

Cải thiện tỉ lệ thành công IVF ở bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang

Dr. Sawaek Weerakiet MD.

*Chairman of Department of Obstetrics and Gynaecology ,
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital*



Mục tiêu

- Các vấn đề về IVF ở bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang
- Xác định tỉ lệ thành công của IVF
- Quy trình IVF nhằm đạt được tỉ lệ thành công tối ưu

Các vấn đề IVF ở bệnh nhân PCOS

- Chất lượng nang noãn
- Sự tiếp nhận của nội mạc tử cung
- Các biến chứng của IVF
 - Đa thai
 - Hội chứng quá kích buồng trứng

Chất lượng nang noãn

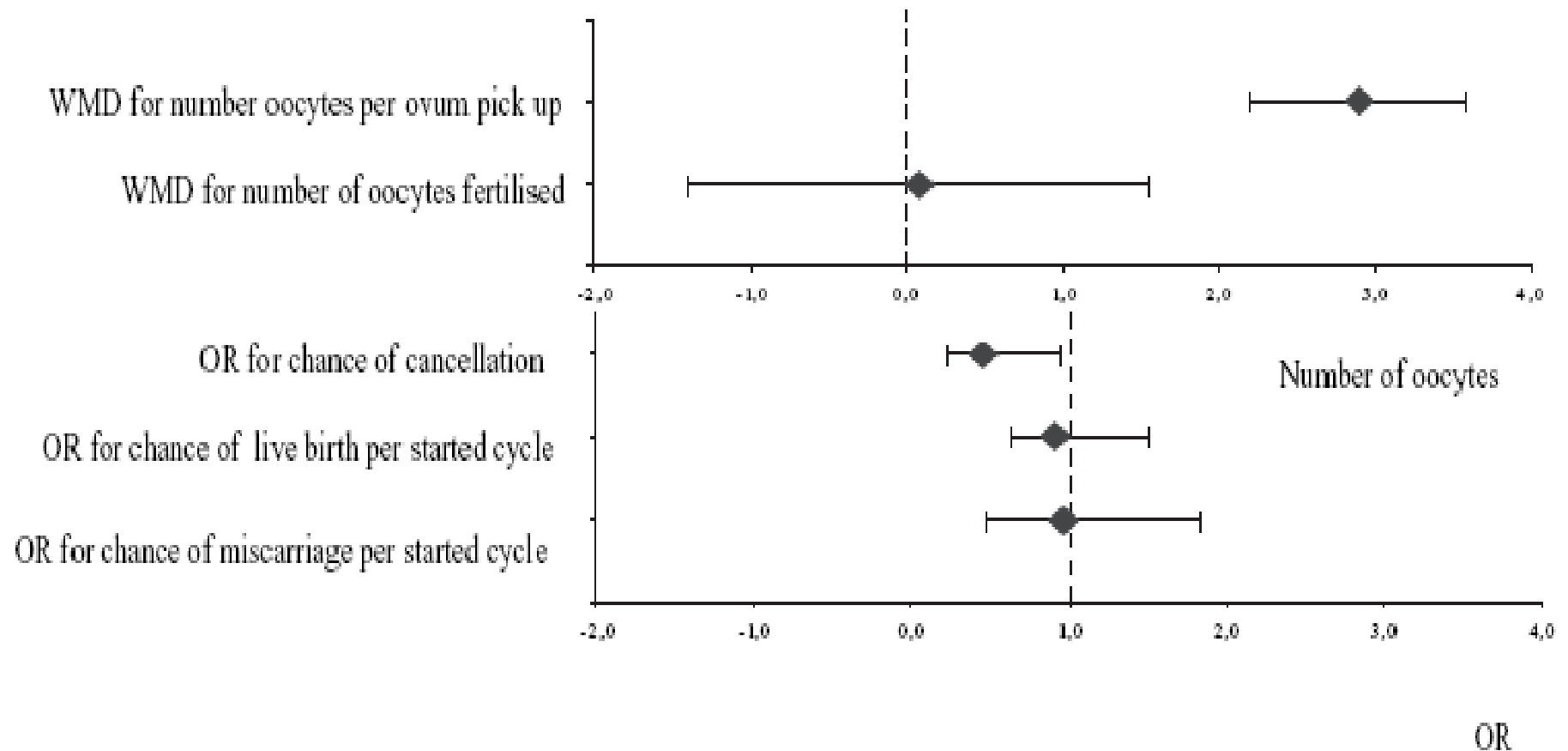


PCOS và chất lượng nang noãn

Size (mm)	Follicles (<i>n</i>)	Oocyte breakdown according to maturity		Emb positive		Emb negative	
		A	B	A	B	A	B
<10	6	4	2	0	0	4	2
10	8	1	7	0	0	1	7
11	3	–	3	–	0	–	3
12	6	3	3	1	0	2	3
13	7	3	4	2	0	1	4
14	9	8	1	8	0	0	1
15	13	10	3	10	0	0	3
16	10	8	2	6	0	0	2
17–22	50	36	14	36	0	0	14
>22	7	5	2	1	0	4	2

Class A = follicles which contained meiotically competent oocyte (MCO); class B = follicles with meiotically incompetent oocyte (MIO); Emb positive = oocytes giving rise to embryo development; Emb negative = oocytes which failed in embryo development.

