



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

STERILITÀ ETÀ-CORRELATA E PMA

Dott.ssa Denise Capuzzo

- Nei paesi sviluppati aumento delle donne che posticipano la prima gravidanza
- Attualmente in Italia oltre il 60% dei parti tra 30-39 anni, età media 32,5 anni, età al primo parto superiore ai 32 anni
- Età media delle donne che accedono a PMA 36 (versus 33 UE)

DECRETO REGIONE VENETO

○ Bisogna confrontarsi con sterilità correlata all'età

- l'età di accesso delle coppie sia così determinato:

- età femminile fino al compimento di 50 anni
- età maschile fino a compimento di 65 anni

- il numero dei cicli sia così determinato:

- 4 cicli di trattamento di 1° livello nei limiti di dosaggio previsti dalla nota AIFA 74
- 3 cicli di trattamento di 2° livello (pazienti arrivate ad eseguire il Pick up) nei limiti di dosaggio previsti dalla nota AIFA 74.

Circa l'età di accesso per le donne, essa viene determinata come sopra riportato in quanto si ritiene opportuno tener conto dell'aspettativa di vita in crescita, degli sviluppi della ricerca scientifica e quindi dare una maggiore opportunità alle donne.

Deliberazioni della Giunta Regionale N. 822 del 14 giugno 2011



CASO CLINICO 1

- 43 anni
- Sterilità primaria da 2 anni
- FSH J3 27,2 U/l, AMH <0,1ng/ml, AFC 4
- Ciclo corto flare up a dosi di GnRH basse (0,05mg/die)
- Preparazione con DHEA e sincronizzazione con estrogeno patch
- Recuperati 2 ovociti (di cui 1 MII)
- ET 1 emb-> no gravidanza

TIPO:		STIMOLAZIONE OVARICA																				POSITIVO					
Ultima Mestruazione		01/05/2012		Sincron. Ciclo																							
Inizio Stimolazione		03/05/2012		Analogo GnRh		03/05/2012		0		Fertypeptyl										0,05							
FARMACO	03 01	04 02	05 03	06 04	07 05	08 06	09 07	10 08	11 09	12 10	13 11	14 12	15 13	16 14	17 15	18 16	19 17	20 18	21 19	TOT							
Fertypeptyl	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,85						
Meropur	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	2400						
Gonal-f	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	4800						
Ovitrelle																				250	250						
E2	0,22				0,38			1,27			2,90			4,60			5,47										
ENDOMETRIO																	10										
Sx	<=9																										
	10-12																2				2						
	13-15																										
	16-17																										
	18-20																1				1						
Dx	<=9																										
	10-12																										
	13-15																1				1						
	16-17																1				1						
	18-20																										
Induzione Ovulazione	19/05/2012		22:30		Ovitrelle										250												

ECCEZIONI

- Z. M.S. 46 anni
- AMH 2,8 ng/ml; FSH J3; AFC 19.
- 5 ovociti->crioconservati perché coniuge affetto da varicella in concomitanza con trattamento
- Decongelamento ovociti + ICSI
- 3 embrioni trasferiti
- Gravidanza evolutiva, normodecorsa fino a TC a 28 SG per riferita sofferenza fetale.

TIPO: STIMOLAZIONE OVARICA POSITIVO

Ultima Mestruazione: 28/02/2012 Sinodo Ciclo: []

Inizio Stimolazione: 28/02/2012 Analogo GnRh: 29/02/2012 0 Decapeptyl 0,1

FARMACO	02/01	03/01	04/01	05/01	06/01	07/01	08/01	09/01	10/01	11/01	12/01	13/01	14/01	15/01	16/01	17/01	18/01	19/01	20/01	TOT
Decapeptyl	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10													0,70
Gonal-F	100	300	300	300	300	300	300													2100
Ovitrelle							250													250

