

SỬ DỤNG FSH TÁC DỤNG DÀI (CORIFOLLITROPIN ALFA) TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Vương Thị Ngọc Lan⁽¹⁾, Phùng Huy Tuấn⁽²⁾, Lê Văn Khánh⁽²⁾, Hồ Mạnh Tường^(2,3)

(1) Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP.HCM, (2) IVFAS, Bệnh viện An Sinh

(3) Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.HCM

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Phác đồ kích thích buồng trứng (KTBT) trong thụ tinh trong ống nghiệm ngày càng được cải tiến với thời gian ngắn hơn, số mũi thuốc tiêm ít hơn và giảm tỉ lệ quá kích buồng trứng. Corifollitropin alfa là một loại FSH tác dụng dài, có tác dụng thay thế 7 mũi tiêm FSH hàng ngày, giúp giảm gánh nặng tiêm thuốc cho bệnh nhân.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của corifollitropin alfa sử dụng trong KTBT

Phương pháp: Bệnh nhân được KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist. Corifollitropin alfa được tiêm một mũi vào ngày 2 của chu kỳ kinh. GnRH antagonist 0,25mg bắt đầu từ ngày 5 sau tiêm corifollitropin alfa. Khi có ít nhất 2 nang ≥ 17 mm, hCG được tiêm. Nếu bệnh nhân có trên 20 nang phát triển, hCG được thay thế bằng GnRH agonist. Chọc hút noãn 36 giờ sau tiêm hCG. Chuyển phôi ngày 2.

Kết quả: Có 57 người cho noãn và 26 bệnh nhân TTTON được sử dụng corifollitropin alfa để KTBT. Số noãn thu được trung bình là 14-16 noãn, số phôi là 9. Tất cả các chu kỳ đều có dự phôi tốt để trữ lạnh. Tỉ lệ thai lâm sàng là 37,5% và tỉ lệ làm tổ của phôi là 18-23%. Một trường hợp bệnh nhân TTTON có quá kích buồng trứng nhẹ.

Kết luận: Corifollitropin alfa hiệu quả, an toàn và thuận tiện trong kích thích buồng trứng làm TTTON.

Từ khóa: corifollitropin alfa, kích thích buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm

Abstract

The use of sustained fsh (corifollitropin alfa) for

ovarian stimulation in in-vitro fertilization

Introduction: Ovarian stimulation regimes have been modified to a shorter duration of stimulation, fewer injections and reduced ovarian hyperstimulation rate. Corifollitropin alfa has sustained FSH activity and is able to replace a week of daily injections with an one time injection, reducing physical stress for IVF patients.

Objective: Investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF.

Methods: Ovarian stimulation was performed using GnRH antagonist protocol. Corifollitropin alfa was injected on day 2 of the cycle. GnRH antagonist 0,25mg was started from day 5 after the corifollitropin alfa injection. When there were at least 2 follicles ≥ 17 mm, hCG was administered. If patients had more than 20 developing follicles, hCG was replaced by GnRH agonist. Oocyte pick-up was done 36 hours after hCG injection. Embryo transfer was on day 2.

Results: There were 57 oocyte donors and 26 IVF patients who had corifollitropin alfa used for ovarian stimulation. The mean number of oocytes retrieved was 14-16 and the mean number of embryos was 9. All cycles had extra embryos suitable for freezing. The pregnancy rate was 37.5% and implantation rate was 18-23%. There was one case of mild ovarian hyperstimulation.

Conclusion: Corifollitropin alfa is effective, safe and convenient for patients undergoing ovarian stimulation for IVF.

Keywords: corifollitropin alfa, ovarian stimulation, in-vitro fertilization

Giới thiệu

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) phát triển rất nhanh trên thế giới từ sau sự ra đời của em bé đầu tiên vào năm 1978. Ban đầu, vấn đề được quan tâm nhiều nhất khi thực hiện TTTON là tỉ lệ có thai. Dần dần, các nhà khoa học chú trọng nhiều hơn đến việc phát triển kỹ thuật mới, áp dụng các công nghệ đặc biệt vào thụ tinh trong ống nghiệm để điều trị được nhiều hơn các nguyên nhân gây vô sinh khác nhau

của các cặp vợ chồng. Tuy nhiên, TTTON không chỉ là vấn đề kỹ thuật và công nghệ, một cặp vợ chồng khi điều trị TTTON phải trải qua rất nhiều kinh nghiệm khác nhau về tâm lý, sức khỏe, thời gian, ảnh hưởng đến công việc làm và cuộc sống,.. Những điều này có ảnh hưởng không nhỏ đến kết quả của điều trị. Do đó, các chuyên gia TTTON ngày càng quan tâm hơn đến quan điểm "lấy bệnh nhân làm trung tâm" trong điều trị TTTON.

