

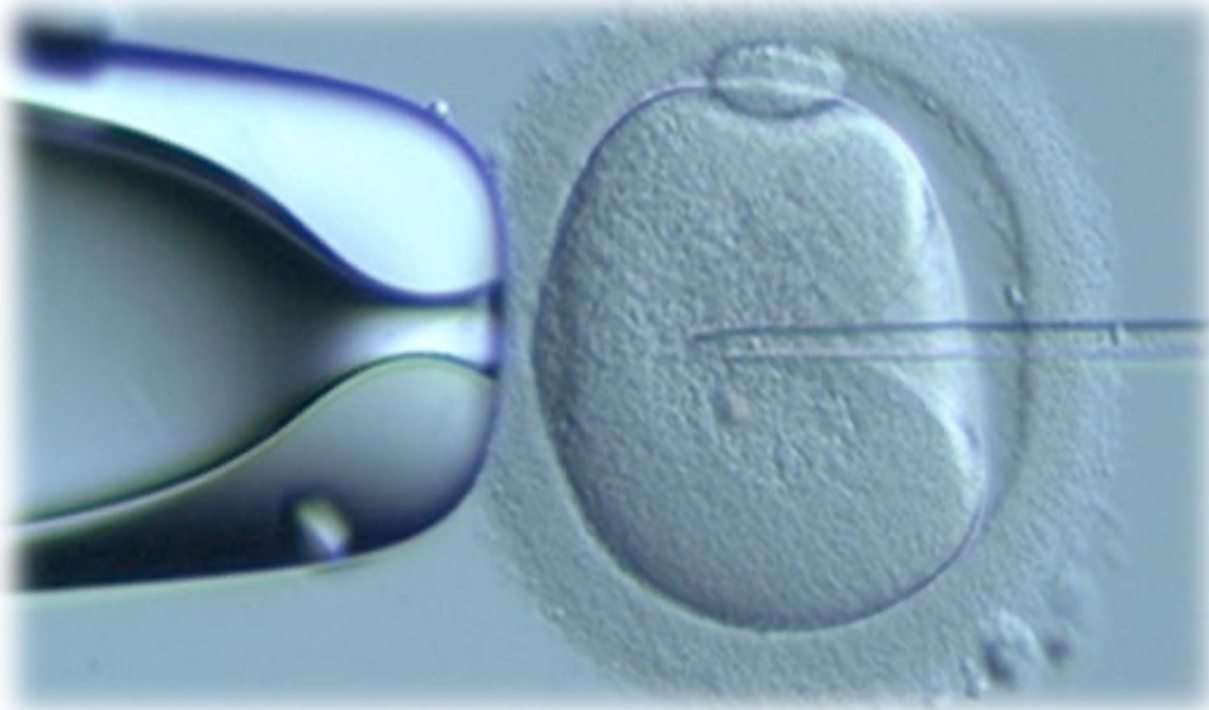


**Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική
Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Επιστημονικός Υπεύθυνος: Καθηγητής Π. Δρακάκης**

Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Αναστάσιος Χ. Ποτήρης, MD, MSc, PhD

Ακαδημαϊκός Υπότροφος

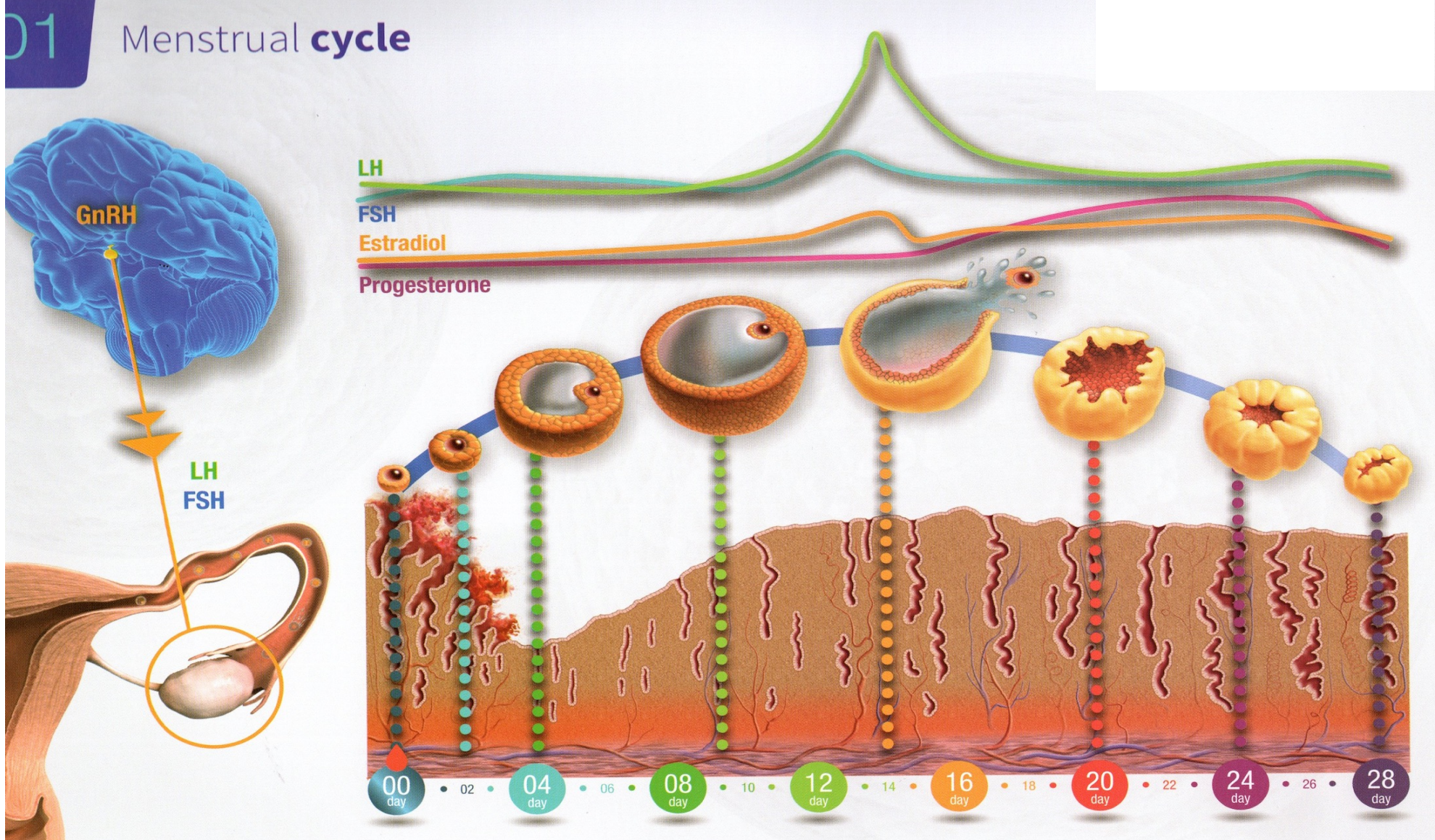


A decorative graphic consisting of several concentric, overlapping curved bands in shades of blue and green, forming a partial circular shape around the text.

Basics
πριν ξεκινήσουμε...



Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος



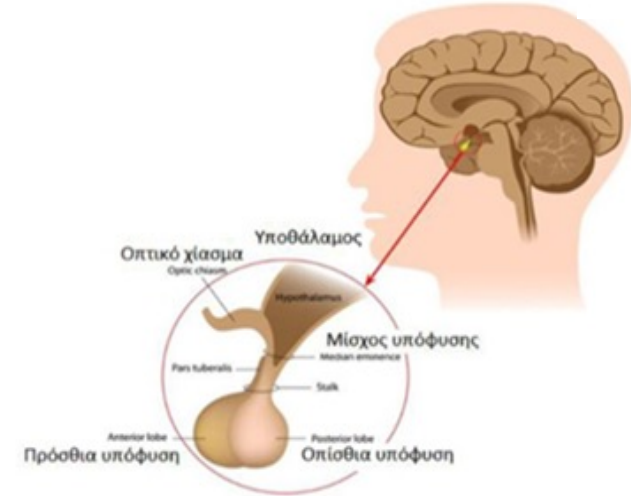


Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος



GnRH

- διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπινών και ρυθμίζει την γαμετογένεση και την στεροειδογένεση
- παράγεται στον υποθάλαμο
- απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο **κατά ώσεις** στο υποθαλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα αγγείων
- συνδέεται με υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των γοναδοτρόπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης





Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος



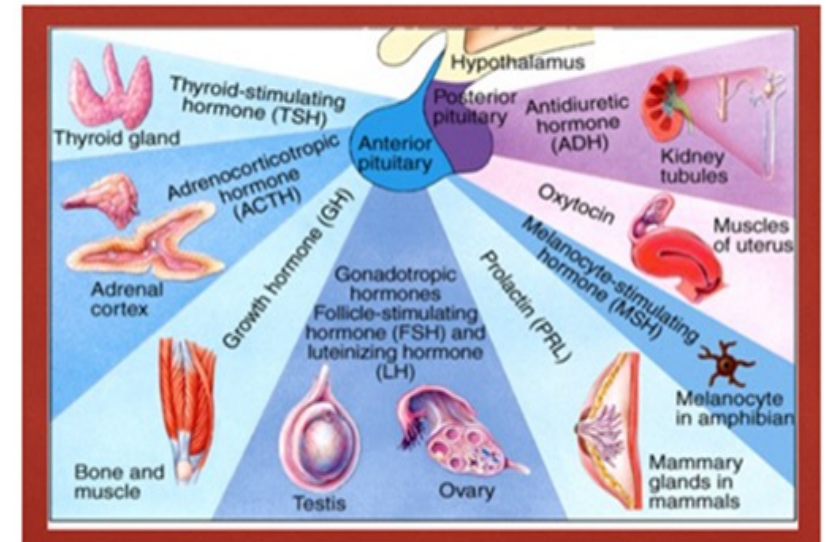
FSH

- Η θυλακιοτρόπος ή ωθυλακιοτρόπος ορμόνη είναι μια γλυκοπρωτεϊνική πολυπεπτιδική ορμόνη
- συντίθεται και εκκρίνεται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης
- Οι **άλφα υπομονάδες** των LH, FSH, TSH και hCG είναι πανομοιότυπες και αποτελούνται από 96 αμινοξέα, ενώ οι βήτα υπομονάδες ποικίλλουν
- Η FSH διεγείρει την ανάπτυξη και τη στρατολόγηση ανώριμων ωθυλακίων στην ωοθήκη



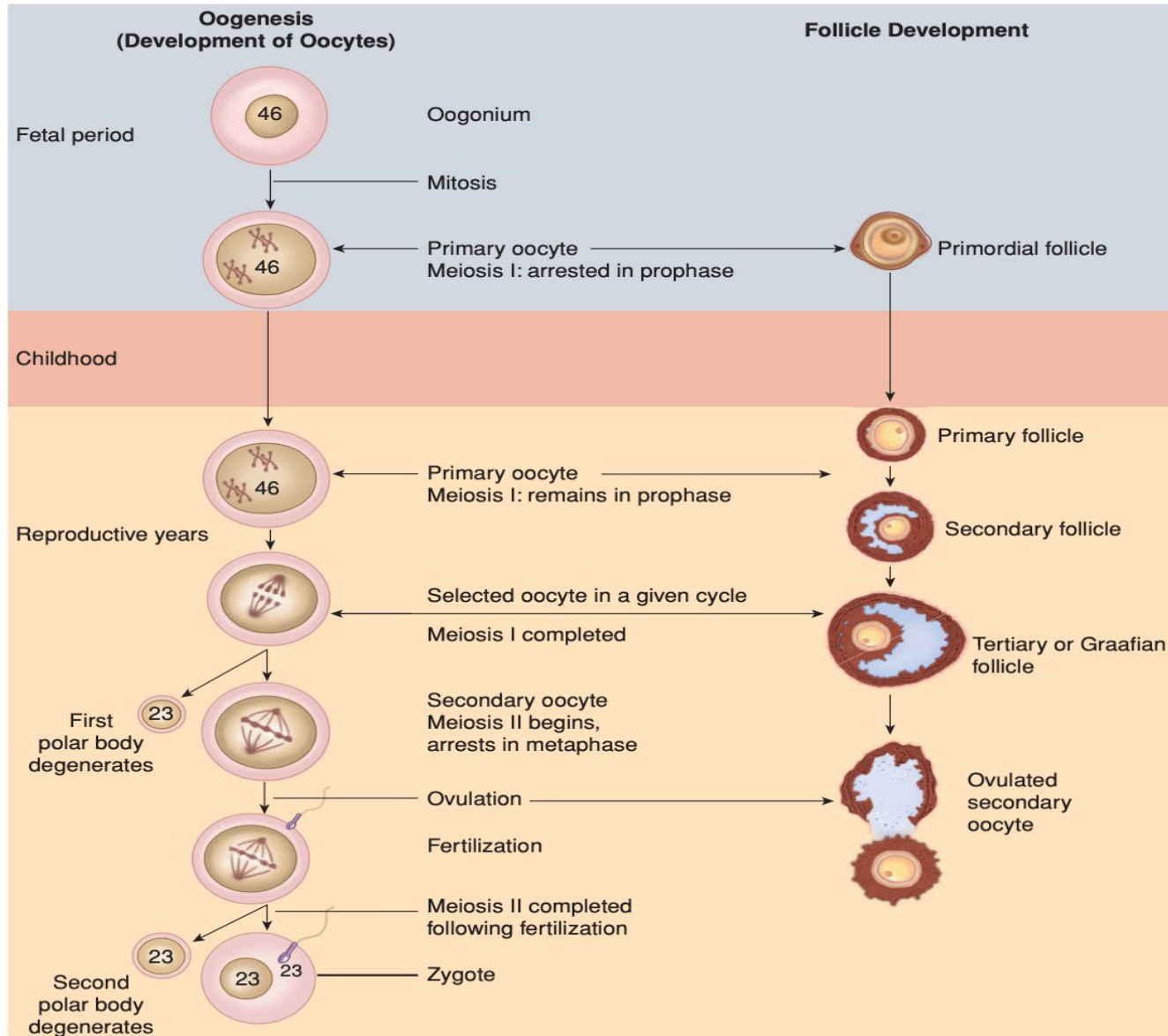
LH

- συντίθεται και εκκρίνεται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης
- Ο χρόνος ημιζωής της LH είναι 20 λεπτά





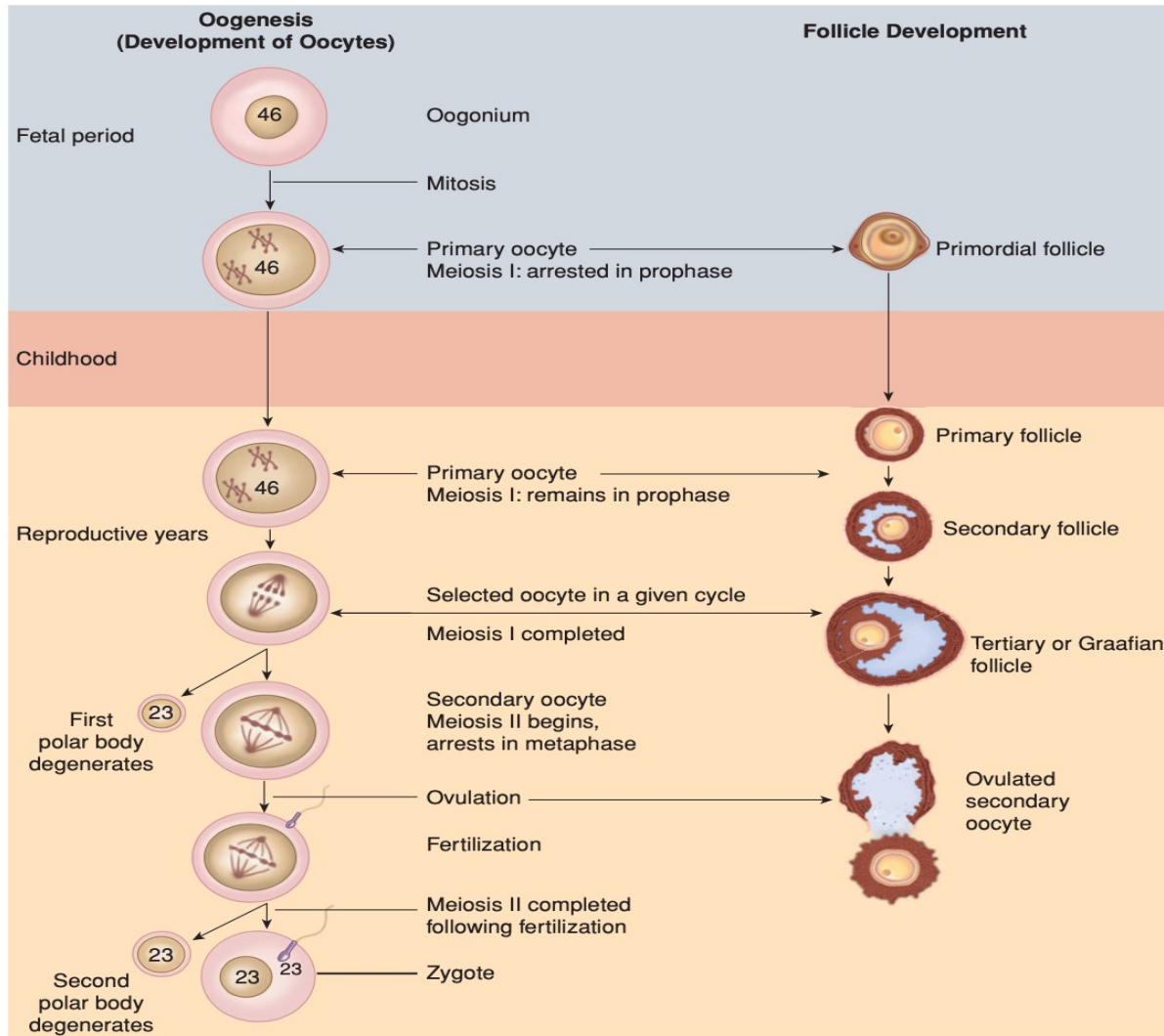
Η γαμετογένεση



- Ένα κορίτσι γεννιέται με περίπου 2.000.000 ωάρια καθλωμένα στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης
- Εισέρχεται στην ήβη με 400.000
- Περίπου 400 από αυτά θα ολοκληρώσουν την πρώτη μειωτική διαίρεση και θα καταλήξουν σε ωοθυλακιορρηξία
- Η δεύτερη μειωτική διαίρεση πραγματοποιείται μόνο μετά τη γονιμοποίηση



Η γαμετογένεση



Πρωτογενές Ωοθυλάκιο

- εξέλιξη του αρχέγονου ωοθυλακίου
- Αποτελείται από:
 - ένα ωάριο που αναπτύσσεται
 - τη διαφανή ζώνη που περιβάλλει το ωάριο
 - μία ή δύο στοιβάδες κοκκιωδών κυττάρων
 - τη βασική μεμβράνη που περιβάλλει τα κοκκιώδη κύτταρα



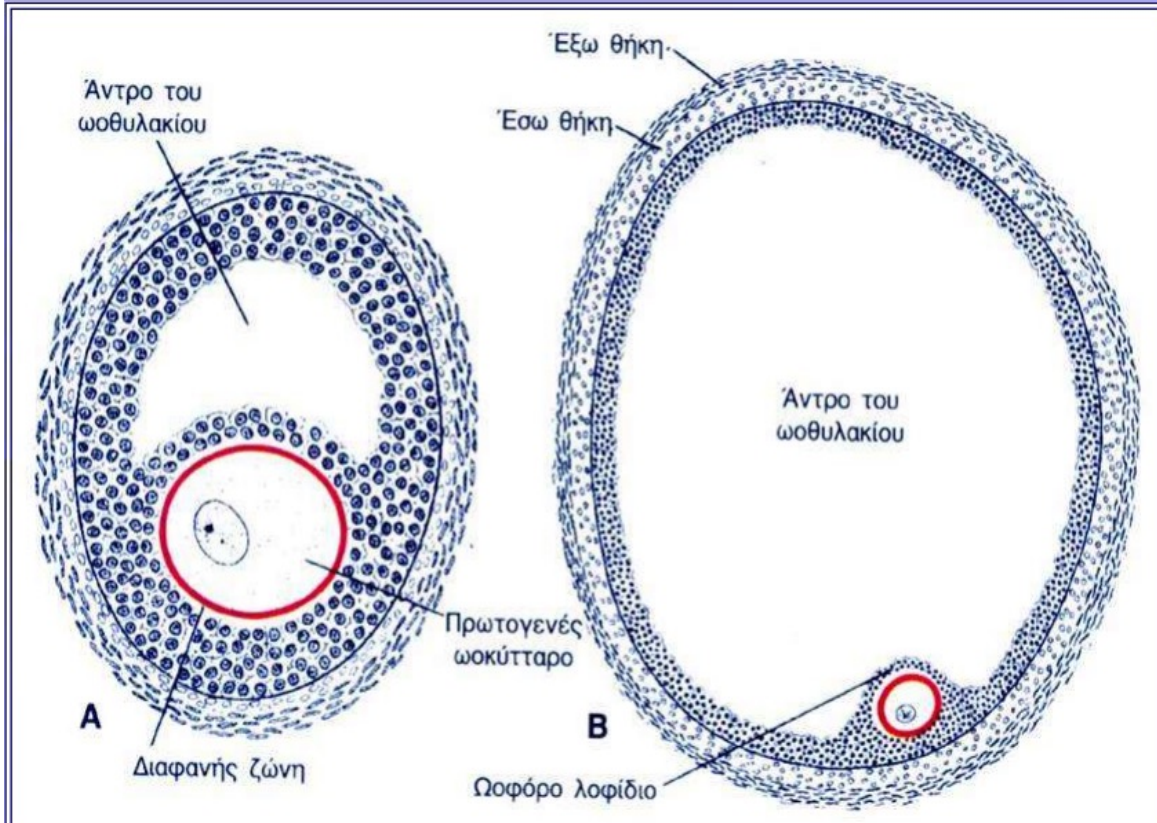
Η γαμετογένεση



Δευτερογενές Ωοθυλάκιο

Δευτερογενές ωοθυλάκιο
(500μm) (κυστιώδες)

Γραφιανό ωοθυλάκιο
(20mm), (αντρικό)



- Η διαφορά του από το πρωτογενές είναι ότι περιλαμβάνει δύο υποπληθυσμούς κυττάρων που προέρχονται από την διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων
- Τα οποία διακρίνονται σε κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας και σε κύτταρα της έσω και της έξω θήκης
- Τα κύτταρα της θήκης που διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά εκφράζουν υποδοχείς της LH
- Τα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας εκφράζουν υποδοχείς της FSH
- Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης δημιουργούνται μικρές κοιλότητες μεταξύ των κοκκιωδών κυττάρων που ενώνονται μεταξύ τους σε μία ενιαία κοιλότητα που ονομάζεται **άντρο**

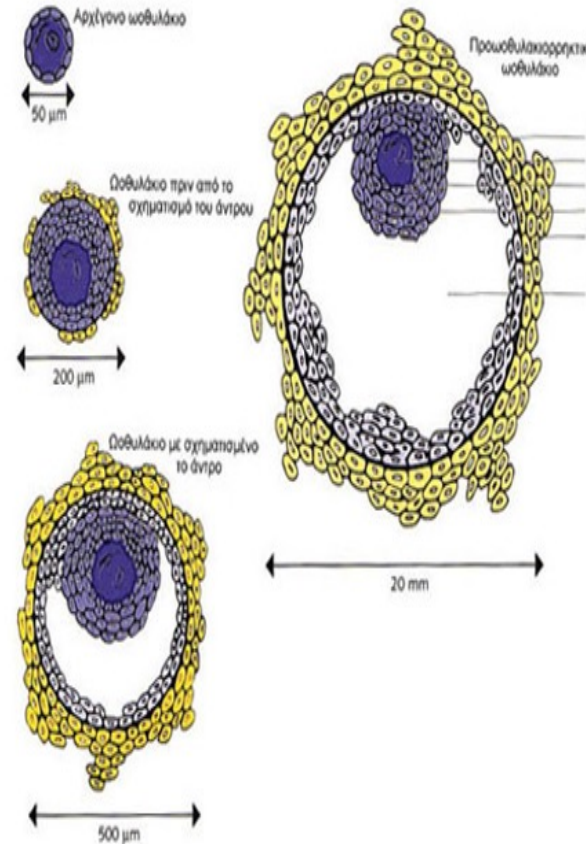


Η γαμετογένεση

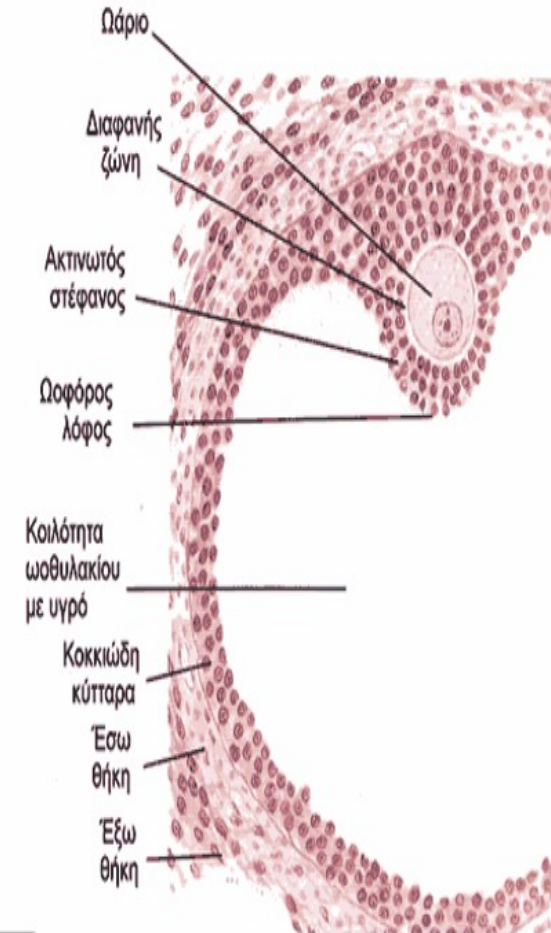


Ώριμο ή Γραφιανό Ωοθυλάκιο

- Το ωάριο έχει ολοκληρώσει τη πρώτη μειωτική διαίρεση και έχει σταματήσει στην μετάφαση της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης
- Το γραφιανό ωοθυλάκιο περιέχει:
 - **Άντρο**, κοιλότητα μεταξύ κοκκιώδους υμένα και ωαρίου που είναι πλήρης ωοθυλακικού υγρού
 - **Ωοφόρο δίσκο**, που στηρίζει ωάριο και αποτελεί παχύ τμήμα του κοκκιώδη υμένα
 - **Έσω και έξω θήκη**, από όπου παράγονται ωοθηκικά στεροειδή



Σχηματική παράσταση των ωοθυλακίων από το αρχίγονο έως το γραφιανό
B= βασική μεμβράνη O= ωάριο Z= διαφανής ζώνη
G= κοκκιώδη κύτταρα T= κύτταρα της θήκης A= άντρο του ωοθυλακίου



A decorative graphic consisting of several concentric, curved lines in shades of blue and green, forming a partial circular shape around the text.

Υπογονιμότητα



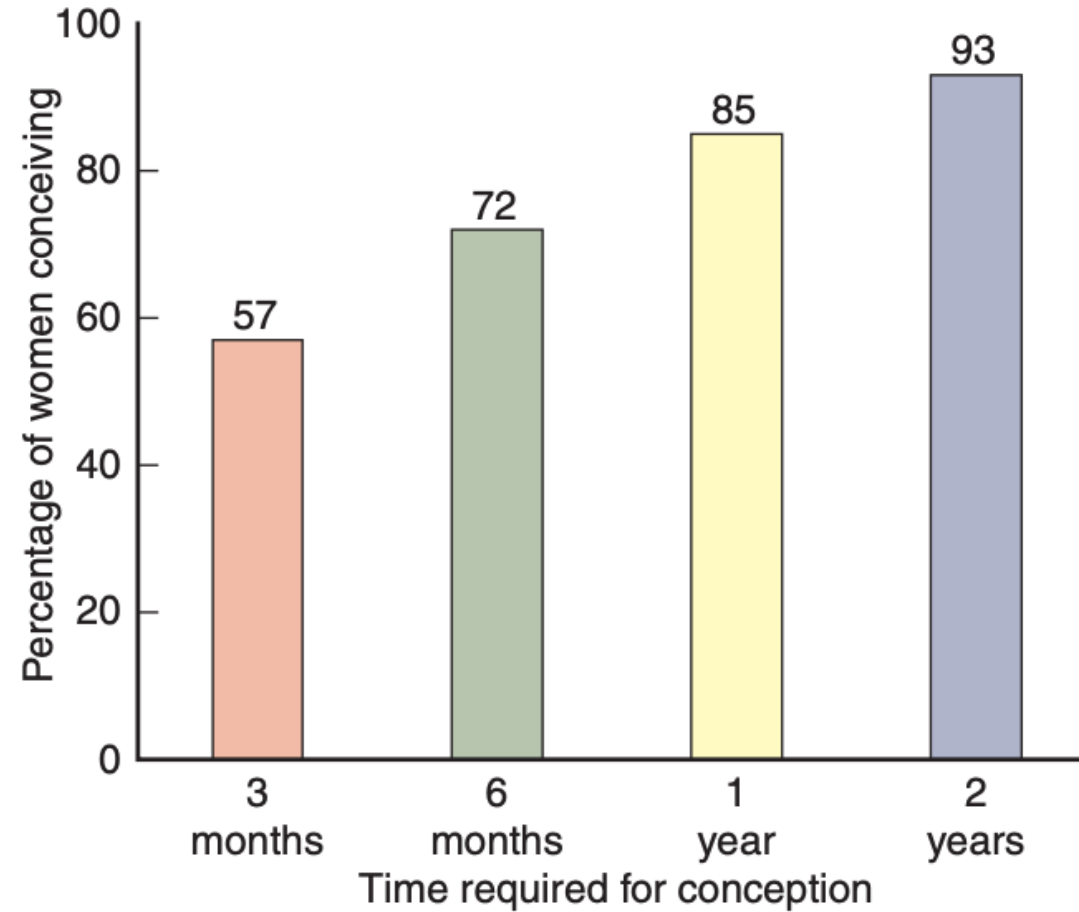
Ορισμοί



- **Fertility:** Η ικανότητα επίτευξης κύησης σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα
- **Infertility:** Η αδυναμία επίτευξης κύησης σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα παρά τις συστηματικές προσπάθειες του ζεύγους για τεκνοποίηση
 - Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή
 - Το χρονικό διάστημα στις περισσότερες επιστημονικές εταιρείες ορίζεται στο ένα έτος προσπαθειών
 - Σε ηλικίες άνω των 35 ετών το διάστημα περιορίζεται στους 6 μήνες προσπαθειών
- **Sterility:** Η μη αναστρέψιμη αδυναμία τεκνοποίησης
- **Fecundity:** Η ικανότητα επίτευξης κύησης που θα καταλήξει στη γέννηση ζώντος τέκνου
- **Impaired Fecundity:** Η αδυναμία επίτευξης κύησης και τεκνοποίησης



