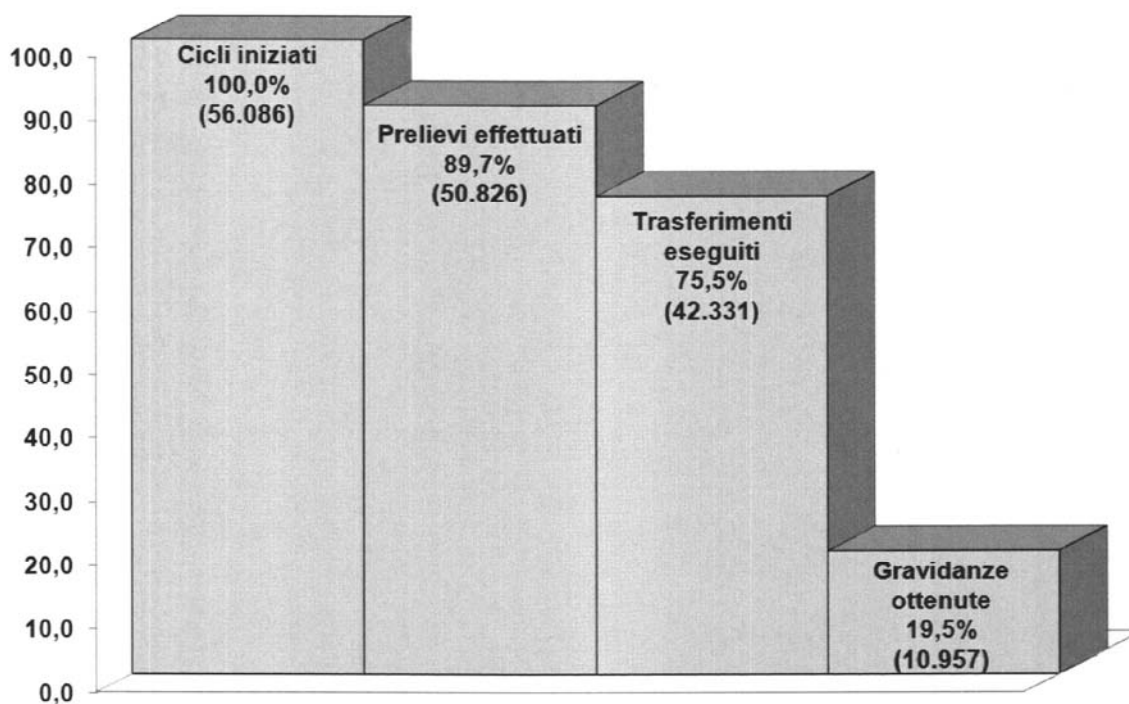


- Un ciclo di PMA con tecniche a fresco ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, da quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale.
- Grazie ad un prelievo chirurgico, gli ovociti prodotti vengono aspirati 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.
- 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 3.7** 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 2011. Dei 56.086 cicli iniziati con tecniche a fresco, l'89,7% giunge al prelievo di ovociti, il 75,5% al trasferimento di embrioni e nel 19,5% dei cicli iniziati si ottiene una gravidanza.

**Figura 3.7: Cicli iniziati, prelievi effettuati, trasferimenti eseguiti e gravidanze ottenute, su tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) nel 2011.**

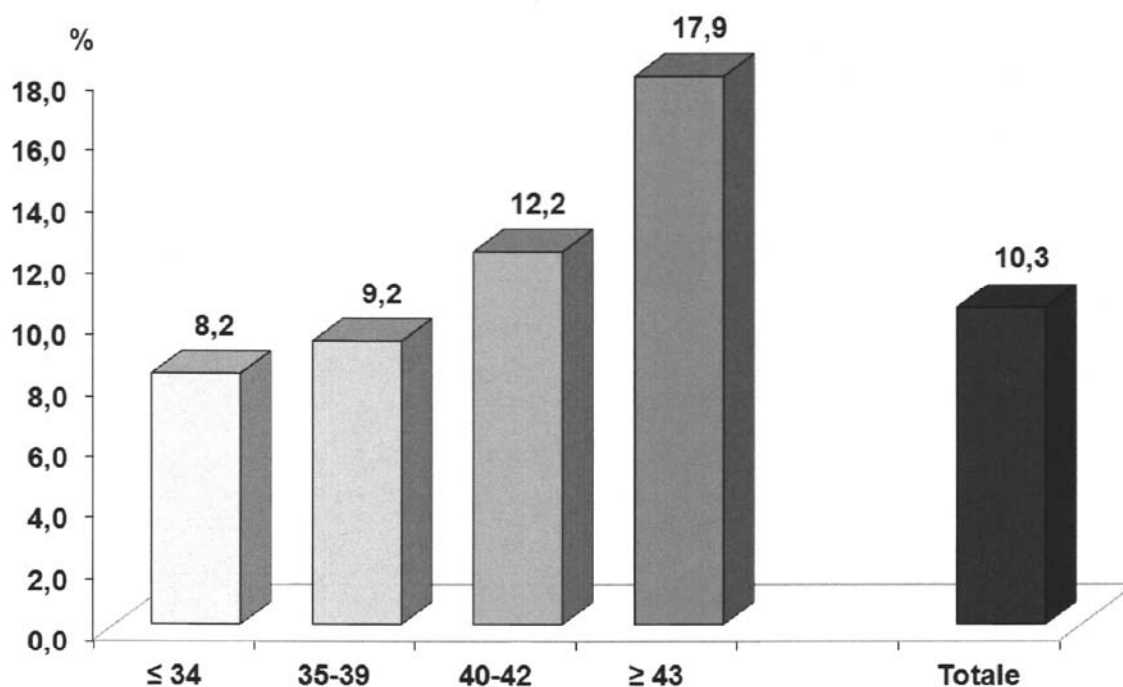


### *Effetto dell'età delle pazienti sulla possibilità che il ciclo venga sospeso dopo la stimolazione ovarica*

Dopo la stimolazione ovarica esiste la possibilità che il ciclo venga sospeso, prima di giungere alla fase del prelievo ovocitario. Questa sospensione può dipendere da vari fattori, si può infatti verificare una risposta eccessiva o una mancata risposta alla stimolazione ovarica.

Il rischio che si possa sospendere il trattamento, è direttamente proporzionale all'aumentare dell'età delle pazienti, come rappresentato nella **Figura 3.8**. Se, infatti, nelle classi di età fino a 39 anni il rischio di sospensione di un ciclo prima del prelievo è inferiore al 10%, per le pazienti con età compresa tra i 40 ed i 42 anni il rischio diventa del 12,2%, per arrivare al 17,9% per le pazienti con età maggiore od uguale ai 43 anni, più del doppio delle pazienti più giovani.