E2: 8,57

ENDOMETRIO	8,57
<-9	10
10-12	4
13-15	3
16-17	
18-20	
>20	

Sx

<-9	3
10-12	3
13-15	3
16-17	
18-20	
>20	

Dx

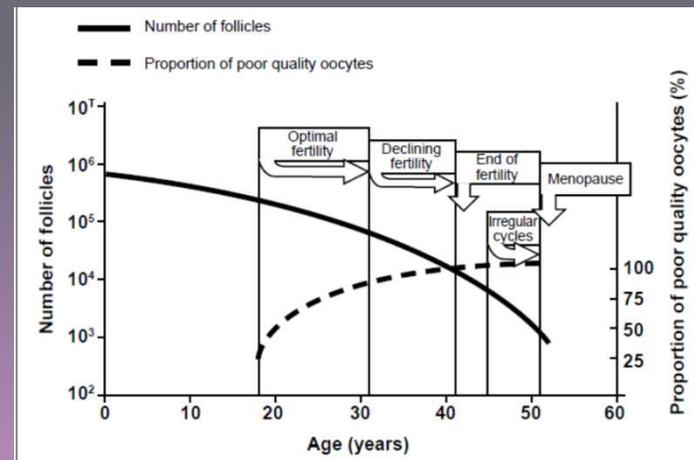
<-9	3
10-12	3
13-15	3
16-17	
18-20	
>20	

Induzione Ovulazione: 07/03/2012 22:00 Ovitrelle 250



FERTILITÀ UMANA

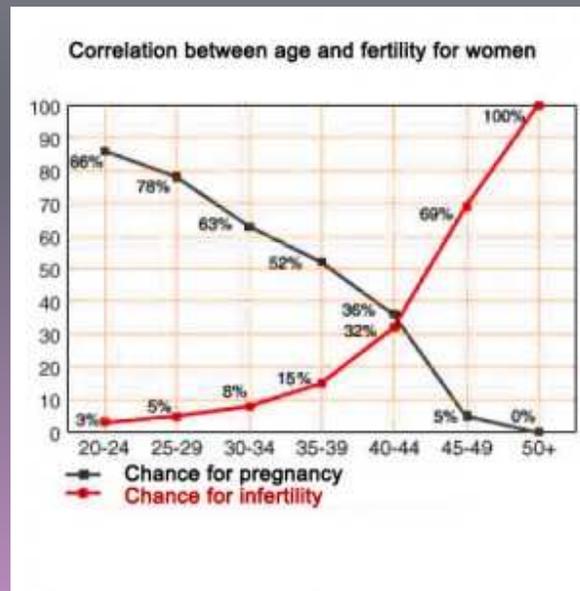
- La fertilità declina con l'avanzare dell'età, a partire dai 30 anni circa.
- Studi di popolazione (negli anni '50): infertilità a partire da circa dieci anni prima della menopausa (ultimo figlio in media a 40 anni) e progressivo aumento del tempo necessario per ottenere una gravidanza



Graph was drawn after Hansen et al. and de Bruin et al.

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465-93.12 Copyright 2009, The Endocrine Society. Reproduced with permission.

- Il tasso di nascita per età materna diminuisce del 95% a 45 anni fino al 100% alla menopausa.
- La percentuale di donne che non riesce a concepire spontaneamente aumenta dal 5% < 25 anni fino al 30% >35 anni. A 38 anni si ha 1/4 delle probabilità di concepire e portare a termine la gravidanza rispetto a prima dei 30 anni.



Perimenopausal Conception Tarlatzis e Zepiridis, Annals NY academy of sciences

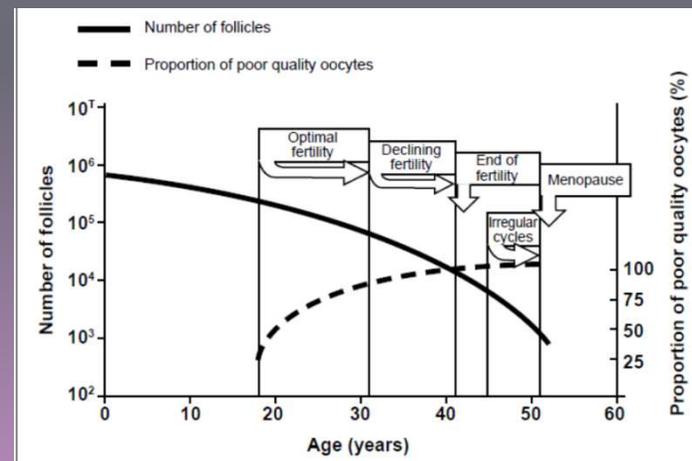
- Studio del 1991: 751 donne con marito azoospermico (trattamenti di IUI eterologa)
- 555 gravidanze, 461 nati vivi.
- Probabilità di ottenere una gravidanza (su 12 cicli):
- 20-31 anni: 0,74 0,85
- > 31 anni 0,54 0,75

- Dopo i 31 anni la probabilità di bambino in braccio diminuisce del 3,5% annuo (diminuzione probabilità e aumento probabilità di aborto fanno dimezzare la probabilità di bambino in braccio tra 25 ee e 34 enne).



RIDUZIONE DEL NUMERO DI OVOCITI

- pool predeterminato di ovociti.
- Circa 200000 alla nascita
- Progressiva diminuzione durante la vita riproduttiva con accelerazione del processo dopo i 37 anni.
- Circa 1000 ovociti in corrispondenza con la menopausa



Graph was drawn after Hansen et al. and de Bruin et al.

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465-93.12 Copyright 2009, The Endocrine Society. Reproduced with permission.

RIDUZIONE DELLA QUALITÀ OVOCITARIA

- Riduzione della qualità ovocitaria età correlata
- Blocco del ciclo cellulare in fase di metafase I per lungo tempo
- Aumentato numero di aneuploidie

- Aumentato numero di aborti



QUALITÀ OVOCITARIA ED ETÀ

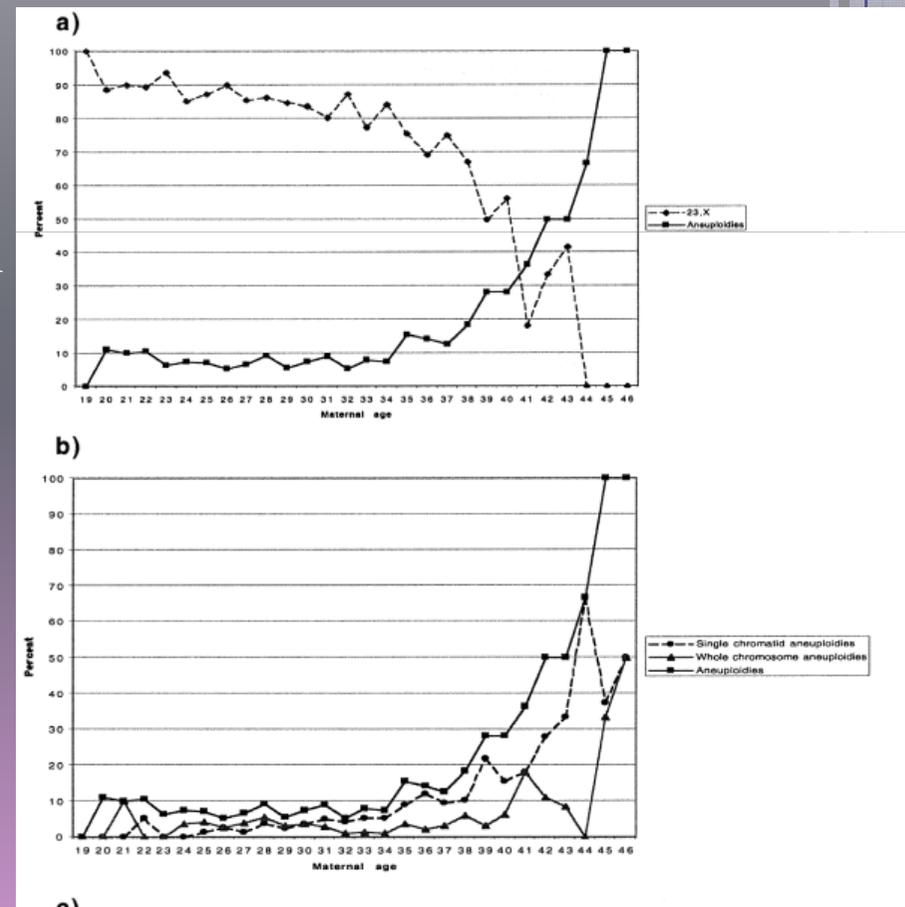
- Studi su ovociti ottenuti da Pma mostrano che le aneuploidie aumentano con l'età
- 3042 ovo non fertilizzati
- Bias ovo da pma , non fertlitzati

