

Ovulasyon İndüksiyonunda Akılcı İlaç Kullanımı

Prof Dr H. Faruk BUYRU
İÜ İstanbul Tıp Fakültesi



Cumhuriyet Bayramımız
Kutlu Olsun

Göz önünde bulundurulması gerekenler

- IVF başarısı
- Hasta konforu
- Komplikasyonlar- OHSS, çoğul gebelik
- Maliyet

Daha fazla stimölasyon



```
graph TD; A[Daha fazla stimölasyon] --> B[Daha fazla oosit]; B --> C[Daha fazla embryo]; C --> D[Daha iyi gebelik oranları mı?]
```

Daha fazla oosit

Daha fazla embryo

Daha iyi gebelik oranları mı?

Human Reproduction vol. 11 no. 5 pp. 917-919, 1996

EDITORIAL

Edwards

Time to revolutionize ovarian stimulation

- Felberbaum Hum Reprod 1998
- Olivennes Hum Reprod 1998 *“friendly stimulation”*

Human Reproduction vol. 14 no. 11 pp. 2661-2666, 1999

EDITORIAL

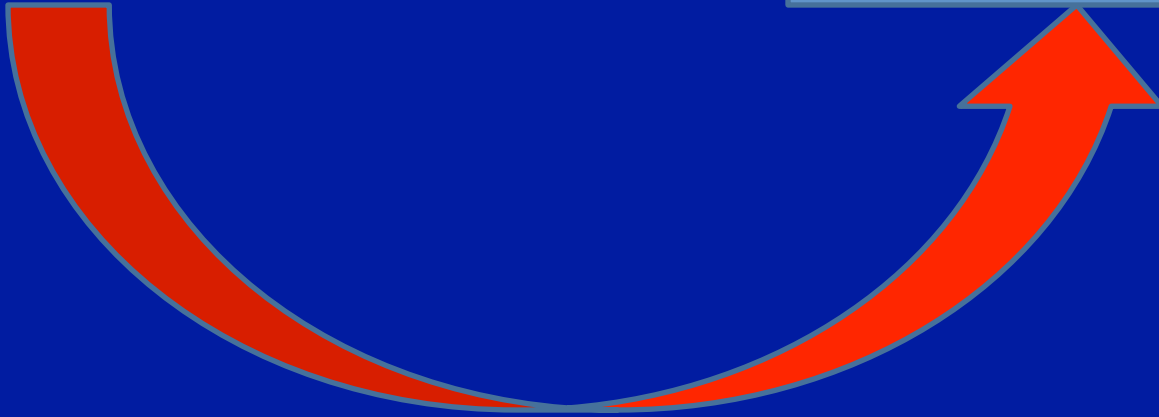
Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal for potential benefits and drawbacks

**Bart C.J.M. Fauser, Paul Devroey,
Roger Gosden, William F. Crowley Jr.,
David T. Baird and Philippe Bouchard**

Approximately 25% of patients refrain from a second attempt after a first unsuccessful IVF cycle (Devroey, unpublished observations), even where the costs are

Maksimum
Stimölasyon

Hasta dostu, kiřiye
uygun tedavi



Terminoloji

	Geleneksel IVF	Mild IVF	Naturel siklus
Amaç	> 8 oosit	2-8 oosit	1 oosit
LH peakini önleme	Agonist/antagonist	Antagonist	Yok
Stimülasyon	Geleneksel doz	Düşük doz	Yok
Luteal destek	Evet	Evet	Yok
Alternatif protokol		Aromataz inh CC	hCG Antagonist+hMG/FSH

Mild Stimülasyon-Avantajlar

- Daha az distress
 - Daha az OHSS
 - Daha az muayene, kan alma
 - Tedaviyi yarım bırakma daha az
 - Tekrar IVF daha fazla
- Hajgaard et al 2001, De Klerk et al 2007, Pelinck et al 2007, Verberg et al 2008

Kaç oosit?

