

Assistert befruktning

RELIS Fagseminar for farmasøyter 2018

Mari Norvik

Master i Farmasi
RELIS Midt-Norge

RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

Agenda

- Etiologi
- IVF steg for steg (standard)
- Andre typer behandling
 - TIN – forsøkene i tillegg
 - Behandling av menn
 - Artificial Insemination by Donor
 - Antagonist
- Hvem kan få behandling
- Helfo og refusjon
- Prognose

RELIS

Ufrivillig barnløshet

- Dersom et par ikke oppnår graviditet i løpet av ett år, defineres de som ufrivillig barnløse
- Hos par som forsøker å få barn, vil det være ca. 20 % sannsynlighet for å bli gravid i hver syklus i løpet av det første halve året. I løpet av ett år, vil 90 % ha blitt gravide
- Det vil si at ca. 10% av de parene som ønsker graviditet, vil få problemer med å oppnå det.
- I Norge dreier det seg om ca. 3000 nye par hvert år.

RELIS

Årsaker



• Kvinner

- Alder (Nedgang i fertilitetspotensialet ved 35 år)
 - Forkortet sykluslengde
 - Reduksjon i antall vitale egg
 - Endring i hormonnivåer
- Tette/ødelagte eggledere
 - Infeksjon- og betennelsestilstander
- Eggløsningssvikt
- Hormonforstyrrelser



• Menn

- Nedsatt sædkvalitet og sæddannelse
- Skader på testikler
 - Infeksjoner
 - Trauma
 - Kirurgi
- Tette sædledere
- Åreknuter
- Medfødte sykdommer

