SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova
Dipartimento Ostetrico Ginecologico e Pediatrico
Ostetricia e Ginecologia

Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Prof. Giovanni Battista La Sala - Direttore

Infertilità e PMA

Dott.ssa Angela Immacolata Falbo, *Ostetricia Ginecologia, ASMN-IRCCS*

Dott.ssa Daria Morini *Ostetricia Ginecologia, ASMN-IRCCS*

Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

Indice

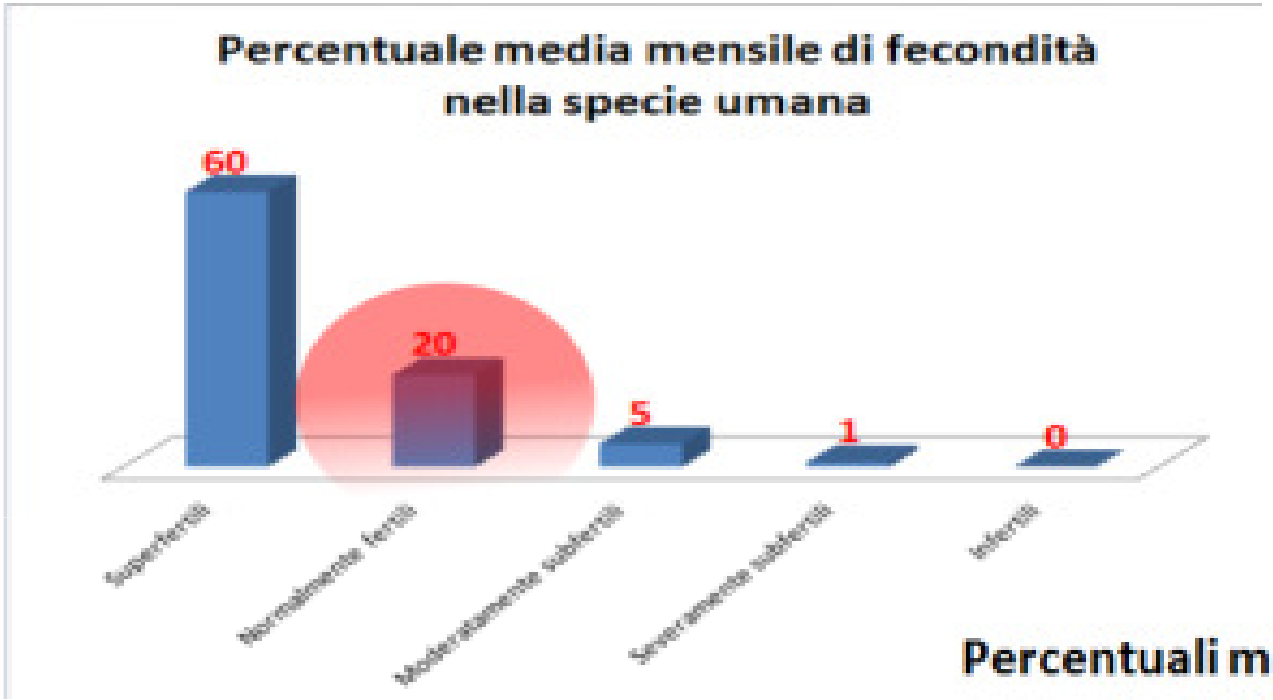
- Definizione
- Epidemiologia
- Etiopatogenesi
- Diagnosi
- Terapia
- PMA
- Presentazione, attività e risultati del Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi" dell'Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS, Reggio Emilia

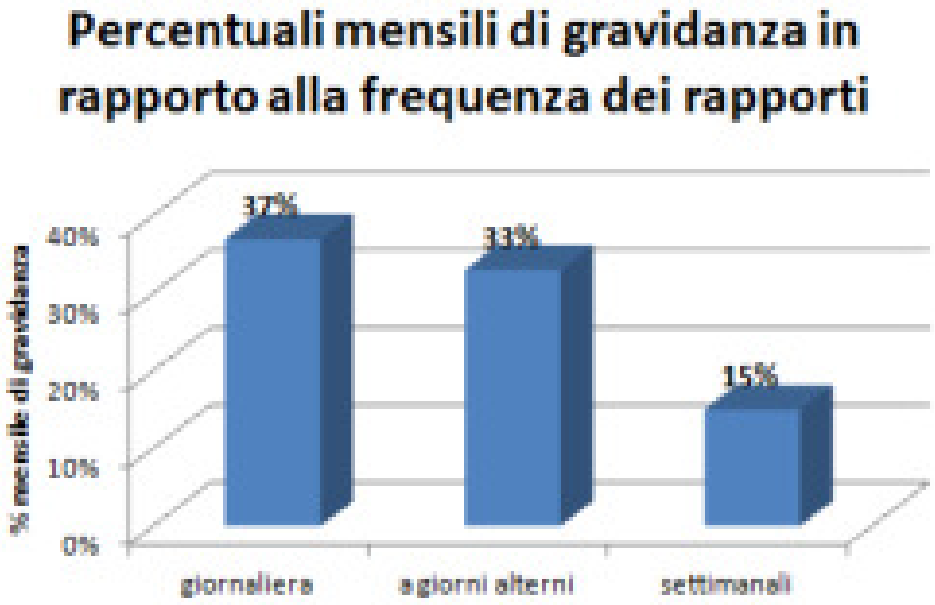
Definizione di infertilità

Assenza di gravidanza naturale dopo ≥12 mesi di rapporti sessuali completi non protetti

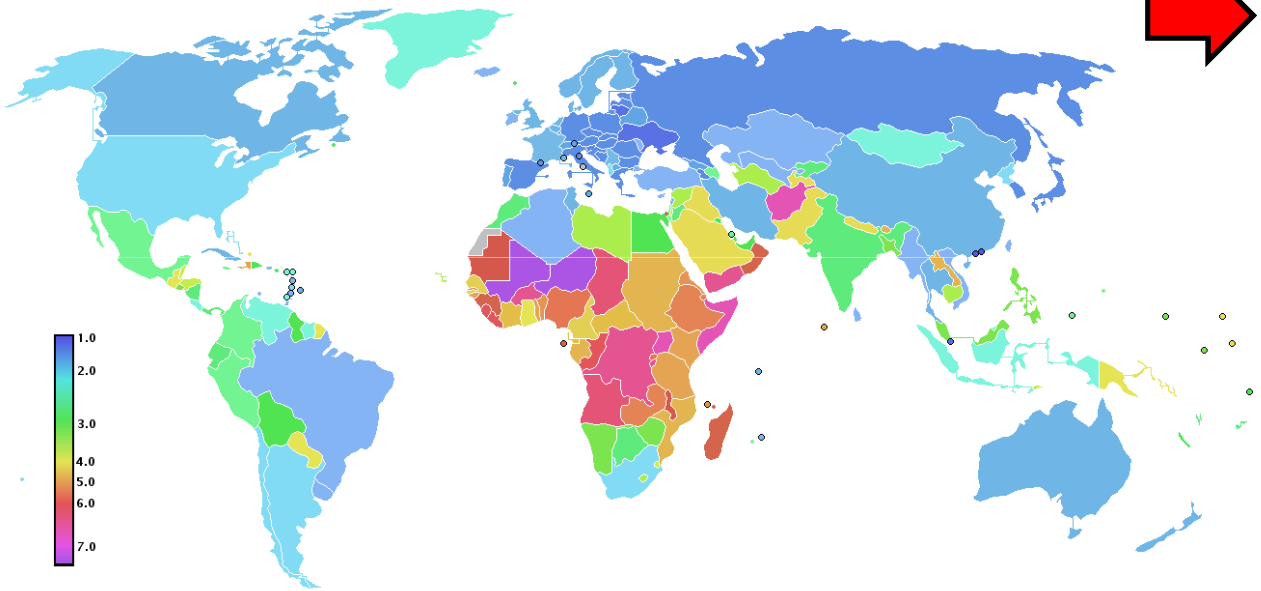
In passato: sterilità e infertilità
Oggi: solo infertilità

Epidemiologia dell'infertilità





Epidemiologia dell'infertilità



166	Svizzera	1,42
167	*Isole del Canale*	1,42
168	Austria	1,42
169	Spagna	1,41
170	Georgia	1,41
171	Germania	1,41
172	Moldavia	1,40
173	Armenia	1,39
174	Italia	1,38
175	Malta	1,37
176	Croazia	1,35
177	Russia	1,34
178	Grecia	1,33
179	Bulgaria	1,31
180	Romania	1,30
181	Lettonia	1,29
182	Ungheria	1,28
183	Slovenia	1,28
184	Giappone	1,27
185	Lituania	1,26
186	Singapore	1,26
187	Slovacchia	1,25
188	Rep. Ceca	1,24
189	Bosnia ed Erzegovina	1,23
190	Polonia	1,23
191	Ucraina	1,22
192	Corea del Sud	1,21
193	Bielorussia	1,20
194	*Hong Kong*	0,97
195	*Macao*	0,91

