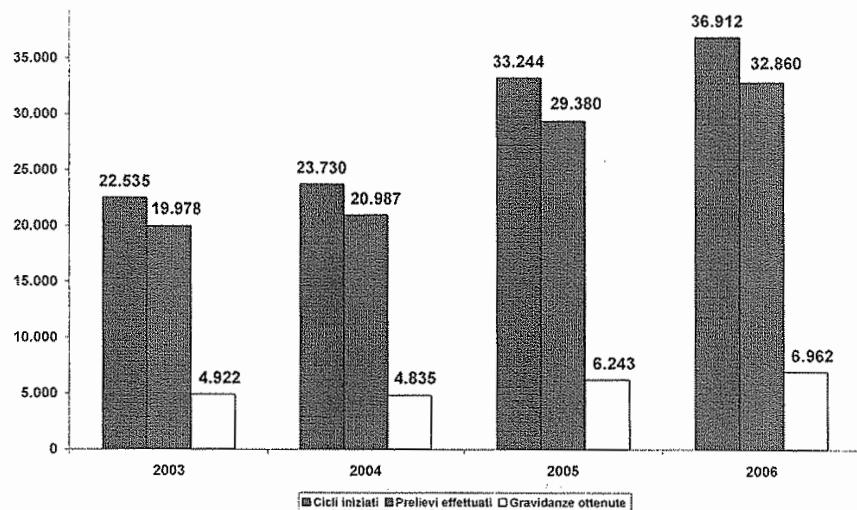


Figura 8. Indagini dell'Istituto Superiore di Sanità e dati raccolti su tecniche a fresco dal Registro Nazionale – attività anni 2003 - 2006



Tecniche di primo livello (Inseminazione semplice)

L'evoluzione dei cicli di PMA con tecniche di inseminazione semplice mostra la percentuale di cicli che dalla stimolazione arrivano all'ottenimento di una gravidanza.

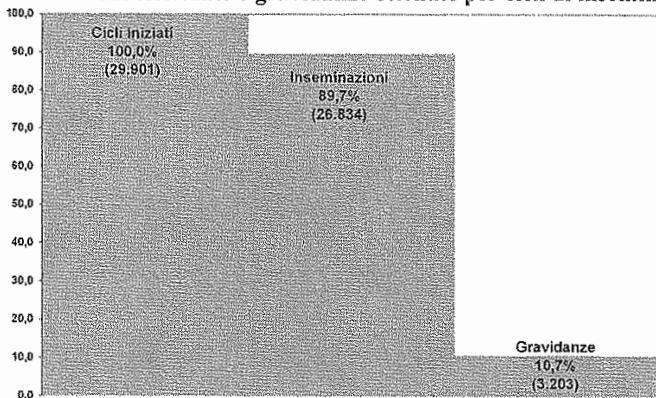
Un ciclo di inseminazione semplice ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, da quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale.

Una volta ottenuta l'ovulazione, si procede con l'inseminazione intrauterina (IUI), che è una tecnica di procreazione medicalmente assistita nella quale vi è l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina. In questo tipo di inseminazione è necessaria una idonea preparazione del liquido seminale.

Se uno o più ovociti vengono fertilizzati e si sviluppano degli embrioni con la relativa formazione di camere gestazionali, il ciclo evolve in una gravidanza clinica.

Il ciclo così descritto può essere interrotto durante ogni sua fase per sopralluoghi motivi medici o per volontà della coppia.

La percentuale di gravidanza ottenuta sul totale dei cicli iniziati è del 10,7% e rappresenta un indicatore di efficacia dell'inseminazione semplice.

Figura 9. Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per cicli di inseminazione semplice (IUI)

Tecniche di secondo e terzo livello (FIVET, GIFT, ICSI)

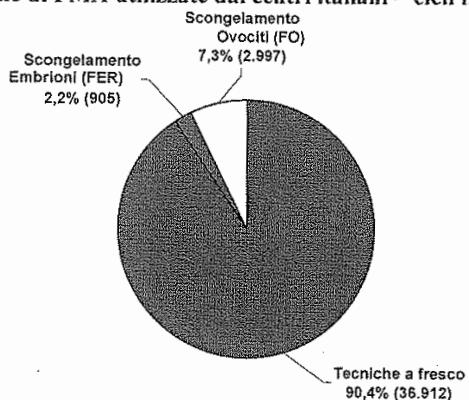
La **FIVET** (Fertilizzazione In Vitro e Embryo Transfer): Tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna, e una volta fecondato l'ovocita, si trasferisce l'embrione ottenuto in utero.

La **GIFT** (Gamete IntraFallopian Transfer): Tecnica di PMA nella quale entrambi i gameti (ovulo e spermatozoi) vengono trasferiti nelle tube di Falloppio.

