

# CFM nella PMA

D.ssa Tiziana Pasqualetto  
Centro Riproduzione Assistita (CRA)  
Corso di Aggiornamento

Catania 30 Ottobre 2010

# CFM nella PMA

L'induzione della crescita follicolare ha un ruolo centrale nella terapia dell'infertilità e ne costituisce un cardine primario su cui si basa l'efficacia dei trattamenti di PMA.

# CFM nella PMA

L'esistenza di un'ampia variabilità biologica tra soggetti normovulatori, nel rispondere ad un identico stimolo esogeno, non consente l'individuazione di trattamenti standardizzati.

# CFM nella PMA

La “**personalizzazione**” della terapia costituisce una chiave importante nell’ottimizzazione dei trattamenti stessi anche se questo rende difficile il controllo tra gruppi e popolazioni di individui diversi.

# CFM nella PMA

## Obiettivi della CFM

- Recuperare un numero multiplo di ovociti per un'adeguata fecondazione in vivo od in vitro
- Maturazione di follicoli multipli, morfologicamente e funzionalmente adeguati
- Sincronizzazione dello stadio di maturazione endometriale e di quello embrionale

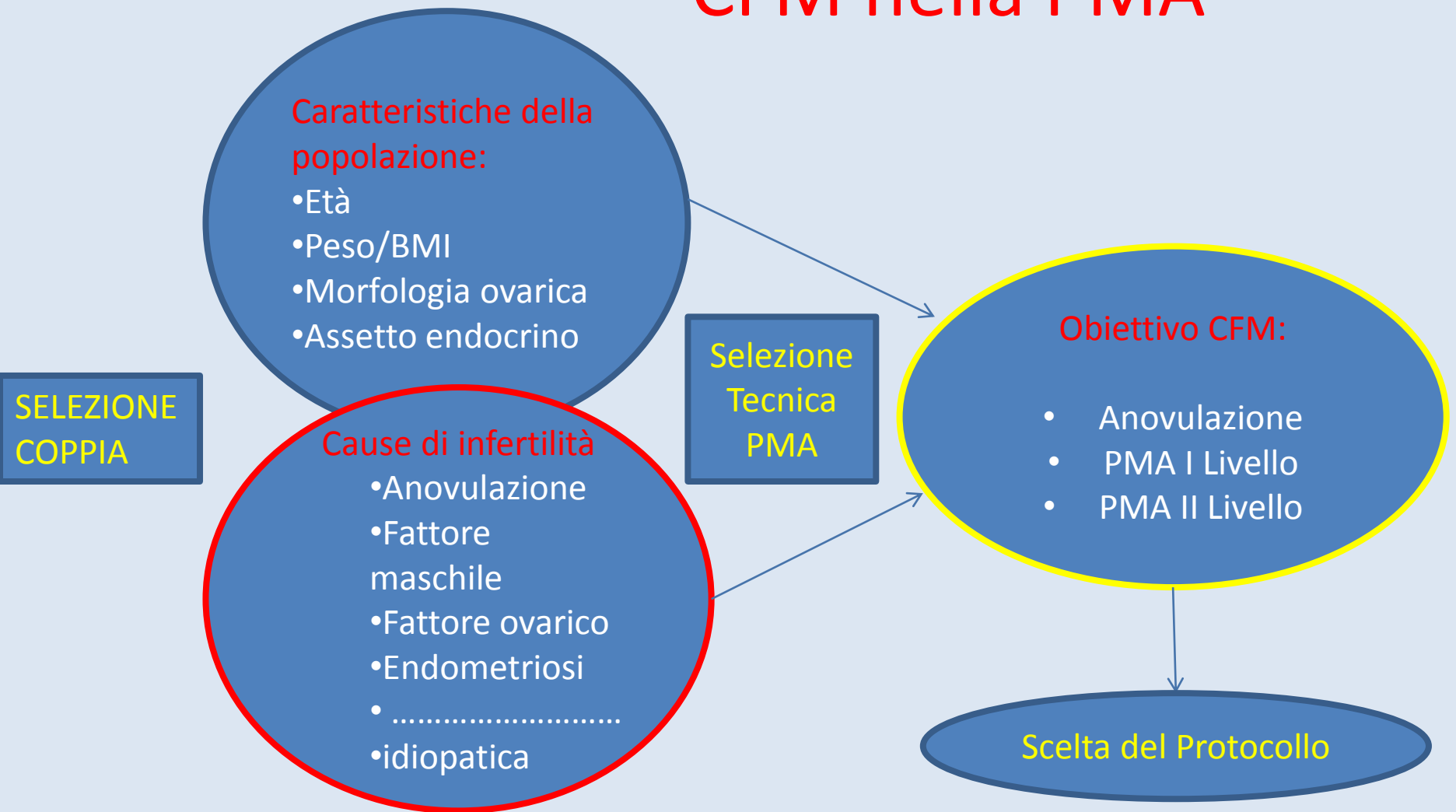
# CFM nella PMA

## Obiettivi della CFM

Tali obiettivi vengono raggiunti grazie alla possibilità di interferire con i meccanismi della follicologenesi mediante una sorta di salvataggio (rescue) dei follicoli destinati, in quel ciclo, all'atresia.