RELIS

Første steg

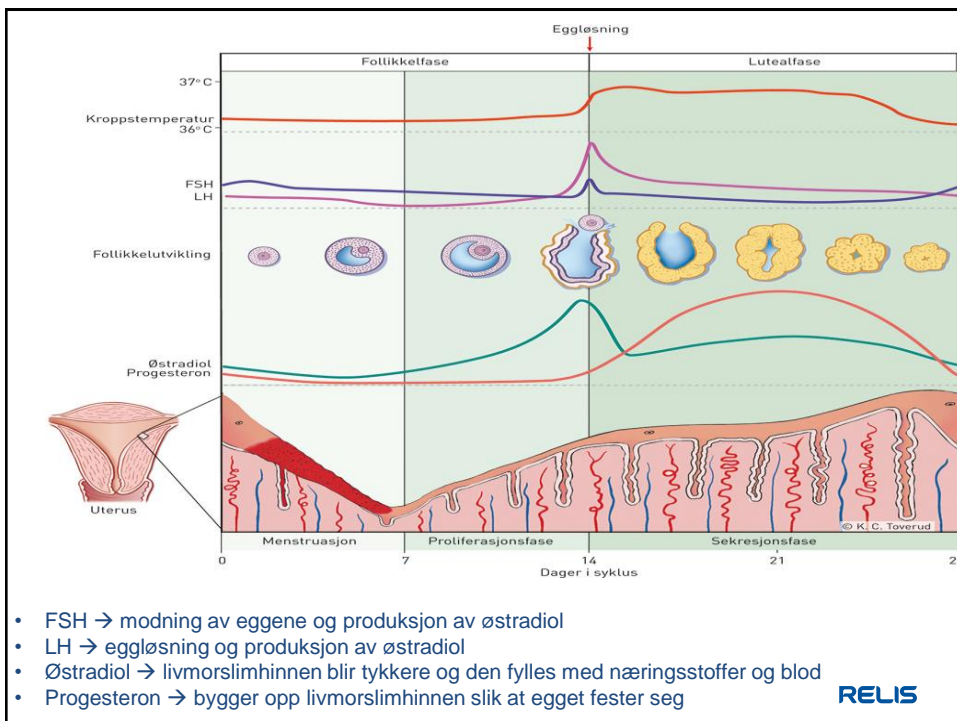
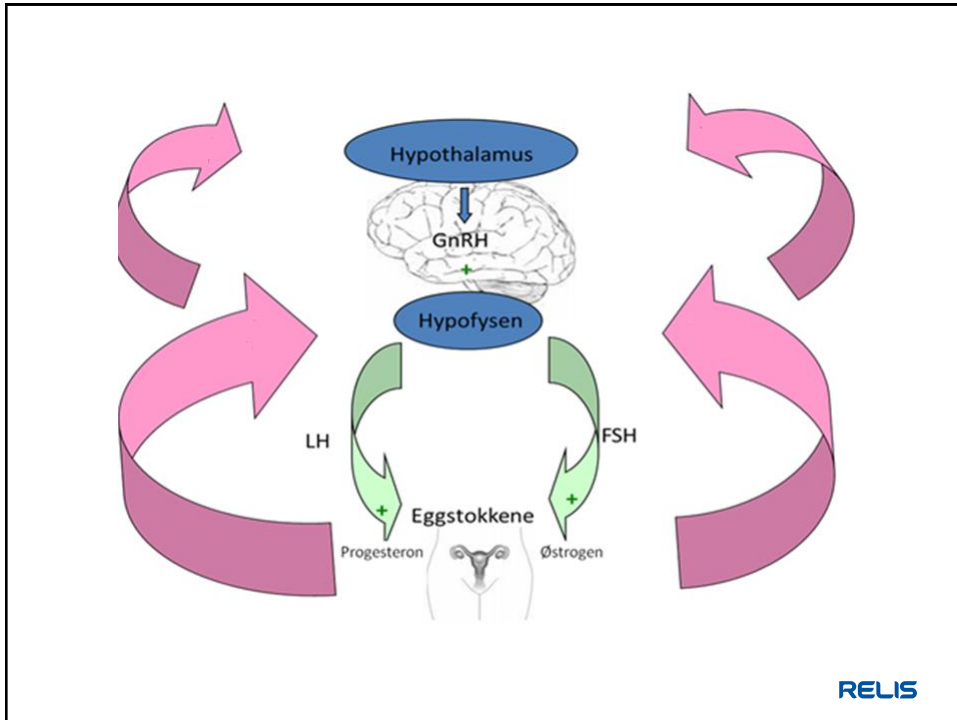
- Utredning for å finne årsaken til barnløshet
 - Fastlege
 - Sykehus
- Når man vet årsak kan behandling starte
 - Medikamenter
 - Operasjon
 - Assistert befruktning
 - Kombinasjon

RELIS

IVF – In Vitro Fertilisering

- Befruktning på utsiden av kroppen
- Standardmetoden
- Årsaken ligger hos kvinne eller kvinne og mann
- Ved IVF settes kvinnens egenproduksjon av hormoner ut av spill → Medisinene «overtar» og sørger for optimale betingelser for graviditet (overstyrer kvinnens egen produksjon av gonadotropiner)
 - Forlenge perioden før eggøsning
 - Vekst/modning av follikler
 - Eggøsningen skjer ved rett tid
 - Bygger opp livmorslimhinnen (embryoet fester seg)
 - Flere egg modnes i samme syklus

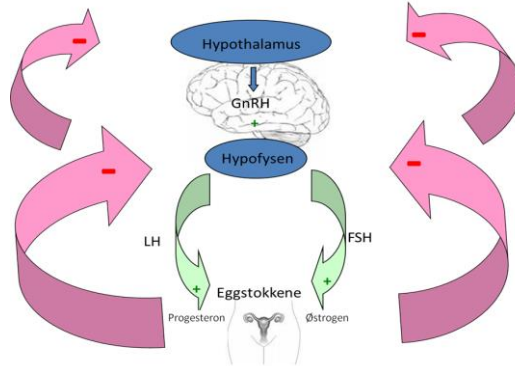
RELIS



Fase 1

Uke 1-4

- Oppstart GnRH-analog (Nesespray):
 - Frigir LH og FSH fra hypofysen
 - Egenstyrt produksjon av LH og FSH ↓ pga. negativ feedback fra progesteron & østrogen (nesesprøyen styrer produksjonen)
 - Egenstyrt produksjon: spontan eggløsning før planlagt egguthenting



