

ed in Lombardia di un nuovo centro privato convenzionato. I centri privati sono aumentati di 2 unità in Campania e di una unità in Piemonte ed in Toscana, mentre sono diminuiti di una unità nella provincia di Trento ed in Veneto e di 2 unità nel Lazio.

In **Tabella 3.1.4** è mostrata l'analisi dell'offerta di tutti i cicli di PMA (FIVET, ICSI, FER e FO) nelle diverse realtà regionali. Nella prima colonna il numero di tutti i cicli di II e III livello effettuati nella regione è rapportato alla popolazione residente, valore che esprime il volume di attività complessiva svolta dai centri in una determinata regione; nella seconda colonna il numero dei cicli di PMA nelle diverse realtà regionali è rapportato alla popolazione di donne in età feconda (tra i 15 ed i 45 anni) residenti nella regione.

Tab. 3.1.4: Distribuzione regionale del numero di cicli totali di PMA (FIVET, ICSI, FER, FO) per milione di abitanti e per milioni di donne di età compresa tra 15 e 45 anni nel 2013. (Popolazione media residente nel 2013. Fonte ISTAT)

Regioni ed Aree geografiche	Cicli iniziati da tutte le tecniche per milione di abitanti	Cicli iniziati da tutte le tecniche per milione di donne in età feconda (15-45 anni)
Piemonte	821	4.583
Valle D'Aosta	2.800	15.309
Lombardia	1.651	8.839
Liguria	447	2.695
Nord ovest	1.313	7.190
P.A. Bolzano	2.633	13.296
P.A. Trento	1.142	6.055
Veneto	662	3.532
Friuli Venezia Giulia	2.175	12.408
Emilia Romagna	1.508	8.208
Nord est	1.253	6.767
Toscana	1.995	11.033
Umbria	449	2.429
Marche	149	805
Lazio	1.228	6.288
Centro	1.269	6.728
Abruzzo	654	3.439
Molise	-	-
Campania	895	4.261
Puglia	557	2.772
Basilicata	721	3.716
Calabria	186	917
Sicilia	717	3.550
Sardegna	668	3.487
Sud e isole	666	3.298
Italia	1.070	5.601

L'indicatore relativo al numero di cicli iniziati totali per milione di abitanti a livello regionale restituisce una grande diversificazione dell'offerta che varia dai 2.800 cicli offerti in Valle d'Aosta ai 149 cicli offerti nelle Marche. In generale, la maggior parte delle regioni del Nord e del Centro presentano un indicatore superiore alla media nazionale che è di 1.070 cicli, mentre nelle regioni del Sud tale indicatore è al di sotto della media nazionale. Anche il secondo indicatore, relativo al numero di cicli iniziati totali per milione di donne in età feconda (tra i 15 ed i 45 anni), presenta una grande varietà di offerta, dai 15.309 cicli offerti in Valle d'Aosta agli 805 cicli offerti nelle Marche. Anche in questo caso, la maggior parte delle regioni del Nord presentano un valore superiore alla media italiana pari a 5.601 cicli, mentre tutte quelle del Sud hanno un valore inferiore.

Per confrontare la mole di attività svolta in Italia con i dati raccolti in Europa sono stati presi in considerazione i due indicatori definiti precedentemente in **Tabella 3.1.4**.

Nella **Tabella 3.1.5** questi indicatori sono messi a confronto con i dati pubblicati dal Registro Europeo (EIM) che raccoglie l'attività di PMA svolta ed i risultati ottenuti dai centri dei singoli Stati europei. Ricordiamo però che nel totale dei cicli di PMA considerati in Europa sono compresi anche i cicli effettuati con la tecnica di donazione degli ovociti (Egg Donation - ED) il cui peso sul totale nel 2010 era pari al 2,7%. Questa tecnica nel 2013 non veniva ancora applicata in Italia. Osservando i dati italiani, si può notare che entrambi gli indicatori sono in costante crescita, con un incremento, rispetto al 2005, di 434 cicli (+68,2%) per milione di abitanti e di 2.918 cicli (+108,8%) per milione di donne tra 15 e 45 anni. Va sottolineato, comunque, che nel 2005 il dato italiano risultava sottostimato poiché l'adesione dei centri di secondo e terzo livello era stata solo del 91,2%.

Tab. 3.1.5: Numero di cicli totali di PMA (FIVET, ICSI, FER e FO) per milione di abitanti e per milioni di donne di età compresa tra 15 e 45 anni in Italia ed in Europa dal 2005 al 2013.