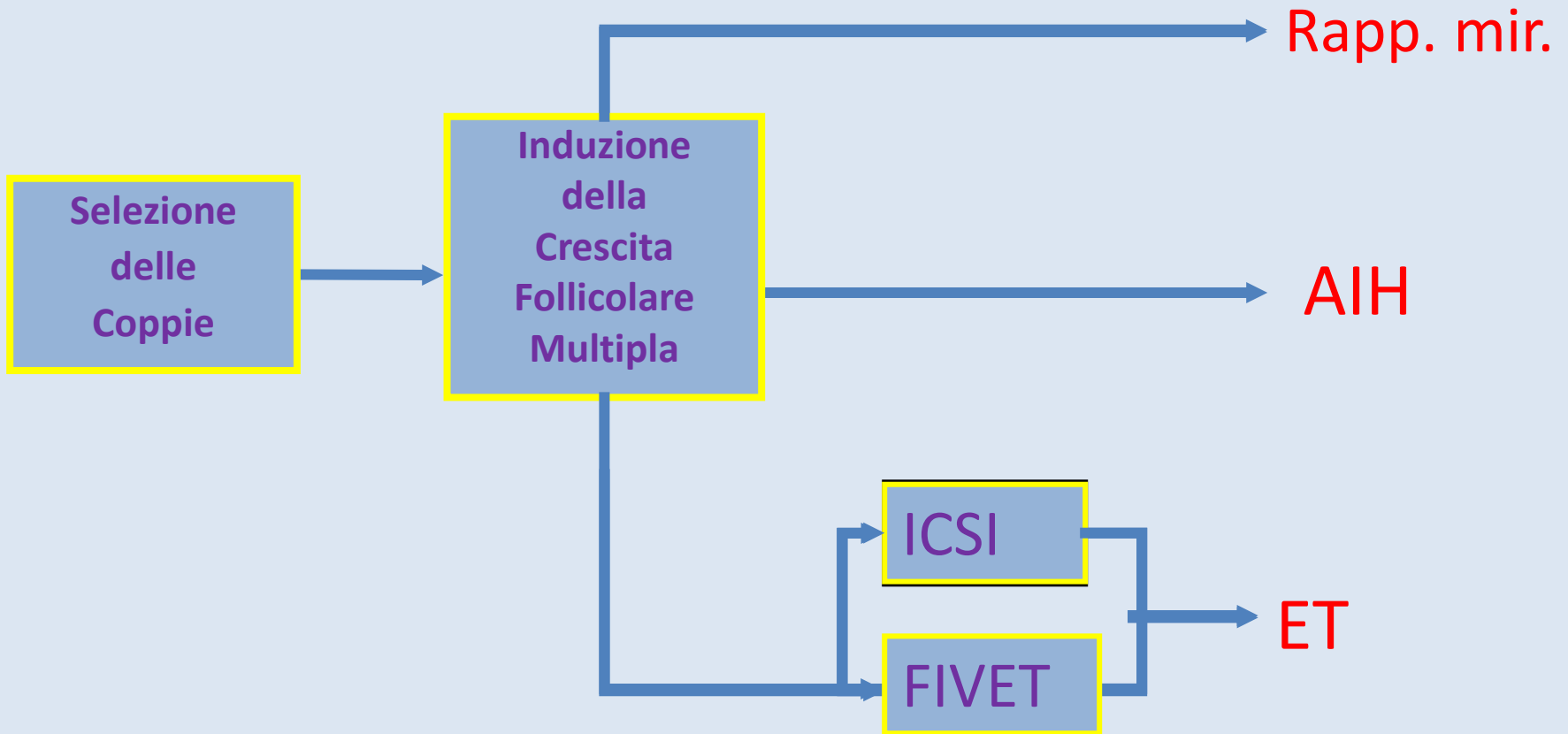
Le gonadotropine esogene somministrate in un momento in cui la selezione gonadotropino-dipendente è avviata ma non ancora compiuta, è capace di indurre la co-dominanza di un numero multiplo di follicoli.

# CFM nella PMA



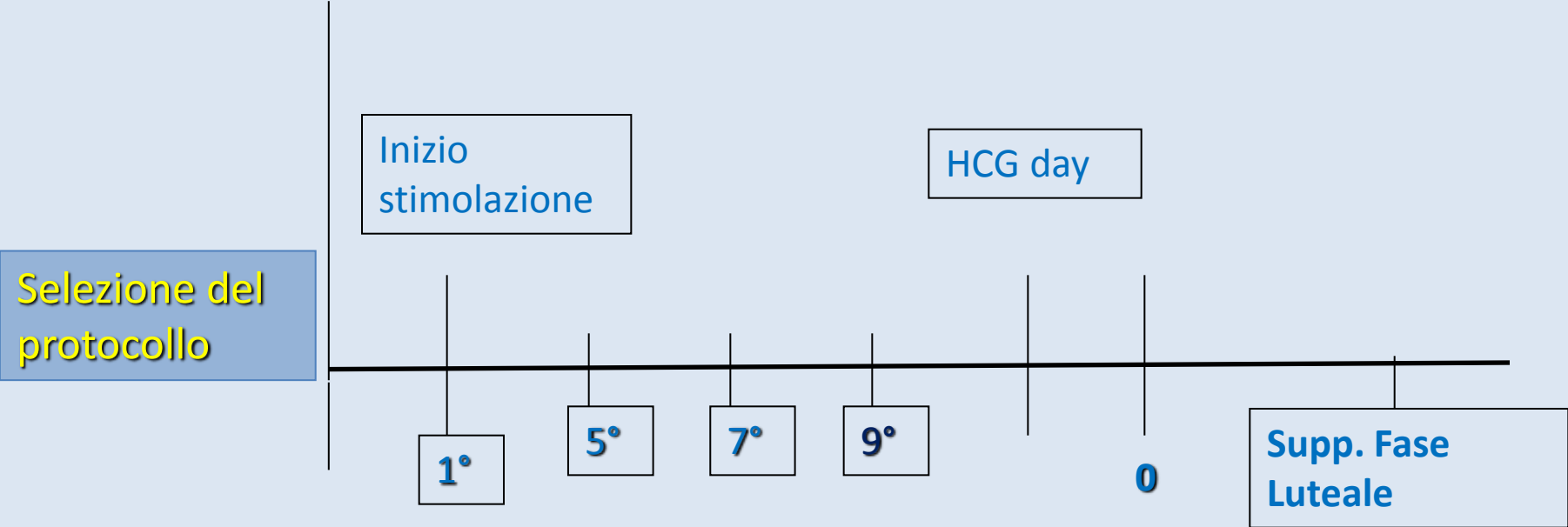
Questi elementi sono alla base per la scelta del farmaco, per la sua dose, per la sua eventuale combinazione in riferimento all'obiettivo da raggiungere

# CFM nella PMA





# CFM nella PMA



# CFM nella PMA

## Farmacologia

ANTIESTROGENI (clomifene citrato)

GONADOTROPINE

HMG

FSH Purificato

FSH Rec.

LH Rec.

