

RELAZIONE L. 40/2004 OSSERVAZIONI e RIFLESSIONI

Lucio Romano

Roma, 19 giugno 2008

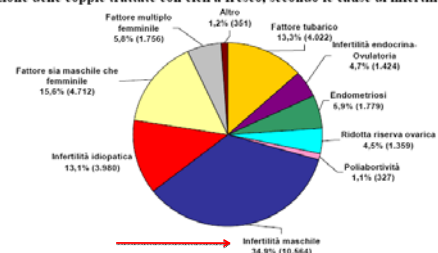
EVIDENZE RICONOSCIUTE

- ❶ **Insuccesso delle tecniche:**
 - età fertile avanzata (diagnosi e accesso alle tecniche)
- ❷ **Obiettivi di salute pubblica:**
 - prevenzione primaria delle cause di infertilità
 - informazione corretta alle donne e alle coppie
 - informazione alla popolazione, a partire dai giovani
 - tutela della salute riproduttiva
- ❸ **Qualità operativa dei centri:**
 - migliorare
 - implementare ricerca su specifiche metodiche.

Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40. Roma, 30 aprile 2008.

❶ EPIDEMIOLOGIA e PREVENZIONE

Figura 15. Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco, secondo le cause di infertilità



Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40. Roma, 30 aprile 2008.

SCENZAVITA

SCIENCE AND A BETTER TOMORROW

SOCIAL FACTORS and INFERTILITY

- Greater interest in advanced education and career among women
- Later marriage and more frequent divorce
- Improvements in contraception and access to family planning services
- Delayed childbearing
- Decreased family size

Speroff L, et al. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th Ed, 2005

SCENZAVITA

SCIENCE AND A BETTER TOMORROW

The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review

G.F.Homan^{1,2,3}, M.Davies¹ and R.Norman^{1,2}

¹Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Research Centre for Reproductive Health, School of Paediatrics and Reproductive Health, Medical School, University of Adelaide, SA, Australia and ²Repermed, Delft, SA, Australia

- female age
- obesity
- smoking
- poor diet
- insufficient exercise
- psychological stress

- excess caffeine
- excess alcohol
- exposure to environmental pollutants:
 - radiation
 - electrical and magnetic fields
 - pesticides
 - solvents

Human Reproduction Update 2007;13(3):209–223

SCENZAVITA

SCIENCE AND A BETTER TOMORROW

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS and STERILITY

Sexually transmitted infections are a preventable cause of infertility.

Education about family planning should deal with protecting future fertility, not just preventing unwanted pregnancy.

BMJ 2007;335:608-11

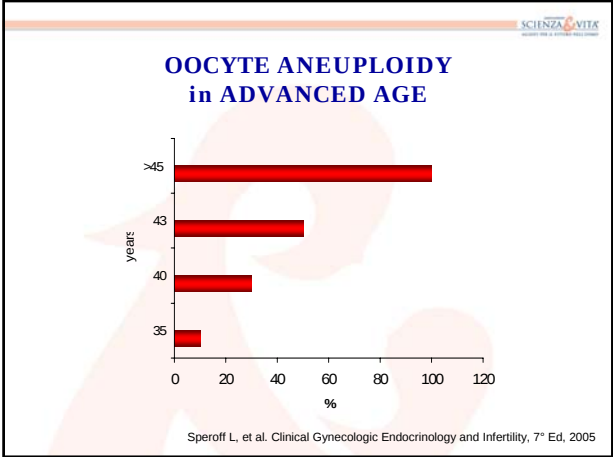
SCENZAVITA

SCIENCE AND A BETTER TOMORROW

AGE of MARRIAGE and RISK of CHILDLESSNESS

Age (years)	Risk of childlessness (%)
20 - 24	5.7
25 - 29	9.3
30 - 34	15.5
35 - 39	29.6
40-44	63.5

Human Reproduction Update 2005;11(3): 261–276



ADVANCED PATERNAL AGE and CHROMOSOME ANOMALIES

Numerical anomalies in sperm:

No paternal age affect for chromosome 6, 8, 12, 13, 14, 18
Possible age affect for chromosome 1, 9, 21
Probable age effect for XY and linear effect for diploidy

In newborns:

Probable effect for trisomy 21

Structural anomalies in sperm:

Increase in centromere/telomere deletions/duplications of chromosomes 1, 9, 3

Human Reproduction Update 2005;11(3): 261-276

In Italia le pazienti arrivano in età piuttosto avanzata ad una diagnosi di infertilità.