Πιθανότητα επίτευξης κύησης

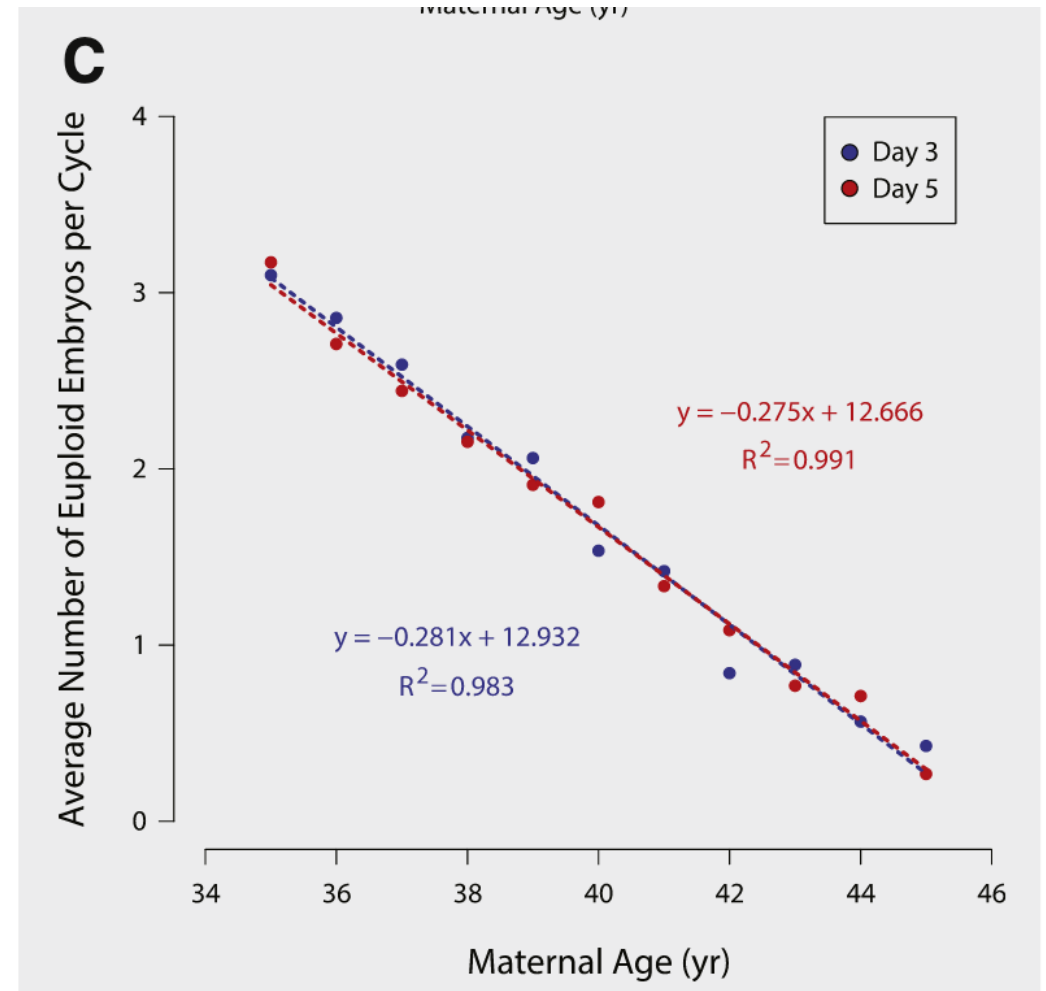
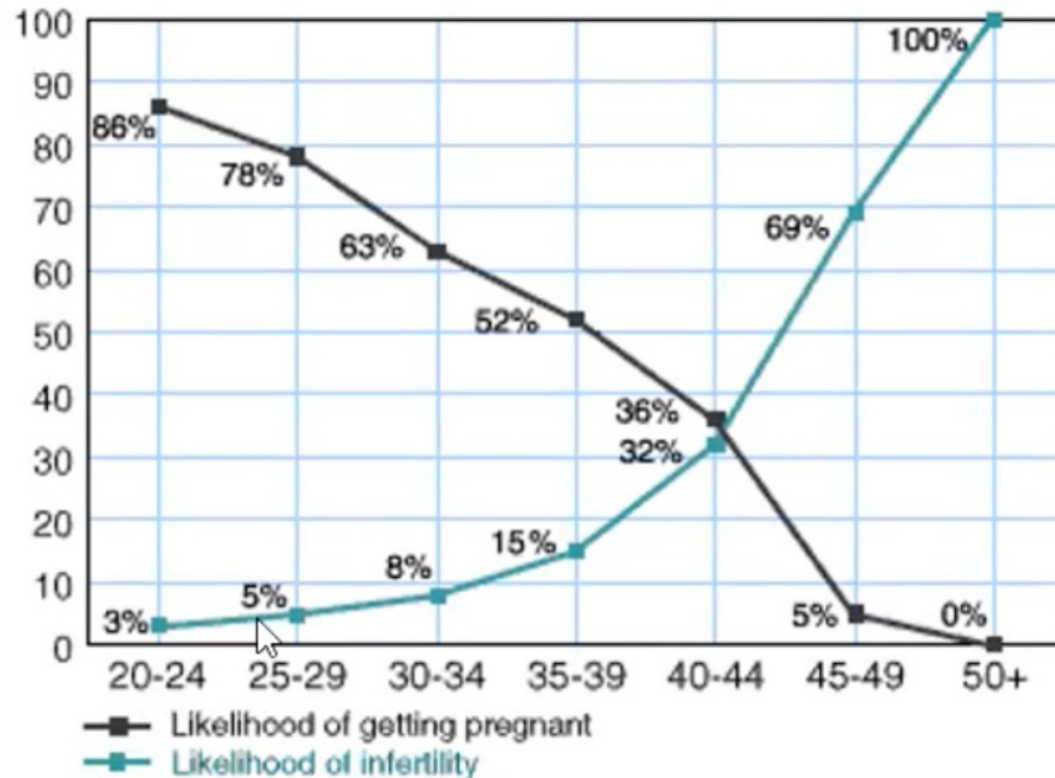




Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



Ο πιο καθοριστικός παράγοντας είναι η ηλικία της μητέρας





Ηλικία και ποιότητα ωαρίων



DNA Damage

- Παραμένουν στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης για δεκαετίες
- Δέχονται τις φυσικές και χημικές επιδράσεις του περιβάλλοντος κατά τη διαδικασία της επιστράτευσης
- Τα ωάρια διαθέτουν περιορισμένες δυνατότητες επιδιόρθωσης των βλαβών του γενετικού τους υλικού
- Η ωρίμανση μπορεί να επισυμβεί ανεξαρτήτως της ύπαρξης βλάβης του γενετικού υλικού
- Με αποτέλεσμα το τελικό γονιμοποιημένο έμβρυο να φέρει τις βλάβες του γενετικού υλικού

Διαταραχές των μιτοχονδρίων

- Βλάβες της λειτουργίας των μιτοχονδρίων με μειωμένη σύνθεση ATP
- Αύξηση του οξειδωτικού στρες των ωαρίων



Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



Aneuploidy rates increase with age

# Day 5 embryos	% Abnormal Embryos				
	egg donors	<35 years old	35–39 years old	40–42 years old	>42 years old
1–3	30%	40%	50%	70%	85%
4–6					
7–10					
>10					

7753 embryos from 900 IVF cycles and 60 clinics
Ata B et al. *Reprod BioMed Online*. 2012;24(6):614-620



Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



Table 1. Fresh or Frozen Oocytes Needed (means and 95% Confidence Limits (CLs) to Obtain 1 Euploid Blastocyst

Age	Fresh Oocytes Retrieved		Frozen Oocytes Thawed	
	mean	95% CLs	mean	95% CLs
donor	5.1	4.5 - 5.9	6.2	5.2 - 7.7
<30	6.1	5.1 - 7.5	6.1	4.5 - 9.5
30	4.9	4.2 - 5.8	6.9	4.4 - 16
31	5.2	4.6 - 6	7.4	4.3 - 24.2
32	5.4	4.9 - 6.1	10.1	6.8 - 19.7
33	5.3	4.8 - 5.8	8.4	6.6 - 11.8
34	5.2	4.7 - 5.7	8.4	6.6 - 11.5
35	6.0	5.5 - 6.6	9.0	7.2 - 12
36	6.0	5.4 - 6.6	10.1	8.2 - 13.2
37	6.4	5.8 - 7.1	12.3	10 - 15.9
38	7.1	6.3 - 8	12.1	9.8 - 15.6
39	8.6	7.5 - 9.9	13.9	11.1 - 18.5
40	12.3	10.8 - 14.2	22.2	14.2 - 49.9
41	15.4	12.9 - 19	48.9	22.9 - >200
42	28.2	23.4 - 35.6	45.0	25.4 - 198.4
43	45.0	31.8 - 77.2	42.8	18 - >200
44	50.6	21.8 - >200	ND	ND
45	105.5	49.4 - >200	ND	ND
46	180.0	60.8 - >200	ND	ND

ABSTRACT | VOLUME 118, ISSUE 4, SUPPLEMENT , E131-E132, OCTOBER 2022

HOW MANY EGGS DO I NEED? NUMBER OF OOCYTES REQUIRED TO CREATE ONE EUPLOID BLASTOCYST USING FRESH RETRIEVALS OR FROZEN OOCYTES

David H. McCulloh, PhD • Caroline McCaffrey, H.C.L.D, PH.D • Brooke Hodes-Wertz, M.D., M.P.H • James A. Grifo, MD, PhD

Open Archive • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.387> • Check for updates



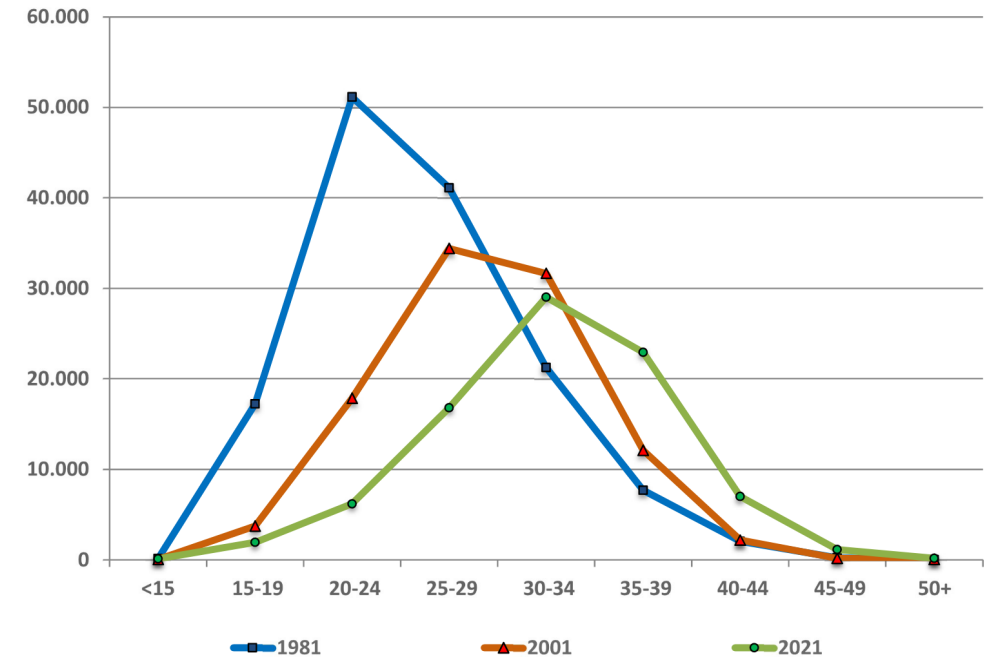
Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



Πίνακας 3. Γεννήσεις ζώντων κατά ομάδες ηλικιών της μητέρας, ετών 1981, 1991, 2001, 2011 και 2021

	1981	1991	2001	2011	2021
<15	156	75	74	106	129
15-19	17.218	6.684	3.724	2.644	1.929
20-24	51.143	31.158	17.859	11.690	6.207
25-29	41.115	35.488	34.421	28.102	16.813
30-34	21.233	20.802	31.656	38.600	29.025
35-39	7.702	6.974	12.123	20.328	22.931
40-44	2.038	1.327	2.169	4.312	6.997
45-49	241	92	186	574	1.128
50+	42	20	70	72	187
Άγνωστη	65	82	-	-	-
ΣΥΝΟΛΟ	140.953	102.702	102.282	106.428	85.346

Γράφημα 2. Γεννήσεις ζώντων κατά ομάδες ηλικιών της μητέρας, για τα έτη 1981, 2001 και 2021





Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



Παχυσαρκία και LBR

- Αναδρομική cohort
- 4.609 κύκλους IVF/ICSI

The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles

Vasiliki A. Moragianni, M.D., M.S.,^a Stephanie-Marie L. Jones, M.D.,^a and David A. Ryley, M.D.^{a,b}

^a Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; and ^b Boston IVF, Waltham, Massachusetts

TABLE 2

Regression models of IVF outcomes.

Outcome	BMI					
	< 18.50 (n = 92)	18.50–24.99 (n = 2,605)	25.0–29.99 (n = 1,027)	30.00–34.99 (n = 477)	35.00–39.99 (n = 275)	≥40.00 (n = 133)
No. of oocytes retrieved ^a	1.01 (0.94–1.09)	Reference	0.98 (0.96–1.01)	0.99 (0.95–1.02)	0.99 (0.94–1.04)	1.02 (0.95–1.09)
No. of embryos transferred ^a	0.96 (0.80–1.16)		1.01 (0.95–1.07)	0.99 (0.91–1.08)	1.00 (0.90–1.11)	1.01 (0.86–1.19)
Implantation ^b	0.92 (0.54–1.58)		0.93 (0.77–1.12)	0.69 (0.53–0.90)	0.52 (0.36–0.74)	0.58 (0.35–0.96)
Clinical pregnancy ^b	0.98 (0.57–1.70)		0.90 (0.74–1.09)	0.70 (0.53–0.92)	0.41 (0.27–0.62)	0.43 (0.24–0.76)
SAb ^b	1.12 (0.39–3.18)		0.75 (0.50–1.14)	1.16 (0.71–1.89)	0.77 (0.36–1.62)	1.27 (0.53–3.05)
Biochemical ^b	0.79 (0.28–2.24)		1.09 (0.78–1.52)	0.88 (0.54–1.43)	1.34 (0.78–2.31)	1.63 (0.78–3.39)
Global miscarriage ^b	0.93 (0.43–2.00)		1.04 (0.83–1.30)	1.22 (0.89–1.66)	1.26 (0.85–1.86)	1.92 (1.14–3.22)
Ectopic pregnancy ^b	–		0.79 (0.25–2.47)	1.02 (0.28–3.69)	1.09 (0.23–5.08)	1.23 (0.15–9.99)
Live birth ^b	0.94 (0.53–1.67)		0.96 (0.78–1.18)	0.63 (0.47–0.85)	0.39 (0.25–0.61)	0.32 (0.16–0.64)
Multiple birth ^b						
Twins	0.83 (0.29–2.39)		0.76 (0.52–1.11)	0.93 (0.53–1.62)	0.85 (0.35–2.06)	0.93 (0.22–3.83)
Triplets	–		1.5 (0.41–2.71)	0.64 (0.11–3.71)	–	4.87 (0.47–50.07)

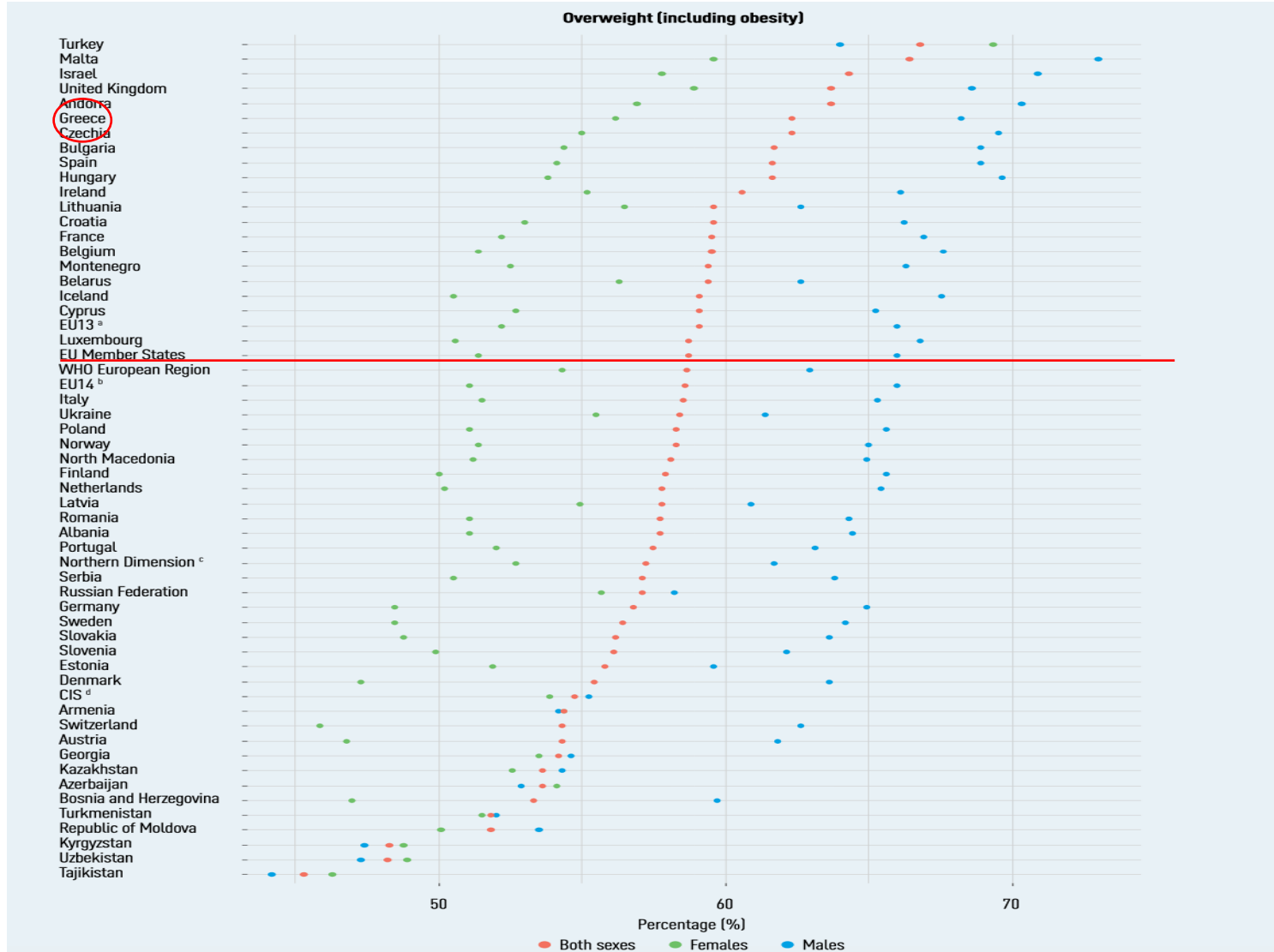
Note: Data presented as: ^a incidence rate ratio (95% confidence interval [CI]) (Poisson regression); or ^b odds ratio (95% CI) (logistic regression). SAb = spontaneous abortion.

Moragianni. BMI effect on ART outcomes. *Fertil Steril* 2012.

- Moragianni, V. A., Jones, S. M. L., & Ryley, D. A. (2012). The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility*, 98(1), 102-108.



Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



- Η Ελλάδα βρίσκεται στην 6^η θέση με 62% του πληθυσμού των ενηλίκων να είναι είτε υπέρβαροι είτε παχύσαρκοι
- Ο Ευρωπαϊκός μέσος όρος είναι περίπου 58%
- Το 57% των γυναικών στην Ελλάδα είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες

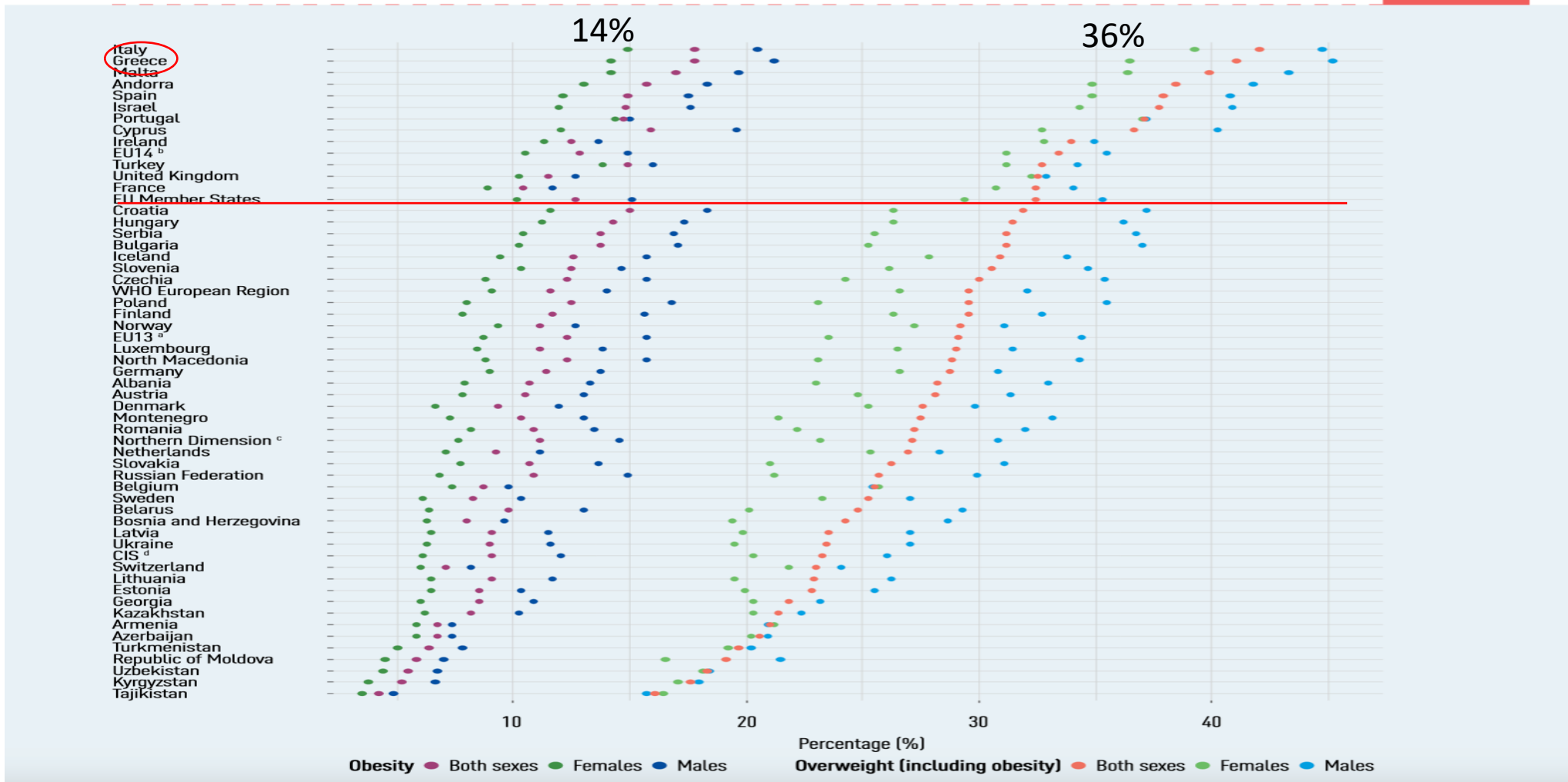


Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



Prevalence of overweight and obesity among children aged 5–9 years in the WHO European Region (2016)

Fig. 1.5

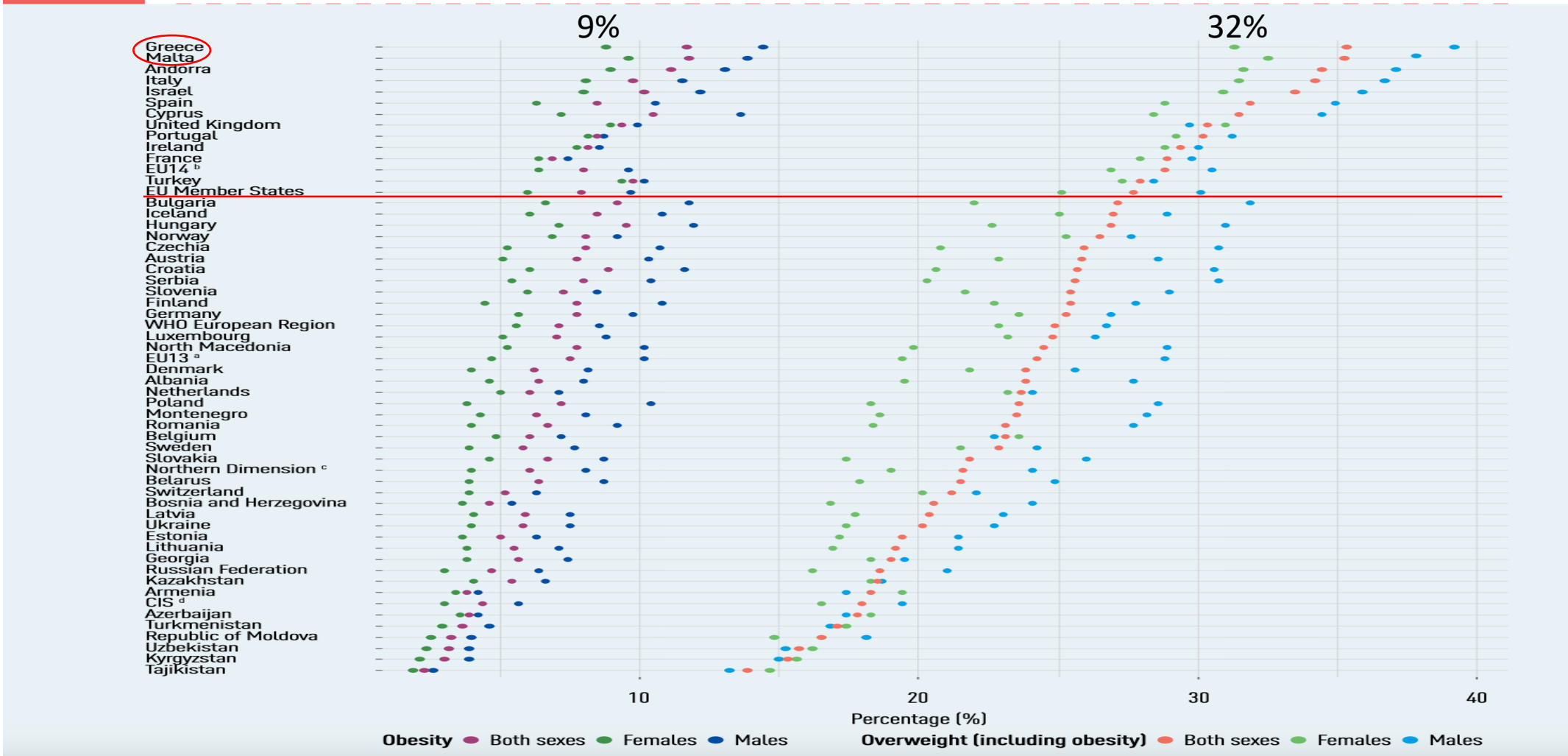




Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα

Fig. 1.6

Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 10–19 years in the WHO European Region (2016)



- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. Regional Office for Europe.



Παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα



TABLE 19-2. Effects of Obesity and Environmental Factors on Fertility

Factor	Impact on Fertility
Obesity (BMI >35)	2-fold increase TTC
Underweight (BMI <19)	4-fold increase TTC
Smoking	60% increase RR
Alcohol (>2/day)	60% increase RR
Illicit drugs	70% increase RR
Toxins	40% increase RR
Caffeine (>250 mg/day)	45% decrease fecundability

BMI = body mass index; RR = relative risk of infertility;
TTC = time to conception.

Abbreviated from American Society for Reproductive
Medicine, 2008a, with permission.



Ποσοστά επιτυχίας



Cumulative ART Success Rates for Intended Retrievals Among Patients Using Their Own Eggs^{a,b}

	Patient Age			
	<35	35-37	38-40	>40
All patients (with or without prior ART cycles)				
Number of intended retrievals	50,444	31,071	30,021	26,792
Percentage of intended retrievals resulting in live-birth deliveries	52.7%	38.0%	24.4%	7.9%
Percentage of intended retrievals resulting in singleton live-birth deliveries	47.1%	34.4%	22.4%	7.5%
Number of retrievals	47,769	28,394	26,563	22,283
Percentage of retrievals resulting in live-birth deliveries	55.7%	41.5%	27.6%	9.5%
Percentage of retrievals resulting in singleton live-birth deliveries	49.8%	37.7%	25.3%	9.0%
Number of transfers	53,534	26,356	18,509	9,396
Percentage of transfers resulting in live-birth deliveries	49.7%	44.8%	39.6%	22.6%
Percentage of transfers resulting in singleton live-birth deliveries	44.4%	40.6%	36.3%	21.4%
Average number of intended retrievals per live-birth delivery	1.9	2.6	4.1	12.6
New patients (with no prior ART cycles)				
Percentage of new patients having live births after 1 intended retrieval	56.7%	41.9%	26.9%	9.2%
Percentage of new patients having live births after 1 or 2 intended retrievals	62.3%	48.6%	33.5%	12.1%
Percentage of new patients having live births after all intended retrievals	63.3%	50.3%	35.7%	13.5%
Average number of intended retrievals per new patient	1.2	1.3	1.4	1.5
Average number of transfers per intended retrieval	1.1	0.9	0.6	0.4

Non-Cumulative ART Success Rates for Transfers Among Patients Using Eggs or Embryos from a Donor^{a,b,c}

	Fresh Embryos Fresh Eggs	Fresh Embryos Frozen Eggs	Frozen Embryos	Donated Embryos
Number of transfers	1,630	2,726	17,199	2,487
Percentage of transfers resulting in live-birth deliveries	53.9%	45.8%	48.8%	44.4%
Percentage of transfers resulting in singleton live-birth deliveries	47.1%	41.7%	44.9%	38.7%



Αίτια υπογονιμότητας



TABLE 19-1. Etiology of Infertility

Male	25%
Ovulatory	27%
Tubal/uterine	22%
Other	9%
Unexplained	17%

- Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων υπάρχει μεικτού τύπου υπογονιμότητα



Πρόκληση
Ωοθυλακιορρηξίας



Ενδείξεις



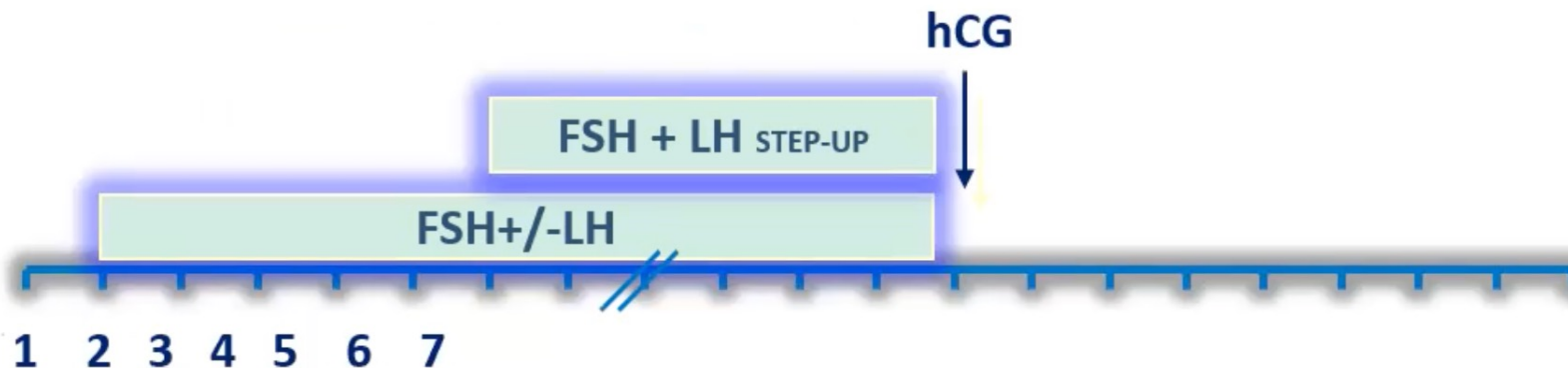
- Η αντιμετώπιση των διαταραχών της ωθυλακιορρηξίας



Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός



- **Αιτιολογική αντιμετώπιση**
- **Πρόκληση με χορήγηση γοναδοτροπινών**
 - Μετά από δύο ή τρεις κύκλους με OCs
 - Απαραίτητη η προσθήκη LH σε συνδυασμό με την FSH καθώς αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία
 - Step-up πρωτόκολλο





Κιτρική Κλομιφαίνη




- **Δράση στον υποθάλαμο:**
 - Συνδέεται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων
 - Μέσω της σύνδεσης αυτής ο άξονας δεν επηρεάζεται από τα ενδογενή οιστρογόνα
 - Αναστέλλεται το αρνητικό feedback
 - Αυξάνεται η έκκριση GnRH και κατ' επέκταση αυξάνεται το εύρος των ώσεων της FSH
- **Σκεύασμα:**
 - Κυκλοφορεί σε δισκία από του στόματος των 50mg
- **Δοσολογικό Σχήμα:**
 - Χορήγηση 50 ως 100mg ημερησίως
 - Για πέντε ημέρες (από την 2^η ως και την 6^η ημέρα του κύκλου)
- **Παρενέργειες:**
 - Κεφαλαλγία
 - Οπτικές διαταραχές
 - εξάψεις