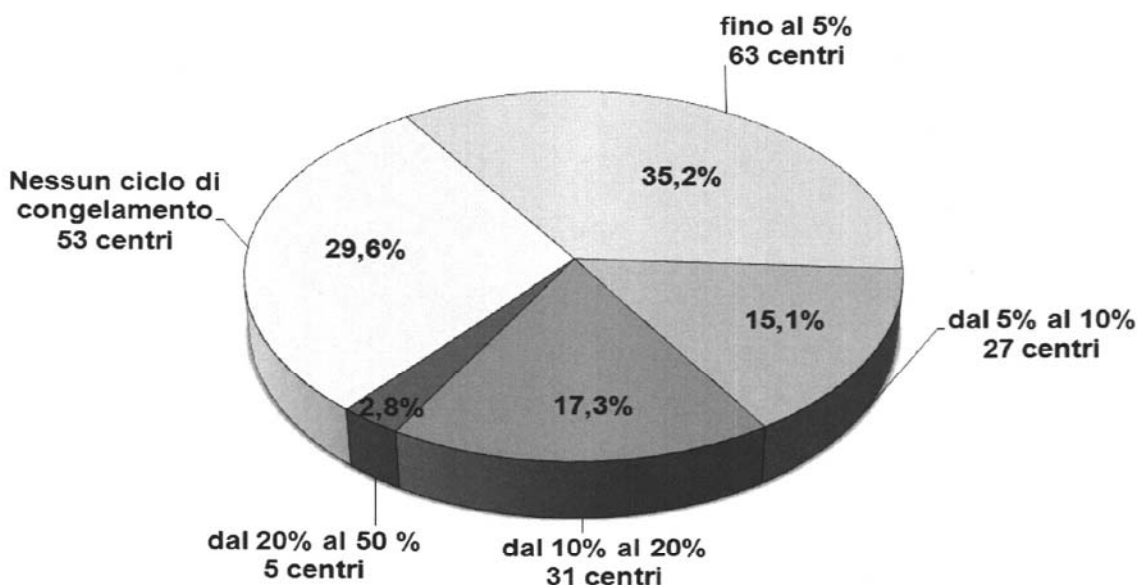
**Figura 3.8:** Distribuzione della percentuale di cicli sospesi (prima del prelievo ovocitario) sul totale di quelli iniziati nell'anno 2011, secondo la classe di età delle pazienti.



### *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 parte di 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. Nella **Figura 3.9**, è rappresentata la distribuzione dei centri secondo la percentuale di prelievi in cui è stato effettuato il congelamento di ovociti. In 53 centri (29,6% del totale), non è stato effettuato nessun congelamento ovocitario. Nel 2010 il numero di centri che non effettuava congelamento di ovociti era lo stesso (53) ma rappresentava il 30,5% del totale, mentre nel 2009 i centri erano 59 corrispondenti al 32,8%. In 63 centri il congelamento ovocitario è stato effettuato in al massimo il 5% dei prelievi, in 5 centri soltanto si è superato il tetto del 20% di congelamenti ovocitari. Quest'anno nessun centro ha superato il 50% di congelamenti di ovociti per prelievo. I centri che non hanno effettuato alcun ciclo di congelamento (né di embrioni né di ovociti), sono diminuiti sia in valore assoluto, da 53 nel 2010 a 32 nel 2011, sia in valore percentuale dal 30,5% del 2010 al 29,6% del 2011.

**Figura 3.9: Distribuzione dei centri secondo la percentuale di cicli da tecniche a fresco (FIVET e ICSI) in cui si è effettuato congelamento di ovociti rispetto ai prelievi effettuati, nell'anno 2011. Totale 179 centri.**

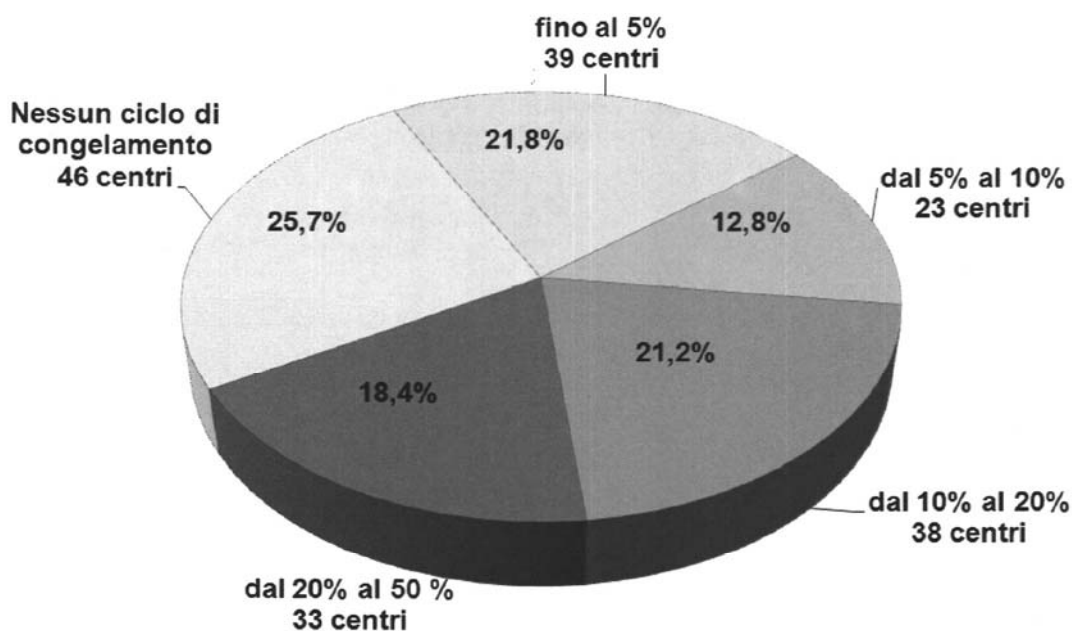


Gli ovociti prelevati dopo stimolazione ovarica in un ciclo a fresco vengono inseminati per ottenere gli embrioni che poi saranno trasferiti nell'utero della paziente. Una volta ottenuti gli embrioni, si procede come previsto dalla Legge 40, art.14: "qualora il trasferimento in utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione, è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile"; trasferimento, che come specificato dalla sentenza 151/2009 va "effettuato senza pregiudizio della salute della donna".

### *Crioconservazione degli embrioni*

Nella **Figura 3.10** è mostrata la distribuzione dei centri secondo la percentuale di prelievi in cui è stato effettuato il congelamento di embrioni nel 2011. In 46 centri (25,7% del totale), non è stato effettuato alcun congelamento di embrioni, in 39 centri (21,8%) sono stati effettuati i congelamenti di embrioni in non più del 5% dei prelievi, mentre in 33 centri (18,4%) si sono effettuati più del 20% non più del 50% di congelamenti di embrioni. Nessun centro ha effettuato congelamenti per più del 50% di prelievi.

**Figura 3.10: Distribuzione dei centri secondo la percentuale di cicli da tecniche a fresco (FIVET e ICSI) in cui si è effettuato congelamento di embrioni rispetto ai prelievi effettuati, nell'anno 2011. Totale 179 centri.**



Nel 2011 registriamo una diminuzione dei centri che non hanno effettuato alcun ciclo di congelamento (né di ovociti né di embrioni) sia in valore assoluto da 37 nel 2010 a 32 nel 2011, sia in valore percentuale dal 21,3% del 2010 al 17,9% del 2011.

