



Bổ sung testosterone qua da cho đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Bác sĩ Hồ Mạnh Tường

Tổng thư ký, HOSREM

Phó Chủ tịch, ASPIRE

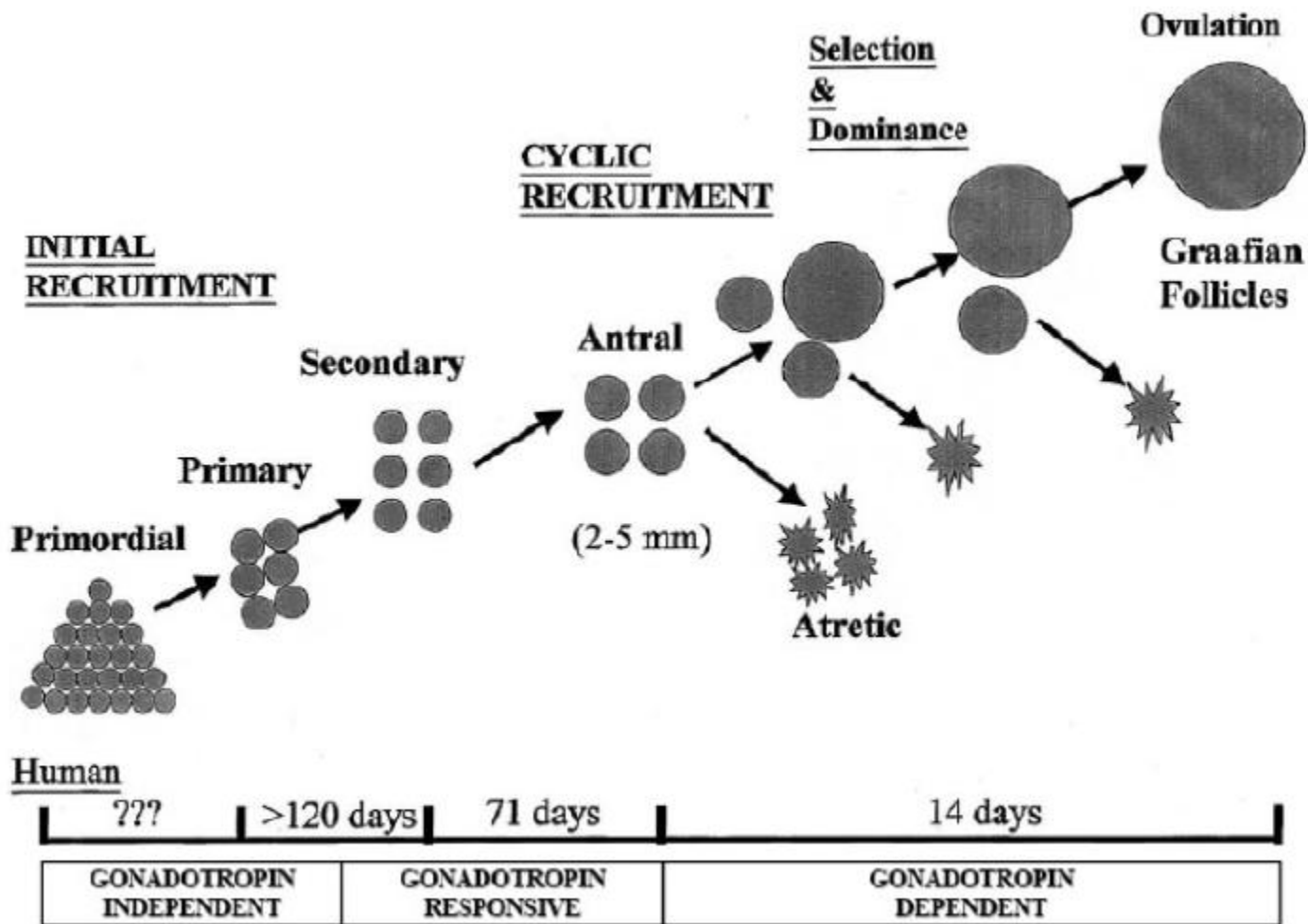


Đáp ứng kém với KTBT trong TTTON

- “Poor response”: 9-23% (*Vollenhoven et al., 2008*)
- Tỷ lệ thành công TTTON thấp
- Đồng thuận Bologna: đáp ứng kém – 2 trong 3
 - 1) ≥ 40 tuổi hoặc có yếu tố nguy cơ của đáp ứng kém
 - 2) Có tiền căn đáp ứng kém (≤ 3 noãn với KTBT tiêu chuẩn)
 - 3) $AFC < 5-7$ hoặc $AMH < 0,5 - 1,1$ ng/ml



