



FERTILITY VISION 2019

# STIMULÁCIA POOR RESPONDER – AKTUÁLNA VÝZVA ASISTOVANEJ REPRODUKCIE

MUDr. Lenka Rybánska (Reismüllerová), PhD., MPH

1. mezinárodní kongres asistované reprodukce a genetiky  
3.-4. 5., Hradec Králové, Česká republika



# STIMULÁCIA POOR RESPONDERS

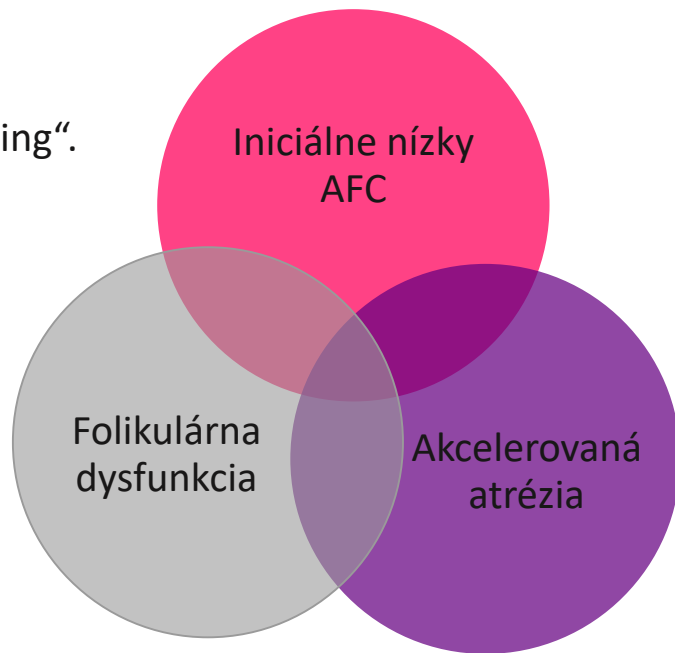
---

- Definícia “poor responders”.
- Incidencia a etiológia.
- Aktuálne trendy v stimulácii.
- Konvenčné IVF vs SOFT protokol.
- Adjuvantná liečba.
- Výskum.



# POOR (VS. LOW/SUBOPTIMAL) RESPONDERS

- Manifestácia nízkej ovariálnej rezervy + včasného „ovarian ageing“.
- Najčastejšia príčina je DOR (znížená ovariálna rezerva).
- Viac ako 41 definícií v literatúre (Polyzos and Devroey, 2011).
- Dôležitá identifikácia z hľadiska voľby vhodnej liečby a informovanosti pacienta.