Theo Viện Y học (thuộc Viện Hàn lâm khoa học quốc gia Hoa Kỳ) 2001, quan điểm lấy bệnh nhân làm trung tâm được định nghĩa là “Tôn trọng và đáp ứng với sự lựa chọn, nhu cầu và các giá trị của từng cá nhân người bệnh; đảm bảo rằng các giá trị của bệnh nhân trở thành định hướng cho tất cả các quyết định lâm sàng”. Với quan điểm này, tiếp cận một cặp vợ chồng điều trị TTTON cần đảm bảo bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin, có cơ hội tiếp xúc trao đổi với bác sĩ và nhân viên, thủ tục hành chính đơn giản, phác đồ điều trị đơn giản, thuận tiện, thân thiện với bệnh nhân và cho hiệu quả cao.

Kích thích buồng trứng (KTBT) là một khâu quan trọng trong TTTON và có liên quan rất nhiều đến bệnh nhân. Trong hơn 25 năm, KTBT được áp dụng vào TTTON nhằm mục đích gia tăng số lượng trứng thu được, từ đó, có cơ hội chọn lựa và chuyển nhiều hơn một phôi vào buồng tử cung, cải thiện hiệu quả điều trị của TTTON. Hiện tại, phác đồ dài với sự kết hợp của GnRH đối vận (GnRH agonist) vẫn được sử dụng phổ biến ở các trung tâm TTTON. Liều đầu FSH thường được sử dụng từ 150 – 450 IU/ngày, mặc dù rất nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng đã cho thấy hiệu quả TTTON không tăng khi tăng liều FSH sử dụng. Phác đồ dài hiện được sử dụng trong KTBT khá phức tạp, đắt tiền, thời gian tiêm thuốc dài (khoảng 3 – 4 tuần), theo dõi đáp ứng buồng trứng cần được thực hiện nhiều lần và không thuận tiện cho bệnh nhân. Ngoài ra, phác đồ dài cũng liên quan với việc gia tăng nguy cơ quá kích buồng trứng. Các tác động không mong muốn khác của phác đồ dài còn bao gồm stress về tâm lý cho bệnh nhân và tỉ lệ bỏ điều trị cao.

Sự áp dụng GnRH đối vận (GnRH antagonist) vào thực hành lâm sàng đã đưa đến việc phát triển một phác đồ KTBT nhẹ trong TTTON. Sử dụng phác đồ kết hợp GnRH đối vận làm giảm rõ rệt số ngày KTBT, số ống thuốc FSH cần sử dụng và giảm nguy cơ quá kích buồng trứng đáng kể so với phác đồ dài, từ đó, giúp giảm chi phí và tăng sự thuận tiện hơn cho bệnh nhân điều trị TTTON.

Gần đây, để tăng tính thuận tiện hơn cho bệnh nhân và giảm tải công việc cho nhân viên trong quá trình kích thích buồng trứng, FSH tác dụng dài (corifollitropin alfa) đã được sản xuất và sử dụng thành công ở một số quốc gia. Corifollitropin alfa (Elonva, MSD, Mỹ) là một loại FSH tái tổ hợp nhưng có thời gian bán hủy dài hơn, khoảng 69 giờ so với FSH tái tổ hợp thông thường có thời gian bán hủy là 30 giờ. Do đó, một mũi thuốc tiêm corifollitropin

