

XIX Congresso Nazionale A.G.E.O.
**PREDITTIVITÀ E DIAGNOSI PRECOCE
IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA**

Napoli 6 - 7 Giugno 2019

*Biblioteca Nazionale
Vittorio Emanuele III
Sala Rari*

Presidenti:

*Rosa Ariviello
Riccarda Triolo*

Programma

**Decremento della
natalità in Italia ed
importanza dell'età della
donna.**

Elisabetta Trabucco, M.D.

GENERA -Centri di Medicina della Riproduzione, Italia



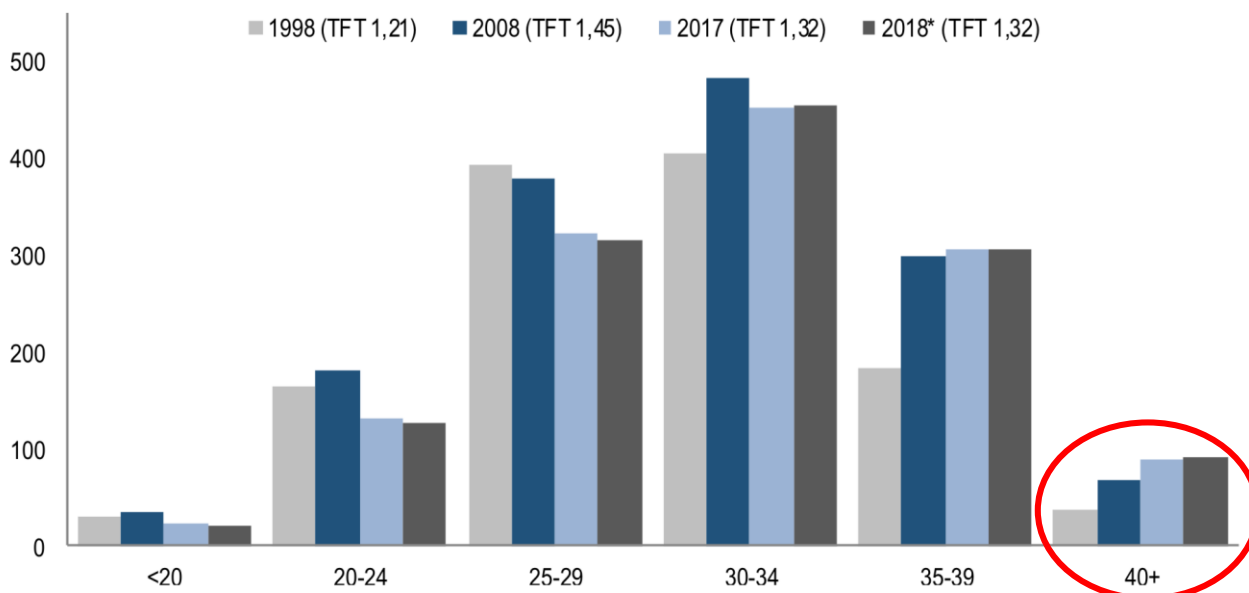
Significativa riduzione delle nascite e dei tassi di fecondità in Italia

Nati e tassi di fecondità totale in Italia: 2008-2017

Istat 28 novembre 2018

	2008	2010	2014	2015	2016	2017
Nati in totale	576.659	561.944	502.596	485.780	473.438	458.151
Nati da genitori italiani	480.217	457.171	398.540	385.014	373.075	358.940
Tassi di fecondità totale	1,45	1,46	1,37	1,35	1,34	1,32
Tassi di fecondità donne italiane	1,34	1,34	1,29	1,27	1,26	1,24
Età media al parto donne italiane	31,7	31,9	32,1	32,3	32,4	32,5

Aumento dell'età materna al parto (prima gravidanza)



Età media al parto donne Italiane 1965
23 anni

Rispetto al 2008 a diminuire sono soprattutto...

I PRIMI FIGLI

• 214.267 (-25%)

**I NATI DA
GENITORI
CONIUGATI**

• 316.543 (-32%)

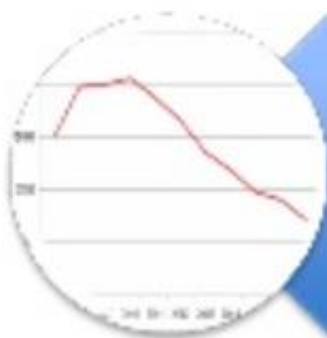
**I NATI DA
GENITORI
ENTRAMBI
ITALIANI**

• 358.940 (-25%)

Quali sono le cause principali?



Effetti 'strutturali'

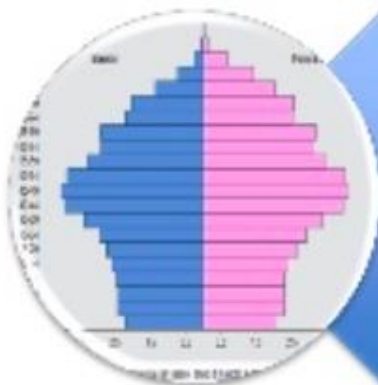


Cala la fecondità



Calano i matrimoni

Quali sono le cause principali?



Effetti 'strutturali'

Al primo gennaio 2018 le donne residenti tra 15 e 29 anni sono poco più della metà di quelle tra 30 e 49 anni. Se consideriamo il complesso di donne in età feconda, fissata convenzionalmente tra i 15 e 49 anni, queste sono diminuite di circa 900.000 unità rispetto al 2008.

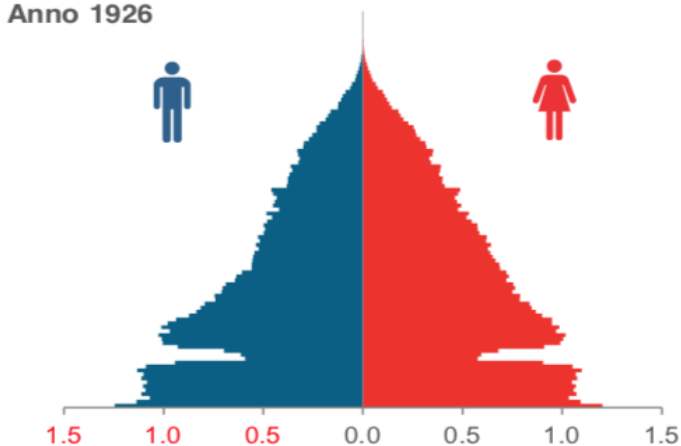
L'Istat ha stimato che il calo delle nascite tra il picco del 2008 e il 2017 è attribuibile **per i tre quarti all'effetto struttura**, dunque all'invecchiamento della popolazione femminile. La restante quota dipende invece dalla diminuzione della fecondità (da 1,45 nel 2008 a 1,32 nel 2017).

Variazione della distribuzione dell'età della popolazione Italiana negli ultimi 100 anni

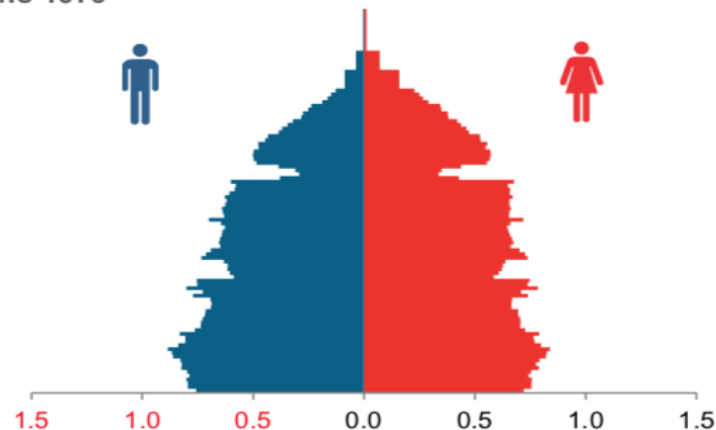
PIRAMIDI DELLE ETÀ DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE IN ITALIA

Anni 1926, 1952, 1976 e 2017. Valori percentuali

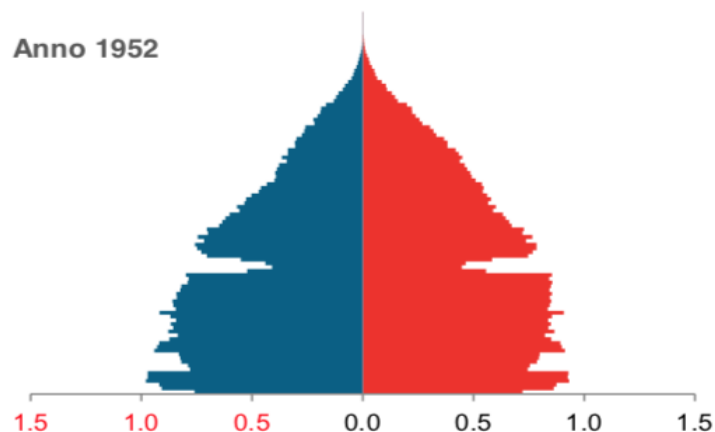
Anno 1926



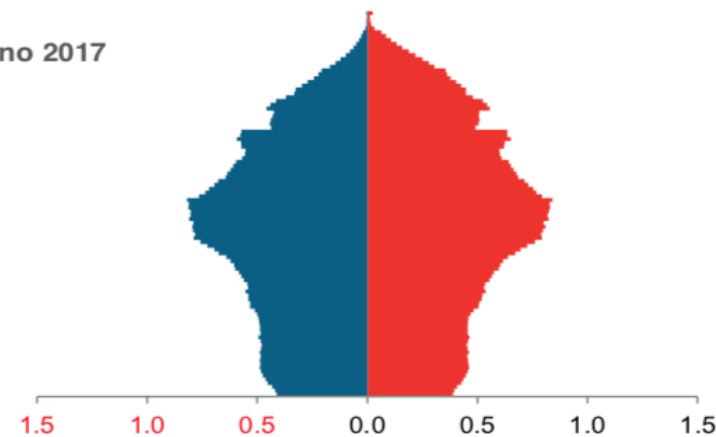
Anno 1976



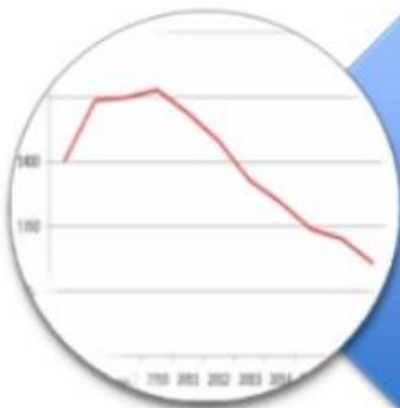
Anno 1952



Anno 2017



Quali sono le cause principali?



Cala la fecondità

	2008	2017
Italiane	1,34	1,24
Straniere	2,65	1,98
Totale	1,45	1,32

Numero medio di
figli per donna

Età media al
parto

	2008	2017
Italiane	31,7	32,5
Straniere	27,5	28,9
Totale	31,1	31,9

Donne nate nel 1950, 1960 e 1970: tasso di fecondità ed età alla prima gravidanza

Italia e ripartizioni	Donne senza figli	Donne con solo 1 figlio	Donne con 2 figli e più	Totale	Tasso di fecondità totale	Età mediana al primo figlio
Donne nate nel 1950						
Nord-ovest	9	33	58	100	1,7	24,0
Nord-est	11	31	58	100	1,7	23,7
Centro	7	27	65	100	1,8	23,7
Sud	15	8	77	100	2,3	24,0
Isole	15	8	77	100	2,2	23,7
ITALIA	11	22	66	100	1,9	23,8
Donne nate nel 1960						
Nord-ovest	16	33	51	100	1,5	26,5
Nord-est	16	33	50	100	1,5	26,1
Centro	12	30	58	100	1,6	25,7
Sud	12	12	76	100	2,1	23,9
Isole	11	15	74	100	2,0	23,7
ITALIA	13	25	62	100	1,7	25,2
Donne nate nel 1970 (a)						
Nord-ovest	24	28	47	100	1,3	31,3
Nord-est	25	29	47	100	1,3	31,1
Centro	22	24	54	100	1,4	30,9
Sud	19	10	71	100	1,7	27,5
Isole	17	17	66	100	1,7	27,4
ITALIA	21	23	56	100	1,5	29,8