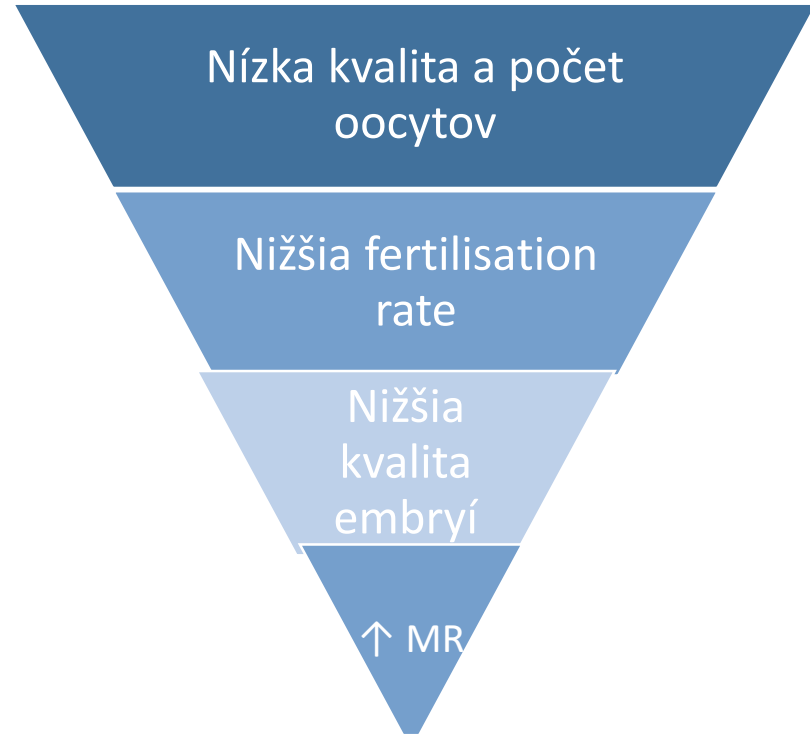


- Odklad gravidity = ↑ trend liečby sterility vo vyššom veku = ↑ počet poor responders



## POOR RESPONDERS V ČÍSLACH

- 10-24 % našich pacientov – neustále stúpajúci počet (lepšia diagnostika, vyšší vek pacientov).
- Etiológia: idiopatická, CHT, RAT, genetické mutácie, fajčenie, chirurgické zákroky na ováriách, autoimunita.
- CPR 15 – 25 %.
- Cancellation Rate 30 %.





# ŠTANDARDIZOVANIE A DEFINÍCIA “POOR RESPONDERS”

---

## 1. Bologna criteria (2010): 2 z troch kritérií

- Vyšší vek pacientky > 40 r. / alebo iný rizikový faktor POR.
- Predchádzajúca POR (< 3 oocyty pri konvenčnej stimulácii).
- Abnormálne výsledky ORT (AFC < 5-7, AMH < 0,7 – 1,3 ng/mL).
- Absentuje dôraz na vek, príčinu POR a odporúčania k liečbe (?).

## 2. POSEIDON klasifikácia (2016): patient-oriented-strategies-encompassing individualized oocyte number

- Vek (35r. ) + AFC/AMH + orientovaná na počet potrebných oocytov.
- 4 kategórie pacientov (G1-G4).
- Odporúčanie na liečbu podľa jednotlivých subtypov.



# POSEIDON CRITERIA – P. HUMAIDAN, DENMARK

## POSEIDON GROUP 1

Young patients <35 years with adequate ovarian reserve parameters (AFC $\geq$ 5; AMH $\geq$ 1.2 ng/ml) and with an unexpected poor or suboptimal ovarian response.

- Subgroup 1a: <4 oocytes\*
- Subgroup 1b: 4-9 oocytes retrieved\*

\*after standard ovarian stimulation

## POSEIDON GROUP 2

Older patients  $\geq$ 35 years with adequate ovarian reserve parameters (AFC $\geq$ 5; AMH $\geq$ 1.2 ng/ml) and with an unexpected poor or suboptimal ovarian response.

- Subgroup 2a: <4 oocytes\*
- Subgroup 2b: 4-9 oocytes retrieved\*

\*after standard ovarian stimulation

## POSEIDON GROUP 3

Young patients (<35 years) with poor ovarian reserve pre-stimulation parameters (AFC<5; AMH<1.2 ng/ml)

## POSEIDON GROUP 4

Older patients ( $\geq$ 35 years) with poor ovarian reserve pre-stimulation parameters (AFC<5; AMH<1.2 ng/ml)

*The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome.  
(Humaidan P., 2016)*



# POSEIDON CRITERIA – PACIENTKY SO ZLOU PROGNOZOU

**AFC < 5 a/alebo AMH < 1,2 ng/ml**

**Group 3, vek < 35 rokov**  
poor reserve/good quality

- **Príčina**

Nízka ovariálna rezerva, asynchrónny rast, genetické príčiny (Polymorfizmy rFSH, rLH, V-LH-beta).

- **Individuálna hormonálna stimulácia**

GnRH antagonista/agonista (E2, kontraceptíva)

DuoStim

Vysoké dávky rFSH

Androgény?

