

השראת ביוץ וגירוי שחלתי מבוקר

נכתב על-ידי:

פרופ' עידו בן עמי
פרופ' רפי רון-אל

בשם:

האגודה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה)
האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

נייר עמדה מספר 217

מהדורה ראשונה

ינואר 2024

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

נדון נערך ואושר ע"י ועדת ניירות העמדה של איל"ה מאי 2021
אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב- 9.6.2021

1. רקע

א. **השראת ביוץ (ovulation induction)** הוא טיפול לגרימת ביוץ בנשים עם ליקויי ביוץ. כ-80% מהנשים עם ליקויי ביוץ מאובחנות כבעלות תסמונת השחלות הפוליציסטיות (PCOS) ע"פ קריטריוני Rotterdam (2004).

מקובל להתחיל בטיפול להשראת ביוץ בנשים עם PCOS עם מעכבי ארומטז או Clomiphene Citrate (CC).

בכ 20% ממחזורי הטיפול ב-PCOS לא יושג ביוץ באמצעות תכשירים אלו (resistance), או במקרים בהם הושג ביוץ אך לא הושג היריון לאחר 3-6 מחזורי טיפול (failure) יש לעבור לטיפול בגונדוטרופינים.

מטרת הטיפול בגונדוטרופינים בנשים עם PCOS היא השגת התפתחות זקיק בודד (Monofollicular Ovulation) באמצעות פרוטוקול low-dose step-up (ראה נייר עמדה PCOS).

לא נמצא הבדל בין הגונדוטרופינים השונים בפעילותם על השחלה. ביוץ מושג באמצעות מתן הזקיק הגיע לקוטר ≤ 17 מ"מ. מטרה זו מושגת בפועל רק בכ-80% ממחזורי הטיפול.

בנשים עם אל-ביוץ ממקור היפותלמי / היפופיזרי ניתן להשיג התפתחות זקיקית רק באמצעות טיפול בגונדוטרופינים, ובמקרים אלו, נדרשת תוספת של LH. בדומה לנ"ל, מטרת הטיפול במקרים אלו היא השגת התפתחות זקיק בודד Monofollicular (Ovulation). ביוץ מושג באמצעות מתן hCG (human Chorionic Gonadotropin) כאשר הזקיק הגיע לקוטר ≤ 17 מ"מ.

ב. גירוי שחלתי מבוקר (Controlled Ovarian Stimulation - COS), הוא טיפול המקובל במצבים של ליקויי בפוריות על רקע בלתי מוסבר, או עקב איכות זרע נמוכה מהנורמה כשבן הזוג מאובחן כתת-פורה (Subfertile). ניתן לטפל למטרה זו באמצעות מעכב ארומטז, CC או גונדוטרופינים. שילוב של הזרעה תוך רחמית (IUI) מתוזמנת למועד הביוץ מעלה משמעותית את סיכויי ההיריון. במקרים בהם לא הושג היריון לאחר 3 מחזורי טיפול משולבי IUI מומלץ, לעבור לטיפול בהפרייה חוץ גופית.

ג. בבחירת סוג הטיפול, הפרוטוקול ומספר מחזורי הטיפול, יש להתחשב בגיל המטופלת, העתודה השחלתית והאנמנזה הפרטנית.

2. סיבוכים וסיכונים

בטיפולים להשראת ביוץ וגירוי שחלתי מבוקר, הסיכונים השכיחים הם גירוי השחלות ביתר (Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS) והיריונות מרובי עוברים.

תסמונת גירוי היתר של השחלה - OHSS

מכיוון, שבשנים האחרונות, מתן התרופות מבוקר יותר והמינונים הניתנים נמוכים בהשוואה לתקופות קודמות, שכיחות תסמונת גירוי היתר השחלתי נמצאת בירידה.

דרגה חמורה של תסמונת גירוי היתר (Severe OHSS) מופיעה ב $>0.5\%$ לאחר מתן CC וב $1\%-2\%$ לאחר טיפול בגונדוטרופינים במינון נמוך.

ראה נייר עמדה 205 "מניעה וטיפול בגירוי יתר שחלתי" 2020.

