



La Sindrome da Iperstimolazione Ovarica nella procreazione medicalmente assistita: nuove strategie di prevenzione a confronto

Cristina Vetrano, Manuela Piccinino, Alessandro Verza, Mariangela Rampino,
Monica Prina, Luca Cafaro, Antonella Martino, Roberta Rossini

*Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, Pavia, Italia*

Abstract

La sindrome da iperstimolazione ovarica nella procreazione medicalmente assistita: nuove strategie di prevenzione a confronto

La Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS) è una complicanza potenzialmente mortale della stimolazione ovarica effettuata per il trattamento dell'infertilità. Nel nostro studio abbiamo voluto confrontare l'utilizzo della Cabergolina 0.5 mgXcpr e degli Antagonisti del GnRH 0.25 mgXfl sc da soli o combinati nella prevenzione della Sindrome. Abbiamo valutato l'impatto che questi farmaci hanno avuto sul numero dei casi di iperstimolazione verificatisi nei tre gruppi analizzati, sul *pregnancy rate*, sulla riduzione dei valori di estrogeni ed ematocrito. In particolare questi ultimi due valori sono stati analizzati a 24 ore dalla somministrazione dell'hCG, il giorno del *pick up* ovocitario e il giorno del *transfer embrionario*. Dai dati ottenuti la terapia combinata è risultata più efficace rispetto alle terapie isolate per la prevenzione dell'OHSS pur preservando il *pregnancy rate*. La terapia combinata inoltre si è rivelata più efficace nella riduzione dei livelli di estrogeni e di ematocrito rispetto alla terapia isolata con Antagonisti del GnRH e Cabergolina.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome in medically assisted procreation: new prevention strategies in comparison

Ovarian Hyperstimulation Syndrome is a potentially fatal complication of ovarian stimulation achieved for sterility treatment. Object of our study is comparing Cabergoline and GnRH Antagonists use in monotherapy or combined in order to prevent the syndrome. We have valuted drugs impact on number of hyperstimulation cases, on pregnancy rate, on estrogens and hematocrit value reduction found in the three analyzed groups. In particular, these last values have been analyzed after 24 hours after hCG administration contextually with the ovocyte pick up and later on embryo transfer day. According to achieved results, combined therapy turns out more effective than monotherapy for OHSS prevention even preserving pregnancy rate. Besides, combined therapy is resulted more effective in reducing estrogens and hematocrit levels than isolated one with GnRH Antagonists and Cabergoline.

Introduzione

La Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS) è una potenziale complicanza della stimolazione ovarica controllata nel trattamento dell'infertilità caratterizzata da ingrossamento delle ovaie, emoconcentrazione, ascite e versamento pleurico. L'OHSS viene classicamente suddivisa in forma lieve, moderata e severa. L'incidenza della forma severa, che necessita di ospedalizzazione ed è gravata da complicanze potenzialmente mortali, si aggira intorno allo 0,5%, mentre la forma lieve e moderata sono relativamente più frequenti [1].

Il meccanismo fisiopatologico alla base dell'OHSS è un aumento della permeabilità capillare a carico dei vasi superficiali dell'ovaio, con conseguente passaggio di liquidi dal comparto intravascolare allo spazio interstiziale, ossia in cavità addominale e conseguente emoconcentrazione [2]. All'aumento della permeabilità vascolare concorrono diversi fattori vasoattivi e citochine [3].

Recentemente diversi studi sulla patogenesi dell'OHSS hanno messo in rilievo il ruolo del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) che sembrerebbe essere il più importante mediatore dell'OHSS [4]. Il VEGF a sua volta stimola l'angiogenesi e aumenta la permeabilità vascolare agendo attraverso il recettore per il VEGF (VEGFR-2) localizzato sulla superficie delle cellule endoteliali con un meccanismo ancora poco chiaro. La produzione del VEGF è indotta dalla gonadotropina corionica (hCG) a livello delle cellule della granulosa [5-7].

