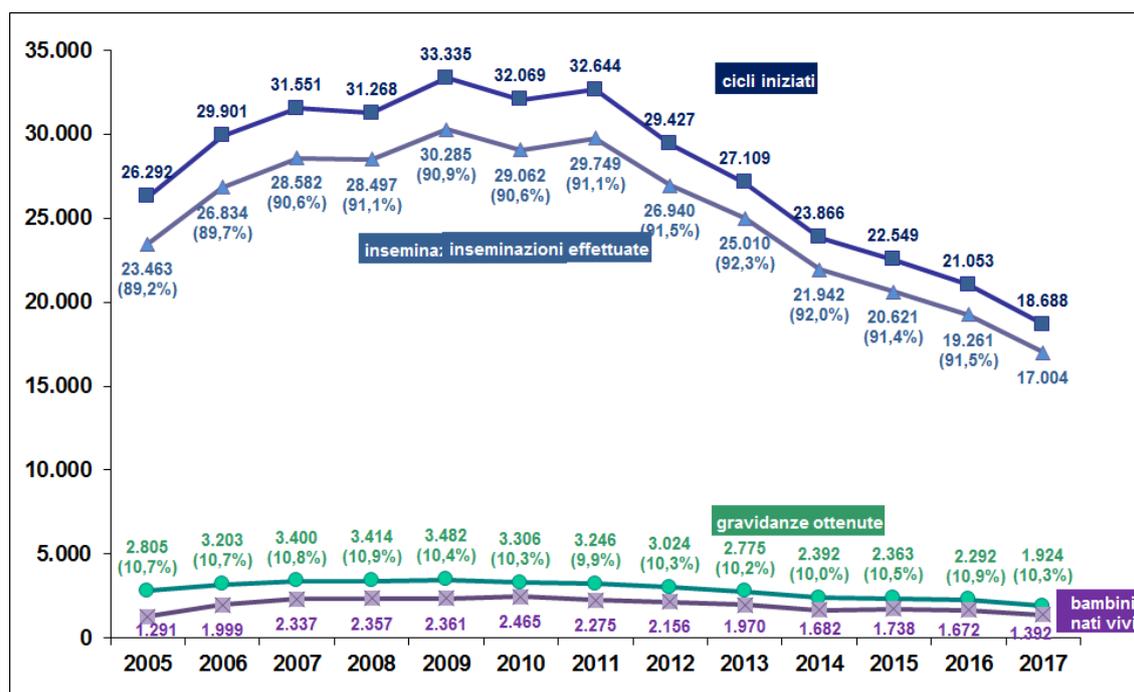


3.2.1.4 Come è cambiata l'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice negli anni?

Nella **Figura 3.2.4** è rappresentata l'evoluzione dell'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice dal 2005 al 2017. I cicli di inseminazione semplice effettuati nel 2017 sono stati 2.257 in meno rispetto al 2016. La percentuale di inseminazioni effettuate (91,0% dei cicli iniziati) e la percentuale di gravidanze ottenute (10,3% dei cicli iniziati) rimangono stabili.

Stabile è anche l'età media delle pazienti (35,2 anni) che inizia un ciclo di inseminazione intrauterina.

Figura 3.2.4: Distribuzione temporale degli esiti dei cicli iniziati con Inseminazione Semplice (IU) senza donazione di gameti. Anni 2005-2017



3.2.2 Applicazione delle tecniche di secondo e terzo livello senza donazione di gameti

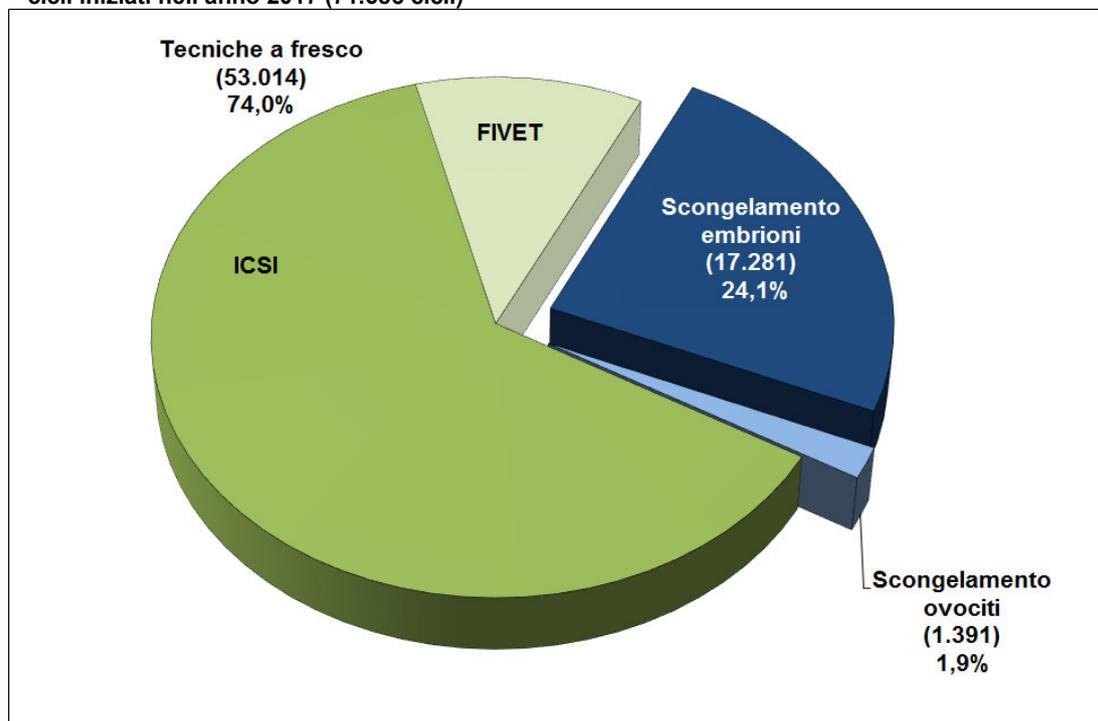
3.2.2.1 Quali tipi di tecniche di PMA di II e III livello, senza donazione di gameti, sono state utilizzate in Italia nel 2017?

La **FIVET** (Fertilization In Vitro Embryo Transfer): tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna, e una volta fecondato l'ovocita, se si sviluppa un embrione, questo viene trasferito in utero.

