

Liečba neplodnosti u žien nad 39 rokov

Silvia Toporcerová

Pokročilý vek matky je problém nielen medicínsky, ale aj etický a demografický. Presun gravidity do vyššieho veku má príčinu vo vzdelávaní, kariére, spoľahlivých kontracepčných metódach, nedostatočnom podporovaní mladých rodín, ale aj v mylnej predstave, že keby bolo najhoršie, je tu predsa umelé oplodnenie. To však nie je schopné kompenzovať prirodzený pokles reprodukčných schopností so stúpajúcim vekom. Šanca, že sa nám od 43-ročnej ženy podarí získať euploidnú blastocystu, môže byť menšia ako 5 %. U starších pacientok potrebujeme na zisk jedného euploidného embrya štatisticky vyšší počet oocytov, reálne však pri stimulácii získame podstatne menej oocytov ako u mladších žien. Mrazenie oocytov v mladšom veku môže byť v súčasnosti považované za jedinú metódu prevencie zlých výsledkov liečby neplodnosti vlastnými oocytmi vo vyšších vekových kategóriách žien a môže pomôcť znižovať potrebu darcovských cyklov u týchto pacientok.

KLúčové slová: vyšší vek matky, neplodnosť, in vitro fertilizácia

Treatment of infertility in women over 39 years old

Advanced maternal age (AMA) is a critical social and clinical issue. The reasons can be associated with increased education and woman's employment, career goals, highly-effective contraceptive strategies, the paucity of social incentives to support parenthood, as well as a diffused and misleading idea that IVF can compensate for the natural decline in infertility with ageing. Specifically, the chance of producing a chromosomally-normal blastocyst might be even lower than 5% in women older than 43 years. In older patients producing fewer oocytes, far more eggs are required than in young patients to identify at least one chromosomally-normal embryo during an IVF cycle. Social-freezing, in particular, might be considered a "reproductive insurance" against age-related infertility, since it reduces the incidence of oocyte donation and the burden of ineffective fertility treatment at older ages.

Keywords: advanced maternal age, infertility, IVF

Gynekol. prax 2020; 18 (3): 157-160

Úvod

Reprodukčná schopnosť ženy je závislá od jej veku. Šanca na otehotnenie je u žien po 39. roku života menej ako 5 % na jeden menštruačný cyklus. Štatisticky je vo veku 40 až 44 rokov neplodných už takmer 30 % žien v populácii, pričom nejde o žiadnu patológiu, ale proces prirodzenej straty reprodukčnej schopnosti. Navyše treba brať do úvahy vysoké riziko spontánneho potratu – vo vekovej skupine 40 – 44 rokov je to až 34 % a vo veku 45 a viac rokov už nad ako 50 %⁽¹⁾. Reálna šanca ženy na pôrod zdravého dieťaťa v týchto vekových kategóriách je tak podstatne nižšia.

Ani in vitro fertilizácia (IVF) nie je liekom na vek. Ten stále zostáva najdôležitejším prediktorom úspešnosti IVF cyklov a demografické zmeny – percentuálny vzostup počtu žien nad 35 rokov, ktoré vstupujú do IVF cyklov – majú celosvetovo za následok stagnovanie až mierny pokles úspešnosti IVF liečby.

Za vyšší materský vek bol ešte pred 20 rokmi považovaný vek matky 35 rokov, v súčasnosti za vyšší materský vek považujeme vek nad 40 rokov a v niektorých krajinách (napr. USA) zvažujú preklasifikovanie až na vekovú hranicu 45 rokov. Zatiaľ čo pred 20 rokmi sme sa len raritne stretli s tehotnými po 45. roku veku, dnes už gynekológov tehotenstvo v takomto veku neudivuje.

Diagnostika neplodnosti

Základná diagnostika neplodnosti by sa mala, vzhľadom na prirodzený pokles reprodukčnej kapacity vo vyšších vekových kategóriách, začínať podstatne skôr ako u mladších žien. Už po 35. roku života sa odporúča začať so základným vyšetrovaním

plodnosti/neplodnosti po 6 mesiacoch neúspešnej snahy o otehotnenie. Po 40. roku života dokonca už po 2-3 mesiacoch. K základným vyšetreniam by malo patriť vyšetrenie ovariálnej rezervy, funkcie štítnej žľazy, spermogramu a priechodnosti vajčkovodov. Veľmi dôležité je aj celkové zhodnotenie zdravia ženy s ohľadom na riziko možných tehotenských patológií (hypertenzia, diabetes mellitus, preeklampsia, abrupcia placenty, rastová reštrikcia plodu, nízka pôrodná hmotnosť, predčasný pôrod, intrauterinná smrť plodu atď.), ktorých výskyt je v týchto vekových kategóriách dokázateľne vyšší⁽²⁾.

