

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO
U.O.C. Clinica Ginecologica Ostetrica



SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA
Direttore: Prof. Giovanni Battista Nardelli

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**ANTRAL FOLLICLE FEATURES IN POOR RESPONDERS: MAY
IT PLAY A ROLE IN THE DRUG CHOICE FOR A CONTROLLED
OVARIAN STIMULATION?**

Relatore: Prof. Michele Gangemi
Correlatore: Dott. Salvatore Gizzo

Dott.ssa Anna Strzelecka

POOR RESPONDERS

2-30% delle pazienti sottoposte a IVF risultano **POR**
(Hendriks DJ et al. *Fertil Steril* 2005)

Human Reproduction, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011

Advanced Access publication on April 19, 2011 doi:10.1093/humrep/der092

human
reproduction

ESHRE PAGES

ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria[†]

A.P. Ferraretti^{1,*}, A. La Marca², B.C.J.M. Fauser³, B. Tarlatzis⁴,
G. Nargund⁵, and L. Gianaroli¹ on behalf of the ESHRE working group
on Poor Ovarian Response Definition[‡]

ALMENO DUE TRA LE SEGUENTI:

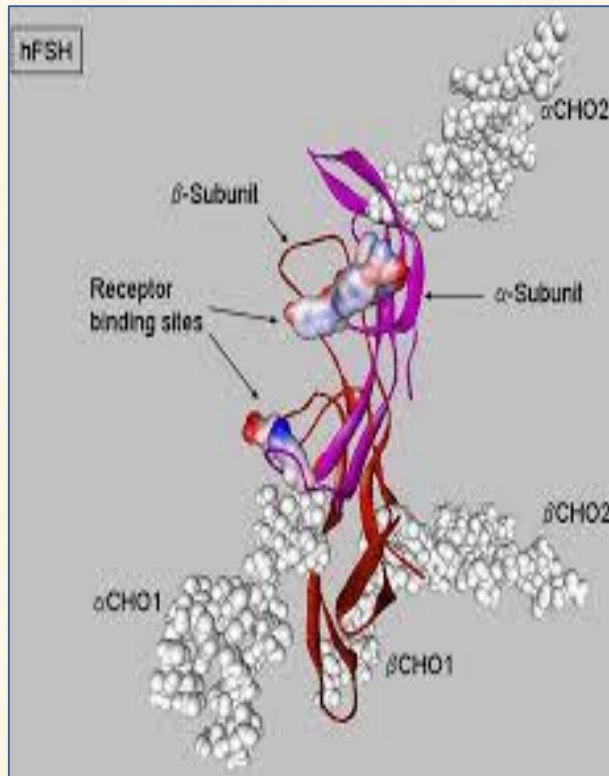
- Età materna avanzata (≥ 40 anni) o qualsiasi altro fattore di rischio per POR
- Pregressa POR (≤ 3 ovociti)
- Test di riserva ovarica anormale: AFC $< 5-7$ follicoli o AMH $< 0.5-1.1$ ng/mL

OPPURE

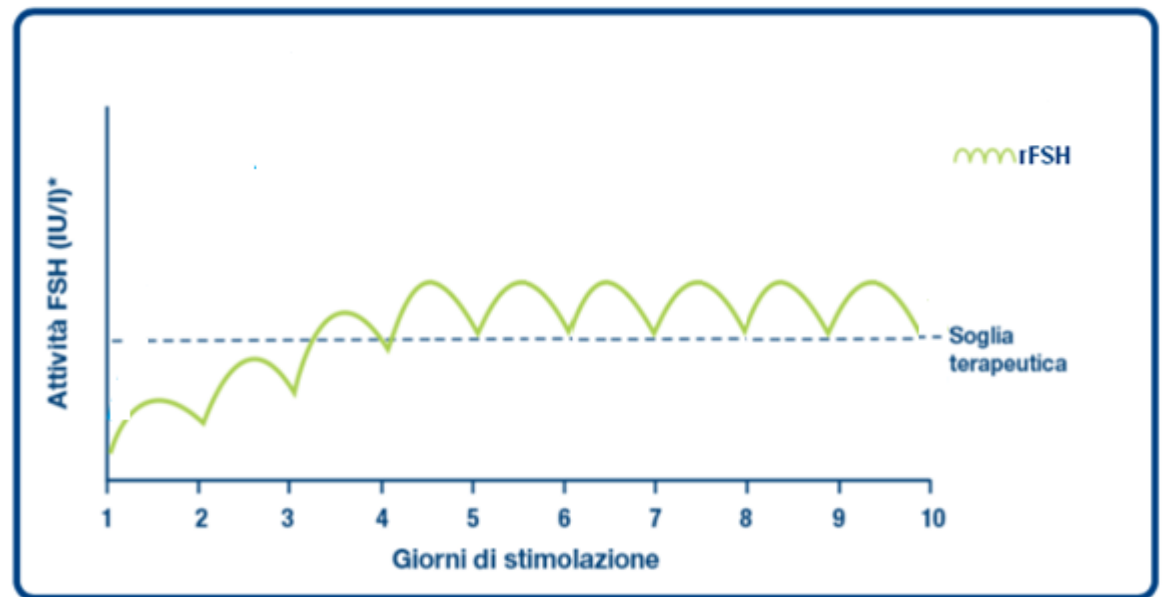
- Due episodi di POR in seguito a stimolazione massima



FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE



- Ormone follicolo-stimolante ricombinante (rFSH)
- Puro 99,9 %, non contiene proteine urinarie
- Non attività LH
- Emivita di circa 24-48ore
- Iniezioni sottocute
- Raggiunge soglia terapeutica dopo 4-5 giorni



Balen AH et al. Hum Reprod.1999; 10:226-229.