- **Fresh embryo transfer**

**Potrebné v priemere 4-5 oocytov na získanie 1 euploidného embrya.**

**Group 4, vek > 35 rokov**  
poor reserve/poor quality

- **Príčina**

Nízka ovariálna rezerva, asynchrónny rast, vysoký pomer aneuploidie.

- **Individuálna hormonálna stimulácia**

GnRH antagonista/agonista (E2, kontraceptíva)

DuoStim , Vysoké dávky rFSH , Androgény

- **Fresh embryo transfer**

Fresh transfer, akumulovanie oocytov, embryí, PGT-A, oocyte donation.

**Potrebné v priemere 12 oocytov na získanie 1 euploidného embrya.**



- Zameraný na získania vyššieho počtu oocytov, ktorý vedie k aspoň jednému euploidnému embryu.
- Variácia nielen v definícii POR ale aj v prístupe k liečbe.
- **Väčšina publikovaných štúdií: zásadné metodologické nedostatky kvôli výraznej heterogenite súboru = vysoké riziko predpojatosti.**

Hum Reprod Update. 2016 Apr;22(3). pii: dmw001. doi: 10.1093/humupd/dmw001. Epub 2016 Feb 2.

## **Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception.**

Papathanasiou A<sup>1</sup>, Searle BJ, King NM<sup>2</sup>, Bhattacharya S<sup>2</sup>.

Najuznávanejší test ovariálnej rezervy:

Sample size

Primárny výstup:

Sekundárny výstup:

AFC a FSH/AMH

> 149 (trial with 90% power and Type I error of 0.05)

LBR, potratovosť

Počet oo, počet M2 oo, počet embryí





# INDIVIDUÁLNA HORMONÁLNA STIMULÁCIA

## Vysoká dávka GN

- Otázna kvalita oocytov.
- Dyskomfort.
- Vyššia cena.
- Vyššia miera vedľajších účinkov.
- Vyššia DD GN negatívne v korelácii so získaným počtom oocytov, CPR, LBR.
- **Pri poor responders – dostatočujúca dávka 150 IU (nízka hladina rFSH).**

## Agonista vs. antagonist

- Flare up agonista – vyšší počet embryí.
- **Rovnaký IR a CPR.**
- Antagonista – kratšia stimulácia, nižšia dávka ale nižší počet oocytov.
- Prirodzený rekrutment počas včasnej folikulárnej fázy s antGnRH bez výrazného hypoestrogénneho stavu.
- Luteálny GnRH agonista – excesívny útlm ovárií (!) – vyššie cancelation rate.

## SOFT protokol

- Nová stratégia liečby.
- Vyšší komfort pre pacientku.
- Nižšia cena a nižšia dávka Gn.
- **CPR a THBR minimálne rovnaká ako konvenčné IVF s max. dávkou.**

*Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update.  
(Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Reprod Biol Endocrinol. 2018)*



# ADJUVANTNÁ TERAPIA

---

- Špeciálne postavenie.
- Vzhľadom na zvyšujúci sa počet POR sa stále hľadajú nové možnosti adjuvantnej terapie.
- Cieľom je znížiť riziko predčasného zaradenia do liečby DIVF.
- Neexistuje však EBM.

- LH aktivita
- Androgény (TST/DHEA)
- Growth hormone
- E2 priming , kontraceptíva
- Koenzým Q10
- Melatonín



# ADJUVANTNÁ TERAPIA – ANDROGÉNY / TST

J Assist Reprod Genet. 2019 Jan 5. doi: 10.1007/s10815-018-1383-2. [Epub ahead of print]

## Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Noventa M<sup>1</sup>, Vitagliano A<sup>2</sup>, Andrisani A<sup>2</sup>, Blaganje M<sup>3</sup>, Viganò P<sup>4</sup>, Papaelo E<sup>4</sup>, Scioscia M<sup>5</sup>, Cavallin F<sup>6</sup>, Ambrosini G<sup>2</sup>, Cozzolino M<sup>7,8</sup>.