Tasso di fecondità totale: numero medio di figli per donna

Epidemiologia dell'infertilità

statistiche report

14 novembre 2012

Centro diffusione dati
tel. +39 06 4673.3105

Istat

Ufficio stampa
tel. +39 06 4673.2243-44
ufficiostampa@istat.it

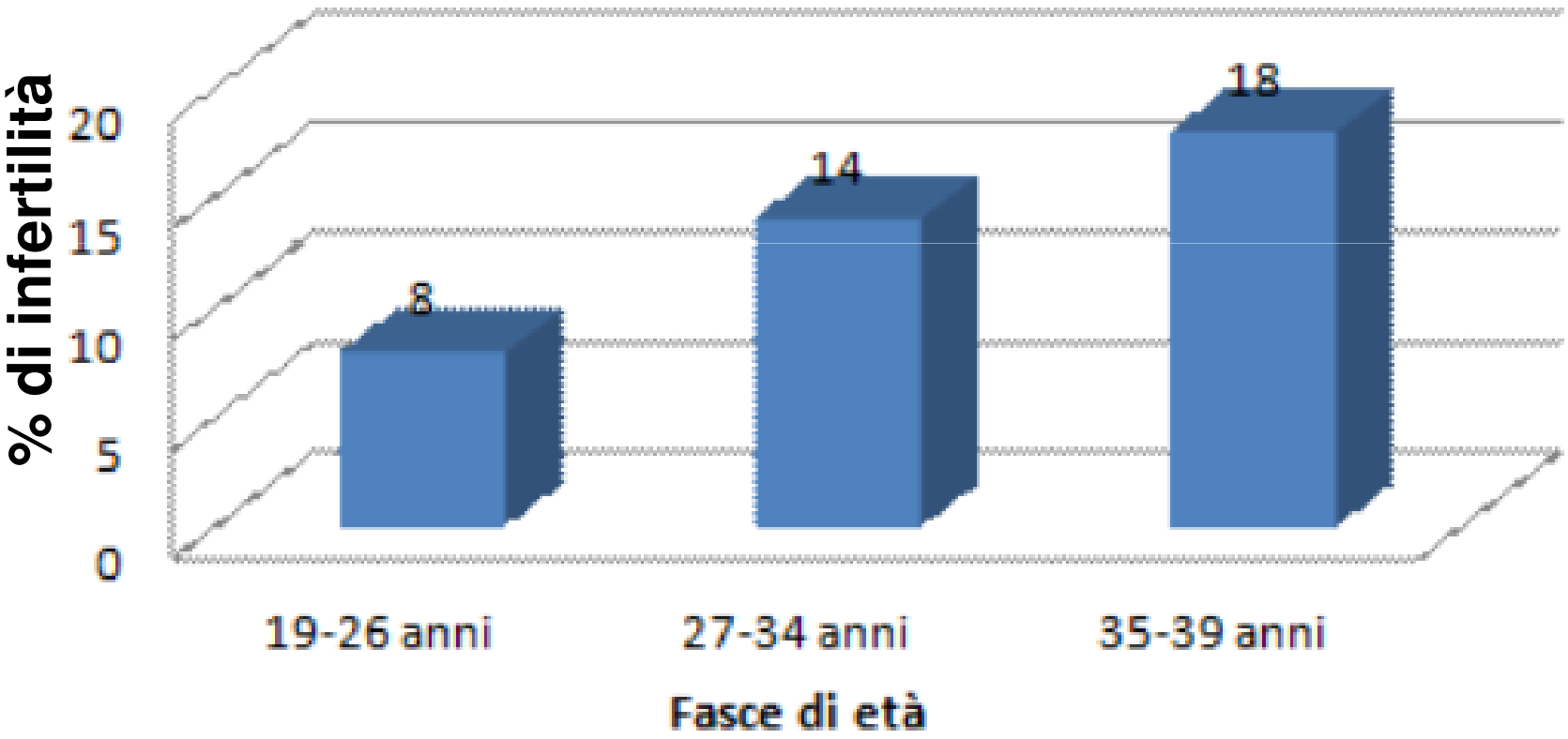
PROSPETTO 1. NASCITE E FECONDITÀ IN ITALIA: PRINCIPALI CARATTERISTICHE E INDICATORI

Anni 2008-2011, valori assoluti e percentuali

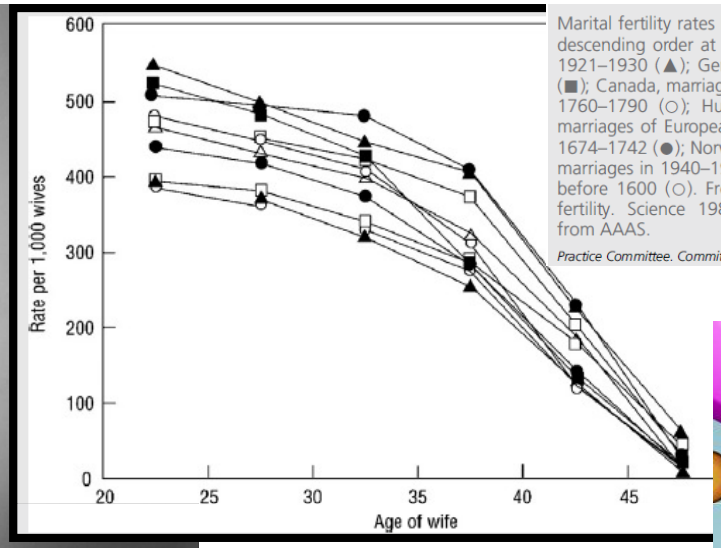
	2008	2009	2010	2011
Nati in totale (valori assoluti)	576.659	568.857	561.944	546.607
Nati (variazioni assolute sull'anno precedente)	12.726	-7.802	-6.863	-15.337
Nati da almeno un genitore straniero (valori assoluti)	96.442	102.140	106.710	105.975
Nati da coppie italiane (valori assoluti)	480.217	466.717	455.284	440.632
Nati fuori dal matrimonio	112.849	116.273	134.398	133.875
Nati fuori dal matrimonio (valori percentuali)	19,6	20,4	23,6	24,5
Tassi di fecondità totale	1,42	1,41	1,40	1,39
Età media al parto totale donne	31,1	31,2	31,3	31,4
Tassi di fecondità donne italiane	1,32	1,31	1,32	1,30
Età media al parto donne italiane	31,7	31,8	31,9	32,0
Tassi di fecondità donne straniere	2,31	2,23	2,11	2,04
Età media al parto donne straniere	27,9	28,0	28,2	28,3

Tasso di fecondità totale: numero medio di figli per donna

Epidemiologia dell'infertilità

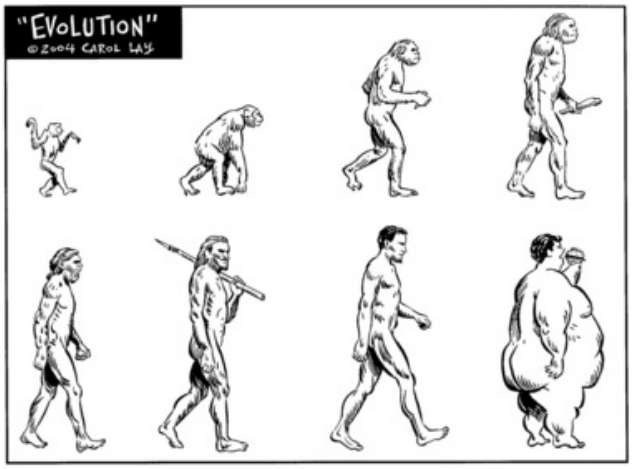


Fattori che hanno determinato l'aumento di incidenza dell'infertilità



Marital fertility rates by 5-year age groups. The ten populations (in descending order at age 20–24 years) are Hutterites, marriages in 1921–1930 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born 1600–1649 (■); Canada, marriages in 1700–1730 (●); Normandy marriages in 1760–1790 (○); Hutterites, marriages before 1921 (□); Tunis, marriages of Europeans 1840–1859 (△); Normandy, marriages in 1674–1742 (●); Norway, marriages in 1874–1876 (□); Iran, village marriages in 1940–1950 (▲); Geneva bourgeoisie, husbands born before 1600 (○). From Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and fertility. Science 1986;233:1389–94. Reprinted with permission from AAAS.

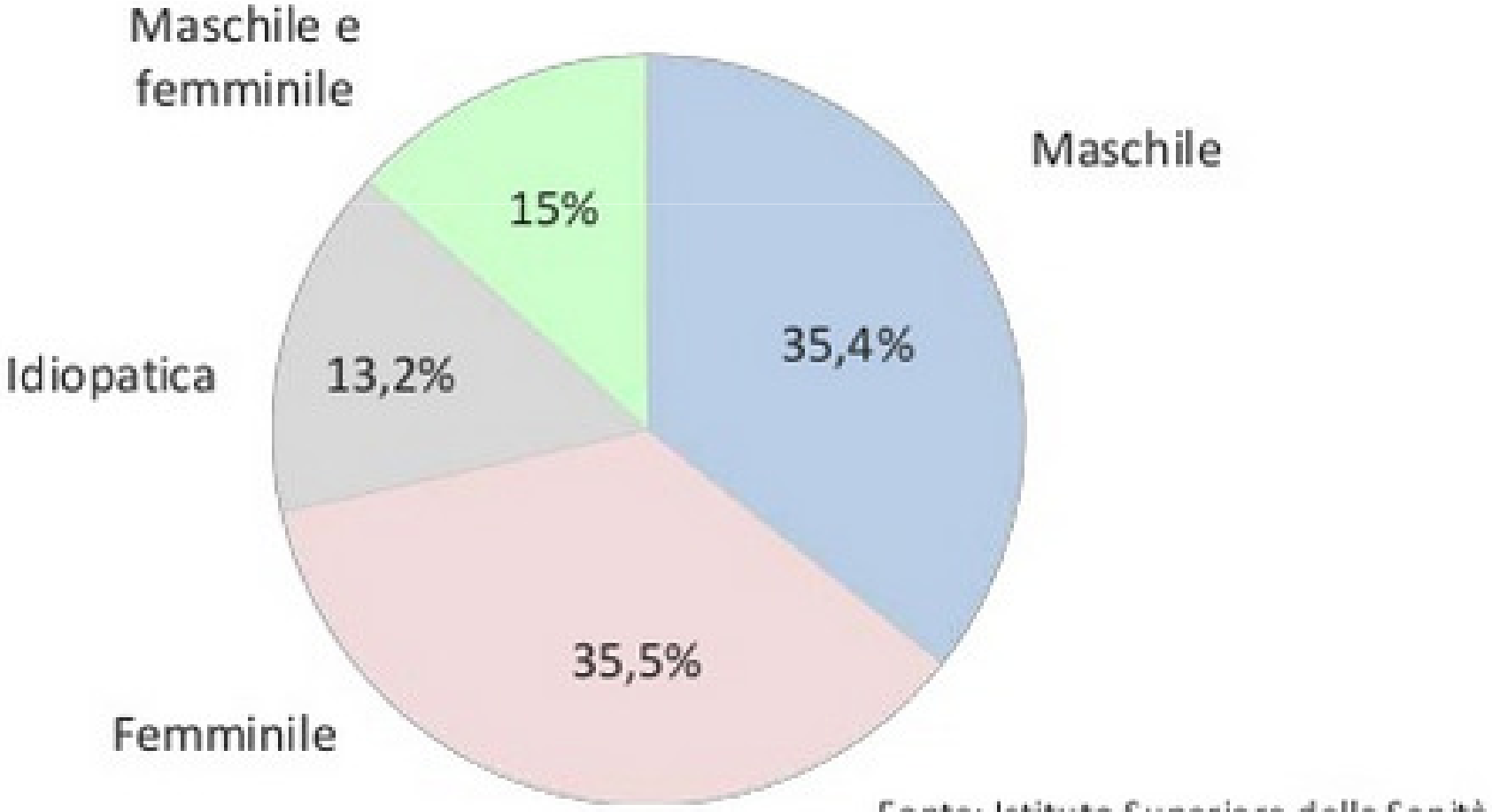
Practice Committee. Committee Opinion No. 589. Fertil Steril 2014.