Lo sviluppo dell'OHSS è principalmente associato quindi alla somministrazione di uno stimolo farmacologico LH simile ossia la gonadotropina corionica (hCG) che viene attuata di *routine* al termine della stimolazione ovarica per l'induzione dell'ovulazione. Inoltre, la sindrome si aggrava o talvolta inizia se durante l'OHSS si instaura la gravidanza [8-9]. Sono noti numerosi fattori di rischio tra cui età giovane (<35 anni), basso BMI, policistici ovarica [10], OHSS in precedente stimolazione, stimolazione con gonadotropine e protocolli con GnRH Agonisti [11], supporto luteale con hCG esogeno, insorgenza della gravidanza in una condizione a rischio, gravidanza plurima, livelli di estradiolo superiori a 4000 pg/mL il giorno della somministrazione dell'hCG [12-14], numero totale di ovociti di dimensione >12 mm superiore a 18 [15].

Con questo studio abbiamo voluto confrontare l'efficacia della Cabergolina 0.5 mg per compressa e degli Antagonisti del GnRH 0.25 mg per fiala sottocute, da soli o combinati, nella prevenzione della Sindrome da Iperstimolazione Ovarica in pazienti che si sottopongono a stimolazione in vista di ICSI/FIVET e che presentano elementi predittivi per un possibile successivo sviluppo della Sindrome.

Materiali e Metodi

Dal 2006 è stato condotto uno studio randomizzato con protocollo aperto sulla prevenzione dell'OHSS. Le pazienti in corso di ICSI/FIVET sono state sottoposte a controlli seriati ecografici ed ematici dall'inizio della stimolazione ovarica con rFSH. I controlli ecografici sono volti a valutare ultrasonograficamente lo sviluppo follicolare e le dimensioni delle ovaie, mentre i prelievi ematici hanno l'intento di valutare le modificazioni degli estrogeni, dell'emocromo, della coagulazione.

Sono state arruolate 55 pazienti potenzialmente a rischio per il successivo sviluppo di OHSS. Sono stati considerati potenziali fattori di rischio livelli di E_2 >3500 pg/ml e un numero superiore a 18 di follicoli con diametro maggiore di 16-20 mm.

Utilizzando un protocollo randomizzato le pazienti sono state suddivise in 3 sottogruppi:

- GRUPPO A: pazienti trattate solo con Cabergolina 0.5 mg compresse *per os* da 24 ore prima della somministrazione dell'hCG urinario (5000 UI) per 12 giorni;
- GRUPPO B: pazienti trattate solo con Antagonista del GnRH 0.25 mg fiale sottocute 24-48 ore prima dell'induzione dell'ovulazione (con hCG urinario 5000 UI);

- GRUPPO C: pazienti trattate con Antagonista del GnRH 0.25 mg 24-48 ore prima dell'induzione dell'ovulazione (con hCG urinario 5000 UI) e con Cabergolina 0.5 mg per 8 giorni a partire dal giorno del *pick up* ovocitario.

Le caratteristiche epidemiologiche delle pazienti sono riassunte nella tabella 1, ripartite nei 3 diversi sottogruppi. Come si può evincere dalla tabella, i 3 sottogruppi risultano omogenei per quanto riguarda età, BMI, unità di rFSH somministrate durante la stimolazione ovarica eseguita.

Alle pazienti selezionate sono stati effettuati prelievi ematici in corrispondenza di tre momenti critici del percorso della FIVET/ICSI: a 48 ore dalla somministrazione dell'hCG urinario, il giorno del *pick up* ovocitario e il giorno dell'*embryo transfer*.

L'eventuale successiva diagnosi di OHSS è stata posta in accordo con i criteri proposti da Navot *et al*, e Rizk and Aboulghar e revisionati da *The Practice Committee of the ASRM* nel 2008.

La differenza tra le medie delle variabili quantitative è stata valutata con il test t di student per dati indipendenti, mentre il confronto tra le variabili qualitative è stato effettuato con il test esatto di Fisher.

Risultati

Dal nostro confronto è emerso che utilizzando la Cabergolina 0.5 mg in associazione agli Antagonisti del GnRH 0.25 mg (gruppo C) si è verificata l'OHSS nel 5.26% dei casi (ossia solo 1 paziente su 19). Utilizzando la Cabergolina da sola (gruppo A) l'OHSS si è verificata nel 10.53% dei casi (ossia 2 pazienti su 19); invece utilizzando gli Antagonisti (gruppo B) si è verificata l'OHSS nel 17.65% dei casi (ossia 3 pazienti su 17). Nel gruppo A si sono verificate 5 gravidanze, nel gruppo B 4, nel gruppo C 6. Le misurazioni dei livelli ematici di estrogeni e di ematocrito 48 h prima della somministrazione di hCG, il giorno del *pick up* ovocitario, e il giorno dell'*embryo transfer* sono riportate rispettivamente nelle tabelle 2, 3 e 4.