Anni di rilevazione	cicli di PMA per milioni di abitanti		cicli di PMA per milioni di donne (15 - 45 anni)	
	Italia	Europa ^a	Italia	Europa ^a
2005	636	1.115	2.683 ^b	4.008 ^b
2006	692	850	3.328	3.503
2007	736	886	3.569	4.320
2008	800	947	3.905	4.661
2009	865	1.067	4.265	5.455
2010	973	1.221	4.863	6.258
2011	1.063	-	5.392	-
2012	1.078	-	5.562	-
2013	1.070	-	5.601	-

a: Il calcolo per l'Europa è effettuato solo per le nazioni che hanno raggiunto il 100% di partecipazione di tutti i centri

b: Per l'anno 2005 i cicli sono rapportati al numero di donne di età compresa tra 15 e 49 anni

Gli ultimi dati disponibili a livello europeo, pubblicati a Luglio 2014, si riferiscono all'attività del 2010. Il numero di cicli iniziati per milione di abitanti (calcolato solo per i 16 paesi che hanno

riportato i dati del 100% dei centri) è uguale a 1.221 cicli. Il dato registrato dai paesi che hanno un'attività superiore ai 40.000 cicli iniziati, e quindi confrontabili con l'attività che si svolge in Italia, è di 766 cicli per milione di abitanti in Germania e di 928 per il Regno Unito. Mentre nei paesi del Nord Europa, nonostante il numero complessivo di cicli per anno sia inferiore, il rapporto del numero di cicli per milione di abitante è più elevato, presentando un'offerta dei trattamenti pari ad esempio a 2.736 cicli per milione di abitanti in Belgio, 2.893 cicli in Danimarca, 1.926 cicli in Norvegia e 1.943 cicli in Svezia.

Capitolo 3.2. Principali risultati dell'applicazione delle tecniche di PMA nell'anno 2013 e trend degli anni di attività 2005-2013

3.2.1. Applicazione della tecnica di primo livello (Inseminazione Semplice).

3.2.1.1 Quali sono le cause di infertilità delle coppie che eseguono un trattamento di Inseminazione Semplice?

I fattori di infertilità variano da quelli riferiti al singolo partner maschile o femminile a quelli riferiti ad entrambi i componenti della coppia.

L'infertilità Femminile è suddivisa in:

- **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 ovariche multiple.
- **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.
- **Fattore tubarico parziale** quando la pervietà e la funzionalità delle tube sono solo parzialmente alterate.

L'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.

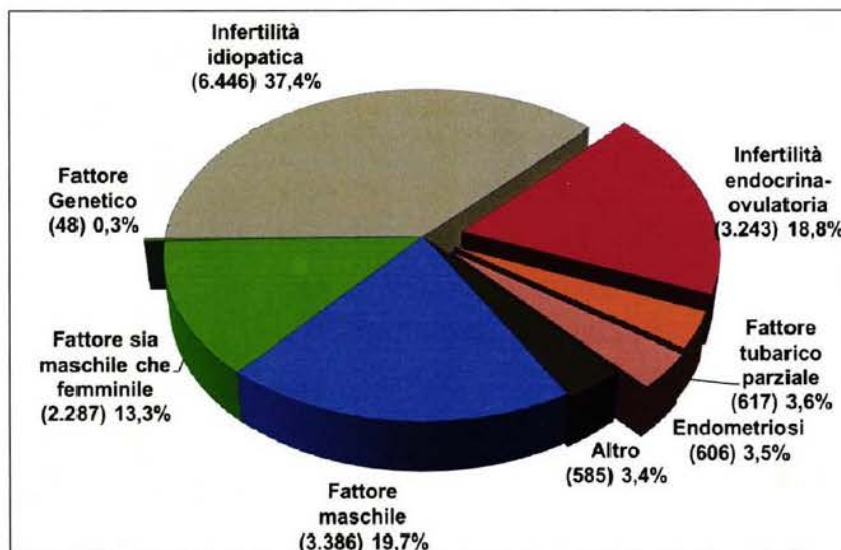
Il fattore sia maschile che femminile quando una o più cause di infertilità femminile ed infertilità maschile vengono diagnosticate contemporaneamente alla coppia.

- **Fattori genetici** possono essere sia maschili che femminili. Possono essere dovuti ad alterazioni cromosomiche (numeriche e/o strutturali) o ad alterazioni geniche, come ad esempio microdelezioni del cromosoma Y e la fibrosi cistica.

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

Figura 3.2.1.: Distribuzione delle coppie trattate con Inseminazione Semplice, secondo le cause di infertilità. Anno 2013. (in parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto).

