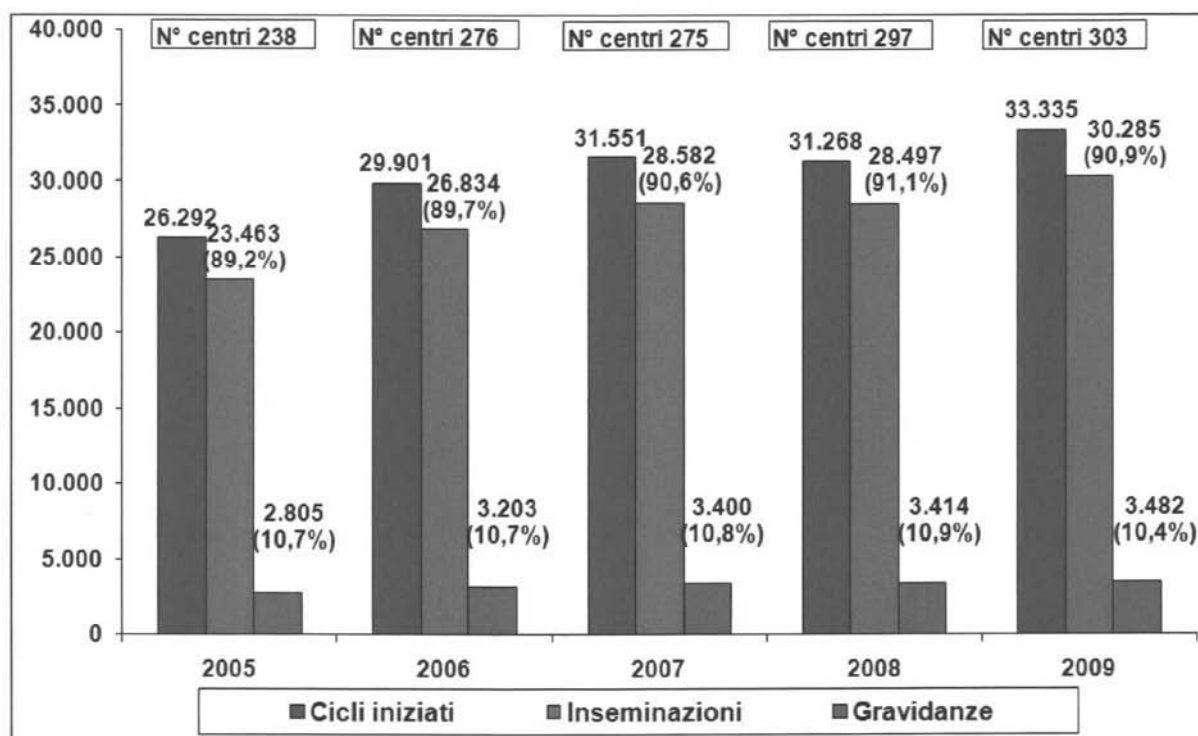


Un ciclo di Inseminazione Semplice ha inizio:

- quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, 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 prevede 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 che poi si impiantano in utero, 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 sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia. La percentuale di gravidanze ottenute sul totale dei cicli iniziati è del 10,9%, e rappresenta un indicatore di efficacia dell'Inseminazione Semplice.

Nella **Figura 3.5** è rappresentata l'evoluzione della tecnica di Inseminazione Semplice dal 2005 al 2009. E' possibile notare come il numero di cicli effettuati con tale tecnica sia aumentato, mentre la percentuale di gravidanze ottenute è rimasta invariata.

**Figura 3.5: Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per cicli di Inseminazione Semplice (IUI). Anni 2005-2009.**