GnRH Analoghi

GnRH Agonista

GnRH Antagonista

HCG

# CFM nella PMA

## Tipologia della risposta

- Normal responders
- Low responders fisiologica (età)
- Low responders
- High responders

# CFM nella PMA

- Livelli sierici  $17\beta$  estradiolo
- Dinamica crescita follicolare
- Dimensione numero dei follicoli reclutati
- Unità di gonadotropine utilizzate
- Giorni di stimolazione
- Qualità e numero di ovociti recuperati

# CFM nella PMA

## Tipologia della risposta

### NORMAL RESPONDERS

- Età < 35 anni
- FSH basale < 10 mUI / ml
- Normopeso

# CFM nella PMA

## Tipologia della risposta

### POOR RESPONDERS

- Età > 38 anni
- Ridotta riserva ovarica (FSH > a 12 mUI / ml)
- Scarsa risposta in cicli precedenti
- Follicoli sviluppati < 4

# CFM nella PMA

## Tipologia della risposta

### HIGH RESPONDERS

- Donne giovani
- BMI < 19
- PCOs

# CFM nella PMA

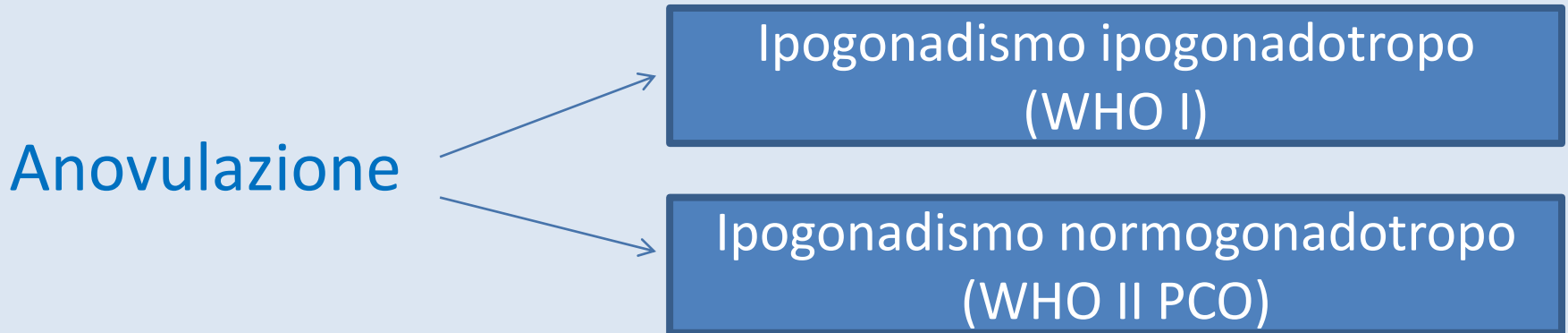
## Obiettivo CFM

- Anovulazione
- PMA I Livello
- PMA II Livello



# CFM nella PMA

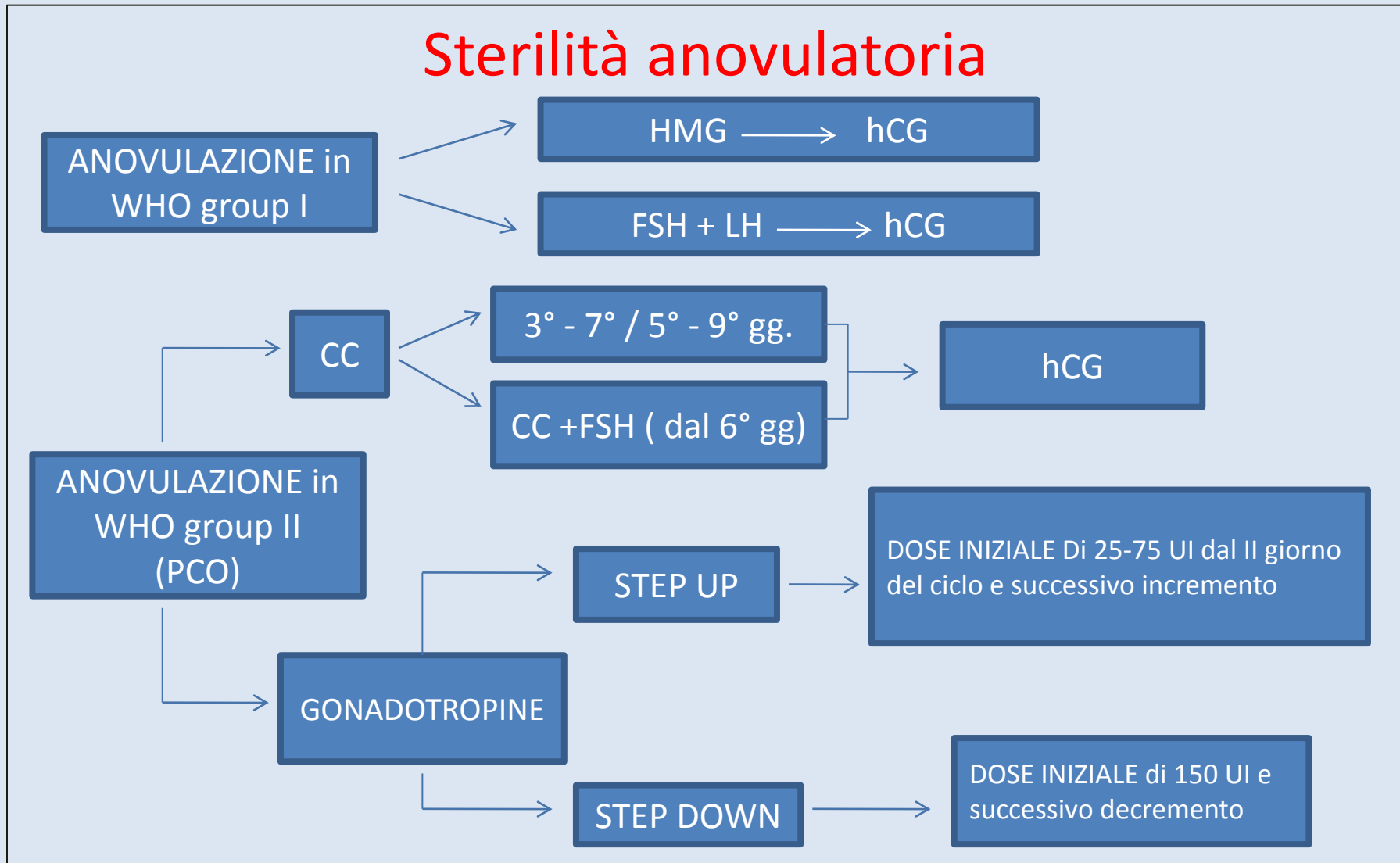
## STERILITA' ANOVULATORIA (Classificazione WHO)



L'induzione dell'ovulazione nella terapia della sterilità anovulatoria dovrebbe essere finalizzata ad ottenere gravidanze singole, quindi a risposte ovariche di tipo monofollicolare.