Coppie totali: 17.218



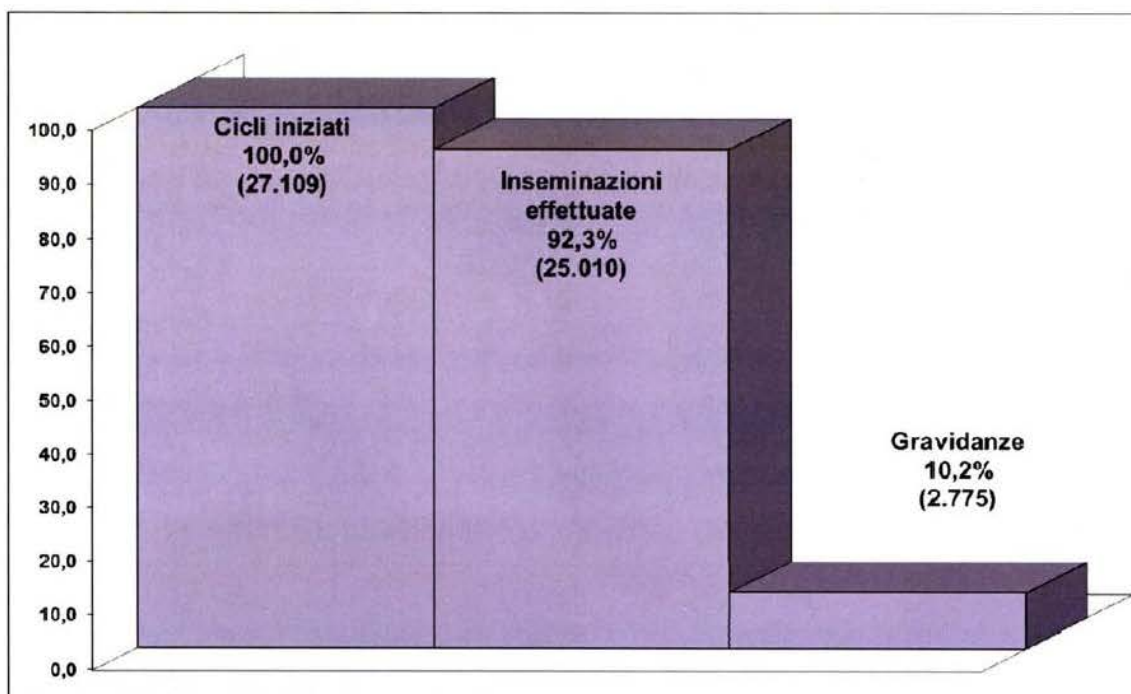
3.2.1.2 Quali sono le fasi di un ciclo di Inseminazione Semplice?

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**.
- può essere interrotto durante ogni sua fase per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia.

Nel 2013 il 92,3% dei cicli iniziati con l'Inseminazione Intrauterina sono giunti all'inseminazione e nel 10,2% sono state ottenute delle gravidanze.

Figura 3.2.2: Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per i cicli di Inseminazione Semplice (IUI) nel 2013.



3.2.1.3 La probabilità di ottenere una gravidanza varia con l'aumentare dell'età della paziente?

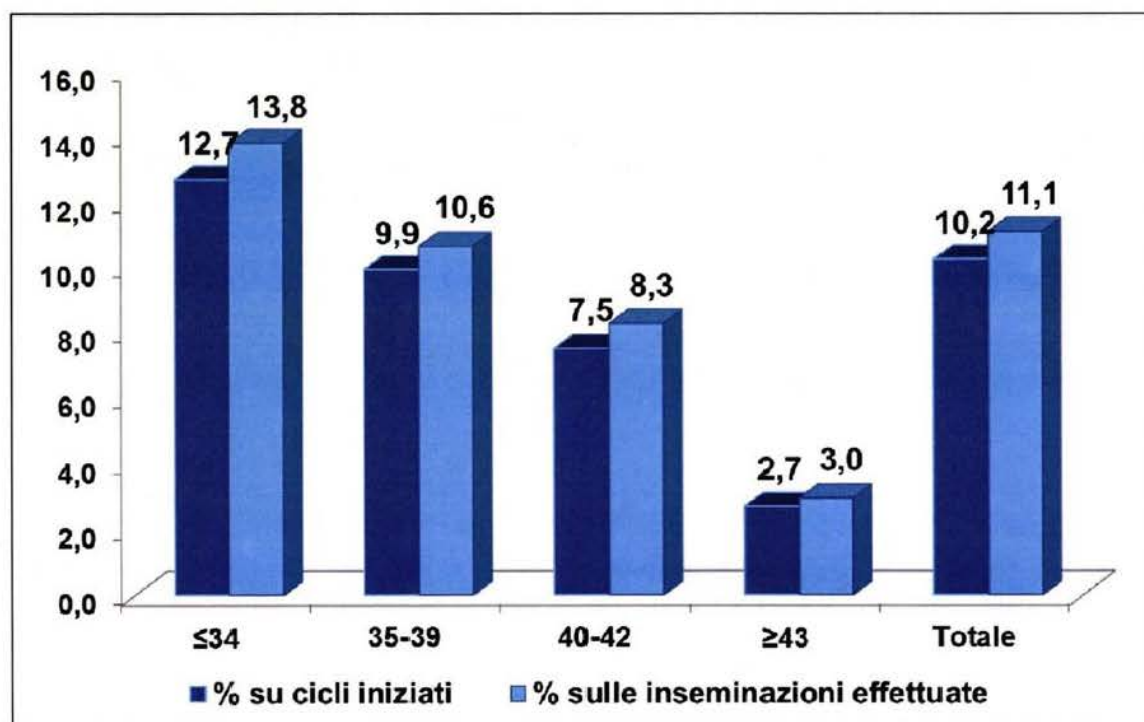
L'età della paziente è una delle variabili che influisce sul buon esito dell'applicazione della tecnica di inseminazione semplice, e quindi anche sulla probabilità di ottenere una gravidanza.

