

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

ACCESSO AI SERVIZI



Finanziamento nell'ambito CCM



Sommario

Premessa	4
1. Chi può accedere alle tecniche di PMA?	5
2. Che cosa è consentito e cosa non è consentito in Italia?	6
3. Quali sono le tecniche di PMA e come funzionano?	7
3.1 Trattamento di I livello: inseminazione intrauterina (IUI) ..	8
3.2 Trattamenti di II e III livello	10
3.3 Crioconservazione	16
3.4 Diagnosi genetica pre-impianto (PGT Preimplantation Genetic Testing)	18
4. Dove posso effettuare le tecniche di PMA in Italia e come sono distribuiti i servizi?	19
5. Come posso intraprendere un percorso di PMA con i costi a copertura del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)?	22
6. Quali sono i principali risultati dell'applicazione della PMA in Italia e come si leggono?	23
6.1 Risultati dell'applicazione delle tecniche di PMA con gameti della coppia.....	27
6.2 Risultati dell'applicazione delle tecniche di PMA con gameti donati.....	30
7. Qual è l'impegno del Registro Nazionale PMA nel prossimo futuro?	34
8. Approfondimenti.....	37

Redazione

Giulia Scaravelli, Anna Bertini, Simone Bolli, Roberto De Luca, Fabiola Fedele, Monica Mazzola, Lucia Speciale, Roberta Spoletini, Vincenzo Vigilano (Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute- Registro Nazionale PMA, ISS)

Impaginazione e grafica

Pietro Maiozzi (Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, ISS)

Coordinamento editoriale

Paola De Castro, Sandra Salinetti (Servizio Comunicazione Scientifica, ISS)

© 2023 Istituto Superiore di Sanità - Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Stampato da
De Vittoria srl
Via Alvari, 36- 00155 Roma



Premessa

Questa guida ha come obiettivo quello di fornire delle informazioni semplici ed essenziali sul complesso mondo della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) che racchiude tecniche che possono intervenire nella risoluzione di problemi di infertilità di coppia.

Avere delle informazioni preliminari sulle procedure mediche, può esserti utile per affrontare con più consapevolezza le varie fasi del trattamento, con una riduzione dell'ansia e dello stress che possono insorgere¹ (ESHRE, 2015).

Il Registro Nazionale PMA istituito dalla Legge 40/2004 presso l'Istituto Superiore di Sanità, raccoglie informazioni su tutti i cicli di PMA applicati annualmente in Italia. Questo sistema di sorveglianza, basato su una raccolta di "dati aggregati" per centro, permette di fornire indicazioni sull'accessibilità, sulla efficacia e sulla sicurezza dell'applicazione delle tecniche di PMA.

I dati che presentiamo nel testo si riferiscono alle tecniche di PMA applicate nell'anno 2020, ultimi dati attualmente disponibili, considerato il tempo di osservazione necessario a partire dall'applicazione della tecnica di PMA fino all'instaurarsi della gravidanza, al suo termine e alla nascita del bambino.

¹ Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, Thorn P, Van den Broeck U, Venetis C, Verhaak CM, Wischmann T, Vermeulen N. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. Hum Reprod 2015 Nov;30(11):2476-85. doi: 10.1093/humrep/dev177. Epub 2015 Sep 7.

Si sottolinea che i dati riferiti all'applicazione delle tecniche di PMA e ai suoi risultati, rappresentano un fenomeno che di anno in anno si modifica lievemente, pertanto possono essere considerati attuali ed efficaci per descrivere il quadro generale.



1. Chi può accedere alle tecniche di PMA?

Nel nostro Paese l'applicazione della PMA è regolata dalla Legge 40/2004, dalle sue Linee Guida, e dalle successive modifiche della legge introdotte da quattro sentenze della Corte Costituzionale.

Possono accedere alle tecniche di PMA solo coppie: maggiorenni, di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile e con i partner entrambi viventi.

L'accesso alla PMA è possibile:

- Quando sia stata accertata l'impossibilità di rimuovere – in altro modo – le cause che impediscono la procreazione.
- Nei casi di infertilità o sterilità derivanti da causa accertata e certificata da atto medico.
- Nei casi in cui la coppia, pur essendo fertile, è portatrice di malattie genetiche trasmissibili per cui è necessario eseguire una diagnosi genetica sull'embrione (vedi sentenza della Corte Costituzionale 96/2015).
- Nei casi in cui nella coppia fertile uno dei due partner è portatore di malattie virali sessualmente trasmissibili come AIDS o epatiti B e C, per evitarne la trasmissione al/alla partner.

2. Che cosa è consentito e cosa non è consentito in Italia?



Consentito

- Eseguire cicli di PMA con gameti della coppia.
- Eseguire cicli di PMA con donazione di gameti sia femminili (ovociti) che maschili (liquido seminale) o con doppia donazione ossia utilizzando nello stesso ciclo di trattamento entrambi i gameti di donatori.
- Eseguire diagnosi genetica pre-impianto.
- In alcune specifiche situazioni effettuare cicli con crioconservazione di embrioni: potranno essere crioconservati gli eventuali embrioni soprannumerari ove il loro trasferimento risulti contrario alle esigenze di procreazione o all'interesse della salute della paziente (Sentenza Corte Costituzionale n. 151/2009).



NON consentito

- Applicare le tecniche di PMA a coppie dello stesso sesso o a single.
- Portare avanti una gravidanza per conto di altri (maternità surrogata o surrogazione di maternità).
- Donare gli embrioni.
- Fecondare gli ovociti con spermatozoi del partner deceduto.

6



3. Quali sono le tecniche di PMA e come funzionano?

Per PMA si intende un insieme di tecniche di alta specialità e complessità che possono aiutare le coppie che hanno difficoltà ad avere figli. Le tecniche di PMA possono offrire una soluzione al problema dell'infertilità di coppia:

- nel caso in cui il tempo di ricerca di una gravidanza sia trascorso senza alcun concepimento (dopo 12 mesi o anche prima, nel caso in cui la donna abbia un'età superiore ai 35 anni);
- alternative di cura che abbiano dato esito negativo o non siano praticabili.

N.B. L'esperienza dell'infertilità ha un impatto sulla salute psicofisica dell'individuo e della coppia, in termini di ansia, stress psicosociale, frustrazione, difficoltà coniugali, ecc. Il percorso di PMA si profila come un momento molto impegnativo, per questo sarebbe opportuno usufruire di un supporto psicologico durante tutta la sua durata. Per accedere a questa tipologia di servizio chiedi all'inizio del tuo percorso informazioni al personale del Centro di PMA.

In Italia le tecniche di PMA sono state suddivise dalla Legge 40/2004, che ne regola l'applicazione, in tecniche di I, II e III livello. Le tecniche di I livello sono più semplici, meno invasive e caratterizzate dal fatto che la fecondazione (unione dell'ovulo femminile con lo spermatozoo maschile) si realizza all'interno dell'apparato genitale femminile e nel resto del mondo non vengono annoverate tra le tecniche di riproduzione assistita. Le tecniche di II e III livello sono più complesse e la fecondazione avviene *in vitro*, cioè all'esterno dell'apparato riproduttivo femminile.

