

# PCOS'da Aramatöz İnhibitörlerinin Kullanımı



Prof. Dr. Hasan Serdarođlu



# Aromataz enzimi ve görevi

- Aromataz enzimi, sitokrom p450 enzim kompleksine ait 19 karbonlu androjenlerin 18 karbonlu östrojenlere dönüşümü sırasında birbirini izleyen üç hidroksilasyon basamağını katalizleyen bir enzimdir.



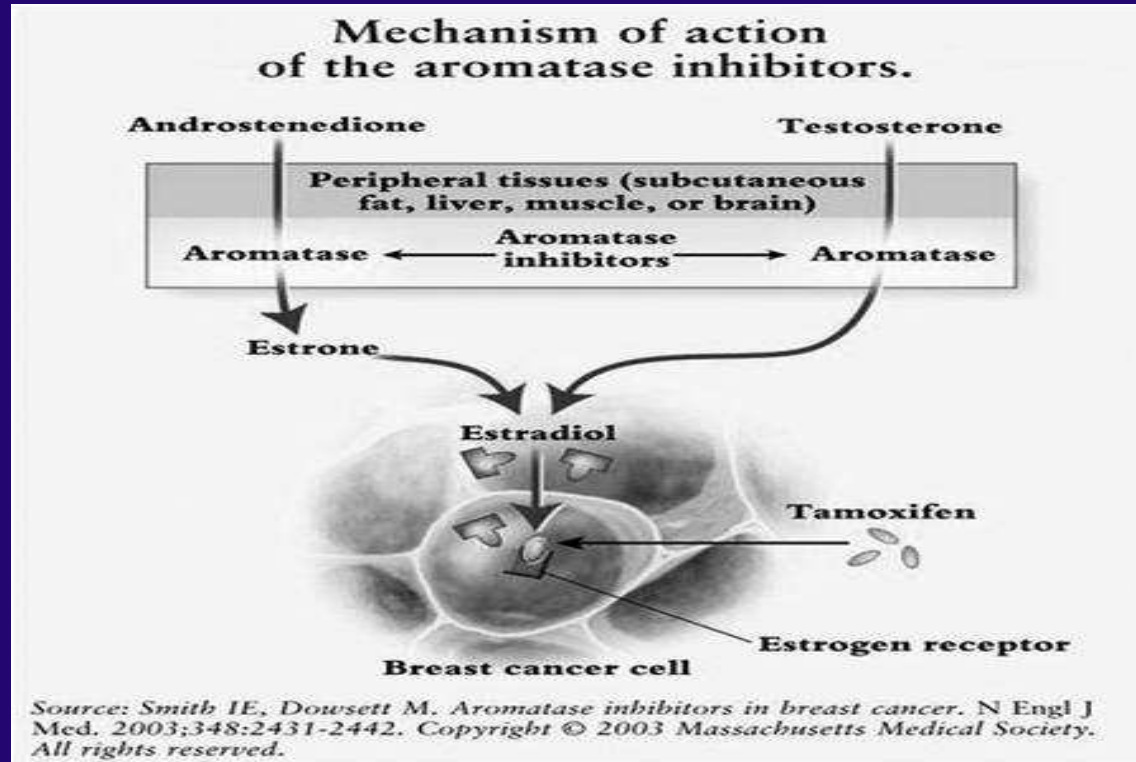
Aromataz aktivitesi; over, beyin, plasenta, adipoz doku, kas, karaciğer, meme ve östrojen bağımlı meme kanseri gibi birçok dokuda gösterilmiştir.

- Enzim esas olarak premenapozal kadınların overlerinde eksprese edilmiştir. Ayrıca çok yüksek oranda gebe kadınların plasentasından da eksprese edilmiştir.



# Aromataz inhibitörleri-mekanizma

- Aromataz inhibitörleri, testesteronun estradiole ve androstenedionun estrona çevrilmesini inhibe ederler.



