

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana  
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia  
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

# ***Trombofilia e implantation rate: una sfida per la PMA***

- *Dott.ssa Libera Falcone*



## STERILITA' E INFERTILITA'

*La riproduzione umana è processo inefficiente...  
solo il 22,8 % dei concepimenti porta alla nascita di un  
bambino (Robert CJ, ).*

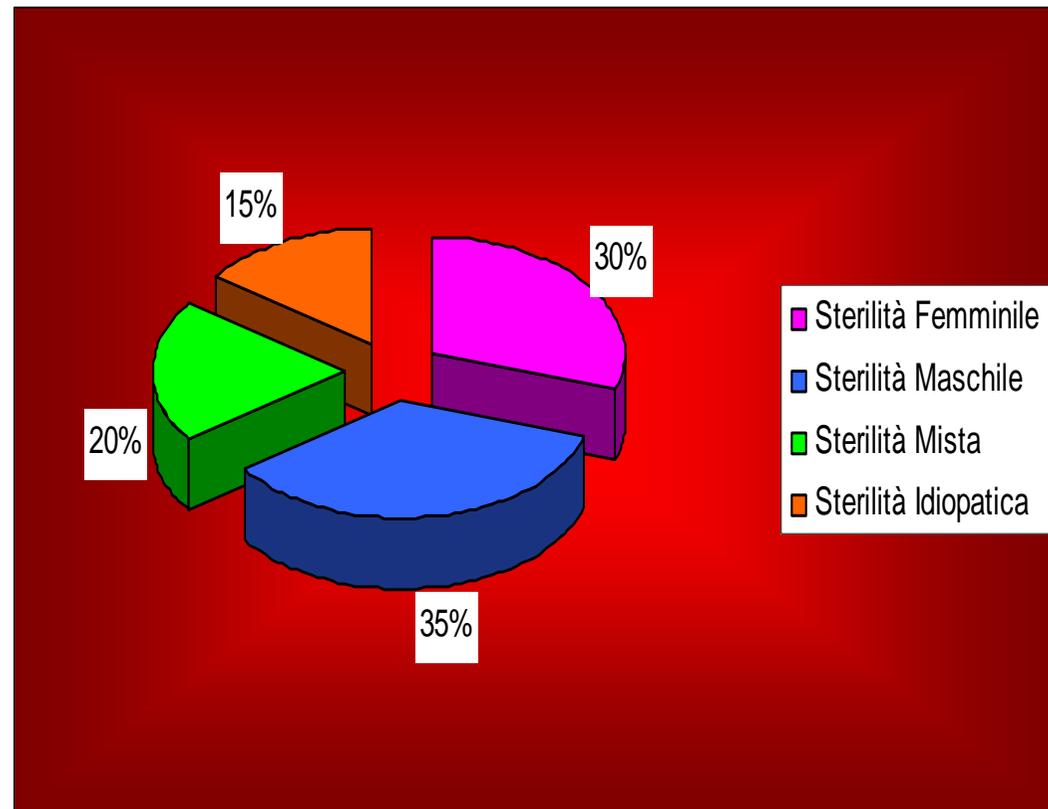
Secondo l' Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) e l'American Fertility Society (A.F.S.) :

- Sterilità: incapacità della coppia di concepire dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti in fase ovulatoria.
- Infertilità: la coppia è in grado di concepire, ma la donna non è in grado di portare a termine la gravidanza.



Secondo l'OMS si  
riconoscono 4 cause  
di sterilità..

- Femminile
- Maschile
- Mista
- Indeterminata





### Sterilità Femminile:

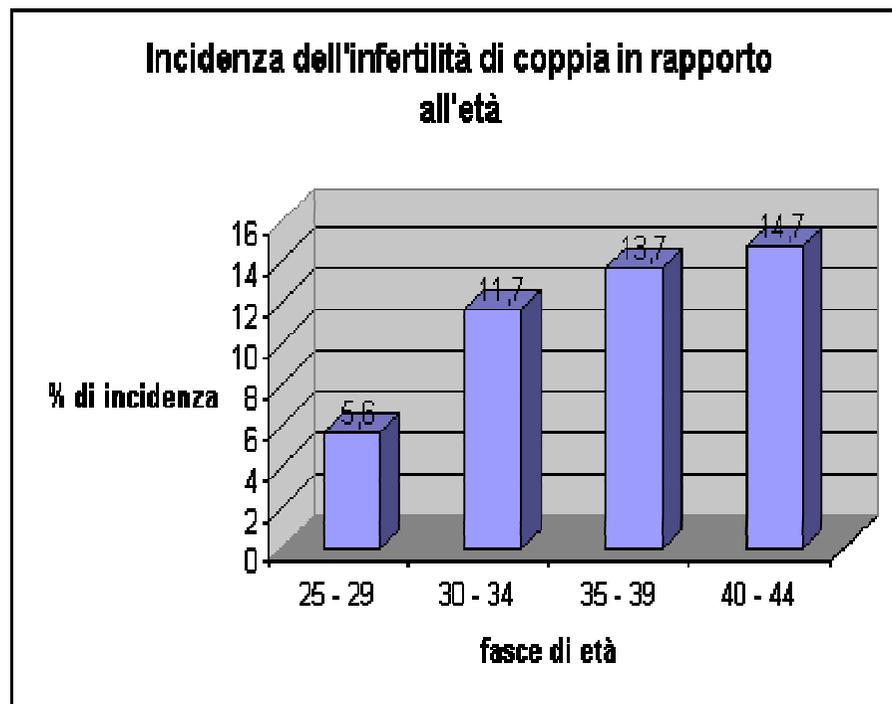
- alterazioni endocrine (30-40%):
  - Cause ipotalamiche
  - Cause ipofisarie
  - Cause ovariche (PCOS)
  - Cause extraovariche (disendocrine-disovulatorie)
- alterazioni vaginali (5%)
- alterazioni immunologiche (1-5%)
- alterazioni tubo-peritoneali (35%)
- alterazioni uterino-endometriali (5-10%)
- alterazioni cervicali (5-15%)

### Sterilità Maschile:

- Sterilità Secretoria:
  - Ipogonadismo ipogonadotropo
  - Ipogonadismo da cause testicolari
- Sterilità Escretoria:
  - congenita (agenesia deferente, agenesia dotti eiaculatori..)
  - acquisita (flogistiche, traumatiche, alterazione risposta sessuale)



Nel mondo occidentale il 15% delle coppie ha un problema di infertilità



- ◆ Età
- ◆ Stress
- ◆ Fumo, alcol
- ◆ Incremento delle malattie sessualmente trasmesse
- ◆ Aumentata incidenza di OTA
- ◆ Nuovo ruolo sociale della donna



## Tecniche di fecondazione assistita

LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE  
PROCEDURE E DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE  
MEDICALMENTE ASSISTITA  
Art. 7 - Legge n. 40/2004

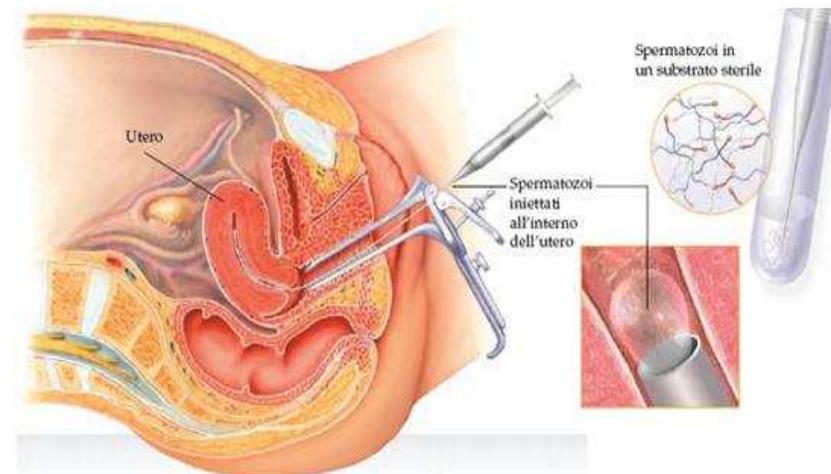
***Tecniche di primo livello:***



**IUI** (inseminazioni intrauterine)

### Indicazioni

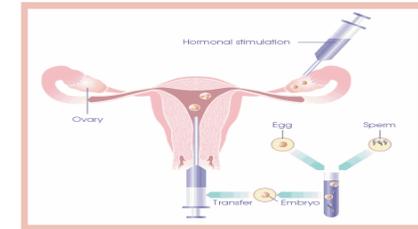
- Sterilità da causa indeterminata
- Infertilità maschile di grado lieve-moderato
- Alterazioni cervicali
- Disfunzione erettile/vaginismo
- Eiaculazione retrograda
- Endometriosi di grado lieve/moderato
- Fattore psicologico