**Donne nate
nel 1980:**

Tasso fecondità

1,3

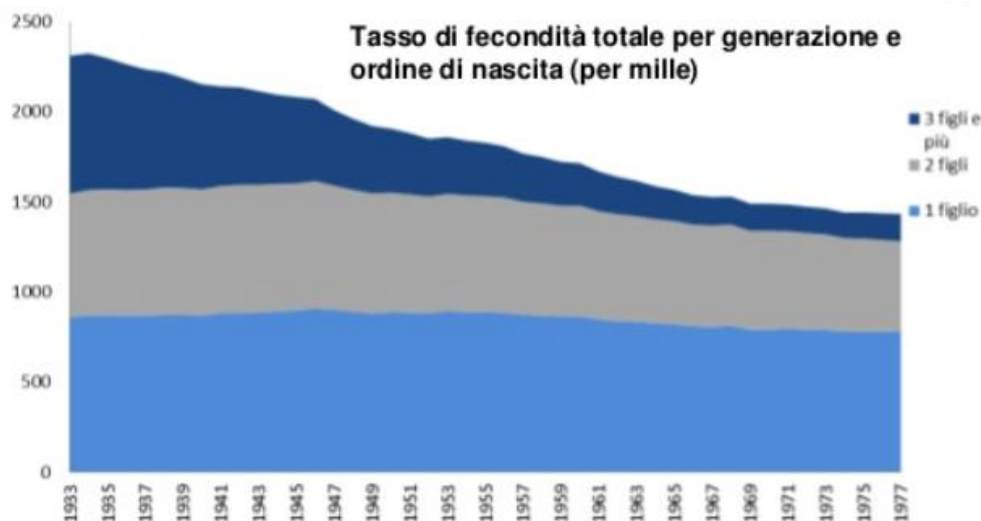
Età mediana:

32,3

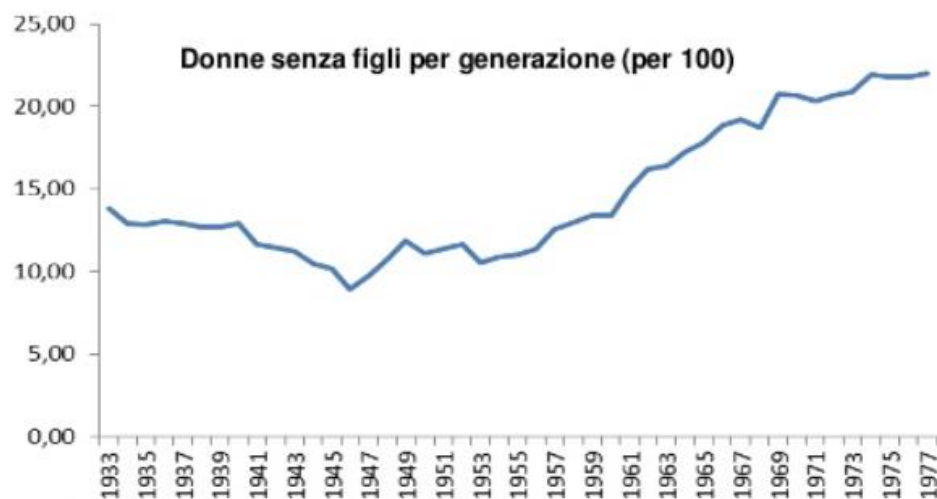
**Donne nate
nel 1990:**

?

Di generazione in generazione si riduce la fecondità e aumentano le donne senza figli

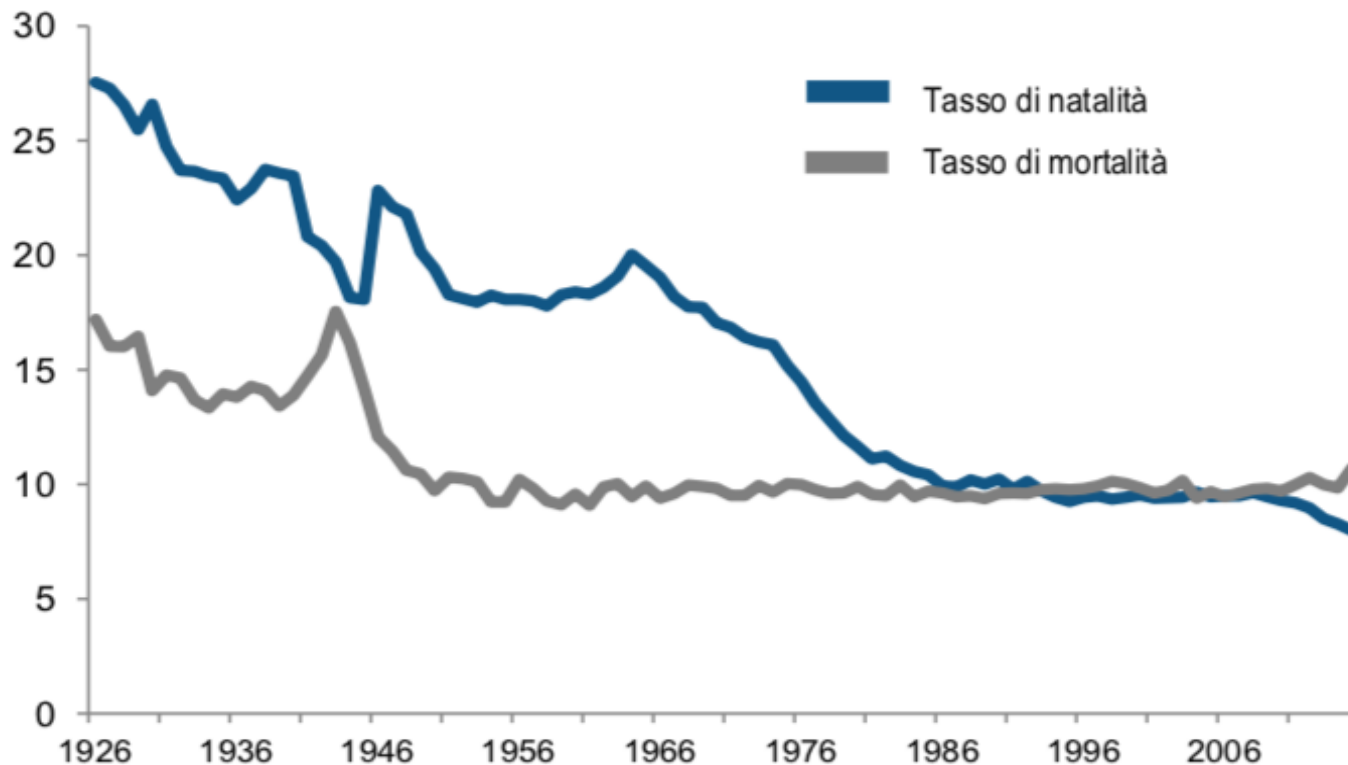


La posticipazione dell'evento nascita ha portato ad una contrazione dei secondi figli e ad una drastica diminuzione dei terzi figli e oltre.



Allo stesso tempo aumentano sensibilmente le donne senza figli: oltre una su cinque per le nate nel 1977 (stima a fine vita riproduttiva), il doppio rispetto alla generazione del 1950 (11,1%).

Variazione dei tassi di natalità e mortalità in Italia negli ultimi 100 anni



... e per cercare di ridurre la denatalità

L'attuale denatalità mette a rischio il welfare.



Ministero della Salute

PIANO NAZIONALE PER LA FERTILITÀ

“Difendi la tua fertilità, prepara una culla nel tuo futuro”

CONTRIBUTO DEL

**“TAVOLO CONSULTIVO IN MATERIA DI
TUTELA E CONOSCENZA DELLA FERTILITÀ E
PREVENZIONE DELLE CAUSE DI INFERTILITÀ”**

PER IL PIANO NAZIONALE PER LA FERTILITÀ

Per favorire la natalità, se da un lato è imprescindibile lo sviluppo di *politiche intersettoriali e interistituzionali (premi alle nascite; sgravi fiscali, congedi parentali, servizi e assistenza per l'infanzia)* a sostegno della genitorialità, dall'altro sono indispensabili *politiche sanitarie ed educative* per la tutela della fertilità che siano in grado di *migliorare le conoscenze dei cittadini al fine di promuoverne la consapevolezza e favorire il cambiamento*

... e per cercare di ridurre la denatalità

A tal fine il Piano si prefigge di:

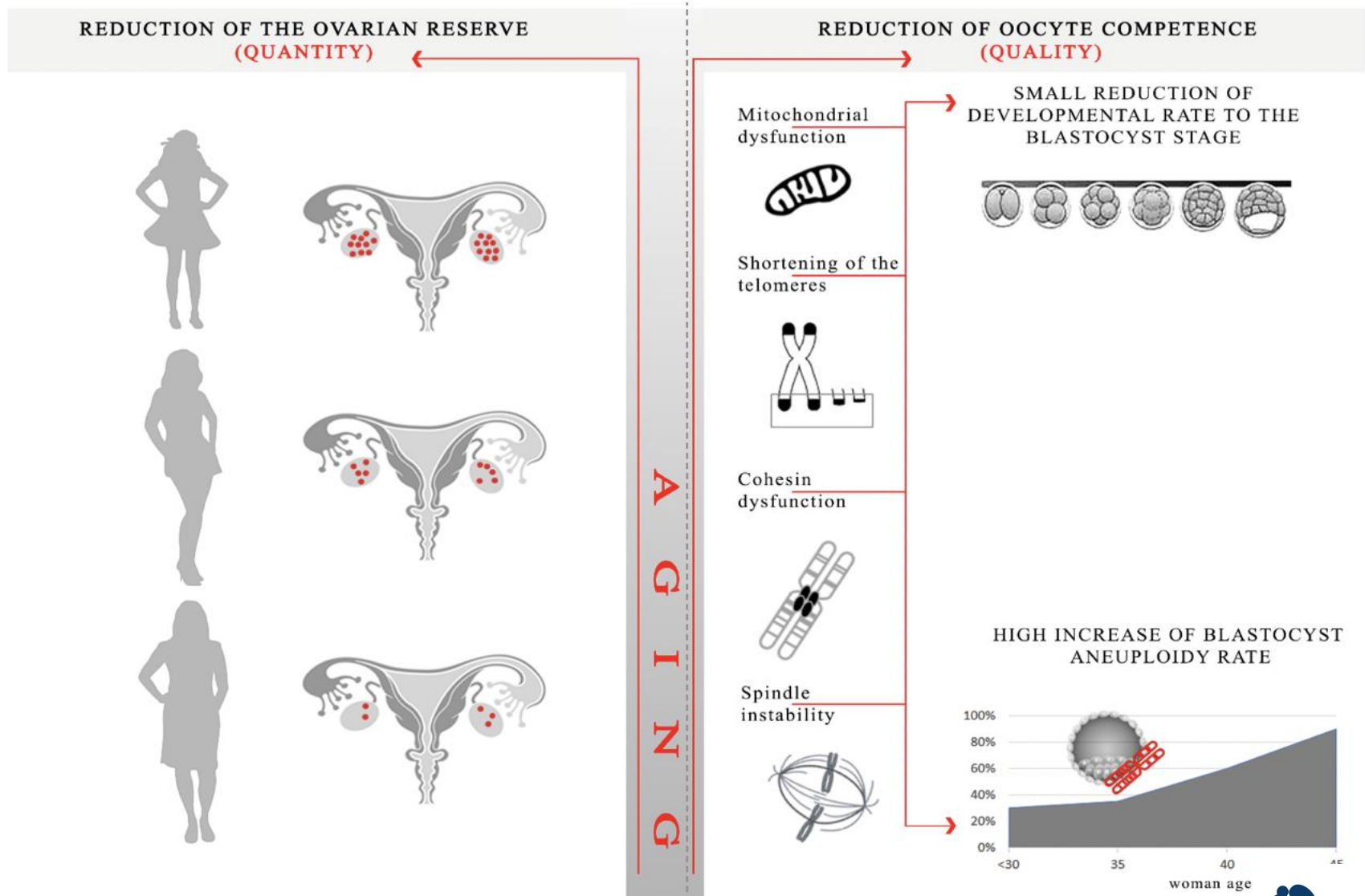
- 1) **Informare i cittadini** sul ruolo della Fertilità nella loro vita, sulla sua durata e su come proteggerla evitando comportamenti che possono metterla a rischio
- 2) **Fornire assistenza sanitaria qualificata** per difendere la Fertilità, promuovere interventi di prevenzione e diagnosi precoce al fine di curare le malattie dell'apparato riproduttivo e intervenire, ove possibile, per ripristinare la fertilità naturale
- 3) **Sviluppare nelle persone la conoscenza** delle caratteristiche funzionali della loro fertilità per poterla usare scegliendo di avere un figlio consapevolmente ed autonomamente.
- 4) **Operare un capovolgimento della mentalità corrente** volto a rileggere la Fertilità come bisogno essenziale non solo della coppia ma dell'intera società, promuovendo un rinnovamento culturale in tema di procreazione.