alfa có tác dụng thay thế 7 mũi tiêm của FSH hàng ngày. Như vậy, phác đồ sử dụng GnRH đối vận kết hợp với corifollitropin alfa là một phác đồ KTBT lý tưởng trên quan điểm “lấy bệnh nhân làm trung tâm” vì sự thuận tiện và thân thiện cho bệnh nhân được đặt lên hàng đầu.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi so sánh corifollitropin alfa liều 150µg với follitropin beta 200 IU/ngày (Puregon, MSD, Mỹ) trong kích thích buồng trứng TTTON được thực hiện đầu tiên trên 1506 bệnh nhân ở Châu Âu và Bắc Mỹ vào năm 2009 [1]. Kết quả ghi nhận số lượng noãn thu được ở nhóm bệnh nhân sử dụng Elonva cao hơn nhóm Puregon, tỉ lệ làm tổ của phôi, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ trẻ sinh sống là tương đương giữa 2 nhóm bệnh nhân. Một nghiên cứu khác thực hiện trên 397 bệnh nhân dùng liều Elonva 100µg cũng cho thấy nhóm Elonva cho số lượng noãn thu được cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Puregon [2].

Từ tháng 2/2012, corifollitropin alpha đã có mặt tại Việt Nam và chúng tôi bắt đầu sử dụng cho bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm từ tháng 7/2012. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của corifollitropin alfa trong KTBT làm TTTON, từ đó, xem xét khả năng áp dụng corifollitropin alfa thường qui trong KTBT đem lại một qui trình điều trị hiệu quả, tăng sự thuận tiện và thân thiện cho bệnh nhân.

Mục tiêu nghiên cứu

Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của corifollitropin alfa được sử dụng trong KTBT ở các bệnh nhân TTTON.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân hay người cho noãn thực hiện kích thích buồng trứng làm TTTON, thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu sau:

Tiêu chuẩn nhận:

- Tuổi từ 18-45, đối với người cho noãn thì tuổi ≤ 35 tuổi
- Dự trữ buồng trứng bình thường (AMH > 1.1ng/ml hay AFC ≥ 6)
- Không có các bệnh lý rối loạn nội tiết: u tuyến yên, tăng PRL, rối loạn nội tiết tuyến giáp
- Không có tiền căn phẫu thuật trên buồng trứng
- Không có bất thường tử cung: TC 2 sừng, dính buồng TC,...
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại:

- PCOS
- Suy buồng trứng trung tâm

Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu: nghiên cứu do Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia quản lý, thực hiện lấy mẫu tại IVFAS, bệnh viện An Sinh từ tháng 7/2012 đến tháng 12/2012.

Cách tiến hành

- Bệnh nhân được thực hiện các khảo sát cần thiết trước khi KTBT để được chọn vào nghiên cứu, gồm hỏi bệnh sử, định lượng AMH, đếm AFC, siêu âm phụ khoa.
- Bệnh nhân được giải thích và ký cam kết tham gia vào nghiên cứu
- Kích thích buồng trứng: sử dụng phác đồ GnRH antagonist (sơ đồ 1).

o Corifollitropin alfa (Elonva, MSD, Mỹ) được tiêm dưới da vào ngày 2 hay ngày 3 của chu kỳ kinh. Liều corifollitropin alfa được xác định tùy theo cân nặng của bệnh nhân.

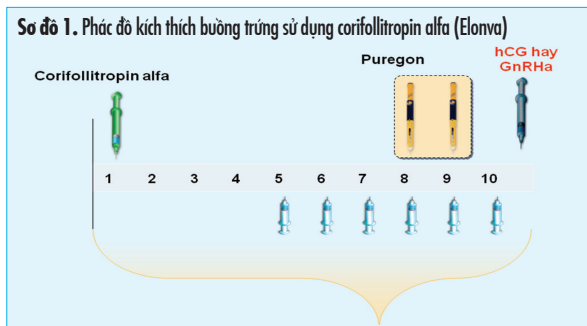
- < 60 kg: Elonva 100µg
- ≥ 60 kg: Elonva 150µg

o GnRH antagonist 0,25mg (Orgalutran, MSD, Mỹ) được bắt đầu vào ngày thứ 5 sau tiêm Elonva và tiếp tục đến ngày chọc hút noãn

o Theo dõi sự phát triển nang noãn được thực hiện bằng siêu âm đầu dò âm đạo, định lượng LH, estradiol và progesterone, bắt đầu từ ngày thứ 7 của tiêm Elonva.