Λετροζόλη



- **Δράση:**
 - Είναι αναστολέας αρωματάσης
 - Αναστέλλει την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα
 - Μέσω της αναστολής αυτής μειώνει τη συγκέντρωση των οιστρογόνων
 - Η μείωση αυτή οδηγεί σε αυξημένη έκκριση της FSH
 - Η αύξηση της FSH υποστηρίζει την ανάπτυξη του ωοθυλακίου
 - Δεν καταλαμβάνει τους υποδοχείς των οιστρογόνων και δεν καταστέλλει το αρνητικό feedback και ως εκ τούτου τα οιστρογόνα που παράγονται από το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο μπορούν να ανασχέσουν την υπέρμετρη έκκριση FSH
- **Σκεύασμα:**
 - Κυκλοφορεί σε δισκία από του στόματος των 2,5mg
- **Δοσολογικό Σχήμα:**
 - Συνήθως 5mg ημερησίως για πέντε ημέρες (από την 2^η ως και την 6^η ημέρα του κύκλου)
- **Παρενέργειες:**
 - Κεφαλαλγία
 - Ζάλη
 - Κόπωση



Ενδομήτρια
Σπερματέγχυση



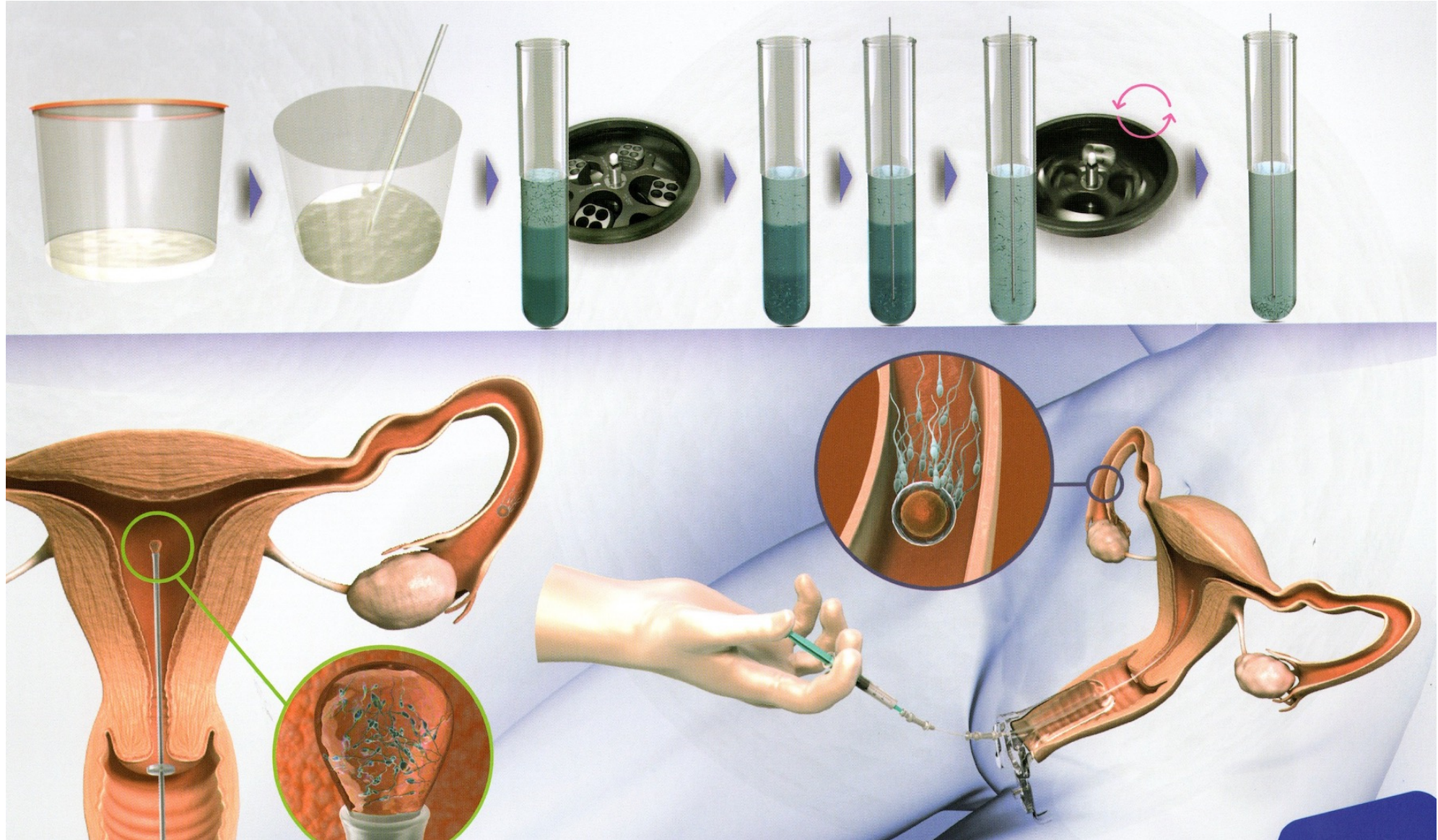
Ενδείξεις



- Έπιος ή μέτριος ανδρικός παράγοντας
- Ανεξήγητη υπογονιμότητα
- Ενδομητρίωση (υπό προϋποθέσεις)
- Τραχηλικός παράγοντας
- Διαταραχές της σεξουαλικής επαφής
- Ετερόλογη ΙUI (σπέρμα δότη)



IUI



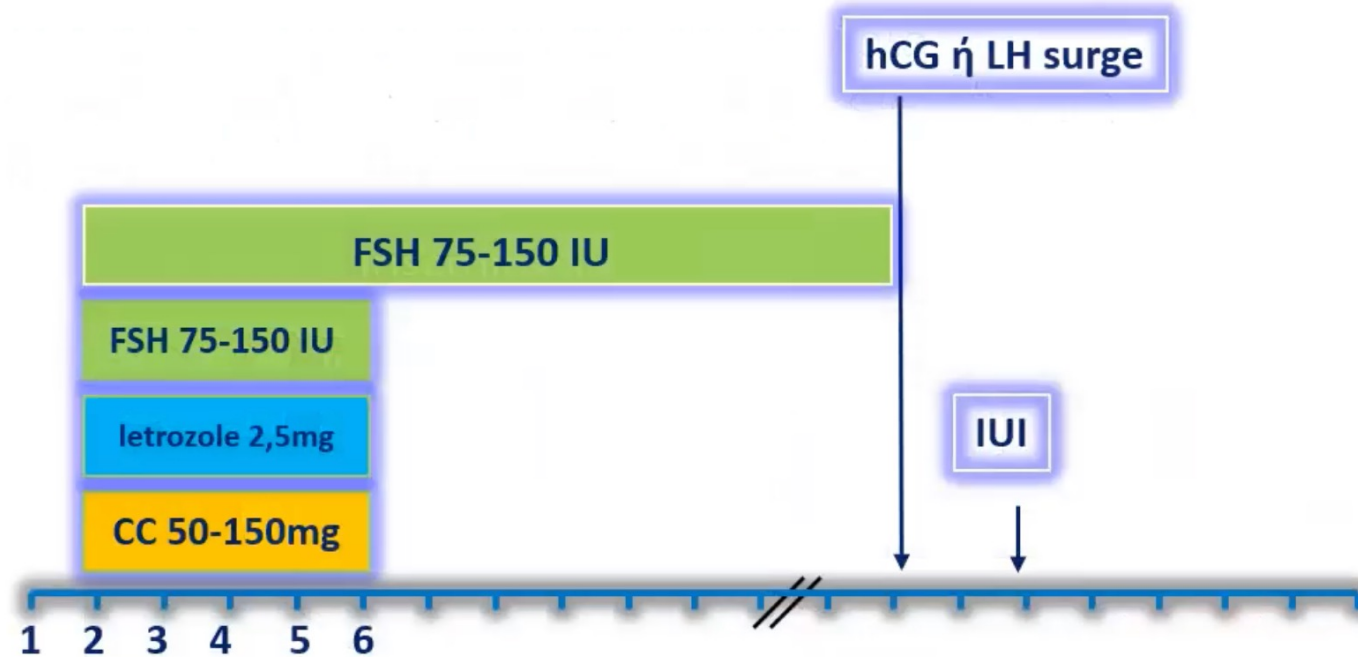


IUI





IUI



○ Μέθοδος:

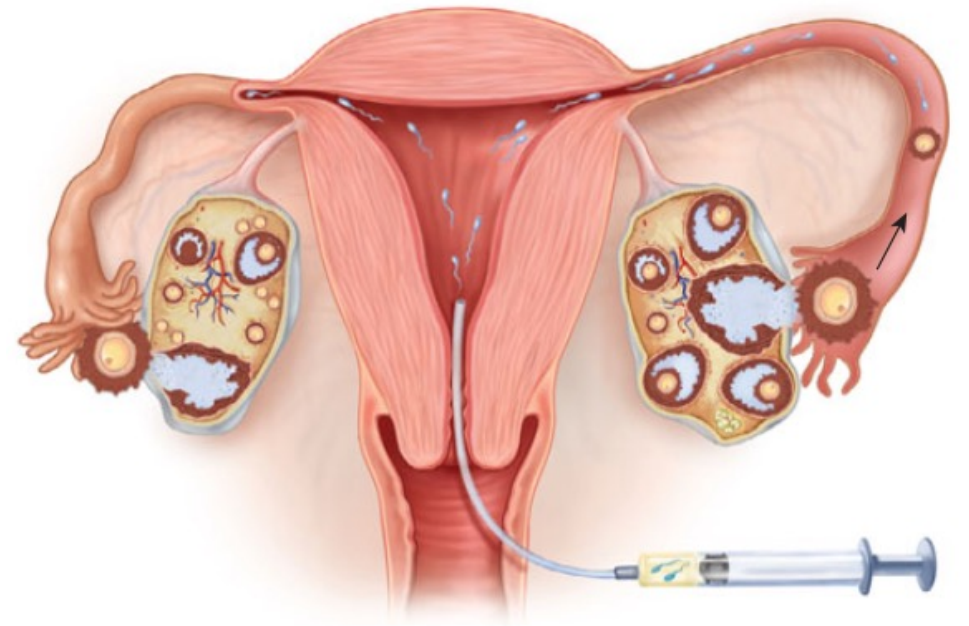
ημέρα κύκλου

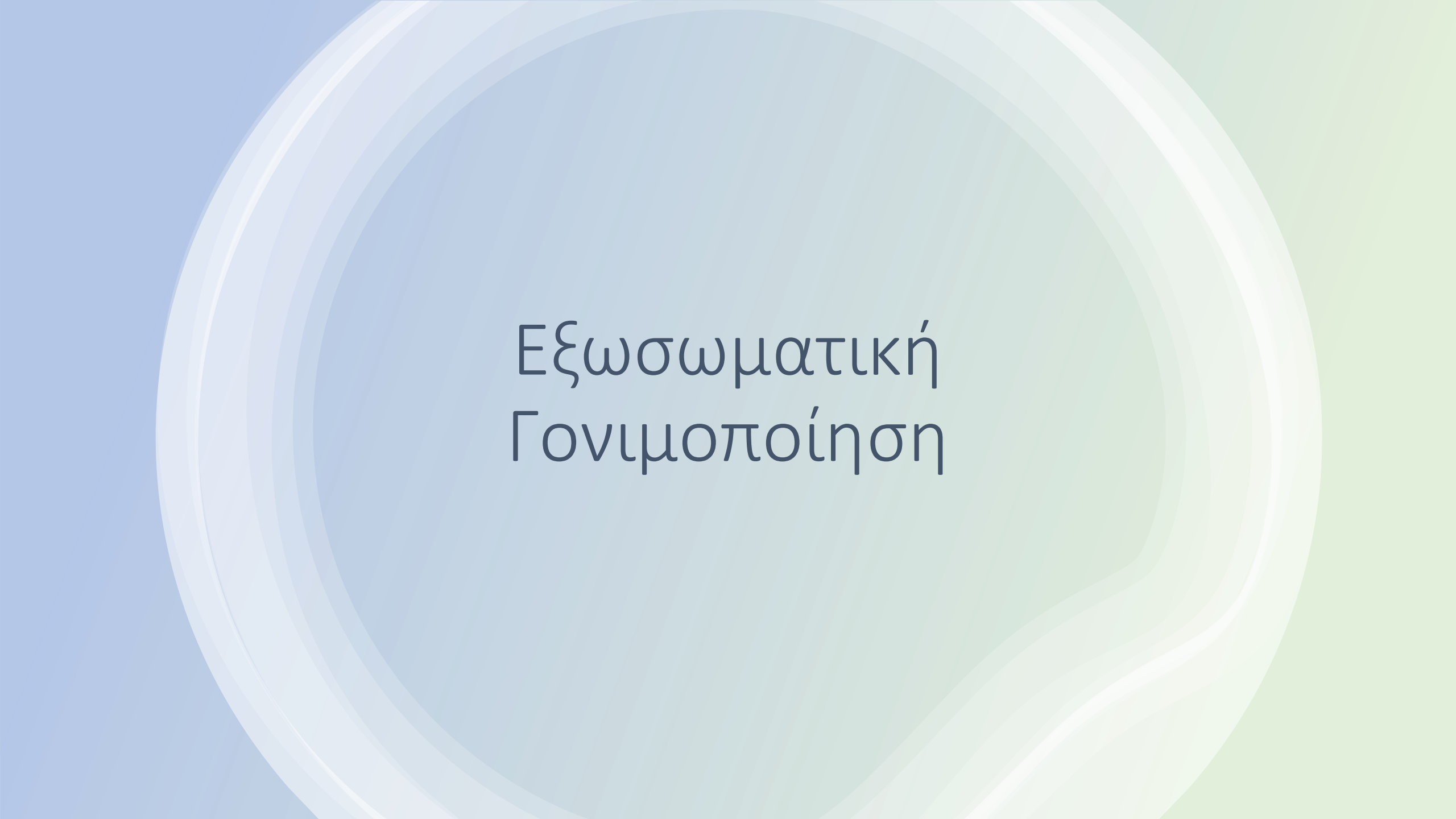
- Σε φυσικό κύκλο ή σε κύκλο με ήπια διέγερση των ωοθηκών με χρήση κιτρικής κλομιφαίνης ή λετροζόλης ή
- Σε κύκλο με ήπια διέγερση και προσθήκη γοναδοτροφινών
- Υπερηχογραφική παρακολούθηση ωοθυλακίων
- **Αν πάνω από τρία τότε ακύρωση κύκλου για αποφυγή πολύδυμων κυήσεων**
- Έγχυση 10^6 κινητών σπερματοζωαρίων είτε 24 ώρες μετά την αιχμή της LH είτε 36 ώρες μετά το εκλεκτικό trigger με τη χρήση χοριακής γοναδοτροπίνης



○ **Ποσοστά επιτυχίας:**

- Περίπου 15% ανά σπερματέγχυση
- Συνήθως γίνεται προσπάθεια δύο σπερματεγχύσεων στο ζευγάρι
- Πάνω από 3 - 4 φορές δεν αυξάνονται τα ποσοστά κυήσεων





Εξωσωματική Γονιμοποίηση



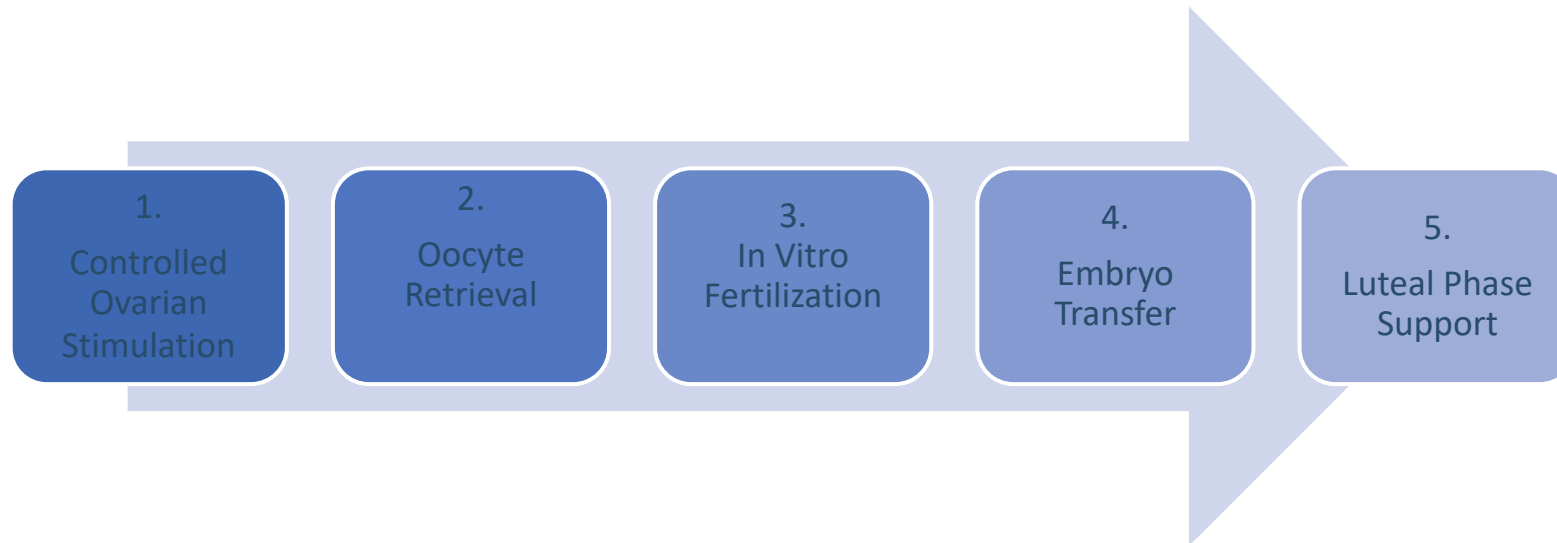
Ενδείξεις




- **Παρουσία σαλπινγικού παράγοντα**
- **Σοβαρός ανδρικός παράγοντας**
- **Αποτυχίες IUI**
- **Ανεξήγητη υπογονιμότητα**
- **Αυξημένη ηλικία της γυναίκας**
- **Ανάγκη για προεμφυτευτικό έλεγχο**



Εξωσωματική Γονιμοποίηση



The background features a large, stylized graphic composed of multiple concentric, overlapping rings. The rings are primarily light blue and light green, with some darker shades of blue and green interspersed, creating a sense of depth and movement. The rings are arranged in a circular pattern, with some segments missing, giving it an open, frame-like appearance.

Φάρμακα στην ωοθηκική διέγερση



GnRH Αγωνιστές



- **Οι αγωνιστές συνδέονται με τον υποδοχέα της GnRH**
- **Αρχικά έχουν διεγερτική δράση (flare effect)**
 - Αύξηση FSH και LH
- **Συνεχής χορήγηση έχει κατασταλτική δράση**
 - Οδηγεί σε μείωση της FSH και της LH με επακόλουθη καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας και μείωση των επιπέδων E2
 - Χορήγηση άνω των δέκα ημερών οδηγεί σε μείωση των υποδοχέων της GnRH
 - Σε απευαισθητοποίηση των εκκριτικών κυττάρων της υπόφυσης
- **Μακρόχρονη χορήγηση**
 - Οδηγεί σε εμφάνιση εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν εξάψεις, κοιλιακή ξηρότητα, συναισθηματική αστάθεια, μειωμένη libido και πονοκεφάλους



GnRH Ανταγωνιστές



- Οι ανταγωνιστές ανταγωνίζονται το μόριο της GnRH και συνδέονται με τον υποδοχέα της
- Αναστέλλουν την έκκριση FSH και LH
- Έχουν άμεση δράση και επιτυγχάνουν καταστολή μέσα σε 7 με 8 ώρες χωρίς flare effect
- Η χορήγησή τους δεν οδηγεί σε μείωση υποδοχέων GnRH
- Έχουν άμεσα αναστρέψιμη δράση
 - Στην δράση αυτή των ανταγωνιστών και με δεδομένη την μεγαλύτερη συγγένεια του αγωνιστή με τον υποδοχέα της GnRH βασίζεται το τελικό trigger με αγωνιστή στα πρωτόκολλα ανταγωνιστή
 - Το τελευταίο αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες αλλαγές στην αναπαραγωγική ιατρική καθώς μείωσε έως και εξαφάνισε το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών



Γοναδοτροφίνες



- human Menopausal Gonadotrophin (hMG)
- highly purified hMG
- highly purified urinary FSH
- highly purified urinary hCG

- rec-FSH
- long acting rec-FSH
- rec-FSH + rec-LH
- rec-HCG

ούρων

ανασυνδυασμένες



Γοναδοτροφίνες



Generic name	Brand name	Source	FSH activity	LH activity
Highly purified hMG	Menopur Meriofert	Urine Urine	1200/600 75/150	1:1 1:1
Highly purified FSH	Altermon	Urine	75/150	Negligible
Highly purified hCG	Pregnyl	Urine	Negligible	5000/1500
Rec FSH, Follitropin a	Gonal -F	Transfected CHO cells	300/900	0
Rec FSH, Follitropin b	Puregon	Transfected CHO cells	300/600/900	0
Rec LH	Luveris	Transfected CHO cells	0	75
Rec FSH + Rec LH	Pergoveris	Transfected CHO cells	300/900	300/900
Corifollitropin a	Elonva	Transfected CHO cells	100/150	0
Rec HCG	Ovitrelle	Transfected CHO cells	0	250



Γοναδοτροφίνες



ούρων

vs

ανασυνδυασμένες

<p>The use of recombinant FSH (rFSH) and human menopausal gonadotropin (hMG) for ovarian stimulation is <u>equally recommended</u>.</p>	Strong	⊕⊕⊕○	The results from the meta-analysis suggest a slightly higher efficacy (LBR/PR) with hMG compared to FSH in a GnRH agonist cycles, which was not considered clinically significant in the Cochrane review, and with no difference in safety, the GDG concluded that hMG is probably not superior to rFSH.
<p>The use of recombinant FSH (rFSH) and purified FSH (p-FSH) for ovarian stimulation in GnRH agonist protocol is <u>equally recommended</u>.</p>	Strong	⊕⊕○○	The use of rFSH is not preferable to p-FSH when downregulation is achieved with GnRH agonists, according to the Cochrane meta-analysis.
<p>The use of either recombinant FSH (rFSH) and highly purified FSH (hp-FSH) for ovarian stimulation in GnRH agonist protocol is <u>equally recommended</u>.</p>	Strong	⊕⊕○○	The use of rFSH is not preferable to hp-FSH, when downregulation is achieved by GnRH agonists according to the Cochrane meta-analysis and confirmed in subsequently published studies.
<p>The use of highly purified FSH (hp-FSH) and human menopausal gonadotropin (hMG) for ovarian stimulation in GnRH agonist protocols is <u>equally recommended</u>.</p>	Conditional	⊕⊕○○	In patients undergoing OS for IVF/ICSI, the use of hp-FSH does not appear to be preferable over hMG, if downregulation is achieved by GnRH agonists.



Fertility drugs and cancer: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Methodological limitations in studying the association between the use of fertility drugs and cancer include the inherent increased risk of cancer in women who never conceive, the low incidence of most of these cancers, and that the age of diagnosis of cancer typically is many years after fertility drug use. Based on available data, there does not appear to be a meaningful increased risk of invasive ovarian cancer, breast cancer, or endometrial cancer following the use of fertility drugs. Several studies have shown a small increased risk of borderline ovarian tumors; however, there is insufficient consistent evidence that a particular fertility drug increases the risk of borderline ovarian tumors, and any absolute risk is small. Given the available literature, patients should be counseled that infertile women may be at an increased risk of invasive ovarian, endometrial, and breast cancer; however, use of fertility drugs does not appear to increase this risk. (Fertil Steril® 2016;106:1617–26. ©2016 by American Society for Reproductive Medicine.)

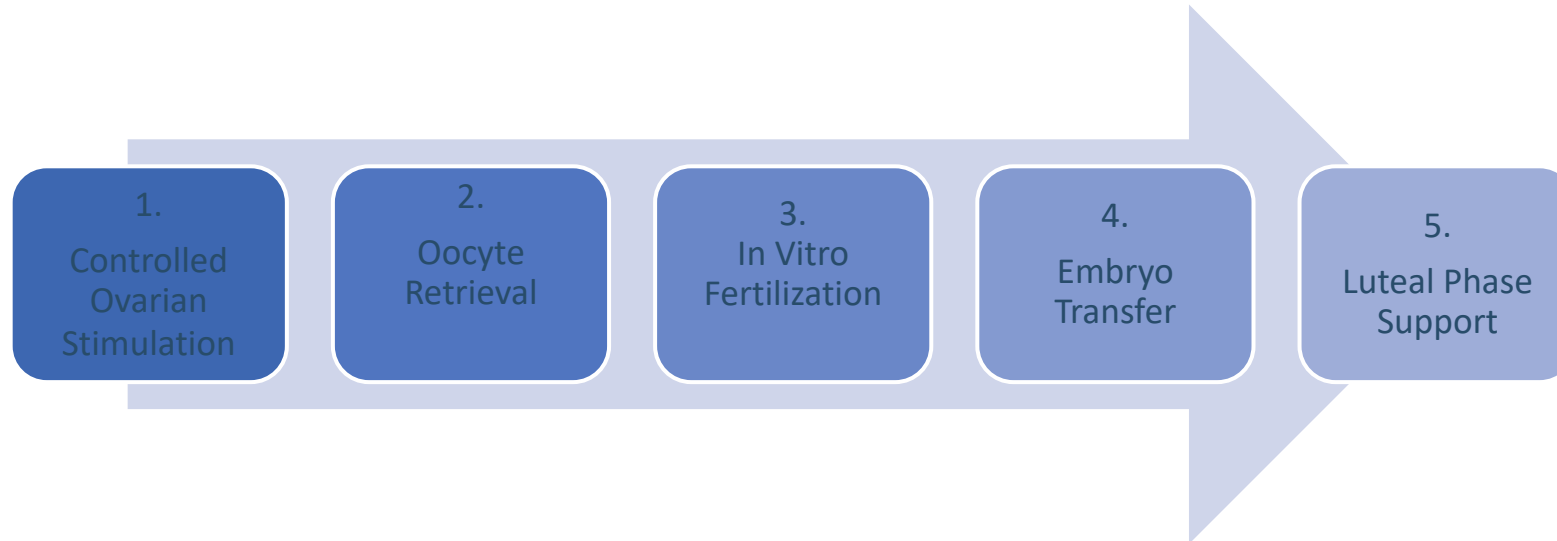
Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <https://www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/11596-fertility-drugs-and-cancer-a-guideline>



Ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών



Controlled Ovarian Stimulation



Περιλαμβάνει:

- Την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών
- Την καταστολή της υποφυσιακής λειτουργίας
- Την τελική ωρίμανση των ωαρίων προ της ωοληψίας



Στόχος



- Η λήψη ικανού αριθμού ωαρίων
- Η λήψη σωστού μεγέθους ωαρίων
- Η λήψη ώριμων ωαρίων
- Με την μέγιστη δυνατή ασφάλεια για τη γυναίκα

Την γονιμοποίηση και επίτευξη
μονήρους κυήσεως και τοκετού
ενός υγιούς νεογνού

Την διατήρηση κατεψυγμένων
εμβρύων για μελλοντική χρήση



Προκλήσεις



- Η εκτίμηση και η πρόβλεψη της ωθητικής απάντησης
- Η εξατομίκευση και η επιλογή του πρωτοκόλλου της διέγερσης με σκοπό την ομαλή και συγχρονισμένη ανάπτυξη και ωρίμανση των ωθυλακίων
- Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου και δόσης
- Η αποφυγή επιπλοκών και του OHSS



Πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης



- **Ηλικία**
 - Νεότερες γυναίκες είναι πιθανότερο να απαντήσουν εντονότερα
- **Αντιμυλλέριος Ορμόνη**
 - Παράγεται από τα πρωτογενή ωοθυλάκια και οι τιμές της δεν εμφανίζουν διακύμανση εντός του κύκλου ή από κύκλο σε κύκλο
 - Τιμές $< 1\text{ng/mL}$ ή των 8pmol/mL είναι ενδεικτικές μειωμένων αποθεμάτων
- **Antral Follicle Count**
 - Είναι ο αριθμός των ωοθυλακίων μεταξύ 8 – 10mm στην αρχή του κύκλου
 - Αν ο αριθμός αυτός είναι μικρότερος των 10 και στις δύο ωοθήκες αθροιστικά είναι ενδεικτικός πτωχής ανταπόκρισης
- **Οιστραδιόλη και FSH**
- **BMI**
 - Μεγαλύτερο BMI απαιτεί και μεγαλύτερη δόση
- **Ιστορικό προηγούμενων κύκλων**



Πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης



For predicting high and poor response to ovarian stimulation, use of either antral follicle count (AFC) or anti-Müllerian hormone (AMH) is recommended over other ovarian reserve tests.

The clinical implications of these tests regarding change in management with the purpose of improving efficacy and safety have not been evaluated by the GDG.

Strong

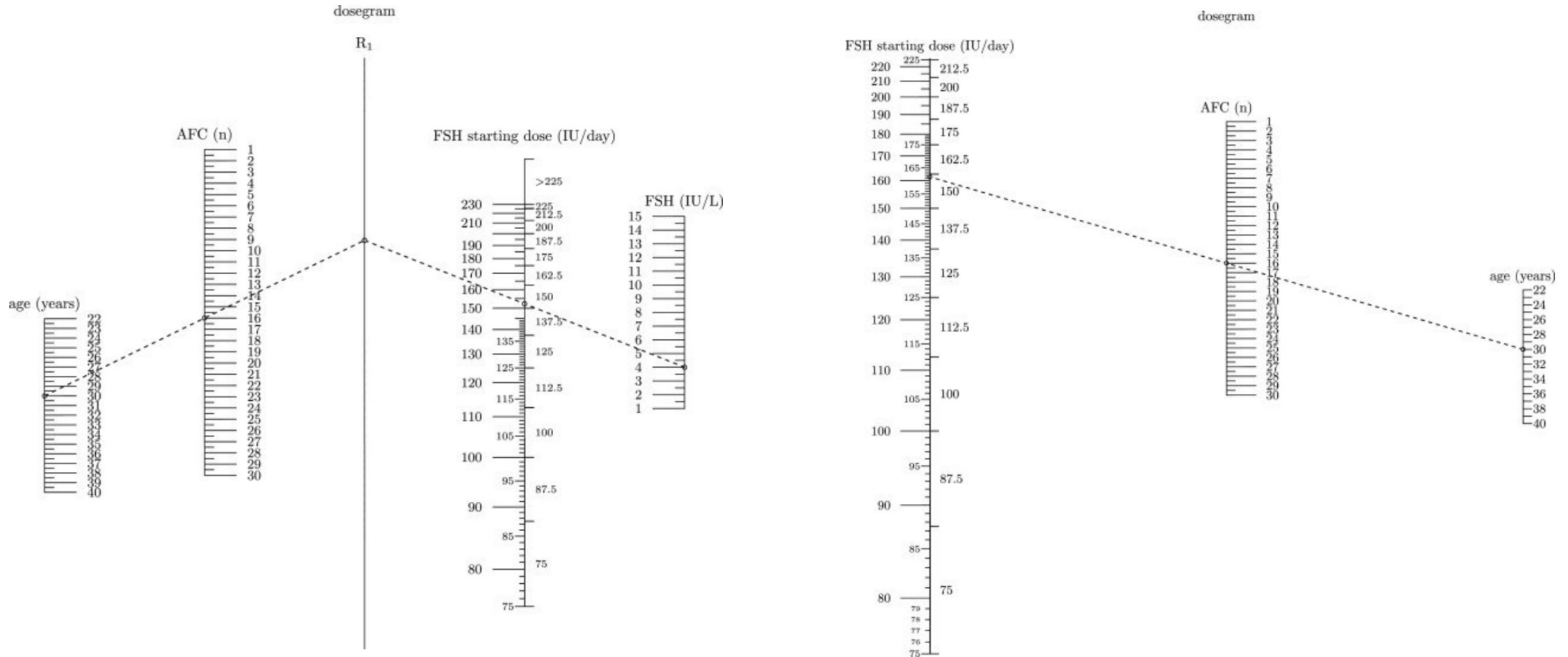


AFC and AMH both have a high accuracy in the prediction of an ovarian response. Basal FSH and inhibin B do have some predictive value for ovarian response, however for an accurate prediction very high cut-off levels need to be used. Age also has some predictive value, however assessment of expected ovarian response by age alone is not sufficiently reliable. Basal oestradiol and BMI alone are not predictors of ovarian response.