- Estradiol, ovaryan granüloza hücreleri tarafından yapılmakta ve FSH üzerine negatif feed-back etki göstermektedir.
- Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu inhibe edildiğinde dolaşan estradiolün azalmasıyla hipotalamo-hipofiz-over aksı üzerinde çeşitli etkiler meydana gelmektedir:



- Estrojenin negatif feedback etkisinin kalkmasıyla FSH sekresyonu artmakta ve ovaryan foliküllerde büyüme başlamaktadır.
- Aromataz inhibitörleri, ayrıca intraovaryan androjenlerin artmasına neden olmaktadır. Androjenik çevredeki bu geçici değişiklik FSH'ya karşı folliküler sensitiviteyi arttırmakta ve bu durum da erken foliküler büyümenin gittikçe artarak güçlenmesine neden olmaktadır
- Aromataz inhibitörleri, beyindeki estrojen reseptörlerini antagonize etmezler ve santral feedback mekanizmanın intakt kalmasına neden olurlar. Foliküler büyümeyle artan estradiol negatif feedback ile FSH'ı azaltmakta ve küçük foliküllerde atrezi gelişmekte bu da monoovulatuvar sıkluslara neden olmaktadır





HS

# Aromataz inhibitörlerinin OI kullanımı

- Menstrüel siklusun erken döneminde verilen letrozolün, estrogen reseptörlerini bloke etmeden CC'nin etkisini taklit ettiği düşünülmektedir.
- Aromataz enzimi östrojen yapımında son basamak olduğu için selektif inhibisyon için iyi bir hedeftir. Aromataz inhibitörleri bütün dokulardaki östrojen sentezini inhibe etmekte ve hipotalamo-hipofizer aks negatif feedback etkiden kurtulmaktadır.





- Gonadotropinlerin artması ovaryan foliküllerin büyümesini stimüle etmektedir.
- Aromataz inhibitörleri, CC gibi östrojen reseptörlerini bloke etmemekte ve normal santral mekanizma intakt kalmaktadır.
- Dominant folikül büyüdükçe östrojen seviyeleri artmakta ve santral negatif feedback mekanizma kendiliğinden oluşmaktadır.
- FSH'ın supresyonu ile küçük foliküller atreziye uğramaktadır. Böylece tek dominant folikül gelişmekte ve birçok vakada monoovulasyon oluşmaktadır.



- **PKOS'lu hastalarda, overlerde rölatif aromataz defekti mevcuttur ve intraovaryan androjenlerin artması çok sayıda küçük folikülün büyüyerek polikistik over morfolojisini oluşturmaktadır.**
- **Androjenler, FSH reseptör yapımını artırdığı için dışarıdan gonadotropin alımına hassasiyet artmakta ve bu yüzden OHSS ve çoğul gebelik riski artmaktadır.**



- Aromataz inhibitörlerinin diğer bir ilginç etki mekanizması antiöstrojenik etkisinin olmamasıdır ve böylece servikal mukus ve endometrial morfoloji etkilenmemektedir.
- **Aromataz inhibitörlerinin androjenik, progestajenik ve östrojenik aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir.**



# Kime ?

1. CC dirençli PCOS
2. Kötü yanıt veren olgularda
3. Yardımcı üreme tekniklerinde



# AI'nin OI'da kullanımının Avantajları

- Endometrium ve servikal mukus üzerine olumsuz etkisi yok
  - Estrogen reseptörlerini azaltmıyor
  - Kısa sürede atılıyor (yarı ömür 45 saat)
  - OHSS riskinde azalma
  - Çoğul gebelik oranında azalma



# AI'nin OI 'da kullanımının avantajları

- Anuvulasyonu olan hastaların çoğunda monofollicular bir ovulation sağlaması,
- Yüksek gebelik oranı,
- Düşük maliyet
- Oral yolla alınması, kullanım kolaylığı



# Doz

- 2.5 – 5 mg / gün 3-7. günler
- 3. günde tek doz olarak 20 mg





HS



# Jan I, 2004 By Robert F.Casper;MD.

## Contemporary OB / GYN

TABLE 5

### Comparison of pregnancy outcomes with various regimens

Treatment	All started cycles	All pregnancies N (%)	Chemical pregnancy	Miscarriage	Clinical pregnancies N (%)	Total pregnancy loss N (% from all pregnancies)	Multiple pregnancy N (% from clinical pregnancies)	Ectopic N (% from clinical pregnancies)
CC	994	80 (8)	10	15	55 (5.5)	25 (31.3)	12 (21.8)	2 (2.5)
FSH	671	110 (16.4)	15	12	83 (12.4)	27 (24.6)	9 (10.8)	2 (1.8)
Letrozole	167	33 (19.8)	6	4	23 (13.8)	10 (30.3)	1 (4.3)	0
CC + FSH	205	33 (16.1)	4	3	26 (12.7)	7 (21.2)	5 (19.2)	1 (3)
Letrozole + FSH	153	30 (19.6)	2	6	22 (14.4)	8 (26.7)	2 (9.1)	3 (10)
Spontaneous (no treatment)	423	38 (9)	4	7	27 (6.4)	11 (29)	0	1 (2.6)
<b>All cycles</b>	<b>2,613</b>	<b>324 (12.4)</b>	<b>41</b>	<b>47</b>	<b>236 (9)</b>	<b>88 (27.2)</b>	<b>19 (9)</b>	<b>9 (2.8)</b>

