

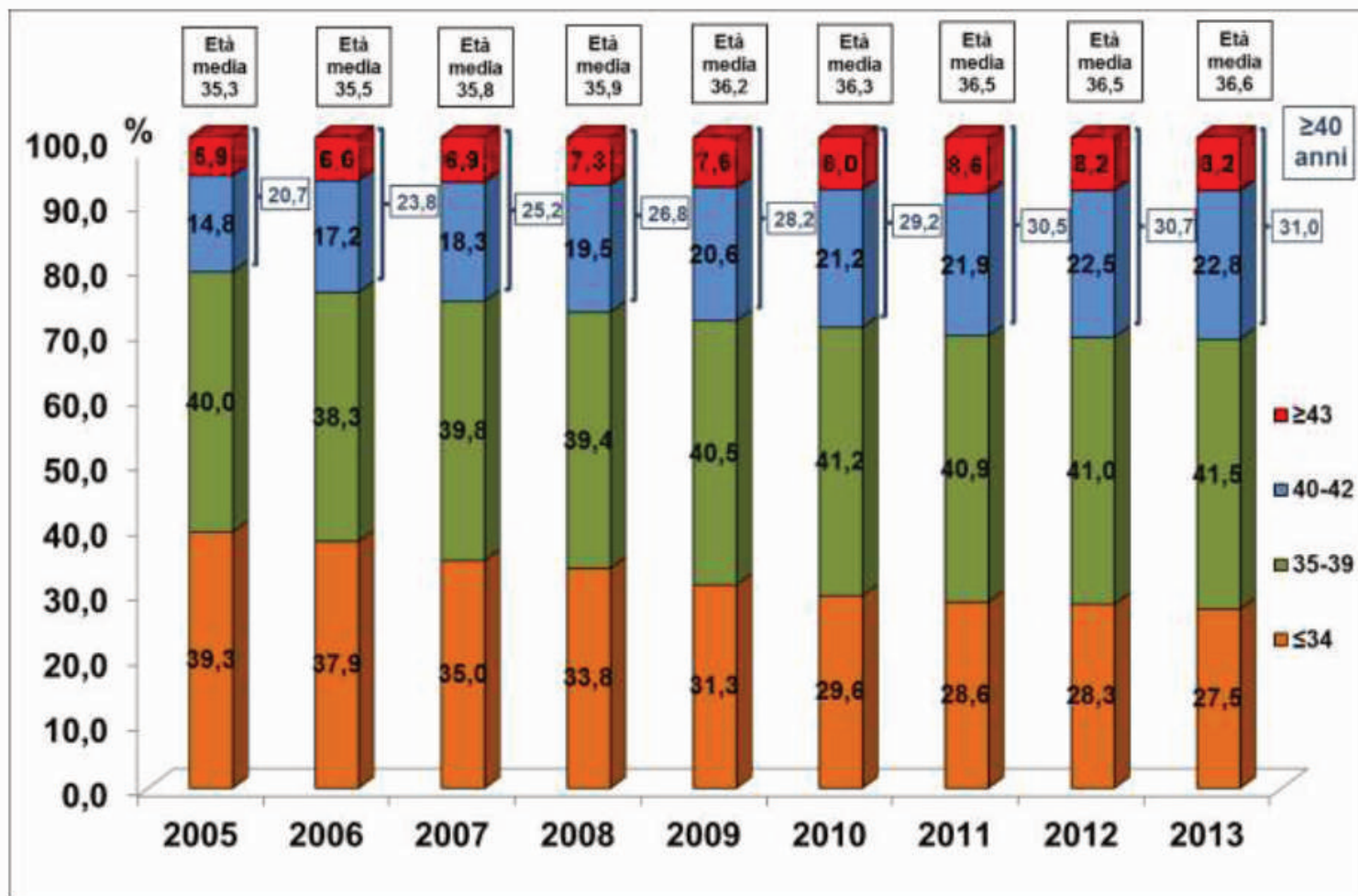


PMA
approccio alla
paziente con patologie
preesistenti:
tireopatie, diabete,
ipertensione,
trombofilia