Nghiên cứu phân tích đa biến kết quả IVF qui ước ở phụ nữ PCOS



So sánh chất lượng nang noãn và kết quả ICSI

- Nghiên cứu hồi cứu
- Ba nhóm có yếu tố vô sinh nam
 - 50 chu kỳ chỉ có hình ảnh buồng trứng đa nang về mặt hình thái học
 - PCOS 51 chu kỳ có hội chứng buồng trứng đa nang
 - 104 chu kỳ làm nhóm chứng



Kết quả

Table 4 The embryological data and pregnancy outcome of the PCOS, PCO-only, and control groups

Variable	PCOS	PCO-only	Control	P value
No. of 2 pronucleated oocytes	7.6 ± 4.3	8.9 ± 4.0	7.3 ± 3.8	NS
Two pronucleated/metaphase II oocytes	63.2 ± 22.9	60.9 ± 17.1	72.5 ± 40.7	NS
No. of top grade embryos on day 3	3.9 ± 3.5	4.3 ± 3.0	4.0 ± 2.8	NS
Day of embryo transfer	3.3 ± 0.9	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.8	NS
No. of embryos transferred	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2	1.9 ± 0.09	NS
No of cycles with blastocyst transfer (%)	16.2	12	13.7	NS
No. of cycles with embryo freezing (%)	41.3	56.3	44.9	NS
No of moderate/severe OHSS (%)	2	0	1.9	NS
Clinical pregnancy/embryo transfer (%)	59	52	44	NS
Implantation rate (%)	33	30	27	NS
Multiple pregnancy rate (%)	13	19	21	NS
Miscarriage rate (%)	31	15.4	14	<0.05

Sự tiếp nhận nội mạc tử cung



Sự tiếp nhận nội mạc tử cung

- HOXA-10
 - Là gen thiết yếu cho sự phát triển và sự tiếp nhận sự làm tổ của phôi
 - Ức chế bởi testosterone
 - Endometrial Bx từ PCOS
 - Lượng HOXA-10 mRNA bị giảm



J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 238–243.



Biến chứng của điều trị IVF

- Đa thai
- Hội chứng quá kích buồng trứng



Kết quả tốt

- Chất lượng nang noãn
- Tỷ lệ thụ tinh
- Chất lượng phôi
- Tỷ lệ đậu thai
- Tỷ lệ thai sống

Ít biến chứng

- Đa thai
- Hội chứng quá kích buồng trứng



Tần suất đa thai ở bệnh nhân PCOS

Table 7: Multiple pregnancies

Order	Total	IUI η	ART $\dagger\dagger$
Twins	46	31	15
Triplets	5	4	1
Quadruplets	2	2	-
Quintuplets	1	1	-
Septuplets	1	1	-
Nonuplets	1	1	-
Total	56	40 (71.43%)	16 (28.57%)

$P < 0.001$, Statistically significant, η - Intrauterine insemination, $\dagger\dagger$ - Assisted reproductive technique

Tần suất của hội chứng quá kích buồng trứng ở bệnh nhân PCOS

Table 6: Complications of ovulation induction in intrauterine insemination/assisted reproductive technique

Therapy	Total	OHSS	Ovarian cyst	Multiple pregnancy
CC [§]	34	14	15	5
Letrozole	28	11	13	4
CC/Letroz + GT	39	13	18	8
GT	36	16	10	10
GnRH ^{**} + GT	91	50	12	29
Total (1946 cycles)	228 (11.7)	104 (5.34)	68 (3.49)	56 (2.87)

§ - Clomiphene citrate, || - Gonadotrophin, ** - Gonadotrophin-releasing hormone agonist, Figures in parentheses are in percentages

