

Trasferimento di embrioni scongelati. Risultati di un sondaggio

A. WEISSMAN

La crioconservazione post-IVF (*In Vitro Fertilization*, fecondazione *in vitro*) degli embrioni soprannumerari è pratica diffusa ed è un metodo sicuro e costo-efficace per migliorare le percentuali di gravidanza per ogni raccolta di ovociti. La tendenza attuale è quella di ridurre il numero di embrioni da trasferire. L'incrementata implementazione in un gran numero di procedure di IVF della politica di trasferimento di un singolo embrione (*Single Embryo Transfer, SET*) enfatizza il rilievo e l'importanza del trasferimento di embrioni crioconservati (*Frozen Embryo Transfer, FET*).

Questo sondaggio analizza le differenze nel mondo per quanto riguarda gli atteggiamenti e gli approcci terapeutici in tema di crioconservazione e scongelamento degli embrioni soprannumerari. Come sarà evidente, esistono variazioni e sono piuttosto ampie, a testimonianza dell'assenza di dati specifici certi e basati sull'evidenza.

Hanno risposto al sondaggio 179 centri di IVF di 56 Paesi; i dati sono relativi a 133.290 cicli di IVF, di cui 39.152 FET.

Nella Tabella 1 e nelle Figure 1 e 2 è riportata la distribuzione del numero di procedure rispettivamente nelle diverse macroaree continentali e nei singoli Paesi. Vi sono notevoli differenze relativamente all'utilizzo del FET. Ci si può chiedere il perché? In realtà, occorrono molto tempo, energie e competenze per costruire un efficace programma di crioconservazione. E forse questo obiettivo non è stato perseguito allo stesso modo in tutto il mondo.

Le risposte alla domanda sul momento preferito per effettuare il congelamento dell'embrione si dividono

TABELLA 1 - DISTRIBUZIONE DEL NUMERO DI PROCEDURE DI IVF E FET NELLE DIVERSE MACROAREE CONTINENTALI.

Cicli per aree continentali	Totale cicli IVF	Cicli FET
USA e Canada	25.240	6.730
Europa	47.350	15.832
Sud America	6.400	1.260
Australia e Nuova Zelanda	21.300	8.240
Asia	30.100	6.920
Africa	2.900	1.70
Totale	133.290	39.152

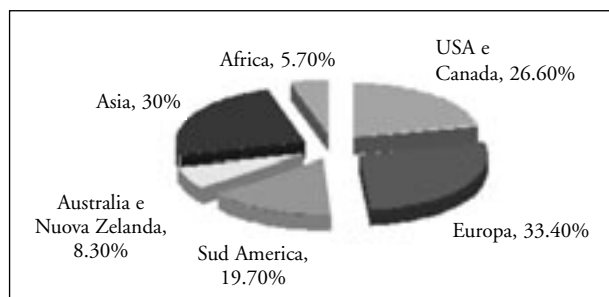


Fig. 1 - Percentuale di cicli FET sul totale dei cicli IVF nelle diverse macroaree continentali.

equamente tra 2° giorno, 3° giorno e stadio di blastocisti (Fig. 3). Un'esigua minoranza preferisce congelare zigoti, ma è noto che in questo stadio la qualità dell'embrione è indeterminabile. Molto diffusa la pratica di congelare gli embrioni al 2° o 3° giorno, ovvero allo stadio di frammentazione dello zigote (morula), con percentuali molto vicine e analoghe a quella del trasferimento di embrioni freschi nello stesso stadio. Si fa ricorso al congelamento allo stadio di blastocisti in due circostanze: a) di principio, per tutte le blastocisti soprannumerarie dopo il trasferimento di una singola blastocisti; b) soltanto degli embrioni soprannumerari che, avvenuto il trasferimento al 2°-3° giorno, siano in stadio di blastocisti, nell'incertezza sulla qualità di quelli