Andrea Borini

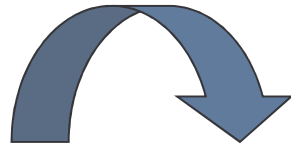


Progressivo aumento dell'età media delle pazienti che accedono alla PMA



Dati Ministero della Salute

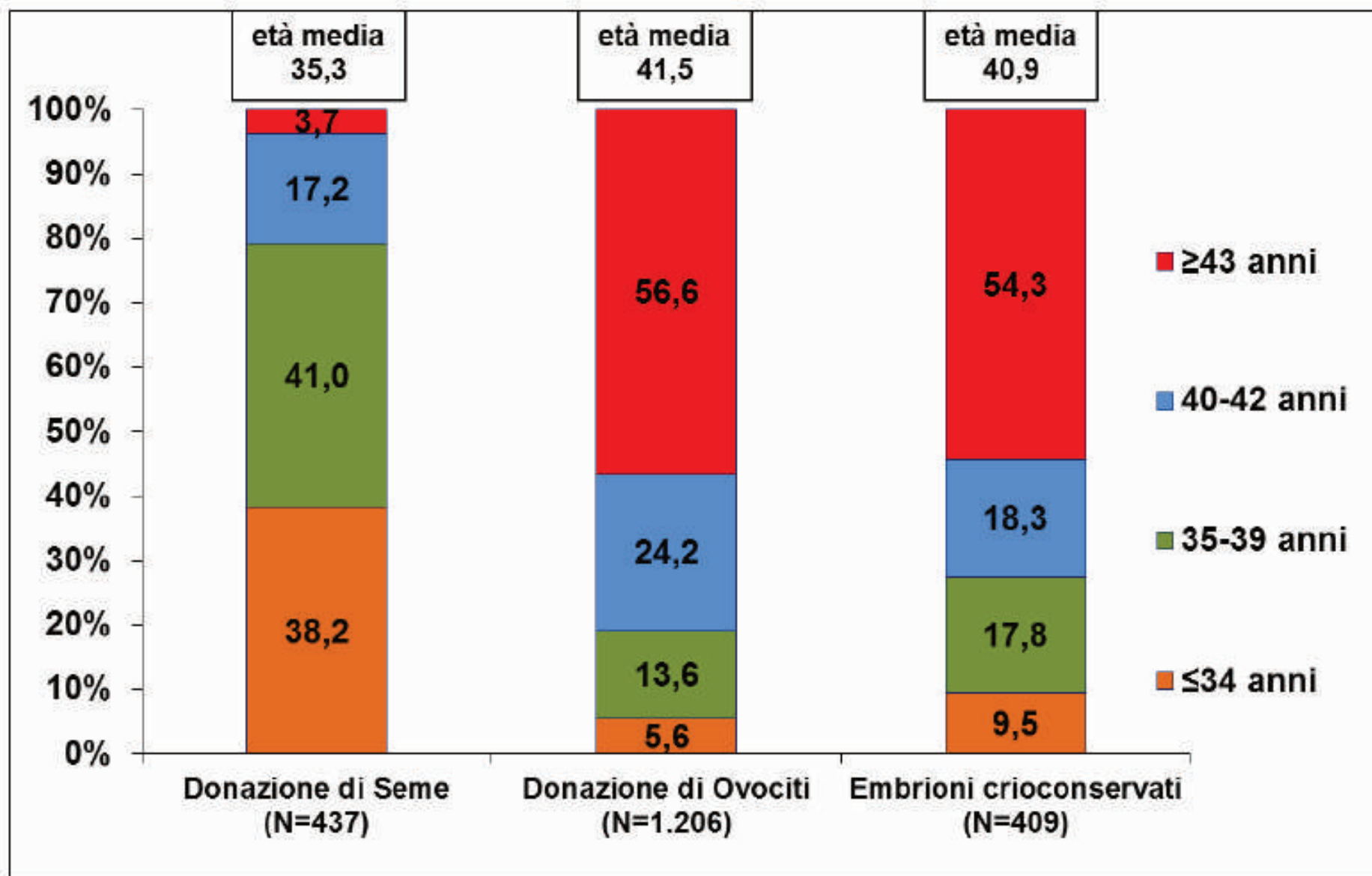
L'ovodonazione è stata legalizzata in Italia con la
Sentenza della Corte Costituzionale del 2014



Superamento del limite biologico della menopausa



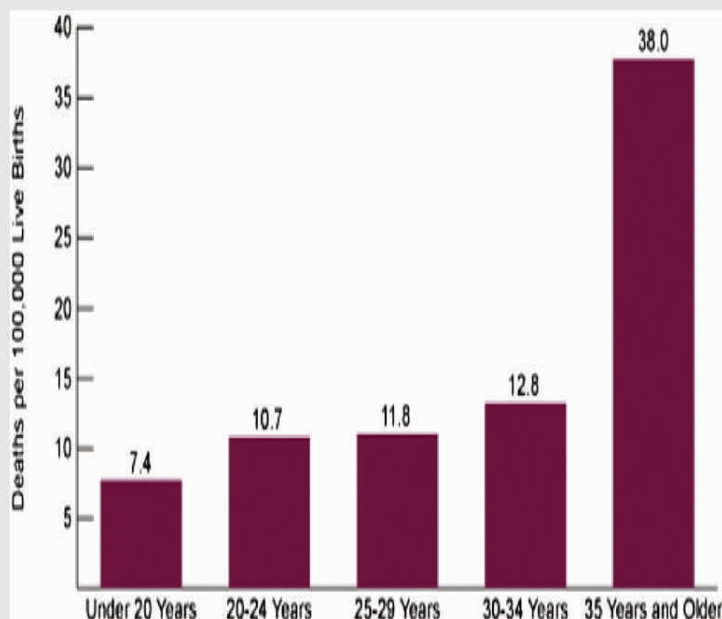
La gravidanza è teoricamente possibile a qualunque età





Complicanze gravidiche in relazione all'età

Le donne in età riproduttiva avanzata soffrono comunemente di molte più patologie, a rischio di peggioramento durante la gravidanza, rispetto alle donne giovani



Maternal mortality rates by age in the United States as reported to the CDC and Prevention 2005. Source: US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Maternal and Child Health Bureau. Women's Health USA 2008.

