L'età della donna come causa di infertilità e come fattore prognostico dei risultati

Roberto Laganara

BiotechPMA

Ministero della Salute

PIANO NAZIONALE PER LA FERTILITÀ

L'età femminile governa la fertilità. Le giovani donne devono sapere che la "finestra fertile" femminile è limitata e vulnerabile e che la qualità degli ovociti si riduce al crescere dell' età particolarmente dopo i 35 anni quando concepire un bambino diventa progressivamente sempre più difficile.

La medicina con la PMA può aiutare la fertilità naturale ma non sostituirla. Le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) rappresentano un'opzione per il trattamento della sterilità, ma non sono sempre in grado di dare un bambino. Anche per i trattamenti di PMA l'età della donna rappresenta il fattore che più riduce la possibilità di avere un bambino: dopo i 45 anni la possibilità di avere un bambino con i propri ovociti attraverso le tecniche di PMA è aneddotica.

BiotechPMA

L'età della donna come

- ***causa di infertilità***
- **fattore prognostico dei risultati**

BiotechPMA

The American College of Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Age-related fertility decline: a committee opinion

The Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Age is a significant factor influencing a woman's ability to conceive. Social trends have led to deferred childbearing, and an increasing number of women are experiencing age-related infertility and pregnancy loss. Women older than 35 years should receive expedited evaluation and treatment after 6 months of failed attempts to conceive, or earlier if clinically indicated. (Fertil Steril® 2008;90:S154–5. ©2008 by American Society for Reproductive Medicine.)

FERTILITY AND STERILITY®
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine

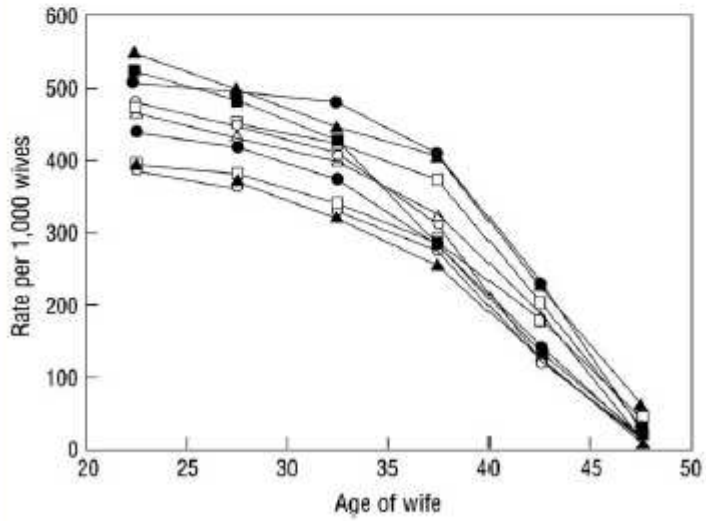
Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008
Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

BiotechPMA

Dati storici in popolazioni che non utilizzavano metodi contraccettivi mostrano un declino della fertilità legato all'età della donna

FIGURE 1

Marital fertility rates by 5-years age group. The ten population (in descending order at age 20–24 years) are Hutterites, marriages from 1921–30 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born in 1600–49 (■); Canada, marriages 1700–30 (●); Normandy, marriages 1760–90(○); Hutterites, marriages before 1921 (□); Tunis, marriages of Europeans 1840–59(△) Normandy, marriages 1674–1742 (●); Norway, marriages 1874–76 (□); Iran, village marriages, 1940–50 (▲); Geneva bourgeoise, husbands born before 1600 (○); From Menken J, Trussel J, Larsen U, Age and Sciensce 1986;233;1389–94 Reprinted with permission from AAAS.



ACOG and ASRM. Age-related fertility decline. Fertil Steril 2008.

FERTILITY AND STERILITY
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine

Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008
Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