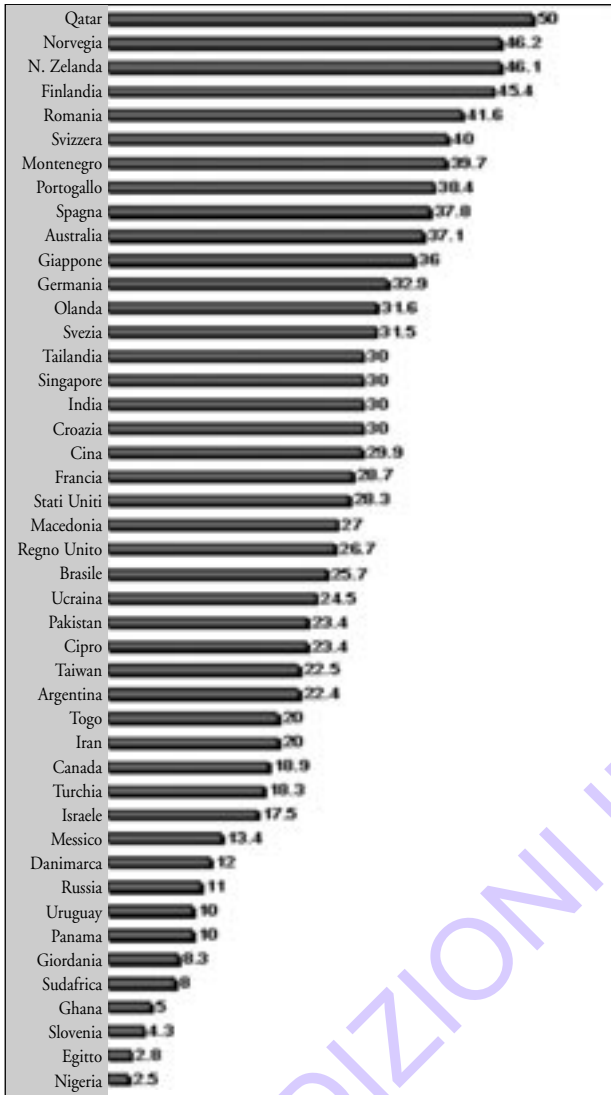


Fig. 2 - Percentuale di cicli FET sul totale dei cicli IVF nei singoli Paesi.

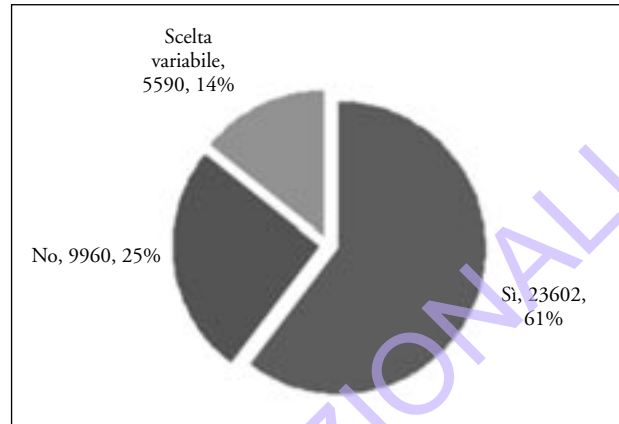


Fig. 4 - Programmazione di un periodo di washout tra un ciclo di trasferimento di embrioni freschi e un ciclo FET.

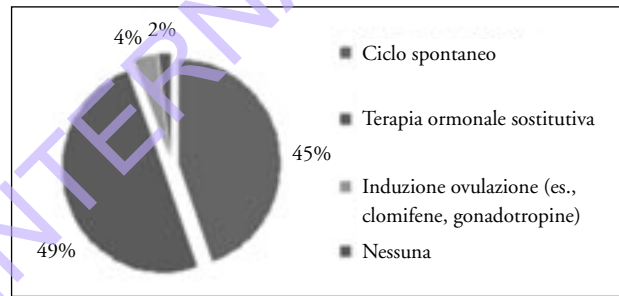


Fig. 5 - Preparazione al FET in pazienti con cicli ovarici presumibilmente regolari.

ancora allo stadio di morula nella coltura. Il sondaggio non era mirato a stabilire le relative percentuali delle due indicazioni.

La stragrande maggioranza dei centri mondiali di riproduzione assistita programma un periodo di *washout* tra un ciclo di trasferimento di embrioni freschi e un ciclo FET (Fig. 4), sulla base di considerazioni sia di ordine medico, sia pratiche. Le prime non sono state indagate pur essendo certamente di notevole interesse. Da un punto di vista pratico occorre invece tener presente che, in una paziente nella quale il concepimento sia fallito dopo un lungo trattamento con agonisti, la ripresa funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio può richiedere del tempo, soprattutto se si sono utilizzate preparazioni *depot*. Pertanto, attendere l'ovulazione spontanea potrebbe essere un approccio lungo e snervante. In questi casi la terapia ormonale sostitutiva appare una scelta più pratica, rendendo il *washout* probabilmente non necessario. Sarebbe interessante sapere se, in una paziente nella quale il concepimento sia fallito dopo un lungo trattamento con agonisti i centri coinvolti nel sondaggio impongano un periodo di *washout* anche quando sono prescritti cicli ormonali sostitutivi.

La preparazione al FET è comunemente equamente di-

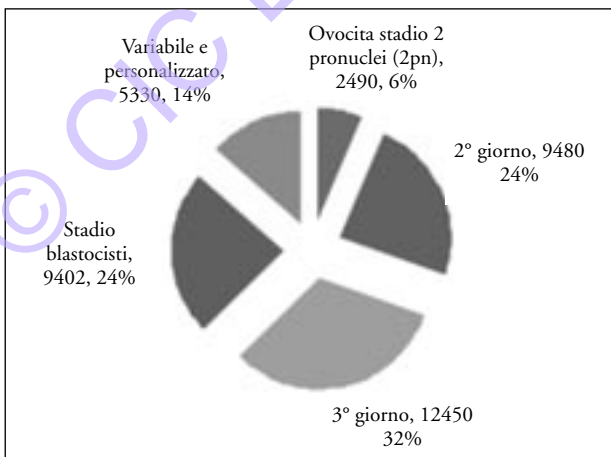


Fig. 3 - Stadio preferenziale per il congelamento dell'embrione.