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

Tutte queste tecniche possono essere applicate con cicli definiti **“a fresco”**, quando nella procedura si utilizzano sia ovociti che embrioni non crioconservati, altrimenti con cicli definiti **“di scongelamento”** quando nella procedura si utilizzano o ovociti crioconservati o embrioni crioconservati e nei quali è necessario per la loro applicazione lo scongelamento.

Sul totale dei 40.814 cicli di PMA effettuati nel 2006, il 90,4% è stato effettuato con tecniche a fresco (GIFT, FIVET ed ICSI), il 7,3% con tecniche di scongelamento di ovociti (Frozen Oocyte, FO) ed il restante 2,2% con tecniche di scongelamento di embrioni (Frozen Embryo Replacement, FER).

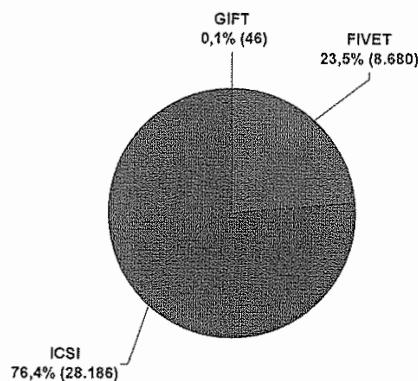
Figura 10. Tipologia delle tecniche di PMA utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati

Tecniche a fresco di secondo e terzo livello

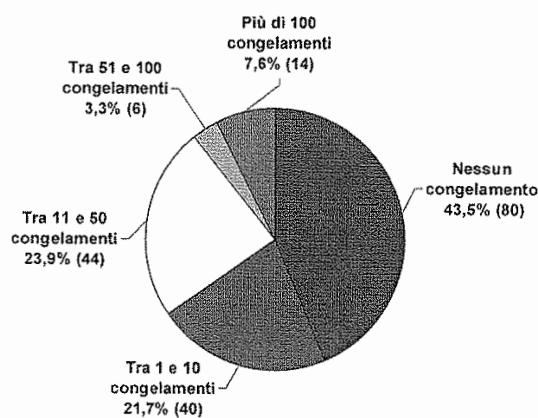
Applicazione delle tecniche a fresco. L'aumento del numero di cicli iniziati con l'applicazione delle tecniche a fresco, che si è registrato nel 2006, rispetto all'anno precedente, è in parte dovuto al maggior numero di centri coinvolti nell'indagine. Se, però, prendiamo in esame, solamente i centri che hanno partecipato alla raccolta dati sia del 2005 che del 2006, che ammontano nello specifico a 166 centri, vediamo che si è passati dalle 33.183 procedure del 2005 alle 35.509 del 2006, con un aumento percentuale del 7,0%.

Le tecniche a fresco, applicate dai centri attivi nel paese, hanno visto una prevalenza dell'utilizzo della tecnica ICSI, che è stata adottata nel 76,4% dei casi, confermando una tendenza all'aumento già riscontrata negli anni precedenti. Soltanto 46 cicli sono stati iniziati utilizzando la tecnica GIFT e nel restante 23,5% dei casi è stata utilizzata la tecnica FIVET.

Esistono anche alcuni centri che, nel 2006, nella somministrazione delle tecniche a fresco, hanno applicato soltanto la tecnica FIVET, è il caso di 3 centri, o soltanto la tecnica ICSI. In quest'ultimo caso parliamo di 42 centri, che rappresentano il 22,8% della totalità dei centri partecipanti all'indagine, con ben 4.841 procedure a fresco applicate.

Figura 11. Tecniche a fresco utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati 36.912

Crioconservazione degli ovociti. In un ciclo di fecondazione assistita, vengono prelevati dalla paziente, dopo opportuna stimolazione ovarica, un certo numero di ovociti. In alcuni casi esiste la possibilità di crioconservare gli ovociti, per tentare successive fecondazioni, in caso di fallimento nell'applicazione delle tecniche a fresco. La crioconservazione di ovociti è una delle tecniche maggiormente utilizzate nel nostro Paese per offrire alle coppie il miglior trattamento possibile, alla luce della normativa vigente che vieta la crioconservazione di embrioni. Questa tecnica, però, non è adottata da tutti i centri. Come è possibile osservare dalla Figura 12, in 80 centri, che corrispondono al 43,5% del totale, non si è effettuato nessun congelamento di ovociti. In altri 40 centri si è effettuato congelamento ovocitario in non più di 10 cicli, e soltanto in 20 centri si è superato il tetto dei 50 congelamenti ovocitari.