La **ICSI** (IntraCyttoplasmatic Sperm Injection): tecnica di PMA che utilizza l'inseminazione in vitro dove, in particolare, un singolo spermatozoo viene iniettato attraverso la zona pellucida all'interno dell'ovocita; una volta fecondato l'ovocita, l'embrione che si sviluppa viene trasferito in utero.

Tutte queste tecniche possono essere applicate in cicli definiti "**a fresco**", quando nella procedura si utilizzano sia ovociti che embrioni non crioconservati, o altrimenti in cicli definiti "**da scongelamento**" quando nella procedura si utilizzano ovociti oppure embrioni crioconservati e nei quali è necessario per la loro applicazione lo scongelamento. I cicli iniziati nel 2017, effettuati con tutte le tecniche di PMA sono stati 71.686, in aumento rispetto al 2016. Il 74,0% di essi è stato eseguito con tecniche a fresco, il 24,1% è stato effettuato dopo scongelamento di embrioni (Frozen Embryo Replacement, **FER**) e solo l'1,9% è stato effettuato dopo scongelamento di ovociti (Frozen Oocyte, **FO**).

Figura 3.2.5: Tipologia delle tecniche di PMA senza donazione di gameti utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati nell'anno 2017 (71.686 cicli)



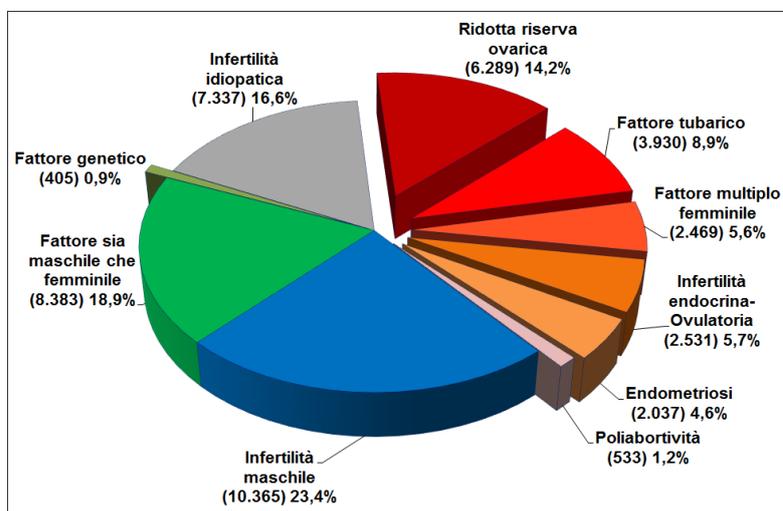
3.2.2.2 Quali sono le cause di infertilità delle coppie che utilizzano tecniche di PMA di II e III livello, senza donazione di gameti, nei cicli a fresco applicati nel 2017?

Per le tecniche di II e III livello i fattori di infertilità si riferiscono al singolo partner maschile o alla sola donna (con maggiore dettaglio) oppure sono riferiti a entrambi i componenti della coppia.

- Infertilità Femminile suddivisa in:

- **Fattore tubarico** quando le tube di Falloppio sono bloccate o danneggiate, rendendo difficile sia la fertilizzazione dell'ovocita che/o l'arrivo dell'ovocita fertilizzato nell'utero.
 - **Infertilità endocrina ovulatoria** quando le ovaie non producono ovociti in modo regolare. In questa categoria sono incluse la sindrome dell'ovaio policistico e le cisti multiple ovariche.
 - **Endometriosi** quando si ha la presenza di tessuto simile al rivestimento interno dell'utero in posizione anomala. Questo può inficiare sia la qualità ovocitaria, che la capacità dello spermatozoo di fertilizzare l'ovocita per una interazione con il liquido follicolare ovocitario alterato. Può ridurre anche la possibilità di impianto dell'embrione.
 - **Ridotta riserva ovarica** quando la capacità delle ovaie di produrre ovociti è ridotta. Questo può avvenire per cause congenite, mediche, chirurgiche o per età avanzata.
 - **Poliabortività** quando si sono verificati due o più aborti spontanei senza alcuna gravidanza a termine.
 - **Fattore multiplo femminile** quando più cause di infertilità femminile vengono diagnosticate contemporaneamente.
- Infertilità maschile** quando è basso il numero degli spermatozoi sani o quando si hanno problemi con la funzionalità spermatica tali da rendere difficile la fertilizzazione dell'ovocita in condizioni normali.
- Fattore sia maschile che femminile** quando una o più cause di infertilità femminile ed infertilità maschile vengono diagnosticate contemporaneamente alla coppia.
- **Fattori genetici** possono essere sia maschili che femminili. Possono essere dovuti ad alterazioni cromosomiche (numeriche e/o strutturali), come ad esempio la sindrome di Klinefelter (47,XXY) o ad alterazioni geniche, come ad esempio microdelezioni del cromosoma Y e la fibrosi cistica.
- Infertilità idiopatica** nel caso in cui non si riescano a determinare delle cause femminili o maschili che possano spiegare l'infertilità della coppia.

Figura 3.2.6: Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco senza donazione di gameti, secondo le cause di Infertilità - anno 2017 (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto) (**44.279** coppie)



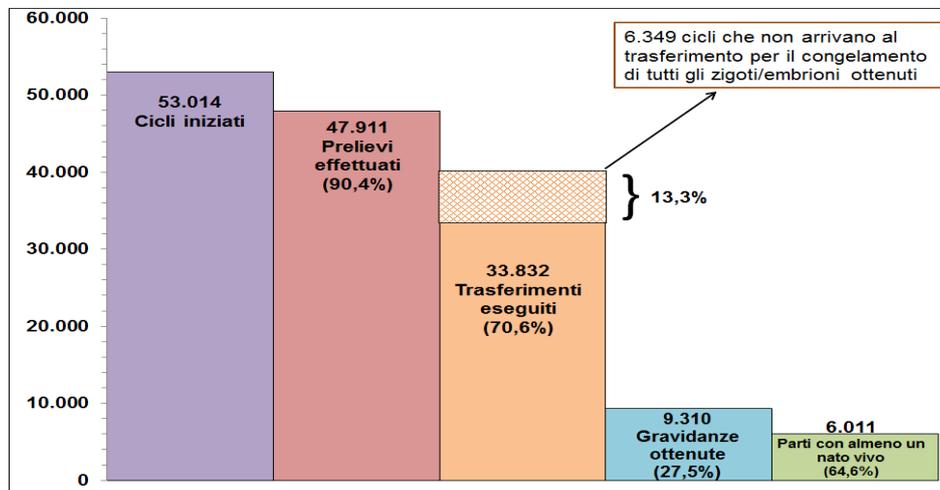
3.2.2.3 Quali sono le fasi di un ciclo a fresco, senza donazione di gameti?