# CFM nella PMA PROTOCOLLI

## Sterilità anovulatoria



# CFM nella PMA

## PMA di I Livello (AIH)

- Fattore maschile lieve – moderato
- Infertilità inspiegata
- Endometriosi di basso grado

# CFM nella PMA

## Protocolli

CC → HCG

CC+FSH → HCG

FSH → HCG

GnRHa+FSH → HCG

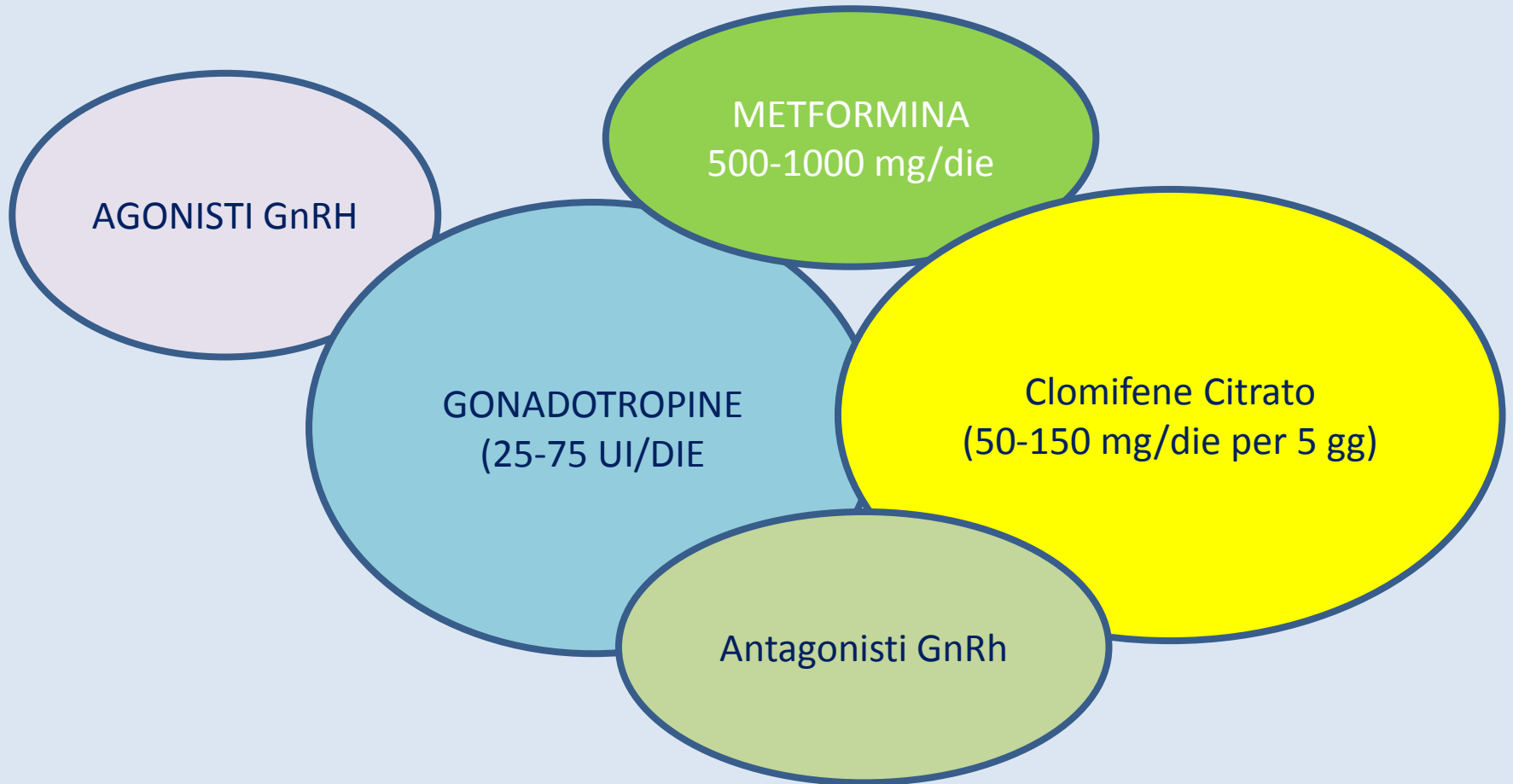
PROTOCOLLO LUNGO

FLARE - UP

FSH+GnRH Antagonista → HCG

# CFM nella PMA

## PAZIENTI ANOVULATORIE



# CFM nella PMA

## PMA II Livello

L'induzione della crescita follicolare multipla ha modificato, in maniera radicale, le probabilità attese di gravidanza dopo IVF-ICSI

### Obiettivi:

- Ottenere più ovociti preovulatori potenzialmente fecondabili
- Sincronizzare la maturazione dei follicoli
- Minimizzare l'effetto iatrogeno dei farmaci sulle funzioni del corpo luteo e dell'endometrio
- Sincronizzare lo stadio di maturazione endometriale e di quello embrionale

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

Le strategie terapeutiche si basano sull'ottenimento di una crescita follicolare multipla di follicoli ovarici con la somministrazione di **gonadotropine** e sull'inibizione ipofisaria dell'ovulazione spontanea con l'impiego di **agonisti/antagonisti del GnRH**.