CORIFOLLITROPINA ALFA (FSH-CTP)

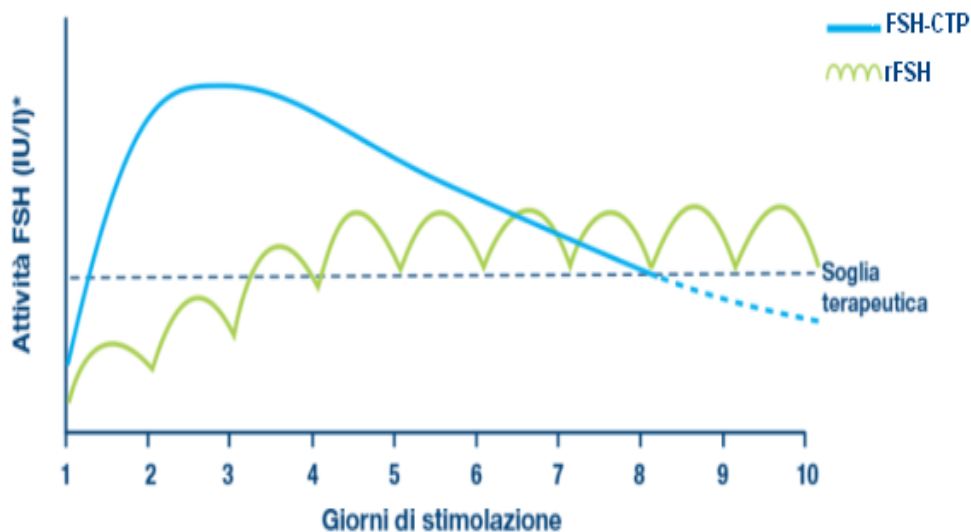
Reproductive BioMedicine Online (2010) 21, 593–601

Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF

Bart CJM Fauser ^{a,*}, Michael M Alper ^b, William Ledger ^c, William B Schoolcraft ^d, Anthe Zandvliet ^e, Bernadette MJL Mannaerts ^f, for the Engage Investigators ¹

- Gonadotropina ricombinante per iniezione sottocute
- Aggiunto il peptide carbossi-terminale della subunità β hCG alla catena β di FSH
- Lunga durata d'azione: sostiene la crescita follicolare per 7 giorni (65h)
- Lo stesso profilo farmacodinamico di r-FSH ma la bioattività maggiore
- Raggiunge concentrazione massime nel siero dopo 2 giorni
- Non attività LH

Livelli di bioattività di FSH-CTP vs. FSH daily

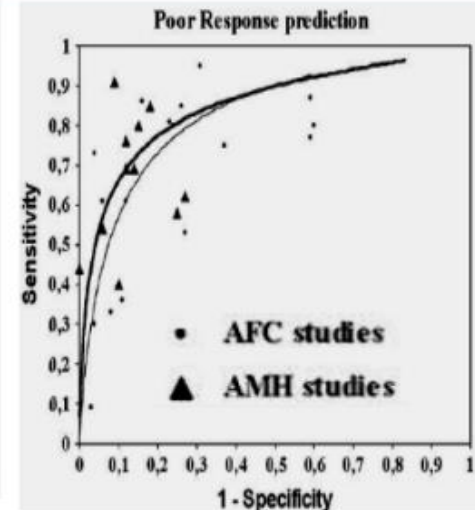
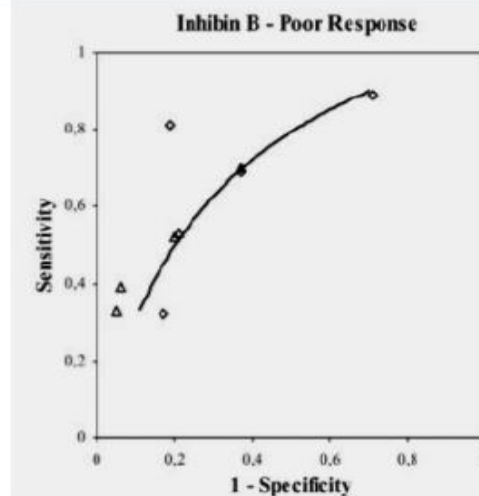
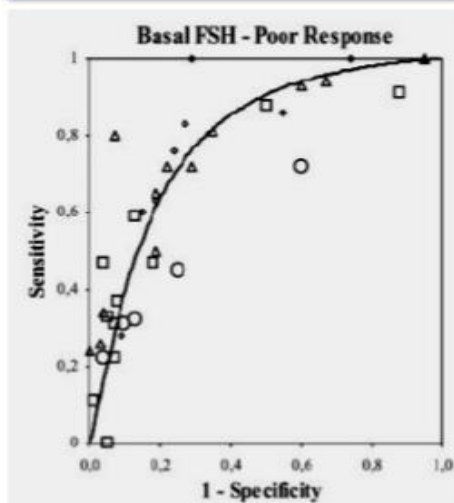


TEST DI RISERVA OVARICA

Permette a prevedere la risposta ovarica alle gonadotropine

- Età
- Biomarcatori: - ormonali (AMH, FSH, inibina B)
- funzionali: conta follicoli antrali (AFC)