## Tecniche di fecondazione assistita

LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE  
PROCEDURE E DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE  
MEDICALMENTE ASSISTITA  
Art. 7 - Legge n. 40/2004



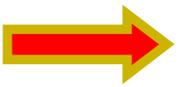
### *Tecniche di secondo livello:*



FIV-ET (fecondazione in vitro con  
embrio transfer)

### Indicazioni

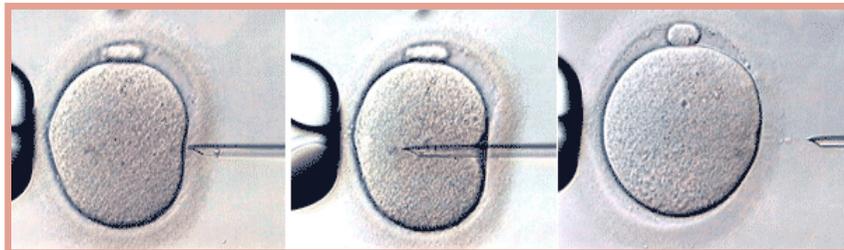
- Sterilità di origine tubarica bilaterale
- Fattore maschile medio-grave
- Endometriosi III/IV stadio
- Precedenti insuccessi con rapporti sessuali programmati e IUI



ICSI (iniezione intracitoplasmatica  
dello spermatozoo)

### Indicazioni

- Fattore maschile severo
- Fecondazione di materiale crioconservato (ovociti, spermatozoi)
- Fallimento di precedenti cicli di fivet
- Sterilità immunologica (prematura riduzione della riserva ovarica)

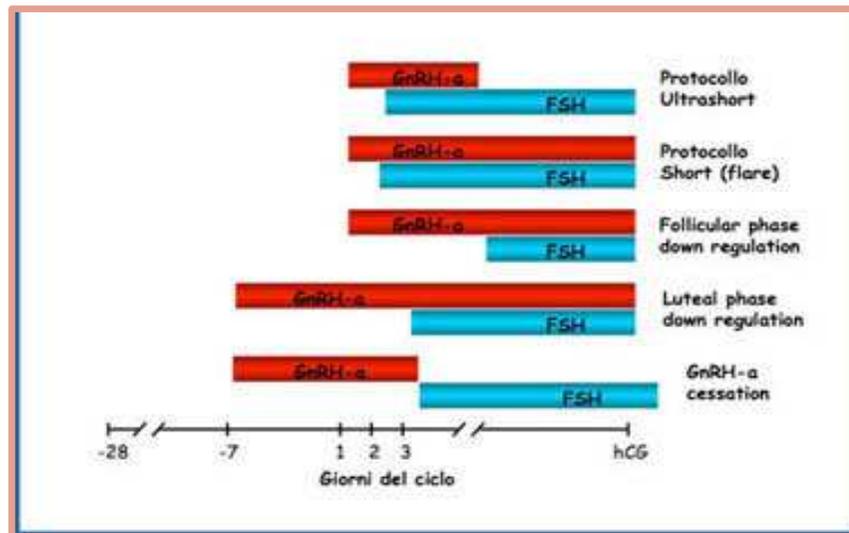




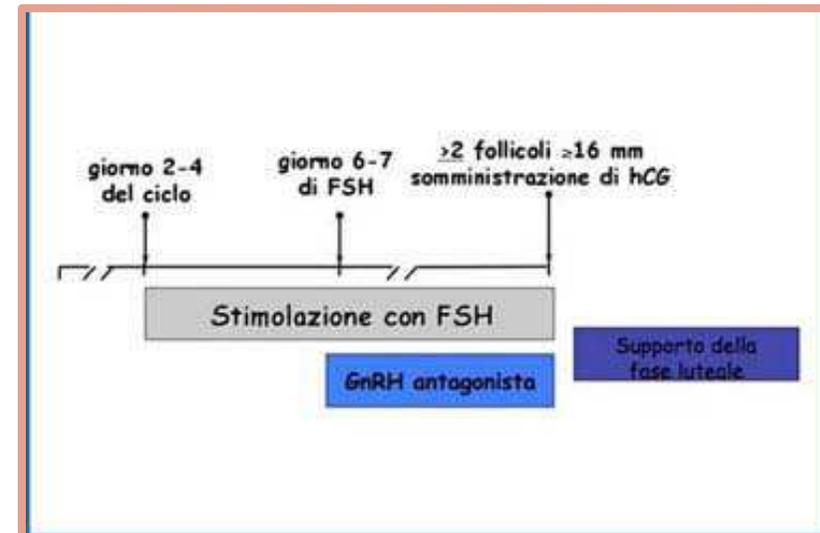
## Stimolazione ovarica

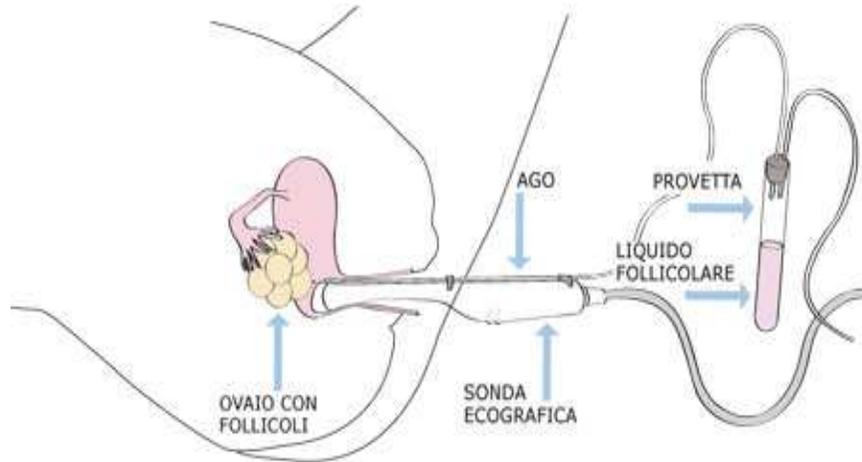
- Uso di farmaci mirati ad ottenere una crescita follicolare multipla
- A seconda del protocollo di stimolazione la durata del ciclo di stimolazione ovarica varia da 10 a 20 giorni.
- I diversi protocolli vengono scelti in base alla riserva ovarica all'età e alla storia clinica della paziente

### PROTOCOLLI CON AGONISTA E GONADOTROPINE



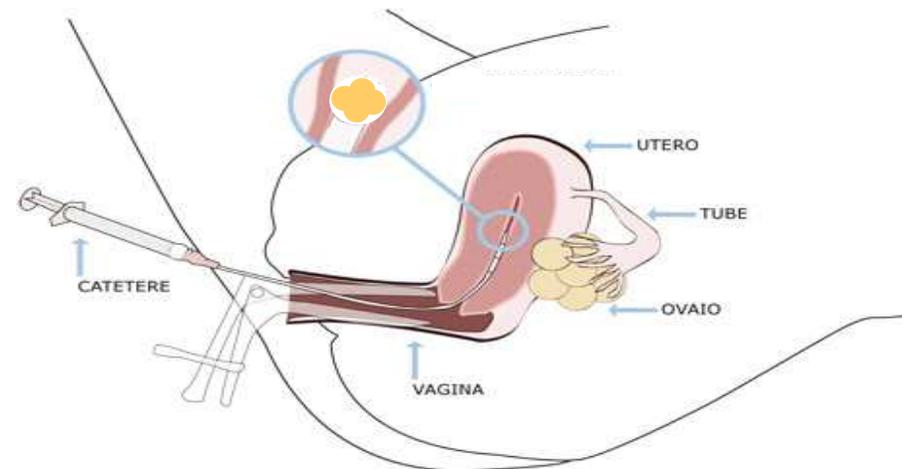
### PROTOCOLLI CON ANTAGONISTA E GONADOTROPINE





*PRELIEVO OVOCITARIO*

*EMBRYO TRANSFER*





## La Crioconservazione degli ovociti

- Congelamento classico
- Vitrificazione :
  - Congelamento ultrarapido degli ovociti
  - Elimina l'acqua dagli ovociti e la sostituisce con sostanze crioprotettive
  - Il recupero degli ovociti avviene invertendo il processo
  - Alti livelli di sopravvivenza oocitaria
  - Basso costo





## La Crioconservazione degli embrioni

*Clin Obstet Gynaecol. 1985 Dec;12(4):825-33. The use of embryo cryopreservation in human IVF programmes. Trownson A, Freemann L.*



Qual è la percentuale di successo?