Reprinted from The Funny Times / PO Box 18530 / Cleveland Heights, OH 44118
phone: (216) 371-8600 / e-mail: ft@funnytimes.com

Etiopatogenesi dell'infertilità

Cause di infertilità di coppia



Fonte: Istituto Superiore della Sanità

Etiopatogenesi dell'infertilità

Cause di infertilità femminile

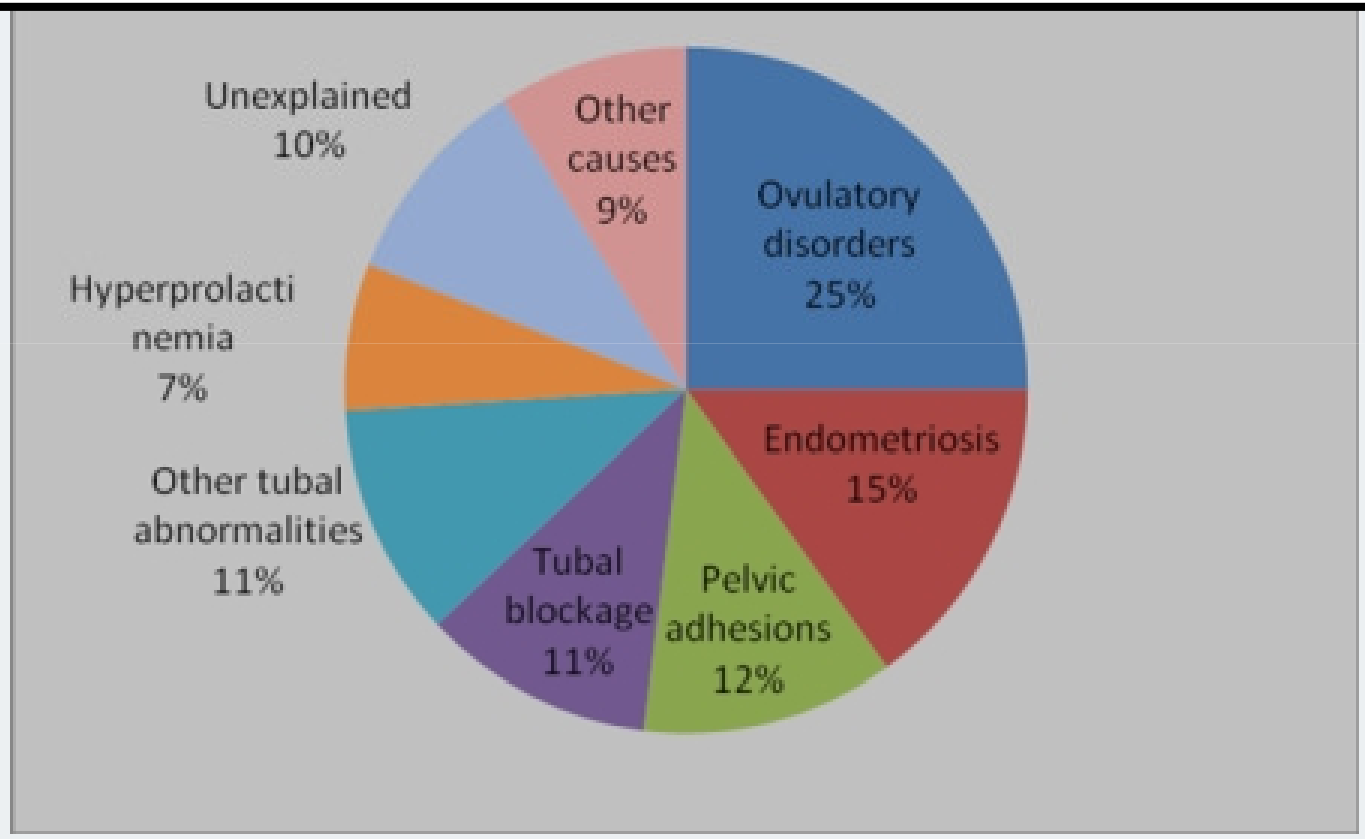


Fig. 1. Causes of female infertility. Data source: Wendy Kuohung, MD, Mark D Hornstein, MD. Causes of female infertility. In: UpToDate, Robert L Barbieri, MD (Ed), 2014.

Etiopatogenesi dell'infertilità

Cause di infertilità maschile

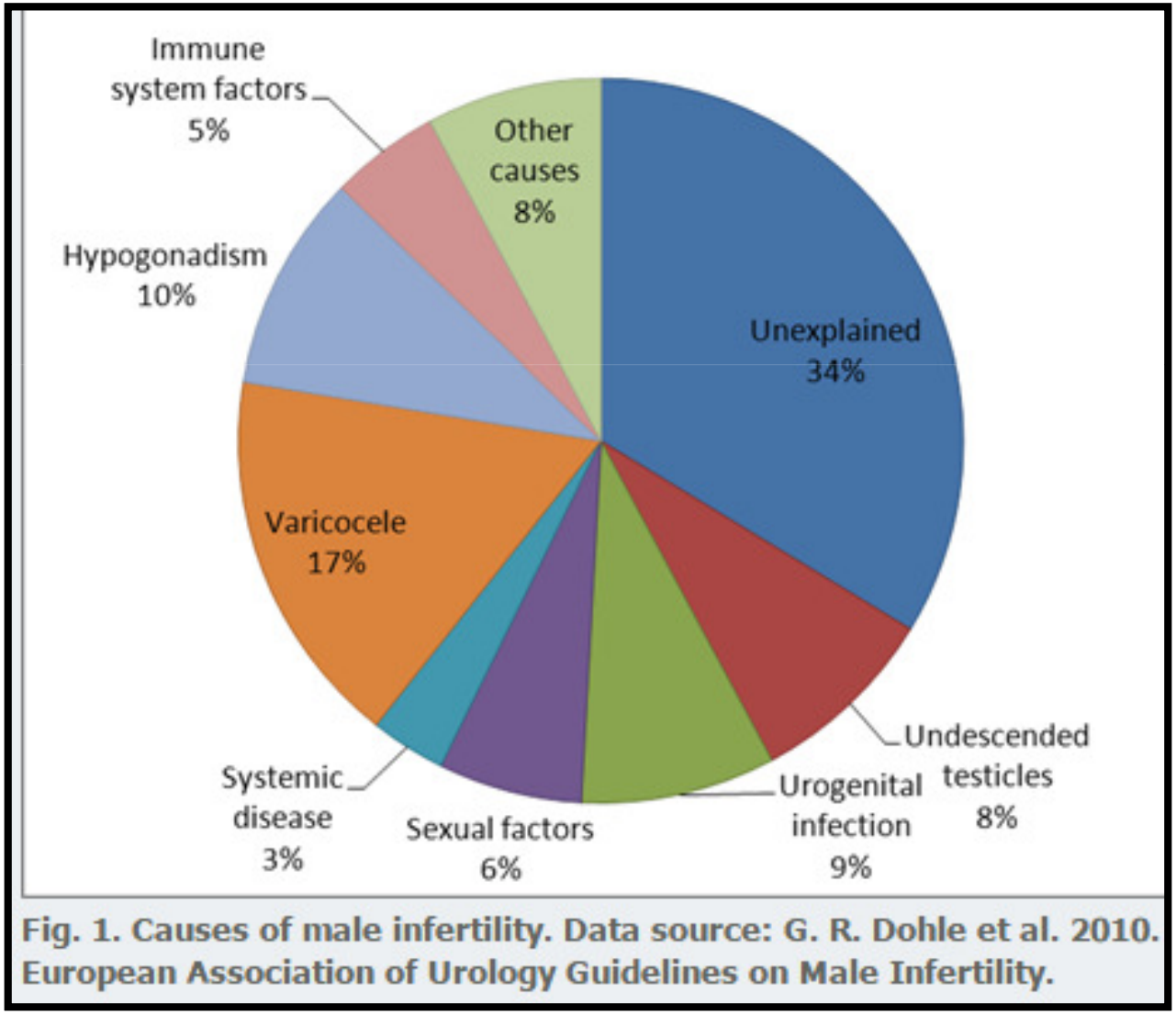


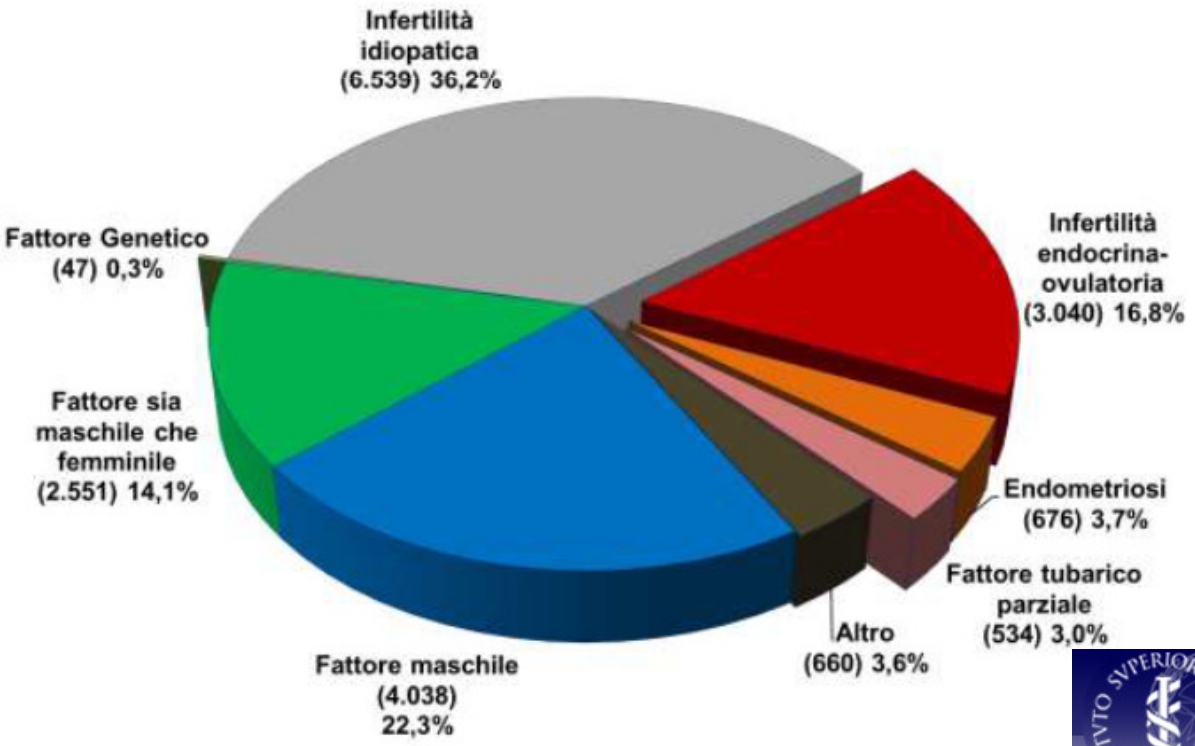
Fig. 1. Causes of male infertility. Data source: G. R. Dohle et al. 2010. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility.