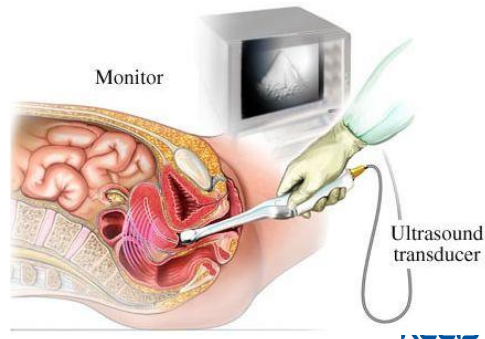
RELIS

GnRH-analog - nesespray

- Nafarelin (Synarela)
 - Dosering:
 - 200-600 mcg daglig
- Buserelinacetat (Suprecur)
 - Dosering:
 - 0,15 mg x 4
- Oppbevaring:
 - Romtemperatur
 - Stående i yteremballasje (Nafarelin)
 - Holdbarhet etter anbrudd: 5 uker (Buserelinacetat)
- Informasjon:
 - Nysing med det samme; ny dose
 - Annen nesespray; 30 min
 - Nesegangene må befris for slim før administrering
 - Bivirkninger: Hodepine, hetetokter, humørsvingninger, trøtthet, tørre slimhinner → kunstig overgangsalder → forsvinner ved oppstart LH/FSH (hormonsprøyter)
 - 1 flaske rekker vanligvis til 3 ukers behandling
 - Oppstart med nesespray = ca. 1 uke før forventet menstruasjon
 - Brukes helt fram til koriongonadotropin settes (egglossningsstrøyten)

RELIS

- Vaginalblødning i løpet av de første 14 dagene
- Ultralyd etter oppnådd blødning
 - eggstokkene er «nullstilte» og eggene er umodne.
 - bestemme videre behandling



Fase 2 - IVF

Uke 3-4

- **FSH/FSH+LH (Hormonsprøyter)**
 - Normal vekst/modning av follikler, og produksjon av kjønnshormoner. + Optimal eggløsning
- **Hvordan velge medikament**
 - Tidligere erfaring
- **Hvordan bestemmes dosering?**
 - **Anti-Müller Hormon (AMH)**
 - Hvor mange egg som er igjen i eggstokkene.
 - 3-60 pikomol/L → fruktbar alder
 - 3 > lite/svært lite eggreserve

RELIS

FSH - Hormonsprøytene

- Follitropin alfa – (Bemfola, Gonal F)
 - Syntetisk, rekombinant, follikkelstimulerende hormon (FSH).
- Virkningsmekanisme
 - Induserer follikkelvekst og østrogenproduksjon i ovariet og stimulerer testiklenes spermatogenese.
- 70% biotilgjengelighet ved s.c adm
- Dosering:
 - 150-225IE x 1
- Oppbevaring:
 - Bemfola - engangssprøyte
 - I kjøleskap : 3 år
 - I romtemp : 3 måneder
 - GONAL F
 - I kjøleskap: 3 år
 - I romtemp før åpning: 3 måneder
 - I romtemp etter åpning: 28 dager



RELIS

FSH - Hormonsprøytene

- Follitropin beta (Rekovellev, Puregon)
 - Syntetisk, rekombinant, follikkelstimulerende hormon (FSH).
- Virkningsmekanisme
 - Induserer follikkelvekst og østrogenproduksjon i ovariet og stimulerer testiklenes spermatogenese.
- 77% biotilgjengelighet ved s.c adm
- Dosering Puregon:
 - 100 - 225IE x 1
- Dosering Rekovellev (AMH < 15 pmol/liter) :
 - 12mcg x 1
- Oppbevaring:
 - I kjøleskap: 3 år
 - I romtemp før åpning: 3 måneder
 - I romtemp etter åpning: 28 dager