The outcomes of cycles in which pregnancy was achieved after treatment with the aromatase inhibitor letrozole (alone or with FSH), compared with pregnancy cycles after clomiphene citrate treatment (alone or with FSH), and FSH treatment or spontaneous pregnancies (no ovarian stimulation) in our center between 1999 and 2001.<sup>65</sup>



FIGURE 1

## Charting the effects of letrozole—and letrozole plus FSH—on ovarian stimulation

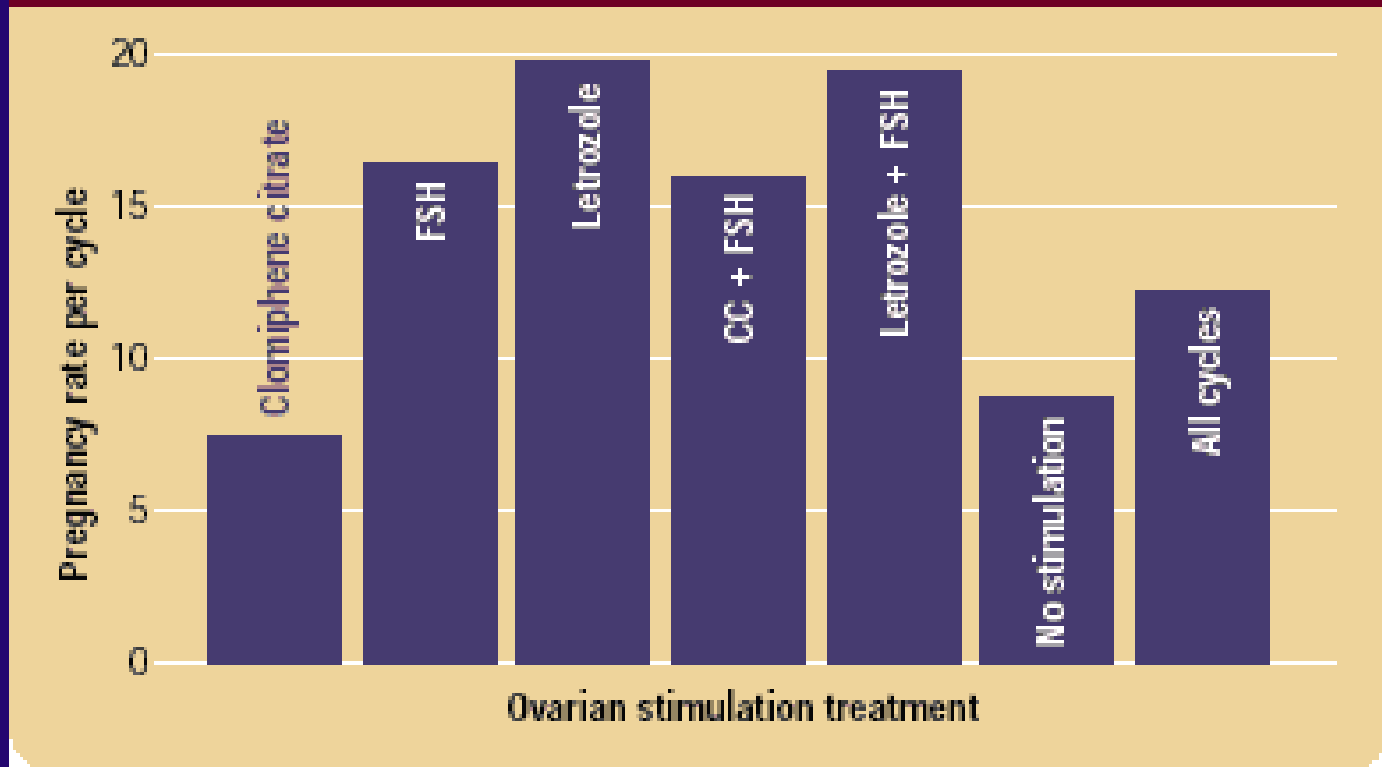


Chart compares pregnancy rates with various OI regimens. Pregnancy among women enrolled in a University of Toronto program was achieved in 80 out of 994 treatment cycles with CC, 110 of 671 treatment cycles with FSH alone, 33 of 167 treatment cycles with the aromatase inhibitor, letrozole, alone, 33 of 205 treatment cycles with CC plus FSH, 30 of 153 treatment cycles with letrozole plus FSH, and 4 of 38 cycles with no ovarian stimulation. The total pregnancy cycles were 324 out of 2,613 treatment cycles. Pregnancy rate per cycle was statistically significantly higher with letrozole-only and letrozole plus FSH treatment when compared to clomiphene-only treatment ( $P < 0.05$ ) and compared to no stimulation cycles ( $P < 0.001$ ).