### *Numero di embrioni normalmente trasferiti nei cicli a fresco*

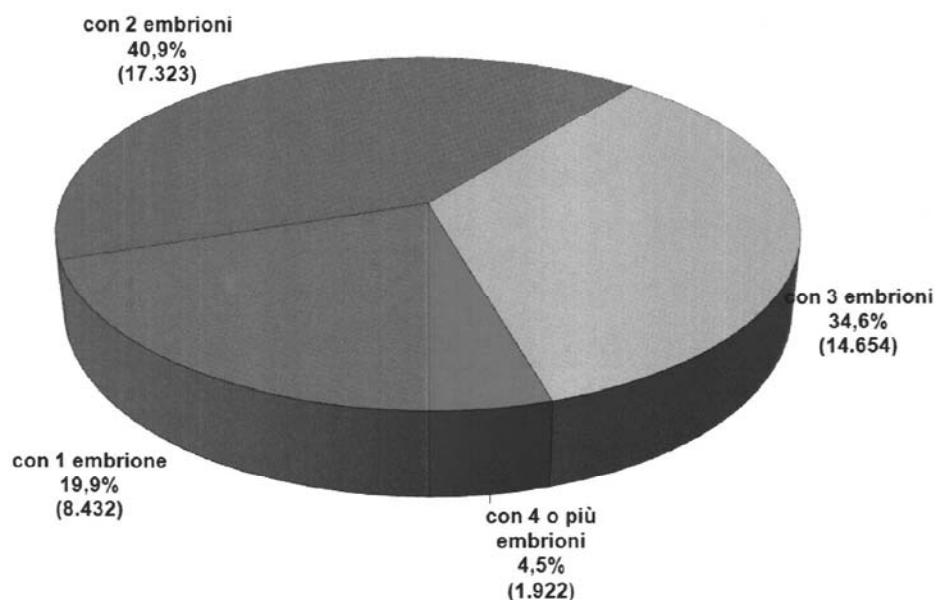
Nella **Figura 3.11** è mostrata la distribuzione dei trasferimenti secondo il numero di embrioni trasferiti in utero nei cicli applicati nel 2011.

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. La sentenza della Corte Costituzionale 151/2009, ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'articolo 14, comma 2 della Legge 40, modificandolo come segue: "Le tecniche di produzione degli embrioni (...) non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario", quindi i dati raccolti sull'attività del 2011 rispecchiano l'applicazione della normativa vigente.

Nel 2011 i cicli a fresco che sono arrivati alla fase del trasferimento sono stati 42.331. I trasferimenti con tre embrioni sono stati il 34,6%, mentre i trasferimenti con 2 embrioni sono il 40,9% del totale. Nel 19,9% si è trasferito un solo embrione, mentre nel 4,5% dei trasferimenti è stato trasferito un numero di embrioni superiore a tre. Il valore medio degli embrioni trasferiti è pari a 2,2 embrioni per ogni trasferimento.

Rispetto all'anno precedente è diminuito del 4,5% il numero di trasferimenti con tre embrioni e sono aumentati del 2,7% il numero dei trasferimenti con due e dello 0,7% quelli con un solo embrione, mentre sono stabili quelli con 4 e più.

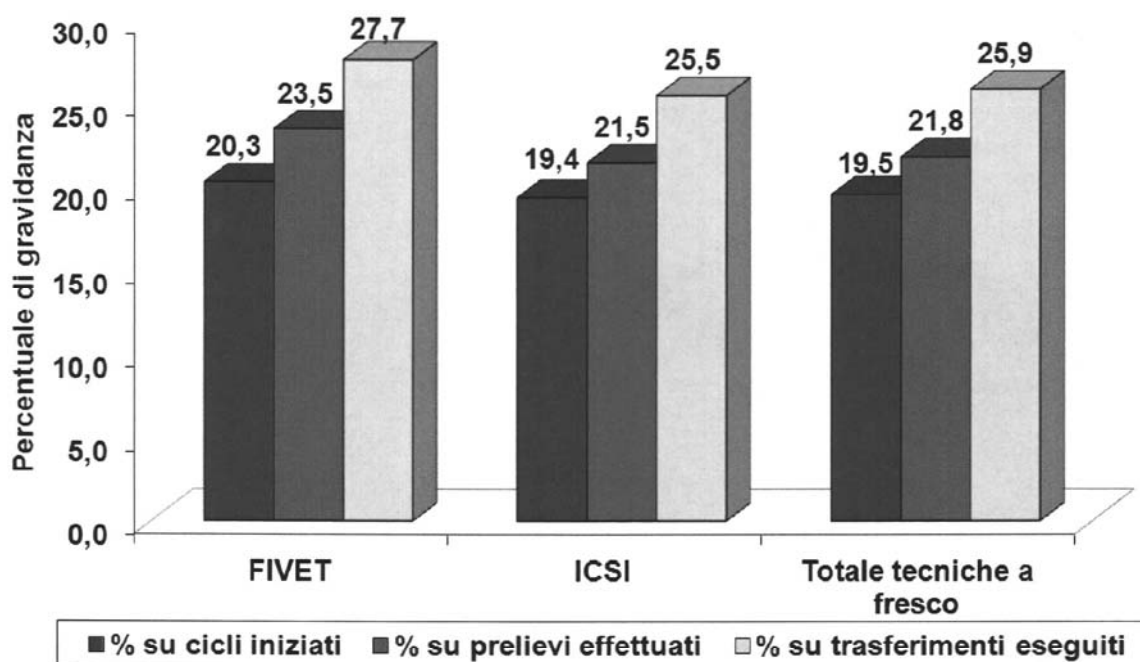
**Figura 3.11: Distribuzione percentuale dei trasferimenti in cicli a fresco (FIVET e ICSI) secondo il numero di embrioni trasferiti nel 2011.**



**Percentuali di gravidanze ottenute sui cicli iniziati, sui prelievi effettuati e sui trasferimenti eseguiti per le diverse tecniche (FIVET e ICSI)**

La **Figura 3.12** mostra le percentuali di gravidanze calcolate rispetto ai cicli iniziati, ai prelievi effettuati e per i trasferimenti eseguiti per le tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) nel 2011. Le percentuali di gravidanze ottenute per cicli iniziati sono il 20,3% per la FIVET ed il 19,4% per la ICSI, mentre calcolate rispetto al prelievo ovocitario sono rispettivamente il 23,5%, il 21,5% e il 27,7% per i trasferimenti eseguiti con la FIVET e 25,5% per i trasferimenti eseguiti con la ICSI. Le differenze tra le percentuali di gravidanze ottenute con l'applicazione della tecnica FIVET, che è sempre superiore, e della tecnica ICSI sono statisticamente significative in tutte e tre le tipologie di calcolo.

**Figura 3.12: Percentuali di gravidanze ottenute sui cicli iniziati, sui prelievi effettuati e sui trasferimenti eseguiti, secondo le diverse tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) nell'anno 2011.**