7

3.1 Trattamento di I livello: inseminazione intrauterina (IUI)

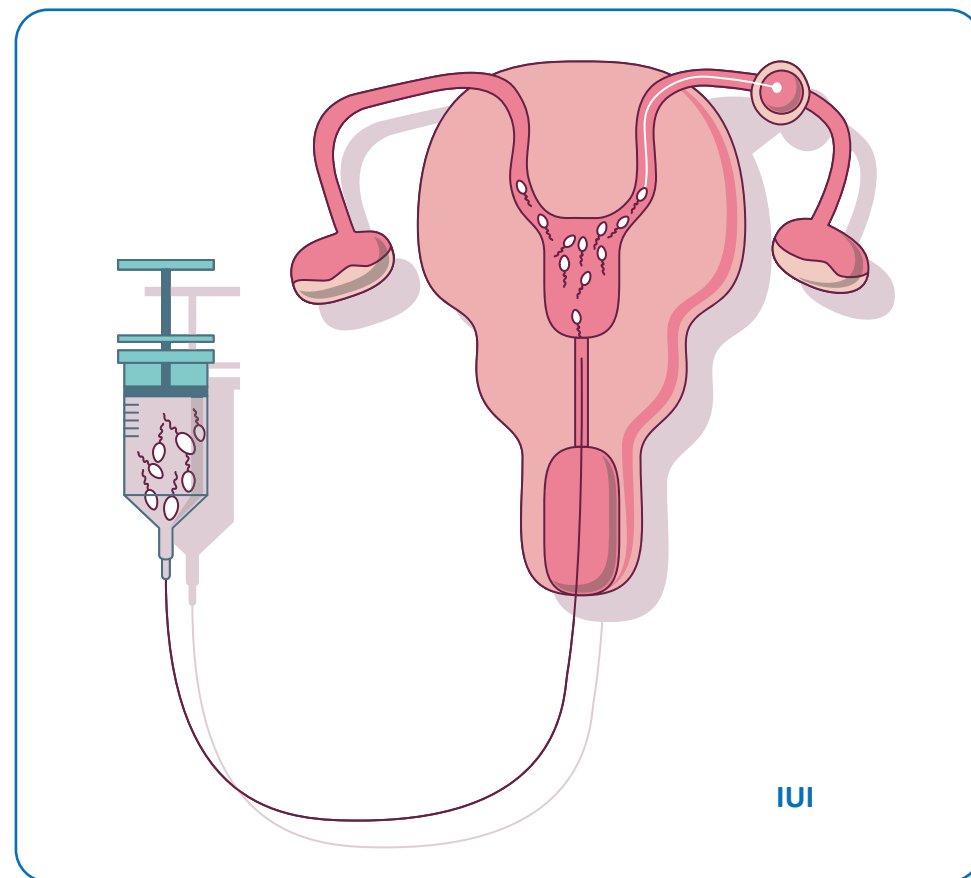
L'inseminazione intrauterina (IUI, *IntraUterine Insemination*) è la tecnica più semplice di PMA. È una procedura che aumenta le possibilità di concepimento introducendo il liquido seminale precedentemente trattato nel corpo femminile, così da agevolare l'incontro fra spermatozoi ed ovocita. La IUI può essere eseguita su un ciclo mestruale spontaneo, in assenza di trattamento farmacologico, o con una moderata stimolazione ormonale. In quest'ultimo caso, la donna inizia una terapia ormonale eseguendo delle iniezioni sottocutanee al fine di stimolare l'attività delle ovaie a produrre un numero maggiore di follicoli (futuri ovociti). Dopo alcuni giorni, per monitorare l'andamento dell'ovulazione durante il trattamento, la donna comincia una serie di controlli ecografici e di prelievi del sangue volti a misurare la concentrazione di alcuni valori ormonali. Nel momento in cui i follicoli ("contenitori" degli ovociti) hanno raggiunto numero e dimensioni ottimali, avviene l'inseminazione: un campione di liquido seminale ottenuto mediante raccolta, dopo essere stato trattato in laboratorio, viene depositato nell'utero della donna con un catetere morbido e di piccole dimensioni, introdotto attraverso la vagina.

L'inseminazione intrauterina viene eseguita in regime ambulatoriale e non richiede anestesia.

Avvenuta l'inseminazione, dopo un periodo di circa quindici giorni, si esegue un esame del sangue per verificare se è in corso una gravidanza (dosaggio della frazione Beta della gonadotropina corionica "Beta hcg" che aumenta quando si ottiene una gravidanza).

Questa tecnica risulta utile soprattutto quando gli spermatozoi hanno difficoltà a raggiungere le tube di Falloppio. Richiede necessariamente che le tube che connettono l'utero alle ovaie siano accessibili (condizione che deve essere verificata precedentemente con una isterosalpingografia) e che il liquido seminale abbia buone caratteristiche.

Infine, l'inseminazione intrauterina in Italia può essere effettuata con il liquido seminale del partner o di un donatore anonimo.



3.2 Trattamenti di II e III livello

Con questi trattamenti, l'incontro tra l'ovocita e lo spermatozoo, e quindi la fecondazione, non avviene nel corpo della donna, ma in laboratorio. Si definisce per questo fecondazione *in vitro*.

Le tecniche di II e III livello si differenziano per il tipo di anestesia richiesta: le tecniche di II livello sono procedure eseguibili in anestesia locale e/o sedazione profonda; le tecniche di III livello invece sono procedure che possono necessitare di anestesia generale con intubazione.

Fasi che caratterizzano questi trattamenti

A. Stimolazione ovarica

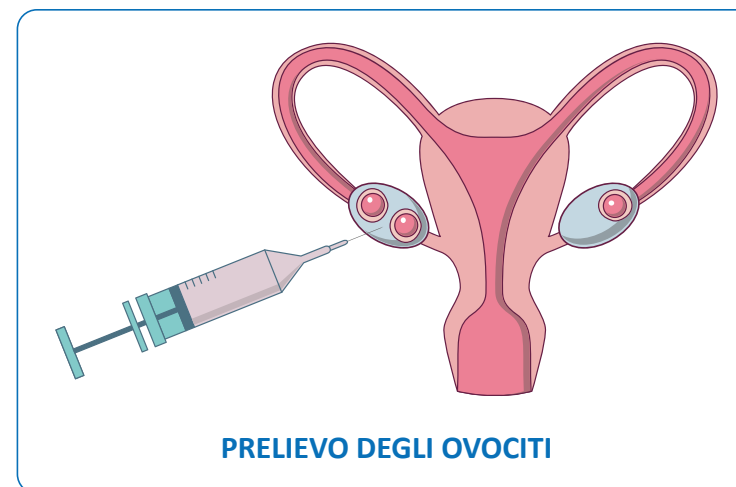
Durante questa fase la donna si sottopone a un trattamento di stimolazione ormonale, personalizzata e decisa dall'équipe medica in base alle sue specifiche condizioni cliniche. I farmaci della stimolazione vengono assunti sotto forma di iniezioni sottocutanee giornaliere, con lo scopo di far maturare più follicoli nell'ovaio (normalmente in un ciclo spontaneo ne viene prodotto solo uno) per ottenere più ovociti da fecondare. La crescita dei follicoli è monitorata attraverso ecografie e prelievi del sangue per il dosaggio ormonale fino ad arrivare alla presunta ovulazione, per pianificare il prelievo ovocitario.



10

B. Prelievo degli ovociti (pick-up) e fecondazione *in vitro*

Quando i follicoli raggiungono numero e dimensioni ottimali, in anestesia locale e/o sedazione profonda, vengono prelevati chirurgicamente dall'ovaio mediante ago aspirazione: per raggiungere le ovaie si usa un ago molto sottile che viene inserito nella vagina sotto guida ecografica. Nello stesso momento il partner maschile effettua la raccolta del liquido seminale.



In presenza di gravi fattori di infertilità maschile, dove non vi sia un numero adeguato di spermatozoi nel liquido seminale, le tecniche possono prevedere l'applicazione di procedure per il recupero degli stessi. Si tratta di procedure chirurgiche (TESE) e microchirurgiche (MESA; m-TESE) o procedure eseguite tramite aspirazione con ago (TESA, TEFNA, PESA), in particolare:

- **TESE:** è una biopsia del tessuto testicolare, procedura che consente di recuperare spermatozoi da un piccolo frammento di tessuto del testicolo asportato chirurgicamente; m-TESE quando eseguita con tecnica microchirurgica.

11

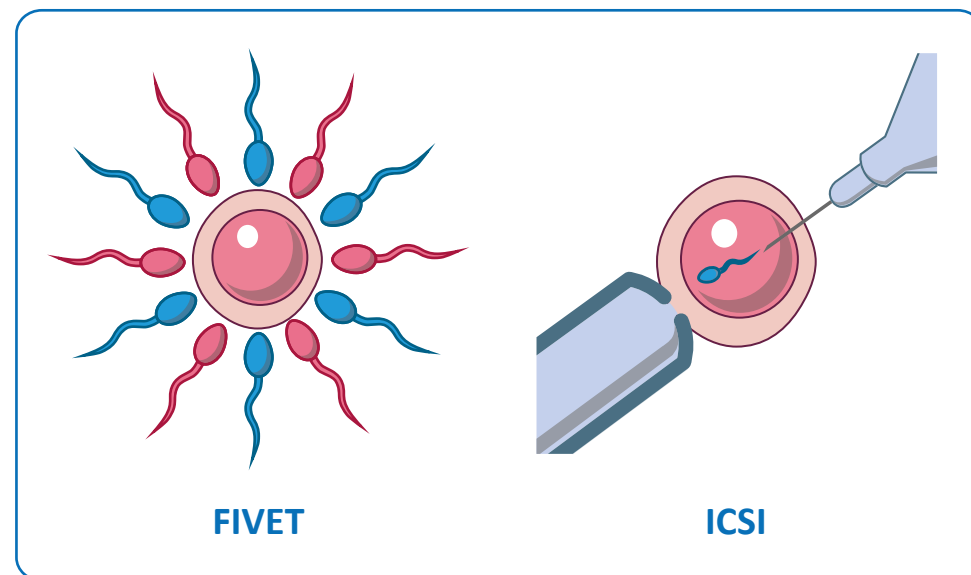
- **MESA:** permette il recupero degli spermatozoi attraverso la microaspirazione dall'epididimo, un canale collegato al testicolo con metodica microchirurgica.
- **TESA e TeFNA:** consistono nell'aspirazione di spermatozoi dal testicolo tramite l'utilizzo di un sottile ago collegato a una siringa.
- **PESA:** permette il recupero degli spermatozoi per via transcutanea a livello dell'epididimo tramite agoaspirazione.