Sauer. Reproduction at advanced maternal age. Fertil Steril 2015.

Mortalità materna in relazione all'età

Sauer, 2015

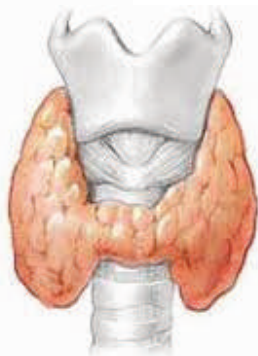
Medical and obstetric events present at the time of delivery among women aged 35–44 y (n = 1,836,403) and aged ≥45 y (n = 23,807) compared with women aged <35 y (n = 10,768,536), Nationwide Inpatient Sample, years 2008–2010.

Condition/event	Age 35–44 y	Age ≥45 y
Medical condition		
Maternal death	2.07 (1.78–2.40)	9.90 (5.60–15.98)
Transfusion	1.21 (1.20–1.23)	2.46 (2.27–2.68)
Myocardial infarction	4.05 (3.29–4.98)	21.38 (11.46–39.88)
Cardiac arrest	2.07 (1.80–2.42)	10.84 (6.48–18.14)
Pulmonary embolism	1.83 (1.69–1.98)	5.01 (3.47–7.23)
Deep vein thrombosis	2.02 (1.91–2.14)	4.38 (3.26–5.89)
Acute renal failure	1.86 (1.76–1.97)	6.38 (5.06–8.04)
Obstetric event		
Cesarean delivery	1.62 (1.61–1.62)	2.51 (2.44–2.57)
Gestational diabetes	2.42 (2.41–2.44)	3.5 (3.37–3.62)
Gestational hypertension	1.11 (1.10–1.12)	2.17 (2.09–2.25)
Preterm labor	1.16 (1.15–1.17)	1.91 (1.84–1.98)
Fetal growth restriction	0.92 (0.91–0.93)	1.53 (1.42–1.64)
Fetal demise	1.30 (1.27–1.33)	2.53 (2.22–2.89)
Premature rupture of membranes	1.10 (1.09–1.11)	1.38 (1.30–1.46)

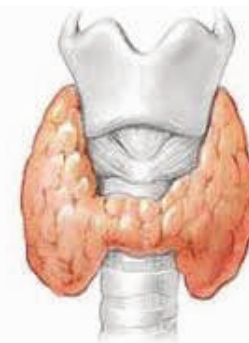
Note: Values are odds ratio (95% confidence interval). Modified from reference (12). All P values < .001 compared with women aged <35 y.

Sauer. Reproduction at advanced maternal age. Fertil Steril 2015.

Complicanze gravidiche in relazione all'età



Tireopatie e PMA



La stimolazione ormonale induce un rapido aumento degli estrogeni

ed una eccessiva produzione di TBG  aumento di TBG in

circolo   FT4 libero  aumento TSH.

L'autoimmunità tiroidea aumenta con l'età ed è più alta nella donne infertili. Sia in assenza sia in presenza di disfunzione tiroidea, l'autoimmunità è associata ad un notevole aumento di percentuale di aborto, sia spontaneo che dopo PMA (Poppe 2008, Negro 2007, Negro 2005).

Tireopatie e PMA

Human Reproduction Update, Vol.22, No.6 pp. 775–790, 2016

Advanced Access publication on June 20, 2016 doi:10.1093/humupd/dmw019

human
reproduction
update

The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis

**Andrea Busnelli^{1,2,*}, Alessio Paffoni¹, Luigi Fedele^{1,2},
and Edgardo Somigliana¹**

¹Obstet-Gynecol Dept, Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Via Della Commenda 12, 20122 Milan, Italy ²Università degli Studi di Milano, Via Festa del Perdono 7, 20122 Milan, Italy