היריונות מרובי עוברים

השימוש הנרחב בגונדוטרופינים להשראת ביוץ וגירוי שחלתי מבוקר (עם או ללא IUI) הפך בשנים האחרונות לגורם העיקרי להיריונות מרובי עוברים. זאת, מאחר ושיעור ההיריונות מרובי העוברים בהפרייה חוץ גופית נמצא בירידה עקב מדיניות של העברת עובר יחיד לרחם.

שיעור ההיריונות מרובי העוברים בטיפול ב-CC הוא 8% בנשים (ASRM Committe Documents 2013).

טיפול בגונדוטרופינים מעלה את הסיכון להיריון מרובה עוברים בתלות במספר הזקיקים המתפתחים: בנוכחות שני זקיקים בקוטר מעל 14 מ"מ הסיכון עולה פי 1.6 בהשוואה למחזורים בנוכחות זקיק בודד ופי 2 בנוכחות 3 או 4 זקיקים.

3. המלצות

1. הטיפולים בהשראת ביוץ וגירוי שחלתי מבוקר באמצעות גונדוטרופינים מצריכים:

א. יש למסור למטופלים מידע בנוגע לפרטי הטיפול, אופן המעקב, סיכויי ההצלחה, והסיכונים הכרוכים בטיפול.

ב. מעקב ותייעוד של הנתונים הבאים: מספר וקוטר הזקיקים בעל-קול, עובי רירית הרחם, רמת האסטרדיול בסרום ומינון התרופות היומי.

ד. מתן GnRH Agonist Trigger (במקום hCG) במקרים בהם התפתחו 3 זקיקים או פחות בקוטר של 15 מ"מ ומעלה, אך רמת האסטרדיול מעל 5500 פיקומול/ליטר (1500 פיקוגרם/מ"ל). דרך פעולה זו אינה מתאימה לנשים עם אל-ביוץ ממקור היפותלמי / היפופיזרי.

ה. במקרי תגובת יתר החורגת מהתנאים האמורים, ניתן לשקול במקרים המתאימים (ע"פ גיל המטופלת, התגובה השחלתית והאנמנזה הפרטנית) מעבר דחוף לטיפול הפרייה חוץ גופית (Rescue IVF).

2. להפחתת שיעור ההיריונות מרובי העוברים וגירוי יתר שחלתי:

א. בנשים אנאובולטוריות מטרת הטיפול היא לגרום להתפתחות של זקיק מוביל בודד, או לכל היותר 2 זקיקים מובילים בקוטר של 15 מ"מ ומעלה.

ב. בנשים מבייצות העוברות גירוי שחלתי מבוקר, מטרת הטיפול היא לגרום להתפתחות של לא יותר מ- 3 זקיקים בקוטר של 15 מ"מ ומעלה סה"כ בשתי השחלות.

ג. הפסקת טיפול (אי מתן Trigger והוראה שלא לקיים יחסי מין) בכל מקרה בו ישנם מעל 3 זקיקים בקוטר של 15 מ"מ ומעלה.

מקורות

1. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89: 505–522.
2. Fauser, B.C.J.M., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., Legro, R.S., Balen, A.H., Lobo, R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012; 97: 28–38.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81: 19–25.
4. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. ASRM Committee Documents. *Fertil Steril.* 2013;100: 341–348.
5. Mono-ovulatory cycles: a key goal in profertility programmes. ESHRE Capri Workshop Group. *Human Reproduction Update*, 2003, 9: 263–274.
6. Balen AH, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayarathne CN, Stener-Victorin E, Fauser B, Norman RJ and Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*, 2016, 22: 687–708.
7. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, and Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project *Human Reproduction Update*, 2005, 11: 3–14.
8. van Rumste M.M.E., Custers I.M., van der Veen F, van Wely M, Evers J.L.H, Mol B.W.J. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2008, 14: 563–57.
9. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez F, 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. *Human Reproduction*, 2001, 16: 2124–2129,
10. Gleicher, N., Oleske, D.M., Tur-Kaspa, I. et al. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343: 2-7.
11. Veltman-Verhulst SM1, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Sep 12;(9):

האגודה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה)
THE ISRAEL FERTILITY ASSOCIATION (IFA)
الجمعية الاسرائيلية للاخصاب



האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה