

Procreazione Medicalmente Assistita nell' ULSS 1 Dolomiti

Dott. Eugenio La Verde

REGIONE VENETO

AZIENDA ULSS N. 1 DOLOMITI

OSPEDALE GIOVANNI PAOLO II
PIEVE DI CADORE

CENTRO PMA

REGIONE DEL VENETO



ULSS 1
DOLOMITI

Istat, Italia sempre più vecchia: popolazione in calo e nascite al minimo storico

IL RAPPORTO NATALITA' E FECONDITA'

Istat, in otto anni 100mila neonati in meno: «Crisi della natalità»

L'istituto di statistica conferma che il nostro Paese è sempre più popolato da anziani. Dal 2015 al 2016 sono nati 12 mila bambini in meno.

Nel 2017 si conteggiano **464'000 nascite**: dato che segna il nuovo minimo storico e il **2% in meno** rispetto al 2016, quando se ne ebbero 473mila. Si tratta della **nona consecutiva diminuzione dal 2008**, anno in cui furono pari a 577mila.

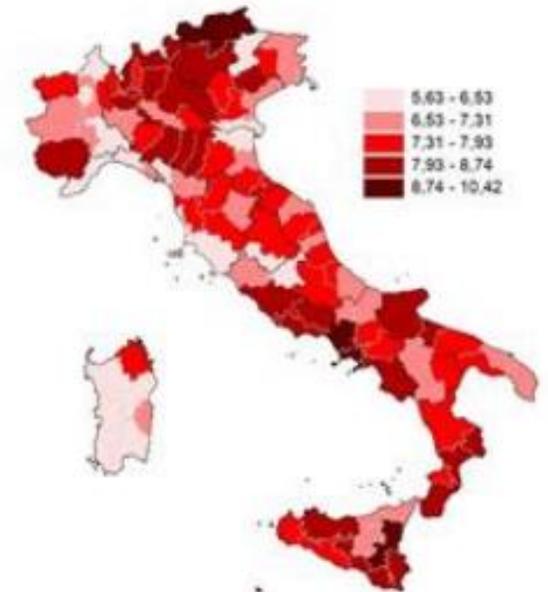
Sopra la media nazionale (-1,6 abitanti per mille) si collocano, seppur contraddistinte da variazioni di segno negativo, anche Toscana (-0,5) e Veneto (-0,8).

Il numero medio di figli per donna scende a 1,34 (1,46 nel 2010).

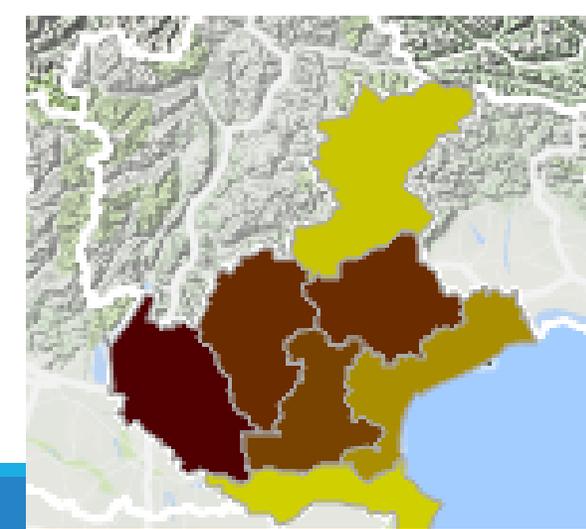
Analisi epidemiologica

Classifica e Mappa tematica del "TASSO DI NATALITÀ"[1]
nelle Province della Regione di VENETO

Tasso di natalità



media nazionale 8/mille



P	Province	Tasso di Natalità (‰)
1°	Verona	8,6
2°	Treviso	8,2
3°	Vicenza	8,2
4°	Padova	7,9
Regione VENETO		7,9
5°	Venezia	7,2
6°	Belluno	6,8
7°	Rovigo	6,6



Elaborazioni dati ISTAT

$$\text{Tasso di Natalità} = (\text{Nati} / \text{Popolazione media}) * 1.000$$

Provincia di BELLUNO

Regione di VENETO

Demografia | Economia | Classifiche e Mappe Tematiche

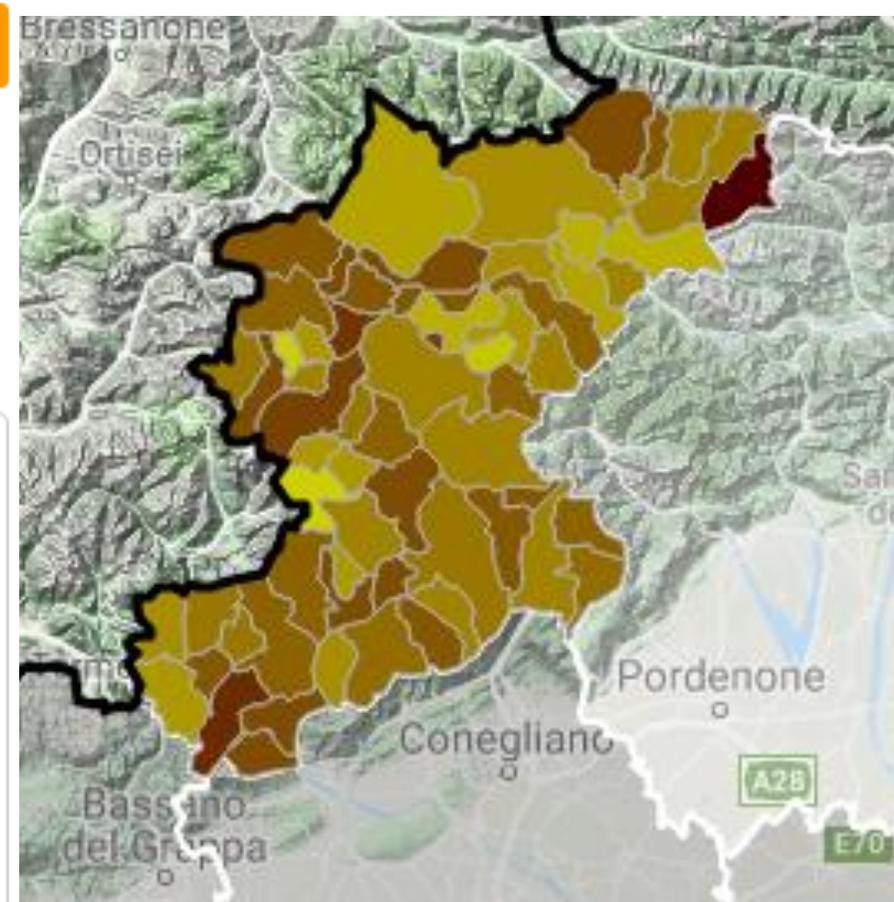
Sintesi | Densità demografica | Dimensione demografica | Componenti della famiglia | % di Stranieri

Tasso di Natalità | Tasso di Mortalità | Tasso Migratorio | Tasso di Crescita | Tasso di Crescita Stranieri

Età media | Indice di Vecchiaia | % di Celibi/Nubili | % di Divorziati/e | % di Vedovi/e

Classifica e Mappa tematicadel "TASSO DI NATALITA'"^[1] nei Comuni della Provincia di BELLUNO

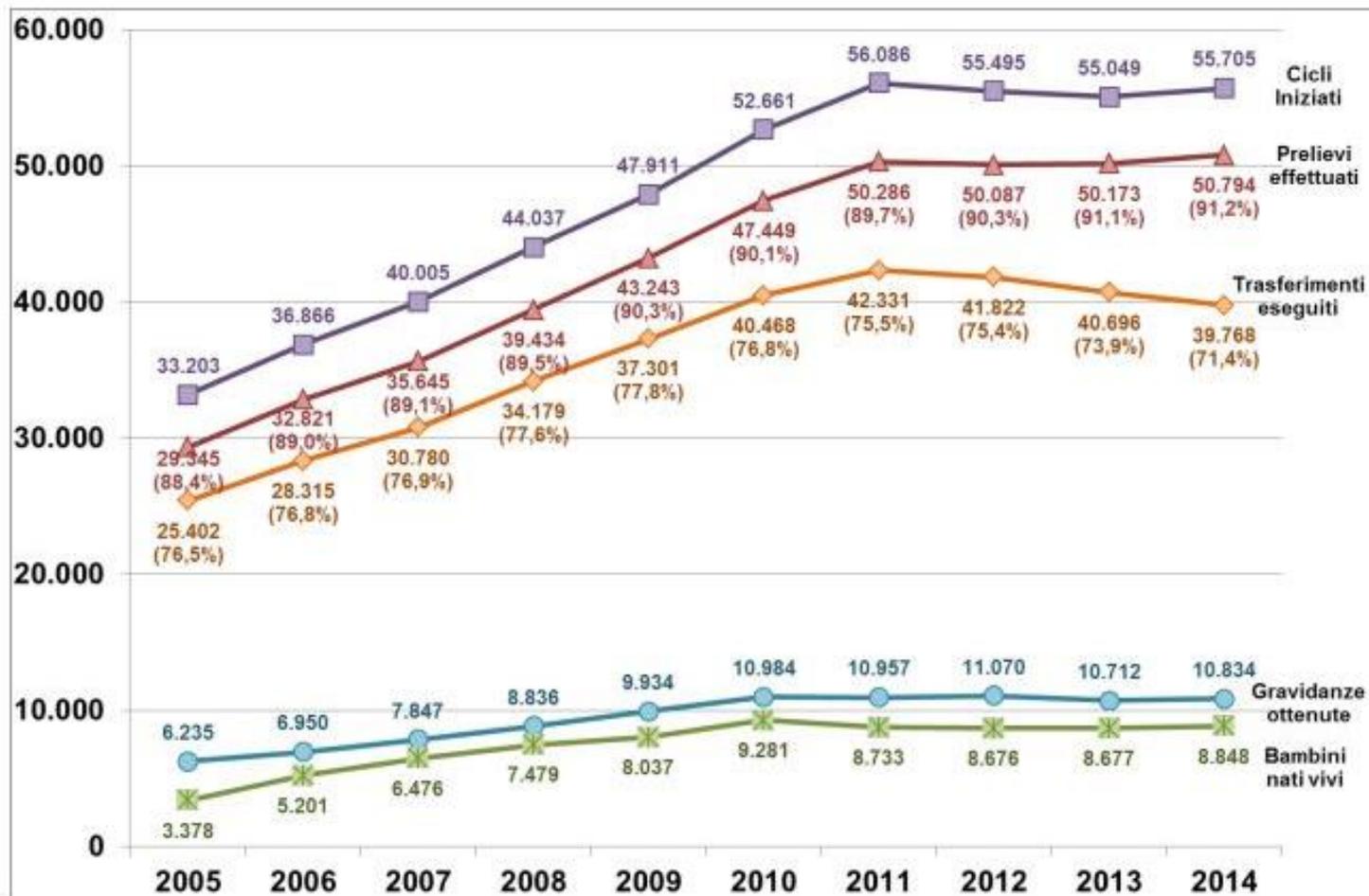
P	Comuni	Tasso di Natalità (‰)
1°	Sappada	12,1
2°	Seren del Grappa	9,8
3°	Alleghe	9,1
4°	Zoppè di Cadore	8,7
5°	Taibon Agordino	8,6
6°	Colle Santa Lucia	8,3
7°	Santa Giustina	8,2
8°	Alano di Piave	8,2
9°	Sedico	8,2
10°	Comelico Superiore	8,1
11°	Quero Vas	8,1
12°	San Vito di Cadore	8,0
13°	Canale d'Agordo	8,0
14°	Selva di Cadore	7,7



Provincia BL

13 comuni su 64 superano l'8/mille di natalità

Epidemiologia



55.654 tecniche di PMA di II/III livello

200 centri

«1 centro di PMA ogni 200.000 abitanti»

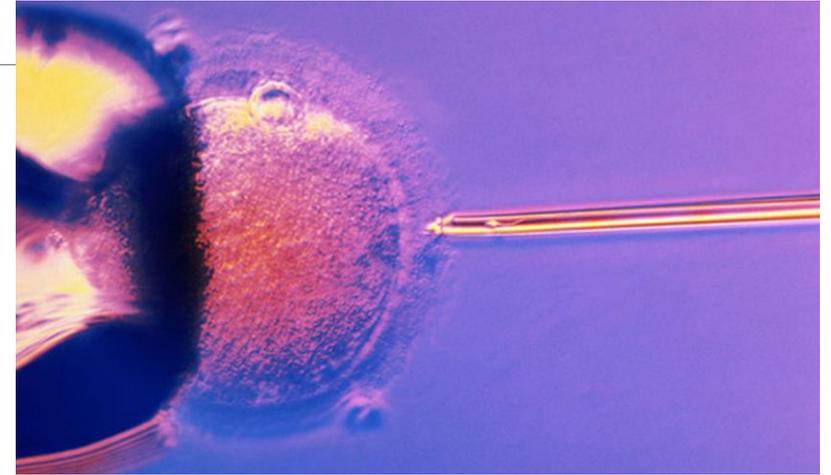
10.834 gravidanze

8.848 bambini nati

Analisi epidemiologica

*le nascite dovute alle tecniche di PMA rappresentano il **2,4%** del totale nazionale*

*L'impatto della presenza di un centro PMA funzionante sul territorio, si stima in un **aumento del tasso di natalità di 0,5 punti per mille***



tale proporzione è paragonabile a quella registrata nella maggior parte dei Paesi europei, dove le nascite da procreazione assistita ammontano ad una quota che va dall'1 al 4 per cento del totale dei nati in un anno

(Nybo Andersen et al., 2007; Präg, Mills, ibidem)

Sterilità/Infertilità di coppia

Viene definita sterilità (infertilità) l'assenza di concepimento, oltre ai casi di patologia riconosciuta, dopo 12 mesi di regolari rapporti sessuali non protetti.

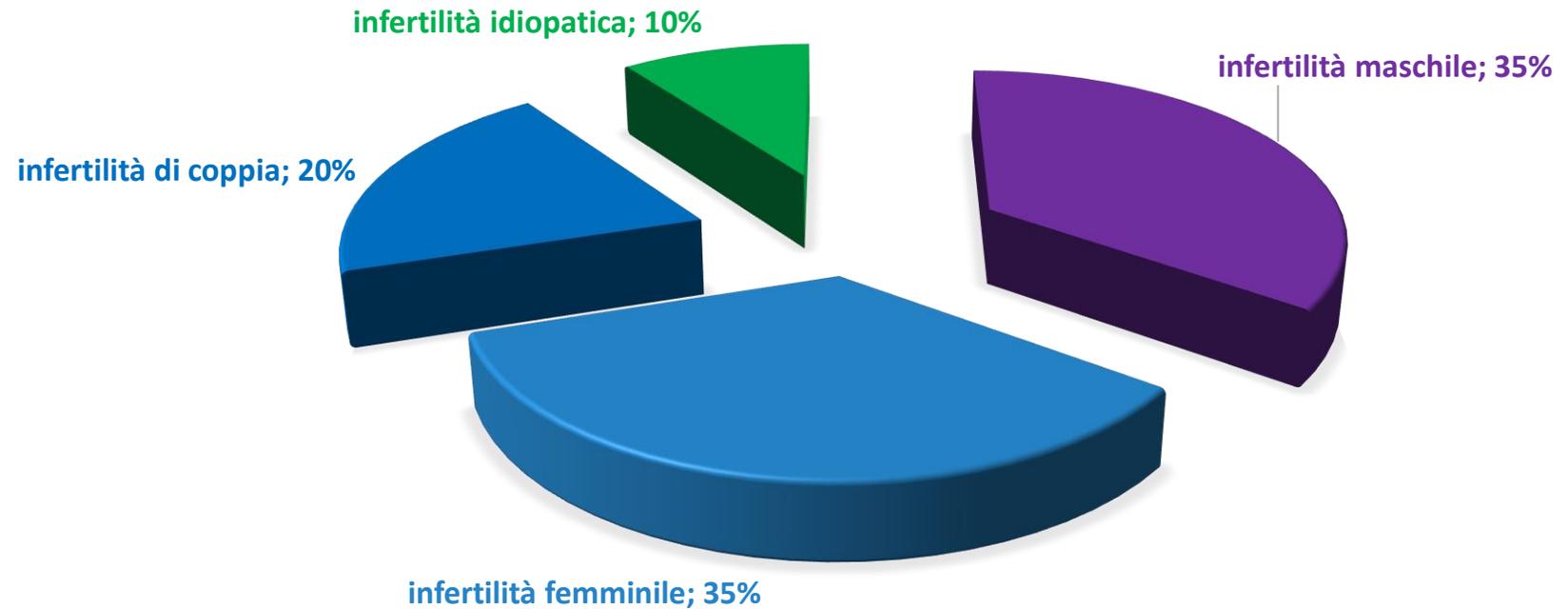


Sterilità di coppia - Fattori causali

ritardato desiderio di prole
mutate abitudini di vita
inquinamento ambientale ↑
fattore maschile ↑

Problema *multifattoriale*

*Presenta numerose sfide a
livello diagnostico
terapeutico*



Fattori che riducono la fertilità

L'**obesità** si associa, nella donna, ad alterazioni del ciclo mestruale, rischio di aborti e complicanze ginecologiche; nell'uomo invece ad una riduzione dei livelli di testosterone ematico e ad alterazioni del liquido seminale.

Dati epidemiologici dimostrano che se il peso torna normale, nel 70% dei casi anche la fertilità viene recuperata



Fattori che riducono la fertilità



E' stato stimato che circa il **13% dell'infertilità femminile può essere causato dal fumo**, che inoltre aumenta il numero di aborti, di gravidanze extrauterine, e anticipa la comparsa della menopausa. Nel maschio fumatore, molti parametri del liquido seminale risultano alterati in correlazione negativa con il numero di sigarette. Nell'uomo il fumo di sigaretta riduce la motilità e altera la morfologia degli spermatozoi, interagisce inoltre con le ghiandole accessorie maschili modificando la loro secrezione

Fattori che riducono la fertilità

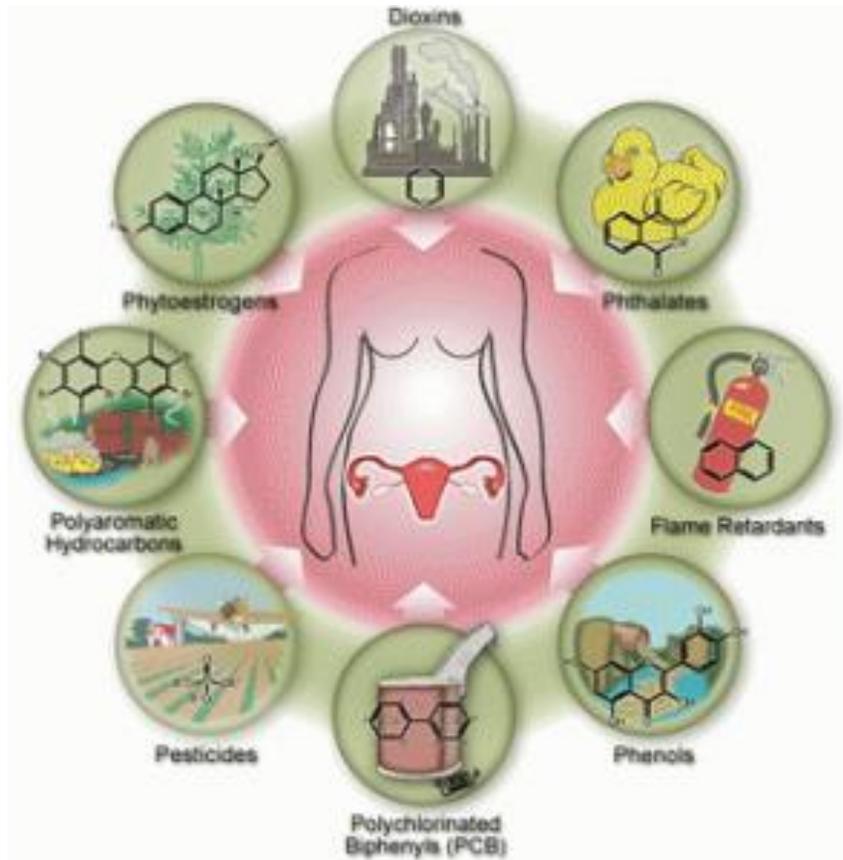


Il consumo eccessivo di **alcol**, nella donna, altera i meccanismi dell'ovulazione e dello sviluppo ed impianto dell'embrione; nell'uomo, invece, danneggia i testicoli, riduce i livelli di testosterone e danneggia la maturazione degli spermatozoi.