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### Analogo GnRHa

#### Razionale dell'utilizzo

- Soppressione del picco spontaneo di LH
- Migliore programmazione
- Riduzione cicli cancellati



# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### Analogo GnRHa

- Non riduce il rischio di iperstimolazione
- Aumenta il numero di fiale utilizzate
- Aumenta i giorni di trattamento

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### Analoghi del GnRH

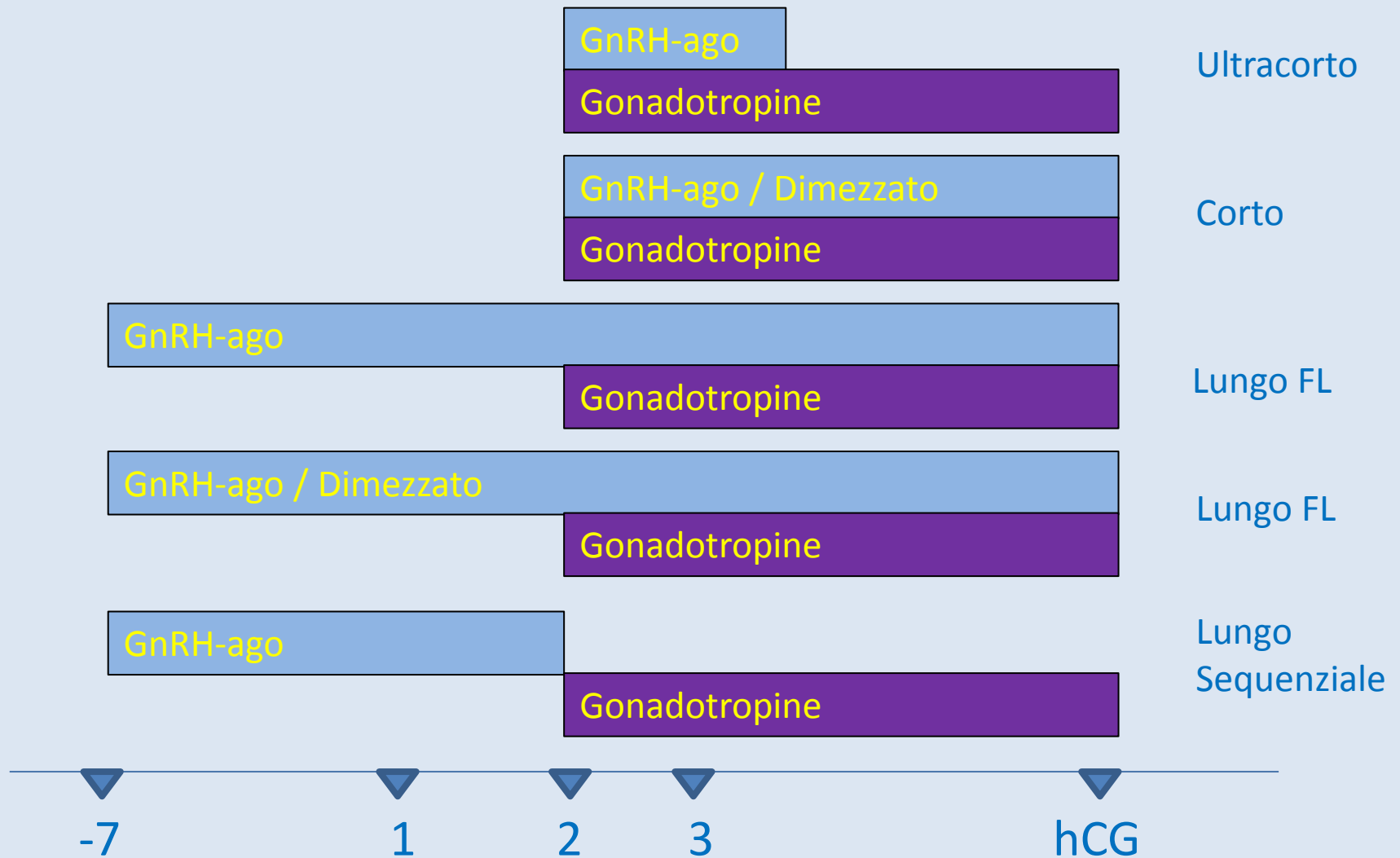
#### FORMULAZIONE GIORNALIERA

- DECAPEPTYL 0.1 mg
- ENANTONE DIE
- SUPREFACT

#### FORMULAZIONE DEPOT

- DECAPEPTYL 3.75
- ENANTONE 3.75
- GONAPEPTYL 3.75

# Protocolli CFM con GnRH agonisti / gonadotropine



# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### PROTOCOLLO CORTO (Flare-up)

- **GnRh-a** dal 2° giorno del ciclo (0,1 mg daily 2°-3° giorno del ciclo, 0,05 mg daily dal 4° giorno del ciclo fino alla somministrazione dell' HCG
- **FSH** dal 2° giorno del ciclo

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### PROTOCOLLO LUNGO (0.1ml dimezzato)

- Inizio soppressione in fase luteale media (dal 21° giorno del ciclo 1 fl s.c. GnRHa 0.1 mg daily)
- Al 2° giorno dopo la mestruazione dosaggio  $E_2$
- Se  $E_2 < 40$  inizio FSH + 0.05mg s.c. daily

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### GnRH Antagonista

#### Razionale dell'utilizzo

- Soppressione del picco spontaneo di LH
- Riduzione dei cicli cancellati
- Minore numero di fiale di FSH utilizzate
- Riduzione della durata di stimolazione
- Minore incidenza di OHSS
- Migliore compliance della paziente

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### GnRH Antagonista

- Orgalutran (Ganirelix)
- Cetrotide (Cetrorelix)

# CFM nella PMA

## PMA II Livello

### GnRH Antagonista

Protocollo a dose singola  
(GnRH antagonista 3 mg)

Protocollo a dose multipla  
(GnRH antagonista daily)