Tali procedure possono essere effettuate in anestesia locale o in sedazione profonda.

Una volta ottenuti gli ovociti femminili e gli spermatozoi maschili ci sono due possibilità di fecondazione in laboratorio (in caso di grave infertilità maschile viene utilizzata solo la tecnica ICSI):

- **FIVET** (*Fertilization In Vitro with Embryo – Transfer* - Fecondazione *in vitro* con trasferimento di embrioni in utero): gli ovociti recuperati e ritenuti idonei e gli spermatozoi ottenuti a seguito del trattamento, vengono messi a contatto in piastre (piastre di Petri) con una soluzione liquida o brodo di coltura, in modo tale da permettere l'incontro e quindi la fecondazione del gamete femminile tramite l'ingresso spontaneo dello spermatozoo. Gli ovociti e gli spermatozoi vengono lasciati insieme per un certo numero di ore in un incubatore, e viene costantemente monitorata la loro eventuale replicazione cellulare e il loro sviluppo, che può evolvere in uno o più embrioni.

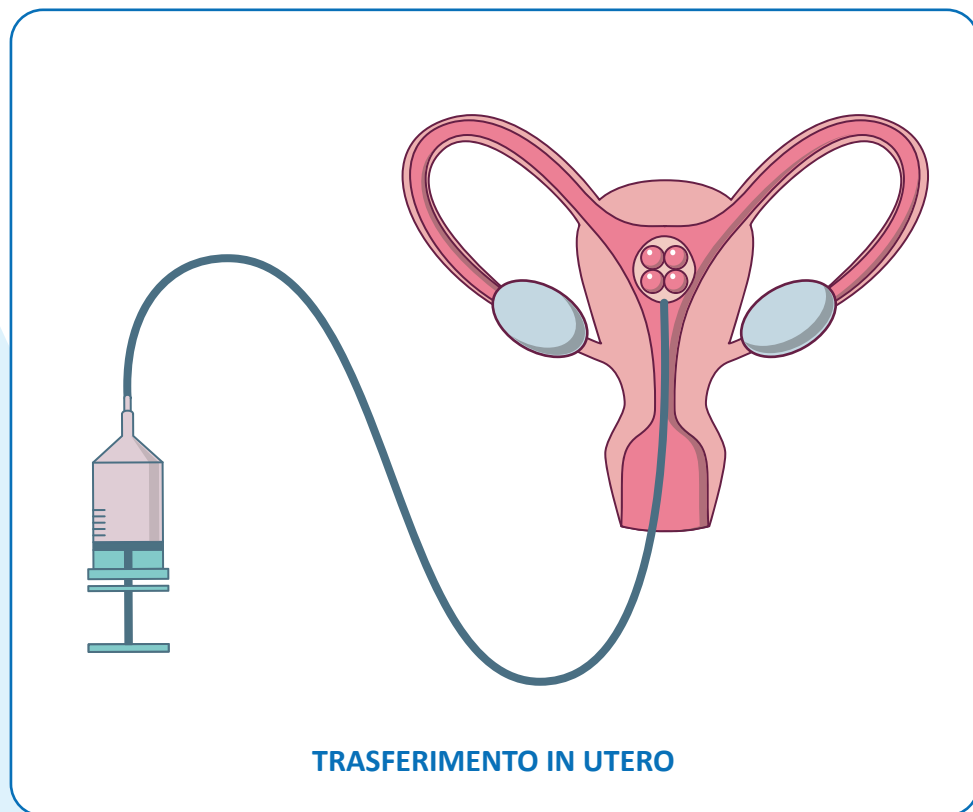
- **ICSI** (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection* - Fecondazione *in vitro* tramite iniezione di spermatozoo nel citoplasma dell'ovocita): questa tecnica trova indicazione nei casi di infertilità dovuta a un fattore maschile di grado severo, in casi di precedenti fallimenti con tecnica FIVET e in caso di limitazioni nel numero di ovociti disponibili per l'inseminazione. In questi casi la fecondazione viene ulteriormente "aiutata", in quanto lo spermatozoo è direttamente iniettato all'interno dell'ovocita attraverso l'utilizzo di un piccolo ago. Nei 2 o 3 giorni successivi gli ovociti fecondati possono svilupparsi in embrioni pronti per essere trasferiti nell'utero.



La fecondazione *in vitro* avviene nella maggior parte dei cicli con ovociti appena prelevati ("procedure a fresco") oppure può avvenire con ovociti precedentemente prelevati e crioconservati ("procedure da scongelamento").

C. Trasferimento in utero

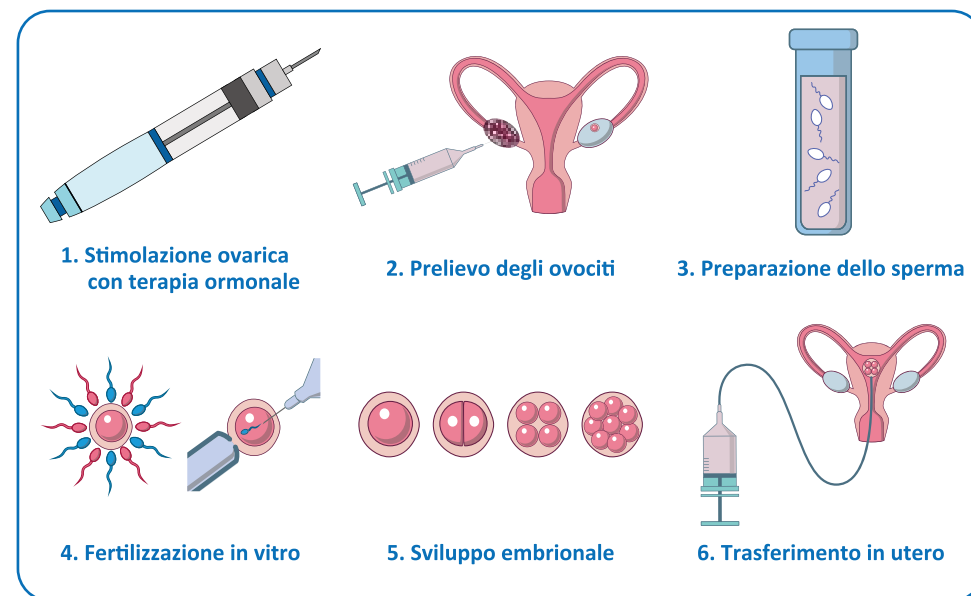
Con una semplice procedura veloce e indolore il ginecologo inserisce per via vaginale un sottile catetere che deposita gli embrioni in utero. A questo punto gli embrioni possono impiantarsi nella parete endometriale, che è il rivestimento interno dell'utero. Dopo un periodo di circa due settimane la donna esegue un esame del sangue (dosaggio Beta hcg) per verificare se l'embrione si è impiantato e se è in corso una gravidanza.



La formazione di embrioni utilizzando le tecniche di II e III livello può essere effettuata con:

- Ovociti e liquido seminale dei partner della coppia (fecondazione senza donazione di gameti);
- Ovociti di una donatrice e liquido seminale del partner (fecondazione con donazione di ovociti);
- Ovociti della partner e liquido seminale di un donatore (fecondazione con donazione di seme);
- Ovociti e liquido seminale di due donatori (fecondazione con doppia donazione).

Questi trasferimenti possono essere effettuati con l'uso di embrioni appena formati ("cicli a fresco") o crioconservati, ossia provenienti da un precedente processo di crioconservazione che è avvenuto portandoli a temperature bassissime (di norma a -196°C) ("cicli da scongelamento").

