



OSPEDALE  
EVANGELICO  
INTERNAZIONALE

MEDICINA DELLA  
RIPRODUZIONE


**Introduzione al trattamento dell'infertilità  
mediante PMA**

Rev. N. 008

16/04/2020

Pagina 1 di 21

**INTRODUZIONE AL TRATTAMENTO  
DI TECNICHE DI PROCREAZIONE  
MEDICALMENTE ASSISTITA  
(documento integrativo del consenso informato per la PMA)**

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 2 di 21</p>
--	---	--

## Indice generale

1. INTRODUZIONE.....	3
2. Condizioni generali di salute per iniziare un trattamento di PMA.....	4
3. INSEMINAZIONE INTRAUTERINA (AIH).....	6
3.1 Indicazioni al trattamento di inseminazione intrauterina.....	6
3.2 Tecnica.....	6
3.3 Risultati.....	6
3.4 Effetti collaterali e rischi per la paziente ed il neonato.....	6
3.5 Interruzione della terapia.....	7
4 FECONDAZIONE ASSISTITA (FIVET/ICSI).....	8
4.1 Indicazioni al trattamento di fecondazione assistita.....	8
4.2 Fasi di un ciclo di fecondazione assistita .....	8
4.2.1 Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla .....	8
Protocolli di stimolazione della ovulazione multipla.....	9
Farmaci utilizzati per la soppressione ipotalamica-ipofisaria.....	9
Farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica: Gonadotropine.....	10
Sincronizzazione del ciclo mestruale.....	10
PRIMO APPUNTAMENTO AL CENTRO: (I settimana).....	11
ECOGRAFIA BASALE.....	11
APPUNTAMENTI SUCCESSIVI (II settimana).....	11
Supporto psicologico.....	11
Iniezione di HCG (Gonasi).....	12
Rapporti sessuali.....	12
Risposta ovarica non soddisfacente.....	12
Risposta ovarica eccessiva.....	12
Che cos'è la Sindrome da iperstimolazione ovarica?.....	13
4.2.2 Prelievo ovocitario.....	13
PER LUI.....	13
4.2.3 Crioconservazione degli ovociti.....	14
4.2.4 Inseminazione e Fecondazione.....	15
Che cosa è la ICSI?.....	15
4.2.5 Embryotransfer.....	16
Norme comportamentali dopo il transfer .....	16
4.2.6 Follow up.....	16
4.3 Probabilità di successo.....	17
4.4 Effetti collaterali della terapia e rischi per la paziente.....	17
4.4.1 Effetti collaterali della terapia e rischi per la paziente.....	17
4.4.2 Le complicanze del prelievo ovocitario .....	18
4.4.3 Le conseguenze sulla salute dei nati.....	18
4.4.4 Le conseguenze a lungo termine sulla salute della donna.....	20
Bibliografia.....	21

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 3 di 21</p>
--	---	--

## 1. INTRODUZIONE

### Premessa causa pandemia infezione da Sars-Cov-2

Si informano le coppie che i cicli di riproduzione assistita in questo periodo pandemico vengono eseguiti quando ancora il rischio di contrarre una infezione da virus SARS-CoV-2 non è completamente evitabile. Si ricorda inoltre che allo stato attuale delle conoscenze l'andamento clinico della malattia COVID 19 non sembra diverso nelle donne in gravidanza, ma alcune delle terapie necessarie per questa patologia potrebbero essere controindicate in gravidanza per potenziali effetti negativi sul feto.

Nel caso in cui la coppia decidesse di procedere ora ai trattamenti deve essere consapevole che:

- Le informazioni fornite sul proprio stato di salute e sui possibili contatti con persone a rischio o positive, costituiscono il presupposto indispensabile per la tutela sua e della futura gravidanza
- E' indispensabile che la signora ed il partner mettano in atto tutte le precauzioni necessarie ad evitare il contagio: uso di mascherine e guanti, frequente disinfezione delle mani, rispetto del distanziamento tra le persone, mantenere il massimo isolamento sociale possibile, compatibilmente con le proprie esigenze quotidiane
- La signora dovrà presentarsi alle visite non accompagnata da altri, fatta eccezione delle situazioni in cui la presenza del partner è richiesta dai sanitari
- L'accesso è consentito solo previo appuntamento (si prega di attenersi agli orari stabiliti senza anticipi o ritardi)
- Qualsiasi precauzione può ridurre ma non escludere del tutto il rischio di contagio

Verranno prese le seguenti precauzioni per rendere massima la sicurezza dei trattamenti eseguiti presso la nostra struttura:

1. PRIMA di iniziare il ciclo di fecondazione assistita la donna dovrà sottoporsi a esame diagnostico di tampone rino faringeo per Sars-Cov-2 ed entrambi i membri della coppia dovranno completare una scheda di triage. In caso di risultato positivo del tampone o di triage a rischio, il ciclo di fecondazione verrà sospeso e la paziente verrà segnalata alle autorità competenti (medico di famiglia, ASL) per essere sottoposta a quarantena come da attuale normativa.
2. Durante il ciclo ci saranno altri momenti di verifica del rischio mediante triage e un secondo tampone potrà essere ripetuto a breve distanza dal prelievo ovocitario e trasferimento embrionario.

**Questo documento informativo è parte integrante del consenso per le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita che la coppia dovrà firmare prima di avere accesso a tali procedure.**

Le informazioni scientifiche sotto fornite sono quelle disponibili al momento in cui è stato compilato questo documento.

Nel nostro centro vengono organizzate conferenze informative mensili per le coppie che stanno per sottoporsi a tecniche di riproduzione assistita. La partecipazione a queste conferenze è parte integrante del ciclo di terapia.

I medici del centro informano le coppie sulla possibilità di intraprendere il percorso dell'adozione in alternativa a quello della procreazione assistita e alle stesse viene consegnato un foglio informativo sulla legge per le adozioni.

La Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) è soltanto una delle possibili terapie dell'infertilità di coppia.

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 4 di 21</p>
--	---	--

Dovrebbe essere limitata ai casi non altrimenti curabili con la stessa efficacia o a quelli in cui la durata dell'infertilità e l'età della paziente fanno comunque prevedere scarse possibilità di successo con le altre terapie. Dovrebbe essere applicata solo quando sussistano reali possibilità di successo, che devono essere rese note e discusse con la singola coppia, poichè il trattamento non è privo di effetti collaterali e di qualche rischio.

Quando possibile si dovrebbe seguire un criterio di gradualità con l'utilizzo di tecniche più semplici (**inseminazione intrauterina**, per la quale non esiste lista di attesa) prima di quelle complesse (**fecondazione assistita**).

Si calcola che la fecondazione assistita sia necessaria nel 40% delle coppie infertili circa.

La sua applicazione deve essere sempre preceduta da una consulenza genetica e dalla disponibilità di un appoggio psicologico.

Le coppie che non ottengono gravidanza al primo tentativo di fecondazione assistita possono eseguire altri due tentativi rimettendosi in lista di attesa. **Il reinserimento nelle liste di attesa non è automatico, ma verrà effettuato soltanto su richiesta esplicita della coppia.** L'equipe valuterà le singole richieste e deciderà se accoglierle o meno sulla base dei risultati ottenuti nel ciclo precedente appena concluso.

## 2. Condizioni generali di salute per iniziare un trattamento di PMA

- Studi recenti hanno dimostrato che la percentuale di successo dei cicli di fecondazione assistita è diminuita nelle fumatrici. Il fumo inoltre influenza anche la qualità del liquido seminale. Incoraggiamo quindi tutte le coppie a cercare di smettere di fumare.
- Tutte le donne che ricercano gravidanza e, quindi, anche quelle che si sottopongono a fecondazione assistita dovrebbero assumere acido folico 400 µg(microgrammi) al giorno nei mesi precedenti la ricerca della gravidanza e fino alla 12° settimana.
- Questa vitamina serve a diminuire il rischio di alcune malformazioni nel feto (difetti del tubo neurale)
- Prima del trattamento tutte le pazienti devono aver eseguito il rubeotest (esame del sangue per vedere lo stato di immunità nei confronti della rosolia) : in caso di negatività (mancanza di anticorpi specifici) il trattamento verrà rinviato per dare la possibilità alla paziente di eseguire il vaccino (dalla data di vaccinazione devono passare 3 mesi prima di ricercare una gravidanza)
- Esistono una serie di esami che la coppia deve eseguire per legge: una parte di questi sono genetici e una volta fatti la loro validità è per tutta la vita, altri, infettivologici hanno una durata di 3 mesi. Informazioni più dettagliate e lista completa degli esami vengono allegate a questo foglio informativo
- La paziente deve inoltre aver effettuato un Pap test e una ecografia mammaria entro un anno dall'inizio del trattamento (per le donne di età 40 anni o oltre è consigliabile una mammografia)
- L'obesità diminuisce la percentuale di successo dei trattamenti per la fertilità e aumenta i rischi e gli effetti collaterali negativi della terapia. Per questo motivo presso il nostro centro l'effettuazione della terapia deve essere preceduta da un serio tentativo di riportare il peso entro i limiti consigliati dall'equipe.