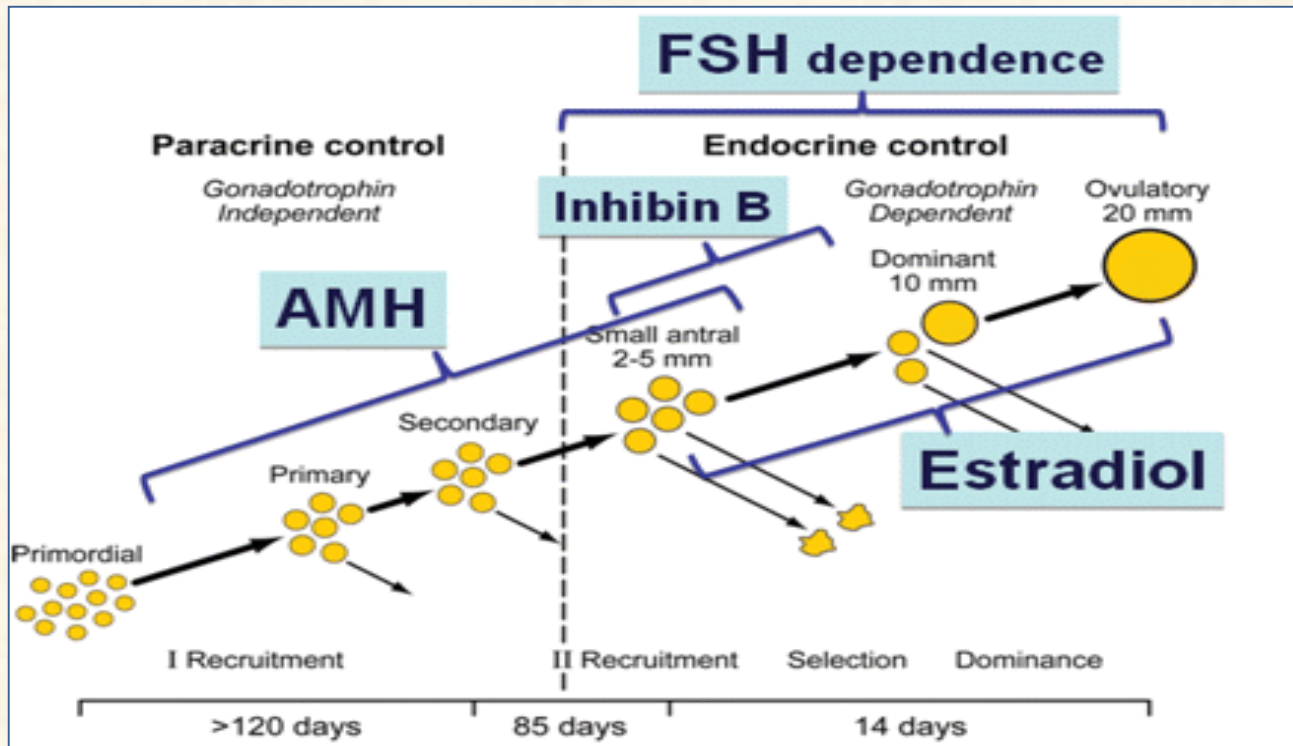
AMH = AFC > Inhibin B > FSH > Age



Broer et al. Hum Reprod Update 2013;19:26–36.