Figura 12. Distribuzione dei centri secondo il numero di cicli in cui si è effettuato congelamento di ovociti – totale centri 184

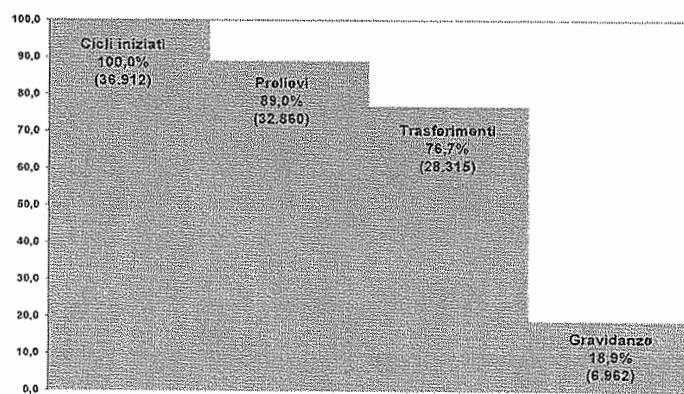
Passaggi eseguiti in un ciclo a fresco. La Figura 13 rappresenta l’evoluzione dei cicli di PMA con tecniche a fresco iniziati nell’anno 2006 dalla stimolazione ovarica fino alla gravidanza.

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.

Una volta prelevato l’ovocita viene messo a contatto con lo/gli spermatozoo/i in laboratorio. Se la fertilizzazione ha successo, nella maggior parte dei casi l’embrione prodotto viene trasferito nell’utero della donna attraverso la cervice, utilizzando quindi le tecniche ICSI e FIVET. Se l’embrione trasferito si impianta nell’utero, con la relativa formazione della camera gestazionale, il ciclo evolve in una gravidanza clinica. Nella tecnica GIFT vengono trasferiti l’ovocita e gli spermatozoi nelle Tube di Fallopio. Se avviene la fecondazione e l’embrione 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 sopralluoghi medici o per volontà della coppia. Un ciclo si definisce **Sospeso** nella fase precedente al prelievo ovocitario; **Interrotto** nella fase tra il prelievo ed il trasferimento.

La percentuale di gravidanze, calcolata sul totale dei cicli iniziati, è pari al 18,9% e rappresenta un indicatore di efficacia delle tecniche applicate.

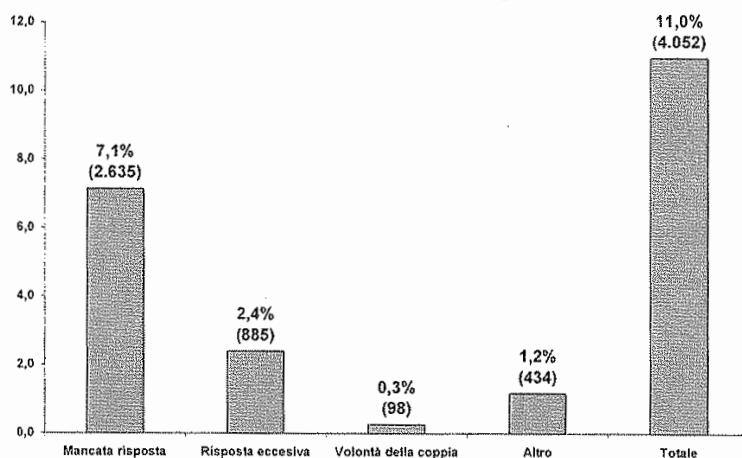
Figura 13. Evoluzione dei cicli a fresco iniziati in Italia nel 2006



Cicli a fresco sospesi. Nel 2006, 4.052 cicli da tecniche a fresco, pari all’11,0% del totale, sono stati sospesi prima del prelievo ovocitario. La Figura 14 mostra, nel dettaglio, l’incidenza dei cicli sospesi, secondo le varie motivazioni, sempre sul totale dei cicli iniziati. La causa più rilevante per la sospensione del ciclo è dovuta alla mancata risposta alla stimolazione, che, verificandosi in 2.635 casi, incide sul 7,1% dei cicli iniziati. Altre 885 sospensioni (2,4% dei cicli iniziati) sono da

attribuirsi ad una risposta eccessiva alla stimolazione. Abbiamo, inoltre, 98 cicli sospesi (0,3%) da attribuirsi alla volontà della coppia e 434 cicli sospesi (1,2%) per motivi imputabili ad altre cause.

Figura 14. Totale dei cicli a fresco sospesi con il motivo della loro sospensione



Cause di infertilità per le coppie che utilizzano cicli a fresco. La Figura 15 mostra le cause di infertilità attribuite alle coppie che nel 2006 si sono sottoposte a tecniche di PMA con cicli a fresco. I fattori di infertilità variano da quello del singolo partner, sia maschile che femminile, fino a quello di entrambi.