### Politica del Centro nei casi di coppie in cui un partner sia portatore di patologie virali trasmissibili

Le attuali linee guida prevedono che i materiali biologici dei pazienti sieropositivi per HIV, HCV, HBV e sifilide vengano trattati con attrezzature laboratoristiche separate da quelle con cui si lavorano le cellule e gli embrioni degli altri pazienti. Lo stesso vale per i contenitori dove vengono crioconservati ovociti, spermatozoi ed embrioni. Purtroppo al momento non disponiamo di attrezzature doppie dedicate, per cui in caso di necessità di fecondazione artificiale in coppia con partner maschio o femmina sieropositivo e di inseminazione con partner maschio sieropositivo indirizziamo i pazienti a centri specialistici dedicati. Siamo in grado di praticare inseminazione con sieropositività della sola donna, non essendo necessari passaggi laboratoristici di materiale biologico positivo.

Allo stato attuale delle conoscenze i pazienti portatori di virus Sars-Cov-2 non vengono trattati fino a completa guarigione e negativizzazione degli specifici esami diagnostici.

Mod Proc A 005 Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA R008.odt

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 5 di 21</p>
--	---	--

**Il 23/1/2014 è stata pubblicata la Determina n. 11 del Direttore Generale Assistenza Regionale Sanitaria Liguria:** su questa base l'esecuzione delle tecniche di PMA è a carico del SSR nei casi seguenti:

coppie in cui la **donna abbia età fino a 42 anni**, cioè che non abbia ancora compiuto il 43° anno di età al momento dell'eventuale esecuzione della tecnica e in cui l'**uomo non abbia ancora compiuto il 55° anno di età**; in tali condizioni il SSR garantisce la rimborsabilità fino ad un numero massimo di **4 tentativi di tecniche di primo livello (inseminazione intrauterina)** e di **3 tentativi di secondo/terzo livello (FIVET, ICSI, GIFT)**.

Per tentativo di primo livello compiuto si intende un ciclo in cui si è arrivati all'inseminazione intrauterina degli spermatozoi.

Il tentativo di II/III livello si intende compiuto quando quel ciclo raggiunge la fase di transfer in presenza di condizioni cliniche adeguate e comprende anche l'eventuale utilizzo successivo di ovociti ed embrioni crioconservati in occasione del ciclo stesso. I cicli in cui non si sia arrivati al prelievo ovocitario o al trasferimento di embrioni per limitatezza della riserva ovarica della paziente dovranno far riconsiderare ai sanitari la candidabilità della paziente a successivi tentativi.

La ripetibilità dei tentativi resta infatti comunque subordinata al parere e all'indicazione del medico del centro autorizzato e accreditato alla PMA.

La donna accede quindi alle prestazioni di PMA a carico del SSR previa presentazione al centro di Medicina della Riproduzione dell'Ospedale Evangelico Internazionale di una autodichiarazione resa ai sensi dell'art. 47 del DPR 445/2000, in cui è espressamente indicato il numero di cicli già effettuati complessivamente presso Strutture Pubbliche o Private Convenzionate Regionali o nazionali, la tipologia di prestazione e la sede del/i Centro /i PMA di erogazione, assumendo la responsabilità prevista dal DPR 445/2000 in caso di dichiarazioni falsi o mendaci.

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 6 di 21</p>
--	---	--

### 3. INSEMINAZIONE INTRAUTERINA (AIH)

L'inseminazione consiste nel far arrivare nell'utero i migliori spermatozoi del partner al momento della ovulazione della moglie.

#### 3.1 Indicazioni al trattamento di inseminazione intrauterina (Linee guida NICE Febbraio 2013)

Le più recenti linee guida internazionali hanno molto ristretto le indicazioni alla pratica della inseminazione intrauterina (IUI). Attualmente le indicazioni sono le seguenti:

- ❖ Coppie che utilizzano spermatozoi precedentemente congelati per preservare la fertilità in occasione di terapie mediche o chirurgiche praticate sul marito
- ❖ Coppie che presentano difficoltà nel rapporto sessuale di origine organica o psicologica (in tal caso soltanto dopo adeguata consulenza e trattamento psicologico) e comunque nei casi in cui non arrivino spermatozoi in utero dopo i rapporti sessuali.
- ❖ Coppie con rischio di trasmissione di patologie infettive (soltanto in centri abilitati a trattare campioni infetti)

#### 3.2 Tecnica

L'inseminazione consiste nel far arrivare nell'utero i migliori spermatozoi del partner al momento della ovulazione della moglie.

Lo sviluppo dei follicoli ovarici viene seguito con ripetute ecografie effettuate con sonda vaginale, a vescica vuota. Il controllo consente di stabilire il giorno giusto per l'inseminazione e valutare dal numero dei follicoli se ci sia un aumento oltre quello già previsto del rischio di gemellarità, che potrebbe scongiurare la prosecuzione della terapia.

Quando il follicolo raggiunge un diametro critico si programma la inseminazione per i giorni immediatamente successivi, in modo che gli spermatozoi arrivino nell'apparato genitale femminile in contemporanea con l'ovocita.

Nel giorno programmato il marito consegna il liquido seminale nella prima parte della mattinata. Gli spermatozoi dopo essere stati sottoposti a lavaggio, selezione e concentrazione in una piccola goccia di liquido (processo che dura da una a due ore) vengono introdotti in utero con una sottile sonda. La paziente resta sul lettino pochi minuti e poi può riprendere tutte le normali attività quotidiane. La procedura è di solito indolore.

Durante la fase di stimolazione si possono avere rapporti sessuali anche per evitare un'astinenza troppo lunga che potrebbe danneggiare la vitalità degli spermatozoi.

Sarà utile sospendere i rapporti quando la stimolazione si avvicinerà al termine : in genere questo può essere discusso con il medico che segue la stimolazione.

#### 3.3 Risultati

La tecnica non garantisce la gravidanza. Non esistono attualmente tests sul liquido seminale in grado di garantire che gli spermatozoi (anche di pazienti con liquido seminale normale) fertilizzino gli ovociti. Il tasso di successo di ogni singolo tentativo di inseminazione dipende dall'età della donna e dalle caratteristiche seminali.

Secondo i dati raccolti dal Registro Nazionale PMA nel 2017, in Italia, la percentuale di gravidanza per inseminazione intrauterina effettuata è stata del 10,3% e la percentuale dei parti con almeno un nato vivo, del 6,9%.

Nel nostro centro nel 2018 la percentuale di gravidanza per inseminazione effettuata è stata del 9% e la percentuale dei parti con almeno un nato vivo del 6,2%.

#### 3.4 Effetti collaterali e rischi per la paziente ed il neonato.

L'inseminazione è una tecnica poco invasiva e quindi a bassissimo rischio; essa non richiede alcuna manovra chirurgica

L'eventuale instaurarsi di una gravidanza può aggravare patologie già presenti nel soggetto (diabete, cardiopatie, nefropatie ecc ) in misura analoga ad un concepimento naturale ed in maggior misura in caso di gravidanza multipla.

La condizione di infertilità crea di per sé uno stato di malessere psicologico che può aggravarsi durante il percorso diagnostico-terapeutico. I trattamenti per l'infertilità richiedono grandi energie psicologiche senza altresì garantire il risultato. L'equilibrio personale e della coppia può risentirne in maniera importante e la delusione conseguente al fallimento (soprattutto se ripetuto) può sfociare in depressione, con tutte le

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 7 di 21</p>
--	---	--

conseguenze individuali e relazionali.

In alcuni casi può essere proposta alla partner una terapia di lieve stimolazione dell'ovulazione per aumentare le probabilità di gravidanza; soltanto in questo caso, molto raramente, esistono i seguenti rischi:

- ***sindrome da iperstimolazione ovarica*** (*è rarissima nella inseminazione quindi viene spiegata nella sezione sulla fecondazione artificiale*)
- ***aumentata incidenza di gravidanze plurime (circa 15%)***

La dose dei farmaci è comunque bassa, la minima possibile per gestire la ovulazione e conoscere in anticipo l'ora esatta in cui effettuare la inseminazione.

Per quanto riguarda i rischi neonatali si veda più avanti il capitolo 4.5 sui rischi della fecondazione artificiale. I dati delle ricerche scientifiche sulla salute dei nati non sono di solito differenziati tra inseminazione e fecondazione artificiale. Dalle poche ricerche che distinguono le due tecniche sembra potersi dedurre che in ogni caso questi rischi sono minori nella inseminazione, sia perché la tecnica è più semplice, sia perché la sterilità trattata è meno grave.


### **3.5 Interruzione della terapia**

I singoli tentativi di inseminazione o l'intero ciclo di terapia possono essere sospesi per motivi medici:

- se la qualità del liquido seminale diventasse inferiore al minimo indispensabile per sperare in un successo, si sospenderanno le inseminazioni.
- se al monitoraggio si evidenziasse lo sviluppo di un numero eccessivo di follicoli la stimolazione potrebbe essere interrotta e ripresa in un mese successivo, a causa del rischio di sindrome da iperstimolazione.
- se all'ecografia si individuasse un numero di follicoli preovulatori superiore a tre, quindi un rischio evidente di gravidanza plurigemina, l'inseminazione potrebbe non essere praticata (in tal caso è indispensabile anche l'astensione dai rapporti non protetti per almeno altri 10 giorni)

**Problemi bioetici** connessi all'utilizzo della tecnica. La gravidanza da inseminazione deriva da un concepimento naturale "in vivo". L'unica differenza con un concepimento naturale è che la deposizione degli spermatozoi non avviene con un rapporto sessuale.