FOLLIKOLOGENESI

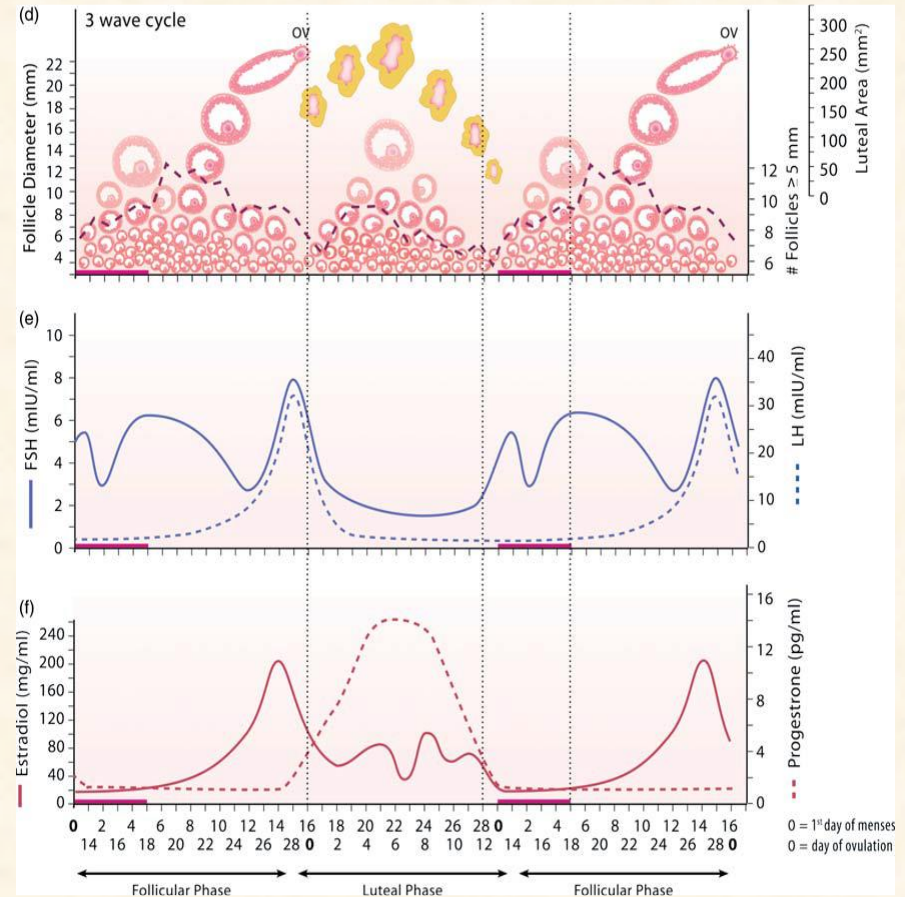
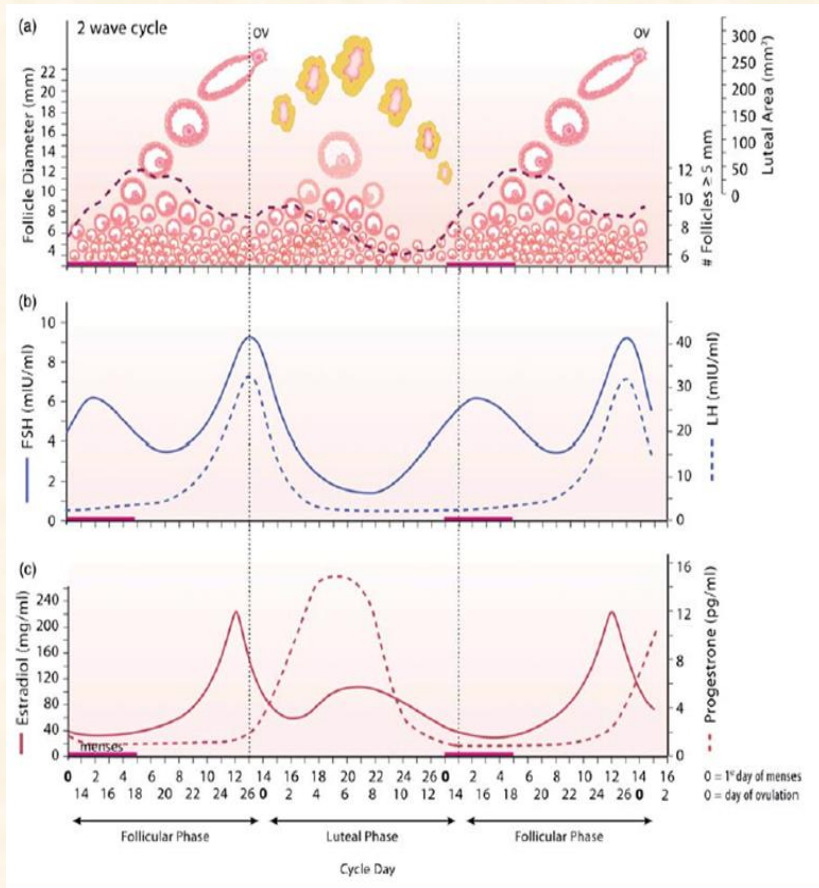


- Dura 290 giorni, al incirca 10 cicli mestruali.
- **Fase preantrale:** gonadotropino-indipendente, regolazione paracrina e autocrina.
- **Fase antrale:** sviluppo del follicolo contenente l'ovocita sotto controllo delle gonadotropine con la secrezione di androgeni ed estrogeni da parte del follicolo.



FOLLIKOGENESI

Multiple antral follicle waves



Baerwald A et al. HumReprod Update 2012, 18:73-91



SCOPO DELLO STUDIO



- Valutare come la distribuzione dei diametri dei follicoli antrali (omogenea vs disomogenea) influenza il trattamento IVF nelle pazienti poor responders.
- Valutare quale tipo di gonadotropina è più efficace nella stimolazione ovarica controllata (COS) in queste 2 coorti di pazienti.