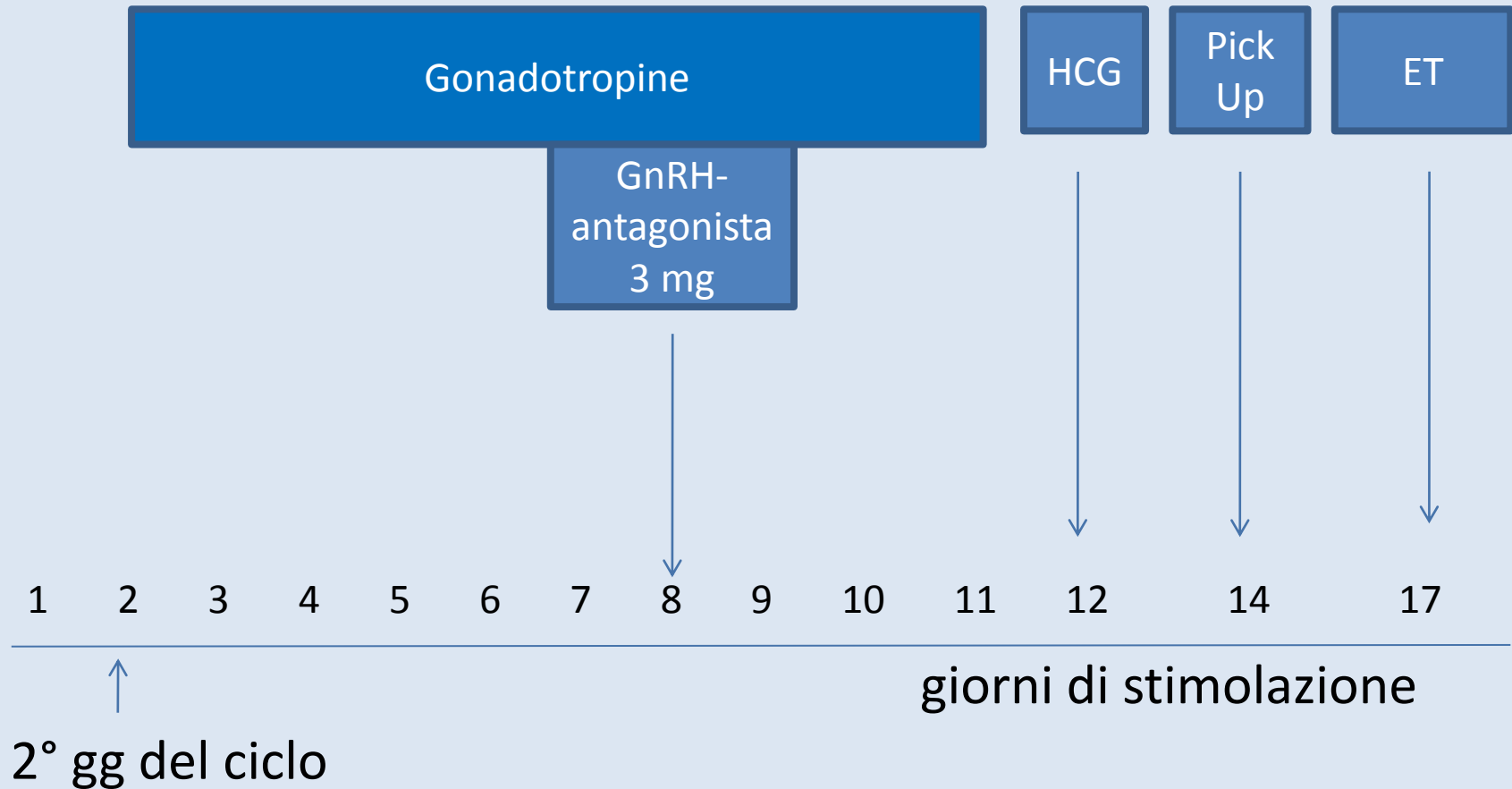
Schema  
Fisso

Schema  
Flessibile

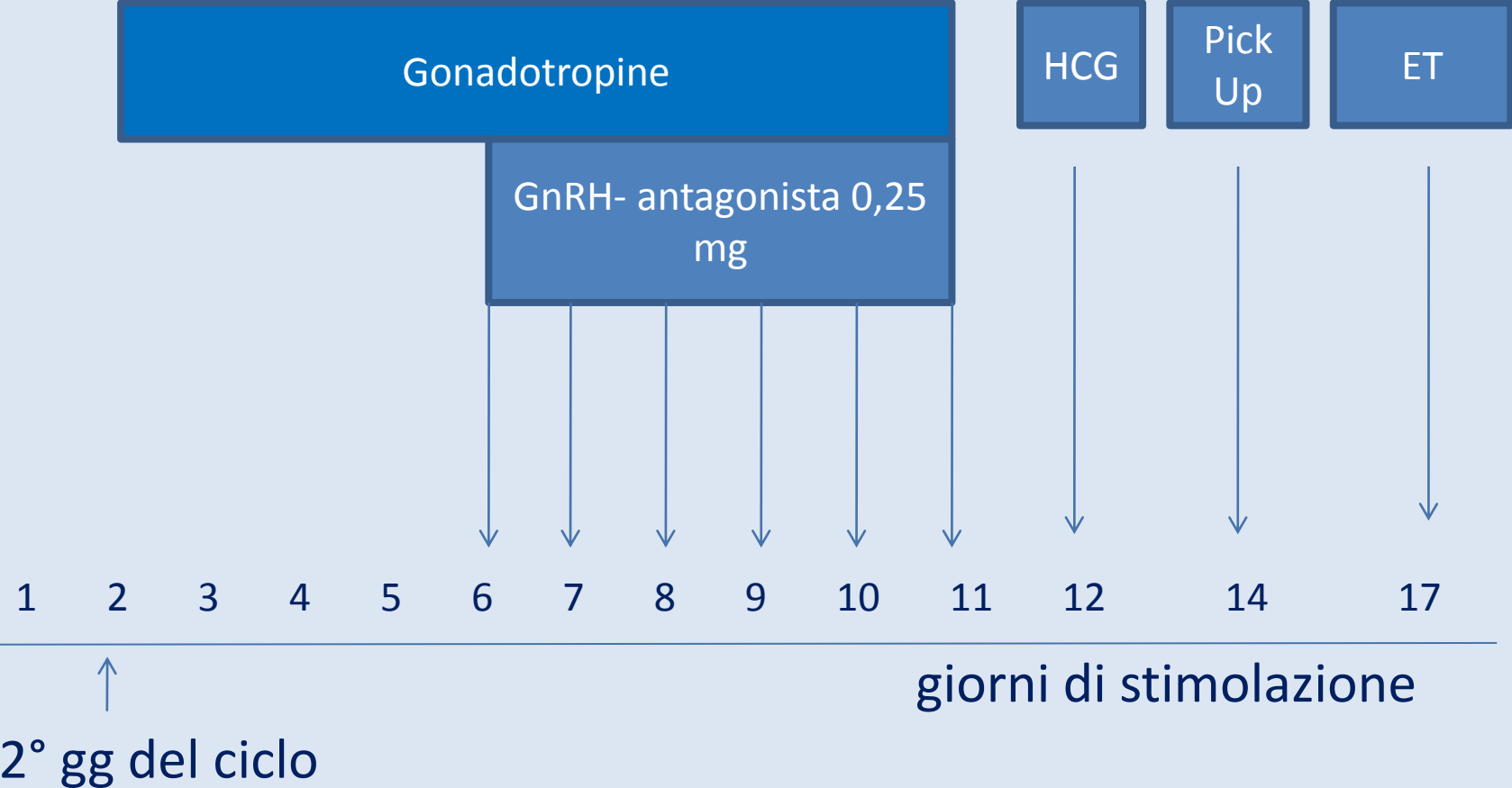




# Protocollo con antagonista GnRH Depot



# Protocollo con antagonista GnRH Daily



# CFM in PMA II Livello

## Normal Responders

Analogo GnRH $\alpha$  + Gonadotropine (150 – 225 UI/Die)  
(Long Protocol)

Gonadotropine (150-225 UI/Die) + Antagonista GnRH

# CFM in PMA II Livello

## Poor Responders

- GnRHa + Gonadotropine (300-450 UI/Die)  
(protocollo short con effetto Flare Up)
- Gonadotropine (300-450 UI/Die) + GnRH antagonista
- Soft stimulation (antiestrogeni 3°-7° gg del ciclo o antiestrogeni + FSH + antagonista)
- Cicli naturali
