

# Indicazioni alla PMA: dal I livello alla eterologa

Filippo Maria Ubaldi M.D. M.Sc.

Direttore Clinico GENERA

Centri di Medicina della Riproduzione

# Valutazione della coppia infertile

Tavolo di consenso sul percorso clinico diagnostico della coppia infertile

#### Valutazione combinata:

- Ginecologo
- Andrologo

Medico della Riproduzione

... e DEVE prevedere il possibile coinvolgimento di altre competenze professionali quali l'urologo, l'endocrinologo, il genetista e lo psicologo



# Valutazione della coppia infertile

Corretto e rapido iter diagnostico integrato



Scelta di un management terapeutico efficace ed efficiente per la coppia



# Valutazione della coppia infertile

Dopo un tempo adeguato di ricerca di gravidanza

#### 12 mesi

in funzione del tempo a disposizione possono essere:

18 mesi (<35 aa) ma anche 6 mesi (>38-40 aa)



Iter diagnostico integrato



# Iter diagnostico: fattore tempo

### Fattore tempo - fondamentale importanza

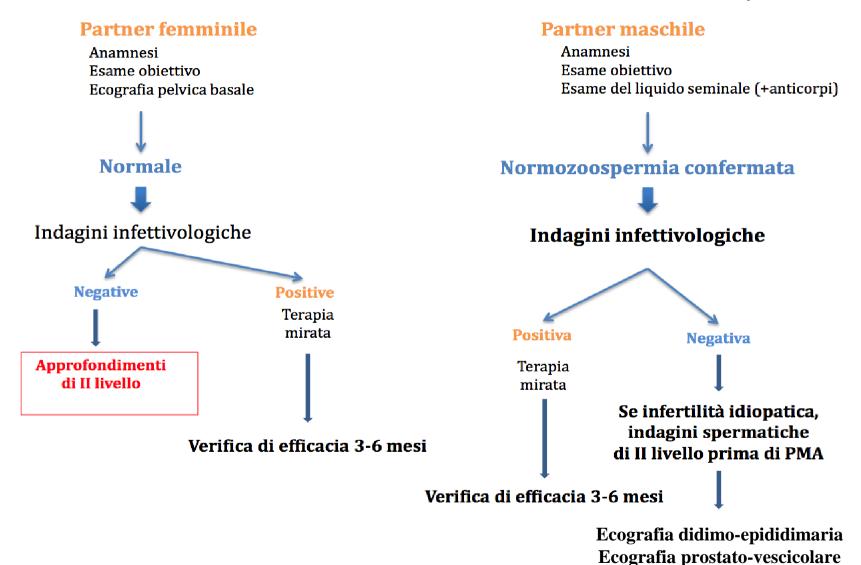
L'iter diagnostico-terapeutico medico deve risolversi entro 6 mesi, con l'eccezione delle forme a patogenesi endocrina (ipo-ipo) il cui trattamento può prolungarsi fino a 12 mesi

Nei casi in cui l'approccio terapeutico comporti una soluzione chirurgica (varicocele, rianastomosi, laparoscopia operativa...) può essere necessario un tempo maggiore fino a 12 mesi



# Iter diagnostico integrato

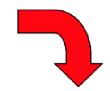
#### >12 mesi di ricerca in assenza di fattori di rischio anamnestici e/o clinici