**RESULTS:** Women receiving testosterone showed **higher LBR, CPR, total oocytes, MII oocytes and total embryos** in comparison to controls, with no difference in MR. Sensitivity and subgroup analysis did not provide statistical changes to the pooled results.

**CONCLUSIONS:** **Testosterone therapy seems promising to improve the success at IVF in POR patients.** Further RCTs with rigorous methodology and inclusion criteria are still mandatory.

? Dávka + doba/ spôsob podávania  
? Aplikačná forma



# ADJUVANTNÁ TERAPIA – ANDROGÉNY / DHEA

[Trials](#). 2019 Jan 15;20(1):50. doi: 10.1186/s13063-018-3146-x.

## Effect of preconceptional DHEA treatment on in vitro fertilization outcome in poor ovarian response women: study protocol for a randomized controlled trial.

Wang W<sup>1,2</sup>, Liu H<sup>1</sup>, Li J<sup>1</sup>, Wei D<sup>1</sup>, Zhang J<sup>1</sup>, Wang J<sup>1</sup>, Ma J<sup>1</sup>, Shi Y<sup>3</sup>, Chen ZJ<sup>1,4</sup>.

- **METHODS:** This trial is a multicenter active-placebo double-blind clinical trial (1:1 treatment ratio of active versus placebo). The infertile POR patients (710) undergoing IVF or ICSI will be enrolled and randomly assigned to two parallel groups. Participants in these two groups will be given 4-12 weeks' treatment of DHEA or placebo, respectively. The primary outcome is live birth rate.
- **RESULTS:** COMMING SOON 😊

? Dávka + doba/ spôsob podávania



# EXPERIMENTÁLNA LIEČBA POR

---

- In vitro aktivácia oocytov.
- DuoStim protokol - na podklade viacerých „folikulárnych vln“ počas MC, stimulácia v luteálnej fáze (2-7 dní po 1. odbere oocytov).
- Intraovariálna injekcia PRP (platet rich –plasma).
- Nuclear transfer IVF.
- Mitochondriálny autológny transfer.
- Farmakogenomika.
- Vývoj oocytov z kmeňových buniek.

# DUOSTIM PROTOKOL

„Time as an important factor for all patients, but it is crucial for those with have a foreseeable rapid loss/decrease of fertility“



**Fertility and Sterility**  
Volume 104, Issue 3, Supplement, September 2015, Pages e322  
Scientific Program Supplement: Oral and Poster Session Abstracts  
71st Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine



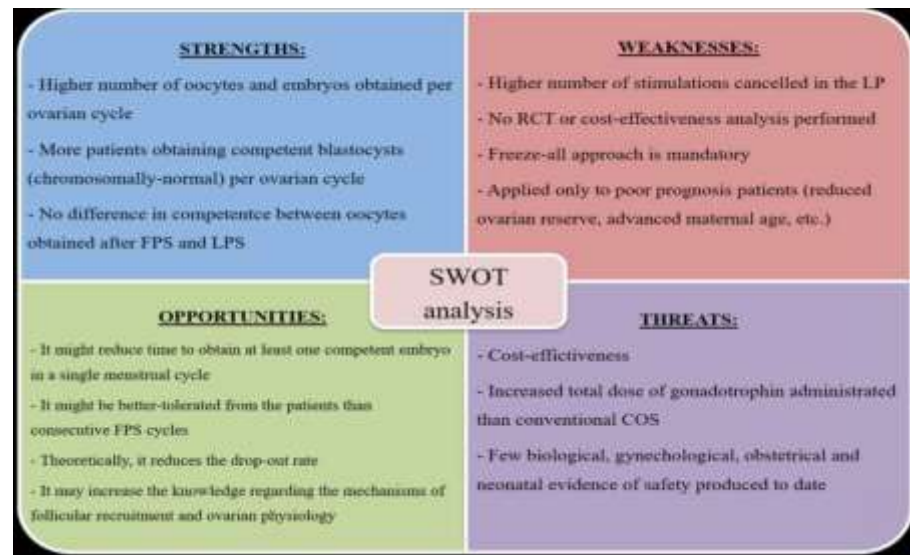
**Double stimulation in a single menstrual cycle increases the number of oocytes retrieved in poor prognosis patients undergoing IVF treatment. Prospective study with historical control**

