

IVF cho các trường hợp giảm dự trữ buồng trứng dưới góc nhìn phôi học lâm sàng

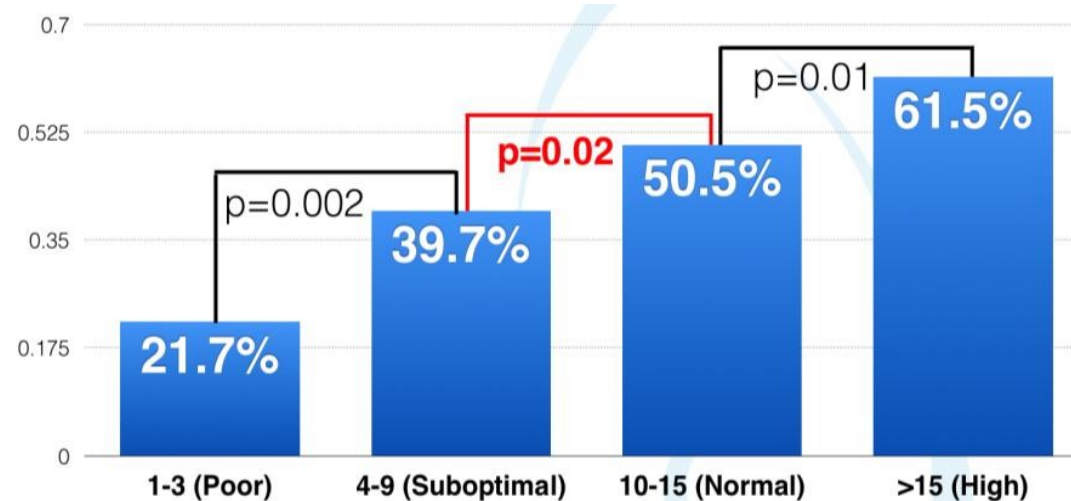
Vương Thị Ngọc Lan
Đại học Y Dược TPHCM

Nội dung trình bày

- Khái niệm và phân loại:
 - Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng
 - Giảm dự trữ buồng trứng
- Điều trị bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng dưới góc nhìn phôi học lâm sàng
 - Các thay đổi về kỹ thuật lab

Đáp ứng kém với KTBT

Đáp ứng kém (Poor ovarian response - POR): các phụ nữ cần dùng liều thuốc KTBT cao, lượng thuốc nhiều nhưng số lượng noãn kém, không tối ưu
Xảy ra ở 9-24% chu kỳ KTBT



*Age adjusted (OR: 0.9; 95% CI: 0.9-1.01); Drakopoulos et al HR 2016; Published Online Jan 2

Tiêu chuẩn Bologna - Định nghĩa đáp ứng kém

Bologna criteria for Poor responders

Ferraretti et al, ESHRE Consensus, Hum Reprod 2011

Ít nhất một trong 2 tiêu chuẩn sau:

1. Tuổi phụ nữ lớn: ≥ 40 tuổi hay có yếu tố nguy cơ đáp ứng kém
2. Tiền căn đáp ứng kém: < 3 noãn với phác đồ KTBT cổ điển
3. Bất thường các xét nghiệm dự trữ buồng trứng