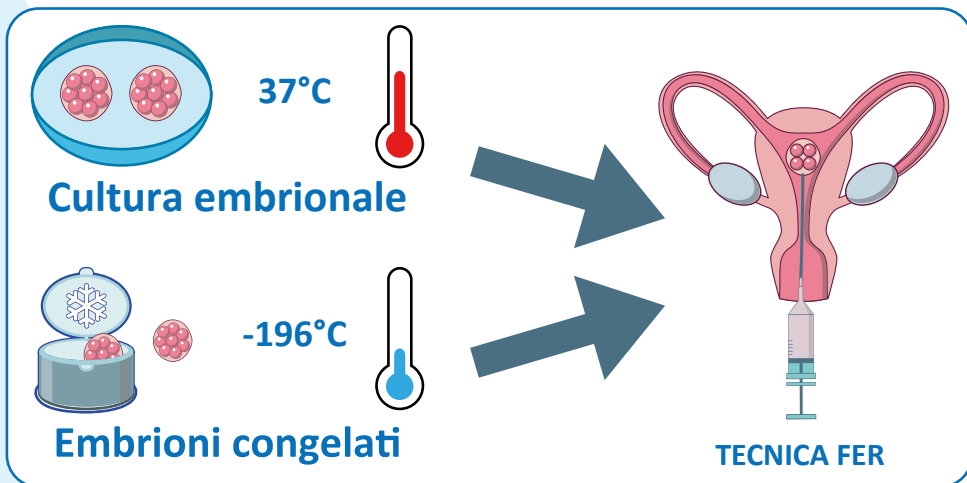




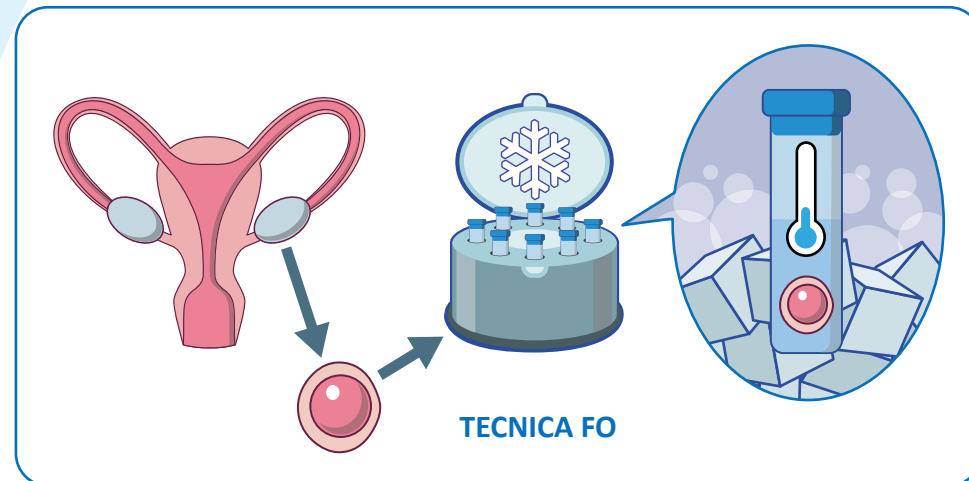
3.3 Crioconservazione

La crioconservazione degli embrioni è una tecnica che si è sviluppata con l'intento di ottimizzare un percorso di PMA, aumentando le possibilità di gravidanza per i cicli di trattamento, evitando alla donna ripetute stimolazioni ovariche e relativi interventi chirurgici di prelievo degli ovociti.

FER (*Frozen Embryo Replacement* - Trasferimento in utero di embrione crioconservato): in questo caso il trasferimento degli embrioni avviene dopo la loro crioconservazione nell'azoto liquido e possono essere utilizzati per successivi trasferimenti dopo un ciclo a fresco se la gravidanza non viene raggiunta, o come opzione terapeutica decidendo di non trasferire nessun embrione a fresco e posporre ad un ciclo successivo il transfer (*freeze all*). I trasferimenti successivi, eseguiti con gli embrioni già crioconservati, non richiederanno ulteriori stimolazioni ovariche né prelievo degli ovociti per la donna.



FO (*Frozen Oocyte* - Trasferimento di embrione ottenuto da ovocita crioconservato): gli ovociti vengono congelati dopo il prelievo e possono essere utilizzati per successivi tentativi di fecondazione senza che la donna si sottoponga a nuove stimolazioni ormonali. Questa tecnica oggi è meno utilizzata.



Crioconservazione del liquido seminale: si tratta di una procedura per crioconservare gli spermatozoi, mantenendo il loro stato vitale. Questa tecnica è molto efficiente e si è consolidata negli anni.



3.4 Diagnosi genetica pre-impianto (PGT *Preimplantation Genetic Testing*)

Nelle coppie dove vi sia un rischio di trasmissione di patologia genetica o di anomalie cromosomiche, nel caso di ripetuti fallimenti di impianto o di età materna avanzata, può essere eseguita la diagnosi genetica sugli embrioni prodotti prima del loro trasferimento in utero. Secondo l'articolo 14, comma 5 della Legge 40/2004 le coppie che si sottopongono a un ciclo di fecondazione *in vitro* possono essere informate sullo stato di salute degli embrioni prodotti. In questi casi si può procedere con il test genetico pre-impianto che permette di identificare la presenza di malattie genetiche ereditarie o di alterazioni cromosomiche in embrioni in fasi molto precoci di sviluppo, prima del trasferimento in utero.

Tipologie di diagnosi genetiche pre-impianto:

- **PGT-M:** test genetico preimpianto per malattie monogenetiche, è finalizzato a ricercare una specifica patologia da cui gli aspiranti genitori sono affetti o di cui sono portatori sani.
- **PGT-A:** è un test genetico realizzato sugli embrioni con il fine di individuare eventuali anomalie cromosomiche numeriche (aneuploidie).
- **PGT-SR:** è un test genetico che consiste nell'analisi delle anomalie nella struttura dei cromosomi dell'embrione. Per la PGT-SR l'indicazione è che uno o entrambi gli aspiranti genitori siano portatori di una traslocazione cromosomica.



4. Dove posso effettuare le tecniche di PMA in Italia e come sono distribuiti i servizi?

In Italia è possibile effettuare trattamenti di procreazione medicalmente assistita presso i centri di PMA presenti in tutto il territorio nazionale. Puoi trovare l'elenco delle strutture autorizzate ai trattamenti sul sito del Registro Nazionale PMA dell'Istituto Superiore di Sanità www.iss.it/rpma-centri-italiani visualizzando la cartina potrai selezionare la regione di tuo interesse, e ottenere la lista con tutte le informazioni aggiornate sui centri attivi nel tuo territorio.

A seconda delle tecniche applicate si distinguono centri di I, II e III livello:

- **Centri I livello:** applicano solo la tecnica dell'Inseminazione Intrauterina (IUI o *Intra Uterine Insemination*) con gameti della coppia e con gameti donati, e offrono la tecnica di crioconservazione dei gameti maschili;
- **Centri di II e III livello:** oltre alle tecniche di IUI, usano metodologie più sofisticate con protocolli di fecondazione in vitro (FIVET ed ICSI), tecniche di prelievo chirurgico di spermatozoi e di crioconservazione dei gameti maschili, femminili (FO) e di embrioni (FER). Queste tecniche possono essere eseguite con gameti della coppia o con gameti donati. I centri di II e III livello differiscono per il tipo di anestesia effettuata.

Il Registro Nazionale PMA mantiene la lista di tutti i centri pubblici, privati e privati convenzionati autorizzati dalle Regioni ad applicare le tecniche e raccoglie i dati su tutti i trattamenti eseguiti, sulla loro efficacia, sicurezza ed esiti.

Per ogni centro di PMA, consultando il sito del Registro Nazionale PMA www.iss.it/rpma, potrai individuare, oltre alle tecniche applicate (IUI, FIVET, ICSI), se vengono effettuate tecniche di diagnosi genetiche preimpianto, se si eseguono trattamenti con donazione di gameti, se si effettua attività di crioconservazione degli ovociti (FO), degli spermatozoi e degli embrioni (FER) e se viene offerto il trattamento alle coppie sierodiscordanti per HIV o positivi HbsAg e HCV (tali informazioni sono autodichiarate dai Centri PMA e quindi soggette a variazioni).

