



La fertilità dopo i 40 anni: un sogno nel cassetto o una reale possibilità ?

Dott. Walter Ciampaglia

Fertilità ed età della donna

La fertilità femminile è strettamente correlata all'età:

■ **iniziale declino dall'età di 32 anni**

■ **riduzione più rapida dopo 37 anni**

➤ lieve aumento dei livelli di FSH

■ **aumento del rischio di aborto**

➤ 12% con età materna < 20 anni

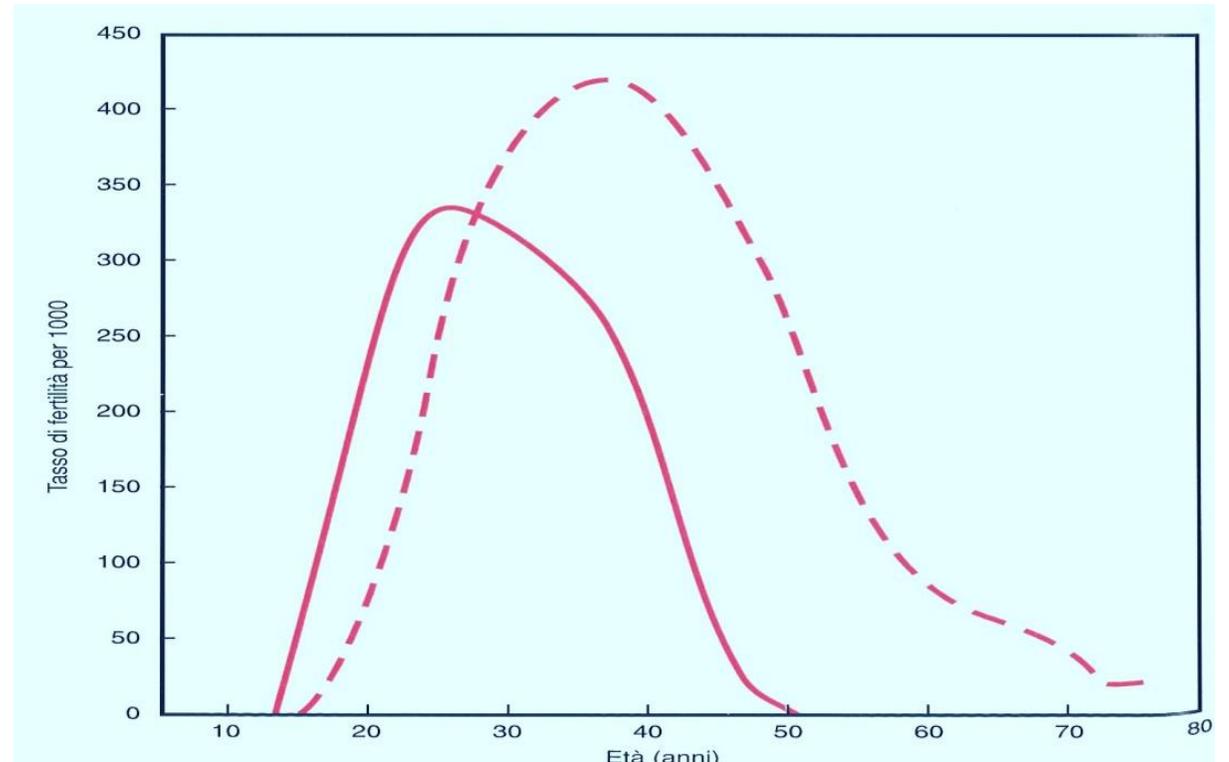
➤ 26% in donne > 40 anni

(Wilcox et al. NEJM 1988)

➤ lieve diminuzione livelli inibina

■ **la più avanzata età femminile compatibile con una gravidanza spontanea è riportata di 57 anni**

(Guinness dei Primati)



--- = maschi

— = femmine

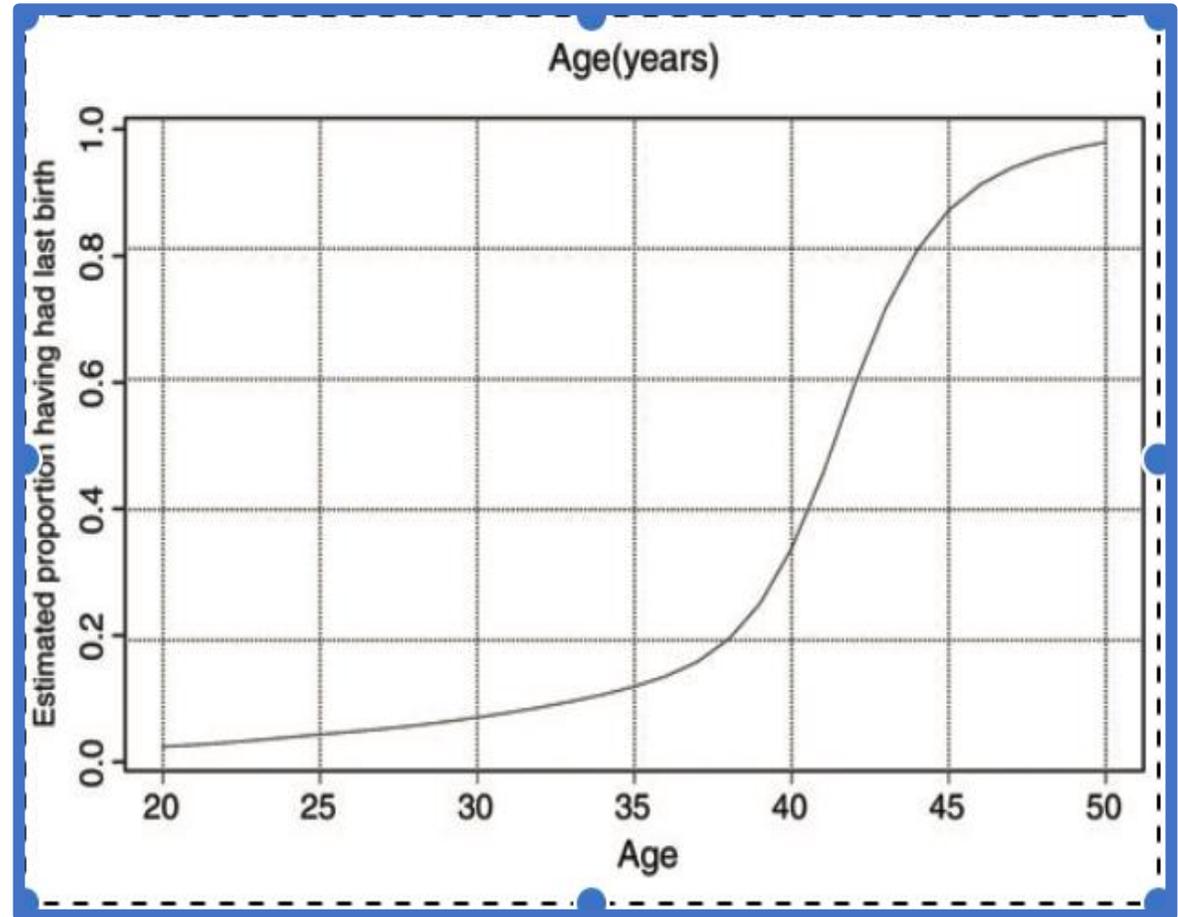
(Infert Reprod Med Clin North Am 1994)

Too old to have children ?

Marinus J.C. Eijkemans et al Hum Reprod 2014

Analisi retrospettiva di una coorte storica:

- 6 popolazioni in Europa, US e Canada
- oltre 58000 donne considerate
- periodo storico: 1700 – 1850 (*fertilità «naturale»*)
- curva della distribuzione dell'età femminile all'ultimo figlio
- età mediana della donna all'ultimo figlio: 40-41 anni



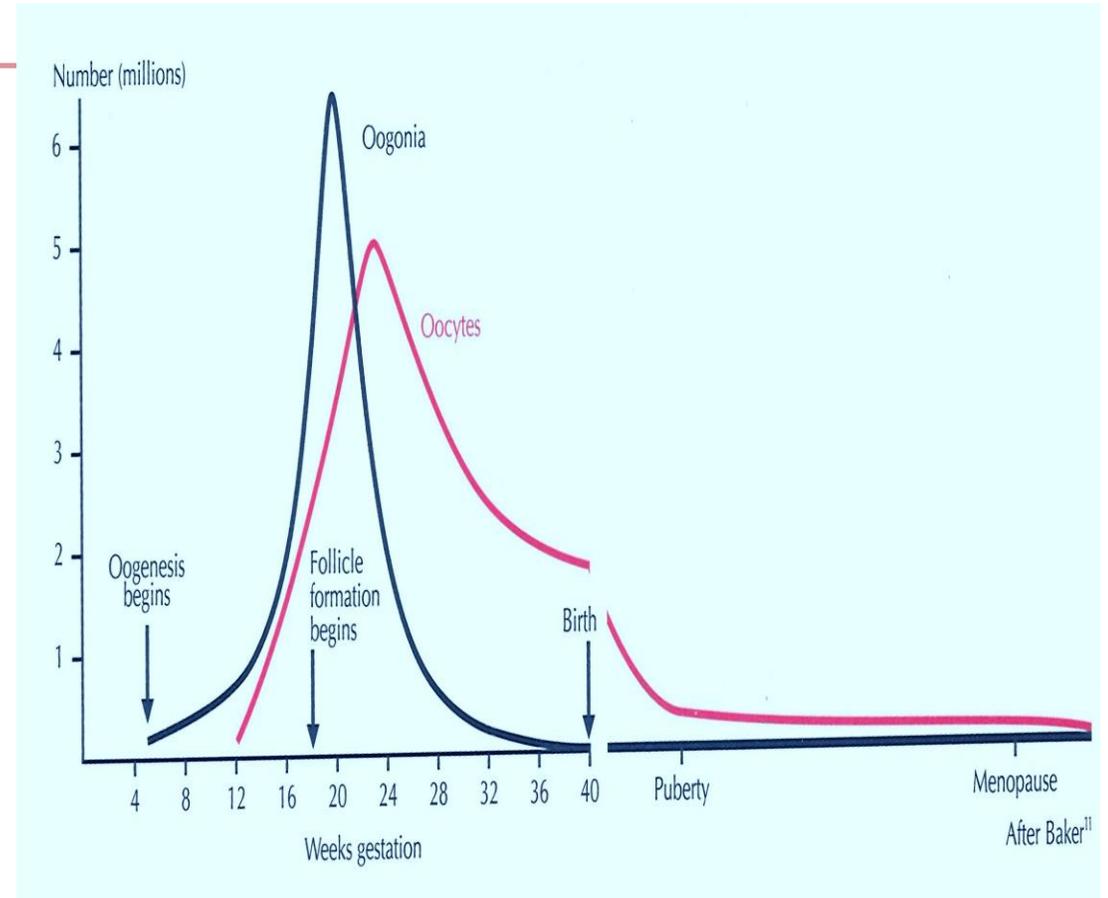
Patrimonio follicolare ed età

Vita intrauterina:

- 6-8 sett.: differenziazione ovarica e iniziale proliferazione degli oogoni
- 16-20 sett.: massima proliferazione degli oogoni (N° 6-7 milioni)
- 11-14 sett.: gli oogoni entrano in I meiosi e danno origine agli ovociti primari
- da 20 sett. alla nascita: 5 ----> 2 milioni di ovociti

Vita extrauterina

- pubertà: 300000 ovociti
- 37 anni: 25000 ovociti
- 51 anni: < 1000 ovociti



La riduzione del patrimonio follicolare avviene lungo tutta la vita riproduttiva a prescindere dall'ovulazione per un meccanismo di atresia

Come valutare la riserva ovarica ?

