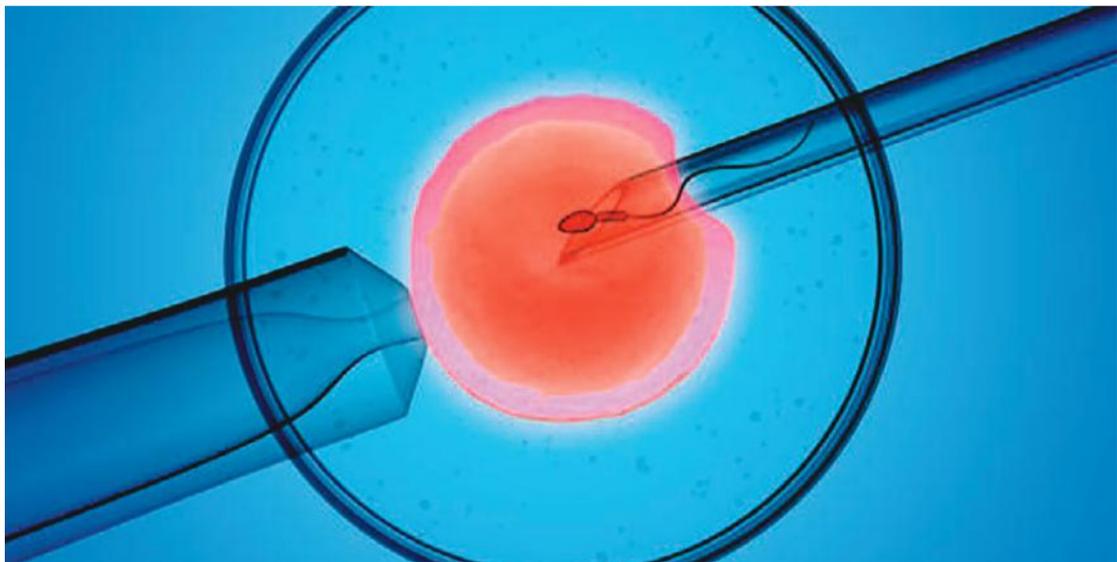


La più recente relazione ministeriale sull'attività dei centri italiani di PMA mostra con chiarezza come questa attività si è evoluta non soltanto dal punto di vista del numero dei trattamenti ma anche della qualità delle patologie trattate, della efficienza dei trattamenti, della composizione delle coppie afferenti. Dice anche, indirettamente, che qualcosa sta anche cambiando nella gestione dell'infertilità

Alcune riflessioni a margine dei più recenti dati sulla PMA in Italia

PMA



IL REGISTRO NAZIONALE PMA dell'Iss ci fornisce la possibilità di fare una rivisitazione delle attività da venti anni fino ad oggi. Per avere una prospettiva evolutiva chiara possiamo utilizzare un confronto di una delle prime relazioni del Registro, quella sui dati del 2005, con la relazione sui dati del 2022.

I cicli iniziati sono passati dai 59.536 del 2005 (di cui la metà, 26.292, di I livello) ai 109.755 del 2022 (94.624 con gameti della coppia e 15.131 con gameti donati) con un crollo del I livello a solo 13782 cicli.

Nel 2005 i cicli di II-III livello con gameti della coppia erano 33.244, di cui 4049 con embrioni crioconservati (prevalentemente prima della legge 40/2004) o con ovociti crioconservati, mentre nel 2022 i cicli di II-III livello con gameti della coppia sono stati 81.430 di cui 50.072 (61,5%) cicli a fresco, 29.890 (36,7%) con embrioni crioconservati e 1.468 (1,8%) con ovociti crioconservati.

Il numero medio di embrioni trasferiti in utero è passato da 2,3 nel 2005 a 1,3 nel 2022 e di conseguenza la percentuale di parti multipli è scesa dal 23,2% del 2005 al 5,9% del 2022; l'età media delle donne che si sono sottoposte a PMA è passata dai 34 anni nel 2005 ai 37 anni nel 2022 e la quota di donne sopra i 40 anni è passata dal 20,7% del 2005 al 34% del 2022. Nonostante questo, il tasso di gravidanza per transfer è aumentato: nel 2005 era del 24 % totale, mentre nel 2022 è stato del 27,3% a fresco, del 32,9% con trasferimento di embrioni crioconservati e del 22,8% con embrioni da ovociti crioconservati.