Tỉ lệ thành công

- Kết quả tốt
- Ít biến chứng



QUI TRÌNH IVF

Phác đồ kích thích buồng trứng

Hỗ trợ hoàng thể

Trước khi dùng thuốc

-Metformin

-Thiazolidinediones

-Phẫu thuật

-Đốt điểm buồng
trứng

Gây rụng
trứng

Chuyển
phôi

Định lượng β -
hCG



Điều trị tiền dùng thuốc

Cochrane review 2009

- Metformin

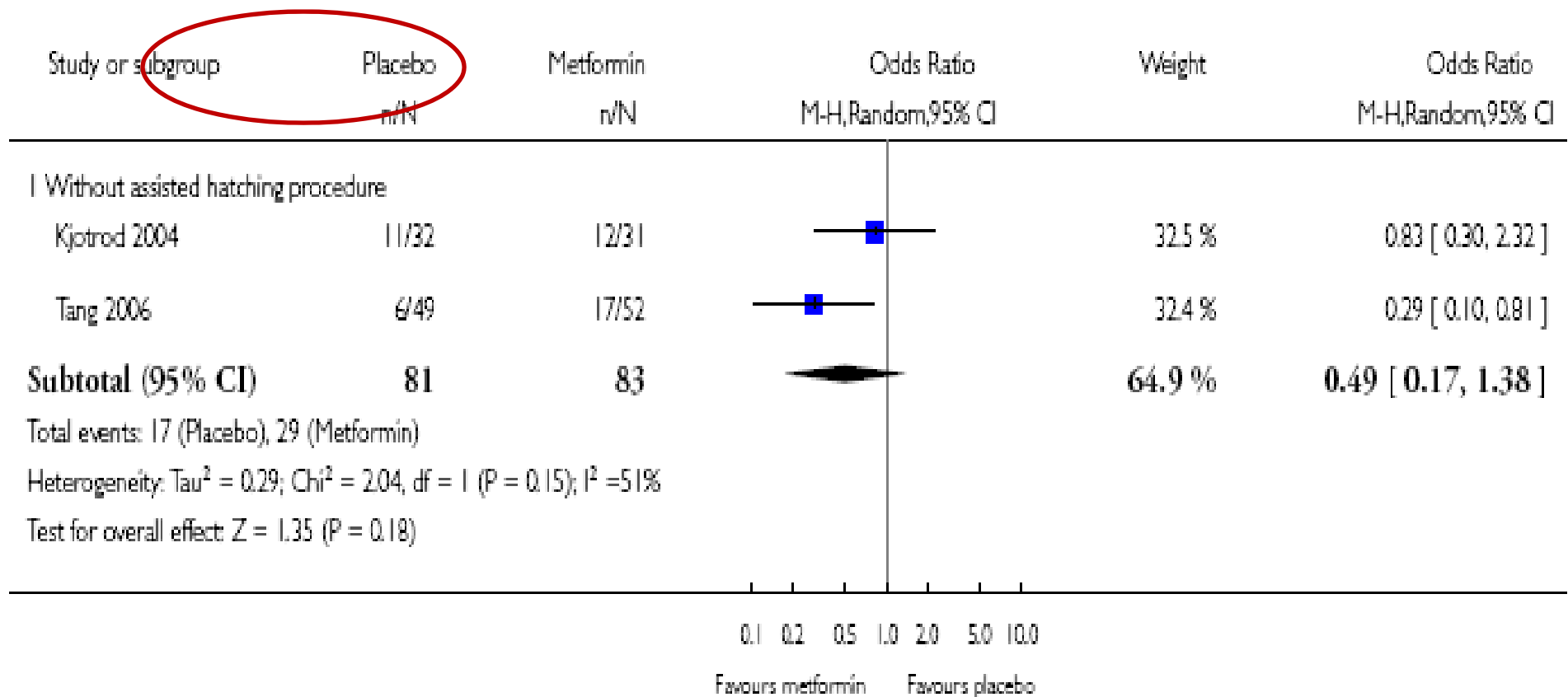
- Không có bằng chứng cải thiện tỉ lệ sinh sống hay tỉ lệ có thai trong hỗ trợ sinh sản
- Giảm tần suất hội chứng quá kích quá trứng



Review: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome

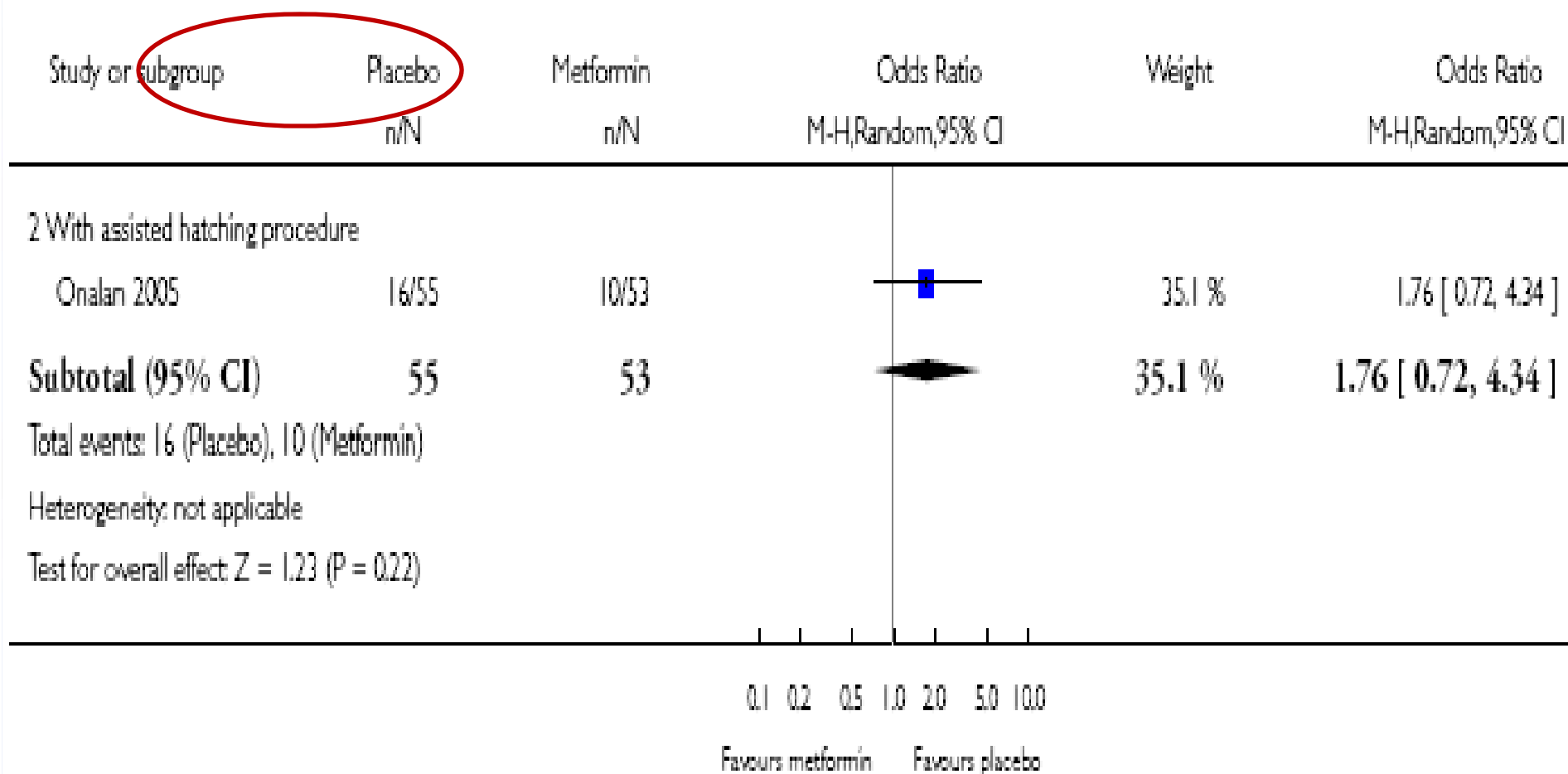
Comparison: 1 Metformin versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Live birth rate (per woman)