 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 8 di 21</p>
--	---	--

## 4 FECONDAZIONE ASSISTITA (FIVET/ICSI)

### 4.1 Indicazioni al trattamento di fecondazione assistita

- ❖ Fattore tubarico o tubo-peritoneale (gli spermatozoi e gli ovociti non possono incontrarsi)
- ❖ Endometriosi che abbia provocato danni alle strutture dell'apparato genitale femminile interno
- ❖ Fattore maschile medio-grave non correggibile, dopo indispensabile valutazione andrologica
- ❖ Fattore immunologico (presenza di anticorpi antispermatozoo ad alto titolo nell'uomo o nella donna)
- ❖ Sterilità inspiegata di lunga durata
- ❖ Utilizzo di ovociti congelati precedentemente, in occasione di precedenti cicli di procreazione assistita o di terapie che possano danneggiare irreversibilmente la fertilità, come alcune chemioterapie e radioterapie (questa applicazione è tutt'ora sperimentale)

### 4.2 Fasi di un ciclo di fecondazione assistita

1. **Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla** (I e II settimana)
2. **Prelievo degli ovociti** (III settimana)
3. **Inseminazione e Fecondazione** (III settimana)
4. **Embriotransfer** (III settimana)
5. **Follow up** (IV e V settimana)

A tutte le pazienti prima dell'inizio del trattamento verrà consegnato uno **SCHEMA TERAPEUTICO** in cui saranno segnalate le date di tutti gli appuntamenti, la data della settimana prevista per il prelievo ovocitario, la data, le modalità e il dosaggio dei farmaci da assumere.

Per qualsiasi dubbio siete pregate rivolgervi al centro dove saremo felici di darvi delucidazioni.

#### 4.2.1 Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla (I e II settimana)

##### Obiettivi della stimolazione:

- Induzione della maturazione di più follicoli (contenenti gli ovociti)
- Sincronizzazione dello stadio di maturazione dell'endometrio (il rivestimento della cavità uterina che accoglie gli embrioni) in modo che gli embrioni trovino un "terreno" adatto per impiantarsi.

La stimolazione farmacologica dura circa 10 - 14 giorni. Nelle tecniche di procreazione assistita la possibilità di ottenere la gravidanza aumenta con il numero di embrioni trasferiti in utero; è quindi necessario stimolare la maturazione di più ovociti nello stesso ciclo al fine di ottenere un numero sufficiente di embrioni.

Nel nostro Paese fino ad Aprile 2009 potevano essere prodotti al massimo tre embrioni, ne conseguiva che si potessero utilizzare non più di 3 ovociti per la fecondazione anche se ne recuperava un numero maggiore. Tutti gli embrioni vitali dovevano essere poi trasferiti nell'utero della paziente nello stesso ciclo.

**Dal 1 Aprile 2009** la sentenza della Corte Costituzionale n. 151 ha abolito il divieto di fecondare più di tre ovociti in tutti i casi e l'obbligo di trasferire sempre tutti gli embrioni in utero contemporaneamente. Da queste modifiche consegue che viene riconosciuta al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere, sulla base delle più accreditate ed aggiornate conoscenze tecnico-scientifiche e nel rispetto della salute della donna e delle sue peculiari caratteristiche, il numero di embrioni "strettamente necessario" da creare per assicurare un serio tentativo di procreazione assistita. Il medico potrà quindi decidere il numero di ovociti più indicato, se disponibili, per ottenere un numero di embrioni idoneo da trasferire nel "ciclo a fresco" (ovviamente in accordo con *la coppia di pazienti*). Si intende per "idoneo" il numero di embrioni che consenta la maggiore probabilità di gravidanza con il minor rischio per la salute della donna e del concepito (es. rischio di gravidanze multiple). Essendo il processo di fecondazione degli ovociti solo parzialmente prevedibile potrebbe verificarsi il caso che si ottenga un numero di embrioni superiore a quello "idoneo". In tal caso gli embrioni non trasferiti, in deroga al principio generale di divieto di crioconservazione, vengono crioconservati per essere successivamente trasferiti in utero non appena possibile.

L'eventuale necessità di crioconservare embrioni comporta l'**impegno della coppia** a ritornare al Centro non appena possibile per eseguire il trasferimento degli embrioni crioconservati.

Nel caso in cui la coppia non desideri correre il rischio di una eventuale crioconservazione embrionaria, verranno inseminati soltanto un numero massimo di tre ovociti e tutti gli embrioni formati verranno trasferiti in utero, come previsto di base dalla legge.



 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 9 di 21</p>
--	---	--

In alternativa nel nostro centro, quando il numero di ovociti maturi di buona qualità è sufficiente, è possibile **crioconservare anche gli ovociti**. Questo consente di evitare i problemi etici e legali della crioconservazione embrionaria.

In caso di crioconservazione, sia gli ovociti che gli embrioni potrebbero non essere vitali dopo lo scongelamento.

Nelle pubblicazioni scientifiche degli ultimi anni la sopravvivenza ovocitaria varia dal 50 al 90% mentre quella embrionaria (secondo i dati pubblicati dal Registro Italiano nel 2009) è del 76,5%.

#### **Problemi bioetici connessi all'utilizzo della tecnica**

La fecondazione artificiale prevede che l'incontro dei gameti avvenga al di fuori del corpo femminile e in taluni casi che gli embrioni formati possano essere crioconservati perché non immediatamente trasferibili nell'utero della paziente. Questo introduce elementi non naturali nel processo di concepimento che possono essere in contrasto con la sensibilità etica di alcune coppie. Invitiamo quindi i pazienti ad approfondire questi aspetti con gli operatori o eventualmente con l'aiuto del counseling psicologico sempre disponibile presso il nostro centro prima di accedere al trattamento.

#### **Protocolli di stimolazione della ovulazione multipla**

Esistono diversi **protocolli di stimolazione**: essi fondamentalmente differiscono tra loro per la durata della somministrazione dei farmaci e la capacità di inibire la stimolazione che la ghiandola ipofisaria esercita sull'ovaio, evitando l'ovulazione spontanea (e quindi la perdita degli ovociti che non possono più essere recuperati).

La scelta del tipo di protocollo dipende dalla cosiddetta "riserva ovarica", cioè dal patrimonio di follicoli ovarici che i medici tentano di stimare considerando alcuni parametri:

- età della paziente,
- valore dell'ormone FSH al terzo giorno del ciclo, e più recentemente anche dell'ormone Antimulleriano.
- Valutazione del numero di follicoli ovarici nei primi giorni del ciclo
- tipo di risposta che la paziente ha avuto in cicli precedenti di stimolazione ormonale. (quest'ultimo è il parametro più affidabile)

Ogni terapia è quindi **personalizzata**, perciò consigliamo alle pazienti di NON confrontare le terapie tra loro per non cadere in errore e generare confusione.

#### ***Farmaci utilizzati per la soppressione ipotalamica-ipofisaria***

- (a) Agonisti del GnRh
- (b) Antagonisti del GnRh

Gli agonisti/antagonisti sono farmaci NON MUTUABILI prescrivibili su ricetta bianca.

#### Modalità di somministrazione

Questi farmaci possono essere in formulazione giornaliera che si somministra con iniezione sottocutanea, oppure in formulazione deposito, che si esegue intramuscolo una sola volta, nel ciclo mestruale precedente quello della PMA.

Insegniamo alle pazienti a farsi le iniezioni da sole. Certe coppie saranno sorprese di ciò, ma è veramente semplice e sicuramente meno complicato che trovare qualcuno che tutti i giorni venga a farvi un'iniezione (tenendo conto che andranno fatte anche di sabato e domenica).


#### Norme di conservazione

I farmaci vanno conservati nel frigo (reparto verdure) o a temperatura ambiente (se non superiore ai 25 gradi) lontano dalla luce solare diretta. Prima di utilizzarli controllare sempre la data di scadenza (che oltre ad essere riportata sulla confezione dovrebbe essere anche riportata su ogni fiala). Nessuna fiala deve essere usata se scaduta.

Una volta che la fiala è stata aperta e preparata deve essere utilizzata subito. Nel caso di utilizzo parziale il prodotto rimanente deve essere gettato (salvo diversa indicazione).

#### Effetti collaterali

Una volta che l'ipofisi è soppressa, anche gli ormoni femminili vengono a mancare, ne consegue che la

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 10 di 21</p>
--	---	---

paziente possa avvertire solo per alcuni giorni classici sintomi menopausali: caldane, emicrania, sbalzi d'umore, depressione. Questa sintomatologia è normale e non deve preoccupare.

A volte dopo la somministrazione di questi farmaci, è normale avere una mestruazione o addirittura avere una continua piccola perdita di sangue: anche questo è normale e non deve preoccupare. Normalmente le piccole perdite cesseranno al momento dell'inizio della stimolazione ormonale.

Dopo il trattamento di fecondazione assistita se non si è instaurata la gravidanza, è possibile che il ciclo mestruale sia irregolare per un paio di mesi prima di ritornare alla normalità.

#### Quando assumere questi farmaci e loro dosaggio

Prima di iniziare il trattamento ad ogni paziente viene consegnato uno schema terapeutico dove sono indicate data, ora e quantitativo di farmaco da assumere.