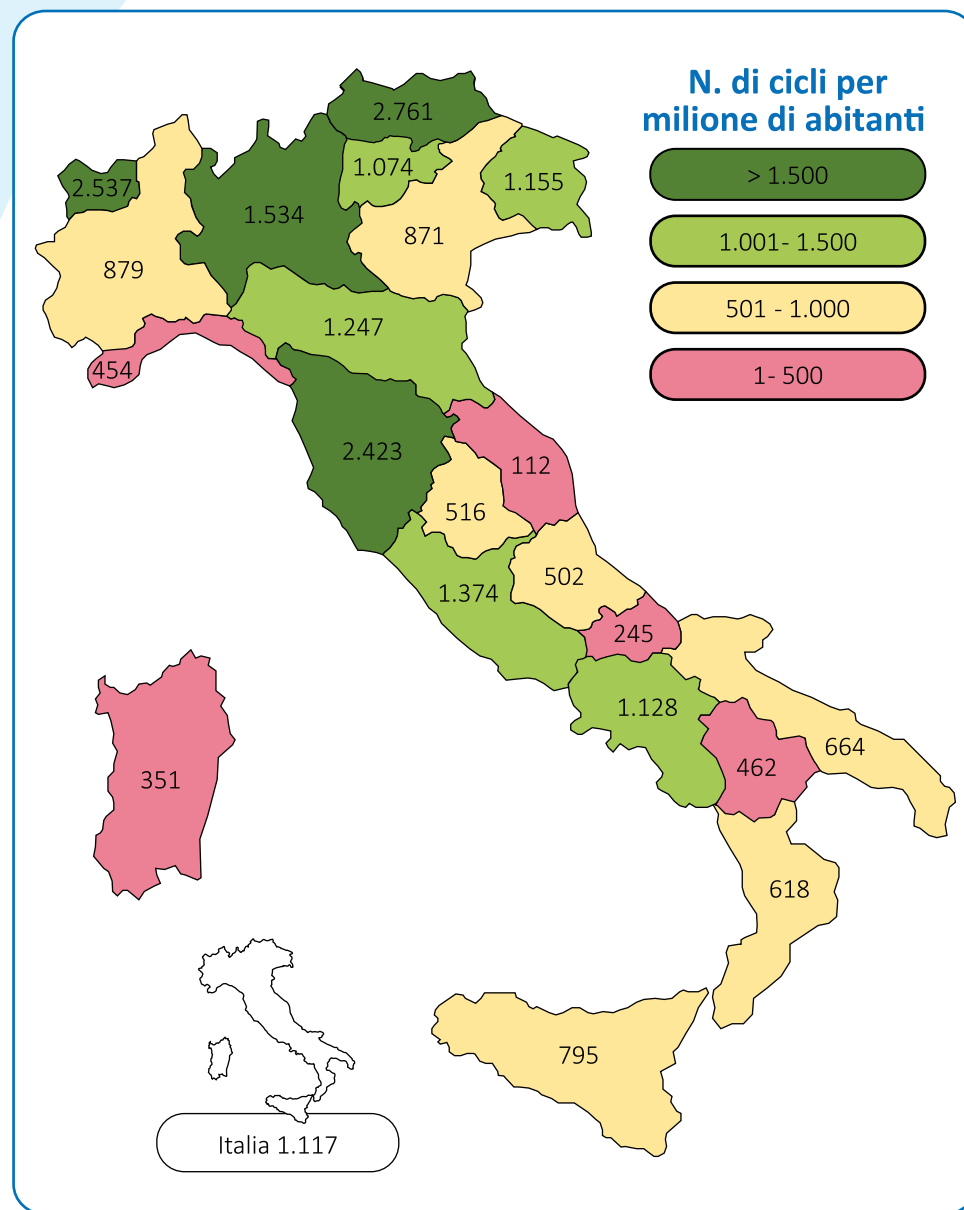
In ogni regione attualmente per i cicli di PMA rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ci sono criteri di accesso lievemente diversi, sia per l'età della donna che si sottoporrà ai trattamenti, che per il numero di trattamenti erogati.

La possibilità di effettuare trattamenti di PMA, varia da una regione all'altra. La figura 1 mostra il numero di cicli effettuati su pazienti per milioni di abitanti nell'anno 2020, un parametro che permette di valutare l'offerta di cicli di quella regione. La differente colorazione evidenzia come alcune regioni offrano un numero adeguato di cicli (>1.500 è adeguato), mentre altre non offrano un numero di cicli sufficiente.

Nel caso si desideri usufruire di trattamenti in convenzione con il SSN in centri pubblici o privati convenzionati fuori dalla regione di residenza:

- Accertarsi di avere i requisiti previsti dalla normativa regionale vigente (non superamento limite di età e non superamento del numero di cicli di PMA rimborsabili dall'SSN).
- Contattate la ASL di residenza per il rilascio di un nulla osta, che assicuri la copertura finanziaria del trattamento.

Fig. 1. Numero di cicli effettuati su pazienti, per regione, per milione di abitanti, nell'anno 2020





5. Come posso intraprendere un percorso di PMA con i costi a copertura del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)?

Tutte le prestazioni di PMA con il DPCM del 12 gennaio 2017 sono state inserite nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza).

Ci sono delle differenze all'interno delle diverse Regioni italiane su:

- Limiti di età per usufruire delle prestazioni.
- Numero di prestazioni erogabili.
- Tempi di attesa.
- Costi a carico della coppia.
- Modalità di erogazione delle prestazioni.

Per i cicli con donazione di gameti

In Italia la PMA con donazione di gameti è consentita dal 2014 dopo la sentenza della Corte Costituzionale n. 164.²

Per quanto riguarda i costi delle prestazioni di PMA con donazione di gameti, quasi tutte le Regioni hanno recepito la tariffa convenzionale definita dalla Conferenza Stato Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano 14/121/CR7c/C7 del 25 settembre 2014.

²Sentenza Corte Costituzionale 162/2014. Gazzetta Ufficiale Serie Speciale n. 26 del 18/06/2014)

Per informazioni dettagliate sui costi e le modalità di accesso alle tecniche con o senza donazione di gameti consigliamo di contattare la propria ASL di appartenenza e/o l'Assessorato della Sanità della Regione di residenza.



6. Quali sono i principali risultati dell'applicazione della PMA in Italia e come si leggono?

Quando parliamo di un percorso di PMA e dei suoi risultati, quindi della possibilità che ogni coppia avrà dall'inizio della procedura di PMA al momento in cui porterà "un bambino a casa", dobbiamo immaginare una serie ripetuta di trattamenti con tecniche applicate con embrioni a fresco e con embrioni crioconservati. Grazie all'avanzamento delle tecniche di crioconservazione e della loro efficienza si possono ripetere più cicli partendo da un'unica stimolazione ovarica e da un unico prelievo ovocitario. Ogni coppia può quindi ipotizzare di effettuare un primo ciclo di trattamento nel quale potranno essere utilizzati gli embrioni prodotti a fresco, e successivi cicli con embrioni crioconservati. L'insieme delle gravidanze ottenute con tutti i trattamenti si esprime come percentuale di gravidanza cumulativa. Al fine di massimizzare la possibilità che l'applicazione delle tecniche abbia successo è importante proseguire i trattamenti fino ad aver esaurito tutto il materiale biologico generato (ovociti e/o embrioni). La giovane età è uno dei fattori determinanti per l'esito positivo di un ciclo di procreazione medicalmente assistita.

In Italia nel 2020 l'età media delle donne che hanno effettuato cicli di PMA a fresco è stata di 37 anni. Questo dato risulta in crescita da molti anni ed è il più elevato rispetto a quanto si osserva nel resto d'Europa. Nel caso in cui si inizi il trattamento con l'applicazione di un ciclo a fresco, la percentuale di gravidanza che si otterrà varierà dal 18,1% nelle donne fino a 34 anni per poi abbassarsi al 4,5% in quelle con un'età pari o superiore ai 43 anni.

Se dalla stimolazione ovarica si sarà ottenuto un congruo numero di ovociti (numero fortemente determinato dall'età della donna), questi verranno inseminati per creare embrioni da trasferire o da crioconservare per cicli successivi. La crioconservazione permetterà di iniziare un nuovo ciclo senza sottoporsi ad una nuova stimolazione ovarica e ad un nuovo prelievo ovocitario. In questo caso considerando oltre ai cicli a fresco anche quelli da scongelamento, la possibilità di ottenere una gravidanza (espressa in percentuale) aumenta rispetto a quella ottenuta dall'applicazione del solo ciclo a fresco. Questa percentuale di gravidanza viene definita cumulativa perché vengono prese in considerazione tutte le gravidanze ottenute dalle pazienti sia dai cicli a fresco che dai cicli di scongelamento.

I principali rischi dell'applicazione di tecniche PMA di II-III livello sono sostanzialmente correlati all'insorgenza di gravidanze gemellari e gravidanze multiple, che incrementano la possibilità di complicanze sia per la madre (gestosi, diabete, distacco intempestivo di placenta etc.) che per il bambino (nascite pretermine e sottopeso, insufficienza respiratoria, ritardo nello sviluppo psicomotorio). La riduzione del tasso di gravidanza gemellare e multipla nella PMA rappresenta quindi un'importante strategia per tutelare la salute della madre e del bambino.