Gravi danni all'apparato sessuale e riproduttivo sono arrecati dall'uso di **sostanze stupefacenti**.



Fattori che riducono la fertilità



Tra i fattori ambientali maggiormente coinvolti vi sono gli **interferenti endocrini**

Disperse nell'ambiente o mediante l'inquinamento atmosferico (es. le diossine per combustione negli inceneritori) oppure nelle acque e nei suoli, presenti negli alimenti e nelle acque potabili o contenute in oggetti anche di uso comune come plastiche e scatole metalliche usate anche per la conservazione degli alimenti, nonché nei cosmetici e nei prodotti per l'igiene e la cura personale.

L'esposizione a interferenti endocrini contribuisce per almeno il 20% all'incidenza di malattie riproduttive, quali **endometriosi, infertilità maschile e criptorchidismo**

Fattori che riducono la fertilità



***CONTAMINANTI AMBIENTALI,
PESTICIDI O ANTIPARASSITARI,
ADDITIVI E PRESERVANTI DI PRODOTTI
INDUSTRIALI,
METALLI PESANTI,
POLIFENOLI (COME FITOESTROGENI)
FARMACI AD AZIONE ORMONE-SIMILE.***

Perché la fertilità è sempre più a rischio?

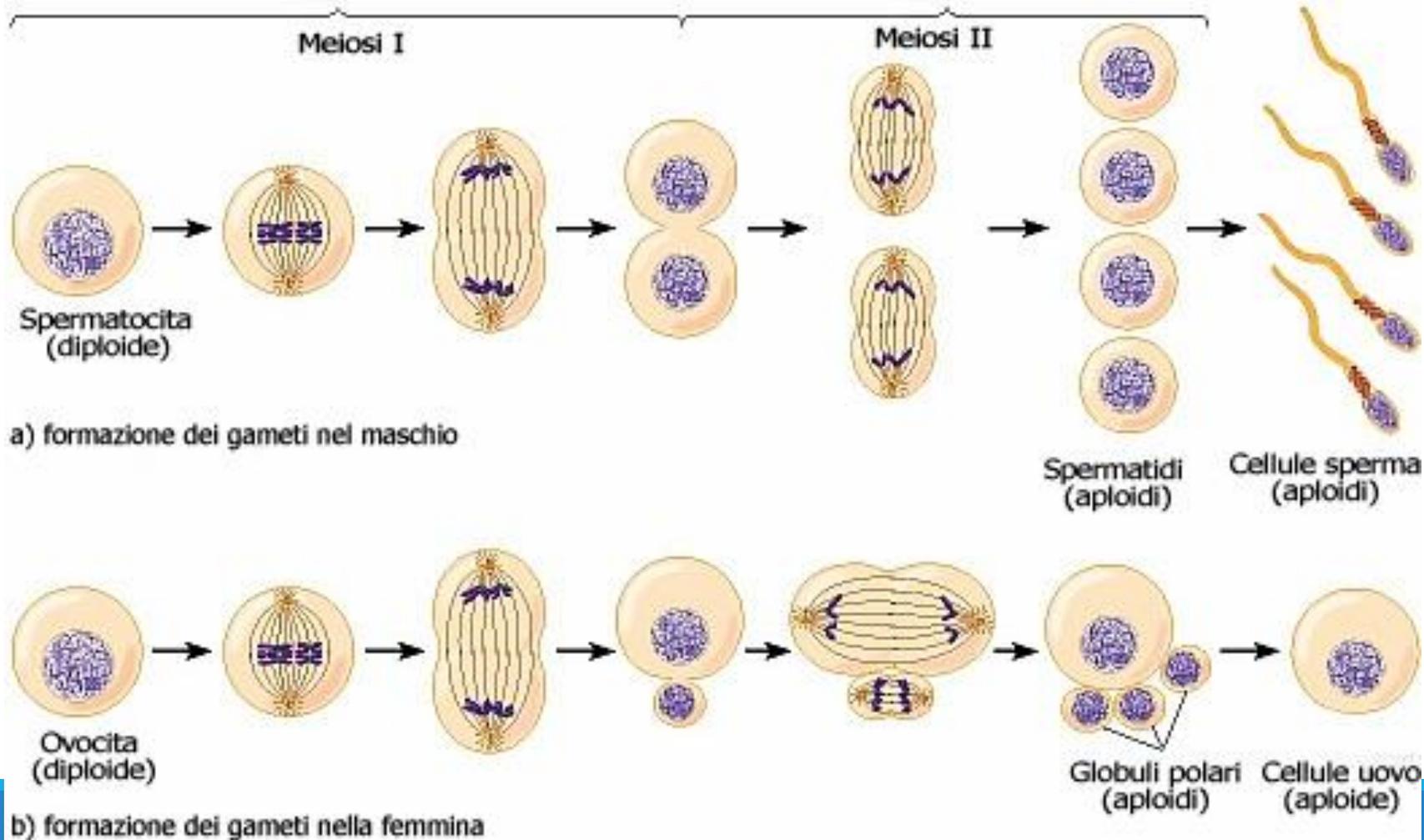
Il tasso di fertilità della razza umana è appena del 20-25%.

Per ogni donna, solo 300 ovuli circa giungono a maturazione e gli aborti spontanei sono nell'ordine del 30% rispetto alle gravidanze.

È in forte aumento la sterilità maschile: 40 anni fa si potevano riscontrare in media 100 milioni di spermatozoi per millilitro di sperma, oggi si arriva a malapena a 40



Spermatozoo/Ovocita

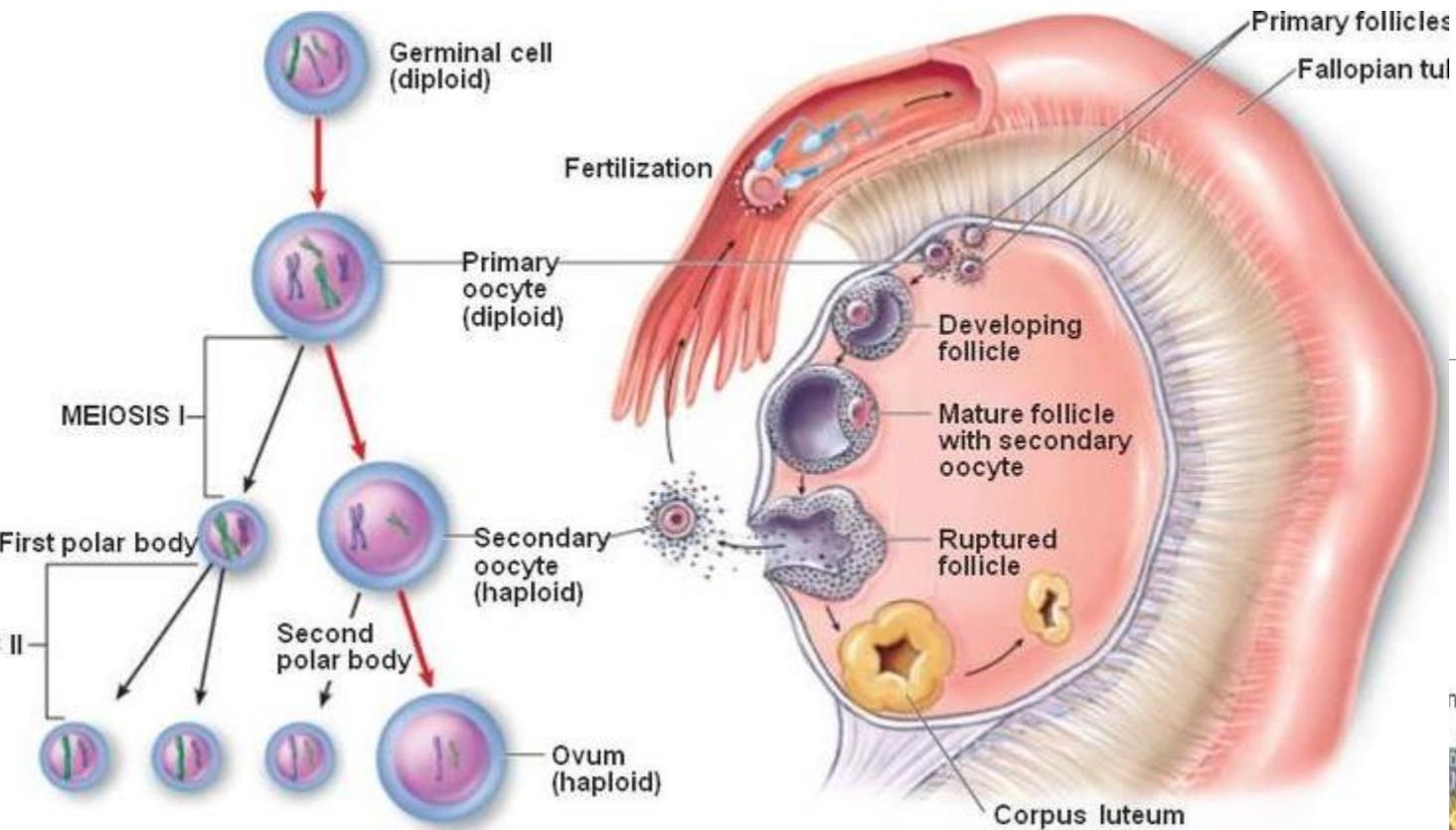


Gamete: cellula riproduttiva o germinale matura.

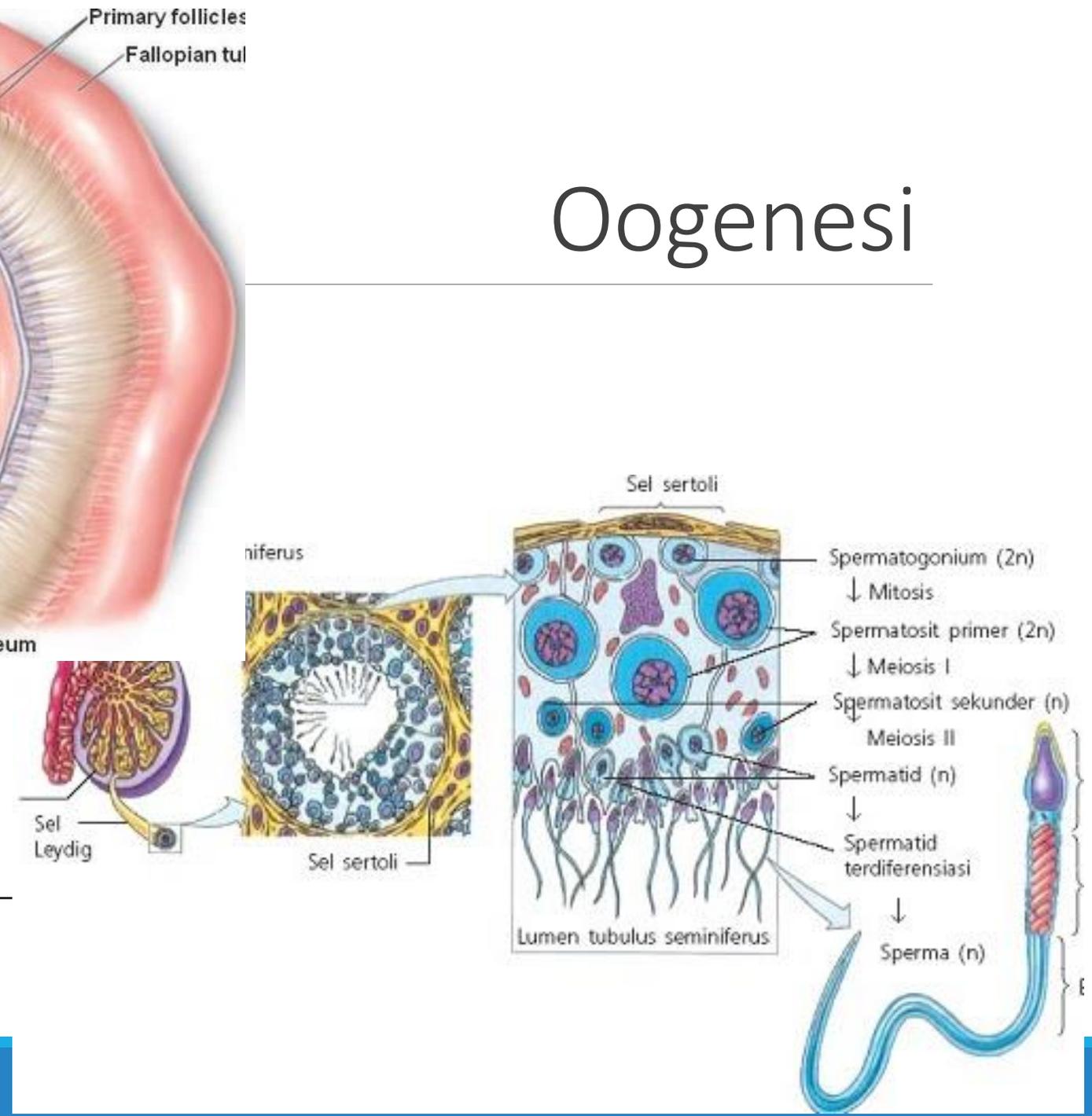
I gameti hanno corredo **cromosomico aploide**, cioè dimezzato, atto all'unione con un altro gamete.

Al momento della fecondazione i due gameti mettono in comune i due corredi e ricostituiscono il corredo diploide, cioè completo del nuovo individuo.

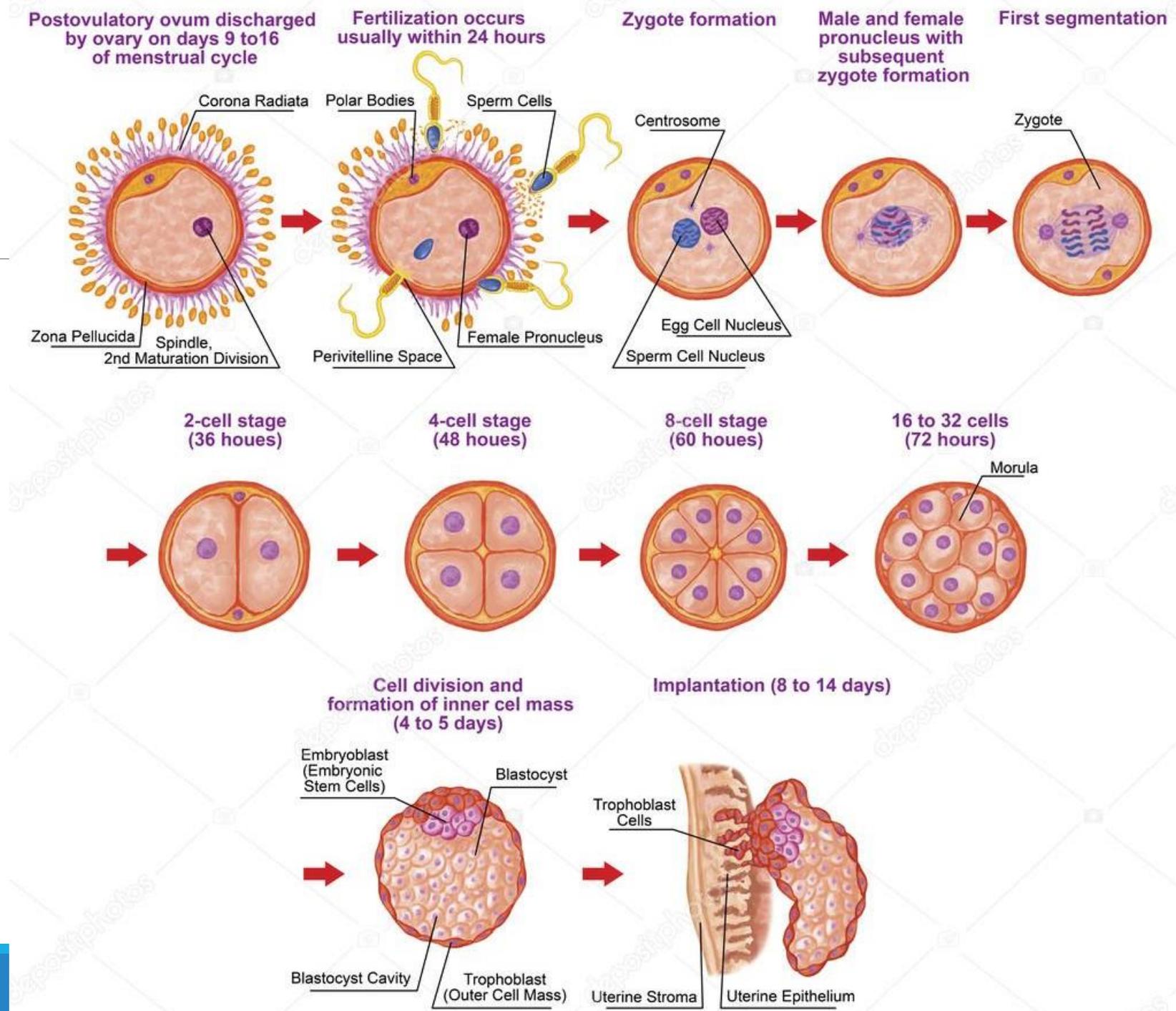
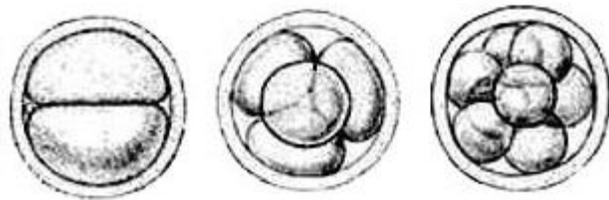
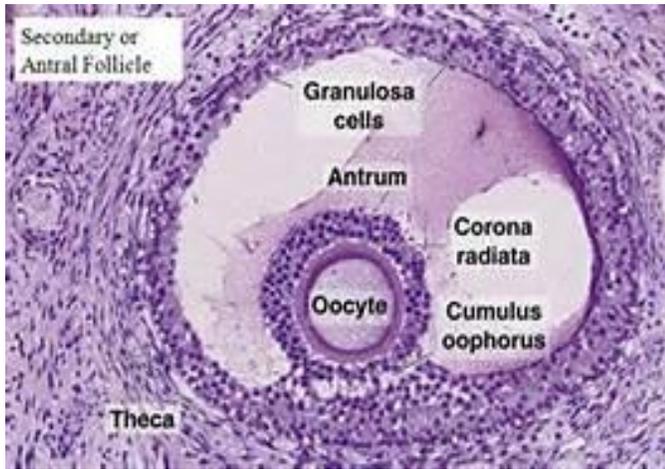
Oogenesis



