejövő LH

és FSH-t tartalmazó programni [6, 8, Minda kalmazással járó dukcióval lemezhető ismeret minden térhez szigorú mazásálaciós azonban tünk te A tercsonyal mánytmég előció gya nyekke séget. nem k: ból sik A te nyek f véssé többsé seket, din® é eredn A ki lelő n a Met infert

1. An... Lob... par... mor... má... Ste
2. Cl... J.,... pu... an... lat... til.
3. Co... ce... 42
4. Co... Se... tu... we... dc
5. D... B... re

k között

előtt

n=31)

att
5,4)*
6)*
1,9)*
19,3)
2,12)*
1,96)
58,9)**

3)

31 (25,9)

31 (16,1)

31 (41,9)

31 (19,3)

onvizi-

tblá-

sorolá-

otropin

ovari-

re ve-

tt LH-

kedett

aszták,

ti pró-

l nem

alis vi-

tartal-

Donini

egye-

zására

, hogy

vő LH

és FSH gátlást követően kizárólag FSH-t tartalmazó készítménnyel ovulációt, sőt az IVF-programban szuperovulációt is ki lehet váltani [6, 8, 10, 14].

Mindazonáltal az FSH-készítmény fő alkalmazási területe az anovulációval, meddőséggel járó, endokrin szempontból LH túlprodukciónal és androgénhormon-túlsúllyal jellemezhető kórkepegyüttes maradt [11]. Az is ismeretes, hogy a hirsutismus vagy acne nem minden esetben társul a vázolt endokrin hátterhez [9]. Anyagunkban nem alkalmaztunk szigorú válogatást az FSH-készítmény alkalmazásához. Fő kritérium az endokrin anovulációs meddőség volt. Ennek köszönhetően azonban viszonylag széles körben szereztünk terápiás tapasztalatokat.

A terápiás séma megválasztásánál az alacsonyabb-közepes FSH és hCG dózistartományt választottuk [2, 7, 12], mert nem volt még elegendő tapasztalatunk a hyperstimuláció gyakoriságáról az alkalmazott készítményekkel és el akartuk kerülni a többes terhességet. Mivel klinikailag multiplex graviditást nem kaptunk, a programot ebből a szempontból sikeresnek tekinthetjük.

A terhességi és szülési rátákat a körülmények figyelembevételével értékelhetjük. A kevésbé szigorú betegválogatást, a korábban többségükben alkalmazott sikertelen kezeléseket, illetve az óvatosságnak tekinthető Metrodin® és Profasi® adagolást figyelembe véve az eredményeket biztatónak tartjuk.

A kiérlelt javallatokra támaszkodva, megfelelő monitorizálási és adagolási gyakorlattal a Metrodin® hasznos eleme lehet az endokrin infertilitás kezelési fegyvertárának.

Irodalom

- Anderson, R. E., Stanczyk, F. Z., Cragun, J. M., Lobo, R. A., Chang, R. J.: A pharmacodynamic comparison of human urinary follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin in normal women and polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 52, 216-220 (1989).
- Claman, P., Seibel, M. M., McArdle, C., Berger, M. J., Taymor, M. L.: Comparison of intermediate dose purified urinary follicle-stimulating hormone with and without human chorionic gonadotropin for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 46, 518-521 (1986).
- Coney, P.: *Polycystic ovarian disease: Current concepts of pathophysiology and therapy.* *Fertil. Steril.* 42, 667-682 (1984).
- Couzinet, B., Lestrat, N., Brailly, S., Forest, M., Schaison, G.: Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66, 552-556 (1988).
- Donini, P., Pozzuoli, D., D'Alessio, I., Lunenfeld, B., Eshkol, A., Parlou, A. F.: Purification and separation of follicle stimulating hormone (FSH) and

luteinizing hormone (LH) from human menopausal gonadotrophin (HMG). II. Preparation of biologically apparently pure FSH by selective binding of the LH with an anti-HCG serum and subsequent chromatography. *Acta Endocr. (Kbh.)* 52, 186-198 (1966).

- Filicori, M., Flamigni, C., Campaniello, E., Valdisserri, A., Ferrari, P., Merigliola, M. D., Michelacci, L., Pareschi, A.: The abnormal response of polycystic ovarian disease patients to exogenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone: Characterization and management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69, 825-831 (1989).
- Kamrava, M. M., Seibel, M. M., Berger, M. J., Thompson, I., Taymor, M. L.: Reversal of persistent anovulation in polycystic ovarian disease by administration of chronic low dose follicle-stimulating hormone. *Fertil. Steril.* 37, 520-523 (1982).
- Kejnigsberg, D.D., Littmand, B. A., Hodddgen, G. D.: Medical hypophysectomy II. Variability of ovarian response to gonadotropins. *Fertil. Steril.* 42, 116-126 (1984).
- Lobo, R. A.: *Androgen excess in women: The enigma of the hirsute female.* In: Soules, M. R.: *Controversies in Reproductive Endocrinology and Infertility*, Elsevier, New York, Amsterdam, London, pp. 59-77 (1989).
- Messinis, I. E., Templeton, A. A.: Endocrine and follicle characteristics of cycles with and without endogenous luteinizing hormone surges during superovulation induction with pulsatile follicle-stimulating hormone. *Hum. Reprod.* 2, 11-16 (1987).
- Polan, M. L., Daniele, A., Russell, J. B., DeCherney, A. H.: Ovulation induction with human menopausal gonadotropin compared to human urinary follicle-stimulating hormone results in a significant shift in follicular fluid androgen levels without discernible differences in granulosa-luteal cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63, 1284-1291 (1986).
- Polson, D. W., Mason, H. D., Kiddy, D. S., Winston, R. M. L., Margara, R., Franks, S.: Low-dose follicle-stimulating hormone in the treatment of polycystic ovary syndrome: A comparison of pulsatile subcutaneous with daily intramuscular therapy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96, 746-748 (1989).
- Rebar, R., Judd, H. L., Yen, S. S. C.: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* 57, 1320-1325 (1976).
- Remorgida, V., Venturini, P. L., Anserini, P., Lanera, P., De Cecco, L.: Administration of pure follicle-stimulating hormone during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in patients with clomiphene-resistant polycystic ovary disease: Hormonal evaluations and clinical perspectives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160, 108-113 (1989).
- Seibel, M. M., McArdle, C., Smith, D., Taymor, M. L.: Ovulation induction in polycystic ovary syndrome with urinary follicle stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil. Steril.* 43, 703-708 (1985).

Balogh, Á.: *Experiences with the use of a pure FSH preparation (Metrodin®) in the treatment of female infertility*

A pure FSH containing preparation (Metrodin®) was used by the author for the treatment of 31 infertile women who had previously received courses of unsuccessful treatment by other drugs. During the

study 47 cycles of treatment were performed and monitored by hormone assays and ultrasound folliculometry, resulting in ovulation in 30 cycles. Of the ovulatory cycles 14 showed signs of luteal phase defect. A total of 13 pregnancies conceived in the program (41,9%), 8 clinical and 5 biochemical ones. The number of deliveries was 5 (19,3%). Considering

the less strict patient selection, the author views these results of FSH and hCG treatments as promising ones.

Key words: infertility, FSH preparation, ovulation induction

Közlésre elfogadva: 1991. december 6.