A tal fine, l'operatore PMA valuta il numero di embrioni da trasferire in utero per massimizzare la probabilità di ottenere una gravidanza, bilanciandolo con la possibilità di insorgenza di gravidanze gemellari o multiple. Solitamente la scelta del numero di embrioni da trasferire viene fatta in base alle caratteristiche della coppia, al tipo di infertilità, all'età (considerando che minore è l'età della donna e maggiore risulta il rischio di una gravidanza gemellare in relazione al numero di embrioni trasferiti), alla qualità dei gameti prelevati e degli embrioni sviluppati e al numero di trattamenti già eseguiti. Attualmente nella maggior parte dei Paesi dell'Unione Europea il trasferimento di un singolo embrione rappresenta l'approccio d'elezione, al fine di ottenere tassi di successo soddisfacenti e in sicurezza, raggiungendo così l'obiettivo chiave della PMA: la nascita di un unico bambino sano³ (ESHRE, 2021).

Alcuni dati della letteratura internazionale inoltre, indicano un aumento del rischio di anomalie, malformazioni, patologie neonatali nei nati da PMA rispetto ai nati della popolazione normale^{4,5} (ESHRE, 2015; Sutcliffe & Ludwig, 2007).

³ ESHRE Clinic PI Working Group, Veljko Vlaisavljevic, Susanna Apter, Antonio Capalbo, Arianna D'Angelo, Luca Gianaroli, Georg Griesinger, Efstratios M Kolibianakis, George Lainas, Tonko Mardesic, Tatjana Motrenko, Sari Pelkonen, Daniela Romualdi, Nathalie Vermeulen, Kelly Tilleman, The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART. Human Reproduction Open 2021;2021(3):hoab022, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab022>

⁴ ESHRE Capri Workshop Group. Birth defects and congenital health risks in children conceived through assisted reproduction technology (ART): a meeting report. J Assist Reprod Genet. 2014 Aug;31(8):947-58. doi: 10.1007/s10815-014-0255-7. Epub 2014 May 29. Erratum in: J Assist Reprod Genet. 2015 Sep;32(9):1429. PMID: 24870703; PMCID: PMC4130939.

⁵ Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. Lancet. 2007 Jul 28; 370(9584):351-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60456-5. PMID: 17662884.

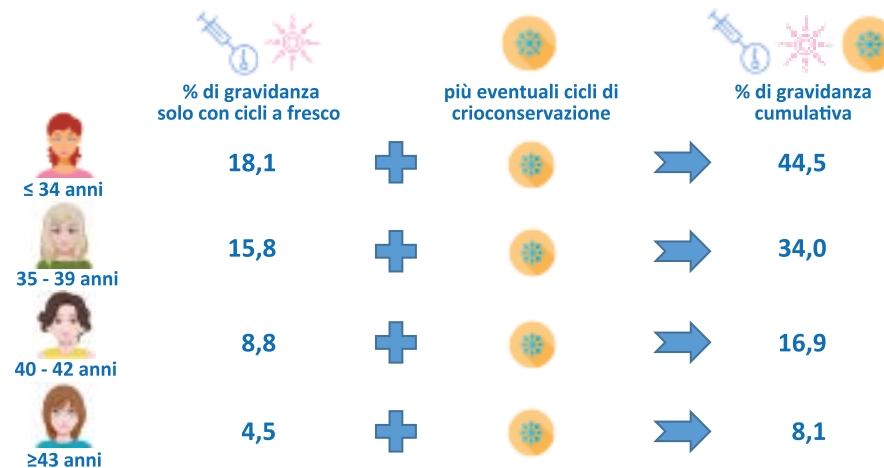
La valutazione del rischio di tali anomalie nei nati da PMA è molto complessa e richiede la considerazione di più fattori, quali l'età materna più avanzata rispetto alla media della popolazione e la possibile presenza di fattori patologici di uno o entrambi i partner connessi alla condizione di infertilità. La domanda ancora aperta nella letteratura internazionale riguarda infatti se tale aumentato rischio riscontrato in alcuni studi sia attribuibile alla specifica popolazione delle coppie infertili o all'applicazione delle procedure di PMA. Alcune ricerche evidenziano ad esempio come i nati da tecnica ICSI presentino un aumentato rischio di difetti alla nascita e alterazioni cromosomiche rispetto ai nati da tecnica FIVET o concepiti spontaneamente. L'aumento sembra però essere correlato più all'alterata qualità dei parametri seminali, specialmente in caso di un fattore severo di infertilità maschile, che non all'applicazione della tecnica ICSI di per sé⁶.

N.B.: Prima di dedicarsi alla lettura dei risultati, è importante sapere che le percentuali di gravidanza possono essere calcolate in diversi momenti del percorso terapeutico: quando inizia il ciclo di trattamento, quando viene effettuato il prelievo ovocitario, o quando viene effettuato il trasferimento degli embrioni. Le percentuali di gravidanza risulteranno quindi diverse nelle varie fasi del percorso e risulteranno maggiori al suo termine, ovvero al momento del trasferimento degli embrioni.

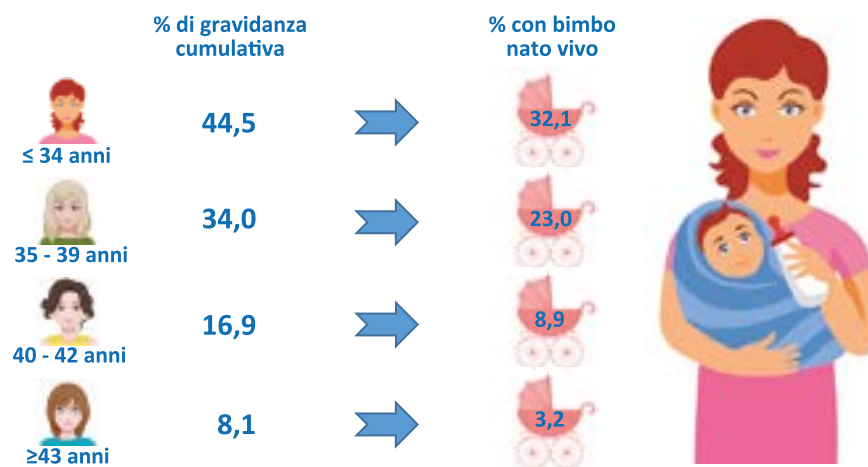
⁶ Lacamara C, Ortega C, Villa S, Pommer R, Schwarze JE. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. JBRA Assisted Reproduction 2017;21(3):251-259. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170047>

6.1 Risultati dell'applicazione delle tecniche di PMA con gameti della coppia

COME VARIA LA POSSIBILITÀ DI OTTENERE UNA GRAVIDANZA SECONDO L'ETÀ DELLA DONNA CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA NELL'ANNO 2020?

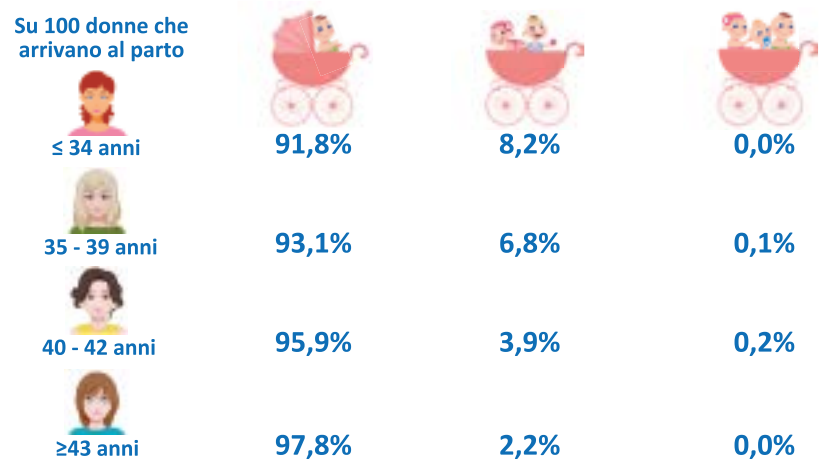


COME VARIA LA POSSIBILITÀ DI AVERE UN BAMBINO SECONDO L'ETÀ DELLA DONNA CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA NELL'ANNO 2020?