■ Età

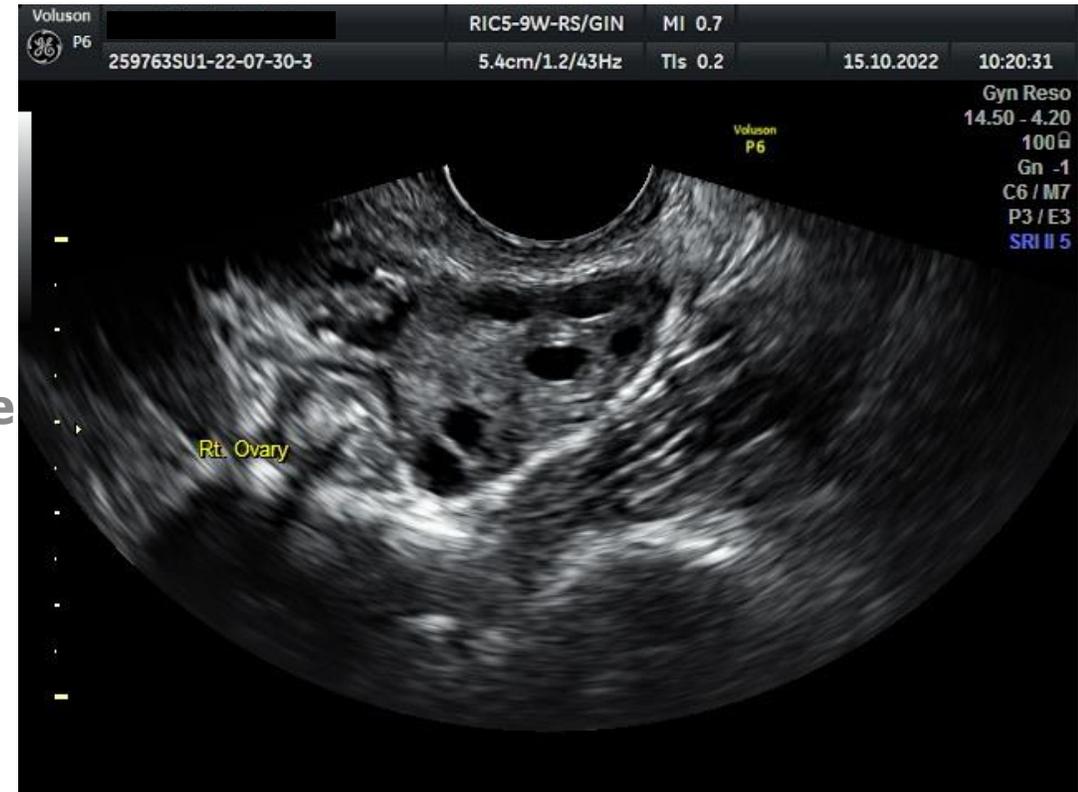
■ Anamnesi

- caratteristiche del pattern mestruale
 - ◆ polimenorrea !!
 - ◆ precedenti cicli di induzione dell'ovulazione
- patologie concomitanti
 - ◆ PCOS, endometriosi

■ Conta dei follicoli antrali

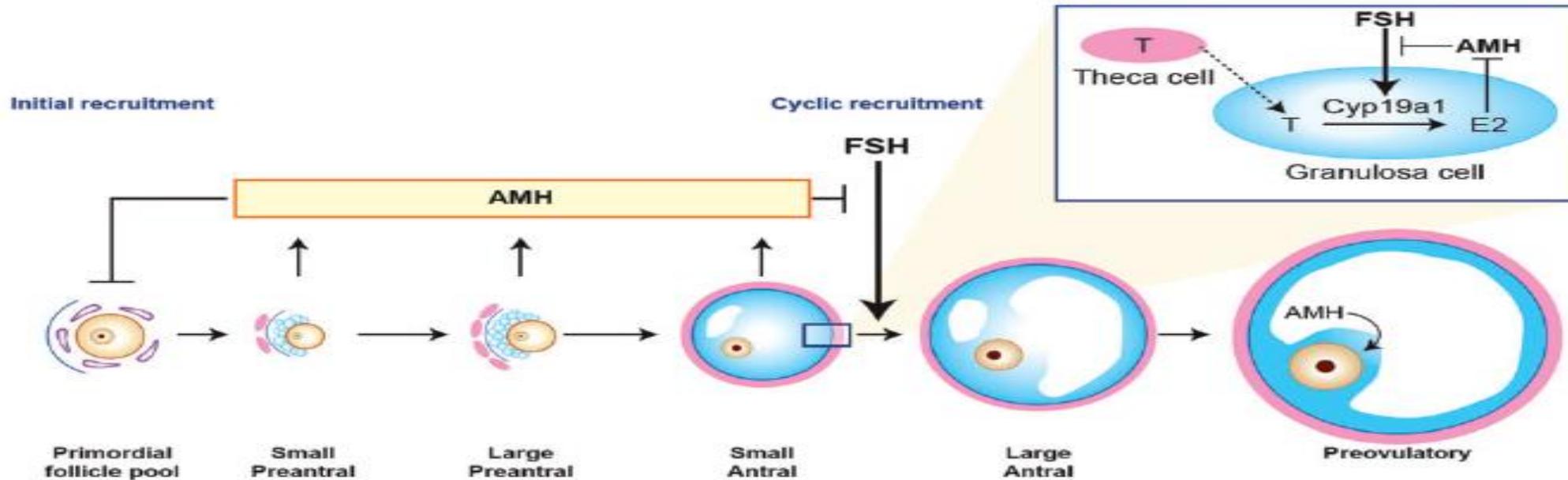
■ Dosaggi ormonali

- ◆ FSH
- ◆ AMH



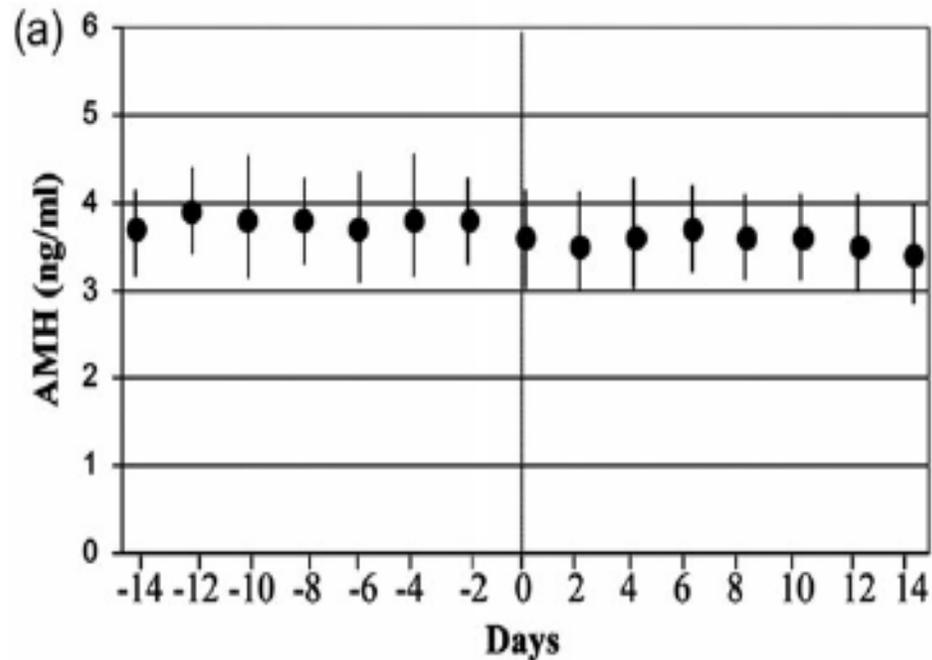
Anti-Müllerian Hormone (AMH) nella femmina

(Dewailly et al, Hum Reprod Upd, 2014)

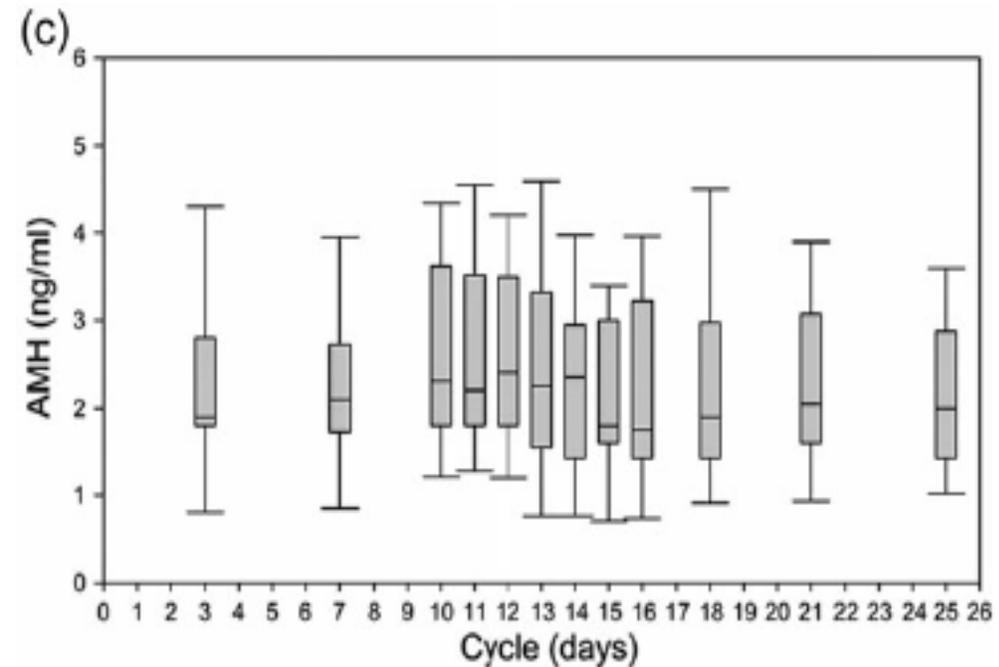


- è prodotto dai follicoli preantrali e antrali di piccole e medie dimensioni
- modula lo sviluppo dei follicoli di piccole dimensioni e l'azione dell'FSH sulle cellule della granulosa
- i livelli circolanti di AMH sono correlati al pool dei follicoli preantrali e possono servire come indicatori della riserva ovarica