Sự phát triển nang noãn





Điều trị bổ sung cho đáp ứng kém

- Điều trị bổ sung trước IVF với DHEA (dehydroepiandrosterone)
- Kết hợp với chất ức chế men thơm hoá (aromatase inhibitor) khi KTBT
- Kết hợp với hormone tăng trưởng (growth hormone) khi KTBT
- Kết hợp với LH (luteinizing hormone) khi KTBT
- Điều trị bổ sung testosterone qua da trước IVF
- ...



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

VAI TRÒ CỦA ANDROGEN TRONG ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG

Role of decreased androgens in the ovarian response to stimulation in older women

David R. Meldrum, M.D.,^a R. Jeffrey Chang, M.D.,^b Linda C. Giudice, M.D., Ph.D.,^c Juan Balasch, M.D.,^d
and Robert L. Barbieri, M.D.^e

Fertility and Sterility 99(1) 2013



VAI TRÒ CỦA ANDROGEN TRONG ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG

Position Paper

Testosterone for Poor Ovarian Responders: Lessons From Ovarian Physiology

**Nikolaos P. Polyzos, MD, PhD^{1,2}, Susan R. Davis, MD, PhD³,
Panagiotis Drakopoulos, MD, MSc¹, Peter Humaidan, MD, DMSc²,
Christian De Geyter, MD⁴, Antonio Gosálvez Vega, MD⁵,
Francisca Martinez, MD, PhD⁶, Evangelos Evangelou, PhD^{7,8},
Arne van de Vijver, MD¹, Johan Smits, MD, PhD¹, Herman Tournaye, MD, PhD¹,
Pedro Barri, MD, PhD⁶, and The T-TRANSPORT Investigators Group**

