

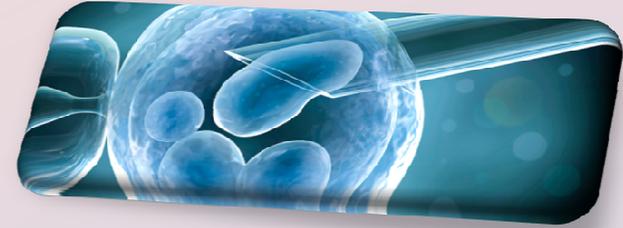


Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

***Inseminazione Intrauterina: analisi
retrospettiva di confronto tra differenti
protocolli in termini di percentuale di successo***

Dott. ssa Federica Esposito

INTRODUZIONE



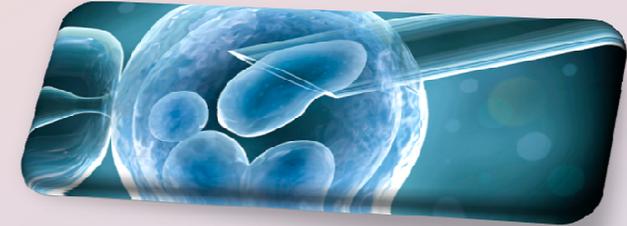
INFERTILITA'

Una coppia è da considerarsi infertile quando non è in grado di concepire e di avere un bambino dopo un anno o più di rapporti sessuali.

È da considerarsi sterile quella coppia nella quale uno od entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non renda possibile avere dei bambini.

Complessivamente, l'infertilità riguarda circa il 15% delle coppie.

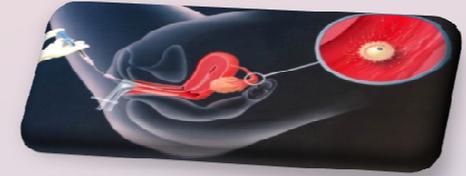
INTRODUZIONE



TECNICHE DI PMA



TECNICHE DI I LIVELLO	
Inseminazione artificiale	<i>Per inseminazione artificiale si intende, in genere, l'inseminazione intrauterina, cioè una tecnica di PMA nella quale vi è l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina (IUI)</i>
TECNICHE DI II e III LIVELLO	
Fecondazione in Vitro e Trasferimento dell'embrione (FIVET)	<i>È una tecnica di PMA in cui i gameti (ovocita per la donna e spermatozoo per l'uomo) si incontrano all'esterno del corpo della donna e dopo la fecondazione e la produzione di uno o più embrioni si procede con il trasferimento nell'utero</i>
Microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)	<i>Questa metodica si utilizza insieme alla FIVET, ed anche in questo caso l'incontro dei gameti avviene all'esterno del corpo della donna. Consiste in una diversa modalità di fecondazione dell'ovocita che avviene con l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma per poi, dopo l'avvenuta fecondazione, procedere al trasferimento degli embrioni nell'utero</i>
Trasferimento intratubarico di gameti (GIFT)	<i>È una metodica ormai di raro utilizzo. Prevede il prelievo degli OVOCITI per via transvaginale ecoguidata o per via laparoscopica e il trasferimento nelle tube dei gameti maschili e femminili per via laparoscopica o transvaginale (ecoguidata o isteroscopica). Questa tecnica richiede la normalità morfologica e funzionale di almeno una tuba. È consigliata alle coppie che esprimono il desiderio di evitare una fecondazione extracorporea</i>
Trasferimento intratubarico di zigoti od embrioni (ZIFT-TET)	<i>È una metodica ormai quasi inutilizzata. Prevede il prelievo degli ovociti per via transvaginale ecoguidata; la fecondazione in vitro degli OVOCITI e il trasferimento intratubarico degli zigoti o degli embrioni per via laparoscopica o transvaginale (ecoguidata o isteroscopica)</i>



INDICAZIONI IUI

- *in tutti i casi di sterilità inspiegata;*
- *nei casi di infertilità maschile di grado lieve - moderato;*
- *nei casi di ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati*
 - *nei casi di endometriosi lieve*
- *nei casi di patologie sessuali nelle quali sia difficile o impossibile avere un rapporto sessuale completo.*