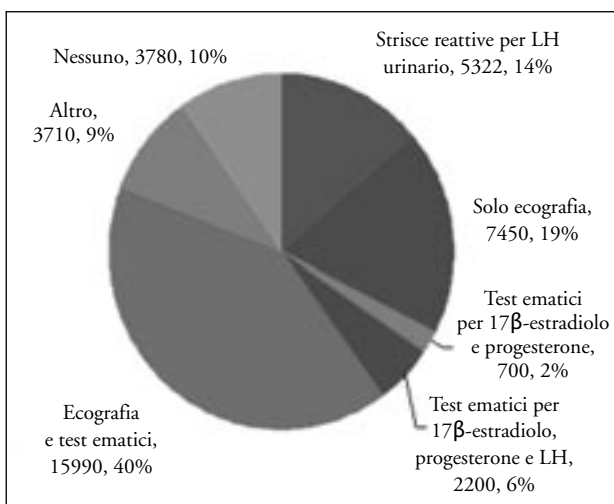


Fig. 6 - Monitoraggio preferenziale di FET con ciclo spontaneo.

istribuita tra terapia ormonale sostitutiva e ciclo spontaneo (Fig. 5). Poiché i due approcci danno risultati del tutto sovrapponibili, sono lecite delle considerazioni anche pratiche. I cicli di terapia sostitutiva sono da questo punto di vista più convenienti sia per il medico che per la paziente, poiché è possibile prefissare la data dello scongelamento e del trasferimento sulla base dei carichi di lavoro del centro e delle esigenze di staff e pazienti. Inoltre, rispetto a un FET con ciclo spontaneo, la sostituzione ormonale richiede un monitoraggio meno intensivo. Tuttavia la sostituzione comporta un prolungato trattamento con preparazioni estrogeniche e progestiniche per tutto il primo trimestre e proprio per que-

sto motivo alcune pazienti, correttamente informate e poste di fronte a una scelta, potrebbero rifiutare questa opzione.

È interessante notare che una larga percentuale di FET con ciclo spontaneo (*natural cycle-FET* o *NC-FET*) sono monitorati mediante la determinazione dell'LH urinario con strisce reattive "usa e getta" (Fig. 6). In pazienti con cicli regolari queste strisce hanno buona sensibilità e attendibilità e rendono il monitoraggio semplice ed economico. Sono particolarmente importanti quando le pazienti vivono in aree rurali, lontane dal centro di riferimento principale o da strutture satelliti, e non hanno quindi facile accesso ad altre metodiche di monitoraggio. Tutti i metodi di induzione/determinazione dell'ovulazione appaiono egualmente efficaci e, di conseguenza, si è rilevata un'ampia variabilità nel loro utilizzo (Fig. 7).

In generale, vi è un forte accordo (~60%) sulla necessità di uno spessore minimo endometriale di 7 mm. Dato interessante è che il 22% dei medici non tiene conto di uno spessore minimo e l'11% è ridotto di 6 mm (Fig. 8). Non vi è l'evidenza definitiva che in un FET dopo ovulazione spontanea sia necessario il supporto luteinico (Fig. 9). Questa scelta, come molte altre in questo campo, si basa su esperienza e convincimenti personali e non ha solide basi scientifiche. È degno di nota che il progesterone per via vaginale sia diventata la modalità principale del supporto luteinico (Fig. 10) e ciò riflette un cambiamento nel corso degli anni con una variazione di preferenza dal progesterone per via intramuscolare.

È probabilmente del tutto sicuro sospendere il supporto luteale tra la 5^a e la 6^a settimana di gestazione e sol-