Treba si uvedomiť, že napriek tomu, že neplodnosť je choroba, existujú aj situácie, kedy už ju netreba liečiť. A to či už z ohľadu na zdravie matky, alebo na práva nenarodeného dieťaťa. K takým situáciám patrí aj vyšší vek pacientky, preto sú úplne legitímne snahy odborných spoločností stanoviť hornú vekovú hranicu, kedy ešte zdravotnícke zariadenie môže žene ponúknuť liečbu neplodnosti a kedy už nie. Vo väčšine štátov je táto veková hranica stanovená aj zákonom.

Pacientky aj po štyridsiatke sa veľmi často domáhajú jednoduchých metód liečby neplodnosti, ako je indukcia ovulácie alebo intrauterinná inseminácia. U ovulujúcej ženy a pri normálnych parametroch spermogramu partnera však tieto metódy oproti prirodzenému otehotneniu nijako výrazne nezvyšujú šance na otehotnenie a ich úspešnosť sa pohybuje pod úrovňou 5 %. Preto tieto metódy odporúčame za optimálnych okolností u žien nad 40 rokov realizovať maximálne dva mesiace. Následne je indikovaná IVF⁽³⁾.

In vitro fertilizácia u žien nad 39 rokov

Vyšší materský vek (advanced maternal age – AGA) vedie síce len k zanedbateľnému poklesu fertilizácie oocytov a minimálnemu percentuálnemu poklesu progresie embryí do štádia blastocysty, ale má výrazný negatívny vplyv na nález aneuploidných embryí⁽⁴⁾. Molekulárne a biochemické mechanizmy vedúce k poklesu kompetencie ľudských oocytov sú so stúpajúcim vekom ženy veľmi komplikované. Patrí k nim nielen samotný pokles počtu folikulov, a teda aj vajíčok vo vaječníkoch, ale predovšetkým narušenie energetickej rovnováhy a metabolických procesov oocytu, epigenetická regulácia, patológie kontrolných mechanizmov bunkového cyklu a narušená meiotická segregácia chromozómov.

Na to, aby sa embryo mohlo adekvátne vyvíjať, musí u neho prebehnúť aktivácia embryonálneho genómu, čo sa deje tretí deň po oplodnení vajíčka. Na optimálny priebeh týchto udalostí musí byť synchronne vyvinutá cytoplazma aj jadro oocytu. Vo vyšších vekových kategóriách žien je vyšší počet nielen aneuploidných oocytov, ale aj kvalita cytoplazmy oocytu býva významne narušená.

Od embryonálneho štádia života ženy sú oocyty v ováriách zastavené v profáze prvého zrecieho delenia. Počas tohto pokojového štádia na oocyty pôsobia všetky faktory, ktoré pôsobia na matku – prostredie, diéta, fajčenie, drogy, stres. V pokojovom štádiu majú chromozómy bivalentnú štruktúru.

Až 90 % všetkých aneuploidiií embryí pochádza od matky – teda z oocytu. Vznikajú pri nesprávnej segregácii chromozómov v oocyte počas meiózy. Až 70 % patológií vzniká pri prvom zrecieho delení, niektoré z nich môžu byť dokonca správne skorigované počas druhého zrecieho delenia⁽⁴⁾. Za najčastejší dôvod oocytárnych aneuploidiií je dnes považovaná predčasná separácia sesterských chromatíd počas prvého zrecieho delenia. Nondisjunkcia chromozómov počas prvého alebo druhého zrecieho delenia sa nezdá ako najčastejší dôvod aneuploidiií oocytov, ako sa v minulosti predpokladalo.