Un ciclo di PMA con tecniche a fresco

- ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, da quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale.
- Grazie ad un **prelievo chirurgico**, gli ovociti prodotti vengono aspirati dall'ovaio. Una volta **prelevato**, l'ovocita viene messo a contatto con lo/gli spermatozoo/i in laboratorio. Se la fertilizzazione ha successo con le tecniche FIVET o ICSI, l'embrione prodotto viene **trasferito** nell'utero della donna attraverso la cervice. Se l'embrione trasferito si impianta nell'utero, con la relativa formazione della camera gestazionale, il ciclo evolve in una **gravidanza clinica**.
- Il ciclo così descritto può essere interrotto/sospeso durante ogni sua fase per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia, prima della fecondazione.
- Un ciclo si definisce **sospeso** nella fase precedente al prelievo ovocitario; **interrotto** nella fase tra il prelievo ovocitario ed il trasferimento dell'embrione in utero.

La **Figura 3.2.7** mostra le fasi, dalla stimolazione ovarica fino alla gravidanza, che avvengono in un ciclo completo di PMA eseguito con tecniche a fresco, con dati riferiti all'anno 2017. I cicli iniziati con tecniche a fresco sono 53.014 e di questi, il 90,4% giunge al prelievo di ovociti. I cicli che giungono alla fase del trasferimento sono 33.832 e rappresentano il 70,6% dei prelievi effettuati. Nel 27,5% dei trasferimenti eseguiti si ottiene una gravidanza. Nella colonna relativa ai trasferimenti si può osservare il peso dei 6.349 cicli interrotti tra il prelievo ed il trasferimento a causa del congelamento di tutti gli zigoti/embrioni (13,3% dei prelievi), corrispondenti all'applicazione di un diverso protocollo terapeutico attualmente utilizzato che prevede l'interruzione del ciclo prima del trasferimento con il contemporaneo congelamento di tutti gli embrioni ottenuti, per poter trasferirli in un ciclo successivo (freeze-all). Delle 9.310 gravidanze ottenute grazie all'applicazione di tecniche a fresco, 6.011, ovvero il 64,6% esitano positivamente in un parto in cui nasce vivo almeno un bambino: il dato dei parti è però influenzato dal 13,4% di gravidanze di cui non si conosce l'esito e che sono considerate perse al follow-up.

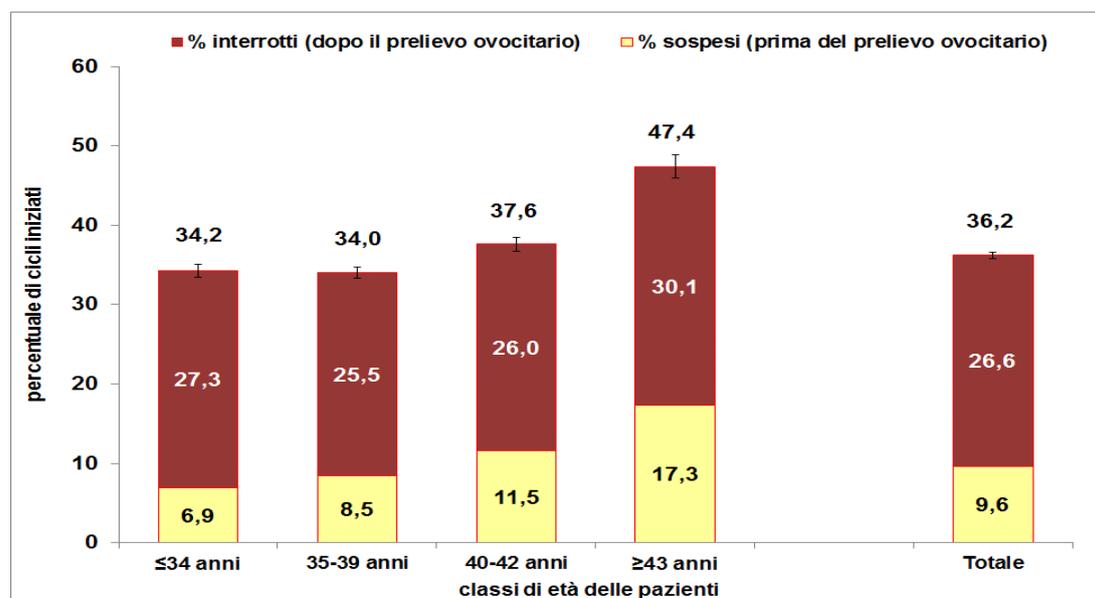
Figura 3.2.7: Risultati dei cicli iniziati con tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) senza donazione di gameti, secondo la fase del ciclo - anno 2017 (% calcolate rispetto alla fase precedente)



3.2.2.4 Il rischio che il ciclo venga annullato prima del trasferimento, varia con l'età delle pazienti?

Come illustrato precedentemente, dopo la stimolazione ovarica esiste la possibilità che il ciclo venga sospeso, prima di giungere alla fase del prelievo di ovociti. Questa sospensione può dipendere da vari fattori, si può infatti verificare una risposta eccessiva o una mancata risposta alla stimolazione ovarica. Inoltre il ciclo può essere interrotto nella fase tra il prelievo ovocitario ed il trasferimento dell'embrione in utero. Il rischio che si possa sospendere il trattamento prima di effettuare il prelievo di ovociti è direttamente proporzionale all'aumentare dell'età delle pazienti. Meno evidente è il legame con l'età e il rischio di interrompere il ciclo tra il prelievo ed il trasferimento, perché in parte dovuto a scelte terapeutiche, come la strategia di congelare tutti gli ovociti prelevati e/o embrioni prodotti, per condurre indagini genetiche o per ritardare il momento del trasferimento di embrioni in utero, rispetto alla somministrazione di farmaci per stimolare la produzione ovarica. Si può ipotizzare che la scelta terapeutica precedentemente definita, nota come “freeze-all”, abbia un peso maggiore sull'interruzione dei cicli a fresco nelle pazienti con età inferiore ai 35 anni. Più in generale, la percentuale di cicli iniziati annullati prima di arrivare al trasferimento è circa al 34,0% nelle classi di età fino a 39 anni, aumenta al 37,6% per le pazienti con età compresa tra i 40 ed i 42 anni e raggiunge il 47,4% per le pazienti con età maggiore od uguale ai 43 anni, per le quali il rischio di annullare un ciclo è 1,7 volte maggiore di quello delle pazienti con meno di 35 anni.