Stonger et al. RBM Online 2013 Sept, 286-96

- Risk ve maliyetin çoğu stimülasyon ile ilgili
- Gebelik oranı, taze ve dondurulmuş transferlerde oosit sayısından bağımsızdır
- Ancak kümülatif gebelik oranı oosit sayısına paralel olarak artmaktadır
- Gebeliklerin yarısından fazlası 5 oositten fazla elde edilenlerde

- Fertilizasyon oranı ve oosit kalitesi, oosit sayısından bağımsız olmasına rağmen, **oosit sayısı arttıkça iyi kalitede embryo elde etme şansı artmaktadır**
- En yüksek kümülatif gebelik şansı **8-15 oosit** ile (optimal yarar- minimal risk)
- Blais et al, 2015 June

Oosit Sayısı

- 256 .381 siklus, retrospektif kohort çalışma
- 15 oosite kadar canlı doğum oranları artıyor
- 0-5: % 17, 6-10 % 31.7, 11-15 % 39.3, 16-20 %42.7, 21-25 %43.8, >25 41.8
- 15 oosit sonrası OHSS riski artıyor (%6.34)
- **SONUÇ: 15 oosit üzerinde gebelik oranları artmasa da OHSS riski artıyor**
- **Daha az agresiv protokoller tercih edilmeli**
- Steward et al Fertil Steril 2014

Natürel Siklus

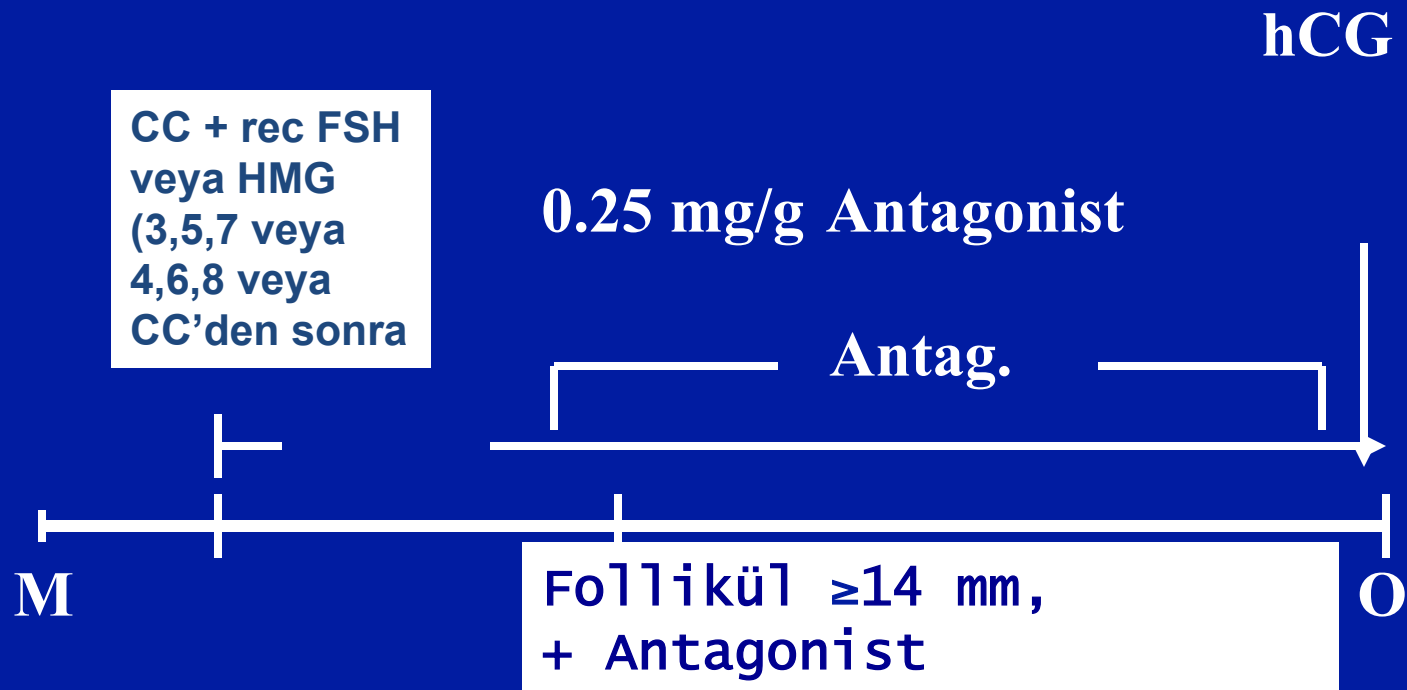
- Spontan LH peakinden önce tek oosit elde edilmesi
- Maliyeti, stimüle IVF' e göre % 20-23 daha düşük
- **Başlanan siklus başına gebelik % 7.2**
- Yüksek siklus iptal oranı
- LH monitorizasyonu ve uygun olmayan bir saatte oosit toplanmasını gerektirebilir

Natürel Siklus

- SART- 2006-2007 verilerine göre, tüm IVF'lerin %1'den daha azı
- 795 siklus, 35 yaş altında gebelik % 19.2 / siklus, %26.8/opu, %35.9/transfer
- 35-42 yaş arasında implantasyon oranları natürel siklusta daha iyi

- ObGyn.net Jamie Habib August 2013

Minimal-mild stimülasyon veya Soft protokoller



Klomifen Sitrat

- Oral, ucuz, yaygın kullanım
- Endogen FSH salınımını artırıyor
- CC'a Gn eklenmesi antiestrogenik etkilerini dengeliyor
- Gn gereksinimini azaltıyor

Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study.