www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2367_allegato.pdf

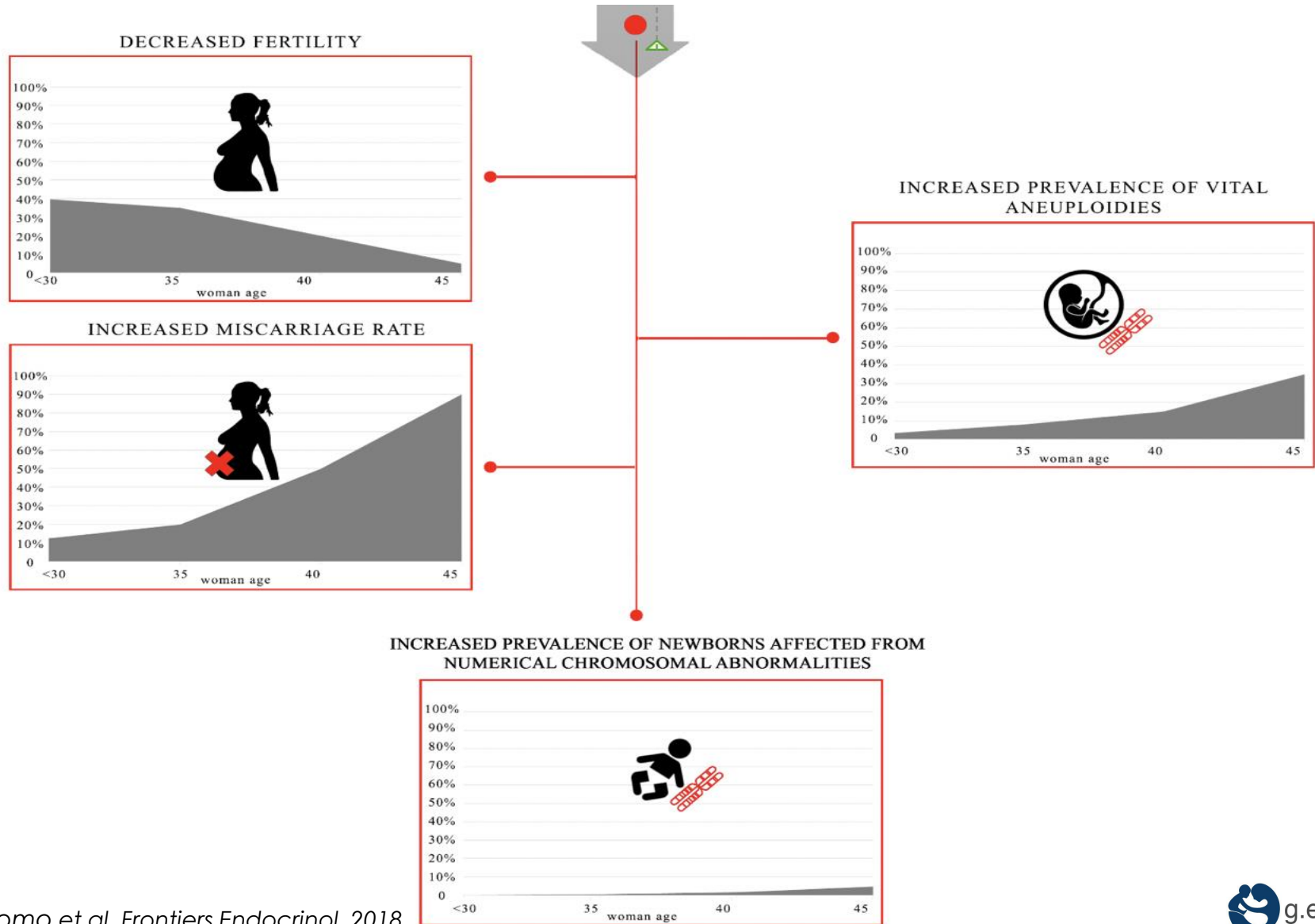
Riduzione della fertilità naturale con l'aumento dell'età della donna



'Ageing' femminile: un problema di quantità e qualità ovocitaria

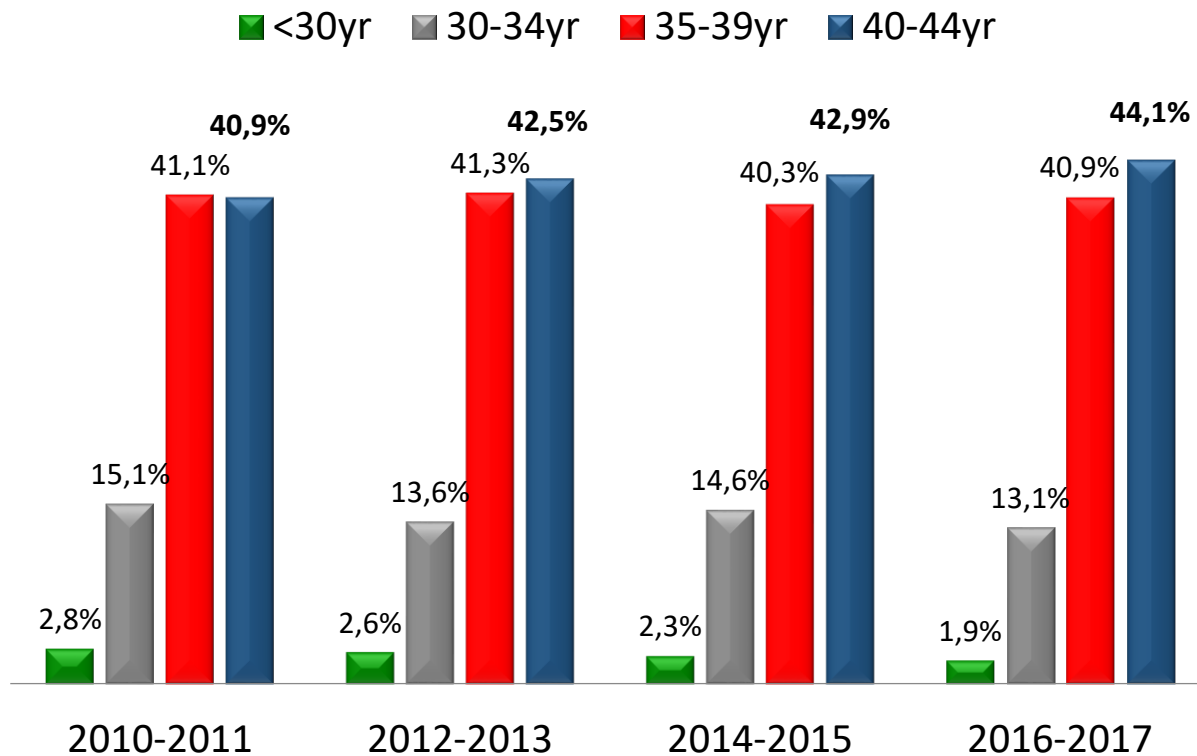


'Ageing' femminile e conseguenze cliniche



FIV/ET: la percentuale di donne >40 aa continua ad aumentare ...

GENERA: età al prelievo ovocitario



GENERA

PAZIENTI FIV

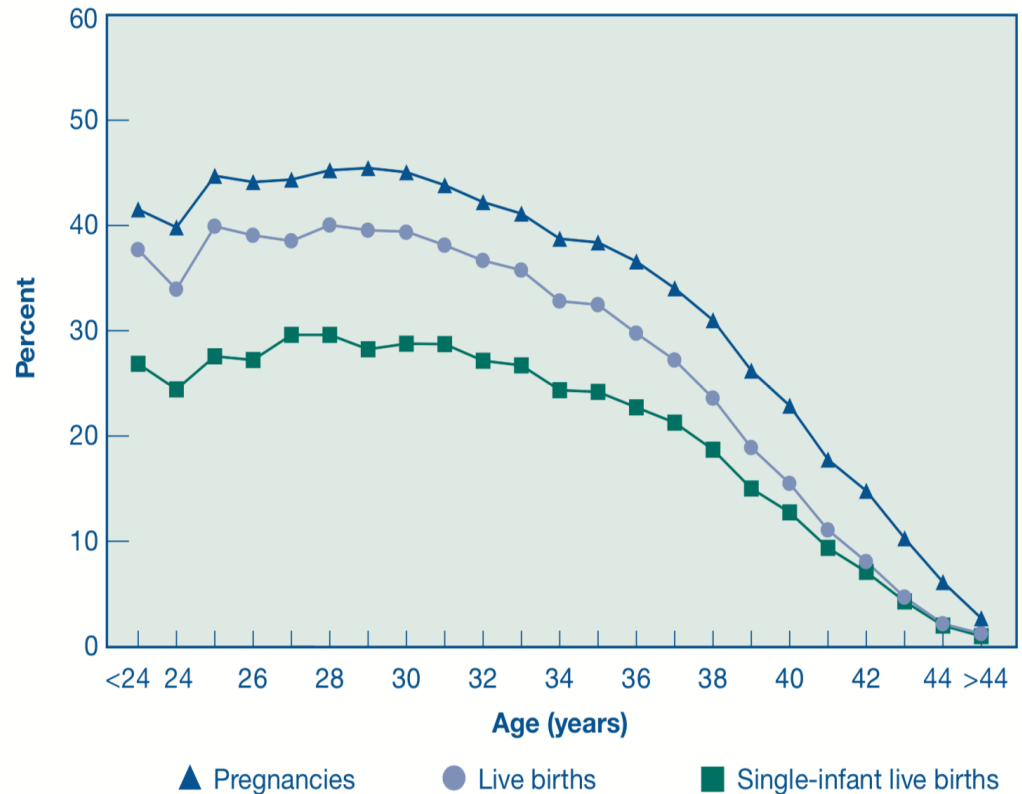
85% ≥ 35 yr

44% ≥ 40 yr

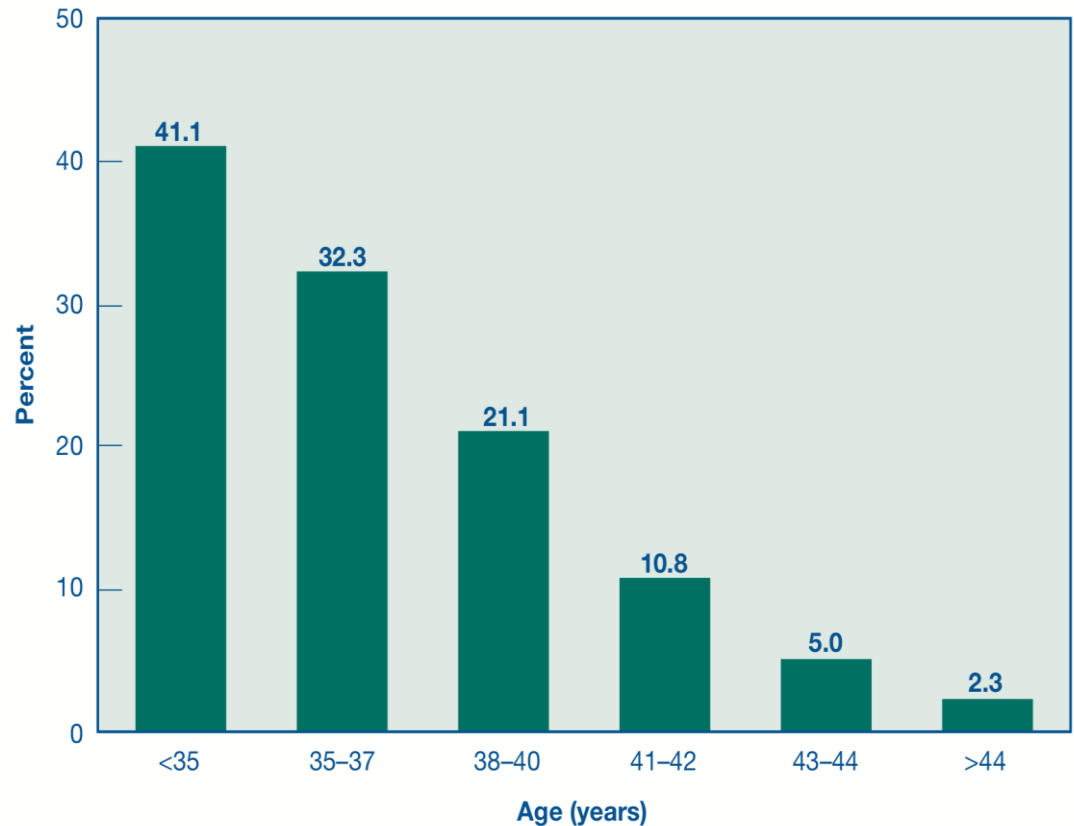
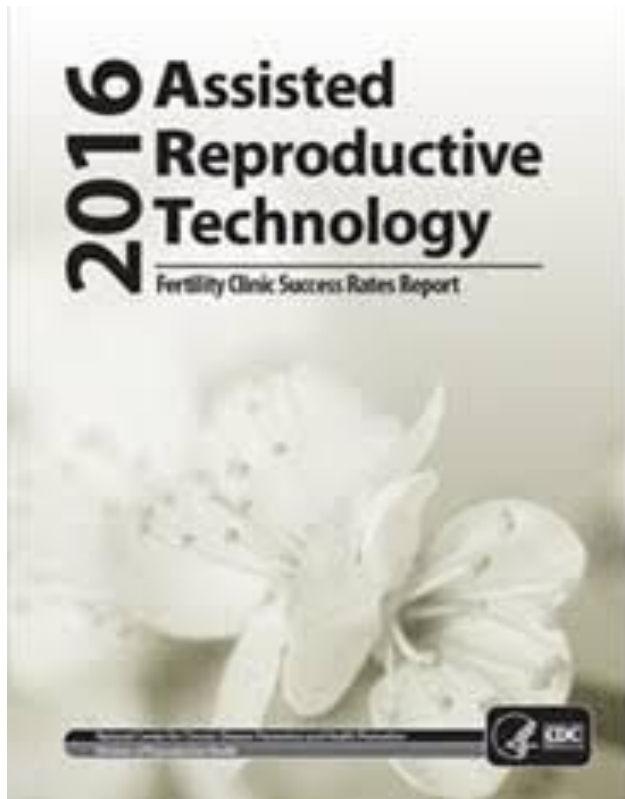
**73% dei pazienti
FIV ha più di 35 aa.
(40.000 cicli/anno
in Italia, 2015)**