Human Reproduction Update, Vol.15, No.3 pp. 265-277, 2009

Advanced Access publication on February 23, 2009 doi:10.1093/humupd/dmp003

human
reproduction
update

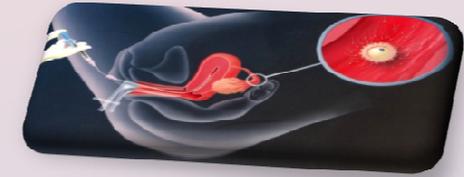
Intrauterine insemination

The ESHRE Capri Workshop Group¹

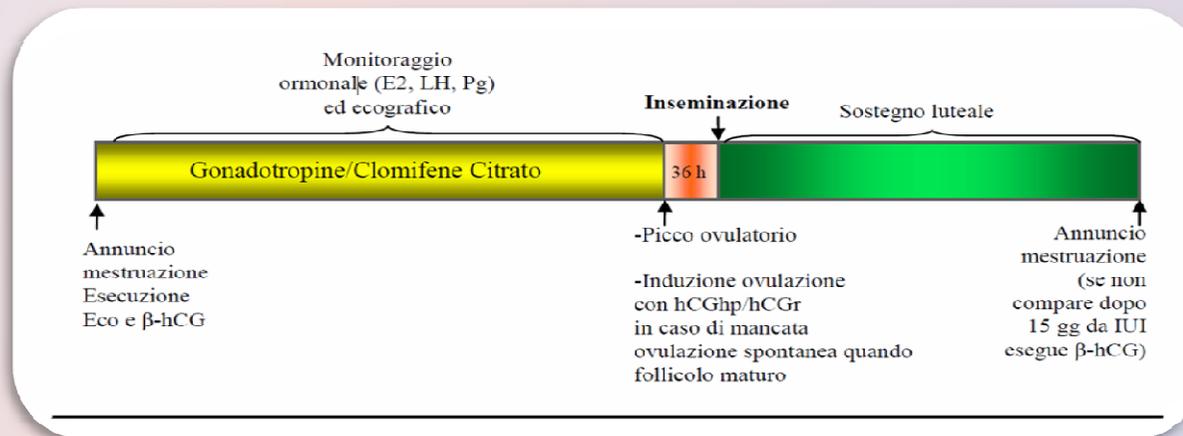
¹Correspondence address: P.G. Crosignani, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Via Manfredi Fanti 6, 20122 Milano, Italy; E-mail: piorgio.crosignani@unimi.it



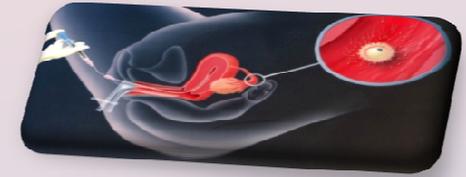
INTRODUZIONE



INSEMINAZIONE INTRAUTERINA



INTRODUZIONE



STIMOLAZIONE ORMONALE

EFFICACY OF SUPEROVULATION AND INTRAUTERINE INSEMINATION IN THE TREATMENT OF INFERTILITY

EFFICACY OF SUPEROVULATION AND INTRAUTERINE INSEMINATION IN THE TREATMENT OF INFERTILITY

DAVID S. GLUCK, M.D., Ph.D., SANDRA ANN CARSON, M.D., CHRISTOS COUSINAKIS, M.D., Ph.D.,
JAMES W. OVERSTREET, M.D., Ph.D., PAM FACTOR-LITVAK, Ph.D., MICHAEL P. STERNKAMP, M.D.,
JOSEPH A. HILL, M.D., LUIGI MAESTROIANI, JR., M.D., JOHN E. BURSTER, M.D., STEVEN T. NAKALIMA, M.D.,
DORVA L. VOGLI, M.D., Ph.D., AND ROBERT E. DANFIELD, M.D.,
FOR THE NATIONAL COOPERATIVE REPRODUCTIVE MEDICINE NETWORK*

Ovarian stimulation improves the cycle fecundity rate in part by increasing the number of follicles available for fertilization and correcting subtle, unpredictable ovulatory dysfunction. Combined with intrauterine insemination (IUI), ovarian stimulation is recommended for many causes of infertility with patent tubes

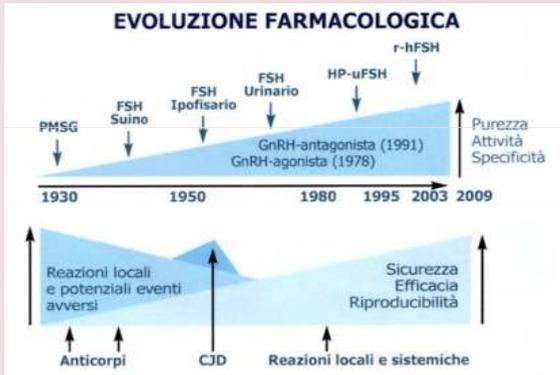
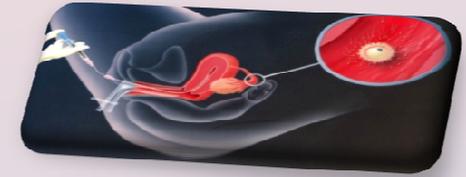
Demirol et al.
Human Reproduction 2007



MA QUALE???



INTRODUZIONE



Struttura FSH

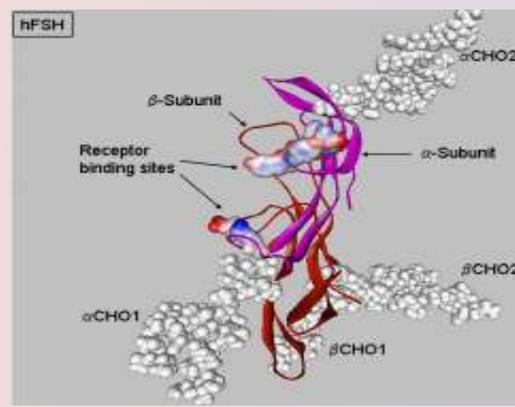
hFSH α

Signal Peptide: 1-24
 24: M D Y Y R K Y A A D F L V T L S V F E H V L R S A P Q V Q
 40: P F F E Q P I A P T L G C M G C C P S R A Y P T P L S K K T M L V Q R I N V T S E S T
 60: C V A K I S Y N R V T V M S G P K V I E N R T E R C K S T Q Y Y N K S -COOH

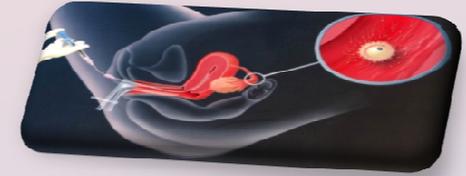
hFSH β

Signal Peptide: 1-18
 18: M R T L G F F P L F C C W E A T C C N A R L T R T T A T D H E E R P F S I S D N Y
 40: E M A G I Y Q Y T R D L V Y K O P A R P K I K T I G T P K I E L V Y E T V R Y P S G A R H
 60: A D S L Y T Y P V A D C C H C G K C D S D S T G C T V R G L G F S Y C S F G E M K E -COOH

Alfa = 92 a.a.
 Beta = 111 a.a.