Teramoto S, Kato O. *Reprod Biomed Online* 2007;15:134–48.

- Japonya 43.433 siklus
- CC 100mg + 8. günden sonra gūnaşırı 100 IU Gn
- 2.2 oosit ve % 11 gebelik
- **Zhang J et al** *Reprod Biomed Online* 2010.
- % 20 taze embryo, % 41 vitrifikasyon DET

Minimal Stimülasyon-SET

Kato K et al.Reprod Biol Endocrinol 2012, 27:10-35

- Retrospektif kohort çalışma
- 7244 infertil hasta, 20.244 siklus
- CC bazlı minimal stimülasyon veya natürel siklus
- 10.401 fresh veya frozen SET
- % 78 başarılı oosit toplama, % 80.3 fertilizasyon, % 91.1 klivaj (yaş grupları arasında fark yok)
- Blastosist formasyonu (%70.1-%28) ve kümülatif doğum oranları (%35.9-%2) yaşa bağlı olarak azalıyor
- Dondurulmuş çözülmüş blastosist transferi ile en yüksek gebelik oranı (%41.3-%6.1)

Modifiye Naturel Siklus

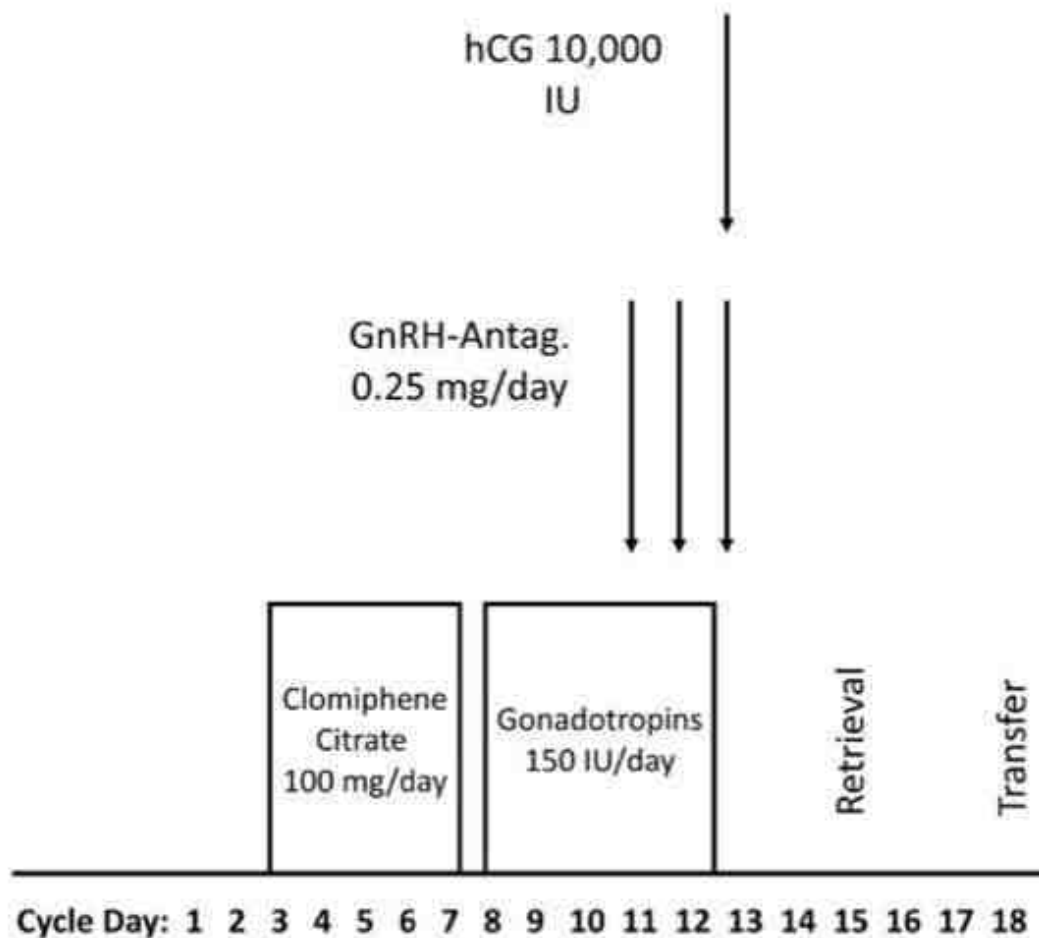
- Follikül 12-14mm'ye ulaştınca, 75-300 IU **Gn ve antagonist** başlanır
- Başarı oranı % 0-14
 - Elizur et al 2005, Castelo-Branco et al 2004, Kolibianakis 2004, Weghofer 2004, Hur et al 2006)
- Kohort çalışma 350 hasta, 844 siklus
- Siklus başına gebelik % 8.3, 3 siklusta % 20.8
- Siklus iptali % 13
 - Pelinck et al 2006