Etiopatogenesi dell'infertilità

Cause di infertilità in coppie sottoposte a tecniche di PMA di I livello

Figura 3.1.: Distribuzione delle coppie trattate con Inseminazione Semplice, secondo le cause di infertilità. Anno 2012. (in parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto).

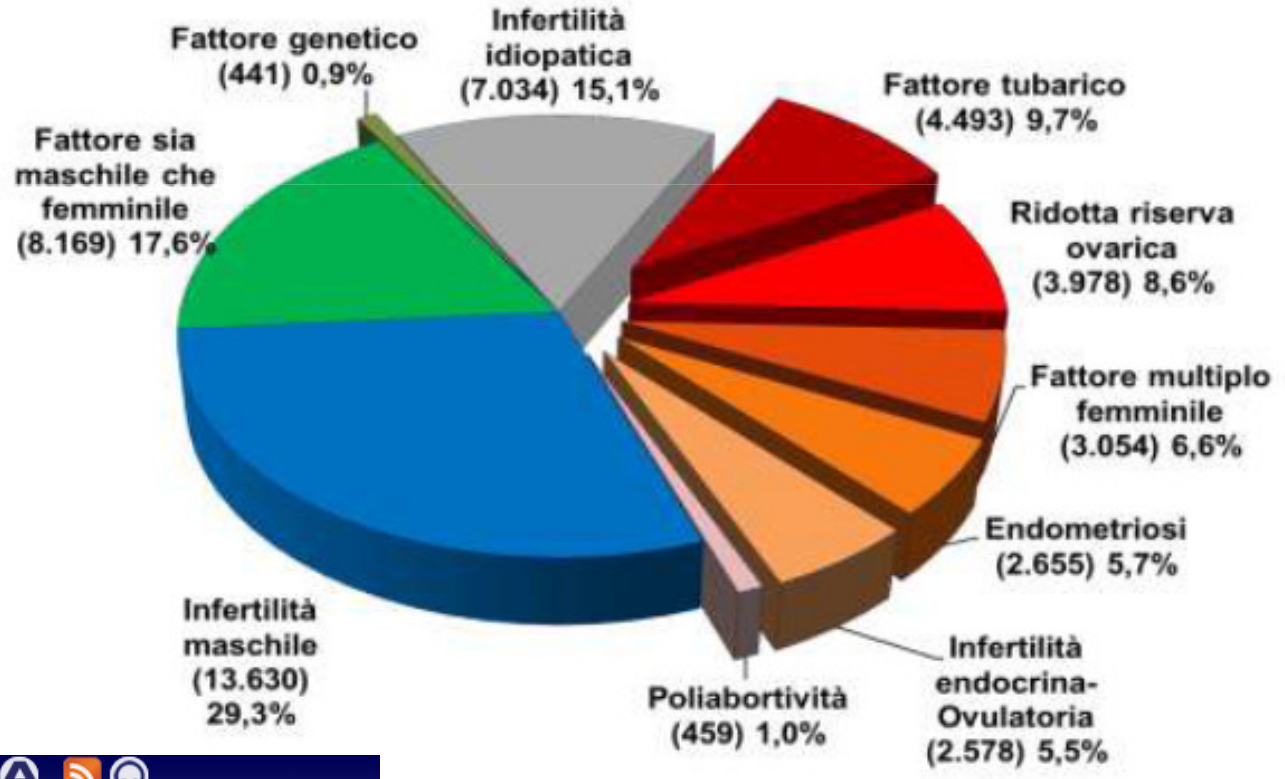
Totale Pazienti: 18.085



Etiopatogenesi dell'infertilità

Cause di infertilità in coppie sottoposte a tecniche di PMA di II livello

Figura 3.5: Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco, secondo le cause di Infertilità - anno 2012. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto) **Totale Coppie: 46.491**



Diagnosi di infertilità

Rischi da considerare nel percorso diagnostico della coppia infertile

"I already diagnosed myself on the Internet.
I'm only here for a second opinion."

Errate fonti d'informazione

Approccio medico non basato sull'evidenza scientifica

Diagnosi di infertilità

Fattori da valutare per un corretto percorso diagnostico della coppia infertile

Costi

Tempo

Utilità assoluta/relativa o inutilità delle indagini

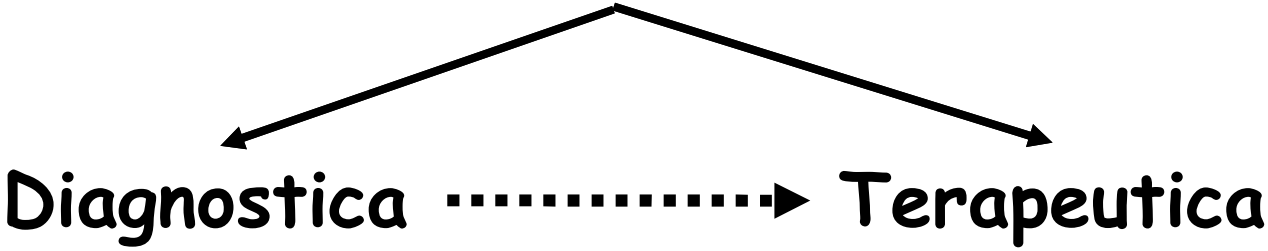
Invasività

Stress

Diagnosi di infertilità

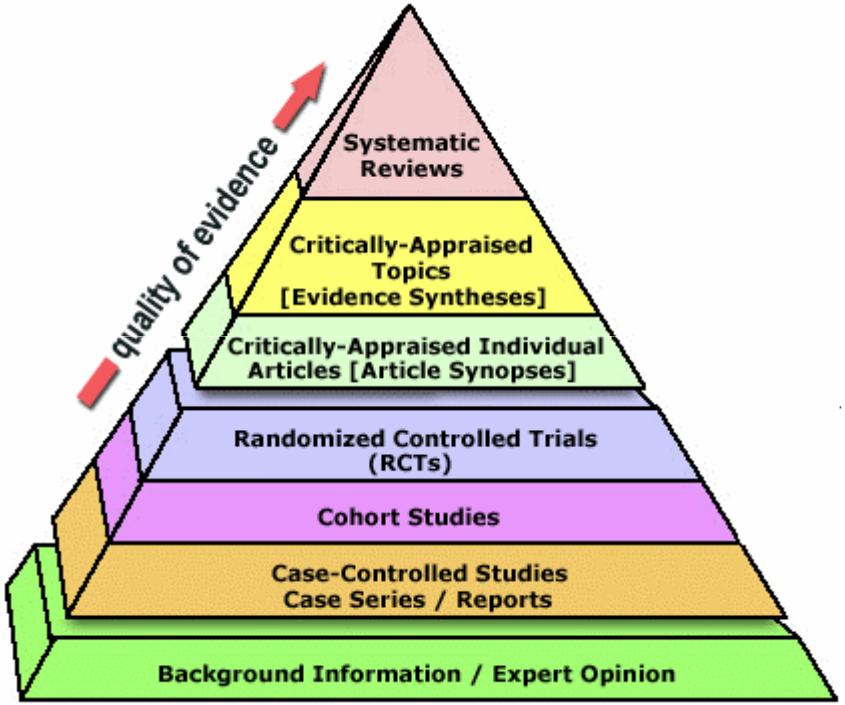
Caratteristiche di un corretto test diagnostico della coppia infertile

- Semplicità
- Accuratezza
- Rapidità di risposta
- Affidabilità
- **Utilità**



Diagnosi di infertilità

Corretto approccio al percorso diagnostico della coppia infertile



1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-72.

2. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington DC: Institute of Medicine, 2011.

Percorso diagnostico

A. Overall care pathway

Ottimizzazione del percorso diagnostico = ottimizzazione della terapia

Fields et al., BMJ 2013

Percorso diagnostico
Tempistica

Nessun esame deve/dovrebbe essere fatto con una tempistica sbagliata

Tempistica: quando iniziare il percorso diagnostico?

Dopo 12 mesi di coiti vaginali con eiaculazione in vagina: regola generale

Dopo 6 mesi in donne: di età ≥ 35 anni
e/o
con oligo-amenorrea
e/o
con sospetto fattore uterino e/o tubarico e/o peritoneale
e/ o
con alterazione dei parametri del liquido seminale del coniuge/partner

Practice Committee of the American Society for Reproducctive Medicine (ASRM), Fertil Steril 2012
Fields et al., BMJ 2013
La Sala et al., Infertilità Umana, EDRA Eds. 2014

Percorso diagnostico

Anamnesi
Esame obiettivo

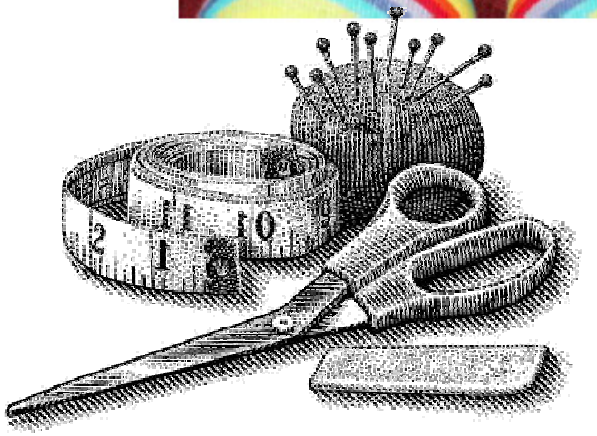
- Funzione ovulatoria
- Fattore uterino
- Fattore tubarico
- Fattore cervicale
- Fattore peritoneale

- Esame del liquido seminale (spermiogramma)
- Altre procedure e test per la valutazione del fattore maschile

Terapia dell'infertilità

Necessità di personalizzazione della terapia per l'infertilità di coppia

Una misura per tutte



Personalizzazione della terapia (tailoring)