Reproductive Sciences

1-3

© The Author(s) 2016

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1933719116660849

rs.sagepub.com



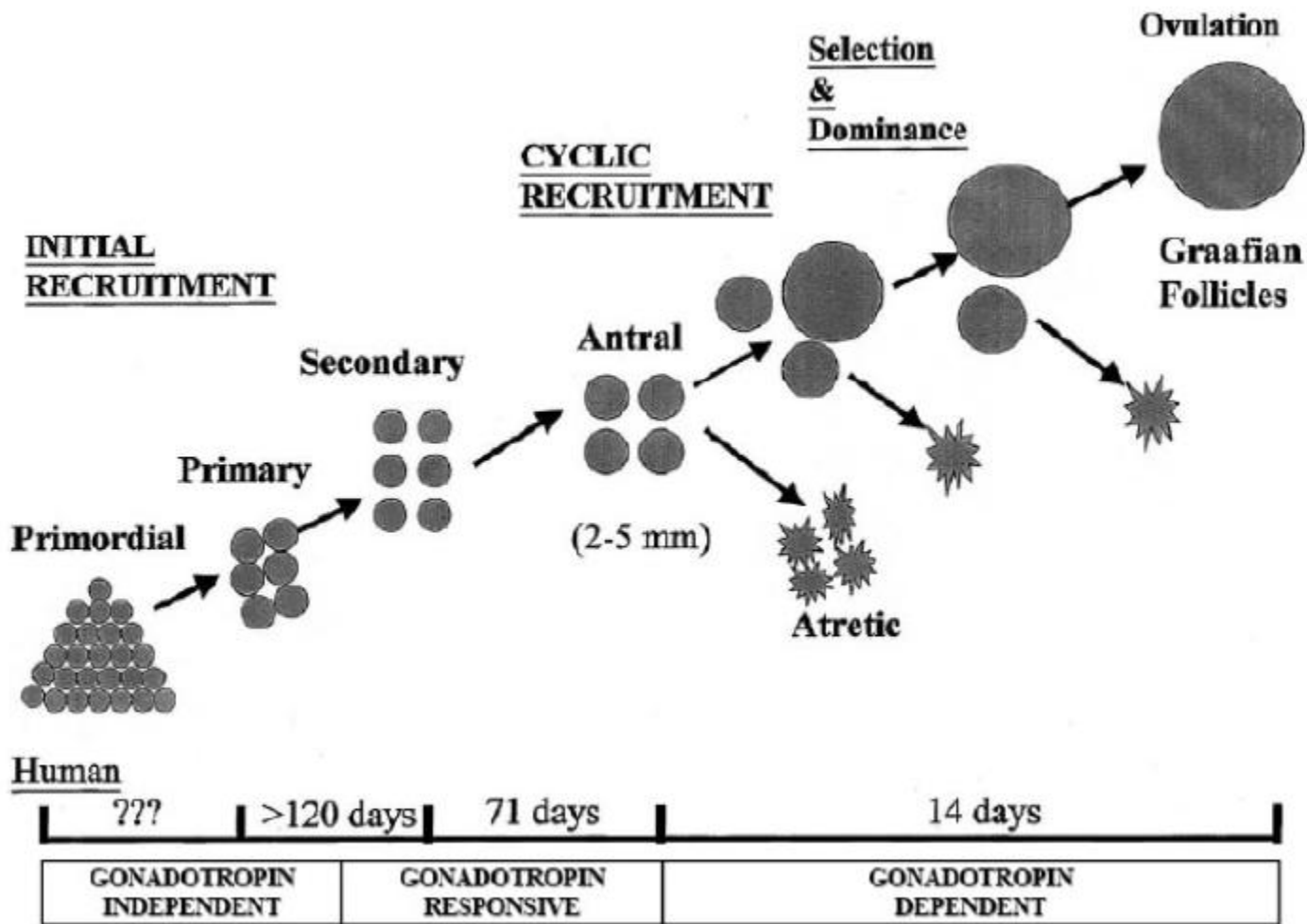


Testosterone và Đáp ứng kích thích buồng trứng

- Testosterone có thể làm tăng chiều mộ các nang noãn nguyên thủy thành nang thứ cấp, nang tiền hốc
- Testosterone làm giảm thoái hoá/chết nang noãn
- Testosterone có vai trò quan trọng trong đáp ứng của các nang noãn với FSH. Điều trị với testosterone có thể làm tăng thụ thể FSH trên tế bào hạt của nang noãn.
- Testosterone có thể làm gia tăng số lượng và chất lượng các tế bào hạt trong nang noãn.
- Testosterone giảm dần theo tuổi phụ nữ.



Sự phát triển nang noãn





- **Bổ sung testosterone qua da giúp tăng tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ sinh sống trên bệnh nhân đáp ứng kém.**
- **DHEA, LH, hCG, Letrozole: không hiệu quả**

Số liệu ít, không đồng nhất.



Các dạng Testosterone sử dụng qua da

- Testosterone Gel: gel bôi trên da
- Testosterone Patch: miếng dán



Massin et al, 2006

- Testosterone gel (T)
- 1g gel (**10 mg** testosterone) / ngày
- **15-20 ngày**, trước KTBT
- RCT, Placebo control. Bắt cặp, cross-over. N=49
- Nồng độ testosterone tăng ở nhóm sử dụng T so với nhóm đối chứng 0.58 ± 0.16 lên 1.55 ± 0.89 ng/ml ($P < 0.0001$)
- Không khác biệt có ý nghĩa thống kê về đáp ứng buồng trứng. Mẫu nhỏ?
- Tuy nhiên, khuynh hướng tăng số noãn, số phôi, tỉ lệ có thai ở nhóm T.