- Cicli naturali modificati (reclutamento naturale del follicolo e somministrazione di 75/100 Ui di FSH e di GnRH antagonista a partire da follicolo dominante di 13-14 mm fino al giorno della somministrazione HCG)

# CFM in PMA II Livello

## HIGH RESPONDERS

- **Long protocol** con bassi dosi di gonadotropine (75-100 UI/Die)
- **Basse dosi di gonadotropine** (step up/step down) + **antagonista**
- **CC** (10 mg/Die 3°-7° gg) + **gonadotropine** (50-75-100 UI/Die) + **antagonista** (in caso di eccessiva risposta al ciclo precedente)
- **Metformina** (500 mg x 3/Die) a partire almeno dai 28 gg precedenti la stimolazione ormonale
- **Inositolo** in donne insulino-resistenti

# CFM in PMA II Livello

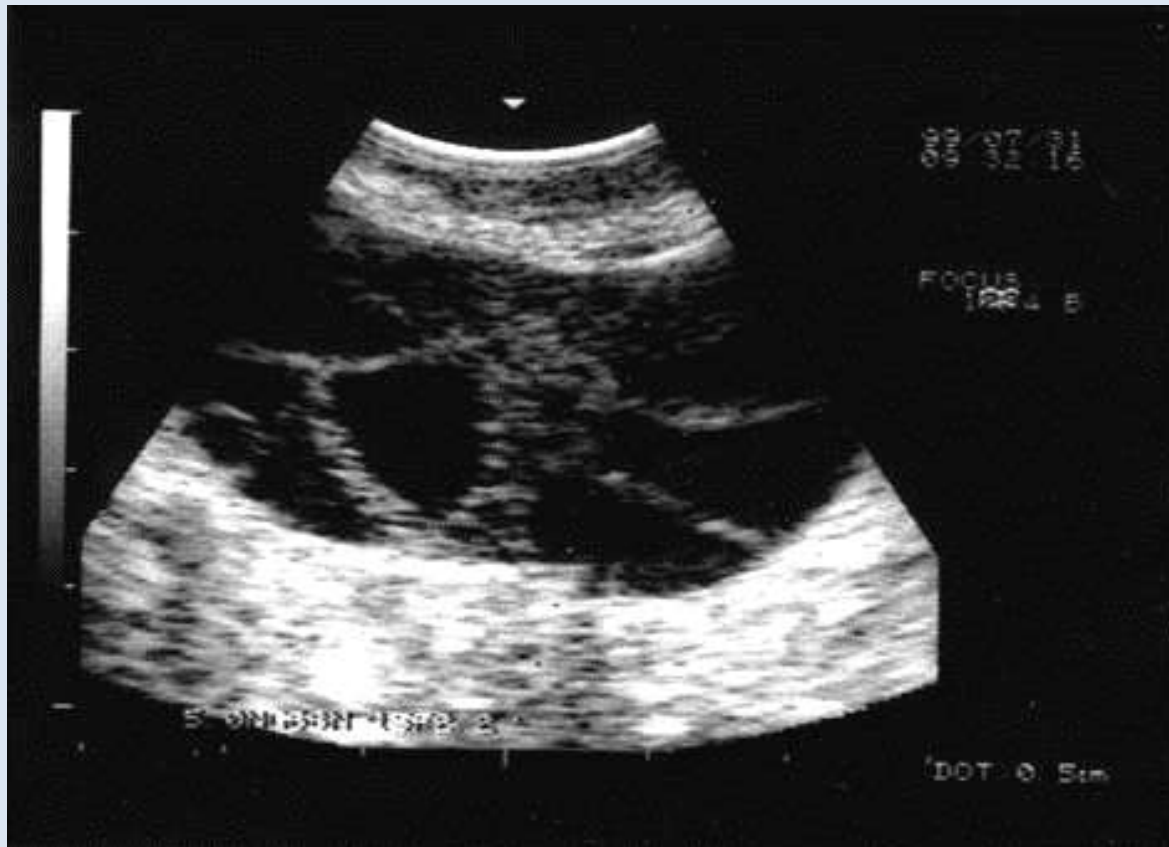
## Monitoraggio

- Ecografico (ecografia transvaginale)
- Ormonale (dosaggio E<sub>2</sub>, LH, PROGESTERONE)