AFC < 5-7; AMH < 0.5-1.1 ng/ml

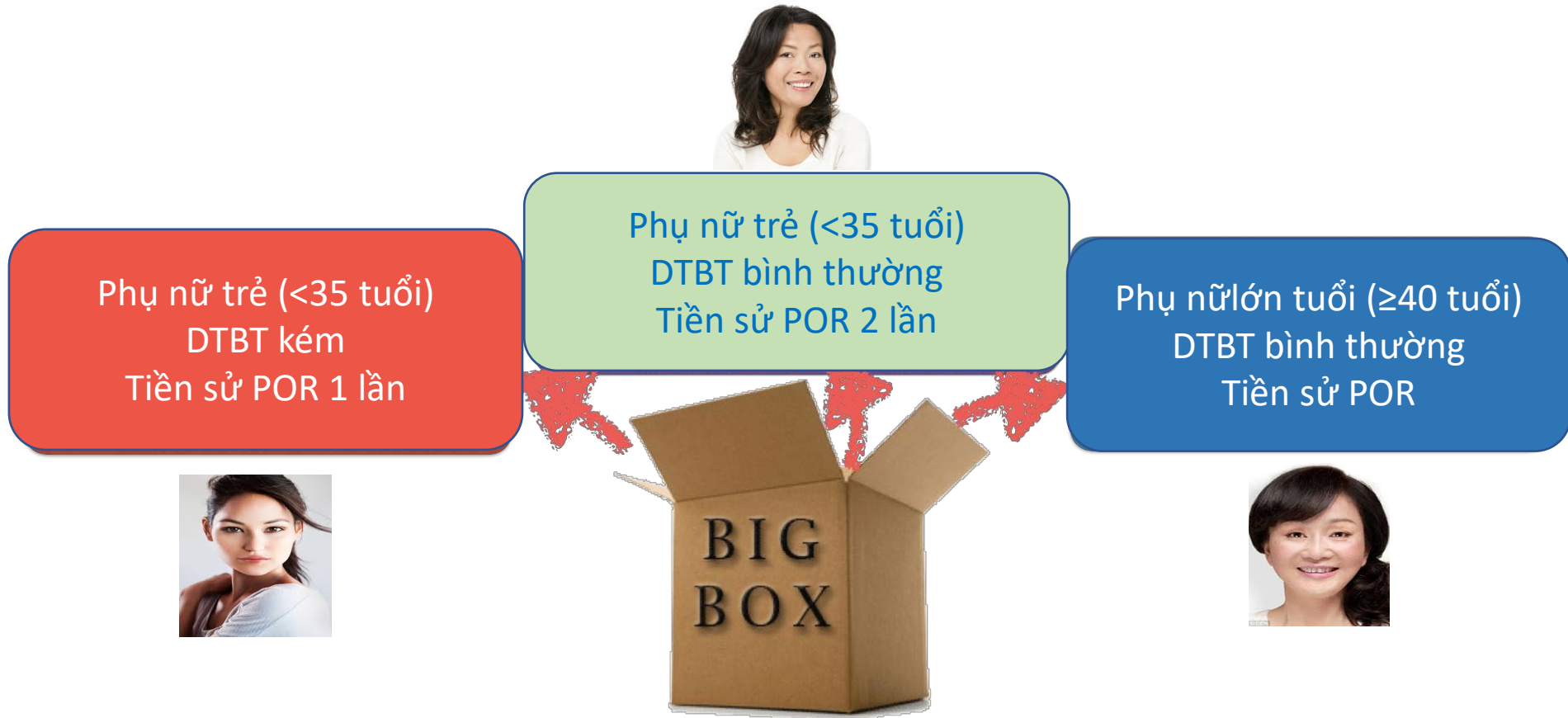
Hay tiền căn 2 lần đáp ứng kém KTBT

1+3: Dự đoán đáp ứng kém

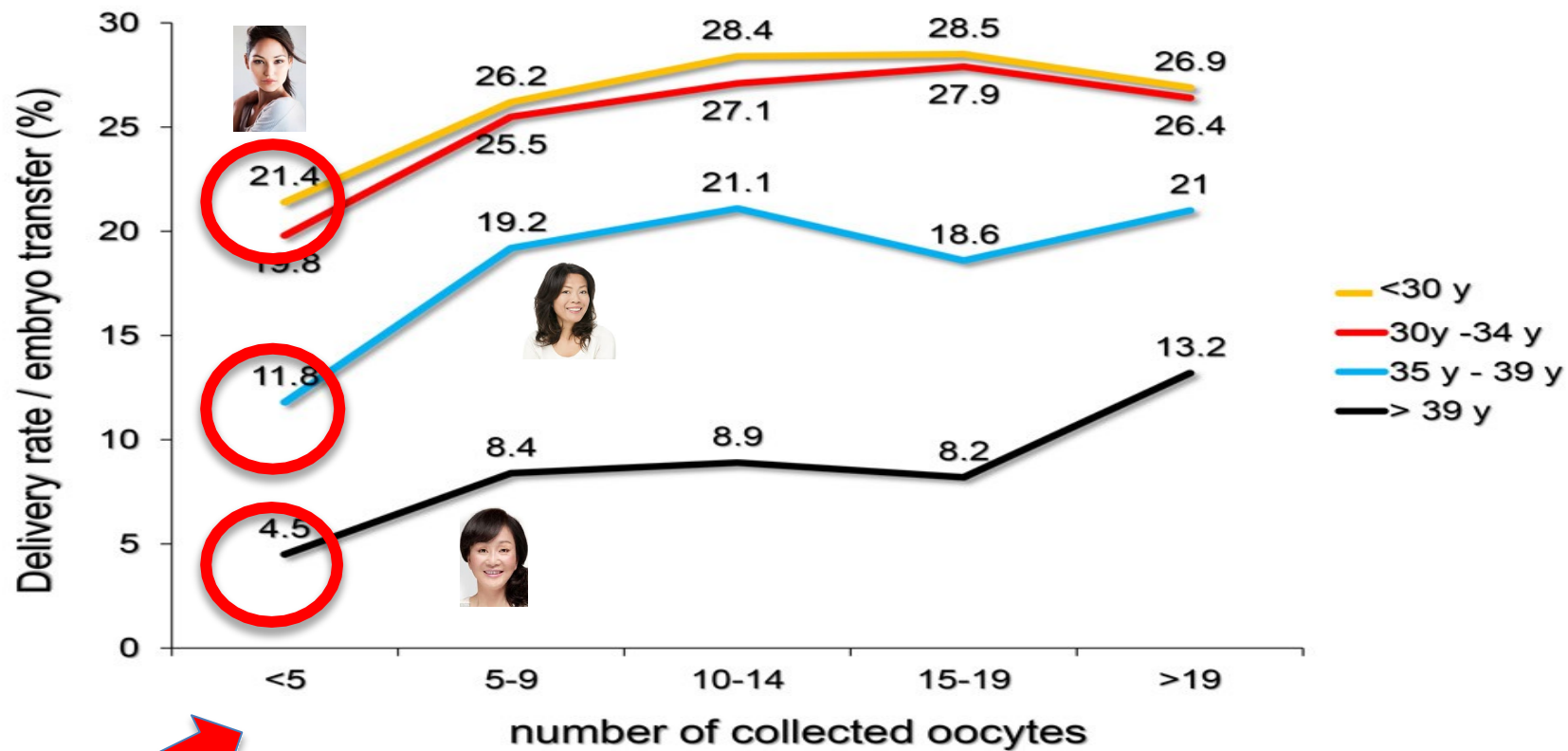
Nỗ lực một cách có hệ thống đầu tiên để xác định phụ nữ đáp ứng kém với KTBT

Tiêu chuẩn Bologna

Vấn đề: Phụ nữ đáp ứng kém có thể gồm nhiều nhóm khác nhau với đặc điểm cơ bản khác nhau và tiên lượng điều trị thành công khác nhau



CHẤT LƯỢNG NOÃN, liên quan đến TUỔI và tiên lượng cơ hội có thai





Article in Press

A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept

Poseldon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), [Carlo Alviggi](#), M.D., Ph.D., [Claus Y. Andersen](#), D.M.Sc., [Klaus Buhler](#), M.D., [Alessandro Conforti](#), M.D., [Giuseppe de Placido](#), M.D., [Sandro C. Esteves](#), M.D., Ph.D., [Robert Fischer](#), M.D., [Daniela Galliano](#), M.D., Ph.D., [Nikolaos P. Polyzos](#), M.D., Ph.D., [Sesh K. Sunkara](#), M.D., M.R.C.O.G., [Filippo M. Ubaldi](#), M.D., [Peter Humaidan](#), D.M.Sc.

Tiêu chuẩn

Nguyên nhân nhóm 1 và 2

- Liều FSH không đạt đến ngưỡng
- Sự phát triển nang noãn không đồng bộ
- Giảm nhạy cảm với FSH
- Đa hình thái gen FSH-R; LH-R; V-LH - β
- Hội chứng kháng gonadotropin

- Đáp ứng kém hay không tối ưu không được dự đoán trước

1a: <4 noãn*

1b: 4-9 noãn chọc hút được*

*sau KTBT chuẩn



Cá thể hóa KTBT

- Tăng liều đầu FSH
- Bổ sung LH
- IVM

NHÓM 2

- Phụ nữ lớn tuổi ≥ 35 tuổi
- DTBT bình thường (AFC ≥ 5 ; AMH ≥ 1.2 ng/ml)
- Đáp ứng kém hay không tối ưu không được dự đoán trước

2a: <4 noãn*

2b: 4-9 noãn chọc hút được*

*sau KTBT chuẩn



Khảo sát dự trữ buồng trứng

- Dự đoán
- Số lượng nang noãn cạn kiệt



AFC <5; AMH

Số noãn ít

- Phụ nữ lớn tuổi
- DTBT kém (<1.2ng/ml)

Lâm sàng

- Liều FSH tối đa 300 IU/ngày
- DuoStim
- Tích lũy noãn / phôi
- Androgen?
- Xin noãn?

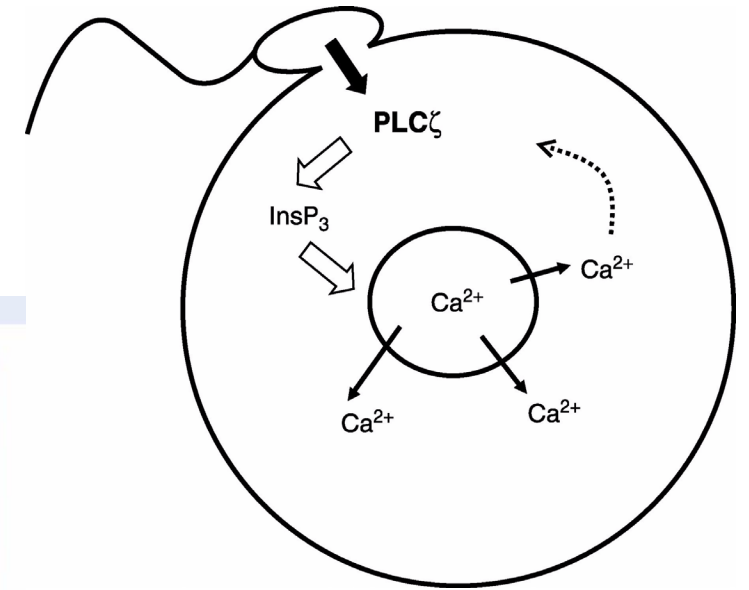
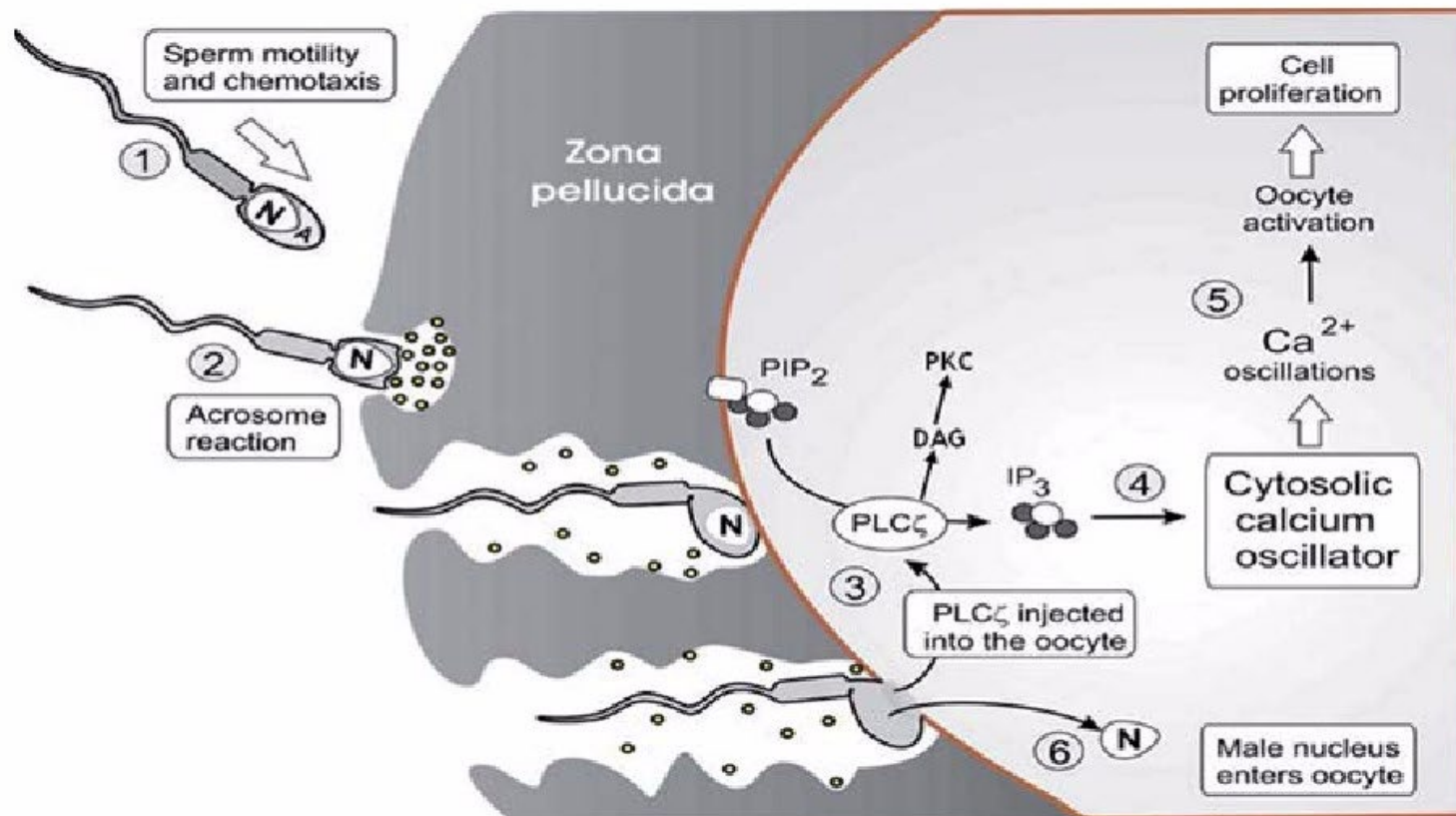
Đáp ứng kém / Giảm DTBT: Ở góc nhìn phôi học lâm sàng