Nella **Figura 3.2.3** è mostrata la distribuzione delle percentuali di gravidanza calcolate sui cicli iniziati e sulle inseminazioni effettuate, secondo l'età della paziente.

L'evidente relazione esistente tra l'età e le percentuali di gravidanza è inversamente proporzionale, cioè all'aumentare dell'età in cui ci si sottopone ad un ciclo di Inseminazione Intrauterina, diminuisce la probabilità di ottenere una gravidanza.

Nel 2013, nelle pazienti con età inferiore ai 34 anni la probabilità di ottenere una gravidanza è stata del 12,7% sui cicli iniziati e del 13,8% sulle inseminazioni effettuate, mentre nelle pazienti con più di 42 anni la percentuale scende rispettivamente al 2,7% ed al 3,0%.

Figura 3.2.3: Percentuali di gravidanza da Inseminazione Semplice nell'anno 2013, rispetto ai cicli iniziati ed alle inseminazioni effettuate secondo le classi di età della paziente.

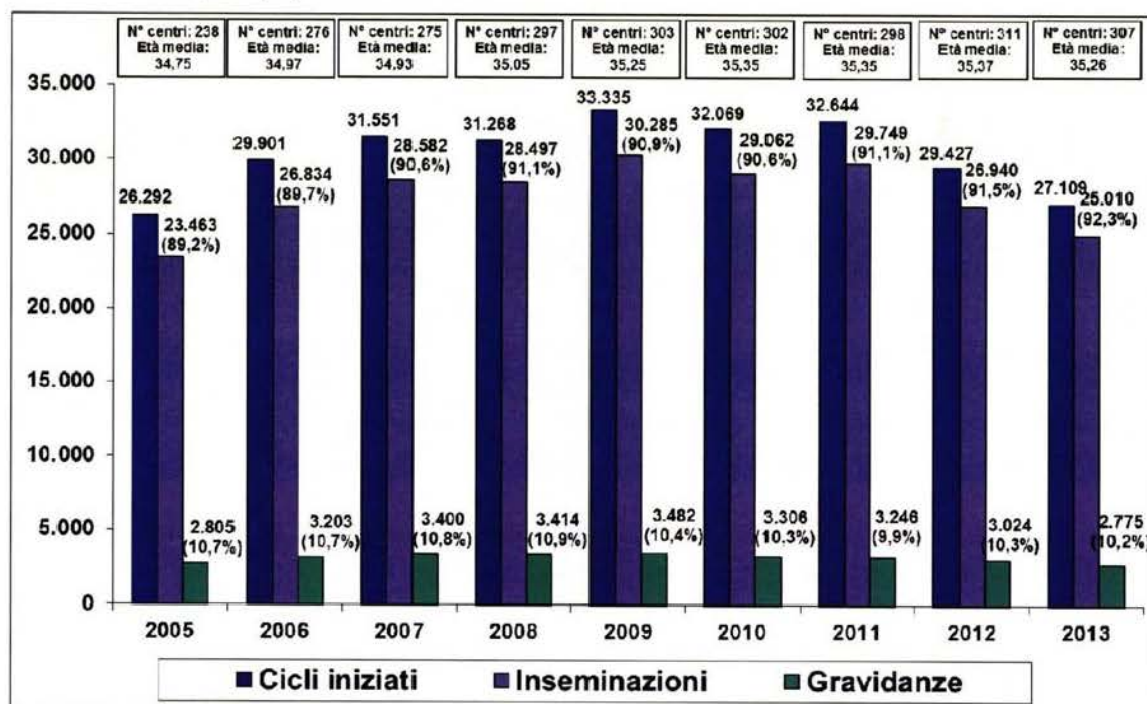


3.2.1.4 Come è cambiata l'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice negli anni?

Nella **Figura 3.2.4** è rappresentata l'evoluzione dell'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice dal 2005 al 2013. Nel 2013 si è registrato una riduzione di 2.318 cicli effettuati rispetto al 2012, ma si assiste ad un miglioramento, statisticamente significativo ($p < 0,01$) della percentuale di inseminazioni effettuate (92,3% dei cicli iniziati). La percentuale di gravidanze ottenute (10,2% dei cicli iniziati) rimane pressoché stabile rispetto al valore del 2012.