o Khởi động trưởng thành noãn: khi có ít nhất 2 nang ≥ 17mm. Khởi động trưởng thành noãn bằng cách tiêm dưới da một liều hCG 250µg (Ovitrelle, Merck-Serono, Mỹ) khi có < 20 nang phát triển ở 2 buồng trứng. Khi có trên 20 nang phát triển ở 2 buồng trứng, thay thế hCG bằng GnRH agonist (Diphereline 0,1mg x 2 ống, Beaufour Ipsen, Pháp)

- Chọc hút trứng và chuyển phôi: chọc hút trứng tiến hành 36 giờ sau tiêm hCG. Chuyển phôi ngày 2.



• Hỗ trợ hoàng thể: phối hợp progesterone bơm âm đạo 2 ống/ngày (Crinone 8% gel, Merck-Serono) và estradiol (4mg/ngày, uống, chia làm 2 lần). Với các trường hợp thay thế hCG bằng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn, ngoài 2 loại thuốc trên, bổ sung tiêm bắp progesterone 50mg/ngày.

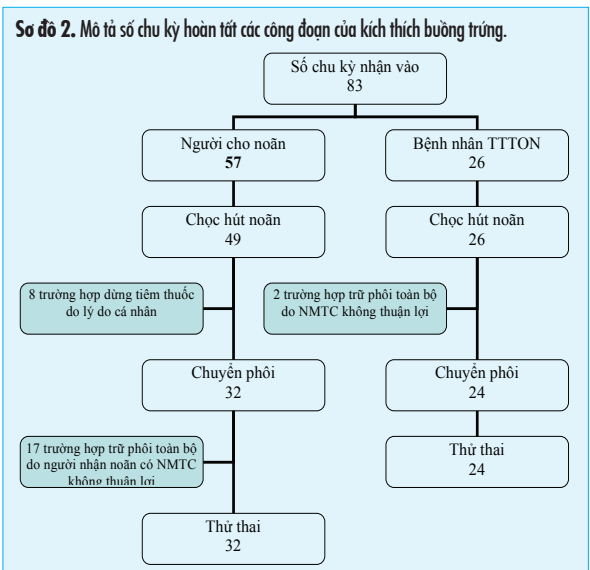
• Thử thai và siêu âm thai: thử thai thực hiện vào 14 ngày sau chuyển phôi. Beta hCG > 5mIU/ml được xem là dương tính. Siêu âm thai thực hiện 3 tuần sau thử thai dương tính.

Yếu tố đánh giá kết quả

- Kết cục chính
 - o Tỷ lệ thai lâm sàng
 - o Tỷ lệ làm tổ của phôi
- Kết cục phụ
 - o Tỷ lệ sảy thai
 - o Số ngày tiêm thuốc
 - o Nồng độ estradiol ở ngày tiêm hCG
 - o Độ dày NMTC ngày tiêm hCG
 - o Tỷ lệ đỉnh LH sớm (> 10IU/L), tăng progesterone sớm (> 1,5 ng/ml) ở ngày tiêm hCG
 - o Tỷ lệ quá kích buồng trứng
 - o Số nang ≥ 11mm và số nang ≥ 14mm ở ngày tiêm hCG
 - o Số noãn chọc hút được
 - o Số phôi
 - o Số phôi tốt

Kết quả

Từ tháng 25/7/2012 đến 25/12/2012, có 83 chu kỳ (gồm chu kỳ TTTON và xin noãn) được kích thích buồng trứng sử dụng Elonva.



