

PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE

Protocollo di stimolazione per I.U.I.

Entro il 3° giorno della mestruazione viene eseguita ecografia transvaginale per la valutazione del numero e delle dimensioni dei follicoli ovarici e dello spessore endometriale. La tecnica di I.U.I. può essere eseguita su ciclo spontaneo (quindi senza alcuna terapia di stimolazione ovarica) o con induzione farmacologica dell'ovulazione basata sull'utilizzo di rFSH 'low-dose' secondo lo schema 'step-up'. Secondo tale schema si parte con un basso dosaggio di rFSH che prevede dosi fisse o in incremento (37,5-75UI s.c./die per 5 giorni a partire dal 2°-3° giorno del ciclo mestruale) e successivamente si aumenta la dose del 50% della dose iniziale se la risposta è inadeguata. Si esegue un monitoraggio ecografico dell'ovulazione attraverso ecografie transvaginali seriate a giorni alterni per valutare il reclutamento follicolare e la crescita di uno o più follicoli dominanti. L'HCG (250 mcg o 10000UI) viene somministrato in presenza di uno o più follicoli del diametro superiore o uguale a 18 mm. L'inseminazione viene eseguita 32-36 ore dopo la somministrazione della gonadotropina corionica mediante introduzione del liquido seminale capacitato nella cavità uterina con catetere di Frydman.

Si effettua la preparazione del campione seminale attraverso metodiche biologiche atte a migliorare la qualità del seme stesso (swin up, gradiente di Percoll) ed infine si procede alla introduzione del liquido seminale capacitato nella cavità uterina mediante catetere di Frydman. Se i follicoli preovulatori sono più di tre, è bene non somministrare HCG ed invitare la coppia ad astenersi dai rapporti sino alla mestruazione successiva (per evitare il rischio di gravidanze multiple).

Supporto luteale

L'aggiunta di progesterone nella fase luteale aumenta le percentuali di impianto embrionario nelle tecniche di fecondazione in vitro. I due principali metodi di supplementazione sono la somministrazione intramuscolo di 25 - 50 mg al giorno di progesterone oppure di 400-1200 mg al giorno di progesterone per via vaginale.

Preparazione endometriale per trasferimento embrioni/blastocisti congelati

Il trasferimento di embrioni/blastocisti congelati può essere eseguito su ciclo mestruale spontaneo della paziente con valutazione ecografica seriate per la valutazione dello spessore endometriale e del diametro follicolare. Quando ecograficamente si rileva la presenza di un follicolo di diametro superiore o uguale a 18 mm si somministra per 5 giorni una fiala i.m. di progesterone e al 6° giorno si procede al transfer. Il trasferimento può essere eseguito anche utilizzando GnRH α in formulazione daily (0.1 mg) a partire dal 21° giorno del ciclo precedente, e successivamente alla mestruazione si esegue ecografia transvaginale per la valutazione dello spessore endometriale e si aggiunge terapia estrogenica nella formulazione orale o come cerotto transdermico al dosaggio di 2 mg/die. Si eseguono valutazioni ecografiche seriate fino al raggiungimento di uno spessore endometriale adeguato e si somministra progesterone 1 fiala i.m./die per 5 giorni fino all'embryo-transfer. La scelta tra i due protocolli viene condizionata dall'età della paziente e dall'assetto ormonale oltre che dalla risposta endometriale.

Preparazione per pazienti oncologiche

In queste pazienti sono possibili due tipi di trattamento :

A) somministrazione di gonadotropine + antagonista secondo il protocollo fisso o flessibile

B) protocollo con Letrozole, nelle pazienti affette da carcinoma mammario: somministrazione di letrozole 5 mg/die a partire dal 2° giorno del ciclo mestruale e successiva somministrazione di rFSH a partire dal 4° giorno del ciclo e di GnRH antagonista in presenza di un follicolo di diametro di 14 mm. Il trattamento ha una durata di circa 10-12 giorni.

L'indicazione al protocollo di iperstimolazione ovarica per le pazienti oncologiche viene concordato con l'oncologo di riferimento. In particolare viene valutato il rischio di iperestrogenismo indotto dalla stimolazione per le pazienti affette da tumori estrogeno-sensibili.

Stimolazione ovarica

Iperstimolazione ovarica controllata

Per la iperstimolazione delle ovaie vengono adottati due protocolli: il protocollo lungo medio-luteale con analoghi del GnRH e il protocollo con agonisti del GnRH. Nei normali cicli ovulatori l'ormone GnRH è rilasciato dall'ipotalamo in maniera pulsatile. Il GnRH stimola la secrezione di FSH (follicle stimulating hormone) e di LH (luteinizing hormone) dall'adenipofisi. Il rilascio di LH ha un picco a metà ciclo e questo determina la maturazione dell'ovocita e l'ovulazione. Al fine di evitare un picco prematuro di LH e di consentire il recupero di un numero multiplo di ovociti maturi vengono usati analoghi agonisti o antagonisti del GnRH.