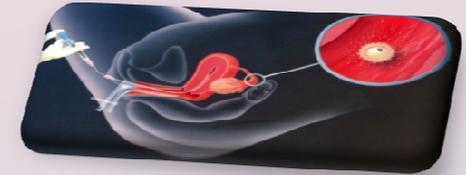
INTRODUZIONE



VANTAGGI *r*-FSH

- *Alto grado di purezza biochimica*
- *Sicura assenza di potenziali contaminanti di origine umana, quali proteine urinarie o virus potenzialmente patogeni per l' uomo*
- *Assenza di contaminazione di "LH" e sequenza aminoacidica identica all' FSH umano*
- *Costanza di concentrazione e di purezza del preparato nei differenti lotti di produzione*
- *Elevato grado di attività biologica specifica*
- *Emivita di eliminazione di 40 ore (range 12-70)*
- *Biodisponibilità dopo somministrazione i.m. o s.c. del 75-80% rispetto alla somministrazione e.v. uguale per le due vie di somministrazione*

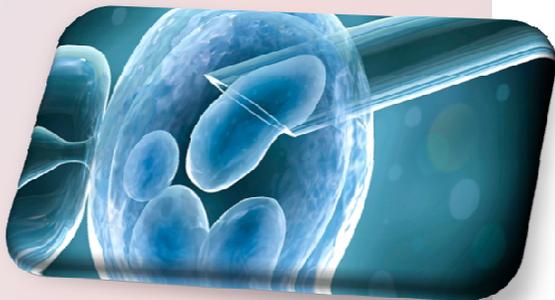
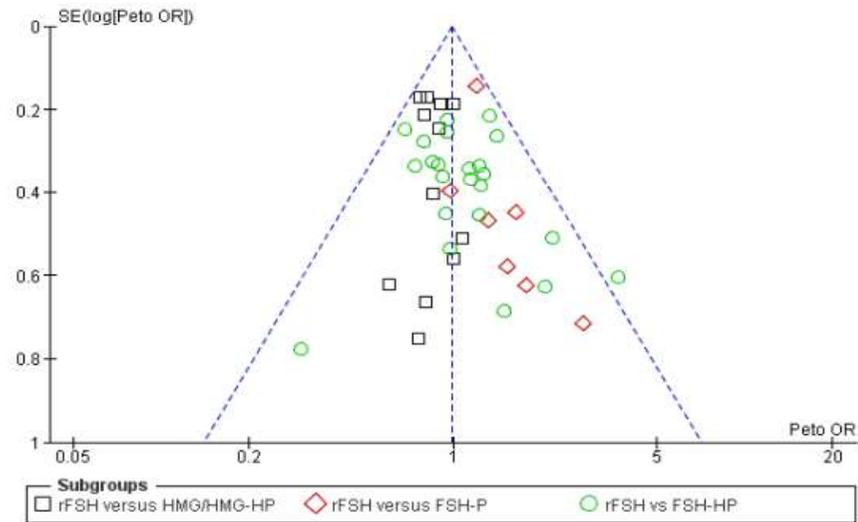
INTRODUZIONE



Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles (Review)

van Wely M, Kwan J, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG

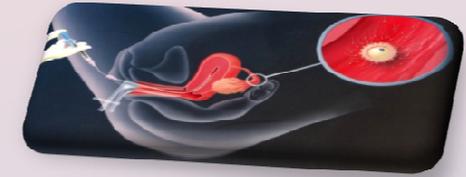
Figure 5. Funnel plot of comparison: 1 rFSH versus urinary gonadotrophins, outcome: 1.9 Clinical pregnancy.



Ma nelle inseminazioni intrauterine???



INTRODUZIONE



....altro problema

The impact of using the combined oral contraceptive pill for cycle scheduling on gene expression related to endometrial receptivity

Alfonso Bermejo^{1,*}, Carlos Iglesias¹, María Ruiz-Alonso², David Blesa³, Carlos Simón³, Antonio Pellicer⁴, and Juan García-Velasco¹

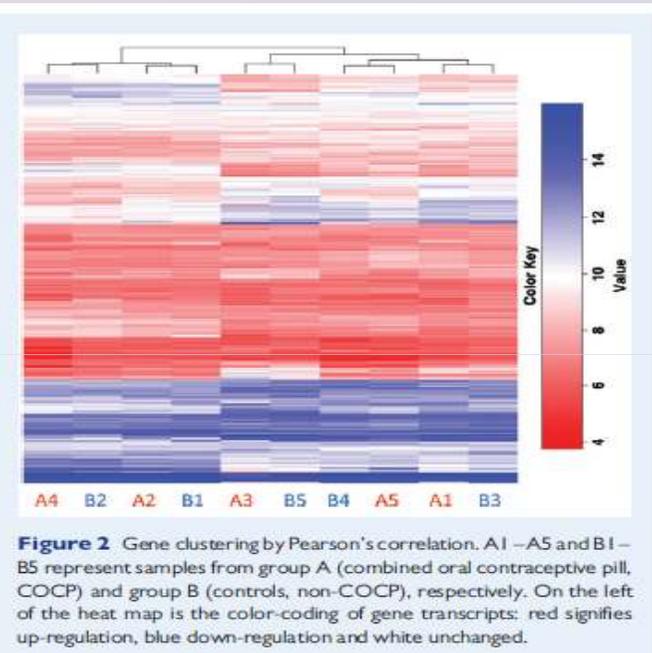
Human Reproduction 2014

Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: a randomized, controlled trial

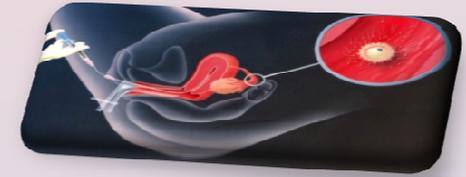
Juan A. García-Velasco, M.D., Alfonso Bermejo, M.D., Francisco Ruiz, M.D., Javier Martínez-Salazar, M.D., Antonio Requena, M.D., and Antonio Pellicer, M.D.