# Iter diagnostico: ecografia pelvica alterata

PCO
Ris. Ovarica
Masse ovariche



#### **VALUTAZIONE ENDOCRINA**

Fibromi Malformazioni Polipi endometriali



**ISC /FATT.UTERO-TUBARICO** 

Sacto/idrosalpinge Sdr. Aderenziale Endometriosi



**ISC /FATT.UTERO-TUBARICO** 



# Iter terapeutico: "età biologica"

#### Ecografia pelvica ed indagini infettivologiche negative

AMH e/o conta follicoli antrali



# Iter terapeutico: fattore età

1) Lui: normozoospermia

Lei: fattore età



# Iter terapeutico: fattore età e tempo di ricerca

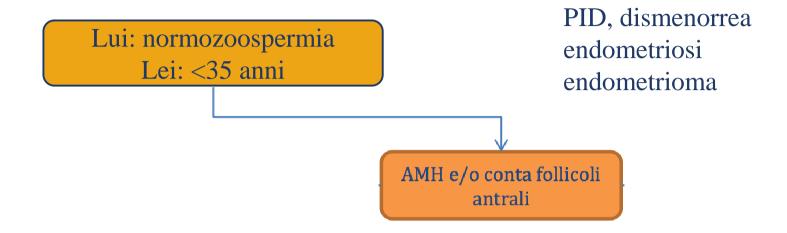
Lui: normozoospermia

Lei: <35 anni

AMH e/o conta follicoli antrali

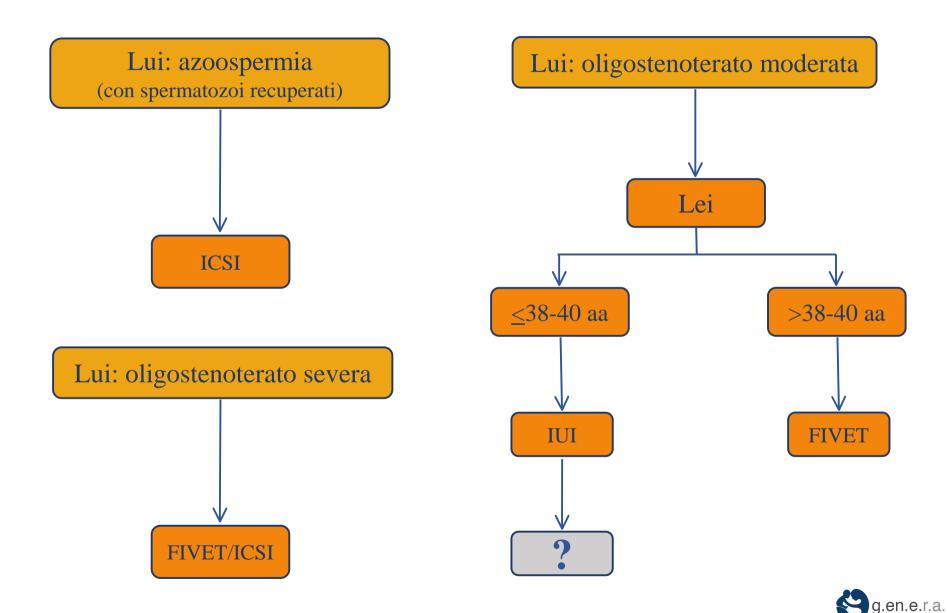


# Iter terapeutico: donna giovane fattori di rischio





# Iter terapeutico combinato



### Indicazione alla IUI: Linee Guida Italiane, 2015

# LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE PROCEDURE E DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Art. 7 - Legge n. 40/2004 LINEE GUIDA 2015

Ministerodella Salute

1) INSEMINAZIONE SOPRACERVICALE CON O SENZA INDUZIONE MULTIPLA DELL'OVULAZIONE

In questo tipo di tecnica è necessaria idonea preparazione del campione seminale.

#### Indicazioni

- 1. sterilità inspiegata;
- 2. infertilità maschile di grado lieve moderato;
- 3. endometriosi I-II stadio e casi selezionati di III-IV stadio della classificazione American Fertility Society (AFS) in particolare dopo intervento chirurgico;
- 4. ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati;
- 5. patologie sessuali e coitali che non hanno trovato giovamento dall'inseminazione intracervicale semplice;
- 6. fattore cervicale.
- 7. Prevenzione del rischio di trasmissione di malattie infettive in coppie sierodiscordanti

# Linee Guida NICE, 2013

#### 1.9 Intrauterine insemination

#### 1.9.1 Intrauterine insemination

- 1.9.1.1 Consider unstimulated intrauterine insemination as a treatment option in the following groups as an alternative to vaginal sexual intercourse:
  - people who are unable to, or would find it very difficult to, have vaginal intercourse because of a clinically diagnosed physical disability or psychosexual problem who are using partner or donor sperm
  - people with conditions that require specific consideration in relation to methods of conception (for example, after sperm washing where the man is HIV positive)
  - people in same-sex relationships. [new 2013]



# Linee Guida NICE, 2013

- 1.9.1.3 For people with unexplained infertility, mild endometriosis or 'mild male factor infertility', who are having regular unprotected sexual intercourse:
  - do not routinely offer intrauterine insemination, either with or without ovarian stimulation (exceptional circumstances include, for example, when people have social, cultural or religious objections to IVF)
  - advise them to try to conceive for a total of 2 years (this can include up to 1 year before their fertility investigations) before IVF will be considered. [new 2013]



#### Ma... e' realmente cosi?

Hum. Reprod. Advance Access published August 12, 2015

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1-9, 2015

doi:10.1093/humrep/dev193

human reproduction

**ORIGINAL ARTICLE Infertility** 

# Is IVF—served two different ways—more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation?

R.I. Tjon-Kon-Fat<sup>1</sup>, A.J. Bensdorp<sup>1</sup>, P.M.M. Bossuyt<sup>2</sup>, C. Koks<sup>3</sup>, G.J.E. Oosterhuis<sup>4</sup>, A. Hoek<sup>5</sup>, P. Hompes<sup>6</sup>, F.J. Broekmans<sup>7</sup>,

**STUDY DESIGN, SIZE, DURATION:** We performed a cost-effectiveness analysis alongside a randomized noninferiority trial. Between January 2009 and February 2012, 602 couples with unexplained infertility and a poor prognosis on natural conception were allocated to three cycles of IVF-SET including frozen embryo transfers, six cycles of IVF-MNC or six cycles of IUI-COH. These couples were followed until 12 months after randomization.