RELIS

FSH og LH - Hormonsprøytene

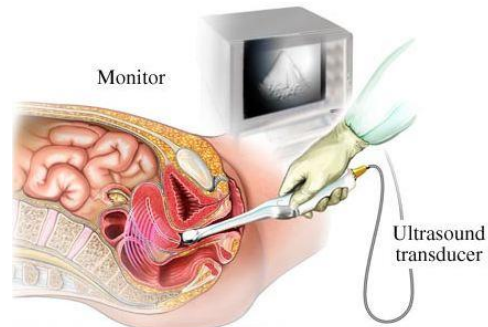
- Menotropin (Menopur)
 - FSH- og LH → ekstrahert og høyrenset fra human urin.
- Indikasjon:
 - Ekstra lave FSH og LH-nivåer
- Virkningsmekanisme
 - Induserer follikkelvekst og -utvikling.
- Dosering:
 - 150 – 450 IE x 1
- Oppbevaring:
 - 75 IE, 150 IE:
 - Romtemp, beskyttet mot lys. Brukes umiddelbart etter tilberedning.
 - 600 IE, 1200 IE:
 - Før tilberedning: Oppbevares i kjøleskap.
 - Etter tilberedning: Oppbevares ved høyst 25°C i maks. 28 dager. Skal ikke fryses.



RELIS

• Inne til kontroll

- Blodprøve – østrogennivået høyt nok? } Ja; Koriogonadotropin (Eggløsningssprøyte)
- Folliklene modne? }
- Fortsette stimulering?
- Justere dosering?



Fase 3

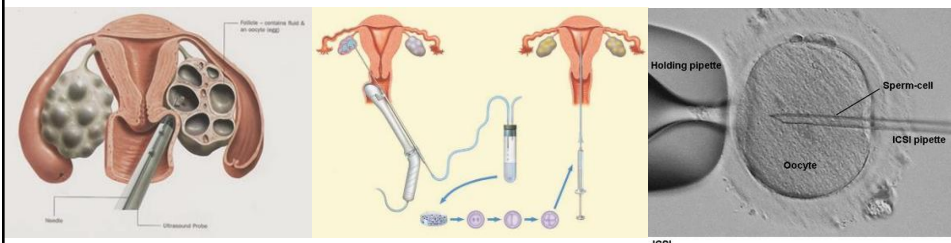
Etter ca. 3-4 uker

- Koriogonadotropin – egglosningsprøyte (Ovitrelle)
 - Hvis folliklene er 17-20 mm i diameter
 - Binder LH-reseptoren, etterligner en LH-bølge → utløser egglosning
 - Tidspunkt for koriogonadotropin bestemmes av lege v/kontroll
 - Normalt settes koriogonadotropin på kvelden, 34-38 timer før eggthenting
 - Nesesprayen seponeres!
 - Siste dose tas morgenen samme dag sprøyten settes
 - Oppbevaring
 - Brukes umiddelbart etter åpning
 - Kjøleskap
- Kan gi falsk positiv graviditetstest inntil 10 dager etter administrering!

RELIS

Eggthenting, befruktning og innsetting av befruktet egg

1. Operasjonsstue
2. Lokalbedøvelse og beroligende
3. Tynn nål føres inn fra skjedeveggen til eggstokkene m/ultralydveiledning
4. Eggene suges ut i reagensrør
5. Sædprøve samme dag
6. I petriskål: Spermier svømmer inn i egget/injiseres (ICSI – dårlig sædkvalitet)
7. Embryoutviklingen i 2-5 dager
8. 1-2 embryo settes tilbake, resterende av god kvalitet fryses for evt søskenforsøk (TIN)