IVI-Madrid, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

Fertility and Sterility 2011



INTRODUZIONE



....COC pre-treatment????

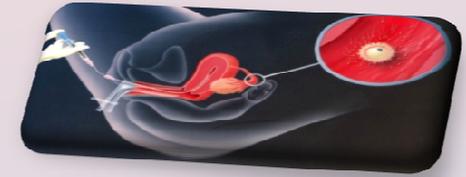
Oral contraceptive pretreatment and half dose of ganirelix does not excessively suppress LH and may be an excellent choice for scheduling IUI cycles



David R. Meldrum • Denise L. Cassidenti •
Gregory F. Rosen • Bill Yee • Arthur L. Wisot

In the present study using OC pretreatment, there was a trend toward a high rate of twins. Since follicles of 10 mm or more can sometimes ovulate, the synchronization of the follicular cohort by OC pretreatment and the ability to allow follicles to reach 17 mm or more without a premature LH rise could increase multiple pregnancy in parallel with increased pregnancy success.

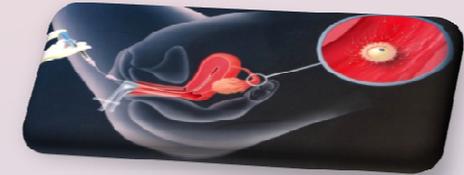
SCOPO DELLO STUDIO



Confrontare diversi protocolli di stimolazione ormonale nei cicli di IUI per individuare per ogni causa di sterilità il miglior protocollo di stimolazione ormonale e di schedulazione al fine di ottenere il più alto tasso di gravidanze.



MATERIALI E METODI



Analisi comparativa retrospettiva di differenti protocolli di stimolazione su **419 cicli di inseminazione intrauterina eseguiti in un periodo di 5 anni (Gennaio 2011-Giugno 2015)**

Causa di sterilità

Gruppo A: *anovulazione cronica*
Gruppo B: *fattore maschile lieve*
Gruppo C: *endometriosi lieve*
Gruppo D: *idiopatica*

Protocollo

Protocollo A: *stimolazione ormonale con una dose fissa di 150 UI/die di gonadotropine purificate umane (hp-uFSH or hMG) e induzione dell'ovulazione con hCG purificato (10000 UI) .*

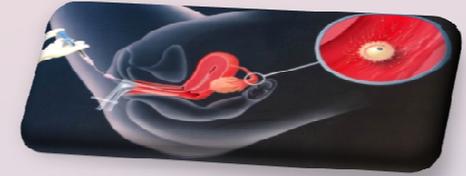
Protocollo B: *stimolazione ormonale con una dose fissa di 75 UI/die di gonadotropine ricombinanti(rFSH) e induzione dell'ovulazione con hCG ricombinante (250 mcg).*

Periodo

Periodo 1: *schedulazione del trattamento senza pillola e in caso di fallimento un mese di wash-out senza terapia.*

Periodo 2: *schedulazione del trattamento con pillola e in caso di fallimento un mese di wash-out assumendo COC.*

MATERIALI E METODI



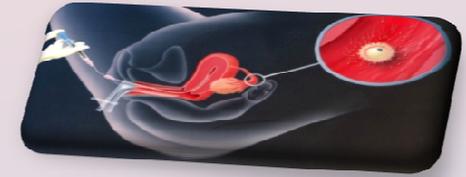
Criteria di inclusione

- *Età <40 anni*
- *No fumo, diabete, iperPRL, patologie tiroidee, celiachia*
- *Assenza di patologie immunologiche, alterazioni della coagulazione*
- *Precedente chemio-radio terapia*
- *Anormalità del cariotipo, mutazioni gene FC*
- *Pervietà tubarica bilaterale*
- *AFC > 10, FSH < 10 UI, AMH > 1.1 ng/mL*