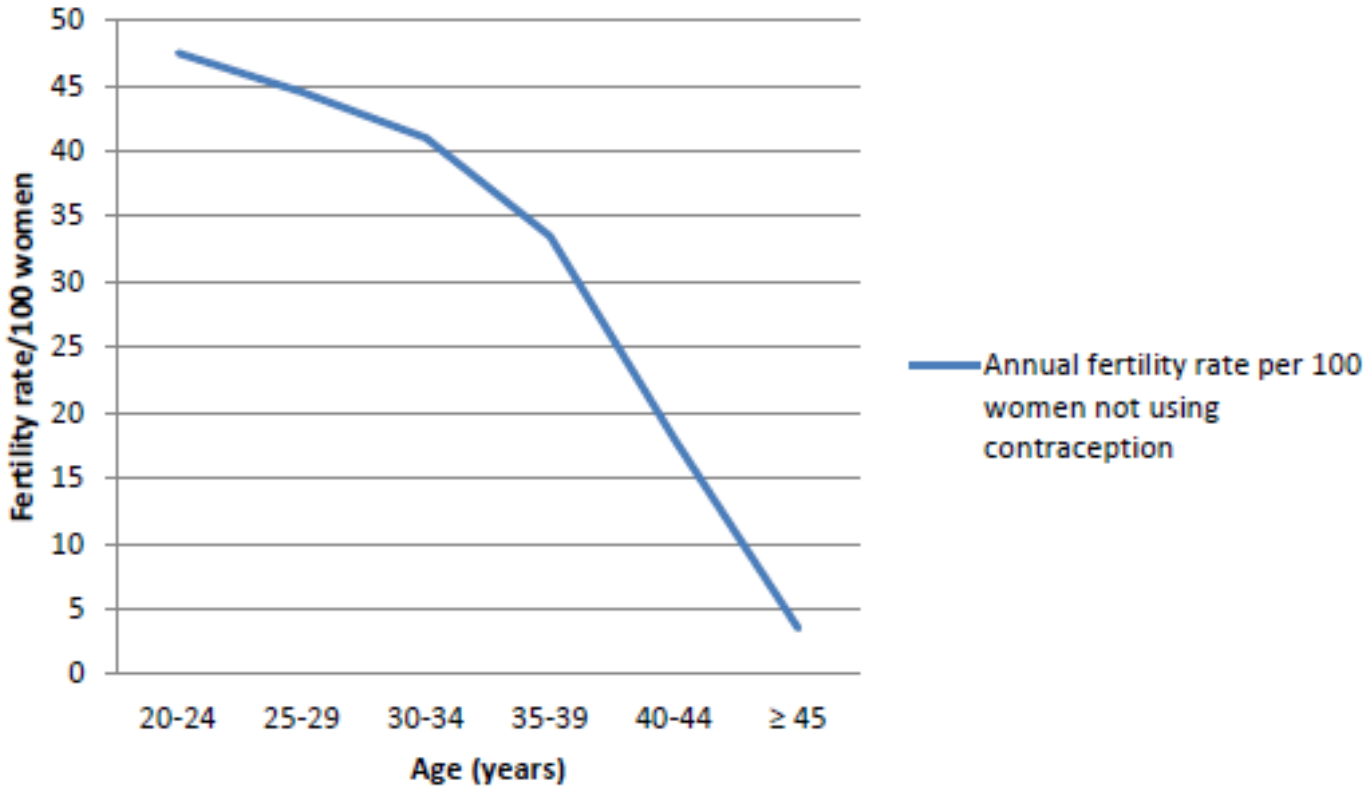
BiotechPMA

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence

Figure 5.1 The effect of maternal age on the average rate of pregnancy, calculated on the basis of studies in10 different populations that did not use contraceptives (adapted from Heffner, 2004, based on two reviews by Menken et al, 1986, and Anderson et al, 2000)



BiotechPMA

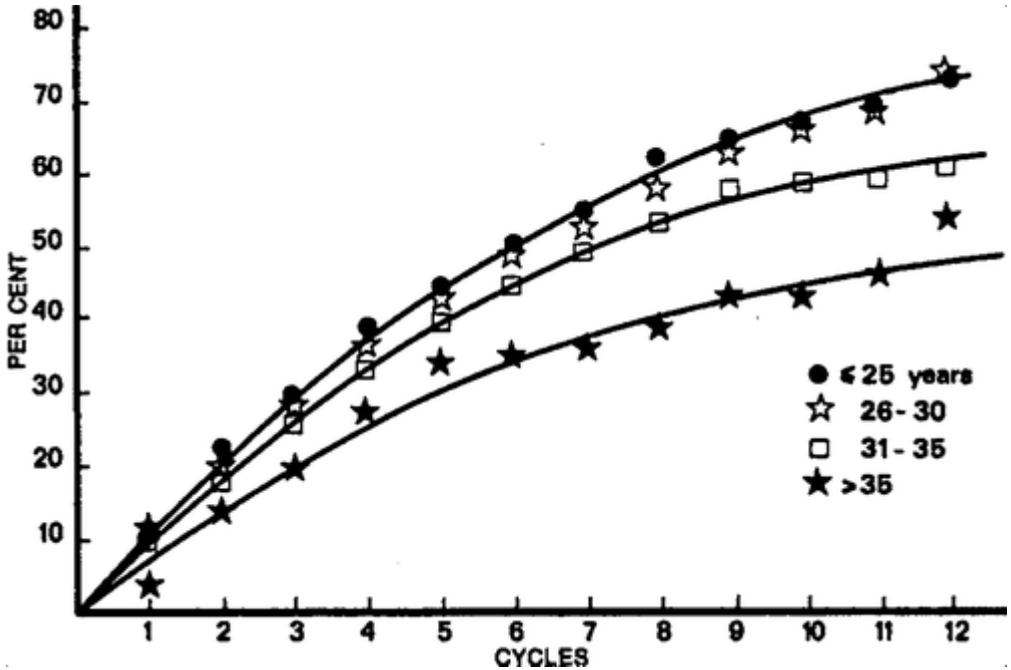
Female Fecundity as a Function of Age — Results of Artificial Insemination in 2193 Nulliparous Women with Azoospermic Husbands

, D. Schwartz, Ph.D., and M. J. Mayaux, B.A.CECOS Fédération

N Engl J Med 1982; 306:404-406 | February 18, 1982 | DOI: 10.1056/NEJM198202183060706

2.193 pazienti fertili con partner azoospermico sottoposte a cicli IAD: il tasso di gravidanza cumulativo (CPR) decresce con l'età della donna. Dopo 12 cicli:

- CPR 74% per età <31
- CPR 62% per età 31-35
- CPR 54% per età >35



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BiotechPMA

Declino della fertilità legato al fisiologico processo di atresia follicolare

- 6-7 milioni i ovociti nel feto alla 20° settimana di gestazione
- 1-2 milioni di ovociti alla nascita
- 300.000-500.000 alla pubertà
- 25.000 a 37 anni
- 1.000 a 51 anni (età media della menopausa)

FERTILITY AND STERILITY
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine
Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008
Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
BiotechPMA

Declino della fertilità legato a un significativo aumento di patologia della donna

- Fibromatosi uterina
- Patologia tubarica – infezioni pelviche
- Endometriosi
- Chirurgia ovarica
- Chemioterapia
- Radioterapia

FERTILITY AND STERILITY
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine
Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008
Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
BiotechPMA

Declino della fertilità legato a un significativo aumento di aneuplodie cromosomiche

- Trisomie autosomiche legate ad alterazioni del fuso meiotico che predispongono alla non-disgiunzione

7. Newcomb WW, Rodriguez M, Johnson JW. Reproduction in the older gravida. A literature review. J Reprod Med 1991;36:839–45.
8. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod 1996;11:2217–22.
9. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet 2003;112:195–203.
10. Munne S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. Fertil Steril 1995;64:382–91.