Letrozole versus human menopausal  
gonadotrophin in women undergoing intrauterine  
insemination

**A Baysoy, H Serdaroglu, H Jamal, E  
Karatekeli, H Ozornek, E Attar**

*(15 Mar 2006)*



# *Objective*

A prospective randomized study comparing the results of intrauterine insemination (IUI) in women undergoing ovulation induction with either letrozole or Human Menopausal Gonadotropin (hMG).



**Letrozole group**



**IUI**

**hMG group**



# 80 couples

**LETROZOLE GROUP(40 CASES)**

**hMG GROUP(40 CASES)**

regular menstrual cycles

primary infertility

female age <36 years

All patients diagnosed as having unexplained infertility (lack of conception after at least 2 year of regular unprotected intercourse)



# Letrozole vs hMG

Day 3

Day 7

HCG

Letrozole 2x1

Day 3

Day 7

hMG 1x75iu (<30 years)

hMG 1x150iu (≥30years)

hMG



# RESULTS

	Letrozole	hMG	P value
Pregnancy rate	17.5%	15 %	NS
Multiple pregnancy	1(twin)	1(twin)	NS
OHSS	0	1(moderate)	NS







HS

# CC dirençli PCOS

- Mitwally & Casper (2001)
- 12 hasta
- Ovulasyon oranı %75, gebelik oranı %25

**Letrozole CC dirençli hastalarda ovulasyon indüksiyonunda etkilidir**



# Elnashar et al 2002

- CC dirençli PCOS 44 hasta
- Letrozole 2.5 mg/g 3-7. günler
- Sınırlı sayıda matür follikül
- Ovulasyon oranı % 54,6, gebelik oranı %25

**Letrozole oral olarak etkili, ucuz ve güvenilir bir ilaçtır  
CC dirençli PCOS hastalarda Gn veya LS drilling  
öncesi düşünülebilir**



## Elhelw et al 2002

- Üçüncü günde 20 mg Letrozole tek doz,
- 100 mg CC 3-7. günler
- Letrozole grubunda gebelik oranı daha yüksek (%18.2 vs %11.5)



# Role of Aromatase Inhibitor in Ovulation Induction in Patients with Poor Response to Clomiphene Citrate

(Dhaka)

*Begum et al. J Obstet Gynaecol Res 2006; 32: 502*

- ◆ CC ile ovulasyon elde edilemeyen 34 hasta
- ◆ Letrozol 2.5-5 mg/gün (3.-7. günler)

Table 2 Response to clomiphene citrate (CC) versus letrozole in same patient group

Parameters	CC Mean ± SD	Range	Letrozole Mean ± SD	Range	P-value
Follicular development by day 14 (mm)	12.74 ± 1.00	11-16	21.5 ± 2.66	18-23	<0.005
Serum E <sub>2</sub> on day of hCG (pg/mL)	Not done		310 ± 135.14	80-770	
Endometrial development by day 14 (mm)	5.78 ± 0.62	5-7	9.40 ± 1.25	8-14	<0.005
Serum P <sub>4</sub> on day 21 (ng/mL)	Not done		20.45 ± 7.55	3-35	
	No	%	No	%	
Ovulation	00	00	27	90.00	
Pregnancy (among ovulatory patients)	00	00	7	25.93	

# Efficacy of Combined Metformin-Letrozole in Comparison with Metformin-Clomiphene Citrate in Clomiphene-Resistant Infertile Women with Polycystic Ovarian Disease

(Univ. Tehran)

*Sohrabvand et al. Hum Reprod 2006; 21: 1432*

- ◆ CC'a (150 mg/gün) rezistan 59 hasta
  - ◆ 3.-7. günlerde metformin (1500 mg/gün) ile birlikte:
  - ◆ Letrozole 2.5 mg/gün (n=29; 53 siklus)