I Bambini sani nati per ciclo IVF si riducono progressivamente con l'età della donna

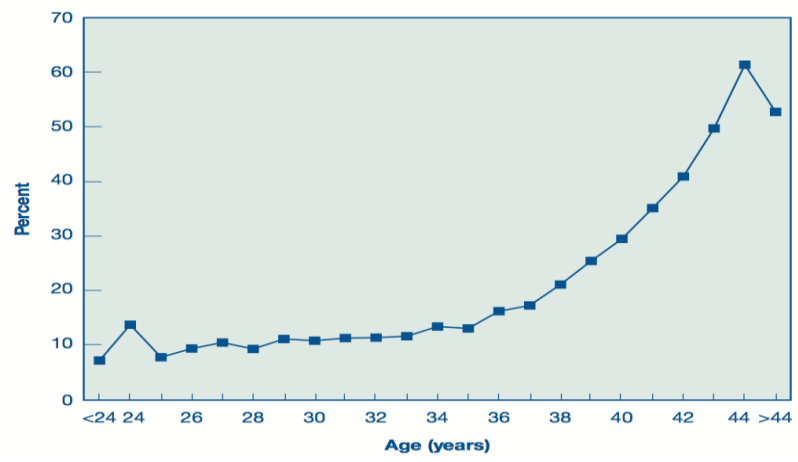


...così come i tassi d'impianto

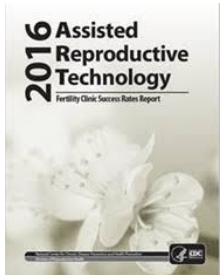


Parallelamente ad una riduzione dei nati vivi e dei tassi d'impianto abbiamo un drammatico incremento dei tassi di aborto

Percentages of ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos That Resulted in Miscarriage, by Age of Woman, 2014



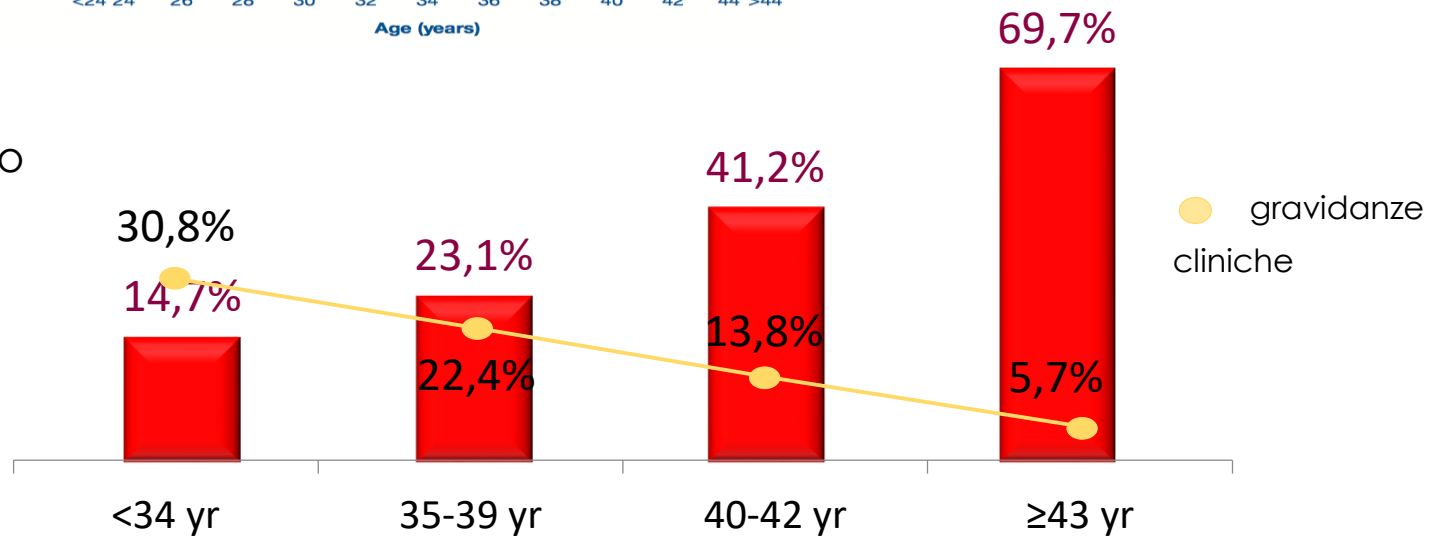
CDC, US ART Register 2016



● tassi di aborto



registro
italiano ART
2014



Tassi di euploidia embrionaria ed età femminile

Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 5, May 2016

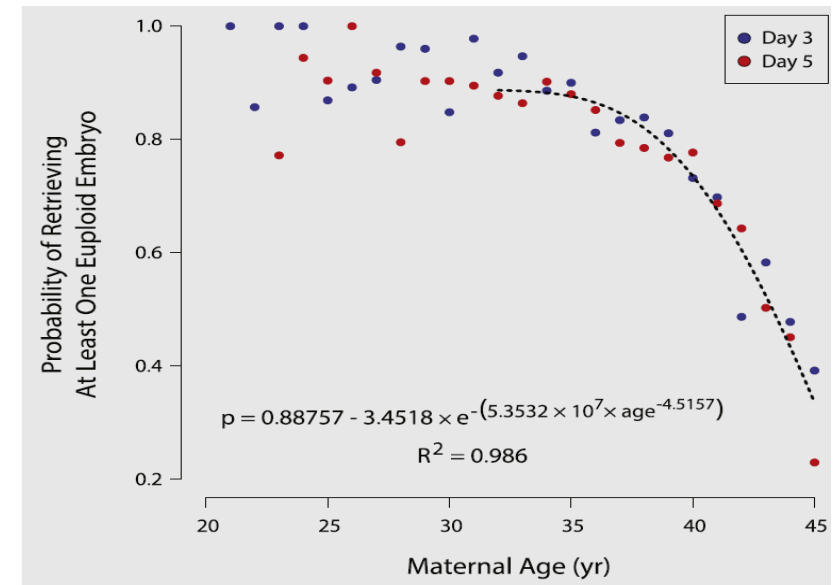
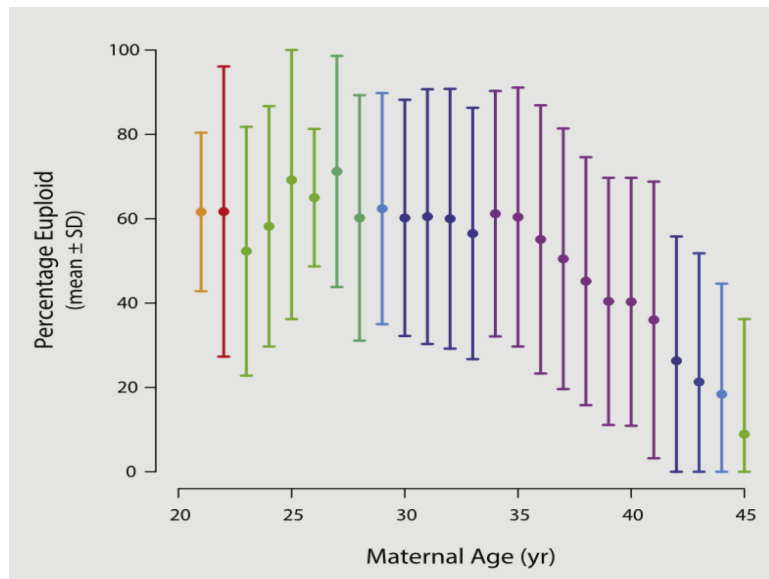
Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening

Zachary P. Demko, Ph.D.,^a Alexander L. Simon, B.S.,^a Rajiv C. McCoy, Ph.D.,^b Dmitri A. Petrov, Ph.D.,^c and Matthew Rabinowitz, Ph.D.^a

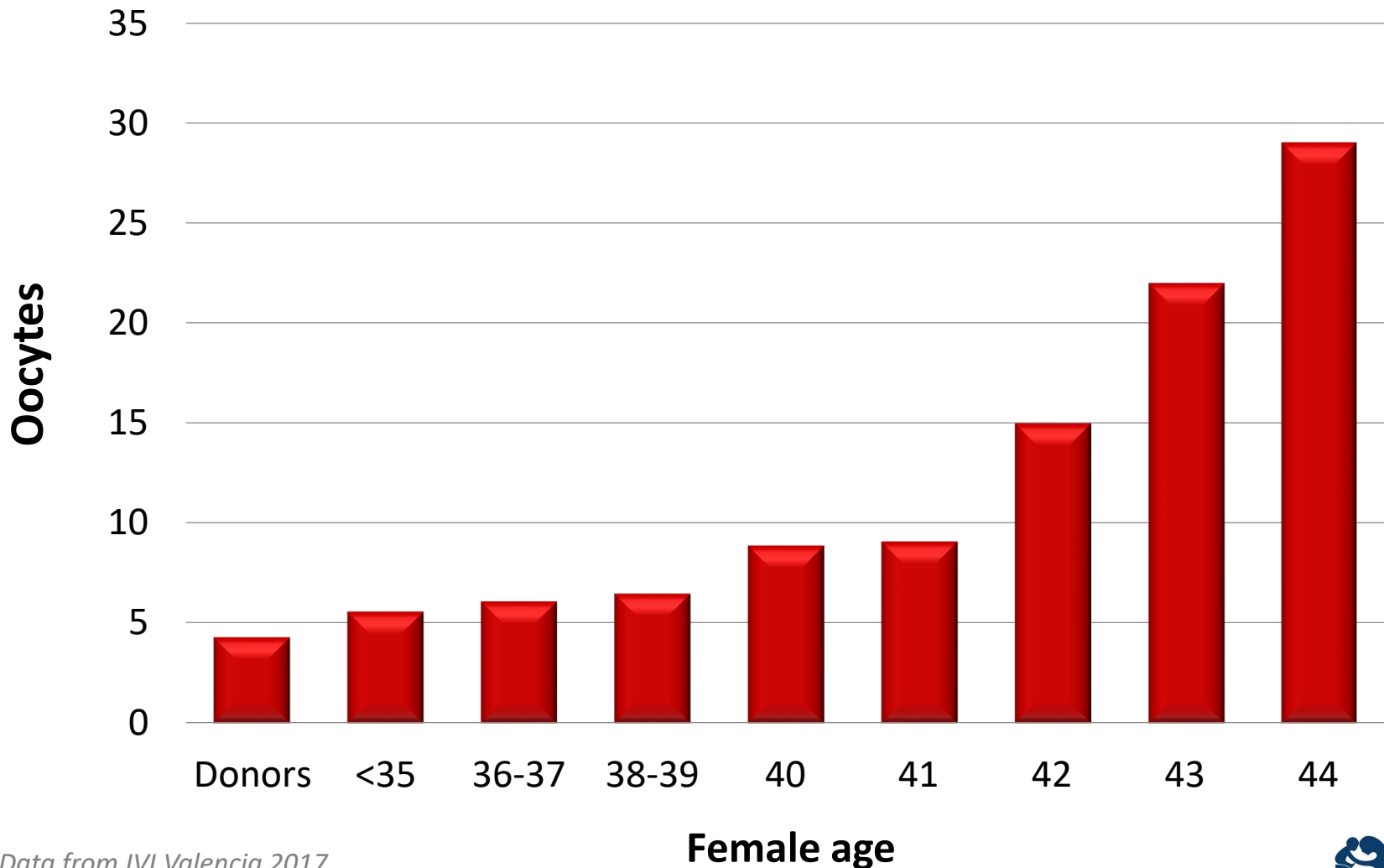
Resultati: 37,711 embrioni analizzati: 22,599 day-3 e 15,112 day-5

Conclusioni: i risultati confermano la nota relazione inversa tra età materna avanzata (>35aa) e l'euploidia embrionale.