FERTILITY AND STERILITY
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine

Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008

Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

BiotechPMA

La fecondità (cioè la possibilità di concepire per ciclo mestruale) subisce un primo calo significativo, anche se graduale, già intorno ai 32 anni e un secondo più rapido declino dopo i 37 anni (il che riflette una diminuzione della qualità degli ovociti e un aumento dei livelli sanguigni dell'ormone follicolo stimolante -FSH). I meccanismi biologici sono ancora poco conosciuti, ma sembrano riguardare diversi fattori codificati dai geni presenti sul cromosoma X e sugli altri cromosomi.

3. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342–6.
4. Simpson JL. Genetic programming in ovarian development and oogenesis. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, eds. Menopause: biology and pathobiology. San Diego, CA: Academic Press, 2000:77–94.

FERTILITY AND STERILITY®
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine

Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008

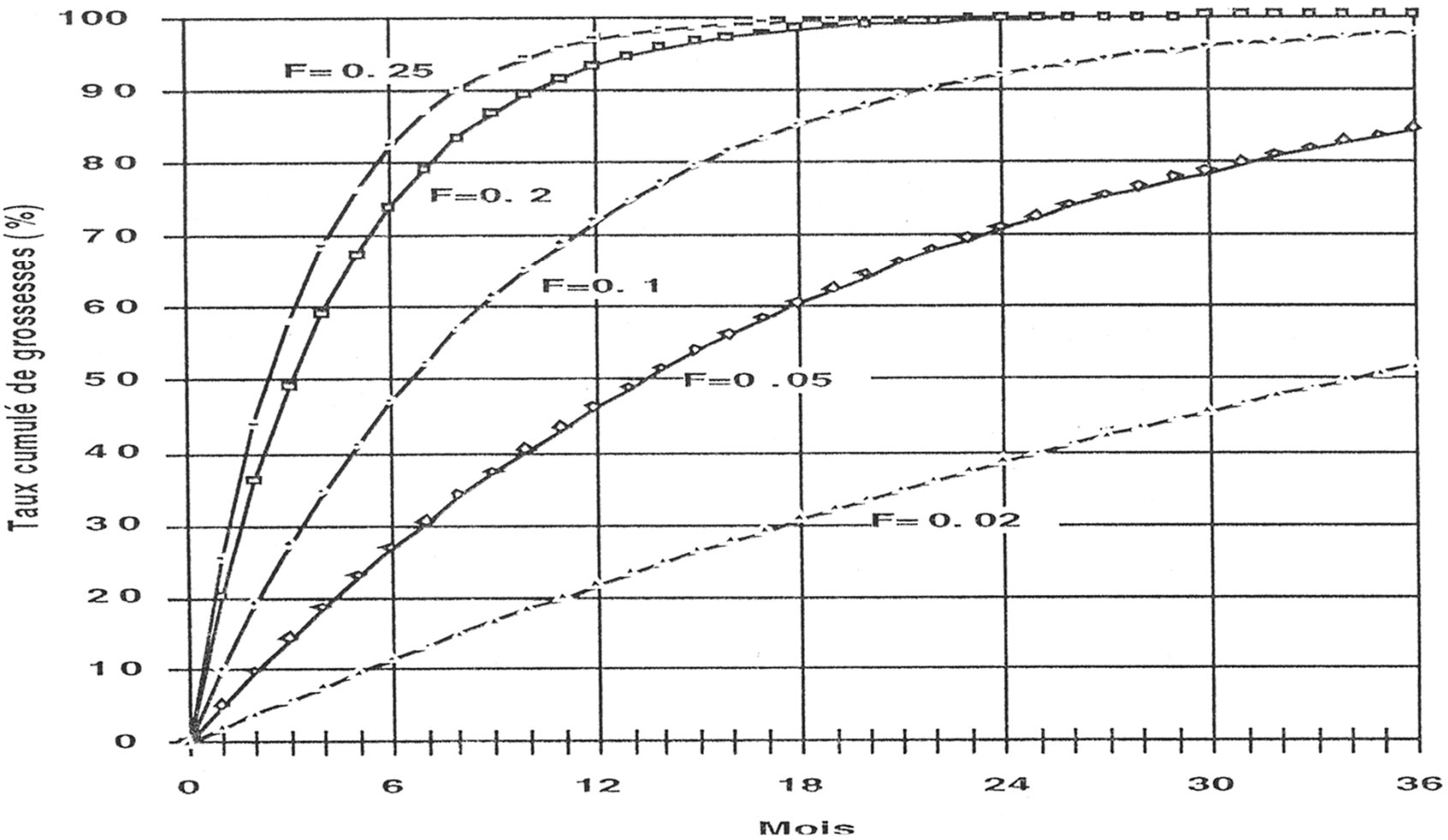
Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

BiotechPMA

In conclusione, *la fertilità femminile è strettamente correlata all'età riproduttiva ed è seriamente compromessa già prima dell'esordio delle irregolarità mestruali che precedono la menopausa*. E' di essenziale importanza che le donne che desiderano una gravidanza siano informate e consapevoli dell'impatto dell'età sulla fertilità, anche attraverso un servizio di counseling. Le donne con più di 35 anni dovrebbero poter disporre di una tempestiva diagnosi e trattamento già dopo 6 mesi di fallimento nel tentativo di concepire, o anche prima se esiste una precisa indicazione clinica.