Comparison: 1 Metformin versus placebo or no treatment

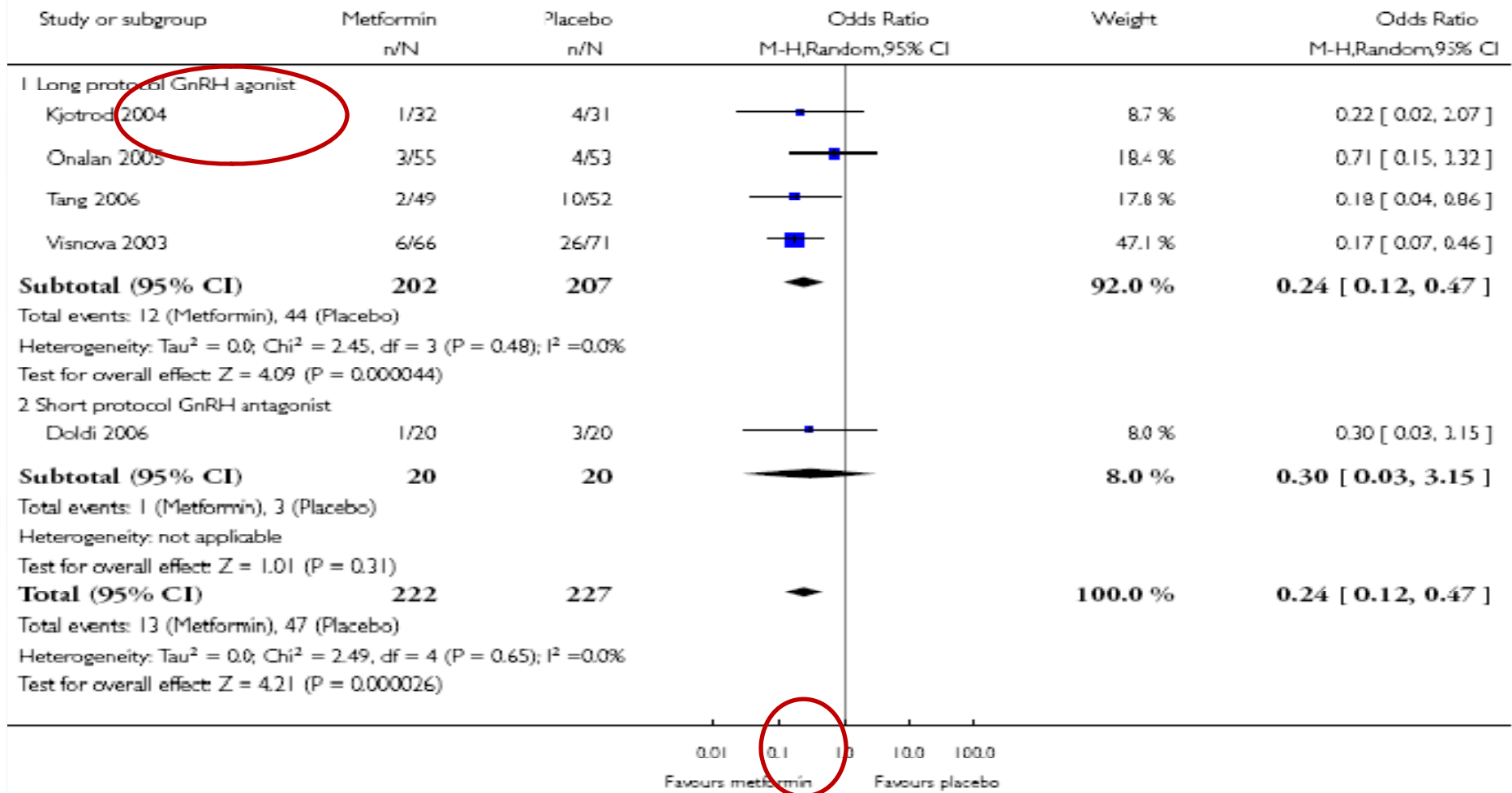
Outcome: 1 Live birth rate (per woman)