Livelli di AMH durante il ciclo mestruale



La Marca et al, Hum Reprod 2006

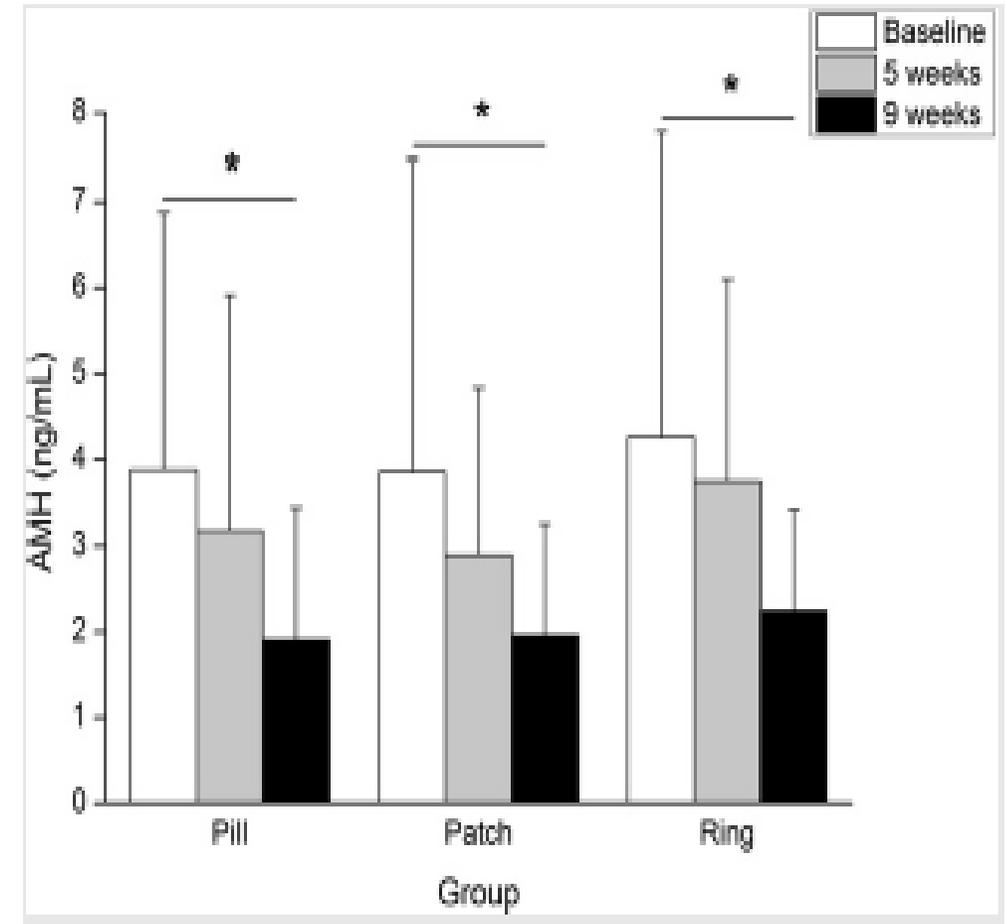


Tsepelidis et al, Hum Reprod 2007

I livelli di AMH risultano sostanzialmente stabili durante il ciclo mestruale coerentemente con il dato che esso non è prodotto né dal follicolo dominante né dal corpo luteo

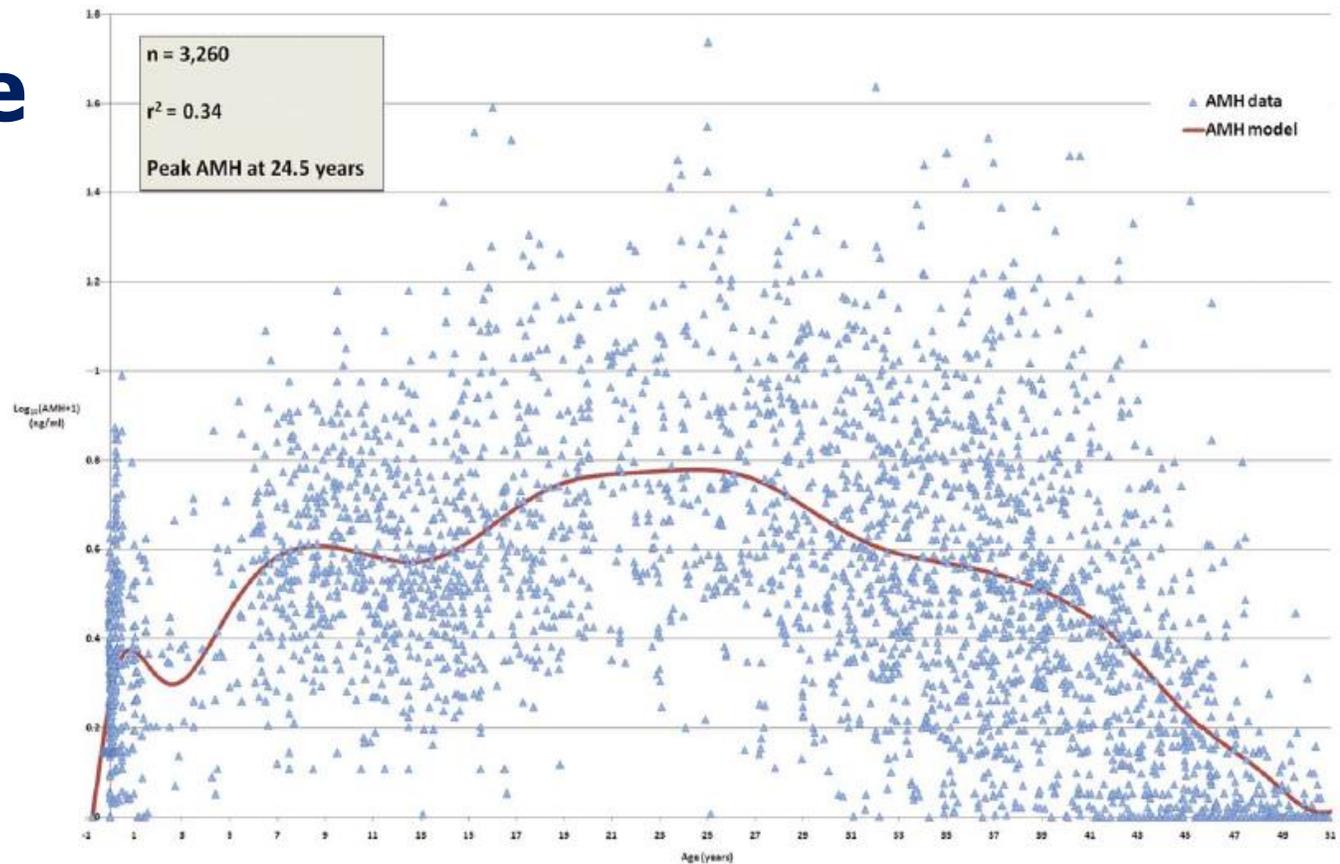
Variabilità dell'AMH in donne sane

- **fattori etnici:** livelli inferiori nelle donne afroamericane (a parità di età)
 - *Schuh-Huerta et al, Fertil Steril 2012*
- **assunzione di estrogeno-progestinici:** riduzione dei livelli di AMH del 30-50%
 - *Bentzen et al, RBMOnline 2012*
 - *Kallio et al., Fertil Steril 2013*
- **gravidanza:** progressiva riduzione dell'AMH (50 % a termine)
 - *Nelson et al, Fertil Steril 2010*