FERTILITY AND STERILITY
The Official Journal of the American Society for Reproductive Medicine
Fertility and Sterility® Vol. 90, Suppl 3, November 2008
Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
BiotechPMA

Tasso cumulativo di gravidanza e fecondità



BiotechPMA

Ruolo del desiderio tardivo di maternità in coppie leggermente ipofertili *(f=0,1)*

Età	fecondità	% donne non gravide		
		1 anno	2 anni	3 anni
28	0,1	28	7,9	2,2
30	0,1	28	8,2	2,9
32	0,08	36	15	7
34	0,06	47	28	18
36	0,04	64	44	33
38	0,02	76	61	51

Te Velde et al: Tijds Fertil 1992:6:5

BiotechPMA

L'età della donna come

- **causa di infertilità**
- ***fattore prognostico dei risultati***

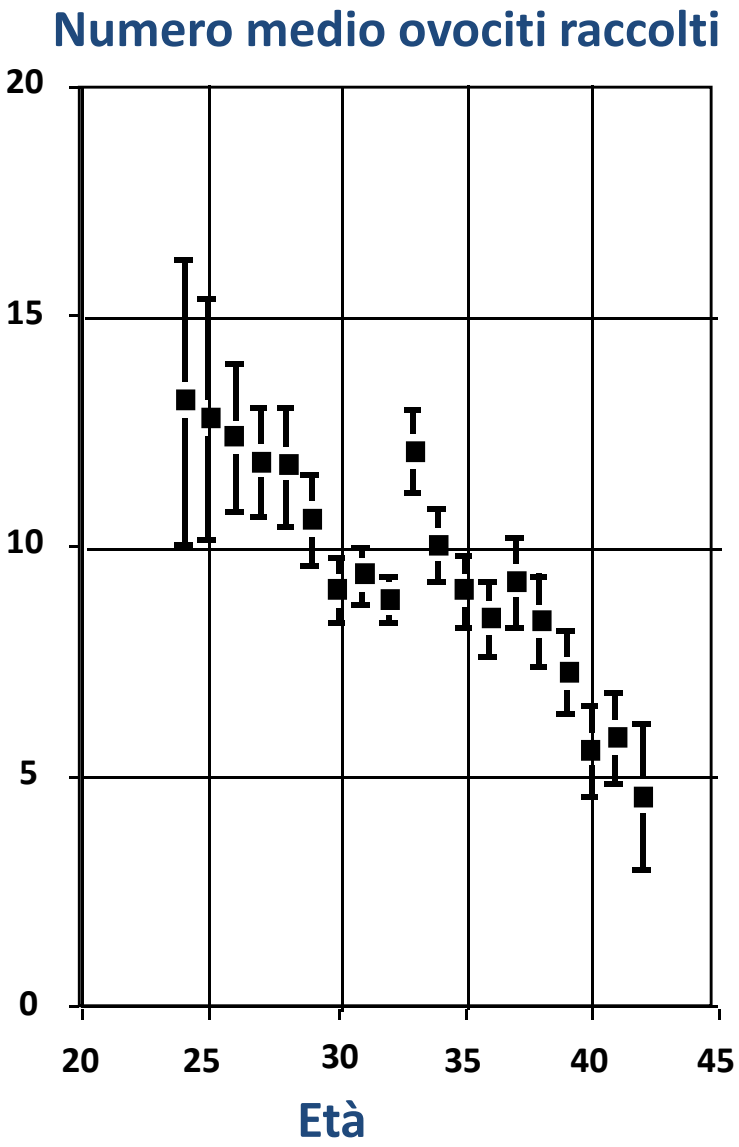
BiotechPMA

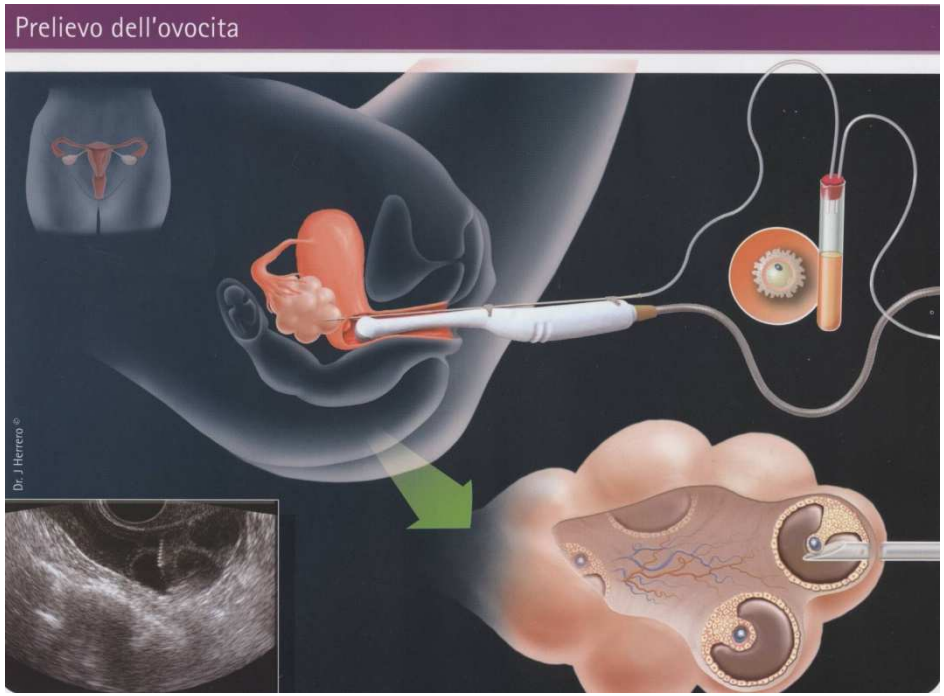
Table 13.3 Associations of potential predictors of live birth following IVF (Nelson and Lawlor, 2011)