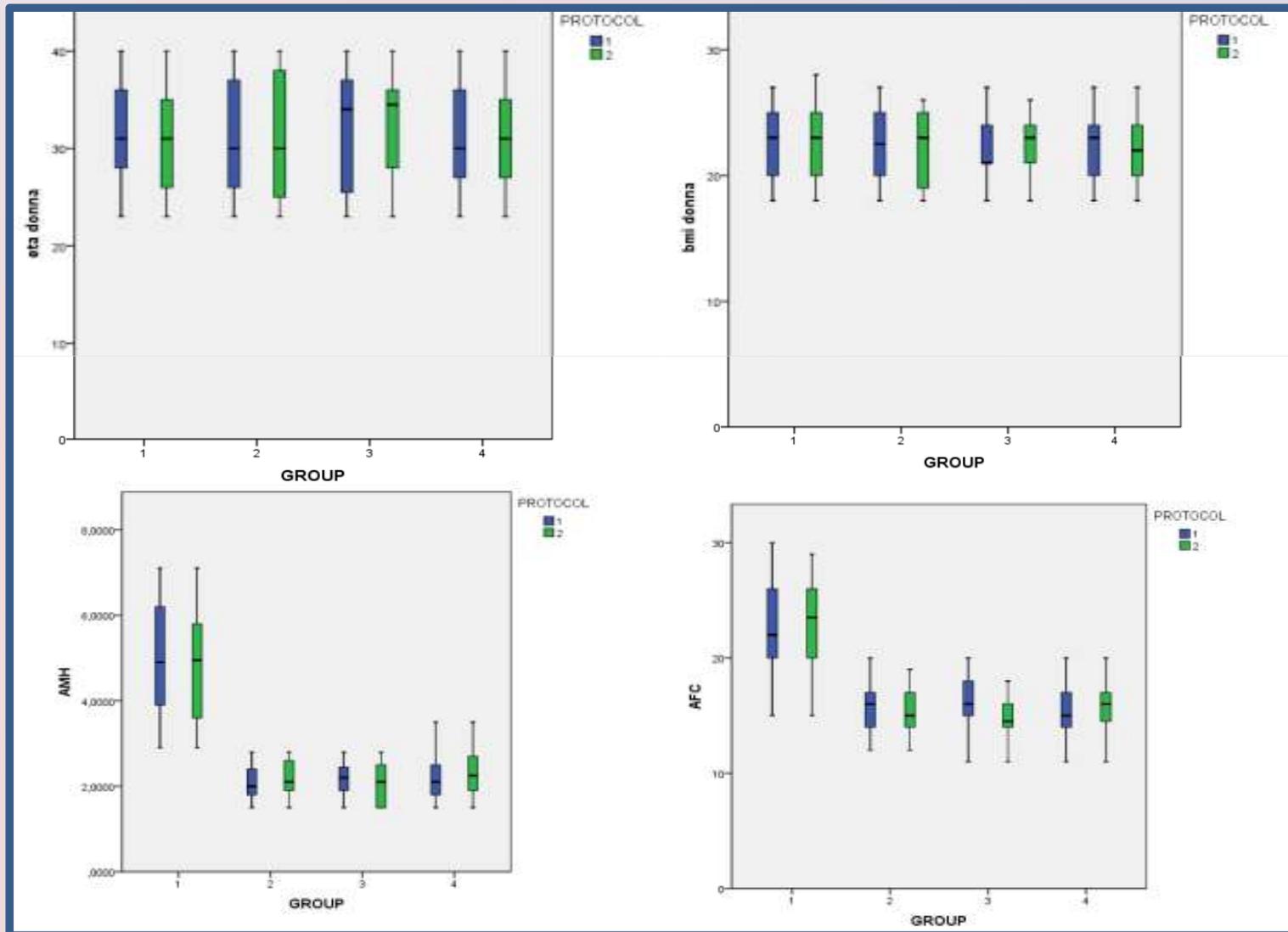
Criteria di esclusione

- *Endometriosi stadio III-IV*
- *Precedente chirurgia ovarica con riduzione della riserva ovarica*
- *Anomalie uterine non trattate (polipi endometriali, miomi sottomucosi, setti e sinechie)*

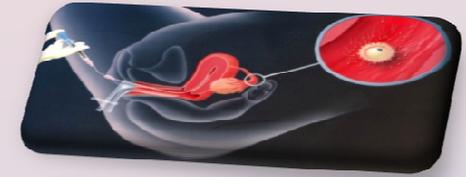
RISULTATI



Caratteristiche Generali



RISULTATI

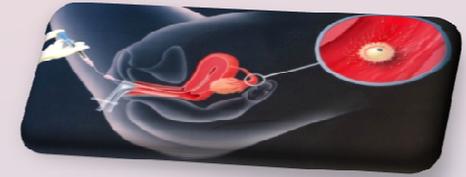


Primo outcome :

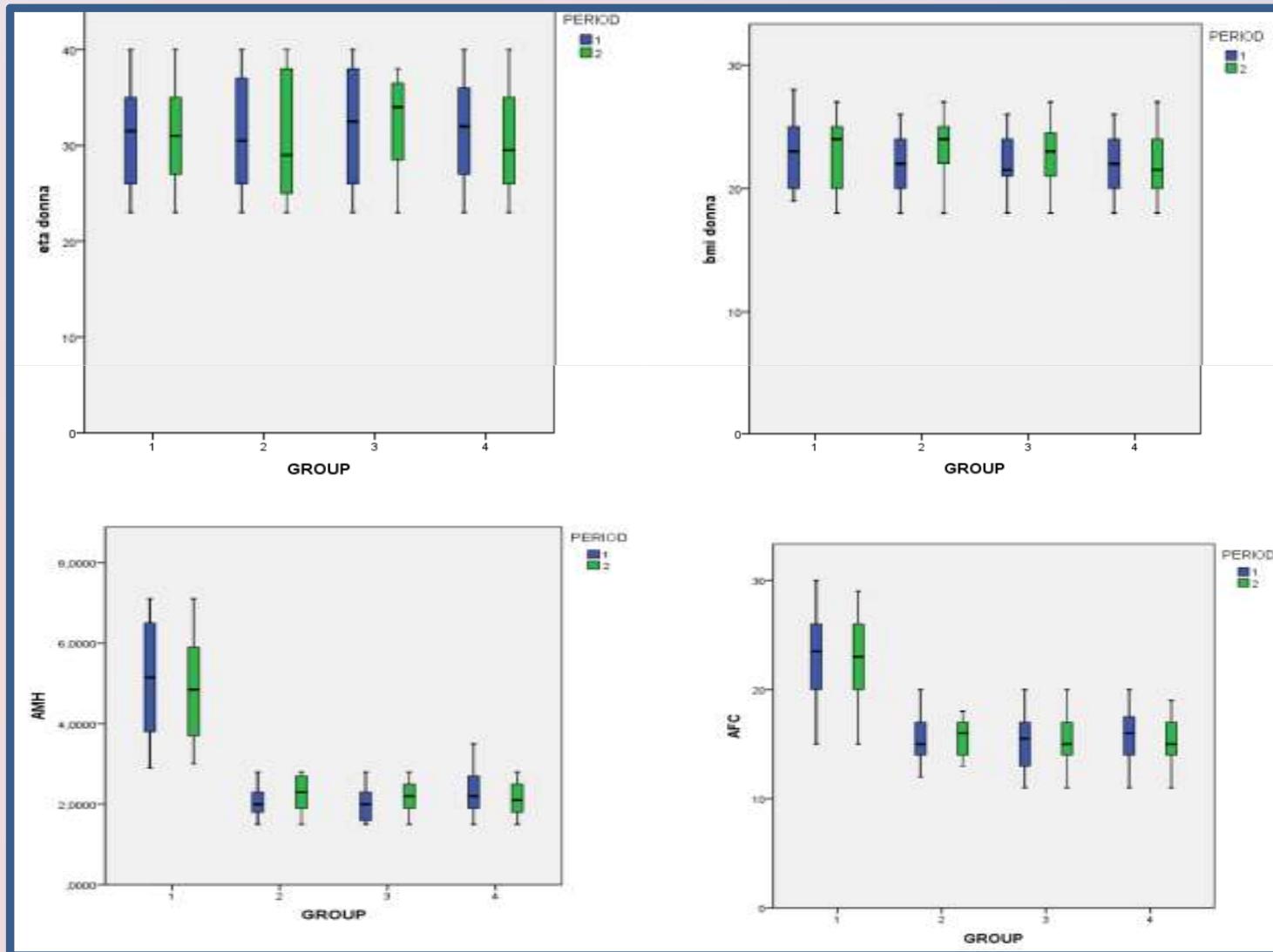
valutare la percentuale di gravidanze nei diversi gruppi in base al protocollo di stimolazione.