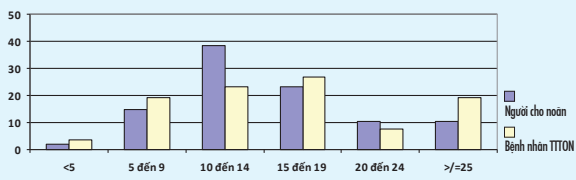
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

| | Chu kỳ Xin Cho noãn (n = 57) | | Bệnh nhân TTON (n = 26) |
|-------------------|------------------------------|----------------|-------------------------|
| | Người Xin noãn | Người Cho noãn | |
| Tuổi vợ | 37,9 ± 5,6 | 26,1 ± 4,3 | 31,1 ± 3,7 |
| Thời gian vô sinh | 7,4 ± 5,4 | - | 4,4 ± 2,9 |
| Số chu kỳ TTON | 2,7 ± 1,6 | - | 1,3 ± 0,6 |
| Cân nặng (kg) | 52 ± 6,1 | 51,2 ± 6,6 | 52,7 ± 5,4 |
| AMH(ng/ml) | 1,2 ± 1,2 | 4 ± 1,8 | 4,2 ± 2,5 |
| AFC | 4,2 ± 5,6 | 13,4 ± 4,1 | 12 ± 5 |

Bảng 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng của các chu kỳ có chọc hút noãn

| | Người Cho noãn (n = 49) | Bệnh nhân TTON (n = 26) |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Liều Elonva 100µg | 47 (95,9%) | 21 (80,8%) |
| 150µg | 2 (4,1%) | 5 (19,2%) |
| Thời gian KTB | 10,1 ± 1,5 | 9,9 ± 1,4 |
| Số chu kỳ cần bổ sung FSH | 47 (95,9%) | 26 (100%) |
| Tổng liều FSH cần bổ sung | 426 ± 55 | 365 ± 57 |
| Số ngày bổ sung FSH | 2,7 ± 1,2 | 2,7 ± 1,3 |
| Liều FSH / ngày | 164 ± 55 | 146 ± 57 |
| Tỉ lệ chu kỳ có tăng progesterone sớm | 4 (8,1%) | 3 (11,5%) |
| Tỉ lệ chu kỳ có tăng LH sớm | 1 (2%) | 0 |
| Tỉ lệ QKBT | 0 | 1 (3,8%) Nhe |

Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo số noãn chọc hút được



Bảng 3. Kết quả kích thích buồng trứng

| | Người Cho noãn (n = 49) | Bệnh nhân TTON (n = 26) |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nang ≥ 11mm | 18,2 ± 6,8 | 17 ± 9,5 |
| Nang ≥ 14mm | 14,1 ± 5,4 | 16,5 ± 8,5 |
| Nồng độ E2/hCG (pg/ml) | 3101 ± 2670 | 4198 ± 3914 |
| Số noãn | 14,8 ± 6,3 | 16,2 ± 8,7 |
| Số MI | 12,5 ± 5,7 | 11,7 ± 7,4 |
| Số phôi | 8,9 ± 5,1 | 9,1 ± 5,9 |
| Số phôi tốt | 3,7 ± 3 | 3,8 ± 3,2 |

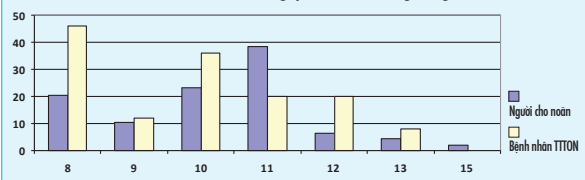
Bảng 4. Chuyển phôi

| | Người Xin noãn (n = 32) | Bệnh nhân TTON (n = 24) |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Độ dày NMTC ngày chuyển phôi (mm) | 13,4 ± 1,4 | 12 ± 1,7 |
| Số phôi chuyển | 3,9 ± 0,6 | 3,5 ± 0,8 |
| Số chu kỳ có phôi dư trữ lạnh | 32 (100%) | 24 (100%) |
| Số phôi trữ | 2,3 ± 2,5 | 3,4 ± 3,5 |

Bảng 5. Kết quả thai

| | Người Xin noãn (n = 32) | Bệnh nhân TTON (n = 24) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Tỉ lệ Beta hCG (+) | 16 (50%) | 11 (45,8%) |
| Tỉ lệ thai lâm sàng | 12 (37,5%) | 9 (37,5%) |
| Tỉ lệ làm tổ của phôi | 22,7 ± 0,3 | 18,1 ± 0,2 |

Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo số ngày kích thích buồng trứng



Bàn luận

Bỏ dở điều trị là một vấn đề của thụ tinh trong ống nghiệm. Nghiên cứu của Verberg cho thấy tỉ lệ bỏ dở điều trị là 50%, nguyên nhân chủ yếu do gánh nặng tâm lý và thể chất của quá trình điều trị [3]. Do đó, giảm gánh nặng của tiêm thuốc là một trong những nỗ lực giúp tăng tính thuận tiện, giảm stress cho bệnh nhân và hướng đến chiến lược “lấy bệnh nhân là trung tâm” trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm.