Okrem týchto patológií za zníženou kompetenciou oocytov vo vyššom veku však musíme vidieť ďalšie patológie, ako je mitochondriálna dysfunkcia, skrátenie telomérov, dysfunkcia kohezií a abnormality meiotického vretienka⁽⁵⁾. Mitochondrie oocytu sú nielen energeticou zásobárňou vajíčka, ale obsahujú aj vlastnú DNA, ktorá sa prenáša na potomstvo (na rozdiel od mitochondriálnej DNA otca). Mitochondrie sú nutné pre správne cytoplazmatické zrenie oocytu, zbúranie germinálnej vezikuly a tvorbu deliaceho vretienka. Okrem toho sú mitochondrie zapojené do množstva regulačných a signálnych procesov v rámci včasného delenia embrya. So stúpajúcim vekom ženy je opísaných množstvo patológií práve na úrovni mitochondrií – edém, narušenie membránového potenciálu, zníženie mitochondriálneho metabolizmu. Mutácie mitochondriálnej DNA sú mnohonásobne častejšie ako jadrovej, pretože neobsahuje históny ani reparačné mechanizmy ako jadro.

V rámci základnej diagnostiky neplodnosti vo vekovej kategórii nad 40 rokov by sme mali rozdeliť pacientky do skupiny s dobrou a so zlou prognózou. Za zlé prognostické ukazovatele môžeme považovať dlhé trvanie neplodnosti, nuligraviditu, nízke AFC (antral follicle count – počet antrálnych folikulov na USG), AMH (anti-Müllerian hormón) a vysoké bFSH (bazálne koncentrácie folikulostimulačného hormónu). U pacientok s dobrou prognózou môžeme liečbu neplodnosti metódami IVF s použitím vlastných oocytov ponúkať zhruba do 43. – 44. roku života.

U pacientok so zlou prognózou by mala byť táto veková hranica posunutá na 42 rokov⁽²⁾.

Take-home baby rate je v prípade IVF cyklov s vlastnými oocytmi u 44-ročných žien asi 2 %, u 45-ročných žien menej ako 1 %. Pri týchto číslach sa už autonómia pacienta stretáva s etickou poskytovaním zdravotnej starostlivosti a pred akýmkoľvek rozhodnutím, ako ďalej pokračovať, by mal byť partnerský pár poučený aj o štatistickej úspešnosti, a rovnako možných komplikáciách. V rámci reprodukčnej medicíny rozlišujeme v týchto vekových kategóriách tzv. zbytočnú liečbu (futility prognosis), keď je take-home baby rate menej ako 1 % a veľmi zlú prognózu (very poor prognosis), keď je take-home baby rate 1 – 5 %. Vzhľadom na to, že na Slovensku nemáme zákon regulujúci hornú vekovú hranicu liečby neplodnosti, je veľmi ťažké pre poskytovateľa aj takúto liečbu striktno odmietnuť, ak si ju pár vyslovene želá. Jednoznačne by však pacienti mali byť oboznámení s možnými komplikáciami a poučení o ďalších možnostiach.

Z hľadiska prípravy pacientky na odber oocytov v týchto vekových kategóriách neexistuje optimálny protokol a liečba by mala byť preto výrazne individualizovaná. Niektorí autori dokumentujú fakt, že proces zvýšenia úspešnosti liečby môže urýchliť triggering – podanie bolusu hCG už pri veľkosti folikulov asi 16 mm, iní rezolútne odmietajú mild a minimal protokoly ako zbytočnú stratu času v týchto vekových kategóriách, zatiaľ čo iní preferujú práve tieto postupy. Každopádne najlepší univerzálny protokol neexistuje a stimuláciu s cieľom najvyššieho možného zisku oocytov sa vždy snažíme individualizovať.

Vo vyšších vekových kategóriách, keď by sme štatisticky potrebovali oveľa vyšší zisk oocytov v rámci cyklu IVF na získanie jedného euploidného embrya, sa však dostávame do situácie, že musíme počítať s oveľa nižším počtom získaných vajíčok. Tieto dva faktory následne nutne vedú k výrazne nižšej úspešnosti liečby v porovnaní s mladšími vekovými kategóriami, pričom je to faktor, ktorý sa nijakým spôsobom nedá obísť. Túto skutočnosť však veľmi často nepochopia nielen pacientky, ale ani gynekológovia. Preto reprodukční špecialisti opakovane apelujú na skutočnosť, že čím neskôr bude pacientka do centra reprodukčnej medicíny odoslaná, tým menšia je pravdepodobnosť, že sa jej liečba skončí pôrodom zdravého, geneticky vlastného dieťaťa.