Protocollo lungo medio-luteale con GnRH-agonista (GnRH α)

GnRH α viene somministrato nella fase medio-luteale del ciclo precedente al ciclo di stimolazione, esattamente al 21° giorno, dopo avere valutato ecograficamente le ovaie, per escludere la presenza di un corpo luteo cistico. Alla mestruazione successiva, si verifica che l'azzeramento ipofisario sia avvenuto, dosando i livelli ematici di 17 beta estradiolo (E2): in presenza di livelli <30pg/mL e in assenza di cisti follicolari, si inizia la stimolazione con gonadotropine. Il dosaggio di partenza nella iperstimolazione viene stabilito in base alla storia clinica della paziente o in base alla

precedente risposta ovarica ad un trattamento con gonadotropine. In presenza di almeno due follicoli del diametro ≥ 18 mm e di valori di E2 $> 150-200$ pg/mL per follicolo dominante, si induce la maturazione finale degli ovociti mediante somministrazione di gonadotropine corioniche umane (hCG). hCG viene impiegata nella PMA per simulare il picco dell'LH, provocare la maturazione finale degli ovociti e scatenare l'ovulazione. Tale meccanismo è indotto attraverso la luteinizzazione delle cellule della granulosa, la secrezione di progesterone, la ripresa della meiosi con conseguente maturazione ovocitaria, e successiva esplosione del follicolo dopo 36-40 ore dall'assunzione. Il prelievo degli ovociti pertanto è eseguito 34-36 ore dopo la somministrazione della hCG.

Nota: gli analoghi del GnRH sono disponibili sia in formulazione depot (3.75 mg) per cui una sola somministrazione copre dal rischio di picco prematuro di LH per un periodo di circa 30gg; sia in formulazione daily (0.1mg) in questo caso 1 fiala sc va somministrata quotidianamente dal 21 girono del ciclo precedente fino al giorno della somministrazione di hCG..

Protocollo con antagonista del GnRH

L'antagonista del GnRH ha un effetto inibitorio diretto e reversibile di soppressione sulla secrezione di gonadotropine. Le molecole dell'antagonista competono con il GnRH endogeno per il legame al recettore del GnRH a livello ipofisario quindi bloccano la secrezione di gonadotropine. La stimolazione con gonadotropine inizia dal 2°-3° giorno del ciclo mestruale. Il primo giorno del ciclo sono eseguiti l'ecografia transvaginale e il dosaggio sierico di FSH, LH ed E2. In assenza di follicoli ovarici di diametro ≥ 10 mm verrà iniziata la stimolazione con gonadotropine. L'antagonista del GnRH (0.25 mg/daily) è somministrato con un protocollo fisso a partire dal 6° giorno di stimolazione fino al giorno della somministrazione di hCG, evitando così il picco spontaneo di LH.

Protocollo Ultra-short

Il protocollo prevede terapia con estroprogestinici orali per almeno 15 giorni, e successiva somministrazione di GnRH in formulazione daily (0,1 mg) per 3 giorni. A partire dal 4° giorno si somministra l'rFSH a dosaggi stabiliti in base alla storia clinica della paziente o in base alla precedente risposta ovarica a un trattamento con gonadotropine. Si esegue un monitoraggio ecografico attraverso ecografie transvaginali seriate a giorni alterni per valutare la crescita follicolare e lo spessore endometriale. Il GnRH antagonista viene somministrato in presenza di un follicolo di diametro di 14 mm. L'HCG (250 mcg o 10000UI) viene somministrato in presenza di uno o più follicoli del diametro superiore o uguale a 18 mm e il prelievo ovocitario viene eseguito 32-36 ore dopo la somministrazione della gonadotropina corionica.

Monitoraggio dell' ovulazione

Le procedure di monitoraggio sono eseguite a giorni alterni mediante ecografie transvaginali che siano mirate a valutare il numero, le dimensioni dei follicoli per ovaio e lo spessore endometriale. Si conviene che un follicolo maturo abbia un diametro ≥ 18 mm e che lo spessore dell'endometrio debba essere compreso tra 7 e 14 mm, misurando le due linee dell'endometrio in una scansione sagittale dell'utero. Il monitoraggio ecografico della crescita follicolare deve essere associato alla valutazione della concentrazione plasmatica di estradiolo e correlando tale valore alla dimensione e al numero dei follicoli. Si ritiene che al momento della maturazione follicolare il rapporto E2/follicolo sia pari a circa 200-250 pg/ml/follicolo.