GRUPPO	GRAVIDANZE %		pVALUE
	Protocollo A	Protocollo B	
Gruppo A	10 (5/50)	20.4 (11/54)	<0,05
Gruppo B	4.3 (2/46)	10.8 (4/37)	<0,05
Gruppo C	6.7 (1/15)	14.3 (2/14)	<0,05
Gruppo D	7.8 (8/103)	14 (14/100)	<0,05

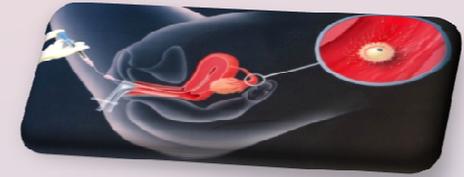
RISULTATI



Caratteristiche Generali



RISULTATI

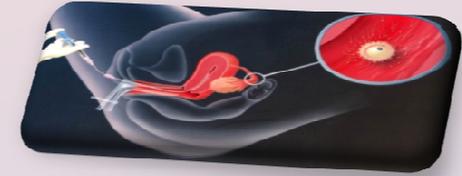


Secondo outcome:

Valutare la percentuale di gravidanze nei diversi gruppi sulla base della schedulazione con o senza COC.

GRUPPO	GRAVIDANZE		pVALUE
	Periodo 1	Periodo 2	
Gruppo A	13 (6/46)	20.6 (12/58)	<0.05
Gruppo B	6.9 (4/58)	8 (2/25)	n.s.
Gruppo C	7.1 (1/14)	13.3 (2/15)	<0,05
Gruppo D	11.2 (12/107)	8.3 (8/96)	n.s.

RISULTATI

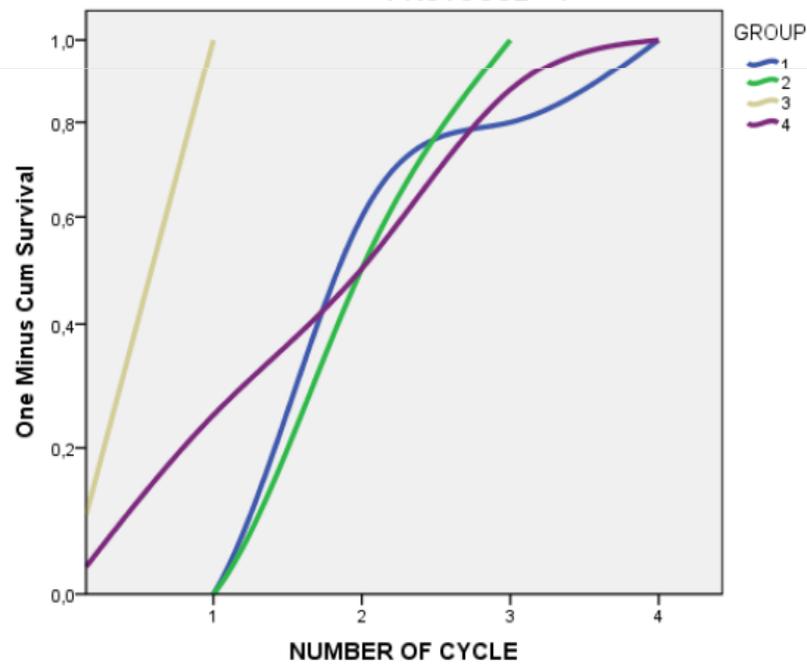


Terzo outcome:

valutare il numero di cicli di IUI necessari per ottenere la gravidanza nei diversi gruppi sulla base del tipo di protocollo di stimolazione ...