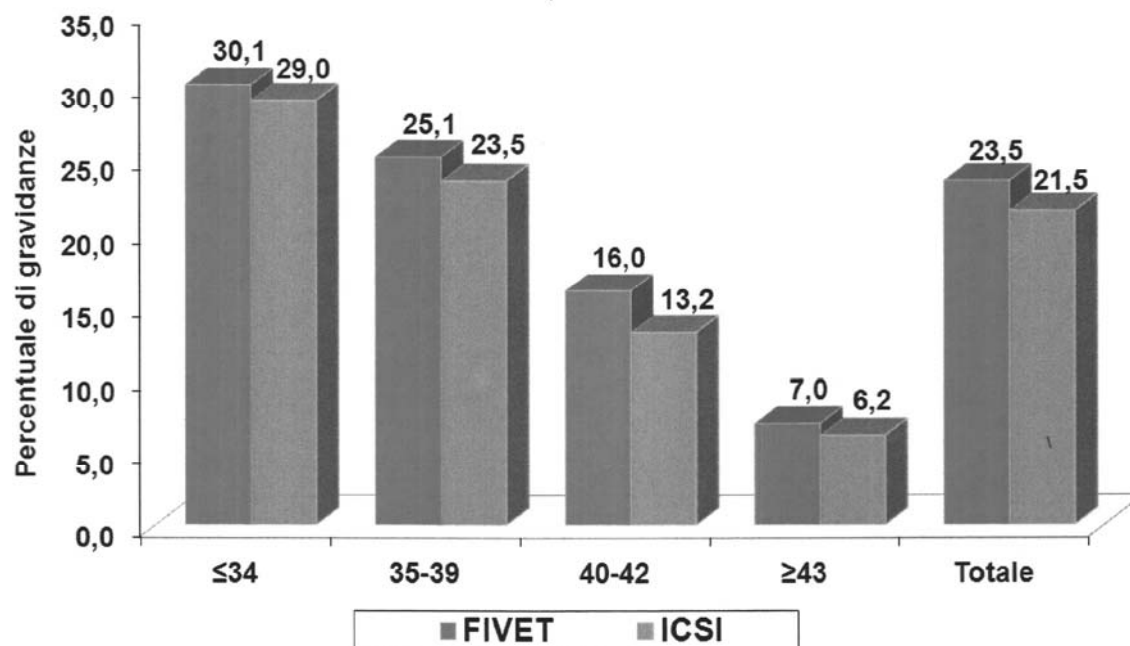


### *Probabilità di ottenere una gravidanza con l'aumentare dell'età della paziente*

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 gravidanza rappresentate in **Figura 3.13**, secondo la classe di età delle pazienti, sono calcolate sul numero di prelievi effettuati.

Risulta evidente l'esistenza di una relazione inversamente proporzionale tra l'età e le percentuali di gravidanza ottenute. All'aumentare dell'età, infatti, il rapporto tra gravidanze ottenute e prelievi effettuati subisce una progressiva flessione. Dai dati raccolti nell'anno 2011, si ottiene che in pazienti con meno di 34 anni, su cento prelievi effettuati si sono ottenute 30,1 gravidanze con la tecnica FIVET e 29,0 gravidanze con la ICSI. In pazienti con età maggiore di 42 anni, invece, su cento prelievi effettuati si sono ottenute 7,0 gravidanze con la tecnica FIVET e 6,2 con la ICSI.

**Figura 3.13: Percentuali di gravidanza sui prelievi da tecniche a fresco (FIVET e ICSI) nell'anno 2011 per classi di età delle pazienti.**

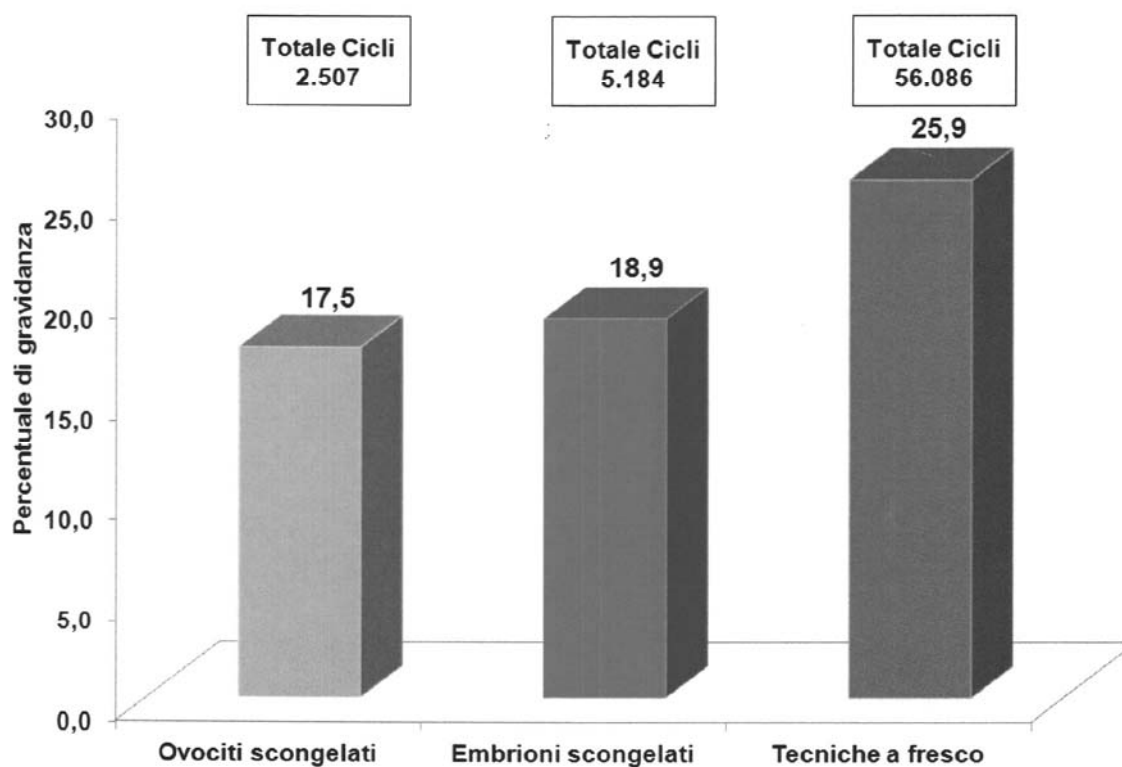


### *Percentuali di gravidanze ottenute nei cicli da scongelamento di embrioni e di ovociti*

Nel 2011 i cicli di trattamento, che hanno utilizzato embrioni crioconservati sono stati 5.184, pari all'8,1% del totale dei cicli iniziati mentre i cicli che hanno utilizzato ovociti crioconservati sono stati 2.507 pari al 3,9% del totale dei cicli iniziati.

La **Figura 3.14** mette a confronto le percentuali di gravidanza calcolate sui trasferimenti effettuati con la tecnica di scongelamento di ovociti (17,5%), con quella di scongelamento di embrioni (18,9%) e con le tecniche a fresco (25,9%).

**Figura 3.14: Percentuali di gravidanze ottenute sui trasferimenti eseguiti da tecniche di scongelamento e da tecniche a fresco (FIVET e ICSI) nell'anno 2011.**