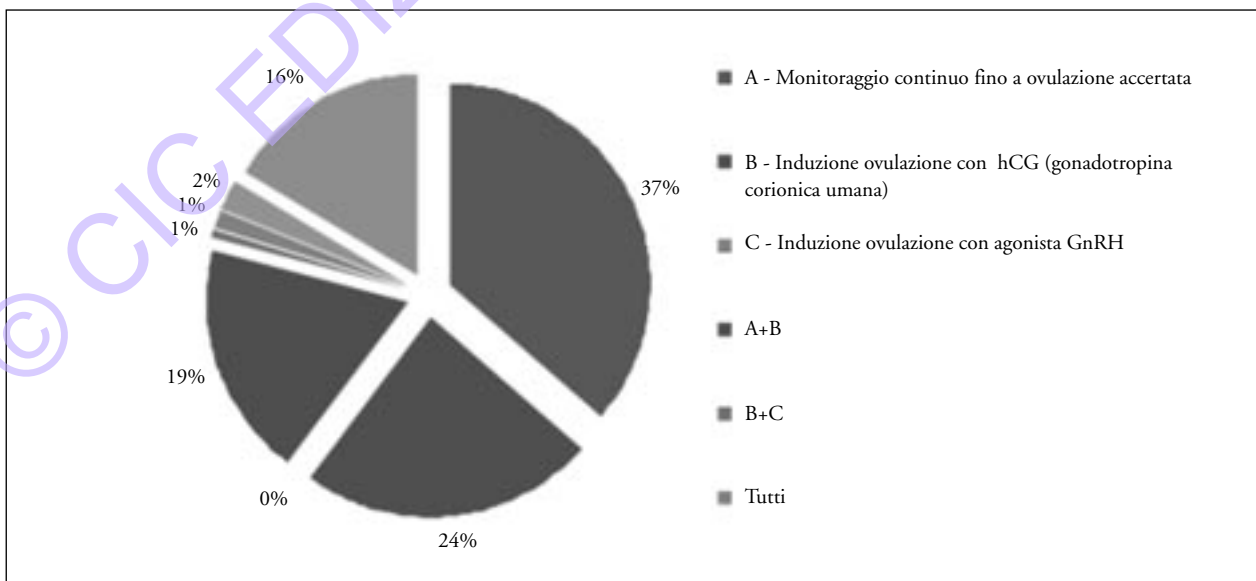


Fig. 7 - Metodo preferenziale di induzione/determinazione dell'ovulazione in pazienti avviate a FET con ciclo spontaneo.

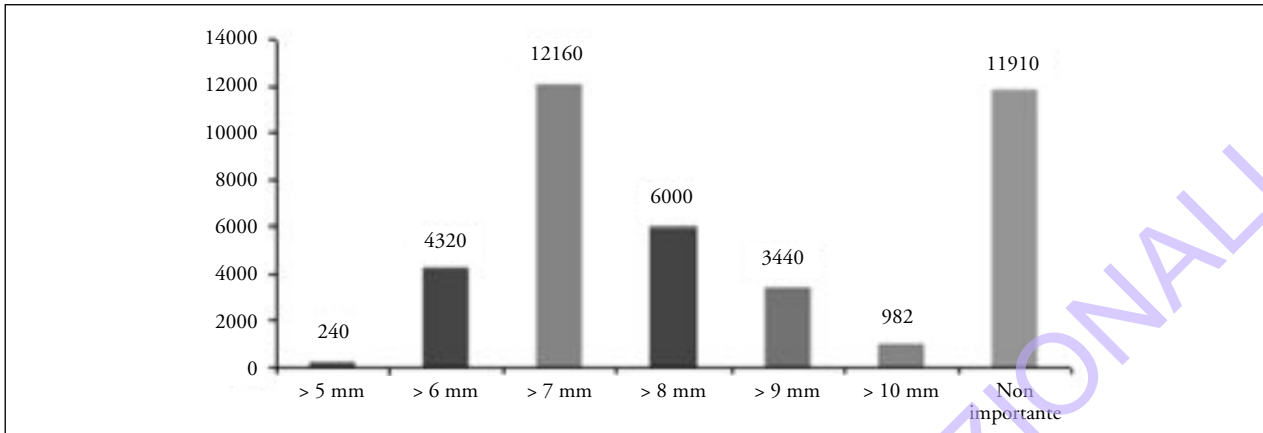


Fig. 8 - Indicazioni sullo spessore minimo endometriale necessario al momento dell'ovulazione per procedere con lo scongelamento e il trasferimento dell'embrione in FET con ciclo spontaneo.

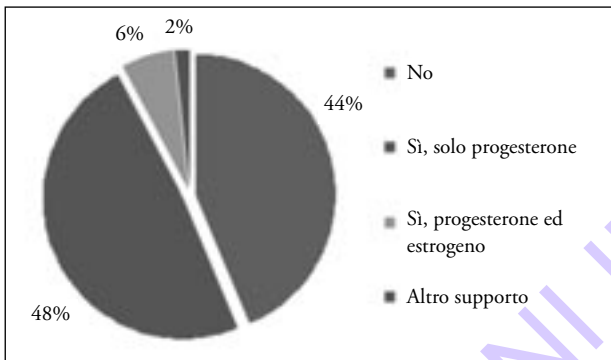


Fig. 9 - Ricorso al supporto luteale dopo ovulazione spontanea in FET con ciclo spontaneo.