In caso di qualsiasi dubbio sulla modalità, l'orario ed il quantitativo di farmaco da assumere si prega di contattare il centro e chiedere informazioni.

#### **Farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica: Gonadotropine**

Le gonadotropine sono ormoni (FSH e LH) normalmente prodotti dall'ipofisi e deputati alla stimolazione ovarica per la maturazione degli ovociti

Le gonadotropine possono essere:

- a) Gonadotropine prodotte sinteticamente in laboratorio: gonadotropine ricombinanti
- b) Gonadotropine da derivazione urinaria, cioè estratte da urine di donne in menopausa. Esse possono essere o una combinazione di entrambe le gonadotropine (FSH e LH) o semplicemente FSH urinario altamente purificato perchè privato dell'LH

Questi farmaci stimolano le ovaie a produrre più follicoli ovarici (piccole tasche ripiene di liquido e contenenti di solito un ovocita).

Le gonadotropine sono farmaci di classe A, nota 74, MUTUABILI, prescrivibili su ricettario regionale dai medici del centro o dal vostro medico curante (medico di medicina generale) previa compilazione di un PIANO TERAPEUTICO rilasciato dal centro stesso. Tale piano terapeutico ha validità di un anno dal momento della sua compilazione, mentre le ricette dei farmaci hanno una validità di soli 30 giorni.

Il medico di medicina generale non è obbligato a prescrivere questi farmaci.

**Alle pazienti residenti in regione Liguria questi farmaci verranno dispensati dalla farmacia interna dell'ospedale Galliera che è situata al piano terra del Padiglione C.**

#### Modalità di somministrazione

In generale la via di somministrazione è sottocutanea. La via di somministrazione è comunque indicata sia sulla confezione del prodotto sia sullo schema terapeutico.

Norme di conservazione

I farmaci vanno conservati nel frigo (reparto verdure) o a temperatura ambiente (se non superiore ai 25 gradi) lontano dalla luce solare diretta. Prima di utilizzarli controllare sempre la data di scadenza (che oltre ad essere riportata sulla confezione dovrebbe essere anche riportata su ogni fiala). Nessuna fiala deve essere usata se scaduta.

Una volta che la fiala è stata aperta e preparata deve essere utilizzata subito. Nel caso di utilizzo parziale il prodotto rimanente deve essere gettato FATTA ECCEZIONE per i preparati "in penna" la cui formulazione è stata appositamente studiata per essere farmaci multidose e quindi una volta preparati vanno conservati e riutilizzati entro un mese.

#### Quando assumere questi farmaci e loro dosaggio

Data, orario e quantitativo di farmaco da assumere sono segnalati sullo schema terapeutico consegnato alla paziente.

In caso di qualsiasi dubbio sulla modalità, l'orario ed il quantitativo di farmaco da assumere si prega di contattare il centro e chiedere informazioni.

Il dosaggio di questi farmaci può essere cambiato durante il trattamento e il dosaggio da assumere viene trascritto sullo schema terapeutico giorno per giorno.

#### **Sincronizzazione del ciclo mestruale**

Alcune pazienti (**NON TUTTE**) prima di iniziare la terapia di soppressione-stimolazione in base al tipo di protocollo scelto dai medici del centro, dovranno assumere una pillola anticoncezionale il cui scopo è quello

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 11 di 21</p>
--	---	---

di sincronizzare il ciclo mestruale per poter partire con la stimolazione nel giorno prestabilito. Le modalità e i tempi di somministrazione sono riportati sullo SCHEMA TERAPEUTICO. Ricordiamo anche in questo caso di non esitare a contattare il centro per qualsiasi dubbio su quando iniziare o interrompere l'assunzione di tale farmaco.

***PRIMO APPUNTAMENTO AL CENTRO: (I settimana)***

***ECOGRAFIA BASALE***

Come riportato sullo SCHEMA TERAPEUTICO il primo appuntamento con il centro per poi iniziare la stimolazione con le gonadotropine è il giorno dell'ecografia basale.

Questo incontro presso il nostro centro, Medicina della Riproduzione, è già fissato e non ha bisogno di essere prenotato.

E' in questa occasione che vengono controllati tutti gli esami richiesti e viene ritirato il consenso informato firmato e datato dalla coppia.

Viene eseguita una ecografia transvaginale a vescica vuota.

In questo giorno è possibile che la paziente abbia le mestruazioni e questo non è un problema.

Durante questa ecografia vengono controllate le ovaie e l'endometrio:

se le ovaie sono inattive e l'endometrio è sottile la stimolazione gonadotropinica potrà iniziare e l'infermiera vi mostrerà come praticare la prima iniezione.

Se invece le ovaie dovessero mostrare segni di attività o l'endometrio non fosse sottile significa che l'ipofisi non è soppressa. Questo potrebbe far slittare il trattamento di una o due settimane durante le quali la paziente potrà continuare il trattamento di soppressione ipofisaria o le verranno indotte le mestruazioni con altri farmaci.

***APPUNTAMENTI SUCCESSIVI (II settimana)***

**Monitoraggio risposta ovarica alla stimolazione**

Il monitoraggio della risposta ovarica avviene presso il nostro Centro.

La risposta ovarica viene monitorata mediante dosaggio dell'estradiolo ed ecografia dell'utero e delle ovaie a partire dal lunedì successivo dall'inizio della stimolazione (quindi dal 7° giorno di terapia) e si effettuerà un giorno sì e uno no (lunedì – mercoledì – venerdì).

- Dosaggio dell'estradiolo: viene effettuato mediante prelievo di sangue presso il laboratorio di analisi dell'Ospedale Evangelico dalle 8.00 alle 8:30
- Ecografia transvaginale (a vescica vuota) dalle 8 alle 10. E' in questa occasione che vengono contati i follicoli formati e misurato il loro diametro.

Tenendo conto del risultato del dosaggio dell'estradiolo e del riscontro ecografico viene decisa la terapia da eseguire per lo stesso giorno ed il successivo che viene comunicata direttamente alle pazienti, che pertanto dovranno ritornare al centro alle ore 13.

Il tutto viene eseguito sino a stabilire il momento ottimale per il prelievo degli ovociti (in media verrete al centro 3 o 4 volte).

Quando il diametro dei follicoli ha raggiunto un valore adeguato, viene programmata la data e l'ora dell'iniezione dell'HCG (il farmaco che determina la maturazione finale dell'ovocita necessaria affinché questo possa essere fertilizzato) e la data dell'intervento.

- Nel corso di una mattinata durante la settimana del monitoraggio la paziente viene anche inviata a fare gli esami pre operatori (prelievo di sangue, elettrocardiogramma, visita con l'anestesista). Questi vengono effettuati presso la day surgery e occuperanno circa 2 o 3 ore della mattinata.  
La data degli esami pre operatori viene stabilito sulla base della risposta ovarica alla stimolazione.

➤ **Supporto psicologico**

Le terapie di Procreazione Assistita richiedono un notevole impegno emotivo, sia per la lunghezza e complessità della cura, sia per la limitatezza dei risultati, che comporta per una larga parte delle coppie il doversi confrontare con il fallimento della terapia stessa. Una delle complicanze delle tecniche di riproduzione assistita è proprio la depressione che a volte consegue al loro fallimento. La miglior forma di prevenzione di questi problemi consiste nella presa di coscienza dei vantaggi e dei

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 12 di 21</p>
--	---	---

limiti di queste terapie.

Per le coppie che affronteranno la fecondazione in vitro è possibile partecipare ad un incontro di gruppo con la psicologa in data prestabilita.

Data e ora del possibile incontro verrà comunicata durante la riunione informativa.

Per chi lo desiderasse la psicologa è a disposizione per incontri individuali previo appuntamento telefonico (contattare il centro per avere il numero di telefono).

### ***Iniezione di HCG (Gonasi)***

L'HCG è un farmaco NON MUTUABILE, prescrivibile su ricettario bianco.

#### Norme di conservazione

Anche questo farmaco va conservato nel frigo (reparto verdure) o a temperatura ambiente (se non superiore ai 25 gradi) lontano dalla luce solare diretta. Prima di utilizzarlo controllare sempre la data di scadenza (che oltre ad essere riportata sulla confezione dovrebbe essere anche riportata su ogni fiala). Nessuna fiala deve essere utilizzata se scaduta.

#### Quando assumere questo farmaco e dosaggio

Quando i follicoli hanno raggiunto le dimensioni adeguate, vi viene richiesto di sospendere la terapia con FSH e eventuale agonista/antagonista del GnRH e di iniettare intramuscolo 1 o 2 fiale di questo farmaco

Esso viene somministrato circa 36 ore prima dell'intervento ad un orario ben preciso che quindi **deve essere rispettato**. Tale orario verrà riportato sullo SCHEMA TERAPEUTICO. Consigliamo di tenere questo farmaco ben separato dagli altri poiché se lo iniettaste per errore al momento sbagliato, tutto il ciclo sarebbe compromesso.

### **RAPPORTI SESSUALI:**

Durante la fase di stimolazione si possono avere rapporti sessuali anche per evitare un'astinenza troppo lunga che potrebbe danneggiare la vitalità degli spermatozoi.