Δόση γοναδοτροφινών

Δόση έναρξης



- La Marca, A., Grisendi, V., Giulini, S., Argento, C., Tirelli, A., Dondi, G., ... & Volpe, A. (2013). Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *Journal of ovarian research*, 6(1), 1-8



Δόση γοναδοτροφινών



Δόση έναρξης

- Μεταβολές της τιμής δόσης μπορούν να πραγματοποιηθούν κατά τη διάρκεια της διέγερσης σε συγκεκριμένες περιπτώσεις

Adjustment (increase or decrease) of the gonadotrophin dose in the mid-stimulation phase during ovarian stimulation is probably not recommended.

Conditional

⊕○○○

The current evidence does not support changing gonadotropin dose during OS in the mid-stimulation phase.

A reduced gonadotrophin dose is probably not recommended over a conventional gonadotrophin dose for predicted normal responders.

Conditional

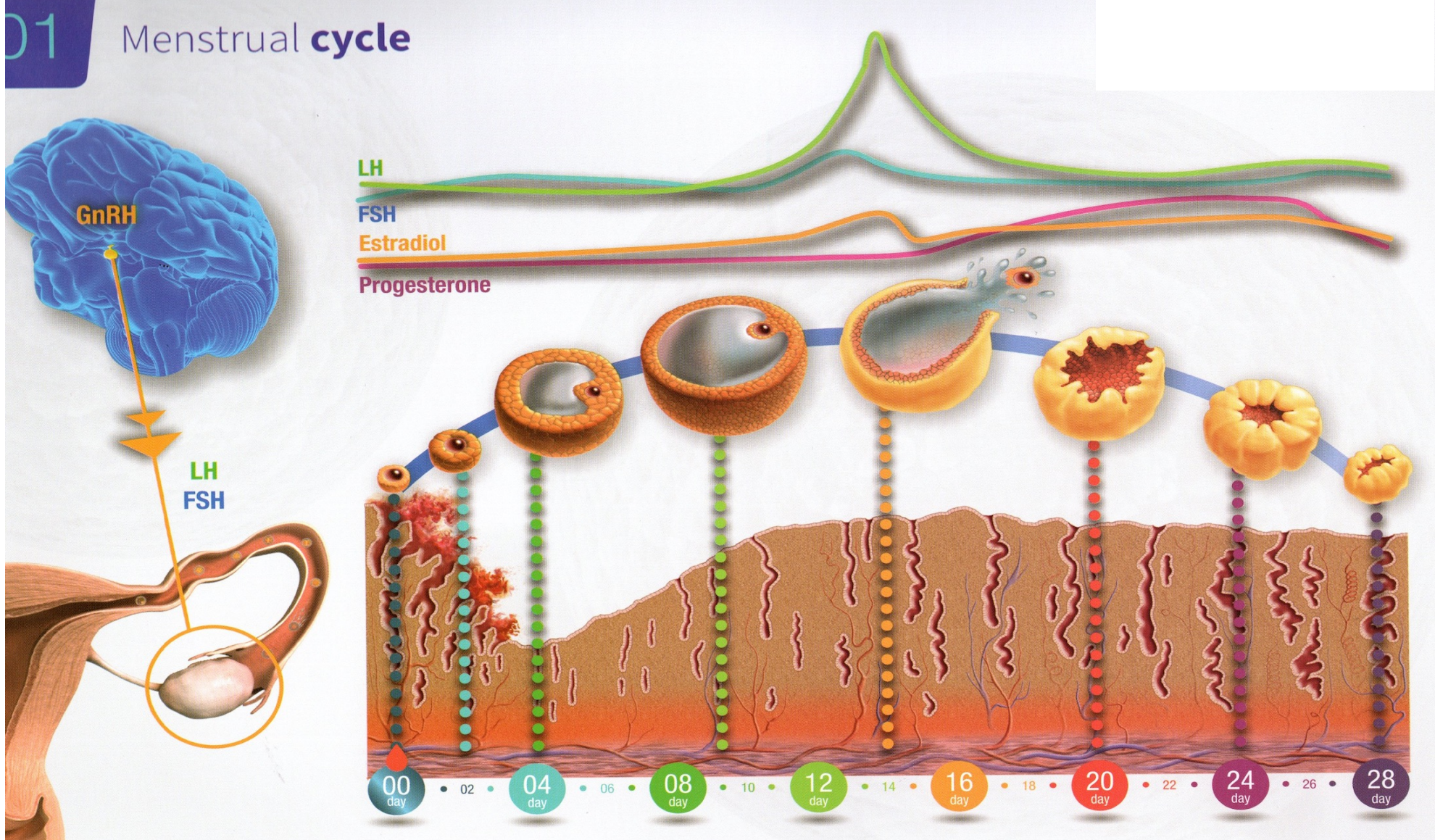
⊕⊕○○

Although available studies suggest similar efficacy in terms of clinical pregnancy rate between reduced-dose and conventional dose stimulation, the lower number of oocytes retrieved could potentially compromise cumulative live birth rate in predicted normal responders.

Συμβατικά
πρωτόκολλα
βοθηκικής διέγερσης

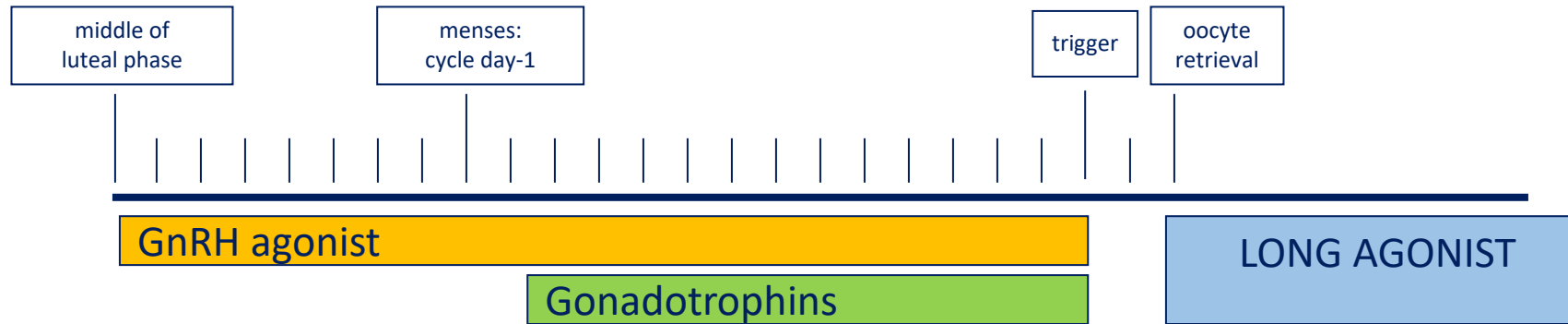


Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος





Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης



Έναρξη αγωνιστή

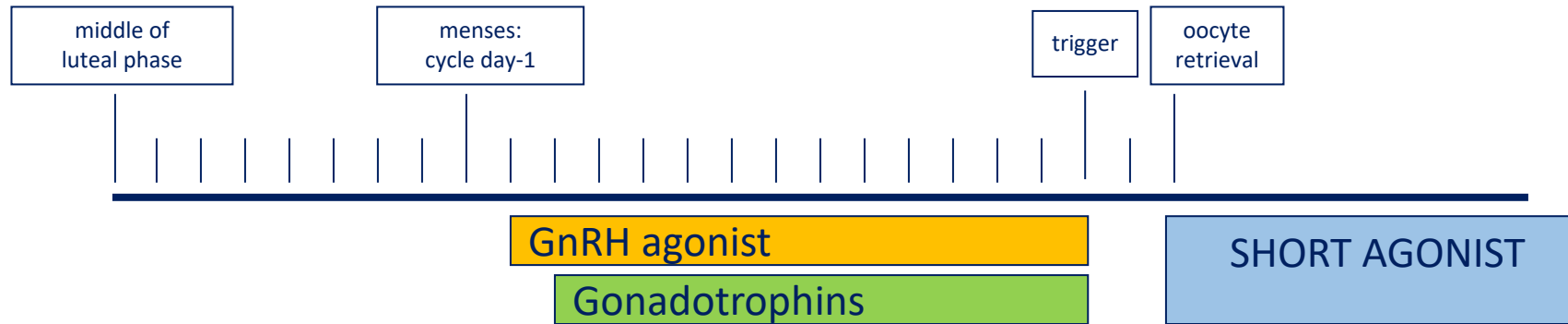
- Στο μέσο της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου
- Σε περιπτώσεις ασταθούς ΕΡ μπορεί ο προηγούμενος κύκλος να ρυθμιστεί ΟCs

Έναρξη γοναδοτροφινών

- Μετά από επιβεβαίωση της καταστολής με μέτρηση E2
- Συνήθως 2^η ή 3^η μετά ΕΡ



Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης



Έναρξη αγωνιστή

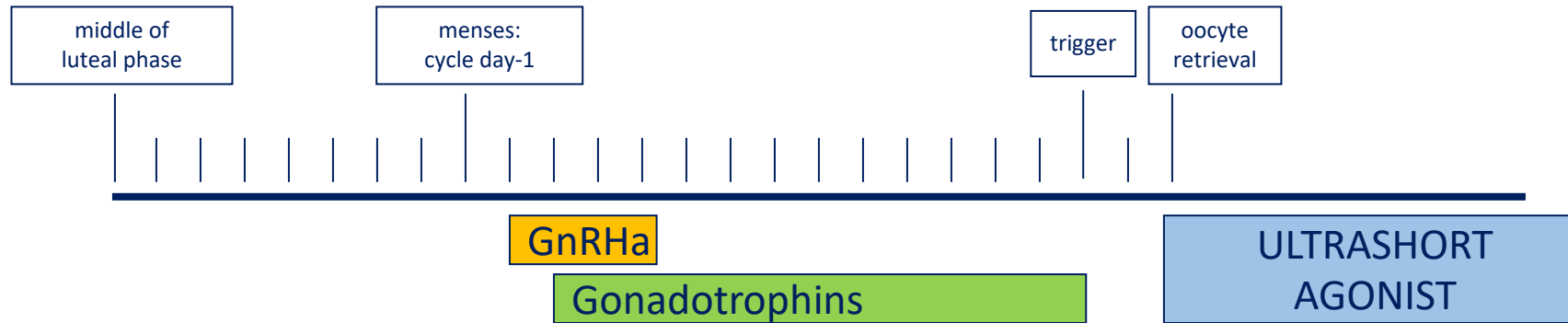
- Την 2^η ημέρα του κύκλου μετά από μέτρηση E2
- Εκμεταλλεύεται το αρχικό flare του αγωνιστή

Έναρξη γοναδοτροφινών

- Την 3^η ημέρα του κύκλου



Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης



Έναρξη αγωνιστή

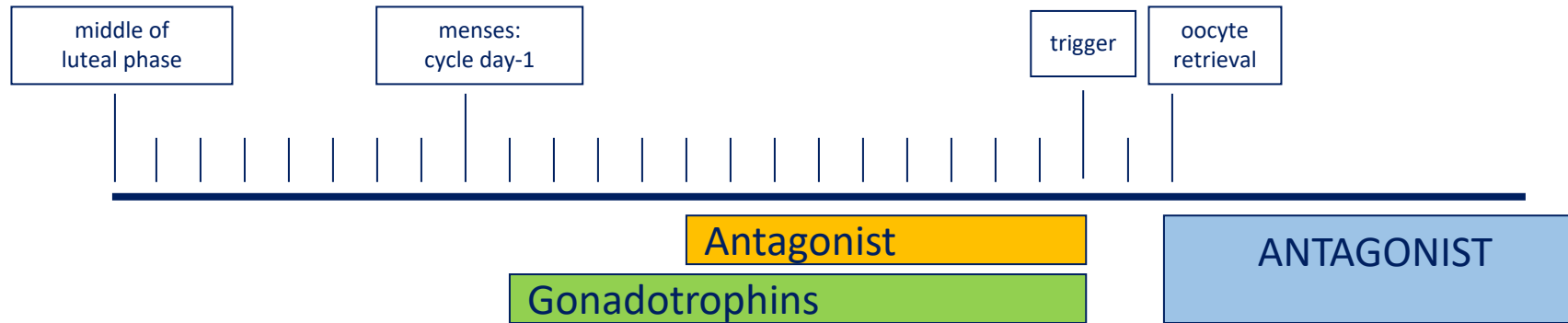
- Την 2^η ημέρα του κύκλου μετά από μέτρηση E2
- Εκμεταλλεύεται το αρχικό flare του αγωνιστή
- **Διακοπή μετά από 3 ή 4 ημέρες χορήγησης**

Έναρξη γοναδοτροφινών

- Την 3^η ημέρα του κύκλου



Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης



Έναρξη γοναδοτροφινών

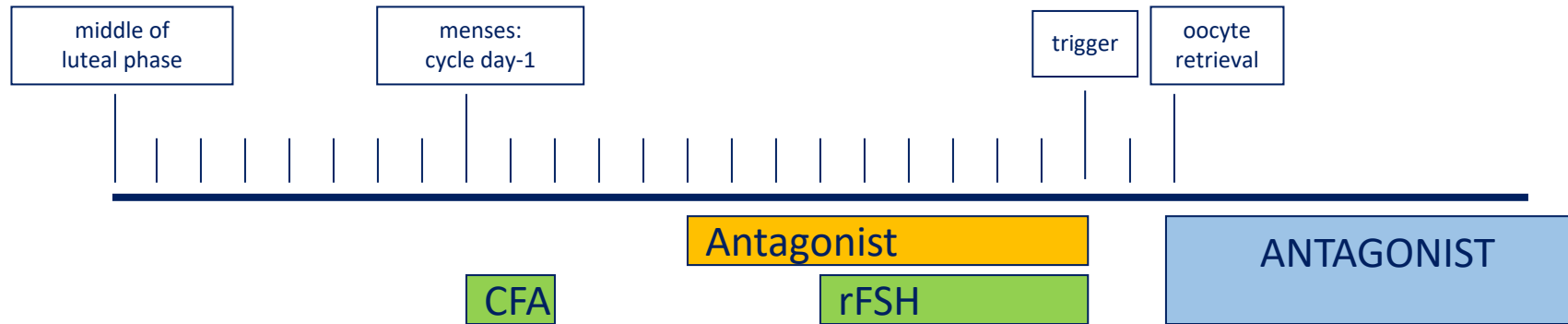
- Την 2^η ημέρα του κύκλου
- Μετά από επιβεβαίωση με μέτρηση E2

Έναρξη ανταγωνιστή

- Την 5^η ημέρα της διέγερσης (fixed protocol) ή
- Όταν το κυρίαρχο θυλάκιο φτάσει μέση διάμετρο 14mm (flexible protocol)



Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης



Έναρξη γοναδοτροφινών

- CFA = Corifollitropin alfa = ανασυνδυασμένο μόριο με δράση FSH για 7 ημέρες
- 100mg αν κάτω από 36 ετών ή κάτω από 60kg
- 150mg αν πάνω από 36 ετών ή πάνω από 60kg
- Συνέχιση διέγερσης μετά από τις 7 ημέρες με rFSH



Συγκρίσεις



Agonist vs. Antagonist

- Τα πρωτόκολλα με ανταγωνιστή διαρκούν λιγότερες μέρες, περιλαμβάνουν μικρότερο αριθμό ενέσεων και είναι καλύτερα ανεκτά
- Τα πρωτόκολλα με ανταγωνιστή απαιτούν μικρότερη συνολική δόση γοναδοτροφινών
- Αμφότερα έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα ως προς τις γεννήσεις ζώντων νεογνών
- Το πρωτόκολλα με ανταγωνιστή παρέχουν τη δυνατότητα trigger με αγωνιστή



Συγκρίσεις



Agonist vs. Antagonist

The GnRH antagonist protocol is recommended over the GnRH agonist protocols given the comparable efficacy and higher safety in the general IVF/ICSI population.

Strong

⊕⊕⊕○

Although the first studies reported slight but consistent lower pregnancy rates, which delayed the implementation of the GnRH antagonist protocol, several large meta-analyses published in the past 5-7 years support similar live birth rates.

The GnRH antagonist protocol is recommended for PCOS women, with regards to improved safety and equal efficacy.

Strong

⊕⊕○○

Evidence indicates that GnRH antagonist protocol is as efficient as the GnRH agonist protocol, and significantly reduces the risk of OHSS in PCOS women.

The GnRH antagonist protocol is recommended for predicted normal responder women, with regards to improved safety.

Strong

⊕⊕○○

Owing to the comparable live birth rates between the GnRH antagonist and GnRH agonist protocols and the significant decrease in the risk of OHSS with the GnRH

GnRH antagonists and GnRH agonists are equally recommended for predicted poor responders.

Conditional

⊕⊕○○

In women with poor ovarian response no differences exist in terms of safety and efficacy between the GnRH agonist and GnRH antagonist protocol.



Συγκρίσεις



Long vs. Short

If GnRH agonists are used, the long GnRH agonist protocol is probably recommended over the short or ultrashort GnRH agonist protocol.


Conditional

⊕⊕○○

Compared to other GnRH agonist protocols, the long protocol provides better efficacy and is supported by a larger body of evidence.

[Siristatidis 2015](#) compared long GnRHa protocols and short GnRHa protocols and found no clear evidence of a difference in live birth and ongoing pregnancy rates (low-quality evidence) but provided moderate-quality evidence showing higher clinical pregnancy rates in the long protocol group. Evidence was insufficient to show whether there was a difference in birth or pregnancy outcomes between any of the other compared protocols (low- or very low-quality evidence).

- Siristatidis, C. S., Gibreel, A., Basios, G., Maheshwari, A., & Bhattacharya, S. (2015). Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).



Μη Συμβατικά
πρωτόκολλα ωοθηκικής
διέγερσης



Random-start protocols



Random-start ovarian stimulation is probably not recommended for the general IVF/ICSI population.

Conditional

⊕○○○

Current evidence in normal responders reported no difference in efficacy in terms of number of oocytes retrieved with non-conventional start stimulation as compared to conventional start stimulation, however, freeze-all oocytes or embryos is mandatory

Late luteal phase start of gonadotropins is probably not recommended for poor responders.

Conditional

⊕○○○

Oocyte competence is probably not impacted by the luteal stimulation; however, freeze-all of oocytes or embryos is mandatory. Absence of adverse effects on neonatal outcomes and long-term child health needs to be evaluated on a larger scale.

Early luteal phase start of gonadotropins is probably not recommended for normal and poor responders.

Conditional

⊕○○○

Luteal phase stimulation could be used in non-transfer cycles.

GPP

- Υποχρεωτικά Freeze-all oocytes / embryos
- Μεγαλύτερη χρήση σε κύκλους κρυοσυντήρησης
- Σε οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους προσθήκη Λετροζόλης (GPP)
- Το ίδιο ισχύει και για double stimulation protocols



Random-start protocols

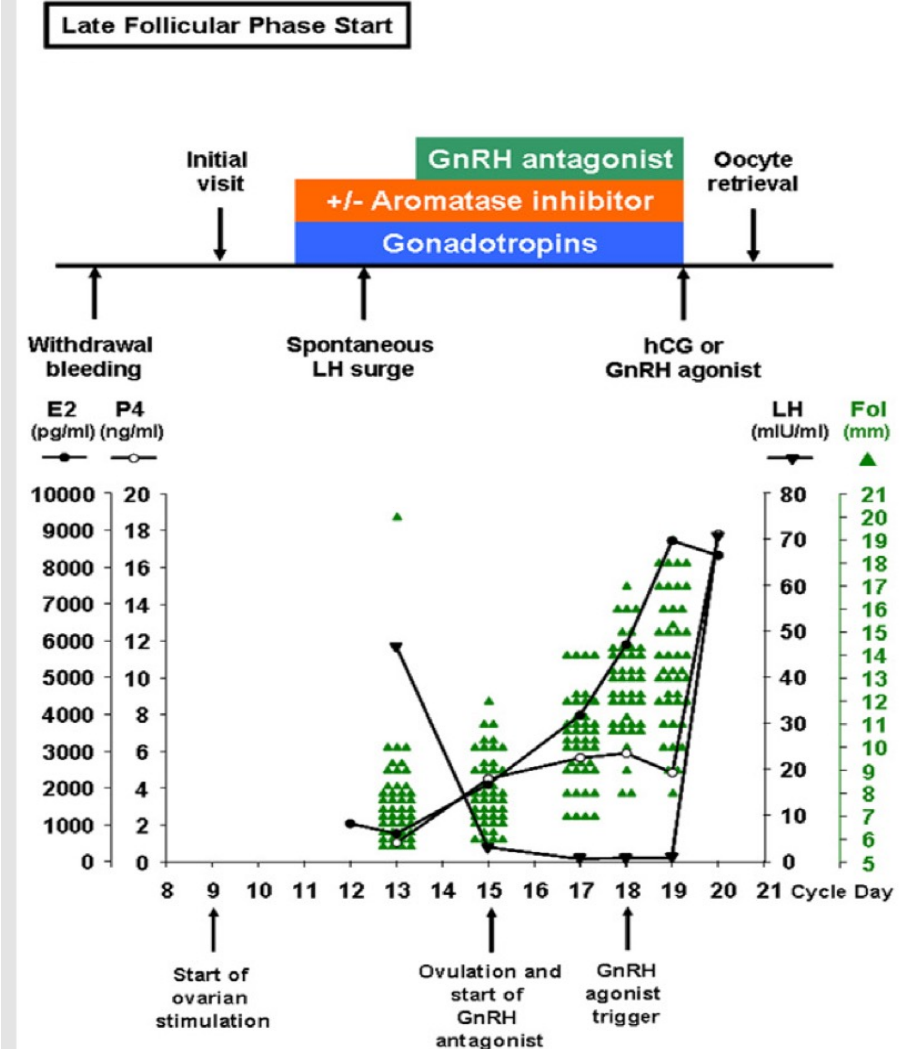


Late follicular phase start

- Late follicular phase is defined as after menstrual cycle day 7 with emergence of a dominant follicle (>13 mm) and progesterone level <2 ng/ mL

Three treatment plans:

- Ovarian stimulation without GnRH antagonist if the follicle cohort following the lead follicle is <12 mm and stays <12 mm before a spontaneous LH surge. After the LH surge, start GnRH antagonist (flexible) to prevent premature secondary LH surge



- Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2013). Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility*, 100(6), 1673-1680.

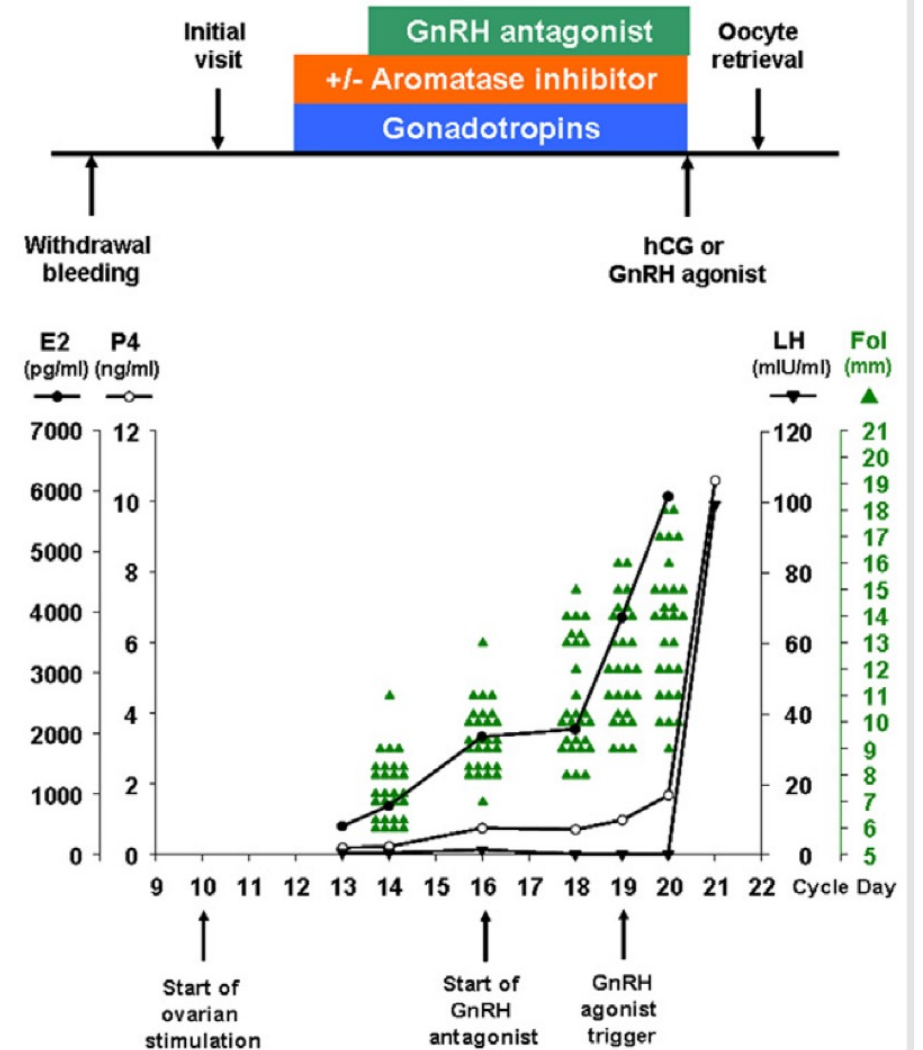


Random-start protocols



Late follicular phase start

B. If the follicle cohort following the lead follicle reach 12 mm before the spontaneous LH surge, initiate pituitary suppression with GnRH antagonist and continue until triggering final oocyte maturation with hCG or GnRH agonist



- Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2013). Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility*, 100(6), 1673-1680.



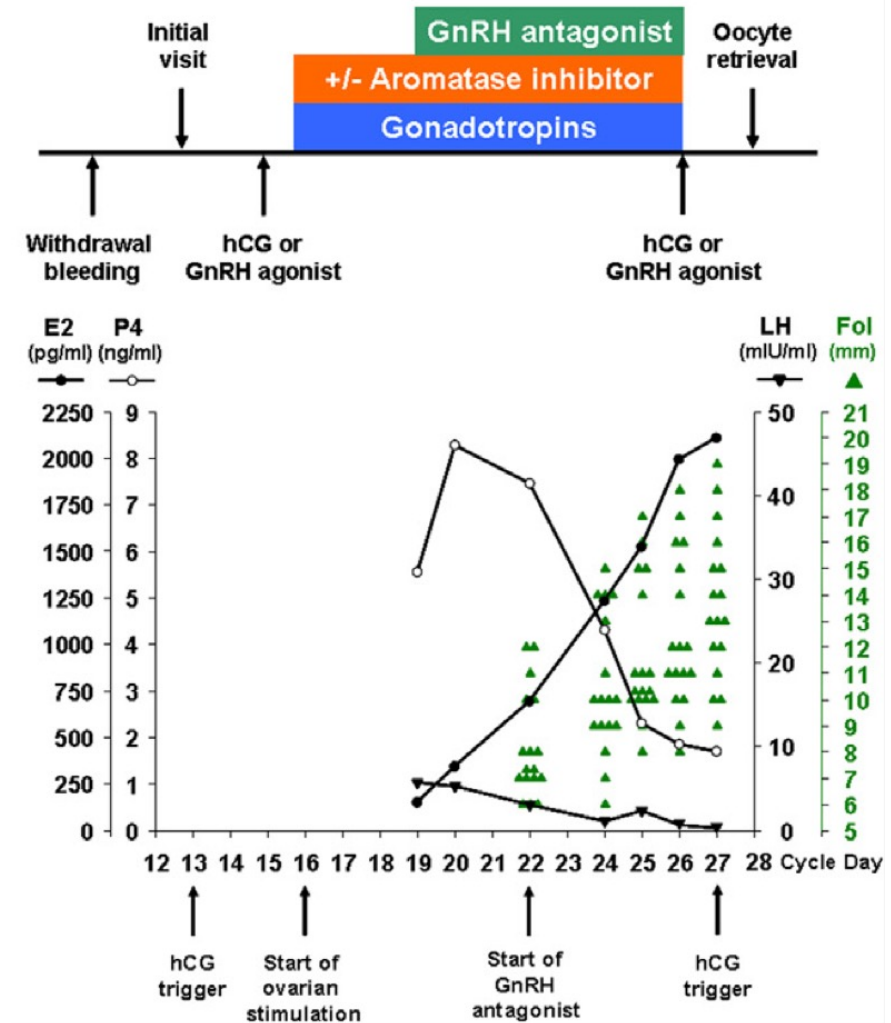
Random-start protocols



Late follicular phase start

C. If the leading follicle reached 18 mm in diameter, then induction of ovulation with hCG or GnRH agonist

Ovarian stimulation starts in 2–3 days after the hCG or GnRH agonist trigger



- Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2013). Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility*, 100(6), 1673-1680.

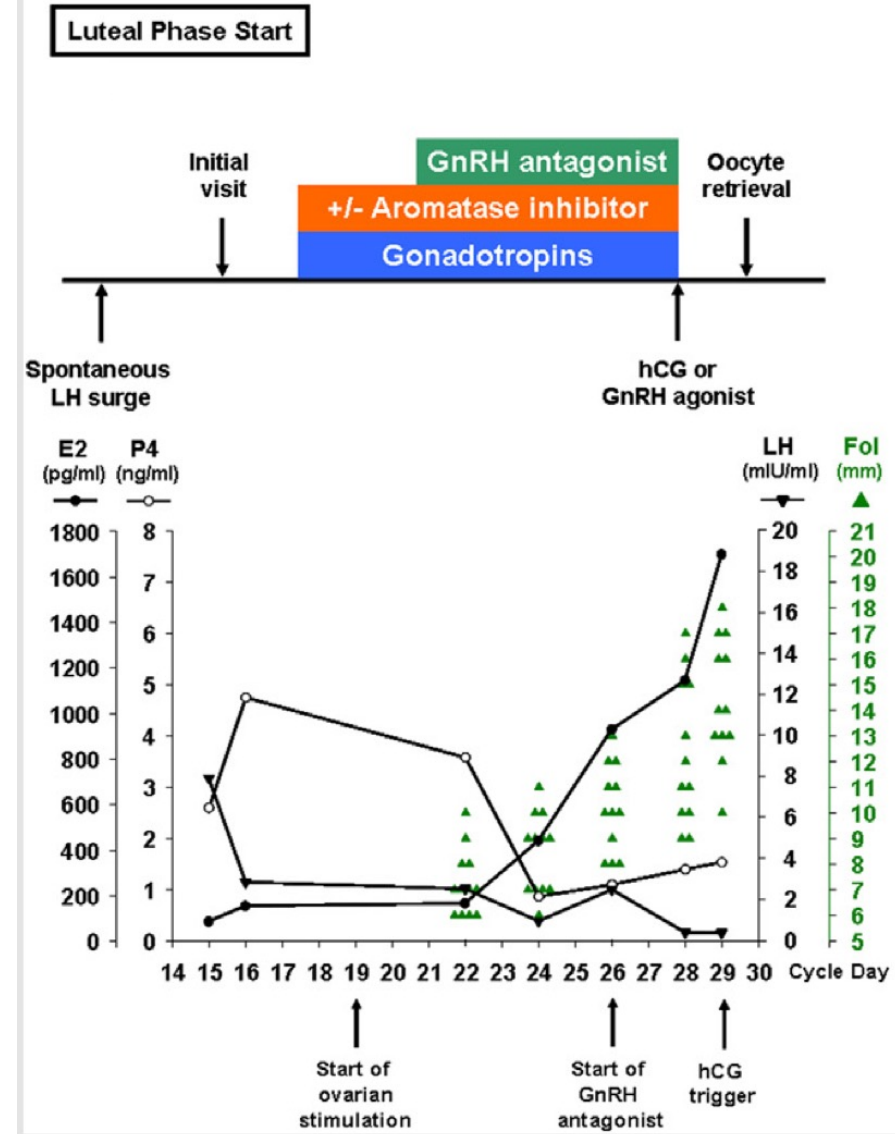


Random-start protocols



Luteal phase start

- Ovarian stimulation starts in the absence of GnRH antagonist
- Similarly to conventional COS, GnRH antagonist administration initiates later in the cycle



- Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2013). Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility*, 100(6), 1673-1680.



Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2019) 36:1161–1168
<https://doi.org/10.1007/s10815-019-01462-5>

FERTILITY PRESERVATION



Back-to-back random-start ovarian stimulation prior to chemotherapy to maximize oocyte yield

Kaitlyn Wald¹  · Hakan Cakmak¹ · Evelyn Mok-Lin¹ · Marcelle Cedars¹ · Mitchell Rosen¹ · Joseph Letourneau^{1,2}

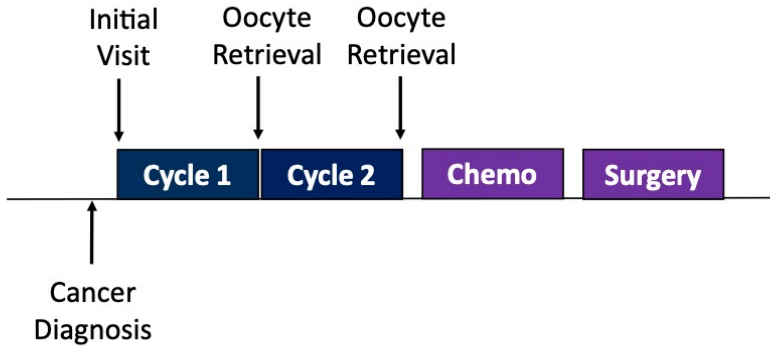
Received: 8 February 2019 / Accepted: 26 April 2019 / Published online: 24 May 2019

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

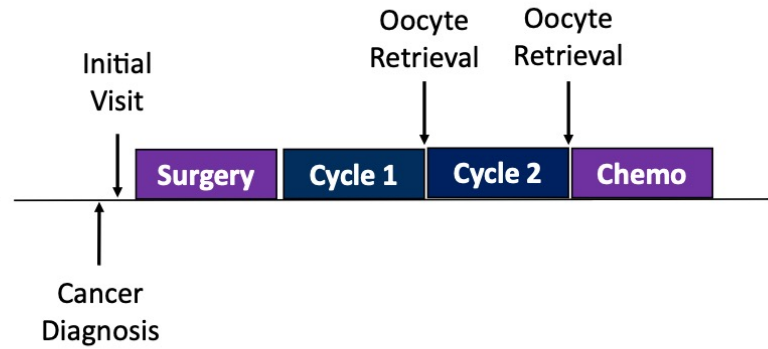


Dual Stimulation

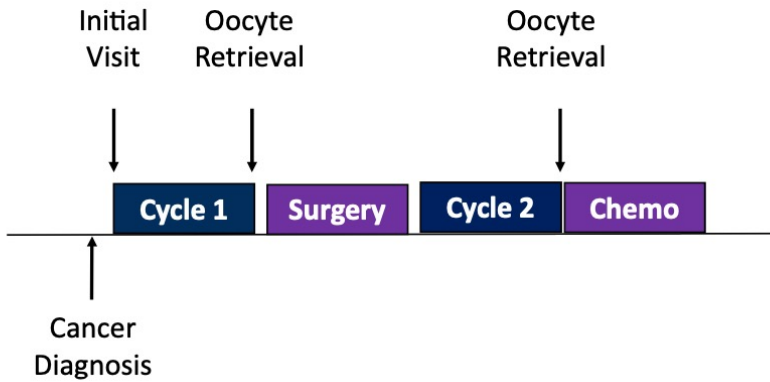
a



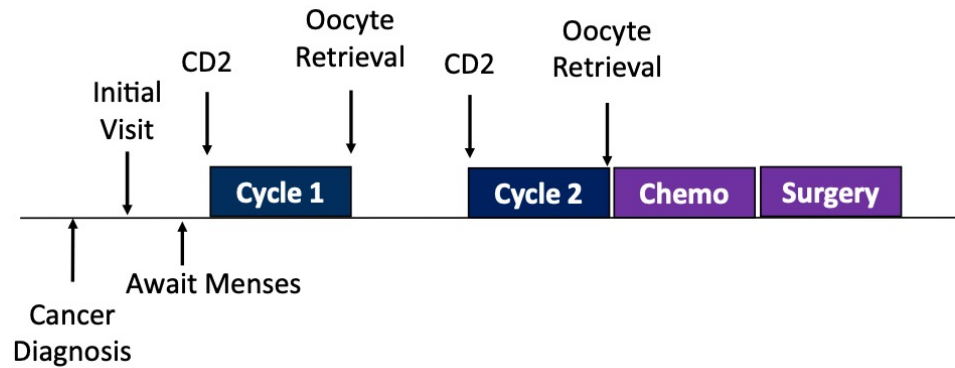
b



c



d





Dual Stimulation



Table 5 Mature oocyte rate, fertilization rate, and embryo yield

Case	MII retrieved cycle 1	MII retrieved cycle 2	MII/total oocytes cycle 1	MII/total oocytes cycle 2	MII/AFC cycle 1	MII/AFC cycle 2	Fert 2PN/ MII cycle 1	Fert 2PN/ MII cycle 2	D3 embryos/ oocytes cycle 1	D3 embryos/ oocytes cycle 2
1	2	8	0.40	0.80	0.25	1	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
2	15	20	0.88	0.80	1.07	1.43	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
3	3	0	1.00	n/a	0.27	n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
4	5	1	0.83	0.50	1.67	0.34	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
5	8	16	0.42	0.70	1.14	2.29	0.63	0.75	0.26	0.39
6	8	16	0.73	0.89	0.80	1.60	0.88	0.81	0.64	0.67
7	4	2	0.50	1.00	0.50	0.25	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
8	2	3	0.40	0.27	0.33	0.50	0.50	1.00	0.20	0.27
9	7	7	0.88	0.78	1.17	1.17	0.86	1.00	0.75	0.78
10	5	9	0.71	0.75	1.25	2.25	0.80	0.56	0.57	0.33
11	2	6	0.33	0.50	1.67	0.50	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
12	0	0	n/a	n/a	n/a	n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
13	2	2	1.00	1.00	0.22	0.22	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
14	6	9	1.00	1.00	0.75	1.13	0.83	1.00	0.67	1.00
15	1	2	1.00	0.67	0.33	0.67	1.00	1.00	1.00	0.67

n/a, not applicable

*n/a, not applicable due to egg cryopreservation cycle



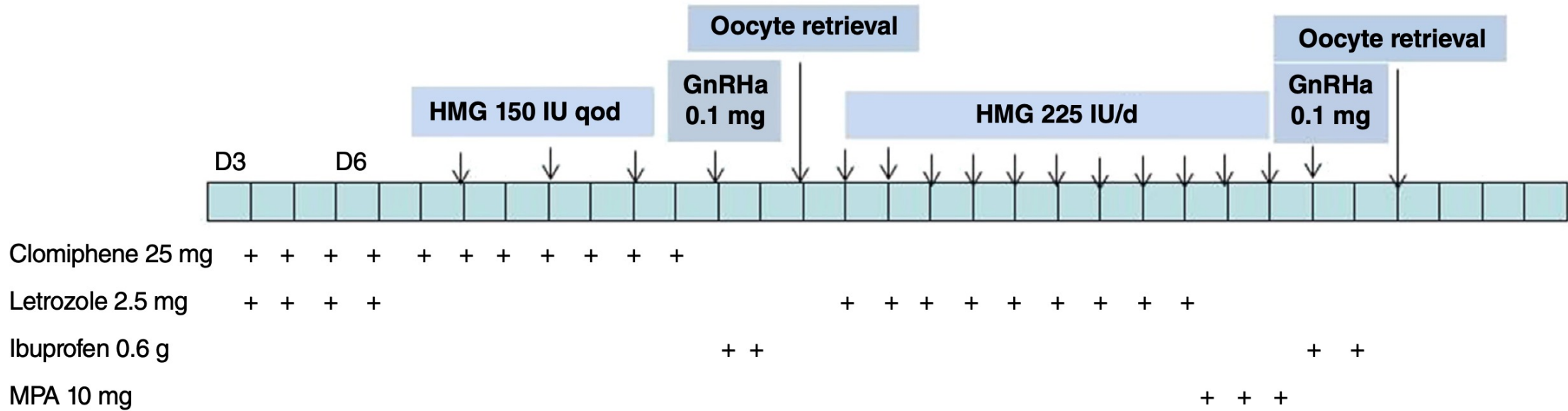
Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol)



Yanping Kuang ^{a,b,*}, Qiuju Chen ^{a,b}, Qingqing Hong ^{a,b}, Qifeng Lyu ^{a,b}, Ai Ai ^{a,b},
Yonglun Fu ^{a,b}, Zeev Shoham ^c



Dual Stimulation





Dual Stimulation



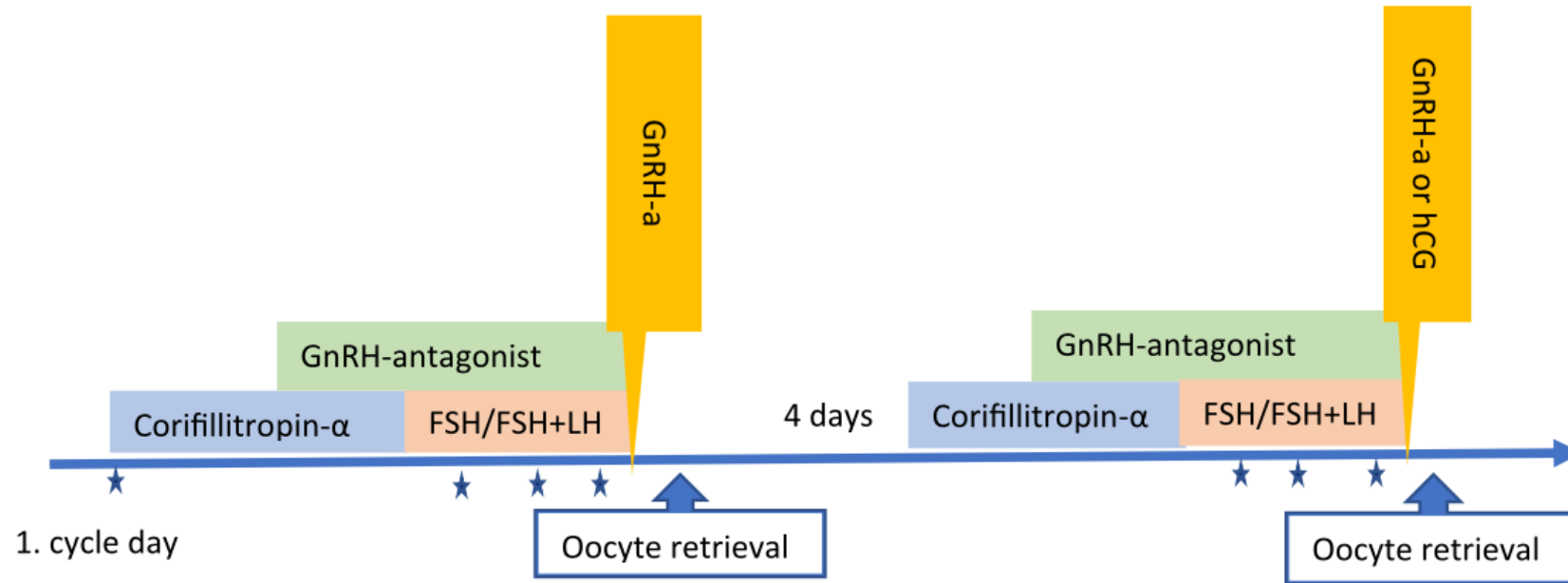
Table 2 The cycle characteristics in double stimulations in patients with poor ovarian response.

<i>Characteristic</i>	<i>First oocyte retrieval (n = 38)</i>	<i>Second oocyte retrieval (n = 30)</i>	<i>P-Value</i>
Stimulation duration (days)	10.2 ± 2.4	10.8 ± 3.1	NS
Human menopausal gonadotrophin dose (IU)	326.4 ± 248.9	1802.5 ± 712.7	<0.001
Number of follicles >10 mm on trigger day	1.9 ± 0.9	4.3 ± 2.8	<0.001
Number of follicles >14 mm on trigger day	1.5 ± 0.6	3.5 ± 2.0	<0.001
Number of oocytes retrieved	1.7 ± 1.0	3.5 ± 3.2	0.001
Number of metaphase II (metaphase II) oocytes	1.4 ± 1.0	2.7 ± 2.7	0.008
Number of immature oocytes	0.2 ± 0.5	0.8 ± 1.0	0.011
Number of fertilized oocytes	1.0 ± 1.0	2.1 ± 2.5	0.019
Number of cleaved embryos	1.0 ± 1.0	2.0 ± 2.4	0.045
Number of top-quality embryos	0.7 ± 1.0	1.2 ± 1.5	NS
Number of cryopreserved embryos	0.9 ± 1.0	1.3 ± 1.4	NS
Oocyte retrieval rate per follicle <i>n</i> (%)	62/78 (79.5)	105/183 (57.4)	<0.001
Mature oocyte rate <i>n</i> (%)	53/62 (85.5)	82/105 (78.1)	NS
Fertilization rate <i>n</i> (%)	37/53 (69.8)	62/82 (75.6)	NS
Cleavage rate <i>n</i> (%)	37/37 (100)	59/62 (95.2)	NS
Cancellation rate <i>n</i> (%)	20/38 (52.6)	13/30 (43.3)	NS

NS, not statistically significant.



Dual Stimulation



* Ultrasound scanning.

- Alsbjerg, B., Haahr, T., Elbaek, H. O., Laursen, R., Povlsen, B. B., & Humaidan, P. (2019). Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna criteria poor ovarian responders—a case series. *Reproductive biomedicine online*, 38(5), 677-682



Dual Stimulation



TABLE 2 CYCLE CHARACTERISTICS IN 54 PATIENTS UNDERGOING THE DUOSTIM PROTOCOL

	DuoStim 1 (n = 54)	DuoStim 2 (n = 54)	P-value
Mean of total FSH/FSH + LH dose ^a	1679 (SD 814)	2299 (SD 1267)	0.001
Mean days of additional FSH/FSH + LH	5.8 (SD 2.3)	6.3 (SD 3.2)	0.005
Mean number of oocytes retrieved	2.4 (SD 2.1)	3.7 (SD 2.6)	0.002
Number of patients with no oocytes retrieved	10	6	NS
Mean number of embryos vitrified	1.5 (SD 0.9)	1.8 (SD 1.8)	NS
Cancellation rate, n (%) ^b	33/54 (61%)	32/54 (59%)	NS

Values presented as mean (\pm SD), number or number (%).

NS = non-significant.

^a All patients were given 150 IU corifollitropin alfa.

^b Cancellation rate: percentages of patients who did not have embryos for cryopreservation.



How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A systematic review and meta-analysis

[Demian Glujovsky](#) , [Romina Pesce](#), [Mariana Miguens](#), [Carlos E. Sueldo](#), [Karinna Lattes](#) & [Agustín Ciapponi](#)

[Journal of Assisted Reproduction and Genetics](#) **37**, 2913–2928 (2020) | [Cite this article](#)



Dual Stimulation



The following results come from a sensitivity analysis that included only the low/moderate risk of bias studies. When comparing “Luteal” to “Conventional,” clinically relevant differences in MII oocytes were ruled out in all subgroups. We found that “Luteal” probably increases the COH length both, in the general infertile population (OR 2.00 days, 95% CI 0.81 to 3.19, moderate-quality evidence) and in oocyte freezing cycles (MD 0.85 days, 95% CI 0.53 to 1.18, moderate-quality evidence). When analyzing DuoStim among poor responders, we found that it appears to generate a higher number of MII oocytes in comparison with a single “Conventional” (MD 3.35, 95%CI 2.54–4.15, moderate-quality evidence).



Poor responders

PARAMETERS INCLUDED

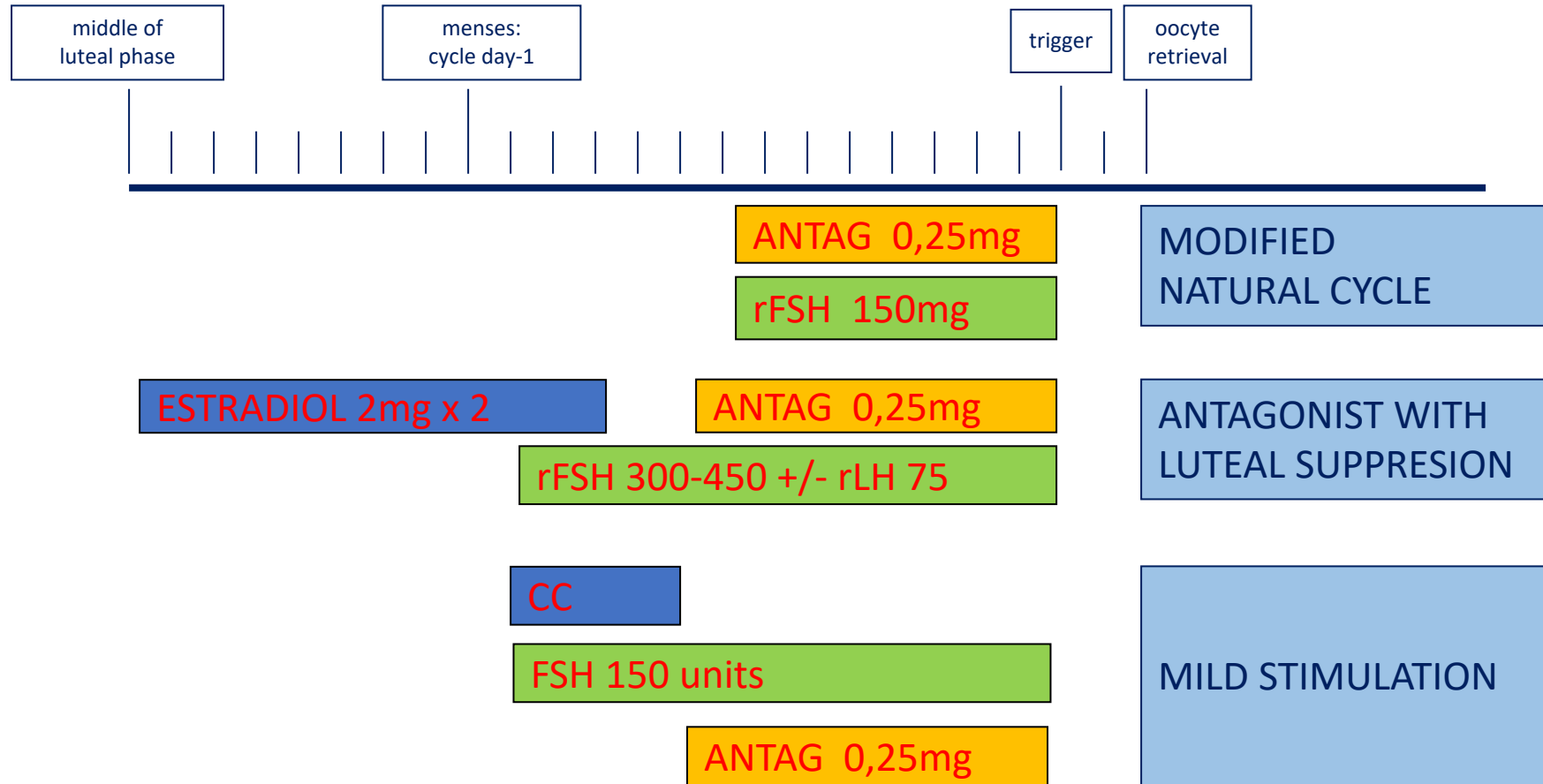
- Advanced maternal age (≥ 40 years) or any other POR risk factor
 - A previous incident of POR (cycles canceled or ≤ 3 oocytes with a conventional ovarian stimulation protocol)
 - A low ovarian reserve test (AFC $<5-7$ follicles or AMH $<0.5-1.1$ ng/ml)
-

Two of these three criteria are required for a POR diagnosis. In addition, two previous episodes of POR after maximal stimulation are sufficient to classify a patient as POR even in the absence of the other criteria mentioned.

POR, poor ovarian response; AFC, antral follicle count; AMH, anti-Müllerian hormone.



Poor responders





Poor responders



Clomiphene citrate alone or in combination with gonadotrophins, and gonadotropin stimulation alone are equally recommended for predicted poor responders.

Strong

⊕⊕○○

In women with poor ovarian response no differences exist in terms of safety and efficacy between CC alone, CC in combination with gonadotropins or gonadotropin stimulation alone.

It is unclear whether a higher gonadotropin dose is recommended over 150 IU for predicted poor responders.

Conditional

⊕○○○

There is evidence that a higher gonadotropin dose than 150 IU results in a higher number of oocytes in poor responders, and more chances of having an embryo for transfer. However, there was no difference in live birth/ongoing pregnancy rates. Furthermore, the sample sizes of the studies are small and therefore not sufficient to provide evidence for dose comparisons for live birth outcome. There is unlikely to be significant benefit with doses > 300 IU daily.

A gonadotropin dose higher than 300 IU is not recommended for predicted poor responders.

Strong

⊕○○○

The use of modified natural cycle is probably not recommended over conventional ovarian stimulation for predicted poor responders.

Conditional

⊕○○○

There are no good quality, controlled studies available to support the use of Modified natural cycle or Natural cycle IVF in poor responders.



Poor responders



Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama



Poor responders



Summary Statement:

- In women considered to be poor responders, there is fair evidence that clinical pregnancy rates after IVF are not substantially different when comparing mild ovarian-stimulation protocols using a combination of oral agents and low-dose gonadotropins (≤ 150 IU/d) to conventional-gonadotropin protocols. Data about oocyte yield are mixed. From two Level-I, good- to high-quality (Grade A, B) and several low-quality studies (Grade C). (Grade B).

Summary Statement:

- In women considered to be poor responders, there is fair evidence to support the recommendation that mild ovarian stimulation is cost-effective, though live-birth rates are extremely low in both groups. From one Level-I, good-quality (Grade B) study. Grade B.



Poor responders



human
reproduction
update

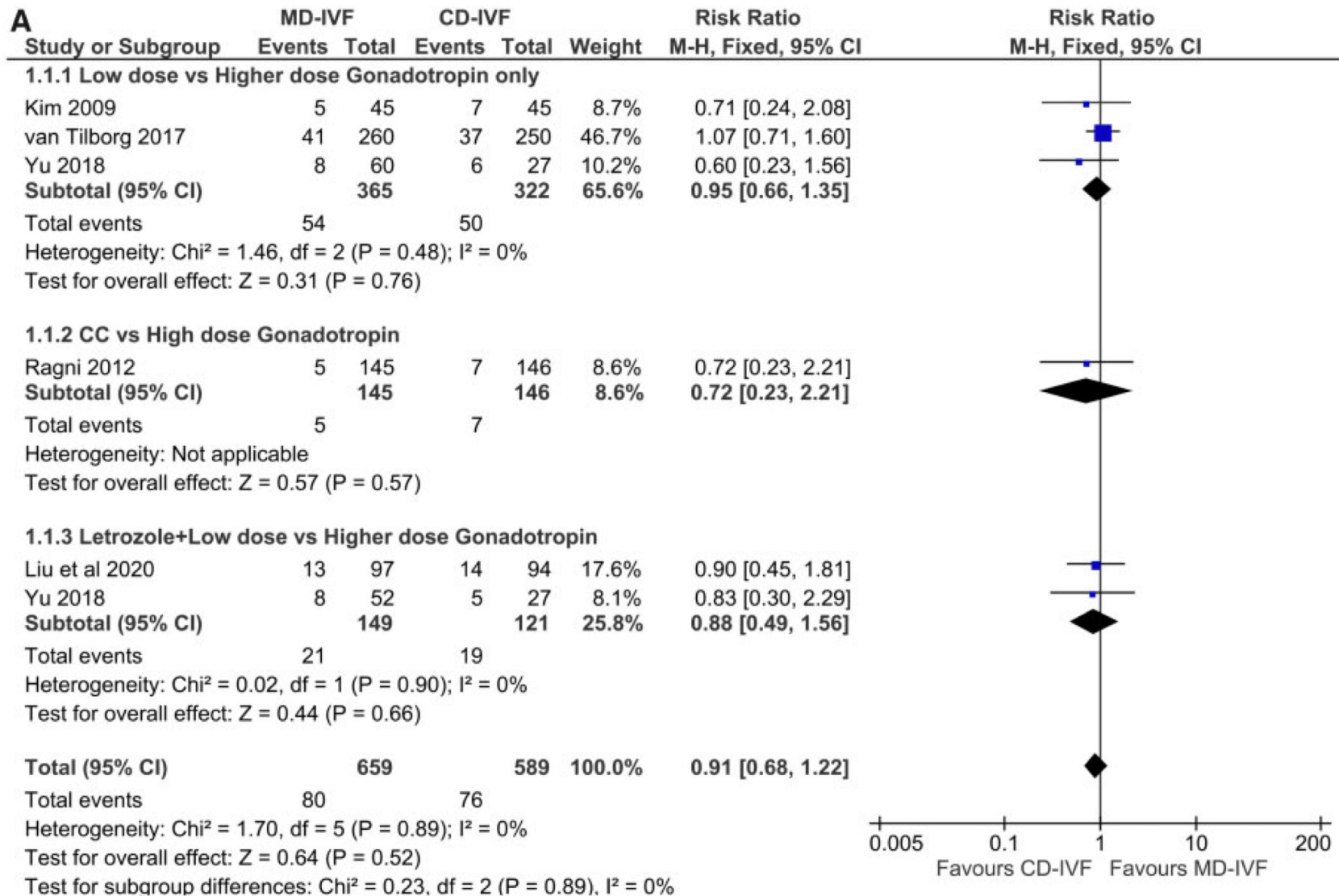
Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis

Adrija Kumar Datta ^{1,*}, **Abha Maheshwari** ², **Nirmal Felix**¹,
Stuart Campbell^{3,4}, and **Geeta Nargund**^{4,5}

¹Create Fertility, Birmingham, UK ²Aberdeen Fertility Centre and NHS Grampian, Aberdeen, UK ³St George's University of London, London, UK ⁴Create Fertility, London, UK ⁵St Georges University Hospitals NHS Trust London, London, UK



Poor responders





Poor responders

	Poor responders	Normal responders
Livebirth rates	No difference ⊕⊕⊕⊖ RR 0.91 [0.68, 1.22] RCT= 5, n= 1248 ✓ I ² 0% ✓ Narrow CI ✓ 2 large RCTs low RoB ✓ No RCT contradicted × 1 study with unclear RoB × Clinical heterogeneity	No difference ⊕⊕⊕⊖ RR 0.88 [CI 0.69, 1.12] RCT= 3, n= 573, ✓ I ² 0% ✓ Narrow CI ✓ ↓ Clinical heterogeneity ✓ No RCT contradicted × Studies with unclear RoB
OHSS rates	–	↓ with MD-IVF ⊕⊕⊕⊖ RR 0.26 [CI 0.14, 0.49] RCT= 9, n= 1925 ✓ I ² 0% ✓ Narrow CI ✓ Large effect size × Unclear RoB × Clinical heterogeneity
Cycle cancellation rates	No difference ⊕⊖⊖⊖ RR 1.33 [CI 0.96, 1.85] RCT= 15, n= 3459 × I ² 64% × Wide CI × Most RCTs with RoB × Clinical heterogeneity	↑ with MD-IVF ⊕⊖⊖⊖ RR 2.08 [CI 1.38, 3.14]* RCT= 12, n= 2654 × I ² 48% × Wide CI × Small RCTs, unclear RoB × Clinical heterogeneity
Ongoing pregnancy rates	No difference ⊕⊕⊕⊖ RR 1.02 [CI 0.81, 1.25] RCT= 7, n= 2006 ✓ I ² 0% ✓ Narrow CI ✓ 3 large RCTs low RoB ✓ No RCT contradicted × Clinical heterogeneity	No difference ⊕⊕⊕⊖ RR 1.10 [CI 0.88, 1.38] RCT= 7, n= 1026 ✓ I ² 0% ✓ ↓ Clinical heterogeneity ✓ No RCT contradicted × Small studies with unclear RoB



Triggering



Εκτίμηση και παρακολούθηση της διέγερσης



- Με υπερηχογραφική εκτίμηση, αριθμός και μέγεθος ωοθυλακίων
 - Εκτίμηση κάθε δύο ημέρες
 - Η αύξηση προς το τέλος της διέγερσης επιταχύνει
- Με εκτίμηση των επιπέδων E2
 - 50 – 400pg/ml per follicle
 - Σημασία έχει η σύγκριση τιμών και όχι οι απόλυτες τιμές

	The addition of oestradiol measurements to ultrasound monitoring is probably not recommended.	Conditional	⊕⊕○○	Based on the currently published evidence, monitoring of the stimulation phase by using serum oestradiol measurements and ultrasound is not superior to monitoring by ultrasound alone in terms of efficacy and safety
56	A poor response to ovarian stimulation alone is not a reason to cancel a cycle.	Strong	⊕○○○	For poor responders, pregnancy rates may be low but not absent. Therefore, the GDG recommends the physician to counsel patients individually regarding pregnancy prospects and the decision to continue this or further treatment.
57	The physician should counsel the individual poor responder regarding pregnancy prospects and decide individually whether to continue this and/or further cycles.	GPP		



Final triggering



- Πότε χορηγούμε την HCG
 - Η επιλογή του χρόνου είναι πολυπαραγοντική
 - Να επιτραπεί σε περισσότερα ωοθυλάκια να αυξηθούν σε μέγεθος χωρίς να παραταθεί υπερβολικά ο κύκλος
 - Στόχος περισσότερα ωοθυλάκια με μέση διάμετρο 17 – 18mm με ικανοποιητική E2
 - 250μg rHCG ή 10.000iu uHCG
- Ωοληψία 34 – 36 ώρες μετά τη χορήγηση

The decision on timing of triggering in relation to follicle size is multi-factorial, taking into account the size of the growing follicle cohort, the hormonal data on the day of pursued trigger, duration of stimulation, patient burden, financial costs, experience of previous cycles and organizational factors for the centre. Most often, final oocyte maturation is triggered at sizes of several of the leading follicles between 16-22 mm.

GPP

Later hCG administration is associated with the retrieval of more oocytes. An effect on any other efficacy or safety or patient-related outcome was either not studied or not demonstrated in a consistent (e.g. homogenous) way across studies.

The use of recombinant hCG and urinary hCG is equally recommended for triggering final oocyte maturation during ovarian stimulation protocols.