Il 24,0% dei cicli, quindi quasi uno su quattro, è stato effettuato su pazienti con età maggiore o uguale ai 40 anni, mentre nel 2005 questo dato era pari al 20,7%.

Età media: 35.4 nel 2005 e 35.6 nel 2006.

L'età delle pazienti che si rivolgono alla PMA è già elevata e continua ad aumentare.

Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40. Roma, 30 aprile 2008, p. 69.

CRITICITA': ETA' delle DONNE

Età	Rel. Min. Salute 2007	Rel. Min. Salute 2008
≤ 29	10.1%	9.8%
30-34	29.3%	28.2%
35-39	40.0%	38.3%
40-44	19.1%	22.2%
40-42		17.2%
43		3.2%
44		1.8%
≥ 45	1.6%	1.6%

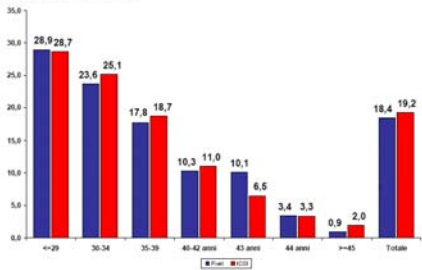
**TECNICHE I LIVELLO:
% GRAVIDANZE / CICLI / ETA' DONNE**

Tabella 21. Percentuali di gravidanze rispetto a cicli iniziati per classi di età per le pazienti

Classi di Età	Numero Cicli Iniziati	Percentuali di gravidanze su cicli iniziati
<= 29 anni	2.932	16,5
30-34 anni	8.897	13,1
35-39 anni	11.291	9,6
40-44 anni	4.825	5,3
40-42 anni	3.689	6,3
43 anni	695	2,2
44 anni	441	2,0
>45 anni	403	2,0
Totale	28.348	10,6

Dati Mancanti 1.553 cicli iniziati

Figura 18. Percentuali di gravidanze su cicli iniziati da tecniche a fresco per classi di età delle pazienti – (Dati mancanti: 2.088 cicli iniziati, 329 gravidanze)



ATTIVITA' di RICERCA

1. Studio clinico multicentrico sulla crioconservazione di ovociti e follow-up dei nati a seguito dell'applicazione di tali tecniche
2. Studio su cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati
3. Realizzazione del progetto mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva rivolto ai giovani in collaborazione con gli operatori dei Consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Sicilia, Liguria
4. Ricerca dell'esposizione acuta e cronica a sostanze d'abuso, fumo, alcol ed agenti dopanti in una popolazione di coppie infertili
5. Studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA
6. Valutazione degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla spermatogenesi umana
7. Procedure innovative per identificazione fattori eziopatogenetici-infertilità maschile
8. Studio sulla qualità dei gameti
9. Creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana
10. Valutazione di polimorfismi genetici correlati con risposta alla stimolazione ovarica controllata
11. Conservazione della fertilità in pazienti oncologici

**CAMPAGNE di INFORMAZIONE e
PREVENZIONE**

1. “Diventare Genitori”
2. “Prevenzione dell'infertilità e sterilità”
3. “Proteggi il tuo futuro”
4. “Campagna di comunicazione sull'endometriosi”

SCIENTZA VITA

MINISTERO DELLA SALUTE

2 CRITICITA' di SISTEMA

SCIENTZA VITA

MINISTERO DELLA SALUTE

CRITICITA' : PERDITA INFORMAZIONI

La perdita di informazioni sul follow-up delle gravidanze ottenute da tecniche di II e III Livello è notevolmente diminuita (21.5% rispetto al 41.3% dell'anno precedente). L'obiettivo da perseguire nei prossimi anni dovrà essere quello di limitare la perdita di informazioni al 5-10%, comparabile con i dati degli altri registri europei. (p.9)