### ***Tecniche di secondo e terzo livello.***

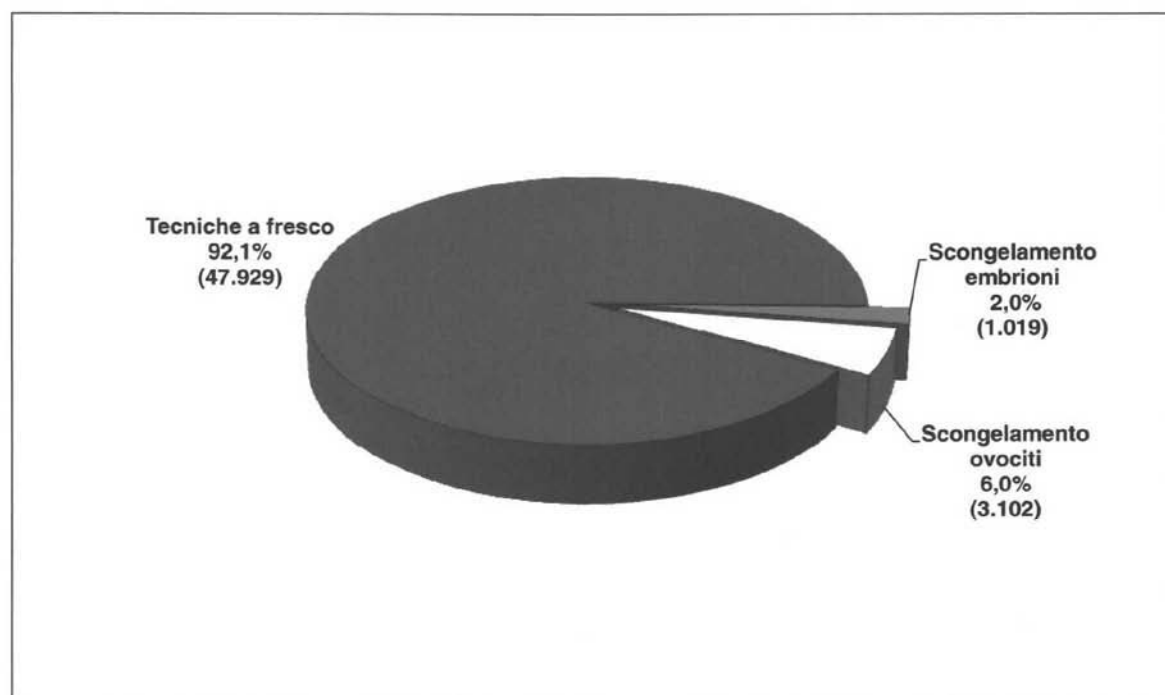
La **FIVET** (Fertilization In Vitro Embryo Transfer): tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna, e una volta fecondato l'ovocita, se si sviluppa un embrione, questo viene trasferito in utero.

La **GIFT** (Gamete Intra-Fallopian Transfer): tecnica di PMA nella quale entrambi i gameti (ovulo e spermatozoi) vengono trasferiti nelle tube di Falloppio per favorirne l'incontro spontaneo.

La **ICSI** (IntraCytoplasmatic 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, viene trasferito l'embrione ottenuto 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 crioconservati oppure embrioni crioconservati e nei quali è necessario per la loro applicazione lo scongelamento. Sul totale dei 52.050 cicli di PMA effettuati nel 2009, il 92,1% è stato eseguito con tecniche a fresco (GIFT, FIVET ed ICSI) (**Figura 3.6**). Come nel 2008, l'8,0% dei cicli è stato eseguito con tecniche di scongelamento, contemporaneamente però si è verificato un lieve aumento dei cicli con tecniche da scongelamento di embrioni (Frozen Embryo Replacement, **FER**), dove si è passato dall'1,1% al 2,0% e una lieve diminuzione dei cicli con tecniche da scongelamento di ovociti (Frozen Oocyte, **FO**) in cui si è passati dal 6,9% al 6,0%. Nel grafico non sono visualizzati i 18 cicli iniziati con tecnica GIFT, che rappresentano lo 0,4% del totale di cicli iniziati.

**Figura 3.6: Tipologia delle tecniche di PMA utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati nell'anno 2009**  
(in parentesi è indicato, il numero di cicli iniziati)



### **Tecniche a fresco di secondo e terzo livello**

La **Figura 3.7** mostra le **cause di infertilità** attribuite alle coppie che nel 2008 si sono sottoposte a tecniche di PMA con cicli a fresco. I fattori di infertilità variano da quelli riferiti al singolo partner maschile o femminile fino a quelli 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 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 intercorsa.
- **Fattore multiplo femminile** quando più cause di infertilità femminile vengono diagnosticate contemporaneamente.