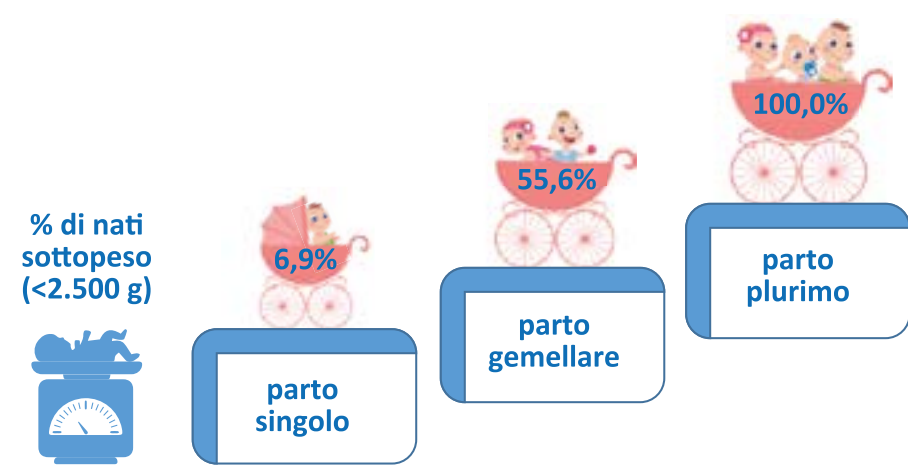


COME VARIA LA POSSIBILITÀ DI AVERE UN PARTO SINGOLO O PLURIMO SECONDO L'ETÀ DELLA DONNA CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA NEL 2020?

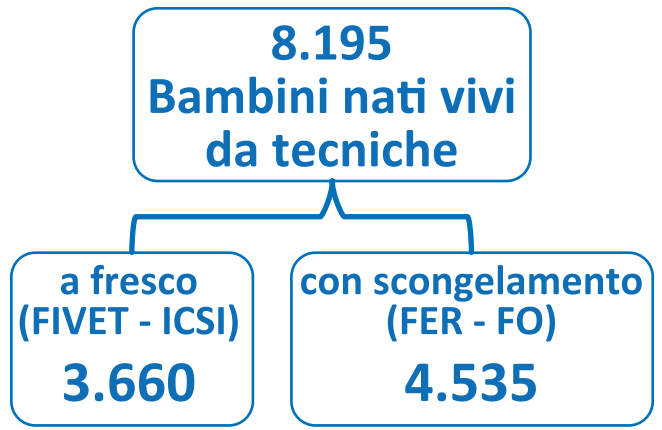
Su 100 donne che arrivano al parto



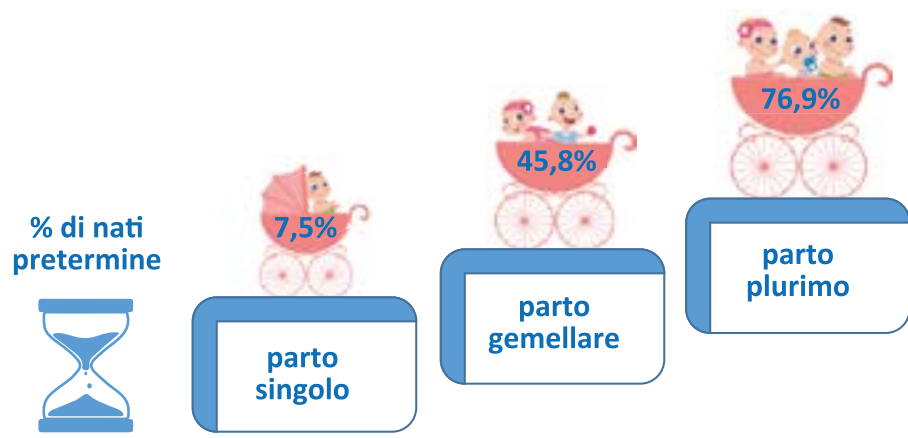
QUAL È LA PERCENTUALE DI BAMBINI NATI SOTTOPESO (INFERIORE AI 2.500 g) PER TIPO DI PARTO CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA NELL'ANNO 2020?



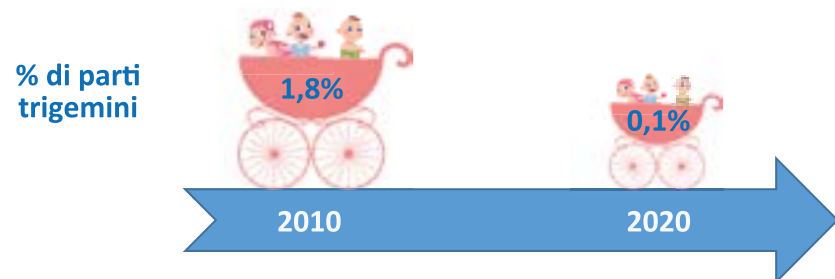
QUANTI BAMBINI NASCONO DA TECNICHE DI PMA DI II E III LIVELLO APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA NELL'ANNO 2020?



QUAL È LA PERCENTUALE DI BAMBINI NATI PRETERMINE (PRIMA DELLA 37ª SETTIMANA DI GESTAZIONE) PER TIPO DI PARTO CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA NELL'ANNO 2020?



PERCENTUALE DI PARTI TRIGEMINI DAL 2010 AL 2020
CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETI DELLA COPPIA



6.2 Risultati dell'applicazione delle tecniche di PMA con gameti donati

In Italia, dal 2014 la sentenza n. 162/2014 della Corte Costituzionale⁷ ha eliminato il divieto all'applicazione delle tecniche con donazione di gameti imposto dalla Legge 40/2004, ed è stata reintrodotta la possibilità di fare ricorso a procedure PMA con donazione di ovociti, di seme e con doppia donazione (ovociti e seme). Nell'ambito delle procedure PMA con donazione di gameti la tecnica a cui si fa maggiormente ricorso è la donazione di ovociti.

⁷Sentenza Corte Costituzionale 162/2014. Gazzetta Ufficiale Serie Speciale n. 26 del 18/06/2014








Tuttavia problematiche relative al finanziamento del sistema sanitario (ad esempio accessibilità, costi di trattamento) o dimensioni culturali (livello di accettazione da parte della società, diritto consuetudinario, modello religioso della comunità) determinano differenze su quali tipologie di donazione siano consentite nei diversi Paesi.

Le procedure PMA con donazione di gameti possono prevedere:

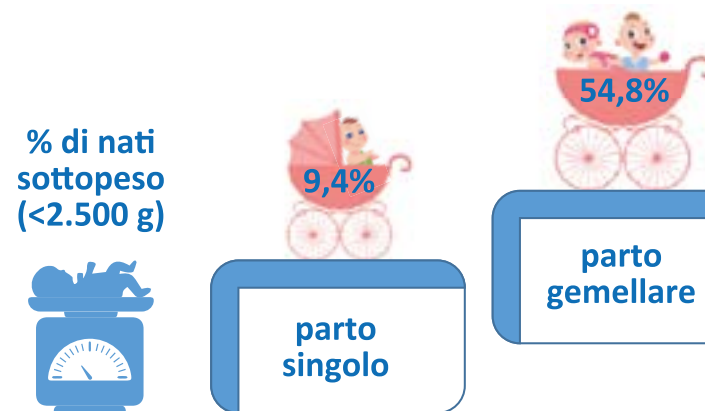
- Ovociti di una donatrice e liquido seminale del partner (fecondazione con donazione di ovociti);
- Ovociti della partner e liquido seminale di un donatore (fecondazione con donazione di seme);
- Ovociti e liquido seminale di due donatori (fecondazione con doppia donazione).

Ad oggi la donazione di seme è consentita nella maggior parte dei Paesi Europei, eccetto in Bosnia-Erzegovina e Turchia. La donazione di ovociti è consentita in quasi tutti i Paesi Europei ad eccezione di Bosnia ed Erzegovina, Germania, Turchia e Svizzera (in quest'ultimo caso la legge è in via di modifica). La doppia donazione di seme e ovociti non è consentita nei Paesi in cui è vietata la donazione di ovociti e anche in Armenia, Croazia, Francia, Montenegro, Slovenia e Svezia.

COME VARIA LA POSSIBILITÀ DI OTTENERE UNA GRAVIDANZA SU TRASFERIMENTO SECONDO L'ETÀ DELLA DONNA RICEVENTE PER TIPO DI GAMETE DONATO NELL'ANNO 2020?