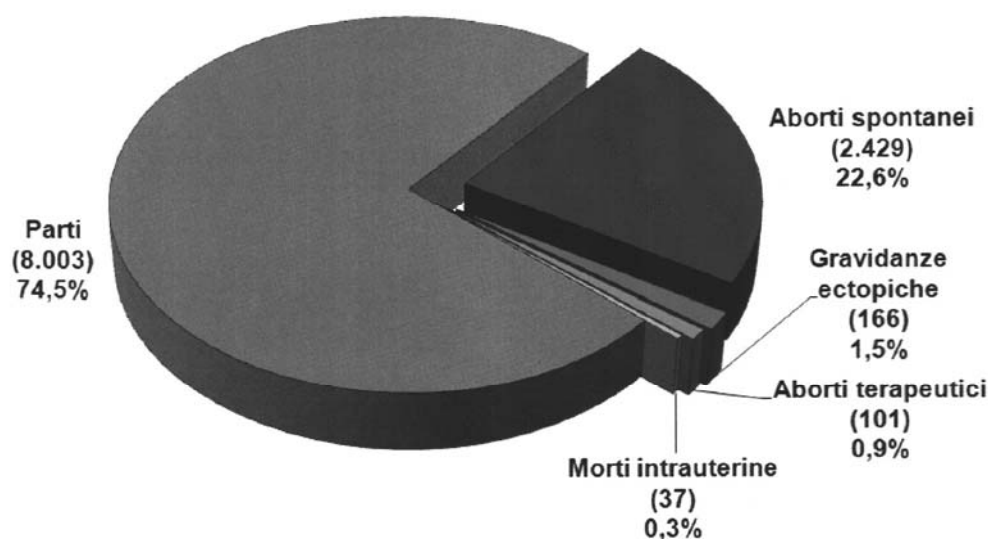


### Monitoraggio delle gravidanze

Le gravidanze ottenute dall'applicazione delle tecniche di PMA di secondo e terzo livello, sia nei cicli a fresco che da scongelamento, nel 2011 sono state 12.221. Le gravidanze monitorate sono state 10.736, di queste il 74,5% è giunta al parto, come si può osservare dalla **Figura 3.15**. Il 22,6% ha esitato in un aborto spontaneo, l'1,5% in una gravidanza ectopica, lo 0,9% in aborto terapeutico e lo 0,3% in una morte intrauterina, (dove per morte intrauterina si intende la perdita del feto dopo la 24 settimana di gestazione). Si sono perse le informazioni relative a 1.485 gravidanze che rappresentano il 12,1% del totale.

Dagli 8.003 parti sono nati vivi 9.658 bambini. I nati morti sono stati 38 e rappresentano lo 0,4% del totale dei nati.

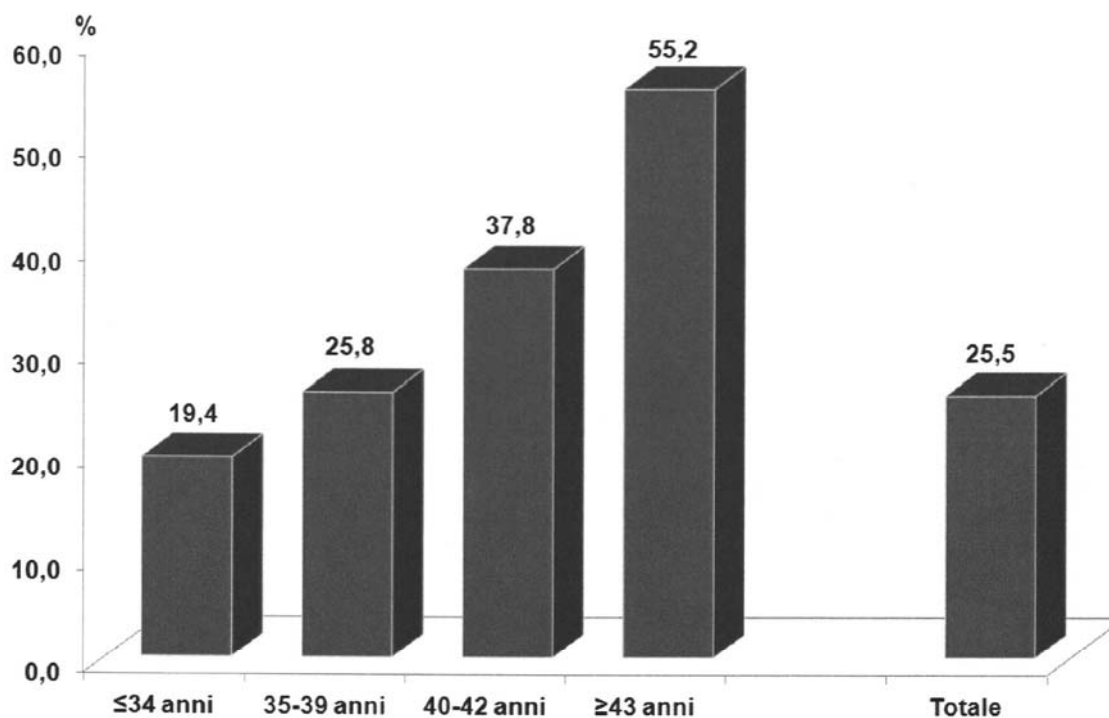
**Figura 3.15: Esiti delle gravidanze monitorate ottenute da tecniche a fresco e da tecniche di scongelamento, nell'anno 2011** (in parentesi è espresso il numero di gravidanze in valore assoluto).



### ***Probabilità di un esito negativo della gravidanza con l'aumentare dell'età della paziente***

Nella **Figura 3.16** è visualizzata la percentuale di gravidanze che non giunge al parto, ovvero la quota di gravidanze che viene registrata come un esito negativo, secondo le classi di età delle pazienti. Come esito negativo sono considerati gli aborti spontanei, gli aborti terapeutici, le gravidanze ectopiche e le morti intrauterine. In generale la quota di gravidanze monitorate ottenute da tecniche di secondo e terzo livello, sia a fresco che da scongelamento, che non arriva al parto è del 25,5%. Il restante 74,5% ovviamente esita in un parto. Osservando la distribuzione degli esiti negativi di gravidanze per età delle pazienti, si osserva 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 età minore di 35 anni, la quota delle gravidanze con esito negativo è pari al 19,4%. Questa quota aumenta con l'aumentare dell'età, fino a giungere al 55,2% per le pazienti con età maggiore di 42 anni.

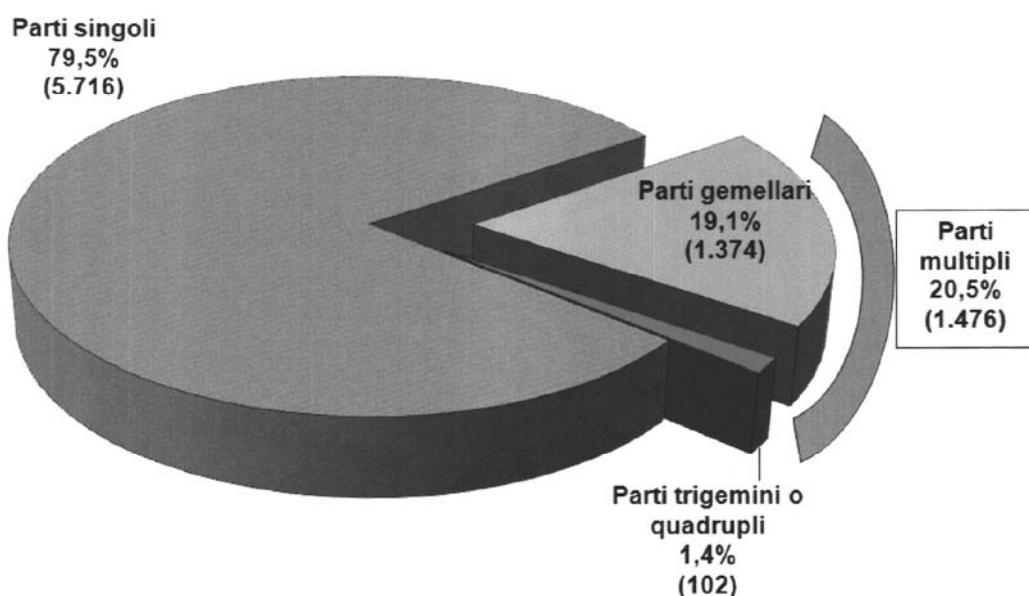
**Figura 3.16: Percentuali di esiti negativi (incluse le morti intrauterine) delle gravidanze monitorate per le tecniche di PMA, per classi di età delle pazienti. Anno 2011.**