Minimal Stimulasyon

- CC 3-8 gün 100mg/g
- + 5. günden itibaren 150 IU GN
- Follikül 14mm olunca antagonist
- Konvansiyonel long protokol ile benzer gebelik oranları
- Daha az Gn, daha kısa stimülasyon

FIGURE 1

Minimal stimulation protocol at The Muasher Center for Fertility and IVF.



Zarek. Mild/minimal stimulation for IVF. *Fertil Steril* 2011.

Mild Stimülasyon

- 142 hasta
- 150 IU/g, 5. günden itibaren + antagonist (14mm follikül)
- 3. günden itibaren standard stimülasyon-antagonist
- Gebelik oranları benzer, daha kısa süreli stimülasyon, daha az gonadotropin

– Hohmann et al 2003

Eşit gebelik oranları

Hohmann FP et al J Clin Endocrinol Metab 2003;88:166–73.

- 142 hasta – 3 grup
- Grup A 45- long protokol
- Grup B 48- 2. günden itibaren 150 IU Gn + antagonist
- Grup C 49- 5. günden itibaren 150 IU Gn + antagonist
- En fazla 2 ET
- Gebelik oranları % 39 - % 40 - % 36

Mild stimülasyon-long protokol

Heijnen EM et al Lancet 2007;369:743–9.

- Prospektif, randomize, noninferiorite çalışması
- 404 hasta
- 150 IU Gn antagonist veya standart long stim
- Mild stim-tek ET, long çift ET

A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial.

Heijnen EM, et al. Lancet. 2007

- 404 hasta, randomize- 1 yıl
- Mild stim-tek ET vs Klasik stim-2 ET
- Anksiyete, depresyon, fiziksel rahatsızlık ve uyku kalitesi benzer

	Kümülatif gebelik	Çoğul gebelik	Total maliyet	
Mild	% 43.4	% 0.5	8.333 Euro	2.3 siklus
Standard tedavi	% 44.7	% 13.1	10.745	1.7 siklus

Heijnen EM et al Lancet 2007

Minimal Stimulasyon vs Konvansiyonel IVF

- Randomize, non-inferiority kontrollü çalışma
 - Mini IVF –, konvansiyonel IVF
 - 564 çift, 285 mini IVF vs 279 konv IVF
-
- Zhang et al Am J Obstet Gynecol , 2015

	Mini IVF	Konvansiyonel IVF	
Küm gebelik oranları	% 49 (140 /285)	% 63 (176/279)	RR 0.76 % 95 CI 0.64-0.89
OHSS	-	16 (% 5.7)	
Çoğul Gebelik	% 6.4	% 32	RR 0.25 (0.14-0.46)
Gn Tüketimi	459	2079	P < 0.001

SONUÇ: Konvansiyonel IVF-2 ET'ye göre, mini IVF'de gebelik oranları düşük, OHSS hiç yok. Çoğul gebelik oranları düşük, Gn tüketimi daha az

Kötü yanıtı olgularda başarıyı nasıl arttırırız?

Kyrou D et al Fertil Steril 2009;91:749–66.