Variable	Group A (metformin-letrozole group)	Group B (metformin-clomiphene citrate group)	P-value
Endometrial thickness on day of HCG administration (cm)*	0.82 ± 0.13	0.55 ± 0.28	0.0009
Number of follicles >18 mm in diameter	1.90 ± 0.29	1.80 ± 0.39	NS (0.13)



**Table II.** Comparison of the prevalence of different variables in the metformin–clomiphene citrate and metformin

Variables	Group A (metformin–letrozole group) (n = 29)	Group B (metformin–clomiphene citrate group) (n = 30)	P-value
Regular menses after metformin	22 (75.86)	22 (73.33)	NS (0.82)
Ovulation	48 (90.57)	54 (80.60)	NS (0.13)
Adverse effects of metformin	2 (6.90)	4 (13.33)	NS (0.41)
Pregnancy	10 (34.50)	5 (16.67)	NS (0.20)
Miscarriage	0 (0.0)	2 (40.00)	NS (0.21)
Full-term pregnancy	10 (34.50)	3 (10.00)	0.045
Pregnancy per cycle	10/53 (19.00)	5/67 (7.00)	NS (0.06)



=====



HS



# Kötü Yanıt Veren Olgularda Letrozole + FSH

- Önceki sikluslarda kötü yanıt veren
- Açıklanamayan infertiliteli 12 olgu, 25 siklus
- OI + IUI
- Letrozole 2.5 mg/g 3-7 gün +
- + FSH 50-225 IU 5-7. günden itibaren
  - **FSH dozunda azalma ve daha fazla follikül**
  - **Gebelik oranı % 21**
- Mitwally & Casper Fertil Steril (2002)



# Kötü Yanıt Veren Olgularda Letrozole

- Prospektif çalışma
- Anovulatuvar PCOS 12 olgu, 10 olgu ovulatuvar infertilite
- Letrozole 2.5 mg/g 3-7 gün
- CC kullanılanlarda 18 siklusun 8'inde ovulasyon (%44.4), fakat endometrium < 5mm
- Aynı hastalarda Letrozole uygulandığında 9/12 siklusta ovulasyon (%75), 3 gebelik (%25)

**Anovulatuvar infertilitede Letrozole etkili  
Endometriuma olumsuz etkisi yok**

- Mitwally & Casper Fertil Steril (2001) 75:305-9



# A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole

**TABLE 1**

Characteristics of patients undergoing superovulation with 2.5 mg or 5 mg of letrozole daily.

	Patient group	
	Letrozole 2.5 mg	Letrozole 5 mg
No. of patients	34	38
Age (y)	31.8 ± 0.3	31.8 ± 0.7
Duration of infertility (y)	2.7 ± 0.3	3.0 ± 0.4
FSH (IU/L)	4.5 ± 0.3	4.9 ± 0.3
LH (IU/L)	5.0 ± 0.5	5.1 ± 0.6
E <sub>2</sub> (pmol/L)	155 ± 14	144 ± 11
Progesterone (nmol/L)	40.1 ± 7.5	36.1 ± 5.3

Note: All values are mean ± standard error of the mean (SEM).

*Al-Fadhli. RCT of two different doses of letrozole. Fertil Steril 2006.*

**TABLE 2**

Results of superovulation with 2.5 mg and 5 mg of letrozole daily.

	Patient group		
	Letrozole 2.5 mg	Letrozole 5 mg	P value
No. of patients	34	38	
No. of days required to achieve follicular maturity	11.4 ± 0.4	11.7 ± 0.4	NS
No. of follicles >14 mm on day of hCG administration	1.3 ± 0.1	2.0 ± 0.1	<.001
No. of follicles ≥18 mm on day of hCG administration	1.1 ± 0.0	1.3 ± 0.1	<.05
Endometrial thickness (mm)	7.5 ± 0.3	7.8 ± 0.3	NS
Pregnancy rate per cycle started (%)	5.9%	26.3%	<.05

Note: NS = not statistically significant.