Le pazienti trattate solo con la Cabergolina 0.5 mg presentano le seguenti modificazioni percentuali dei livelli plasmatici di estrogeni: da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno del *pick up* una riduzione degli estrogeni corrispondente al 32.40%, e dal giorno del *pick up* al giorno dell'*embryo transfer* una riduzione pari al 10.38% con una riduzione complessiva da 48 ore prima dell'induzione con hCG al giorno del prelievo ovocitario pari al 39.42%. Per quanto riguarda le variazioni di ematocrito, dall'analisi dei dati si rileva da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno del *pick up* una riduzione pari al 2.56%, e dal giorno del *pick up* al giorno dell'*embryo transfer* una riduzione pari al 7.89%. Da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno dell'*embryo transfer* si assiste ad una riduzione dell'ematocrito pari al 10.26%.

Le pazienti trattate solo con l'antagonista del GnRH presentano le seguenti modificazioni percentuali dei livelli plasmatici di estrogeni: da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno del *pick up* una riduzione degli estrogeni corrispondente al 45.53%, e dal giorno del *pick up* al giorno del *transfer* embrionario una riduzione pari all'8.13%, con una riduzione complessiva da 48 ore prima dell'induzione con hCG al giorno del prelievo ovocitario pari al 49.6%. Per quanto riguarda le variazioni di ematocrito, dall'analisi dei dati si rileva da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno del *pick up* una riduzione pari al 6.52%, e dal giorno del *pick up* al giorno dell'*embryo transfer* una riduzione pari all'1.8%. Da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno dell'*embryo transfer* si assiste ad una riduzione dell'ematocrito pari all'8.26%.

Infine, le pazienti trattate contestualmente con l'antagonista del GnRH e la Cabergolina presentano le seguenti modificazioni percentuali dei livelli plasmatici di estrogeni: da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno del *pick up* una riduzione degli estrogeni corrispondente al 43.06%, e dal giorno del *pick up* al giorno del *transfer* una riduzione pari al 12.57%, con una riduzione complessiva

da 48 ore prima dell'induzione con hCG al giorno del prelievo ovocitario pari al 50.23%. Per quanto riguarda le variazioni di ematocrito, dall'analisi dei dati si rileva da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno del *pick up* una riduzione pari al 5.58%, e dal giorno del *pick up* al giorno dell'*embryo transfer* una riduzione pari al 6.82%. Da 48 ore prima della somministrazione di hCG al giorno dell'*embryo transfer* si assiste ad una riduzione dell'ematocrito pari al 12.02 %.

Le differenze in termini di estrogeni e di ematocrito nelle pazienti di gruppo A, B e C non sono risultate significative 48 ore prima della somministrazione di hCG.

La differenza tra i valori di estrogeni il giorno del *pick up* ovocitario è risultata significativa ($p=0.04$) tra le pazienti appartenenti al gruppo A e quelle appartenenti al gruppo B, e tra le pazienti del gruppo B e le pazienti del gruppo C ($p=0.04$). Tra le pazienti di gruppo A e le pazienti di gruppo C la differenza è risultata quasi significativa ($p=0.06$). Le differenze tra i valori di ematocrito non sono risultate significative ($p=0.07$) tra il gruppo A e il Gruppo B, tra le pazienti di gruppo A e gruppo C, e tra le pazienti di gruppo B e di gruppo C.

Il giorno dell'*embryo transfer* la valutazione dei livelli ematici di estrogeni ha evidenziato una differenza significativa ($p=0.05$) tra il Gruppo A e il Gruppo C, mentre non sono risultate statisticamente significative le differenze tra il gruppo A e il gruppo B ($p=0.10$) e tra il gruppo B e il gruppo C. La valutazione dell'ematocrito ha rivelato differenze statisticamente non significative (tra il gruppo A e il gruppo B $p=0.93$; tra il gruppo B e il gruppo C $p=0.23$; tra il gruppo A e il gruppo C $p=0.33$).