Terapia dell'infertilità

- **Terapie mediche e/o chirurgiche specifiche**

  - Disordini ovulatori
  - Fattore uterino
  - Patologia tubarico-pelvica
  - Endometriosi

- **PMA**

Principi di terapia dell'infertilità

- La premessa per un corretto percorso terapeutico è il corretto inquadramento della coppia
- Il percorso terapeutico prevede:

1) Terapia specifica di condizioni patologiche cause/concause d'infertilità (es. chirurgia per fattore uterino, tubarico, endometriosi, etc.), seguita da ricerca di gravidanza naturale
2) Induzione dell'ovulazione semplice (con o senza monitoraggio della crescita follicolare e rapporti mirati)
3) Procreazione medicalmente assistita (PMA)
    - Tecniche di I livello
    - Tecniche di II livello

Induzione dell'ovulazione semplice

• INDICAZIONI: Disordini ovulatori (disordini ovulatori di tipo WHO II)

•CONDIZIONI PERMITTENTI:

-Assenza di fattore tubarico e/o maschile

-Età della donna <35aa

•FARMACI:

-Clomifene citrato

-Inibitori delle aromatasi

-Insulino-sensibilizzanti

} Solo in contesti sperimentali

PMA

Tecniche di I livello

Nelle tecniche di PMA di I livello la fertilizzazione degli ovociti avviene nel corpo della donna

PMA
Tecniche di I livello

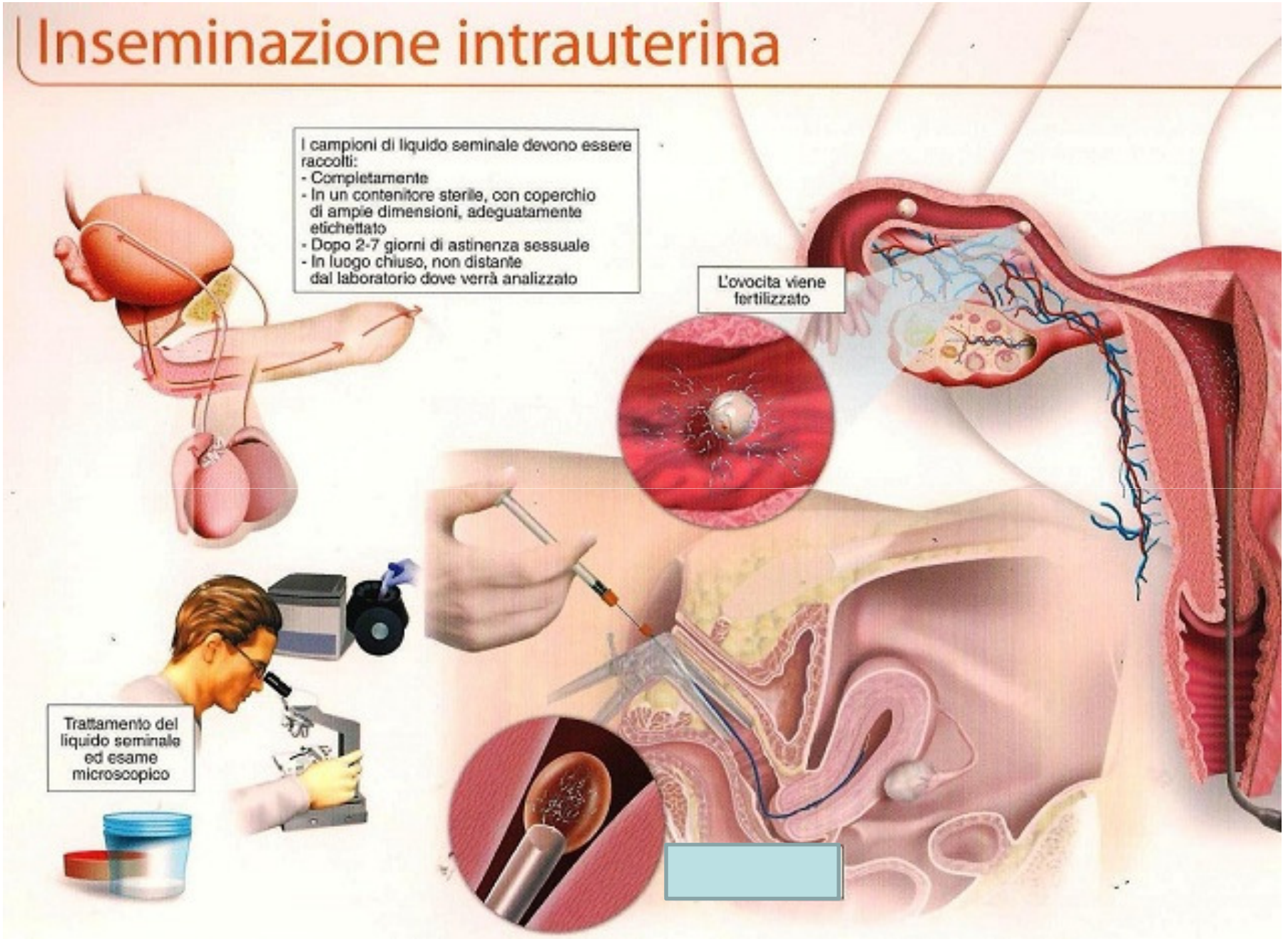
- Inseminazione intrauterina (*intrauterine insemination*, IUI)

-E' la tecnica di PMA di I livello più utilizzata

-Consiste nella deposizione in cavità uterina degli spermatozoi nel periodo periovulatorio

-La IUI può essere eseguita in un ciclo spontaneo o con una lieve stimolazione ovarica al fine di ottenere al massimo due/tre ovociti maturi

Inseminazione intrauterina



PMA

Tecniche di II livello

Nelle tecniche di PMA di II livello la fertilizzazione degli ovociti non avviene nel corpo della donna ma in laboratorio ("in provetta"o in vitro)

FIVET

TECNICA

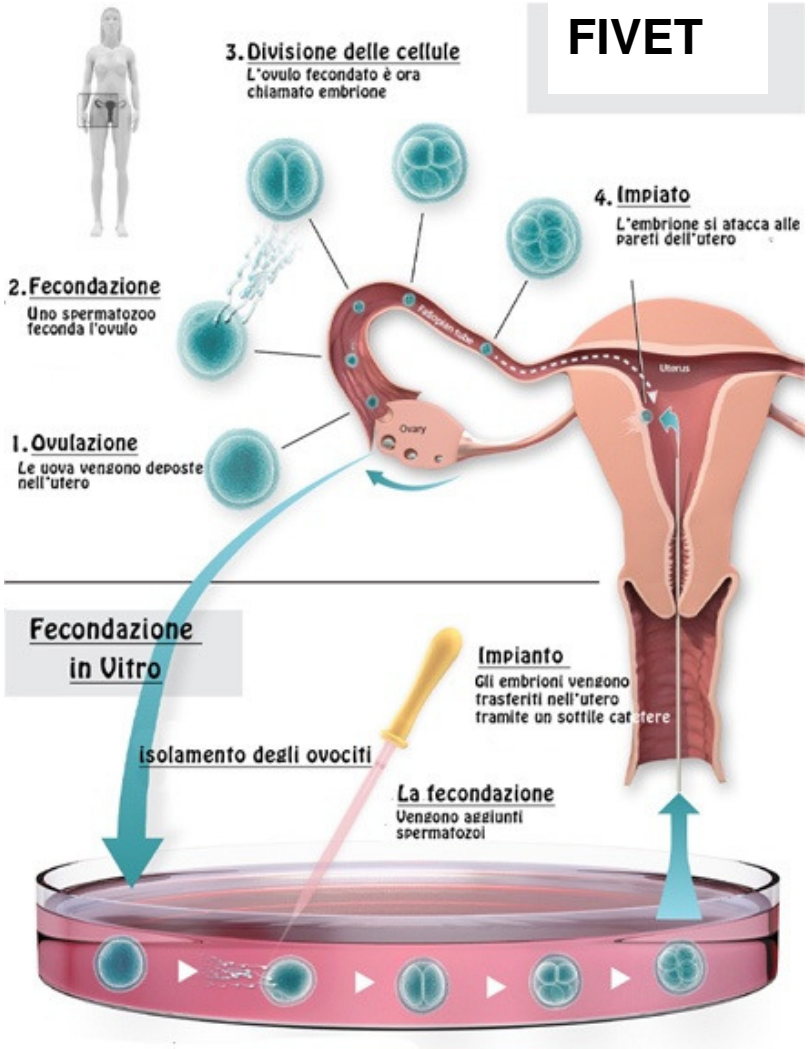
1. Induzione della crescita follicolare multipla (ICFM)
2. Monitoraggio della risposta ovarica all' ICFM
3. Induzione del completamento della maturazione follicolare e ovocita ria (triggering)
4. Prelievo ovocitario (PO)
5. Analisi del liquido seminale e tecniche di separazione degli spermatozoi
6. Inseminazione in vitro degli ovociti con gli spermatozoi dotati di motilità progressiva
7. Controllo della fertilizzazione in vitro degli ovociti
8. Coltura e valutazione degli embrioni ottenuti in vitro
9. Trasferimento embrionario (embryo transfer, ET)
10. Terapia con progesterone dopo l'ET
11. Dosaggio della gonadotropina corionica (hCG) plasmatica dopo l'ET e controllo ecografico in caso di gravidanza

ICSI/FIVET

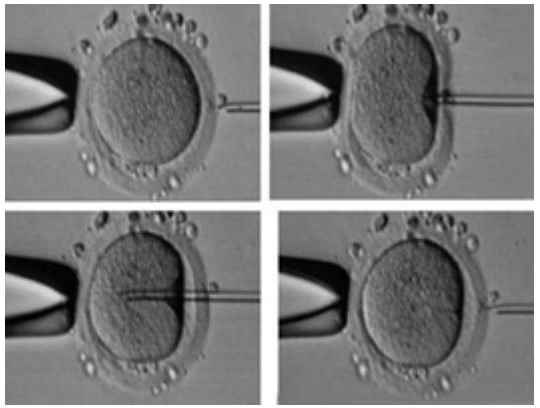
TECNICA

1. ICFM
2. Monitoraggio della risposta ovarica alla ICFM
3. Triggering
4. PO
5. Trattamento degli ovociti candidati alla iniezione intra-citoplasmica degli spermatozoi (intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI)
6. Selezione degli spermatozoi candidati alla ICSI
7. ICSI
8. Controllo della fertilizzazione in vitro degli ovociti
9. Coltura e valutazione degli embrioni ottenuti in vitro
10. ET
11. Terapia con progesterone dopo l'ET
12. Dosaggio dell'hCG plasmatica dopo l'ET e controllo ecografico in caso di gravidanza