*Ann N Y Acad Sci. 1985;442:536-43. Cryopreservation of human embryos. Mohr LR, Trownson AO.*



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA**  
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB  
Clinica Ginecologica e Ostetrica  
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli



## L'impianto embrionario

[J Gynecol Obstet Biol Reprod \(Paris\). 2004 Feb;33\(1 Pt 2\):S5-8.](#)

### **[Implantation: the first maternal-embryo crosstalk].**

[Article in French]

[Perrier d'Hauterive S.](#)

#### **+ Author information**

#### **Abstract**

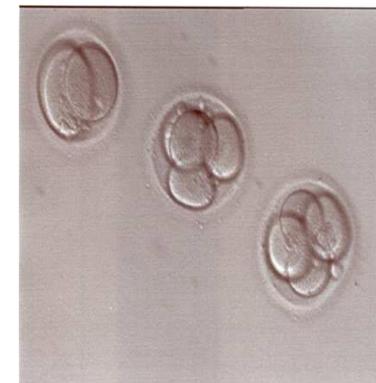
Despite progress in assisted reproduction technologies, the lack of control of implantation remains a major obstacle to obtain successful pregnancies. It is of prime importance to determine the characteristic features of a receptive endometrium. Embryo implantation is a complex event involving apposition followed by the adhesion of the blastocyst to the maternal endometrium, and finally the invasion of this endometrium. Though implantation could occur in any human tissue, the endometrium is the only tissue where embryo implantation cannot occur except during a restricted period called the "implantation window". During this window, the endometrium is highly receptive to the embryo. Maternal-embryo crosstalk is favored by the implantation window. The molecular basis of the implantation window remains to be defined. In the present study, we investigated the role of hCG, TGFbeta1, IGF1 and IGF2 in the secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and interleukin-6 (IL-6) by human epithelial endometrial cells in culture. Epithelial endometrial cells were obtained from endometrial biopsy in 28 fertile women. HCG and TGFbeta1 added to primary cultures of human epithelial endometrial cells showed a stimulatory effect on LIF secretion and a reducing effect on IL-6 secretion. All these findings suggest a role for hCG and TGFbeta1 in human embryo implantation.



## *L'impianto embrionario*

Il fallimento dell'impianto embrionario nelle coppie che si sottopongono a tecniche di PMA resta tuttora un evento frequente nonostante

- *Un transfert embrionario ottimale*
- *Spessore e morfologia endometriale adatti*
- *Embrioni qualitativamente adeguati*



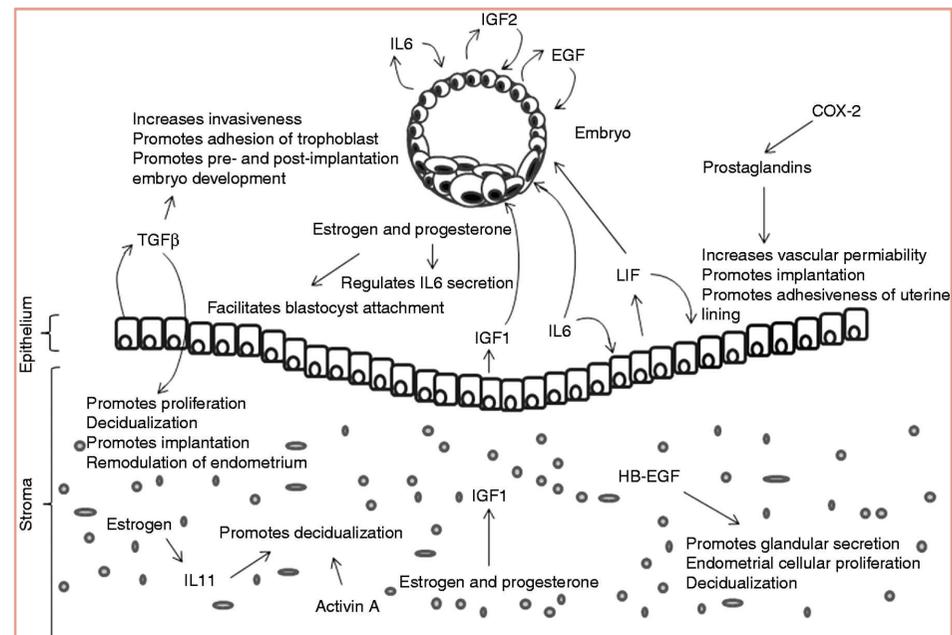


## L'impianto embrionario

*Figure 1 Summary of the various growth factors, cytokines, and hormones involved in implantation process.*

*Il processo di impianto comprende tre stadi :*

- 1. Apposizione*
- 2. Adesione*
- 3. Invasione*



*Singh M et al. J Endocrinol 2011;210:5-14*

*Enders, A.C., Nelson, D.M., 1973. Pinocytotic activity of the uterus of the rat. Am. J. Anat. 138, 277-299.*



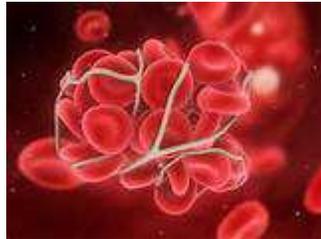
## L'impianto embrionario

- Step critico nel successo dei trattamenti di PMA
- Processo complesso non completamente chiarito che comprende fattori:
  - Embrionali
  - Endometriali
  - Anatomici
  - Immunologici
  - Endocrinologici
  - Trombofilici (congeniti ed acquisiti)

*Edwards, R.G., 2006. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod. Biomed.**



## L'impianto embrionario e trombofilia



### TROMBOFILIA:

#### ➤ *Acquisita :*

- *Sdr anticorpi anti-fosfolipidi*
- *Iperomocisteinemia*
- *Iperfibrinogenemia*

#### ➤ *Ereditaria :*

- *Mutazione Leiden del fattore V G1691A*
- *Fattore II G20210A*
- *MTHFR C677T e G1298A (Methylentetrahydrofolate reductase)*
- *altre*



*Rudolf\_Virchow*



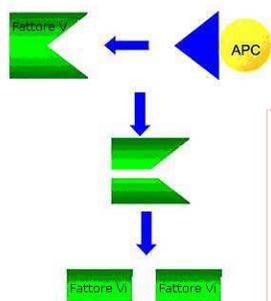
*Università di Leida*



## L'impianto embrionario e trombofilia

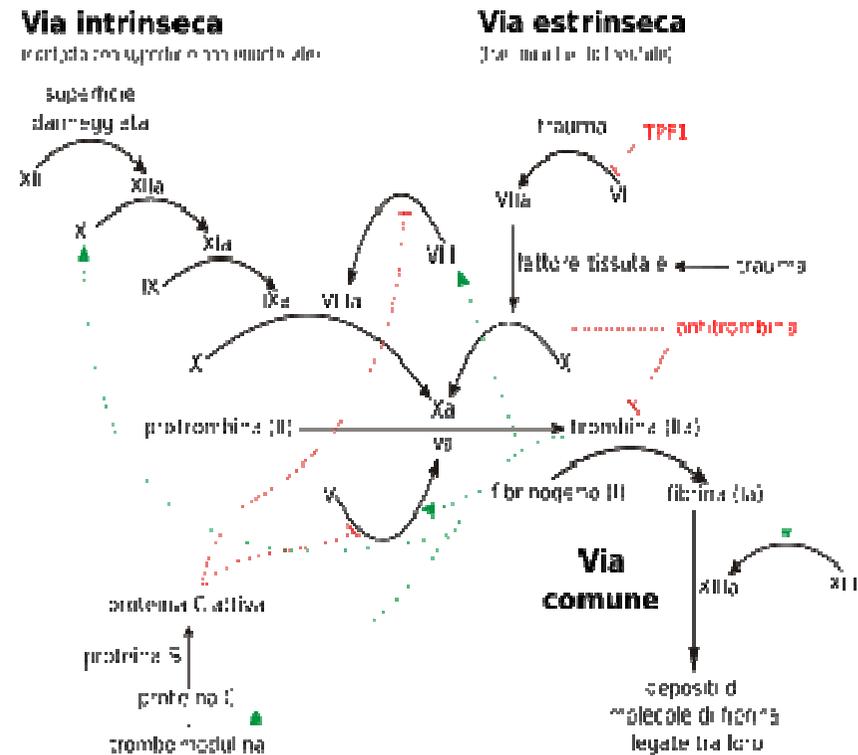
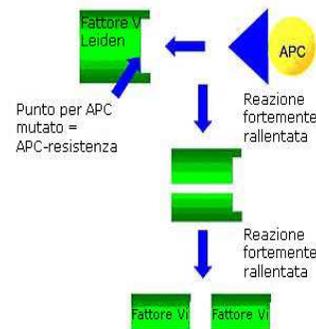
### *Fattore V Leiden attivato:*