Strong

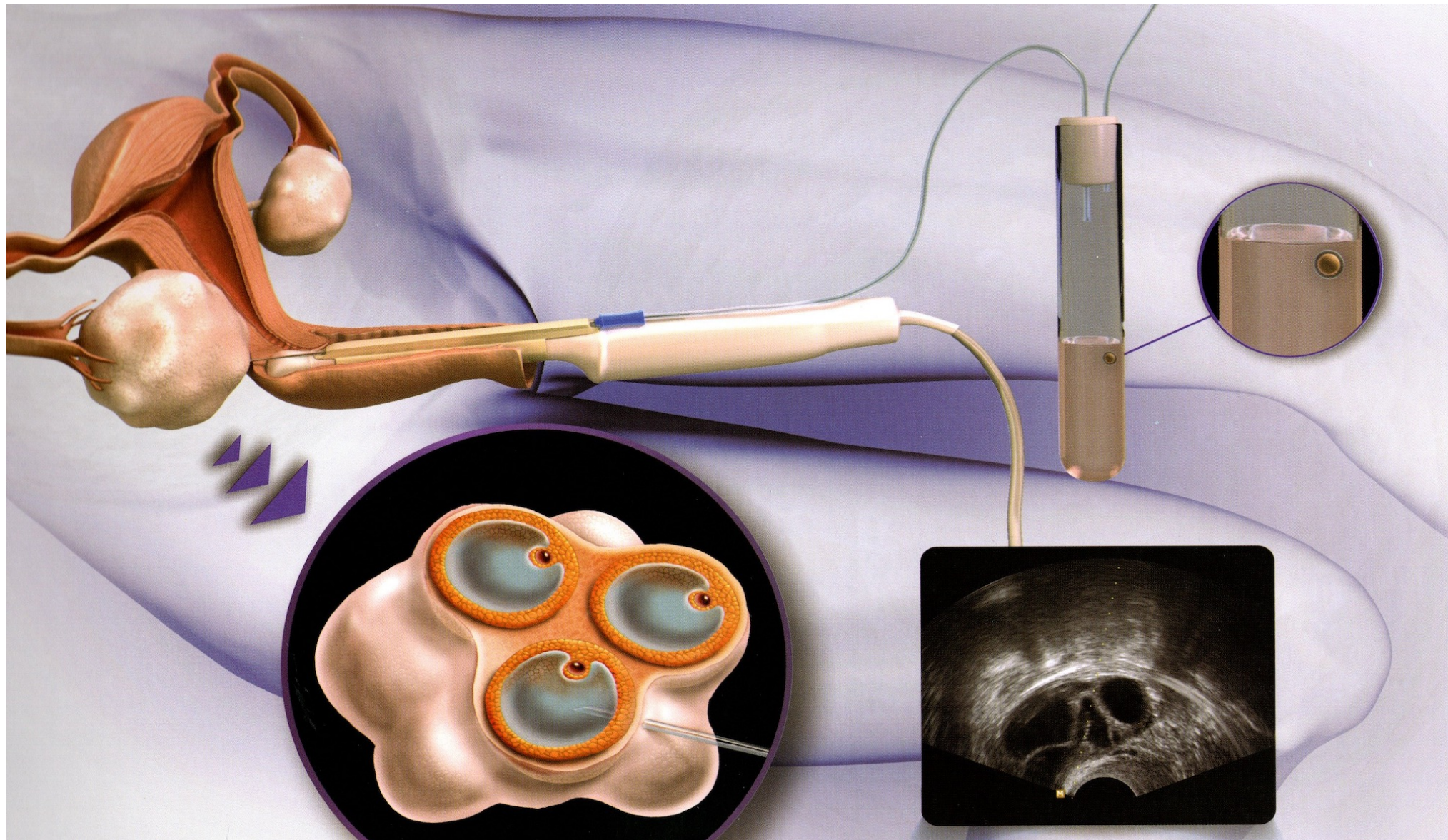
⊕⊕○○

Cochrane meta-analysis shows equal efficacy and safety for urinary and recombinant hCG.

Ωοληψία



Ωοληψία





Ωοληψία





Ωοληψία

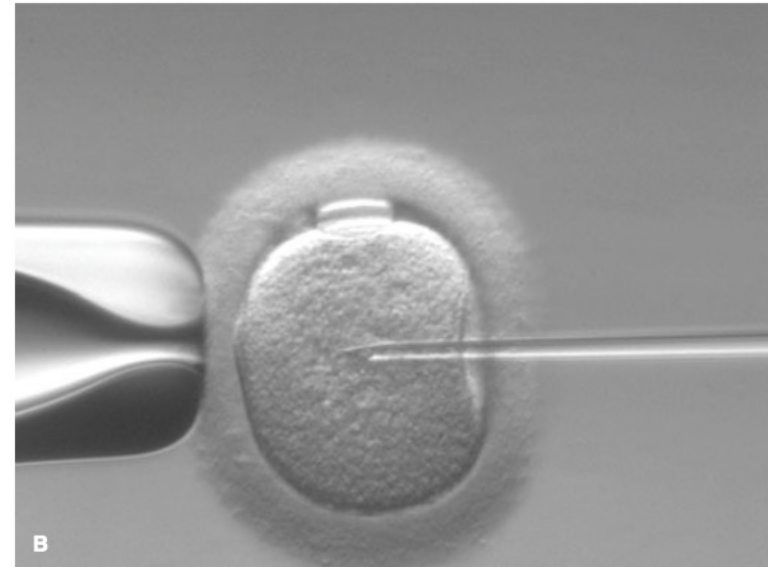
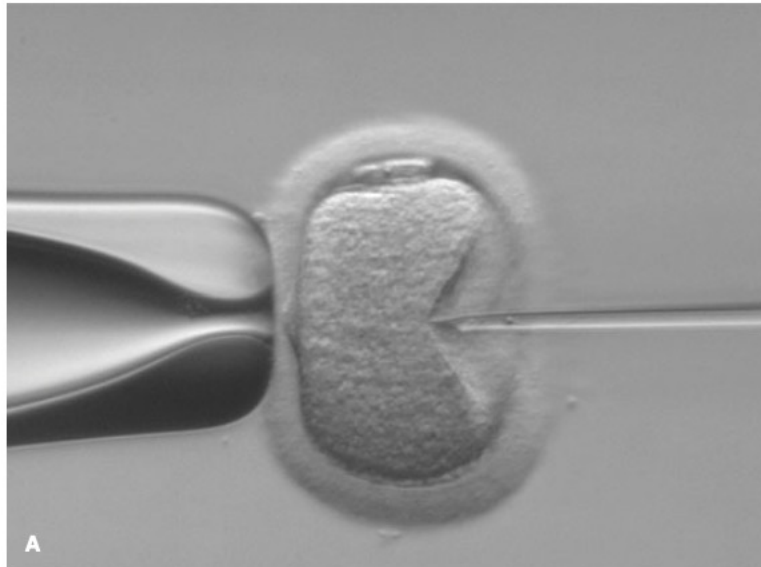
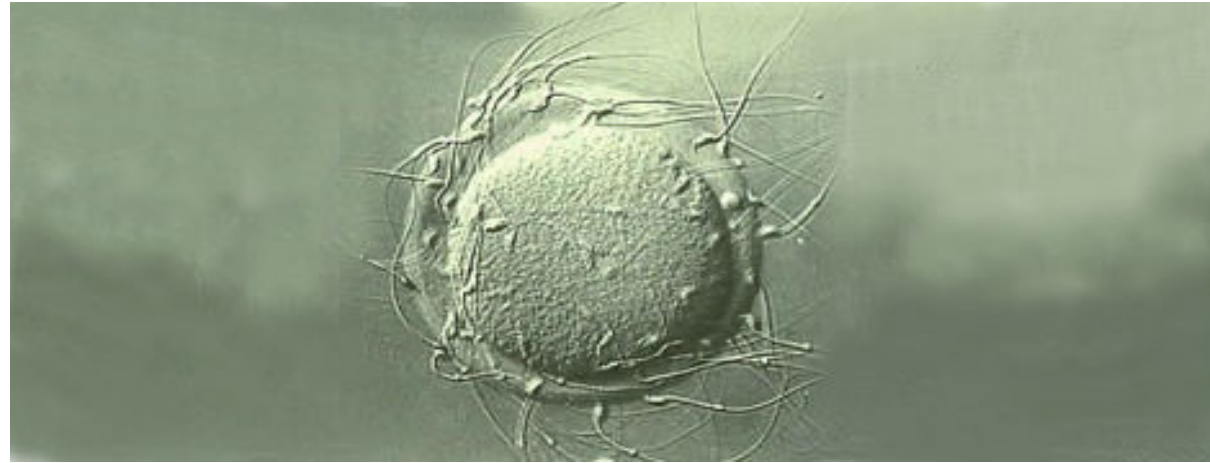


- Ο εμβρυολόγος εντοπίζει τα ωάρια και τα ταξινομεί ανάλογα με το επίπεδο ωριμότητας τους που βασίζεται πρωτίστως στον αριθμό των μειωτικών διαιρέσεων που έχουν υποστεί
- Τα ωάρια μεταφέρονται σε κλίβανο μέσα σε καλλιεργητικό υλικό όπου φυλάσσονται στους 37 βαθμούς Κελσίου με 6% CO₂
- Στις επιπλοκές της ωοληψίας περιλαμβάνονται:
 - Η τρώση αγγείων
 - Η αιμορραγία
 - Οι λοιμώξεις
 - Οι επιπλοκές από την αναισθησία
 - Η συστροφή ωοθήκης (συνήθως ατελής)
- Στον ίδιο χρόνο λαμβάνεται και δείγμα σπέρματος από τον σύζυγο

Γονιμοποίηση



Γονιμοποίηση





Γονιμοποίηση





Γονιμοποίηση



Day 1: Στάδιο των δύο προπυρήνων



Day 2: Στάδιο των 4 κυττάρων



Αποτελεί διαγνωστικό σημείο γονιμοποίησης



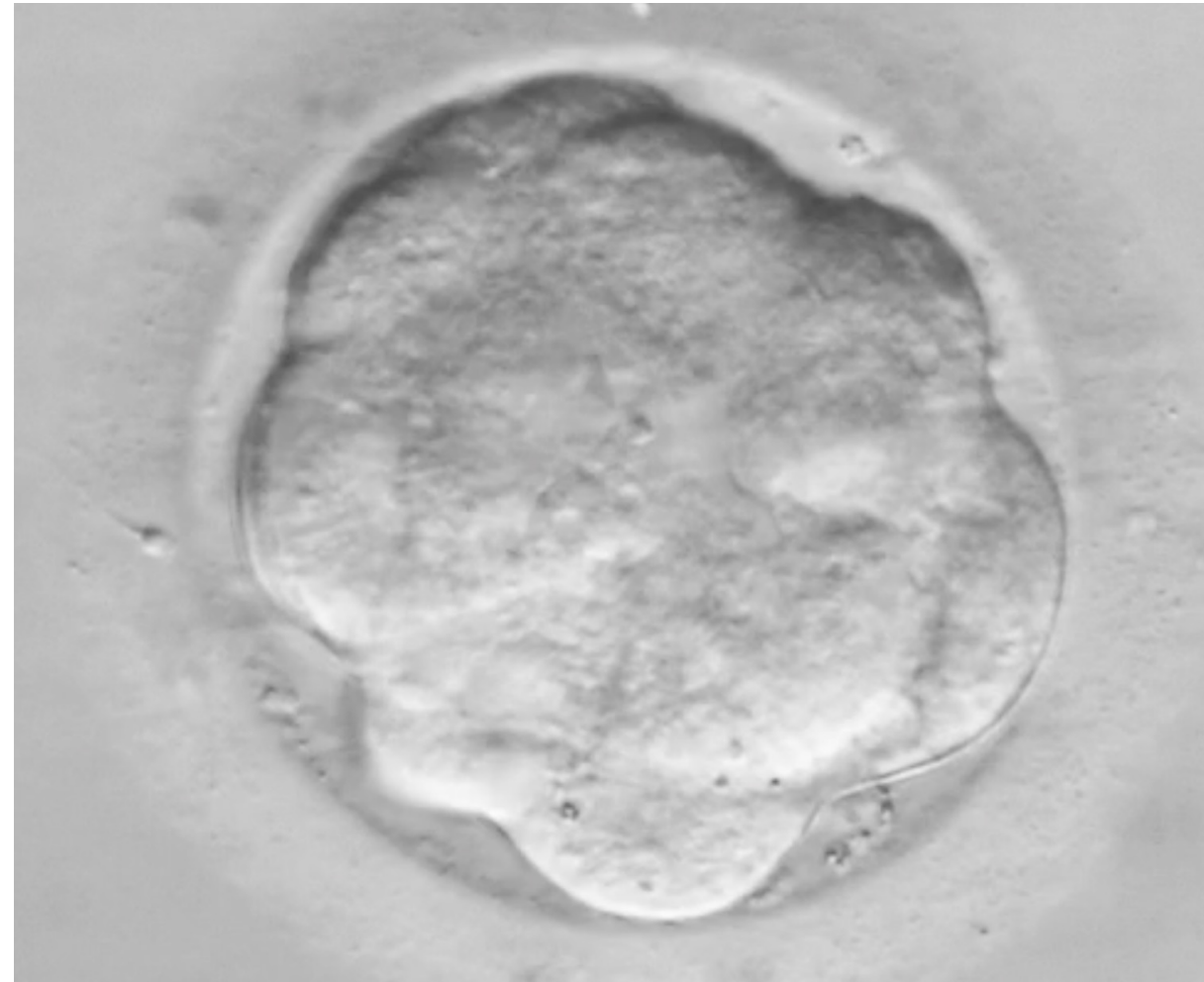
Γονιμοποίηση



Day 3: Στάδιο των 8 κυττάρων



Day 4: Μορίδιο

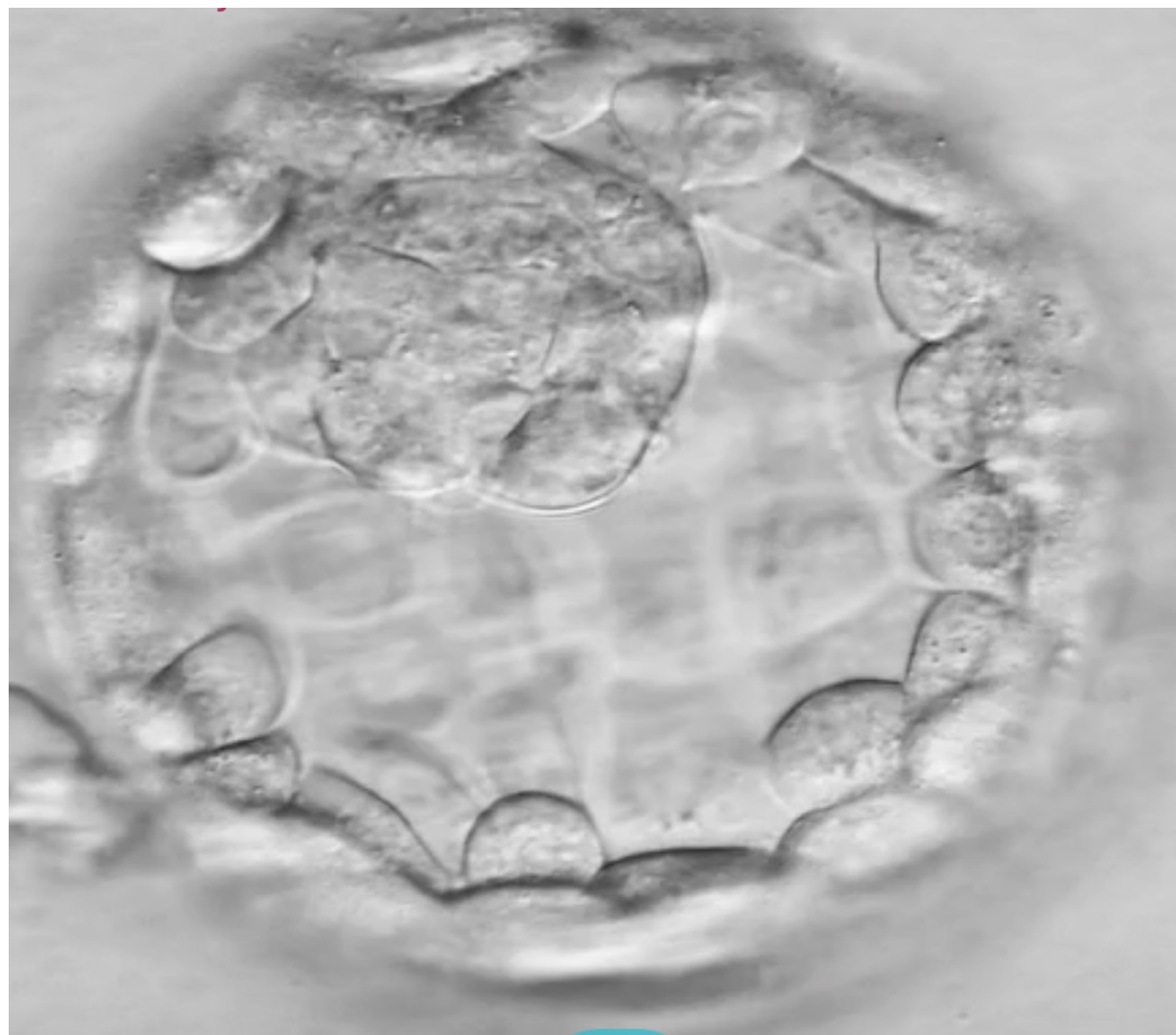




Γονιμοποίηση



Day 5: Βλαστοκύστη



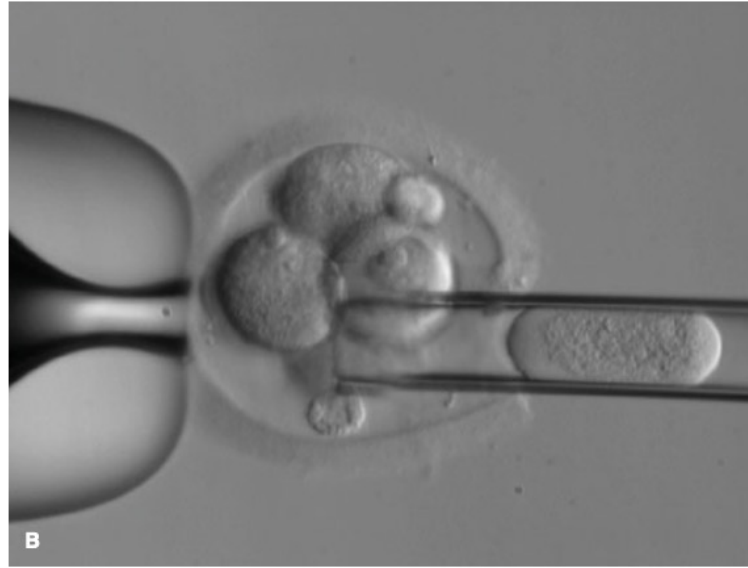
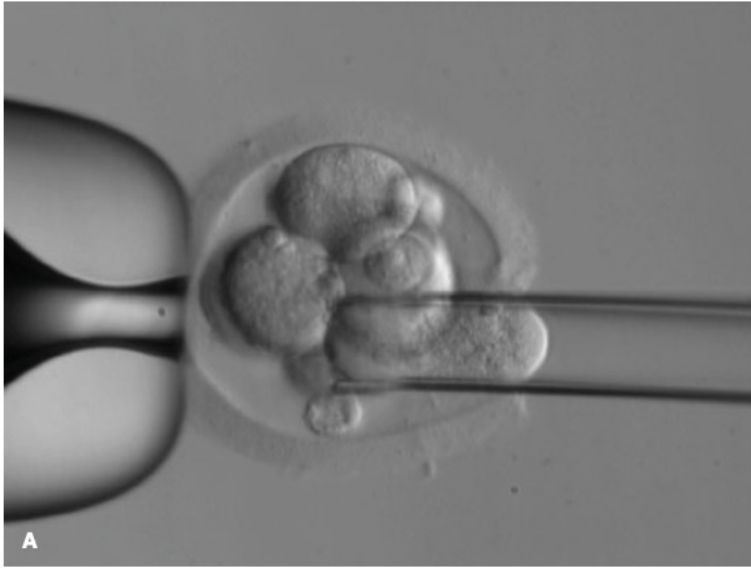


Γονιμοποίηση



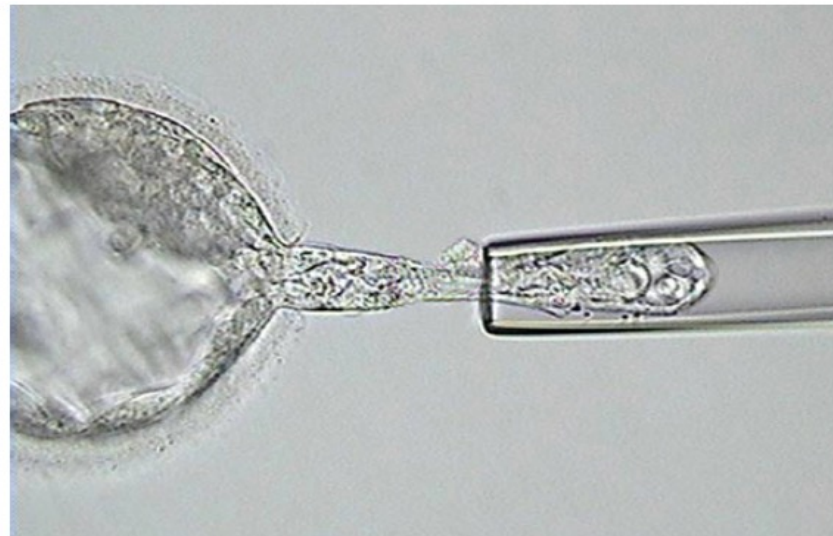


Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος



Σε έμβρυα 3^{ης} ημέρας:

- Βιοψία ενός ή δύο βλαστομεριδίων
- Υψηλό ποσοστό μωσαϊκισμών
- Μειωμένα ποσοστά λόγω τραυματισμού του εμβρύου



Σε βλαστοκύστες 5^{ης} ημέρας:

- Λήψη κυττάρων από τη τροφοβλάστη
- Περισσότερο υλικό
- Καλύτερα αποτελέσματα διαγνωστικά
- Δυνατότητα κατάψυξης του εμβρύου μέχρι την ολοκλήρωση του ελέγχου

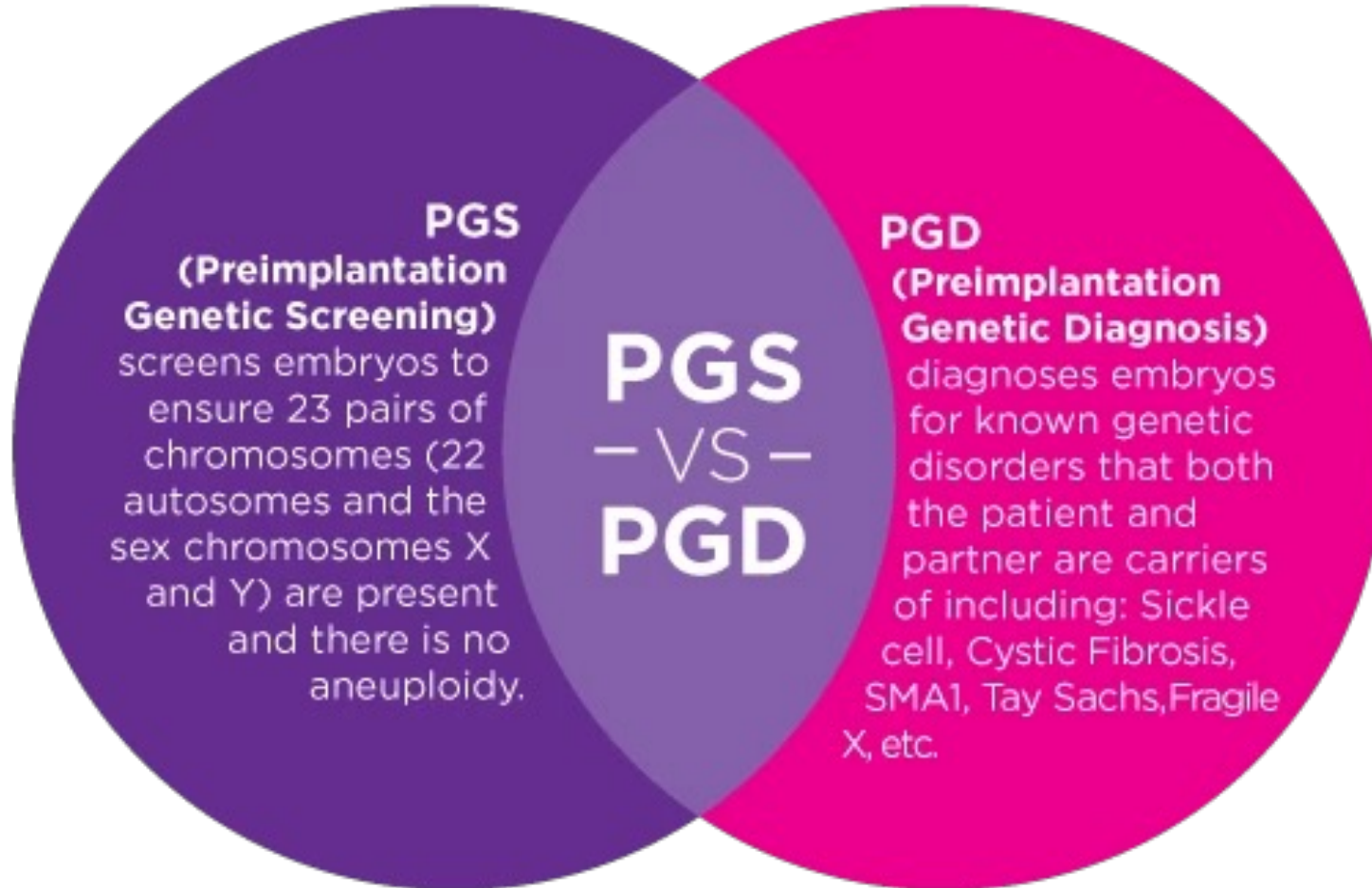


Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος



PGS / PGT-A

- Γονέας με χρωμοσωμιακή διαταραχή (ισοζυγισμένες μεταθέσεις)
- Ζευγάρια προχωρημένης ηλικίας
- Ζευγάρια με πολλαπλές αποβολές
- Ζευγάρια με πολλαπλές αποτυχίες εμφύτευσης



PGD

- Τα συχνότερα αναζητούμενα νοσήματα είναι:
- κυστική ίνωση
 - β-θαλασσαιμία
 - δρεπανοκυτταρική αναιμία
 - μυική δυστροφία
 - fragile X
- αλλά και γονίδια που προδιαθέτουν σε νόσο στο μέλλον όπως: BRCA 1 και 2, Huntigtons' και οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση εντέρου

Εμβρυομεταφορά



Εμβρυομεταφορά



- Υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση
- Όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και ατραυματικά
- Στο άνω τριτημόριο (ιδανικά ένα εκατοστό από τον πυθμένα)
- Άμεση κινητοποίηση και αποφυγή μόνο βαριάς σωματικής άσκησης για δύο ημέρες






Εμβρυομεταφορά



- Ο αριθμός εμβρύων που μεταφέρεται καθορίζεται από την ελληνική νομοθεσία
- Σε γυναίκες έως 35 ετών μεταφέρονται έως δύο έμβρυα
- Στην περίπτωση που τα έμβρυα είναι βλαστοκύστες και καλής ποιότητας τότε ιδίως στις γυναίκες ηλικίας έως 35 ετών συστήνεται η μεταφορά ενός εμβρύου
- Σε γυναίκες 35 έως 40 ετών μεταφέρονται δύο έμβρυα τις πρώτες δύο φορές και από τρία κάθε επόμενη
- Άνω των 40 ετών μπορούν να μεταφερθούν τρία έμβρυα
- Σε περίπτωση δωρεάς ωαρίων ο μέγιστος αριθμός που μεταφέρεται είναι δύο ανεξαρτήτου ηλικίας και προσπαθειών



Υποστήριξη
ωχρινικής φάσης



Προγεστερόνη



- Παράγεται αρχικά από το κοκκιώδη κύτταρα του ωχρού σωματίου
- Τα επίπεδά της αυξάνουν προοδευτικά φθάνοντας τα 25 ng/ml περίπου 7-8 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία
- Έχει ποικίλες βιολογικές δράσεις, με κυριότερη την προετοιμασία του ενδομητρίου για να υποδεχθεί το έμβρυο
- Εάν επέλθει εγκυμοσύνη, το ωχρό σωματίο συνεχίζει τη λειτουργία του για 6-8 εβδομάδες, υποστηριζόμενο από την έκκριση χοριακής γοναδοτροπίνης από την συγκυτιοτροφοβλάστη
- Μετά τις 8 – 9 εβδομάδες, την ορμονική υποστήριξη της κήσεως αναλαμβάνει ο πλακούντας

Και αφού μόνο ένα ωχρό αρκεί για τις φυσιολογικές κήσεις, στην υποβοηθούμενη με πολλαπλά ωχρά γιατί υπάρχει πρόβλημα???



Υποστήριξη ωχρινικής φάσης



Θεωρίες διαταραχής της ωχρινικής φάσης σε κύκλους υποβοηθούμενης

- Το συνεχές down regulation του άξονα, ιδίως σε κύκλους που έχει προηγηθεί χορήγηση αγωνιστή, συμβάλει στη καθυστερημένη υποφυσιακή ανάκαμψη
- Η ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων *per se* μπορεί άμεσα ή έμμεσα να επηρεάζει τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης
- Η αναρρόφηση πολλών κοκκιωδών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ωοληψίας μπορεί να μειώσει έως εξαλείψει την κύρια πηγή παραγωγής προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο
- **Τα πολύ υψηλά επίπεδα στεροειδών που σχετίζονται με τον μεγάλο αριθμό ωχρών σωματίων κατά τη διάρκεια της πρώιμης ωχρινικής φάσης μπορούν άμεσα να αναστείλουν την παραγωγή LH μέσω της αρνητικής ανατροφοδότησης του άξονα**
- Παρά την ταχύτερη ανάκαμψη του άξονα (εντός 24 ωρών) σε κύκλους με ανταγωνιστή ισχύει ακριβώς το ίδιο φαινόμενο



Υποστήριξη ωχρινικής φάσης

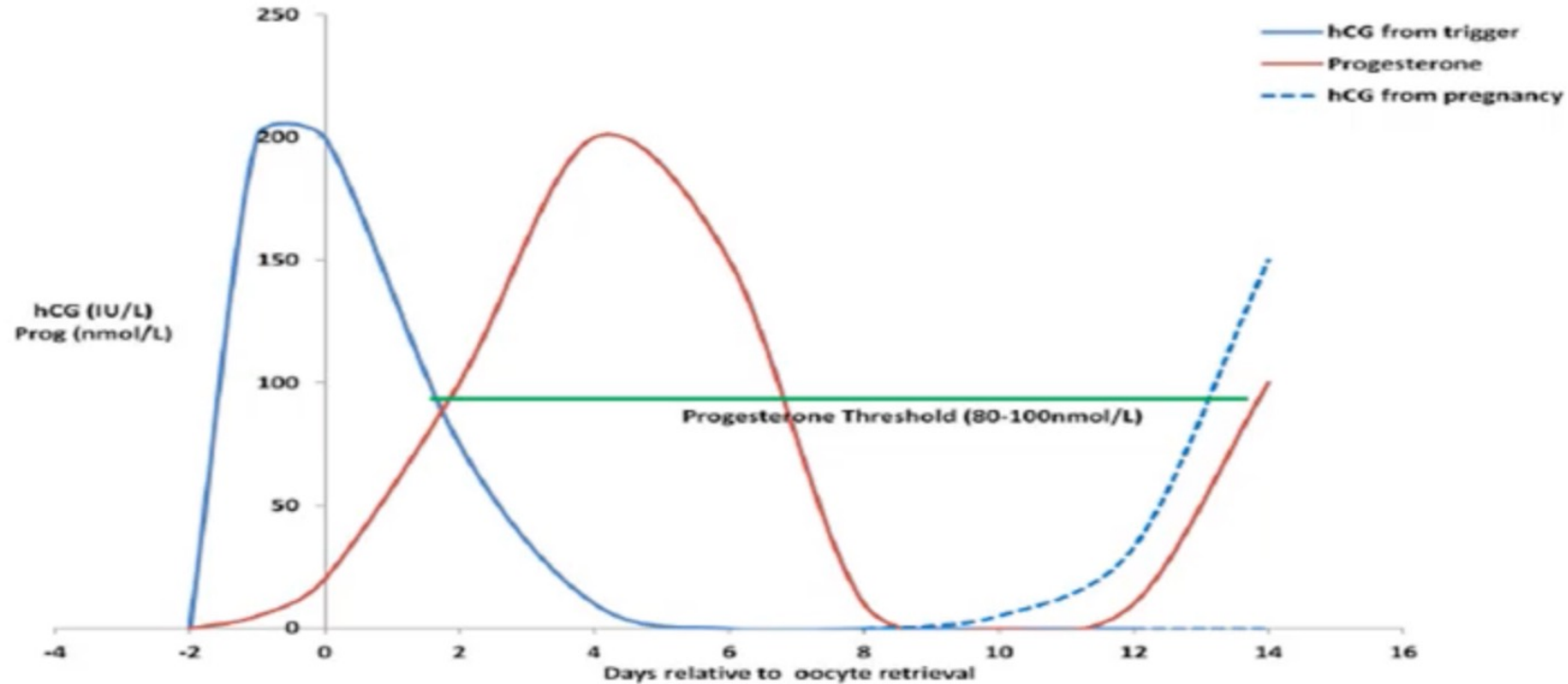


Figure 2.
Summary of hCG and progesterone levels from the time of hCG trigger until early pregnancy during ART. After hCG trigger (day -2), hCG levels rapidly rise to around 200 IU/L at the time of oocyte retrieval (day 0) and are then cleared by around day 5 after retrieval (Beckers *et al.*, 2003). Progesterone levels follow more slowly, as granulosa cells become luteinized, and peak around day 5 after retrieval and rapidly drop there after (Beckers *et al.*, 2000). This creates several days during which endogenous progesterone levels lack hCG stimulation and require supplementation to remain over the threshold of 80–100 nmol/L to maintain pregnancy (Andersen and Andersen, 2014).