Un nodo cruciale per il funzionamento del Registro Nazionale è rappresentato dalla perdita di informazioni relativamente agli esiti delle gravidanze ottenute nei vari centri di procreazione assistita. Soltanto limitando la quota di gravidanze di cui non si conosce l'esito, è possibile infatti elaborare delle considerazioni in termini di efficacia e sicurezza delle tecniche applicate. [...] Il recupero dell'informazione relativa all'esito della gravidanza stessa è un attività complessa che non tutti i centri svolgono. (p. 29)

Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40, Roma, 30 aprile 2008.

SCIENTZA VITA

MINISTERO DELLA SALUTE

CRITICITA': NUMERO CICLI

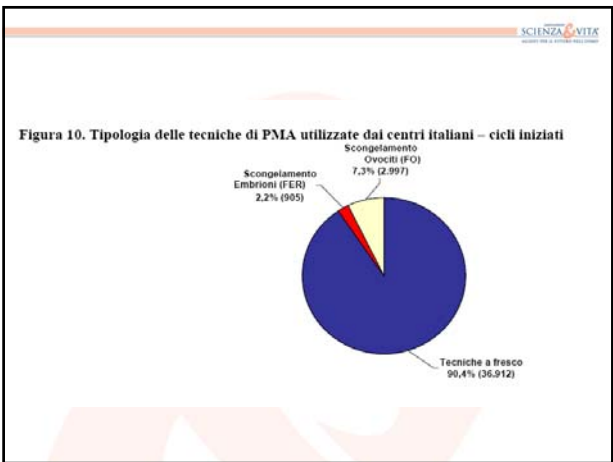
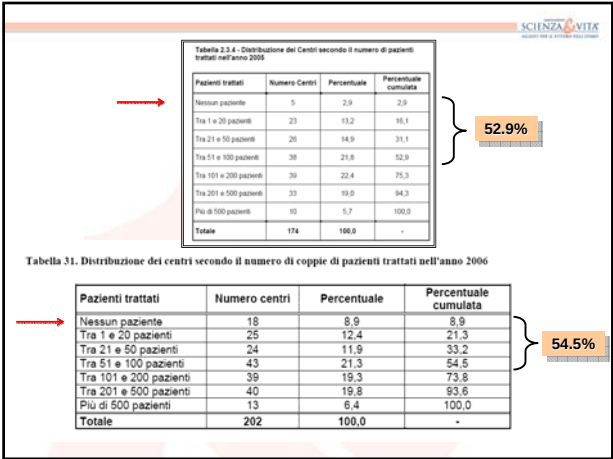
Come già evidenziato nella Relazione dello scorso anno, molti centri svolgono un numero ridotto di procedure nell'arco dell'anno.

Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40, Roma, 30 aprile 2008, p. 9.