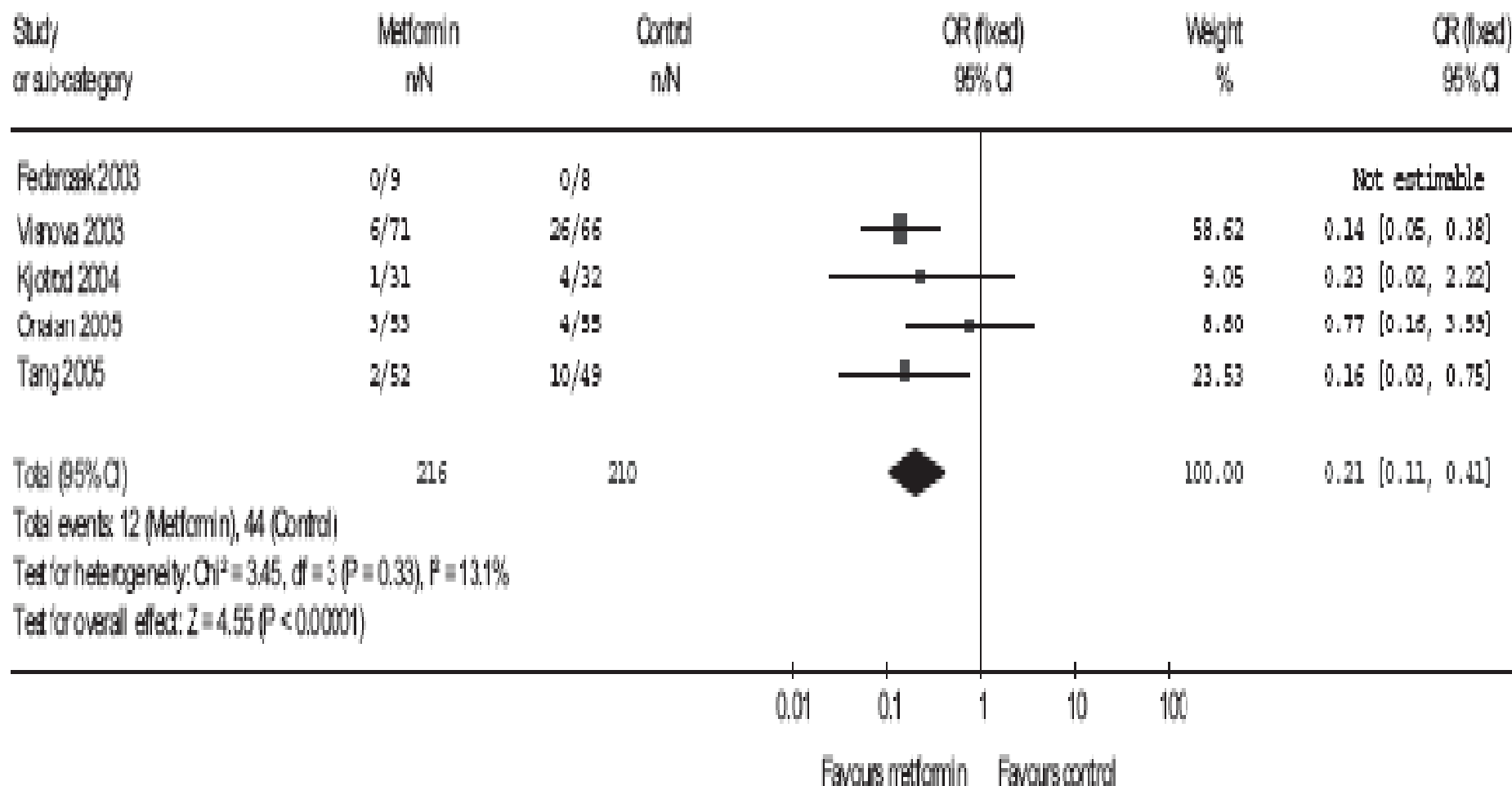
Review: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome

Comparison: 1 Metformin versus placebo or no treatment

Outcome: 4 Incidence of OHSS



Review: Metformin and Gonadotropins in PCOS
 Comparison: 02 Metformin versus placebo or no treatment (IVF)
 Outcome: 01 Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) rate



Điều trị tiền dùng thuốc

- Pioglitazone

- Nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát, N=60
- PCOS có đề kháng Clomiphene citrate
- Phác đồ dùng kháng vận GnRH-a (flexible)
- Nhóm chứng-dùng thuốc tránh thai trong 4 tuần
- Nhóm chứng-dùng pioglitazone 30 mg mỗi ngày trong 4 tuần



Kết quả

Results of ovarian stimulation.

	Treatment group	Control group	<i>P</i> ^a
No. of patients	30	30	
No. of cycles	30	30	
Total rFSH dose (IU)	2223.6 ± 351.5	2314.1 ± 318.5	NS
Days of rFSH administration	10.0 ± 1.5	10.3 ± 1.7	NS
On the day of hCG injection			
Fasting glucose (mg/dL)	93.4 ± 20.5	97.8 ± 28.1	NS
Serum E ₂ (pg/mL)	1694.2 ± 451.5	2214.1 ± 618.5	<.01
No. of follicles (≥ 14 mm)	8.6 ± 3.1	12.1 ± 4.6	<.01
No. of follicles (11–13 mm)	4.5 ± 1.3	6.1 ± 2.3	<.01
Endometrial thickness (mm)	10.2 ± 1.4	10.4 ± 1.7	NS

Note: All results are mean ± standard deviation. NS, not statistically significant; rFSH, recombinant follicle-stimulating hormone.

^a Student's *t*-test.

Kim. Pioglitazone and IVF in PCOS women. *Fertil Steril* 2009.



Fertil steril 2009, article in pres



Kết quả

In vitro fertilization outcomes.

	Treatment group	Control group	P
No. of cycles	30	30	
No. of oocytes retrieved	10.0 ± 4.1	13.6 ± 5.8	< .01
No. of MII oocytes	8.9 ± 3.1	11.2 ± 4.2	.02
No. of oocytes fertilized	8.7 ± 2.4	9.8 ± 2.9	NS ^a
No. of grade I, II embryos	6.2 ± 2.2	6.7 ± 2.8	NS ^a
No. of embryos transferred	2.9 ± 0.2	2.8 ± 0.2	NS ^a
No. of embryos frozen	3.7 ± 1.5	4.0 ± 2.0	NS ^a
Clinical pregnancy rate/cycle	36.7% (11/30)	30.0% (9/30)	NS ^b
Miscarriage rate	9.1% (1/11)	22.2% (2/9)	NS ^b
Multiple pregnancy rate	18.2% (2/11)	11.1% (1/9)	NS ^b
Delivered pregnancy rate/cycle	33.3% (10/30)	23.3% (7/30)	NS ^b
Severe OHSS incidence	3.3% (1/30)	10.0% (3/30)	NS ^b

Notes: MII, metaphase II; NS, not statistically significant; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome.

