



FECONDAZIONE ARTIFICIALE | Un'analisi dei dati

LEGGERE I RISULTATI DELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

di Clementina Peris*

Vi è una oggettiva difficoltà nella lettura dei risultati della PMA.

In tutto il mondo e anche in Italia, in particolare dopo la sentenza della Corte Costituzionale 151/2009, con la tendenza alla diminuzione del numero di embrioni trasferiti a fresco e all'aumento degli embrioni e/o degli oociti crioconservati, utilizzati eventualmente in un successivo ciclo di scongelamento, il risultato più rilevante in PMA (end-point primario) sarebbe il tasso cumulativo di gravidanze esitate in parto, dopo un singolo ciclo iniziato di PMA seguito eventualmente da cicli di scongelamento.

Questo dato, per poter essere calcolato, necessiterebbe di un monitoraggio anche di anni dopo l'iniziale aspirazione di oociti, ma sarebbe la corretta espressione delle probabilità per ogni coppia di avere un "bambino in braccio" dopo aver iniziato un ciclo di stimolazione per PMA e aver proceduto a transfer di embrioni a fresco, ma anche a crioconservazione di altri embrioni o di oociti, il cui scongelamento in un secondo tempo, senza effettuare altre stimolazioni ovariche, potrebbe incrementare la loro probabilità di gravidanza.

Date le difficoltà di raccolta dei dati, il tasso cumulativo di gravidanze a livello europeo viene invece attualmente rappresentato dalla somma delle gravidanze esitate in parto in un anno dopo tutti i cicli a fresco e di scongelamento effettuati a fronte del numero di cicli iniziati con la stimolazione ovarica nello stesso anno. Questo metodo di calcolo non è corretto dal punto di vista metodologico, ma la stima ottenuta anno per anno è verosimilmente analoga al dato reale (Ferraretti A.P. e al., 2013).

Altri tipi di calcolo, attinenti alle varie fasi del processo, anche se utili allo studio delle tecniche, costituiscono risultati secondari (end-points secondari): tali sono quindi il numero di gravidanze ottenute, senza valutazione di quelle esitate in parto, con cicli "a fresco" più o meno quelli da scongelamento, a fronte sia del ciclo iniziato sia del prelievo di oociti (OPU) sia del transfer (ET).

Tali calcoli sono molto utilizzati dai centri di PMA per l'analisi dei loro risultati come anche dai mass media per la presentazione dei risultati, essendo ritenuti di più facile interpretazione da parte del pubblico, ma possono essere fuorvianti, se non correttamente inseriti nel contesto, sia per la valutazione da parte della coppia che intenda avvalersi di tale terapia della sterilità sia da parte di coloro che si occupano di salute pubblica.

In questo articolo quindi i vari risultati secondari (end-points secondari) relativi alla PMA di II° livello (FIVET, ICSI, cicli di scongelamento e eventuale transfer di

embrioni o FER, cicli di scongelamento e eventuale transfer di oociti o FO), tratti dalla Relazione del Ministro della Salute al Parlamento in materia di Procreazione Medicalmente Assistita del 19/7/2013 relativa all'attività dell'anno 2011, verranno indicati insieme al risultato più significativo (end-point primario), calcolato come indicato.

In PMA si intende per ciclo iniziato ogni ciclo durante il quale si operi al fine di procedere a una tecnica di PMA, procedendo a più o meno importante stimolazione ovarica. Esiste anche la possibilità di procedere a PMA senza (o con lieve) stimolazione ovarica, ma questo metodo non è diffuso in Italia.

Un ciclo iniziato può essere sospeso per varie ragioni prima dell'esecuzione del trattamento: nel 2011 in Italia sono stati sospesi il 10,3% dei cicli iniziati.

Un ciclo giunto al prelievo di oociti (OPU) può essere interrotto per varie ragioni prima del transfer degli embrioni (ET): nel 2011 sono stati interrotti il 17% dei cicli giunti al prelievo pari al 24,5% dei cicli iniziati.

Nel 2011 si è proceduto a cicli di scongelamento nel 12% del totale dei cicli effettuati (a fresco+ da scongelamento) (dato in aumento rispetto al 10,5% del 2010), in particolare nell'8% dei casi si trattava di embrioni (FER) e nel 4% di oociti (FO).