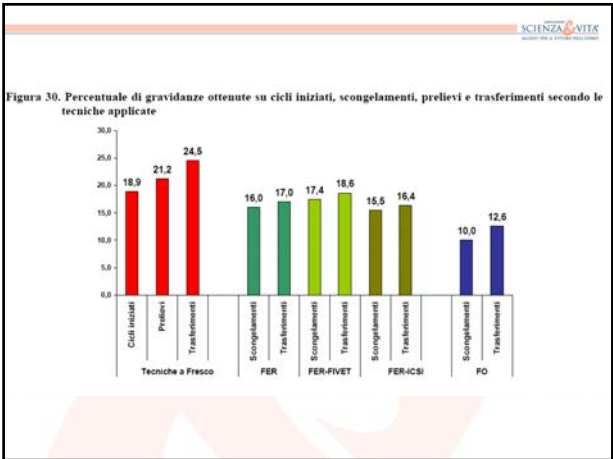
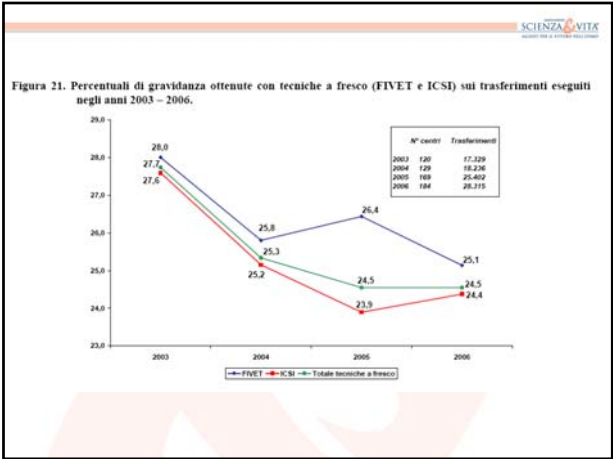
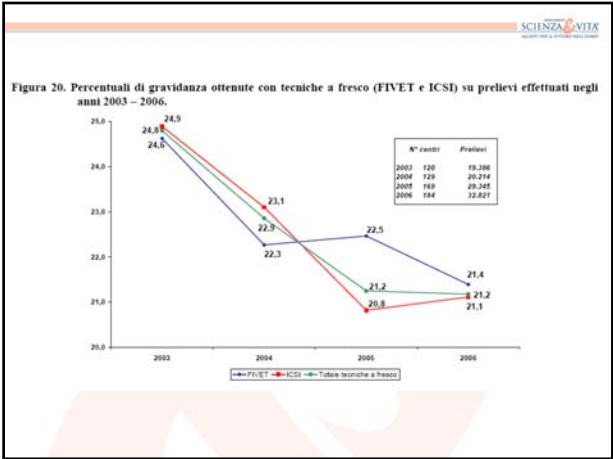
SCIENTZA VITA

MINISTERO DELLA SALUTE

Dimensione Centri n° cicli /anno	Rel. Min. Salute 2007	Rel. Min. Salute 2008
1 – 99 cicli	70 (41.4%)	74 (41.1%)
100 – 199	40 (23.7%)	48 (26.1%)
200 – 499	42 (24.9%)	41 (22.3%)
500 – 1000	10 (5.9%)	15 (8.2%)
> 1000	7 (4.1%)	6 (3.3%)



	INSEMINAZIONE SEMPLICE 2005 - 2006	PMA con TECNICHE a FRESCO 2005 - 2006	PMA con TECNICHE di SCONGELAMENTO 2005 - 2006
COPPIE TRATTATE	15770 - 18431	27254 - 30274	3501
CICLI INIZIATI	26292 - 29901	33244 - 36912	4049 - 3882
GRAVIDANZE OTTENUTE	2805 - 3203	6243 - 6962	451 - 443
ESITO GRAVIDANZE CONOSCIUTO	1464 - 2296	3603 - 5464	325 - 348
BAMBINI NATI VIVI	1291 - 1999	3385 - 5218	264 - 290



SCIENTIA & VITA

	Parti singoli	Parti bigemini	Parti trigemini
ESHRE ¹ (FIVET+ICSI)	77.6%	19.3%	3.1%
Min. Salute 2007 ² (FIVET)	75.5%	21.8%	2.8%
Min. Salute 2007 ² (ICSI)	75.8%	21.5%	2.7%
Min. Salute 2008 ³ (FIVET)	73.0%	23.7%	3.3%
Min. Salute 2008 ³ (ICSI)	77.2%	20.2%	2.6%