Sarà utile sospendere i rapporti quando la stimolazione si avvicinerà al termine (circa il giovedì o venerdì della II settimana)

### **RISPOSTA OVARICA NON SODDISFACENTE**

A volte le ovaie possono non rispondere adeguatamente alla stimolazione e produrre solo pochi ( o uno/nessuno ) follicoli. Se la paziente sta assumendo un dosaggio di gonadotropine inferiore rispetto a quello massimo, previa discussione con la coppia, il ciclo potrà essere sospeso e riprogrammato a breve con un dosaggio farmacologico maggiore.

Se al contrario la paziente sta già assumendo il massimo dosaggio (450 UI) di gonadotropine, viene presa la decisione se continuare o meno il trattamento previa discussione con la coppia, malgrado le possibilità di recuperare ovociti siano basse. Nel caso il trattamento venga sospeso, alla coppia viene offerta la possibilità di un colloquio successivo durante il quale vengono vagliate (se ce ne sono) altre possibilità.

### **RISPOSTA OVARICA ECCESSIVA**

Altre volte le ovaie rispondono in maniera eccessiva. Questa condizione può sfociare nella sindrome da iperstimolazione ovarica (che viene descritta in seguito) Tale rischio si può presupporre quando le ovaie sviluppano un elevato numero di follicoli (più di 20) e gli estrogeni nel sangue arrivano a valori elevati .

La nostra unica possibilità di prevenzione consiste nella scelta di un dosaggio di FSH tale da stimolare le ovaie a produrre un adeguato numero di follicoli. Tuttavia la risposta ovarica a questi farmaci è difficilmente prevedibile nelle singole pazienti, particolarmente in quelle con ovaio policistico.

Quando le ovaie hanno prodotto un così alto numero di follicoli le opzioni sono sostanzialmente due:

- a) abbandonare il ciclo e ricominciare uno nuovo a distanza di 3 – 4 mesi con un dosaggio di gonadotropine inferiore o cambiando protocollo terapeutico
- b) decidere insieme di proseguire (sempre che il rischio di sindrome da iperstimolazione grave non sia elevato)
- c) decidere di effettuare il prelievo degli ovociti ma successivamente di crioconservarli oppure di crioconservare gli embrioni. Questo evita il notevole peggioramento della sindrome che si ha se la paziente ottiene la gravidanza

Se il rischio di incorrere nella sindrome da iperstimolazione grave è elevato è nostra opinione sia meglio abbandonare il ciclo poiché questa è la più seria e rischiosa complicanza della Procreazione Medicalmente Assistita.

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 13 di 21</p>
--	---	---

### ***Che cos'è la Sindrome da iperstimolazione ovarica?***

Questa complicanza si può verificare alcuni giorni dopo il prelievo ovocitario. Normalmente nel nostro centro i casi di iperstimolazione che giungono all'osservazione sono quelli che non erano prevedibili sulla base dell'andamento dei parametri clinici. Esistono infatti ormai protocolli di stimolazione ormonale studiati appositamente per le pazienti più a rischio di eccessiva risposta ovarica.

L'iperstimolazione può presentarsi in forma :

- Lieve: ingrandimento ovarico, distensione addominale e senso di fastidio addominale
- Moderata: come la forma lieve ma con evidenza ecografica di ascite (presenza di liquido nella cavità addominale)
- Severa/grave: all'ascite si può associare anche versamento pleurico (liquido nella cavità pleurica) e alterazione di alcuni parametri ematochimici che necessitano di ricovero ospedaliero

In casi rari e gravissimi possono presentarsi fenomeni tromboembolici, insufficienza renale acuta e disturbi respiratori gravi.

Ogni paziente che nei giorni successivi al trasferimento degli embrioni presenta dolore addominale in aumento deve contattare il centro al numero 010 55 22 9395 dal lunedì al venerdì, dalle 10,00 alle 12,00 per fissare una visita.

Dopo la visita se le condizioni generali della paziente sono buone, la stessa può essere rimandata a casa ed essere seguita poi ambulatorialmente, viceversa se le condizioni generali non sono buone si procederà al ricovero e agli opportuni accertamenti e terapie.

La sindrome da iperstimolazione ha durata variabile da pochi giorni a qualche settimana e nel caso il ciclo di fecondazione assistita abbia avuto successo e la paziente sia gravida, si può automantenere e perdurare fino alla fine del primo trimestre di gravidanza (12 settimane).

L'incidenza delle forme lievi di iperstimolazione ovarica è intorno al 4% e di quella grave intorno all' 1%.

Tra il 2010 e il 2019 nel nostro centro la percentuale di iperstimolazione lieve è stata inferiore all'1% e non c'è stata alcuna iperstimolazione moderata o grave.

#### **4.2.2 Prelievo ovocitario**

La data e l'orario dell'intervento vengono rese note con due giorni di anticipo e, quando li decidiamo, sono riportati sullo SCHEMA TERAPEUTICO

Il prelievo si esegue in sala operatoria presso il blocco operatorio centrale in anestesia generale (in maschera), ma su richiesta esplicita della paziente può essere fatta anche in anestesia locale.

La paziente deve avere la vescica vuota.

La durata dell'intervento dipende dal numero di follicoli e può quindi variare da pochi minuti a 15 – 20 minuti.

Alla fine dell'intervento la paziente verrà ricoverata in day surgery fino al primo pomeriggio quando verrà dimessa. E' necessario quindi prendere un giorno di permesso dal lavoro.

Al momento della dimissione verrà rilasciato una prima relazione sul trattamento ricevuto; in tale relazione saranno anche segnalati il numero di ovociti recuperati e la terapia da eseguire a partire dalla sera stessa dell'intervento.

E' normale avere lieve dolore addominale per 1 o 2 giorni dall'intervento.

Il **prelievo degli ovociti** avviene per **via transvaginale ecoguidata** (sulla sonda transvaginale che si usa per fare le ecografie, viene montata una guida attraverso la quale passa un ago: questo punge la parete vaginale e arriva ai follicoli). Il liquido follicolare così aspirato viene portato immediatamente in laboratorio e analizzato al microscopio per la ricerca degli ovociti e valutazione del loro stadio maturativo.

La valutazione del grado di maturità è importante ai fini della scelta degli ovociti che hanno maggiori probabilità di fertilizzare

In circa l'1% dei casi non si recuperano ovociti oppure si recuperano solo ovociti immaturi non adatti alla fertilizzazione. In tal caso alla coppia verrà proposto un nuovo colloquio nel corso del quale si potrà discutere sull'accaduto e cercare nuove opzioni terapeutiche per l'eventuale prossimo ciclo.

#### **PER LUI**

**La stessa mattinata** del prelievo ovocitario viene richiesto al partner di raccogliere il liquido seminale presso il nostro centro.

Chi pensasse di avere problemi nell'eseguire la raccolta in ospedale è pregato di parlarne preventivamente



 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 14 di 21</p>
--	---	---

(all'inizio del trattamento) con i medici per poter scegliere la soluzione migliore.

In caso di severe alterazioni del liquido seminale verrà programmata una eventuale biopsia testicolare e/o una crioconservazione preventiva del liquido seminale come da accordi presi durante l'iter diagnostico.

Il liquido crioconservato verrà mantenuto presso il laboratorio del nostro Centro per tutto il periodo necessario al completamento dell'iter diagnostico-terapeutico della coppia. Una volta terminato l'ultimo ciclo di fecondazione in vitro il campione verrà conservato per il periodo massimo di un anno al termine del quale il paziente si impegna a contattare il servizio per organizzare il trasferimento del campione presso una Banca del Seme. In assenza di tale riscontro, il servizio si ritiene libero dall'obbligo della conservazione.

#### **4.2.3 Crioconservazione degli ovociti**

Alcuni degli ovociti prelevati durante un ciclo di fecondazione assistita possono essere conservati mediante il congelamento e utilizzati successivamente senza la necessità di ripetere la stimolazione ovarica e il prelievo ovocitario.

I dati della letteratura scientifica presentano una considerevole varietà dei **tassi di sopravvivenza ovocitaria al congelamento**, che **variano dal 30 al 91%** e dimostrano che le caratteristiche qualitative dell'ovocita giocano un ruolo importante sulla sua sopravvivenza allo scongelamento. Per tale ragioni si preferisce congelare solo ovociti di buona qualità.

La valutazione della qualità ovocitaria viene fatta considerando 4 aspetti principali dell'ovocita: lo stadio nucleare, le caratteristiche citoplasmatiche, aspetti morfologici riguardanti il globulo polare e la zona pellucida. In generale la quota di **ovociti di buona qualità non è mai superiore a circa il 50%** degli ovociti prelevati. Questa percentuale di ovociti di buona **qualità si riduce** ulteriormente **con l'aumento dell'età femminile**.

Un altro aspetto da tenere in considerazione è la differente percentuale di fertilizzazione ovocitaria dopo scongelamento (cioè la probabilità di ottenere un embrione da un ovocita scongelato).

**Le percentuali di fertilizzazione degli ovociti scongelati sono inferiori rispetto a quelle con ovociti non congelati**. Nel caso si arrivasse ad avere embrioni trasferibili in utero **la percentuale di gravidanza da ovociti scongelati** (calcolata come numero di gravidanze per trasferimento di embrioni) **varia dal 9 al 20% in base all'età della paziente** (dati registro PMA italiani)

Il rischio di anomalie genetiche o malformazioni nei nati da procedure di crioconservazione non sembra essere differente rispetto ai nati da altre tecniche di fecondazione assistita.