Come già detto, se al numeratore della frazione si pone il numero di tutte le gravidanze ottenute da embrioni a fresco + quelle da crioconservazione giunte al parto e al denominatore il numero dei cicli iniziati si ottiene la reale probabilità di "bimbo in braccio" per ogni coppia per ogni tentativo; il cambiare il numeratore (numero di gravidanze iniziali, senza la sottrazione delle gravidanze con esiti negativi) o il denominatore (numero di prelievi di oociti oppure di transfer di embrioni effettuati) cambia il risultato finale, essendo espressione dei diversi momenti della procedura.

Ovviamente il numero dei parti e quindi delle coppie con un bambino in braccio sarà sempre lo stesso, quello indicato dal numero delle gravidanze a termine cumulative (a fresco + da scongelamento) per ciclo iniziato, che costituisce appunto il risultato più rilevante per la coppia e per la società.



(Tab. 1)

ITALIA PMA II° LIVELLO 2011 CICLI A FRESCO	
179 centri attivi	
46491 coppie	
56096 cicli iniziati	in linea con dati europei 1050/milione ab.
10959 gravidanze	
1387 gravidanze perse al monitoraggio = 12,7%	
9572 gravidanze monitorate	
24,9% esiti negativi	
7192 parti	
8733 nati vivi	

In tabella 1 sono riportati i dati relativi ai cicli "a fresco" effettuati in Italia nel 2011, mentre in tabella 2 sono riportati quelli relativi a cicli da scongelamento, i risultati cumulativi sono presentati in tabella 3.

(Tab. 2)

ITALIA PMA II° LIVELLO 2011 CICLI da SCONGELAMENTO	
7067 coppie = 15% delle coppie con PMA	
7691 cicli = 12% dei cicli di PMA	
1262 gravidanze	
98 gravidanze perse al monitoraggio = 7,8%	
30,4% esiti negativi	
810 parti	
924 nati vivi	

(Tab. 3)

ITALIA PMA II° LIVELLO 2011 CICLI A FRESCO + DA SCONGELAMENTO	
63777 cicli iniziati	(56096+7691)
50286 prelievi oociti	
49151 trasferimenti di embrioni	
12219 gravidanze	
1484 gravidanze perse al follow-up = 12,1%	
1 0735 gravidanze monitorate	
2733 esiti negativi = 25,5% (24% nel 2010)	
8002 parti	
9657 nati vivi	

In tabella 4 si indicano le probabilità di gravidanza alle varie fasi del processo (end-points secondari) insieme all'end-point primario finale.

(Tab. 4)

ITALIA 2011 CICLI A FRESCO + DA SCONGELAMENTO			
%	PMA A FRESCO	SCONGELAMENTO OOCITI/EMBRIONI	PMA A FRESCO + SCONGELAMENTO
gravidanze/cicli	19,5	16,4	19,2
gravidanze/cicli iniziati a fresco	19,5	-	21,8
gravidanze/OPU	21,8	-	24,3
gravidanze/ET	25,9	18,5	24,9
parti/cicli	12,8	10,5	12,5
parti cumulativi/OPU	14,3	-	15,9
parti/ET	17	11,9	16,3
parti cumulativi/cicli iniziati	12,8	-	14,3

Da questa tabella si evidenzia la reale probabilità di gravidanza di una coppia e l'apporto della crioconservazione al successo della PMA nell'esperienza italiana del 2011: si passa dal 12,8% di probabilità di avere un bambino in braccio in caso di ciclo iniziato di PMA a fresco al 14,3% in caso di PMA a fresco + scongelamento di embrioni/oociti crioconservati.

In sintesi ci sono 15 gravidanze a termine in più ogni 1000 cicli di PMA di II° livello iniziati. Ciò costituisce un risultato migliore in termini assoluti, sul quale si possono effettuare valutazioni in termini di rapporto costo/beneficio.

Nella Relazione 2013 è riportato un progressivo incremento di embrioni crioconservati e non utilizzati anno per anno (18798 embrioni nel 2011 verso 16280 nel 2010), mentre è diminuito negli anni il ricorso alla crioconservazione degli oociti.