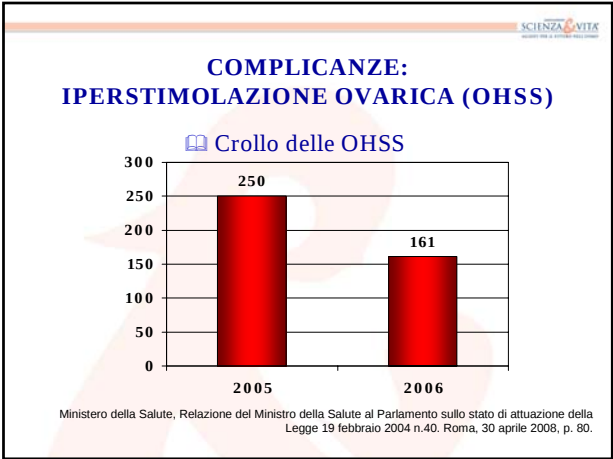
¹ A. Nyboe Andersen, et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2007; 22(6):1513-1525
² Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40. Roma, 28 giugno 2007
³ Ministero della Salute, Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 19 febbraio 2004 n.40. Roma, 30 aprile 2008

SCIENTIA & VITA

ANALISI DEL Rischio e Controllo della Qualità

Tabella 55. Distribuzione del genere delle gravidanze per classi di età

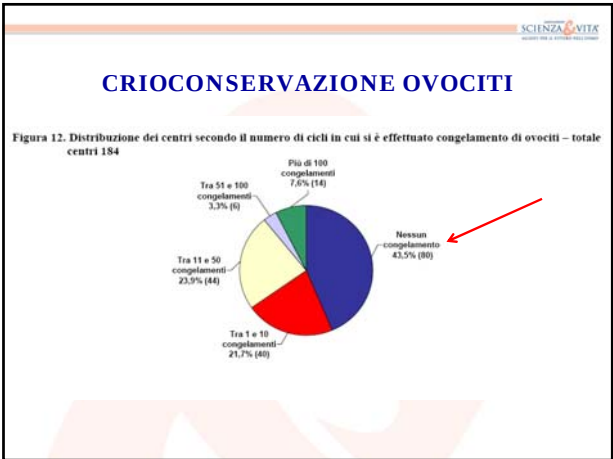
Classi di Età	Totale gravidanze	Gravidanze singole	Gravidanze gemellari	Gravidanze trigemine	Gravidanze quaduple
<=29	1.054	71.2	24.6	4.3	0.0
30-34	2.493	74.2	21.5	4.3	0.0
35-39	2.498	80.4	16.6	2.9	0.1
40-44	753	90.6	9.0	0.4	0.0
40-42 anni	653	89.6	10.0	0.5	0.0
43 anni	79	97.5	2.5	0.0	0.0
44 anni	21	95.2	4.8	0.0	0.0
>=45	12	100.0	0.0	0.0	0.0
Totale	6.810	77.8	18.8	3.4	0.0



SCIENTIA & VITA

ANALISI DEL Rischio e Controllo della Qualità

③ CRIOCONSERVAZIONE OVOCITI



TECNICHE da SCONGELAMENTO		
	OVOCITI	EMBRIONI
CICLI	76%	23.4%
TRASFERIMENTO dopo SCONGELAMENTO		75.5% (1796 su 2378)
NON SOPRAVVISSUTI dopo SCONGELAMENTO		24.5% (582 su 2378)
INSEMINATI dopo SCONGELAMENTO	49.7% (7622 su 15338)	
DEGENERATI dopo SCONGELAMENTO	50.3% (7716 su 15338)	
GRAVIDANZE ¹	10% (sugli scongelamenti) 12.6% (sui trasferimenti)	16% (sugli scongelamenti) 17% (sui trasferimenti)
G. BIGEMINE	17.4%	15.9%
G. TRIGEMINE	0.7%	21.0%
ABORTI SPONTANEI	31.3%	18.1%
NATI VIVI	3.5% (193)	1.8% (97)
NATI MALFORMATI (in rapporto ai nati vivi)	0.5% (1)	1.0% (1)

¹ Percentuale gravidanze su trasferimenti con tecniche a fresco: 24.5%

Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes.
Chian RC, Huang JY, Tan SL, et al.
Reprod Biomed Online. 2008 May;16(5):608-10
McGill Reproductive Center, Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Canada.
Cryopreservation of oocytes by vitrification is a promising new technique for assisted human reproduction. Any new technical development must be accompanied with data concerning obstetric and perinatal outcome. This study analysed the obstetric and perinatal outcomes in 165 pregnancies and 200 infants conceived following oocyte vitrification cycles in three assisted reproduction centres. The results indicate that the mean birth weight and the incidence of congenital anomalies are comparable to that of spontaneous conceptions in fertile women or infertile women undergoing in-vitro fertilization treatment. These preliminary findings may provide reassuring evidence that pregnancies and infants conceived following oocyte vitrification are not associated with increased risk of adverse obstetric and perinatal outcomes.