Υποστήριξη ωχρινικής φάσης



Οδός χορήγησης

- Κολπικά σε γέλη ή μαλακό δισκίο (first uterine effect – επιτυγχάνει υψηλότερα επίπεδα στο ενδομήτριο)
- Ενδομυϊκά (σπάνια κάνει άσηπτα αποστήματα)
- Από του στόματος (first pass effect – πιο έντονες παρενέργειες αλλά καλύτερη συμμορφωσιμότητα)

Έναρξη χορήγησης

- Η πρώτη έναρξη σχετίζεται με φτωχότερα αποτελέσματα
- **24 ώρες με 48 ώρες μετά την ωληψία**

Table 1. Pharmaceutical form and routes of administration of progesterone available for clinical use

Route of administration	Formulation	Recommended regimens
Oral	Micronized progesterone capsules 100–200 mg	200–600 mg/day (no longer used)
Intramuscular	Natural progesterone in oil ampoules of 100 mg	25–100 mg/day
Vaginal	Micronized progesterone cps 100–200 mg vaginal tablets 100 mg	600–800 mg/day
	Single use, disposable, vaginal applicator containing 90 mg of bioadhesive progesterone gel	90 mg once or twice a day
Subcutaneous	Vaginal ring releasing progesterone (11 mg/day)	Not yet available for clinical use
	Water-soluble progesterone-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex ampoules of 25 mg	25 mg/day



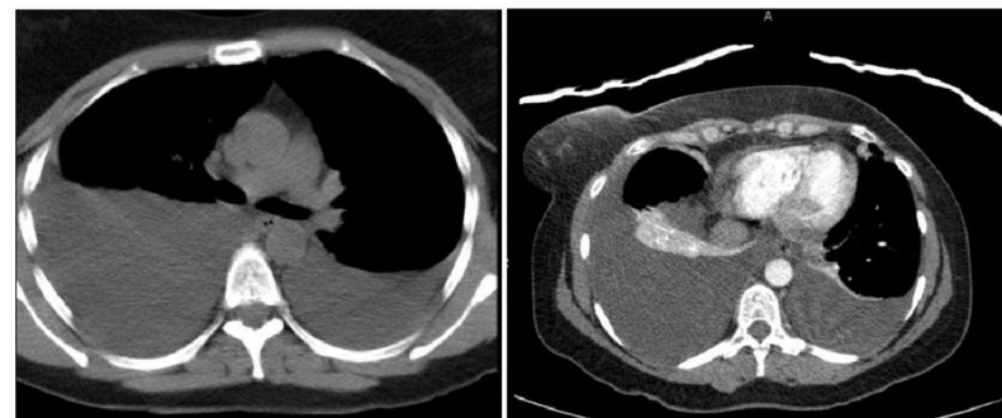
Σύνδρομο Υπερδιέγερσης
Ωοθηκών



Επίπτωση



- Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών είναι μία σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της ωοθηκικής διέγερσης
- Ήπιες μορφές του συνδρόμου εμφανίζονται στο 30 – 33% των κύκλων υποβοηθούμενης
- Μέτριας βαρύτητας OHSS αφορά το 3 – 5% των κύκλων
- Σοβαρό OHSS εμφανίζεται σε ποσοστό 0.1 – 0.2%
- Ακριβής επίπτωση του συνδρόμου είναι δύσκολο να καταγραφεί



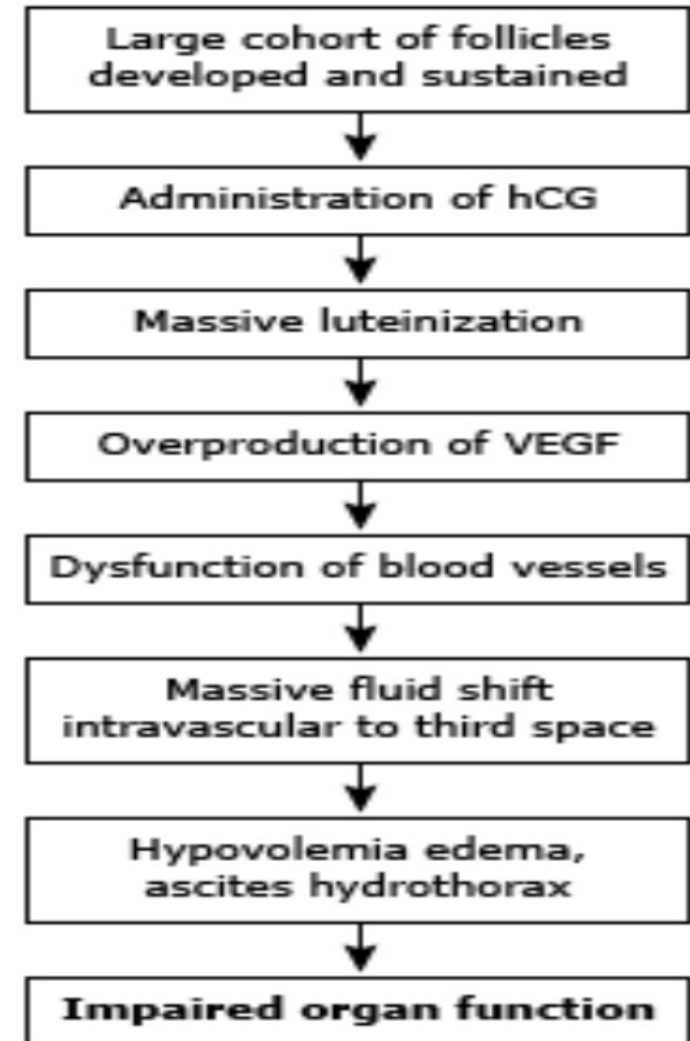
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2016). Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and sterility*, 106(7), 1634-1647.
- Guerra, R. G., De La Fuente Bitaine, L., & Azqueta, N. R. (2017). Bilateral Pleu-ral Effusion as Unique Manifestation of Atypical Ovarian Hyperstimulation Syn-drome. *J Reprod Med Gynecol Obstet*, 2(004).



Παθοφυσιολογία



- Αναστολή του αρνητικού feedback μέσω της χορήγησης γοναδοτροπινών
- Συνέχιση της ανάπτυξης και της ωχρινοποίησης μεγάλου αριθμού ωοθυλακίων
- Εμφανίζεται αυξημένη έκκριση προ-φλεγμονωδών (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) και αγγειοκινητικών κυτταροκινών
- **VEGF: heparin-binding protein που δρα απευθείας στα κύτταρα του ενδοθηλίου και προάγει την διαφοροποίηση και την πολλαπλασιασμό τους**





Παθοφυσιολογία

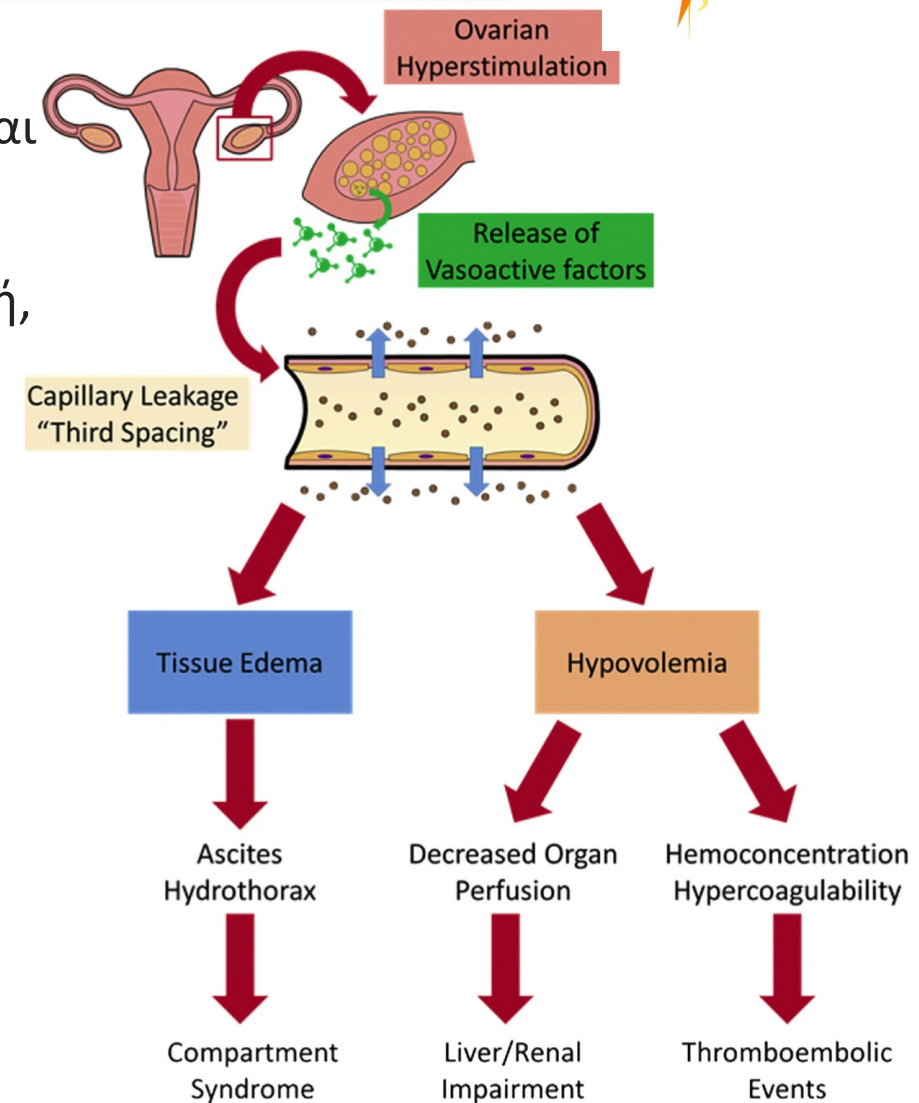


- Παράγεται προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης από τα κοκκιώδη κύτταρα της θήκης
 - Αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και ευνοεί τη μεταφορά υγρών πλούσιων σε πρωτεΐνες προς τον τρίτο χώρο
 - Η συγκέντρωση δε του VEGF είναι θετικά σχετιζόμενη όχι μόνο με την εμφάνιση αλλά και με τη βαρύτητα του συνδρόμου
 - Για την εμφάνιση του συνδρόμου δεν αρκούν οι υψηλές τιμές VEGF αλλά απαιτείται και αύξηση του όγκου των ωοθηκών
 - Μελέτες σε έγκυες μετά από δωρεά ωαρίων εμφανίζουν υψηλές τιμές VEGF αλλά όχι OHSS, αν και σπάνια έχει περιγραφεί OHSS σε αυτόματες κυήσεις
- Pau, E., Alonso-Muriel, I., Gómez, R., Novella, E., Ruiz, A., García-Velasco, J. A., ... & Pellicer, A. (2006). Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction*, 21(6), 1453-1460
- Álvarez, C., Martí-Bonmatí, L., Novella-Maestre, E., Sanz, R., Gómez, R., Fernández-Sanchez, M., ... & Pellicer, A. (2008). Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 63(1), 28-29.



Ο ρόλος της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης στο OHSS

- Η εμφάνιση ασκητικού υγρού οδηγεί σε διάταση της κοιλίας, άλγος και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση
- Αύξηση της πίεσης άνω των 12mmHg αρχίζει να επηρεάζει τη νεφρική, την αναπνευστική και τη καρδιακή λειτουργία
- Βαρύ OHSS συνοδεύεται συνήθως με σταθερές πιέσεις άνω των 20mmHg
- Εμφάνιση ολιγουρίας και διακοπή της φλεβικής επαναφοράς με συνοδό ηπατικό, νεφρικό και σπλαχνικό οίδημα
- Που με τη σειρά τους ευθύνονται για τον παραλυτικό ειλεό, τους εμέτους και τη διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία
- Όσο επιτείνονται οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω απώλειας και νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζεται το εγκεφαλικό οίδημα, οι διαταραχές της συνείδησης και οι μεταβολικές διαταραχές





OHSS και θρομβώσεις

- Η αιμοσυμπύκνωση και η στάση της κυκλοφορίας σε συνδυασμό με τις αυξημένες τιμές hCG ή E2 προδιαθέτουν σε μία υπερπηκτική κατάσταση
- Το 80% των περιπτώσεων θρόμβωσης επισυμβαίνει στο φλεβικό δίκτυο
- Τα κυριότερα σημεία θρόμβωσης με φθίνουσα σειρά είναι:
 - η έσω και έξω σφαγίτιδα φλέβα
 - η υποκλείδιος
 - το φλεβικό δίκτυο του κάτω άκρου
 - το φλεβικό δίκτυο του άνω άκρου
 - το φλεβικό δίκτυο του εγκεφάλου
 - οι νεφρικές φλέβες
 - και η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς
- Αρτηριακά έμβολα παρατηρούνται συνηθέστερα στην πνευμονική και το αρτηριακό δίκτυο του εγκεφάλου



Σπάνιες Περιπτώσεις

- Μπορεί να εμφανιστεί OHSS επί απουσίας εξωγενούς χορήγησης γοναδοτροπινών
- Τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να οφείλονται:
 - Αυξημένη ενδογενή παραγωγή γοναδοτροπινών (hCG)
 - Αυξημένη παραγωγή TSH
 - Μεταλλάξεις του υποδοχέα της FSH που οδηγούν σε αυξημένη απάντηση στην ενδογενώς παραγόμενη FSH

- Vasseur, C., Rodien, P., Beau, I., Desroches, A., Gérard, C., de Poncheville, L., ... & Misrahi, M. (2003). A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *New England Journal of Medicine*, 349(8), 753-759.
- Topdagi Yilmaz, E. P., Yapca, O. E., Topdagi, Y. E., Kaya Topdagi, S., & Kumtepe, Y. (2018). Spontaneous ovarian Hyperstimulation syndrome with FSH receptor gene mutation: two rare case reports. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2018.



Παράγοντες Κινδύνου



Risk factors present at baseline: Before gonadotropin administration

Previous OHSS

PCOS

Potential markers:

- Basal serum anti-müllerian hormone >3.3 ng/mL
- Antral follicle count >8

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in follicular growth (*BMP15*)

Risk factors related to ovarian response

Multiple follicles >20 follicles larger than 10 mm

High or rapidly rising serum estradiol concentration (>3500 pg/mL [12,850 pmol/L] in COH)

High number of oocytes retrieved

hCG given for luteal phase supplementation

Elevated serum/follicular fluid VEGF levels

Pregnancy (increase in endogenous hCG)

OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome; PCOS: polycystic ovary syndrome; BMP: bone morphogenetic protein; COH: controlled ovarian hyperstimulation; hCG: human chorionic gonadotropin; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Risk factors associated with the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

Young age (<35 years)

Low body mass index – asthenic habitus

Polycystic ovarian syndrome

History of atopy or allergies

Previous episode of OHSS

Pregnancy

Higher or repeated doses of exogenous human chorionic gonadotropin

Gonadotropin-releasing hormone – agonist protocol

Use of Clomiphene citrate

Increased number of developing follicles (>35)

≥ 14 oocytes retrieved

Elevated serum estradiol (>2500 pg/mL)

- Timmons, D., Montrieff, T., Koyfman, A., & Long, B. (2019). Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians. *The American journal of emergency medicine*, 37(8), 1577-1584.
- Fiedler, K., & Ezcurra, D. (2012). Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 1-10.



Ταξινόμηση



Ως προς τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων σε:

- **Early onset**
 - 4 με 7 ημέρες μετά την hCG
- **Late onset**
 - 9 ημέρες μετά το trigger

Classification of OHSS symptoms.

OHSS stage	Clinical feature	Laboratory feature
Mild	Abdominal distension/discomfort Mild nausea/vomiting Mild dyspnea Diarrhea Enlarged ovaries	No important alterations
Moderate	Mild features Ultrasonographic evidence of ascites	Hemoconcentration (Hct >41%) Elevated WBC (>15,000 mL)
Severe	Mild and moderate features Clinical evidence of ascites Hydrothorax Severe dyspnea Oliguria/anuria Intractable nausea/vomiting	Severe hemoconcentration (Hct >55%) WBC >25,000 mL CrCl <50 mL/min Cr >1.6 mg/dL Na+ <135 mEq/L K+ >5 mEq/L Elevated liver enzymes
Critical	Low blood/central venous pressure Pleural effusion Rapid weight gain (>1 kg in 24 h) Syncope Severe abdominal pain Venous thrombosis Anuria/acute renal failure Arrhythmia Thromboembolism Pericardial effusion Massive hydrothorax Arterial thrombosis Adult respiratory distress syndrome Sepsis	Worsening of findings

Note: Hct = hematocrit; WBC = white blood cell; CrCl = creatinine clearance; Cr = creatinine; Na+ = sodium; K+ = potassium.

Adapted from Navot D, Bergh PA, Laufer N (Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-61). Terms of use: Fiedler K, Ezcurra D (Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:32. © 2012 Fiedler and Ezcurra; licensee BioMed Central Ltd. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 2.0 Generic License: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>. It is attributed to Klaus Fiedler and Diego Ezcurra, and the original version can be found at <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-32#CR9>).

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe OHSS. Fertil Steril 2016.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2016). Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and sterility*, 106(7), 1634-1647.



Αρχική διερεύνηση



Examination

General: assess for dehydration, oedema (pedal, vulval and sacral); record heart rate, respiratory rate, blood pressure, body weight

Abdominal: assess for ascites, palpable mass, peritonism; measure girth

Respiratory: assess for pleural effusion, pneumonia, pulmonary oedema

Investigations

Full blood count

Haematocrit (haemoconcentration)

C-reactive protein (severity)

Urea and electrolytes (hyponatraemia and hyperkalaemia)

Serum osmolality (hypo-osmolality)

Liver function tests (elevated enzymes and reduced albumin)

Coagulation profile (elevated fibrinogen and reduced antithrombin)

hCG (to determine outcome of treatment cycle) if appropriate

Ultrasound scan: ovarian size, pelvic and abdominal free fluid. Consider ovarian Doppler if torsion suspected

Other tests that may be indicated

Arterial blood gases

D-dimers

Electrocardiogram (ECG)/echocardiogram

Chest X-ray

Computerised tomography pulmonary angiogram (CTPA) or ventilation/perfusion (V/Q) scan



Αντιμετώπιση



Ήπιο ή μέτριο ΟΗSS

- Κλινική εξέταση – κλινικοεργαστηριακός έλεγχος: Διάγνωση και σωστή ταξινόμηση της βαρύτητας
- Περιστατικά με ήπιο ή μέτριο ΟΗSS μπορούν να αντιμετωπιστούν σε εξωτερική βάση
- Καλή ενυδάτωση και τήρηση ισοζυγίου προσλαμβανομένων – αποβαλλομένων
- Μέτρηση σωματικού βάρους
- Συμπτωματική αντιμετώπιση εμέτων με αντιεμετικά
- Συμπτωματική αντιμετώπιση άλγους με παρακεταμόλη ή παρακεταμόλη + κωδεΐνη
- Κλινική εκτίμηση κάθε δύο με τρεις ημέρες
- Επί επιδείνωσης των συμπτωμάτων ή αδυναμίας παρακολούθησης σε εξωτερική βάση τότε εισαγωγή και αντιμετώπιση

Αποφυγή χορήγησης ΜΣΑΦ γιατί επιδεινώνουν την νεφρική λειτουργία



Αντιμετώπιση



Σοβαρό OHSS

- Συμπτωματική αγωγή
- Συνήθως χρήζουν νοσηλείας
- Γυναίκες με σοβαρό OHSS μπορεί να αυξήσουν το βάρος τους κατά 15 με 20kg μέσα σε 10 ημέρες
- Χορήγηση LMWH
- There is fair evidence to recommend paracenteses or culdocenteses for the management of OHSS in an outpatient setting. (Grade B)
- There is insufficient evidence to support the use of volume expanders alone in treatment of OHSS. (Grade C)

Hospitalization:

- Transfer to center with OHSS experience
- Inpatient management for severe OHSS
- Intensive care unit for critical OHSS

Evaluation and monitoring:

- Daily weights and abdominal circumference measurements
- Laboratory testing: CBC, electrolytes, BUN, creatinine, liver enzymes, serum hCG (to determine if patient has conceived)
- TVUS as needed to monitor ovarian size and ascites
- Chest radiograph and echocardiogram if pleural and/or pericardial effusion suspected
- Invasive monitoring central venous pressure

Management:

- Supportive care
- IV hydration
- Culdocentesis for removal of tense ascites causing significant pain or respiratory compromise
- Prophylactic anticoagulation in ALL patients with OHSS requiring hospitalization
- Thoracentesis for symptomatic pleural effusions: no data
- Pain management: acetaminophen, oral or parenteral opiates if needed; no NSAIDs or antiplatelet drugs
- Antiemetics if needed
- Management of other complications: multidisciplinary team (internal medicine, admitting OB-GYN, including subspecialists, critical care if needed)

If not pregnant, resolution over 10 to 14 days

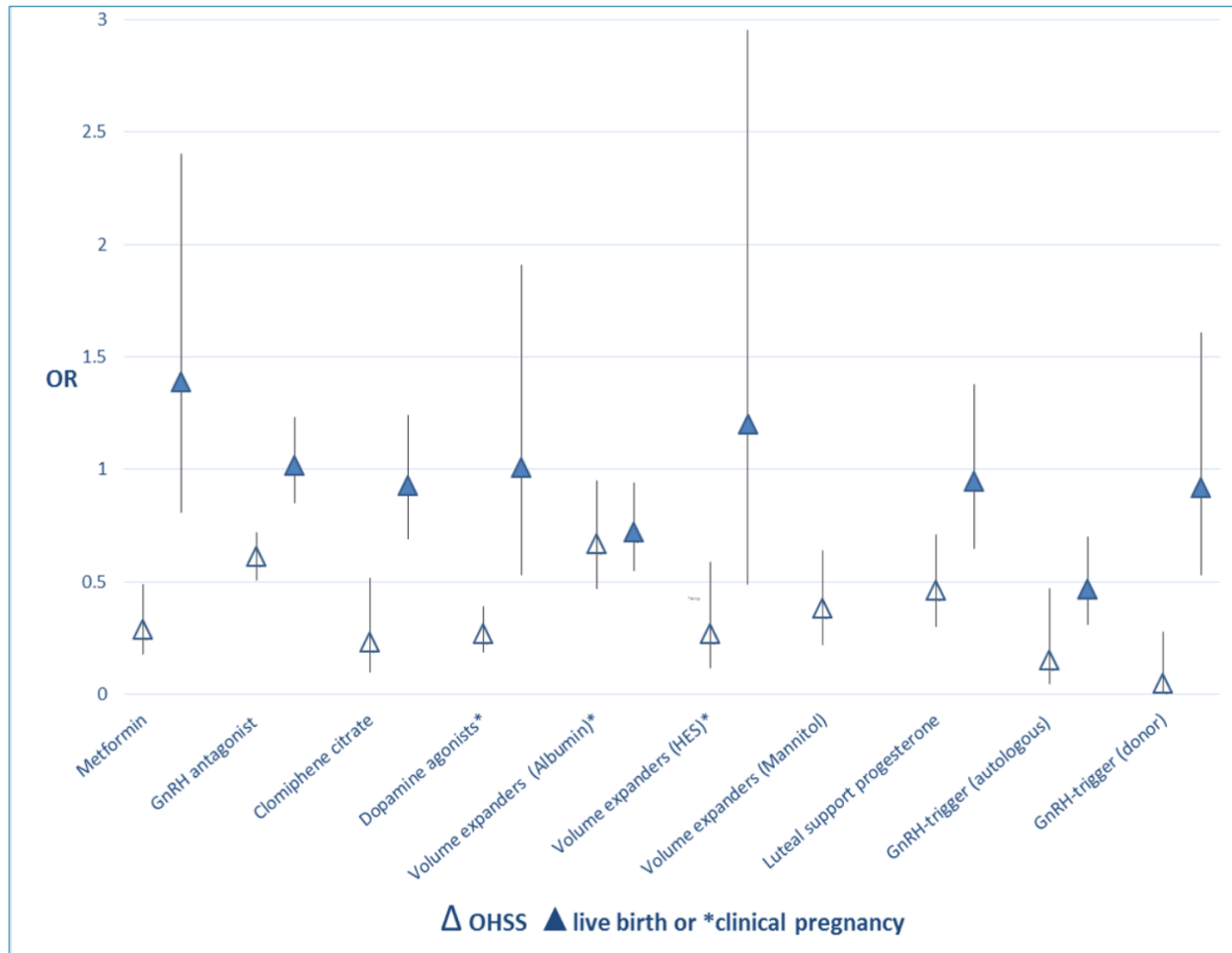
If pregnant, delayed resolution

Discharge when stable and monitor as outpatient



Θεραπευτικές αγωγές που αφορούν την πρόληψη εμφάνισης OHSS

Figure 2. Extent of effect of interventions on OHSS rate and live birth rate (when reported) or clinical pregnancy: OR and 95% CI.



Pretreatment adjuvant therapy

- Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with PCOS: No conclusive evidence suggests that metformin treatment before or during ART cycles improved live birth rates (low-quality evidence). However, use of this insulin-sensitising agent increased clinical pregnancy rates and decreased the risk of OHSS (moderate-quality evidence) (Tso 2014). Evidence showed a beneficial effect of the intervention on OHSS rates.
- Volume expanders for prevention of OHSS: The volume expanders hydroxyethyl starch and mannitol decreased the incidence of moderate or severe OHSS without affecting pregnancy rates (very low-quality evidence) (Youssef 2016b). Evidence showed a beneficial effect of the intervention on moderate or severe OHSS rates.
- Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing OHSS: Evidence was insufficient to show benefit derived from coasting done to prevent OHSS compared with no coasting or other interventions (very low-quality evidence) (D'Angelo 2011). Evidence showed a beneficial effect of the intervention on OHSS rates, but this was reported only in a single abstract on an RCT that provided insufficient methodological details.

- Mourad, S., Brown, J., & Farquhar, C. (2017). Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).



Αντιμετώπιση



Θεραπευτικές αγωγές που αφορούν την πρόληψη εμφάνισης OHSS

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no intervention	Risk with dopamine agonist				
Incidence of moderate or severe OHSS	268 per 1000	105 per 1000 (78 to 139)	OR 0.32 (0.23 to 0.44)	1202 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	—
Live birth rate	324 per 1000	315 per 1000 (223 to 426)	OR 0.96 (0.60 to 1.55)	362 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Low ^{a, b}	—
Clinical pregnancy rate	307 per 1000	289 per 1000 (218 to 377)	OR 0.92 (0.63 to 1.37)	530 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Low ^{a, b}	—
Multiple pregnancy rate	50 per 1000	17 per 1000 (1 to 303)	OR 0.32 (0.01 to 8.26)	40 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Very low ^{a, b, c}	—
Miscarriage rate	72 per 1000	49 per 1000 (15 to 151)	OR 0.66 (0.19 to 2.28)	168 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Low ^{a, b}	—
Any other adverse events	43 per 1000	168 per 1000 (62 to 381)	OR 4.54 (1.49 to 13.84)	264 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Very low ^{a, b, d}	—

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ART: assisted reproductive technology; **CI:** confidence interval; **OHSS:** ovarian hyperstimulation syndrome; **OR:** odds ratio; **RCT:** randomised controlled trial.

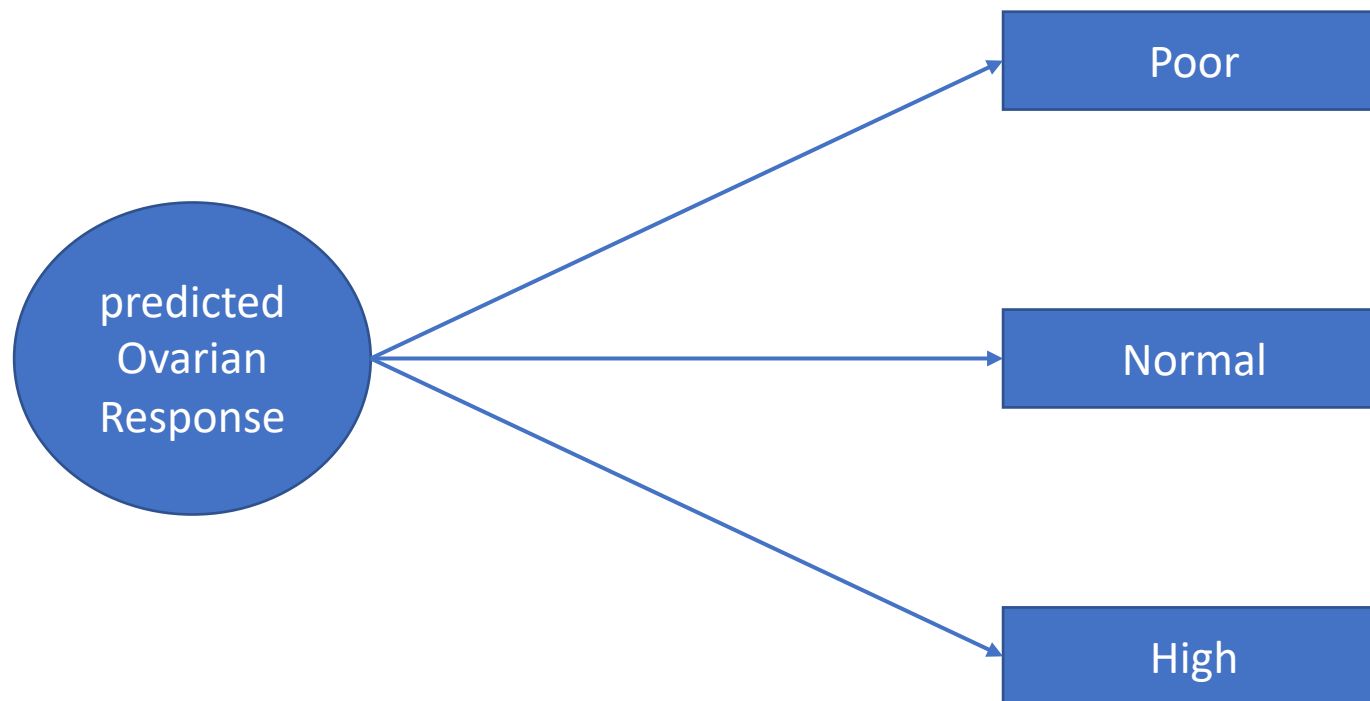
- Tang, H., Mourad, S. M., Wang, A., Zhai, S. D., & Hart, R. J. (2021). Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).



Πρόληψη ΟΗSS



Επιλογή ασθενών





Πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης



- AMH

- Antral Follicle Count

- Ηλικία

- Baseline FSH

- Inhibin-β

- BMI

- Ιστορικό προηγούμενων κύκλων

- Ιστορικό ΟΗSS

- PCOS

- Ιστορικό ατοπίας και αλλεργικών αντιδράσεων

For predicting high and poor response to ovarian stimulation, use of either antral follicle count (AFC) or anti-Müllerian hormone (AMH) is recommended over other ovarian reserve tests.

The clinical implications of these tests regarding change in management with the purpose of improving efficacy and safety have not been evaluated by the GDG.

Strong

⊕○○○

AFC and AMH both have a high accuracy in the prediction of an ovarian response. Basal FSH and inhibin B do have some predictive value for ovarian response, however for an accurate prediction very high cut-off levels need to be used. Age also has some predictive value, however assessment of expected ovarian response by age alone is not sufficiently reliable. Basal oestradiol and BMI alone are not predictors of ovarian response.

- ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., ... & Broekmans, F. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human reproduction open*, 2020(2), hoaa009.



Επιλογή ασθενών



PARAMETERS INCLUDED

- Advanced maternal age (≥ 40 years) or any other POR risk factor
- A previous incident of POR (cycles canceled or ≤ 3 oocytes with a conventional ovarian stimulation protocol)
- A low ovarian reserve test (AFC $<5-7$ follicles or AMH $<0.5-1.1$ ng/ml)

Two of these three criteria are required for a POR diagnosis. In addition, two previous episodes of POR after maximal stimulation are sufficient to classify a patient as POR even in the absence of the other criteria mentioned.

POR, poor ovarian response; AFC, antral follicle count; AMH, anti-Müllerian hormone.