MATERIALI E METODI

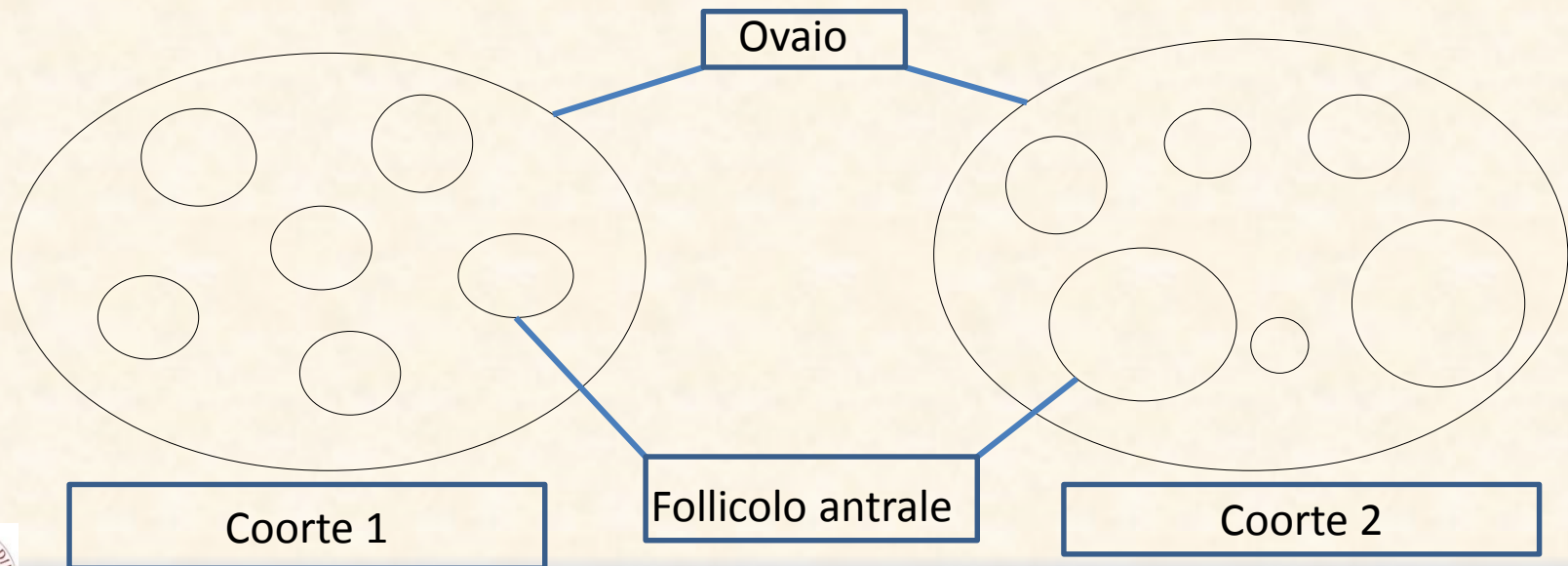


STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE DI COORTE

- Reclutate 196 donne afferite presso gli ambulatori di infertilità di coppia della Clinica Ginecologica e Ostetrica di Padova dal giugno 2013 al febbraio 2016.
- Incluse donne infertili, definite **poor responders** secondo i criteri di Bologna, con anamnesi patologica remota negativa, FSH basale <15 IU, estradiolo al inizio della stimolazione $<0,3$ nmol/L e AFC >3 .
- Tutte le pazienti sono state sottoposte a **conta dei follicoli antrali (AFC)** mediante ecografica pelvica transvaginale prima della stimolazione.

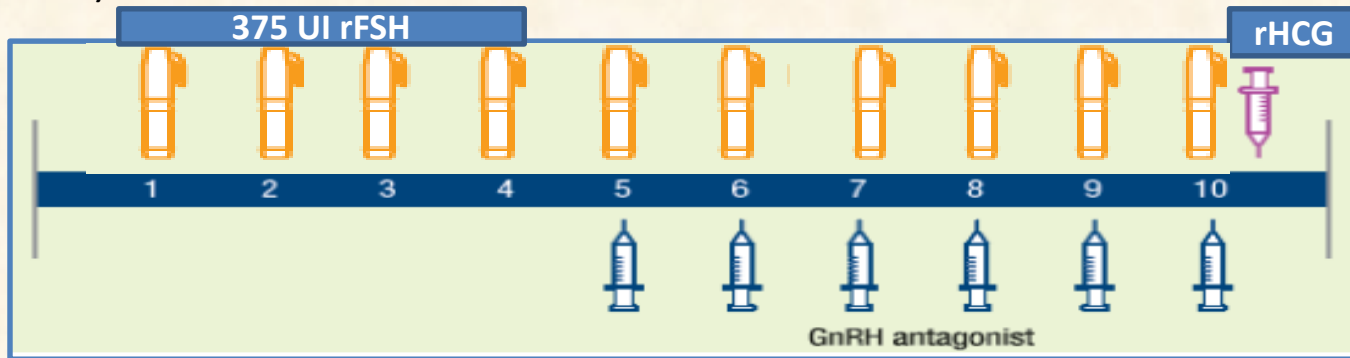
MATERIALI E METODI

- Secondo le **caratteristiche degli follicoli antrali** (variabilità dei diametri medi dei follicoli antrali) le donne sono state raggruppate in due coorti:
 - **Coorte 1** (95 pazienti) con **distribuzione omogenea** dei follicoli antrali: con una differenza dal più piccolo al più grande ≤ 2 mm.
 - **Coorte 2** (101 pazienti) con **distribuzione disomogenea** dei follicoli antrali con una differenza dal più piccolo al più grande ≥ 3 mm.

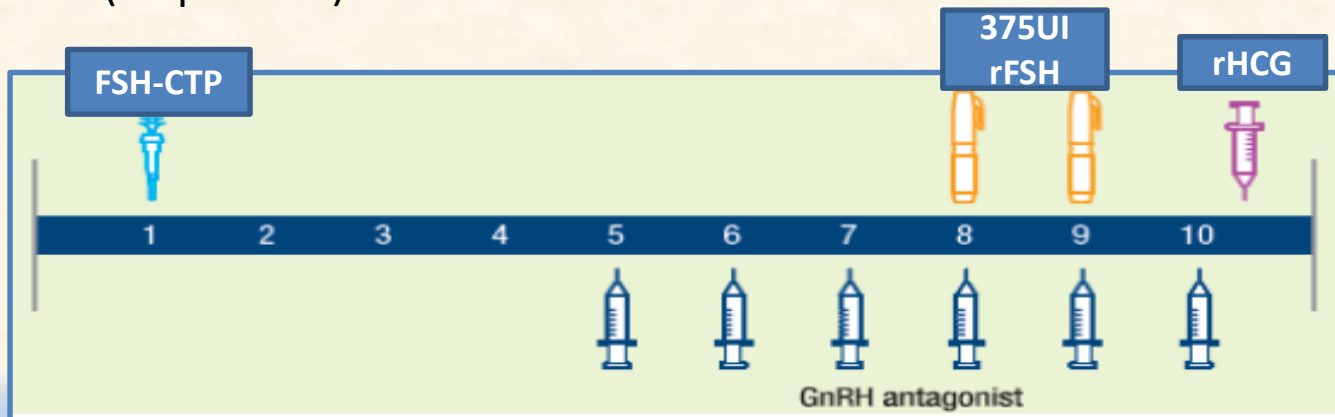


MATERIALI E METODI

- Stimolazione ovarica con il **protocollo corto flessibile con GnRH-antagonista**.
- **Trattamento A**: 375 UI di **FSH ricombinante** sottocute in somministrazione giornaliera (99 pazienti).