**Số noãn thu
được ít**

Tăng chất lượng phôi được tạo
ra từ số lượng noãn hạn chế

- Kỹ thuật hoạt hóa noãn
- Chuyển phôi N3 hay N5?
- Có nên thực hiện PGT-A?

Hoạt hóa noãn



PLC ζ : phospholipase C-zeta
PIP₂: phosphatidylinositol biphosphate 2
DAG: diacylglycerol
IP₃: inositol triphosphate

Artificial oocyte activation with SrCl₂ or calcimycin after ICSI improves clinical and embryological outcomes compared with ICSI alone: results of a randomized clinical trial

Mohamed Fawzy^{1,*}, Mai Emad¹, Ali Mahran², Mohamed Sabry³,
Ahmed N. Fetih⁴, Hazem Abdelghafar³, and Salah Rasheed³

¹IbnSina IVF Centre, IbnSina Hospital, Sohag 15322, Egypt ²Department of Dermatology, Venereology and Andrology, Faculty of Medicine, Assiut University, AG 71515, Egypt ³Department of Obstetrics and Gynecology, Sohag University, Sohag 82524, Egypt ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Assiut University, AG 71515, Egypt

*Correspondence address. IVF Laboratory Director (IbnSina and Banoon IVF Centres), IbnSina Hospital, 146El Aref Square, Sohag, Egypt.
Tel: +20-101-112-2286; E-mail: drfawzy001@me.com

- RCT
- 343 cặp vợ chồng tiền sử thụ tinh kém (0-30%) do hình thái noãn bất thường, hình dạng tinh trùng bất thường
- Kết cục chính: Tỷ lệ thai lâm sàng

Table II Clinical Outcomes in the trial groups by intention-to-treat analysis.

	Artificial oocyte activation (AOA) groups (%)			Absolute rate difference, percentage points (95% CI)		Odds ratio (95% CI)	
	SrCl ₂ AOA (n = 115)	Calcimycin AOA (n = 113)	Control (no AOA) (n = 115)	SrCl ₂ to control	Calcimycin to control	SrCl ₂ to control	Calcimycin to control
Cancelled transfer rate	7/115 (6)	14/113 (12)	12/115 (10)	-4.3 (-12 to 3)	2 (-6.5 to 11)	0.56 (0.21-1.47) P = 0.23	1.21 (0.54-2.75) P = 0.64
<u>Biochemical pregnancy rate</u>	62/115 (54)	61/113 (54)	39/115 (34)	20 (7-32)	20 (7-32)	2.28 (1.34-3.88) P = 0.002	2.29 (1.34-3.90) P = 0.002
<u>Clinical pregnancy rate</u>	56/115 (49)	48/113 (42)	31/115 (27)	22 (9-33)	16 (3-27)	2.57 (1.48-4.46) P = 0.0007	2.0 (1.15-3.49) P = 0.014
Chemical pregnancy rate	6/115 (5)	13/113 (11)	8/115 (7)	-1.7 (-8 to 5)	5 (-3 to 13)	0.74 (0.25-2.19) P = 0.58	1.74 (0.69-4.37) P = 0.24
<u>Ongoing pregnancy rate</u>	48/115 (42)	41/113 (36)	26/115 (23)	19 (7-30)	14 (2-25)	2.45 (1.38-4.35) P = 0.0019	1.95 (1.10-3.49) P = 0.023
Miscarriage rate	14/115 (12)	20/113 (18)	13/115 (11)	0.9 (-8 to 9.4)	6.4 (-2.9 to 15.7)	1.09 (0.49-2.43) P = 0.84	1.69 (0.79-3.58) P = 0.17
Multiple pregnancy rate	5/115 (4)	4/113 (4)	2/115 (2)	2.6 (-2.4 to 8.2)	1.8 (-3.1 to 7.2)	2.57 (0.49-13.5) P = 0.45	2.07 (0.37-11.6) P = 0.44
<u>Implantation rate</u>	61/190 (32)	52/184 (28)	33/182 (18)	14 (5-23)	10 (2-19)	2.14 (1.31-3.47) P = 0.0019	1.78 (1.08-2.92) P = 0.022
<u>Live birth rate</u>	46/115 (40)	37/113 (33)	21/115 (18)	22 (10-33)	14 (3-25)	2.98 (1.63-5.45) P = 0.0002	2.18 (1.18-4.03) P = 0.012
<u>Live-birth-implantation rate</u>	46/190 (24)	37/184 (20)	21/182 (12)	13 (5-20)	9 (1-16)	2.45 (1.39-4.30) P = 0.0015	1.93 (1.08-3.45) P = 0.025

The logistic regression analysis verified that there was no association between the primary outcome and the confounding variables including each centre's cycle characteristics, except for SrCl₂ AOA and Calcimycin AOA. Chemical pregnancy indicates a positive pregnancy test with no gestational sac identified 15 days after the test.

Treatment with Ca²⁺ ionophore improves embryo development and outcome in cases with previous developmental problems: a prospective multicenter study

T. Ebner^{1,2,*}, P. Oppelt^{1,2}, M. Wöber³, P. Staples⁴, R.B. Mayer^{1,2},
U. Sonnleitner⁵, S. Bulfon-Vogl⁶, I. Gruber⁷, A.E. Haid^{1,2}, and O. Shebl^{1,2}

¹Department of Gynecological Endocrinology and Kinderwunsch Zentrum, Landes-Frauen-und Kinderklinik, Krankenhausstr. 26-30, A-4020 Linz, Austria ²Faculty of Medicine, Johannes Kepler University, 4020 Linz, Austria ³Kinderwunschzentrum Goldenes Kreuz, 1090 Vienna, Austria ⁴Medical University, 8010 Graz, Austria ⁵Babywunsch-Klinik Dr. Zajc, 5020 Salzburg, Austria ⁶Sterignost, Institut für Kinderwunschbehandlung, 9020 Klagenfurt, Austria ⁷Kinderwunschambulanz im Landeskrankenhaus St Pölten, 3100 St Pölten, Austria

*Correspondence address. E-mail: thomas.ebner@gespag.at

- Prospective
- 57 trường hợp không phôi phát triển
- Kết cục chính: Tỷ lệ thai lâm sàng