Infertilità Femminile suddivisa in:

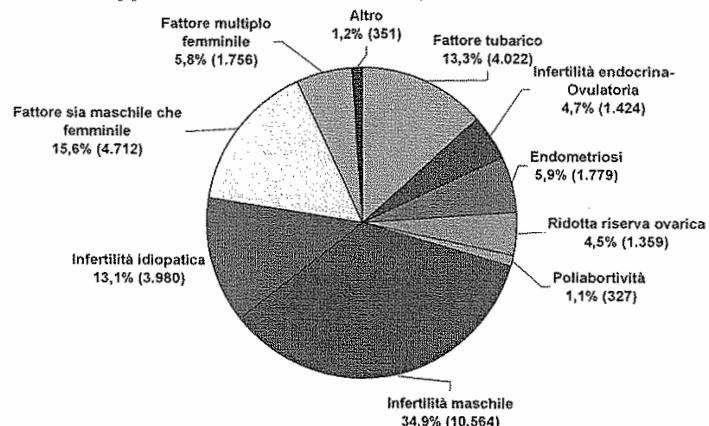
- *Fattore tubarico* quando le tube di Falloppio sono bloccate o danneggiate, rendendo difficile sia la fertilizzazione dell'ovocita che/o l'arrivo dell'ovocita fertilizzato nell'utero.
- *Infertilità endocrina ovulatoria* quando le ovaie non producono ovociti, in questa categoria sono incluse la sindrome 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 fertilizzazione dell'ovocita che l'impianto dell'embrione.
- *Ridotta riserva ovarica* quando la capacità delle ovaie di produrre ovociti è ridotta, questo per cause congenite, mediche, chirurgiche o per età avanzata.
- *Poliabortività* quando si sono verificati due o più aborti spontanei senza alcuna gravidanza a termine intercorsa.
- *Fattore multiplo femminile* quando più cause di infertilità femminile vengono contemporaneamente diagnosticate.

Infertilità maschile quando è basso il numero degli spermatozoi sani o quando si hanno problemi con la funzionalità spermatica rendendo così 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.

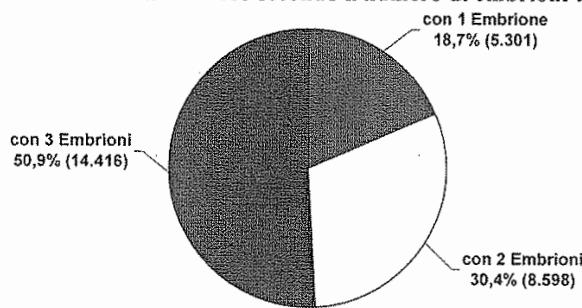
Infertilità idiopatica nel caso in cui non si riescano a determinare delle cause femminili o maschili che possano spiegare l'infertilità della coppia.

Figura 15. Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco, secondo le cause di infertilità



Trasferimenti di embrioni nei cicli a fresco. Su 28.315 cicli a fresco che arrivano alla fase del trasferimento, nel 50,9% vengono trasferiti in utero tre embrioni. Nel 30,4% dei casi vengono trasferiti 2 embrioni e nel restante 18,7% del totale si trasferisce un solo embrione, come rappresentato nella Figura 16.

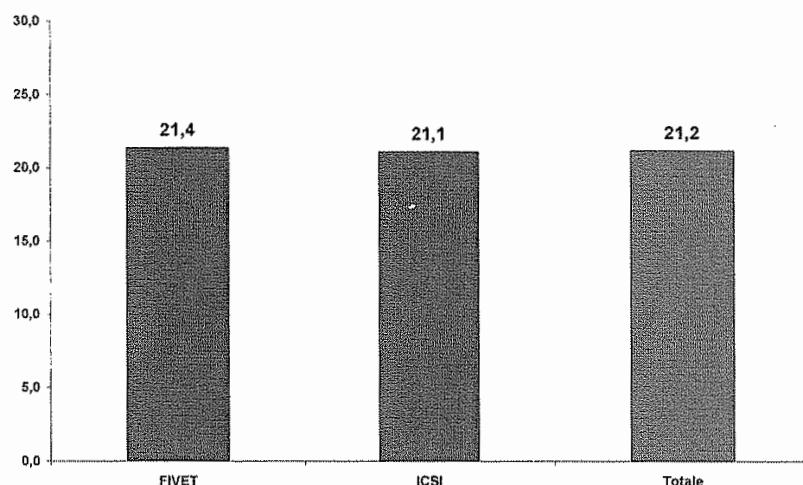
Figura 16. Numero di trasferimenti in cicli a fresco secondo il numero di embrioni trasferiti



Percentuali di gravidanze ottenute sui prelievi effettuati per le diverse tecniche a fresco (FIVET e ICSI). La Figura 17 mostra le percentuali di gravidanze calcolate rispetto ai prelievi effettuati a seconda delle diverse tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI). Per tali tecniche le percentuali di gravidanza per prelievo ovocitario sono pari rispettivamente al 21,4% e al 21,1%. L'applicazione della tecnica ICSI è circa tre volte maggiore dell'applicazione della tecnica FIVET. Nel grafico non è riportata la percentuale di gravidanze ottenute con la tecnica GIFT perché questa è calcolata su un

ridotto numero di cicli (solo lo 0,1% del totale dei cicli a fresco sono stati eseguiti con questa tecnica).