FIVET e ICSI/FIVET



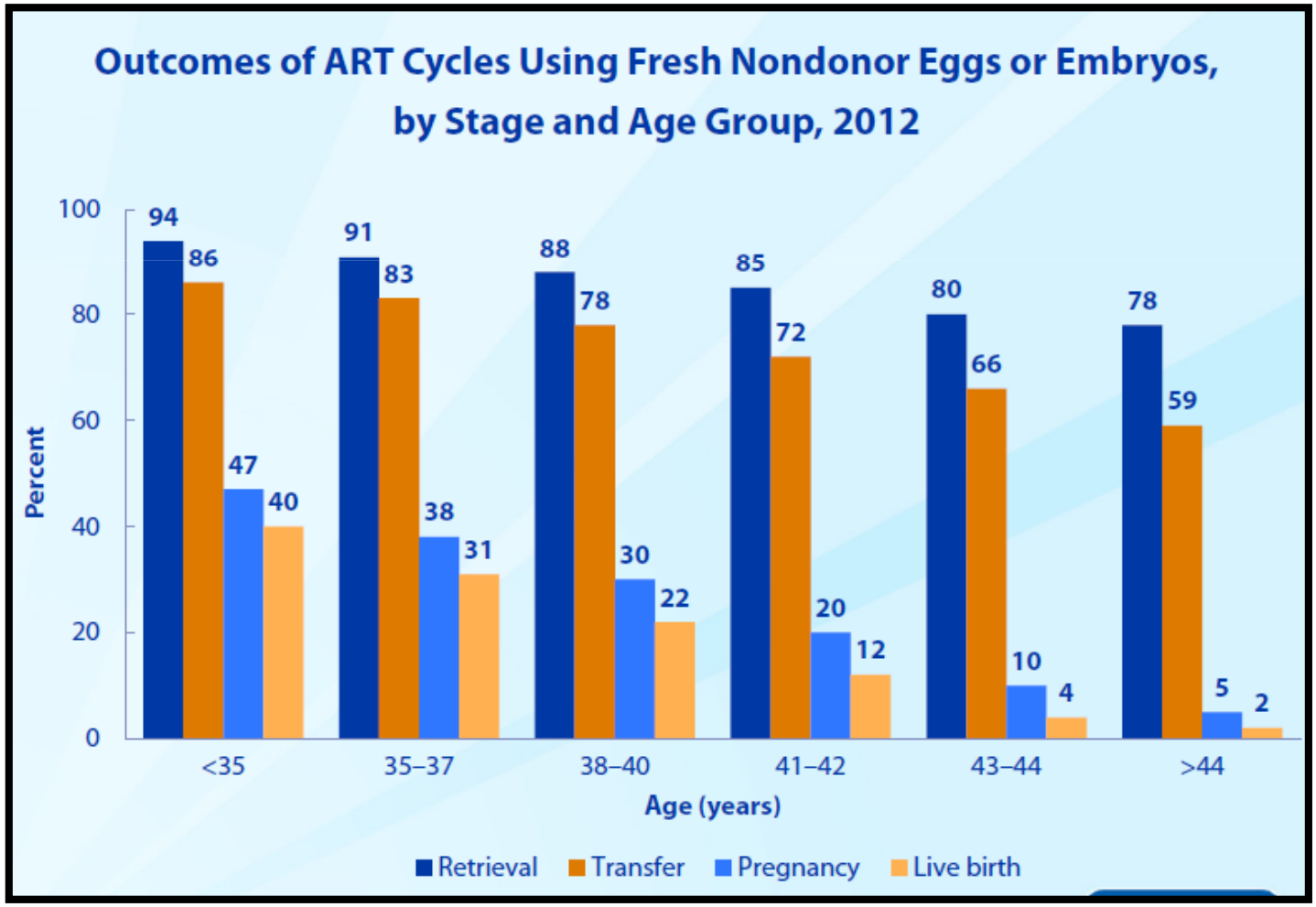
ICSI



FIVET e ICSI/FIVET

RISULTATI

Registro National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Stati Uniti 2012



FIVET e ICSI/FIVET

RISULTATI

Registro Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità, Italia 2013

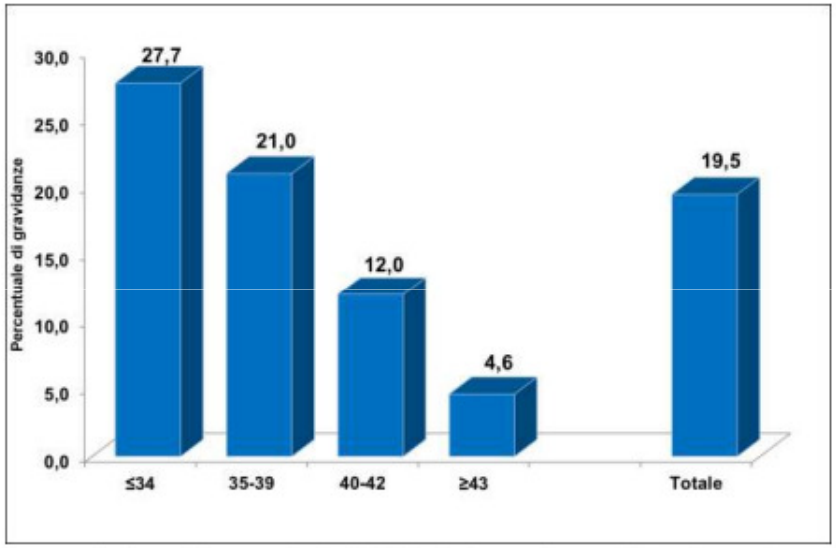
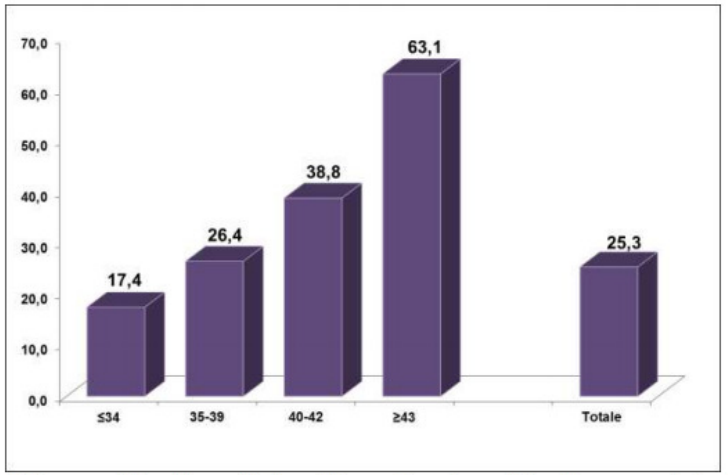


Figura 2: Percentuali di gravidanza sui cicli iniziati solo per le tecniche a fresco (FIVET e ICSI) secondo le classi di età delle pazienti, nell'anno 2013.



a 3: Percentuali di esiti negativi di gravidanze solo per le tecniche a fresco secondo le classi di età delle pazienti, nell'anno 2013.

FIVET e ICSI/FIVET

COMPLICANZE

Le complicanze possono essere suddivise schematicamente nei seguenti quattro gruppi:

1. Complicanze aspecifiche correlate alla chirurgia delle tecniche di PMA
2. Complicanze specifiche correlate alla chirurgia delle tecniche di PMA.
3. Complicanze causate/dipendenti dalla ICFM, quali la sindrome da iperstimolazione ovarica severa (*ovarian hyperstimulation syndrome,* OHSS) e le gravidanze multifetali (2 o più feti)
4. Complicanze correlate alla gravidanza da PMA

Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi"

Presentazione, attività e risultati del Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi" dell'Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS, Reggio Emilia

Direttore: Prof. G.B. La Sala

Il Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi" è una struttura di III livello accreditata dalla Regione Emilia Romagna con delibera regionale di accreditamento/determinazione regionale n°2401 del 26 marzo 2009

Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita

Centri in Italia

Www.iss.it

ISS : RPMA : Centri in Italia e Referenti Regionali

Regione: Emilia Romagna

Regione Emilia Romagna

Centri selezionati 21

* visualizza la definizione di livello centro

Centro	Pr	Liv. *	Servizio	Scheda
ARTeBIOS *Via Giardini, 11 - 48022 - Lugo*	RA	I	Privato	
Laboratorio di Fisiopatologia della Riproduzione Umana - P.O. di Lugo *Viale Dante, 10 - 48022 - Lugo*	RA	III	Pubblico	
Centro Palmer s.r.l. *Via Fratelli Cervi, 75/B - 42124 - Reggio nell'Emilia*	RE	II	Privato	
Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità Involontaria di Coppia "P-Bertocchi"- A.O. Arcispedale S. Maria Nuova *Viale Risorgimento, 80 - 42133 - Reggio nell'Emilia*	RE	III	Pubblico	
Nuova Ricerca s.r.l. *Via Settembrini 17H - 47900 - Rimini*	RN	I	Privato	
Ospedale Cerves *Via Beethoven, 1*				
Santa Caterina *Via Angeloni, 8*				
Synlab Emilia Ro *Via Libero Missir*				

Selezionare una regione

egione: 21

PMA
Procreazione Medicalmente Assistita
REGISTRO NAZIONALE

Stato attuale del Centro: ATTIVO

Data ultima revisione: 04/04/2015

ANAGRAFICA DEL CENTRO

Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità Involontaria di Coppia "P-Bertocchi"- A.O. Arcispedale S. Maria Nuova

Tipo di Servizio e Livello: Pubblico, Livello III

Indirizzo: Viale Risorgimento, 80 - 42133 - Reggio nell'Emilia - RE

Telefono: 0522/296466 **Fax:** 0522/295909

Email: lasala.giovanni@asmn.re.it

Responsabile del Centro: Prof. La Sala Giovanni Battista

Storia

1987→ GIFT

1989→ FIVET

1995 → ICSI/FIVET

2004 → CONGELAMENTO DEGLI OVOCITI

2007→ BANCA DEL SEME

2009 → CONGELAMENTO DEGLI EMBRIONI

2010→ PROGETTO DI GENITORIALITA' RESPONSABILE E PMA PER LE COPPIE SIERODISCORDANTI

2013→ PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' FEMMINILE

Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi"