Ak by sme to mali dať do matematickej tabuľky, tak na získanie jedného geneticky zdravého euploidného embrya, z ktorého teda môžeme (ak nám do toho nevstúpia ďalšie faktory – nereceptívne endometrium, koagulačné poruchy, saktosalpingy, myómy...) mať zdravé dieťa, potrebujeme u ženy vo veku 35 – 37 rokov 5 oocytov, vo vekovej kategórii 38 – 40 rokov 7 oocytov, vo veku 41 – 42 rokov 10 oocytov a u žien nad 42 rokov až 20 oocytov⁽⁶⁾. Získať v týchto vekových kategóriách taký počet oocytov pri ováriálnej hyperstimulácii je však vo väčšine prípadov nereálne. Aby sme sa k takýmto počtom dopracovali, sú nutné opakované IVF cykly, prípadne DuoStim protokol (stimulácia vo folikulárnej a následne ďalšia v luteálnej fáze cyklu). Táto druhá možnosť sa však na základe prvých metaanalýz ESHRE nejako postup zvyšujúci úspešnosť liečby, čiže v reálnom živote nám ostávajú len opakované stimulácie a opakované odbery oocytov⁽⁷⁾.

Vzhľadom na tieto skutočnosti väčšina odborných spoločností už za jednoznačnú indikáciu na zaradenie do IVF cyklu považuje vyšší vek ženy. Tak je to aj na Slovensku, kde Slovenská gynekologicko-pôrodnická spoločnosť považuje vek ženy 37 ro-

kov a viac za jednoznačnú indikáciu liečby neplodnosti metódou IVF⁽⁸⁾.

Možnosti zlepšenia úspešnosti IVF liečby

Metóda, ktorá zvyšuje úspešnosť IVF vo vyššom veku na jeden embryotransfer, je genetické vyšetrenie embryí – predimplantačná genetická diagnostika. Na druhej strane si však musíme uvedomiť skutočnosť, že tento postup nijako nezvyší úspešnosť IVF na jeden odber oocytov, prípadne na jednu ováriálnu stimuláciu. Odporcovia genetického testovania dokonca tvrdia, že genetické vyšetrenie embryí, keďže si vyžaduje biopsiu embryí s odberom niekoľkých buniek trofoblastu, môže vážne poškodiť aj geneticky zdravé embryá a v konečnom dôsledku úspešnosť liečby ešte znížiť.

Na druhej strane, každý človek, ktorý pracuje v centre reprodukčnej medicíny, vie, aké psychicky náročné je pre pacientku zvládať jeden neúspešný embryotransfer za druhým. Predimplantačná genetická diagnostika môže výrazne znížiť počet zbytočných neúspešných embryotransferov a zo psychologického hľadiska môže mať pre pacientku výrazne pozitívny vplyv. Ako ďalší pozitívny vplyv tohto postupu musíme brať do úvahy časový faktor. Keďže pár sa vyhne zbytočným transferom aneuploidných embryí, z časového hľadiska má vyššiu šancu ísť do ďalšieho cyklu, v ktorom môže získať euploidné embryo. Tak sa môže výrazne skrátiť čas na dosiahnutie tehotnosti, znížiť riziko spontánneho potratu a výrazne limitovať riziko genetických anomálií plodu⁽⁹⁾.

V súčasnosti sa v našich podmienkach predimplantačný skrining aneuploidii u embryí robí takmer výhradne biopsiou niekoľkobunkového fragmentu trofoektodermy v štádiu expandovanej blastocysty, a genetická analýza sa robí sekvenovaním novej generácie. Nevýhodou tohto postupu sú relatívne časté nálezy embryí s mozaikou, ktoré sa v klinickej praxi v posledných rokoch objavili v súvislosti s touto metódou, a ktoré sa stávajú problémom predovšetkým vtedy, ak pár nemá zdravé embryá na transfer. Embryonálny mozaicizmus znamená, že v bunkovej populácii blastocysty je niekoľko línií buniek s rôznymi karyotypmi, z ktorých jeden je euploidný. Tieto mozaiky vznikajú v rámci mitotických delení po fertilizácii na základe patologickej segregácie chromozómov. Treba si uvedomiť, že na vyšetrenie sa odoberá niekoľko (7-10) buniek z trofoektodermy, a tak reálne zastúpenie jednotlivých línií v embryu, ktoré má v tom čase asi 100 buniek, nemožno vyšetriť⁽¹⁰⁾.