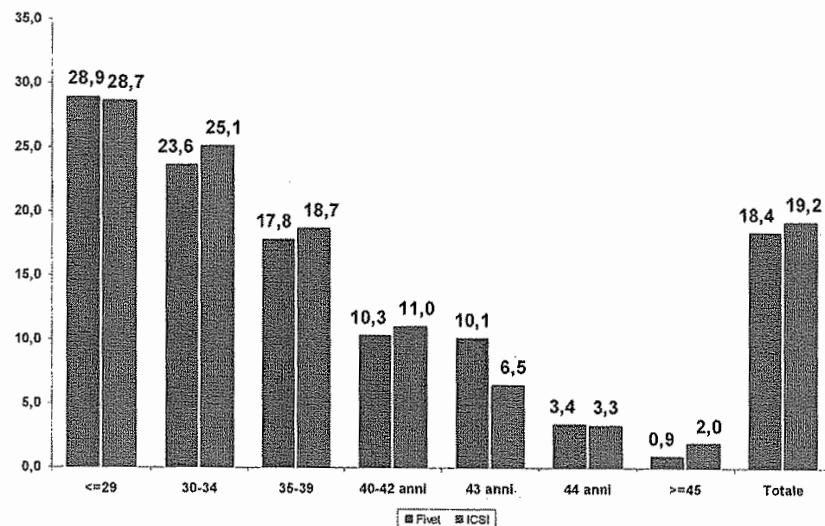
Figura 17. Percentuali di gravidanze sui prelievi effettuati a seconda delle diverse tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI)



Percentuali di gravidanze in rapporto all'età della paziente. Una delle variabili che maggiormente influisce sul buon esito dell'applicazione delle tecniche di fecondazione assistita, e quindi sulla probabilità di ottenere una gravidanza, è l'età della paziente. Le percentuali di gravidanze rappresentate in Figura 18, secondo la classe di età delle pazienti, sono calcolate sul numero di cicli iniziati.

Risulta evidente l'esistenza di una relazione inversamente proporzionale tra l'età e le percentuali di gravidanze ottenute. All'aumentare dell'età, infatti, il rapporto tra gravidanze ottenute e cicli iniziati, subisce una progressiva flessione. E se, dai dati raccolti, si evince che su cento cicli iniziati in pazienti con meno di 29 anni, sono state ottenute circa 29 gravidanze, è anche vero che su cento cicli iniziati in pazienti con 45 anni o più, sono state ottenute circa una o due gravidanze, a seconda della tecnica utilizzata.

Figura 18. Percentuali di gravidanze su cicli iniziati da tecniche a fresco per classi di età delle pazienti – (Dati mancanti: 2.088 cicli iniziati, 329 gravidanze)

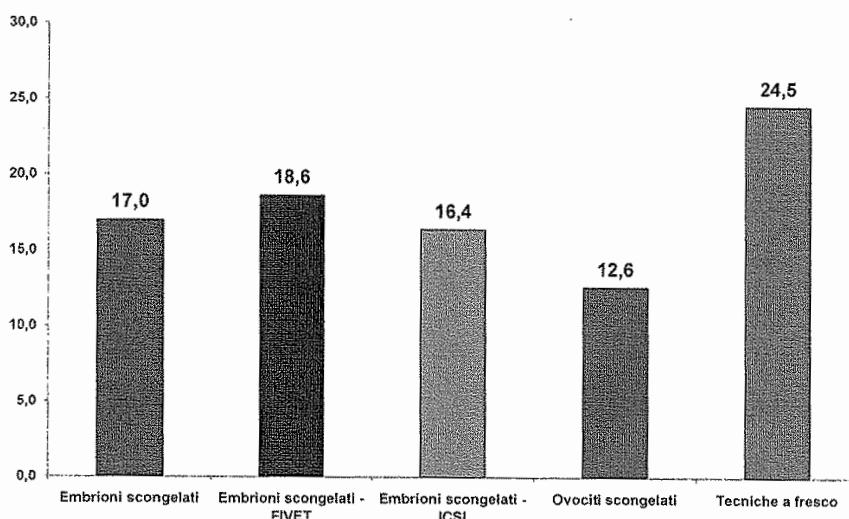


Tecniche da scongelamento: percentuali di gravidanze dei cicli da scongelamento di embrioni e di ovociti

Nel 2006, i cicli di trattamento, che hanno utilizzato embrioni crioconservati sono stati 905 pari al 2,2% del totale dei cicli iniziati ed i cicli che hanno utilizzato ovociti crioconservati sono stati 2.997 pari al 7,3% del totale dei cicli iniziati.

La Figura 19 compara le percentuali di gravidanze ottenute su trasferimenti effettuati sia da cicli di scongelamento di embrioni che da cicli di scongelamento di ovociti che da cicli a fresco.