Characteristic	Categories	Univariable odds ratio of live birth (95% CI)	Multivariable odds ratio of live birth (95% CI)	*P* -value
Maternal age (years)	18–34	1 (Reference)	1 (Reference)	< 0.001
	35–37	0.77 (0.75–0.79)	0.78 (0.76–0.81)	
	38–39	0.53 (0.51–0.55)	0.53 (0.51–0.56)	
	40–42	0.29 (0.28–0.30)	0.29 (0.28–0.31)	
	43–44	0.10 (0.09–0.12)	0.10 (0.09–0.12)	
	45–50	0.15 (0.12–0.19)	0.12 (0.09–0.15)	

BiotechPMA

Il numero degli ovociti raccolti è in funzione dell'età





BiotechPMA

Table 13.4 Associations of potential predictors of live birth following IVF (Roberts et al., 2010)

Factor	Unadjusted OR	95% CI
Age (years) (35 is reference)		
26	1.11	1.02 to 1.20
27–29	1.16	1.10 to 1.23
30	1.21	1.14 to 1.28
31	1.14	1.07 to 1.21
32	1.18	1.11 to 1.24
33	1.12	1.06 to 1.20
34	1.06	1.00 to 1.13
36	0.89	0.84 to 0.94
37	0.77	0.73 to 0.82
38	0.74	0.69 to 0.78
39	0.59	0.54 to 0.64
40–42	0.37	0.34 to 0.40
43	0.11	0.09 to 0.13

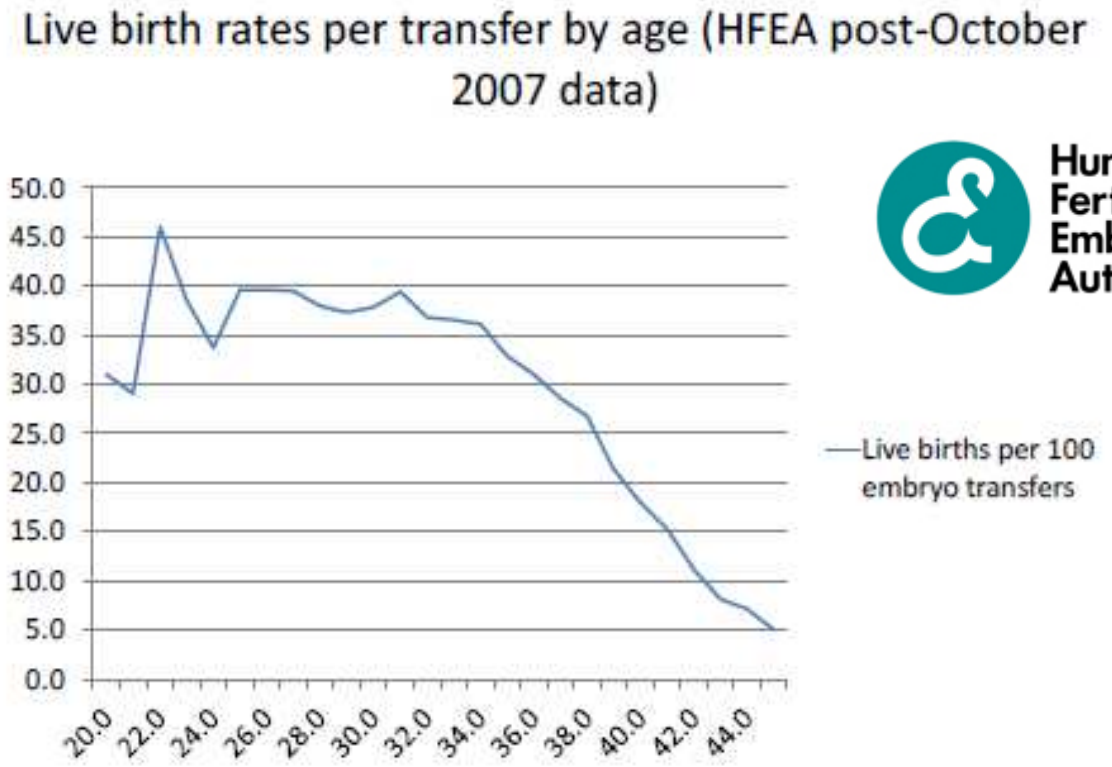
BiotechPMA

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence

Figure 6.1 IVF success in terms of live births per 100 embryo transfers (vertical axis) according to age of woman (horizontal axis) based on 52,996 embryo transfers using the woman's own eggs undertaken in the UK between 1 October 2007 and 30 June 2009 (HFEA, personal communication; [note: small numbers of women below age 24 years in the HFEA database])