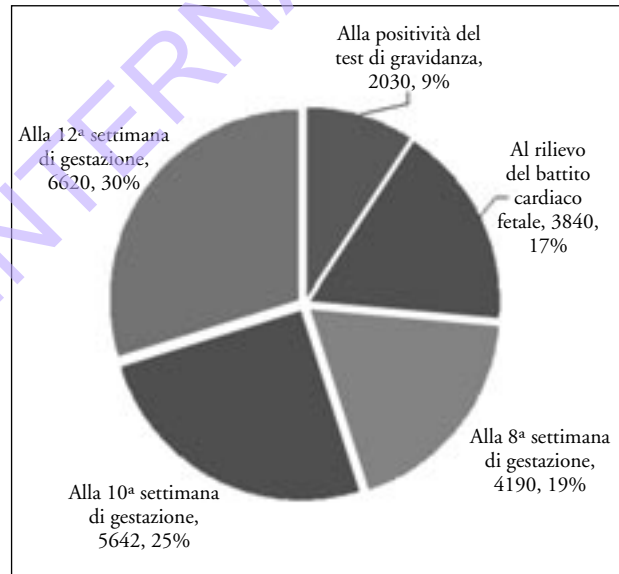


Fig. 11 - Epoca di sospensione del supporto luteale in FET con ciclo spontaneo.

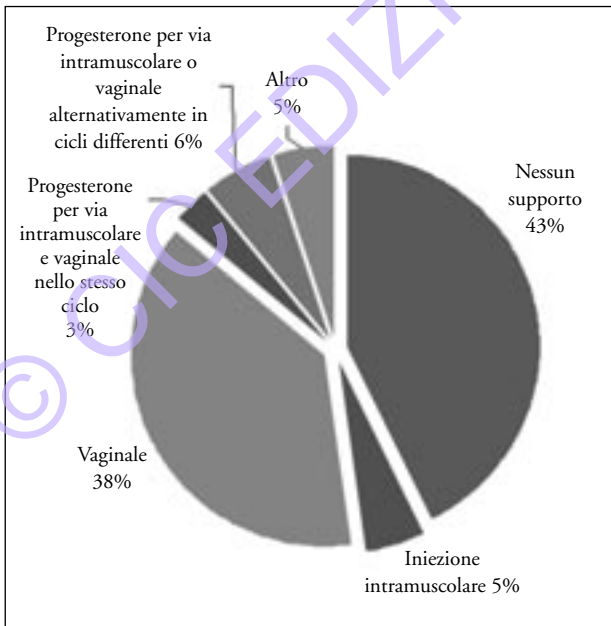


Fig. 10 - Via di somministrazione del supporto luteale in FET con ciclo spontaneo.

tanto una minoranza lo fa dopo la 10ª (Fig. 11). Ci sono veramente pochi dati sulla soppressione ipofisaria in corso di FET con terapia ormonale sostitutiva (*hormonal replacement therapy-FET* o HRT-FET) e ciò si riflette in una certa confusione e diversità di atteggiamenti (Fig. 12). È certamente auspicabile uno studio specifico su questa problematica. Ottenere la soppressione ipofisaria può essere difficile e costoso per la paziente. L'ovulazione spontanea nel corso di terapia sostitutiva è rara e non necessariamente significa l'annullamento del ciclo. È ugualmente possibile procedere con lo scongelamento e il trasferimento, se c'è certezza dell'ovulazione. Manca in letteratura una robusta evidenza che giustifichi la soppressione ipofisaria. Allo stato attuale una percentuale considerevole di ci-

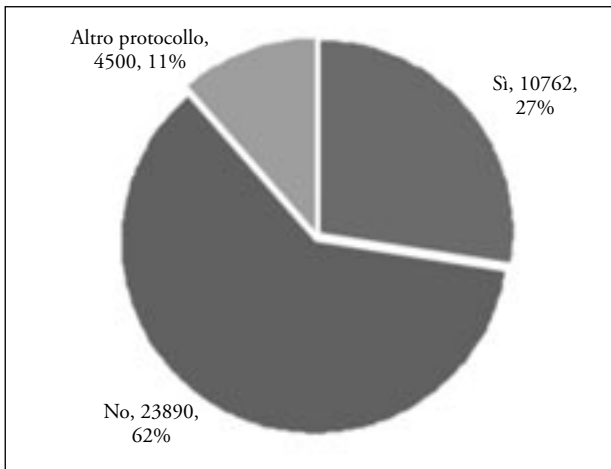


Fig. 12 - Ricorso alla soppressione ipofisaria (con agonista del GnRH) in pazienti con ciclo ovulatorio in corso di FET con terapia ormonale sostitutiva.

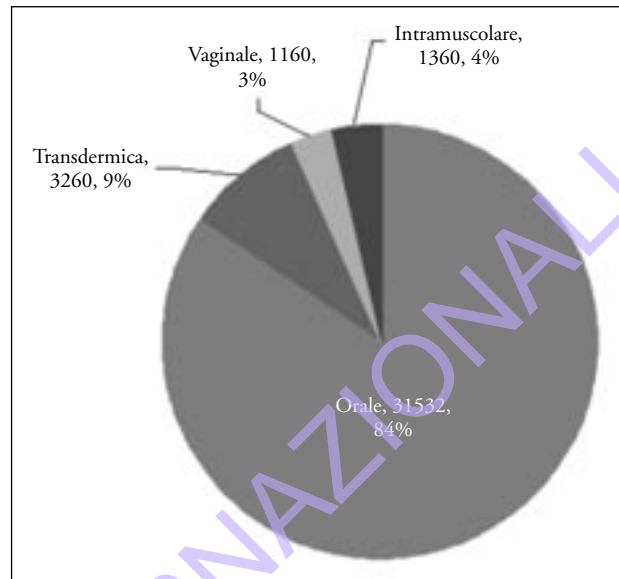


Fig. 14 - Via preferenziale di somministrazione dell'estrogeno.