Hum Genet (2003) 112:195–203
DOI 10.1007/s00439-002-0852-x

ORIGINAL INVESTIGATION

Franck Pellestor · Brigitte Andréo · Françoise Arnal
Claude Humeau · Jacques Demaille

**Maternal aging and chromosomal abnormalities:
new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes**



PAZIENTI PMA

- Bisogna distinguere chi si rivolge a PMA per una riduzione naturale della fertilità rispetto ad una sterilità precedente
- Di solito la paziente >40 anni viene trattata come poor responder
- Studi in letteratura su poor responder giovani

Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization

Result(s): The high FSH group experienced more cycle cancellations due to absent follicular growth than did the high age group (31% vs. 8%). However, the high FSH group had better implantation rates per embryo (34% vs. 11%), higher ongoing rates per ET (40% vs. 13%), and higher ongoing pregnancy rates per cycle (25% vs. 10%). In both groups, poor responders had lower pregnancy rates.

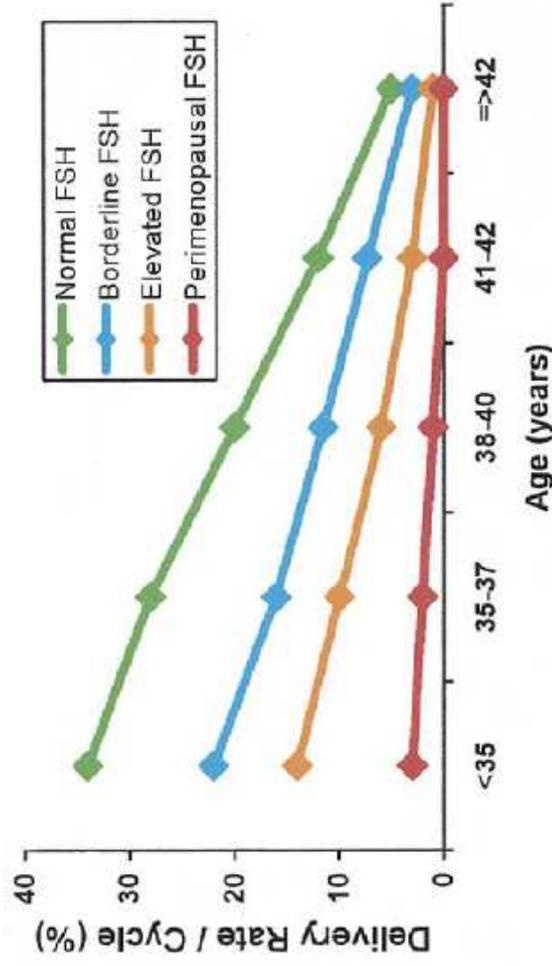
VALUTAZIONE PAZIENTE PMA

- Riserva ovarica: FSH basale, conta follicoli antrali, AMH
- Ottimizzare il trattamento per singola paziente



FIGURE 1

Simultaneous consideration of age and FSH is important for understanding the chance for successful pregnancy in IVF (theoretical model). While high age (>42 years) is a significant impediment despite the ovarian reserve, high FSH (>20 IU/L in most labs) is also an intractable problem. Note that in young women, the success rate exceeds that for older women unless the FSH is extremely elevated. This supports the observation that in young women, even a few eggs can be sufficient; these women can and should be given the chance to try IVF as long as they are counseled regarding the increased risk of cancellation. Although cutoffs should be established for each assay method, FSH assays based on the World Health Organization second International Reference Preparation for FSH will register close to these values: normal FSH <10 mIU/mL; borderline FSH 10–15 IU/L; elevated FSH 15–20 IU/L; perimenopausal FSH >20 mIU/mL.



Toner. FSH in younger women. *Fertil Steril* 2004.

Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve

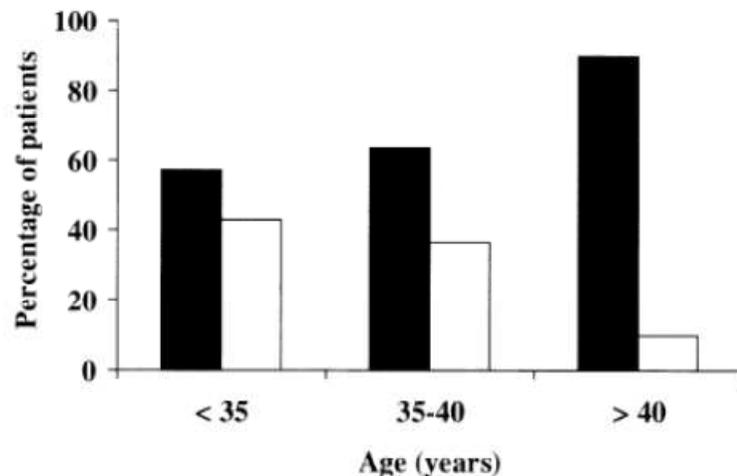
Andrew J. Levi, M.D.,^a Mary F. Raynault, M.Ed.,^b Paul A. Bergh, M.D.,^c
Michael R. Drews, M.D.,^c Bradley T. Miller, M.D.,^c and Richard T. Scott Jr., M.D.,^c