Hiệu quả và sự thuận tiện của Elonva trong TTON

Nghiên cứu sử dụng Elonva ở bệnh nhân có cân nặng thấp sử dụng Elonva liều 100µg chưa có nhiều. Số liệu bước đầu cho thấy Elonva có hiệu quả tốt và tương đương với Puregon trong kích thích buồng trứng. Đa số bệnh nhân có số noãn chọc hút được là 10-20 noãn. Số noãn trung bình thu được trong nhóm sử dụng Elonva trong nghiên cứu của chúng tôi là 15 (người cho noãn) và 16 (bệnh nhân TTON), là cao hơn so với nghiên cứu

Ensure (13 noãn) cũng thực hiện trên bệnh nhân có cân nặng thấp. Mặc dù số lượng bệnh nhân còn ít, tỉ lệ thai lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khả quan, cao hơn tỉ lệ thai lâm sàng được báo cáo trong nghiên cứu Ensure (37,5% ở người xin noãn và 37,5% ở bệnh nhân TTON, so với 29,1% trong nghiên cứu Ensure) [2].

Với đặc điểm một mũi tiêm có tác dụng trong 7 ngày, Elonva rất phù hợp với các chu kỳ xin-cho noãn vì sự thuận tiện cho người cho noãn mà số noãn thu được khá nhiều, đảm bảo có nhiều phôi, có phôi dư để trữ lạnh, từ đó, tăng cơ hội có thai cho người xin noãn. Ngoài ra, với bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm, việc có nhiều noãn, phôi sẽ giúp tăng tỉ lệ có thai đồn cho bệnh nhân và giảm tỉ lệ bỏ dở điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tất cả các chu kỳ sử dụng Elonva đều có phôi dư để trữ lạnh, như vậy tỉ lệ có thai đồn của chuyển phôi tươi và phôi trữ lạnh sẽ càng cao hơn.

Theo các nghiên cứu sử dụng Elonva trên

thế giới, khoảng 1/3 bệnh nhân sau tiêm một mũi Elonva, nang noãn đã phát triển đến kích thước trưởng thành mà không cần bổ sung thêm Puregon nữa [1]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi lại ghi nhận tất cả các bệnh nhân đều cần bổ sung Puregon. Điều này có thể do sự khác biệt về đáp ứng buồng trứng giữa các bệnh nhân có những đặc điểm và chủng tộc khác nhau.

Tính an toàn của Elonva trong KTBT TTTON

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận quá kích buồng trứng ở người cho noãn và tỉ lệ quá kích buồng trứng cũng rất thấp ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm mặc dù số noãn thu được là khá nhiều. Điều này do chúng tôi kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist kết hợp với sử dụng GnRH agonist thay thế hCG để khởi động

trưởng thành noãn ở người cho noãn và bệnh nhân TTTON có nhiều nang phát triển. Đây cũng là xu hướng mới trong kích thích buồng trứng nhằm giảm biến chứng của kích thích buồng trứng.

Kết luận

Số liệu bước đầu cho thấy corifollitropin alfa (Elonva) được sử dụng trong kích thích buồng trứng TTTON cho tỉ lệ có thai khả quan, đồng thời, thuận tiện và giảm gánh nặng tiêm thuốc cho bệnh nhân. Sử dụng phác đồ KTBT GnRH antagonist kết hợp thay thế hCG bằng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn giúp dự phòng quá kích buồng trứng cho các trường hợp có > 20 nang phát triển khi tiêm corifollitropin alfa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BMJL, IJzerman-Boon PC, Fauser BCJM (2009). A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Human Reproduction* 24(12): 3063-3072
2. The corifollitropin alfa Ensure study group (2010).

Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reproductive BioMedicine Online* 21, 66-76

3. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, et al (2008). Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Human Reproduction* 23:2050–2055.