

DCI: LUTROPINA ALFA

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA 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 ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

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 de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

INDICAȚII DE ADMINISTRARE 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.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

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)

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI și 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH și 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 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 și se menține doza de 75 UI de lutropină alfa 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 ~ 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 și se menține doza de 75 UI de lutropină alfa 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 ~ 17 mm)

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

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 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. Vârstă, 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. Anamneza 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 paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înaintea 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, Mycoplasme, 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

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

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 endometrului (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.

Conduita 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, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

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

Forma severă:

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

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

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:

- 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;

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 active, netratate 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;

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 lutropin 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.