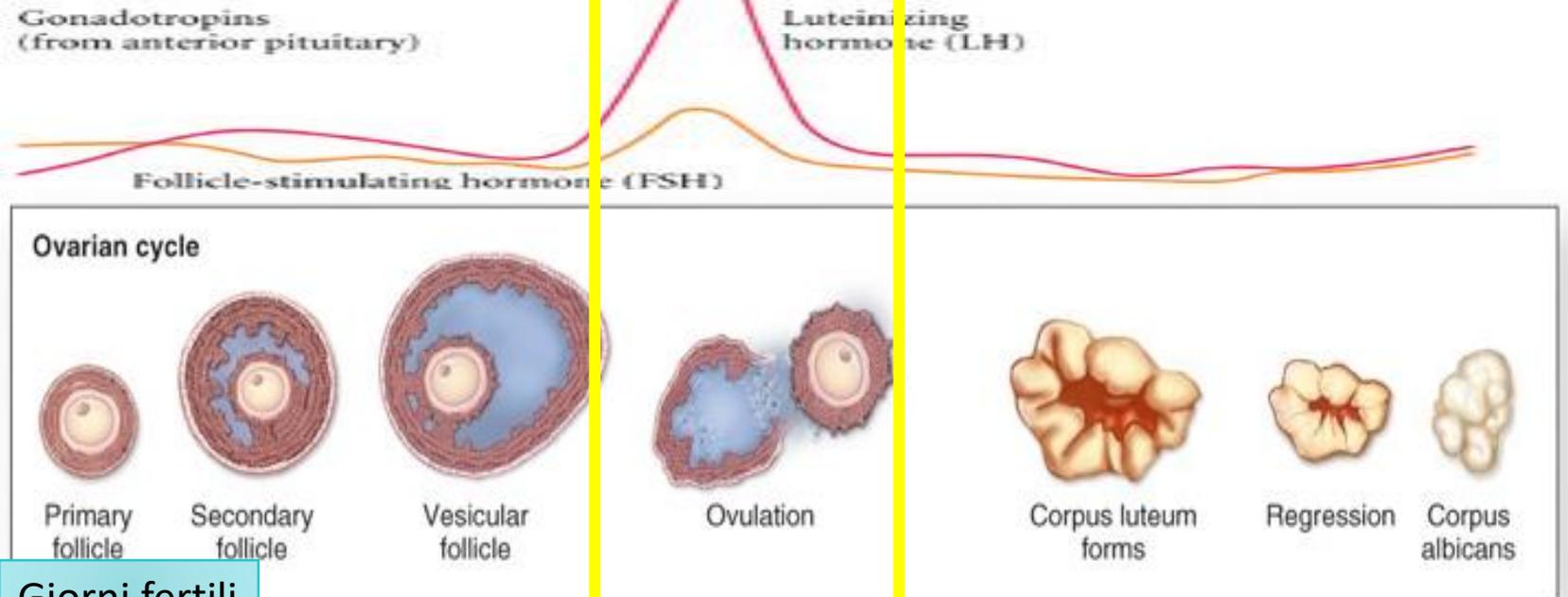
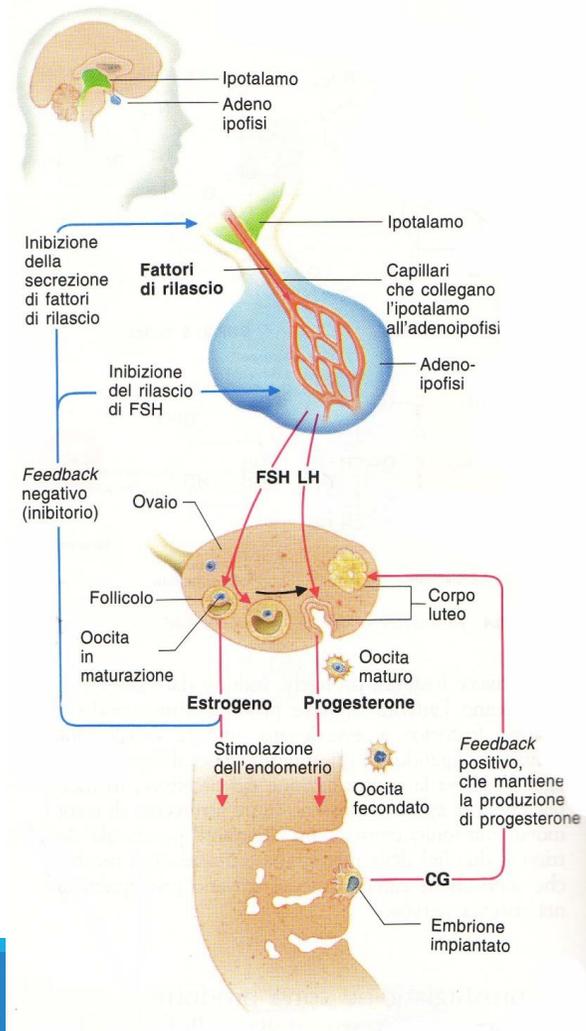
Spermatogenesis



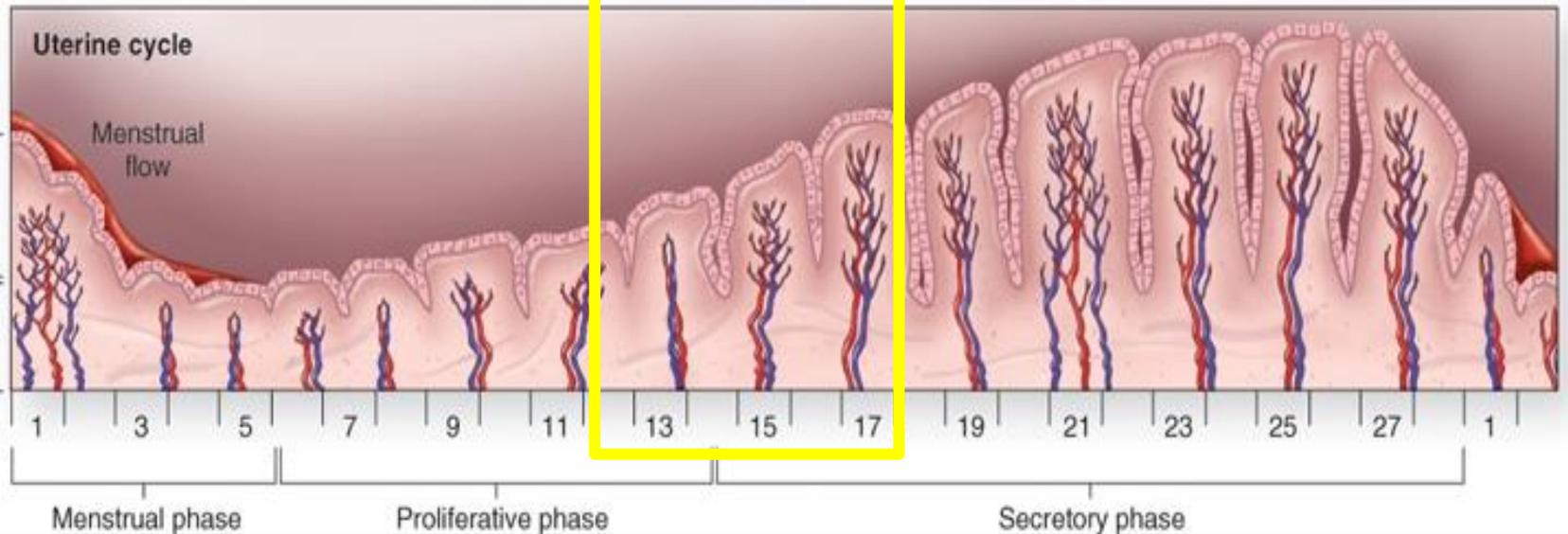
Embrione



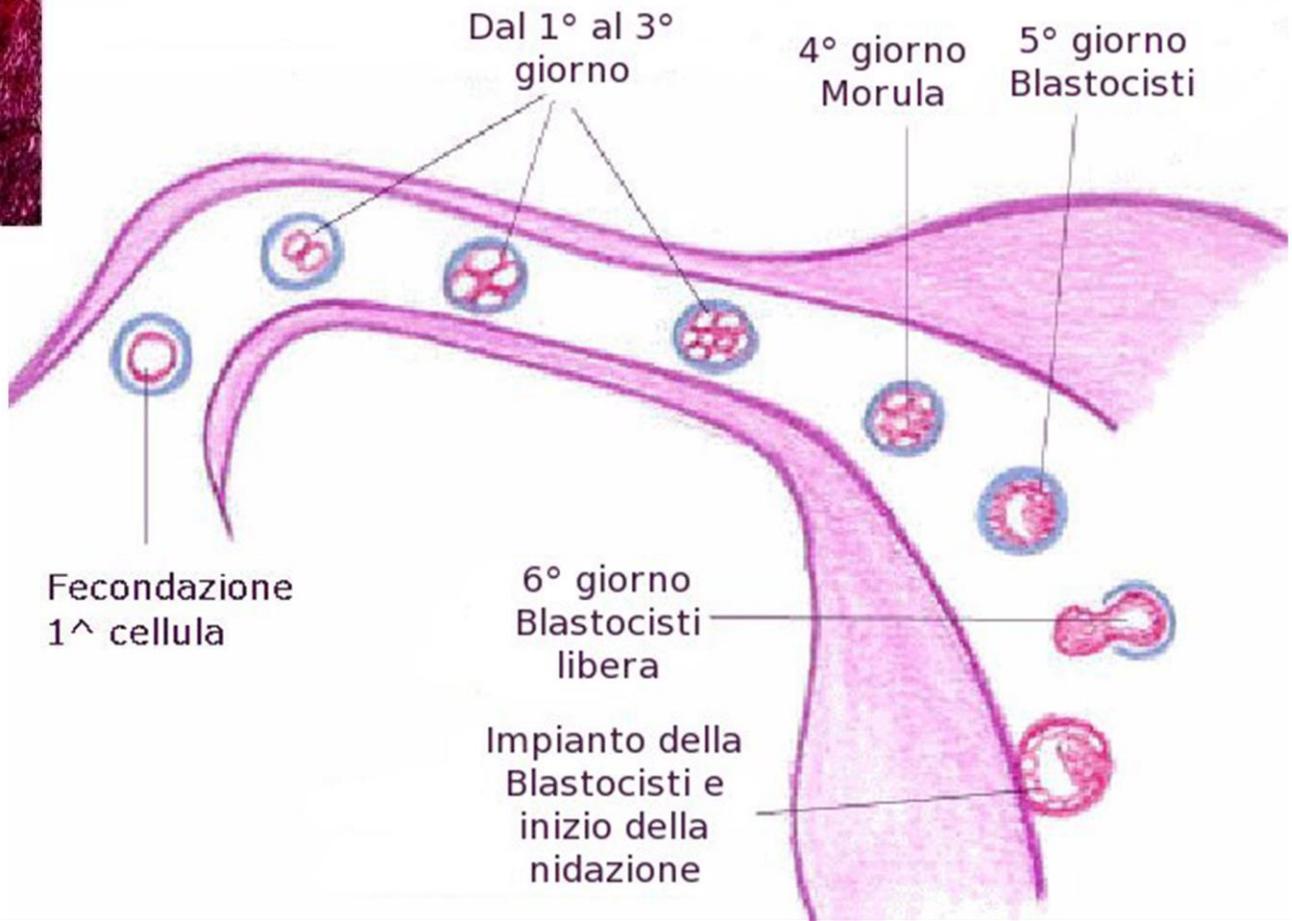
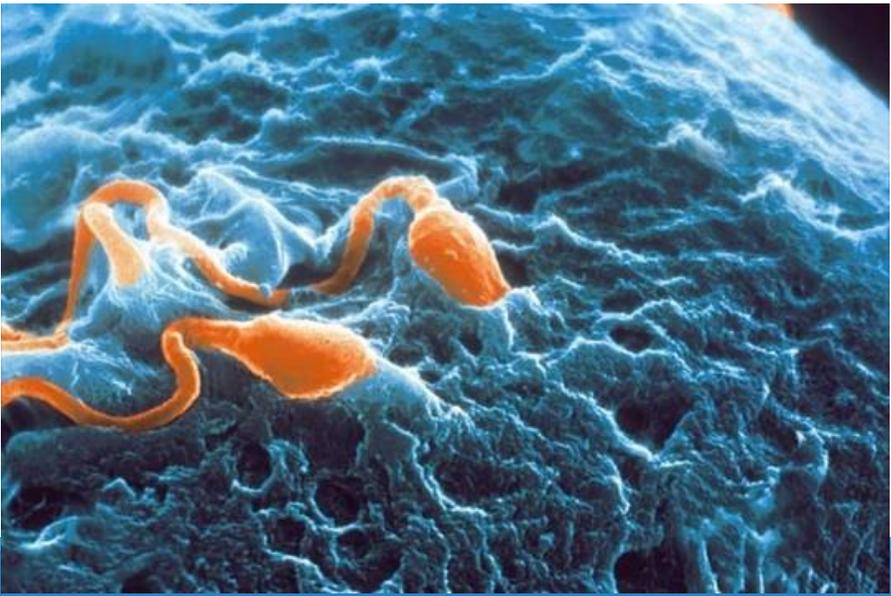
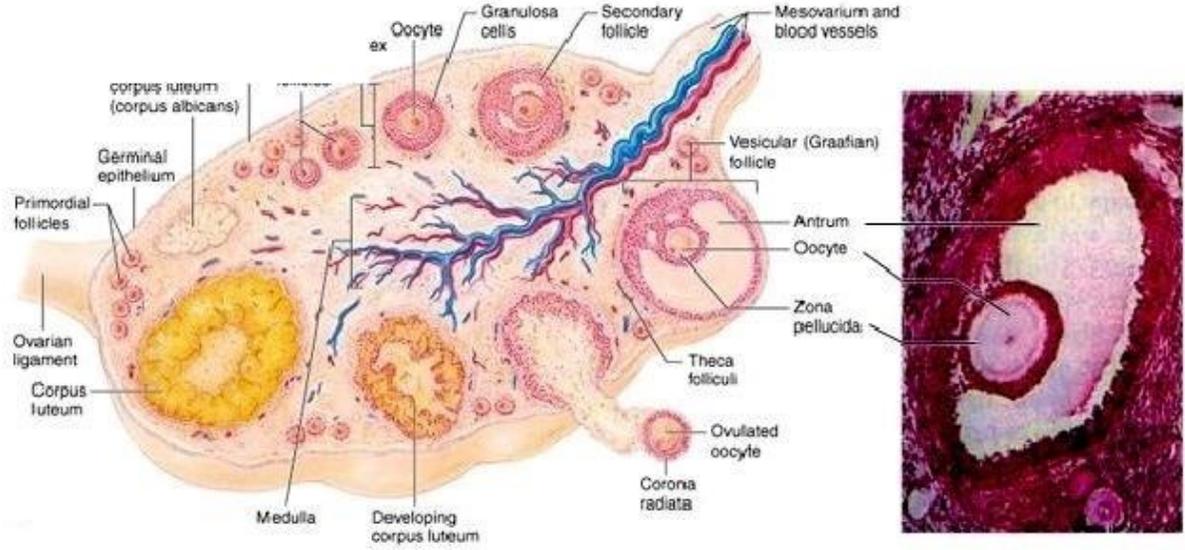
Ciclo ovarico/ mestruale



Giorni fertili



Fecondazione



Cause di sterilità

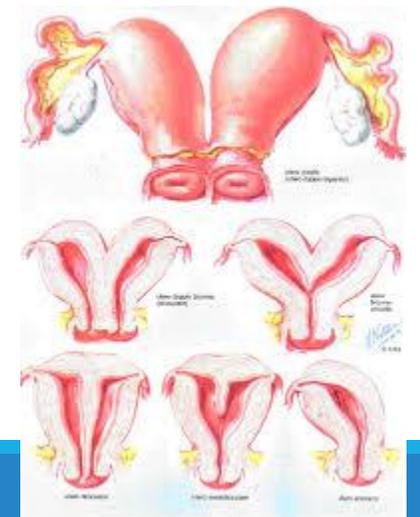
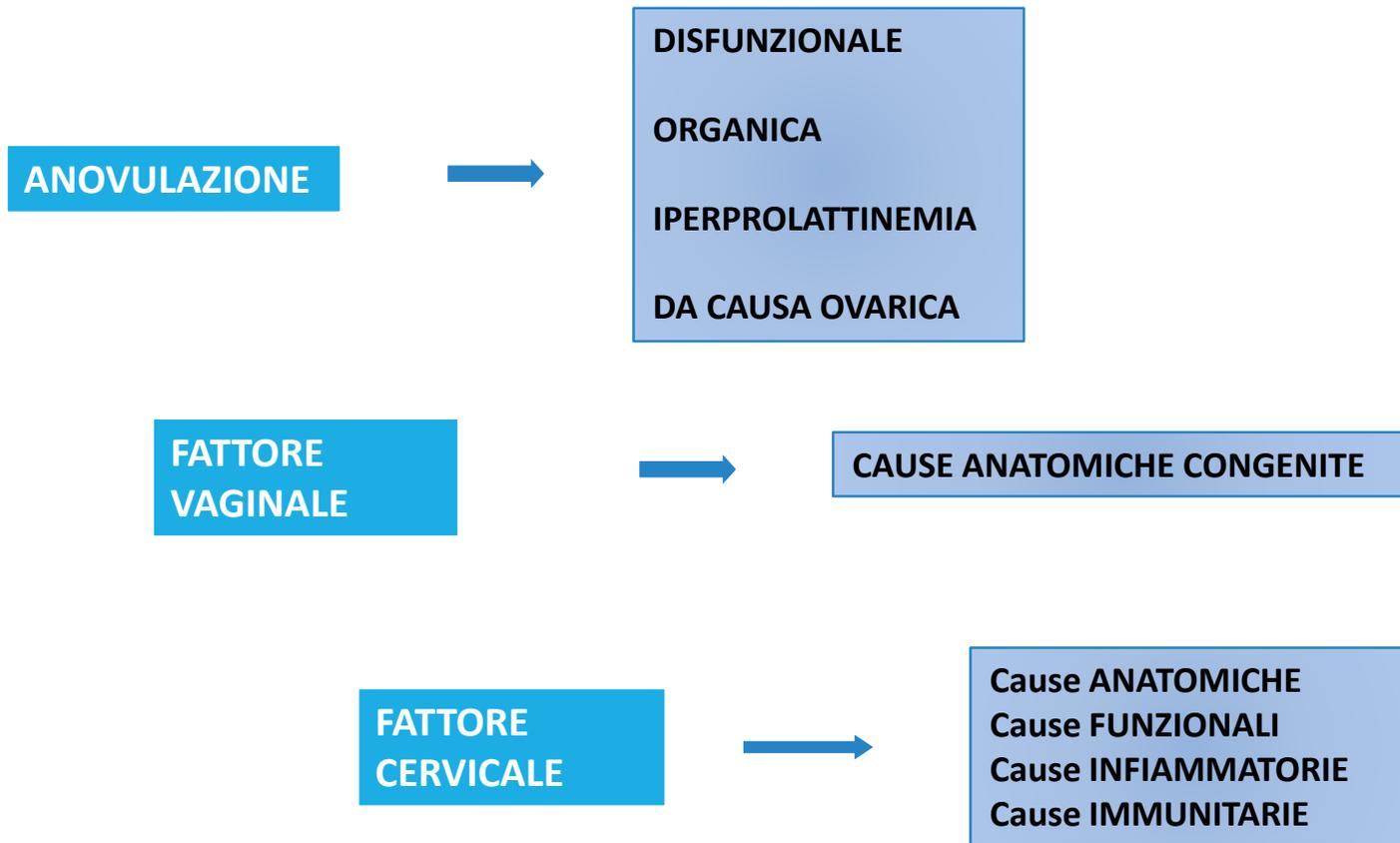
PROCESSO BIOLOGICAMENTE ARTICOLATO