- **Trattamento B**: singola dose di 150 μg di **corifollitropina-alfa** sottocute nei primi 5 giorni di stimolazione, seguita successivamente da 375 UI di FSH ricombinante giornalmente (97 pazienti).



MATERIALI E METODI

- Induzione dell' ovulazione con 250 μg r –hCG.
- Embryo transfer 3 giorni dopo la fertilizzazione dei gameti (ICSI) con successivo supporto della fase luteale.
- **Outcome measures:** lunghezza COS, giorni di somministrazione di GnRH-antagonista, dosaggio plasmatico E2 al pick-up, numero di follicoli maturi, numero di ovociti totali e MII, numero di embrioni ottenuti, tasso di gravidanza e numero di embrioni soprannumerari congelati.



RISULTATI

Coorte 1 vs. Coorte 2

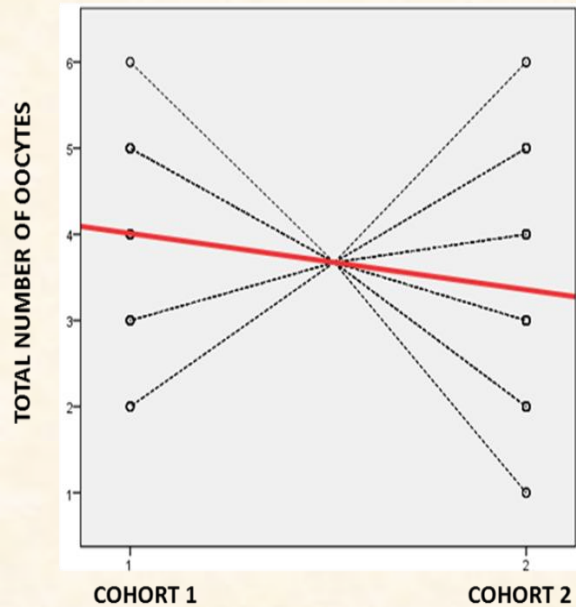
	COHORT	NUMBER OF PATIENTS	MEAN± STD. DEVIATION	RANGE	<i>p</i>
LENGTH OF STIMULATION	1	95	11,01±2.65	7-16	NS
	2	101	11,40±2.43		
DAYS OF GNRH	1	95	5,14±2.68	0-11	NS
	2	101	5,29±2.56		
E2_PICK	1	95	4,68±2.06	1.48-9.3	<0.001
	2	101	3,57±1.77		
FOLLICLES GREATER THAN 14_PICK	1	95	3,31±0.80	1-5	<0.001
	2	101	2,67±0.90		
NUMBER OF FROZEN SUPERNUMERARY EMBRYOS	1	89	0,28±0.54	0-2	NS
	2	80	0,23±0.59		

- Nelle pazienti con **distribuzione follicolare omogenea** (coorte 1):
 - **E2 più alto** al pick up [$p < 0.001$]
 - **Maggiore numero di follicoli maturi** all'induzione dell'ovulazione [$p < 0.001$]
- Non differenze statisticamente significative in termini di lunghezza della stimolazione, giorni di antagonista e numero di embrioni soprannumerari

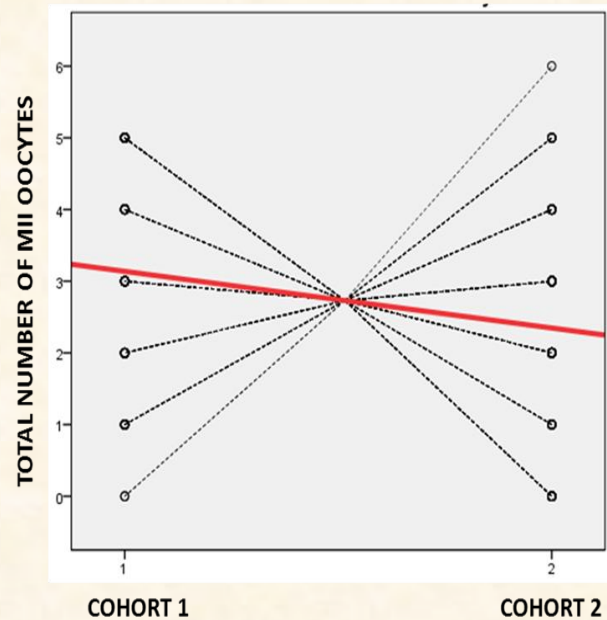


RISULTATI

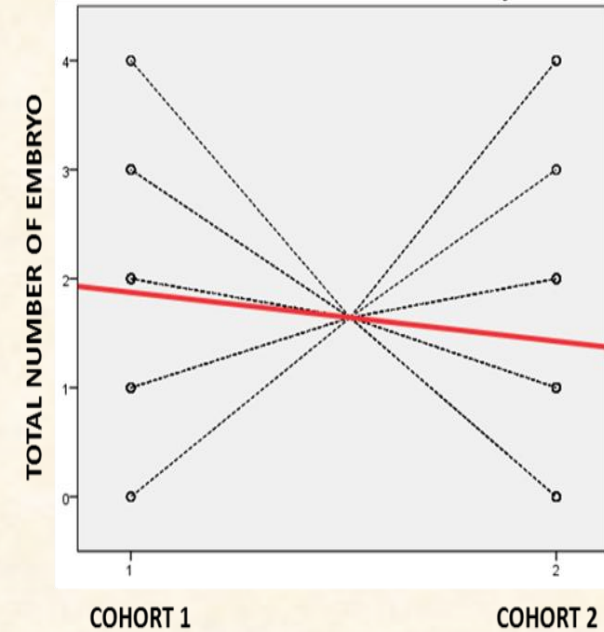
Coorte 1 vs. Coorte 2



Maggior numero di ovociti totali recuperati nella coorte 1; [p<0.001]