In ultimo, dalle tecniche effettuate nel 2005 nacquero 4.940 bambini (meno dell'1% dei 562.000 nati) mentre nel 2022 i bambini nati grazie all'impiego di queste tecniche sono stati 16.718, pari al 4,3% dei nati totali. Ma se scorporiamo le età più avanzate, il contributo delle donne oltre i 40 anni al Total Fertility Rate è arrivato al 16% nel 2022 e il contributo della PMA al solo primo parto in Italia raggiunge addirittura il 31% (dati Istat). In sintesi, dobbiamo rilevare un indubbio incremento del ricorso alla PMA, accompagnato da un effettivo miglioramento dell'efficacia. L'analisi non



MAURO COSTA
Ospedale Evangelico
Internazionale -
Genova

Una costante “vertiginosa” ascesa

sarebbe però completa se non rilevassimo anche un notevole cambiamento sia nel diverso rapporto tra le tecniche sia nella composizione delle pazienti, meglio delle coppie e delle loro indicazioni alla PMA, dimostrabile con gli stessi dati.

Il primo dato che si evidenzia è il notevole aumento delle coppie di età avanzata, per le quali persiste purtroppo una prognosi mediocre della PMA, che oggi viene sempre più spesso compensata col passaggio alla eterologa, che nel 2005 non era consentita.

Si rileva poi un crollo delle tecniche di I livello, pur non essendo evidente una diminuzione della loro efficacia. Non essendo fondamentalmente cambiate le indicazioni alla IUI (Inseminazione Intra Uterina) cioè l'infertilità inspiegata e il lieve fattore maschile, se ne deduce che è cambiato l'orientamento dei medici o delle coppie nell'utilizzarla.

Un motivo può essere la tipologia delle coppie infertili, di cui oggi una parte più ampia presenta età femminile più avanzata. Le linee guida più recenti, seppure formalizzate solo nel 2024, accolgono il dato ormai noto che le tecniche di I livello sono scarsamente efficaci dopo i 35 anni di età femminile, età in cui spesso la durata della infertilità comincia a superare i due anni. È anche possibile che le coppie percepiscano la IUI come una tecnica meno efficace di quelle di II livello, per cui potrebbero spingere per un più rapido passaggio a queste ultime.

Una possibile ulteriore spiegazione culturale della diminuzione delle IUI è il fatto che sia scomparsa dai radar la “infertilità da fattore cervica-

le” (un “must” degli anni '80, tipica storica indicazione alla IUI), con relativa abolizione del Post coital test nelle linee guida, giustificata dalla scarsa predittività del test stesso.

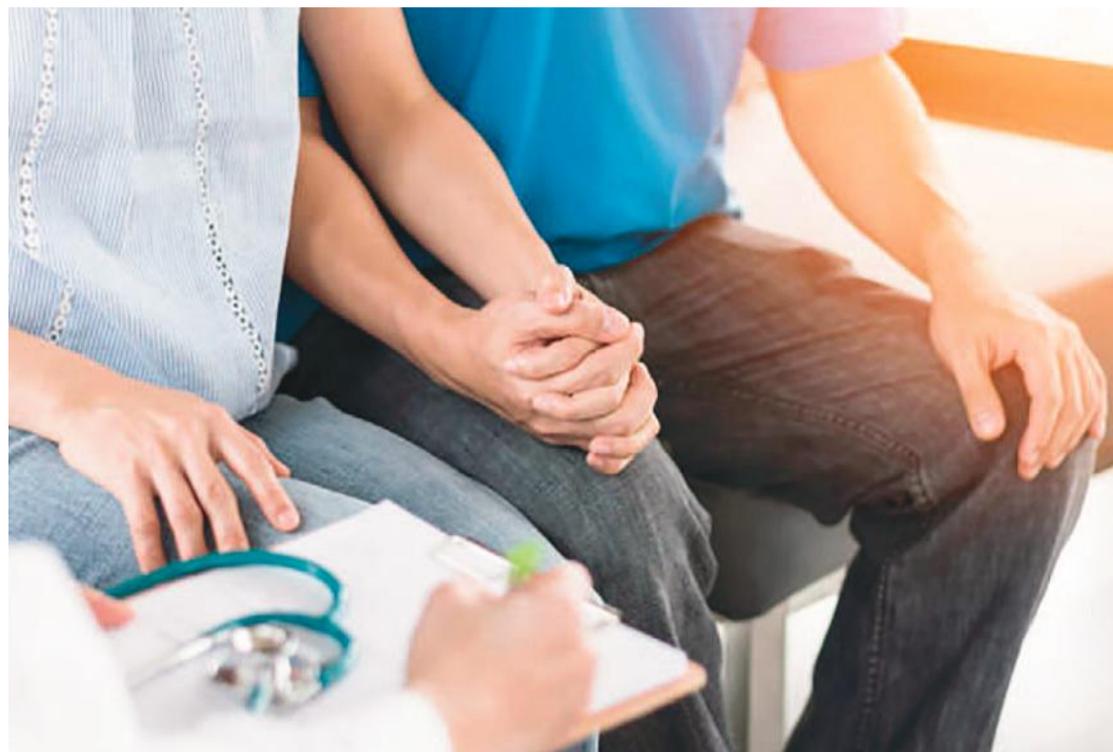
Il secondo punto di interesse deriva dalla osservazione dei grafici con le percentuali delle diverse diagnosi di accesso alla PMA del 2005 e del 2022, ove si possono evidenziare alcuni mutamenti quantitativamente significativi.