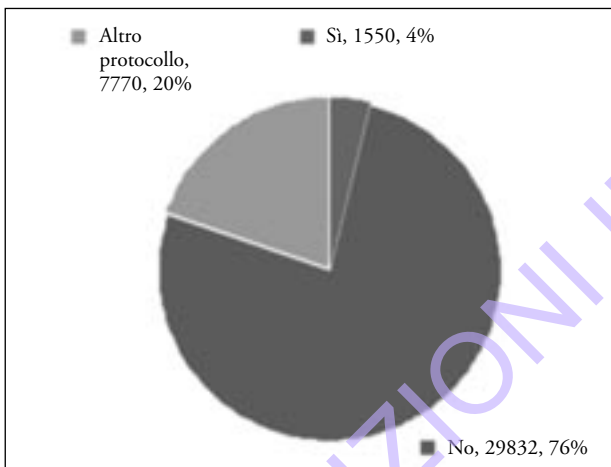


Fig. 13 - Ricorso alla soppressione ipofisaria (con agonista del GnRH) in pazienti con ciclo ovulatorio in cui si rilevi un follicolo dominante prematuro in corso di FET con terapia ormonale sostitutiva.

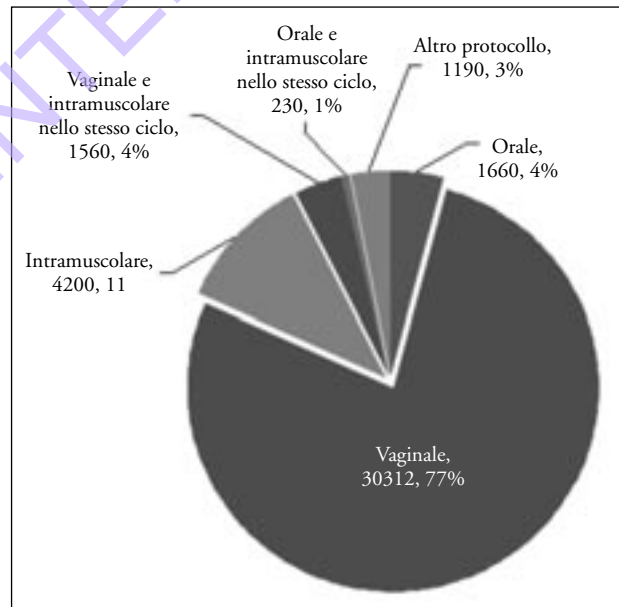


Fig. 15 - Via preferenziale per la somministrazione progestinica supplementare.

cli di FET con terapia ormonale sostitutiva (HRT-FET) sono comunque realizzati sotto soppressione ipofisaria. Un utilizzo interessante degli antagonisti del GnRH potrebbe essere la soppressione dell'ovulazione nei casi in cui si rilevi un follicolo dominante prematuro durante la terapia ormonale (Fig. 13). Questi follicoli di regola scompaiono con la somministrazione per pochi giorni dell'antagonista, così da lasciare tempo sufficiente per l'ulteriore accrescimento dell'endometrio.

La via più frequente di somministrazione dell'estrogeno è quella orale (Fig. 14). In alcune pazienti è tuttavia inefficace per un ridotto assorbimento e/o una più rapida degradazione dell'estrogeno nel tratto gastrointestinale, che esitano in un endometrio sottile e in bassi livelli sierici di estradiolo. In questi casi tutte le altre

vie di somministrazione (vaginale, transdermica, intramuscolare) sono soddisfacenti.

Il progesterone per via vaginale è ampiamente utilizzato come metodo efficace di somministrazione progestinica supplementare (Fig. 15).

Si ritiene che l'ecografia sia lo strumento fondamentale per il follow-up (93%). Il 38% circa dei medici ritiene che l'integrazione dei test ematici ne possa migliorare i risultati (Fig. 16).

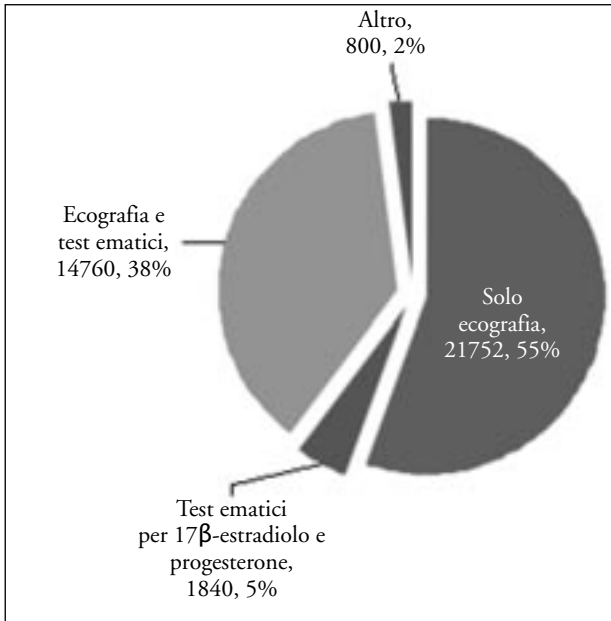


Fig. 16 - Monitoraggio preferenziale di FET con terapia ormonale sostitutiva.