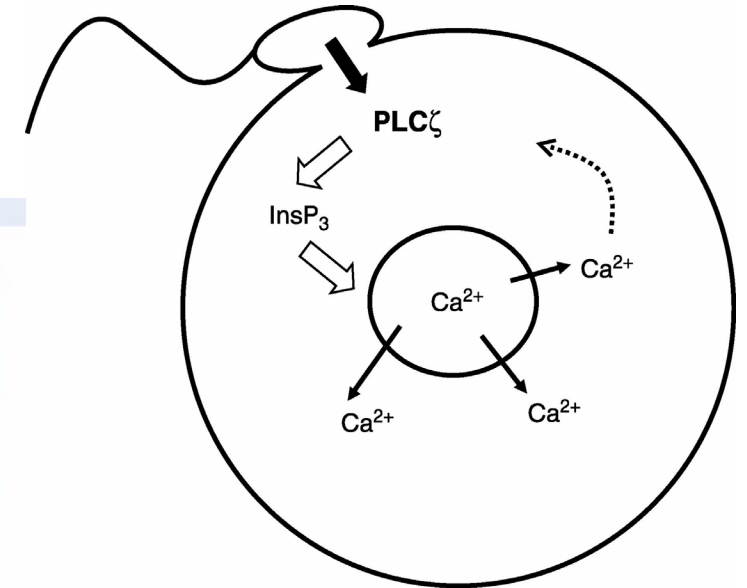
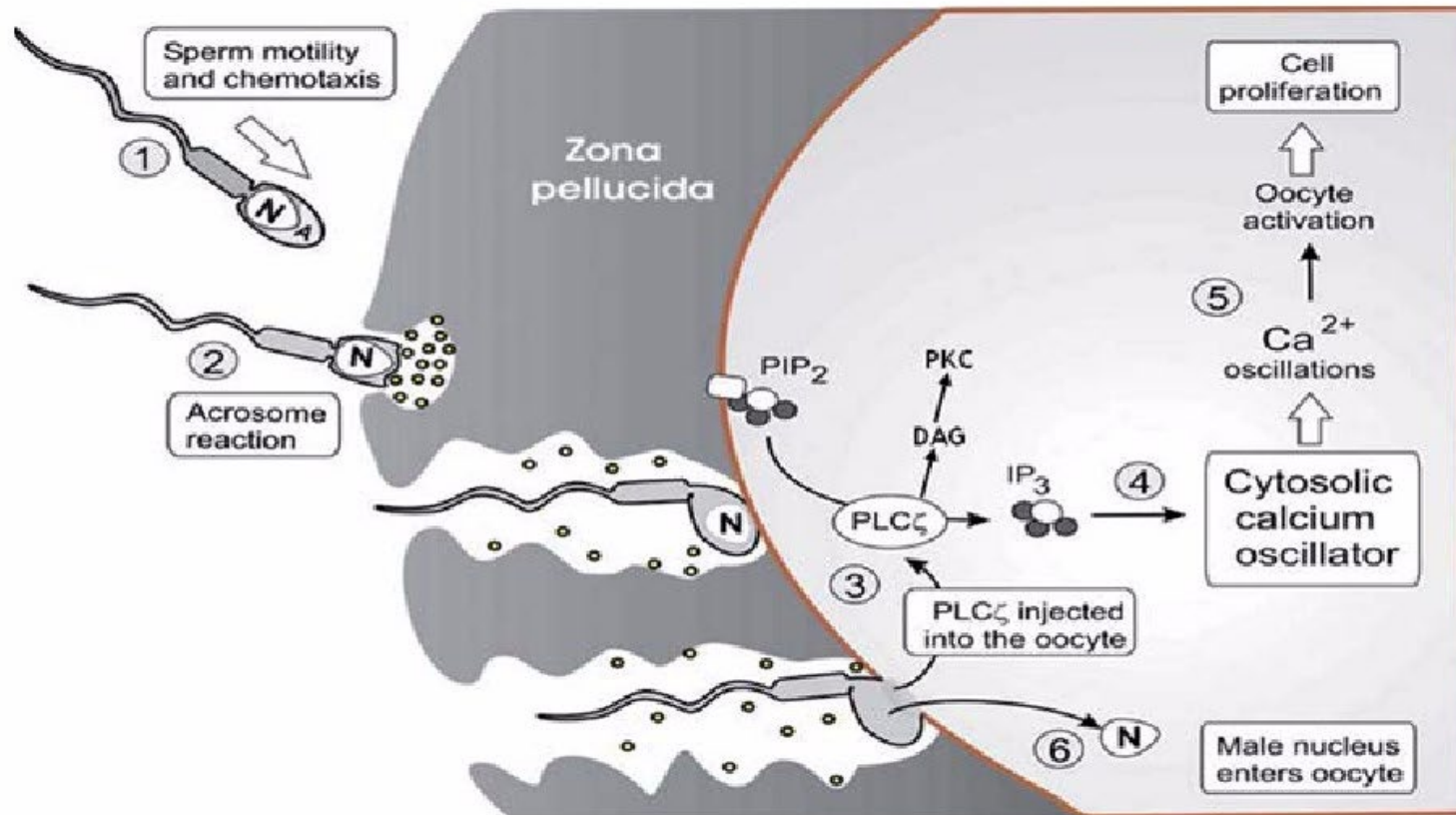
Table III Comparison of treatment outcome between study (calcium ionophore treatment) and control group (conventional ICSI).

	Ionophore cycle	Control cycle	P-value
<i>n</i> cycle	57	57	
<i>n</i> canceled transfers	2 (3.5)	18 (31.6)	0.02
<i>n</i> OHSS	4 (7.0)	1 (1.8)	0.375
<i>n</i> blastocyst transfer (Day 5)	38	11	<0.001
Mean <i>n</i> of embryos transferred	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.4	
Positive β-hCG	28/51 (54.9)	6/39 (15.4)	<0.001
Miscarriage (negative HA)	2 (7.1)	0	0.50
Miscarriage (positive HA)	3 (10.7)	1 (16.7)	0.25
Clinical pregnancy	23 (45.1)	5 (12.8)	0.01
Implantation rate	32/72 (44.4)	6/48 (12.5)	<0.001
Multiple pregnancy rate	7/28 (25.0)	0	0.063
Live birth	23 (45.1)	5 (12.8)	0.01
Children born	18/28	5	
Malformation	0	0	

Values in parentheses are percentages. OHSS (ovarian hyperstimulation syndrome): no fresh transfer. Multiple pregnancies include two monozygotic twins and one miscarriage of twins. HA, heart activity. McNemar test.

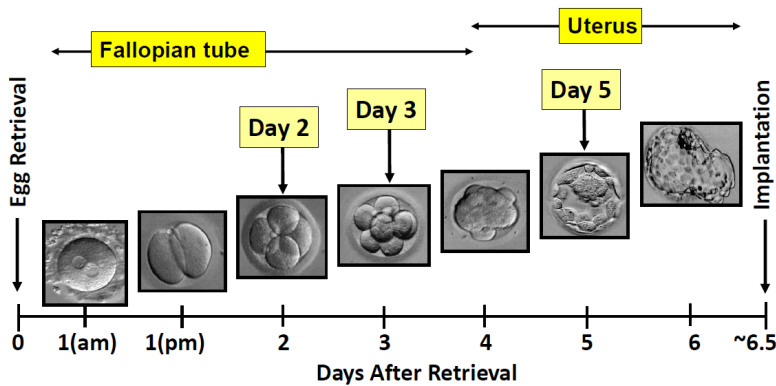
Hoạt hóa noãn – Chưa có dữ liệu trên bệnh nhân giảm DTBT

Phương pháp tiềm năng

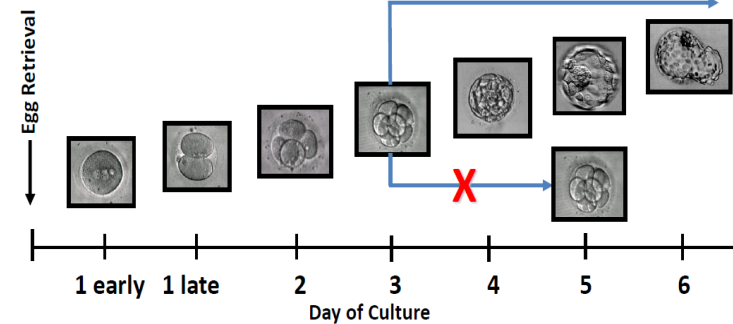


Tại sao chuyển phôi N5?