	Seme 	Ovociti 	Doppia 
≤ 34 anni 	41,1%	38,1%	34,4%
35 - 39 anni 	40,2%	39,0%	45,3%
40 - 42 anni 	34,5%	40,4%	43,8%
≥43 anni 	19,0%	36,4%	40,8%

QUAL È LA PERCENTUALE DI BAMBINI NATI SOTTOPESO (INFERIORE AI 2.500 g) PER TIPO DI PARTO CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETE DONATI NELL'ANNO 2020?

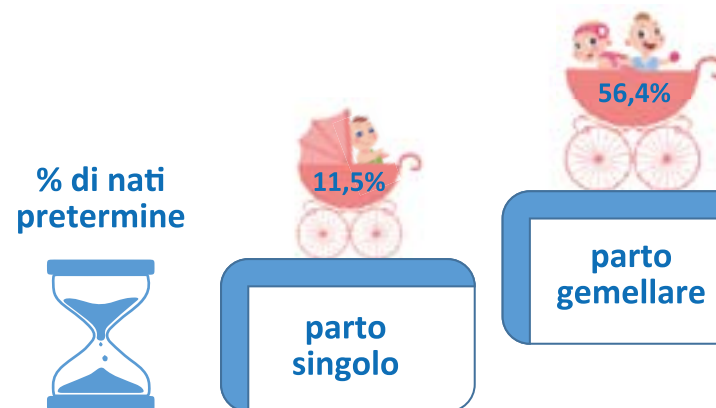


QUANTI BAMBINI SONO NATI DA TECNICHE DI PMA DI II E III LIVELLO APPLICATE CON GAMETE DONATI NELL'ANNO 2020?



2.063
Bambini nati vivi da donazione

QUAL È LA PERCENTUALE DI BAMBINI NATI PRETERMINE (PRIMA DELLA 37ª SETTIMANA DI GESTAZIONE) PER TIPO DI PARTO CON TECNICHE DI PMA APPLICATE CON GAMETE DONATI NELL'ANNO 2020?





7. Qual è l'impegno del Registro Nazionale PMA nel prossimo futuro?

L'impegno del Registro Nazionale della PMA, nel prossimo futuro, sarà rivolto al miglioramento della comunicazione dei risultati dell'applicazione delle tecniche di PMA alle coppie che potrebbero usufruirne per avere un figlio. Con il potenziamento del sistema di raccolta dati del Registro, vi sarà un miglioramento dell'elaborazione e della lettura dei risultati conseguiti dai centri italiani. Questo permetterà una migliore comprensione del fenomeno ed una informazione mirata per specifiche problematiche riproduttive che riguarderanno quella determinata coppia.

Per raggiungere questo obiettivo il Registro Nazionale ha già attivato in collaborazione con il Ministero della Salute, il progetto "Potenziamento della raccolta dati sui cicli singoli di PMA al fine di consolidare il sistema di sorveglianza del Registro Nazionale PMA" (Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità Registro Nazionale PMA)".

Attraverso questa modifica operativa, il Registro, potrà fornire informazioni ed indicazioni più dettagliate e trasparenti sia ai pazienti che agli operatori sanitari e potrà condurre studi ad elevato impatto epidemiologico.

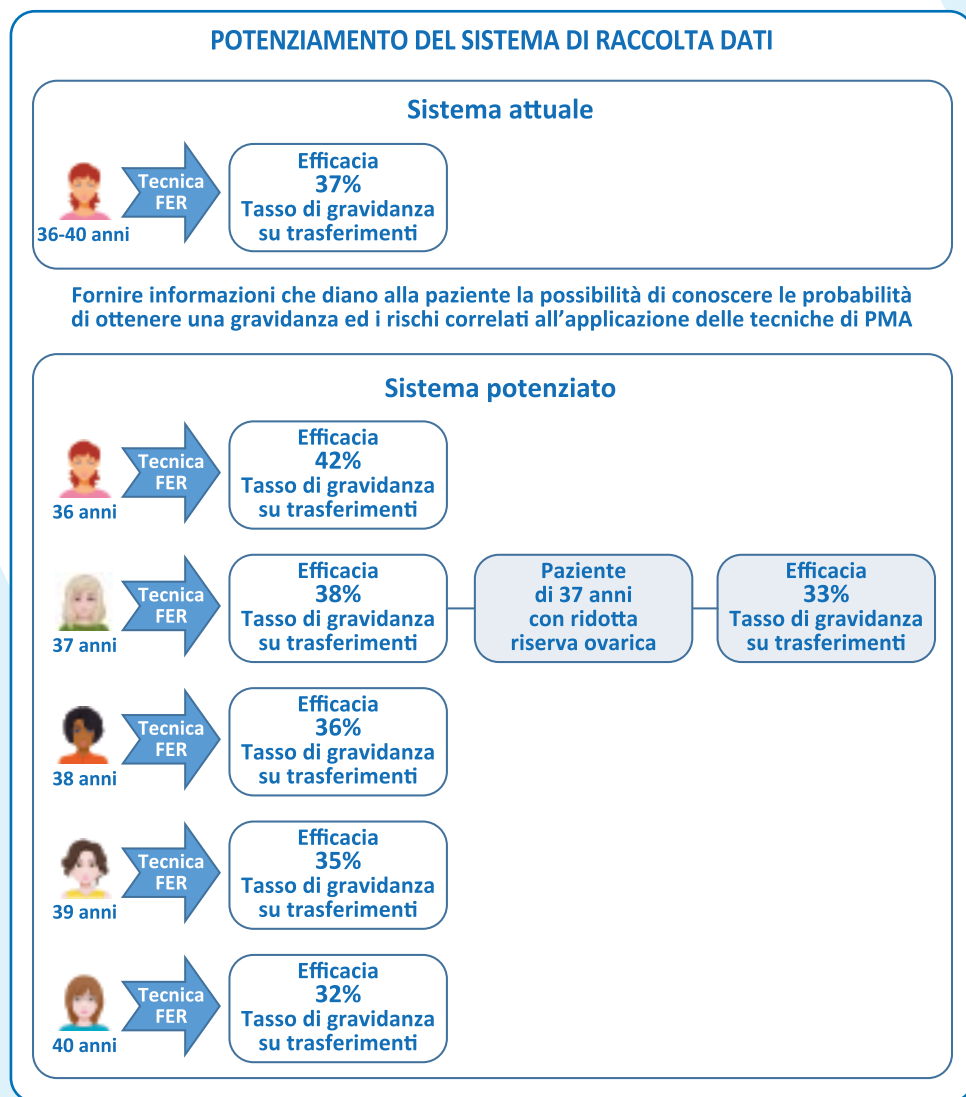
Di seguito viene mostrato, attraverso un semplice esempio, il dettaglio di informazioni che sarà possibile ottenere attraverso l'implementazione del sistema attuale di raccolta dati. Il Registro potrà implementare la diffusione di informazioni più accurate e specifiche di grande rilevanza nello studio dell'infertilità e dei suoi trattamenti.

Nella seguente figura 2 si osserva sulla sinistra l'informazione che si ottiene con l'attuale sistema di raccolta dati: applicando la tecnica FER (*Frozen Embryo Replacement*- Trasferimento in utero di embrione crioconservato), su donne con una fascia di età compresa fra i 36 ed i 40 anni, la percentuale di gravidanza, se calcolata su trasferimenti eseguiti, è stata del 37%.

Sulla destra viene mostrato invece, come con la raccolta dati su ogni ciclo di trattamento si può ottenere la percentuale di gravidanza su trasferimento specifica per ogni classe di età. Inoltre, aggiungendo altre informazioni, come ad esempio la riserva ovarica di quella donna, si può valutare quanto questa modificherà la possibilità di ottenere una gravidanza. Nella seconda riga si può osservare come, nella donna di 37 anni con ridotta riserva ovarica il tasso di gravidanza passa dal 38% al 33%.

In questo modo inserendo solo alcuni dati della coppia come ad esempio l'età, il fattore di infertilità, la valutazione della riserva ovarica, il numero di eventuali altre gravidanze già ottenute e di figli, il numero di tentativi di PMA già fatti, il tempo di ricerca della gravidanza, si potranno calcolare le probabilità di ottenere una gravidanza per quella specifica coppia.

Fig. 2. Confronto tra tassi di gravidanza calcolati secondo l'attuale sistema di raccolta dati e il sistema di raccolta dati su ciclo singolo per donne tra i 36 e i 40 anni che eseguono tecnica di *Frozen Embryo Replacement* - Trasferimento in utero di embrione crioconservato (FER)



8. Approfondimenti

Sito web del Registro Nazionale PMA dell'Istituto Superiore di Sanità - www.iss.it/rpma



Sito web del Ministero della Salute www.salute.gov.it



Sito web dell'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) www.eshre.eu