- *Cofattore essenziale per la conversione della Protrombina (Fattore II) in Trombina*
- Effetto procoagulante normalmente inibito dalla Proteina C attivata
- Mutazione implica una costante attivazione della Protrombina (aumentata Resistenza alla proteina C attivata)
- Eterozigosi della Variante G 1691A 5-10% (in Italia 2-3%), Omozigosi rara



Fattore V normale: APC si lega al Fattore V e lo scinde in 2 parti inattive (Fattore vi9)

Mutazione puntiforme in posizione 506: sostituzione Arginina con Guanina



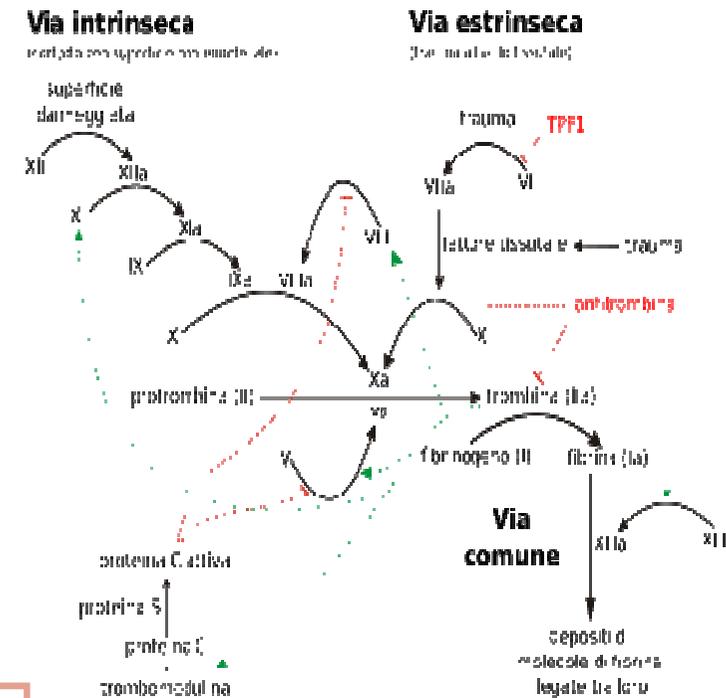
*Moland L, Sunset PM: Activated Protein C Resistance- a recently discovered hereditary thrombophilia. Tidsskr Nor Laegeforen 1998;118:3590-3595*



## L'impianto embrionario e trombofilia

### Fattore II variante G20210A:

- Attivazione a Trombina e Conversione del Fibrinogeno in Fibrina
- Formazione coagulo
- Mutazione implica una costante attivazione della Protrombina e ad un conseguente aumentato rischio di trombosi
- Frequenza genica della mutazione bassa (0,010-0,015 %)
- Eterozigosi 0,7-4%, omozigosi rara



Mutazione puntiforme in posizione 20210: sostituzione di Guanina con Adenina



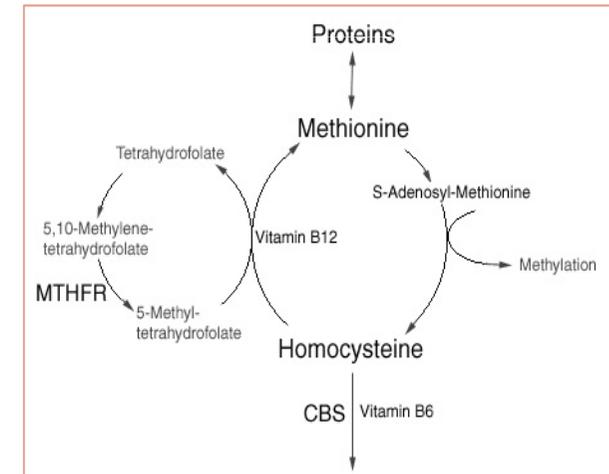
Attivazione costante della Protrombina



## L'impianto embrionario e trombofilia

### *MTHFR C677T e A1298C:*

- *Enzima coinvolto nella trasformazione del 5-10 metilentetraidrofolato in 5 metiltetraidrofolato*
- *La mutazione causa una riduzione del 50 % dell'attività enzimatica di questa proteina*
- *Trasmissione autosomica recessiva e porta ad un aumento del livello plasmatico di omocisteina*
- *La variante termolabile della MTHFR porta a livelli molto bassi l'**acido folico** nel plasma*
- *La frequenza genica della mutazione in Europa è del 3-3,7%*
- *Eterozigosi 42-46%, omozigosi 8-15%*





## L'impianto embrionario e trombofilia

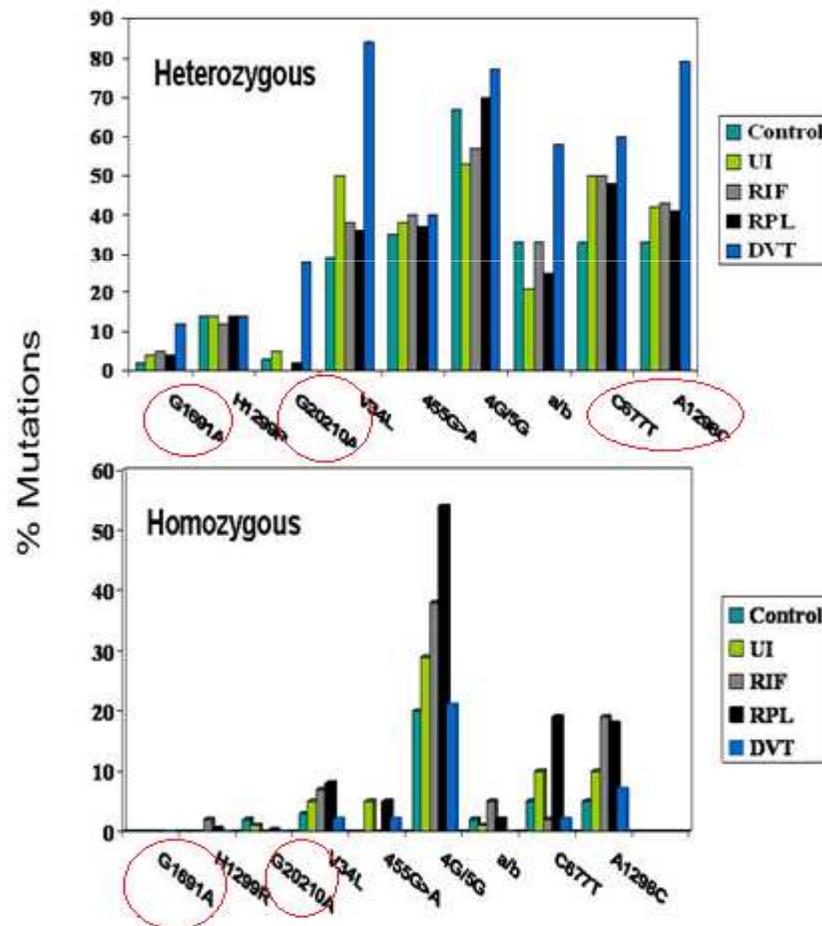
### *Trombofilia ereditaria e complicanze ostetriche*

- *poliabortività*
- *Ritardo di crescita intrauterino*
- *Pre-eclampsia*
- *abruptio placentae*
- Morte endouterina fetale