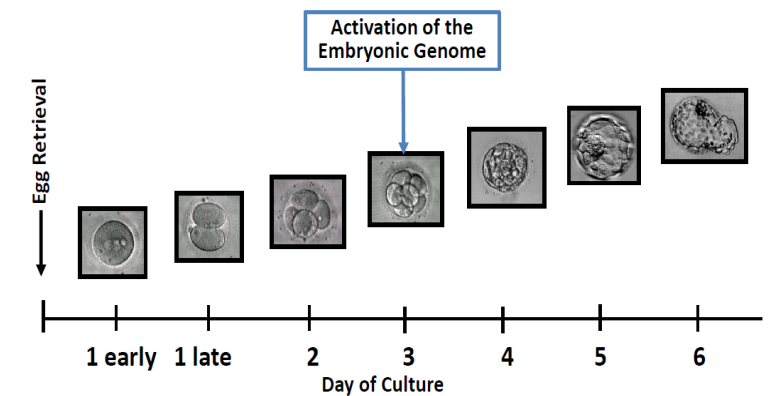
The Normal Human Preimplantation Timeline



Rationale for Extending Culture *Embryo Developmental Issues*



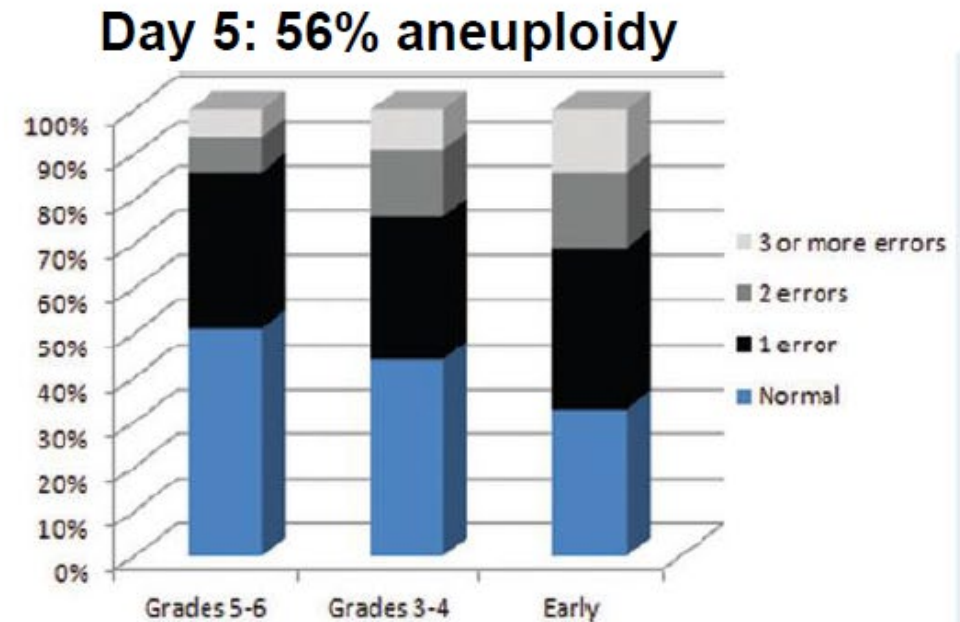
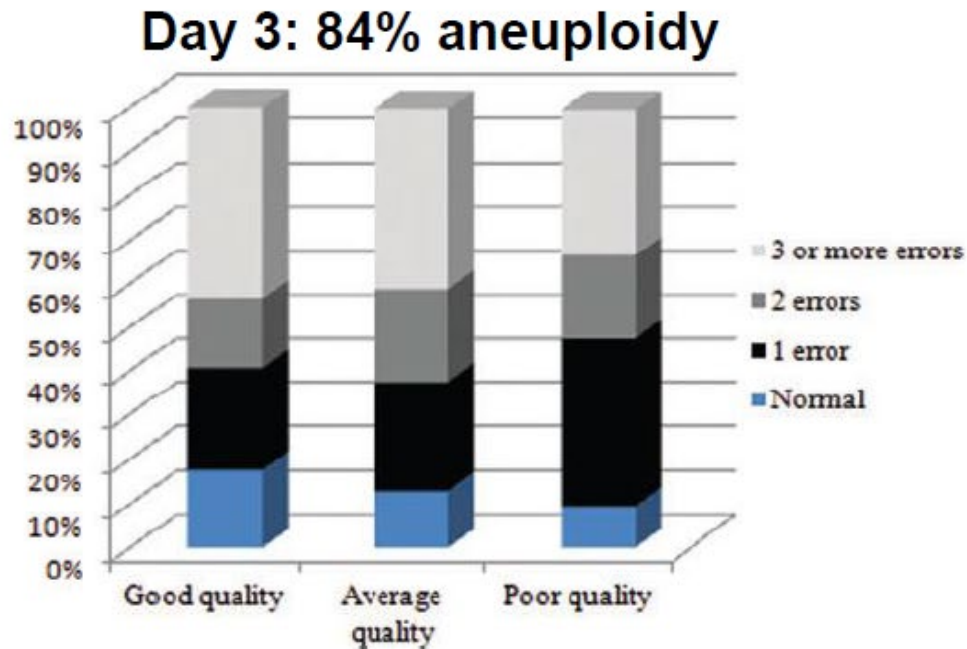
Rationale for Extending Culture *Embryo Developmental Issues*



Sinh lý: Phôi làm tổ N5

Chọn lọc phôi

Tại sao chuyển phôi N5?



Giảm phôi có “aneuploidy”