FERTILITY AND STERILITY®
VOL. 76, NO. 4, OCTOBER 2001

- Alto FSH basale correla con diminuita probabilità di concepimento e aumento di pregnancy loss (e aumenta con l'aumentare dell'età)

FIGURE 1

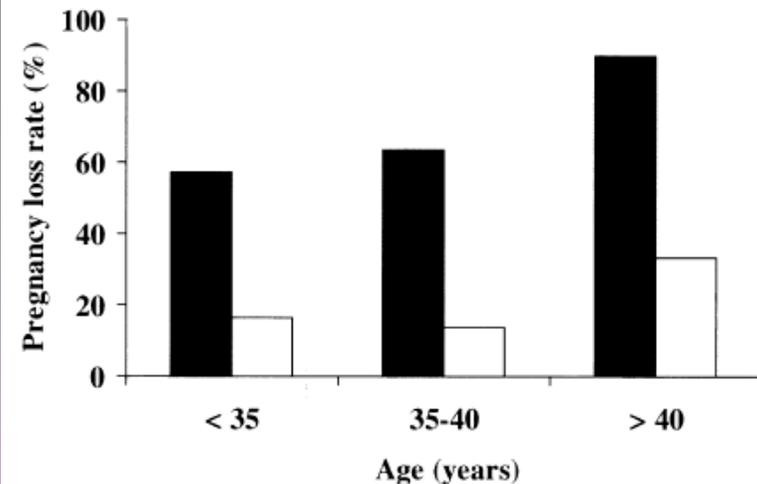
Among patients with diminished ovarian reserve (DOR) who conceived, the reproductive loss rate was exceedingly high and increased with maternal age. [squlf] = pregnancy loss; [squlo] = live birth.



Levi. Reproductive outcome in patients with DOR. Fertil Steril 2001.

FIGURE 2

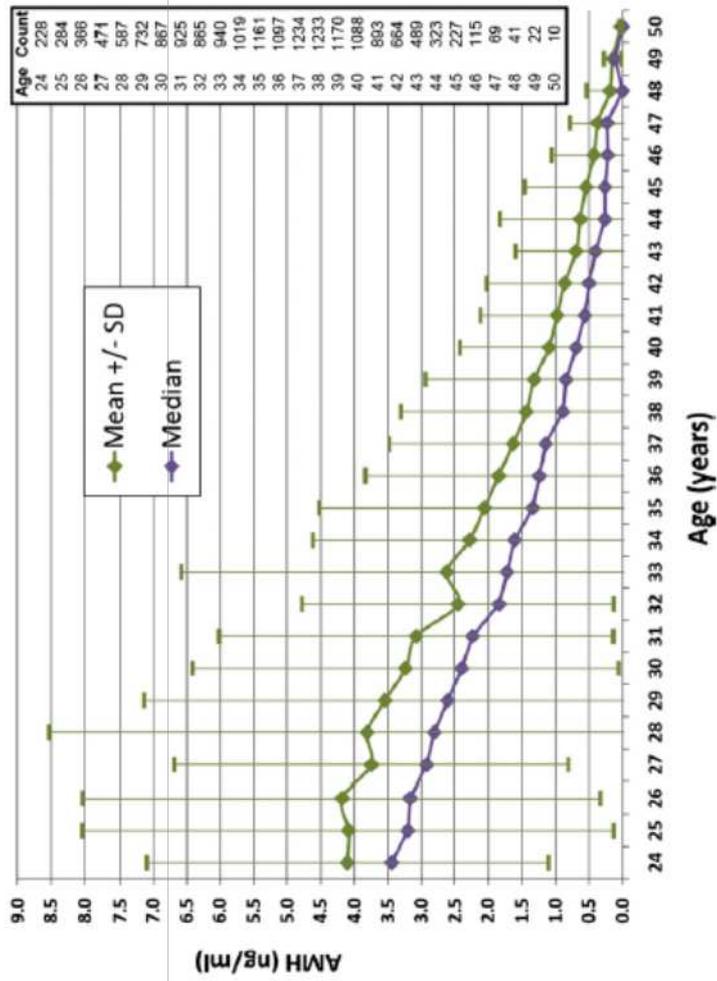
Women with abnormal ovarian reserve had a significantly higher rate of reproductive loss compared to patients with normal ovarian reserve. $P < .01$ for all groups. [squlf] = abnormal ovarian reserve; [squlo] = normal ovarian reserve.



Levi. Reproductive outcome in patients with DOR. Fertil Steril 2001.