Fabregues et al., 2009

- RCT, N=62, phụ nữ đã ngưng chu kỳ trước do đáp ứng kém
- Điều trị: Testosterone patch, 2.5mg/ngày, 5 ngày, trước KTBT, phác đồ dài
- Chứng: FSH liều cao, mini-dose GnRH α flare-up
- Số ngày KTBT giảm, tổng liều FSH giảm, giảm tỉ lệ ngưng chu kỳ ở nhóm điều trị; có ý nghĩa thống kê.
- Số noãn không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Table II** Gonadotrophin treatment, ovarian response, ovum retrieval and IVF/ICSI outcome in Groups 1 and 2

Variable	Group 1 (n = 31)	Group 2 (n = 31)	P-value
Days to ovarian arrest	15.1 ± 2.4	14.1 ± 2.1	0.66
Days of ovarian stimulation	10.3 ± 2.2	11.1 ± 1.9	<0.001
Total IU of FSH	3154 ± 1168	3950 ± 1870	<0.01
No. of follicles on hCG day			
10 to <14 mm	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.8	0.60
14 to <18 mm	1.9 ± 0.9	1.6 ± 1	0.22
≥ 18 mm	4 ± 0.6	3.1 ± 0.7	0.15
E ₂ on hCG day (pg/ml)	1171 ± 389	1427 ± 660	0.23
Endometrial thickness on hCG day (mm)	10.8 ± 1.1	10.9 ± 0.7	0.67
Patients with hCG and ovum retrieval (n, %)	25 (80.6)	18 (58.1)	0.09 ^b
Low responders (n, %)	10 (32.2)	22 (71)	<0.05 ^c
No. of oocytes retrieved ^a	5.1 ± 1.9	4.3 ± 2.3	0.25



Kim et al., 2011

- RCT, 110 bn đáp ứng kém
- Testosterone gel, **12.5 mg** / ngày, **21 ngày**, trước KTBT GnRH ant.
- Số noãn, số phôi tốt, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ có thai lâm sàng cao hơn, có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị.
- Không ghi nhận tác dụng phụ



Comparison of controlled ovarian stimulation results and IVF/ICSI outcome.

	TTG pretreatment	Control	P value
No. of cycles initiated	55	55	
No. of cycles retrieved	55	54	
No. of ET cycles	54	53	
No. of cycles canceled	1 (1.8%)	2 (3.6%)	NS ^a
No. of cycles with ICSI	17 (42.5%)	16 (41.0%)	NS ^a
On stimulation day 1			
Serum T (ng/mL)	1.9 ± 0.4	0.3 ± 0.2	<.001 ^b
Serum free T (pg/mL)	1.0 ± 0.3	0.4 ± 0.2	<.001 ^b
AFC	5.0 ± 1.1	4.3 ± 1.1	.026 ^b
Days of rhFSH	9.6 ± 1.1	10.5 ± 1.6	<.001 ^b
Total dose of rhFSH	2,552.3 ± 397.2	3,000.8 ± 449.8	<.001 ^b
Days of GnRH antagonist	4.5 ± 0.8	5.3 ± 1.5	.001 ^b
No. of follicles on hCG day			
14 to <17 mm	2.7 ± 1.4	1.4 ± 0.7	<.001 ^b
≥ 17 mm	4.2 ± 1.4	2.7 ± 1.0	<.001 ^b
EMT on hCG day (mm)	9.8 ± 1.2	9.9 ± 1.4	NS ^b
No. of oocytes retrieved	5.4 ± 1.9	3.8 ± 1.4	<.001 ^b
No. of mature oocytes	4.6 ± 1.7	3.2 ± 1.2	<.001 ^b
No. of fertilized oocytes	4.3 ± 1.7	3.0 ± 1.2	<.001 ^b
No. of grade I, II embryos	1.9 ± 1.0	1.3 ± 0.8	.001 ^b
No. of embryos transfered	2.6 ± 0.9	2.6 ± 0.7	NS ^b
Embryo implantation rate (%)	14.3 (20/140)	7.2 (8/138)	.019 ^a
Clinical PR per cycle initiated (%)	30.9 (17/55)	14.5 (8/55)	.041 ^a



Transdermal Testosterone

(Gonzalez-Comadran et al., RBMO 2012)