#### **Tecniche per il congelamento**

Presso il nostro Centro si è scelto di applicare la tecnica di vitrificazione per sfruttare al massimo le stimolazioni ovariche avendo così la possibilità di crioconservare ovociti soprannumerari.

#### **Pazienti che possono essere incluse nel programma di crioconservazione**

Saranno incluse nel programma di crioconservazione degli ovociti le pazienti che soddisferanno i seguenti criteri:

- sieronegatività per HBsAg, HCV, HIV, VDRL-TPHA
- sufficiente numero di ovociti di buona qualità soprannumerari (cioè non utilizzati a fresco e quindi destinati al congelamento)

Allo scongelamento la tecnica di fertilizzazione utilizzata sarà la ICSI (iniezione intracitoplasmatica di spermatozoo) indipendentemente dalle caratteristiche del campione di liquido seminale.

I dati di cui sopra sulla sopravvivenza dell'ovocita allo scongelamento e la percentuale di fertilizzazione implicano che **in alcuni casi non si otterranno embrioni da trasferire**.

#### **Esami da fare e/o ripetere**

Se il ciclo da ovociti scongelati verrà compiuto **oltre i 6 mesi dalla data del congelamento la coppia dovrà ripetere tutti gli esami preconcezionali**.

#### **Terapia necessaria per il trasferimento di embrioni da ovociti scongelati**

Il ciclo verrà effettuato o su ciclo naturale o su ciclo farmacologico con una terapia sostitutiva con ormoni naturali per far raggiungere all'endometrio le caratteristiche adeguate per accogliere gli embrioni.

#### **Quando fare il ciclo con ovociti scongelati?**

Il ciclo con ovociti scongelati potrà essere compiuto a partire dalla seconda mestruazione che verrà dopo il ciclo a fresco.

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 15 di 21</p>
--	---	---

#### **A chi appartengono gli ovociti congelati?**

Gli ovociti appartengono **solo ed esclusivamente alla paziente** ed è **solo lei** stessa a poterne fare richiesta.

#### **Per quanto tempo il Centro si impegna a conservare gli ovociti?**

Gli ovociti verranno mantenuti presso il laboratorio del Centro per un periodo non superiore ai due anni dalla data del congelamento.

Il congelamento ovocitario prevede il pagamento di un ticket per l'importo di 46,15 euro per i primi 24 mesi. Alla fine dei due anni se la paziente non ne farà richiesta gli ovociti verranno lasciati estinguere oppure utilizzati a scopo di ricerca a seconda dell'opzione scelta dalla paziente stessa alla firma del consenso. Analogo atteggiamento verrà preso in caso di decesso della paziente, di sua irrintracciabilità (a questo proposito **la paziente è tenuta a comunicare eventuali cambiamenti di recapito**) e di successiva rinuncia ad utilizzare gli ovociti crioconservati.

#### **4.2.4 Inseminazione degli ovociti e fecondazione**

Il giorno stesso, dopo il prelievo e la selezione degli ovociti migliori, gli spermatozoi del partner (adeguatamente preparati, concentrati, selezionati ed attivati) vengono messi in "provetta" con gli ovociti dove sono incubati insieme per 12/18 ore al fine di avere una fecondazione spontanea (Fertilizzazione In Vitro, FIV) oppure iniettati direttamente all'interno degli ovociti (ICSI).

##### ***Che cosa è la ICSI?***

La ICSI è stata introdotta per la prima volta nella pratica clinica nel 1992.

La ICSI è un tipo di Fecondazione In Vitro che implica l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita mentre in natura e nella FIV si presume che sia lo spermatozoo migliore che per primo feconda l'ovocita. Nella ICSI manca quindi il processo di selezione che la natura stessa effettua sugli spermatozoi e quelli utilizzati vengono selezionati in laboratorio sulla base della loro vitalità e morfologia.

Attualmente la ICSI viene praticata nel 60-70 % dei cicli di Procreazione Assistita.

La **procedura** Iniezione IntraCitoplasmatica di Spermatozoi (**ICSI**) viene proposta/ eseguita nei seguenti casi:

- Precedente esame seminale del paziente con un numero troppo basso di spermatozoi
- Mobilità o morfologia degli spermatozoi molto scadenti
- Azoospermia con necessità di recuperare direttamente gli spermatozoi dai testicoli (TESE) o dagli epididimi (PESA)
- Precedenti tentativi di fecondazione in vitro con fallita fertilizzazione
- Tutte le situazioni in cui ci sia un rischio elevato e prevedibile di fallimento della fertilizzazione
- Quando ci si aspetta una qualità degli ovociti non ottimale a causa dell'età della paziente
- Recupero di un basso numero di ovociti
- Utilizzo di seme e/o ovociti crioconservati
- Nel caso si renda necessaria una valutazione della maturità nucleare degli ovociti prima dell'inseminazione (Questa procedura richiede la rimozione delle cellule del cumulo che rivestono l'ovocita per cui la successiva inseminazione deve sempre essere eseguita con tecnica ICSI)

La verifica della fertilizzazione avviene il giorno dopo il prelievo delle cellule uovo. Soltanto alcuni ovociti risulteranno fertilizzati e di questi solo una parte darà luogo ad un embrione capace di svilupparsi nei giorni successivi. In condizioni ottimali, infatti, il tasso di fertilizzazione degli ovociti varia dal 30% al 100% con una media del 70%.

Partendo da un certo numero di ovociti inseminati sarà quindi possibile ottenere al massimo lo stesso numero di embrioni da trasferire nell'utero della paziente, talvolta meno, raramente nessuno (su 100 ovociti fertilizzati durante i normali rapporti di coppia, è noto che non più di 25 diventeranno un bambino).

La coppia viene informata solo al momento del transfer sul numero degli embrioni ottenuti e sulla qualità degli embrioni stessi, per quel che si può dedurre dalla loro semplice osservazione microscopica. Esistono varie metodiche di classificazione della qualità embrionaria che servono a fare previsioni soltanto sulla loro capacità di impianto. Nessuna di esse consente di effettuare previsioni sulla salute dell'eventuale nascituro, né di predire se sarà affetto da patologie infettive, congenite o genetiche.

Il centro di Diagnostica Prenatale del nostro Ospedale offre tutte le tecniche di diagnosi genetica prenatale da effettuarsi in gravidanza (prelievo dei villi coriali, amniocentesi), che sono raccomandate per tutte le

Mod Proc A 005 Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA R008.odt



 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 16 di 21</p>
--	---	---

pazienti di età uguale o superiore ai 35 anni o nel caso di gravidanza ottenuta in coppie con gravi anomalie seminali del marito.

#### 4.2.5 Embryo Transfer

Il giorno successivo al prelievo ovocitario la paziente deve telefonare al centro per sapere se gli ovociti sono fertilizzati e in caso di risposta affermativa le viene comunicato indicativamente giorno e orario in cui dovrà venire al centro per effettuare il trasferimento degli embrioni.

Il trasferimento degli embrioni può essere effettuato a +2, +3, +5, +6 giorni dal prelievo ovocitario sulla base del numero e delle caratteristiche morfologiche degli embrioni ottenuti che possono essere valutate solo in quelle giornate.

Per questo motivo la data del trasferimento potrà non essere comunicata in modo definitivo ma essere suscettibile a variazioni (per esempio una paziente che avrebbe dovuto fare il transfer a +3 potrebbe essere rimandata a +5 direttamente nella stessa mattinata)

Al momento del transfer verrà anche comunicata la eventuale crioconservazione di ovociti ed embrioni se concordata nel consenso informato.

Il transfer viene normalmente eseguito a vescica piena a meno che si sia stati istruiti diversamente dal medico. Non è necessario bere molta acqua prima di venire in ospedale, è sufficiente non urinare più un paio d'ore prima del transfer.

Non è necessario essere digiune. **Solo per questo giorno sarebbe utile evitare l'uso di profumi**, perchè sembra che siano tossici per gli embrioni in laboratorio.

Il transfer si effettua in condizioni di sterilità in una stanza adeguatamente preparata a fianco del laboratorio.

La paziente viene fatta accomodare sul lettino ginecologico ed uno speculum viene posto all'interno della cavità vaginale. Ogni secrezione vaginale e cervicale viene accuratamente e delicatamente rimossa.

Si procede quindi al posizionamento (passando attraverso l'orifizio uterino sulla cervice) di un apposito catetere all'interno della cavità uterina dentro al quale viene fatto passare un catetere più sottile precedentemente caricato con gli embrioni da trasferire.

Tale procedura è solitamente indolore e pertanto non richiede alcuna anestesia.

Dopo che il transfer viene effettuato si controlla il catetere al microscopio per essere sicuri di avere trasferito tutti gli embrioni in esso contenuti.

Se ciò non è avvenuto il biologo ricarica il catetere e viene effettuato un ulteriore transfer.

Una volta completato il transfer, viene tolto lo speculum e la paziente viene lasciata in posizione distesa per una decina di minuti prima di alzarsi.

Finito il transfer alla paziente viene rilasciata una **lettera di dimissione** contenente il riassunto di tutto il ciclo, la terapia di sostegno della fase luteale da continuare nei giorni successivi e la data in cui dovrà eseguire il test di gravidanza.