- *RAI RS*, Obstet Gynaecol 1996
- *Grandone E*, Thromb Haemost 1997
- *Martinelli I*, N Engl J Med 2000
- *Kupferminc MJ*, . N Engl J Med 1999
- *Ridker PM*, Intern Med 1998
- *B. Brenner*,. Haematol.(1997)
- *S.S. Souza*, Hum. Reprod. 14 (1999)
- *Z.J. Foka*, Hum. Reprod. 15 (2000)
- *S. Younis*,J. Reprod. Immunol. 43 (2000)
- *Gerhardt A*. N Engl J Med 2000



## L'impianto embrionario e trombofilia



-  UI : unexplained infertility
-  RIF : recurrent implantation failure
-  RPL : recurrent pregnancy loss
-  Deep vein thrombosis

*Coulam CB et al. Thrombophilic gene polymorphism are risk factors for unexplained infertility 2009*



## L'impianto embrionario e trombofilia



- Grandone E, Fertil Steril 2001
- Coulam CB, J Assist Reprod Genet 2003
- Azem et Hum Reprod 2004
- Qublan, Human Reproduction 2006



FVL e FII e ripetuti  
fallimenti  
dell'impianto

Martinelli I. et al..  
Haematologica 2003



FVL e FII: nessuna  
associazione con ripetuti  
fallimenti di impianto



Coulam CB et al..2009

FVL e F II :  
associazione positiva  
con l'impianto



- Gopel W, Lancet 2001
- Ivanov P, Akush Ginekol (Sofia). 2007
- Rudik B, Fertil Steril 2009



## L'impianto embrionario e trombofilia

Verificare se uno stato trombofilico dovuto alla presenza del Fattore V Leiden e della variante Protrombinica G20210A possa influenzare l'esito dei trattamenti di procreazione medicalmente assistita...



... Valutare il ruolo della trombofilia nell'impianto embrionario...



....per aver opportuna motivazione per l'utilizzo di terapia anticoagulante a dosi profilattiche per migliorarne l'outcome.



## L'impianto embrionario e trombofilia

Maggio 2007- Maggio 2009

Caratteristiche	Pazienti con mutazione trombofilica	Pazienti senza mutazione trombofilica
N° pazienti	22 (21%)	83 (79%)
Età media al primo trattamento	35,2	35,3
N° totale trattamenti :	49	182
FIVET	28 (57,2)	105 (57,7)
ICSI	21 (42,8)	77 (42,3)
Cause sterilità:		
-maschile	8 (36,4)	30 (36,1)
-endometriosi	3 (13,6)	5 (6)
-poor responder	3 (13,6)	10 (12)
-tubarica	3 (13,6)	11 (13,2)
-indeterminata	3 (13,6)	13 (15,7)
-mista	2 (9,1)	14 (16,9)



## L'impianto embrionario e trombofilia

*Percentuali degli impianti sul numero totale dei trattamenti per ciascun ciclo di fecondazione*

	<b>Pazienti con mutazioni trombofiliche</b>	<b>Pazienti senza mutazioni trombofiliche</b>
Primo trattamento	[ 22; 6 ( 27,3%) ]*	[ 83; 19 ( 22,9%) ]
Secondo trattamento	[ 14; 5 ( 35,7%) ]	[ 40; 9 ( 22,5%) ]
Terzo trattamento	[ 9; 4 ( 44,4%) ]	[ 45; 10 ( 22,2%) ]
Quarto trattamento	[ 2; 0 ( 0%) ]	[ 9; 4 ( 44,4%) ]
Quinto trattamento	[ 1; 1 ( 100%) ]	[ 1; 0 ( 0%) ]
Sesto trattamento	[ 1; 1 ( 100%) ]	[ 1; 1 ( 100%) ]

[ n° pazienti; n° impianti (% impianti)]

Dalla tabella si evidenzia come donne trombofiliche abbiano una % di impianto maggiore durante il primo trattamento, rispetto alle donne non trombofiliche



## L'impianto embrionario e trombofilia

### Analisi multivariata

	OR	95% IC	Valore di P
Età	0,8	0,7-0,9	0,005
Fattore V Leiden vs No mutazioni	1,1	0,3-4,4	0,9
Fattore II vs No mutazioni	1,8	0,2- 13,2	0,6
Cause di sterilità vs impianto:			
-maschile	1,3	0,4- 3,8	0,7
-endometriosi	1,1	0,2 – 6,2	0,9
-tubarica	0,7	0,1 – 3,4	0,7
-poor responder	1,5	0,3 – 8, 4	0,6
-mista /indeterminata	0,7	0,1 – 4,9	0,5

Nessuna correlazione

statisticamente significativa

tra trombofilia ereditaria

(FVL e variante

Protrombinica G20210A) e

impianto



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA  
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB  
Clinica Ginecologica e Ostetrica  
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli



## *L'impianto embrionario*

- Step critico nel successo dei trattamenti di PMA
- Processo complesso non completamente chiarito che comprende fattori:
  - Embrionali
  - **Endometriali**
  - Anatomici
  - Immunologici
  - Endocrinologici
  - Trombofilia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA  
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB  
Clinica Ginecologica e Ostetrica  
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli



## L'impianto embrionario

Ginekol Pol. 2014 Feb;85(2):149-53.

### **Endometrial receptivity-- can it be diagnosed and controlled? And why does it matter?**

Mikołajczyk M, Skrzypczak J.

#### **Abstract**

Infertility remains a challenge to modern medicine. Despite extensive diagnostic and therapeutic procedures, the achievement of pregnancy remains an elusive goal in some patients. The endometrium is one of the key factors in embryo implantation. Older methods of describing endometrial receptivity like histology or ultrasound, did not bring noticeable improvement in pregnancy rates. New technologies, including genomics, proteomics, lipidomics, and secretomics promise to improve the detection of the implantation window in the endometrium and result in better counseling of patients with infertility.

PMID: 24745162 [PubMed - indexed for MEDLINE]



## *L'impianto embrionario*

*L'impianto embrionario è un processo dinamico mediato da effetti:*

- *Paracrini*
- *Autocrini*
- *endocrini*

*La recettività endometriale può essere inficiata da diversi fattori. Tra questi i due principali oggetto di studi sono:*

- *Stimolazione ormonale*
- *Alterata coagulabilità*



## IMPATTO DELLA STIMOLAZIONE ORMONALE SULLA RECETTIVITA' ENDOMETRIALE

- *L'aumento del Progesterone al giorno della somministrazione di HCG è associato con una bassa pregnancy rate (Bosh et al., 2010; Kolibianakis et al., 2012 )*
- *Concentrazioni di Progesterone sierico  $> 1,5$  ng/ml sono associati con una bassa pregnancy rate sia nei cicli con agonista che in quelli con antagonista del GnRH (Bosh et al., 2010)*



## IMPATTO DELLA STIMOLAZIONE ORMONALE SULLA RECETTIVITA' ENDOMETRIALE

- *Un numero eccessivo di follicoli reclutati provoca un aumento delle cellule della granulosa con conseguente incremento del progesterone*
- *Misurando la concentrazione di Estradiolo e il numero dei follicoli si può anticipare il rischio di un precoce aumento del progesterone*



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

Fertil Steril. 2014 May 30. pii: S0015-0202(14)00460-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.019. [Epub ahead of print]

### **Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale.**

Weinerman R<sup>1</sup>, Mainigi M<sup>2</sup>.

#### ⊕ Author information

#### **Abstract**

Epidemiologic studies have shown an increased rate of adverse perinatal outcomes, including small for gestational age (SGA) births, in fresh in vitro fertilization (IVF) cycles compared with frozen embryo transfer cycles. This increase is not seen in the donor oocyte population, suggesting that it is the peri-implantation environment created after superovulation that is responsible for these changes. During a fresh IVF cycle, multiple corpora lutea secrete high levels of hormones and other factors that can affect the endometrium and the implanting embryo. In this review, we discuss both animal and human data demonstrating that superovulation has significant effects on the endometrium and embryo. Additionally, potential mechanisms for the adverse effects of gonadotropin stimulation on implantation and placental development are proposed. We think that these data, along with the growing body of epidemiologic evidence, support the proposal that frozen embryo transfer should be considered preferentially, particularly in high responders, as a means to potentially decrease at least some of the adverse perinatal outcomes associated with IVF.