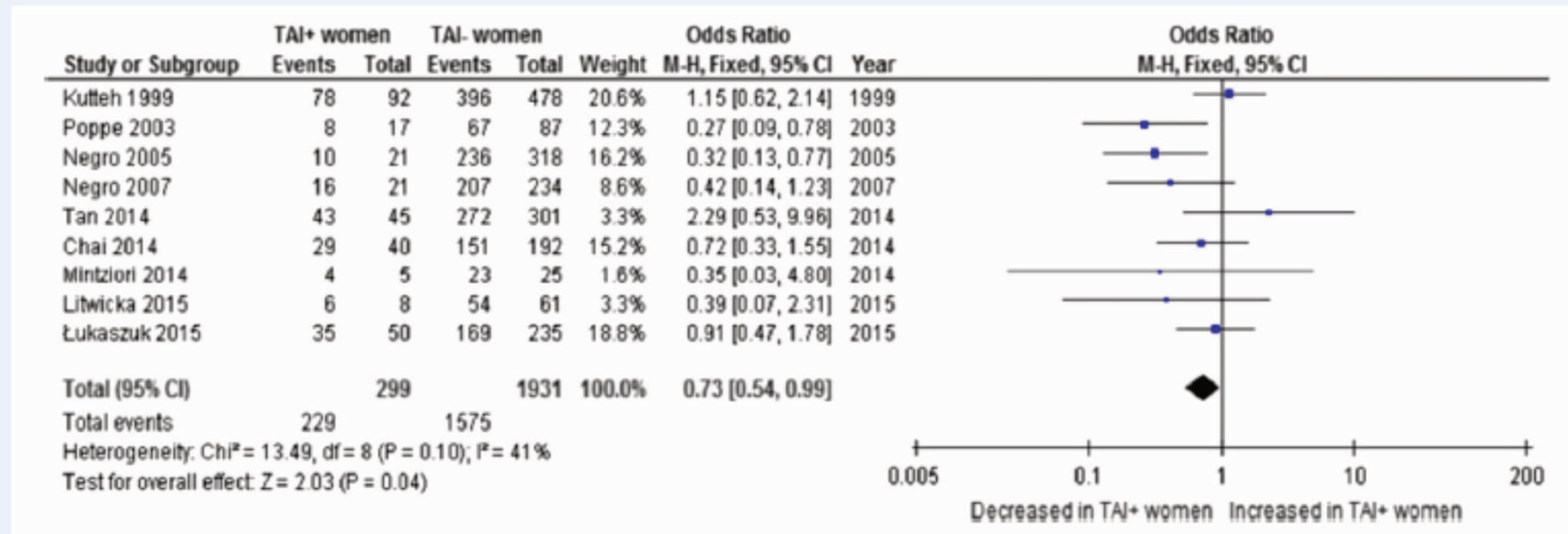


Figure 2 Association between thyroid autoantibodies and likelihood of live birth. TAI+ = positive for thyroid autoimmunity; TAI- = negative for thyroid autoimmunity. Considering the I^2 value (41%) that indicates moderate heterogeneity, the pooled effect estimate was derived also using a random effect model (OR 0.64; 95% CI [0.42, 0.99]; $P = 0.05$).

TAI does not impact on IVF/ICSI outcome in terms of oocytes retrieved and likelihood of fertilisation, implantation and clinical pregnancy. On the contrary, the presence of thyroid autoantibodies may have a detrimental effect on the course of a pregnancy, determining an increased risk of miscarriage and a decreased chance of live birth.

Thyroid stimulating hormone levels rise after assisted reproductive technology

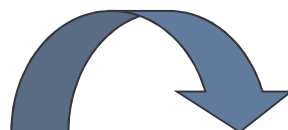
Shauna Reinblatt • Belen Herrero • José A. Correa •
Einat Shalom-Paz • Baris Ata • Amir Wiser •
David Morris • Hananel Holzer

Although TSH increases during ART, this change only becomes clinically significant on the day of pregnancy test.



Una donna con tiroidite autoimmune o ipotiroidismo subclinico è a rischio di sviluppare un aumento del TSH durante le procedure di Procreazione Medicalmente Assistita.

Non è ancora stato chiarito se questo incremento incida sugli esiti dei trattamenti



La concentrazione nel sangue di TSH dovrebbe essere inferiore a 2.5 mIU/L prima di iniziare un ciclo di stimolazione ovarica (linee guida dell'Accademia Nazionale di Biochimica Americana).