Reproductive BioMedicine Online (2012) 25, 450–459



ELSEVIER

www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



REVIEW

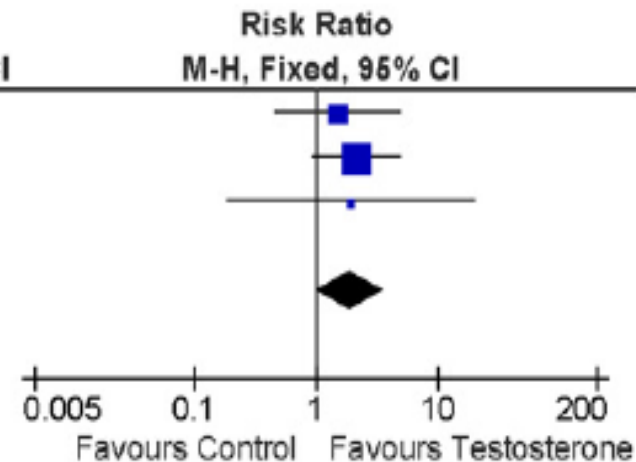
Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis

Mireia González-Comadran ^{a,b}, Montserrat Durán ^b, Ivan Solà ^{c,d},
Francisco Fábregues ^e, Ramón Carreras ^{a,f}, Miguel A Checa ^{a,f,g,*}



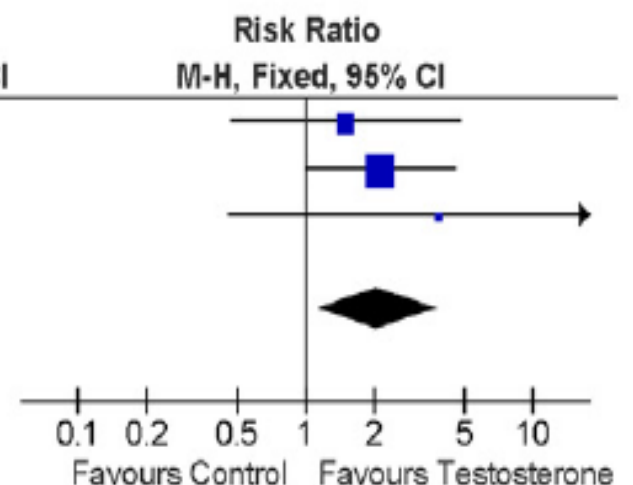
(a) Live birth

Study or Subgroup	Testosterone		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Fábregues et al., 2009	6	31	4	31	33.3%	1.50 [0.47, 4.80]
Kim et al., 2011	15	55	7	55	58.2%	2.14 [0.95, 4.84]
Massin et al., 2006	2	27	1	26	8.5%	1.93 [0.19, 19.98]
Total (95% CI)		113		112	100.0%	1.91 [1.01, 3.63]
Total events	23		12			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.24$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.89$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.98$ ($P = 0.05$)						



(b) Clinical pregnancy

Study or Subgroup	Testosterone		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Fábregues et al., 2009	6	31	4	31	30.7%	1.50 [0.47, 4.80]
Kim et al., 2011	17	55	8	55	61.4%	2.13 [1.00, 4.51]
Massin et al., 2006	4	27	1	26	7.8%	3.85 [0.46, 32.22]
Total (95% CI)		113		112	100.0%	2.07 [1.13, 3.78]
Total events	27		13			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.63$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.73$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.36$ ($P = 0.02$)						



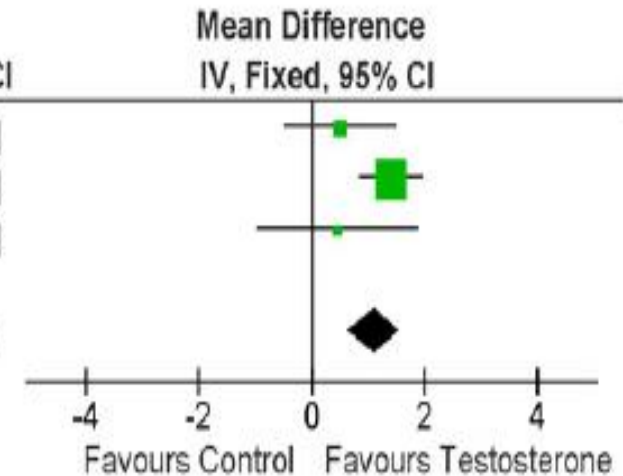


(d) Number of metaphase II oocytes

Study or Subgroup	Testosterone			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Fábregues et al., 2009	4.1	1.8	31	3.6	2.1	31	21.7%	0.50 [-0.47, 1.47]
Kim et al., 2011	4.6	1.7	55	3.2	1.2	55	67.9%	1.40 [0.85, 1.95]
Massin et al., 2006	3.75	3.34	27	3.3	1.6	26	10.4%	0.45 [-0.95, 1.85]
Total (95% CI)			113			112	100.0%	1.11 [0.65, 1.56]