FIGURE 1

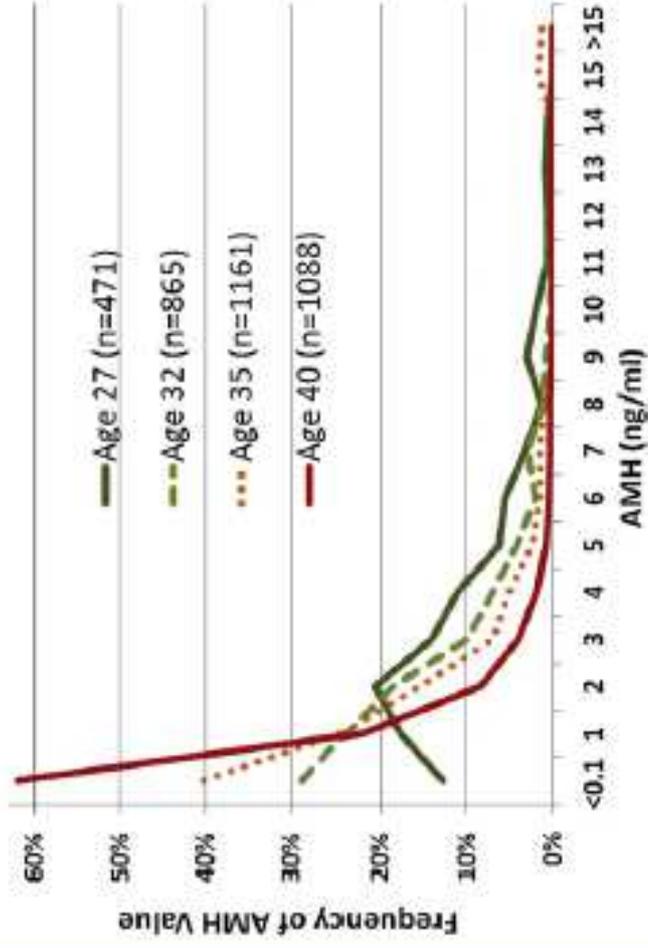
Graph of AMH age-specific median values with mean \pm SD AMH values for women ages 24–50 at 1-year intervals. The median was substantially lower than the average, suggesting non-normally distributed AMH values by age. Note that AMH values were generated using a laboratory-developed test from a single laboratory using materials and reagents from the Beckman/DSL Generation I AMH system. Values from different laboratories may vary.



Seifer. Age-specific AMH values for U.S. clinics. Fertil Steril 2010.

FIGURE 2

Distribution of AMH values within single-year age groups (27, 32, 35, and 40 year olds) demonstrates with advancing age increasingly skewed distributions of AMH values.



Seifer. Age-specific AMH values for U.S. clinics. *Fertil Steril* 2010.

AMH E PROBABILITÀ DI GRAVIDANZA

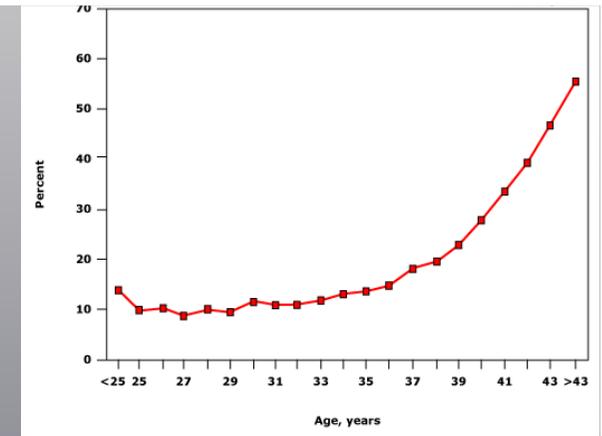
Age (years)	AMH (ng/mL)		
	<0.4	0.4 – 2.8	≥2.8
>37	0.05 (0.01 to 0.16)	0.18 (0.12 to 0.26)	0.29 (0.17 to 0.44)
31 – 37	0.09 (0.02 to 0.24)	0.27 (0.21 to 0.35)	0.40 (0.28 to 0.54)
<31	0.13 (0.04 to 0.36)	0.38 (0.26 to 0.51)	0.52 (0.38 to 0.67)

*Values in parenthesis are 95% confidence intervals

La Marca, Nelson 2011 RBJ



ABORTO ED ETÀ IN PMA



- L'età non influisce solo sulla probabilità di gravidanza ma anche sul rischio di aborto.
- % di cicli (nel 2006) risultati in aborto per classi di età.
- <14% sotto i 35 anni
- 28% a 40 anni
- 56 % sopra i 43 anni
- Situazione che può essere considerata simile a quella della popolazione non sterile. La PMA non migliora significativamente le possibilità di gravidanza a termine.

Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes

Steven D. Spandorfer, M.D., Kristin Bendikson, M.D., Kate Dragisic, M.D.,
Glenn Schattman, M.D., Owen K. Davis, M.D., and Zev Rosenwaks, M.D.

The Center for Reproductive Medicine and Infertility, The New York Presbyterian Hospital/Weill Medical College of Cornell University, New York, New York

- 161 cicli
- Probabilità di gravidanza del 3,1% per ciclo; Tasso di aborto 85.3%
- Possibilità di gravidanza solo in caso di buona risposta ovarica (>5 ovociti)
- 1,1% degli embrioni trasferiti porta ad un bambino nato

TABLE 2

IVF pregnancy outcome based upon age of the patient per retrieval.

Maternal age (years)	Cycles	Positive pregnancy (%)	Clinical pregnancy (%)	Delivery (%)
45	116	24.1	12.9	4.3
46	29	17.2	10.3	0
47	11	9.1	0	0
48	4	0	0	0
49	1	0	0	0

Spandorfer. IVF outcome and advanced maternal age. Fertil Steril 2007.

Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above

Gamal Serour, M.D.,^{a,b} Ragaa Mansour, Ph.D.,^b Ahmed Serour, M.D.,^{a,b} Mona Aboulghar, M.D.,^b Yahia Amin, M.D.,^b Omnia Kamal, B.S.,^b Hesham Al-Inany, M.D.,^b and Mohamed Aboulghar, M.D.^b

^a Al Azhar University, and ^b Egyptian IVF and ET Center, Cairo, Egypt

TABLE 2

Cycle outcomes based on 1-year age increments for women aged ≥ 40 in 2386 IVF/ICSI cycles.