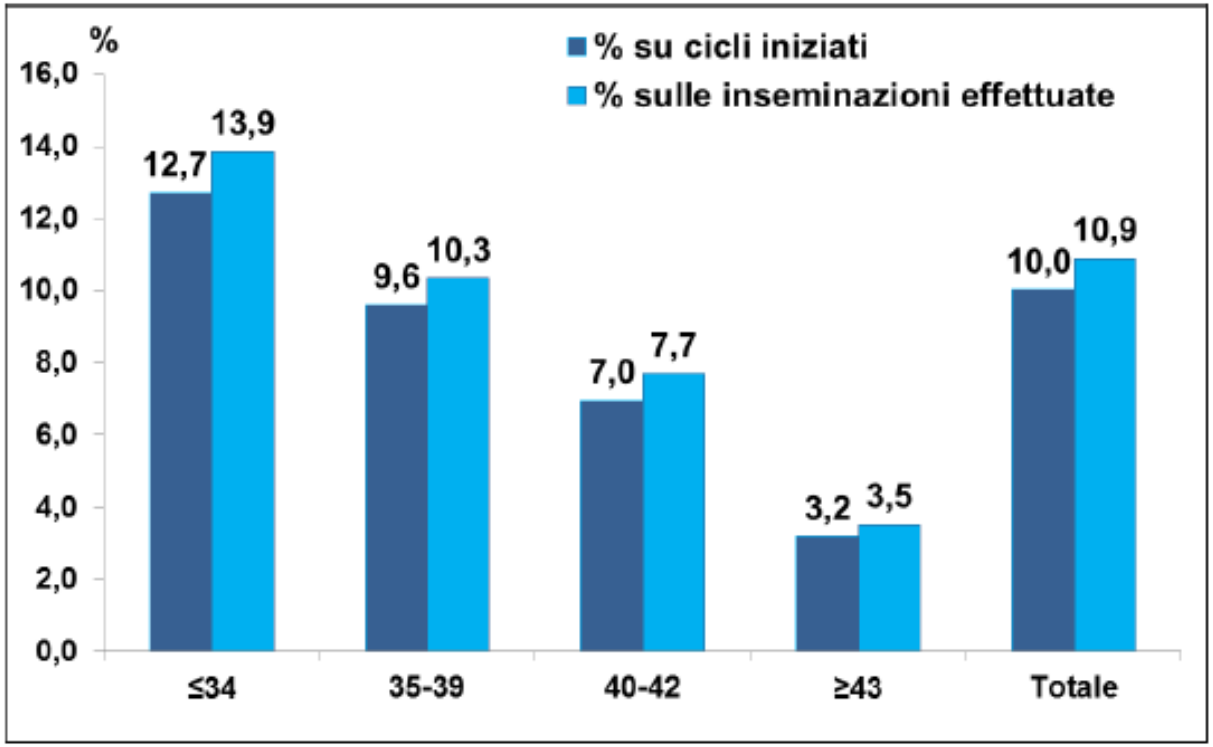
Human Fertilisation & Embryology Authority

BiotechPMA

2.1.3. La probabilità di ottenere una gravidanza varia con l'aumentare dell'età della paziente?

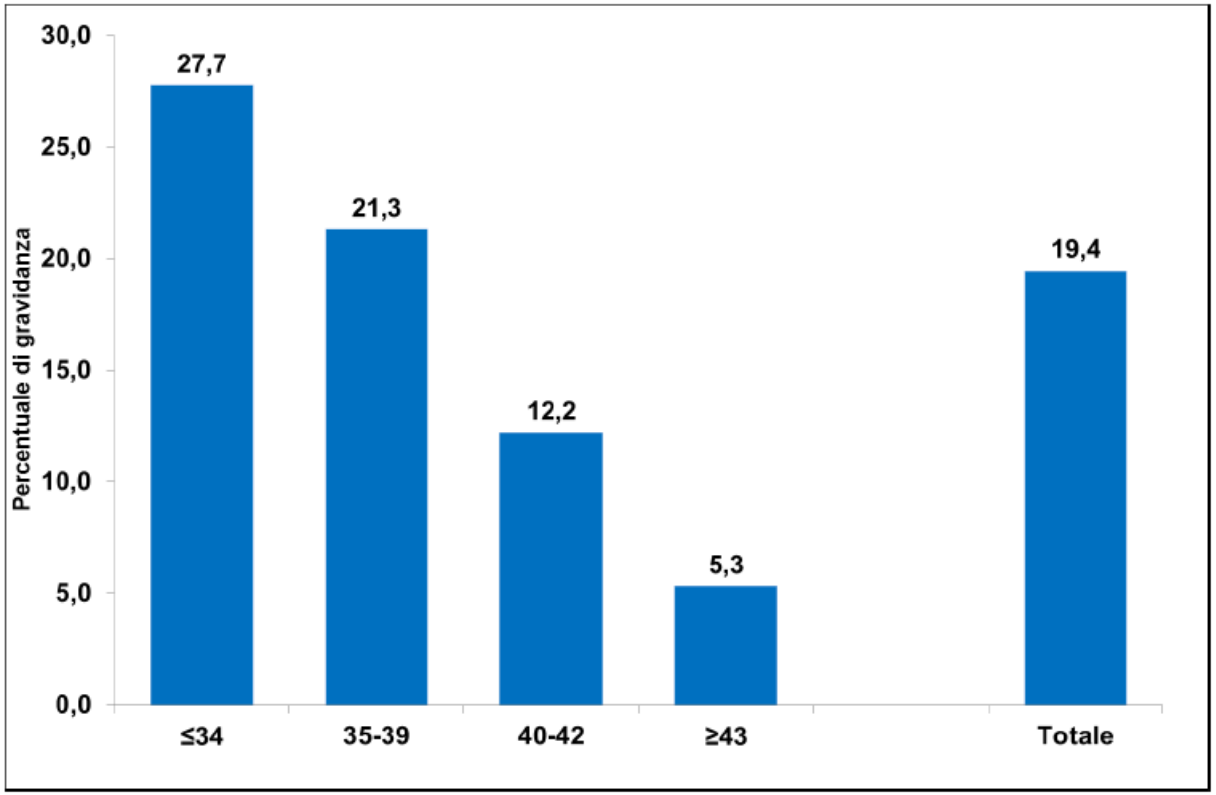
L'età della paziente è una delle variabili che influisce sul buon esito dell'applicazione della tecnica di inseminazione semplice, e quindi anche sulla probabilità di ottenere una gravidanza.

Figura 2.3: Percentuali di gravidanza da Inseminazione Semplice senza donazione di gameti nell'anno 2014, rispetto ai cicli iniziati ed alle inseminazioni effettuate secondo le classi di età della paziente.