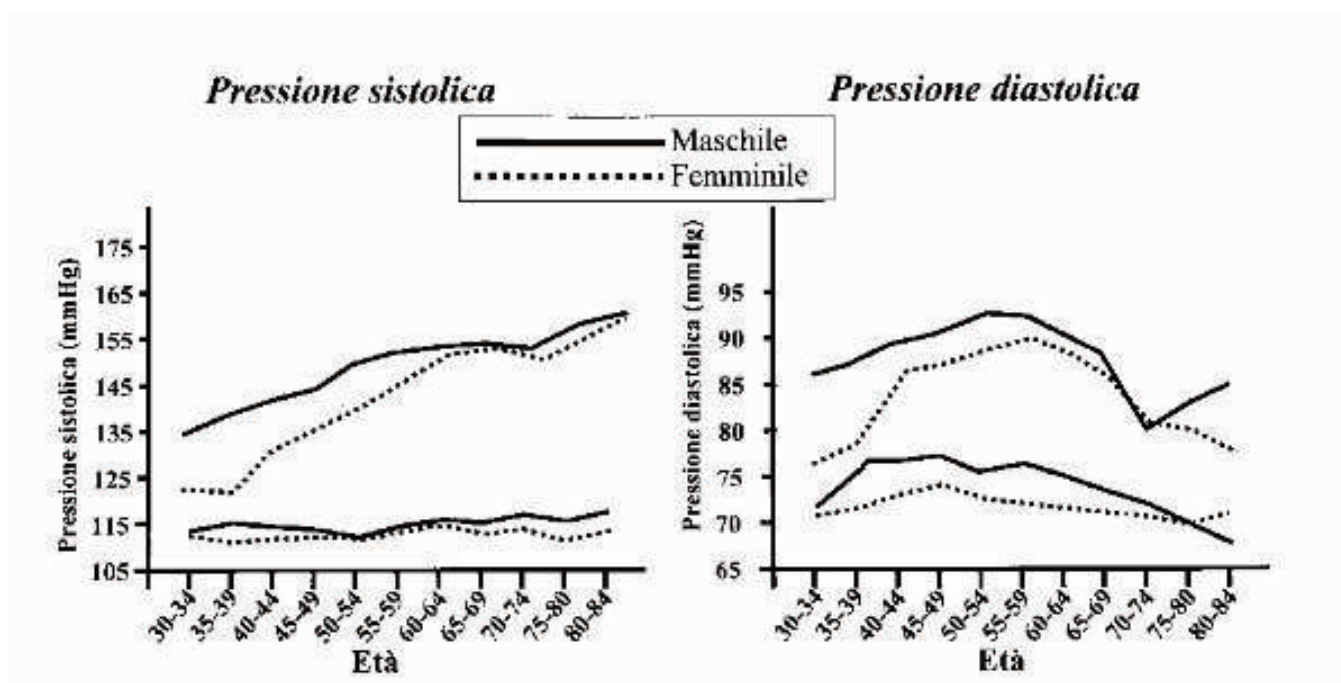
Maternal hyperglycemia in singleton pregnancies conceived by IVF may be modified by first-trimester BMI

S. Cai¹, P. Natarajan¹, J.K.Y. Chan^{2,3}, P.C. Wong¹, K.H. Tan^{3,4},
K.M. Godfrey^{5,6}, P.D. Gluckman^{7,8}, L.P.C. Shek^{7,9,10}, F. Yap¹¹,
M.S. Kramer^{12,13}, S.Y. Chan^{1,7}, and Y.S. Chong^{1,7,*}

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: IVF pregnancies had nearly double the odds of GDM (OR = 1.83, 95% CI: 1.03–3.26) and elevated fasting (mean difference = 0.12 mmol/L, 95% CI: 0.00–0.24) and OGTT 2-h blood glucose levels (mean difference = 0.64 mmol/L, 95% CI: 0.27–1.01), after adjusting for commonly recognized risk factors for GDM. After stratification by first-trimester BMI, these increased risks of GDM (OR = 3.54, 95% CI: 1.44–8.72) and elevated fasting (mean difference = 0.39 mmol/L, 95% CI: 0.13–0.65) and 2-h blood (mean difference = 1.24 mmol/L, 95% CI: 0.56–1.91) glucose levels were significant only in the IVF group who is also overweight or obese (BMI > 25 kg/m²).

Le gravidanze da IVF sono associate ad un rischio maggiore di diabete mellito solo nelle pazienti sovrappeso o obese

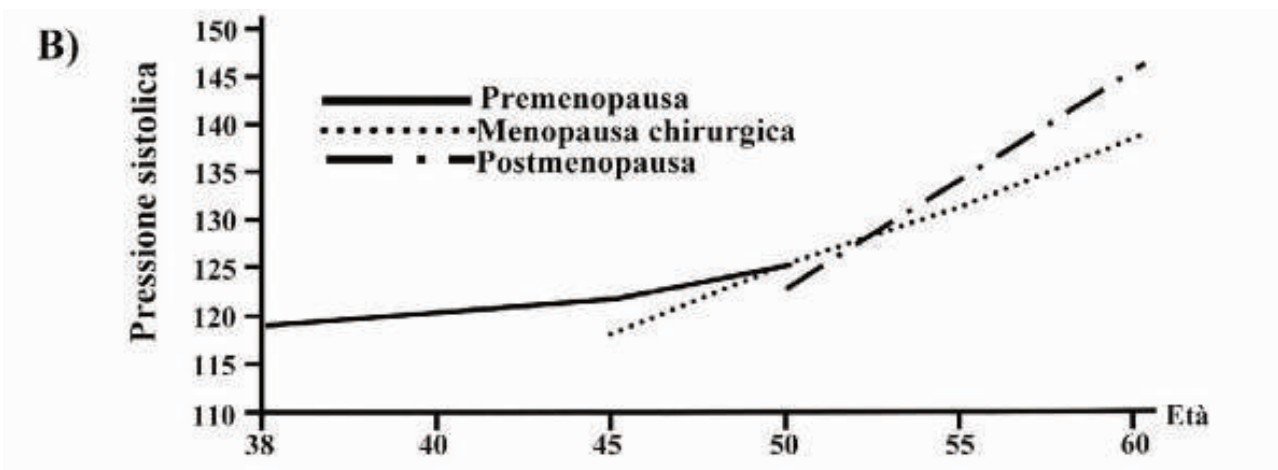
La pressione sistolica aumenta in maniera graduale con l'età indipendentemente dai valori pressori iniziali. La pressione diastolica aumenta anch'essa fino all'età di 55-60 anni per poi scendere progressivamente



La pressione arteriosa in rapporto all'età: dati medi dei gruppi in rapporto al sesso.