Figura 3.2.8: Distribuzione della percentuale di cicli annullati (intervalli di confidenza al 95%) sui cicli a fresco iniziati senza donazione di gameti nell'anno 2017, divisi per i cicli sospesi (prima del prelievo) e cicli interrotti (prima del trasferimento) secondo l'età delle pazienti

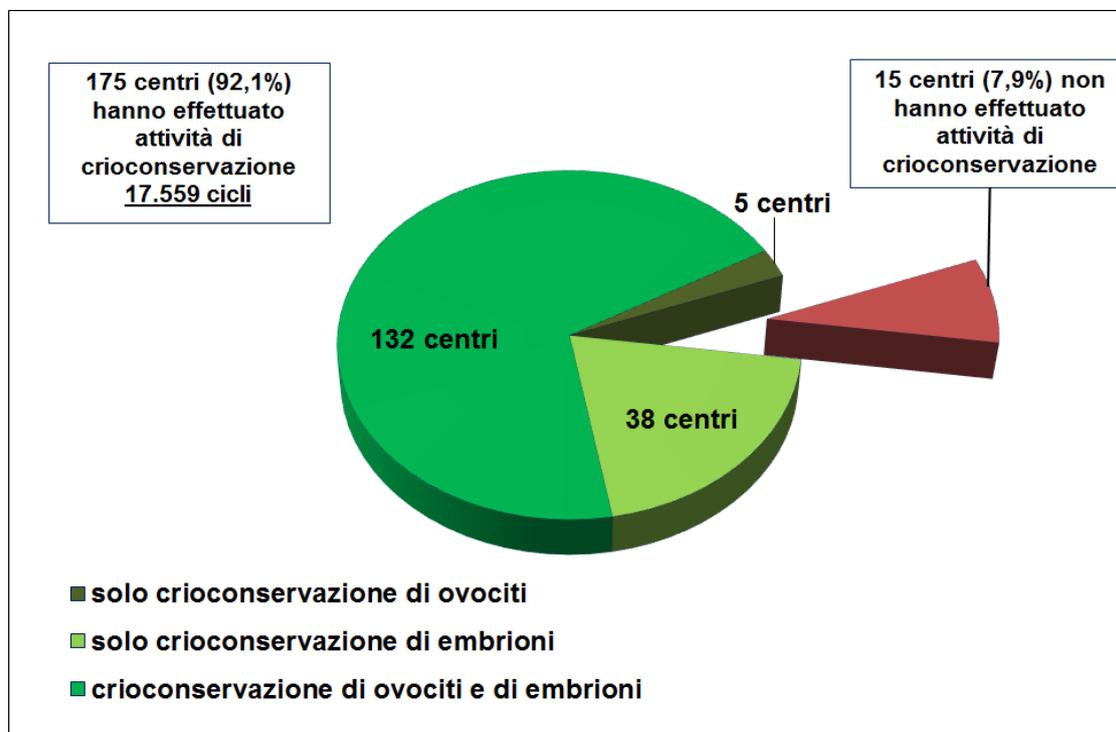


3.2.2.5 In quanti centri vengono effettuati cicli di crioconservazione?

In un ciclo di fecondazione assistita, dopo opportuna stimolazione ovarica, vengono prelevati dalla paziente un certo numero di ovociti. Esiste la possibilità di crioconservare parte di questi ovociti per tentare successive fecondazioni in caso di fallimento nell'applicazione delle tecniche a fresco. Gli ovociti prelevati dopo stimolazione ovarica in un ciclo a fresco vengono inseminati per ottenere gli embrioni che poi saranno trasferiti nell'utero della paziente o in alcuni casi crioconservati. Quindi in alcuni casi si possono crioconservare sia ovociti che embrioni.

Dei 190 centri che hanno iniziato almeno un ciclo con una delle tecniche di PMA nel 2017, 175 (92,1%) hanno effettuato attività di crioconservazione, eseguendo 17.559 cicli di congelamento, mentre i restanti 15 (7,9%) non hanno effettuato alcun tipo di congelamento. Rispetto al 2016, sono diminuiti di 2 unità i centri che effettuano solo congelamento di embrioni mentre la maggior parte dei centri italiani (132) effettua cicli di congelamento sia di embrioni che di ovociti. Più in generale, 170 centri (89,5%) hanno effettuato almeno uno dei 15.598 cicli di congelamento di embrioni e 137 centri (72,1%) hanno eseguito almeno uno dei 1.961 cicli di congelamento di ovociti.

Figura 3.2.9: Distribuzione dei centri secondo la tipologia di congelamento utilizzata senza donazione di gameti nell'anno 2017 (190 Centri)