Outcome	Age (y)						Total
	40	41	42	43	44	≥ 45	
No. of initiated cycles	742	595	429	251	150	219	2386
Number of pickup cycles	673	536	379	206	111	99	2004
Cancellation rate	9.3%	10%	12%	18%	26%	55%	16%
No. of embryo transfer cycles	601	480	337	178	101	86	1783
Positive β -hCG	190	125	61	32	12	5	425
No. of clinical pregnancies	148	92	55	16	4	3	318
Clinical pregnancy rate per pickup	22.4%	17.2%	14%	7.8%	3.6%	3	17.9
Miscarriage rate	39%	44.4%	51.3%	64.3%	75%	67%	44.8%
No. of deliveries	72	40	20	5	1	1	139
Live birth per initiated cycle	10%	7%	5%	2%	0.7%	0.5%	6.7%
Live birth rate per oocyte pickup	11%	7.5%	5.3%	2.4%	0.9%	0.5%	8%
Live birth per embryo transfer	12%	8.5%	5.9%	2.8%	1%	1.1%	8.8%

Serour. IVF/ICSI cycles in women ≥ 40 years. *Fertil Steril* 2010.

Differenze significative tra <43 e > 43 anni

The combined effect of age and basal follicle-stimulating hormone on the cost of a live birth at assisted reproductive technology

Melinda B. Henne, M.D., M.S.,^a Barbara J. Siegmann, M.D., M.P.H.,^{b,c} Adrienne B. Neithardt, M.D.,^{b,c} William H. Catherino, M.D., Ph.D.,^{b,c} Alicia Y. Armstrong, M.D., MHSCR,^{b,c} Tzu-Cheng Kao, Ph.D.,^d and James H. Segars, M.D.^{b,c}

^a Walter Reed ART Program, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC; ^b Reproductive Biology and Medicine Branch, National Institute of Child Health & Human Development, National Institutes of Health; ^c Uniformed Services University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology; and ^d Uniformed Services University of Health Sciences, Department of Preventive Medicine and Biometrics, Bethesda, Maryland

Objective: To predict the cost of a delivery following assisted reproductive technologies (ART).

Design: Cost analysis based on retrospective chart analysis.

Setting: University-based ART program.

Patient(s): Women aged ≥ 26 and ≤ 42 years with FSH levels ≤ 12 IU/L on day 3 undergoing a first cycle of fresh, nondonor ART.

Intervention(s): Logit regression using a fractional polynomial model of age and basal FSH was used to estimate the probability of a live birth. Cost analysis was applied to the resulting prediction.

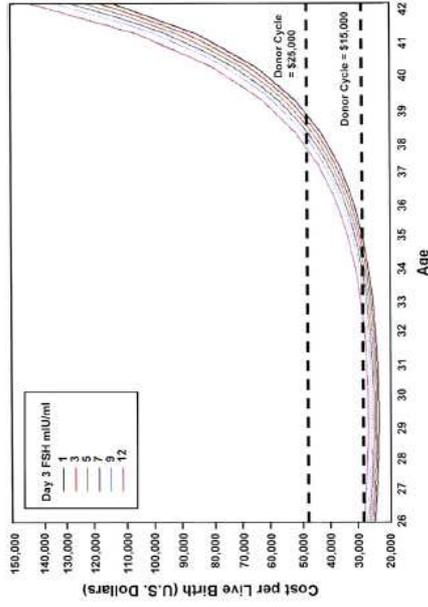
Main Outcome Measure(s): The predicted probability of a live birth following ART based on a woman's age and FSH and the associated cost of a live birth.

Result(s): Analysis of 1,238 first ART cycles produced a prediction model for live birth rates following ART incorporating both age and FSH. A cost analysis based upon combination of age and FSH revealed the cost of a live birth exceeded \$100,000 when the probability of a live birth fell below 15% and the cost rose exponentially at lower probabilities of live birth.

Conclusions(s): Based upon a woman's age and FSH and expected cost for a live birth using ART may be calculated. At live birth rates $< 5\%$, the cost of ART is high and greatly exceeds the cost of donor cycles. This information is vital for patient counseling. (Fertil Steril® 2008;89:104–10. ©2008 by American Society for Reproductive Medicine.)

FIGURE 2

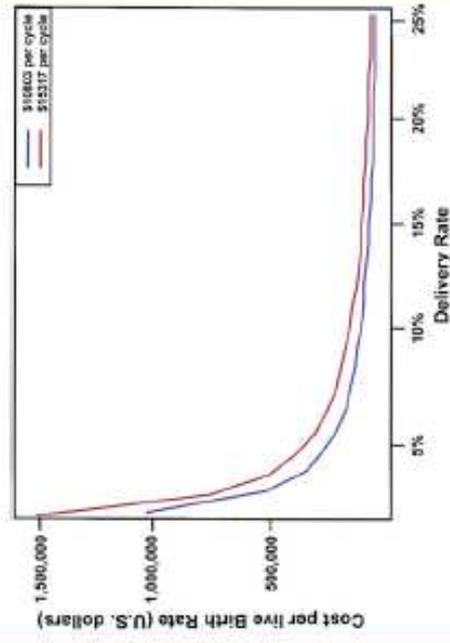
Cost per live birth by FSH and age. The Y-axis is the expected cost per live birth based on the logit equation described in the text. The X-axis is woman's age in years. Each value of FSH is graphed as a continuous variable. Cycle costs were estimated to be \$10,803. The dotted horizontal lines represent the cost per live birth following donor oocyte cycles with estimated cost per donor cycle of either \$15,000 per cycle or \$25,000.



Henne. Effect of Age and FSH upon ART Cost. Fertil Steril 2008.

FIGURE 3

Cost per live birth based on probability of delivery. The Y-axis is the expected cost per live birth using standardized cycle cost. The X-axis is predicted live birth rates.



Henne. Effect of Age and FSH upon ART Cost. Fertil Steril 2008.