^a Student's *t*-test.

^b Chi-square test or Fisher's exact test.

Kim. *Fliglitazone and IVF in PCOS women. Fertil Steril* 2009.



Fertil steril 2009, article in pres



Phẫu thuật đốt điểm buồng trứng

- Cơ chế
 - Giảm nồng độ androgen
 - Không có bằng chứng



Phác đồ kích thích buồng trứng

- Phác đồ tối ưu vẫn còn bàn luận
 - Phác đồ dài



Comparison between IVF cycles in the GnRH agonist and GnRH antagonist groups.

	Agonist	Antagonist	P values
Number of cycles	50	102	
Patient age (years)	30 ± 3.9	30.9 ± 4.6	ns
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 4.9	27.9 ± 5.3	ns
Length of stimulation (days)	11.1 ± 2.9	10.2 ± 2.4	.05
Number of gonadotropin ampoules used	35.0 ± 16.8	28.8 ± 15.3	<.03
Peak E ₂ levels on day of hCG administration (pg/mL)	1,800 ± 872	1738 ± 1,048	ns
Progesterone levels on day of hCG administration (ng/mL)	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.6	ns
Number of oocytes retrieved	11.8 ± 7.2	11.7 ± 8.7	ns
Fertilization rate (%)	55 ± 5	58 ± 61	ns
Number of embryos transferred	2.2 ± 0.6	2.2 ± 0.7	ns
Pregnancy rate	36.0% (18/50)	19.6% (20/102)	<.04

Phác đồ kích thích buồng trứng

- Phác đồ tối ưu vẫn còn bàn luận
 - Phác đồ dài
 - rFSH : làm giảm tần suất quá kích buồng trứng



Chất kháng vận GnRH-a

- GnRH antagonist
 - RCT 2006
 - $N= 87$
 - *Làm giảm lượng estradiol lưu hành trong máu mà không gây ảnh hưởng lên sự trưởng thành nang noãn*

Robert LG.et al. Human Reproduction 21;11:2830-2837



Table IV. Cycle outcomes

	LL			MDF		
	Ganirelix treatment (<i>n</i> = 13)	Control (<i>n</i> = 13)	<i>P</i>	Ganirelix treatment (<i>n</i> = 72) ^a	Control (<i>n</i> = 70)	<i>P</i>
High-grade embryos	4.4 ± 4.0	2.2 ± 2.0	0.085	3.5 ± 3.3	1.2 ± 1.6	<0.001
Number of embryos transferred						
Day 3 embryo transfer (<i>n</i>)	2.1 ± 0.3 (9)	(13)	0.030	2.4 ± 0.7 (53)	(<i>n</i> = 68)	<0.001
Day 3 implantation rate ^b	63.0	48.1	NS	27.3	26.1	NS
Day 5 blastocyst transfer (<i>n</i>)	2.0 (4)	0 (0)	0.030	1.9 ± 0.2 (19)	2.0 (<i>n</i> = 2)	<0.001
Day 5 implantation rate ^c	75.0	—	—	50.0	100.0	NS
Overall implantation rate ^d	66.6	48.1	NS	33.0	28.2	NS
Overall pregnancy rate (<i>n</i>)	84.6 (11)	69.2 (9)	NS	58.3 (42)	64.3 (45)	NS
Ongoing pregnancy rate (<i>n</i>)	69.2 (9)	61.5 (8)	NS	48.6 (35)	45.7 (32)	NS
Severe OHSS (%)	1 (7.7)	1 (7.7)	NS	1 (1.4)	0 (0)	NS
Cancellations (%)	0	0	NS	2 (2.8)	4 (5.4)	NS



Không có ý nghĩa trong việc ngăn ngừa OHSS thể nặng



Thuốc gây rụng trứng

Các thuốc có thể dùng

- Liều thấp hCG
- hCG tái tổ hợp
- LH tái tổ hợp
- Đồng vận GnRH

Thuốc gây rụng trứng

- Khi giảm liều hCG
 - 2,000 IU : tỉ lệ chọc hút trứng thấp
 - 5,000 VS. 10,000 IU : kết quả tương đương
 - Xem xét dùng liều 5,000 IU : giảm tần suất quá kích buồng trứng



Abdalla et al., Fertil Steril 1987; 48; 958-963



Thuốc gây rụng trứng

- hCG tái tổ hợp (250 μ g)
 - Kết quả tương đương với liều 10,000 IU hCG từ nước tiểu

(Driscoll et al.,2000 ; Chang et al.,2001).