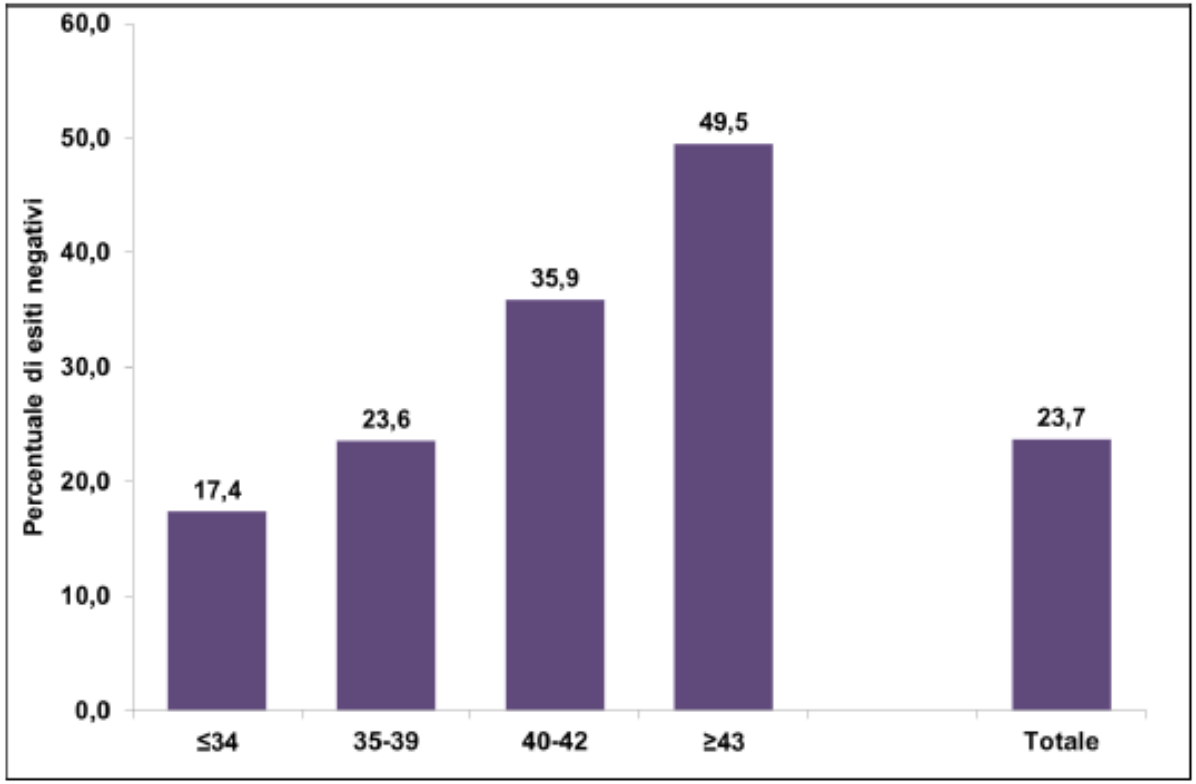
2.2.8. La probabilità di ottenere una gravidanza e la probabilità che questa abbia un esito negativo varia con l'aumentare dell'età della paziente?

Figura 2.12: Percentuali di gravidanza sui cicli iniziati solo per le tecniche a fresco senza donazione di gameti secondo le classi di età delle pazienti, nell'anno 2014.



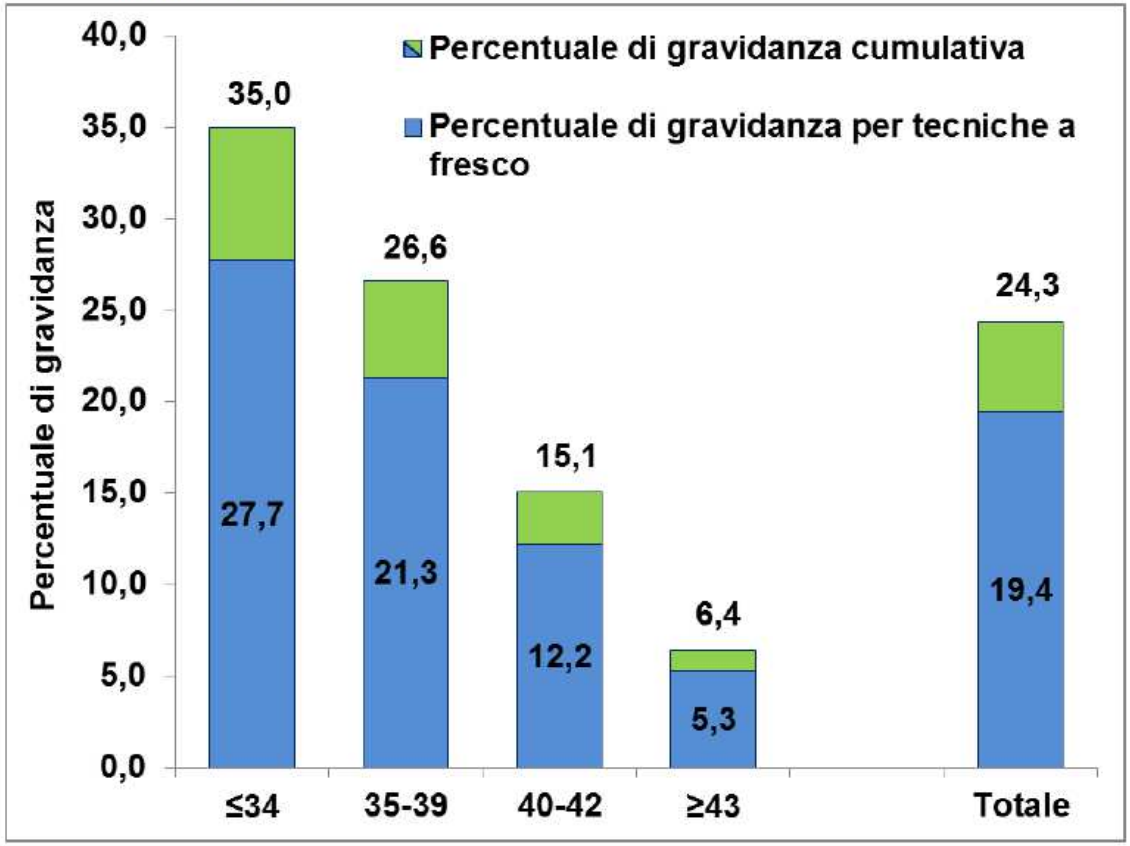
2.2.8. La probabilità di ottenere una gravidanza e la probabilità che questa abbia un esito negativo varia con l'aumentare dell'età della paziente?