Basse chances di ottenere almeno un embrione euploide

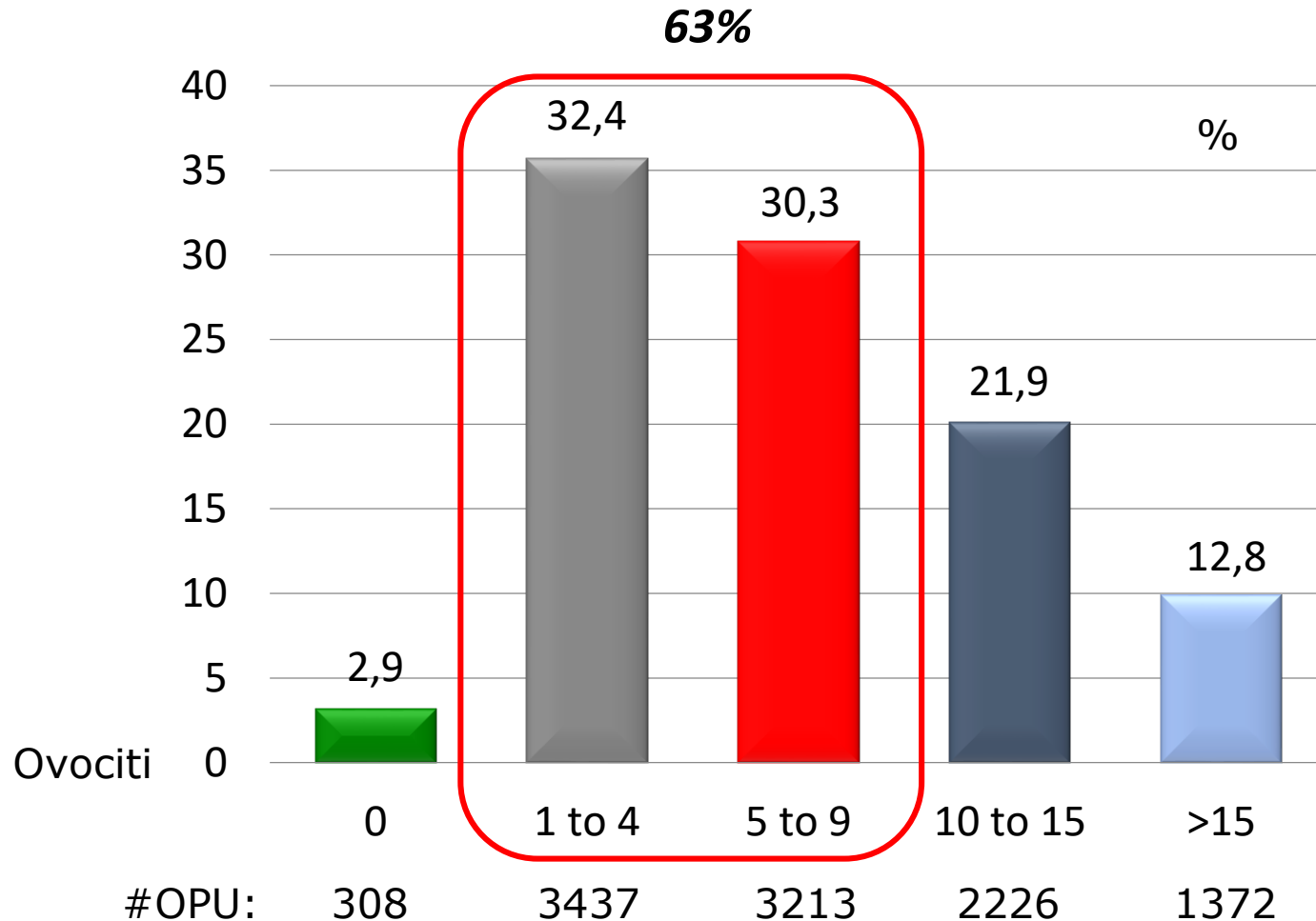


Numero di ovociti per ottenere una blastocisti euploide in accordo alla età materna

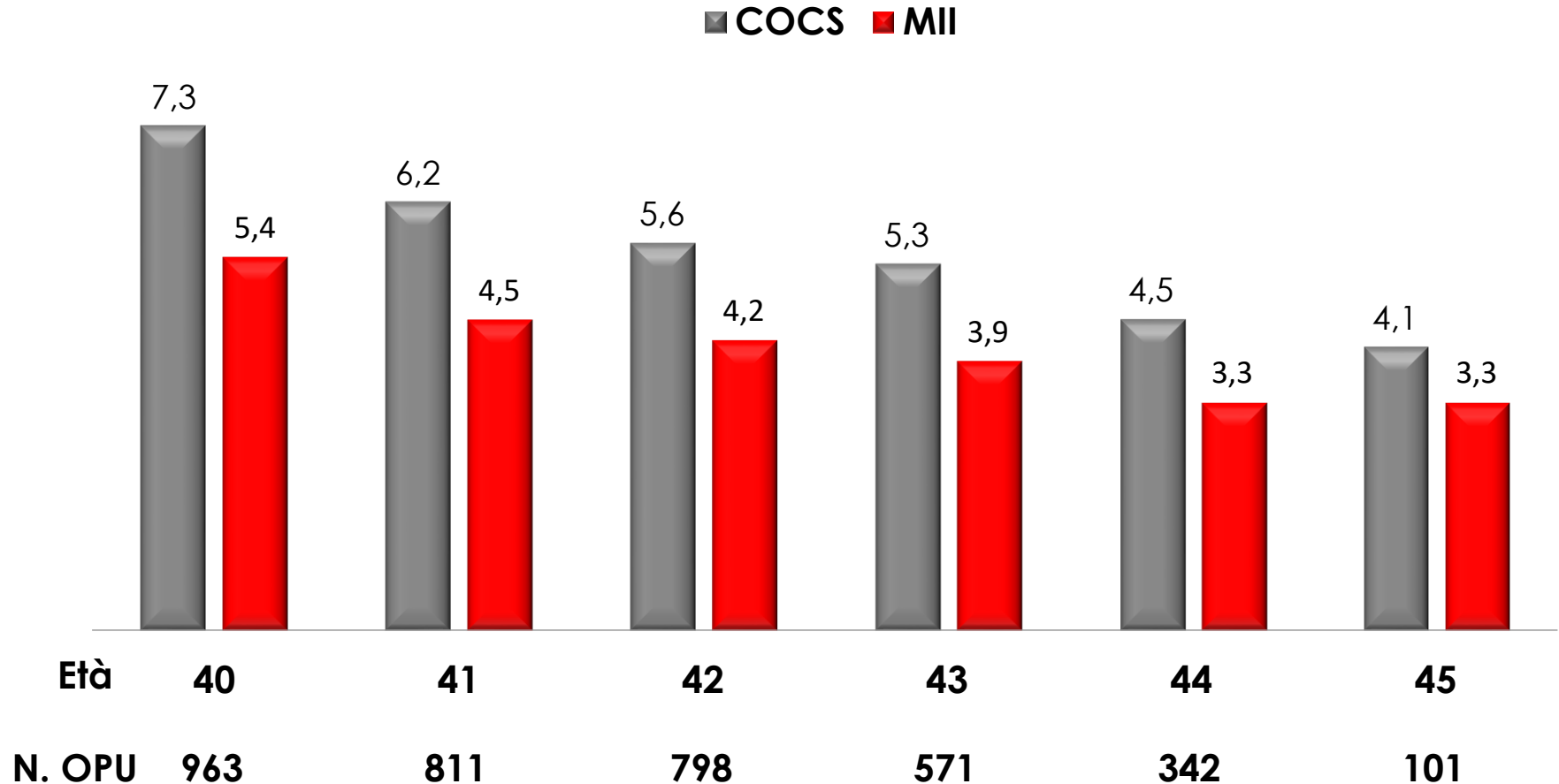


Sfortunatamente la maggior parte delle pazienti ha una risposta sub-ottimale alla stimolazione

10566 OPU in GENERA 2009-2018



Numero medio di ovociti recuperati in 3586 prelievi ovocitari in pazienti >40 aa (2010-2016)



Data from GENERA Rome 2017

Come minimizzare gli effetti negativi dell'età riproduttiva avanzata sulle possibilità di gravidanza?

❑ Strategie di prevenzione

Adottare interventi e comportamenti in grado di evitare il ricorso alla PMA in età anagrafica e biologica avanzata.

Fornire a tale fine alle donne strumenti di consapevolezza del proprio potenziale riproduttivo (**valutazione età ovarica**) affinché questo venga sfruttato nei tempi giusti o, qualora non ci fossero le condizioni socio-economiche, venga preservato (**social freezing**).

❑ Migliorare l'**efficacia e l'efficienza** dei trattamenti FIV riducendo il tempo di attesa alla gravidanza

Come possiamo valutare l'età ovarica?

OvAge: un Nuovo metodo per quantificare l'età ovarica combinando parametri clinici, biochimici e di ecografia 3D.

L'innovazione introdotta dal nuovo algoritmo è che il risultato finale non è una definizione generica di buona o cattiva riserva ovarica, come altri test già fanno.

Il test OvAge risponde con un numero. L'età ovarica.



OvAge
Conosci, puoi.

Dati utente

Nome: Maria	Cognome: Rossi
Data di nascita: 01/01/68	Indirizzo: via ..
Città: ----	Telefono: ..
Telefono mobile: ---	Mail: ---

Ti sei mai chiesta perché alcune donne riescono a concepire spontaneamente anche dopo 40 anni mentre altre, alla stessa età, stanno già raggiungendo la menopausa? La risposta si chiama **variabilità biologica**. Spiega le normali variazioni nel processo di invecchiamento tra donna e donna. Dipende in gran parte dall'età anagrafica, ma, ovviamente, non solo da quella.

Ogni donna, infatti, ha una **età biologica**, che dipende dalla riserva di follicoli immaturi presenti nelle ovaie. Sono proprio questi follicoli a determinare il ciclo mestruale, la possibilità di una gravidanza, la distanza dalla menopausa. Sono loro a determinare l'età ovarica.

Risultati OvAge

Medico inviante: ----	Data esecuzione OvAge: 01/07/15	Data refertazione: 01/07/15		
Età anagrafica: 47	OvAge® Età Ovarica 55			
AMH: 123	FSH: 456	AFC: 678	FI: 900	VI: 123

OvAge = a-b*AMH + c*FSH + d*AFC + e*FI + f*VI + g*AMH*AFC + h*FSH*AFC

Fino a ieri non esisteva un test in grado di determinare con precisione e facilità di comunicazione questo aspetto fondamentale della vita di ogni donna. Oggi esiste **OvAge**. Grazie a questo test, oggi la tua età ovarica corrisponde mediamente a quella di una donna di 55 anni. Conoscere la tua età ovarica ti permetterà di pianificare con tranquillità le tue scelte di vita. Potrai programmare in maniera sicura il tuo desiderio riproduttivo, decidendo consapevolmente

quanto rimandare o anticipare la ricerca della maternità. Potrai decidere di preservare la tua capacità riproduttiva, beneficiando delle nuove tecnologie a disposizione. Potrai evitare interventi chirurgici inutili, possibilmente dannosi, per patologie per le quali la menopausa è la migliore terapia esistente, naturale e pertanto sicura. Potrai individuare le soluzioni più sicure e adatte a te qualora tu abbia necessità di trattamenti per l'infertilità.

Ora che conosci l'età delle tue ovaie, discuti con il tuo Ginecologo su quale è la scelta più giusta per te.