Thuốc gây rụng trứng

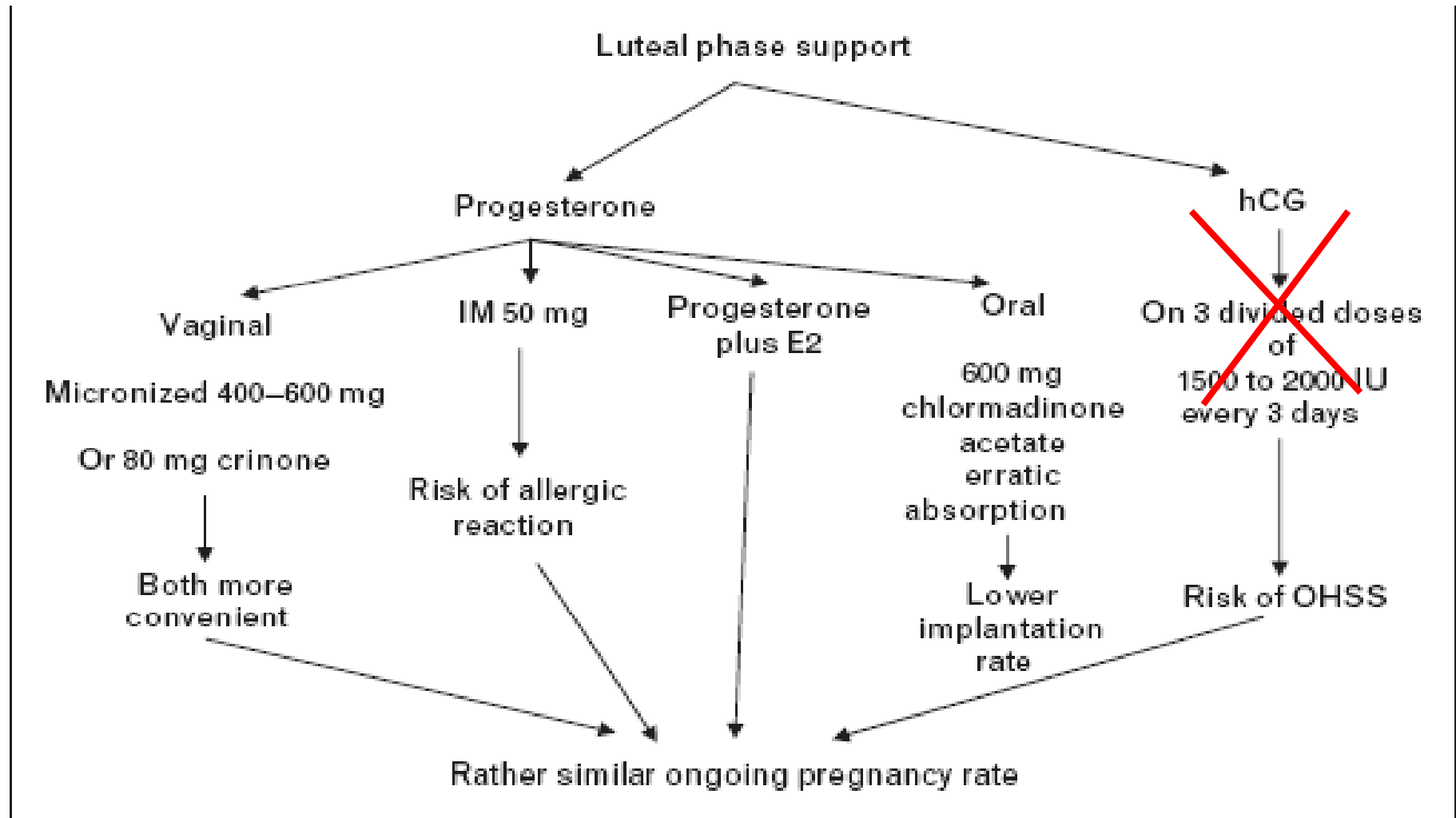
- LH tái tổ hợp (30,000 IU)
 - Làm giảm đáng kể tần suất hội chứng quá kích buồng trứng
 - Không thiết thực về mặt thực hành



The European Recombinant LH Study Group, 2001



Hỗ trợ hoàng thể



Dùng progesterone ngoại sinh trong hỗ trợ hoàng thể

- Giảm nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng
- Đường dùng và liều dùng:
 - Viên 50 mg dạng dầu, tiêm bắp mỗi ngày
 - Viên 100 mg đặt âm đạo mỗi ngày
 - Dạng gel 8%, đặt âm đạo mỗi ngày

Thuốc gây rụng trứng

- Đồng vận GnRH (500 μ g leuprolide acetate sc.)
 - Gây phóng thích LH nội sinh
 - Chỉ nên dùng trong chu kỳ dùng đối vận GnRH-a

Các phương thức ngăn ngừa khác

- Theo dõi xét nghiệm nội tiết và sự phát triển nang noãn
- Hủy chu kỳ
- Coasting
- Trữ lạnh tất cả phôi
- Albumin
- Đồng vận dopamine

Practical guidelines.

- Start at
 - Serum E₂ >4,500 pg/mL
 - When E₂ production >150 pg/follicle 16–18 mm
 - >15 and <30 mature follicles
- Measure E₂ on a daily basis, do not skip any day to avoid sudden, unexpected drops
- Give hCG (5,000 IU) or GnRH agonist (0.2 mg) when E₂ level falls to <3,500 pg/mL
- Abandon if
 - E₂ level rises to >6,500 pg/mL^a
 - >30 mature follicles
 - Coasting takes >4 days

^a Criteria for cancellation must be individualized; these E₂ values are only orientative, but occasionally patients with significantly lower E₂ levels might need to be cancelled, taking into account the clinical picture.

Garcia-Velasco. Coasting to prevent OHSS. Fertil Steril 2006.

Coasting

- Giảm , nhưng không chấm dứt hẳn tình trạng tràn ngập tế bào hạt
- Làm giảm số lượng receptor LH/hCG trên bề mặt tế bào hạt
- Làm giảm sự hoạt hóa các chất kích thích vận mạch

Coasting

- Cơ chế

↓ Chức năng tế bào hạt



↓ E₂, ↓ các chất trung gian hoá học hoặc các chất tiền chất gây tăng sự vận chuyển ẽn dịch ngoài lòng mạch



Trị số có giá trị khi quyết định tiêm hCG : E₂ ≤ 3,500 pg/ml

Trữ lạnh tất cả phôi

- ↓ độ trầm trọng
- ↓ tần suất



Trữ lạnh tất cả phôi

- ***Cochrane Review*** (2008)
 - Trữ lạnh phôi để ngăn ngừa hội chứng quá kích quá kích buồng trứng: Không có bằng chứng thuyết phục