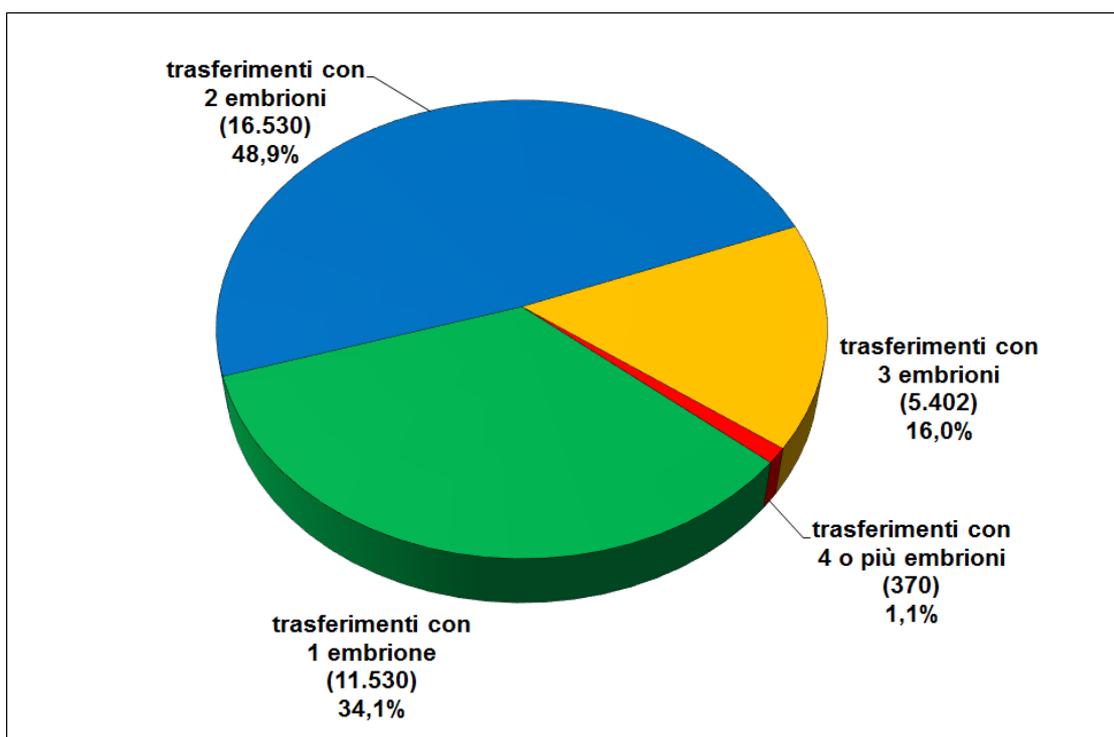


3.2.2.6 Quanti embrioni vengono normalmente trasferiti nei cicli a fresco di PMA senza donazione di gameti?

Nel 2017, 33.832 cicli a fresco sono arrivati alla fase del trasferimento corrispondenti al 63,8% dei cicli iniziati con le stesse tecniche. Un segnale positivo, per quanto riguarda la sicurezza della paziente che si sottopone alle tecniche di PMA, è la conferma, anche per il 2017, dell'aumento del numero di trasferimenti con un embrione (+3,9% rispetto al 2016) a fronte di una riduzione dei trasferimenti con 2 embrioni (-1,4% rispetto al 2016), dei trasferimenti con 3 embrioni (-1,9%) e di quelli con 4 o più embrioni (-0,5%), riducendo così il rischio di ottenere una gravidanza multipla. Le percentuali di trasferimenti con 3 e con 4 o più embrioni rimangono comunque superiori alle medie europee, che sono pari al 9,9% ed allo 0,7% rispettivamente (ESHRE, 2014).

Come conseguenza il numero medio di embrioni trasferiti è diminuito dall'1,91 del 2016 all'1,84 del 2017 per trasferimento.

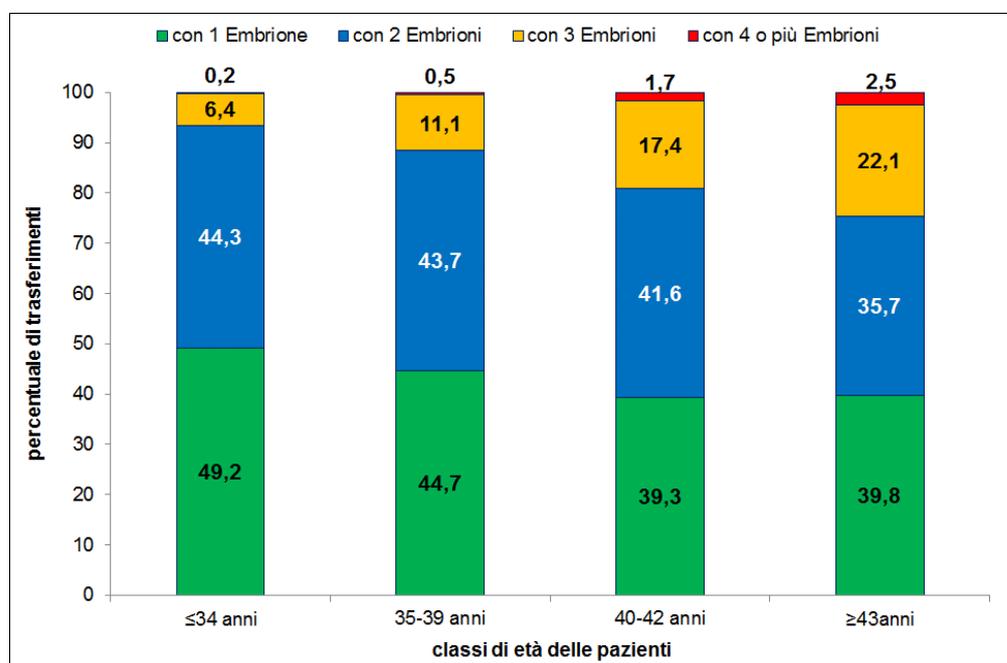
Figura 3.2.10: Distribuzione percentuale dei trasferimenti in cicli a fresco (FIVET e ICSI) senza donazione di gameti secondo il numero di embrioni trasferiti nel 2017 (33.832 trasferimenti)



3.2.2.7 Il numero di embrioni trasferiti nei cicli di PMA senza donazione di gameti varia all'aumentare dell'età della paziente?

La **Figura 3.2.11** descrive la distribuzione dei trasferimenti con tutte le tecniche di II e III livello senza donazione di gameti secondo il numero di embrioni trasferiti in ogni classe di età delle pazienti. Le distribuzioni ci mostrano che il numero di embrioni che si trasferiscono in un ciclo di PMA sono direttamente legati alla età della paziente: all'aumentare dell'età della paziente aumentano i trasferimenti con 3 e 4 o più embrioni, e diminuiscono quelli con 1 o 2 embrioni. In particolare nelle pazienti con meno di 35 anni il 93,5% dei trasferimenti è stato effettuato con al massimo 2 embrioni, l'88,4% nelle pazienti con 35-39 anni, il 80,9% in quelle con 40-42 anni ed il 75,5% in quelle con più di 42 anni. In particolare, rispetto alla rilevazione del 2016 si è registrato un importante cambiamento. Nelle prime due fasce di età delle pazienti, infatti, la quota di trasferimenti con un embrione ha superato la quota di trasferimenti con due embrioni, mentre nella fascia di età compresa tra i 40 ed i 42 anni le quote di trasferimenti con uno e due embrioni hanno raggiunto valori simili. In conseguenza di queste distribuzioni si ottiene una media di 1,58 embrioni trasferiti nelle pazienti più giovani, 1,67 embrioni nelle pazienti con 35-39 anni ed 1,83 embrioni per le pazienti con almeno 40 anni.