Livelli di AMH durante la vita della donna

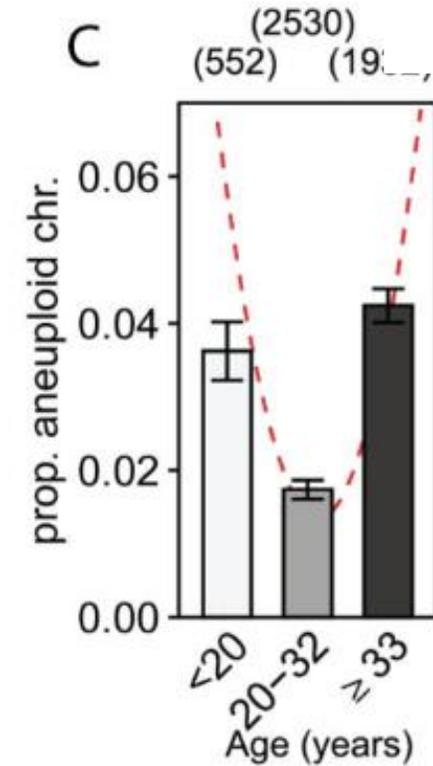
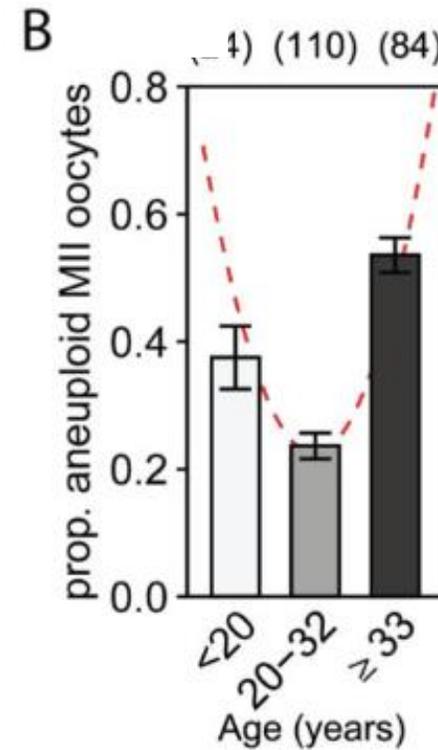
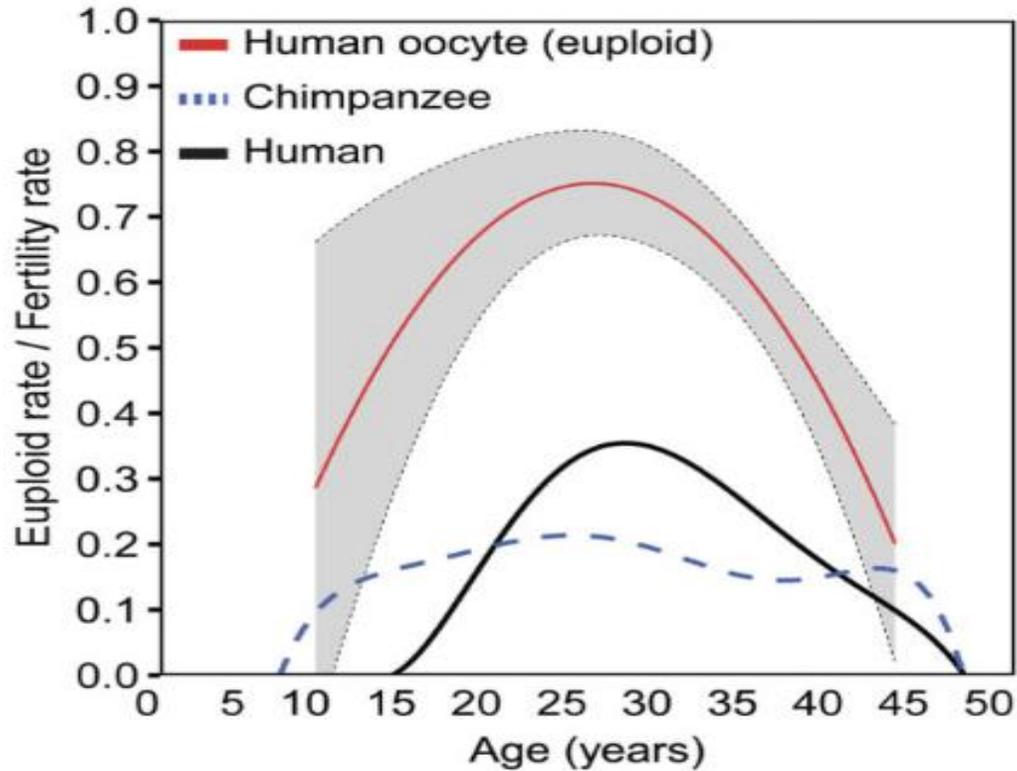
(Kelsey TW et al, PloS One 2011)



- valori di picco raggiunti a \approx 25 anni
- successivo costante declino fino alla menopausa
- primo picco subito dopo la nascita
- lenta ascesa fino a 9 anni
- livelli stazionari o in lieve flessione fino a 15 anni

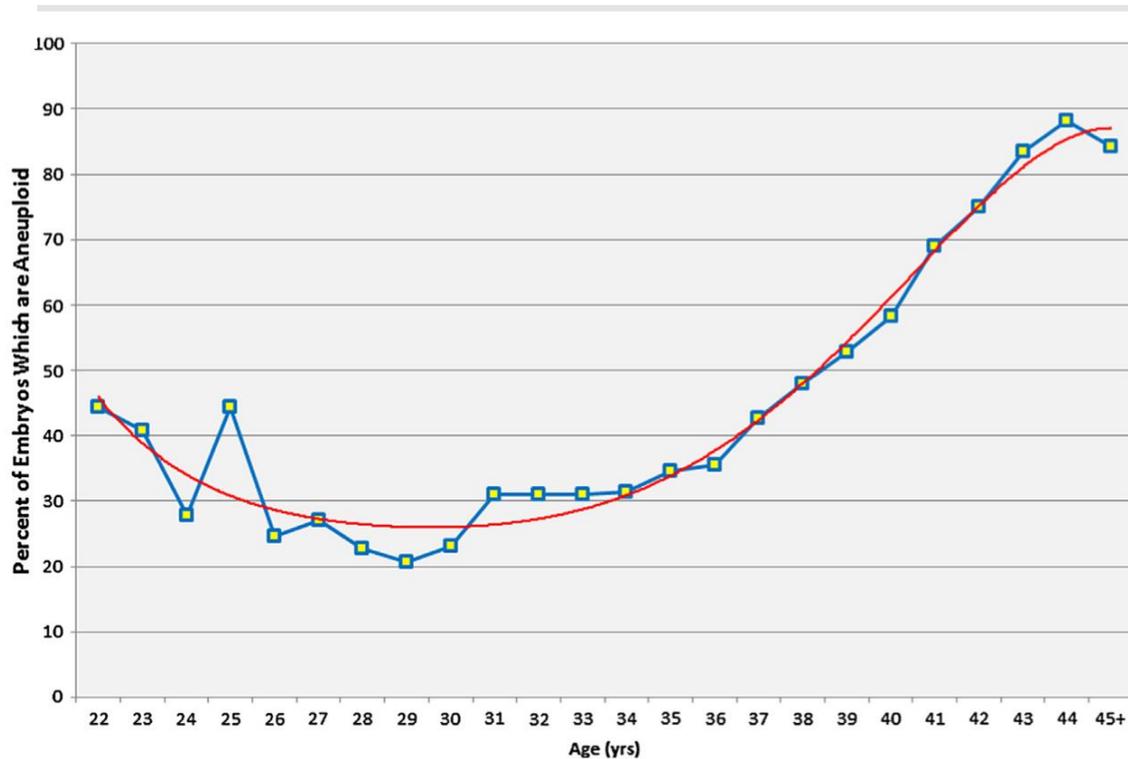
Anomalie cromosomiche ovcitarie nelle diverse età della donna

(Gruhn et al.; Science 2019)

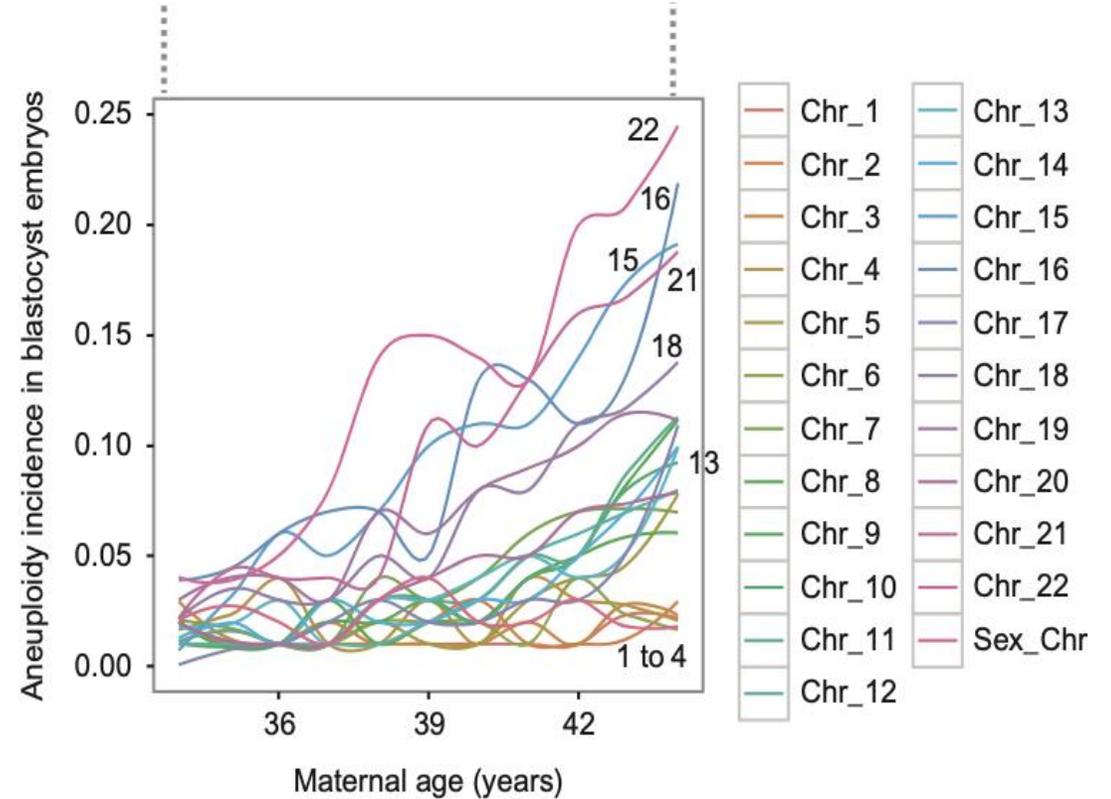


- la distribuzione della percentuale di ovociti euploidi segue un andamento a campana con i valori più bassi ai due estremi dell'età riproduttiva
- la percentuale di aneuploidia in funzione dell'età mostra un andamento ad «U» sia per gli ovociti recuperati durante IVF sia per quelli identificati in campioni chirurgici
- errori meiotici di differente tipologia sono coinvolti nei due estremi della curva

Età materna ed incidenza di aneuploidie embrionarie



Franasiak et al. Fertil Steril 2014



Capalbo et al. Hum Reprod Upd 2017

Ruolo dei trattamenti di primo livello (IUI) nelle coppie con età materna ≥ 40 anni

■ Fecondazione in vitro più efficiente della IUI in donne ≥ 40 anni con sterilità «inspiegata»