### *Percentuale di parti gemellari e trigemini ottenuti con l'applicazione di tecniche a fresco*

La **Figura 3.17** mostra la distribuzione del genere dei parti, cioè la percentuale di parti secondo il numero di bambini nati sul totale di tutti quelli ottenuti con l'applicazione delle tecniche a fresco. La percentuale di parti gemellari è pari al 19,1% mentre quelli trigemini o quadrupli è pari all'1,4%, ottenendo così complessivamente un 20,5% di parti multipli. La percentuale di parti trigemini dell'1,4% è sensibilmente diminuita arrivando a valori comparabili con la media europea che è 1,0% (ESHRE, 2008). Esiste una grande variabilità tra centro e centro nella distribuzione dei parti secondo il genere. Analizzando soltanto i centri che ottengono almeno 10 parti, la percentuale di parti trigemini varia da un minimo dello 0,0% ad un massimo del 12,5%.

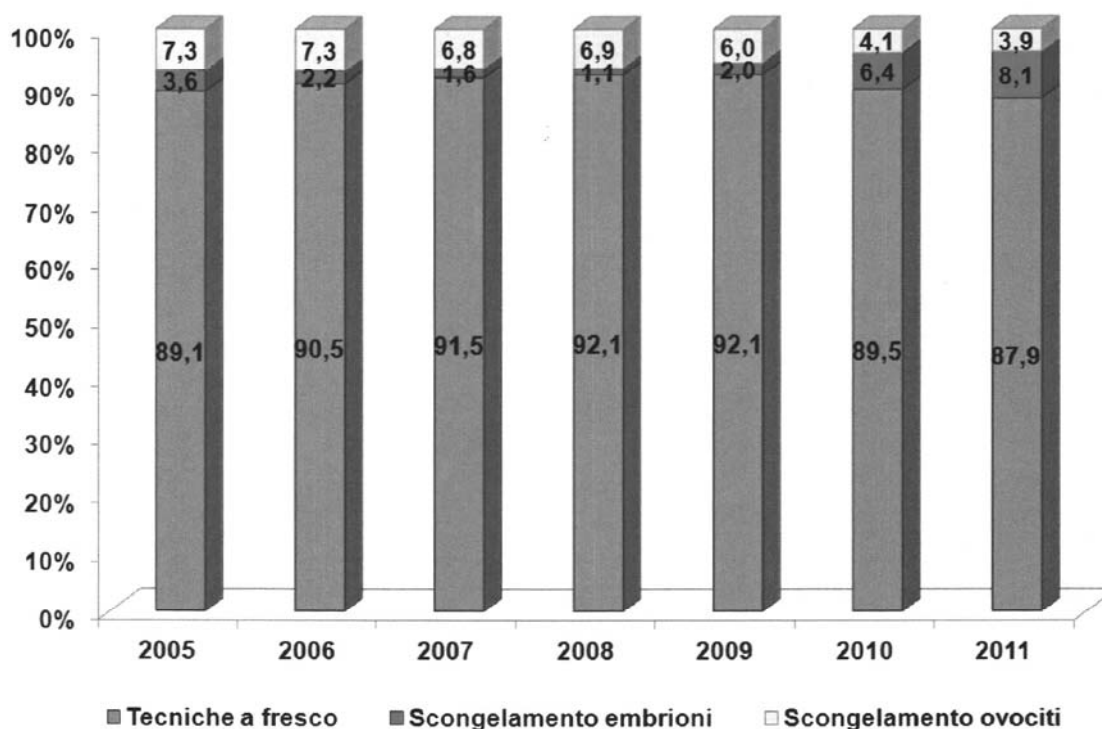
**Figura 3.17: Percentuale del genere di parto ottenuto con l'applicazione delle tecniche a fresco (FIVET-ICSI) nel 2011.**



### *Variazioni negli anni dell'utilizzo delle tecniche di II e III livello*

Nella **Figura 3.18** è mostrato l'andamento temporale dell'applicazione delle tecniche di II e III livello da parte dei centri italiani dal 2005 al 2011. Il ricorso alle tecniche a fresco (FIVET o ICSI) diminuisce costantemente dal 2009 al 2011 passando dal 92,1% al 87,9% di tutte le tecniche applicate. Si nota una contrazione del numero dei cicli a fresco ed un contemporaneo aumento dei cicli da tecnica di scongelamento di embrioni, passando negli anni dal 2,0% di utilizzo del 2009 al 6,4% del 2010 fino ad arrivare all'8,1% nel 2011.

**Figura 3.18: Tipologia delle tecniche di PMA utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati negli anni 2005-2011 (le percentuali sono calcolate sul totale dei cicli iniziati).**

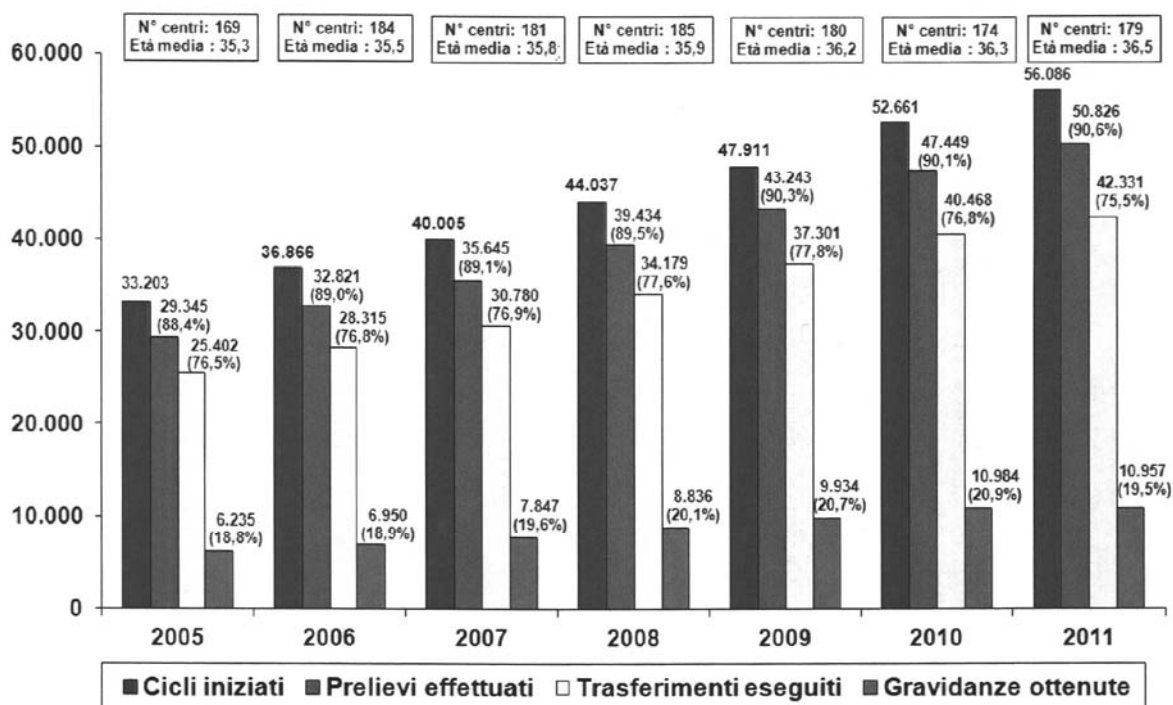


### Variazioni negli anni dell'applicazione delle tecniche a fresco

Nel 2011 la percentuale di gravidanze calcolata sul totale dei cicli iniziati è stata del 19,5%, questa percentuale è un indicatore di efficacia delle tecniche applicate.