L'età media delle pazienti che inizia un ciclo di inseminazione intrauterina diminuisce di 0,11 anni.

Figura 3.2.4: Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per i cicli di Inseminazione Semplice (IU). Anni 2005-2013.



3.2.2. Applicazione delle tecniche di secondo e terzo livello.

3.2.2.1. Quali sono le cause di infertilità delle coppie che utilizzano tecniche di PMA di II e III livello nei cicli a fresco applicati nel 2013?

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.

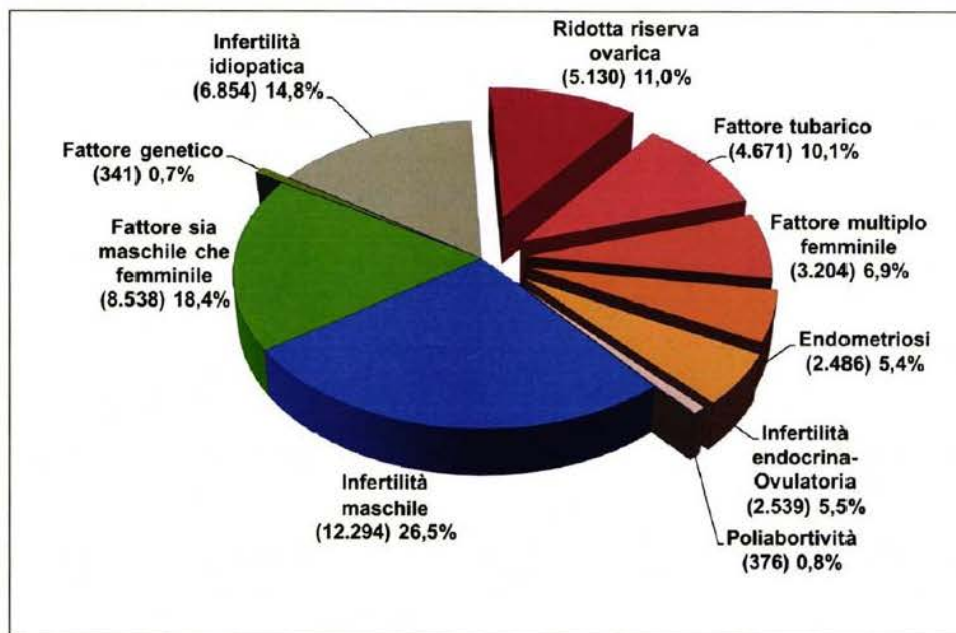
- Infertilità maschile quando è basso il numero degli spermatozoi sani o quando si hanno problemi con la funzionalità spermatica tali da rendere difficile la fertilizzazione dell'ovocita in condizioni normali.

- 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 3.2.5: Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco, secondo le cause di Infertilità - anno 2013. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto). **Coppie totali: 46.433**



3.2.2.2. Quali tipi di tecniche di PMA di II e III livello sono state utilizzate in Italia nel 2013?

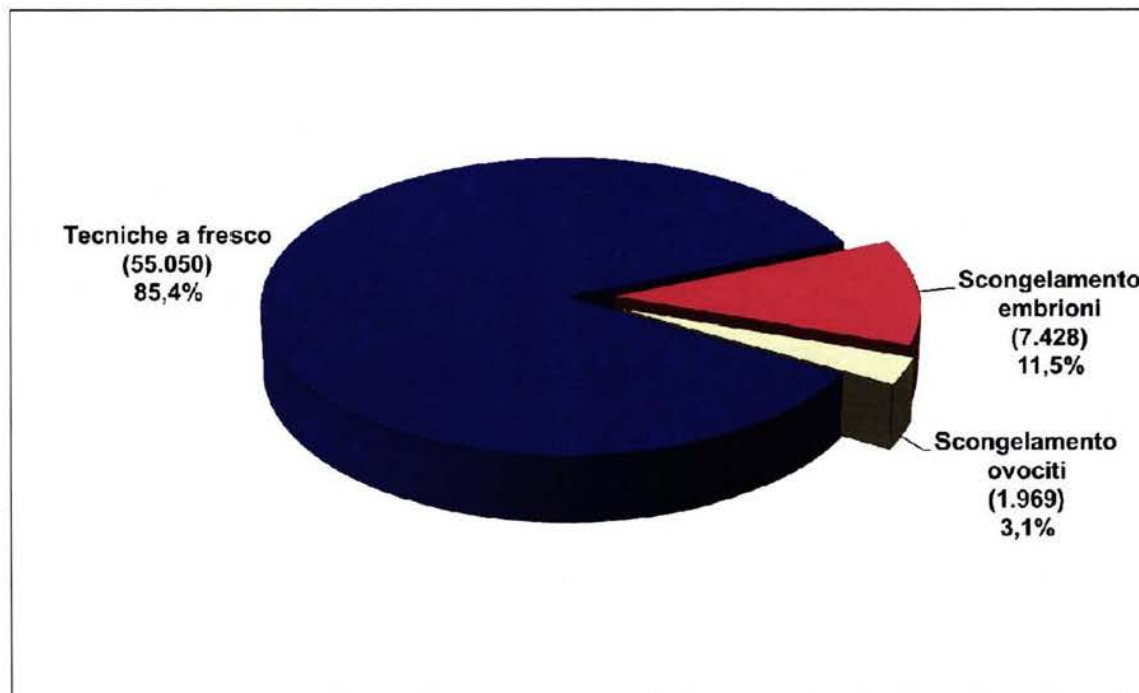
La **FIVET** (Fertilization In Vitro Embryo Transfer): tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna, e una volta fecondato l'ovocita, se si sviluppa un embrione, questo viene trasferito in utero.