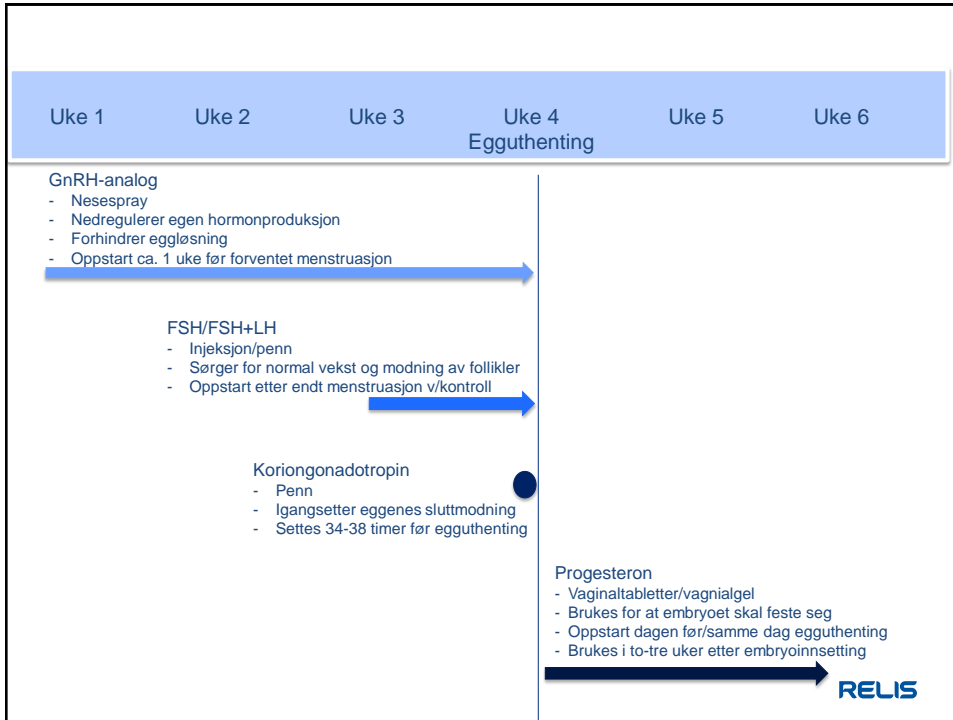


Fase 4

- Progesteron (Lutinus, Crinone)
 - Vagnialtablett/vaginalgel
 - Oppstart dagen før/samme dag egguthenting
- Virkningsmekanisme
 - Bygger opp livmorslimhinnen, slik at forholdene er optimale for at embryoet lettere kan feste seg.
- Bivirkninger
 - Økt utflod, ømme bryst, hodepine
- Dosering:
 - 200-300 mg daglig
- Oppbevaring:
 - Romtemp
- Behandlingslengde
 - Bruker progesteron i 14 dager → graviditetstest → hvis positiv → ytterligere en ukes behandling

RELIS





Andre behandlingsregimer

TIN Forsøkene i tillegg

- Hvis IVF-forsøket ikke fører til svangerskap/ønsker flere barn
- Overflødig, embryo med god kvalitet fra IVF tines opp og settes tilbake i livmorhulen
- Nedfrost på nitrogen -196°C inntil 5 år
- Ved tining overlever ca 60-70% av embryoene, tiner 2-3 embryo
- Behandlingsregime
 - Østrogen (Progynova)
 - V/første menstruasjonsdag
 - Livmorlimhinnen blir tykkere og fylles med næringsstoffer og blod
 - Dosering: 4mg morgen + 2 mg kveld
 - V/egginnsetting progesteron
 - Behandlingslengde
 - Skal fortsette med østrogen og progesteron 10 uker inn i graviditeten



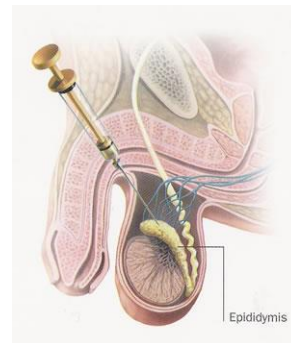
RELIS

Behandling av menn

- Redusert sædkvalitet
 - Hovedårsak hos omtrent en tredel av parene

Behandling:

- Ved nedsatt sædkvalitet
 - FSH (Puregon, Gonal osv)
 - Operasjon
 - Assistert befruktning
- Ved svært nedsatt sædkvalitet (noen få/ingen spermier)
 - Spermieinjeksjon
 - Uthenting av spermier fra testikkel eller bitestikkel
 - Donorinseminasjon