➤ Tsafir et al. RBMOnline 2009

■ In donne ≥ 40 anni: nascite/ciclo IUI $\cong 2\%$

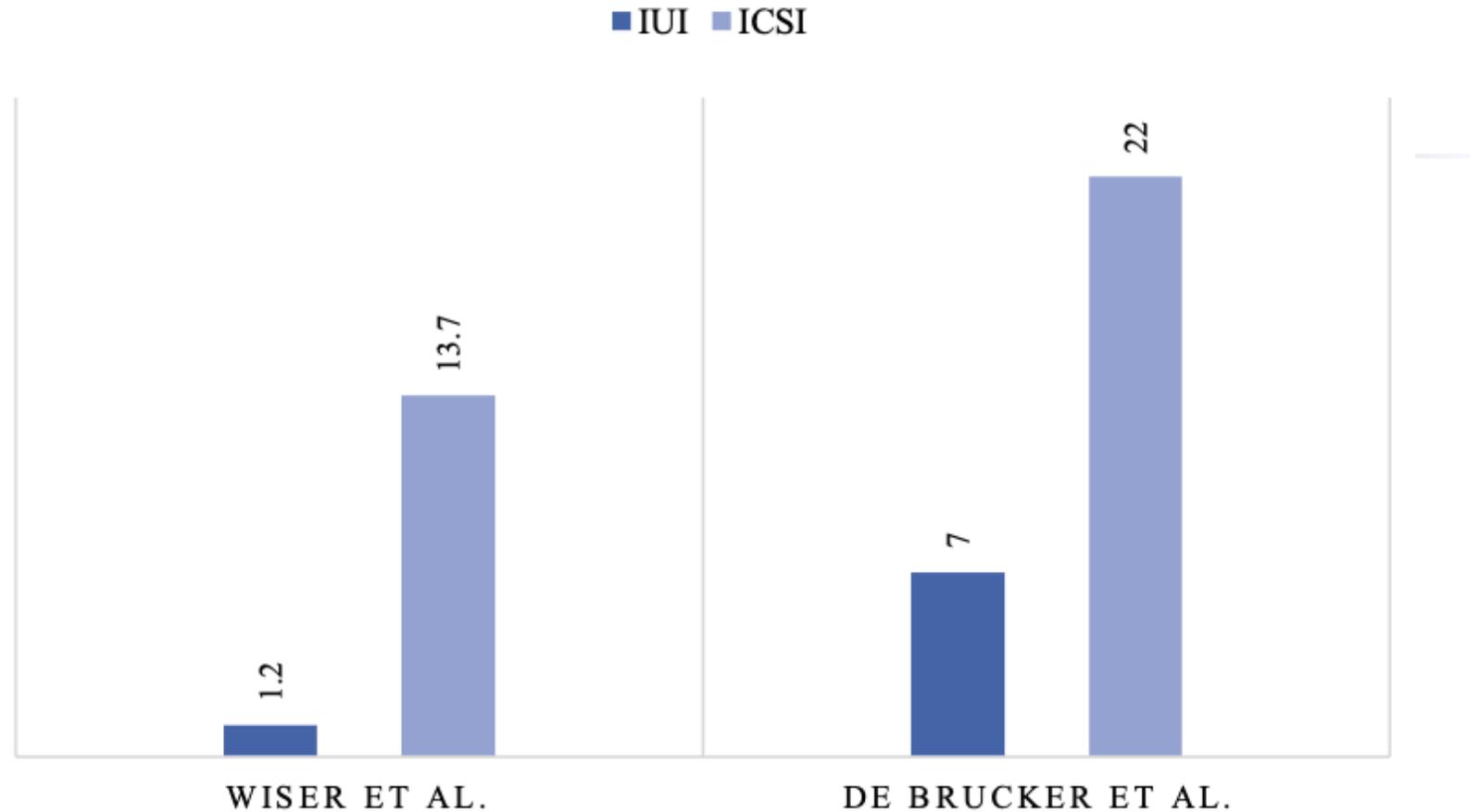
➤ Harris et al. Fertil Steril 2010

■ Scarsa efficacia della IUI già con età della donna ≥ 35 anni se associata sub-fertilità maschile

➤ Badaway et al. Fertil Steril 2009



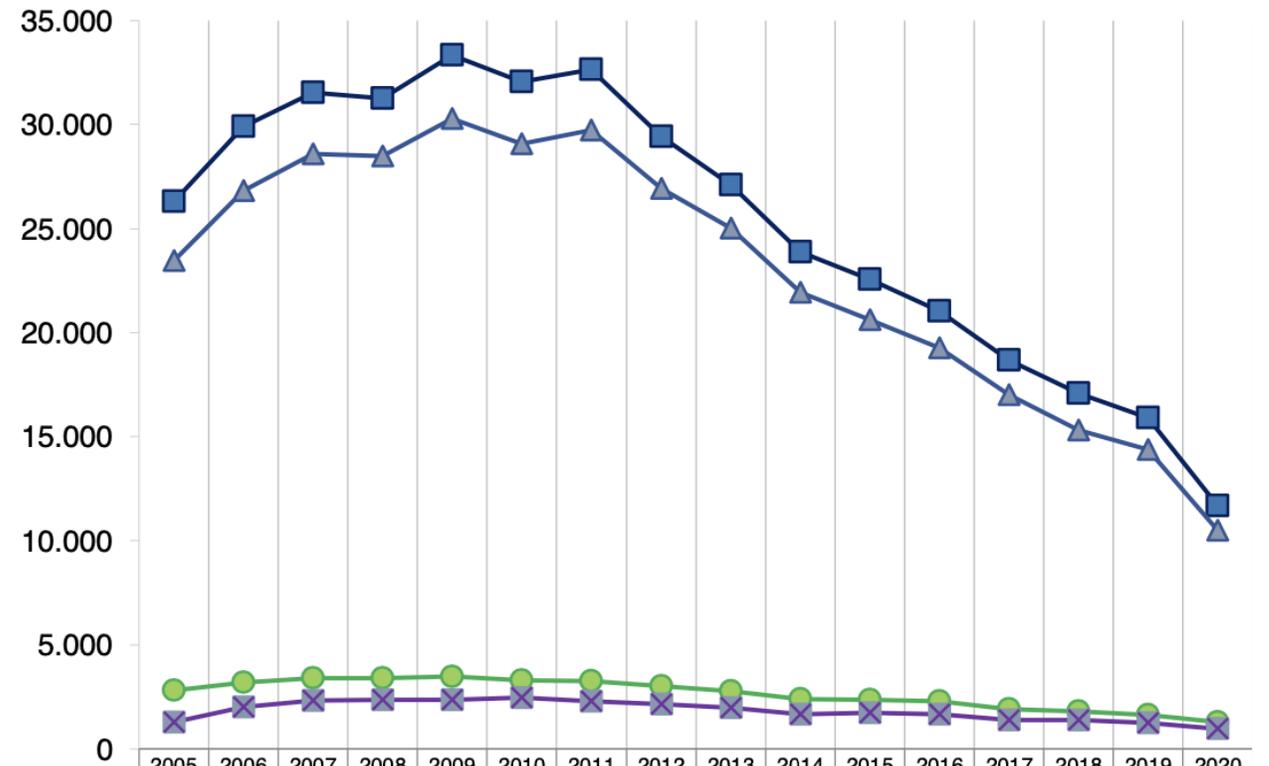
IUI vs ICSI in donne \geq 40 anni



- **Studio comparativo**
- **N \cong 200 pazienti**
- **Seme autologo**
- **(RBmOnline 2012)**

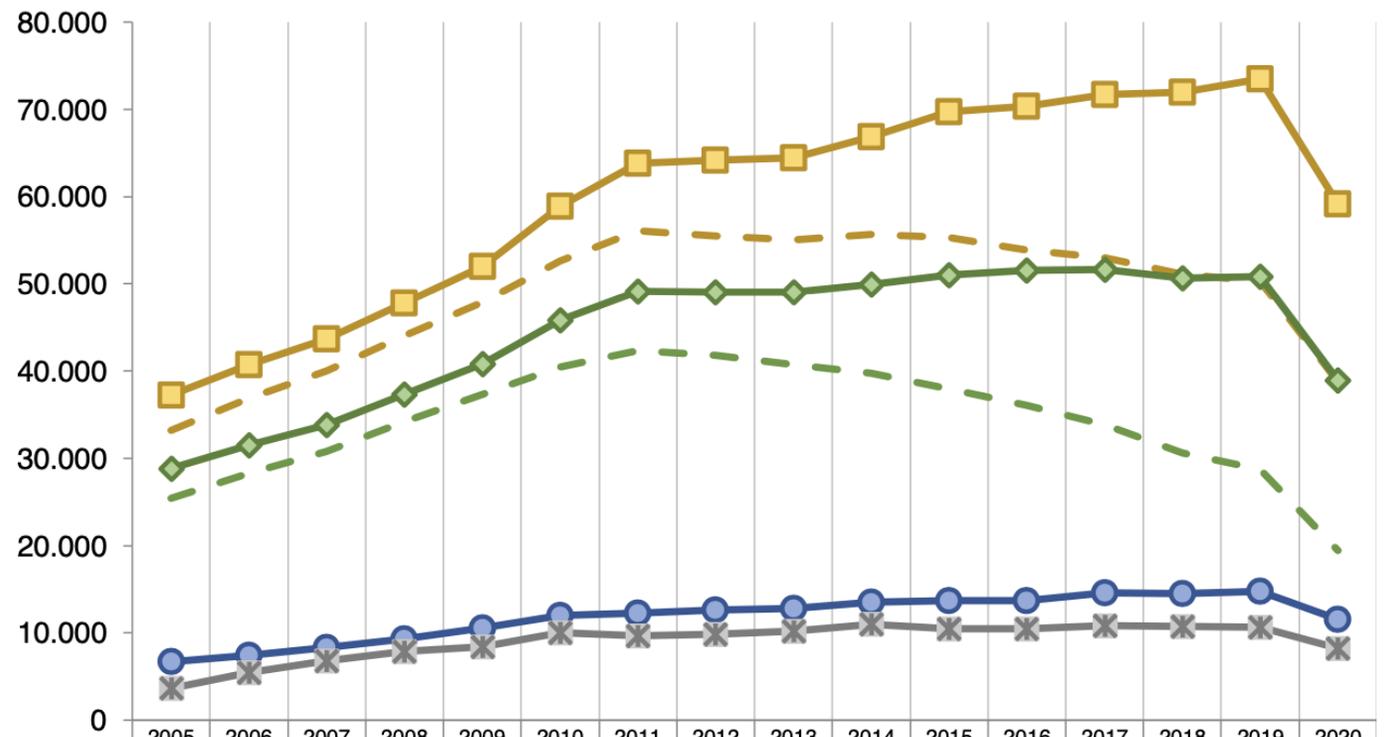
- **Studio comparativo**
- **N \cong 175 pazienti**
- **Seme eterologo**
- **(RBmOnline 2013)**

Andamento dei cicli di IUI omologhe in Italia nel periodo 2005 – 2020 (Fonte: registro PMA)