- Sistematik derleme ve meta-analiz
- Düşük yanıtı olgularda 22 çalışma
- Short agonist vs long agonist
- CC/FSH – antagonist vs long
- Short agonist vs natürel siklus
- Antagonist vs short

SONUÇ: Düşük yanıtı olgularda daha üstün bir protokol yok

AF sayısına göre kötü yanıtlı olgular

Klinkert ER et al. Hum Reprod 2005;20:611

- AF sayısı 5'den az olgularda
- 300 IU vs 150 IU
- Oosit sayısı ve gebelik oranlarında fark yok

'Poor Responder' Protokol

- Yüksek doz yaklaşım
 - Tipik Gn dozu 300-600 IU/gün
- 225 IU/gün, sonra 450 IU/gün
 - Daha fazla stimülasyon, daha fazla oosit, ancak embryolarda fark yok (Land et al)
 - Retrospektif çalışma: 150 IU/g vs 200-300 IU/g benzer sonuçlar (Lekamge et al)

Mild Stimülasyon: CC + Gn

- Düşük over rezervi ve kötü yanıt veren hastalar
- Randomize çalışma (n=695)
- ‘Mild protokol’
 - CC 100 mg/g 2-6. gün; takiben 150 IU Gn/g
 - 8. günden itibaren Antagonist
- ‘Long protokol’
 - hMG 300 IU/g, 7 günden sonra 450 IU/g

Mild stimulation: short administration of clomiphene citrate



Table 3 Outcome of controlled ovarian hyperstimulation

	Mild protocol (n=309)	Long protocol (n=331)	<i>p</i>
Started cycles	355	340	
Cycle cancellation rate (%)	1.3	2.7	<0.01
Completed cycles	309	331	
Stimulation length (days)	10.9±1.6	12.1±2.0	<0.05
Total amount of Gn (IU)	2237±1215	5265±2083	<0.001
Peak E2 level (ng/ml)	1088±661	1562±879	<0.01
Endometrial thickness at OPU (mm)	7.6±2.1	10.4±2.1	<0.01
OPUs	309	331	
Cycles without retrieved oocytes (%)	9.4	1.6	ns
Retrieved oocytes/OPU	2.7±2.3	4.8±3.3	<0.01
MII oocytes/OPU	2.2±1.9	4.0±2.8	<0.01
Fertilization Rate (%)	66.5	63.5	ns
Transferred embryos	1.8±1.7	2.7±2.3	<0.01
Embryos scored ≥8 points (%)	57.6	54.8	ns
ETs	202	261	

Mild stimulation: short administration of clomiphene citrate



Table 5 IVF cycle outcome

	Mild protocol (n=309)	Long protocol (n=331)	<i>p</i>
hCG positive tests	55	70	
CPR/started cycle (%)	13.2	15.3	ns
CPR/OPU (%)	15.2	15.7	ns
CPR/ET (%)	23.2	19.9	ns
Implantation Rate (%)	15.2	12.3	ns
abortions	11	8	
Abortion Rate (%)	23.4	15.3	ns
ongoing pregnancies >12 w	36	44	
OPR/ET (%)	17.8	16.8	ns

İmplantasyon ve gebelik oranları benzer

ADDING Letrozole for POR



- Antagonist FSH/hMG protocol with or without letrozole (Garcia Velasco et al/ Fertil Steril 2005)
- 147 POR patients (71 letrozole vs 76 control)
- Ovarian stimulation, 225 IU of rFSH was administered together with 150 IU of highly purified hMG .

ADDING Letrozole for POR



- Letrozole treated **patients had a higher number of oocytes** retrieved (6.1 vs. 4.3)
- A higher implantation rate (25% vs. 9.4%)
despite similar doses of FSH/hMG (3,627 vs. 3,804 IU).
- Pregnancy rate per cycle was 22% vs. 15,
in Letrozole treated vs. control patients,
respectively.

ADDING Letrozole for POR



- Adding 2.5 mg of Letrozole to a high-dose FSH/hMG antagonist protocol improves IVF cycle outcome in poor responder patients.

(Garcia Velasco Fertil Steril 2005)

Objective



- Our aim was to examine whether patients with POR may benefit from different doses of gonadotropins with or without adding Letrozole during ovulation induction during a ICSI cycle.

RANDOMIZATION



- 95 patients met the inclusion criteria and agreed to participate in the study.
- Patients were randomly assigned to one of three study groups.
- A randomization list was a computer-generated sequence.
- The infertility specialist (E.B.) who observed the follicular development in all participating patients with ultrasound was blinded to the assigned treatment protocol at the beginning.
- The ClinicalTrials.gov identifier is NCT02293668.

Sample size



- The sample size was calculated to prevent type-II errors.
- Based on data*, we needed 30 patients in each group to reject the null hypothesis regarding the equality of groups with a probability of 80%.