Discussione

Dai nostri dati, seppure parziali e suscettibili di ulteriori approfondimenti, emergerebbe una maggiore efficacia della terapia combinata rispetto alle terapie isolate nella prevenzione dell'OHSS essendosi verificata solo in un caso a differenza degli altri due gruppi, preservando il *pregnancy rate*. Dai dati relativi agli estrogeni e all'ematocrito si può rilevare come gli Antagonisti da soli siano più efficaci della Cabergolina nel determinare una riduzione degli estrogeni (49.6% vs 39.42%); tuttavia la Cabergolina da sola risulta essere più efficace nella riduzione dell'ematocrito (10.26% vs 8.26%). L'utilizzo della terapia combinata si è rivelata più efficace delle terapie isolate soprattutto per quanto riguarda la riduzione degli estrogeni, meno per la riduzione dell'ematocrito. In effetti ciò risulta essere in accordo con i meccanismi d'azione di questi farmaci.

Tabelle e Figure

CARATTERISTICHE	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO C
numero pazienti	n=19	n=17	n=19
Età (anni)	37.3±3.1	38.2±2.5	36.8±3,1
BMI (Kg/m ²)	23.5±3.8	24.2±2.5	24.2±2.5
rFSH (UI/l totali)	2875±112.5	2712±137.5	2825±141.4

Tabella 1. Caratteristiche dei 3 sottogruppi (n=55) (media±deviazione standard).

SOTTOGRUPPO	FOLLICOLI (n)	E ₂ (pg/ml)	EMATOCRITO (%)
Gruppo A (n=19)	22	4289±210	46.8±0.8
Gruppo B (n=17)	21	4269±305	46±0.7
Gruppo C (n=19)	21	4191±278	46.6±0.6

Tabella 2. Situazione dei 3 sottogruppi 48 h prima della somministrazione di hCG (media±deviazione standard).

SOTTOGRUPPO	E ₂ (pg/ml)	EMATOCRITO (%)
Gruppo A (n=19)	2899±186	45.6±1.1
Gruppo B (n=17)	2325±210	43±0.9
Gruppo C (n=19)	2386±186	44±0.7

Tabella 3. Situazione dei 3 sottogruppi il giorno del *pick up* ovocitario (media±deviazione standard).

SOTTOGRUPPO	E ₂ (pg/ml)	EMATOCRITO (%)
Gruppo A (n=19)	2598±191	42.1±0.9
Gruppo B (n=17)	2136±186	42.2±0.8
Gruppo C (n=19)	2086±175	41.0±0.6

Tabella 4. Situazione dei 3 sottogruppi il giorno dell'*embryo transfer* (media±deviazione standard).

Bibliografia

1. Binder H, Dittrich R, Einhaus F et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1-Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52(1): 11-26.
2. Ovarian Hyperstimulation Syndrome - Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Management. Cambridge University Press, New York, 2006.
3. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction Update* 1997; 3(3): 255-266.
4. McClure N, Healy DL, Rogers PA et al. Vascular endothelial cell growth factor as permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344: 235-236.
5. Islami D, Bischof P, Chardonnens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. *Molecular Human Reproduction* 2003; 9(7): 395-398.
6. Neulen J, Yan Z, Raczek S et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1967-1971.
7. Wada I, Matson PL, Troup SA et al. Ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH-a/HMG cycles for IVF and GIFT. *J Obstet Gynaecol* 1996; 11: 88-89.
8. Wang TH, Horng SG, Chang CL et al. Human chorionic gonadotrophin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87: 3300-3308.
9. Chen CD, Wu MY, Chen HF et al. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 286-292.
10. Buyalos RP, Lee Ct. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with IVF. *Fertil Steril* 1996; 5: 1-10.
11. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A et al. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* 2005; 20(9): 2421-2425.
12. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Human Reproduction* 2002; 18(6): 1140-1141.
13. Morris RS, Paulson RJ, Sauer MV et al. Endocrinology: Predictive value of serum oestradiol concentrations and oocyte number in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* 1995; 10(4): 811-814.
14. Lee TH, Liu CH, Huang CC et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human Reproduction* 2008; 23(1): 160-167.
15. Reljic M, Vlaisavljevic V, Gavric V et al. Number of oocytes retrieved and resulting pregnancy. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome. *J Reprod Med* 1999; 44(8): 713-718.