Fragouli et al., 2000

FER-SYM-5-3-2022-13

Chuyển phôi N5

CHỌN LỌC PHÔI

CẢI THIẾN SỰ ĐỒNG BỘ GIỮA NMTC
VÀ PHÔI

CHUYỂN ÍT PHÔI - CHẤT LƯỢNG TỐT
HƠN - NMTC PHÙ HỢP

TĂNG HIỆU QUẢ - GIẢM ĐA THAI

Bảng chứng y học

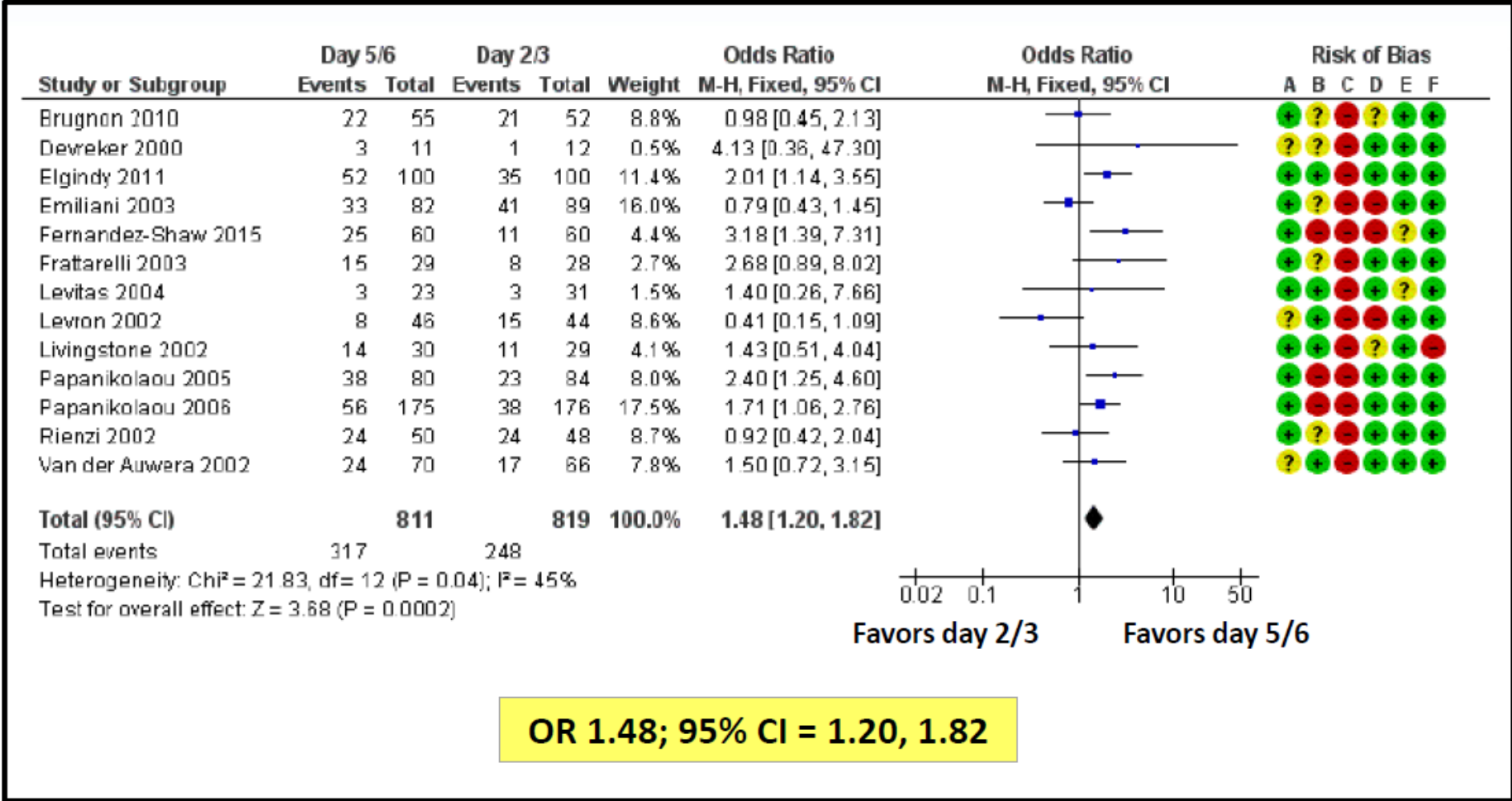


- Hiệu quả
- Đa thai

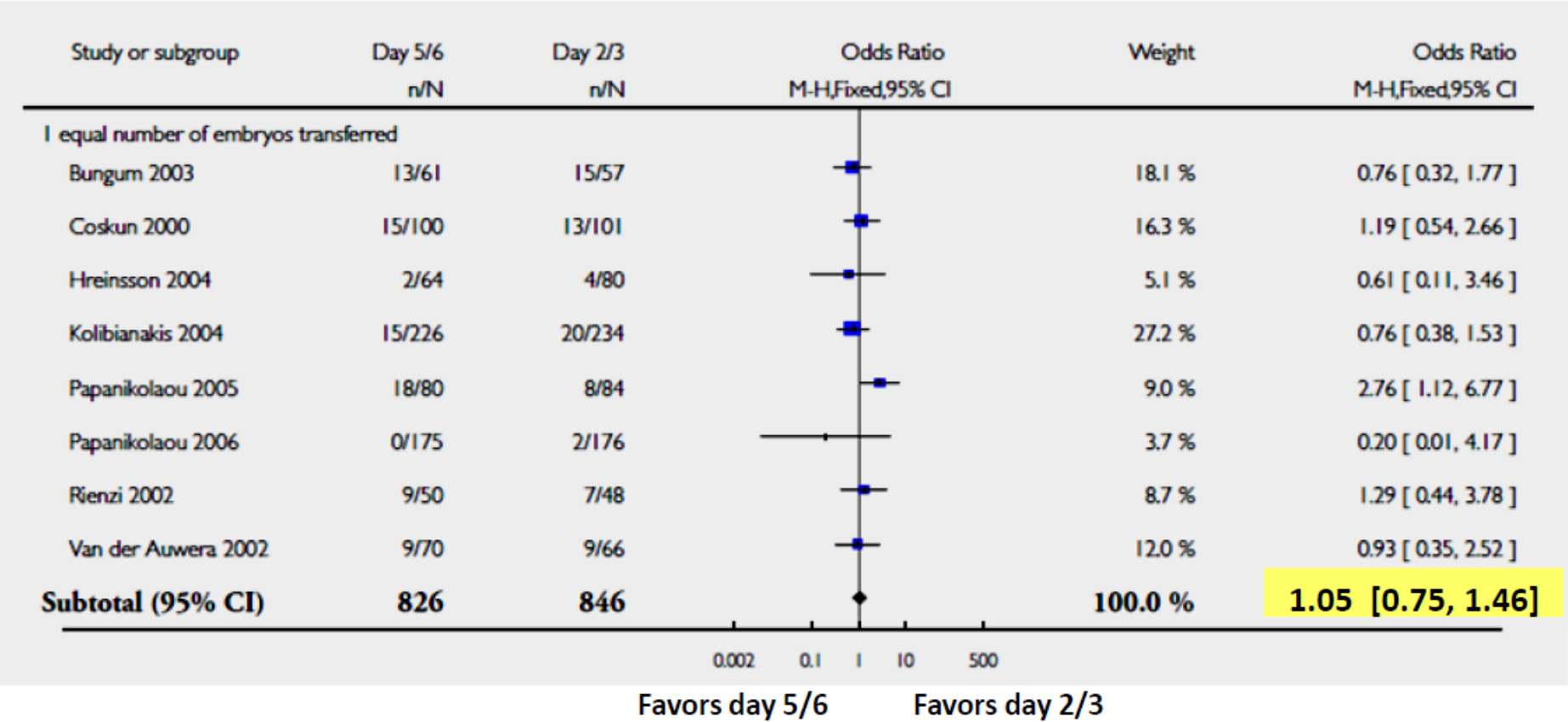
Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology (Review)

Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D

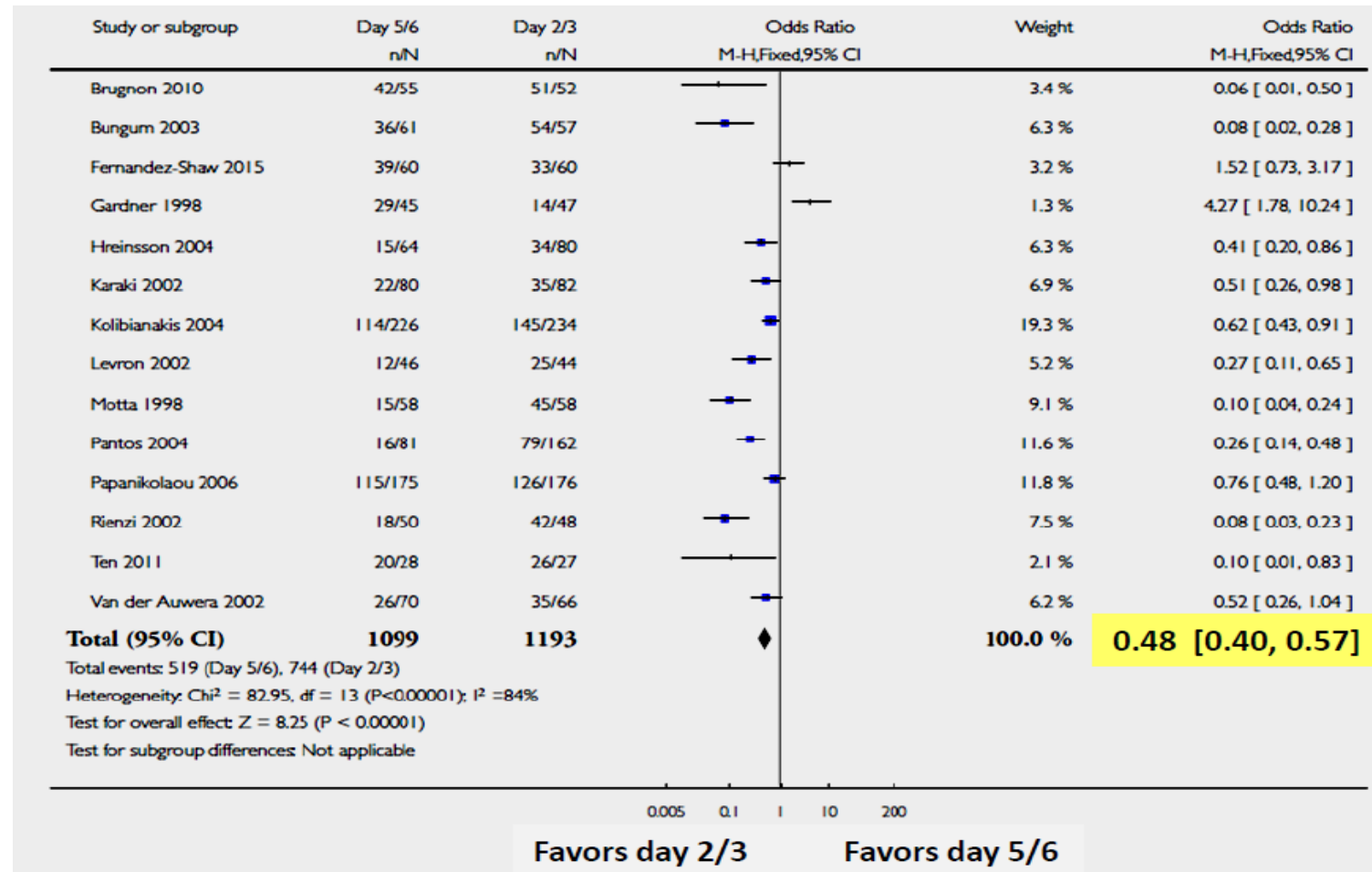
Tỉ lệ trẻ sinh sống



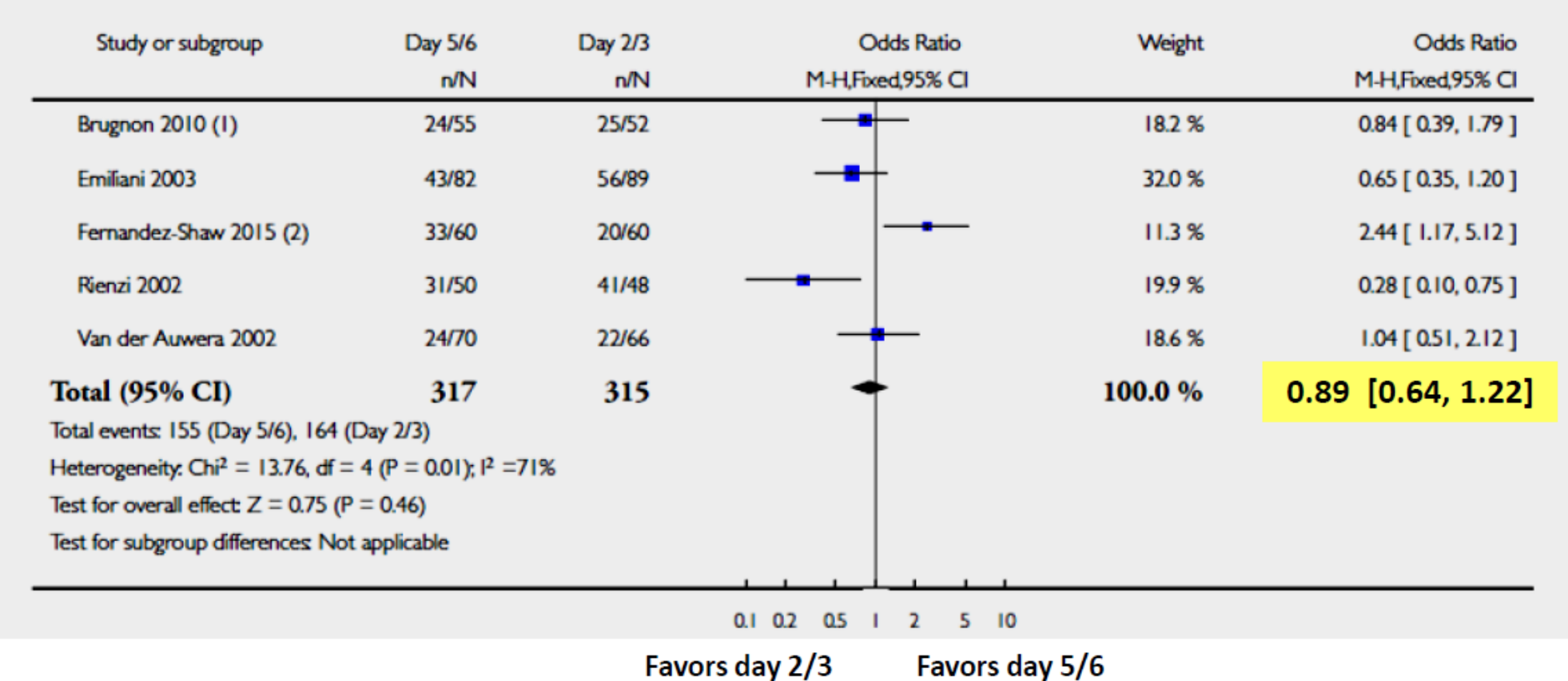
Tỉ lệ đa thai



Số phôi trữ lạnh



Tỉ lệ trẻ sinh sống cộng dồn



Hiệu quả CP N5 so với N3

	Số NC	Ngày 5/6	Ngày 2/3	AOR (95% CI)
Tỉ lệ trẻ sinh sống	13	39,1%	30,3%	1.48 (1.20 – 1.82)
Tỉ lệ hủy chuyển phôi	17	8,5%	3,6%	2.50 (1.76 – 3.55)
Đa thai	8	9,8%	9,2%	1.05 (0.75 – 1,46)
Số phôi trữ/CH	14	47,2%	62,4%	0.48 (0.40 – 0.57)
Tỉ lệ trẻ sinh sống cộng dồn/CH	5	48,9%	52,1%	0.89 (0.64 – 1.22)

Kết quả sản khoa

Outcome per Singleton Birth	# Studies/Subgroups	RR (95% CI)
Perinatal mortality	3	1.48 (1.09-2.02)
Pre-term birth	13	1.12 (1.02-1.23)
Very pre-term birth	10	1.14 (1.04-1.24)
Large for gestational age	7	1.12 (1.03-2.51)
Small for gestational age	8	0.84 (0.75-0.94)

Mức độ chứng cứ thấp

Tóm tắt: CP N5 so với CP N3



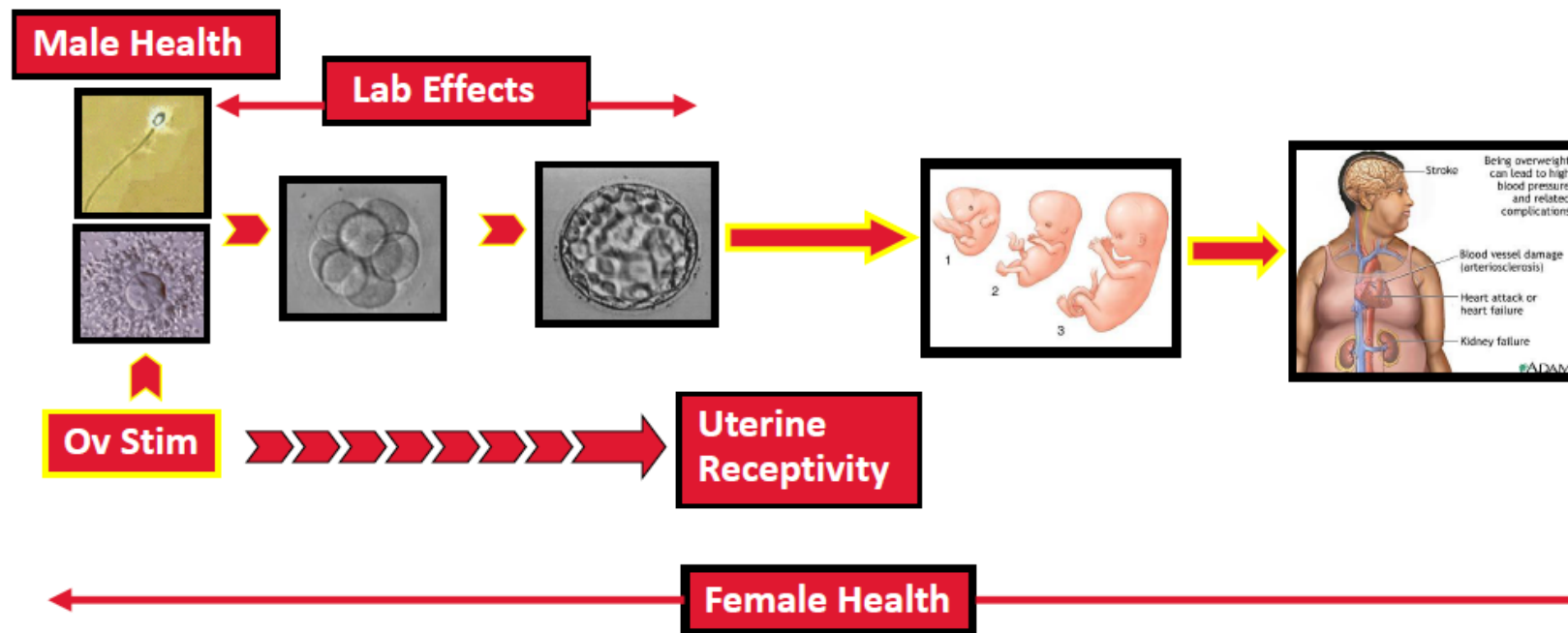
- Tăng tỉ lệ trẻ sinh sống sau CP tươi

- Không khác biệt về tỉ lệ trẻ sinh sống cộng dồn
- Không khác biệt về tỉ lệ đa thai

- Tăng số chu kỳ hủy chuyển phôi
- Giảm số phôi trữ
- Tăng tỉ lệ MZT
- Kết cục sản khoa bất lợi

Giả thuyết Barker – Fetal origins hypothesis

Sự phát triển và điều kiện nuôi dưỡng của một cá thể trong thời kỳ bào thai và thời niên thiếu “lập trình” các nguy cơ bệnh lý của cá thể đó sau này



CP N3 vs N5 ở người giảm DTBT

Neuhausser et al. *Reproductive Health* (2020) 17:16
<https://doi.org/10.1186/s12978-020-0870-y>

Reproductive Health

Đa số CP N3 do lo ngại tỉ lệ hủy chu kỳ cao do không có phôi N5 để chuyển vào BTC


Cần thêm dữ liệu

STUDY PROTOCOL

Open Access

Non-inferiority of cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in poor prognosis IVF patients (PRECiSE trial): study protocol for a randomized controlled trial



Werner M. Neuhausser^{1,2,3,4,5*} , Denis A. Vaughan^{1,2,3}, Denny Sakkas³, Michele R. Hacker^{1,2}, Tom Toth^{1,2,3} and Alan Penzias^{1,2,3}

PGT-A

Higher rates of aneuploidy in blastocysts and higher risk of no embryo transfer in recurrent pregnancy loss patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization

Lora K. Shahine, M.D., Lorna Marshall, M.D., Julie D. Lamb, M.D., and Lee R. Hickok, M.D.
Pacific NW Fertility, Seattle, Washington



TABLE 2

Cycle characteristics			
Characteristic	Normal ovarian reserve (n = 59)	DOR (n = 43)	P value
Total amount of gonadotropins (IU)	3,204.5 ± 1,124.5	4,432.5 ± 1,562.4	.04
No. of mature eggs	12.9 (8–33)	8.5 (5–10)	.01
No. of blasts biopsied	5.3 (1–10)	3.6 (2–6)	.02
Aneuploid blasts (%)	48	57	.03
% All aneuploid blasts	13	25	.02

TABLE 3

Percentage of aneuploid embryos according to age.			
Age (y)	Normal ovarian reserve (n = 59)	DOR (n = 43)	P value
<35	45	59	.04
35–37	59	77	.03
38–40	74	76	.9
41+	87	92	.8

Note: Values are percentages.

