

Deep In

MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE



The POSEIDON criteria and its measure of success through the eyes of clinicians and embryologists

I criteri POSEIDON e il loro concetto di successo dal punto di vista di medici ed embriologi

Gli autori

Sandro C. Esteves, Carlo Alviggi, Peter Humaidan, Robert Fischer, Claus Y. Andersen, Alessandro Conforti, Klaus Bühler, Sesh K. Sunkara, Nikolaos P. Polyzos, Daniela Galliano, Michael Grynberg, Hakan Yarali, Irem Y. Özbek, Matheus Roque, Lan N. Vuong, Manish Banker, Laura Rienzi, Alberto Vaiarelli, Danilo Cimadomo, Filippo M. Ubaldi

Publicato in *Front. Endocrinol.* 2019 Nov 20;10:814.

Background 1/2



- ▶ **La percentuale di donne di età avanzata e con bassa riserva ovarica in cerca di cure per la fertilità è in aumento in tutto il mondo.** È noto che i tassi di gravidanza sono più bassi in queste donne rispetto a quelle più giovani; tuttavia bisogna considerare che ripetere i trattamenti di riproduzione assistita (ART) utilizzando **un approccio “per tentativi ed errori” non sembra aiutare queste pazienti**, dal momento che, dopo più cicli di fecondazione *in vitro*, il divario tra le pazienti di età avanzata e quelle più giovani, per quanto riguarda i tassi di gravidanza cumulativi, aumenta.
- ▶ Nell’era della medicina personalizzata, l’ART non dovrebbe limitarsi alla sola gravidanza: **una corretta valutazione, la consulenza sulle possibilità di successo e un piano di trattamento efficace, sicuro e limitato nel tempo**, che tenga pienamente conto dei valori e delle preferenze delle pazienti, **dovrebbero essere i capisaldi dell’assistenza sanitaria erogata alle coppie infertili che si sottopongono all’ART.**

Background 2/2



- ▶ Nonostante i **biomarcatori della riserva ovarica**, come l'ormone antimulleriano (AMH) e la conta dei follicoli antrali (AFC), siano ampiamente utilizzati per prevedere la risposta ovarica dopo la stimolazione con le gonadotropine, **il loro valore predittivo sul successo dell'ART non è ottimale**. Per di più **non possono identificare le pazienti hypo responder** (concetto introdotto per la prima volta nel 2008 dall'Evian Annual Workshop Group sulla riproduzione), ovvero quelle donne che, pur differendo dalle poor responder (secondo i criteri di Bologna) in termini di età e riserva ovarica, **hanno una risposta non adeguata all'FSH esogeno durante la stimolazione ovarica** e potrebbero avere un numero inaspettatamente basso o non ottimale di ovociti prelevati dopo la stimolazione.
- ▶ Negli ultimi anni è diventata evidente l'**associazione positiva tra numero di ovociti e tasso di nati vivi**; tuttavia, **il numero di ovociti dovrebbe essere correlato all'età**, poiché la probabilità di ottenere un nato vivo tra le pazienti con un numero simile di ovociti recuperati dipende in ultima analisi dall'età della paziente. Questo significa che **il numero di ovociti necessari per massimizzare la probabilità di ottenere un nato vivo dovrebbe essere "individualizzato"** considerando l'età della paziente e che **le strategie patient-oriented dovrebbero essere finalizzate a raggiungere il numero stimato e individualizzato di ovociti**.

Obiettivo dello studio



Lo studio illustra come **i criteri POSEIDON** (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), **proponendo una classificazione delle pazienti** con ridotte probabilità di successo nell'ART **e ridefinendo il concetto di successo** – che sarà da intendersi come la capacità di recuperare, per ogni paziente, il numero di ovociti necessario a ottenere almeno una blastocisti euploide da trasferire –, **possano essere di supporto al clinico per pianificare un trattamento su misura** per ciascuna tipologia di paziente.