Maggior numero di ovociti maturi recuperati nella coorte 1; [p<0.001]



Maggior numero di embrioni ottenuti nella coorte 1; [p<0.001]



RISULTATI

Trattamento A vs Trattamento B in entrambe le coorti
(Coorte 1: sottogruppo 1a e 1b; coorte 2: sottogruppo 2a e 2b)

rFSH in entrambe le coorti: trattamento più lungo e di conseguenza più giorni di antagonista

SUBGROUPS		NUMBER OF PATIENTS	MEAN±STD. DEVIATION	RANGE	<i>p</i>
LENGTH OF STIMULATION	1a	43	12,58±2.26	10-16	<0.001
	1b	52	9,71±2.22	7-14	
	2a	56	12,30±2.23	9-16	<0.001
	2b	45	10,27±2.22	7-14	
	Total	196	11,21±2.54	7-14	
DAYS OF GNRH	1a	43	6,65±2.28	3-11	<0.001
	1b	52	3,88±2.34	0-9	
	2a	56	6,27±2.39	2-10	<0.01
	2b	45	4,07±2.25	0-9	
	Total	196	5,21±2.62	0-11	



RISULTATI

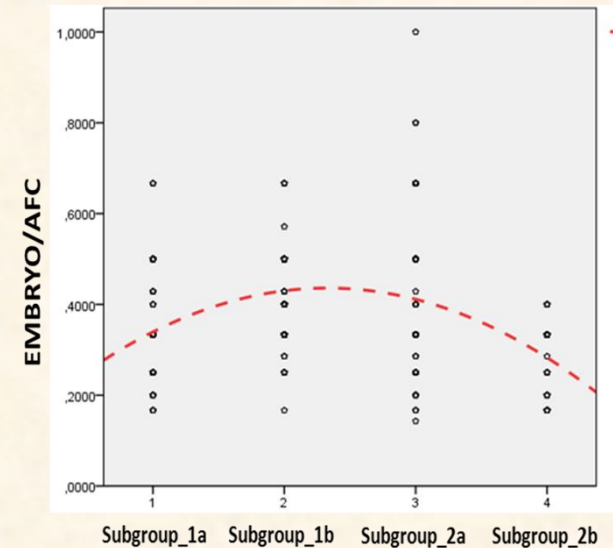
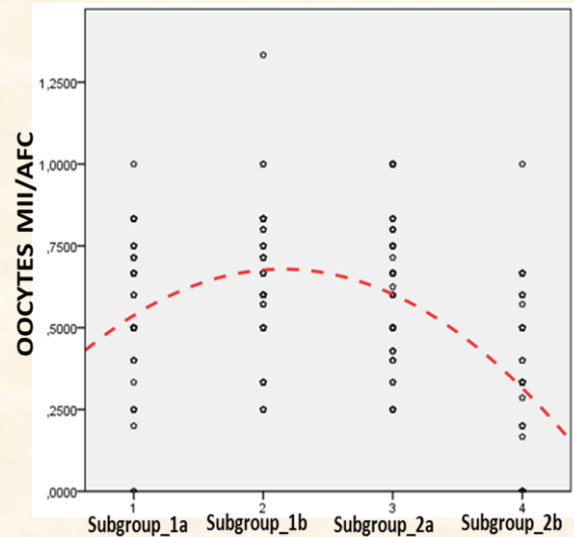
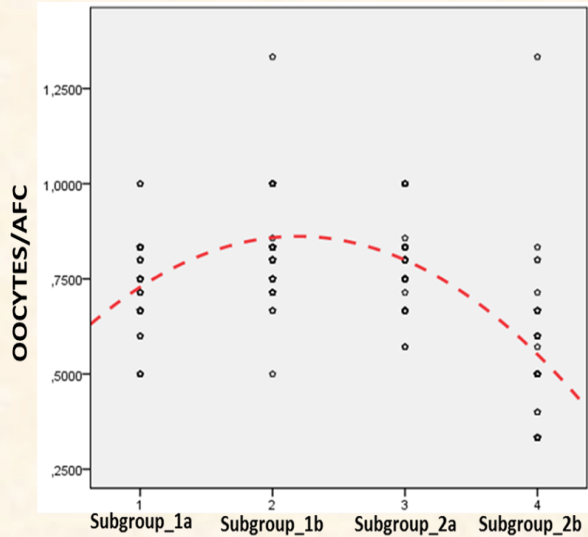
Trattamento A vs Trattamento B in entrambe le coorti

- **Coorte 1:** con **FSH-CTP** (sottogruppo 1b) livelli più elevati di E2 al pick up e un numero di follicoli maturi più alto rispetto a trattamento **rFSH** (sottogruppo 1a).
- **Coorte 2:** con **rFSH** (sottogruppo 2a) livelli più elevati di E2 al pick up e un numero di follicoli maturi più alto rispetto a trattamento **FSH-CTP** (sottogruppo 2b).