4 N° EMBRIONI TRASFERITI

Embrioni trasferiti n°	Rel. Min. Salute 2007 (rif. 2005)	Rel. Min. Salute 2008 (rif. 2006)	ISS ¹ (%/Centri) (rif. 2003)	ESHRE ² (rif. 2003)	ESHRE ³ (rif. 2004)
1	18.7%	18.7%		13.6%	18.3%
2	30.9%	30.4%	3.3%	34.0%	32.3%
3	50.4%	50.9%	47.3%	44.0%	48.5%
4+			49.4%	8.4%	0.9%

¹ Istituto Superiore di Sanità, Indagine sull'attività di procreazione medicalmente assistita in Italia. Rapporti ISTISAN 03/14. Roma, giugno 2003.

² A. Nyboe Andersen, et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2007; 22(6):1513-1525

³ A. Nyboe Andersen et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction 2008; 23 (4): 756-771

Dimensione Centri

SCENZAVITA

SCIENTIFICALLY ADVANCED VITRO

Country	All transfers	1 embryo	%	2 embryos	%	3 embryos	%	4+ embryos	%
Austria	4370	493	11.3	2523	60.0	1123	25.7	131	3.0
Belgium	9577	4160	43.4	3989	41.8	1175	12.3	243	2.5
Belgium	740	63	8.5	309	22.8	388	52.4	120	16.2
Croatia	1883	165	8.8	1062	56.3	36	1.9	0	0.0
Denmark	7795	1675	21.5	5669	72.5	471	6.0	0	0.0
Finland	3951	1711	43.3	2195	55.6	45	1.1	0	0.0
France	41 571	4665	11.6	22 956	57.6	9907	23.8	1223	2.9
Germany	73 196	8064	11.0	44 544	60.6	20 808	28.4	0	0.0
Greece	7187	795	11.1	1580	22.0	2630	37.2	2142	29.8
Hungary	2545	231	9.0	430	18.1	1547	51.2	437	18.6
Ireland	262	28	10.7	108	71.8	46	17.6	0	0.0
Ireland	1660	99	6.0	1168	69.2	393	23.5	23	1.4
Italy	17 829	2425	13.6	6869	38.0	7842	44.0	1493	8.4
Latvia	102	23	22.5	49	48.0	30	29.4	0	0.0
Lithuania	61	1	1.6	11	18.0	37	60.7	12	19.7
Macronesia	263	74	28.1	74	28.1	82	31.2	33	12.5
Netherlands	(274)								
Norway	424								
Poland	2712	362	13.3	1679	61.9	628	23.2	43	1.6
Portugal	2287	323	14.1	1240	54.2	655	28.6	69	3.0
Russia	7647	1050	13.7	3308	43.1	2626	34.3	1163	15.0
Serbia and Montenegro	274	48	17.5	76	27.7	187	68.0	43	15.7
Slovenia	1779	465	26.1	1109	65.7	145	8.2	0	0.0
Spain	9649	1129	11.6	4320	44.8	3642	37.8	758	7.7
Sweden	7898	4304	54.5	1564	19.8	10	0.1	0	0.0
Switzerland	2726	328	12.0	1366	49.8	631	23.1	1	0.0
Ukraine	1551	170	10.8	446	28.7	892	57.8	273	17.3
UK	24 295	2814	11.6	19 480	79.9	2871	11.8	0	0.0
All	224 1427	36 665	16.3	120 966	53.9	98 304	43.9	8207	3.6

Data restricted to those transfers where the number of embryos transferred is known.
*Total excludes transfers from The Netherlands and Norway as the number of embryos transferred is not known for these countries.