POSEIDON GROUP 1

Young patients <35 years with adequate ovarian reserve parameters (AFC ≥ 5 ; AMH ≥ 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 ≥ 35 years with adequate ovarian reserve parameters (AFC ≥ 5 ; AMH ≥ 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)

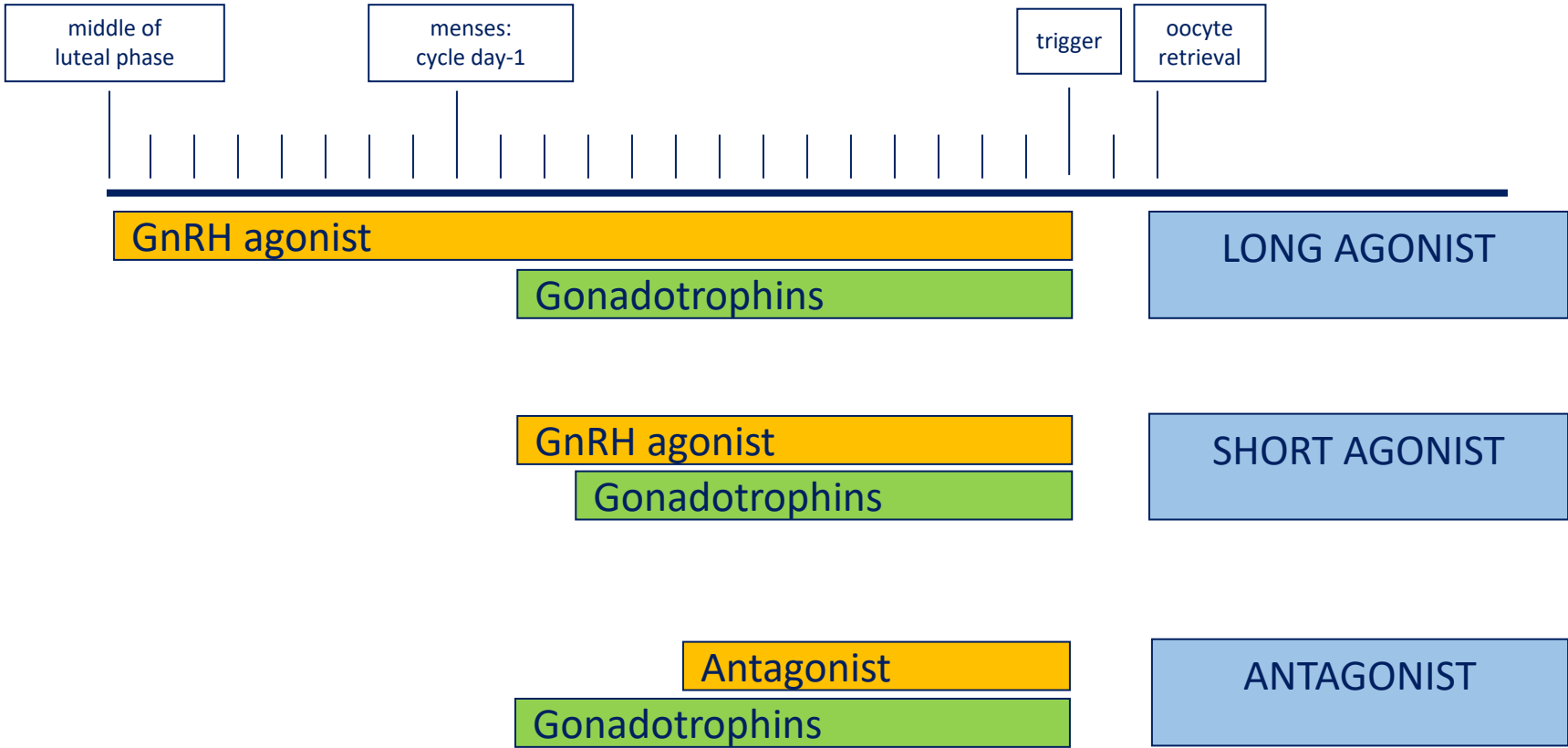
POSEIDON GROUP 4

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

- Ferraretti, A., La Marca, A., Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L., & ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*, 26(7), 1616-1624.
- Humaidan, P., Alviggi, C., Fischer, R., & Esteves, S. C. (2016). The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Research*, 5.



Επιλογή πρωτοκόλλου COS





Επιλογή πρωτοκόλλου COS



The GnRH antagonist protocol is recommended for PCOS women, with regards to improved safety and equal efficacy.

Strong

⊕⊕○○

Evidence indicates that GnRH antagonist protocol is as efficient as the GnRH agonist protocol, and significantly reduces the risk of OHSS in PCOS women.

The GnRH antagonist protocol is recommended for predicted high responders, with regards to improved safety and equal efficacy.

GPP

Even though there is no specific evidence on expected non-PCOS high responders or PCOM patients, consensus of the guideline group is that GnRH antagonist protocol should be recommended in this patient group.

The GnRH antagonist protocol is recommended over the GnRH agonist protocols given the comparable efficacy and higher safety in the general IVF/ICSI population.

Strong

⊕⊕⊕○

Although the first studies reported slight but consistent lower pregnancy rates, which delayed the implementation of the GnRH antagonist protocol, several large meta-analyses published in the past 5-7 years support similar live birth rates.

In GnRH agonist cycles with an ovarian response of ≥ 18 follicles, there is an increased risk of OHSS and preventative measures are recommended, which could include cycle cancellation.

Strong

⊕○○○

Regarding a high response there are also no solid criteria to cancel a cycle. A high response identifies women most at risk for OHSS. Therefore, preventive measures are recommended which could include cycle cancellation.



Reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in IVF

A huge analysis of 171 studies and almost 37,000 subjects finds safety benefit in short stimulation regimens

In women with high or normal response to COS, the use of short GnRH antagonist protocols resulted in comparable live birth rates after one stimulation cycle compared with the use of long GnRH agonist protocols (risk ratio [RR], 0.98, 95 percent confidence interval [CI], 0.85–1.13). [ESHRE 2022, abstract O-009]

However, the rate of OHSS after one stimulation cycle appeared to be lower following short GnRH antagonist vs long GnRH agonist protocols in women with normal response to COS (RR, 0.88, 95 percent CI, 0.78–0.99), with a marked reduction among women with high response rates (RR, 0.61, 95 percent CI, 0.48–0.78).



Επιλογή πρωτοκόλλου COS



Φυσικοί κύκλοι και τροποποιημένοι φυσικοί κύκλοι

- Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την εφαρμογή τους ιδίως υπό το πρίσμα της πρόληψης του συνδρόμου υπερδιέγερσης
- Μεγάλο ποσοστό ακύρωσης

There is no evidence to justify the use of natural cycle or modified natural cycle for OS in predicted high responders.





Επιλογή πρωτοκόλλου COS



Κιτρική κλομιφαίνη και λετροζόλη

The addition of Clomiphene Citrate to gonadotropins in stimulation protocols is probably not recommended for predicted high responders.	Conditional	⊕○○○	Clomiphene citrate, in addition to gonadotropin stimulation in OS has not been shown to improve outcomes in terms of efficacy and safety in cohort studies
There is insufficient evidence to recommend the addition of letrozole to gonadotropins in stimulation protocols for predicted high responders.	Conditional	⊕○○○	Current evidence indicates no benefit in terms of efficacy and safety of letrozole addition to gonadotropins for OS. Moreover, use of letrozole is off-label for ovarian stimulation and safety concerns have been raised regarding possible teratogenicity associated with letrozole.
There is no evidence to support the recommendation for the use of Clomiphene Citrate in stimulation protocols for predicted normal responders.	/	/	The evidence was from studies performed in patients without predicted poor response. Thus, the included study population could include both normal and high responder patients, therefore, the conclusions from these studies could not be extrapolated.
The addition of letrozole to gonadotropins in stimulation protocols is probably not recommended for predicted normal responders.	Conditional	⊕○○○	Addition of letrozole to FSH in an GnRH antagonist protocol does not improve efficacy of OS. The use of letrozole may reduce the risk of OHSS, however this was only shown in one small RCT. Moreover, use of letrozole is off-label for ovarian stimulation.



Ήπιας διέγερσης

Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder

SUMMARY ANSWER: Although in women with a predicted hyper response (AFC > 15) undergoing IVF/ICSI a reduced FSH dose (100 IU per day) results in similar cumulative live birth rates and a lower occurrence of any grade of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) as compared to a standard dose (150 IU/day), a higher first cycle cancellation rate and similar severe OHSS rate were observed.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: We randomized 255 women to a daily FSH dose of 100 IU and 266 women to a daily FSH dose of 150 IU. The cumulative live birth rate was 66.3% (169/255) in the reduced versus 69.5% (185/266) in the standard group (relative risk (RR) 0.95 [95%CI, 0.85–1.07], $P = 0.423$). The occurrence of any grade of OHSS was lower after a lower FSH dose (5.2% versus 11.8%, RR 0.44 [95%CI, 0.28–0.71], $P = 0.001$), but the occurrence of severe OHSS did not differ (1.3% versus 1.1%, RR 1.25 [95%CI, 0.38–4.07], $P = 0.728$). As dose reduction was not less expensive (€4.622 versus €4.714, delta costs/woman €92 [95%CI, –479–325]), there was no dominant strategy in the economic analysis.

- Oudshoorn, S. C., Van Tilborg, T. C., Eijkemans, M. J., Oosterhuis, G. J. E., Friederich, J., Van Hooff, M. H., ... & Torrance, H. L. (2017). Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Human Reproduction*, 32(12), 2506-2514.



Δόση γοναδοτροπινών



The GnRH antagonist protocol is recommended for predicted high responders. However, if GnRH agonist protocols are used, a reduced gonadotropin dose is probably recommended to decrease the risk of OHSS.

Conditional

⊕○○○

The recommendation is extrapolated from a stratified group analysis of the RCT in which majority of the patients were treated with the long GnRH agonist protocol. Current evidence shows that lowering gonadotropin dosage may increase safety in GnRH agonist protocol. The guideline group would like to emphasize that clinicians are advised to use the GnRH antagonist protocol in expected high responders.

A reduced gonadotrophin dose is probably not recommended over a conventional gonadotrophin dose for predicted normal responders.

Conditional

⊕⊕○○

Although available studies suggest similar efficacy in terms of clinical pregnancy rate between reduced-dose and conventional dose stimulation, the lower number of oocytes retrieved could potentially compromise cumulative live birth rate in predicted normal responders.



Trigger



hCG vs. GnRH agonist

- 6 – 7 φορές μεγαλύτερη βιολογική δράση της hCG από την ενδογενή LH
- Μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής
- Μαζική ωχρινοποίηση
- Ο αγωνιστής έχει μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα της GnRH από τον ανταγωνιστή
- Τον αντικαθιστά και προκαλεί αιχμή της LH
- Η αιχμή αυτή είναι βραχύτερη
- Βραχύτερη διέγερση των ωχρινοποιημένων κοκκιοδών και κυττάρων της θήκης

A GnRH agonist trigger is recommended for final oocyte maturation in women at risk of OHSS (Babayof *et al.*, 2006; Engmann *et al.*, 2008; Humaidan *et al.*, 2013; Youssef *et al.*, 2014)

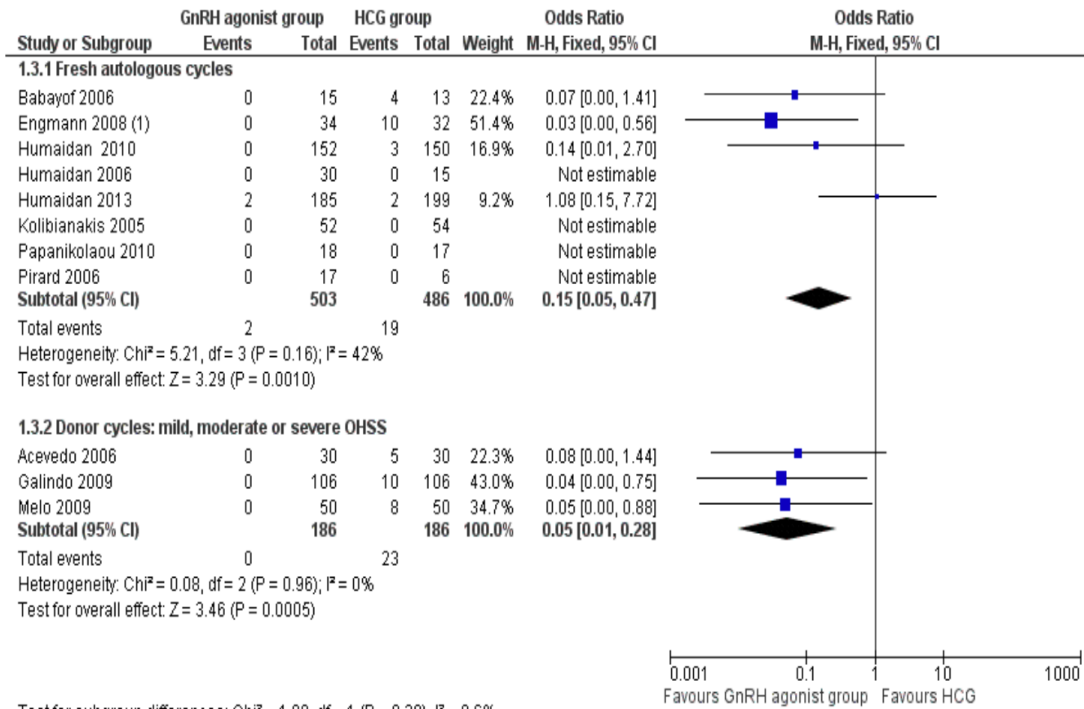
Strong





Trigger

GnRH agonist



Test for subgroup differences: Chi² = 1.09, df = 1 (P = 0.30), I² = 8.6%

Footnotes

(1) A sensitivity analysis without Engman 2008 (as has high number of events) results in pooled OR (95% CI) 0.28 [0.08, 1.02]

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	HCG for oocyte maturation triggering	GnRH agonist				
Live birth	313 per 1000	176 per 1000 (124 to 242)	OR 0.47 (0.31 to 0.70)	532 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^{a,d}	
OHSS (mild, moderate or severe): overall risk	5 per 1000	1 per 1000 (0 to 2)	OR 0.15 (0.05 to 0.47)	989 (8 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b	
OHSS (moderate or severe): overall risk	5 per 1000	1 per 1000 (0 to 3)	OR 0.21 (0.07 to 0.66)	989 (8 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	Low event rate: 4 of 9 RCTs reported no events in either arm
OHSS (mild, moderate or severe) in women at high risk of OHSS	308 per 1000	26 per 1000 (4 to 131)	OR 0.06 (0.01 to 0.34)	212 women (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b	

- Youssef, M. A., Van der Veen, F., Al-Inany, H. G., Griesinger, G., Mochtar, M. H., Aboulfoutouh, I., ... & van Wely, M. (2011). Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).



Trigger



hCG Trigger

A reduced-dose of 5000 IU urinary hCG for final oocyte maturation is probably recommended over a 10.000 IU dose in GnRH agonist protocols, as it may improve safety.

Conditional

⊕○○○

A reduced-dose of urinary hCG (5000IU) does not appear to affect the probability of pregnancy compared to conventional dose (10.000IU).

In GnRH agonist cycles with an ovarian response of ≥ 18 follicles, there is an increased risk of OHSS and preventative measures are recommended, which could include cycle cancellation.

Strong

⊕○○○

Regarding a high response there are also no solid criteria to cancel a cycle. A high response identifies women most at risk for OHSS. Therefore, preventive measures are recommended which could include cycle cancellation.

- Μειωμένες δόσεις hCG οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα VEGF
- Χαμηλές δόσεις (2.500 – 3.300IU) φαίνεται να έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα ως προς την ωρίμανση των ωαρίων
- Δεν είναι ξεκάθαρο αν όντως μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης OHSS (πολύ λίγες και χαμηλής ποιότητας μελέτες)
- Kolibianakis, E. M., Papanikolaou, E. G., Tournaye, H., Camus, M., Van Steirteghem, A. C., & Devroey, P. (2007). Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility*, 88(5), 1382-1388.
- Schmidt, D. W., Maier, D. B., Nulsen, J. C., & Benadiva, C. A. (2004). Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 82(4), 841-846.
- Tsoumpou, I., Muglu, J., Gelbaya, T. A., & Nardo, L. G. (2009). Optimal dose of HCG for final oocyte maturation in IVF cycles: absence of evidence?. *Reproductive biomedicine online*, 19(1), 52-58.



Επιλογή πρωτοκόλλου COS

Predicted ovarian response (AMH or AFC determination)

LH suppression

Gonadotropins rFSH/p-FSH/hp-FSH/hMG

LOW RESPONDER

GnRH antagonist protocol	GnRH agonist protocol
↓	↓
150-300 IU gonadotropins	
↓	

NORMAL RESPONDER

GnRH antagonist protocol	GnRH agonist protocol
↓	↓
150-225 IU gonadotropins	
↓	

HIGH RESPONDER

GnRH antagonist protocol	GnRH agonist protocol
↓	↓
150 IU gonadotropins	100-125 IU gonadotropins
↓	↓

Monitoring

Day of final oocyte maturation

Ultrasound monitoring
Follicle size and number

Endometrial thickness } Case-to-case decision
Oestradiol level }

Obtained ovarian response

Final oocyte maturation

Luteal Phase Support

LOW RESPONDER

10.000 IU hCG or 250 µg rhCG	Cycle Cancellation
↓	
Natural progesterone (im, sc, vaginal) Dydrogesterone (oral)	

NORMAL RESPONDER

10.000 IU hCG or 250 µg rhCG
↓
Natural progesterone (im, sc, vaginal) Dydrogesterone (oral)

HIGH RESPONDER

IF GnRH antagonist	IF GnRH agonist	Cycle Cancellation
↓	↓	
200 µg GnRH agonist	5.000 IU hCG	
↓	↓	
Freeze-all	Fresh ET + adjusted LPS	

LEGENDA:

1st choice treatment 2nd choice treatment

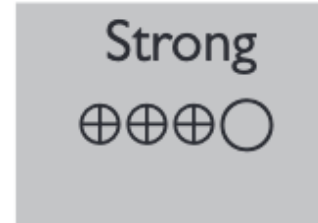
- ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., ... & Broekmans, F. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human reproduction open*, 2020(2), hoaa009.



Freeze all



A freeze-all strategy is recommended to fully eliminate the risk of late-onset OHSS
([Wong et al., 2017](#))



A freeze-all strategy is recommended to eliminate the risk of late-onset OHSS and is applicable in both GnRH agonist and GnRH antagonist protocols. GPP



Freeze all



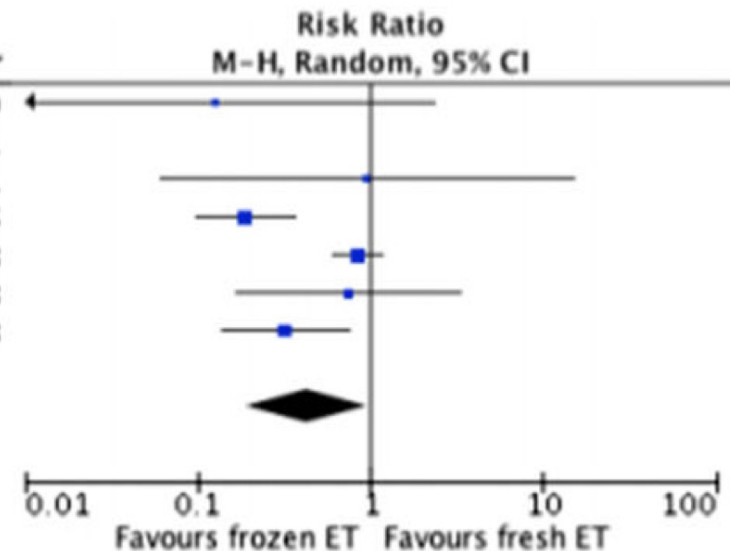
human reproduction update

Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes

moderate/severe OHSS

(c)

Study or Subgroup	Frozen ET		Fresh ET		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Ferraretti 1999	0	58	4	67	6.2%	0.13 [0.01, 2.33]	1999
Shapiro 2011b	0	60	0	62		Not estimable	2011
Shapiro 2011a	1	70	1	67	6.7%	0.96 [0.06, 14.99]	2011
Chen 2016	10	746	54	762	23.8%	0.19 [0.10, 0.37]	2016
Aflatoonian 2018	43	140	51	140	27.0%	0.84 [0.61, 1.17]	2018
Vuong 2018	3	391	4	391	14.6%	0.75 [0.17, 3.33]	2018
Shi 2018	7	1077	22	1080	21.7%	0.32 [0.14, 0.74]	2018
Total (95% CI)		2542		2569	100.0%	0.42 [0.19, 0.96]	
Total events	64		136				
Heterogeneity: Tau ² = 0.62; Chi ² = 21.01, df = 5 (P = 0.0008); I ² = 76%							
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)							



- Roque, M., Haahr, T., Geber, S., Esteves, S. C., & Humaidan, P. (2019). Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human reproduction update*, 25(1), 2-14.



Freeze all

human
reproduction

META-ANALYSIS *Infertility*

Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Eligible RCTs were published between 2011 and 2018. Four RCTs ($n = 3255$ patients) compared the first frozen ET (in a freeze-only cycle strategy) to a fresh ET in normal responders and four RCTs ($n = 2010$ patients) did the comparison in high responders. In high responders, a significantly higher probability of live birth was observed in the frozen ET group when compared with the fresh ET group (RR: 1.18, 95% CI: 1.06–1.31; fixed effects model; heterogeneity: $I^2 = 0\%$; three studies; $n = 3398$ patients). However the probability of live birth was not significantly different between the frozen ET group and the fresh ET group in normal responders (RR: 1.13, 95% CI: 0.90–1.41; random effects model; heterogeneity: $I^2 = 77\%$; three studies; $n = 1608$ patients). The risk of moderate/severe OHSS was significantly lower in the frozen ET group when compared with the fresh ET group both in high (RR: 0.19, 95% CI: 0.10–0.37; fixed effects model; heterogeneity: not applicable; a single study; $n = 1508$ patients) and normal responders (RR: 0.39, 95% CI: 0.19–0.80; fixed effects model; heterogeneity: $I^2 = 0\%$; two studies; $n = 2939$ patients).

- Bosdou, J. K., Venetis, C. A., Tarlatzis, B. C., Grimbizis, G. F., & Kolibianakis, E. M. (2019). Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Human Reproduction*, 34(3), 491-505.



Freeze all



Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial

Daimin Wei*, Jia-Yin Liu*, Yun Sun*, Yuhua Shi*, Bo Zhang*, Jian-Qiao Liu, Jichun Tan, Xiaoyan Liang, Yunxia Cao, Ze Wang, Yingying Qin, Han Zhao, Yi Zhou, Haiqin Ren, Guimin Hao, Xiufeng Ling, Junzhao Zhao, Yunshan Zhang, Xiujuan Qi, Lin Zhang, Xiaohui Deng, Xiaoli Chen, Yimin Zhu, Xiaohong Wang, Li-Feng Tian, Qun Lv, Xiang Ma, Heping Zhang, Richard S Legro, Zi-Jiang Chen

	Frozen embryo transfer group (n=825)	Fresh embryo transfer group (n=825)	Relative risk in frozen embryo group (95% CI)	p value
Livebirth				
Singleton livebirth per woman	416 (50.4%)	329 (39.9%)	1.26 (1.14–1.41)	<0.0001
Twin livebirth per woman	23 (2.8%)	12 (1.5%)	1.92 (0.96–3.83)	0.0602
Total livebirth per woman	439 (53.2%)	341 (41.3%)	1.29 (1.16–1.43)	<0.0001
Birthweight*				
Singleton (g)	3407.9 (476.2)†	3293.1 (513.5)	..	0.0018
Twin (g)	2544.8 (468.9)	2523.8 (472.7)	..	0.86

	Frozen embryo transfer group	Fresh embryo transfer group	Relative risk in frozen embryo group (95% CI)	p value
Maternal complications				
Moderate or severe OHSS*	4/825 (0.5%)	9/825 (1.1%)	0.44 (0.14–1.44)	0.16
Ectopic pregnancy†	6/583 (1.0%)	12/481 (2.5%)	0.41 (0.16–1.09)	0.065
Gestational diabetes‡	52/512 (10.2%)	32/401 (8.0%)	1.27 (0.84–1.94)	0.26
Gestational hypertension‡	13/512 (2.5%)	8/401 (2.0%)	1.27 (0.53–3.04)	0.59
Pre-eclampsia‡	16/512 (3.1%)	4/401 (1.0%)	3.13 (1.06–9.30)	0.029
Placenta previa‡	8/512 (1.6%)	5/401 (1.2%)	1.25 (0.41–3.80)	0.69
Preterm rupture of membrane‡	49/512 (9.6%)	44/401 (11.0%)	0.87 (0.59–1.28)	0.49
Preterm delivery‡	32/512 (6.3%)	26/401 (6.5%)	0.96 (0.58–1.59)	0.89
Post-partum haemorrhage§	8/441 (1.8%)	1/342 (0.3%)	6.20 (0.78–49.37)	0.09

- Wei, D., Liu, J. Y., Sun, Y., Shi, Y., Zhang, B., Liu, J. Q., ... & Chen, Z. J. (2019). Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *The lancet*, 393(10178), 1310-1318.



Freeze all



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multicenter RCT

n = 1508 γυναίκες

Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome

Frozen-embryo transfer resulted in a higher frequency of live birth after the first transfer than did fresh-embryo transfer (49.3% vs. 42.0%), for a rate ratio of 1.17 (95% confidence interval [CI], 1.05 to 1.31; P=0.004). Women who underwent frozen-embryo transfer also had a lower frequency of pregnancy loss (22.0% vs. 32.7%), for a rate ratio of 0.67 (95% CI, 0.54 to 0.83; P<0.001), and of the ovarian hyperstimulation syndrome (1.3% vs. 7.1%), for a rate ratio of 0.19 (95% CI, 0.10 to 0.37; P<0.001), but a higher frequency of preeclampsia (4.4% vs. 1.4%), for a rate ratio of 3.12 (95% CI, 1.26 to 7.73; P=0.009). There were no significant between-group differences in rates of other pregnancy and neonatal complications. There were five neonatal deaths in the frozen-embryo group and none in the fresh-embryo group (P=0.06).

- Chen, Z. J., Shi, Y., Sun, Y., Zhang, B., Liang, X., Cao, Y., ... & Legro, R. S. (2016). Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N engl j med*, 375, 523-533.



Freeze all



Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry

Results: Of the 82,935 cycles analyzed, 69,102 patients had their first fresh transfer, and 13,833 had a first FET. High responders were found to have a higher CPR and LBR in the FET cycles compared with the fresh ET cycles (61.5 vs. 57.4%; 52.0 vs. 48.9%). In intermediate responders, both CPR and LBR were higher after fresh ET compared with FET (49.6% vs. 44.2%; 41.2 vs. 35.3%). Similarly, in low responders, CPR and LBR were higher after fresh compared with FET (33.2% vs. 15.9%; 25.9% vs. 11.5%).

Conclusion(s): A freeze-all strategy is beneficial in high responders but not in intermediate or low responders, thus refuting the idea that freeze-all cycles are preferable for all patients. (Fertil Steril® 2018;110:880-7. ©2018 by American Society for Reproductive Medicine.)

- Acharya, K. S., Acharya, C. R., Bishop, K., Harris, B., Raburn, D., & Muasher, S. J. (2018). Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and Sterility*, 110(5), 880-887.



COVID-19 Vaccination and ART



Original Research

In Vitro Fertilization and Early Pregnancy Outcomes After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination

Devora Aharon, MD, Matthew Lederman, MD, Atoosa Ghofranian, MD, Carlos Hernandez-Nieto, MD, Chelsea Canon, MD, William Hanley, BA, Dmitry Gounko, MA, Joseph A. Lee, BA, Daniel Stein, MD, Erkan Buyuk, MD, and Alan B. Copperman, MD

- Αναδρομική μελέτη
- mRNA εμβολιασμός
- Φεβρουάριος έως Σεπτέμβριος 2021
- Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York



COVID-19 vaccination

Table 1. Baseline Demographics, Cycle Characteristics, and Cycle Outcomes Among Vaccinated and Unvaccinated Patients Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation

Variable	Vaccinated (n=222)	Unvaccinated (n=983)	P
Age (y)	36.7±4.4	37.1±4.5	.19
BMI (kg/m ²)	24.3±4.6	24.9±5.0	.30
AMH (ng/mL)	2.9±2.9	2.7±2.6	.38
AFC	14.9±10.1	13.9±8.5	.33
Gravidity	0.0 (0.0–7.0)	0.0 (0.0–8.0)	.30
Parity	0.0 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–4.0)	.01
Stimulation protocol			.02
Antagonist	92.3	86.2	.01
Flare	6.3	12.8	.005
Down-regulation	1.4	1.0	.71
Cumulative gonadotropin dosage (international units)	3,954.0±1,392.5	3,927.3±1,317.9	.78
Estradiol at trigger (pg/mL)	2,559.4±1,371.2	2,513.7±1,256.1	.91
Embryo biopsy for PGT-A	79.7	78.6	.72
Average biopsy day*			.28
5	59.9	54.2	
6	36.7	40.1	
7	3.4	5.7	
Fertilization rate (%)	80.7 [78.4–83.0]	78.7 [77.5–80.0]	.39
No. of eggs retrieved	15.9 [14.4–17.5]	15.0 [14.4–15.6]	.64
No. of mature oocytes retrieved	12.2 [11.0–13.3]	11.2 [10.7–11.7]	.20
Mature oocytes ratio (%)	77.2 [75.0–79.3]	74.7 [73.5–75.8]	.18
Blastulation rate (%)	62.9 [59.4–66.4]	60.0 [58.2–61.7]	.30
Euploid rate (%)*	48.8 [44.1–53.6]	42.5 [40.2–44.9]	.02

BMI, body mass index; AMH, anti-müllerian hormone; AFC, antral follicle count; PGT-A, preimplantation genetic testing for aneuploidy. Data are mean±SD, median (range), %, or mean [95% confidence limit] unless otherwise specified.

* Among cycles with embryo biopsy for PGT-A.



COVID-19 vaccination

Table 2. Baseline Demographics, Cycle Characteristics, and Pregnancy Outcomes Among Vaccinated and Unvaccinated Patients Undergoing Single Euploid Frozen Embryo Transfer

Variable	Vaccinated (n=214)	Unvaccinated (n=733)	P
Age (y)	36.5±3.7	36.5±4.1	.99
Oocyte age (y)	35.7±3.6	35.5±4.1	.54
BMI (kg/m ²)	24.0±4.3	24.9±5.0	.06
AMH (ng/mL)	3.3±2.9	3.3±3.0	.83
AFC	14.4±9.4	13.9±9.7	.54
Gravidity	1.0 (0.0–7.0)	1.0 (0.0–9.0)	.07
Parity	0.0 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–4.0)	.01
Endometrial thickness (mm)	9.6±2.2	10.0±2.4	.02
Embryo biopsy day			.64
5	55.1	52.0	
6	40.2	42.1	
7	4.7	5.9	
Expansion			.93
4	46.7	45.3	
5	25.7	26.5	
6	27.6	28.2	
ICM grade			.84
A	75.8	76.4	
B	19.4	18.1	
C	4.8	5.5	
TE grade			.90
A	41.0	42.7	
B	39.5	38.2	
C	19.5	19.1	
Clinical pregnancy rate (%)	59.5 [52.7–66.3]	63.7 [60.2–67.3]	.27
Pregnancy rate (%)	73.8 [67.9–79.8]	74.9 [71.8–78.0]	.75
Ongoing pregnancy rate (%)	47.5 [40.4–54.5]	53.6 [49.7–57.4]	.13
Biochemical loss rate (%)	17.1 [11.2–23.0]	13.8 [10.9–16.7]	.30
Clinical loss rate (%)	18.0 [11.1–24.9]	12.0 [9.0–15.0]	.08

BMI, body mass index; AMH, anti-müllerian hormone; AFC, antral follicle count; ICM, inner cell mass; TE, trophoctoderm. Data are mean±SD, median (range), %, or mean [95% confidence limit] unless otherwise specified.



the end . . .

- *“the more (oocytes) the better”*
- *“less (mild stimulation) is more (quality)”*
- *“normal (8-17 oocytes) is the best”*
- *“we need eggs, not ALL the eggs”*