Nella **Figura 3.19** è mostrata l'evoluzione dell'applicazione delle tecniche a fresco, dal 2005 al 2011. Il dato appare in costante crescita, passando dall'analisi di 33.203 cicli del 2005, all'analisi di 56.092 cicli del 2011 (+68,9%, con un incremento annuo del 9,8%). Nel 2005 i prelievi ovocitari erano 29.345 e le gravidanze ottenute 6.235, nel 2011, invece, sono stati effettuati 50.826 prelievi (+73,2%, +10,4% in media ogni anno) e 10.959 sono state le gravidanze ottenute (+75,8%, +10,8% all'anno).

**Figura 3.19: Cicli iniziati, prelievi effettuati, trasferimenti eseguiti e gravidanze ottenute, su tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) negli anni 2005-2011, (le percentuali sono calcolate sul totale dei cicli iniziati).**



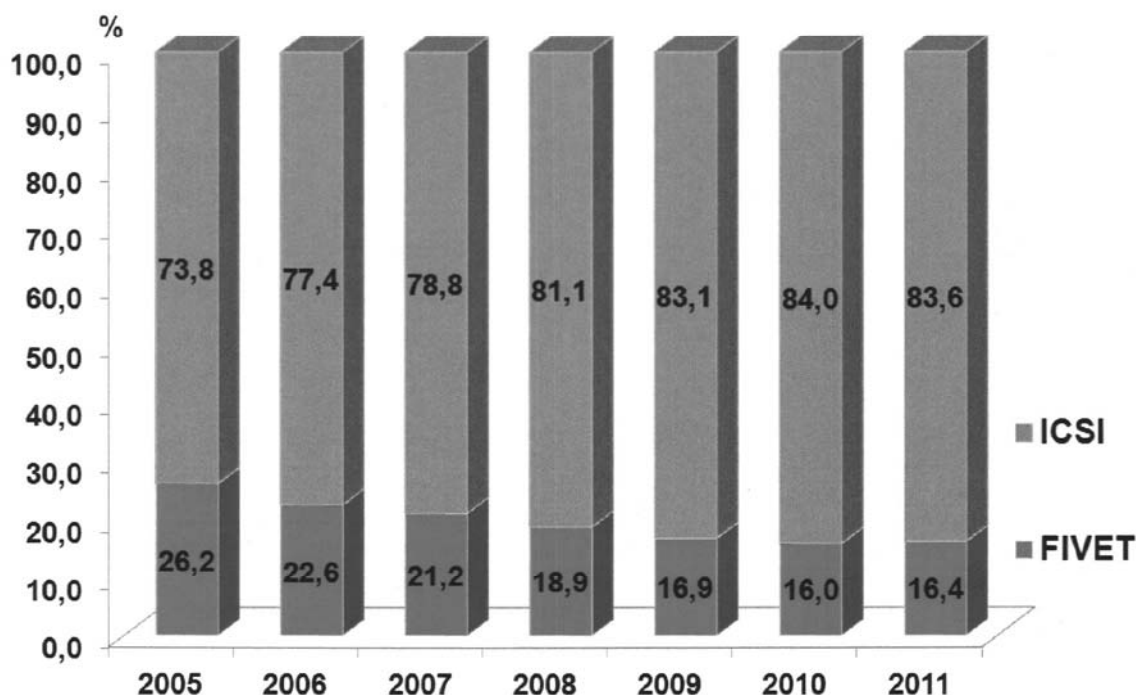
### *Variazioni negli anni dell'utilizzo della tecnica FIVET e della tecnica ICSI*

Nella **Figura 3.20** è rappresentata l'evoluzione dell'applicazione delle tecniche FIVET ed ICSI, rispetto al totale dei prelievi effettuati, dal 2005 al 2011.

Nella rappresentazione grafica sono stati utilizzati i prelievi effettuati anziché i cicli iniziati perché il dato è più rispondente alla realtà, questo dato esprime in modo più realistico in quanti dei trattamenti viene applicata la tecnica FIVET o ICSI. Se considerassimo invece il numero totale dei cicli iniziati, in questo numero sarebbero compresi anche quei cicli che non sono mai arrivati al prelievo di ovociti (sospesi).

Nell'arco dei sette anni di rilevazione dati da parte del Registro Nazionale, la percentuale di applicazione della tecnica ICSI è cresciuta rispetto all'applicazione della tecnica FIVET di circa il 10%. Si è passati dal 73,8% di applicazione della ICSI nel 2005 all'83,6% del 2011 con una leggera flessione rispetto al 2010 in cui si toccava quota 84,0%. Nel restante 16,4% di prelievi è stata utilizzata la tecnica FIVET per la prosecuzione del trattamento.

**Figura 3.20: Percentuale di tecniche a fresco applicate (FIVET e ICSI) dai centri italiani rispetto al numero di prelievi effettuati. Anni 2005-2011.**

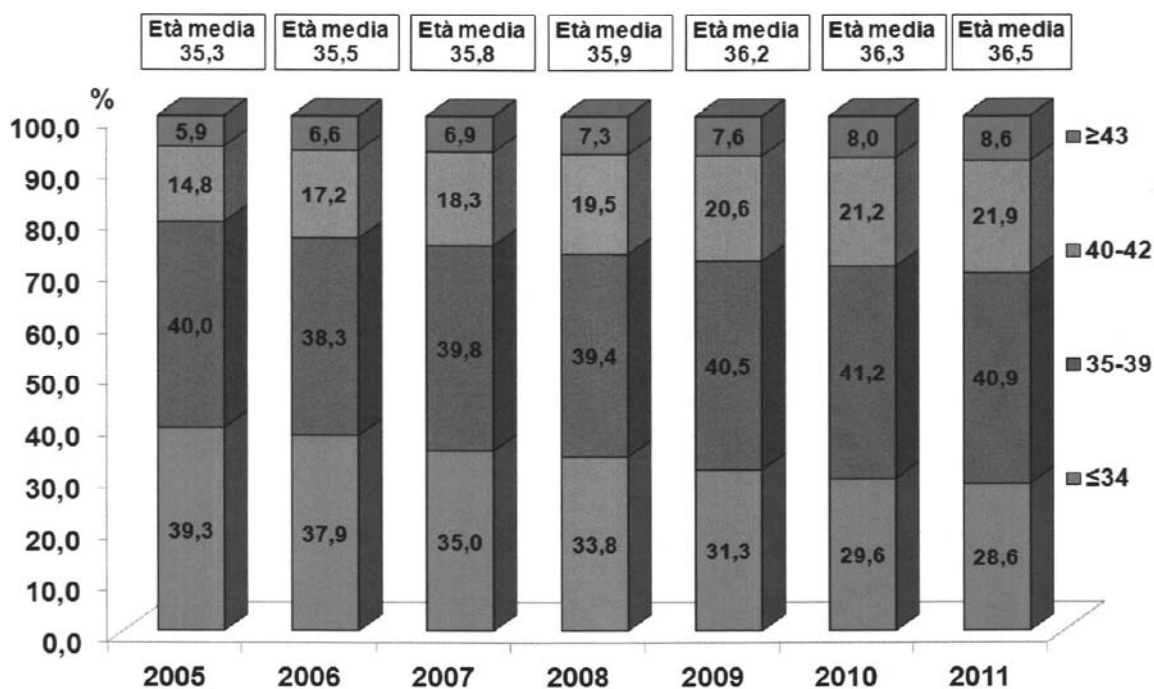


### *Variations negli anni della distribuzione per età delle pazienti che eseguono cicli a fresco*

Nella **Figura 3.21** è mostrata la composizione dei cicli a fresco iniziati secondo l'età delle pazienti espressa in classi, ed il valore medio dell'età delle pazienti per ciclo iniziato, negli anni dal 2005 al 2011. È importante considerare che il Registro Nazionale raccoglie questo tipo di dato con modalità aggregata, esprimendo l'età delle pazienti in classi. L'età media è quindi calcolata considerando il valore centrale di ogni classe di età.