Età Ovarica

Patient's self-assessment prima e dopo OvAge. Tutte le domande hanno risposte organizzate in una **scala a 4 punteggi** ("1 per niente", "2 in parte", "3 abbastanza", "4 assolutamente sì").

OvAge: applicazioni cliniche

Domande	Mean score pre-test	Mean score post-test
Pensi di avere abbastanza chiaro il concetto di età o riserva ovarica?	2,4	3,8
Credi di poter prendere delle decisioni informate sulla tua problematica ginecologica e la sua correlazione con la tua età ovarica?	1,1	3,7
Sei preoccupata per la tua capacità futura di ottenere una gravidanza?	3,7	1,9
Pensi sia utile per le donne avere consapevolezza sulla propria età ovarica e della propria distanza dalla menopausa	2,1	3,6

OvAge, esprimendosi sia in termini di **prognosi riproduttiva** che di **distanza dalla Menopausa** rende le donne più consapevoli di loro stesse e delle loro capacità riproduttive, e quindi meno preoccupate della loro fertilità futura. Le donne diventano anche più familiari con le questioni inerenti le loro patologie e più consapevoli del loro diritto a prendere decisioni sicure. Questa **consapevolezza** aiuta anche il ginecologo a gestire eticamente le proprie pazienti.



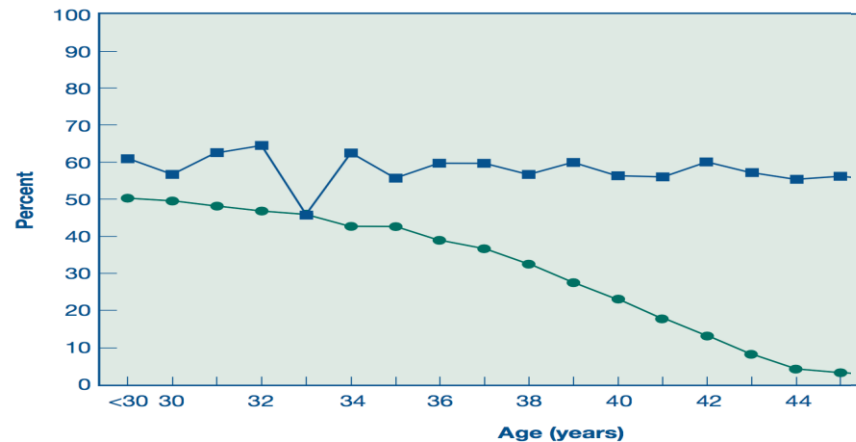
Cosa potremmo fare per migliorare i risultati fisiologicamente bassi della FIV nelle donne di età avanzata?

Punti critici:

- ❑ tempo fertile residuo ridotto
- ❑ ridotta efficacia dei trattamenti
- ❑ ridotta efficienza dei trattamenti

Possiamo aumentare l'efficacia dei nostri trattamenti?

- ❑ **NO** ... si se usiamo i loro ovociti
(non possiamo "correggere" le aneuploidie embrionali)
- ❑ **SI** ... se usiamo ovociti donati
(aumentiamo drasticamente le possibilità di trasferire embrioni euploidi)



Possiamo aumentare l'efficienza dei nostri trattamenti?

- ❑ **SI** ... possiamo ridurre il tempo di attesa della gravidanza
Time To Pregnancy TTP

Il tempo necessario per ottenere una gravidanza singola con nascita di un bambino sano è un aspetto fondamentale nel percorso decisionale per le donne di tutte le età che accedono ad un programma di PMA.

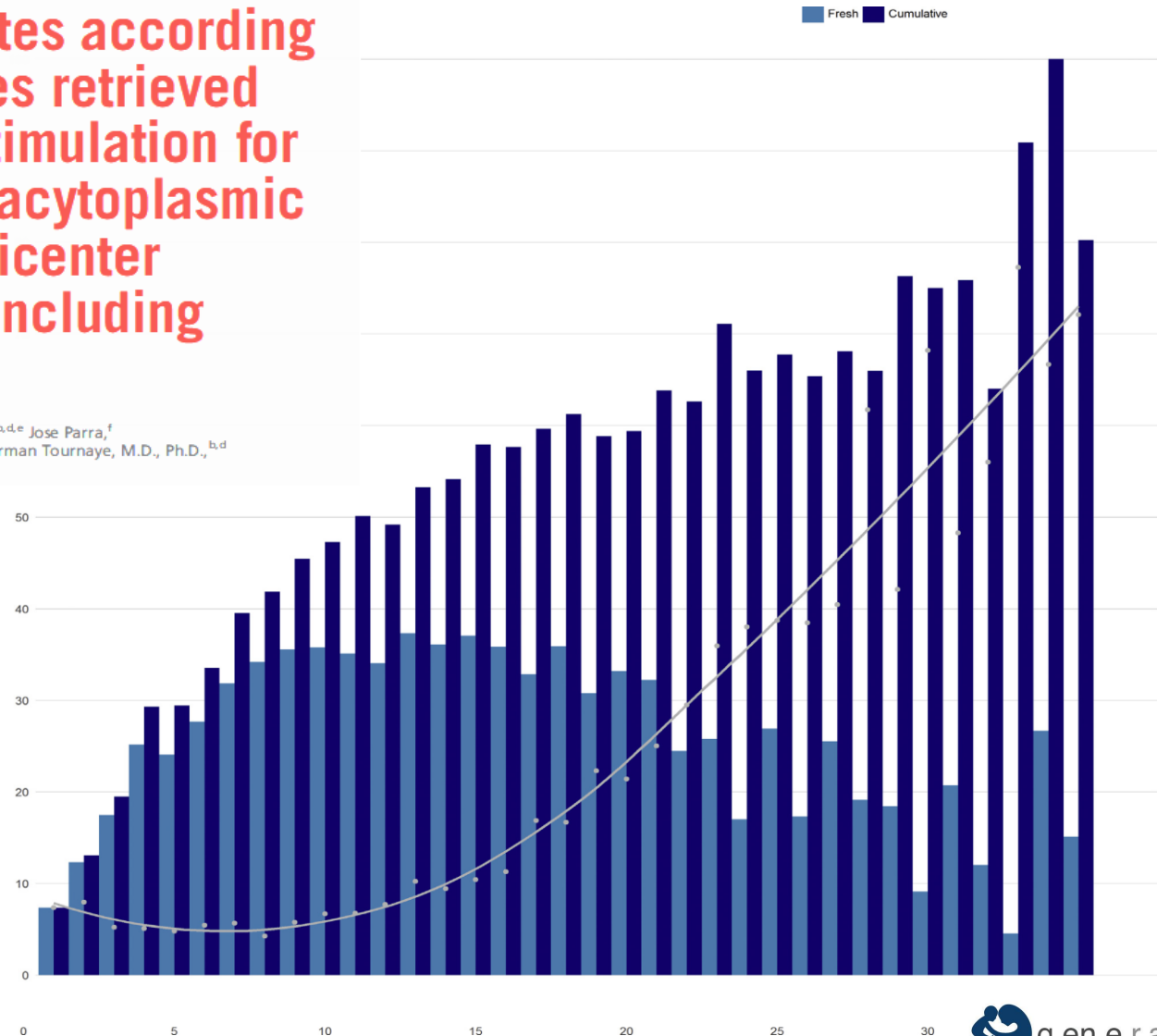
Queste considerazioni sono ancora più valide per donne di **età >35 anni**, a causa del rapido e progressivo declino della fertilità con l'avanzare dell'età e nelle donne con **ridotta riserva ovarica**.

Tassi di gravidanza cumulativi aumentano con l'aumento del numero di ovociti

Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women

Nikolaos P. Polyzos, M.D., Ph.D.,^{a,b,c} Panagiotis Drakopoulos, M.D., Ph.D.,^{b,d,e} Jose Parra,^f Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^g Samuel Santos-Ribeiro, M.D., Ph.D.,^{b,d,h} Herman Tournaye, M.D., Ph.D.,^{b,d} Ernesto Bosch, M.D., Ph.D.,ⁱ and Juan Garcia-Velasco, M.D., Ph.D.^{j,k}

- **Light blue bars:** fresh LB probability
- **Dark blue bars:** CLBR probability
- **Gray line:** freeze all rate



Il numero di ovociti ottenuti è cruciale per massimizzare CLBR

Maggiore è il numero di ovociti recuperati, maggiori sono le CLBR

Human Reproduction, Vol.31, No.2 pp. 370–376, 2016
Advanced Access publication on January 2, 2016 doi:10.1093/humrep/dev316

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Infertility

Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?

Panagiotis Drakopoulos^{1,*}, Christophe Blockeel¹, Dominic Stoop¹, Michel Camus¹, Michel de Vos¹, Herman Tournaye¹, and Nikolaos P. Polyzos^{1,2}

Table II Multivariate logistic regression with odds ratios for cumulative live birth.

Cumulative live birth	Odds ratio	SE	95% confidence interval	P-value
Response category				
0–3 oocytes*	1	–	–	<0.001
4–9 oocytes	2.4	0.7	1.3–4.4	
10–15 oocytes	3.5	1.1	1.9–6.7	
> 15 oocytes	5.6	2	3.1–11.6	

*Reference category.

Table I IVF outcome for groups of women with different ovarian response.

	Ovarian response groups				P-value
	Group A 1–3 oocytes n = 83	Group B 4–9 oocytes n = 471	Group C 10–15 oocytes n = 327	Group D > 15 oocytes n = 218	
Age (years)	32.8 (3.9)	31.6 (4.1)	30.5 (3.8)	30.3 (3.5)	<0.001 ^a
Oocytes retrieved	2.3 (0.7)	6.6 (1.6)	12.1 (1.7)	22 (7.6)	<0.001 ^a
Live birth in the fresh cycle*	14 (16.9%)	140 (29.7%)	111 (33.4%)	70 (32.1%)	0.02 ^b
Cumulative live birth*	18 (21.7%)	187 (39.7%)	165 (50.5%)	134 (61.5%)	<0.001 ^b

Live birth in the fresh cycle

> 15 oocytes versus 10–15 oocytes: $P = 0.65$
10–15 oocytes versus 4–9 oocytes: $P = 0.20$
4–9 oocytes versus 1–3 oocytes: $P = 0.016$

Cumulative live birth

> 15 oocytes versus 10–15 oocytes: $P = 0.014$
10–15 oocytes versus 4–9 oocytes: $P = 0.02$
4–9 oocytes versus 1–3 oocytes: $P = 0.002$

Strategie per ottimizzare il numero degli ovociti

Noi abbiamo un ridotto numero di ovociti recuperati per COH
per un tempo fertile residuo molto spesso limitato



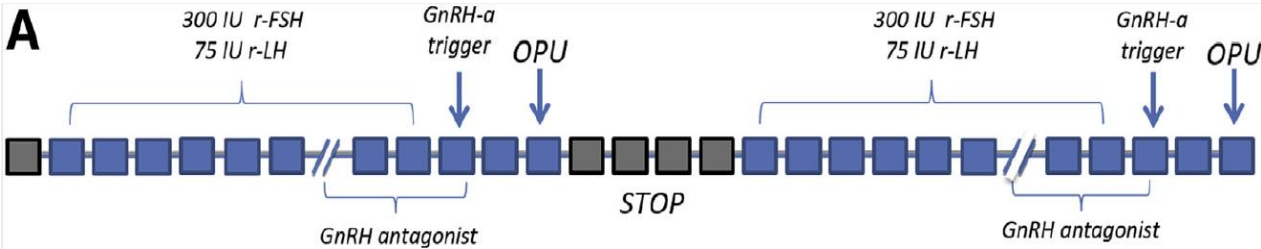
È doveroso massimizzare il numero di ovociti recuperati per unità di
tempo in relazione all'età della donna e alla riserva ovarica

Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 6, June 2016

Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation

Un nuovo approccio per le donne con ridotto tempo fertile residuo!!!

DuoStim una strategia promettente per aumentare le chances di ottenere una blastocisti euploide per ciclo ovarico



Ubbaldi et al, Fertil Steril, 2016

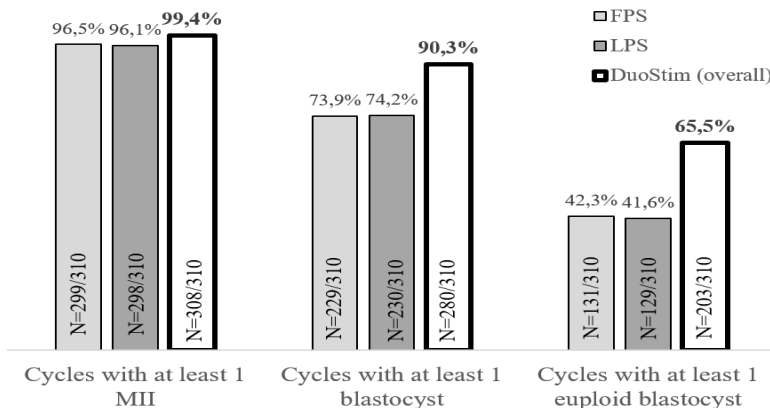
Definition of the protocol and proof of concept study (N=51)

DuoStim is a promising strategy for poor prognosis patients

Table 1 Embryological data after follicular phase stimulation (FPS) and luteal phase stimulation (LPS) conducted from the 188 couples included in the study.