ADEGUATA INFORMAZIONE ALLE PAZIENTI

- Aumento del tasso di cancellazione cicli (mancata risposta, ovociti non idonei, mancata fecondazione, poliploidia)
- Aumento del dosaggio ormonale utilizzato (aumento dei costi e concomitante diminuzione dei risultati positivi)
- Tassi di gravidanza significativamente inferiori in confronto con le pazienti più giovani
- In caso di gravidanza elevato tasso di aborto

No false speranze



I NOSTRI DATI

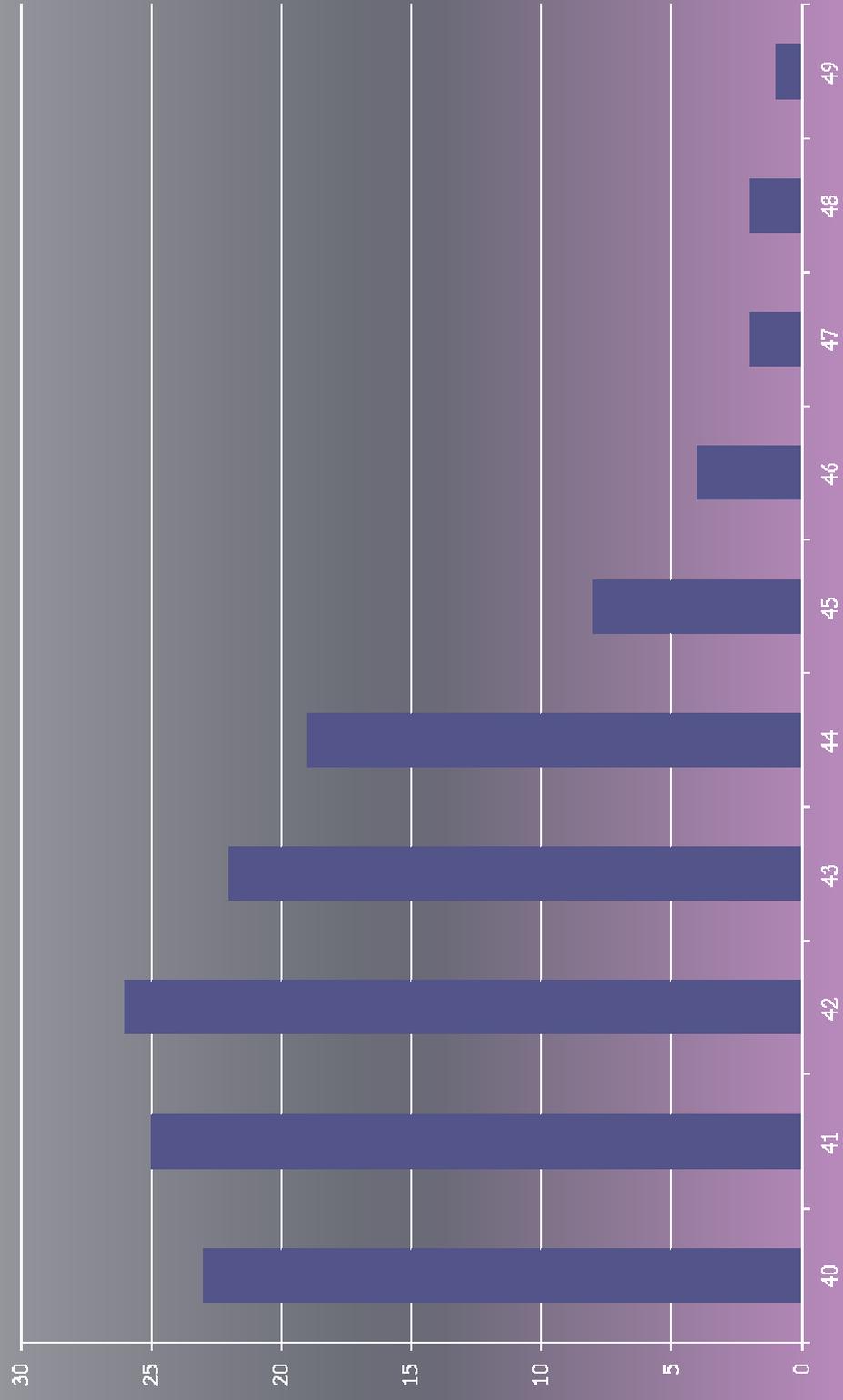
- Totale trattamenti 388
- Il 48% dei cicli sospesi per risposta inadeguata in pazienti > 40 anni
- 22 OPU senza recupero di ovociti: tutti >40 anni
- 306 trattamenti arrivati a prelievo ovocitario

TASSI DI GRAVIDANZA

- 24,2% <34 anni
- 29,1% 35-39 anni
- 14,5% 40-42 anni



Cicli IVF > 40 anni (2012)