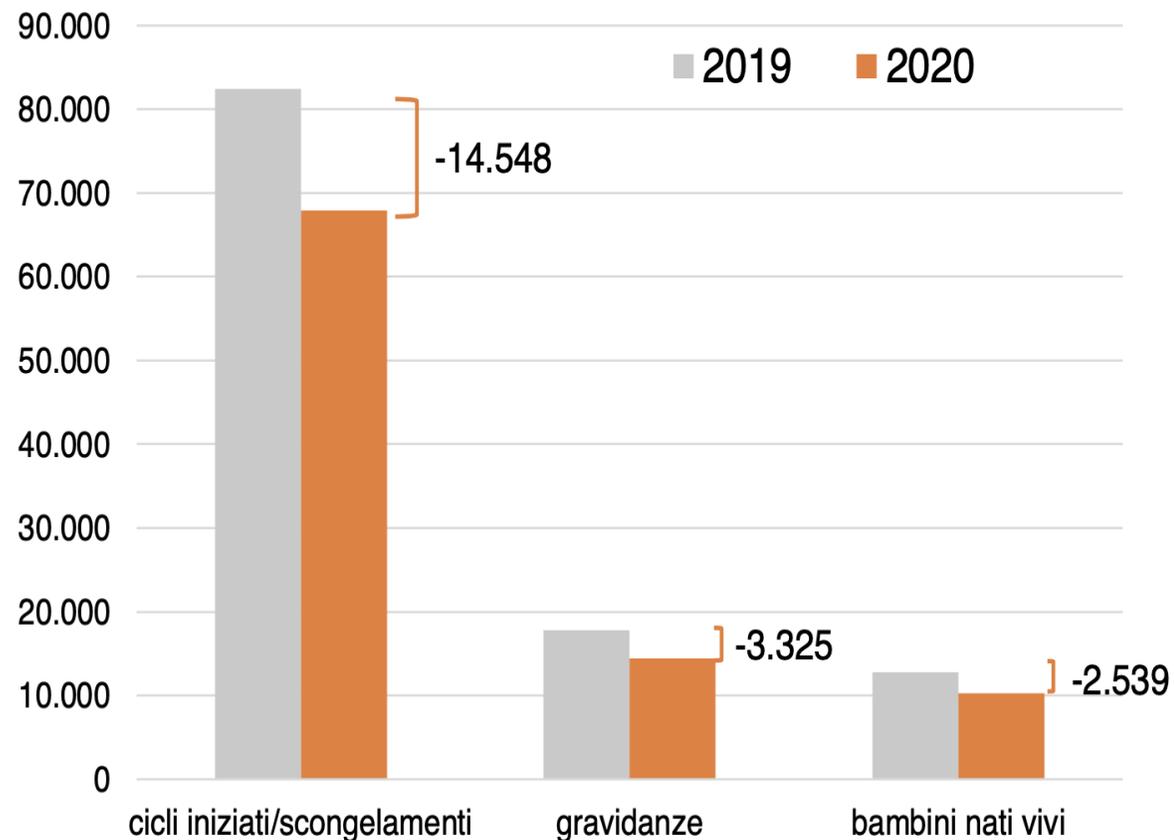
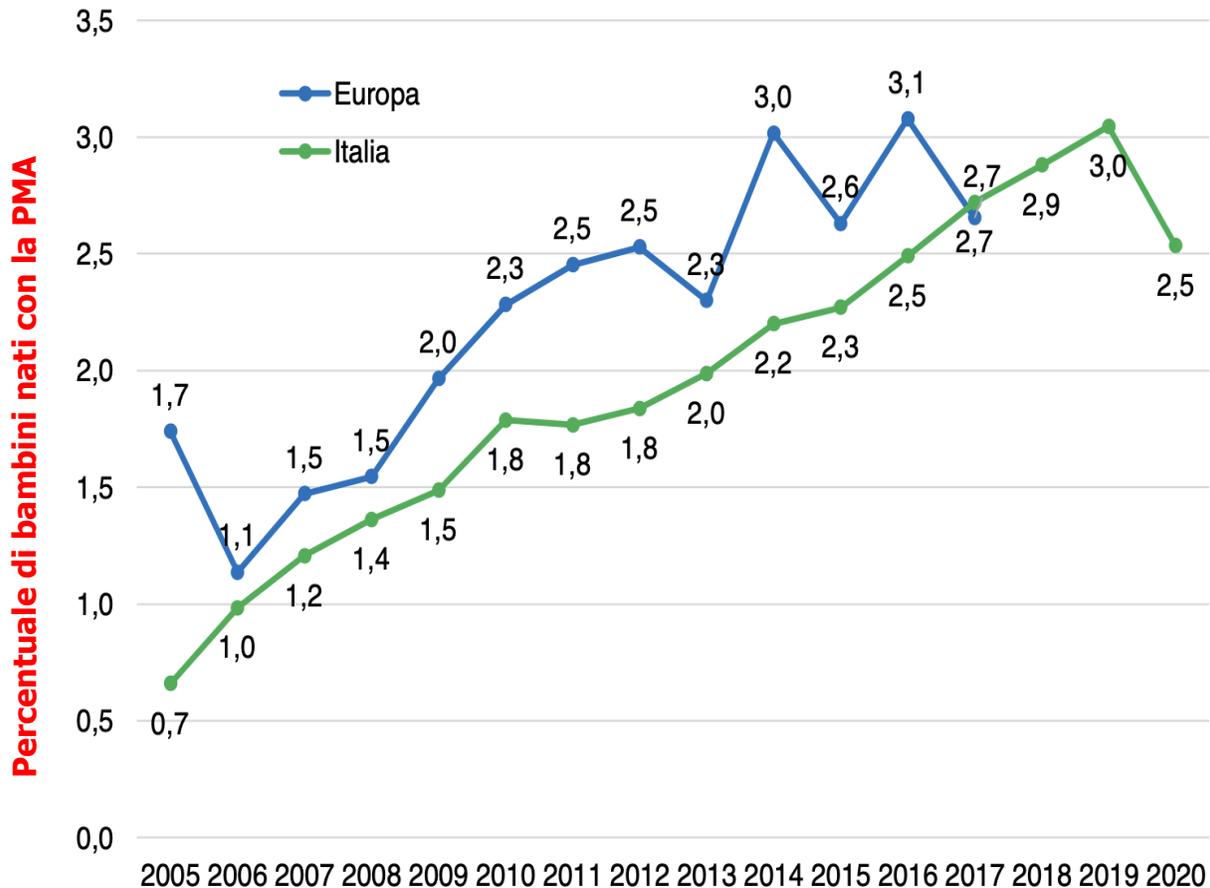
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Età media	34,7	35,0	34,9	35,1	35,2	35,3	35,4	35,4	35,3	35,3	35,2	35,2	35,2	35,1	34,8	34,9
Cicli iniziati	26.292	29.901	31.551	31.268	33.335	32.069	32.644	29.427	27.109	23.866	22.549	21.053	18.688	17.083	15.895	11.679
Inseminazioni effettuate	23.463	26.834	28.582	28.497	30.285	29.062	29.749	26.940	25.010	21.942	20.621	19.261	17.004	15.329	14.370	10.496
Gravidanze	2.805	3.203	3.400	3.414	3.482	3.306	3.246	3.024	2.775	2.392	2.363	2.292	1.924	1.813	1.638	1.291
Bambini nati vivi	1.291	1.999	2.337	2.357	2.361	2.465	2.275	2.156	1.970	1.682	1.738	1.672	1.392	1.386	1.266	963

Andamento dei cicli di ICSI/FIVET omologhe in Italia nel periodo 2005 – 2020 (Fonte: registro PMA)



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
—■— cicli iniziati	37.252	40.748	43.708	47.829	52.032	58.860	63.777	64.197	64.446	66.845	69.761	70.356	71.686	71.991	73.481	59.141
- -■- - cicli iniziati solo a fresco	33.203	36.866	40.005	44.037	47.911	52.661	56.086	55.495	55.049	55.705	55.329	53.906	53.014	51.086	50.324	38.728
—◆— trasferimenti	28.853	31.535	33.869	37.312	40.794	45.871	49.151	49.054	49.005	49.914	51.045	51.553	51.651	50.636	50.880	38.972
- -◆- - trasferimenti solo a fresco	25.402	28.315	30.780	34.179	37.301	40.468	42.331	41.822	40.696	39.768	37.975	36.038	33.832	30.584	28.731	19.431
—●— gravidanze	6.686	7.393	8.278	9.342	10.545	11.964	12.219	12.639	12.775	13.555	13.714	13.692	14.604	14.525	14.753	11.503
—×— bambini nati vivi	3.642	5.491	6.790	7.842	8.452	10.036	9.657	9.814	10.217	10.976	10.497	10.453	10.844	10.750	10.607	8.195

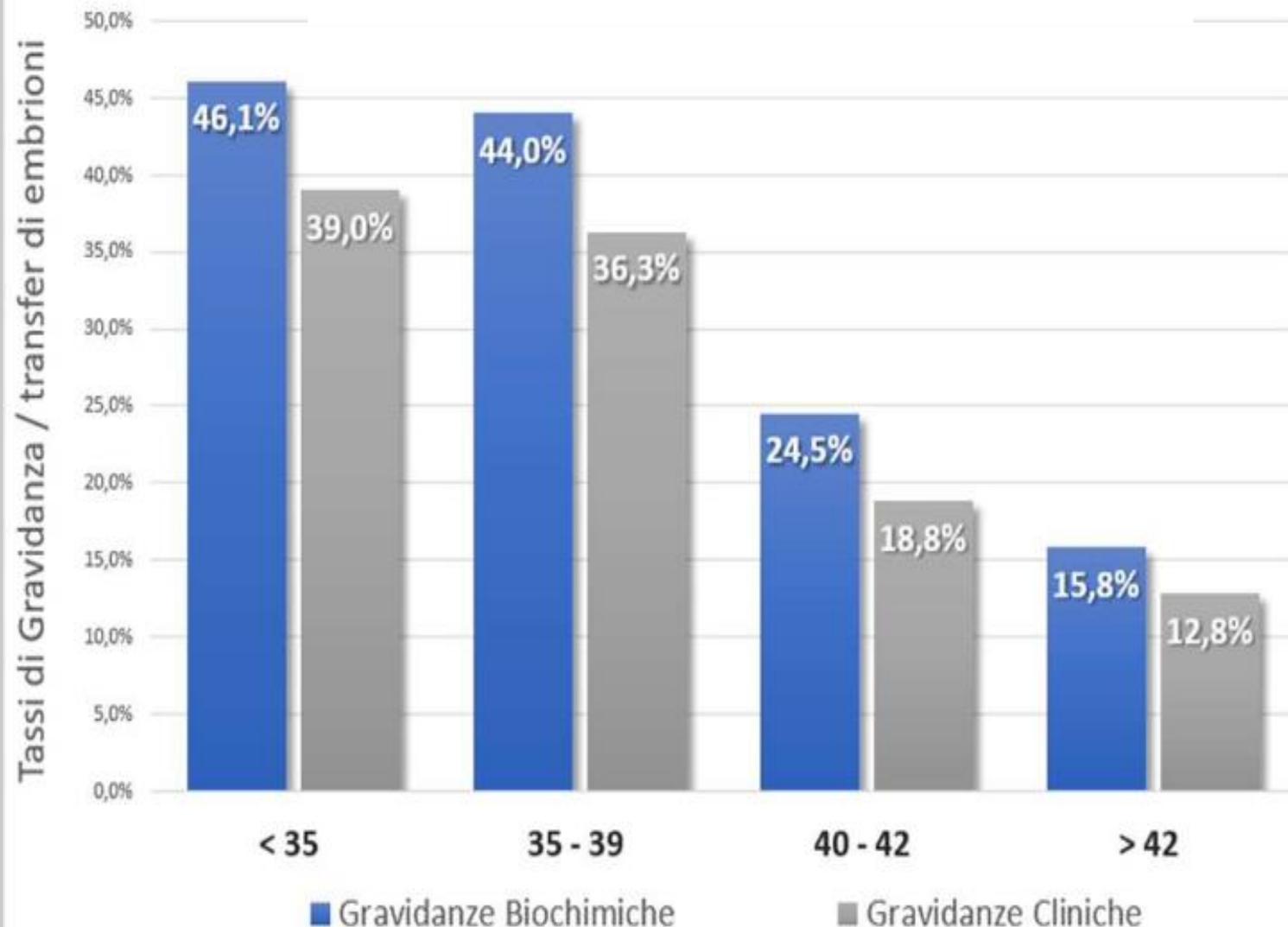
Il contributo della PMA alla natalità e l'effetto pandemia *(fonte dei dati: Registro italiano della PMA)*