Figura 19. Percentuali di gravidanze ottenute su trasferimenti eseguiti da tecniche di scongelamento e da tecniche a fresco



Andamento nel tempo: variazione delle percentuali di gravidanze ottenute negli anni 2003-2006

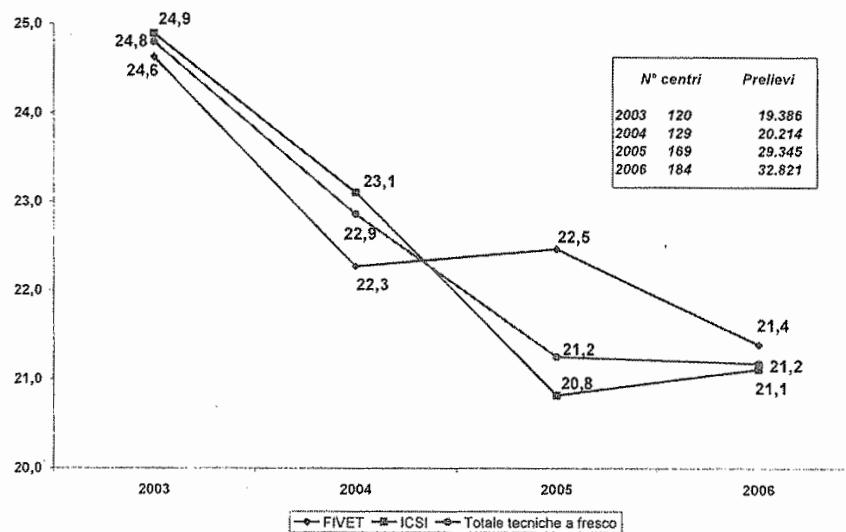
Le Figure 20 e 21 mostrano come si sono modificate le percentuali di gravidanze ottenute da tecniche a fresco negli anni dal 2003 al 2006. È importante osservare che i dati riguardanti gli anni 2003 e 2004 sono stati raccolti su base volontaria, quindi la copertura è stata più bassa di quella raggiunta nei due anni successivi, dove la partecipazione all'indagine era obbligatoria.

Per questo motivo, i dati riferiti al numero di procedure, e quindi di prelievi e trasferimenti relativi agli anni 2005 e 2006, sono notevolmente superiori a quelli relativi agli anni 2003 e 2004.

Nella Figura 20, sono rappresentate le percentuali di gravidanza ottenute con tecniche a fresco sui prelievi effettuati negli anni 2003 - 2006.

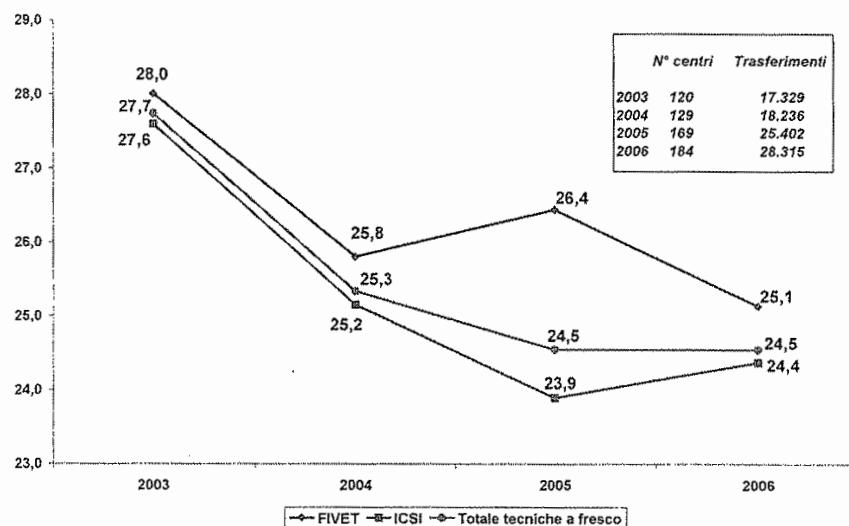
Sia per la tecnica FIVET che per la ICSI si registra un andamento decrescente. Osservando le percentuali di gravidanza sul totale delle tecniche a fresco eseguite, si registra una flessione, statisticamente significativa, che va dal 24,8% del 2003 al 21,2% del 2005. Nel 2006 le percentuali di gravidanza mostrano invece, valori perfettamente sovrapponibili a quelli dell'anno precedente.

Figura 20. Percentuali di gravidanza ottenute con tecniche a fresco (FIVET e ICSI) su prelievi effettuati negli anni 2003 – 2006.



La Figura 21 mostra le percentuali di gravidanza ottenute con tecniche a fresco nei tre periodi precedentemente menzionati, ma questa volta rapportate ai trasferimenti di embrioni eseguiti. Anche in questa analisi è possibile osservare un andamento negativo nelle percentuali di gravidanza ottenute. Mentre nell'anno 2003 il valore si attestava al 27,6%, nell'anno 2005 questo appare ridotto al 24,5% e anche in questo caso, tali differenze risultano statisticamente significative. Nel 2006 si registrano percentuali di gravidanze simili a quelle del 2005, salvo per la tecnica FIVET che tende ad assumere un valore più simile a quello della ICSI.