Vzhľadom na invazívny charakter genetického vyšetrenia embryí reprodukčná medicína stále hľadá neinvazívnu metódu, ktorá by pomohla vyselektovať to správne embryo s vysokým potenciálom pre daný pár. V súčasnosti sa pozornosť vedcov zameriava na množstvo molekúl – mRNA, miRNA, DNA – prítomných v kultivačných médiách, ktoré by mohli pomôcť optimálnej selekcii embrya vhodného na transfer. Do zlepšenia úspešnosti liečby neplodnosti vo vyšších vekových kategóriách sa snažia zapájať aj génoví inžinieri, ktorí rovnako testujú množstvo spôsobov zlepšenia biologickej kompetencie embryí. Medzi také metódy patrí napríklad náhrada nefunkčných mitochondrií mitochondriami darcu, eventuálne autológnymi mitochondriami z oogoniálnych kmeňových buniek. Ďalšou potenciálnou možnosťou je použitie oogoniálnych kmeňových buniek získaných buď z kortikálnych fragmentov ovária, alebo pluripotentných kmeňových buniek zo somatických buniek⁽¹¹⁾. Napriek tomu, že ide o veľmi zaujímavé metódy, treba brať do úvahy epigenetické riziko týchto procesov. Každá z týchto no-

vých metód musí prejsť ešte veľmi komplikovaným procesom klinického testovania s cieľom overiť ich význam a bezpečnosť⁽¹²⁾.

Iné možnosti liečby neplodnosti

Liečba neplodnosti u väčšiny pacientok po 43. roku života a u takmer všetkých pacientok po 45. roku života už znamená použitie darcovských oocytov. V súčasnosti sa odhaduje, že takmer 15 % všetkých IVF cyklov vo svete sú cykly s darovanými oocytmi⁽¹³⁾. Práve s rastom počtu IVF cyklov s darovanými oocytmi reprodukčná medicína vyvrátila to, že maternica rýchlo starne a je jedným z dôvodov neúspechu liečby neplodnosti vo vyššom veku. Maternica si svoju reprodukčnú schopnosť ponecháva veľmi dlhý čas, dokonca aj mnoho rokov po menopauze.

Ako prevenciu zlej perspektívy liečby neplodnosti vo vyššom veku môžeme považovať kryoprezerváciu oocytov. Vzhľadom na to, že na základe demografických údajov nemôžeme v blízkom čase očakávať výrazný pokles veku, v ktorom sa ženy snažia otehotnieť, mrazenie oocytov by nám mohlo pomôcť zvýšiť úspešnosť liečby neplodnosti vo vyšších vekových kategóriách a znížiť počet cyklov, keď už vieme žene pomôcť mať dieťa len za pomoci darovaných oocytov. V prípade tohto „social freezingu“ je však rovnako veľmi dôležitý vek ženy, v ktorom tento proces podstúpi. Za optimálny je považovaný vek do 30 rokov, čo je však v bežnom živote dosť nereálne docieľiť. Za vek vhodný na kryoprezerváciu oocytov preto považujeme vek do 35 rokov⁽¹⁴⁾. Pacientky aj gynekológovia by mali byť poučení o tom, že za hornú hranicu, keď je ešte vhodná kryoprezervácia oocytov, by mal byť považovaný vek ženy 37 rokov. Vo vyššom veku je už cost-benefit tohto postupu veľmi nízky. V klinickej praxi sa stále stretávame so ženami, ktoré si vajčká chcú dať zamraziť v štyridsiatke, pretože nenašli vhodného partnera na dieťa, ale taký vek je na mrazenie oocytov už neoptimálny⁽¹⁵⁾. Ešte komplikovanejšia situácia je pri vyberaní metódy zachovania plodnosti u onkologických pacientok, keď musíme okrem týchto faktorov prihliadať na primárne ochorenie, riziko možných ováriálnych metastáz a maximálny čas, ktorý nám onkológovia dajú na stimuláciu pacientky.

Záver

Liečba neplodnosti u žien s vyšším vekom, po 39. roku života, je často frustrujúca nielen pre samotný neplodný pár, ale často aj pre medicínsky personál. Úlohou gynekológov by preto mala byť edukácia pacientok o optimálnom načasovaní tehotnosti, ak na to pacientka má podmienky, a triezvy pohľad na úskalía liečby neplodnosti vo vyššom veku. Napriek tomu, že úspešnosť IVF po 39. roku života je výrazne nižšia ako v mladších vekových kategóriách, stále ostáva metódou liečby s najvyššou úspešnosťou aj v týchto vekových kategóriách. Z hľadiska dlhodobého vývoja demografických údajov, by gynekológovia mali pacientky poučiť aj o možnostiach kryoprezervácie oocytov.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu
doc. MUDr. Silvia Toporcerová, PhD., MBA
GynCare, s. r. o.
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
e-mail: s.toporcerova@gmail.com