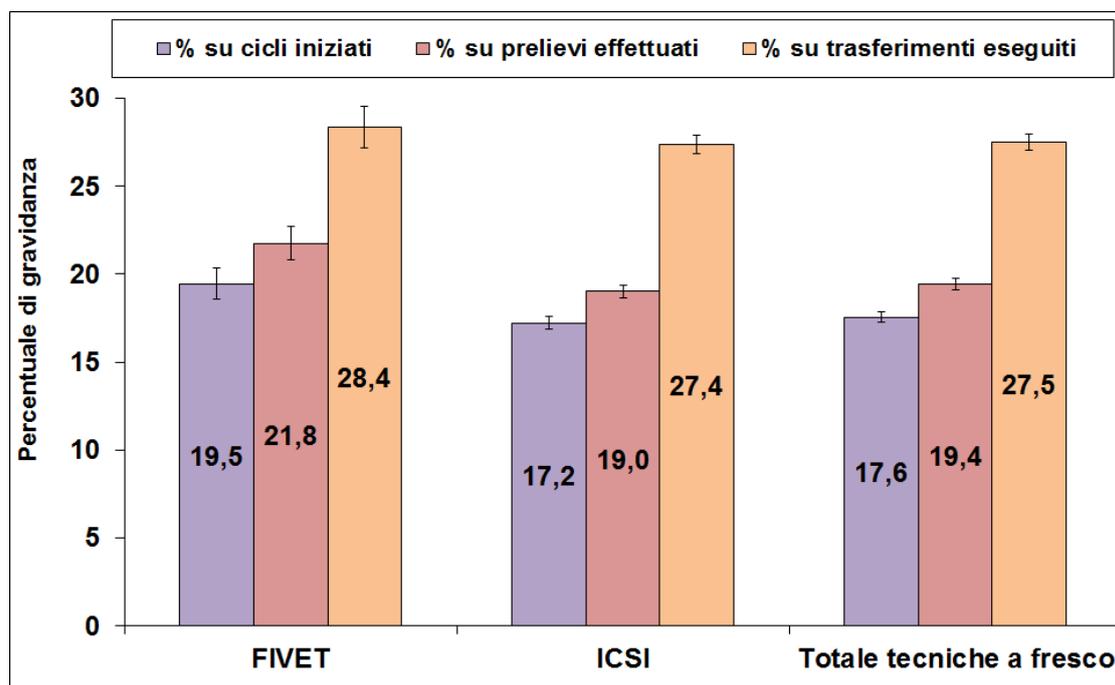
Figura 3.2.11: Distribuzione percentuale dei trasferimenti eseguiti con tecniche di PMA senza donazione di gameti, secondo le classi di età delle pazienti ed il numero di embrioni trasferiti nel 2017



3.2.2.8 Quali sono le percentuali di gravidanze ottenute sui cicli iniziati, sui prelievi effettuati e sui trasferimenti eseguiti per le diverse tecniche (FIVET e ICSI) di PMA senza donazione di gameti?

La **Figura 3.2.12** mostra le percentuali di gravidanze calcolate rispetto ai cicli iniziati, ai prelievi effettuati ed ai trasferimenti eseguiti per le tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) nel 2017. Le maggiori percentuali di gravidanza ottenuta con l'applicazione della tecnica FIVET rispetto a quelle con la tecnica ICSI sono statisticamente significative sia se calcolate rispetto ai cicli iniziati, sia se calcolate rispetto ai prelievi effettuati, mentre le differenze non risultano statisticamente significative per le percentuali di gravidanza calcolate rispetto ai trasferimenti eseguiti. Rispetto al 2016 le percentuali di gravidanza mostrano una tendenza all'aumento sia per la tecnica FIVET che per la tecnica ICSI. In generale le percentuali di gravidanza per le tecniche a fresco su ciclo iniziato passano dal 17,3% del 2016 al 17,6% del 2017, dal 19,1% al 19,4% su prelievi eseguiti e dal 25,9% al 27,5% se ci si riferisce ai trasferimenti effettuati.

Figura 3.2.12: Percentuali di gravidanze ottenute (e relativi intervalli di confidenza al 95%) calcolate sui cicli iniziati, sui prelievi effettuati e sui trasferimenti eseguiti, secondo le diverse tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) senza donazione di gameti nell'anno 2017