Figura 21. Percentuali di gravidanza ottenute con tecniche a fresco (FIVET e ICSI) sui trasferimenti eseguiti negli anni 2003 – 2006.

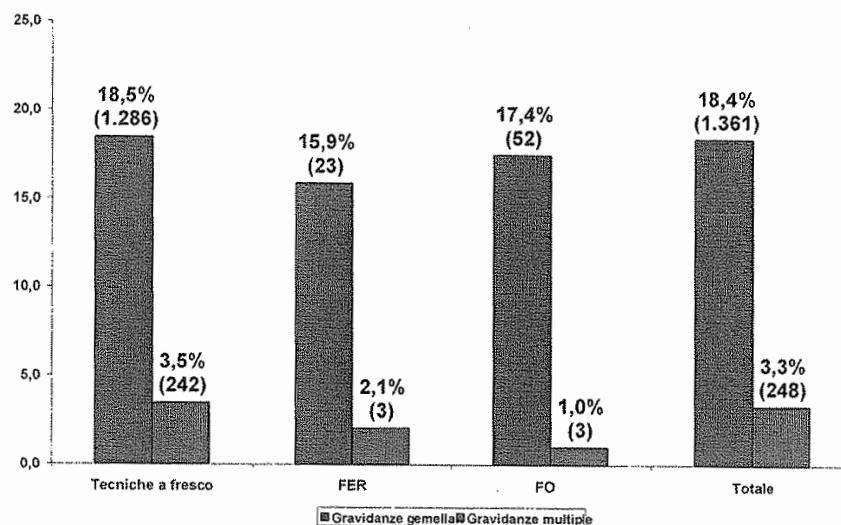


Genere di gravidanze: percentuale di gravidanze gemellari e di gravidanze multiple ottenute da tecniche di secondo e terzo livello

La Figura 22 mostra le percentuali di gravidanze gemellari e multiple sul totale delle gravidanze cliniche ottenute, secondo le tecniche applicate. Per gravidanze multiple vengono intese le gravidanze trigemine e quadruple.

In generale, la percentuale di gravidanze gemellari è pari al 18,4%, mentre le gravidanze multiple rappresentano il 3,3% delle gravidanze ottenute.

Nell'applicazione delle tecniche che prevedono scongelamento di embrioni o di ovociti, le percentuali di gravidanze gemellari e multiple, appare leggermente più contenuta.

Figura 22. Genere delle gravidanze ottenute da tecniche a fresco e da tecniche di scongelamento

3.2 Accessibilità ai servizi di PMA nell'anno 2006

I centri che in Italia applicano le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita di I livello (Inseminazione Semplice) e di II e III livello (GIFT, FIVET, ICSI ed altre tecniche) e iscritti al Registro Nazionale sono 342.

Di questi, i 55 centri che svolgono attività nella Regione Lazio, sono ancora in attesa di autorizzazione, in considerazione della recente pubblicazione della normativa regionale.

Nella Tabella 7, sono rappresentati i centri operanti secondo il tipo di servizio offerto. Le regioni più rappresentate sono la Lombardia, con ben 61 centri ed il Lazio con 55. E' importante notare come i centri di queste due regioni rappresentino il 34% della totalità dei centri operanti nel territorio nazionale. Altre regioni ad elevata densità di centri sono la Campania (39 centri), la Sicilia (36) e il Veneto (33).

In Italia sono attivi 154 centri pubblici o privati convenzionati con il Sistema Sanitario Nazionale che rappresentano rispettivamente il 38,9% e il 6,1% e complessivamente il 45,0% del totale. I restanti 188 centri, corrispondenti al 55,0%, offrono servizio di tipo privato.

In Italia, inoltre, esiste una notevole differenza tra regioni relativamente al rapporto tra centri pubblici e privati. In particolare si osserva come nel Nord del paese la frazione di centri pubblici sia molto maggiore rispetto a quella del centro e del meridione. Ad esempio, nel Lazio o in Sicilia, la quota di centri pubblici o convenzionati con il sistema sanitario nazionale, si attesta intorno al 20%, viceversa nelle regioni del Nord tale quota si avvicina al 60%.