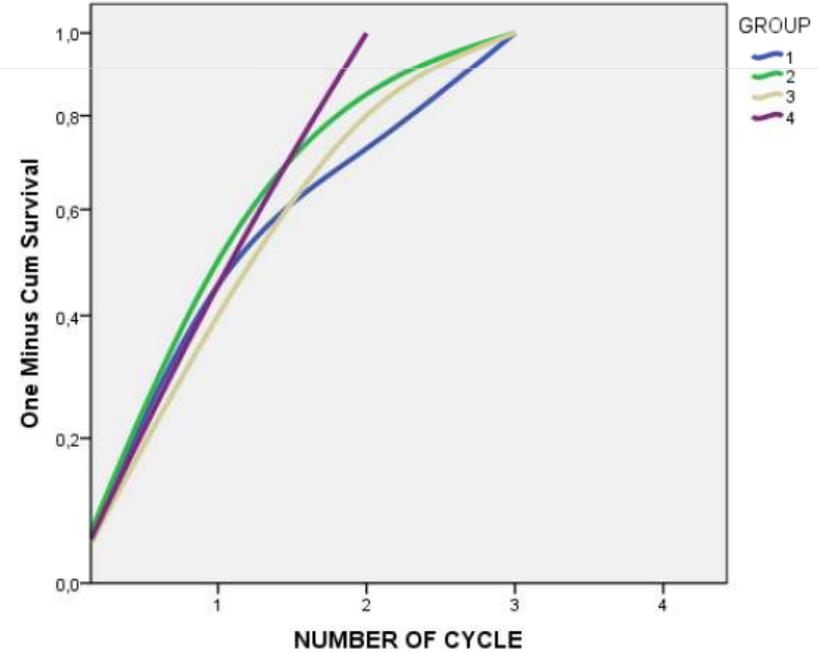
One Minus Survival Functions

PROTOCOL = 1

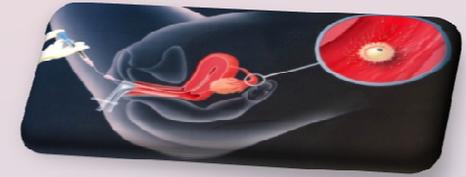


One Minus Survival Functions

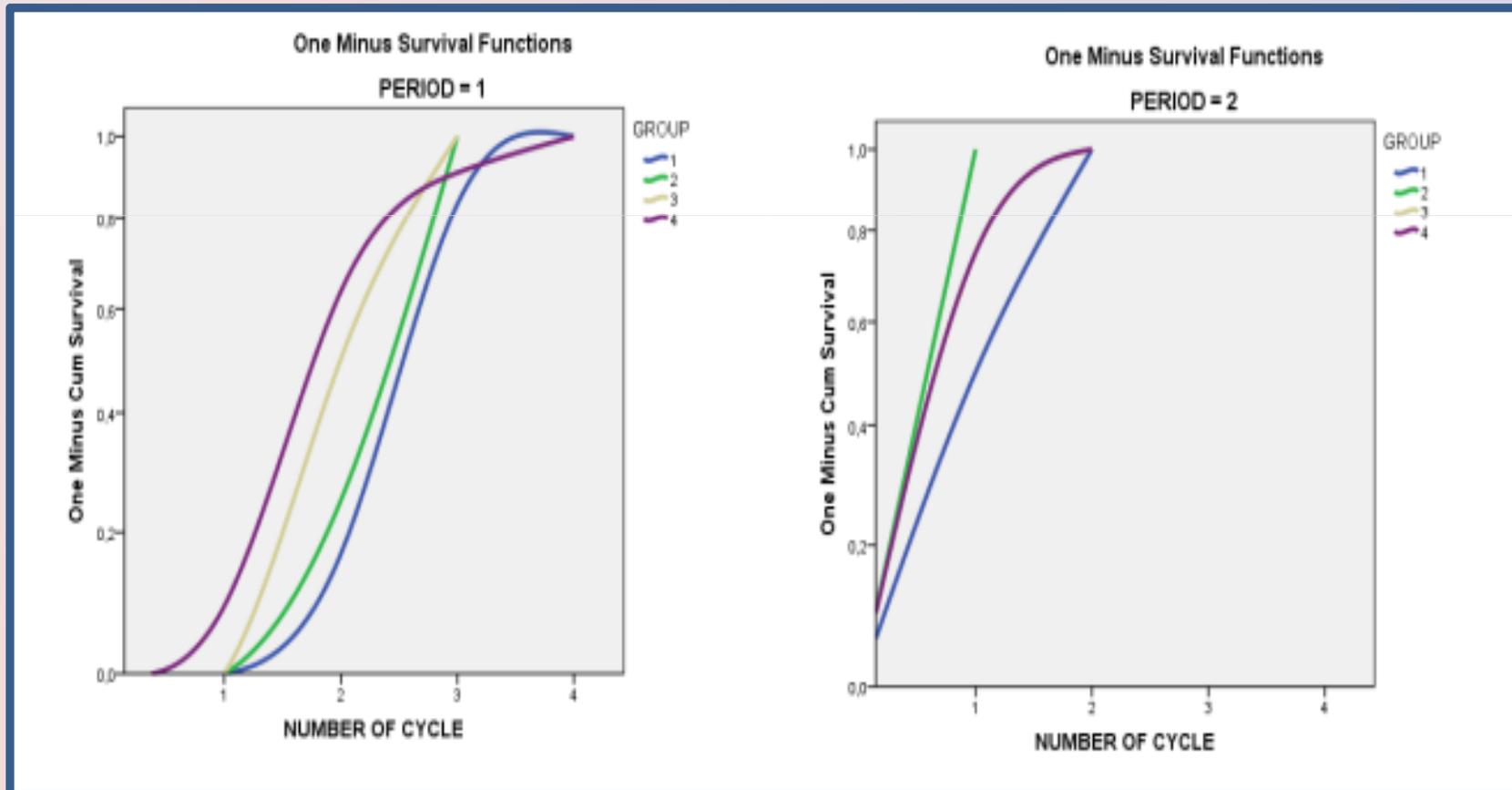
PROTOCOL = 2



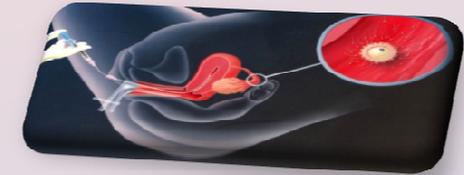
RISULTATI



... e di schedulazione pre- trattamento.