Nei dati del 2005 la percentuale di coppie con infertilità maschile (da sola o in associazione a fattore femminile) era del 50,4% mentre nel 2022 scende al 40,1%. La infertilità tubarica passa dal 14,3% al 7,4%, mentre la ridotta riserva ovarica passa dal 3,3 % al 16,9% e la infertilità idiopatica passa dal 13,2% al 16,9%.

Quale è l'interpretazione di questi dati? Appare evidente che una grande parte dei cicli è oggi effettuata su pazienti con ridotta riserva ovarica. L'aumento di questa diagnosi, in percentuale, fa calare la percentuale delle altre diagnosi ma ha probabilmente anche un effetto diretto su come viene condotta la diagnostica e quindi sulla possibilità che le altre cause di infertilità vengano davvero ricercate. Considerando che la incidenza di insufficienza ovarica prematura (POI) nella popolazione sotto i 40 anni è di circa l'1% e arriva al 5-10 % a 45 anni, è probabile che una parte delle pazienti a cui viene data l'etichetta di “riserva ovarica ridotta” appartengano a due diverse categorie: da una parte esse sono probabilmente le pazienti di età più avanzata e dall'altra pazienti con rilievo valori di Antimulleriano inaspettatamente bassi rispetto all'età.

Nella nostra esperienza è ormai comune incon-

LA PMA IN ITALIA



trare coppie che sono state avviate direttamente alla PMA in una di queste due condizioni, saltando alcune fasi diagnostiche importanti (vedi studio delle tube o un approfondimento di situazioni maschili non ottimali). Ma mentre ogni professionista del settore sa che l'età e la durata dell'infertilità sono le due determinanti fondamentali della fertilità attesa, non è detto che una ridotta riserva ovarica sia necessariamente una indicazione al ricorso immediato alla PMA. Capita sempre più spesso che un valore di AMH basso venga percepito come una ineluttabile barriera al concepimento, che rende quindi inutile condurre un iter diagnostico completo o anche perdere tempo nel cercare la gravidanza nel modo abituale. Dovrebbe essere nostro compito informare correttamente le pazienti che l'AMH è un ottimo fattore prognostico della risposta ovarica alla stimolazione ma non necessariamente della fertilità spontanea.

L'altro dato che salta all'occhio è il calo del fattore tubarico. Il dato è poco atteso vista la prevalenza di infezioni sessualmente trasmesse, che in anni recenti sembra aumentata. Certo, per gli stessi motivi esposti più sopra, una parte delle pazienti con età avanzata o riserva ovarica ridotta non arriva più allo studio tubarico, ma a questo si aggiunge anche il fatto che oggi lo studio delle salpingi non è più eseguito in ambito specialistico in collaborazione tra radiologi e ginecologi, ma è fondamentalmente condotto in office, non sempre da medici formati ad hoc, per cui la equivalenza tra sonosalpingografia e isterosalpingografia, dimostrata in studi di confronto controllati in centri specializzati, non è detto che si riproduca nella real life degli ambulatori. Sempre più spesso durante la presa in carico delle pazienti nei centri PMA, si scoprono sactosalpingi non rilevate da valutazioni superficiali precedenti. In ultimo la diagnostica del fattore tubarico/pelvico/aderenziale ha perso in parte lo strumento della Laparoscopia. L'indicazione delle linee guida di non eseguire laparoscopie diagnostiche nelle infertilità inspiegate ci fa sicuramente perdere una parte delle patologie tubariche non ostruttive ma prevalentemente legate a fattori funzionali o coinvolgimenti aderenziali tubarici, che ogni laparoscopista ha rilevato fino a un decennio orsono, con buon esito di molti interventi correttivi scarsamente invasivi. Ovviamente, viste le linee guida, non si producono più nei paesi europei dati su questo tema, ma proprio questo mese