#### Norme comportamentali dopo il transfer

Nelle due settimane successive al transfer si può continuare a svolgere le normali attività quotidiane il più normalmente possibile, evitando gli eccessi.

#### 4.2.6 Follow Up

Dal giorno del prelievo ovocitario la paziente dovrà effettuare una terapia ormonale di sostegno alla fase luteale per aiutare l'impianto degli embrioni, che viene praticata fino al test di gravidanza.

Tale terapia consiste nell'utilizzo di progesterone che può essere somministrato per via vaginale, orale, intramuscolare, sottocutanea.

Il tipo di farmaco e le modalità di somministrazione sono comunque segnalate sullo SCHEMA TERAPEUTICO.

Il progesterone è un farmaco mutuabile o meno a seconda della sua tipologia di somministrazione.

Dopo due settimane dal prelievo ovocitario deve essere effettuato un **test di gravidanza** mediante **PRELIEVO DI SANGUE per dosaggio beta-HCG** ( la data precisa viene riportata sulla lettera di dimissione)

Se la gravidanza non si instaura si presenterà un ciclo mestruale.

Se la mestruazione si presenta prima del test di gravidanza è comunque indispensabile che il test venga eseguito, perché talvolta una gravidanza può essere iniziata malgrado sussista una perdita ematica (ad esempio, spesso, le gravidanze extrauterine si manifestano con una perdita di sangue che simula una mestruazione).

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 17 di 21</p>
--	---	---

Il mese successivo a questa prima mestruazione la maggior parte delle pazienti riprenderà ad avere una normale attività ovarica.

In qualche paziente la prima mestruazione spontanea potrebbe ritardare di alcuni giorni per effetto del prolungarsi dell'azione di alcuni farmaci utilizzati per la soppressione ipotalamo – ipofisaria.

**Se il ritardo supera le due settimane non allarmatevi ma contattate il centro per eventuali accertamenti.**

#### **4.3 Probabilità di successo**

La probabilità di insorgenza della gravidanza è **strettamente correlata all'età della paziente, al numero e alla qualità degli embrioni trasferiti.**

In particolare in Italia (Registro Italiano PMA dati 2017) la percentuale di gravidanza per ciclo iniziato è del 24% nelle donne <= 34 anni e scende all'11,6% nella fascia di età 41-42 anni.

Non tutti i cicli iniziati giungono al prelievo ovocitario o al trasferimento di embrioni: secondo i dati raccolti dal Registro Italiano PMA nel 2017 il 90,4% dei cicli iniziati è giunta al prelievo ovocitario, il 70,6% è giunta al trasferimento di embrioni, il 17,6% ha ottenuto gravidanza e l'13,11% è la percentuale dei nati vivi per ciclo iniziato.

Per quanto riguarda le percentuali di gravidanza nelle coppie che sono giunte al trasferimento degli embrioni in utero su ciclo a fresco nel 2017 in Italia ( Registro Italiano PMA) questa è del 27,5%; nel caso di transfer da embrioni crioconservati è del 30,3% e nel caso di trasferimento di embrioni derivati da ovociti crioconservati è del 20,5%

Nel nostro centro la percentuale di gravidanza su ciclo a fresco per transfer effettuato è stata del 27,4%; in caso di embrioni crioconservati è stata del 34% ed è stata del 31,8% per transfer da embrioni provenienti da ovociti crioconservati.

Per quanto riguarda la possibilità di gravidanze multiple i dati del 2018 del nostro centro sono i seguenti: gravidanza trigemina 0% del totale delle gravidanze ottenute; gravidanza gemellare bigemina 7,8% delle gravidanze totali .

#### **4.4 EFFETTI DELLE TERAPIE DI FECONDAZIONE ARTIFICIALE SULLA DONNA E SUL NASCITURO**

I dati della letteratura scientifica sono spesso complessi e non perfettamente concordanti, inoltre nuovi studi vengono pubblicati ogni anno. Anche per un esperto quindi è difficile ottenere informazioni valide in modo definitivo. Cercheremo in questa sede di riassumere le informazioni più importanti allo stato delle conoscenze attuali e di spiegarle in modo più comprensibile possibile, pur con la consapevolezza di effettuare una semplificazione. Ovviamente il nostro impegno sarà di aggiornare i pazienti man mano che arrivano nuove informazioni importanti.

##### **4.4.1 Effetti collaterali della terapia e rischi per la paziente.**

**I rischi legati alla stimolazione ormonale** sono i seguenti:

**sindrome da iperstimolazione ovarica (già trattata a pagina 17)**

**aumentata incidenza di gravidanze plurime (circa 15%)**

Con il trasferimento di più embrioni esiste un rischio di gravidanze multiple plurigemine maggiore rispetto ai concepimenti spontanei.

Rispetto alla gravidanza singola le gravidanze gemellari presentano maggiori rischi ostetrici e perinatali, soprattutto parto pretermine e sequele neurologiche neonatali.

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 18 di 21</p>
--	---	---

#### 4.4.2 Le complicanze del prelievo ovocitario possono essere

**Emorragiche:** nel caso di puntura accidentale di un vaso sanguigno (complicanza molto rara, 0.07%)

Alcune lievi perdite ematiche dai genitali esterni possono essere presenti dopo il prelievo ovocitario e NON sono da ritenersi complicanze

**Insorgenza di infezioni pelviche** molto rare ( 0,8%) in quanto le pazienti vengono sottoposte a ricerche microbiologiche (tampone cervicale) e ad una profilassi antibiotica nel periodo precedente l'intervento

L'eventuale instaurarsi di una gravidanza può aggravare patologie già presenti nel soggetto (diabete, cardiopatie, nefropatie, ecc ) in misura analoga ad un concepimento naturale ed in maggior misura in caso di sindrome da iperstimolazione e di gravidanza multipla.

La condizione di infertilità crea di per sé uno stato di **malessere psicologico** che può aggravarsi durante il percorso diagnostico-terapeutico. I trattamenti per la infertilità richiedono grandi energie psicologiche senza altresì garantire il risultato. L'equilibrio personale e della coppia può risentirne in maniera importante e la delusione conseguente al fallimento (soprattutto se ripetuto) può sfociare in depressione, con tutte le conseguenze individuali e relazionali.

Nonostante il transfer avvenga in utero, esiste comunque la probabilità di sviluppare una **gravidanza extrauterina** (più frequentemente tubarica). Tale rischio (circa 1,9% presso il nostro centro) è superiore rispetto allo stesso rischio in una gravidanza insorta spontaneamente (circa 1%)

#### 4.4.3 Le conseguenze sulla salute dei nati

Lo studio delle gravidanze da PMA e dei nati da PMA si è concentrato molto sugli esiti ostetrici neonatali e su eventuali rischi genetici e malformativi nei bambini. Nei paesi occidentali una percentuale variabile dal **2 al 6 %** dei neonati è concepito con tecniche di procreazione assistita. I bambini nati nel mondo con queste tecniche fino ad oggi sono più di **sette milioni**. In Italia ogni anno nascono circa **15.000** bambini da PMA . Abbiamo quindi oggi un buon numero di informazioni sugli esiti ostetrici delle gravidanze e sulla salute di questi bambini.

Per avere informazioni attendibili i dati di queste gravidanze e di questi bambini devono essere in primo luogo confrontati con i dati di gravidanze e bambini in cui c'è stato un concepimento naturale. Inoltre per capire se eventuali differenze siano dovute alla tecnica utilizzata o allo stato di infertilità per se stesso dobbiamo confrontare i dati delle coppie infertili che hanno concepito con PMA rispetto alle coppie che hanno concepito con altre cure. Molti studiosi sostengono infatti che il possibile lieve aumento dei rischi sia in gran parte da attribuire alla infertilità stessa e non alle terapie per curarla. Gli studi fatti su coppie subfertili o trattate con terapie più semplici e gli studi fatti su donne che hanno concepito figli sia spontaneamente che con fecondazione artificiale dimostrano che i rischi sono probabilmente suddivisibili in maniera equa tra la infertilità stessa e la tecnica utilizzata.

I dati più recenti della letteratura scientifica su questo tema sono stati recentemente oggetto di una revisione approfondita (Berntsen S. et al 2019) e possono essere riassunte oggi nel modo seguente:

##### **Rischi Ostetrici**

Il maggior fattore di rischio ostetrico della PMA è legato alle gravidanze pluirigemine, che negli anni recenti sono però fortemente diminuite. In caso di gravidanza plurigemellare (più di 2 gemelli) il rischio di parto pre-termine di neonati immaturi è elevato con conseguente aumentato rischio di mortalità peri-natale (4%) o di deficit fisici e psichici nel successivo sviluppo dei nati.

Nelle gravidanze da PMA vi è un lieve aumento del rischio di ipertensione, disturbi placentari e diabete gestazionale.

Tra i nati da PMA con trasferimento in utero di embrioni a fresco è maggiore l'incidenza di nati prematuri e nati con basso peso alla nascita, non soltanto nelle gravidanze gemellari, ma anche in quelle singole. Questo è un fenomeno di poco più frequente nelle gravidanze delle coppie infertili, qualsiasi terapia abbiano utilizzato per ottenere la gravidanza.