**SUMMARY ANSWER:** Both IVF strategies are significantly more expensive when compared with IUI-COH, without being significantly more effective. In the comparison between IVF-MNC and IUI-COH, the latter is the dominant strategy. Whether IVF-SET is cost-effective depends on society's willingness to pay for an additional healthy child.

**WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS:** Since we found no evidence in support of offering IVF as a first-line strategy in couples with unexplained and mild subfertility, IUI-COH should remain the treatment of first choice.

### Ma... e' realmente cosi ?

Hum. Reprod. Advance Access published August 12, 2015

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1-9, 2015

doi:10.1093/humrep/dev193

human reproduction

**ORIGINAL ARTICLE Infertility** 

Conclusioni

Is IVF—served two different ways—more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation?

In conclusion, we found no evidence in support of offering IVF as a first-line treatment in couples with unexplained or mild male subfertility. Both IVF strategies are significantly more expensive when compared with IUI-COH, without being significantly more effective. Thus we recommend that IUI-COH, being inexpensive and less invasive, remains the first-line treatment in couples with unexplained or mild male subfertility.



# Linee guida WHO (non ancora pubblicate)

#### IUI x 3

se no fattore maschile; no fattore tubarico; no AMA; no DOR (Tjon-Kon-Fat et al., 2015)

#### **IVF** diretta

se già 3 IUI eseguite; se AMA e/o se DOR

(Goldman et al., 2014; Kaser et al 2014)



# FIV meglio nelle pazienti AMA

# A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T)

Marlene B. Goldman, Sc.D., A Kim L. Thornton, M.D., David Ryley, M.D., Michael M. Alper, M.D., June L. Fung, Ph.D., Mark D. Hornstein, M.D., and Richard H. Reindollar, M.D. D. NO. 6 / JUNE 2014

**Objective:** To determine the optimal infertility therapy for women at the end of their reproductive potential.

**Design:** Randomized clinical trial.

**Setting:** Academic medical centers and private infertility center in a state with mandated insurance coverage.

**Patient(s):** Couples with  $\geq 6$  months of unexplained infertility; female partner aged 38–42 years.

**Intervention(s):** Randomized to treatment with two cycles of clomiphene citrate (CC) and intrauterine insemination (IUI), follicle stimulating hormone (FSH)/IUI, or immediate IVF, followed by IVF if not pregnant.

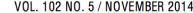
**Conclusion(s):** A randomized controlled trial in older women with unexplained infertility to compare treatment initiated with two cycles of controlled ovarian hyperstimulation/IUI versus immediate IVF demonstrated superior pregnancy rates with fewer treatment cycles in the immediate IVF group.

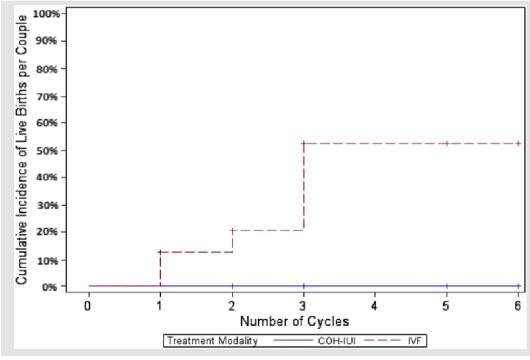


# FIV meglio nelle pazienti a bassa riserva ovarica

# When is clomiphene or gonadotropin intrauterine insemination futile? Results of the Fast Track and Standard Treatment Trial and the Forty and Over Treatment Trial, two prospective randomized controlled trials

Daniel J. Kaser, M.D.,<sup>a</sup> Marlene B. Goldman, Sc.D.,<sup>b,c</sup> June L. Fung, Ph.D.,<sup>b</sup> Michael M. Alper, M.D.,<sup>d,e</sup> and Richard H. Reindollar, M.D.<sup>b</sup>





Kaplan-Meier estimates of the cumulative incidence of live births after COH-IUI vs. IVF for patients in group 2B (FSH, 10–15 mIU/mL; and  $E_2 \ge 40$  pg/mL). The analysis used a discrete-event survival function; P=.005 by log-rank test. The plus sign (+) indicates censoring.

Kaser, When is IUI treatment futile? Fertil Steril 2014.