*Mohamed KA, Davies WA, Allsopp J and Lashen H. Agonist "flare-up" versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertility and sterility* 2005; **83**:331-335.

Intervention



- **In the first group**, 31 patients were treated with **450 IU** gonadotropins (225 IU HP-hMG and 225 IU rFSH).
- **In the second group**, 31 patients were treated with **300 IU** gonadotropins (150 IU HP-hMG and 150 IU rFSH).
- **The third group** 33 patients was treated with **150 IU** gonadotropins + **letrozole** (75 IU HP-hMG and 75 IU rFSH + letrozole 5mg for 5 day).

INTERVENTION



- Cycles were cancelled when the infertility specialist found no visible follicle ≥ 11 mm in size on ultrasound on the day-8 of the stimulation.
- Embryo transfer took place on day-3 after fertilization for all patients.
- All transferred embryos were grades 1 or 2 according to the morphologic classification.
- Patients received one or two embryos in accordance with the Turkish Legislation of elective single embryo transfer.

Results



- Duration of ovarian stimulation was **same between all** groups.
- Gonadotropin **use was significantly higher** in the 450 IU group compared with the 300 IU and 150 IU groups.
- Gonadotropin **use was significantly higher** in the 300 IU compared to 150 IU + Letrozole group.

Table 2. Comparison of COH and outcome parameters.



	450 IU Group n=31	300 IU Group n=31	150 IU Group n=33	p
Duration of stimulation,	8.77±1.65 ^d	9.65±2.74	9.88±1.82 ^d	NS
Gonadotropin dosage,	3929.03±493.65 ^{a,u}	2670.49±349.31 ^u	1709.09±249.31 ^d	<0.001
Endometrial thickness	10.20±1.69 ^u	11.72±1.68 ^{u,c}	9.50±2.67 ^c	<0.001
# of retrieved oocytes	3.35±1.58	3.65±1.50	3.45±1.92	NS
# of MII oocytes	2.90±1.33	3.03±1.08	3.03±1.81	NS
# of fertilized oocytes	1.90±1.27	2.35±0.80	2.33±1.59	NS
Fertilization rate, %	63	77	73	NS

Results



- Endometrial thickness on hCG injection day was significantly different between the three groups (Table 2).
- Number of retrieved oocytes and MII oocytes were similar between all groups.

Table 2. Comparison of COH and outcome parameters.



	450 IU Group n=31	300 IU Group n=31	150 IU Group n=33	p
Duration of stimulation,	8.77±1.65 ^d	9.65±2.74	9.88±1.82 ^d	NS
Gonadotropin dosage,	3929.03±493.65 ^{a,u}	2670.49±349.31 ^u	1709.09±249.31 ^d	<0.001
Endometrial thickness	10.20±1.69 ^u	11.72±1.68 ^{u,c}	9.50±2.67 ^c	<0.001
# of retrieved oocytes	3.35±1.58	3.65±1.50	3.45±1.92	NS
# of MII oocytes	2.90±1.33	3.03±1.08	3.03±1.81	NS
# of fertilized oocytes	1.90±1.27	2.35±0.80	2.33±1.59	NS
Fertilization rate, %	63	77	73	NS

Results



- The rate of chemical pregnancy per started cycle and per embryo transfer were higher in the 150 IU group compared with the 450 IU and 300 IU groups.

However, the differences did not reach statistical significance ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2. Comparison of COH and outcome parameters.



	450 IU Group n=31	300 IU Group n=31	150 IU Group n=33	p
#transferred embryos	1.10±0.75	0.87±0.52	1.06±0.83	NS
Implantation rate, %	13.3	14.2	14.7	NS
Cancellation rate, %	29 (9/31)	26 (8/31)	24 (8/33)	NS
Chemical pregnancy rate, %				
per started cycle	16 (5/31)	16 (5/31)	21 (7/33)	NS
per embryo cycle	23 (5/22)	22 (5/23)	28 (7/25)	NS
Clinical pregnancy rate, %				
per started cycle	13 (4/31)	16 (5/31)	15 (5/33)	NS
per embryo cycle	18 (4/22)	22 (5/23)	20 (5/25)	NS

Kötü Embryo Kalitesi Olanlarda CC

- Daha önce kötü embryo kalitesi olan 38 kadın
- Ortalama yaş 38.5; FSH 7.9, AMH 1.1
- 100 mg CC + 150 IU hMG vs önceki siklusta sadece Gn ile stimülasyon
- 2 PN embryo sayısı (5.0 vs 4.6) ve kalitesi benzer