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, 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. Su 64.447 cicli totali di PMA effettuati nel 2013, l'85,4% è stato eseguito con tecniche a fresco (**Figura 3.2.6**). Nel 2013 la percentuale di cicli di scongelamento ha raggiunto il 14,6% dei cicli totali, in particolare sono stati effettuati il 11,5% di cicli dopo scongelamento di embrioni (Frozen Embryo Replacement, **FER**) ed il 3,1% di cicli dopo scongelamento di ovociti (Frozen Oocyte, **FO**).

Figura 3.2.6: Tipologia delle tecniche di PMA utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati nell'anno 2013
(in parentesi è indicato, il numero di cicli iniziati)



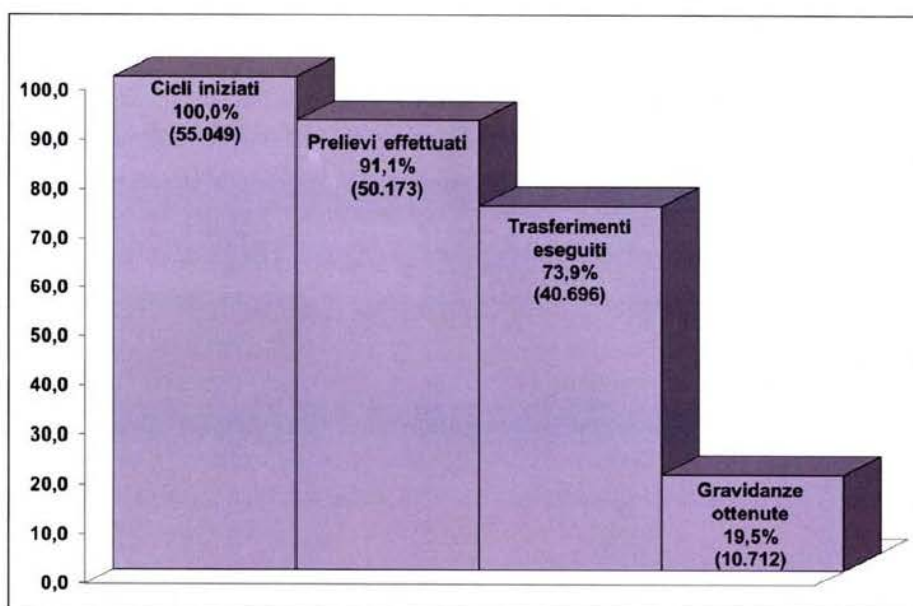
3.2.2.3. Quali sono le fasi di un ciclo a fresco?

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 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**.
- 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 2013. Dei 55.049 cicli iniziati con tecniche a fresco, il 91,1% giunge al prelievo di ovociti, il 73,9% al trasferimento di embrioni e nel 19,5% dei cicli iniziati si ottiene una gravidanza.

Figura 3.2.7: Cicli iniziati, prelievi effettuati, trasferimenti eseguiti e gravidanze ottenute, su tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) nel 2013.