Using the POSEIDON criteria, the clinician can, first of all, identify and classify patients who are likely to have reduced success in ART, and secondly, develop a treatment plan to achieve the individualized oocyte number related to the optimal probability of generating at least one euploid blastocyst for transfer in each POSEIDON's patient category.

Materiali e metodi 1/4



I criteri POSEIDON propongono, per le donne che si sottopongono all'ART con ridotte probabilità di successo, il passaggio dal concetto di pazienti con scarsa risposta ovarica a quello di pazienti a bassa prognosi.

Le pazienti a bassa prognosi vengono identificate e classificate in quattro gruppi (**figura 1**) in base:

- ▶ ai risultati dei **marcatori della riserva ovarica** (AFC, AMH o entrambi);
- ▶ all'**età**;
- ▶ al numero di **ovociti recuperati** nel precedente ciclo di stimolazione ovarica convenzionale (nei casi in cui questa informazione sia disponibile).

Le pazienti che rientrano nei criteri POSEIDON hanno una bassa prognosi nell'ART a causa della diminuzione del numero di ovociti, che limiterà il numero di embrioni prodotti. Questa condizione potrebbe essere ulteriormente aggravata dall'età avanzata, che incide negativamente sulla disponibilità di embrioni geneticamente idonei per il transfer, colpendo in ultima analisi il tasso cumulativo di nati vivi (CLBR) per ciclo iniziato.

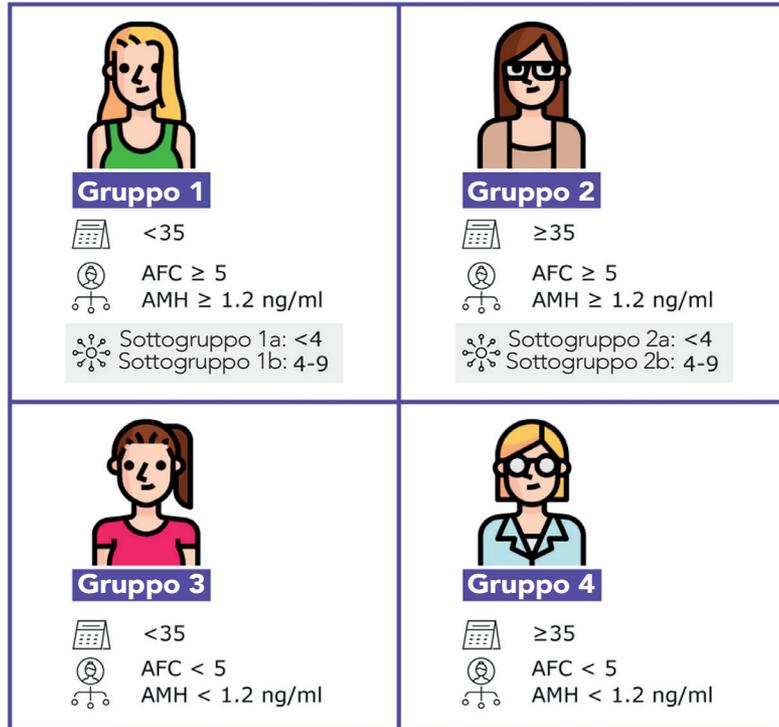
L'età è, dunque, un elemento critico nella classificazione POSEIDON poiché correlata in modo cruciale alla ploidia dell'embrione e ai nati vivi. Rispetto all'età, le pazienti sono classificate nei gruppi:

- ▶ 1 e 3 se di età < 35 anni, con rischio di aneuploidia embrionale relativamente basso;
- ▶ 2 e 4 se di età ≥ 35 anni, con un aumento del rischio di aneuploidia embrionale.

Materiali e metodi 2/4



Figura 1. Gruppi di pazienti con bassa prognosi nell'ART in base ai criteri POSEIDON



Età



Marcatore della riserva ovarica (AFC e/o AMH)



Ovociti prelevati nell'eventuale precedente ciclo di stimolazione ovarica

[1] È importante sottolineare che, nonostante la prognosi complessivamente bassa, il CLBR per ciclo iniziato differirà in base al gruppo di classificazione, dal momento che esso è influenzato dall'età e dal numero di ovociti.