RISULTATI

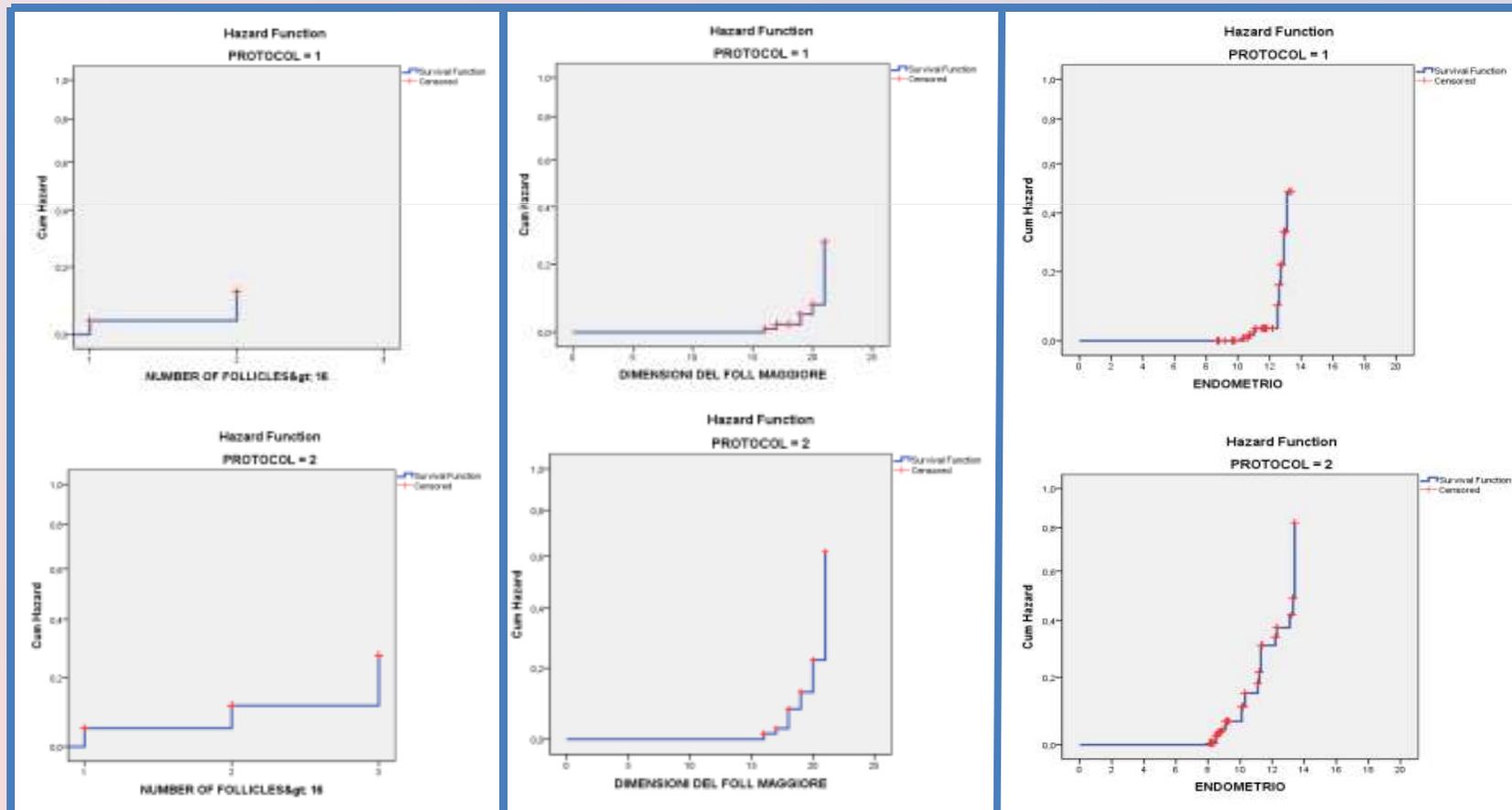


In ultima analisi abbiamo valutato l' Hazard Risk di ottenere una gravidanza in base a:

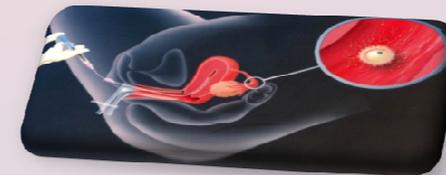
Numero di follicoli >16 mm

Dimensioni del follicolo dominante

Spessore dell'endometrio



CONCLUSIONI



- ***Nelle IUI la stimolazione ormonale con r-FSH apporta vantaggi statisticamente significativi in termini di gravidanze per tutte le maggiori cause di infertilità riducendo anche il numero di cicli necessari per ottenere la gravidanza.***
- ***Inoltre il pre-trattamento con Pillola garantisce una maggior percentuale di gravidanze in pazienti selezionate (disovulatorie ed endometriosiche) e un minor numero di cicli per ottenerla.***