A. Nyboe Andersen, et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction 2007; 22(6):1513-1525.

SCENZAVITA

SCIENTIFICALLY ADVANCED VITRO

Country	All transfers	1 embryo	%	2 embryos	%	3 embryos	%	4+ embryos	%
Albania	502	39	9.8	22	21.6	22	21.6	48	47.1
Austria	4315	632	14.6	2543	63.6	878	20.3	62	1.4
Belgium	12 787	6247	48.9	5579	42.1	972	7.6	189	1.5
Bulgaria	855	64	7.5	240	28.1	419	49.0	132	15.4
Denmark	7795	2114	27.1	5229	67.1	462	5.9	0	0.0
Finland	4176	1953	46.8	2191	52.5	11	0.3	0	0.0
France	43 621	7689	17.6	25 917	59.1	8176	18.7	2039	4.7
Germany	35 951	4176	11.6	22 129	61.3	9740	27.1	0	0.0
Greece	4053	1008	24.9	1640	40.5	2788	68.8	401	10.0
Hungary	2334	175	7.5	651	27.9	1055	45.2	453	19.4
Ireland	199	42	21.1	132	66.1	25	12.6	0	0.0
Ireland (Rep.)	1705	134	7.8	1330	78.0	218	12.8	23	1.3
Italy	18 521	3362	18.2	7999	43.2	8983	48.5	167	0.9
Latvia	120	23	19.2	64	53.3	33	27.5	0	0.0
Lithuania	76	9	11.8	13	17.1	38	50.0	16	21.1
Macronesia	407	46	11.3	124	30.5	151	37.1	46	11.3
Norway	4954	1141	23.0	3377	68.2	16	0.4	0	0.0
Poland	3144	433	13.8	2170	69.0	661	21.0	80	2.4
Portugal	2257	335	14.9	1272	56.5	600	26.7	43	1.9
Russia C.I.S.	10 904	1436	13.2	5194	47.6	3049	28.0	1214	11.1
Serbia and Montenegro	126	39	31.0	18	14.3	32	25.4	47	37.3
Slovenia	1787	474	26.5	1090	61.0	223	12.5	0	0.0
Spain	21 085	2798	13.3	10 500	49.8	7787	36.9	0	0.0
Sweden	6135	5486	89.4	2642	43.1	7	0.1	0	0.0
Switzerland	2752	344	12.5	1762	64.0	525	19.1	3	0.1
Turkey	3015	277	9.2	551	18.3	1185	39.3	1002	33.2
Ukraine	1359	233	17.1	263	19.3	396	29.1	427	31.9
UK	26 092	2432	9.4	22 195	85.1	1445	5.5	0	0.0
All	225 907	43 219	19.2	124 797	55.3	49 843	22.1	7911	3.5

A. Nyboe Andersen et al., Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction 2008; 23 (4): 756-771.

SCENZAVITA

SCIENTIFICALLY ADVANCED VITRO

Embrioni scongelati n°	Embrioni trasferiti n° (%)	Embrioni non sopravvissuti n° (%)
2378	1796 (75.5%)	582 (24.5)

SCENZAVITA

SCIENTIFICALLY ADVANCED VITRO

Cleavage-Stage Embryos*				
Prognosis	Age <35	Age 35-37	Age 38-40	Age >40
Favorable ^b	1-2	2	3	5
All others	2	3	4	5
Blastocysts*				
Prognosis	Age <35	Age 35-37	Age 38-40	Age >40
Favorable ^b	1	2	2	3
All others	2	2	3	3

* See text for more complete explanations. Justification for transferring more than the recommended number of embryos should be clearly documented in the patient's medical record.
^b Favorable = First cycle of IVF, good embryo quality, excess embryos available for cryopreservation, or previous successful IVF cycle.
ASRM Practice Committee. Guidelines on number of embryos transferred. Fertil Steril 2006.

American Society for Reproductive Medicine, Guidelines on number of embryos transferred. Fertil Steril 2006; 86(Suppl. 4): S51-S2