F.M. Ubaldi<sup>a</sup>, A. Vaiarelli<sup>a</sup>, C. Alviggi<sup>b</sup>, E. Trabucco<sup>a</sup>, F. Zullo<sup>a</sup>, A. Capalbo<sup>a</sup>, D. Cimadomo<sup>a</sup>, L. Rienzi<sup>d</sup>

Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 317.  
Published online 2018 Jun 14. doi: 10.3389/fendo.2018.00317  
PMCID: PMC6010525  
PMID: 29963011

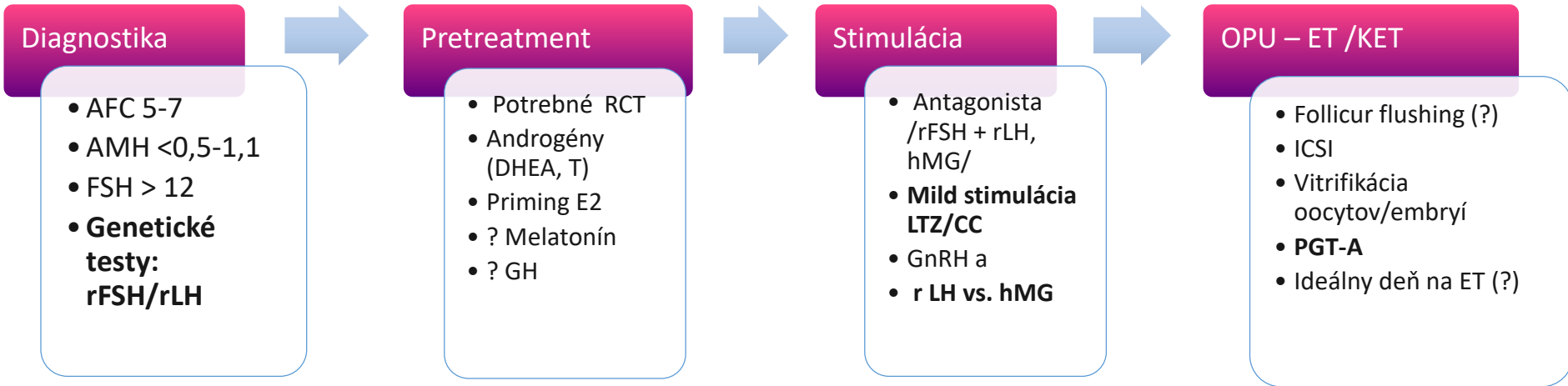
**Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis**

- ? Nejasná štruktúra stimulačného protokolu,
- ? Nejasná dávka gonádotropínov,
- Sú potrebné ďalšie štúdie s vyšším počtom pacientov.





# ÚSPEŠNÁ LIEČBA POOR RESPONDERS



- Základom je správna definícia a diagnostika poor response.
- Individuálny prístup s ohľadom na anamnézu a históriu liečby neplodnosti.
- Neexistuje aktuálne podľa EBM 1 typ preferovaného stimulačného protokolu.
- Cieľom je získať toľko oocytov, koľko je potrebných na 1 euploidné embryo.
- Skrátiť „time to pregnancy“.



**ĎAKUJEM ZA POZORNOST**

MUDr. Lenka Rybánska (Reismüllerová), PhD., MPH