Attività

PMA
Procreazione Medicalmente Assistita
REGISTRO NAZIONALE

Stato attuale del Centro: ATTIVO

Data ultima revisione: 04/04/2015

DATI TECNICI

Attività di Crioconservazione (si intende chi esegue queste tecniche nella sua pratica clinica di routine)

Tecniche Applicate

IUI:	No	**GIFT:**	No
ICSI:	Sì	**Attività di crioconservazione degli ovociti (FO)*:**	Sì
FIVET:	Sì	**Attività di crioconservazione degli embrioni (FER)*:**	Sì
		Trattamento coppie siero-discordanti per HIV:	Sì

Altre Tecniche
IMSI, POLSCOPIO, SPERM WASHING (HIV, HCV E COINFETTI HIV/HCV), PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' FEMMINILE CON CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

Metodologie di prelievo chirurgico degli spermatozoi

MESA:	No	**TESA:**	Sì
MESE:	No	**TESE:**	Sì
PESA:	No	**Attività di crioconservazione degli spermatozoi*:**	Sì

Altre Metodologie
PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' MASCHILE CON CRIOCONSERVAZIONE DI LIQUIDO SEMINALE O SPERMATOZOI TESTICOLARI

* per legge tutti i centri di II e III Livello debbono dotarsi di attrezzature adeguate per applicare le migliori tecniche di crioconservazione e scongelamento dei gameti e di crioconservazione degli embrioni (linee guida 11 aprile 2008 "Criopreservazione dei gameti Criopreservazione degli embrioni" Art. 14 commi 3 ed 8 della Legge 40/2004)

Iter diagnostico dell'infertilità di coppia

Terapie mediche e chirurgiche dell'infertilità femminile e maschile

Induzione della ovulazione (IO)
Induzione della crescita follicolare multipla (ICFM)
il monitoraggio della IO e della ICFM

Prelievo ovocitario

Inseminazione in vitro degli ovociti con le tecniche FIVET e ICSI/FIVET

Prelievo chirurgico degli spermatozoi tramite agoaspirato testicolare (TEsticular Sperm Aspiration o TESA) e biopsia testicolare (TEsticular Sperm Extraction o TESE)

Congelamento di ovociti
Congelamento di embrioni
Congelamento di spermatozoi presso la Banca del Seme per la preservazione della fertilità maschile, anche in pazienti con infezione da HIV/HCV
Preservazione della fertilità femminile

Progetto Multidisciplinare di PMA e Genitorialità Responsabile per le coppie con infezione da HIV/HCV

Servizio di Psicologia Clinica per le coppie che desiderano avere colloqui di consulenza psicologica e/o di sostegno psicologico

Consulenze andrologiche per problematiche di infertilità maschile

Servizi offerti: multidisciplinarità

Psicologia Clinica

Breast cancer Unit

Genetica clinica

Malattie infettive

Laboratorio di genetica

Laboratorio di microbiologia

Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi"

Risultati

FOCUS SULLA STRUTTURA DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA DEL SANTA MARIA NUOVA

Con 1.250 cicli all'anno è centro di riferimento nazionale per la procreazione medicalmente assistita

Al Santa Maria Nuova è presente il primo centro pubblico in Italia per numero di cicli di procreazione medicalmente assistita (PMA). La Struttura di Ostetricia e Ginecologia è, quindi, uno degli esempi di come questo Ospedale sia riuscito a valicare i confini provinciali e regionali e si sia proposto come punto di riferimento nazionale per la diagnosi, la cura e la ricerca su specifiche patologie.

"Nel nostro Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia, intitolato all'infermiera Patrizia Bertocchi, realizziamo circa 1250 cicli di PMA di II e III livello con embrioni freschi, cui si aggiungono circa 300 cicli di PMA con embrioni congelati", spiega il Prof. Giovanni B. La Sala, Direttore della Struttura Complessa di Ostetricia Ginecologia e Professore Straordinario di Ostetricia e Ginecologia presso l'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia (Unimore).

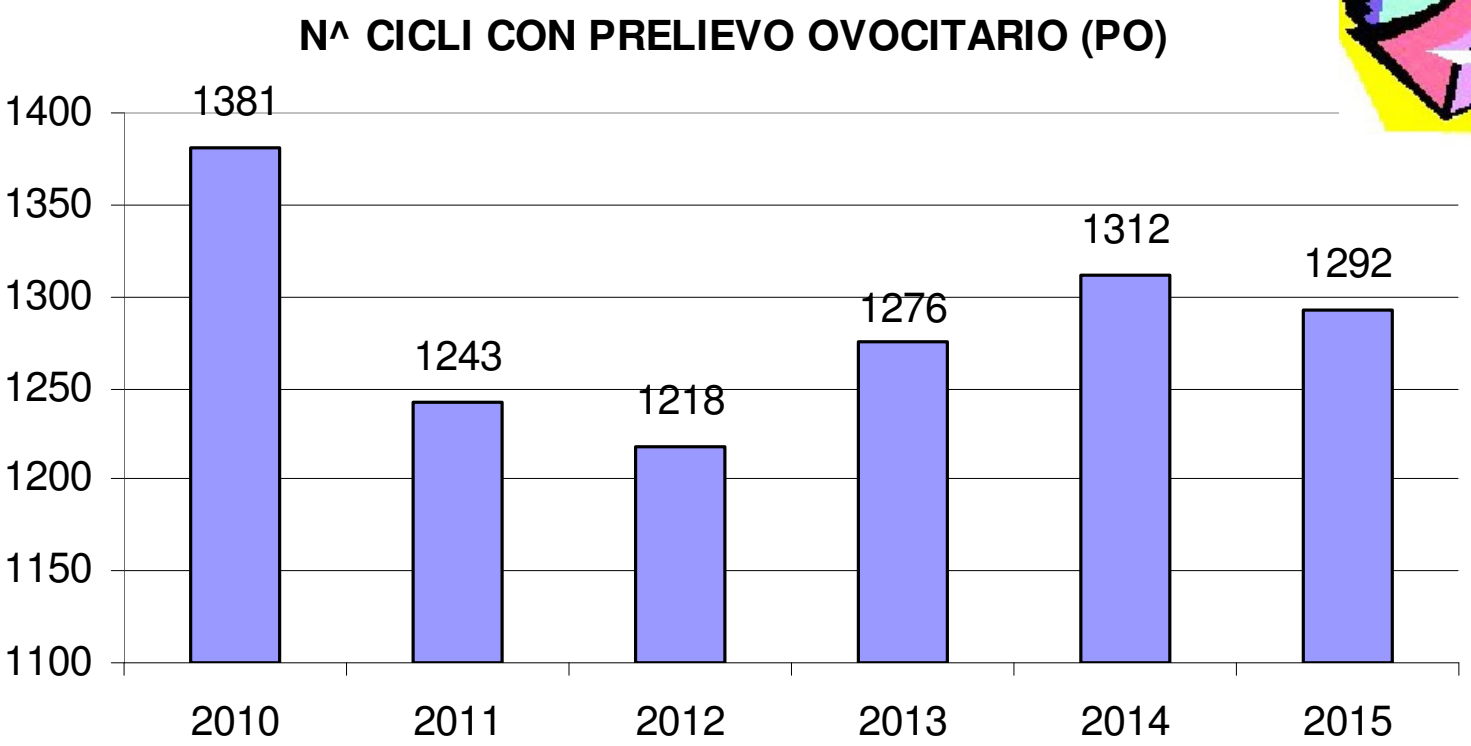
Questi numeri testimoniano l'attrazione che Reggio Emilia esercita per la diagnosi e la terapia della sterilità di coppia: "Delle coppie che afferiscono a noi – dice il Prof. La Sala – soltanto il 30% proviene da questa provincia mentre il 40% circa proviene dalle altre province emiliano-romagnole e il restante 30% dalle altre regioni italiane".

I numeri raccontano anche il radicamento e la considerazione di una struttura che ha una storia molto lunga, pionieristica nelle sue fasi iniziali: "Abbiamo iniziato con la PMA a febbraio del 1987. In quel periodo, ad eccezione di qualche ospedale universitario, nessun altro ospedale del Servizio Sanitario Nazionale eseguiva le tecniche di PMA in Italia", dice il Prof. La Sala.

Altra attività fondamentale è la preservazione della fertilità, sia maschile che femminile, a fronte di patologie che la possono mettere a rischio, come ad esempio i tumori dell'apparato riproduttivo o, nelle donne, l'endometriosi. Anche qui i numeri sono importanti: il Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità "*Patrizia Bertocchi*" ha effettuato finora la crioconservazione del liquido seminale maschile su 532 pazienti, con 690 campioni congelati mentre per la crioconservazione degli ovociti femminili le pazienti finora arruolate sono 23, per un totale di 13 cicli di crioconservazione e di 121 ovociti crioconservati.

Questi importanti risultati assistenziali vanno di pari passo con l'impegno nella formazione di tutto il personale (biologi, infermieri, medici, ostetriche, ecc.), che garantisce continuità di esperienza e di professionalità, e nella ricerca. Il personale del Reparto ha pubblicato o collaborato alla pubblicazione di 44 articoli scientifici su riviste internazionali nel biennio 2012-2014.