*Al-Fadhli. RCT of two different doses of letrozole. Fertil Steril 2006.*





HS

- CC 'da resistan 44 pcos 3-7 günleri arasında 5 mg letrozol verilerek yapılan bir çalışmada :

Endometrium ve cervikste negatif bir etki görülmemiş ,

%54,6 vakada ovulasyon meydana gelmiş,

%25 vakada gebelik oluşmuş

*Elnashar et al (2002):*



# SONUÇ

## Letrazol

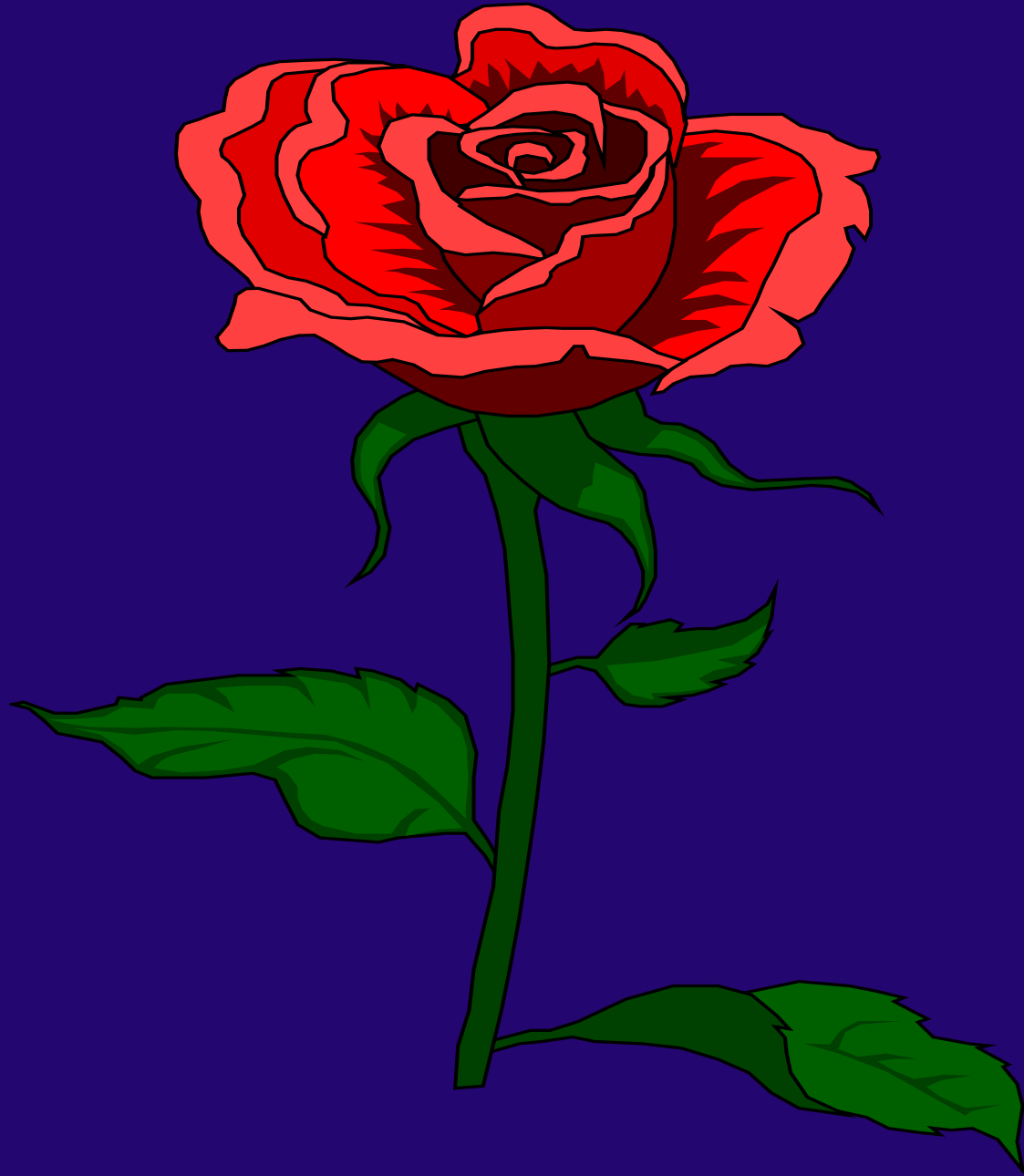
- Oral yolla kullanılabilen, dolayısıyla kullanım kolaylığı olan,
- Ucuz,
- Emniyetli bir ilaç olup

CC resistans PCOS hastalarda gonadotropin tedavisi ve laparoskopik dirilling öncesi kullanılması gereken bir ilaç olduğunu söyleyebiliriz.



# TEŐEKKÜRLER





HS





HS



# Aromatase inhibitors

- **Indications**

Breast cancer

Endometrial cancer

Endometriosis

Uterine fibroids

**Ovulation induction**

a) Unexplain infertility

b) PCO

c) Poor responders