# Quando proporre la IUI?

- Motivazioni etico religiose
- Assenza di rapporti spontanei (...vaginismo, disfunzione erettile...)
- Donne <38 aa con buona riserva ovarica e pervietà tubarica</li>
- < 2 aa di ricerca mediante rapporti mirati</p>
- No anamnesi di pregressa chirurgia pelvica e/o endometriosi severa e/o PID e/o positività anticorpi sierici anti clamidia
- "Serenità" della coppia
- Sterilità secondaria (con figli nati e dopo controllo cavità uterina e tube)
- Liquido seminale "normale" o con moderato fattore maschile e MAR test negativo



# Indicazione alla fecondazione eterologa

# LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE PROCEDURE E DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Art. 7 - Legge n. 40/2004 LINEE GUIDA 2015

Ministe och la Salute

Il ricorso alla tecnica di PMA di tipo eterologo è legittimo, come indicato dalla sentenza 162/2014 della Corte Costituzionale, "esclusivamente in riferimento al caso in cui sia stata accertata l'esistenza di una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità assolute. In particolare [...] il ricorso alla stessa [...] deve ritenersi consentito solo «qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere» le cause di sterilità o infertilità e sia stato accertato il carattere assoluto delle stesse, dovendo siffatte circostanze essere «documentate da atto medico» e da questo certificate. Il ricorso a questa tecnica, non diversamente da quella di tipo omologo, deve, inoltre, osservare i principi di gradualità e del consenso informato stabiliti dal citato art. 4, comma 2.".

Le indicazioni cliniche alla fecondazione eterologa sono:

- tutte le situazioni di sterilità comprovata di uno dei due partner, o di entrambi, in cui non si possa disporre di propri gameti competenti.
- se la partner femminile è Rh-negativo e gravemente isoimmunizzata e il partner maschile è Rh-positivo

# Thank you for your attention

#### **Clinical staff**

#### Rome

Silvia Colamaria

Maddalena Giuliani

Fabio Sapienza

Alberto Vaiarelli

Rossella Mazzilli

Susanna Ferrero

Francesco Timpano

Mauro Schimberni

Annalise Giallonardo

Giovanna Vettraino

#### **Naples**

Fulvio Zullo

Maurizio Muzzi

#### **Naples**

Elisabetta Trabucco

Anna Sansone

Roberta Venturella

Pietro D'Alessandro

Gianfranco Merlino

#### Marostica

**Antonio Ciconte** 

Laura Buffo

Antonio Gugole

Cinzia Gentile

#### **Umbertide**

Antonio Angelini

Emanuela Migliorati

Fabrizio Fiorini

#### **Laboratory staff**

#### Rome

Laura Rienzi

Stefania Romano

Roberta Maggiulli

Laura Albricci

Elena levoli

Lisa Dovere

Marta Stoppa

Giovanna Orlando

Catello Scarica

Daria Soscia

#### Marostica

Benedetta lussig

Ludovica Dusi

Sara Bertelle

#### **Umbertide**

Nicoletta Barnocchi

Letizia Papini

#### Naples

Erminia Alviggi

Roberta Vallefuoco

Federica Sanges

Ramona Carmelo

#### Cytogenetic GENETYX

Antonio capalbo

Danilo Cimadomo

Emiliano Scepi

Adriano Giancani

Cristina Patassini

Cristina Poggiani

Anna Checchele

# Grazie per la vostra attenzione

# Fattori di rischio per infertilità nella donna

	<b>ANAMNESI</b>	ES. OBIETTIVO	ECO
Ciclo	Cause iatrogene Ovulazione Ris. Ovarica Età Fatt. Metabolico Ab. Ripetuto Stili di vita	BMI Irsutismo – iperandrogenismo Galattorrea Masse pelviche Patologie cervico-vaginali	PCO Ris. Ovarica Masse ovariche
Fatt. Uterino	Metrorragie IVG IUD Abortività ripetuta Malformazioni Chirurgia pregressa	Fibromi Malformazioni	Fibromi Malformazioni Polipi endometriali Irregolarita' dello spessore endometriale
Fatt.Tubarico/ Pelvico	PID Dismen/Dispar Cistiti/vaginiti rec. IUD Chirurgia pregressa	Endometriosi Sacto/idrosalpinge Sdr. aderenziale	Sacto/idrosalpinge Sdr. Aderenziale Endometriosi



# Fattori di rischio per infertilità nell'uomo

- Familiarità per infertilità
- Criptorchidismo
- Ipotrofia testicolare
- Tumore del testicolo
- ☐ Fattori genetici noti
- Varicocele
- Traumi testicolari
- Infezioni del tratto riproduttivo
- Torsione testicolare
- Fattori iatrogeni

Malattie sistemiche e/o

endocrine

- Uso di steroidi anabolizzanti
- Disordini della pubertà
- Infertilità con precedenti partner
- Fattori ambientali/occupazionali
- Stili di vita
- Aging
- Obesità
- Poliabortività
- Microlitiasi