# Monitoraggio

- Follicoli (numero e diametro)
- Stroma ovarico
- Endometrio (spessore e pattern)

# OVAIO STIMOLATO

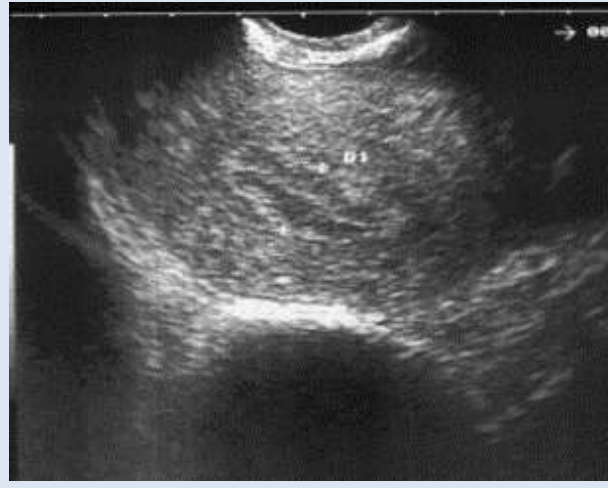




# PATTERN ENDOMETRIALE



**A**



**B**



**C**

# TIMING DELL'OVULAZIONE

HCG

RICOMBINANTE

URINARIA

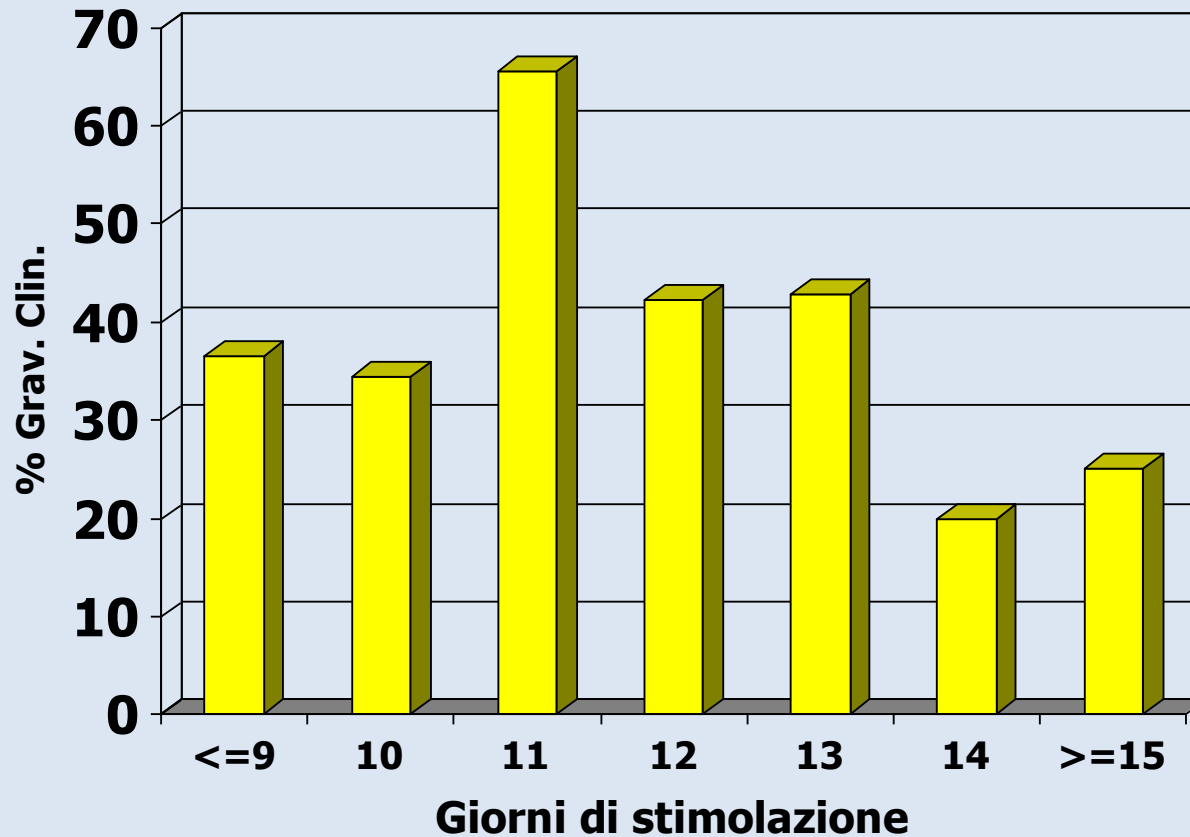
OVITRELLE

GONASI

PREGNYL

# Durata Stimolazione / % Gravidanze

521 CICLI IVF (CRA)



# SUPPORTO FASE LUTEALE

## PROGESTERONE

- Per via vaginale
- Per via intramuscolare

## ANTIAGGREGANTI

- Seleparina 0,3 mg
- Cardioaspirina

## CORTISONICI

- Medrol
- Deltacortene

# EFFETTI INDESIDERATI

- Gravidanza multipla (15%)
- Iperstimolazione (1-2%)
- Intolleranza ai farmaci

# PROTOCOLLI STIMOLAZIONE OVARICA “MILD”

L'associazione ISMAAR ha definito un ciclo di fecondazione in vitro di tipo “mild” un trattamento in cui le gonadotropine esogene vengono somministrate a basse dosi e/o per un breve periodo di tempo, in associazione ad un antagonista del GnRH.

# VANTAGGI DELLA STIMOLAZIONE “MILD”

- Migliore compliance
- Migliore qualità ovocitaria
- Risposta più fisiologica dell'ovaio alle gonadotropine
- Migliore qualità embrionaria
- Migliore sincronizzazione della maturazione endometriale con quella embrionaria
- Riduzione rischio di OHSS