EZIOPATOGENESI MULTIPLA

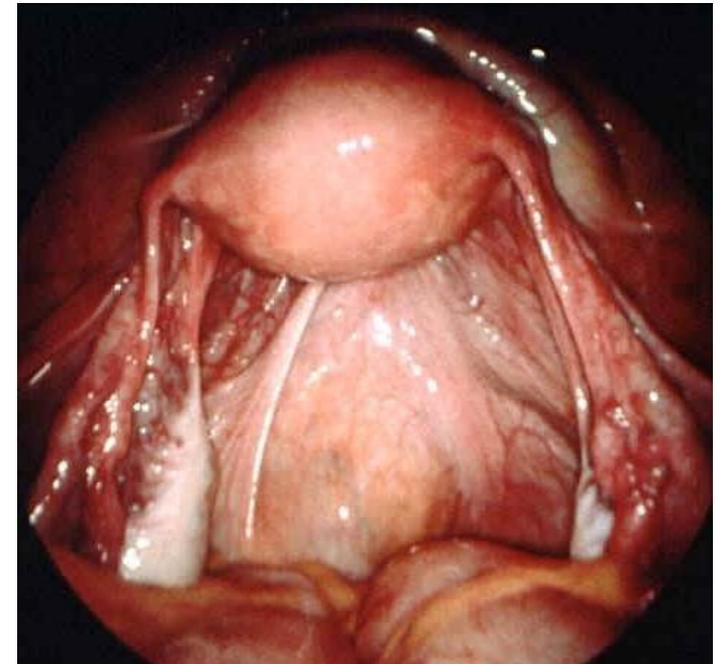
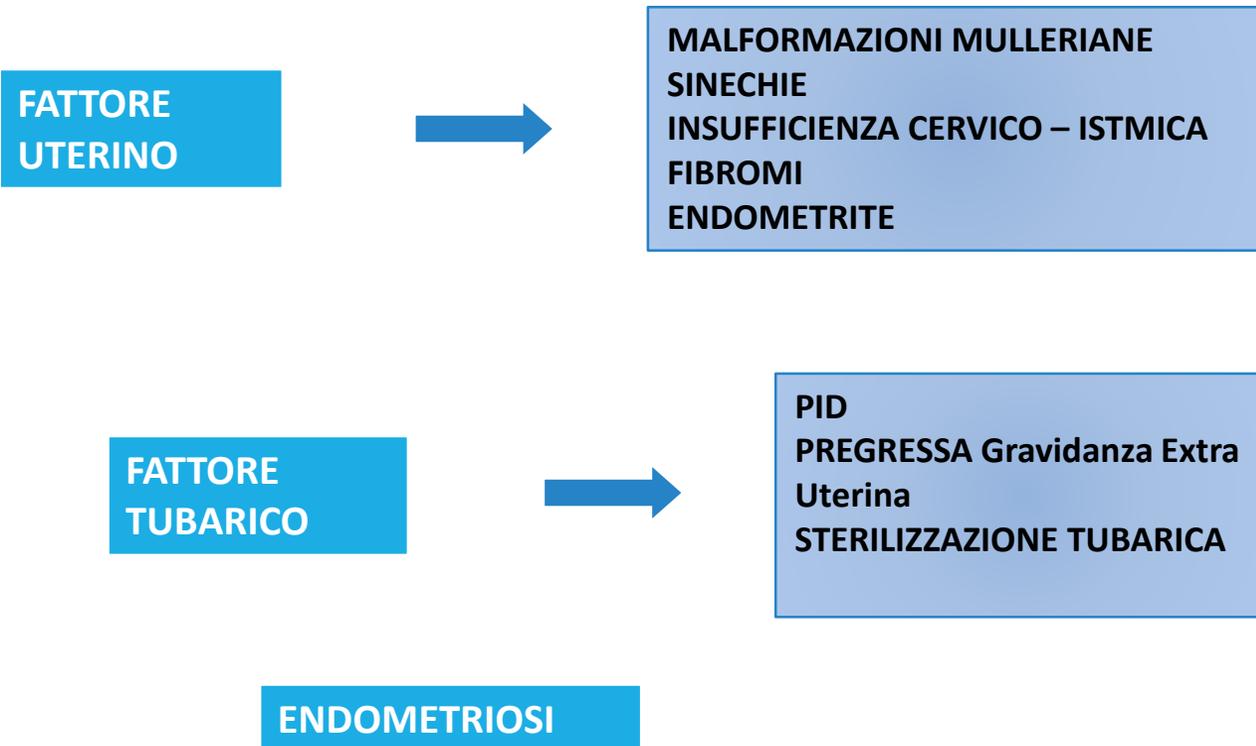
APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE



Inquadramento delle cause di infertilità femminile



Inquadramento delle cause di infertilità femminile

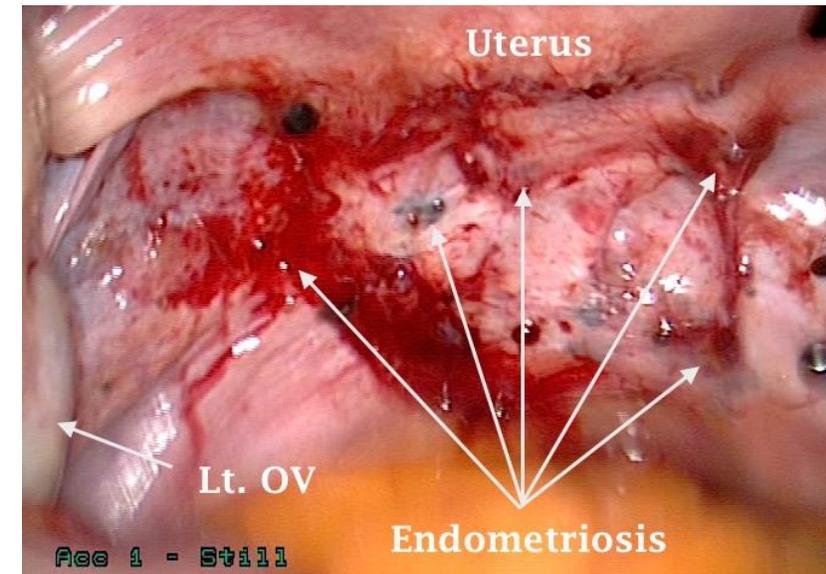
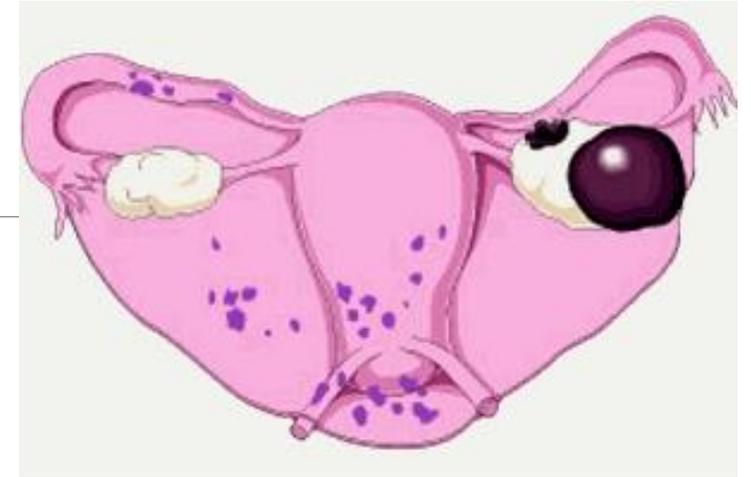


Endometriosi

L'endometriosi è una malattia **cronica, invalidante**, originata dalla **presenza anomala di endometrio**, il tessuto che riveste la parete interna dell'utero, **in altri organi quali ovaie, tube, peritoneo, vagina, intestino**

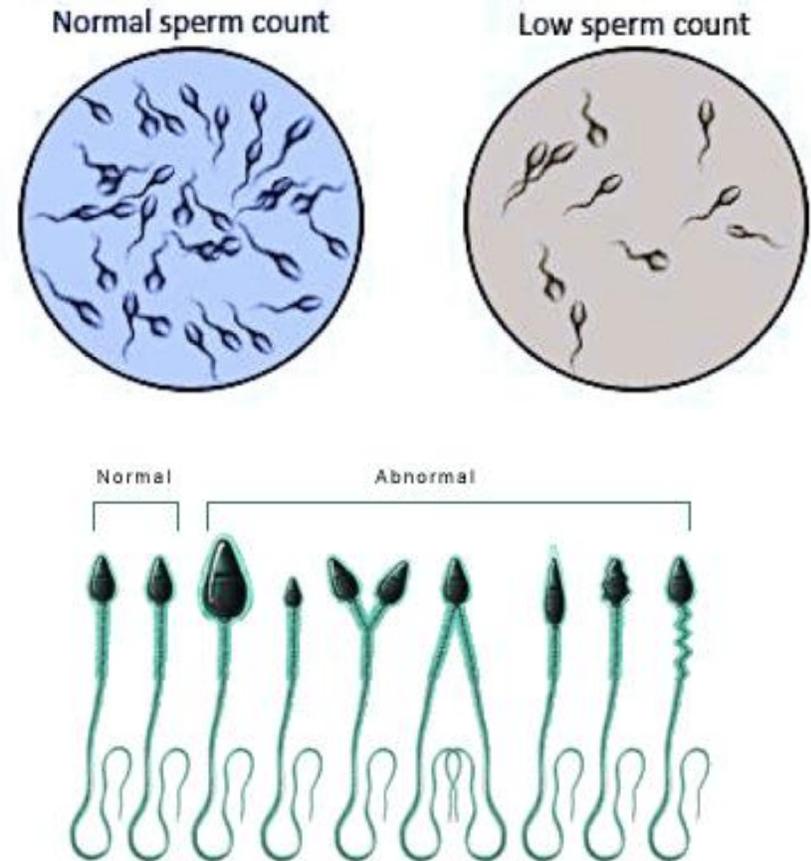
Provoca sanguinamenti interni, infiammazioni croniche e tessuto cicatriziale, aderenze ed infertilità da riduzione della riserva ovarica

Si stima che circa il **10%** delle donne in Europa sia affetto da endometriosi

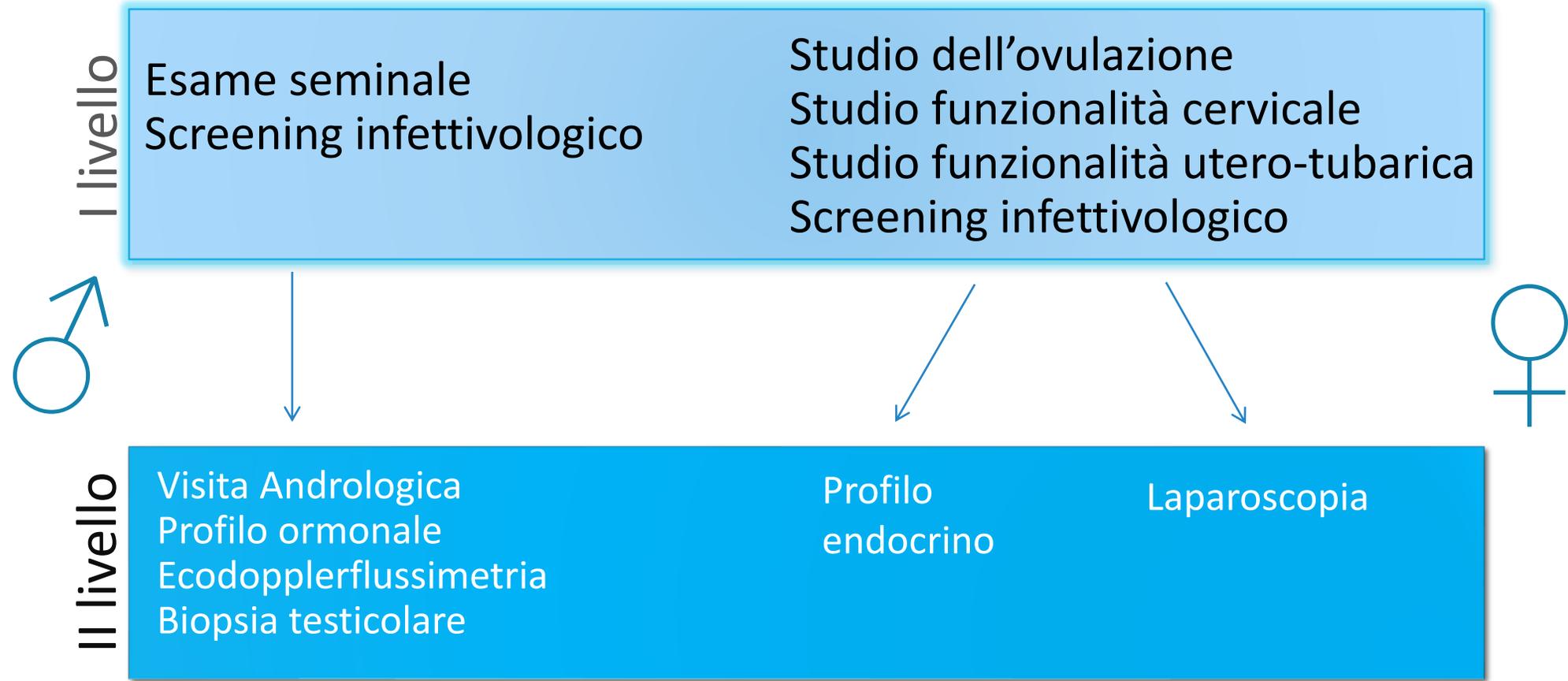


Inquadramento delle cause di infertilità maschile

DIAGNOSI	%
IDIOPATICA	31.7
VARICOCELE	16.6
INFEZIONI	9.0
IPOGONADISMO ENDOCRINO	8.9
CRIPTORCHIDISMO	8.5
DISFUNZIONE ERETTILE/EIACULATORIA	5.7
MALATTIE SISTEMICHE	5.0
ANTICORPI ANTISPERMATOZOI	4.2
TUMORI TESTICOLARI	2.3
OSTRUZIONE DELLE VIE SEMINALI	1.5
ALTRI FATTORI	6.6



Iter diagnostico della coppia presso CPMA



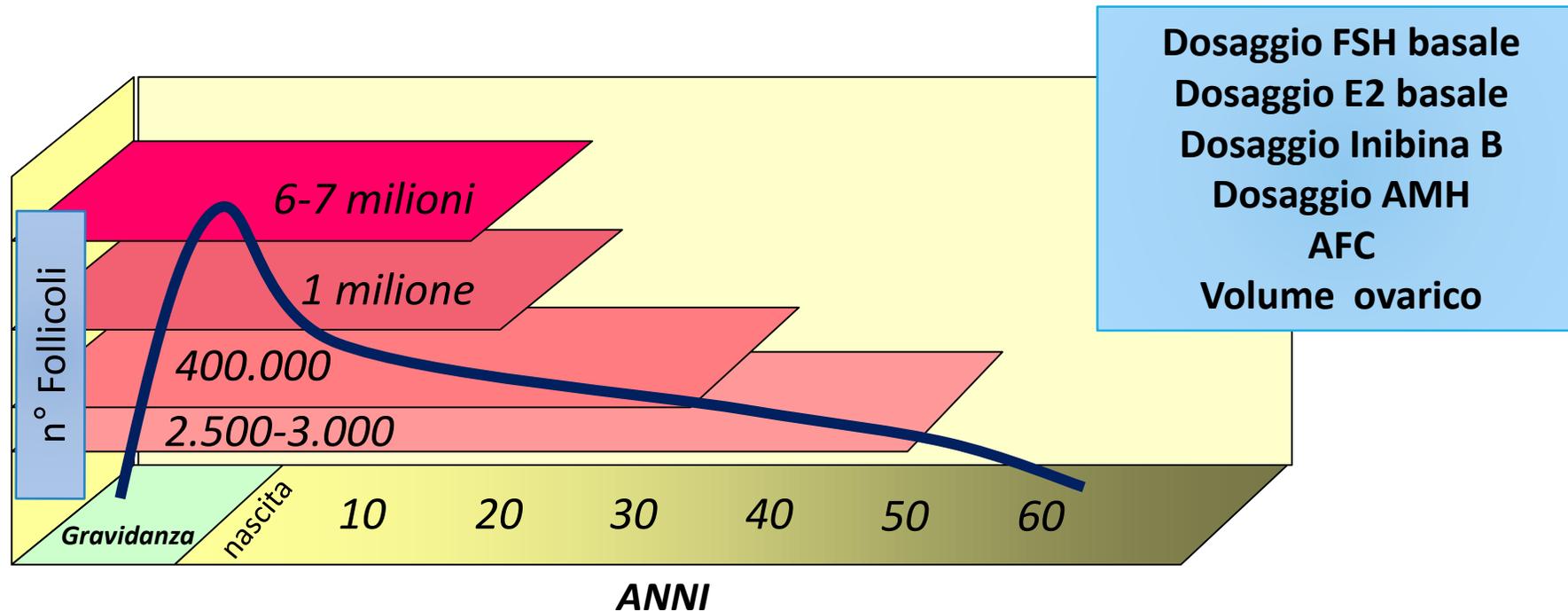
Diagnosi e Counselling



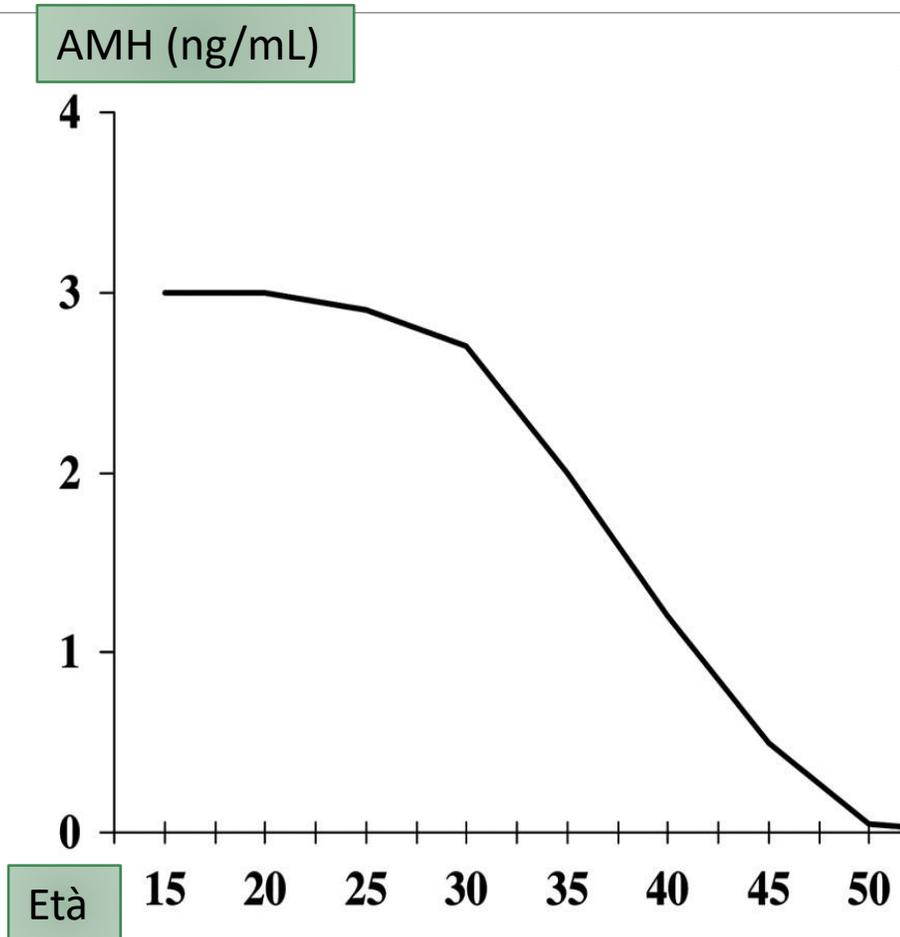
Nel rispetto del consenso informato, che prevede di comunicare la percentuale di successo “**personalizzata**” alle coppie che accedono al centro, vengono offerti test all’avanguardia come la valutazione della riserva ovarica e la valutazione della fertilità maschile