Risultati della fecondazione in vitro stratificati per età materna

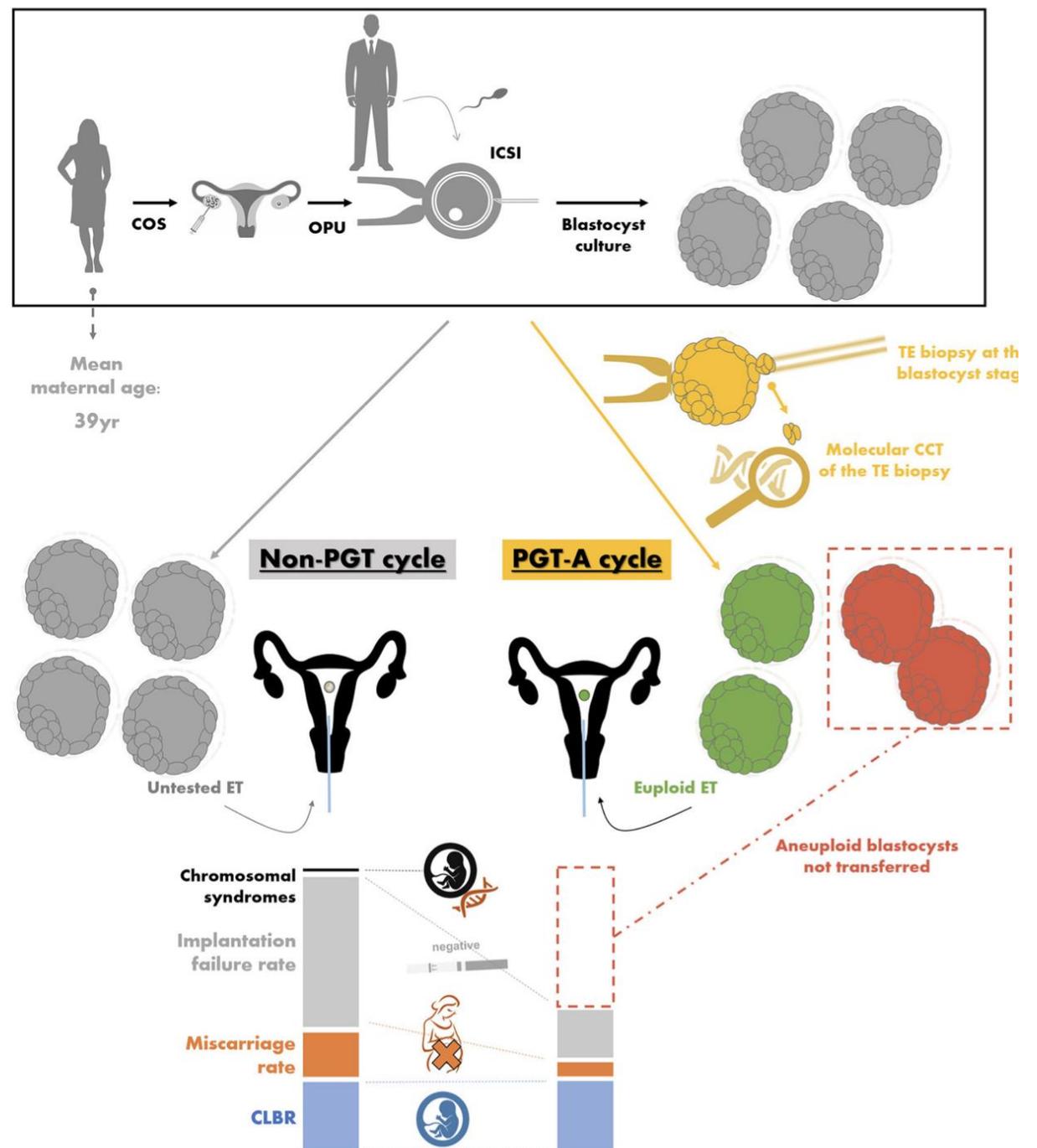
- L'efficienza della fecondazione in vitro si riduce drasticamente a cavallo dei 40 anni
 - ✓ diminuzione ovociti disponibili per l'inseminazione
 - ✓ aumento aneuploidie embrionarie
- In Italia nel 36,8 % dei cicli ICSI/FIVET iniziati l'età della donna era ≥ 40 anni
 - **Fonte: registro italiano della PMA**

Risultati Next-Fertility GynePro anni 2017 – 2020 (ICSI omologa)



Razionale per l'impiego della PGT-A nella fecondazione in vitro

(Ubaldi et al. Front Endocrinol 2019)



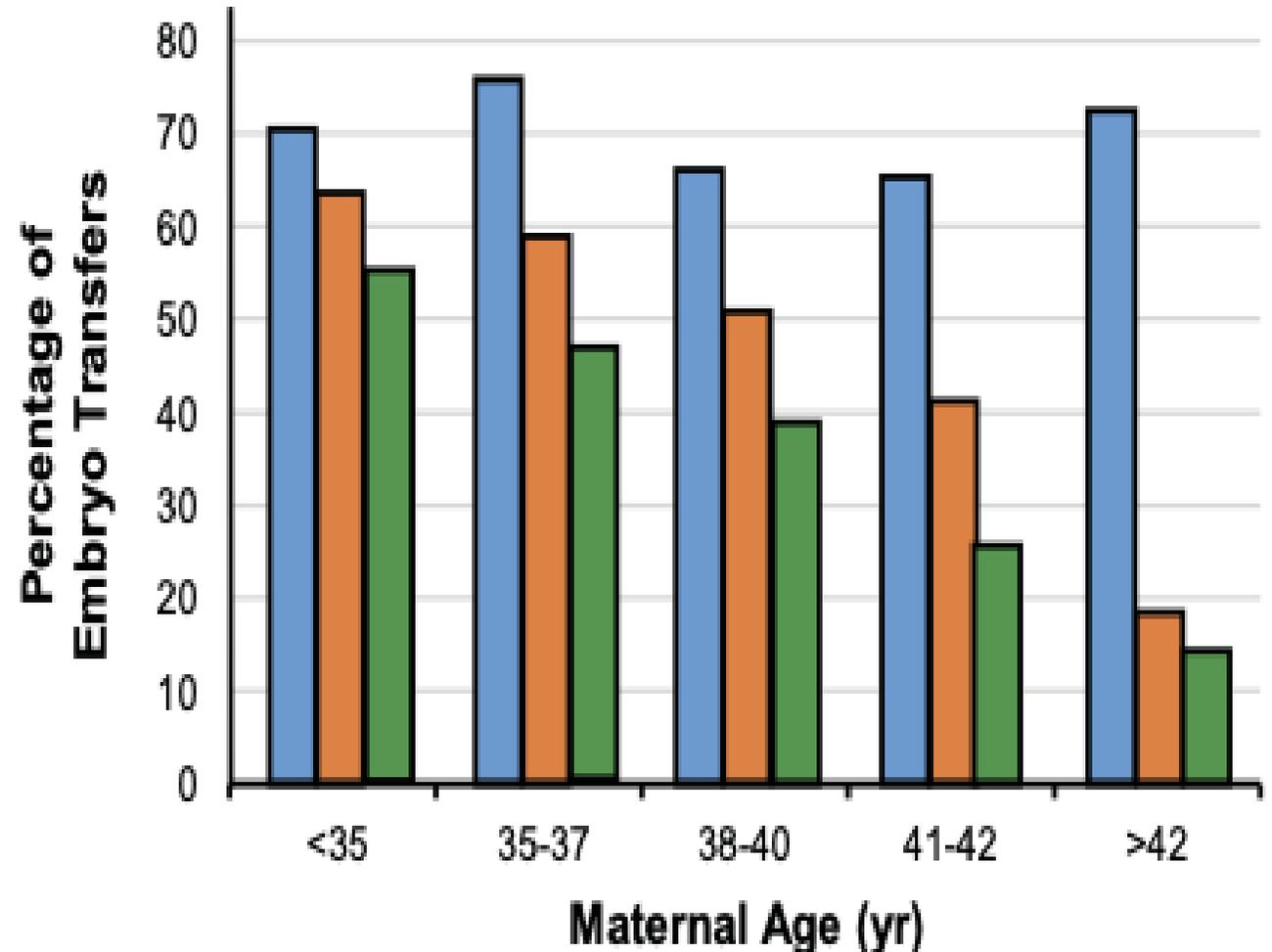
Pregnancy outcomes from more than 1,800 in vitro fertilization cycles with the use of PGT-A

(Simon et al. Fertil Steril 2018)

- Studio retrospettivo su più di 1800 cicli FIVET/ICSI autologa
- PGT-A estesa ai 24 cromosomi con tecnologia NGS
- **Il tasso di gravidanza per transfer di blastocisti euploide è scarsamente influenzato dall'età**
- **Fino al 70 % delle donne con età over 42 non dispone di blastocisti euploidi da trasferire**

- Frozen transfer with SNP-based PGS
- Frozen transfer without PGS
- Fresh transfer without PGS

Clinical Pregnancy



FIVET/ICSI omologa: fino a quale età della donna ?