Il trend che si manifesta è quello di un progressivo aumento delle frequenze delle classi di età più elevate, e una riduzione lineare della numerosità dei cicli a fresco effettuati su pazienti con età inferiore a 35 anni. Per il 2011, però, c'è da rimarcare una diminuzione anche della percentuale di cicli effettuati su pazienti di età compresa tra 35 e 39 anni. Nonostante ciò, l'età media delle pazienti trattate aumenta come nei precedenti anni, passando dai 35,3 anni del 2005 ai 36,5 del 2011. Va evidenziato che l'età media delle pazienti che in Italia si sottopongono a terapie di procreazione assistita è più elevata rispetto a quanto si osserva in altri paesi europei: applicando infatti lo stesso calcolo dell'età media agli ultimi dati pubblicati dal Registro Europeo, otteniamo per il 2008 un'età media di 34,3 anni.

**Figura 3.21: Distribuzione dei cicli a fresco (FIVET-ICSI) per classi di età delle pazienti. Anni 2005-2011.**

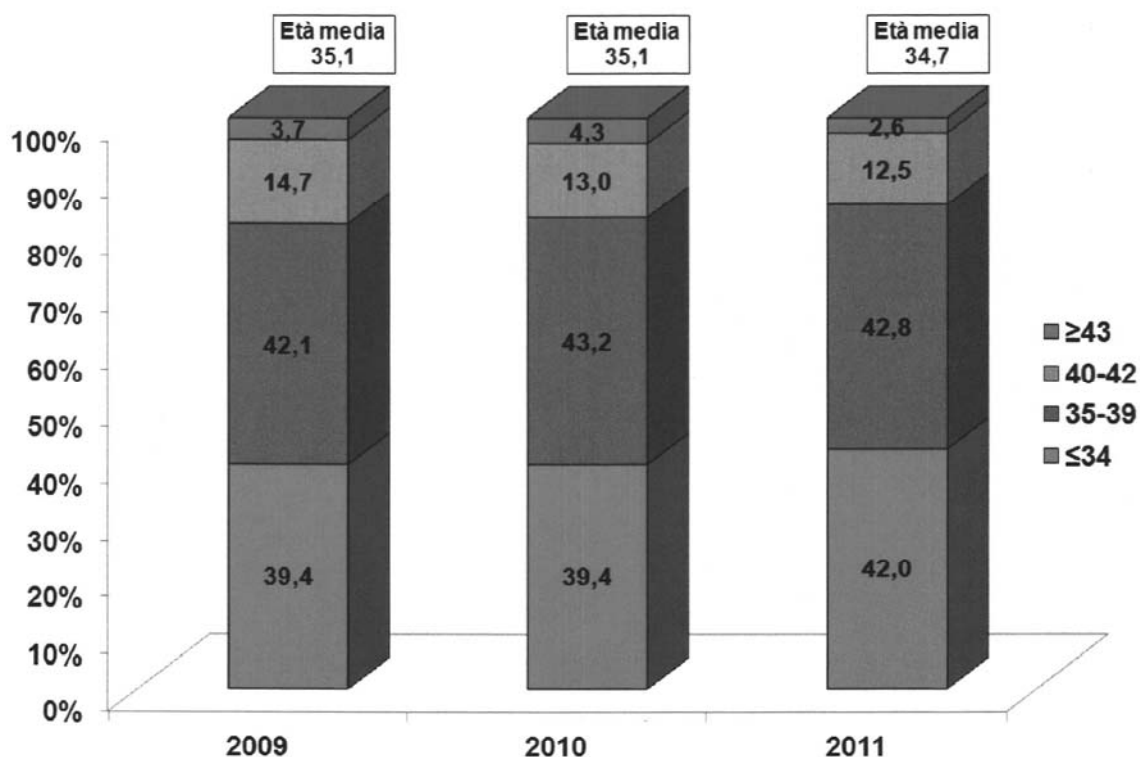


### ***Variazioni negli anni della distribuzione per età delle pazienti che eseguono cicli di scongelamento di ovociti o di embrioni***

Nelle **Figure 3.22 e 3.23** (nella pagina seguente) sono mostrate le distribuzioni dei cicli iniziati con tecniche di scongelamento di ovociti e di embrioni secondo l'età delle pazienti espressa in classi, ed il corrispettivo valore medio dell'età delle pazienti per ciclo iniziato, negli anni dal 2009 al 2011. Per il calcolo dell'età media cicli iniziati con tecniche di scongelamento valgono le stesse considerazioni fatte per i cicli a fresco, cioè che viene considerato il valore centrale di ogni classe di età. A differenza dei cicli a fresco, il dato è stato raccolto solamente dall'attività del 2009.

Per quanto riguarda i cicli iniziati con tecniche di scongelamento di ovociti (**Figura 3.22**) si rileva un aumento dei cicli su pazienti con meno di 34 anni (da 39,4% nel 2009 e 2010 a 42,0% nel 2011), e un'oscillazione del valore di quelle con età compresa tra 35 ed i 39 anni (da 42,1% a 42,8%). In particolare la percentuale di pazienti che effettuano un ciclo di scongelamento ovocitario con età compresa tra i 40 ed i 42 anni diminuisce dal 14,7% del 2009 al 12,5% del 2011, mentre di quelle con età uguale o maggiore di 43 anni dal 3,7% al 2,6%. Come conseguenza di quanto descritto, l'età media diminuisce da 35,1 anni nel 2009 e 2010 a 34,7 anni nel 2011.

**Figura 3.22: Distribuzione dei cicli iniziati con tecnica di scongelamento di ovociti (FO) per classi di età delle pazienti. Anni 2009-2011.**



Per i cicli iniziati con tecniche di scongelamento di embrioni (**Figura 3.23**) si rileva un lieve aumento dei cicli su pazienti con meno di 34 anni (da 39,6% a 39,9%), e di quelli su pazienti con età compresa tra 40 e 42 rispetto (da 14,0% a 13,7%) al 2010, ed una percentuale pressoché identica per le altre due classi. In generale si assiste ad una progressiva diminuzione dell'applicazione della tecnica FER alle donne oltre i 40 anni (17,2% nel 2009, 16,9% nel 2010 e 16,6% nel 2011), nonostante l'età media sia praticamente la stessa in tutte e tre le rilevazioni.