Figura 2.13: Percentuali di esiti negativi di gravidanze solo per le tecniche a fresco senza donazione di gameti secondo le classi di età delle pazienti, nell'anno 2014.



2.2.8. La probabilità di ottenere una gravidanza e la probabilità che questa abbia un esito negativo varia con l'aumentare dell'età della paziente?

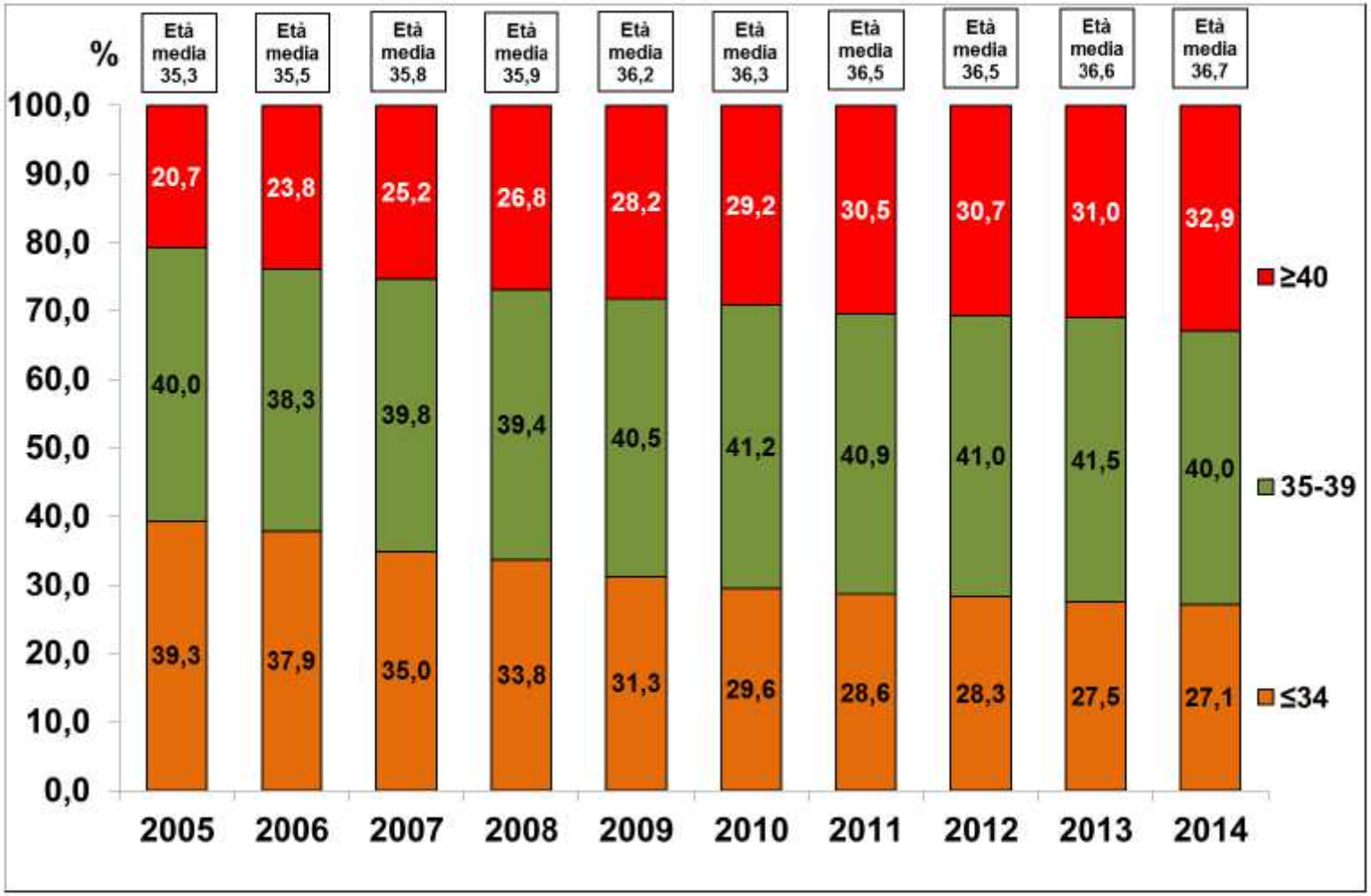
Figura 2.15:Distribuzione delle percentuali di gravidanza calcolate su ciclo iniziato e delle percentuali di gravidanza cumulate senza donazione di gameti, secondo le classi di età della paziente nell'anno 2014.



PMA
Procreazione Medicalmente Assistita
REGISTRO NAZIONALE

10° REPORT
Attività 2014

Figura 2.21: Distribuzione dei cicli a fresco (FIVET-ICSI) senza donazione di gameti per classi di età delle pazienti. Anni 2005-2014.



BiotechPMA

Conclusioni

- La fertilità della donna è fortemente condizionata dall'età ed il declino inizia già a 32 anni
- Anche i risultati delle tecniche di PMA, sia di I che di II livello sono legati all'età della donna
- E, dulcis in fundo, l'età delle donne che accedono ai centri PMA è in costante aumento……

BiotechPMA