	FPS mean $\pm$ SD (range)	LPS mean $\pm$ SD (range)	z-value	P-value	Correlation between LPS and FPS (R) P-value
Number of MII oocytes	n = 684 3.6 $\pm$ 2.1 (0-9)	n = 804 4.3 $\pm$ 2.8 (0-10)	-2.8	P < 0.01	0.50 P < 0.01
Number of fertilized oocytes	n = 485 2.6 $\pm$ 1.9 (0-9)	n = 595 3.2 $\pm$ 2.4 (0-10)	-2.8	P < 0.01	0.34 P < 0.01
Mean fertilization rate per oocyte retrieval	68.2% $\pm$ 3.0% (0-100%)	70.0% $\pm$ 30.8% (0-100%)	-0.5	NS	0.01 NS
Number of blastocysts	n = 227 1.2 $\pm$ 1.1 (0-4)	n = 308 1.6 $\pm$ 1.6 (0-9)	-2.7	P < 0.01	0.09 NS
Mean blastocyst rate per oocyte retrieval	33.1% $\pm$ 30.3% (0-100%)	37.4% $\pm$ 30.8% (0-100%)	-1.2	NS	-0.03 NS
Number of euploid blastocysts	n = 93 0.5 $\pm$ 0.8 (0-4)	n = 133 0.7 $\pm$ 1.0 (0-5)	-2.4	P = 0.02	0.17 P = 0.02
Mean euploidy rate per oocyte retrieval	13.6% $\pm$ 22.8% (0-100%)	16.3% $\pm$ 23.4% (0-100%)	-1.1	NS	0.08 NS

Wilcoxon Signed Ranks tests between related samples were conducted, P < 0.05 was considered significant. All the mean rates were calculated upon the number of metaphase II (MII) oocytes collected after either FPS or LPS from each patient within the same ovarian cycle.



Cimadomo et al, Hum Reprod, 2018

Paired analysis FPS and LPS from the same patient (N=188)

The cohorts of oocytes produced in the LPS have the same competence as paired FPS-derived ones. The number of oocytes retrieved after the LPS is significantly higher than that from FPS

Vaiarelli et al, Frontiers in Endocrinology, 2018

Multicenter study (N=353)

Il DuoStim permette a >65% delle pz a bassa prognosi di ottenere almeno una blastocisti euploide nello stesso ciclo ovarico.

Allo stesso tempo ...per migliorare efficienza

- Ridurre il numero di embryo transfers inutili
- Ridurre il rischio di aborto

*Cercare di selezionare gli embrioni con il più alto
potenziale di impianto evolutivo:*

- Colture a blastocisti
- Test Genetico Preimpianto per Aneuploidie (PGT-A)

Clivaggio embrionale: dallo stadio 2PN alla blastocisti



40-50% degli embrioni arresta il proprio sviluppo durante il clivaggio a blastocisti



La maggior parte degli embrioni bloccati sono aneuploidi

Qi et al. *Journal of Ovarian Research* 2014, **7**:65
<http://www.ovarianresearch.com/content/7/1/65>



JOURNAL OF
OVARIAN RESEARCH

RESEARCH

Open Access

Arrested human embryos are more likely to have abnormal chromosomes than developing embryos from women of advanced maternal age

Shu-Tao Qi¹, Li-Feng Liang¹, Ye-Xing Xian¹, Jian-Qiao Liu^{1,2} and Weihua Wang¹

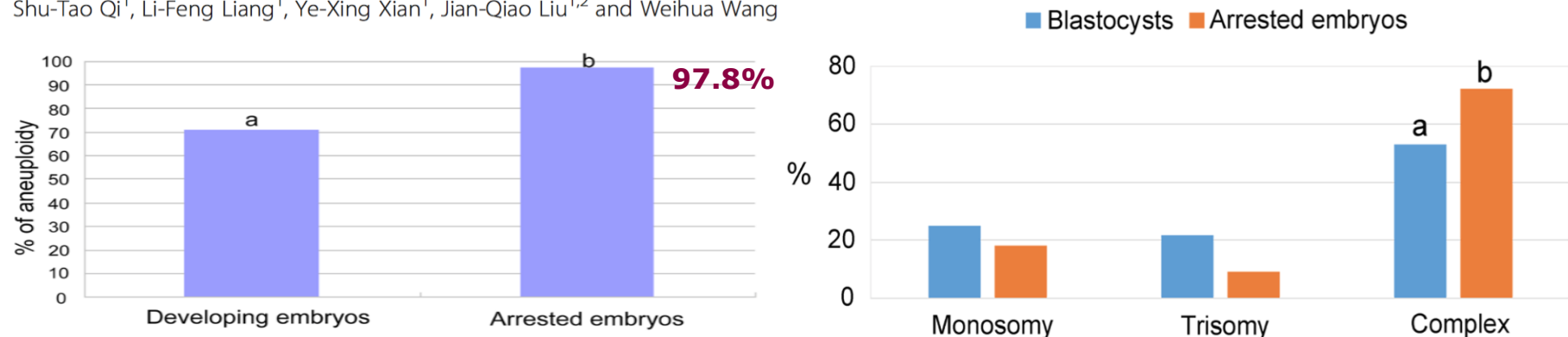
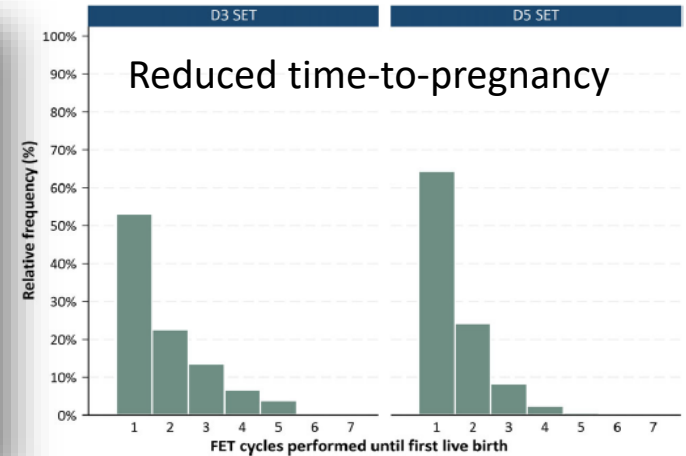
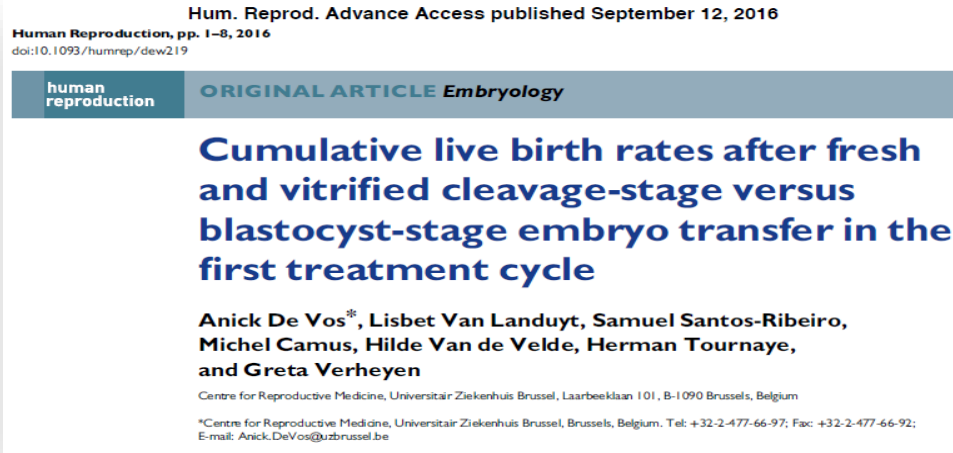


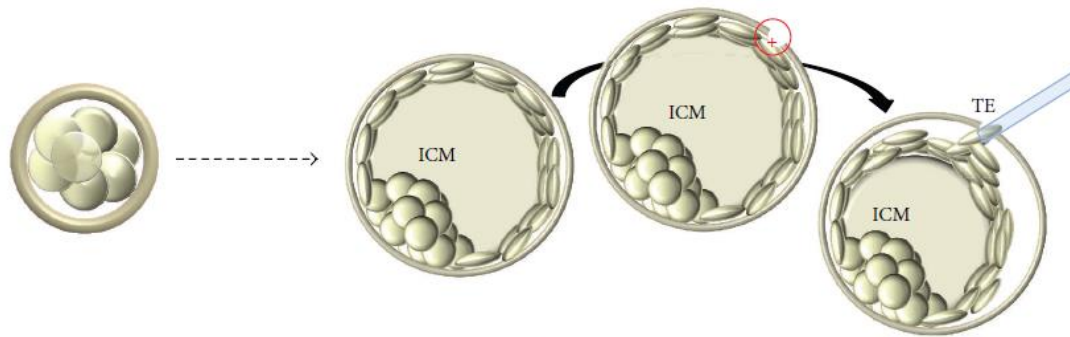
Figure 3 The proportions of aneuploidy in the developing embryos and arrested embryos. Embryo stages were examined on day 5 and day 6 after fertilization, and chromosomes were examined by DNA microarray. ^{ab}P < 0.01.

Transfer a Blastocisti vs cleavage state: CLBR simile ma ridotto TTP



- ❑ *Il numero di embrioni trasferiti necessario per ottenere una nascita è significativamente più basso in caso di transfer a blastocisti ($P < 0.01$)*
- ❑ *I tassi cumulative di gravidanza per ciclo iniziato sono 52.6% per cleavage-stage e 52.5% per transfer a blastocisti ($P = 0.989$)*
- ❑ *Stessi CLB rates, ridotto TTP*

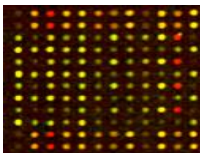
Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies (PGT-A)



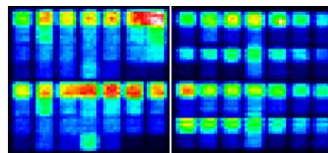
**Trophectoderm
biopsy (day5/6/7)**

24 chromosome aneuploidy testing

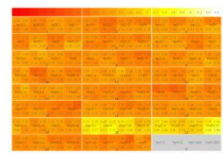
aCGH



SNP array



qPCR



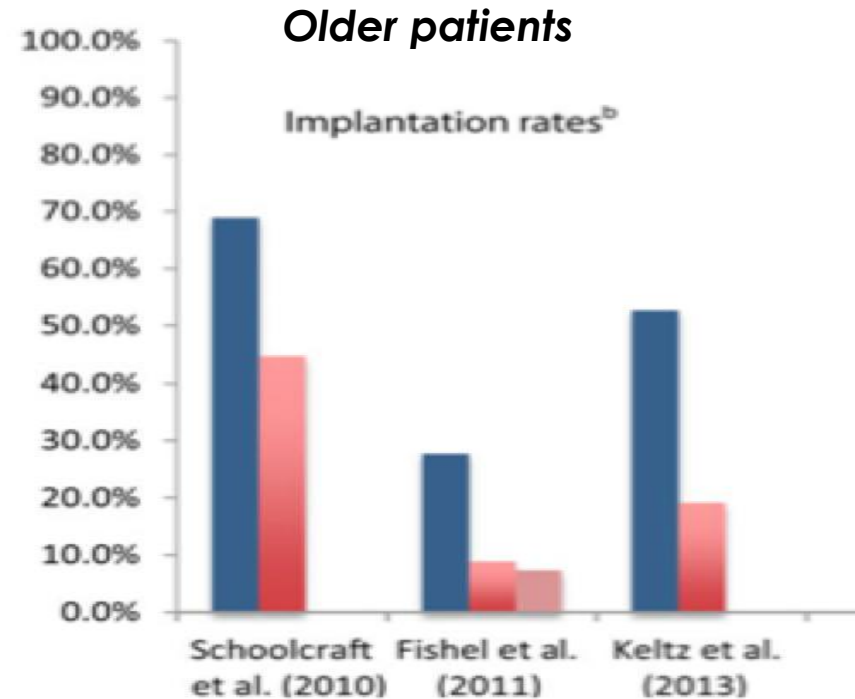
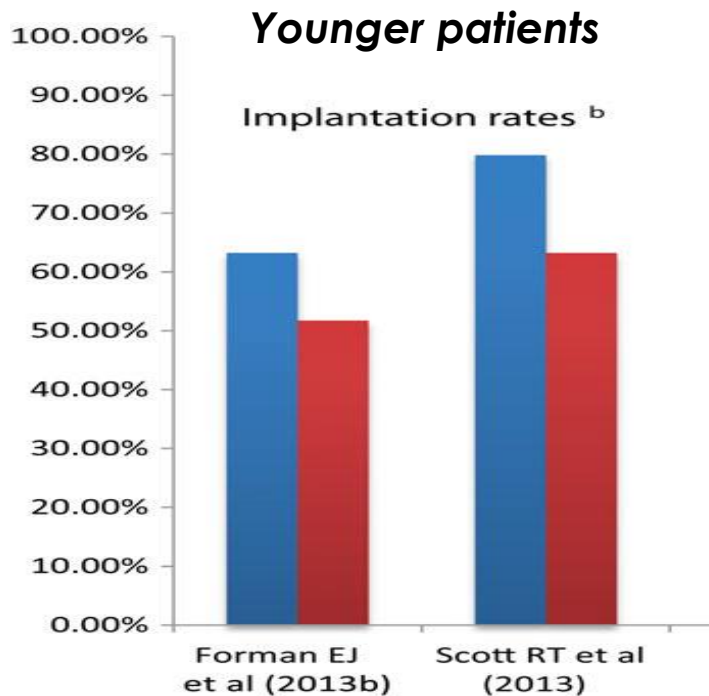
NGS