Infertilità femminile – la riserva ovarica

Per riserva ovarica si intende la quantità di patrimonio follicolare residuo presente nelle ovaie



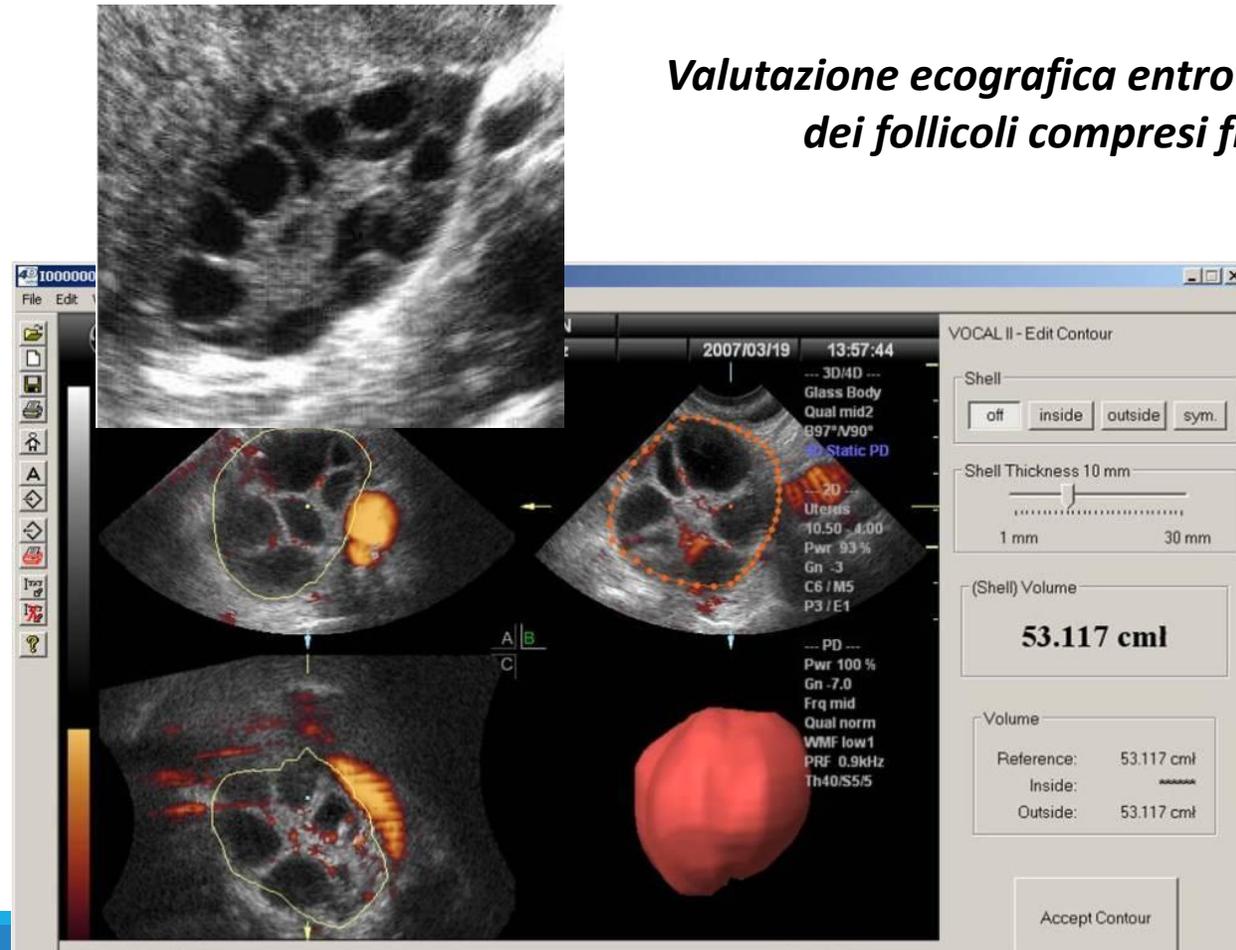
Ormone Anti Mülleriano



**primo marker a cambiare
in seguito all'avanzare dell'età**

**ridotta variabilità nelle sue
concentrazioni intraciclo
e tra i vari cicli**

Conta dei follicoli antrali



**Valutazione ecografica entro il 3° giorno del ciclo
dei follicoli compresi fra 2 e 10 mm**

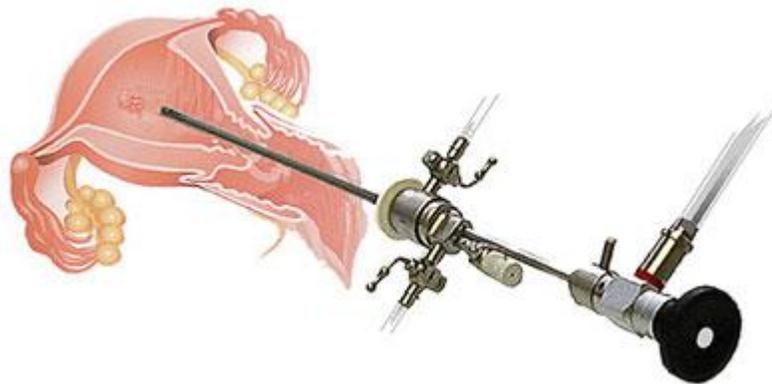
**Valutazione
del volume
ovarico**

Sonda TV 3D

Formula dell'ellissoide

Fattori anatomici

Le pazienti da sottoporre a fecondazioni in vitro vengono sottoposte ad ecografia transvaginale 3D o isteroscopia

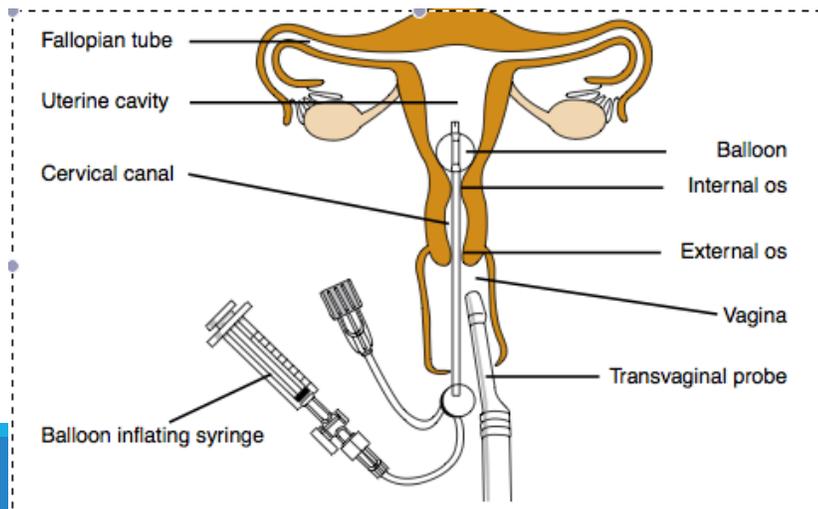
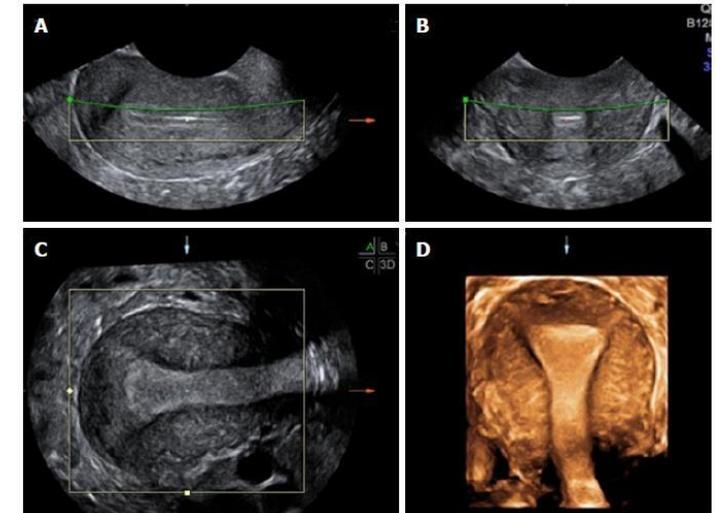


L'ecografia nella diagnosi della sterilità

VALUTAZIONE 3D

Fattore uterino → Morfologia, malformazioni, miometrio, endometrio

Valutazione Endometriosi (stadio, infiltrazione)



SONOISTEROSALPINGOGRAFIA

Esame ambulatoriale, privo di raggi, è possibile valutare i contorni e l'elasticità della parete uterina ed anche la pervietà delle salpingi

Isteroscopia

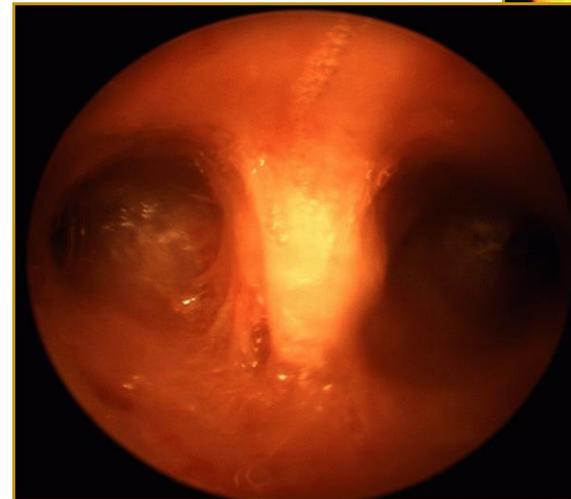
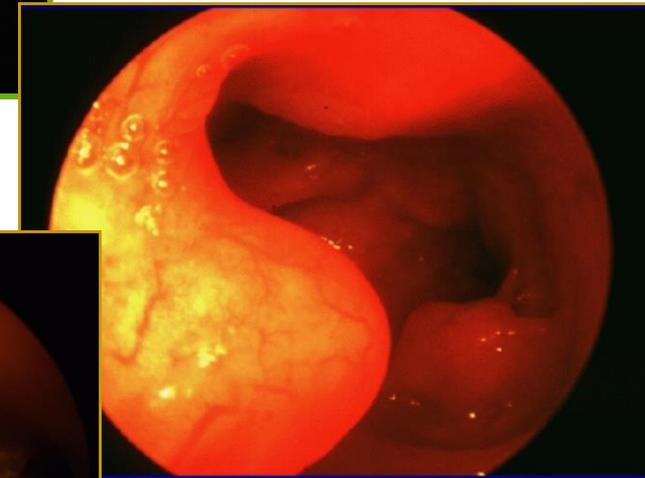
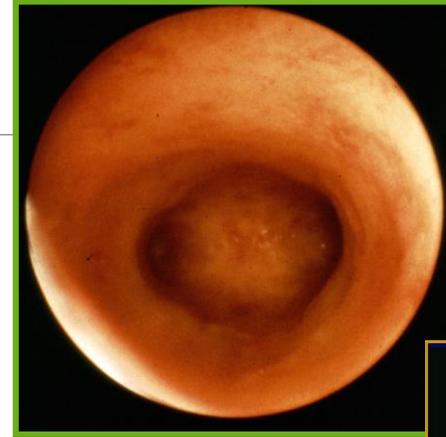
visione diretta della cavità uterina
per valutarne la normalità



Indagine diagnostica

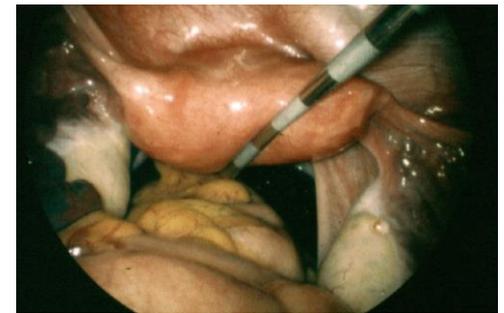
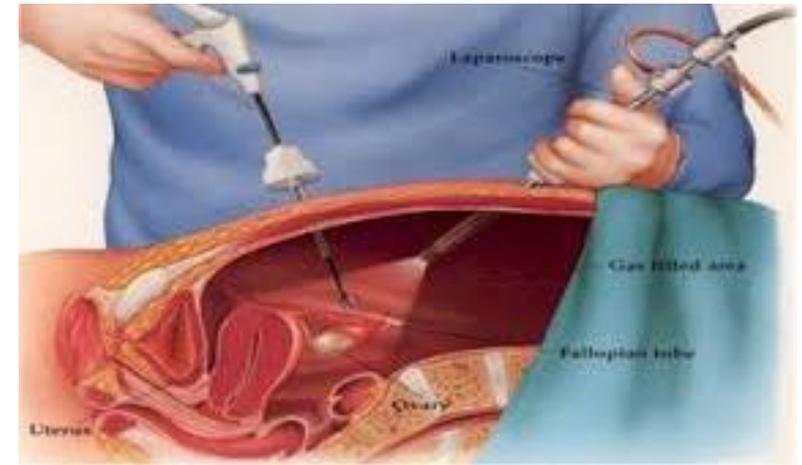
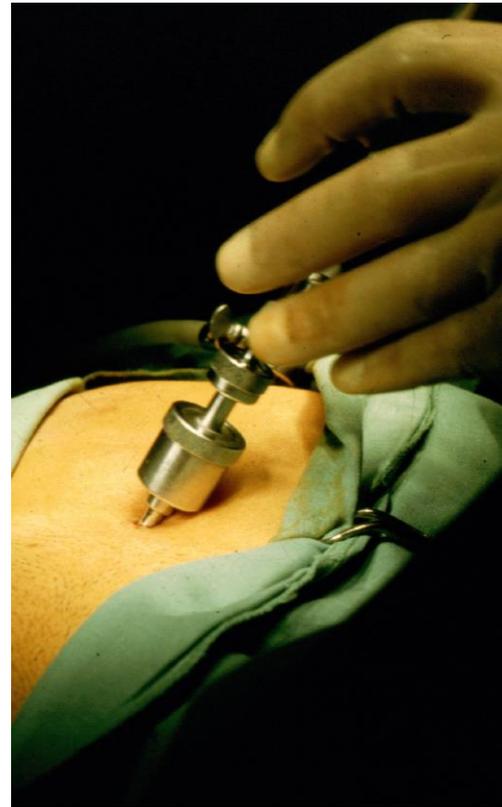
Valutazione della cavità uterina nei mesi
precedenti il ciclo di II livello PMA

Approccio chirurgico



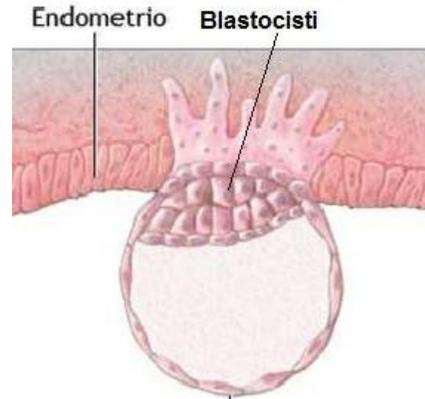
Laparoscopia

Tecnica di chirurgia mininvasiva che permette di documentare l'effettiva normalità degli organi pelvici, l'eventuale presenza di aderenze che alterano i normali rapporti fra tube e ovaio e l'esistenza di endometriosi