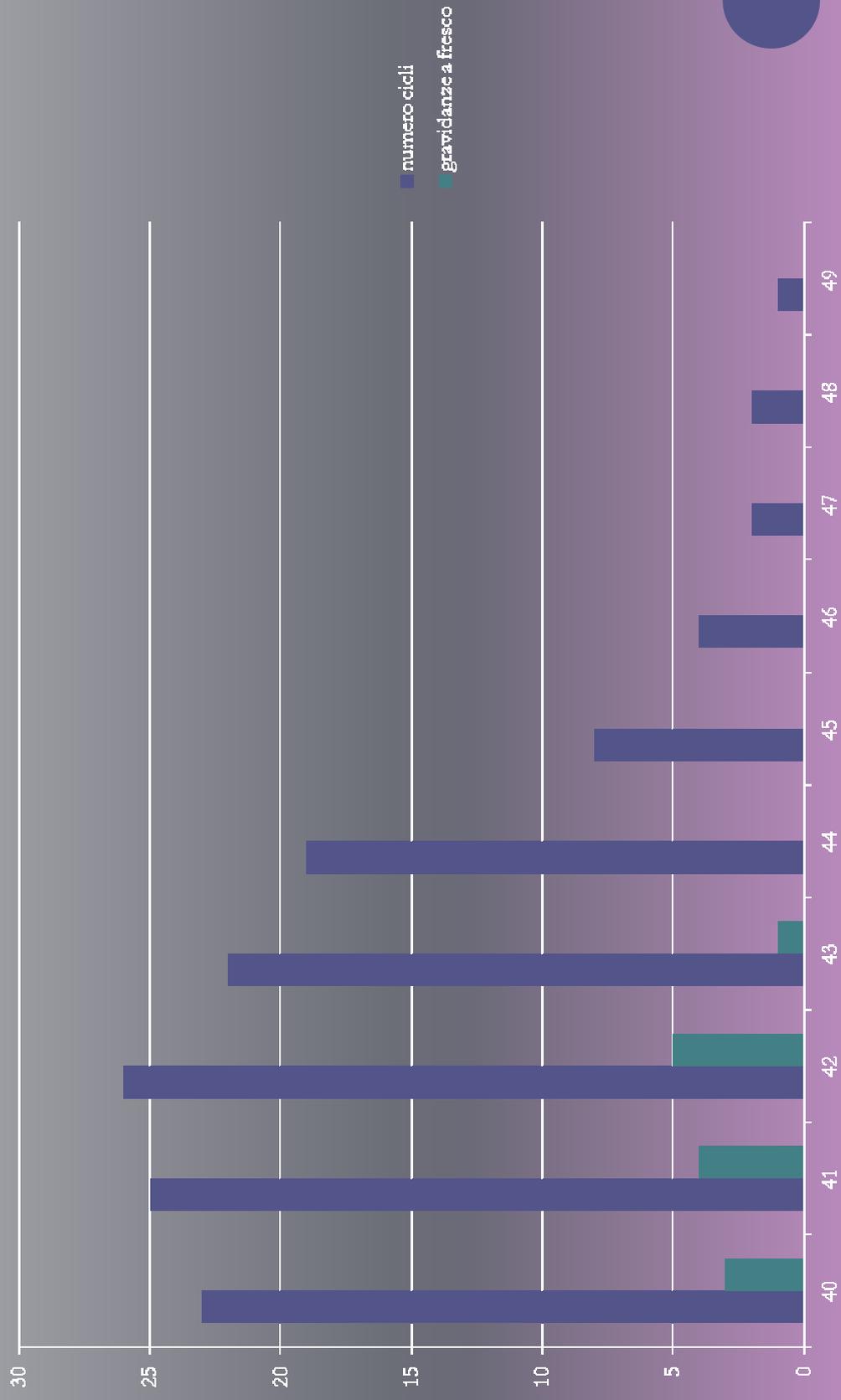


Età	numero cicli	gravidanze a fresco	%
40	23	3	13,0
41	25	4	16,0
42	26	5	19,2
43	22	1	4,5
44	19	0	0,0
45	8	0	0,0
46	4	0	0,0
47	2	0	0,0
48	2	0	0,0
49	1	0	0,0

Totale cicli 132; totale gravidanze 13

Età	gravidanze a fresco	grav decong	aborti
40	3	1	2
41	3	0	2*
42	5	0	3
43	1	0	0
44	0	0	0
45	0	0	0
46	0	1	0
47	0	0	0
48	0	0	0
49	0	0	0

* 2 gravidanze biochimiche

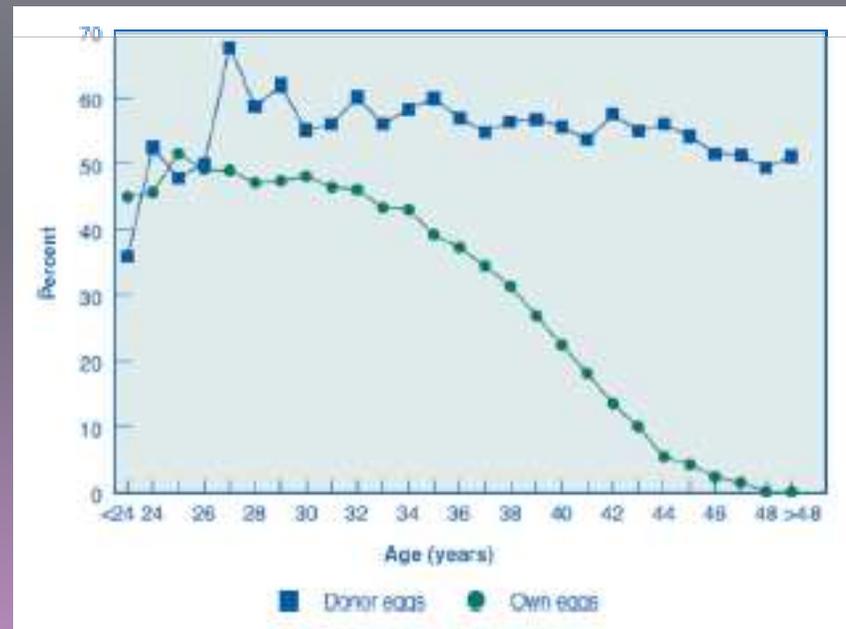


ALTERNATIVE?



OVODONAZIONE

- Probabilità di gravidanza paragonabile a quella dell'età della donatrice
- Tassi di aborto paragonabili a quelli dell'età della donatrice
- Problematiche di tipo etico
- Complicanze ostetriche legate all'età materna (da valutare prima dei trattamenti)



SOCIAL FREEZING

- Preventivo
- Attualmente utilizzato in patologie/terapie che riducono la riserva ovarica
- Ovociti/embrioni/tessuto ovarico (ovo ed embrio costringono ad accedere ad IVF)
- Buoni risultati per ovociti ed embrioni
- Crioconservazione di tessuto ovarico (sperimentale, necessita di due interventi chirurgici)

12 gravidanze

Non praticabile per le pazienti che attualmente si rivolgono ai centri di sterilità per fattore età