Le modificazioni dei livelli pressori mostrano un comportamento diverso in relazione al sesso.

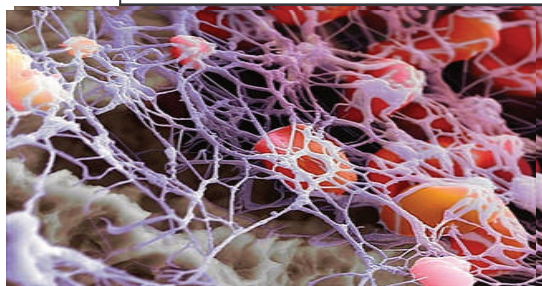
Nella donna fino a 40 anni i livelli pressori sono mediamente inferiori rispetto all'uomo; questo comportamento, tuttavia, si modifica nettamente, nel sesso femminile, in età peri e postmenopausale in cui si raggiungono valori pressori medi superiori a quelli di soggetti di pari età ma di sesso maschile



Netta prevalenza per le malattie cardiovascolari nel sesso maschile se si confrontano popolazioni di donne in età fertile e uomini di pari età, con un rapporto di circa 6 a 1; **tale tasso di mortalità si mostra tuttavia equivalente per entrambi i sessi qualora si confrontino donne in età peri e postmenopausale e uomini della medesima classe di età**

Disordini trombofilici congeniti

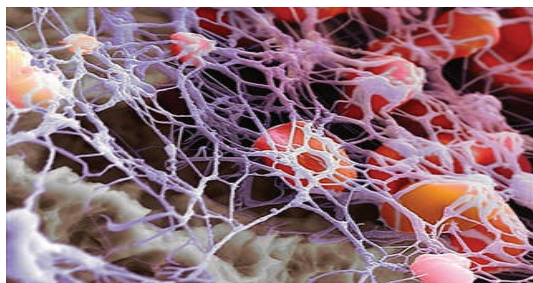
Thrombophilia	Prevalence (% , range)	
	General population	Patients with thrombosis
Antithrombin deficiency	0.02–0.2	1-3
Protein C deficiency	0.2–0.4	3-5
Protein S deficiency	0.03–0.1	1-5
Factor V Leiden	0.6–7	10-50
Prothrombin G20210A	0.2–3	6-18
Hyperhomocysteinemia (MTHFR C677T)	5	10
Elevated factor VIII levels	11	25



Benedetto C et al, *Ann N Y Acad Sci.* 2010

Trombofilia congenita: rischio relativo di primo episodio di trombosi venosa profonda o embolia polmonare

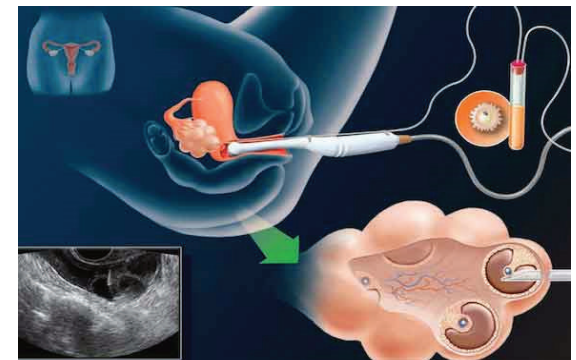
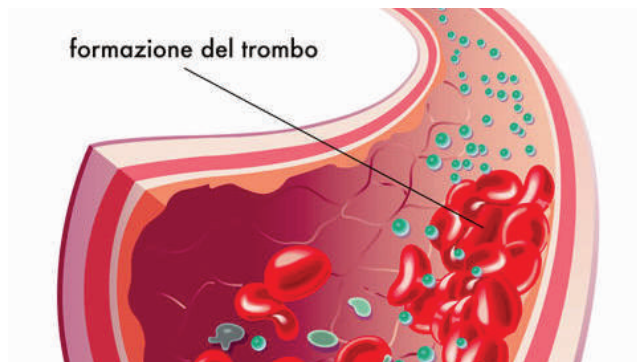
<u>Fattore congenito</u>	→	<u>Aumento Rischio di trombosi</u>
•Fattore V di Leiden (eterozigote)	→	3-5
•Fattore V di Leiden (omozigote)	→	10
•Protrombina G2021A (eterozigote)	→	2 - 4
•Antitrombina III (deficienza)	→	10-20
•Proteina C (deficienza-eterozigote)	→	5-15
•Proteina S (deficienza-eterozigote)	→	1,6 - 11,5