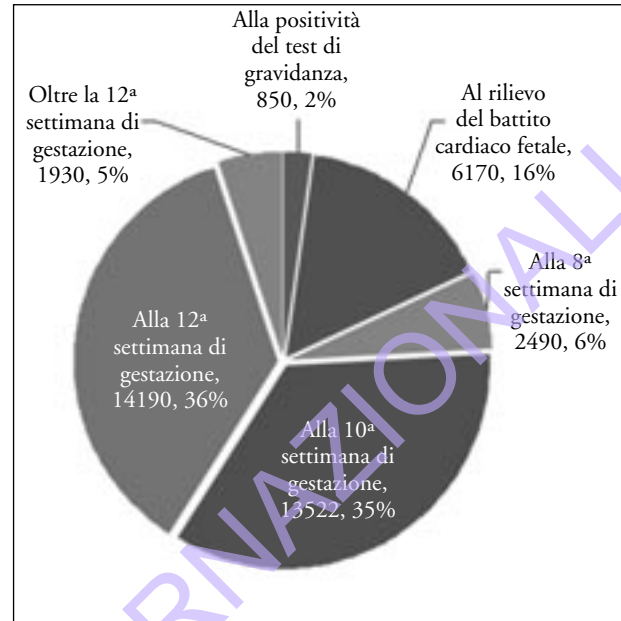


Fig. 18 - Epoca di sospensione della sostituzione ormonale in FET con terapia ormonale sostitutiva.

La gran parte dei medici (84%) sono d'accordo che in corso di HRT-FET un endometrio adeguato debba essere compreso tra 6 e 8 mm di spessore. Solo l'8% non tiene in alcuna considerazione tale spessore (Fig. 17).

Anche su quando sospendere la terapia ormonale sostitutiva non vi sono dati certi (Fig. 18). La mancata ovu-

lazione con formazione del corpo luteo in corso di HRT-FET potrebbe richiedere un supporto luteale molto più lungo che in corso di NC-FET, analogamente a quanto avviene per le donne riceventi nei protocolli di ovidonazione. Sono evidentemente necessari studi con disegno specifico.

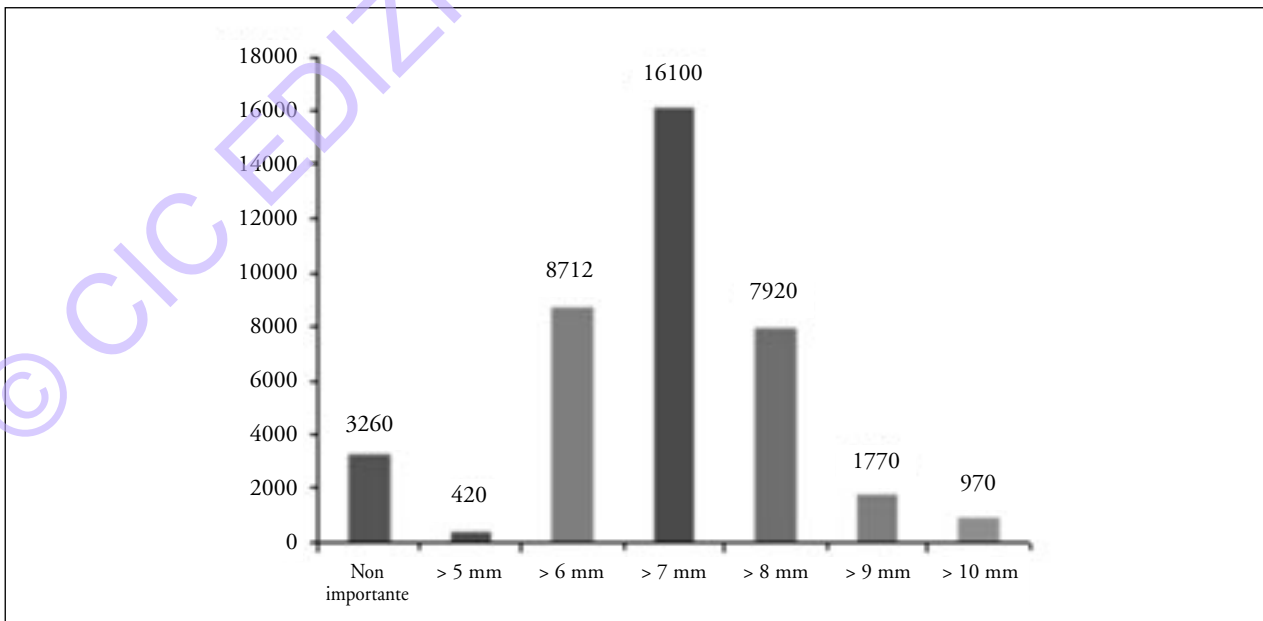


Fig. 17 - Indicazioni sullo spessore minimo endometriale necessario per la somministrazione del progesterone e per procedere con lo scongelamento e il trasferimento dell'embrione in FET con terapia ormonale sostitutiva.