Dùng albumin đường tĩnh mạch

- *Cochrane review*(2002)

Meta-analysis

- Giảm đáng kể tình trạng quá kích buồng trứng thể nặng khi chuyển albumin người
- Odds ratio là 0.28 (95% khoảng tin cậy: 0.11, 0.73)

Dùng albumin đường tĩnh mạch

- Large RCT 2003
 - N= 976
 - Chuyển albumin, so sánh với giả dược
 - Kết quả : chưa thấy được lợi ích khi dùng albumin để ngăn ngừa hội chứng quá kích buồng trứng



Jose B. et al. Human Reproduction.18;11:2283-2288

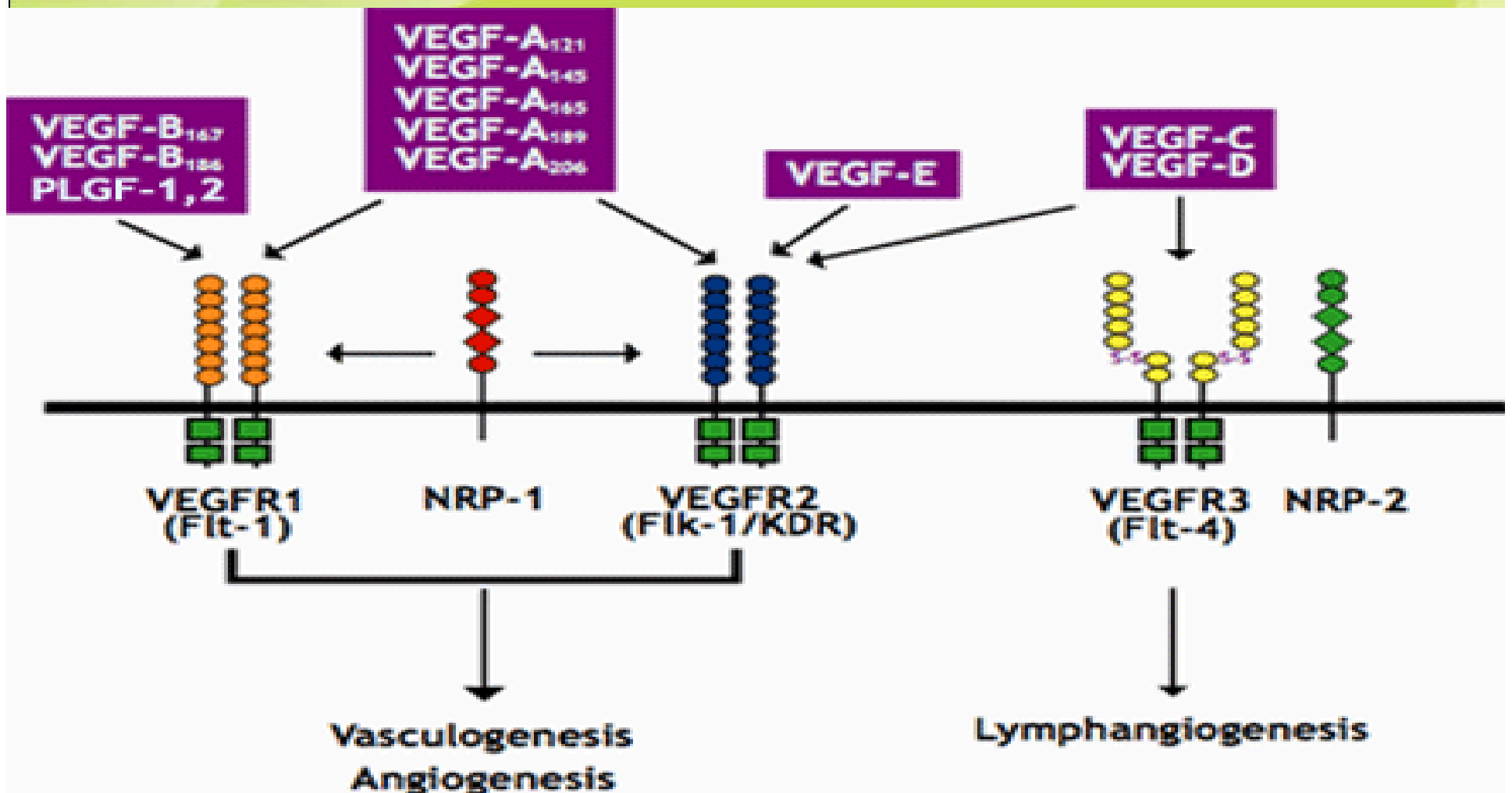


Đồng vận dopamine

- $N = 69$
- Điều kiện Cb2 là thuốc đảm bảo an toàn sử dụng
- Đồng vận dopamine có thể ngăn ngừa hội chứng quá kích buồng trứng ở bệnh nhân đang được điều trị bằng các kĩ thuật hỗ trợ sinh sản

Alvarez C. et al J Clin Endocrinol Metab 2007 ;92:2931-7.





- Tác dụng của đồng vận dopamine trên sự khử photpho VEGF2

Vài kết luận về điều trị IVF cho bệnh nhân PCOS

- Dùng phác đồ dài: tỉ lệ có thai cao hơn
- rFSH: Có thể ngăn ngừa hội chứng quá kích buồng trứng
- hCG liều 5000 IU: thích hợp để gây rụng trứng
- Metformin: không làm tỉ lệ có thai tăng thêm, nhưng có thể ngăn ngừa hội chứng quá kích buồng trứng
- Đồng vận dopamine: có thể ngăn ngừa hội chứng quá kích buồng trứng



Thank for your
attention