Materiali e metodi 3/4

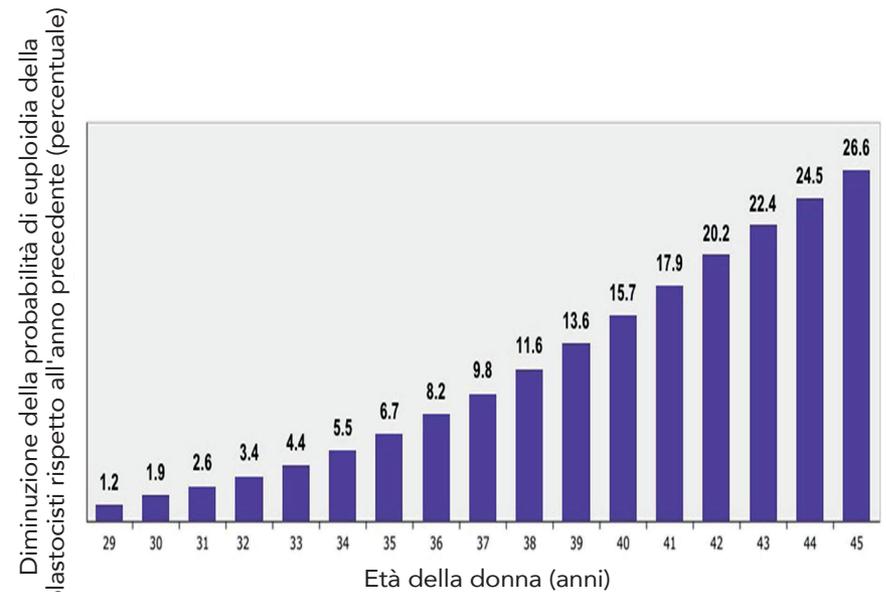
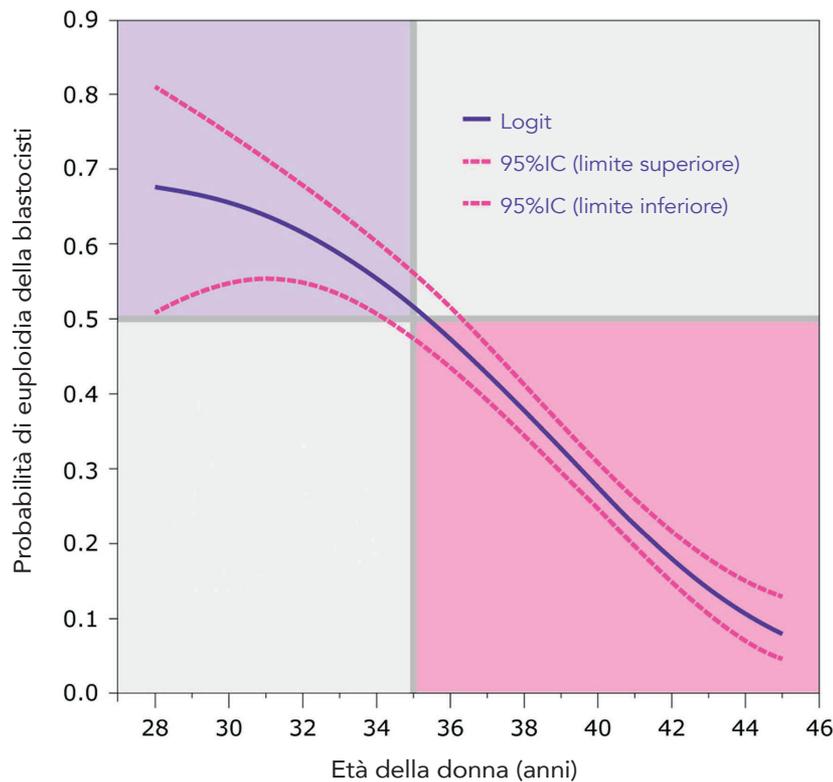