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.43$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.18$); $I^2 = 42\%$

Test for overall effect: $Z = 4.78$ ($P < 0.00001$)

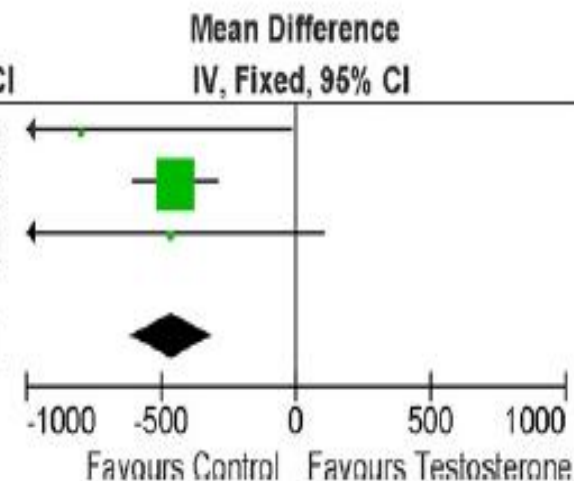


(e) Total dose of FSH administered

Study or Subgroup	Testosterone			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Fábregues et al., 2009	3,154	1,168	31	3,950	1,870	31	3.7%	-796.00 [-1572.13, -19.87]
Kim et al., 2011	2,552.3	397.1	55	3,000	449.8	55	89.3%	-447.70 [-606.27, -289.13]
Massin et al., 2006	3,539	965	27	4,005	1,136	26	6.9%	-466.00 [-1034.47, 102.47]
Total (95% CI)			113			112	100.0%	-461.96 [-611.82, -312.09]

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.74$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.69$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 6.04$ ($P < 0.00001$)





Kim et al., 2014

- RCT, 120 bn đáp ứng kém
- Chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm. KTBT GnRH ant.
 - Testosterone gel, **12.5 mg** / ngày, **2 tuần**
 - Testosterone gel, **12.5 mg** / ngày, **3 tuần**
 - Testosterone gel, **12.5 mg** / ngày, **4 tuần**
- Nhóm 3, 4 tuần: tăng AFC, tăng tưới máu BT, tăng số noãn (khác biệt có ý nghĩa thống kê)
- Nhóm 4 tuần: tăng tỉ thai lâm sàng và thai sinh sống (khác biệt có ý nghĩa thống kê).



Table 2. Comparison of controlled ovarian stimulation results and IVF-ET outcome

	Control	2 wks treatment	3 wks treatment	4 wks treatment
No. of cycles initiated	30	30	30	30
No. of cycles retrieved	28	29	30	30
No. of ET cycles	27	28	30	30
No. of cycles cancelled	3 (10.0%)	2 (6.7%)	0	0
On stimulation day 1				
AFC	4.0 ± 1.3	4.1 ± 1.2	4.9 ± 1.1 ^a	5.2 ± 1.0 ^b
MFD	5.9 ± 0.6	5.7 ± 0.5	5.2 ± 0.4 ^c	4.7 ± 0.4 ^c
RI of OSA	0.95 ± 0.03	0.94 ± 0.03	0.92 ± 0.03 ^d	0.89 ± 0.03 ^c
Total dose of rhFSH (IU)	3,025.0±425.9	2,765.7±567.8	2,596.7±335.3 ^c	2,643.5±389.0 ^c
Days of rhFSH administered	10.6±1.5	10.2±1.7	9.6±1.1 ^c	9.8±1.0 ^c
No. of oocytes retrieved	3.9±1.3	4.3±1.6	5.3±2.0 ^c	5.8±1.9 ^c
No. of mature oocytes	3.1±1.1	3.6±1.3	4.5±1.8 ^c	4.9±1.6 ^c
No. of fertilized oocytes	3.1±1.1	3.5±1.3	4.2±1.7 ^c	4.6±1.6 ^c
No. of grade I, II embryos	1.5±0.6	1.6±0.6	2.2±0.6 ^a	2.1±0.7 ^a
No. of embryos transferred	2.9±0.9	2.7±0.7	2.9±0.9	2.9±0.8
CPR per cycle initiated (%)	10.0 (3/30)	16.7 (5/30)	30.0 (9/30)	36.7 (11/30) ^e
Miscarriage rate per clinical pregnancy (%)	33.3 (1/3)	20.0 (1/5)	22.2 (2/9)	18.2 (2/11)
Live birth rate per cycle initiated (%)	6.7 (2/30)	13.4 (4/30)	20.0 (6/30)	30.0 (9/30) ^f