Ruolo della Recettività Endometriale

Ridotta recettività



- 1) Fattori anatomici
- 2) Fattori immunologici
- 3) Fattori trombofilici



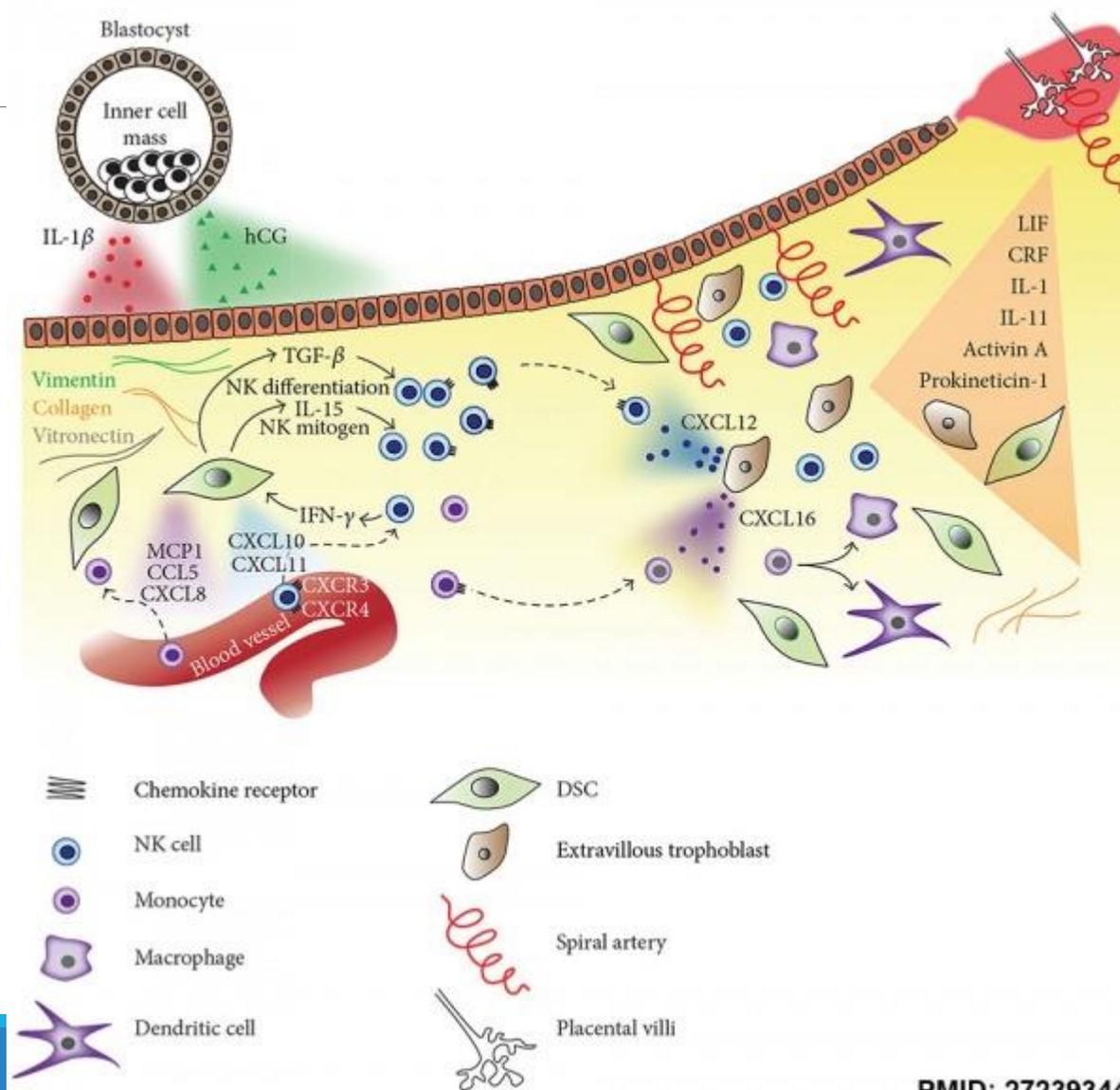
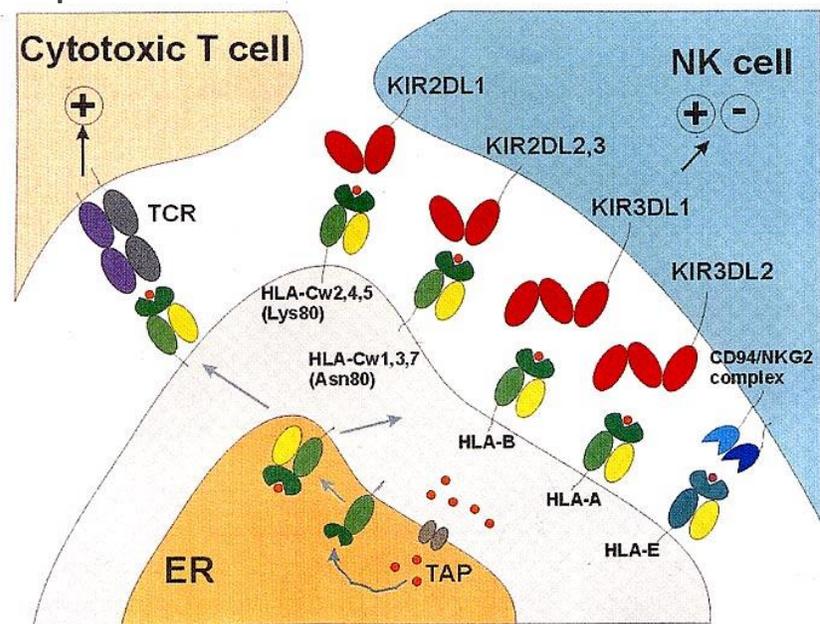
percentuale di attecchimento



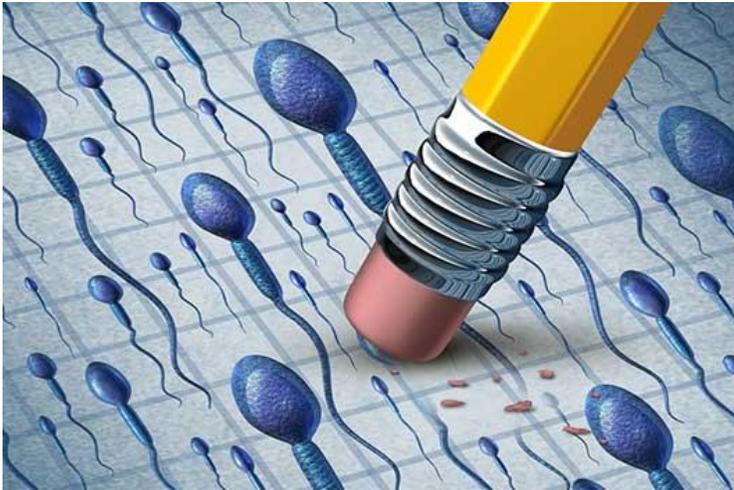
il numero di gravidanze biochimiche e di aborti del primo trimestre

Fattori immunologici

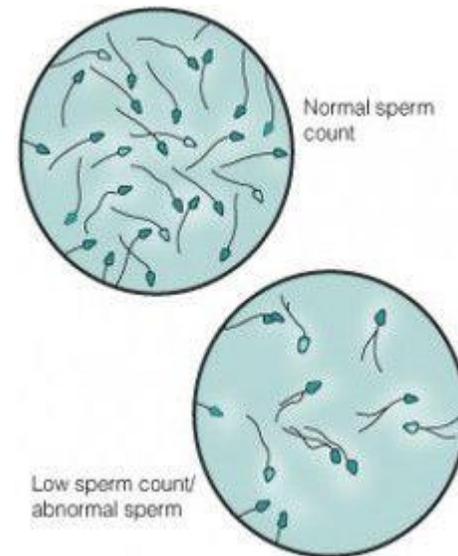
Il fattore immunologico subentra nelle prime fasi dell'impianto; una mutazione dei geni degli antigeni di istocompatibilità HLA-C ed HLA-G, associata o meno alla presenza di aplotipi mutati del recettore KIR (natural killer cell immunoglobulin receptor), porta ad un rischio triplicato di fallimento dell'impianto o aborto nel primo trimestre



Diagnosi e terapia infertilità maschile



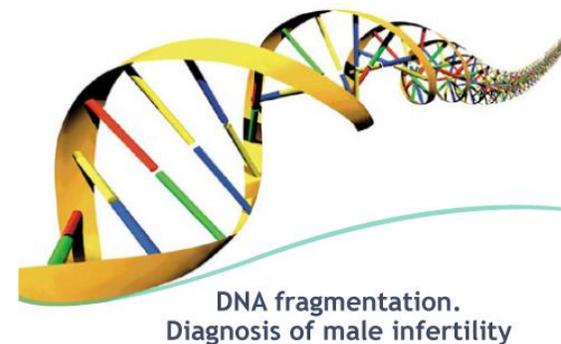
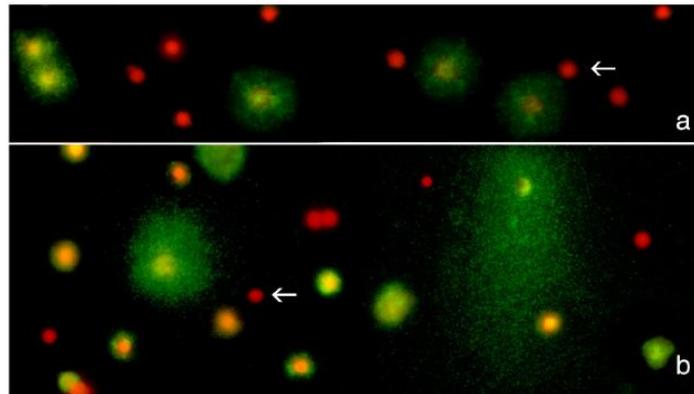
Le cause di sterilità dovute a fattore maschile influenzano il 35,6% dei casi (dati ISS). Nello specifico, escludendo i fattori genetici ed anatomici, i pazienti che afferiscono al centro di PMA vengono screenati tramite esecuzione dello spermioγραμμα ed esami ormonali.



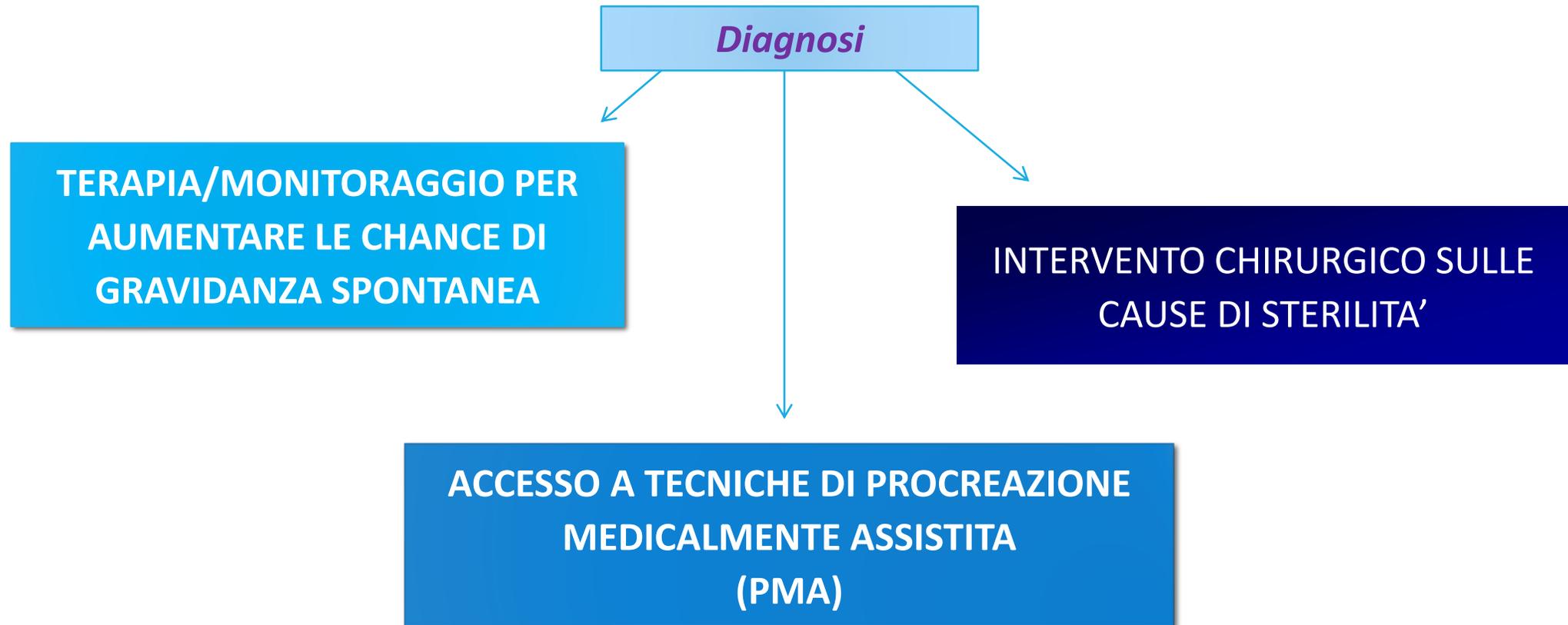
Terapia infertilità maschile

In caso di **oligoastenoteratozoospermia (OAT)**, il solo spermioγραμμα non è valido nell'individuare le cause del problema, e l'indicazione ad eseguire una tecnica di fecondazione in vitro potrebbe risultare controproducente nel caso di OAT da ipogonadismo disfunzionale. Studi hanno evidenziato che **OAT moderate/lieve, trattate con terapia ormonale**, ottengono un numero di gravidanze maggiori rispetto a OAT non trattate.

In casi selezionati, inoltre, una cura con «**antiossidanti**» in pazienti con OAT moderata/lieve e livelli ormonali nella norma, può giovare, effettuata **precedentemente la tecnica di PMA**, riducendo i fattori ossidanti e quindi migliorando la spermatogenesi.



Sterilità di Coppia: Scelta Terapeutica

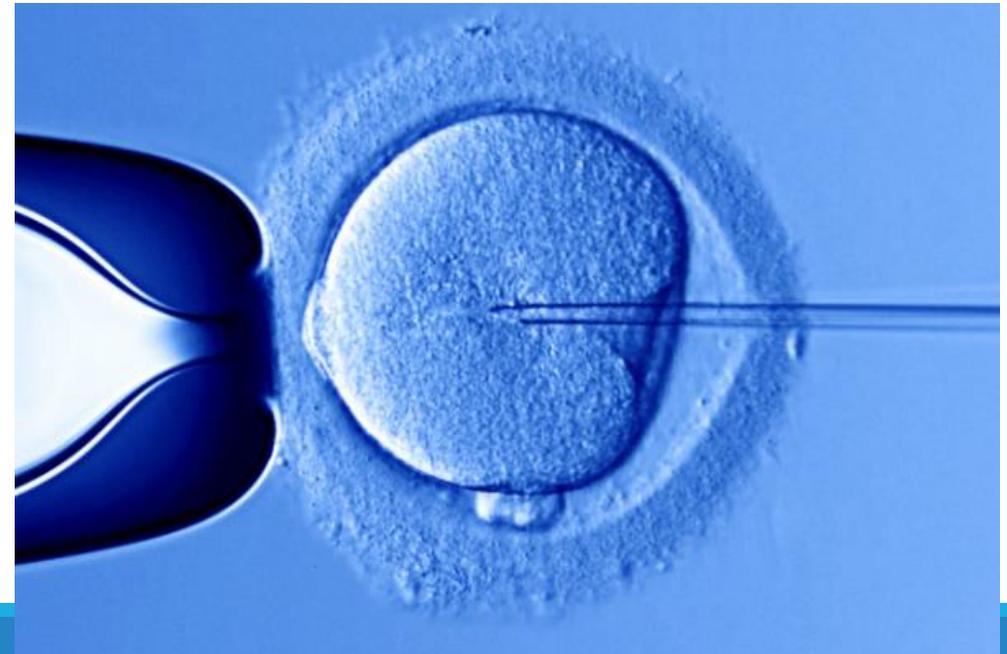


Indicazione alla PMA

Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia **accertata l'impossibilità di rimuovere le cause impeditive** della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico, nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico.

Indicazioni

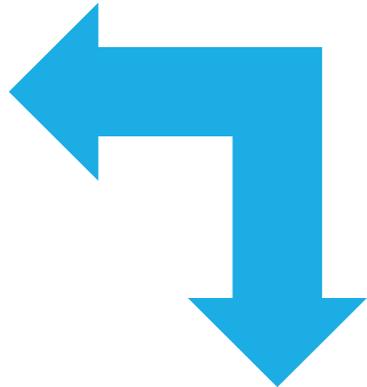
- 1) fattore tubarico o peritoneale: patologia tubarica acquisita o congenita (precedente gravidanza ectopica, precedenti aborti tubarici, anamnesi positiva per flogosi pelvica, interventi chirurgici sulla pelvi);
- 2) infertilità maschile
- 3) endometriosi
- 4) infertilità inspiegata
- 5) seme crioconservato
- 6) fallimento dell'iter terapeutico a bassa tecnologia.



Percorso paziente PMA

I° visita - Ginecologo Centro PMA

Approfondimento
diagnostico e
terapia



Indicazione a tecnica PMA
di II° livello

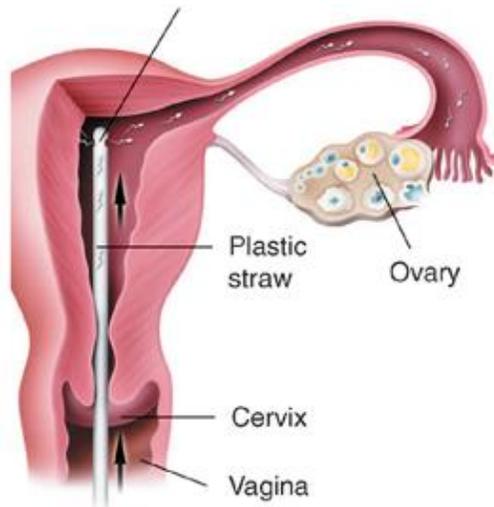
*Inserimento in lista di attesa informatizzata (Aurora CUP)
Tempi di attesa (circa 1 anno)*



PMA – le tecniche

TECNICHE PMA I° livello

Rapporti mirati e
Inseminazione
intrauterina
- IUI -



TECNICHE PMA II° livello

Fecondazione in vitro ed Embryotransfer -
FIVET

iniezione intracitoplasmatica -ICSI

MESA - Microsurgical epididymal sperm aspiration

PESA - Percutaneous epididymal sperm aspiration

TESE - Testicular sperm extraction

TESA - Percutaneous testicular sperm aspiration



Esami preliminari

Visita ginecologica, ecografia transvaginale 3D e valutazione della riserva ovarica con conta dei follicoli antrali

Esami Ormonali della funzionalità Ovarica e Tiroidea

Esami Genetici (Cariotipo, Fibrosi Cistica, Microdelezioni cromosoma Y, elettroforesi HB, G6PDH, assetto autoimmunitario e trombofilico) e Consulenza genetica presso il centro dell'Ospedale San Martino

Eventualmente Isteroscopia e/o Isterosonosalpingografia

Pap test ed eventualmente colposcopia

Ecografia Mammaria e/o Mammografia

Screening infettivologici

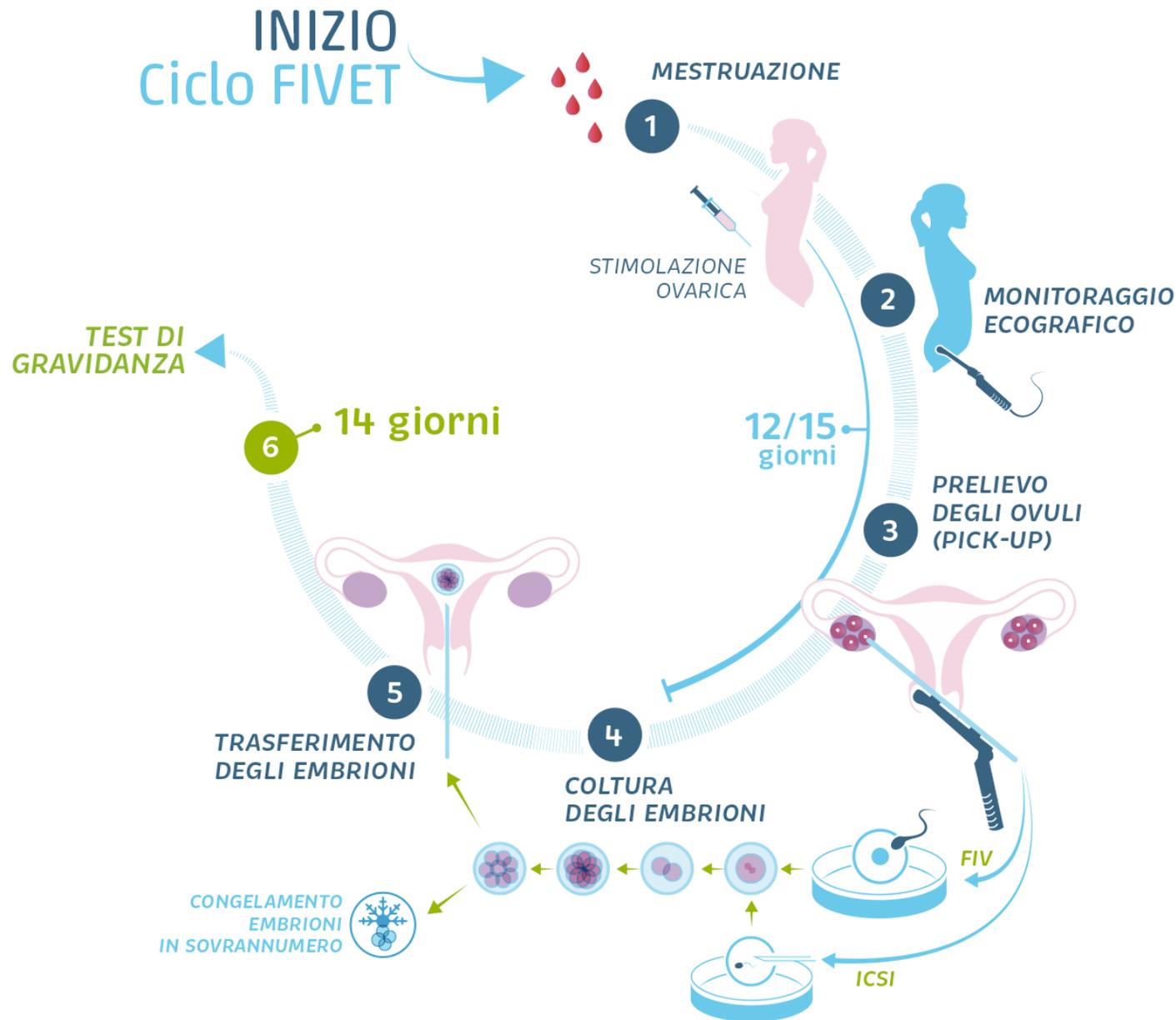
complesso TORCH

Spermiogramma e valutazione andrologica



Possibilità di eseguire gli esami, per la coppia, in una sola giornata presso l'Ospedale di Pieve di Cadore