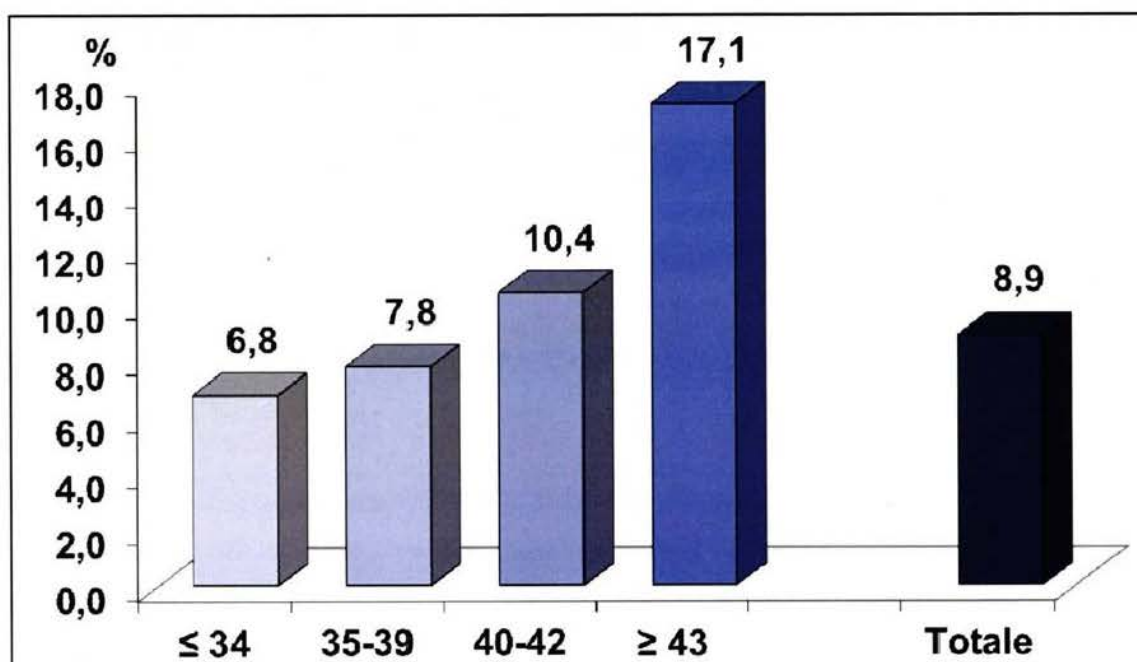


3.2.2.4. Il rischio che il ciclo venga sospeso dopo la stimolazione ovarica, varia con l'età delle pazienti?

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

Come illustrato nella **Figura 3.2.8**, il rischio che si possa sospendere il trattamento è direttamente proporzionale all'aumentare dell'età delle pazienti. 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 10,4%, fino ad arrivare al 17,1% per le pazienti con età maggiore od uguale ai 43 anni, 2,5 volte maggiore di quello delle pazienti più giovani.

Figura 3.2.8: Distribuzione della percentuale di cicli sospesi (prima del prelievo ovocitario) sul totale di quelli iniziati nell'anno 2013, secondo la classe di età delle pazienti.

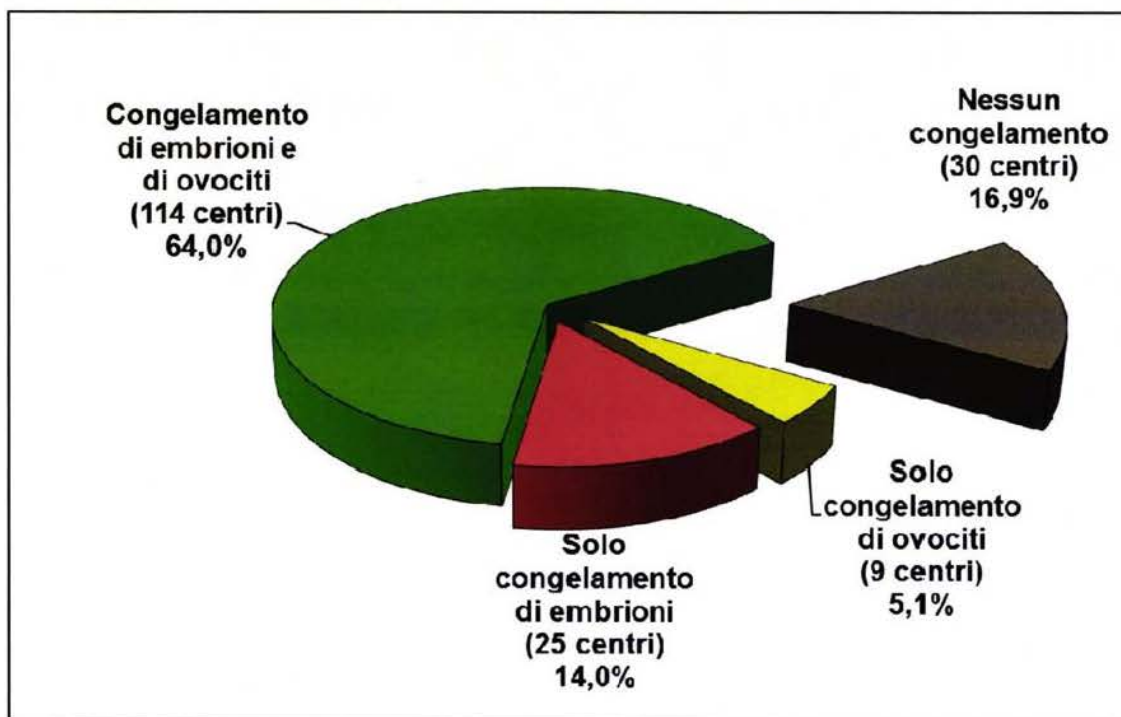


3.2.2.5. In quanti centri vengono effettuati cicli di crioconservazione?

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. 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.