RELIS

AID Artificial Insemination by Donor

- Befruktning med donorsæd.
 - Praktisert siden 1930-tallet
- Donorsæden overføres gjennom skjeden og til kvinnens livmor ved eggløsning (*In Vivo*)
- Aktuelt for; lesbiske par (01.01.2009) og der mannen er ikke er befruktningsdyktig eller bærer av alvorlig arvelig sykdom
- Finner en donor med lik: hårfarge, hudfarge, høyde, vekt, øyne
- Befruktninger etter 2005; ikke anonymisert
 - Donorbarn ved fylte 18 år → rett til å vite sin hvem biologiske far er
 - Antall donorgivere gått ned
- Klomifen (tidligere Pergotime)
 - Indikasjon
 - Regulerer ovulasjonstidspunkt i ellers normal syklus
 - Behandles ofte med FSH&LH i tillegg (vekst og modning av follikler)
 - 50 mg morgen i 5 dager
 - Oppbevaring
 - Beskyttet mot lys
 - Bivirkninger
 - Rødme, hodepine, kvalme, magesmerter

RELIS

Antagonist

- Kortprogram, kun 14 dager
- Velges ofte av praktiske årsaker
 - God kvalitet på eggstokkene
 - Store bivirkninger av nesepøyen.
 - Redd for overstimulering → Folliklene blir for store
- Oppstart FSH/FSH+LH ved 1.- 3. menstruasjonsdag.
- Etter ca. 5 dager med FSH settes ganirelix, en GnRH-antagonist (Orgalutran/Cetrotide)
 - Indikasjon: Unngå spontan eggøsning
 - Dosering: 0,25 mg x 1 s.c.
 - Settes samtidig som FSH (Puregon, Bemfola osv)
 - Tiden mellom 2 injeksjoner bør ikke overskride 30 timer
 - Oppbevaring: Romtemperatur i originalpakningen
- Koriongonadotropin (egglosningsprøyte) etter ca. dag 10.
- Deretter progesteron i 14 dager

RELIS

Hvem kan få denne behandlingen?

- «Utredet» psykososiale forhold som er relevant for parets omsorgsevne og en generell sykdomsanamnese blir gjort
- Samboere skal ha felles adresse
- Paret må ikke ha to eller flere felles barn
- Øvre aldersgrense for kvinner er ca. 40 år ved søknadstidspunkt.
- Øvre aldersgrense for menn 60 år.
- Kvinnens BMI må være < 33
- Søknad fra lesbiske par blir likt behandlet med søknad fra heterofile
- Paret må kunne kommunisere på norsk, uten tolk
- Par med gjentatte mislykkede behandlinger ved andre institusjoner blir ikke prioritert.
- Pasienter med tidligere dom for vold mot barn, kvinner, osv, avvises.
- Kan tidligst starte på ny behandling på 3. blødning, så fremt ledig plass.

RELIS

Helfo og refusjon

- Par som får tilbud om behandling ved offentlige sykehus får inntil tre forsøk per barn for en egenandel på 1500 per forsøk.
- I tillegg kommer egenbetaling på 17 416 kroner per barn for legemidler som brukes i forbindelse med behandlingen.
- Dekningen av legemidler er begrenset til tre forsøk per barn. Uthenting av egg og tilbakesetting av befruktede egg i kvinnens livmor anses som ett forsøk.
- Dersom flere egg blir befruktet, og fryses ned etter egguttaket, regnes innsetting av lagrede befruktede egg ikke som et nytt forsøk.

RELIS

Prognose

- Sannsynligheten for graviditet ligger rundt 30-40 % per IVF-forsøk og anslagsvis 60-70% av kvinnene føder barn etter tre forsøk
- Ved donorinseminasjon blir ca 20-25% gravide ved hvert forsøk og 60-70% av kvinnene oppnår å få barn etter tre forsøk



RELIS