Copyright © 2014 American Society for Reproductive Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

- *Sempre più studi a favore dei congelamenti embrionari o ovocitari e trasferimento su ciclo non stimolato*
- *Vitrificazione degli embrioni e trasferimento su ciclo naturale*



# Possiamo modificare la recettività endometriale?

## Sentenza 151 sulla Legge 40

PER QUESTI MOTIVI

### LA CORTE COSTITUZIONALE

riuniti i giudizi;

*dichiara* l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita), limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre»;

*dichiara* l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, comma 3, della legge n. 40 del 2004 nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna;

*dichiara* manifestamente inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'art. 14, comma 1, della legge n. 40 del 2004, sollevata, in riferimento agli artt. 3 e 32, primo e secondo comma, della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Firenze, con ordinanza r.o. n. 323 del 2008;

*dichiara* manifestamente inammissibili le questioni di legittimità costituzionale dell'articolo 6, comma 3, della legge n. 40 del 2004, sollevate, in riferimento agli artt. 3 e 32 della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Firenze con ordinanza r.o. n. 323 del 2008 e, in riferimento agli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione, dallo stesso Tribunale con ordinanza r.o. n. 382 del 2008;

*dichiara* manifestamente inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'articolo 14, comma 4, della legge n. 40 del 2004, sollevata, in riferimento agli artt. 2, 3, 13 e 32 della Costituzione, dal Tribunale ordinario di Firenze, con ordinanza r.o. n. 382 del 2008.

Così deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 1ª aprile 2009.



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

- *Molti e contrastanti studi sono stati fatti sull'utilizzo dell'Eparina a basso peso molecolare (LMWH) in PMA*
- *L'utilizzo della LMWH è stato studiato in :*
  - *Casi di trombofilia ereditaria e acquisita*
  - *Casi di ricorrenti fallimenti dell'impianto embrionario in assenza di trombofilia*



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

- *L'eparina è un glicosaminoglicano altamente solfatato*
- *Presenta similarità strutturali con eparan solfato che partecipa al riconoscimento cellulare.*
- *Ruolo anticoagulante : si lega naturalmente a Antitrombina III, un enzima inibitore ,  
attivandolo. L'AT-III attivata a sua volta inattiva il Fattore IIa, disattivazione del fattore Xa*



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

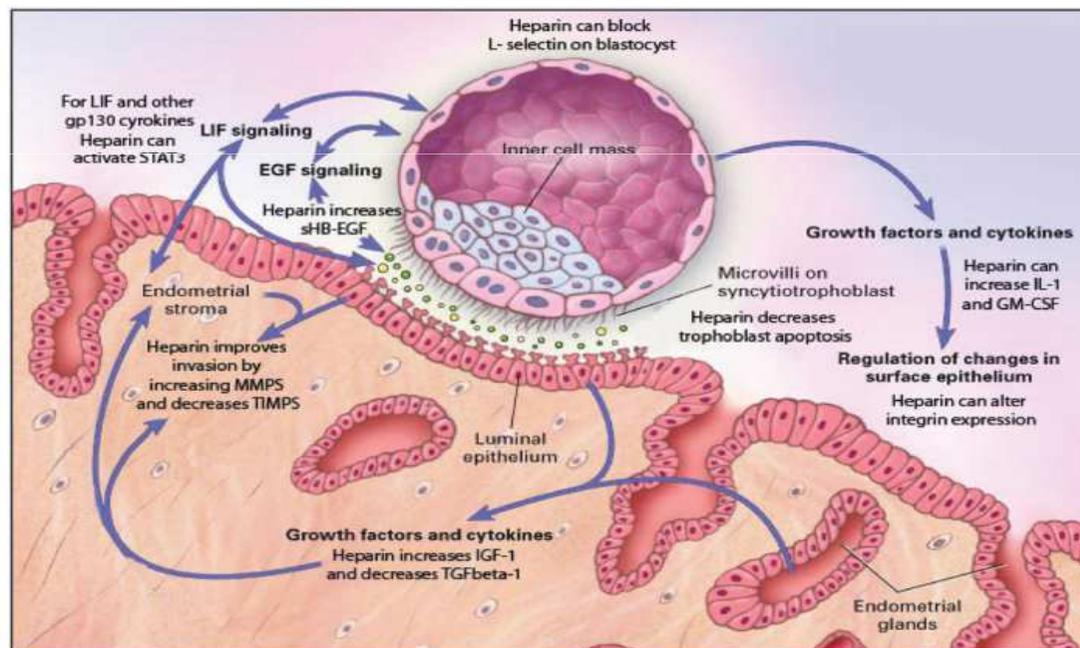
*Al di fuori della cascata coagulativa ....*

- *Modula la differenziazione , adesione e invasività del trofoblasto*
- *Riduce il rischio di trombosi nei casi di Iperstimolazione ormonale (pazienti High responder)*



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare



**Figure 3:** Potential actions of heparin on implantation.

The diagram shows a preimplantation blastocyst and the processes by which heparin may alter the processes necessary for uterine receptivity and blastocyst apposition and adhesion. Figure adapted with permission from (Norwitz *et al.*, 2001). Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. EGF, epidermal growth factor; MMPS, metallo-matrix proteinases; TIMPS, tissue inhibitors of MMPs; IGF, insulin-like growth factor; TGF, transforming growth factor; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

- *Metalloproteinasi e inibitori tissutali della MMPS (Di Simone et al., 2007)*
- *E-Caderina (Erden et al., 2008; Shihle et al., 2002)*
- *Heparan binding epidermal growth factor (Das et al., 1994; Leach et al., 2004)*
- *Free insulin like growth factor (Nelson e Greer, 2008)*



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

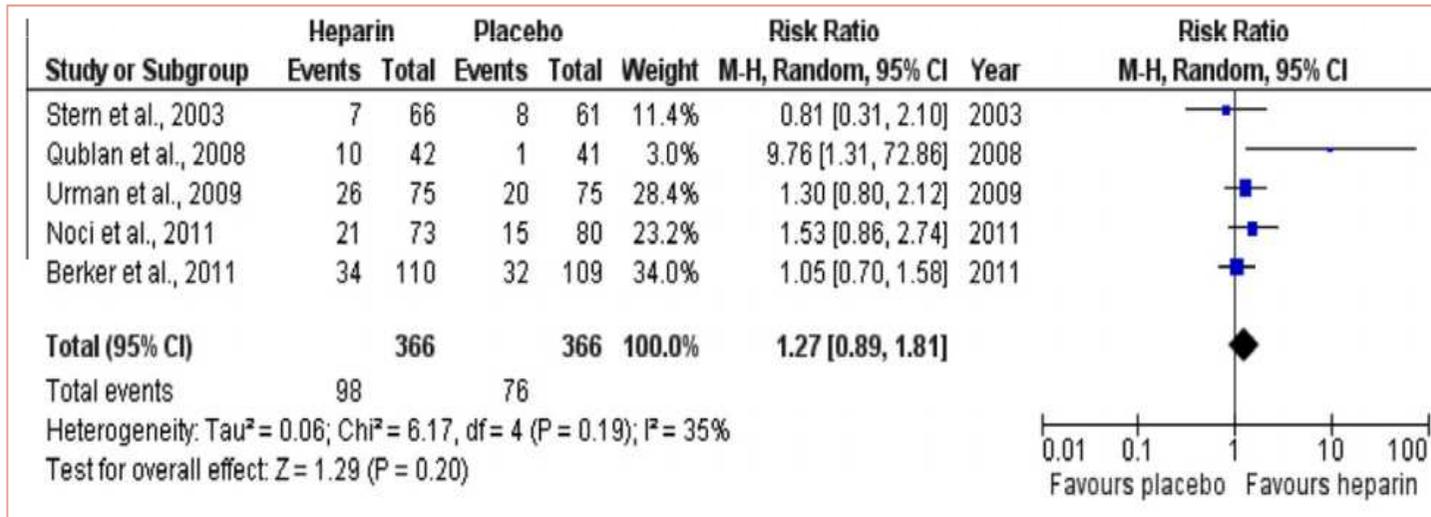
### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

- ↑ *Insulin like growth factor e prolattina: modula la decidualizzazione*
- ↑ *Heparin binding epidermal growth factor : espresso in maggior quantità durante la «finestra endometriale» (maggior recettività endometriale)*
- ↓ *E-Caderina: proteina che down regola l'invasività del trofoblasto (mediatore nei legami cell-cell. La sua riduzione porta ad un aumentata distruzione dell'adesione cell-cell, conferendo alle cellule stesse potere invasivo (Cavallaro e Cristofori 2004)*