MacCallum, 2014, BMJ

TROMBOFILIA E PMA

1. Modificazioni del sistema emocoagulativo durante la stimolazione ovarica
2. Complicanze tromboemboliche nella PMA
3. Il ruolo delle trombofilie nella PMA



THE LANCET

Volume 376 · Number 9734 · Pages 1-68 · July 3-9, 2010

www.thelancet.com

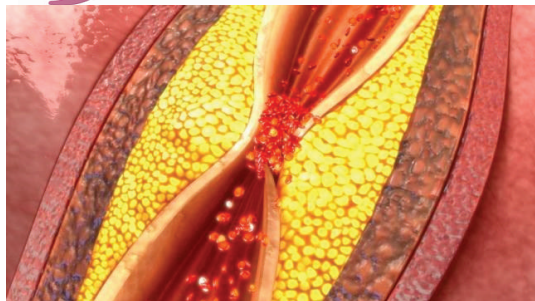
ORIGINAL ARTICLES

THROMBOEMBOLIC PHENOMENA AFTER OVARIAN STIMULATION WITH HUMAN GONADOTROPHINS

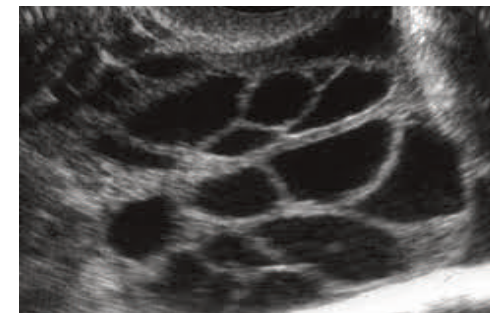
M.Mozes M.D. Warsaw(DIRECTOR) H.Bogokowsky M.D. Bucharest(SENIOR ASSISTANT) E.Antebi M.D. Jerusalem(ASSISTANT) B.Lunenfeld M.D. Geneva(DIRECTOR) E.Rabau M.D. Berlin(DIRECTOR) D.M.Serr M.B. Leeds(DEPUTY DIRECTOR) A.David MD. Paris(SENIOR ASSISTANT) M.Salomy M.D. Jerusalem(ASSISTANT)



1965: suggerita la relazione causale tra stimolazione e trombosi



Stimolazione ovarica



Incremento livello basale di Estrogeni ENDOGENI di 20-50 volte

Riduzione di:

- Antitrombina III
- Prot. C
- Prot. S
- Fattori della fibrinolisi (tPA, PAI 1)

Aumento di:

- Fattore di Von Willebrand
- Fattori VIII e V
- Fibrinogeno
- resistenza alla prot. C
- D-dimero
- Protrombina



Stato protrombotico ?

OHSS

Modifiche al sistema coagulativo molto più accentuate

**Attivazione del
sistema RAA**

Iperestrogenemia

Aumento permeabilità vascolare



**Fuoriuscita di liquido nel
terzo spazio:ASCITE**



**EMOCONCENTRAZIONE +
concentrazione fattori coagulazione**

AOGS SYSTEMATIC REVIEW

Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review

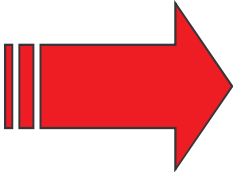
MARIA SENNSTROM¹, KARIN ROVA² , MARGARETA HELLGREN³, RAGNHILD HJERTBERG⁴,
EVA NORD¹, LARS THURN^{2,5}  & PELLE G. LINDQVIST^{2,6} 

¹Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, ²CLINTEC, Karolinska Institute and Stockholm IVF, Stockholm, ³Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Clinical Research, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, ⁴Ultragyn, Stockholm, ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Skåne University Hospital, Lund, and ⁶Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

“The antepartum risk of VTE after IVF is doubled, compared with the background pregnant population, and is in turn related to a very high risk of VTE after OHSS in the first trimester.

We recommend that IVF patients with OHSS be prescribed low-molecular-weight heparin during the first trimester, whereas other IVF patients should be given thromboprophylaxis based on the same risk factors as other pregnant women”.

Table II Main insights from the published case reports on the relationship between ovarian hyper-stimulation and thrombosis.



Characteristics	ATE	VTE
Relative frequency (ATE versus VTE)	1	2
Concomitant to OHSS	90–95%	70–78%
Before final oocyte maturation trigger	3%	3%
Concomitant to pregnancy	46%	97%
Mean time since embryo transfer (days)	10–11	40–42
Thrombophilia ^a	19–26%	41–48%
Most common location/	Brain (stroke), extremities, heart (myocardial infarction)	Upper extremities, neck, intracranial

Adapted from Stewart *et al.* (1997), Rao *et al.* (2005), Chan and Ginsberg (2006), Chan and Dixon (2008), Chan (2009) and Nelson (2009).

ATE, arterial thrombotic events; VTE, venous thromboembolism; OHSS, ovarian hyperstimulation.

^aIncludes women heterozygous for methylene-tetra-hydro-folate-reductase (MTHFR).

Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia

Trevor Baglin,¹ Elaine Gray,² Mike Greaves,³ Beverley J. Hunt,⁴ David Keeling,⁵ Sam Machin,⁶ Ian Mackie,⁶ Mike Makris,⁷ Tim Nokes,⁸ David Perry,¹ R. C. Tait,⁹ Isobel Walker⁹ and Henry Watson¹⁰

¹Addenbrooke's Hospital, Cambridge, ²NIBSC, South Mimms, ³University of Aberdeen, Aberdeen, ⁴Guy's and St Thomas', London, ⁵Churchill Hospital, Oxford, ⁶University College Hospital, London, ⁷Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, ⁸Derriford Hospital, Plymouth, ⁹Glasgow Royal Infirmary, Glasgow and ¹⁰Aberdeen Royal Infirmary, UK

Recommendation

- Testing asymptomatic women before assisted conception and those with ovarian hyperstimulation syndrome is not indicated (1B).

La presenza ASINTOMATICA di trombofilia influenza gli esiti della IVF, lo sviluppo di OHSS o l'insorgenza di trombosi?



Ipotesi eziopatogenetiche

Aumento delle microtrombosi nel sito di impianto



Alterazione dell'invasione dei vasi materni da parte del sinciziotrofoblasto

| REPRODUCTIVE REASONING: HEMATOLOGY AND REPRODUCTION |



Anticoagulation and *in vitro* fertilization and ovarian stimulation

Shannon M. Bates^{1,2}

¹Department of Medicine, McMaster University and ²Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada

Hematology, 2014

Table 1. Association between thrombophilia and failure of assisted reproduction

Thrombophilia	Type of study	No. of studies	Likelihood of viable pregnancy
Factor V Leiden mutation	Case-control	8	OR = 3.08 (95% CI, 1.77-5.36)
	Cohort	3	RR = 0.62 (95% CI, 0.35-1.08)
Prothrombin gene mutation	Case-control	8	OR = 1.48 (95% CI, 0.71-3.06)
	Cohort	2	RR = 0.85 (95% CI, 0.36-1.97)
Protein C deficiency	Case-control	3	OR = 1.68 (95% CI, 0.17-16.49)
Protein S deficiency	Case-control	3	OR = 1.58 (95% CI, 0.48-5.49)
Antithrombin deficiency	Case-control	3	OR = 2.09 (95% CI, 0.35-11.28)
Antiphospholipid antibody	Case-control	20	OR = 3.33 (95% CI, 1.77-6.26)
	Cohort	10	RR = 0.97 (95% CI, 0.58-1.68)

OR indicates odds ratio; and RR, risk ratio.
Data are from Di Nisio et al.⁷

Di Nisio, 2011

Aumento di 3 volte del rischio di fallimento di impianto in pazienti con mutazione del fattore V (OR 3.08, 95% CI 1.77 to 5.36); **L'analisi circoscritta ai 3 studi di coorte non dimostrava invece associazione significativa (OR 0.62, 95 % CI 0.35 to 1.08).**

Nessuna delle altre alterazioni trombofiliche (P2 mutation, AT, protein C, or protein S deficiency) sono risultate associate al fallimento di impianto.

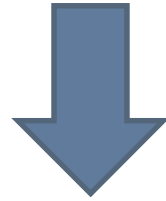
Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and *in vitro* fertilization: prospective cohort study

Giuseppe Ricci^{1,*}, Paolo Bogatti², Leo Fischer-Tamaro¹,
Elena Giolo¹, Stefania Luppi¹, Marcella Montico³, Luca Ronfani³,
and Marcello Morgutti⁴

- The **prevalence** of thrombophilic mutations was **the same** among women requiring IVF (6.9%) and women with spontaneous pregnancy (6.9%)
- **FVL and PGM presence in asymptomatic women and in the absence of other risk factors do not influence IVF outcome (implantation, pregnancy, live birth), or represent risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), or favour thrombosis after IVF.**



Screening for FVL and PGM does not appear to be justified to identify the patients at the risk for IVF failure, and/or for OHSS, and/or for thrombotic complications



Importante valutare il rischio complessivo:

- Età > 35-40 anni (RR 2)
- Storia personale di TVP
- Anamnesi familiare positiva per TVP
- Obesità (RR 3)
- Trombofilia (sia congenita che acquisita)
- Altri fattori: vene varicose AAI,
- fumo, allettamento prolungato



ACCURATA ANAMNESI



COME RIDURRE I RISCHI ASSOCIATI ALLA STIMOLAZIONE NELLE PAZIENTI CON PATOLOGIE PREESISTENTI?

- Accurata valutazione del rischio di base nelle pazienti che si sottopongono a PMA

- Correzione dei fattori modificabili:

- perdita di peso se obesità
- sospensione del fumo
- terapia adeguata in caso di ipertensione, tireopatie, diabete



- Prevenzione della sindrome da iperstimolazione ovarica
- Profilassi con EBPM in casi selezionati





**THANK YOU
FOR YOUR
ATTENTION!**