**Risultati della PMA omologa in una coorte di 1078 donne
con età \geq 45 anni (Gunnala et al., JARG 2017)**

■ Due gravidanze dopo FIVET autologa in donne di 46 anni

- Dal Prato et al, RBmOnline 11: 452, 2005
- Zhang et al, Clin Case Report 4: 1107, 2016

■ Una gravidanza dopo FIVET autologa in una donna di 50 anni

- Rani et al, Fertil Steril 130: 414, 2015

Age	45	46	47	48	49	p value
n (total cycles)	456	133	28	7	2	
No. of patients	350	100	21	7	1	
Positive pregnancy rate	21.1%	12.8%	10.7%	0%	50%	0.07
Clinical pregnancy rate	11.0%	6.8%	3.6%	0%	0%	0.35
Live birth rate	4.4%	0.8%	0%	0%	0%	0.76
Pregnancy loss rate (BC + SAB/total pregnancy)	79.2%	94.1%	100%	N/A	100%	0.38

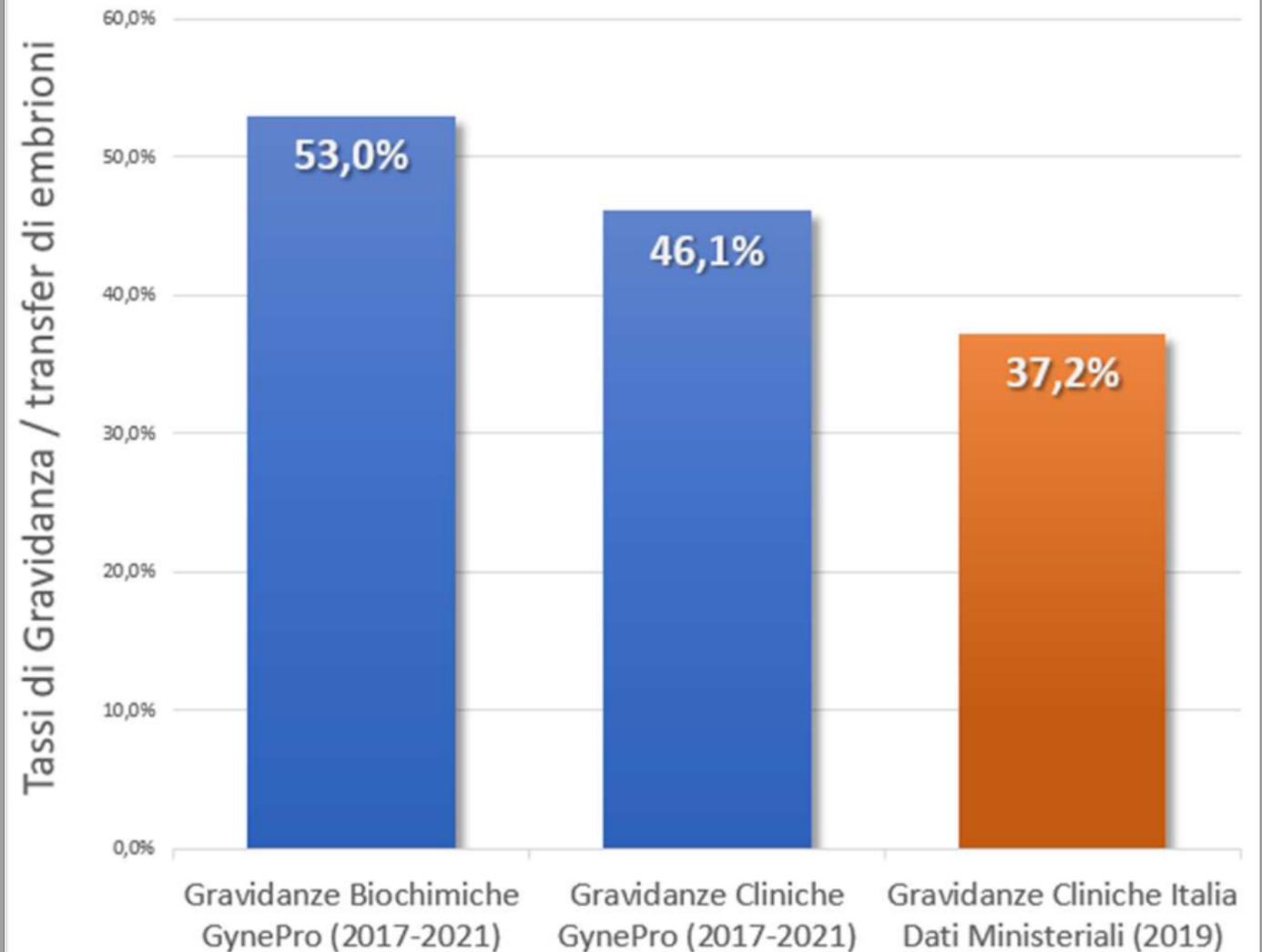
N/A not available

L'ovodonazione offre una concreta chance di gravidanza alle donne over 40

Indicazioni femminili alla PMA eterologa in Italia:

- donne in avanzata età riproduttiva ma comunque in età potenzialmente fertile (< 50 anni)
- significativo difetto genetico o storia familiare di malattia genetica
- ipogonadismo ipergonadotropo
- riduzione riserva ovarica dopo fallimento di PMA omologa
- scarsa qualità ovocitaria e/o embrionaria e/o ripetuti fallimenti di PMA omologa

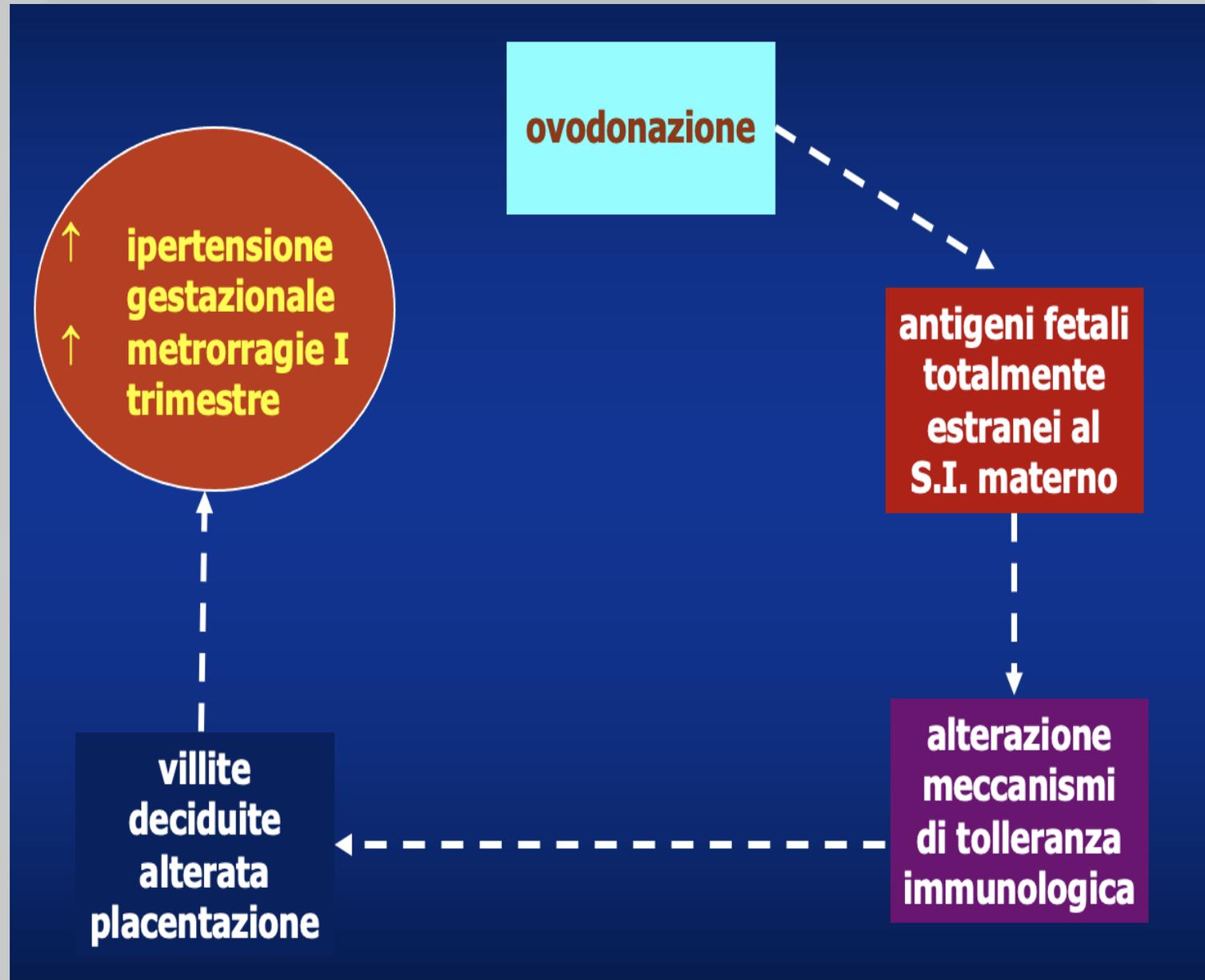
Programma ovodonazione Next Fertility GynePro Risultati anni 2017 – 2021 (transfer di 723 blastocisti)



Rischi ostetrici associati all'ovodonazione

- **Ipertensione indotta dalla gravidanza**
 - incidenza dal 16 al 40 %
- **Parto pretermine**
- **Basso peso alla nascita**
- **Età della ricevente correlata all'insorgenza di complicanze**

- **Particolare cautela nelle donne con Sindrome di Turner:**
 - **elevato rischio pre-eclampsia**
 - **aumentata incidenza di diabete gestazionale**
 - **rischio di dissezione aortica potenzialmente fatale**



Conclusioni

- Il declino della fertilità femminile dopo i 40 anni acuisce il gap fra biologia e società tipico dei tempi attuali
- L'età impatta sul patrimonio ovocitario della donna in senso quantitativo e qualitativo
- L'inseminazione intrauterina non è consigliabile in queste coppie perché scarsamente efficace e «time consuming»
- La fecondazione in vitro può essere ottimizzata con la PGT-A ed ha probabilità di successo accettabili.
- L'ovodonazione dovrebbe essere sempre tenuta presente e rappresenta l'unica opzione concreta dopo i 44 anni di età
- I tassi di successo dell'ovodonazione sono elevati ed indipendenti dall'età della ricevente

Gravidanza ad ogni costo ?



67

..... tempo di una riflessione etica.....

Πάντα μοι ἔξεστιν· ἀλλ' οὐ πάντα συμφέρει

Tutto mi è possibile, ma non tutto (mi) arreca vantaggio

Paolo di Tarso (I sec d.C.)