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

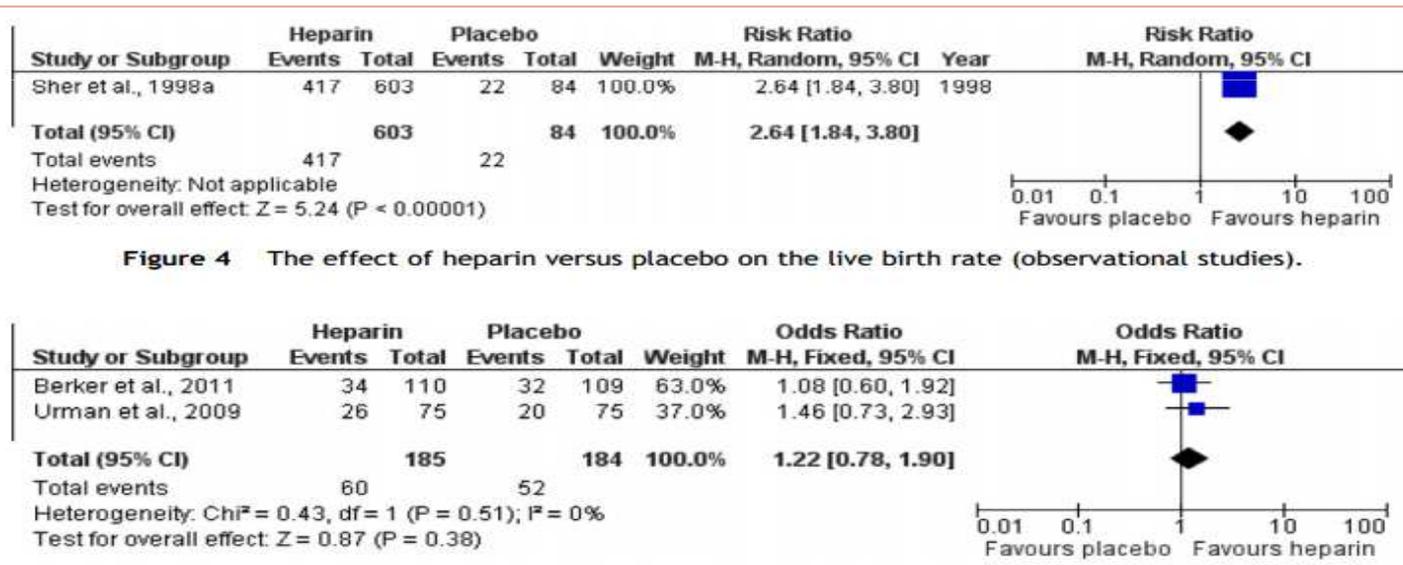


**The effect of heparin versus placebo on the live birth rate (randomized controlled trials).**



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

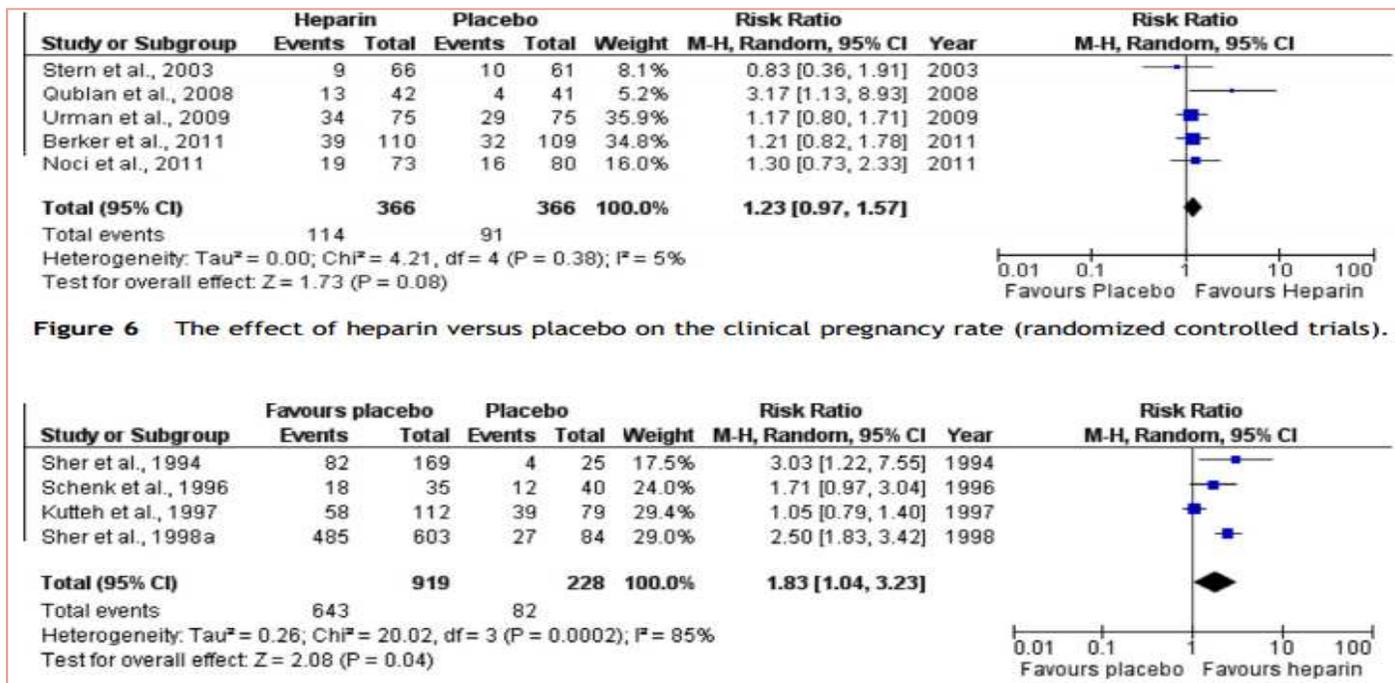


**The effect of heparin versus placebo on the live birth rate in women with recurrent implantation failure without coagulation defects.**



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

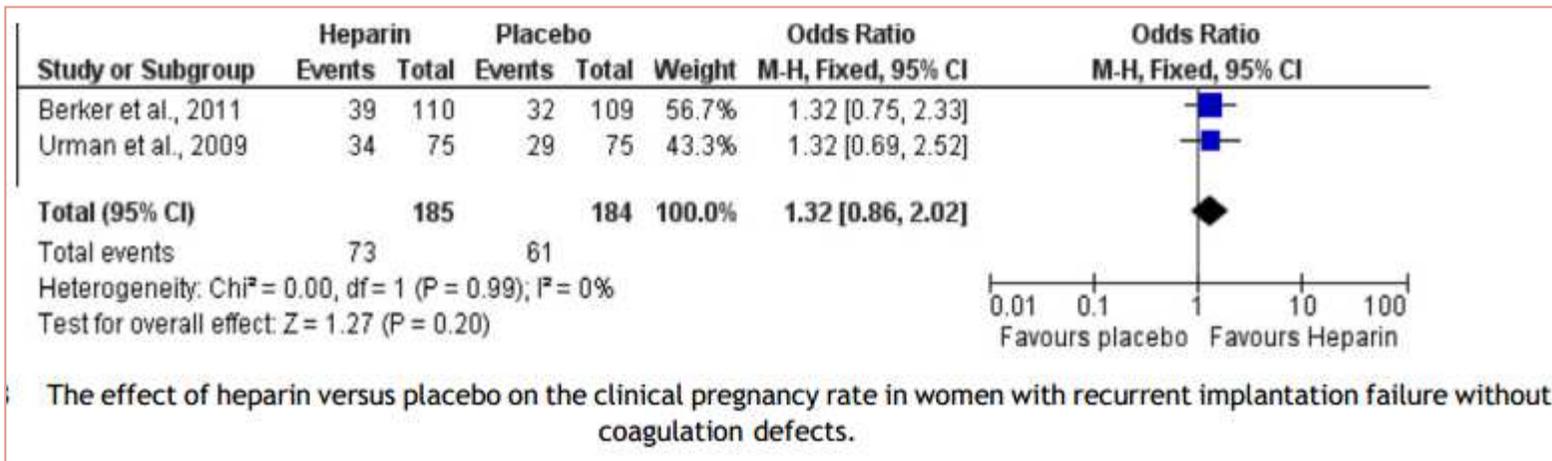


**The effect of heparin versus placebo on the clinical pregnancy rate (observational studies).**



Possiamo modificare la recettività endometriale?