In uno studio del panel di esperti POSEIDON che coinvolgeva pazienti infertili sottoposte a IVF/ICSI e diagnosi preimpianto per l'aneuploidia (PGT-A) attraverso analisi di sequenziamento di nuova generazione (NGS), **le probabilità di euploidia della blastocisti diminuivano drasticamente dopo i 34 anni ed erano complessivamente inferiori al 50% nelle donne ≥ 35 anni (figura 2)**, evidenziando che più l'età della paziente è avanzata, maggiore è il numero di ovociti da recuperare e, di conseguenza, quello di embrioni necessario per aumentare le possibilità di avere almeno una blastocisti euploide all'interno della coorte di embrioni.

Materiali e metodi 4/4



Figura 2. Analisi di regressione logistica di 1.220 biopsie del trofoectoderma da 436 pazienti sottoposte a ICSI e PGT-A con NGS



Risultati 1/5



I criteri POSEIDON dovrebbero essere utilizzati per guidare la gestione clinica, con focus specifico sull'ottimizzazione del rapporto follicolo/ovocita (FOI) per ottenere una maggiore capacità riproduttiva.

È stato suggerito che, nelle pazienti con un inatteso basso/non ottimale numero di ovociti a causa di un basso FOI (ad esempio, gruppi 1 e 2), **l'individualizzazione del protocollo di stimolazione ovarica potrebbe aumentare il numero di ovociti recuperati**; ma anche le pazienti con un basso numero di ovociti previsto potrebbero beneficiare di regimi individualizzati che uniscano interventi farmacologici e conservazione di ovociti/embrioni.

Risultati 2/5



I big data indicano che **esiste un'associazione positiva tra il numero di ovociti e il CLBR per ciclo iniziato**, con risultati tanto più favorevoli all'aumentare del recupero ovocitario. Tuttavia, un numero di ovociti elevato potrebbe essere difficile da raggiungere nelle pazienti POSEIDON.

Il gruppo di lavoro POSEIDON ha perciò introdotto un **nuovo criterio per intendere il successo nell'ART**, che si misura sulla **capacità di recuperare per ciascuna paziente il numero di ovociti necessario a ottenere almeno una blastocisti euploide da trasferire**. Tale criterio sembra essere il logico endpoint per i medici, perché **il trasferimento di un embrione euploide determina – a qualsiasi età – tassi di impianto compresi tra il 50 e il 60%**.

Naturalmente, l'infertilità è un problema di coppia e un singolo criterio (come quello introdotto dal gruppo POSEIDON) non è sufficiente a prevedere l'esito del trattamento. Pertanto, **non viene suggerito che esso sostituisca il tasso di nati vivi (LBR), ma che sia utile aggiungere informazioni indipendenti che possano consentire una migliore pianificazione del trattamento**.

Risultati 3/5



Di recente è stato sviluppato un **nuovo strumento predittivo**, chiamato **ART Calculator**, che effettua due tipi di previsioni:

- ▶ utilizza le informazioni sul pretrattamento **per stimare il numero minimo di ovociti in metafase II (MII) necessari per avere almeno una blastocisti euploide per il trasferimento in pazienti sottoposte ad ART**;
- ▶ utilizza il numero effettivo di ovociti maturi recuperati/accumulati **per stimare la possibilità di ottenere una blastocisti euploide usando quella coorte ovocitaria per la fecondazione in vitro IVF/ICSI**.

Dal punto di vista sia clinico che embriologico l'ART Calculator fornisce informazioni oggettive che potrebbero aiutare sia emotivamente che finanziariamente le pazienti che intraprendono il percorso di cura; fornisce inoltre ai medici una stima del numero minimo di ovociti maturi necessari per ottenere almeno una blastocisti euploide, dato utile per migliorare la pianificazione dello specifico trattamento.