Percorso paziente PMA



2 mesi prima

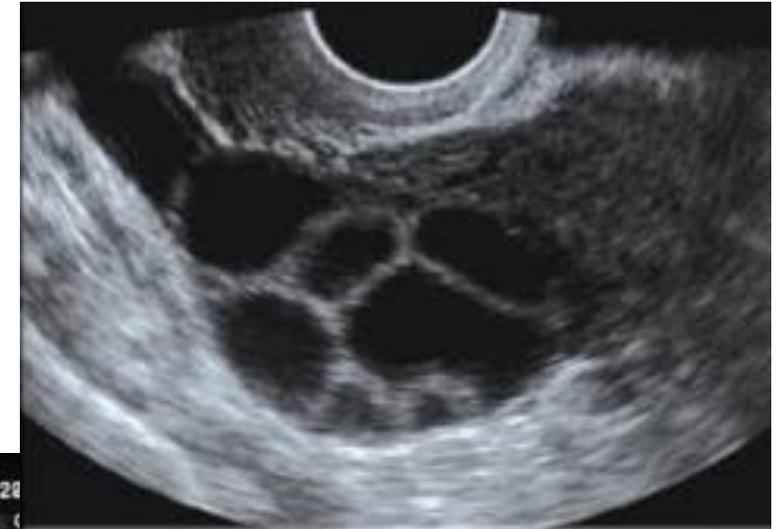
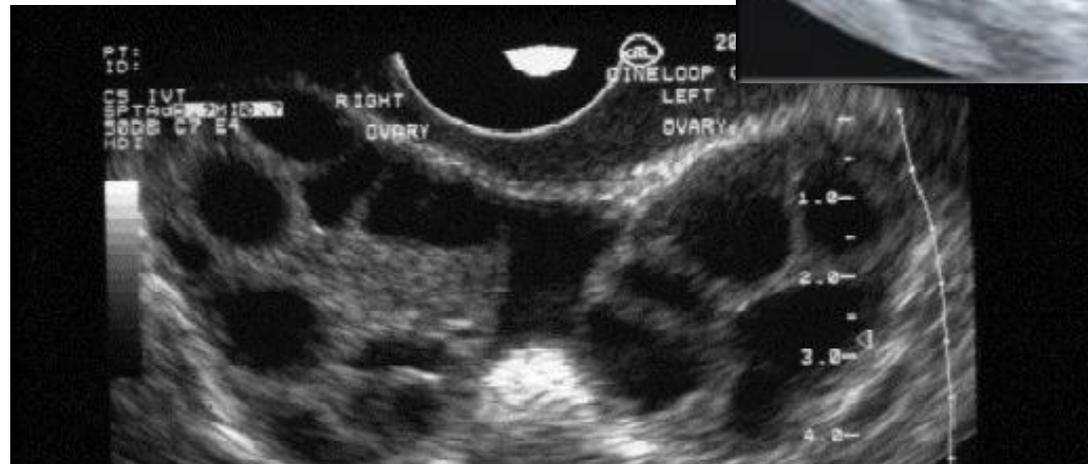
Visita di programmazione

Le pazienti sono informate riguardo:

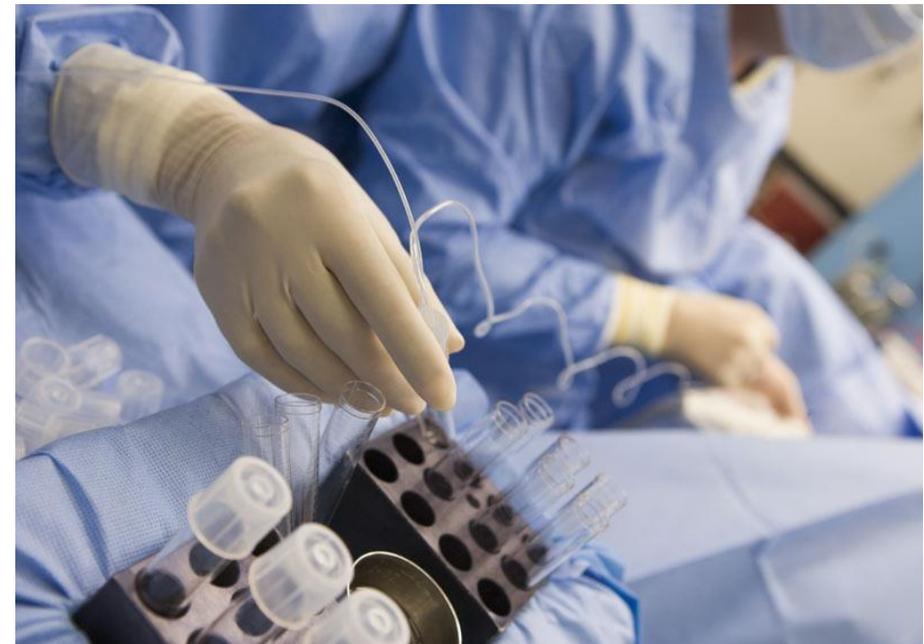
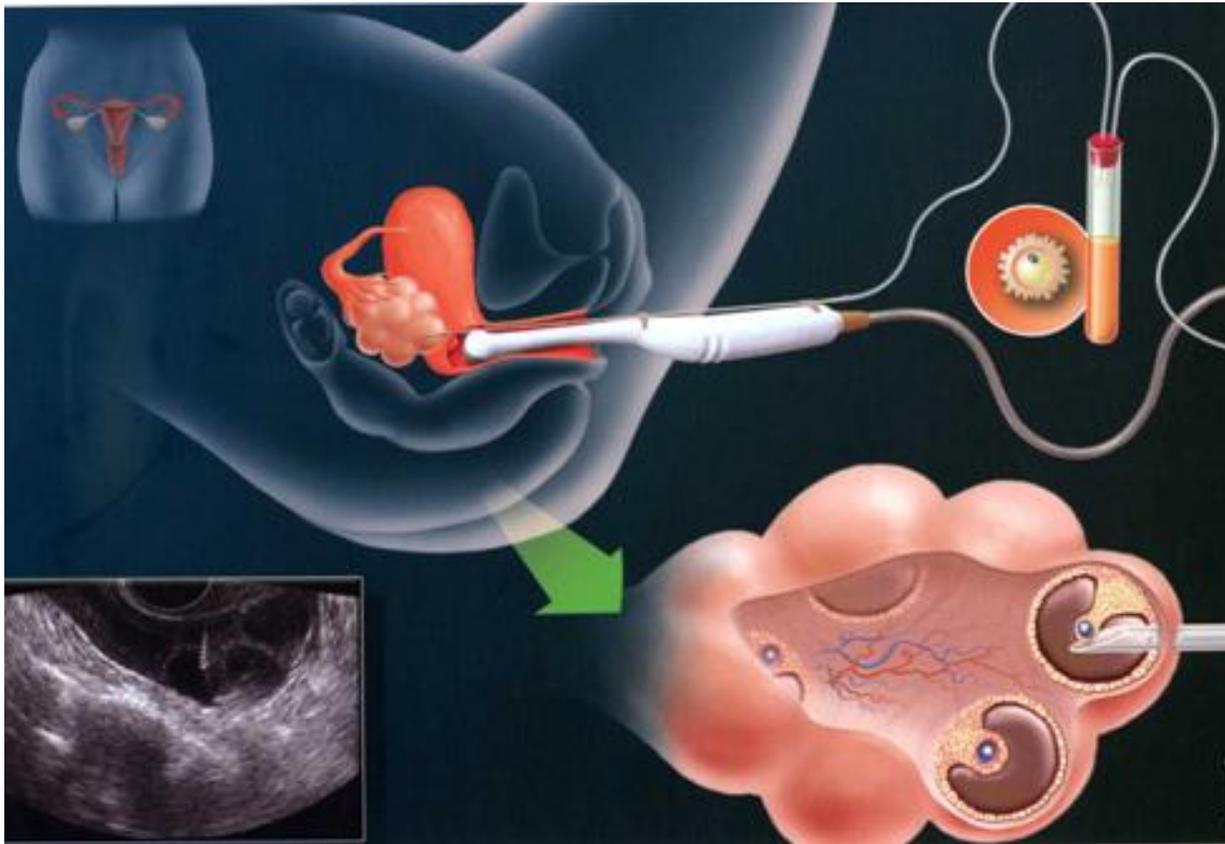
- Protocollo di stimolazione*
- Appuntamenti per il monitoraggio follicolare*
- Esami preliminari al ciclo*
- Data dell'intervento (Pick-up)*

Stimolazione ovarica e monitoraggio

Iniezioni sottocutanee depot (durata 5/7 giorni) o giornaliere
a seconda del protocollo utilizzato



Prelievo ovocitario – Pick up



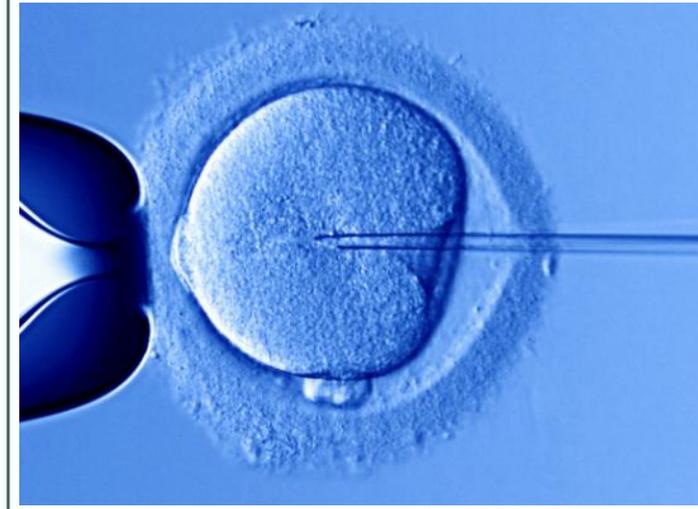
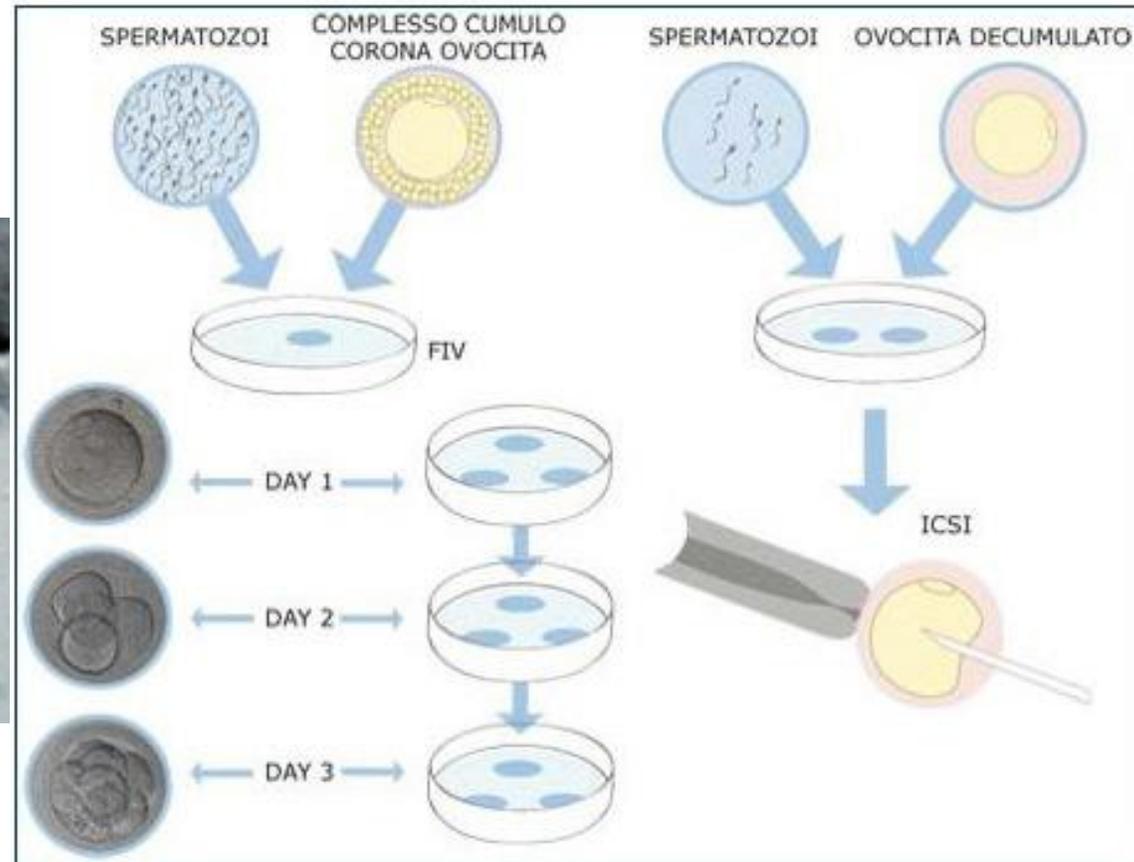
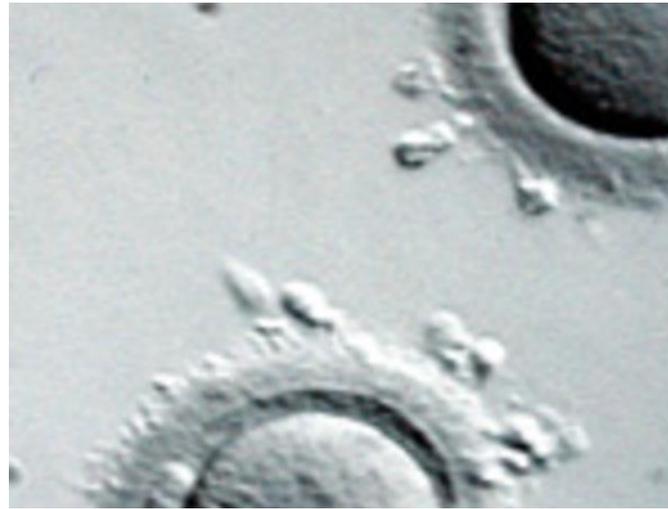
FIVET/ICSI

Il liquido follicolare viene esaminato in laboratorio e ne vengono **recuperati gli ovociti** e individuati quelli maturi per la fecondazione

Nel frattempo il partner maschile ha prodotto il **liquido seminale** che **viene preparato** per la tecnica



FIVET/ICSI



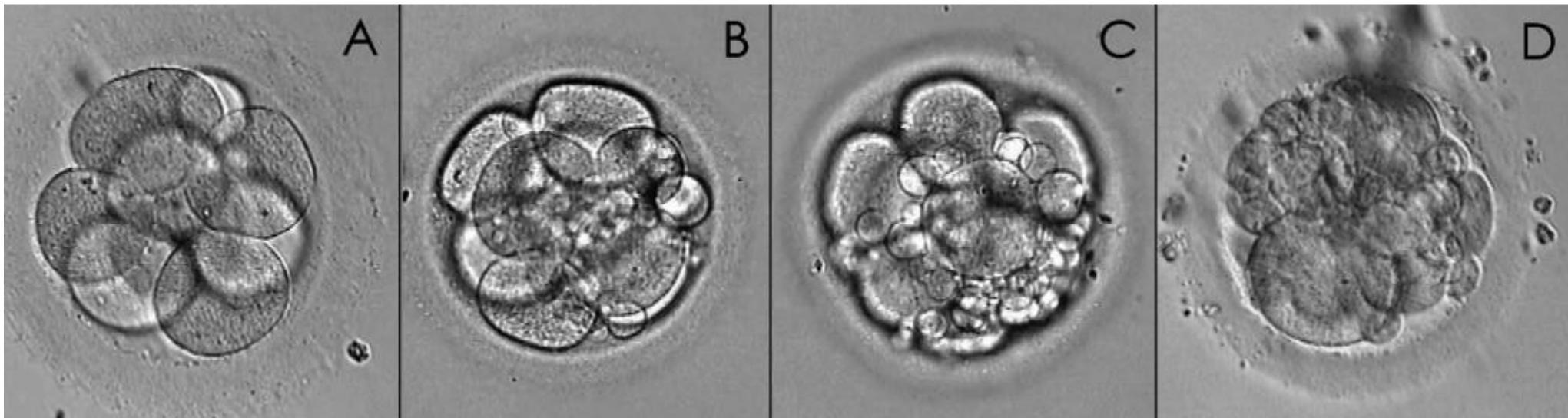
Valutazione Embrioni

Categoria A: Embrione di ottima qualità con massima capacità di annidamento.

Categoria B: Embrione di buona qualità con elevata capacità di annidamento.

Categoria C: Embrione discreto con discrete possibilità di annidamento.