Düşük prognozlu hastalarda embryo biriktirme

- Düşük prognozlu hastalarda başarısız tedaviler hastaların tedaviyi terk etmelerine neden olmaktadır. Bu nedenle ET yapılmadan, birden fazla siklusta 'embryo biriktirme' düşünülebilir.
- 242 hasta, 594 siklus, oosit vitrifikasyon.
- Tedaviyi terk daha az (kontrol >%75), siklus iptali (%9 vs %34)
- Gebelik % 24 vs % 36 (% 50 artış)

Aşırı yanıtı hastalarda minimal stimülasyon

- 15 oositten fazla elde edilen
- Peak E2 > 3000 pg/ml
- Gebelik oranları iyi, fakat OHSS riski yüksek
- Minimal stim CC/Gn-antag
- Olumsuz tarafı dondurulacak fazla embryo kalmaması

Antagonist

- Daha az enjeksiyon
- Daha kısa süreli Gn kullanımı
- Daha az Gn kullanımı
- Daha düşük OHSS riski

- Gebelik oranları farklı değil (OR 0.86, %95 CI 0.72-1.02)

Agonist-Antagonist Cochrane Review 2011

- 45 randomize çalışma, 7511 hasta
- Antagonist kullanımında OHSS riski daha düşük
- Gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark yok

Meta-analyses Confirm That GnRH Antagonists Have a Better Safety Profile vs. GnRH Agonists



	Kolibianakis	Al-Inany
Duration of analog treatment	-19.48 days (-21.05, -17.91)	-20.90 days (-22.20, -19.60)
Duration of ovarian stimulation	-1.13 days (-1.83, -0.44)	-1.54 days (-2.42, -0.66; $P = .0006$)
Risk of severe OHSS	RR 0.46* (0.26, 0.82; $P = .01$)	OR 0.61 (0.42, 0.89; $P = .01$)
Interventions to prevent OHSS (coasting, cycle cancellation))		OR 0.44 [0.21, 0.93] vs. agonist; $P = .03$

*For every 50 women treated with a GnRH agonist vs. GnRH antagonist, one additional case of severe OHSS will occur.

OR = Odds ratio; RR = Risk ratio

1. Al-Inany et al. 2006

2. Kolibianakis et al. 2006

Suprafizyolojik Steroid Düzeyleri

- Endometrial reseptiviteye olumsuz etki
 - Simon et al 1995, Devroey et al 2004
- C. Luteum fonksiyonuna olumsuz etki
 - Fauser and Devroey 2003, Beckers et al 2006
- Oosit ve embryo kalitesine olumsuz etki
 - Valbuena et al 2001, Baart et al 2007