Le tecniche di crioconservazione, però, non sono adottate da tutti i centri, infatti nel 2013 in 30 centri (16,9% del totale), non è stato effettuato alcun tipo di congelamento, né di ovociti né di embrioni. La maggior parte dei centri italiani (64,0%) effettua cicli di congelamento sia per ovociti che per embrioni.

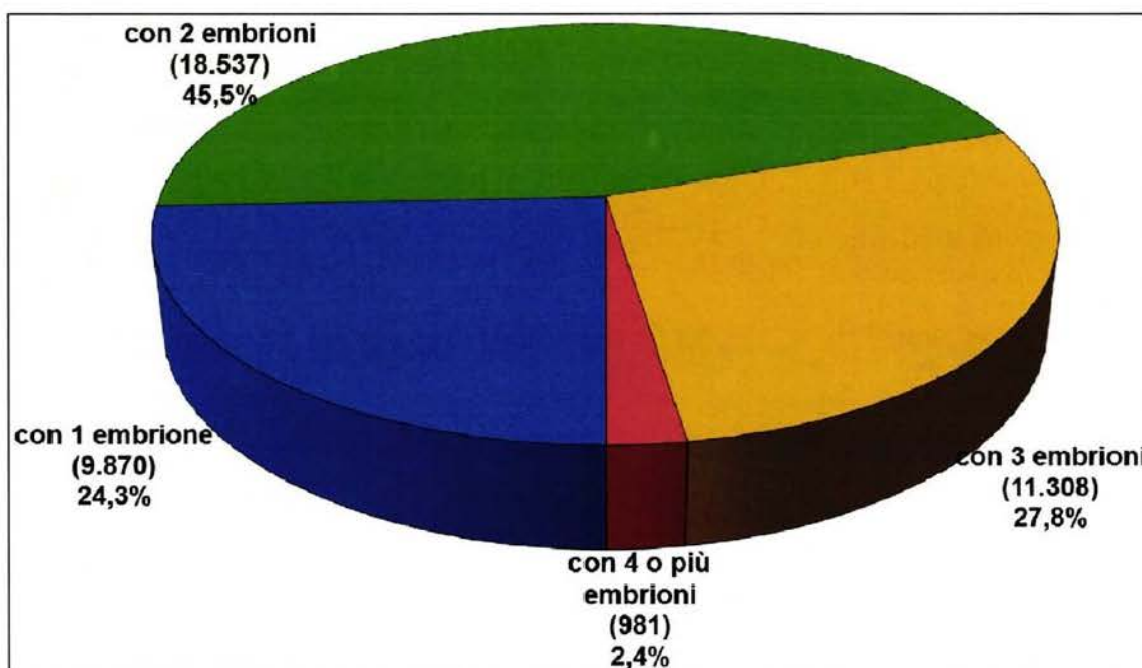
Figura 3.2.9: Distribuzione dei centri secondo la tipologia di congelamento utilizzata nell'anno 2013.
Totale: 178 centri



3.2.2.6. Quanti embrioni vengono normalmente trasferiti nei cicli a fresco di PMA?

Nel 2013 il 73,9% dei cicli a fresco sono arrivati alla fase del trasferimento (40.696). I trasferimenti con un embrione sono stati il 24,3% (3,6% in più rispetto al 2012) di tutti i trasferimenti ed i trasferimenti con 2 embrioni sono stati il 45,5% del totale (+1,9% del 2012). Rispetto al 2012 diminuiscono i trasferimenti con 3 embrioni che scendono sotto la soglia del 30% (-4,3% del 2012) e quelli di 4 o più embrioni che scendono sotto il 3% (-1,2% del 2012). Il valore medio degli embrioni trasferiti è di 2,1 per trasferimento.

Figura 3.2.10: Distribuzione percentuale dei trasferimenti in cicli a fresco (FIVET e ICSI) secondo il numero di embrioni trasferiti nel 2013.



3.2.2.7. 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?

La **Figura 3.2.11** 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 2013. Le maggiori percentuali di gravidanza ottenuta con l'applicazione della tecnica FIVET rispetto a quelle con la tecnica ICSI sono statisticamente significative per tutti e tre i tipi di rapporto. Inoltre, rispetto al 2012, i tassi di successo aumentano per la tecnica FIVET e diminuiscono per la ICSI; la maggiore applicazione di quest'ultima (quasi 9 cicli su 10 di tutte le tecniche a fresco) implica una diminuzione anche dei tassi di successo delle tecniche a fresco in generale.

Va ricordato della possibilità che la tecnica FIVET venga applicata maggiormente nelle pazienti con una prognosi migliore.

Figura 3.2.11: 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 2013.