Tabella 7. Numero centri secondo il tipo di servizio per Regione ed area geografica

Regioni ed aree geografiche	Tipo di servizio							
	Pubblici		Privati convenzionati		Privati		Totale	
	N° centri	%	N° centri	%	N° centri	%	N° centri	%
Piemonte	14	51,9	2	7,4	11	40,7	27	7,9
Valle d'Aosta	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Lombardia	27	44,3	7	11,5	27	44,3	61	17,8
Liguria	4	66,7	0	0,0	2	33,3	6	1,8
Nord ovest	46	48,4	9	9,5	40	42,1	95	27,8
P.A. Bolzano	4	80,0	0	0,0	1	20,0	5	1,5
P.A. Trento	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	0,6
Veneto	15	45,5	2	6,1	16	48,5	33	9,6
Friuli Venezia Giulia	5	71,4	1	14,3	1	14,3	7	2,0
Emilia Romagna	12	60,0	0	0,0	8	40,0	20	5,8
Nord est	37	55,2	3	4,5	27	40,3	67	19,6
Toscana	7	33,3	4	19,0	10	47,6	21	6,1
Umbria	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Marche	2	50,0	0	0,0	2	50,0	4	1,2
Lazio	10	18,2	2	3,6	43	78,2	55	16,1
Centro	20	24,7	6	7,4	55	67,9	81	23,7
Abruzzo	2	50,0	0	0,0	2	50,0	4	1,2
Molise	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Campania	12	30,8	0	0,0	27	69,2	39	11,4
Puglia	2	25,0	2	25,0	4	50,0	8	2,3
Basilicata	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2	0,6
Calabria	1	20,0	0	0,0	4	80,0	5	1,5
Sicilia	7	19,4	0	0,0	29	80,6	36	10,5
Sardegna	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4	1,2
Sud e Isole	30	30,3	3	3,0	66	66,7	99	28,9
Totale	133	38,9	21	6,1	188	55,0	342	100,0

La distribuzione rappresentata nella Tabella 8 mostra i centri, divisi per regione ed area geografica, secondo il livello delle tecniche utilizzate.

I centri di primo livello sono situati nel 38,6% dei casi nel Nord Ovest, nel 17,9% nel Nord Est, nel 24,3% nel Centro e nel 19,3% nel Sud e Isole. Per quanto riguarda i centri di secondo e terzo livello, è interessante notare che ben il 35,6%, ovvero 72 centri, è situato nel meridione

Tabella 8. Numero centri secondo il livello, per Regione ed area geografica

Regioni ed aree geografiche	Livello dei centri			
	I Livello		II-III Livello	
	N° centri	%	N° centri	%
Piemonte	16	11,4	11	5,4
Valle d'Aosta	0	0,0	1	0,5
Lombardia	35	25,0	26	12,9
Liguria	3	2,1	3	1,5
Nord ovest	54	38,6	41	20,3
P.A. Bolzano	2	1,4	3	1,5
P.A. Trento	0	0,0	2	1,0
Veneto	11	7,9	22	10,9
Friuli Venezia Giulia	3	2,1	4	2,0
Emilia Romagna	9	6,4	11	5,4
Nord est	25	17,9	42	20,8
Toscana	8	5,7	13	6,4
Umbria	0	0,0	1	0,5
Marche	1	0,7	3	1,5
Lazio	25	17,9	30	14,9
Centro	34	24,3	47	23,3
Abruzzo	0	0,0	4	2,0
Molise	0	0,0	1	0,5
Campania	15	10,7	24	11,9
Puglia	0	0,0	8	4,0
Basilicata	1	0,7	1	0,5
Calabria	1	0,7	4	2,0
Sicilia	10	7,1	26	12,9
Sardegna	0	0,0	4	2,0
Sud e isole	27	19,3	72	35,6
Totali	140	100,0	202	100,0

Nella Figura 23 viene mostrata la numerosità, in ciascuna regione geografica, dei centri che svolgono attività di secondo e terzo livello in regime pubblico o convenzionato con il Sistema Sanitario Nazionale.

Figura 23. Distribuzione dei centri di II e III livello secondo la tipologia del servizio (centri pubblici e privati convenzionati) – totale 98 (tra parentesi è indicata la differenza in rapporto ai centri attivi nell'anno 2005)



Uno degli indicatori usati per definire la densità di centri nel paese è il numero di questi, limitatamente al secondo e terzo livello, rapportato alla popolazione femminile residente in età feconda (15-49 anni).

Nel paese questo indicatore assume il valore di 1,5 centri ogni centomila donne in età feconda residenti. Limitatamente alle regioni del Centro, il valore dell'indicatore appare più elevato (1,8), viceversa nelle regioni del Nord Est risulta più basso, pari cioè ad 1,2. Tra le regioni con popolazione più elevata, il Veneto, il Lazio e la Sicilia, presentano più di due centri ogni centomila donne in età feconda.

Nella Figura 24 è rappresentata la distribuzione dell'indicatore trattato, secondo la regione geografica.

Figura 24. Distribuzione di tutti i centri di II e III livello secondo la regione per 100.000 donne in età feconda 15-49 anni (popolazione femminile al 01/01/2007, fonte ISTAT)



La Tabella 9 mostra la distribuzione dei centri secondo il livello ed il tipo di servizio offerto. In Italia svolgono attività 140 centri di primo livello di cui 53 centri pubblici, 3 privati convenzionati e 84 privati. I centri di secondo e terzo livello ammontano invece a 202 e sono suddivisi in 80 pubblici, 18 privati convenzionati e 104 privati.