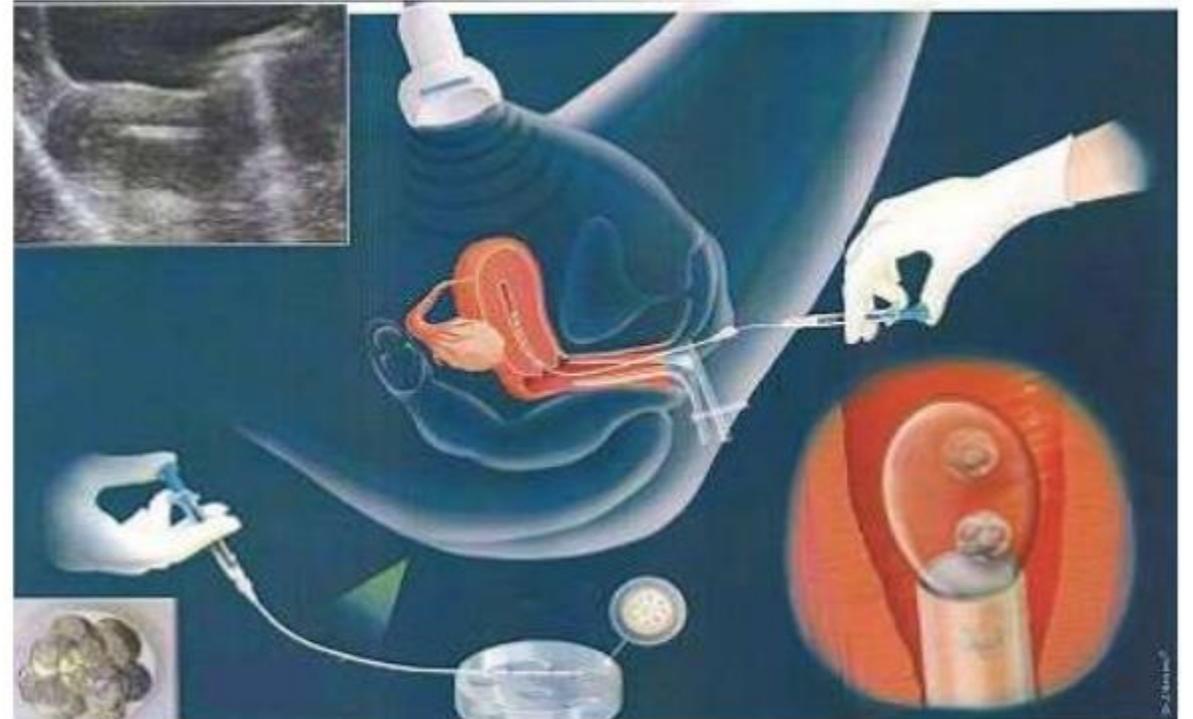
Categoria D: Embrione di scarsa qualità con poca possibilità di annidamento



Embryotransfer

Procedura non dolorosa, senza anestesia

Simile a una visita ginecologica di routine



Congelamento gameti/embrioni

Eventuale **crioconservazione in azoto liquido** degli ovociti, spermatozoi ed embrioni

Percentuale di gravidanze ottenute da embrioni scongelati **sovrapponibili** ai cicli a fresco

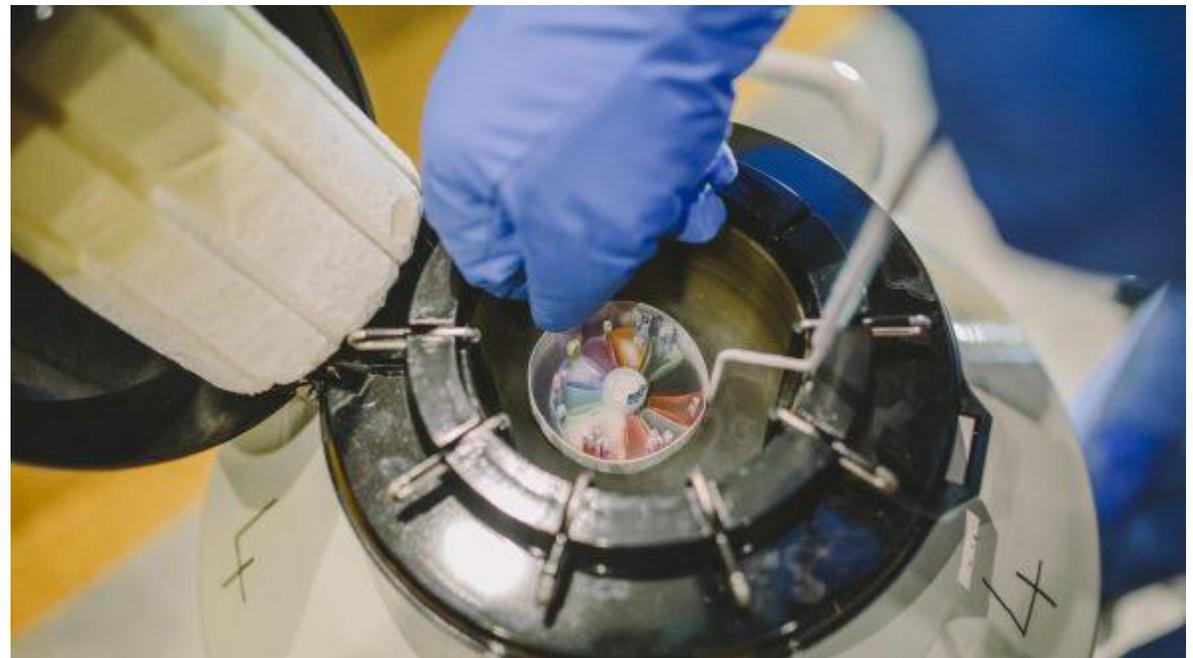
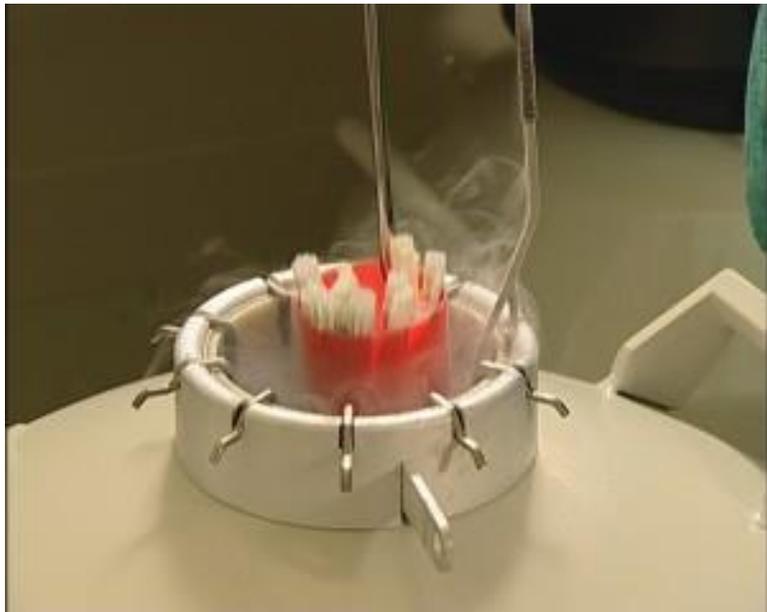
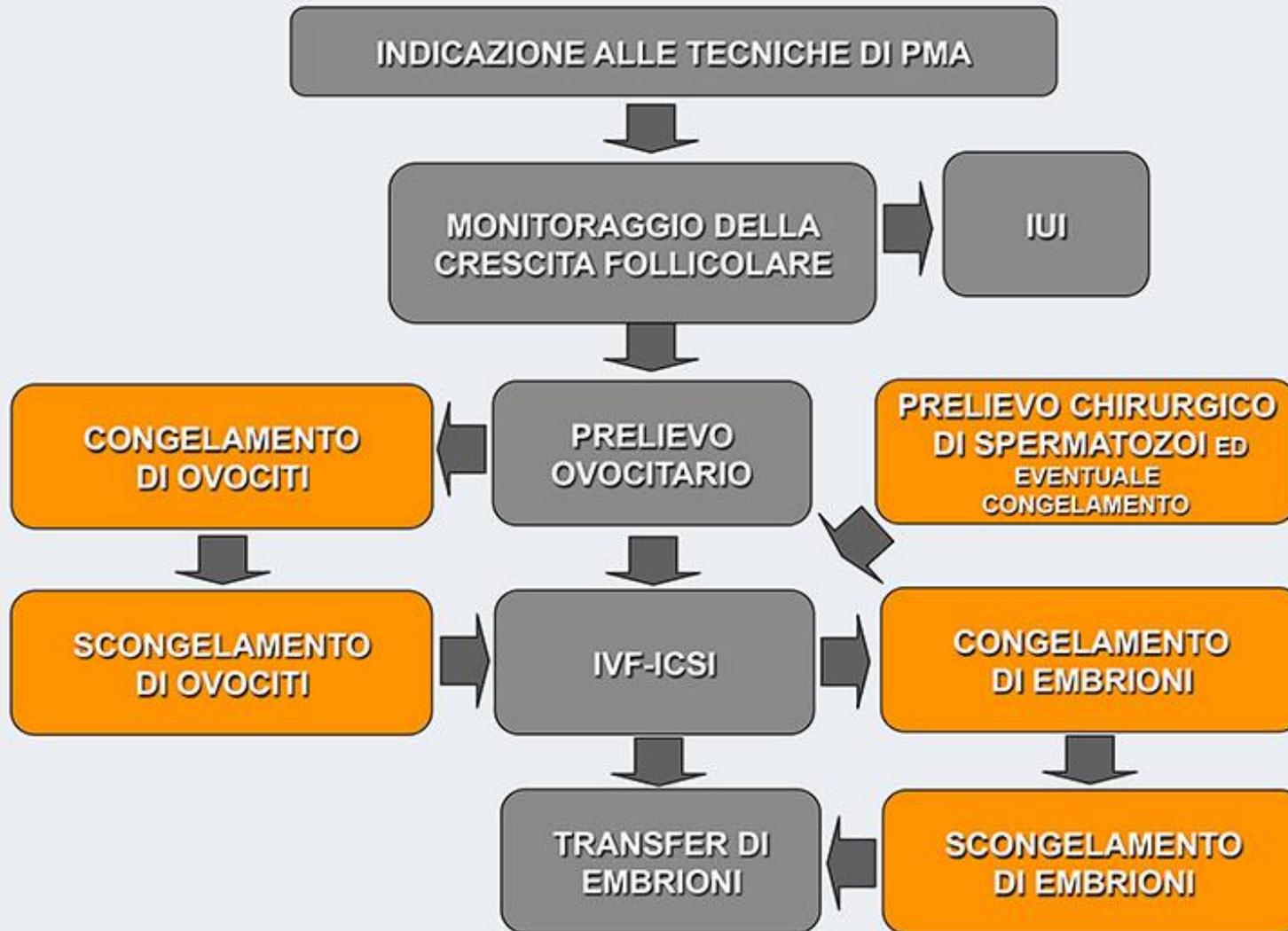


DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LA PMA



INDICAZIONI E FLOW
CHART DECISIONALE
TECNICHE PMA

Target della terapia in PMA

Riduzione del discomfort delle pazienti

Riduzione delle complicanze

Valutazione costi/benefici

Aumento delle percentuali di gravidanze

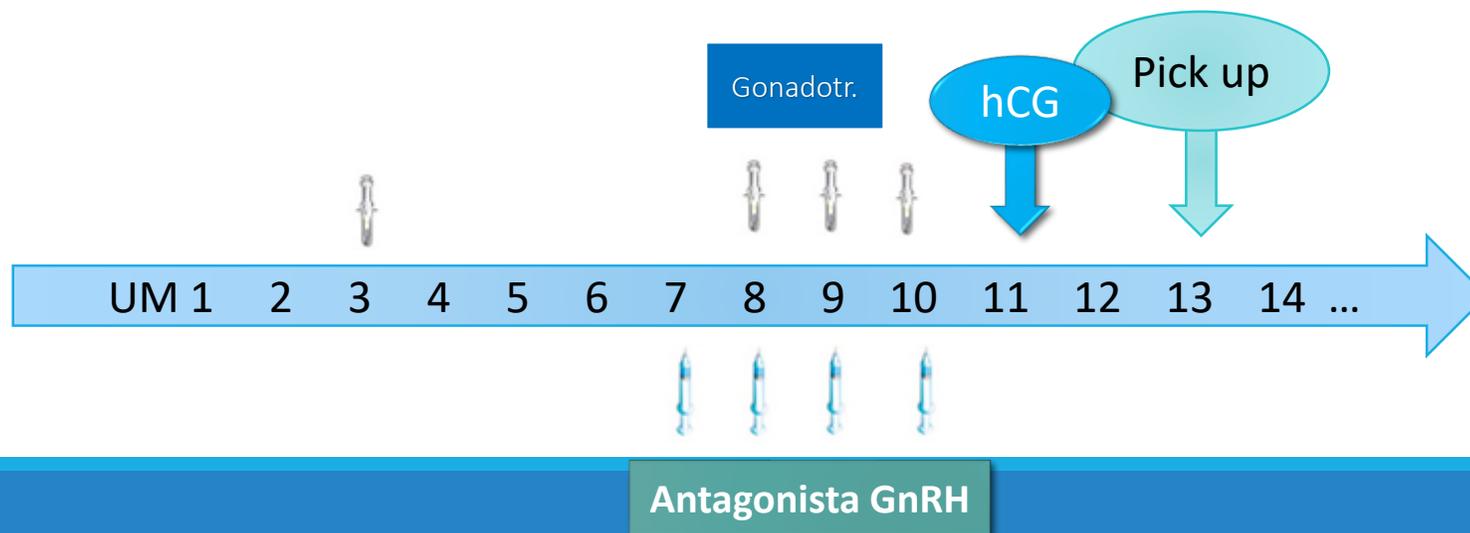
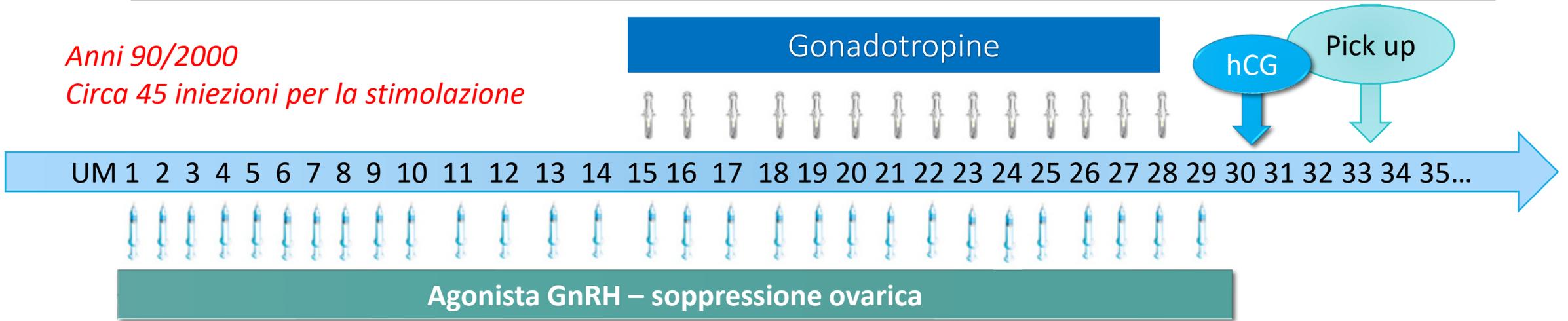
La coppia è al centro del percorso



Protocolli stimolazione ovarica ieri e oggi

Anni 90/2000

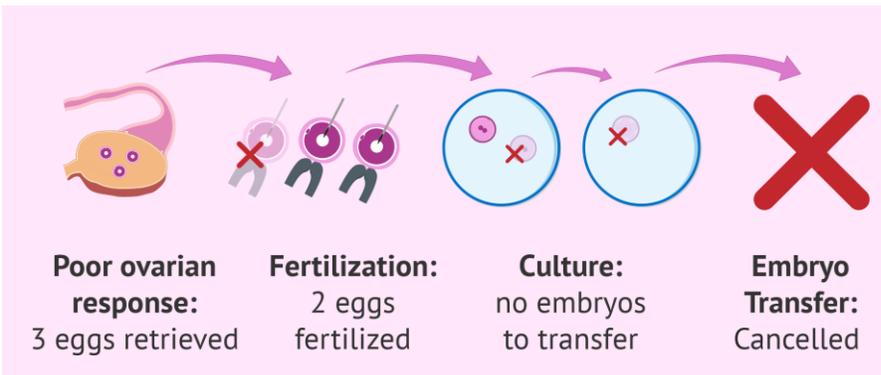
Circa 45 iniezioni per la stimolazione



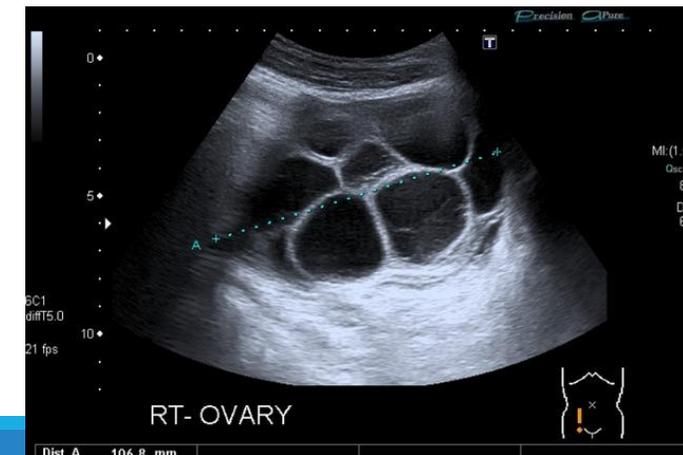
Centro PMA Pieve di Cadore
dalle 8 alle 14 iniezioni

Complicanze

< 2 follicoli con una terapia al «massimo dosaggio» (300/450 UI al giorno)



Rischio clinico !
Management complesso,
Valutare il benessere della
paziente
e il successo del ciclo



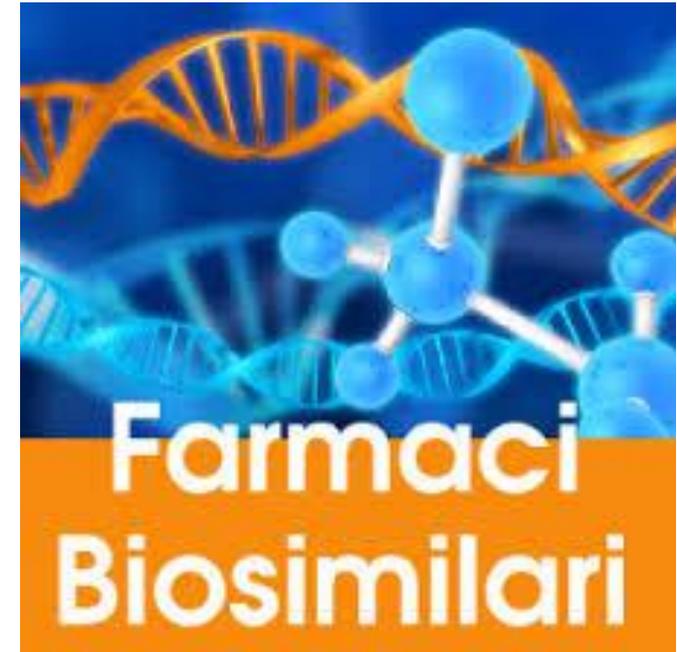
Valutazione costi/benefici

Gonadotropine «biosimilari»

Alla luce delle scadenze brevettuali, sono in commercio farmaci biologici di efficacia pari a quelli a copertura scaduta, denominati biosimilari.

Quindi, a parità di efficacia, ma previa valutazione clinica, si può ridurre il costo della terapia senza intaccarne il successo.

Tutto ciò in sinergia con la **distribuzione ospedaliera**, con la formulazione di piani terapeutici formulati ad hoc per **ridurre lo spreco di farmaci**



PUNTI DI FORZA

Tailoring; Protocollo di stimolazione personalizzato, *no protocollo unico per tutte le pazienti*

Assistenza; l'ostetrica spiega alla paziente come autosomministrarsi la terapia

Stretto **monitoraggio;** clinico e ormonale, prima e durante la stimolazione

Prelievo ovocitario in sala operatoria; non in un ambulatorio chirurgico come avviene in altri centri

Sinergia ginecologo/laboratorio embriologia

Complicanze OHSS: <1% annuo

Aumento delle percentuali di gravidanza



Equipe Centro PMA



Responsabile UOSD Ginecologia ed Ostetricia
Dott. Geremia Russo



Biologhe: Dott.ssa Laura Fabbro, Dott.ssa Silvia Funes

Un grazie inoltre alle ostetriche, il personale del reparto di Ginecologia ed Ostetricia di Pieve di Cadore, i colleghi anestesisti genetisti, radiologi, il personale della sala operatoria e del laboratorio di analisi