	SUBGROUPS	NUMBER OF PATIENTS	MEAN±STD. DEVIATION	RANGE	<i>p</i>
E2_PICK	1a	43	4,05±2.11	1.56-8	<0.001
	1b	52	5,20±1.88	2.25-8.7	
	2a	56	4,36±1.86	1.52-9.3	<0.01
	2b	45	2,5±1.02	1.48-5.85	
	Total	196	4,11±1.99	1.48-9.3	
FOLLICLES GREATER THAN 14_PICK	1a	43	2,93±0.85	2-4	<0.001
	1b	52	3,62±0.59	2-5	
	2a	56	3,23±0.68	2-5	<0.001
	2b	45	1,98±0.62	1-3	
	Total	196	2,98±0.91	1-5	

RISULTATI

Trattamento A vs Trattamento B in entrambe coorti
(Coorte 1: sottogruppo 1a e 1b; coorte 2: sottogruppo 2a e 2b)



- **Trattamento A (rFSH) migliore nella coorte 2** in termini di numero di ovociti totali, ovociti maturi e embrioni ottenuti, invece **trattamento B (FSH-CTP) è più efficace nella coorte 1** [p<0.001].
- Non differenze statisticamente significative in termini di numero di embrioni soprannumerari [p:0.065], tasso di gravidanza [p:0.50] e tasso di cancellazione tra tutti i sottogruppi.





DISCUSSIONE



✓ **Primo studio** che considera due specifiche coorti di POR: con **omogenea e disomogenea distribuzione dei follicoli antrali**.

✓ Pazienti con follicoli antrali **omogenei** hanno **prognosi migliore** a prescindere dal tipo di trattamento. Infatti durante la stimolazione i follicoli crescono in modo sincrono portando ad un maggiore recupero ovocitario. Nell'altra coorte invece, i follicoli maggiori si sviluppano precocemente e producono **fattori di inibizione** (TNF alfa, FAS ligand) che causano **atresia** dei follicoli più piccoli. ¹

1. Manabe R et al. *The Journal of reproduction and development* 2002; 50:493-497.



DISCUSSIONE

- ✓ La stimolazione ovarica con **FSH-CTP dura meno** rispetto al trattamento con rFSH in seguito a **reclutamento follicolare più precoce**, legato alla farmacocinetica di FSH-CTP (picco plasmatico entro 2gg dalla somministrazione)¹.
- ✓ La stimolazione con **rFSH giornaliero** risulta **più efficace** nelle pazienti con coorti follicolari **disomogenee**. Probabilmente perché i livelli plasmatici di rFSH aumentano lentamente e progressivamente nei primi 5 giorni di stimolazione permettendo di reclutare follicoli più piccoli prima che quelli maggiori inizino a produrre fattori di inibizione.

1. Fauser BC et al. *ReprodBiomed Online* 2010; 21:593–601.

DISCUSSIONE

✓ **FSH-CTP** migliora l'**outcome** di **COS** nelle pazienti con distribuzione **omogenea** dei follicoli antrali verosimile per la sua specifica farmacocinetica (migliore reclutamento) e farmacodinamica. La sua bioattività risulta notevolmente aumentata rispetto rFSH e di conseguenza incrementa suo effetto stimolante sui recettori FSH ¹.

1. Verboost P et al. *European J. of Pharmacology* 2010; 651:227-233.

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

P. Devroey¹, R. Boostanfar², N.P. Koper³, B.M.J.L. Mannaerts^{3,6}, P.C. Ijzerman-Boon⁴, and B.C.J.M. Fauser⁵ on behalf of the ENGAGE Investigators[†]

Human Reproduction, Vol.24, No.12 pp. 3063-3072, 2009

L'immunoreattività di FSH-CTP nel plasma è più alta rispetto rFSH fino al 5° giorno di stimolazione.



maggiore numero di ovociti recuperati dopo il trattamento con FSH-CTP [p <0.01].



DISCUSSIONE

✓ Il nostro studio conferma i dati precedenti sulla **non inferiorità** del trattamento con corifollitropina rispetto rFSH nelle pazienti POR.

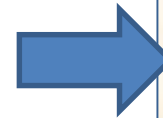
Human Reproduction, Vol.30, No.2 pp. 432–440, 2015

Advanced Access publication on December 9, 2014 doi:10.1093/humrep/deu301

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive endocrinology*

Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial



E.M. Kolibianakis^{1,*}, C.A. Venetis^{1,2}, J.K. Bosdou¹, L. Zepiridis¹,
K. Chatzimeletiou¹, A. Makedos¹, S. Masouridou¹, S. Triantafillidis¹,
A. Mitsoli¹, and B.C. Tarlatzis¹

¹Unit for Human Reproduction, 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece ²School of Women's and Children's Health, UNSW Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

- Più ovociti e embrioni ottenuti con FSH-CTP.
- Non differenze significative nei tassi di gravidanza.





CONCLUSIONI



- Nelle poor responders l'utilizzo della corifollitropina-alfa ha mostrato **elevata efficacia** nelle pazienti con distribuzione omogenea dei follicoli antrali.
- rFSH giornaliero è **migliore** nelle pazienti con distribuzione disomogenea dei follicoli antrali.
- Le caratteristiche dei follicoli antrali prima dell'inizio della COS risultano quindi un fattore dirimente per la scelta della formulazione di gonadotropina più efficace e ci permettono di personalizzare ulteriormente i protocolli di stimolazione soprattutto nelle pazienti con diminuita riserva ovarica.