Shahine. High aneuploidy in RPL patients with DOR. Fertil Steril 2016.


PGT-A ở người đáp ứng kém

Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2020) 37:1147–1154
<https://doi.org/10.1007/s10815-020-01765-y>

ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES



Preimplantation genetic testing for aneuploidy in poor ovarian responders with four or fewer oocytes retrieved

Jie Deng¹  · Helena Y. Hong² † · Qianying Zhao¹ · Ashni Nadgauda³ · Sogol Ashrafian⁴ · Barry Behr¹ · Ruth B. Lathi¹

Received: 21 February 2020 / Accepted: 27 March 2020 / Published online: 13 April 2020

- **Retrospective cohort, 241 PGT-A vs 112 Non-PGT**
- **</= 4 noãn**
- **Không cải thiện tỉ lệ trẻ sinh sống**
- **Giảm tỉ lệ sảy thai; Number needed to treat lớn**

included live birth rate and miscarriage rate per retrieval.

Result(s) Patients who underwent PGT-A cycles were significantly less likely to reach embryo transfer compared with those who underwent non-PGT cycles (13.7% vs 70.6%). The live birth rate per retrieval did not differ between the PGT-A and non-PGT groups (6.6% vs 5.4%). Overall, the miscarriage rate was low. The PGT-A group demonstrated a significantly lower miscarriage rate per retrieval (0.4% vs 3.6%) as well as per pregnancy (5.9% vs 40.0%) compared with the non-PGT group. The number needed to treat to avoid one clinical miscarriage was 31 PGT-A cycles.

Conduion(s) PGT-A did not improve live birth rate per retrieval in POR patients with four or fewer oocytes retrieved. PGT-A was associated with a lower miscarriage rate; however, a fairly large number of PGT-A cycles were needed to prevent one miscarriage.


PGT-A

Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2021) 38:1939–1957
<https://doi.org/10.1007/s10815-021-02227-9>

REVIEW



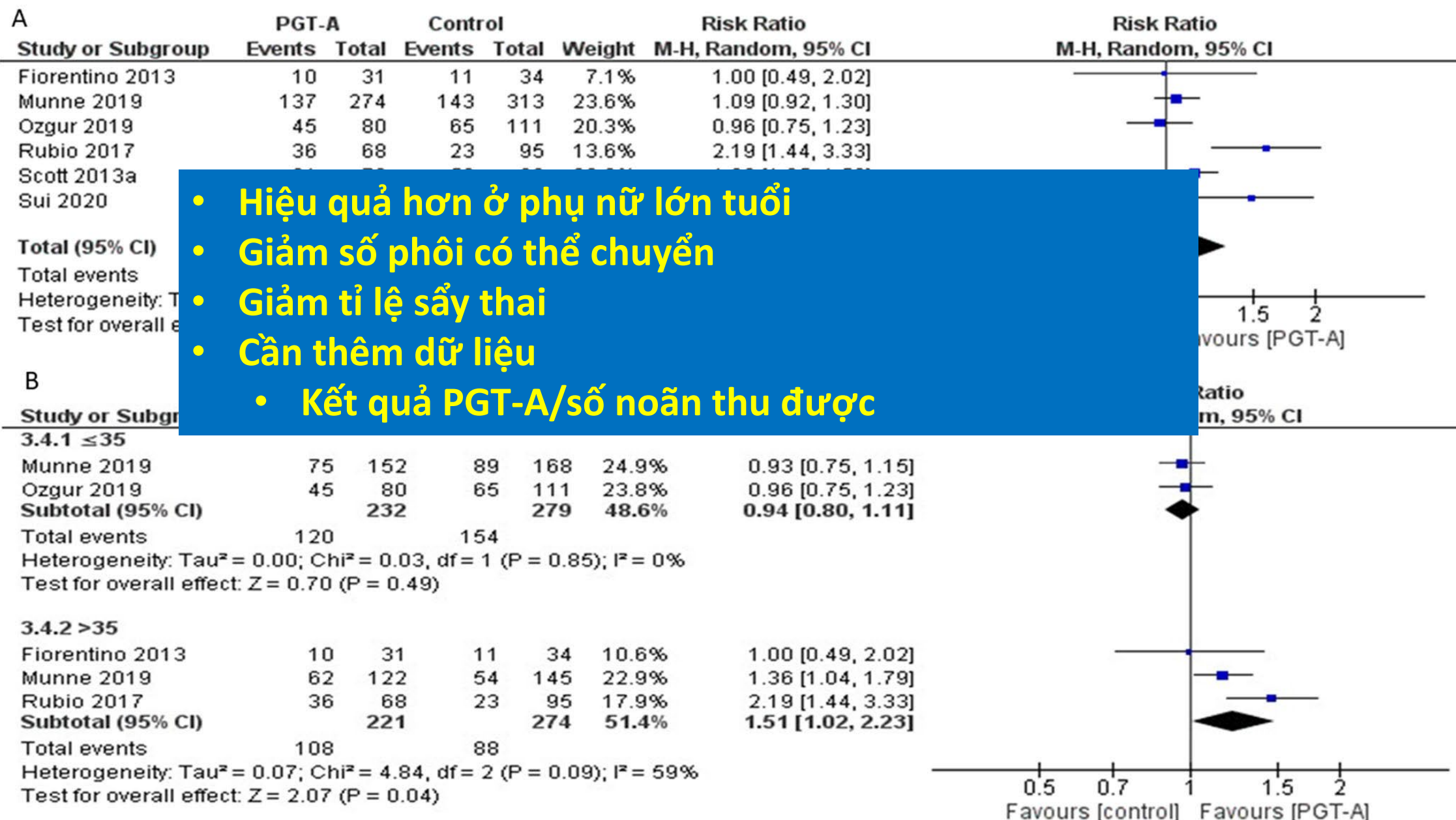
PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs

Mara Simopoulou^{1,2}  • Konstantinos Sfakianoudis³ • Evangelos Maziotis^{1,2} • Petroula Tsioulou^{1,2} • Sokratis Grigoriadis^{1,2} • Anna Rapani^{1,2} • Polina Giannelou^{1,3} • Marilena Asimakopoulou¹ • Georgia Kokkali³ • Amelia Pantou⁴ • Konstantinos Nikolettos⁵ • Nikolaos Vlahos² • Konstantinos Pantos³

Received: 22 September 2020 / Accepted: 11 May 2021 / Published online: 25 May 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Live-Birth per ET outcome



Kết luận

- Đáp ứng kém / Giảm DTBT: Số noãn ít
- Cần có những can thiệp của labo giúp tăng chất lượng phôi tạo được: ít dữ liệu lâm sàng
 - AOA: tiềm năng
 - CP N3 so với N5: tranh cãi
 - PGT-A: POSEIDON group 2
- “Patient-centered” approach.

A special day in a special week for fertility treatment

Dear friends

30th years ago today, Louise Brown the first 'test tube' baby was born in Oldham District and General Hospital, Lancashire. Her birth was a result of the determination and pioneering spirit of two giants in our field of work, Bob Edwards and the late Patrick Steptoe. They developed the techniques which allowed 'miracles' to happen and to this day over 3,500,000 'miracles' have been born around the world, bringing so much joy and happiness to families, friends and communities

Mai and I are so proud to announce the arrival on Wednesday 23rd July at 10.04 am of just **one more of these 'miracles'** **Ewan Michael Alexander**, who tipped the scales at a healthy 3.22 kg.

We would like to sincerely thank you all for your kind words, help and support over the last few days but also over the years.

Colin and Mai

(<http://www.telegraph.co.uk/health/main.jhtml?xml=/health/2008/07/21/hmultiple121.xml>)