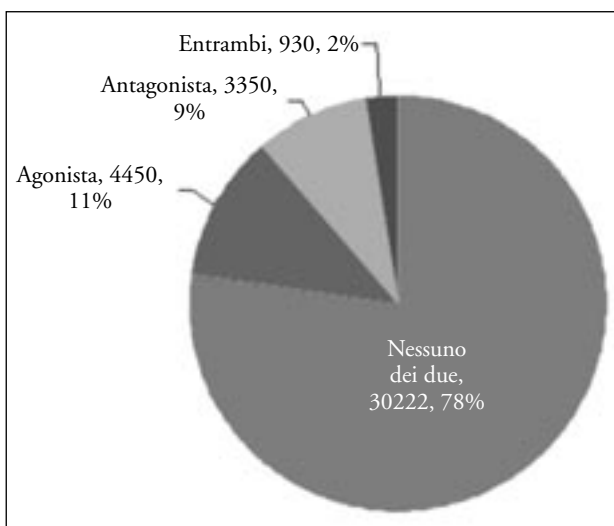


Fig. 19 - Scelta preferenziale tra agonista o antagonista del GnRH in pazienti da sottoporre a induzione dell'ovulazione pre-FET.

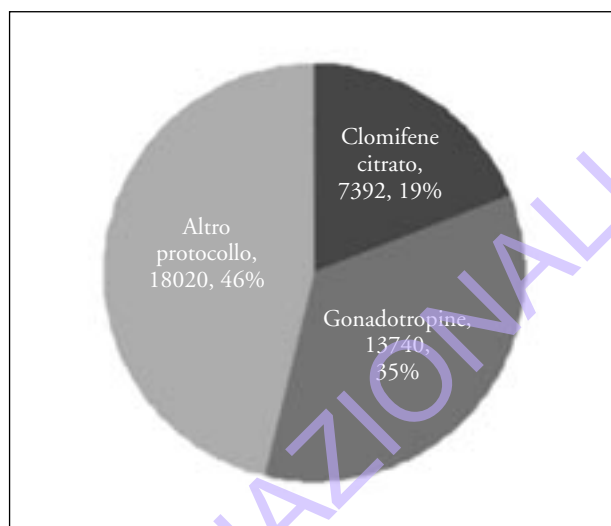


Fig. 20 - Scelta preferenziale tra clomifene citrato o gonadotropine in pazienti da sottoporre a induzione dell'ovulazione pre-FET.

L'induzione dell'ovulazione (OI, *ovulation induction*) pre-FET deve essere semplice e "non aggressiva" (Fig. 19). Gli analoghi del GnRH dovrebbero essere usati raramente, solo in circostanze particolari. È interessante che in una percentuale considerevole di cicli OI-FET sia stato utilizzato il clomifene citrato (CC), trattamento semplice ed economico (Fig. 20). Sono possibili con il CC effetti sfavorevoli sullo spessore endometriale, che possono incidere negativamente sulle probabilità di gravidanza. I centri che utilizzano il CC dovrebbero avere risultati favorevoli che sarebbe interessante conoscere.

Appare evidente che la gran parte dei centri che hanno partecipato al sondaggio preferisce osservare per altre 24 ore lo sviluppo degli embrioni scongelati prima di trasferirli (Fig. 21).

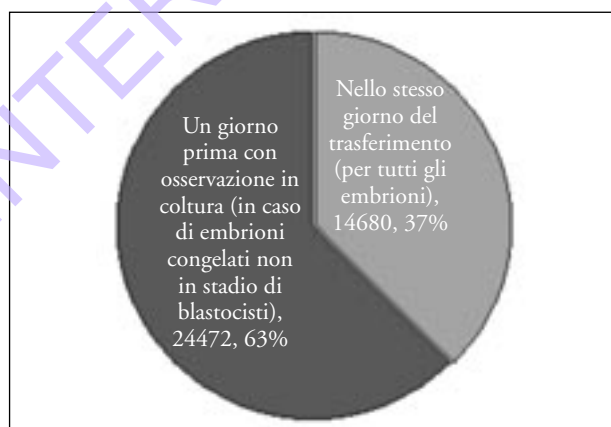


Fig. 21 - Scelta preferenziale tra scongelamento degli embrioni nello stesso giorno del programmato trasferimento o 24 ore prima per una preventiva osservazione in coltura.