È importante tuttavia non negare il trattamento alle donne infertili se il numero previsto di ovociti necessari per raggiungere la blastocisti euploide risultasse troppo elevato o le probabilità di raggiungere quest'obiettivo, in base al numero effettivo di ovociti recuperati, troppo basse: gli embrioni, infatti, sono statisticamente indipendenti dallo stato di ploidia, che dipende principalmente dall'età della madre, quindi **l'embrione euploide potrebbe essere ovunque all'interno delle coorti embrionali delle pazienti**.

Risultati 4/5



Utilizzando i criteri POSEIDON, il clinico:

- ▶ **può identificare e classificare le pazienti che potrebbero avere un ridotto successo nell'ART;**
- ▶ **può sviluppare un piano di trattamento per raggiungere il numero individualizzato di ovociti**, così da avere la più alta probabilità di produrre almeno una blastocisti euploide per il transfer in ciascuna categoria di pazienti POSEIDON.

In termini pratici, **il numero individualizzato di ovociti può essere raggiunto utilizzando strategie patient-oriented**; ad esempio, tipologia di analogo del GnRH, tipologia di gonadotropina, dose iniziale e regime terapeutico [2] possono essere adattati in base alla stratificazione POSEIDON.

Un basso dosaggio di gonadotropine o un regime non ottimale potrebbero provocare una risposta inadeguata e un recupero ovocitario inferiore al previsto. Questo fenomeno può essere meglio apprezzato nei gruppi POSEIDON 1 e 2, i quali –nonostante adeguati parametri ovarici pre-stimolazione – finiscono per avere una resa ovocitaria scarsa o non ottimale, probabilmente a causa di un dosaggio/regime di gonadotropine inappropriato e/o della presenza di polimorfismi genetici che interessano le gonadotropine e i loro recettori.

[2] È importante sottolineare che il dosaggio della gonadotropina finalizzato al recupero di più ovociti non sembra influenzare lo stato di ploidia dell'embrione; come già sottolineato, la ploidia embrionale dipende soprattutto dall'età della donna, non dall'intensità della stimolazione ovarica.

Risultati 5/5



Naturalmente l'individuazione della giusta dose iniziale di gonadotropine e la possibilità di modulare il dosaggio e il regime durante il ciclo sono essenziali per ottimizzare la resa degli ovociti garantendo la sicurezza della paziente. Anche ricorrendo al miglior protocollo di stimolazione, **il numero di ovociti individualizzato potrebbe, tuttavia, essere difficile da raggiungere con una singola stimolazione ovarica.**

Quest'osservazione è particolarmente rilevante per le pazienti dei gruppi POSEIDON 3 e 4, che hanno una ridotta riserva ovarica.

In questi casi il trattamento dovrebbe essere pianificato sul presupposto che il numero di ovociti necessari per ottenere almeno una blastocisti euploide sia inferiore nelle pazienti giovani (gruppo 3) rispetto a quelle più anziane (gruppo 4). Regimi individualizzati, che eventualmente uniscano interventi farmacologici e di conservazione di ovociti/embrioni, potrebbero essere d'aiuto a queste pazienti nell'accorciare i tempi necessari a raggiungere il numero target di ovociti.

Discussione e conclusioni



La nuova classificazione POSEIDON delle pazienti a bassa prognosi, combinata all'adozione di strategie patient-oriented per raggiungere il numero di ovociti individualizzato (come previsto dall'ART Calculator), dovrebbe essere presa in considerazione per accorciare il tempo necessario a ottenere l'outcome dei nati vivi (TLB).

Questo nuovo sistema potrebbe aiutare a migliorare la consulenza e la gestione della paziente, con un atteso effetto positivo sul successo della fecondazione *in vitro*.

I dati critici necessari per supportare la diffusione clinica dei criteri POSEIDON dovrebbero contemplare la conferma che:

- ▶ le pazienti che rientrano nei quattro gruppi descritti siano a più bassa prognosi delle pazienti non POSEIDON per quanto riguarda il CLBR per ciclo iniziato;
- ▶ le strategie patient-oriented che mirano al concetto POSEIDON di successo aumentino il continuum degli esiti riproduttivi, includendo l'outcome TLB.