PGT-A come strumento di selezione delle blastocisti euploidi con maggiore potenziale d' impianto

Implantation rates after PGT-A in young and old patients

Systematic review of RCTs (*Lee et al., Hum Reprod 2015*)



Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study

Filippo Maria Ubaldi^{1,*}, Antonio Capalbo^{1,2}, Silvia Colamaria¹, Susanna Ferrero¹, Roberta Maggiulli¹, Gábor Vajta³, Fabio Sapienza¹, Danilo Cimadomo^{1,2}, Maddalena Giuliani¹, Enrica Gravotta¹, Alberto Vaiarelli¹, and Laura Rienzi¹

Blastocisti PGT-A vs non testate:
riduzione significative dei tassi di
aborto

Table IV Clinical outcomes of IVF cycles with and without PGS during the whole study period.

	IVF without PGS	PGS	P-value
Number of cycles (% per total oocyte retrieval cycle; 95% CI)	1855 (95.0%; 83.4–86.4)	328 (15.0%; 13.5–16.6)	
Mean female age ($\pm$ SD)	39.5 (2.2)	39.6 (2.2)	NS
Number of cycles with euploid blastocysts (95% CI)	—	143 (43.6%; 38.2–49.1)	
Number of transfer cycles	2163	172	
Number of embryo transferred	4410	180	
Number of clinical pregnancy (% embryo transfer cycles; 95% CI)	558 (25.8; 24.0–27.7)	88 (51.2; 43.4–58.8)	0.01
Number of miscarriages (% clinical pregnancy; 95% CI)	169 (30.3; 26.5–34.3)	8 (9.1; 4.0–17.1)	0.01
Number of ectopic pregnancies (% clinical pregnancy)	16 (2.8; 1.6–4.5)	0 (—)	0.01
Number of deliveries (% embryo transfer cycles; 95% CI)	388 (18.0; 16.3–19.6)	80 (46.5; 41.0–55.8)	NS
Cumulative DR per oocyte retrieval cycle (95% CI)	20.9 (19.1–22.8)	24.4 (19.8–29.4)	NS
Number of multiple pregnancies (% delivery; 95% CI)	77 (19.8; 15.9–24.1)	1 (1.2; 0.1–6.8)	0.01
Number of life birth (% per transferred embryos; 95% CI)	465 (10.5; 9.6–11.5)	81 (45.0; 37.6–52.6)	0.01

Differences in frequencies were evaluated with Pearson's χ^2 test with Yates' continuity correction and Fisher's exact test. Student's *t*-test was used to compare continuous variables. *P*-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

PGT-A reduce significativamente il rischio d'aborto

RESEARCH ARTICLE

Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis

Minghao Chen¹, Shiyu Wei², Junyan Hu³, Song Quan^{1*}

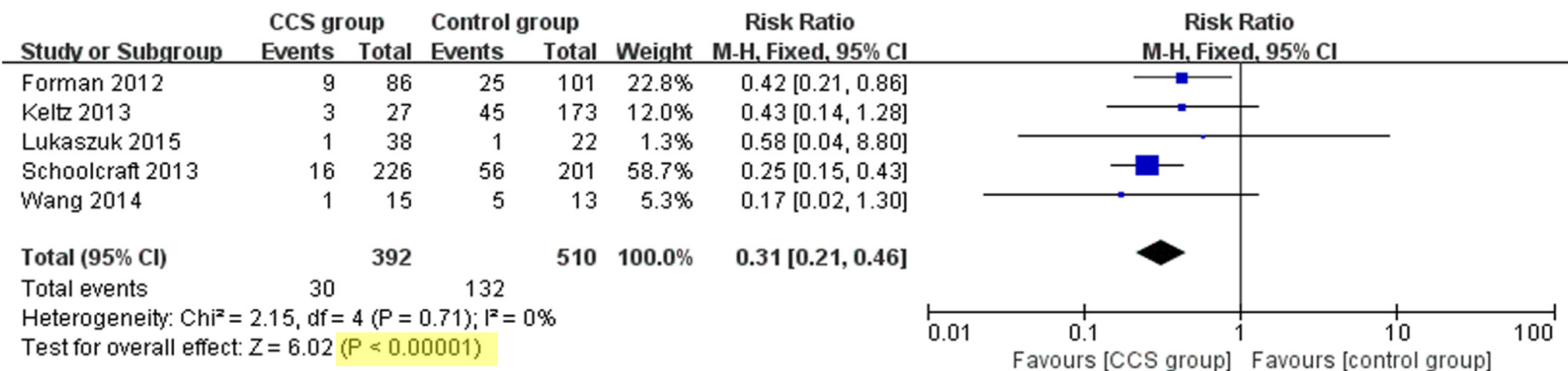


Fig 6. Forest plots showing the results of meta-analysis on miscarriage comparing the effect of CCS-based PGS and traditional morphological method after IVF/ICSI. (a) Forest plot of pooled RR on miscarriage of RCTs; (b) Forest plot of pooled RR on miscarriage of cohort studies.

PGT-A riduce significativamente il rischio d'aborto: RCT

Fertility and Sterility® Vol. 107, No. 5, May 2017

In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study

Carmen Rubio, Ph.D.,^a José Bellver, M.D.,^{b,c} Lorena Rodrigo, Ph.D.,^a Gema Castellón, M.D.,^d Alfredo Guillén, M.D.,^e Carmina Vidal, M.D.,^b Juan Giles, M.D.,^b Marcos Ferrando, M.D.,^f Sergio Cabanillas, M.D.,^b José Remohí, M.D., Ph.D.,^{b,c} Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{b,c,g} and Carlos Simón, M.D., Ph.D.,^{a,b,c}

PGT_A consente di evitare 20 aborti per 100 cicli

Supplemental Table 3: Cumulative clinical outcome after transfer of cryopreserved embryos.

	PGD-A	Non PGD-A	<i>p-value</i>	<i>OR (CI 95%)</i>
No. of cycles performed	100	105	---	---
No. of patients with surplus vitrified blastocysts (%)	13 (13.0)	55 (52.4)	<0.0001	0.13 (0.07-0.27)
No. of cryo-transfers	1	35	---	---
Total of transfers	69	130	---	---
Total embryos transferred	90	226	---	---
No. of pregnancies from surplus vitrified blastocysts	1	17	---	---
Cumulative PR/patient	38/100 (38.0)	58/105 (55.2)	0.0172	0.50 (0.28-0.87)
No. of miscarriages (%)	1 (2.6)	21* (36.2)	<0.0001	0.05 (0.01-0.37)
No. of ectopic pregnancies (%)	0	2 (3.5)	NS	NS
Cumulative delivery rate/patient	37/100 (37.0)	35/105 (33.3)	NS	NS
No. of live births/patient (%)	45 (45.0)	39 (37.1)	NS	NS

PGT-A riduce significativamente il rischio d'aborto: RCT

In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study

Fertility and Sterility® Vol. 107, No. 5, May 2017

Carmen Rubio, Ph.D.,^a José Bellver, M.D.,^{b,c} Lorena Rodrigo, Ph.D.,^a Gema Castellón, M.D.,^d Alfredo Guillén, M.D.,^e Carmina Vidal, M.D.,^b Juan Giles, M.D.,^b Marcos Ferrando, M.D.,^f Sergio Cabanillas, M.D.,^b José Remohí, M.D., Ph.D.,^{b,c} Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{b,c,g} and Carlos Simón, M.D., Ph.D.,^{a,b,c}

Supplemental Table 4: Number of transfers and time to pregnancy for a healthy baby at home.

	PGD-A	Non PGD-A	<i>p-value</i>
Number of pregnancies at the first attempt	36	23	---
Number pregnancies after transfer of cryopreserved embryos	1	10	---
Mean time to ongoing pregnancy (SD, weeks)	4.5 (4.1)	5.8 (4.5)	<i>NS</i>
Mean number of transfer attempts (SD)	1.0 (0.2)	1.3 (0.4)	<i><0.0001</i>
Mean theoretical number of transfers to achieve a LB	1.8	3.7	---
Mean theoretical time to achieve a LB (weeks)	7.7	14.9	---

Conclusion I

Il tasso di natalità si è drammaticamente ridotto negli ultimi trenta anni.

I tassi di mortalità hanno superato quelli di natalità con conseguenze sociali ed economiche severe.

L'età della donna alla prima gravidanza è aumentata di 10 anni e il tasso di fecondità è sceso da 1.9 a 1.3 negli ultimi 50 anni.

L'età delle pz che si sottopongono a cicli FIV è in continua crescita → fisiologica riduzione della riserva ovarica e simultaneo incremento degli embrioni aneuploidi che sono la principale causa dei bassi tassi di gravidanza e alti tassi di aborto

Conclusion II

Adottare strategie valide per una valutazione dell'età biologica della donna volte ad una pianificazione consapevole e personalizzata della vita riproduttiva

Nelle pazienti con scarsa riserva ovarica e ridotto tempo residuo di fertilità è doveroso migliorare l'efficacia e l'efficienza delle procedure IVF applicando strategie per ridurre il time-to-pregnancy.

In caso di IVF massimizzare il numero di ovociti recuperati per unità di tempo e cercare di selezionare l'embrione con più alto potenziale d'impianto per ridurre il TTP.

Clinicians

Rome

Filippo Maria Ubaldi
Silvia Colamaria
Maddalena Giuliani
Fabio Sapienza
Alberto Vaiarelli
Rossella Mazzilli
Mauro Schimberni
Annalise Giallonardo
Giovanna Vettraino
Susanna Ferrero

Marostica

Laura Buffo
Cinzia Gentile
Antonio Ciconte
Antonio Gugole
Marchesan Manuela

Naples

Fulvio Zullo
Elisabetta Trabucco
Pietro D'Alessandro
Roberta Venturella
Carlo Alviggi
Maurizio Muzi
Anna Sansone
Fabio Perricone
Gian Franco Merlino

Umbertide

Emanuela Migliorati
Fabrizio Fiorini
Antonio Angelini

Research and Development

Danilo Cimadomo
Gemma Fabozzi

Embryologists

Rome

Laura Rienzi
Roberta Maggiulli
Stefania Romano
Laura Albricci
Elena Ievoli
Lisa Dovere
Federica Sanges
Daria Soscia
Marta Stoppa
Adriano Giancani

Marostica

Ludovica Dusi
Benedetta Iussig
Sara Bertelle

Luisa Tacconi
Emiliano Scepi
Veronica Morgante
Gianluca Nastri

Psychologists

Federica Faustini
Marina Forte



Naples

Erminia Alviggi
Roberta Vallefucio
Ramona Carmelo
Simona Alfano
Antonietta Della Ragione
Francesca Malagisi

Umbertide

Nicoletta Barnocchi
Letizia Papini



Centro di Medicina della Riproduzione III livello



**Grazie per la
vostra attenzione**