Human Reproduction, Vol.31, No.5 pp. 977–985, 2016

Advanced Access publication on March 7, 2016 doi:10.1093/humrep/dew028

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Endocrinology*

Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial

**J.K. Bosdou¹, C.A. Venetis², K. Dafopoulos³, L. Zepiridis¹,
K. Chatzimeletiou¹, G. Anifandis³, A. Mitsoli¹, A. Makedos¹,
I.E. Messinis³, B.C. Tarlatzis¹, and E.M. Kolibianakis^{1,*}**

¹Unit for Human Reproduction, 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece ²School of Women's and Children's Health, UNSW Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia ³Unit for Human Reproduction, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece



Bosdou et al., 2016

- Testosterone Gel – Bôi da
- **10mg** / ngày
- **21 ngày**
- N = 39 (NC 26 – Chứng 24)
- Không khác biệt: số noãn (3,5 vs 3,0; p 0,76)
- Không khác biệt về thai lâm sàng và sinh sống



Tác dụng phụ của bổ sung Testosterone qua da

- Trong các NC bổ sung Tes. qua da, chưa ghi nhận tác dụng phụ.
- *Goldstat et al., 2003*: testosterone gel 10 mg / ngày, 3 tháng, phụ nữ mãn kinh. Không ghi nhận tác dụng phụ
- *Gelfand & Wiita, 1997*: khuyến cáo không sử dụng testosterone gel (≤ 10 mg/day), cho phụ nữ mãn kinh, quá 6 tháng.



Kinh nghiệm sử dụng tại IVFMD

- Testosterone Gel
- **10mg / ngày**
- **4 – 8 tuần**
 - Cách sử dụng 1/5 gói 1 ngày (gói 50mg T.)
 - Chú ý cách lưu trữ



Các vấn đề hiện nay

- Bổ sung Testosterone qua da có thể có hiệu quả cải thiện kết quả IVF
- Kết quả các nghiên cứu khác nhau, mẫu nhỏ, thiết kế không đồng nhất
- Các giả thuyết:
 - Hiệu quả hơn với một nhóm bn cụ thể ?
 - Thời gian điều trị không đủ ?
 - Cần NC cỡ mẫu lớn hơn ?



Cần nghiên cứu

- Ở người, nang noãn từ “pre-antral” đến “antral” khoảng 70 ngày. Cần cho testosterone dài ngày hơn ?
- Liệu T qua da: 10mg/ngày, trên mức sinh lý của phụ nữ
- Cần NC có cỡ mẫu lớn hơn

Nghiên cứu T-TRANSPORT

Liều 5,5mg/ngày. Kéo dài ít nhất 60 ngày. Cỡ mẫu >400



T-TRANSPORT

Testosterone TRANSdermal gel for Poor Ovarian Responders Trial

TITLE PAGE

Abbreviated Title

Testosterone TRANSdermal gel for Poor Ovarian Responders Trial (T-TRANSPORT)

Title

Transdermal testosterone gel for poor ovarian responders. A multicentre double-blind placebo controlled randomized trial.

Clinical Phase

III

Protocol Code

2014.TTRANSPORT

Study Sponsor

Universitair Ziekenhuis Brussel

EudraCT No.

2014-001835-35

Clinicaltrials.gov No.