Quando le gravidanze sono ottenute con transfer allo stadio di blastocisti (5°-6° giornata) c'è un lieve

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 19 di 21</p>
--	---	---

aumento del rischio di parto pretermine.

In caso di gravidanza da embrioni crioconservati, vi è un rischio minore di parto pretermine e basso peso alla nascita ma c'è un leggero aumento di bambini nati con peso superiore alla media e maggiore incidenza di disturbi ipertensivi della gravidanza (Pre-eclampsia).

Nei bambini nati da cicli con ovociti congelati (con tecnica di vitrificazione) non ci sono differenze statisticamente significative rispetto ai bambini nati da ciclo con utilizzo di ovociti a fresco.

In ogni caso dobbiamo tener conto che i dati degli ultimi anni stanno dimostrando una tendenza alla diminuzione di tutte le complicanze ostetriche della PMA, dovuta alla politica di diminuire il numero di embrioni trasferiti ogni volta che sia possibile.

- Nel 2018 nel nostro centro la percentuale di nati pretermine (<37 settimane) è stata del 9,3% di cui il 44,5% da parti gemellari e il 55,5% da parti singoli.
- La percentuale di bambini nati < 2500 grammi è stata del 8,2% di cui il 50% da parti gemellari e il 50% da parti singoli

### **Rischi di malformazioni e di anomalie genetiche**

E' stato dimostrato un lieve un aumento del rischio di malformazioni nei nati da PMA rispetto ai nati della popolazione normale. L'aumento varia a seconda delle statistiche. La più recente revisione degli studi pubblicati a tutt'oggi rileva che nei bimbi nati da fecondazione artificiale il tasso di malformazioni è più alto di circa 1,3 volte rispetto ai bambini concepiti naturalmente. Questo significa che se l'incidenza di malformazioni neonatali è in media del 3% ci potremmo aspettare una incidenza del 3,9% dopo PMA. Anche in questo caso sembrano però giocare un ruolo determinante alcuni fattori presenti in una parte delle persone infertili, come età della madre, fumo, stili di vita.

Nel caso di utilizzo della ICSI per grave fattore maschile di sterilità vi è un lieve aumento del rischio di alcune malformazioni genitali. L'aumento di tali patologie sembra essere più correlato alla alterata qualità dei parametri seminali che non alla tecnica ICSI di per sé.

Nel caso la ICSI venga eseguita per una grave sterilità maschile esiste il rischio di trasmissione di alcune patologie genetiche correlate alla infertilità maschile stessa:

- aumento delle aneuploidie dei cromosomi sessuali nei concepiti, cioè un numero anomalo dei cromosomi X e Y, la cui conseguenza principale per il neonato è la futura sterilità: Nella popolazione generale questa anomalia colpisce il 2 per mille dei nati, mentre nei nati da ICSI è presente nell'8 per mille (Liebaers et al 1995);
- aumento delle anomalie cromosomiche autosomiche de novo, cioè non presenti precedentemente in uno dei genitori e delle aberrazioni cromosomiche strutturali, ereditate dal padre; (de-novo: 1.6% verso 0.5%; trasmesse: 1.4% verso 0.4% della popolazione normale).
- microdelezioni del cromosoma Y e mutazioni della fibrosi cistica (CBAVD) ereditate dal padre, quando ne è portatore.

Durante la gravidanza si possono effettuare esami di screening (Studio del DNA fetale nel sangue materno, test di screening del I trimestre (come Bitest, tritest e test combinato) e diagnostici (villocentesi, amniocentesi) in grado di mettere in evidenza la maggior parte di anomalie cromosomiche fetali.


### **Rischi per la salute dei bambini a lungo termine**

I dati su questi aspetti sono più difficili da interpretare perché la salute a lungo termine è influenzata da fattori individuali, genetici, ambientali, familiari molto complessi. Si sa oggi però che molti degli aspetti della nostra vita adulta sono influenzati dall'ambiente in cui l'embrione ed il feto si sviluppano e dalla salute della madre durante la gravidanza (cosiddette modificazioni "epigenetiche").

In generale la crescita dei nati da fecondazione artificiale è normale, come pure lo sviluppo cognitivo. Da alcune ricerche sembra che nei nati da PMA ci sia un lieve aumento del rischio di sviluppare nella vita ipertensione e disturbi metabolici. Non è stato rilevato complessivamente un aumento del rischio di tumori.

I ragazzi nati da uomini con grave infertilità, pur non ereditando la situazione spermatica paterna, potrebbero avere in media una minor qualità del liquido seminale (Belva et al 2019).

Per quanto riguarda lo sviluppo psico-affettivo del nuovo nato, i dati della letteratura scientifica confermano che non è diverso da quello dei nati da concepimento spontaneo. (Ponjaert-Kristoffersen I et al 2004; dati dal Report della Organizzazione Mondiale della Sanità del 2002, pag.287).

 <p><b>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</b></p> <p><b>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</b></p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 20 di 21</p>
--	---	---

### **Trasmissione di malattie infettive**

Se un partner è portatore del virus dell'epatite B, C o HIV vi è la possibilità che il virus venga trasmesso al prodotto del concepimento e che questo sviluppi una patologia. Per i pazienti portatori di virus trasmissibili esistono centri specializzati per la esecuzione delle tecniche di procreazione assistita.

#### **4.4.4 Le conseguenze a lungo termine sulla salute della donna**

Alcuni studi epidemiologici in passato hanno suggerito una possibile associazione tra infertilità, uso di farmaci per la fertilità ed un lieve aumento del rischio di ammalarsi di alcuni tipi di tumori femminili.

In effetti la infertilità di per sé costituisce un fattore di rischio per l'aumento del rischio di alcuni tumori. La maggiore difficoltà di questi studi è che le malattie neoplastiche si manifestano in fasce di età molto lontane da quelle in cui le pazienti sono state trattate, per cui si perdono molte informazioni sulle terapie effettuate.

I migliori studi epidemiologici tengono conto anche di possibili ulteriori contemporanei fattori di rischio presenti nella popolazione infertile (età della prima mestruazione, età della menopausa, uso di contraccettivi etc).

Le revisioni più recente della letteratura scientifica disponibile non hanno trovato un aumento del rischio di tumori di mammella, endometrio, cervice uterina, tiroide, colon, e melanoma, quando i dati venivano controllati tenendo conto dei fattori di rischio già presenti nella popolazione infertile. (Del Pup et al 2018)

L'unico tipo di tumore molto raro ancora in discussione è il tumore ovarico borderline, su cui abbiamo dati contrastanti. I tumori ovarici borderline sono tumori non invasivi, a sviluppo lentissimo. Differiscono dal carcinoma ovarico invasivo nell'averne un'eccellente prognosi con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 95% e si verificano più comunemente nelle donne di età riproduttiva avanzata. Questi tumori sono molto rari, con un'incidenza di 1,8-4,8 per 100.000 anni/donna, quindi con un rischio in assoluto molto basso.

Secondo uno studio olandese che ha confrontato 19.000 donne sottoposte a fecondazione artificiale con 6000 donne infertili non sottoposte a fecondazione, il rischio nelle donne trattate dopo un follow up di quasi 15 anni, aumentava di 1,7 volte, quindi passando a una possibile incidenza di 3,06- 8,16 per 100.000 anni /donna (Van Leeuwen et al 2011). Un diverso risultato è stato ottenuto dal più grande studio rivolto a questo tema. Si tratta di uno studio retrospettivo su 96.545 donne infertili danesi osservate in media per 11 anni. Di queste donne 142 hanno sviluppato un tumore borderline, ma il rischio non risultò aumentato in quelle sottoposte a terapie di stimolazione per la fecondazione artificiale rispetto a quelle non sottoposte. Invece il rischio risultò lievemente aumentato (1,8 volte) nelle pazienti che avevano assunto terapie a base di progesterone (Bjornholt SM et al 2015), pur restando anche in questo caso un rischio bassissimo, data la rarità della malattia.

 <p>OSPEDALE EVANGELICO INTERNAZIONALE</p> <p>MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p><b>Introduzione al trattamento dell'infertilità mediante PMA</b></p>	<p>Rev. N. 008 16/04/2020 Pagina 21 di 21</p>
--	---	---

## Bibliografia

Linee guida NICE: *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*;  
February 2013 NICE Clinical Guideline

Berntsen S et al *The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'*  
Human Reproduction Update, Volume 25, Issue 2, March-April 2019, Pages 137–158.

Cobo A. et al *Obstetric and neonatal outcomes after babies born from vitrified oocytes.*  
Fertil Steril. 2014 Oct;102(4):1006-101

Belva F et al *Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results*  
Hum. Reprod. Advance Access published October 5, 2016 Human Reproduction, pp. 1–  
10, 2016

Ponjaert-Kristoffersen I. *Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children*  
Human Reproduction, Volume 19, Issue 12, December 2004, Pages 2791–2797,

Kroener L et al *Use of fertility medications and cancer risk: a review and update*  
Curr Opin Obstet Gynecol. 2017 Aug;29(4):195-201

L. Del Pup, F et al *Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available  
evidences and guidance to fertility counselors*  
Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22 (22): 8042-8059

Van Leeuwen FE et al CW. *Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian  
stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort.*  
Hum Reprod 2011; 26: 3456-3465.

Bjornholt SM et al *Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs:  
results of a population-based cohort study.*  
Hum Reprod 2015; 30:222–231.