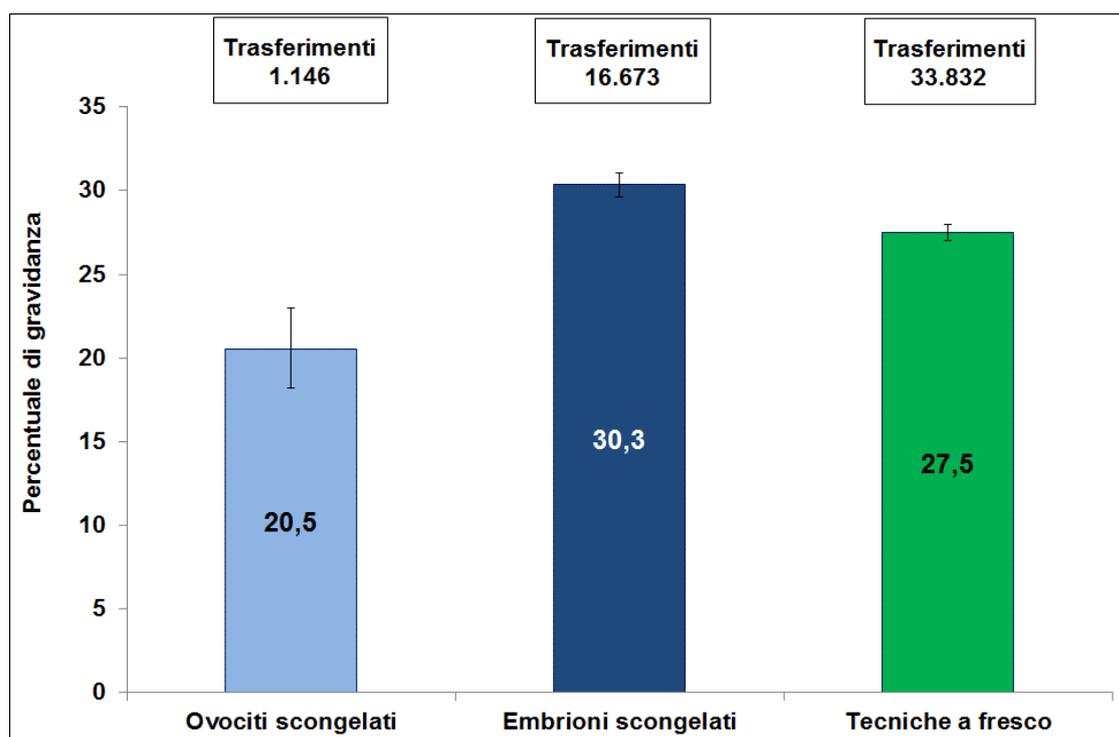


3.2.2.9 Quali sono le percentuali di gravidanze ottenute nei cicli da scongelamento di embrioni e di ovociti senza donazione di gameti?

Nel 2017 sono stati effettuati 51.651 trasferimenti, il 32,3% dei quali a seguito dello scongelamento di embrioni (+4,5% rispetto al 2016) ed il 2,2% a seguito dello scongelamento di ovociti (-0,1%).

Nella **Figura 3.2.13** sono messe a confronto le percentuali di gravidanza calcolate sui trasferimenti effettuati con la tecnica di scongelamento di ovociti, pari al 20,5% (+0,4% rispetto al 2016), con quella dello scongelamento di embrioni pari al 30,3% (+1,5% rispetto al 2016) e con quella delle tecniche a fresco pari al 27,5% (+1,6% rispetto al 2016). Il tasso di successo delle tecniche di scongelamento di embrioni è significativamente superiore a quello delle altre tecniche, comprese quelle definite a fresco ($p < 0,01$).

Figura 3.2.13: Percentuali di gravidanze ottenute sui trasferimenti (e relativi intervalli di confidenza al 95%) eseguiti da tecniche di scongelamento e da tecniche a fresco (FIVET e ICSI) senza donazione di gameti nell'anno 2017



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

Una delle variabili che maggiormente influisce sul buon esito dell'applicazione delle tecniche di fecondazione assistita è l'età della paziente. Le percentuali di gravidanza a fresco e le percentuali cumulative di gravidanza rappresentate in **Figura 3.2.14**, secondo la classe di età delle pazienti, sono calcolate sul numero di cicli iniziati e sono messe a confronto con la percentuale di gravidanze che non giunge al parto, ovvero la quota di gravidanze ottenute da tutte le tecniche di II e III livello, che viene registrata come un esito negativo, rappresentate in **Figura 3.2.15**. Come esito negativo sono considerati gli aborti spontanei, gli aborti terapeutici e le gravidanze ectopiche.

La percentuale cumulativa di gravidanza definisce le possibilità che una coppia ha di ottenere la gravidanza considerando più di un tentativo di trasferimento di embrioni. Si può prendere in considerazione la probabilità cumulativa su più cicli a fresco (3 o più cicli iniziati) in tutti i casi in cui non si proceda al congelamento di embrioni e/o di ovociti; o ancora meglio considerando la probabilità cumulativa di ottenere la gravidanza inserendo nel calcolo oltre ai cicli di trasferimento effettuati a fresco anche quelli effettuati dopo lo scongelamento degli embrioni e/o degli ovociti soprannumerari ottenuti in un ciclo iniziato. Per poter calcolare correttamente questo dato serve l'informazione su ciascun ciclo di trattamento iniziato e seguito da quelli di scongelamento, quindi una raccolta dati ciclo per ciclo.

Dal momento che i risultati che vengono raccolti dai Registri in tutto il mondo sono molto spesso cumulativi per centro e non ciclo per ciclo, **si è adottato un calcolo cumulativo concordato**, sommando, nell'anno valutato, il numero delle gravidanze ottenute sia da cicli a fresco che da scongelamento diviso per i cicli iniziati a fresco. Questo, per convenzione, definisce la probabilità cumulativa di gravidanza ottenibile dai risultati dei Registri e questo è quello che è stato adottato dal nostro Registro. Pensiamo che tutto ciò serva a dare una visione più ampia delle gravidanze che si ottengono nel nostro paese in un anno di attività. Il fatto che in un anno di attività ci siano gravidanze ottenute da scongelamenti di embrioni e/o di ovociti formati nell'anno precedente e che una parte degli embrioni e/o degli ovociti formati nell'anno considerato verranno utilizzati nell'anno successivo pareggia il calcolo per convenzione. Il confronto dei tassi di gravidanze ottenuti solo su cicli a fresco, con i tassi cumulativi, spiega il valore aggiunto delle tecniche di crioconservazione sia di embrioni che di ovociti, sottolineando l'importanza dell'utilizzo degli embrioni e degli ovociti soprannumerari.

Figura 3.2.14: Distribuzione delle percentuali di gravidanza (e relativi intervalli di confidenza al 95%) calcolate su ciclo iniziato e delle percentuali di gravidanza cumulata senza donazione di gameti, secondo le classi di età della paziente nell'anno 2017