NCT02418572

Chief investigator

Nikolaos P. Polyzos MD PhD

MEDICAL DIRECTOR

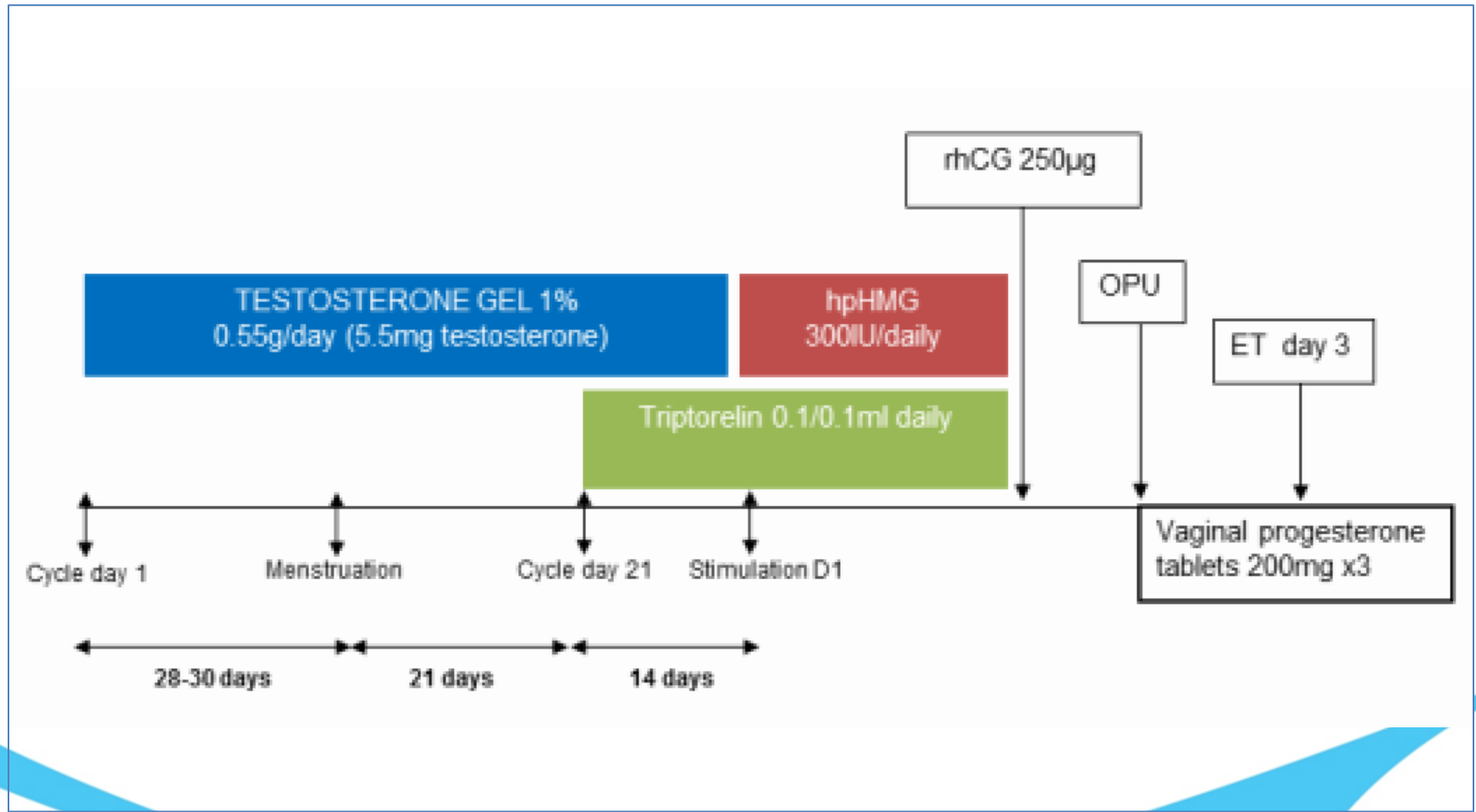
Centre for Reproductive Medicine

UNIVERSITAIR ZIEKENHUIS BRUSSEL

1090, BRUSSELS, BELGIUM



Nghiên cứu T-TRANSPORT





Kết luận

- Bổ sung testosterone qua da có thể cải thiện kết quả IVF trên bn đáp ứng kém.
- Hai dạng testosterone: *gel bôi* và miếng dán
- Thời gian sử dụng phải đủ dài trước khi KTBT (>60 ngày, giảm liều ?)
- An toàn, ít tác dụng phụ, chi phí không cao
- Kinh nghiệm sử dụng ở VN – cần thêm dữ liệu



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