Bisogna anche tenere conto che vi è ampia variabilità a livello di tutti i risultati della PMA da centro a centro, a seconda dell'esperienza e delle procedure seguite come pure della casistica delle coppie afferenti.

Nella Relazione 2013 si sottolinea che in Italia si assiste a un progressivo aumento dell'età delle donne che si rivolgono alla PMA di II° livello, ormai pari a 36,5 anni, mentre il 30,5% dei cicli è effettuato in donne con più di 40 anni. Questo dato è preoccupante per la diminuzione delle probabilità di gravidanza con l'età sia spontaneamente che con PMA ed è espressione del ritardo con cui le coppie italiane ricercano la gravidanza. Tuttavia l'età non giustifica la diminuzione osservata nel 2011 del numero dei nati e delle probabilità di gravidanza rispetto all'anno precedente, dato che la diminuzione della probabilità di gravidanza è più evidente nelle donne più giovani e non è controbilanciata dal lieve aumento di probabilità delle gravidanze da scongelamento.

Non sono chiare le cause di questo riscontro.

Le gravidanze perse al monitoraggio incidono sulla valutazione dei risultati in modo molto consistente nel 2005 e nel 2006, ma di meno negli anni successivi (13,5%, 12,6%, 15%, 10,8%, 12,7% rispettivamente nel 2007, 2008, 2009, 2010 e 2011) permettendo un raffronto più omogeneo in questi anni.



Questo raffronto viene esposto nella Tabella 5, che indica l'andamento delle probabilità di gravidanza nelle varie fasi del procedimento per i cicli a fresco nei vari anni, al fine di cogliere l'evoluzione dei successi in PMA: tale scelta è dettata dalla ovvia necessità di omogeneità di confronto dei dati, data la difficoltà di confronto in relazione alle modificazioni procedurali in seguito alla sentenza della Corte costituzionale 151/2009, tenendo peraltro sempre a mente l'incidenza complessiva di procedure di scongelamento e il loro apporto della probabilità di gravidanza cumulative, come su riportate.

(Tab. 5)

probabilità	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
grav./cicli	18,8	18,9	19,6	20,1	20,7	20,9	19,5
grav./OPU	21,2	21,2	22	22,4	23	23,2	21,6
grav./ET	24,6	24,6	25,5	25,9	26,6	27,2	25,9
gemell./ gravidezze	21,9	22	22,3	23,5	22,7	22,5	20,6
parti/cicli	?	?	12,9	13,5	13,4	13,9	12,8
parti/OPU	?	?	14,5	15	14,8	17,2	14,3
parti/ET	?	?	16,8	17,3	17,2	17,8	16,9
gemell./ parti	?	?	23,4	23,9	23,5	22,3	20,5

Come si evidenzia in tabella 5, tratta dalla citata Relazione 2013 e integrata con i dati relativi ai parti come riferiti nelle varie Relazioni annuali, le probabilità di parto per ciclo iniziato sono nel 2011 simili al 2007 e inferiori al 2008.

Dalla Relazione 2013 del Ministro della Salute si coglie la preoccupazione per questo dato riferibile verosimilmente a cambiamenti nelle procedure seguite dai centri, visti i risultati negativi per le nascite ottenute nelle donne più giovani.

Ciò ha condotto alla diminuzione del numero dei nati rispetto all'anno precedente verificatosi per la prima volta dall'entrata in vigore della legge 40/2004 nonostante l'incremento del numero di cicli di PMA effettuati, con indicatori di adeguatezza dell'offerta e di incidenza di gemellarità che si assestano sui dati di media europei.



BIBLIOGRAFIA

Ferraretti A.P., Goossens V., Kupka M., Bhattacharya S., de Mouzon J., Castilla J. A., Erb K., Korsak V., Nyboe Andersen A., The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for The European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)

Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European Registers by ESHRE Hum. Reprod., 2013; 9: 2318-2331

Ministero della Salute

Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di Procreazione Medicalmente Assistita (Legge 19 febbraio 2004, N. 40, art. 15) Roma, 19 Luglio 2013

* Ginecologa