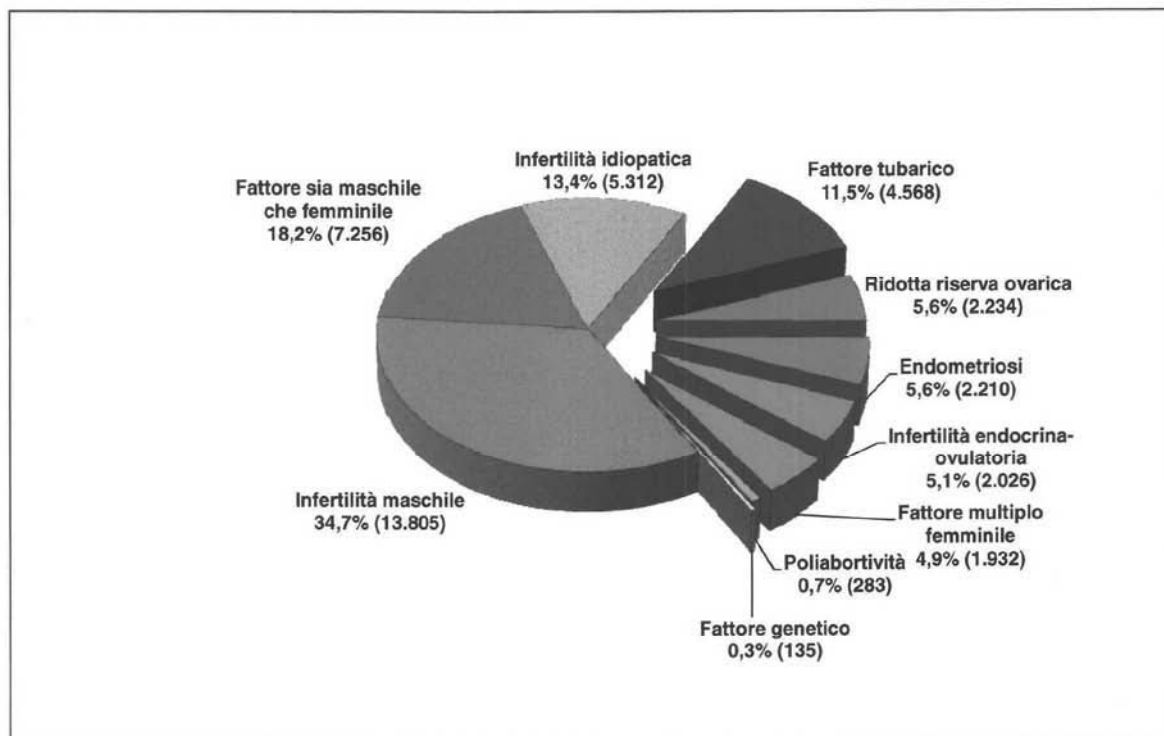
**Infertilità maschile** quando è basso il numero degli spermatozoi sani o quando si hanno problemi con la funzionalità spermatica tali da rendere difficile la fertilizzazione dell'ovocita in condizioni normali.

**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 3.7: Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco, secondo le cause di Infertilità - anno 2009.** (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto) **Totale Coppie: 39.761**



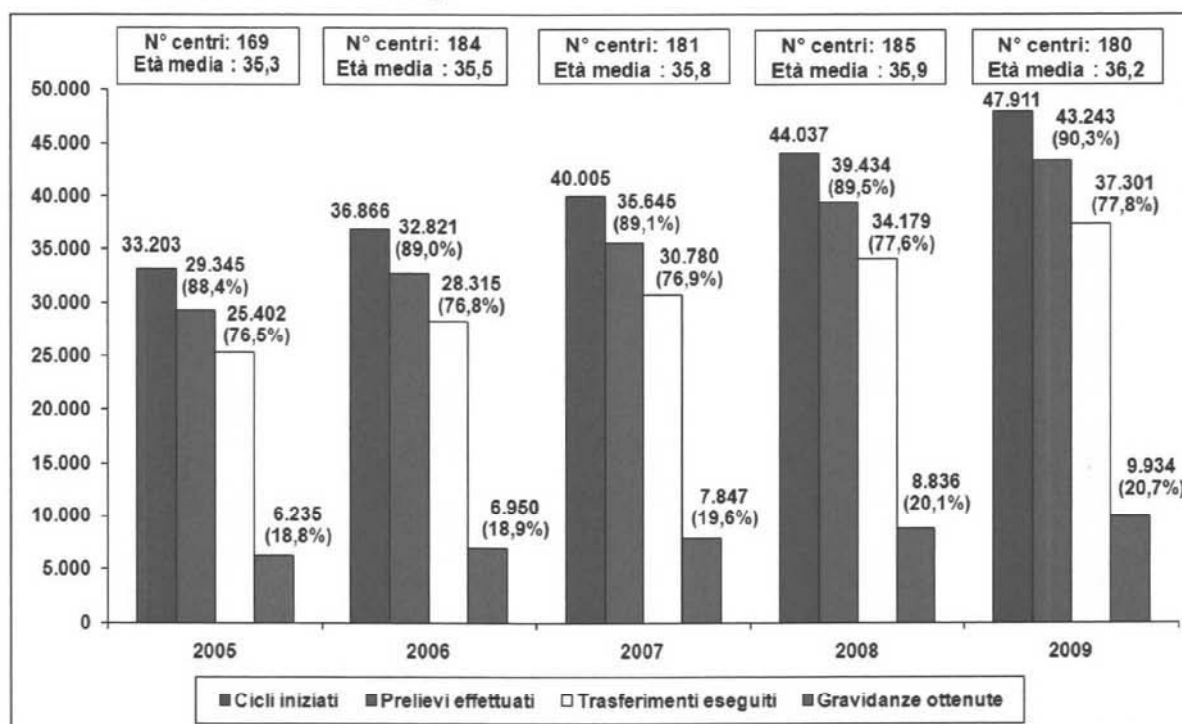
Un ciclo di PMA con tecniche a fresco ha inizio:

- 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 fecondazione 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. Nella tecnica GIFT invece, vengono trasferiti direttamente i gameti, l'ovocita e gli spermatozoi, nelle Tube di Falloppio. 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 sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia.
- 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.

Nel 2009 la percentuale di gravidanze calcolata sul totale dei cicli iniziati è pari al 20,7%, e rappresenta un indicatore di efficacia delle tecniche applicate.

Nella **Figura 3.8** è rappresentata l'evoluzione dell'applicazione delle tecniche a fresco, (esclusa la GIFT), dal 2005 al 2009. L'applicazione delle tecniche appare in costante crescita, infatti si è passati dall'analisi di 33.244 cicli del 2005, all'analisi di 47.911 cicli del 2009 (+44,1% rispetto al 2005). Nel 2005 i prelievi ovocitari erano pari a 29.380 e le gravidanze ottenute a 6.243, nel 2009, invece, si parla di 43.243 prelievi ovocitari (+47,2%) e 9.940 gravidanze ottenute da tecniche a fresco (+59,2%).

**Figura 3.8: Cicli iniziati, prelievi effettuati, trasferimenti eseguiti e gravidanze ottenute, su tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) negli anni 2005-2009, (le percentuali sono calcolate sul totale dei cicli iniziati).**

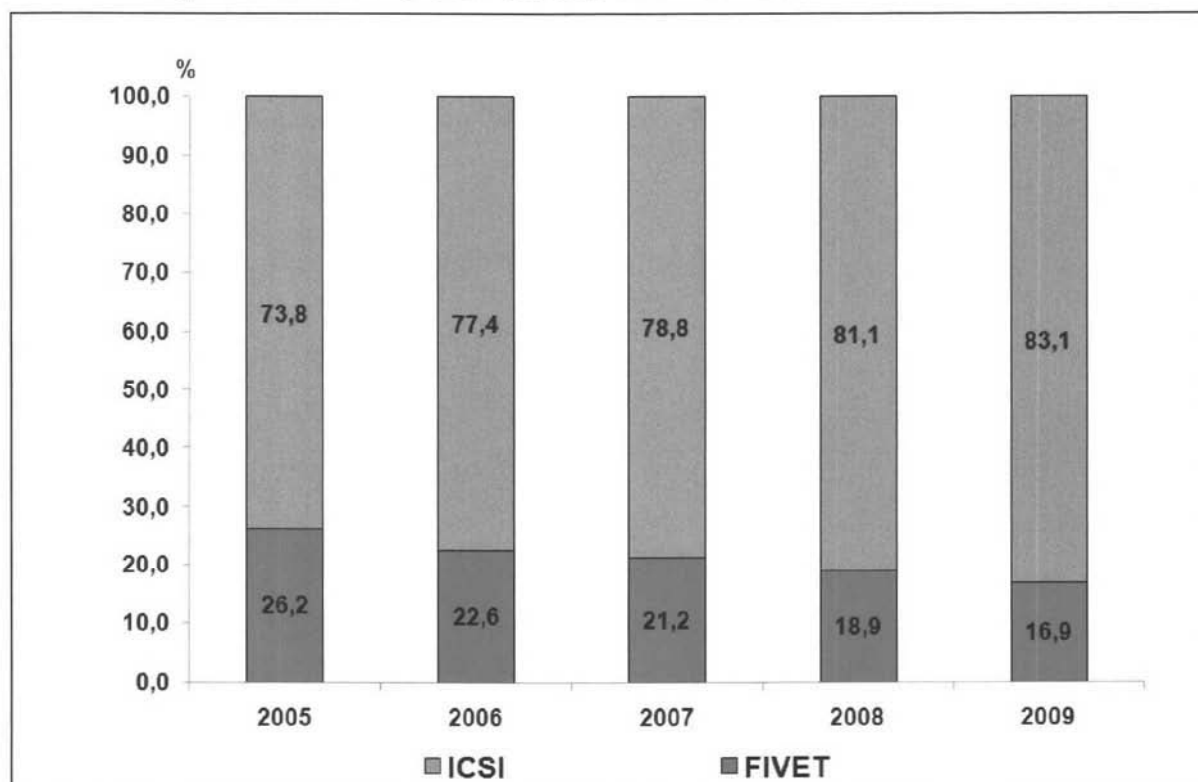


Nella Figura 3.9 è rappresentata l' ***evoluzione dell'applicazione delle tecniche FIVET ed ICSI***, rispetto al totale dei prelievi effettuati, dal 2005 al 2009.

Nella rappresentazione grafica sono stati utilizzati i prelievi effettuati anziché i cicli iniziati. Questo dato è più rispondente alla realtà, giacché nel numero totale dei cicli iniziati vengono considerati anche i cicli sospesi (cioè quelli che non sono mai arrivati al prelievo di ovociti).

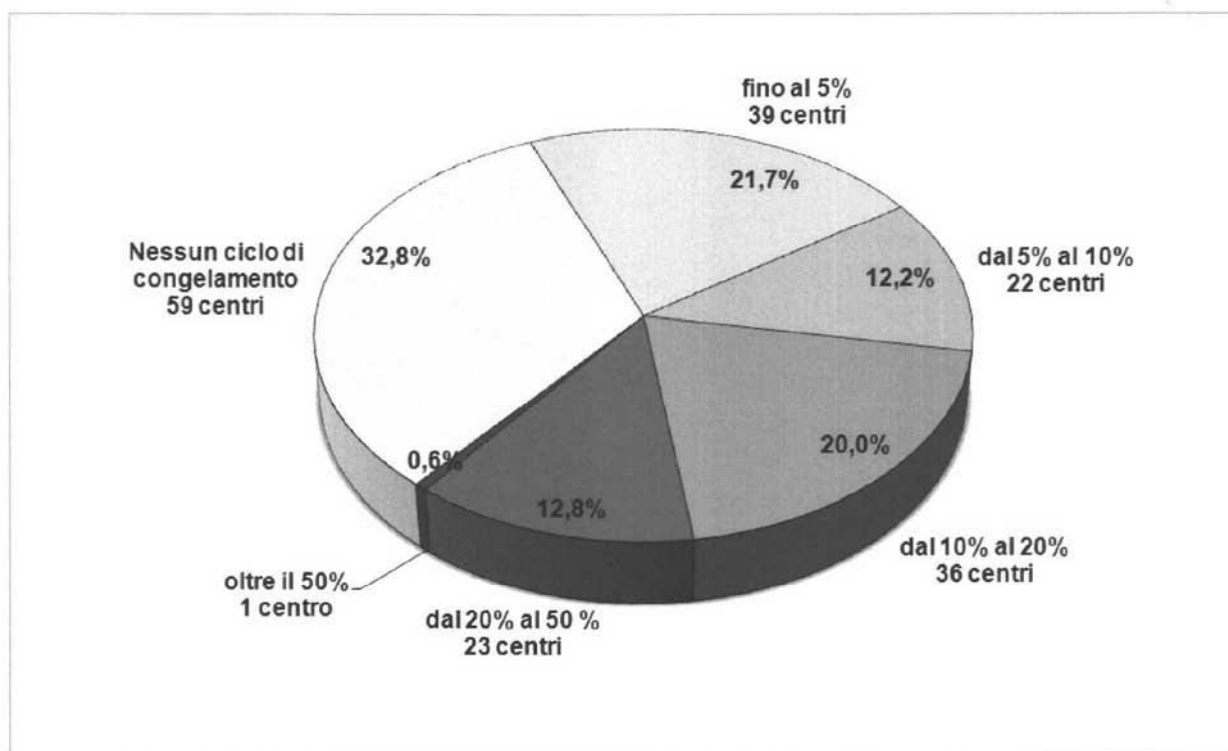
Si nota come nell'arco dei cinque anni di rilevazione dati del Registro Nazionale, l'applicazione della tecnica ICSI sia cresciuta rispetto all'applicazione della tecnica FIVET. Si è passati infatti dal 73,8% di applicazione della tecnica ICSI nel 2005 al 83,1% del 2009. Soltanto nel 16,9% dei prelievi è stata successivamente utilizzata la tecnica FIVET per la prosecuzione del trattamento.