Oosit/Embryo Kalitesi

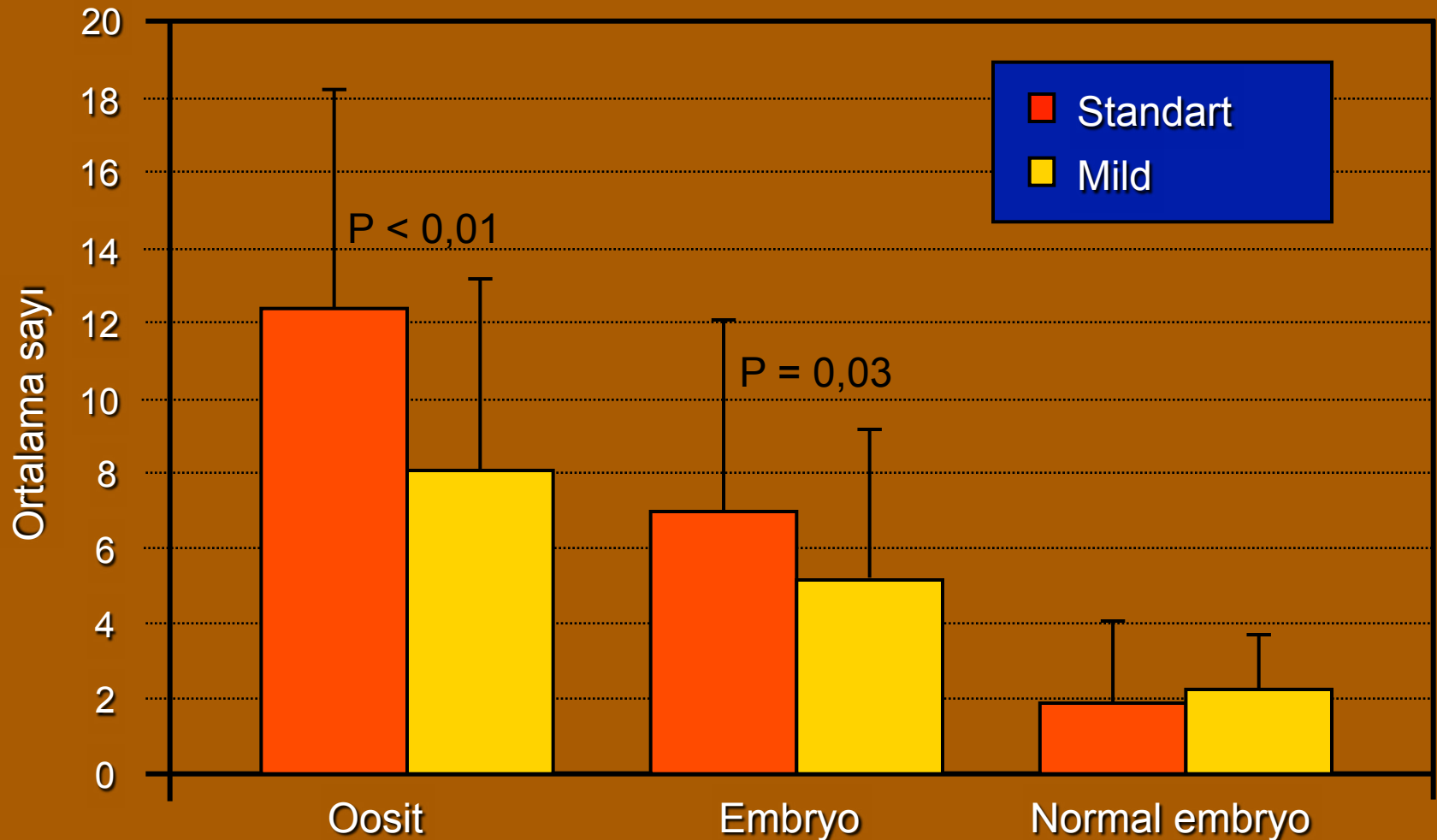
- Normal over fizyolojisine yakın tedavi
 - Fauser et al 1997
- Oosit/embryo kalitesi daha iyi
 - Baart et al 2007
- Endometrial reseptivite daha iyi
 - Devroey 2004

Daha az stimülasyon-daha az anöploidi

Baart EB et al Fertil Steril 2009;91:733–8

- 225 IU agonist vs 150 IU antagonist
- FISH ile 9 kromozom araştırılmış
- Mild stimülasyon %50 embryo normal
- Standart %39 embryo normal
- Gebelik % 34 (12) - % 23 (7)
- SONUÇ: Mild stimulasyon grubunda istatistiksel olarak daha az anöploidi

Mild vs conventional protocol: embryonic chromosomal competence



Superovulation does not increase embryonic aneuploidy: a prospective evaluation of aneuploidy in natural IVF cycles with comparison to 15,169 embryos from age controlled peers who had superovulation

K.H. Hong, M.D. Werner, J.M. Franasiak, E.J. Forman, D.A. Gabriele, M. Cheng, R.T. Scott Jr.

O-121 Tuesday, October 21, 2014 05:16 PM

Aneuploidy rate by maternal age %(N)

Type of IVF cycle	Total embryos	≤30	31-34	35-37	38-40	41-42	≥43
Natural	119	23.8% (22)	37.5% (24)	39.0% (18)	76.0% (25)	89.4% (19)	90.8% (11)
Stimulated	15,169	25.1% (1,562)	31.1% (5,167)	37.4% (3,569)	52.7% (2,131)	71.2% (1,203)	84.7% (404)

Sonuç

- Minimal stimülasyon protokolleri tüm hastalar için caziptir, ancak **zayıf yanıt**lı hastalarda maliyeti düşürmek, **aşırı yanıt**lı hastalarda OHSS' den kaçınmak için uygundur
- Minimal stimülasyon protokolleri IVF' i kolaylaştırır, daha az stresli tedavi sağlar, taze transfer için geleneksel protokollerle benzer gebelik oranları sağlar

Sonuç

- Daha düşük maliyet
- Daha az muayene, kan alma ve USG
- İnjesiyon sayısında azalma
- OHSS riskinde azalma

Daha fazla siklus iptali

Kryoprezervasyon için daha az embryo

- Teşekkür ederim