Risultati…un pò di numeri



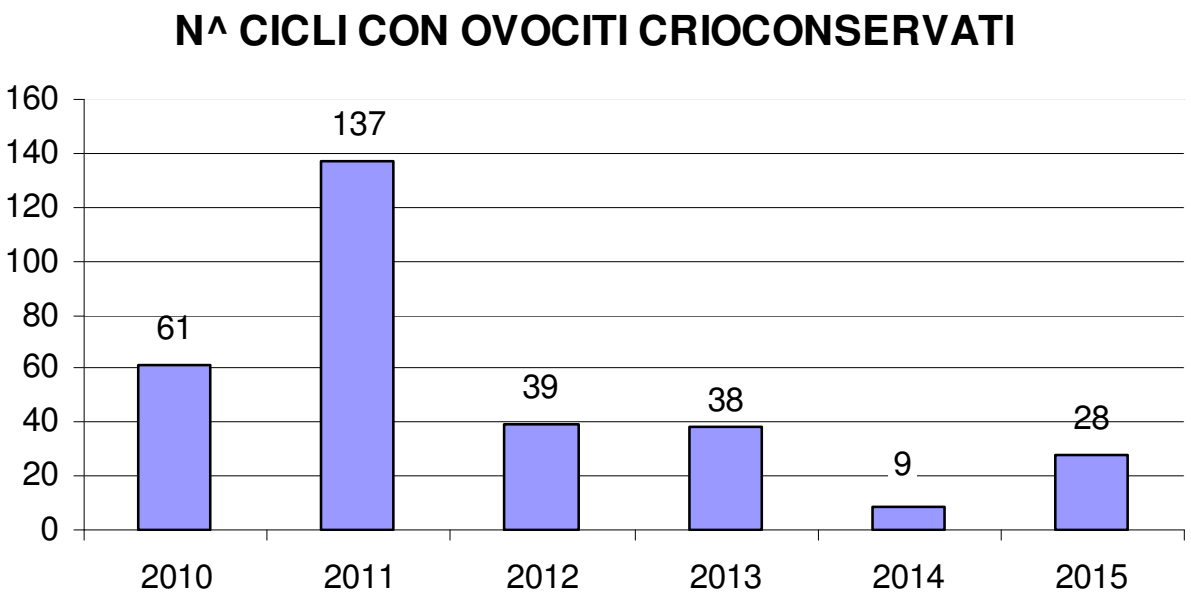
Risultati…un pò di numeri

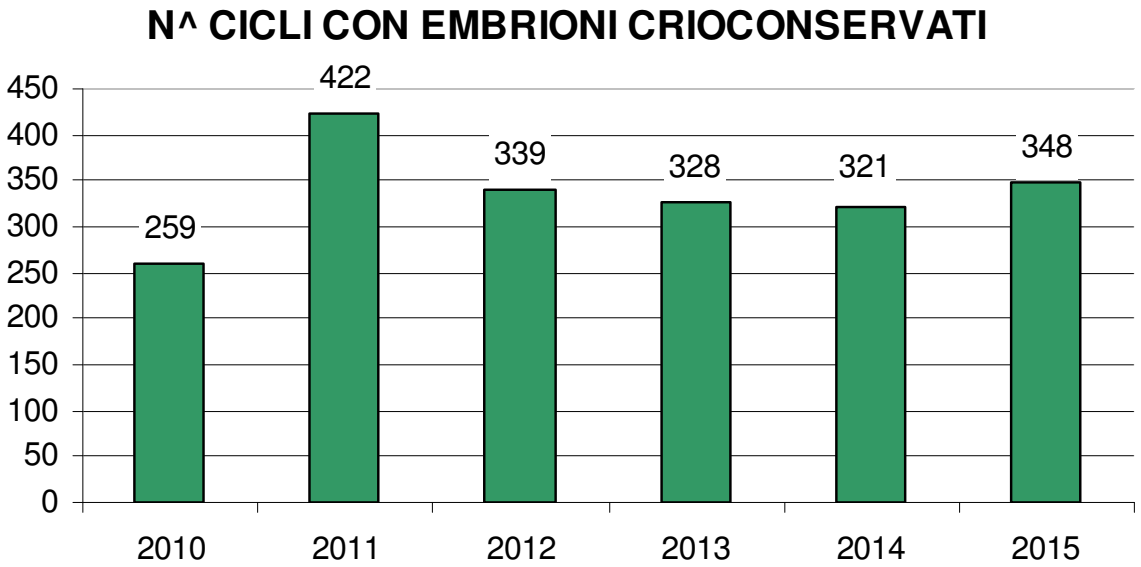
CICLI A FRESCO

ANNO	2010	2011	2012	2013	2014	2015
% Gravidanze totali/PO (n.)	19.6 (271)	20.4 (254)	24.5 (298)	19.4 (248)	21.0 (275)	21.6 (279)
% Gravidanze cliniche/PO (n.)	16.0 (221)	15.5 (193)	18.2 (222)	14.7 (188)	15.7 (207)	15.8 (204)
% Parti/PO (n.)	12.1 (167)	13.1 (163)	13.2 (161)	10.8 (138)	12.6 (165)	11.7 * (151)

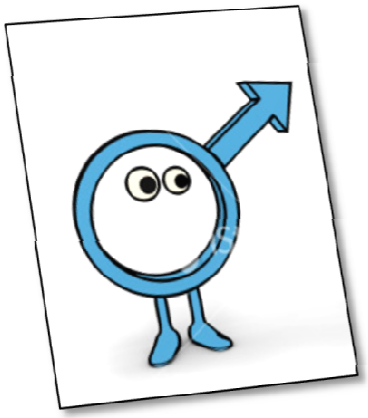
* parti + gravidanze in corso

Risultati…un pò di numeri



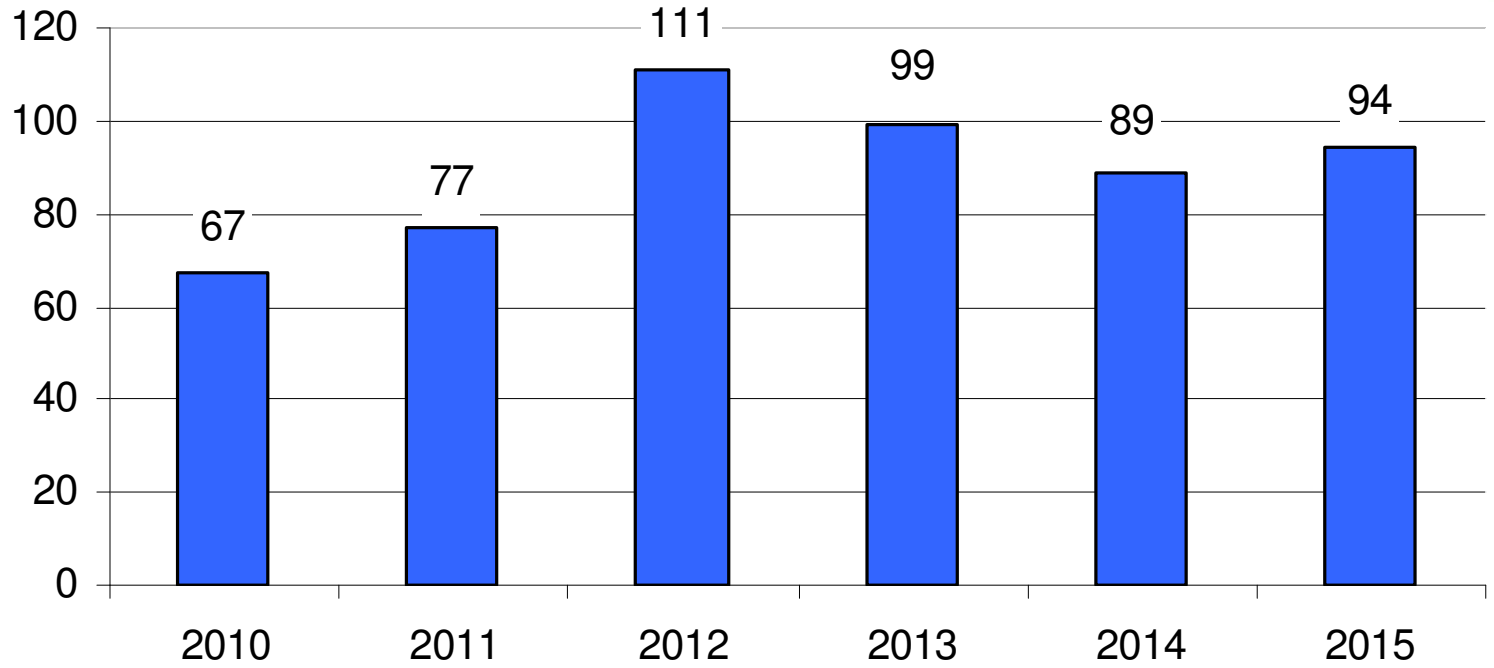


Risultati…un pò di numeri



BANCA DEL SEME

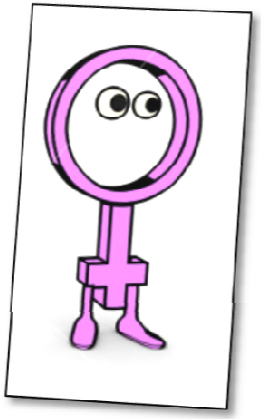
UOMINI CHE HANNO CONGELATO GLI SPERMATOZOI



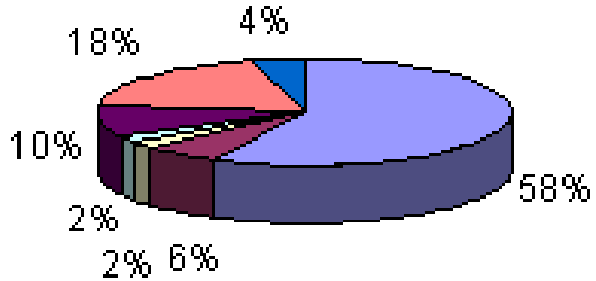
TOTALE : 595

Risultati…un pò di numeri

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' FEMMINILE



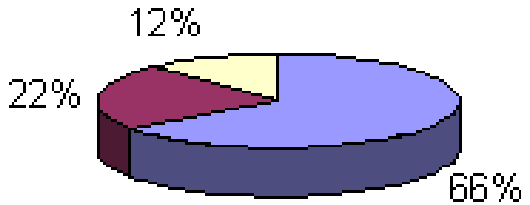
INDICAZIONI ALLA CONSULENZA RIPRODUTTIVA



- K mammario
- ADK endometrio
- K ovaio
- K tiroide
- Linfoma di Hogkin
- Altre neoplasie
- Patologie non oncologiche

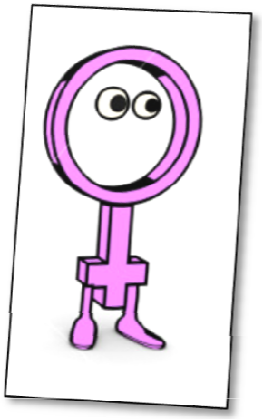
PROVENIENZA PAZIENTI
counseling riproduttivo per preservazione fertilità

- Reggio Emilia e provincia
- Regione Emilia Romagna
- Fuori Regione



Risultati…un pò di numeri

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' FEMMINILE



PAZIENTI CHE HANNO AVUTO ACCESSO ALLA TECNICA DI CONGELAMENTO OVOCITARIO (GENNAIO 2013- MARZO 2016)	
N^ pazienti	28
Età media	32.3 ± 4.7
N^ medio di ovociti recuperati al PO	8.6 ± 6.5
N^ medio di ovociti crioconservati	8.0 ± 5.9
N^ scongelamenti ovocitari	0

Come indicato da linee guida nazionali ed internazionali, la futura genitorialità deve essere parte integrante del percorso diagnostico-terapeutico del paziente oncologico in età fertile,

senza ritardare l'inizio delle terapie.

Grazie per la vostra
cortese attenzione