**Figura 3.9: Percentuale di tecniche a fresco applicate (FIVET e ICSI esclusa GIFT), dai centri italiani rispetto al numero di prelievi effettuati. Anni 2005-2009.**



**Crioconservazione degli ovociti.** In un ciclo di fecondazione assistita vengono prelevati dalla paziente, dopo opportuna stimolazione ovarica, un certo numero di ovociti. Esiste la possibilità di crioconservare questi ovociti per tentare successive fecondazioni in caso di fallimento nell'applicazione delle tecniche a fresco. Questa tecnica, però, non è adottata da tutti i centri. Come è possibile osservare dalla **Figura 3.10**, in cui è rappresentata la distribuzione della percentuale di cicli in cui è stato effettuato il congelamento di ovociti in relazione ai prelievi effettuati, in 59 centri corrispondenti al 32,8% del totale, non è stato effettuato nessun congelamento ovocitario. Nel 2008 il numero di centri che non effettuava congelamento di ovociti erano 69 corrispondenti al 37,3%. In altri 39 centri è stato effettuato il congelamento ovocitario in non più del 5% dei prelievi, e soltanto in 24 centri si è superato il tetto del 20% di congelamenti ovocitari rispetto ai prelievi effettuati. Un altro dato importante da segnalare è che nel 2009 i centri che non hanno effettuato alcun ciclo di congelamento (né FER né FO), sono stati 49 e rappresentano il 27,2% dei centri che hanno svolto attività nell'anno in esame.

**Figura 3.10: Distribuzione dei centri secondo la percentuale di cicli da tecniche a fresco (FIVET e ICSI esclusa GIFT) in cui si è effettuato congelamento di ovociti rispetto ai prelievi effettuati, nell'anno 2009. Totale 180 centri**



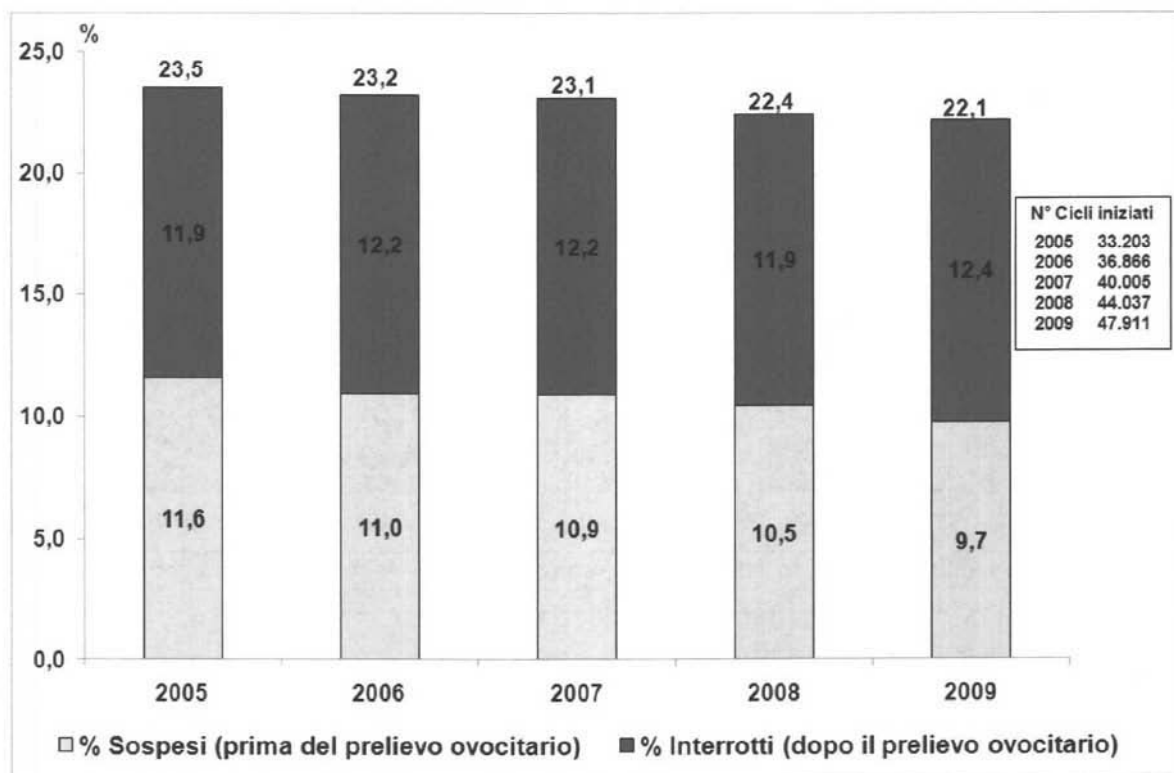
I **cicli annullati** sono quelli che non giungono al trasferimento e sono suddivisi in:

- Cicli sospesi: ovvero i cicli che vengono annullati prima della fase del prelievo ovocitario;
- Cicli interrotti: cioè quelli annullati dopo il prelievo e prima del trasferimento dell'embrione.

La **Figura 3.11** mostra nel dettaglio l'incidenza dei cicli annullati rispetto ai cicli iniziati nel periodo di rilevazione tra il 2005 e il 2009. Nel 2009 si sono registrati 10.610 cicli annullati, corrispondenti al 22,1% del totale dei cicli iniziati, confermando il trend decrescente registrato nei cinque anni di rilevazione. Il 9,7% dei cicli iniziati viene sospeso prima, del prelievo e il 12,4% interrotto prima del trasferimento.

La causa più rilevante per la sospensione del ciclo è dovuta alla mancata risposta alla stimolazione ovarica, che essendosi verificata, per l'anno 2009 in 3.105 casi, incide sul 6,5% dei cicli iniziati. Altre 825 sospensioni (1,7% dei cicli iniziati), sono da attribuirsi ad una risposta eccessiva alla stimolazione. Per quanto concerne i cicli interrotti, la causa più rilevante è la mancata fertilizzazione degli ovociti prelevati, che avviene in 2.272 casi, ovvero nel 4,8% dei cicli iniziati. In 1.687 cicli cioè il 3,6% dei cicli iniziati, la causa dell'interruzione è il mancato prelievo ovocitario.

**Figura 3.11: Percentuale dei cicli annullati prima del trasferimento in utero sui cicli a fresco iniziati divisi per cicli sospesi (prima del prelievo ovocitario) e cicli interrotti (dopo il prelievo ovocitario). Anni 2005-2009.**



**Numero di embrioni che vengono trasferiti nei cicli a fresco di PMA.**

Nella **Figura 3.12** è rappresentata l'evoluzione dei trasferimenti negli anni di rilevazione del Registro Nazionale, secondo il numero di embrioni trasferiti in utero.

Ricordiamo che la normativa in vigore dal Febbraio del 2004 al Maggio del 2009 indicava il vincolo di trasferimento contemporaneo di tutti gli embrioni formati con un numero massimo di 3. Con la sentenza della Corte Costituzionale 151/2009 tale limite è stato rimosso.

Nel 2009 i cicli a fresco che sono arrivati alla fase del trasferimento sono stati 37.301. Nel 44,8% dei casi sono stati trasferiti in utero tre embrioni. Nel 33,6% dei casi 2 embrioni e nel 19,0% si è trasferito un solo embrione. Nel 2,6% dei trasferimenti sono stati trasferiti un numero di embrioni superiore a tre. Mediamente vengono trasferiti in utero 2,3 embrioni per ogni trasferimento.

**Figura 3.12: Distribuzione percentuale dei trasferimenti in cicli a fresco (FIVET e ICSI) secondo il numero di embrioni trasferiti negli anni 2005-2009.**