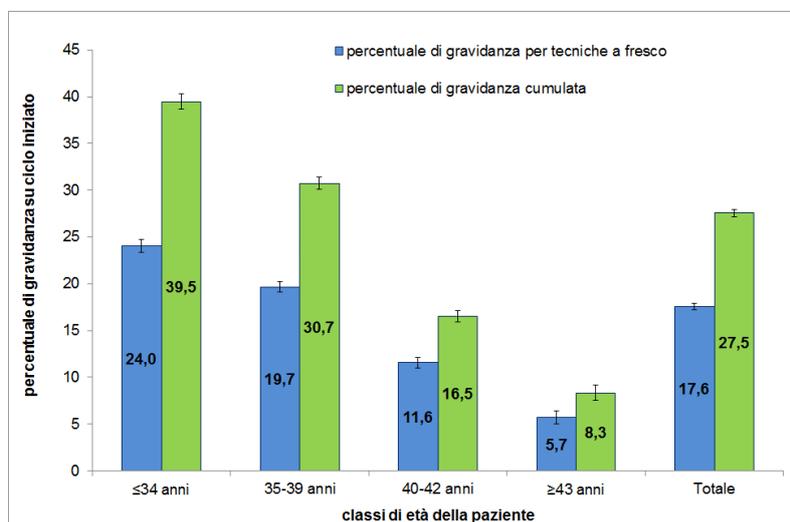
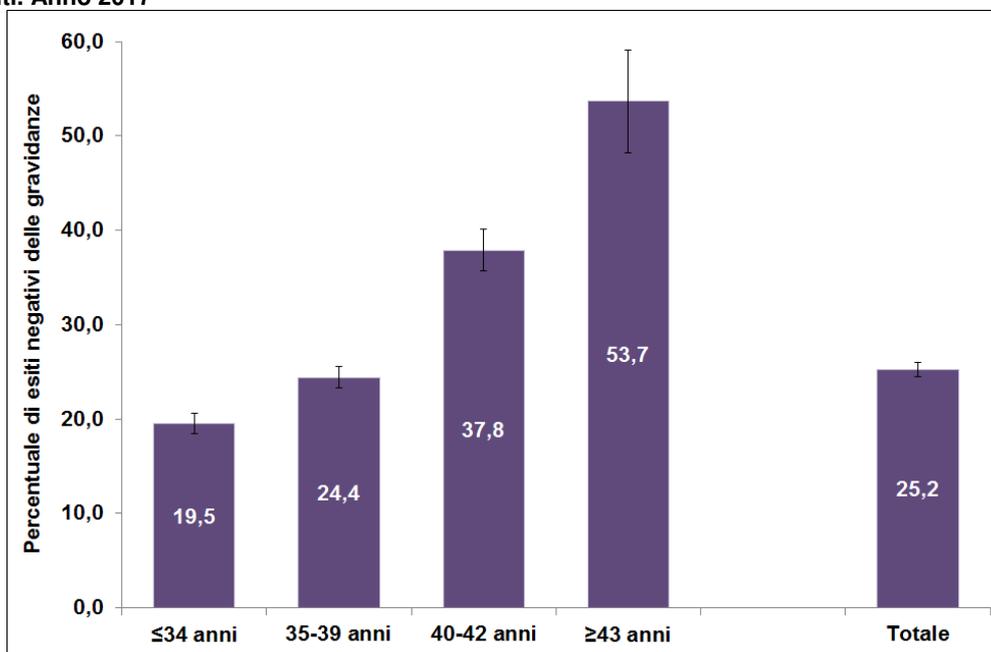


Figura 3.2.15: Percentuali di esiti negativi (e relativi intervalli di confidenza al 95%) delle gravidanze monitorate per tutte le tecniche di PMA senza donazione di gameti, secondo la classe di età delle pazienti. Anno 2017



All'aumentare dell'età il rapporto tra gravidanze ottenute e cicli iniziati subisce una progressiva flessione mentre il rischio che la gravidanza ottenuta non esiti in un parto aumenta (**Figura 3.2.14**). I tassi di successo diminuiscono linearmente dal 24,0% per le pazienti con meno di 35 anni al 5,7% per quelle con più di 43 anni. Le percentuali cumulative di gravidanza per ogni classe di età della paziente seguono lo stesso andamento per età e fanno registrare un deciso incremento, in ogni fascia di età rispetto ai valori registrati nel 2016. Nel tasso totale, lo scongelamento di embrioni e/o di ovociti aggiunge il 10,0% che rappresenta un incremento relativo pari circa al 57%, di ottenere una gravidanza, rispetto all'esclusivo utilizzo delle tecniche a fresco.

Nella **Figura 3.2.15** è visualizzata la percentuale di esiti negativi delle gravidanze ottenute con tutte le tecniche di II e III livello senza donazione di gameti, secondo le classi di età delle pazienti. In generale la quota di gravidanze monitorate ottenute da tecniche di secondo e terzo livello, sia a fresco che da scongelamento, che arriva al parto è il 74,8%, come nel 2016. Il restante 25,2% delle gravidanze ha registrato un esito negativo. Osservando la distribuzione degli esiti negativi di gravidanze per età delle pazienti, appare evidente come il rischio che una volta ottenuta la gravidanza, questa non esiti in un parto, è direttamente proporzionale all'età della paziente. Nelle pazienti con meno di 35 anni, la quota delle gravidanze con esito negativo è pari al 19,5%, quota che aumenta con il crescere dell'età, fino a giungere al 53,7% per le pazienti con età pari o maggiore di 43 anni. In generale nel 2017, **le pazienti con più di 43 anni hanno avuto un rischio quasi 5 volte maggiore delle pazienti più giovani, di interrompere la gravidanza per il verificarsi di un evento negativo.**

3.2.2.11 Quante gravidanze di quelle ottenute e poi monitorate giungono al parto?

Nel 2017 si sono ottenute 14.604 gravidanze dall'applicazione di tutte le tecniche di PMA di secondo e terzo livello senza donazione di gameti, sia nei cicli a fresco che dopo scongelamento. Le gravidanze monitorate sono state 12.942, e di queste, come si può osservare dalla **Figura 3.2.16**, il 74,8% è giunta al parto. Il 23,0% ha esitato in un aborto spontaneo (+0,2% rispetto al 2016), l'1,3% in una gravidanza ectopica e l'1,0% in aborto terapeutico. Si sono perse le informazioni relative a 1.662 gravidanze che rappresentano il 11,4% del totale.

Dai 9.680 parti sono nati vivi 10.844 bambini. I bambini nati morti sono stati 56 (pari allo 0,5% del totale delle nascite), mentre le morti neonatali, cioè bambini nati vivi e poi morti entro il 28° giorno di vita, sono state 130 pari all'1,2% dei bambini nati vivi.

Figura 3.2.16: Esiti delle gravidanze monitorate ottenute da tecniche a fresco e da tecniche di scongelamento senza donazione di gameti, nell'anno 2017 (12.942 gravidanze monitorate)