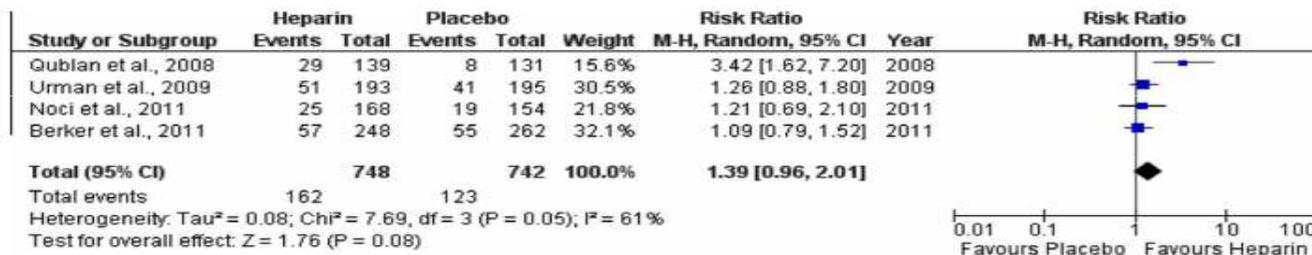
Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare





## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare



**Figure 9** The effect of heparin versus placebo on the implantation rate (randomized controlled trials).

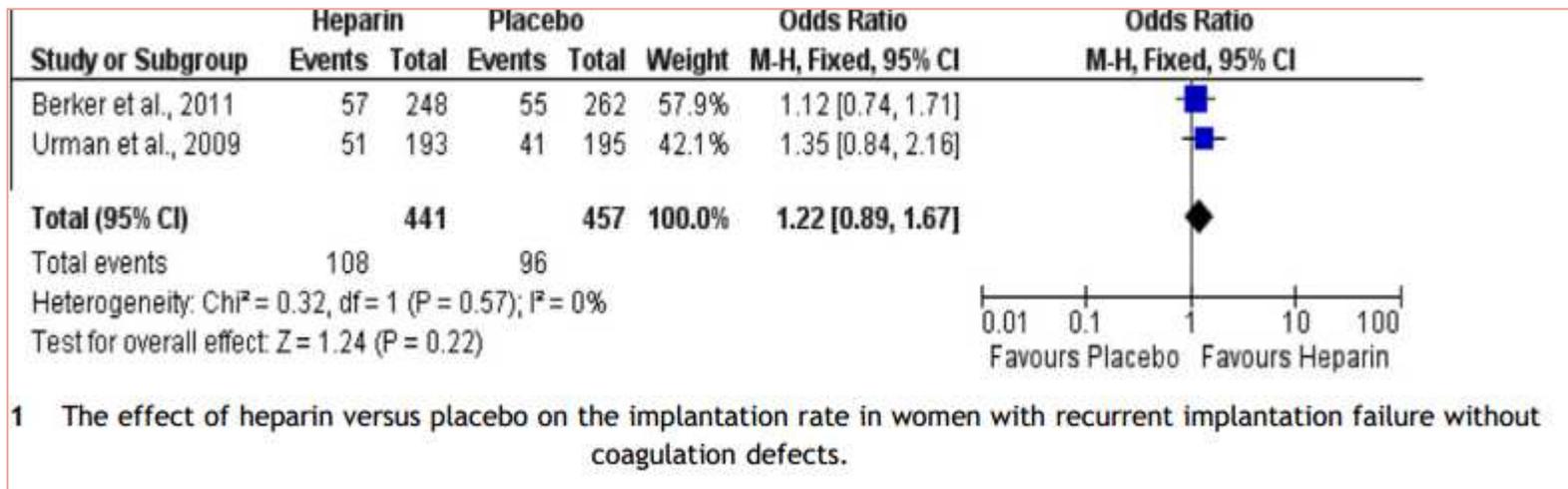


**Figure 10** The effect of heparin versus placebo on the implantation rate (observational studies).



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare





## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

- Non emerge un chiaro ruolo dell'utilizzo dell'eparina nei cicli di fecondazione assistita
- Ruolo ancora sconosciuto dell'eparina nei ricorrenti fallimenti dell'impianto in pazienti non trombofiliche



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA  
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB  
Clinica Ginecologica e Ostetrica  
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

### **Heparin for assisted reproduction (Review)**

Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 8

<http://www.thecochranelibrary.com>

Heparin for assisted reproduction (Review) Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

#### *Criteria di selezione:*

- *Trials randomizzati : somministrazione di eparina a basso peso molecolare prima o dopo il prelievo ovocitario , o dopo l'embrio transfer*
- *Live birth rate è l'esito indagato nei vari trials*



## Possiamo modificare la recettività endometriale?

### Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

#### Risultati :

- LMWH somministrato prima o dopo l'embrio transfer può aumentare l'implantation rate e il pregnancy rate
- 103 studi randomizzati: solo 3 sono stati inclusi nella review
- Numerosi bias negli studi
- Bassa numerosità campionaria ( 3 studi per un totale di 386 donne) e ampia eterogeneità della popolazione in studio ( *Qublan 2008, Urman 2009, Noci 2011*)
  - *Qublan 2008: donne trombofiliche e non trombofiliche*
  - *Urman 2009: non specifica se le donne incluse presentano o meno trombofilia*
  - *Noci 2011: solo donne non trombofiliche*



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

Centro di Fisiopatologia della Riproduzione Umana  
PADOVA

- Studio caso controllo
- Target: Implantation rate



Gruppo si  
eparina



Gruppo no  
eparina

Giugno 2013- Maggio 2013



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

Centro di Fisiopatologia della Riproduzione Umana  
PADOVA

### *Criteria di inclusione*

- Età > 18 aa
- Consenso informato
- 2 o più fallimenti dell'impianto
- Presenza di trombofilia ereditaria (MTHFR, FVL, F II)

### *Criteria di esclusione*

- Pregresso evento trombotico
- Trombofilia acquisita (Ab anti fosfolipidi, LAC)
- Endometriosi III/IV grado
- Pazienti già in terapia anticoagulante
- Idrosalpinge
- Tecniche di I livello
- Embrioni di III/IV grado

Approvazione del  
comitato etico  
scientifico



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

### *Centro di Fisiopatologia della Riproduzione Umana* *PADOVA*

- Eparina a basso peso molecolare 4000 UI /die dal 1° giorno di stimolazione con FSH ricombinante
- Controllo emocromo in 3° giornata
- Prosecuzione della terapia fino a 2 settimane dopo esito positivo del betahCG



## Il dibattito ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

SI EPARINA	47 PAZIENTI	25 COMPLETE	10 SI IMPIANTO (40%)	2 >2 fallimenti 4 MTHFR etero 2MTHFR omo 1 FV 1 doppia mutazione(FV+MTHFR etero)
			15 NO IMPIANTO (60%)	4 >2fallimenti 9 MTHFR etero 1 MTHFR omo 1 FV
		8 NO ET		
		14 IN CORSO		
NO EPARINA	48 PAZIENTI	40 COMPLETE	5 SI IMPIANTO (12,5%)	1 > 2 fallimenti 2 MTHFR etero 1MTHFR omo 1 doppia mutazione(FV+MTHFR etero)
			35 NO IMPIANTO (87,5%)	8 > 2 fallimenti 22 MTHFR etero 2 MTHFR omo 3 FII
		5 NO ET		
		3 IN CORSO		

*Giugno 2013- Maggio 2013*



## *Possiamo modificare la recettività endometriale?*

### Il dibattuto ruolo dell'Eparina a basso peso molecolare

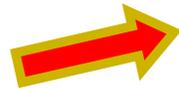
#### *Conclusioni:*

- *Ricerca degli effetti della somministrazione dell'eparina a livello endometriale e non sistemico*
- *Valutare la reale modificazione apportata all'endometrio*
- *Secretomica e proteomica : nuove frontiere per ampliare le conoscenze sull'ambiente uterino*

**WORK IN PROGRESS...**



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA**  
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB  
Clinica Ginecologica e Ostetrica  
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli



ANNE GEDDES  
WWW.ANNEGEDDES.COM