uno studio egiziano ha dimostrato un qualche fattore tubarico nel 58% delle laparoscopie eseguite per infertilità inspiegata (Evaluation of subtle fallopian tube abnormalities in women with unexplained subfertility: a cross-sectional study . A. Shoukry, et al. Ital J Gynaecol Obstet 2025, 37, doi: 10.36129/jog.2024.193).

Senza nulla togliere alle indicazioni delle linee guida, basate su una limitazione dei rischi e sull'evitare danni iatrogeni della chirurgia, non tutti sono oggi convinti che la perdita di queste diagnosi e potenziali terapie in favore di un passaggio immediato alla PMA sia davvero un guadagno per le coppie e, sia chiaro, non stiamo certo riproponendo la complicata e poco efficace chirurgia ricostruttiva tubarica.

Sempre in tema di "inspiegato", un invitato di pietra si siede oggi al tavolo della infertilità, con riguardo sia alle infertilità inspiegate di coppia, sia anche alle oligoastenospermie "idiopatiche" dei partners, che sono oggi il 50 % delle dispermie. Il invitato è la Genetica. Se guardiamo alle indicazioni della PMA, le cause genetiche inducono alla PMA in meno del 2% dei casi. Oggi però non possiamo più pensare ai fattori genetici come legati alle patologie genetiche tradizionalmente ricercate nell'infertilità maschile e femminile (anomalie del cariotipo, X fragile per la donna e anomalie del cariotipo, microdelezioni del cromosoma y e mutazioni della fibrosi cistica nel maschio).

Nel più recente trattato di Genetica riproduttiva (Textbook of Human Reproductive Genetics, K.Sermon & S.Viville, 2023) sono elencati almeno 40 geni associati con disgenesia ovarica non sindromica, insufficienza ovarica prematura (POI), riserva ovarica ridotta e infertilità idiopatica; sempre in caso di fallimenti riproduttivi idiopatici altri 27 geni sono associati a difetti di fertilizzazione, arresto di sviluppo embrionario, aborto ricorrente, mola idatiforme ricorrente. Molti di questi geni sono coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA, quindi associati anche ad altre condizioni patologiche.

Sul versante del fattore maschile "idiopatico", su 521 geni che intervengono nella fertilità ce ne sono 38 definitivamente associati a infertilità maschile, 22 fortemente associati e 32 moderatamente associati. Questo implica che lo spicchio del grafico inerente la genetica si allargherà a coprire una buona parte di ciò che è inspiegato e forse anche una parte di ciò che credevamo già spiegato.



Ma mentre ogni professionista del settore sa che l'età e la durata dell'infertilità sono le due determinanti fondamentali della fertilità attesa, non è detto che una ridotta riserva ovarica sia necessariamente una indicazione al ricorso immediato alla PMA

Se quindi la PMA migliorerà in continuazione la sua efficacia e se le sue indicazioni si allargheranno a nuove condizioni, potremo considerarci soddisfatti della nostra gestione dell'infertilità? Oppure ci sono aspetti della nostra prassi che dovremmo riconsiderare?

In effetti, mentre esprimiamo apprezzamento per il miglioramento dei nostri risultati, e nonostante nelle istituzioni il tema resti all'ordine del giorno, sembra però fuori dal dibattito tra specialisti ogni tentativo di rafforzare e implementare la prevenzione della infertilità, sia prevenendo o diagnosticando precocemente le cause patologiche e ambientali, sia favorendo a livello sociale e politico la gravidanza in età fisiologica.

Abbiamo dati certi sul fatto che le gravidanze che perdiamo con il rinvio di 5 anni dell'inizio della ricerca di gravidanza non saranno recuperabili dalla PMA in più del 50% delle pazienti trentacinquenni e del 30% delle quarantenni.

La ricerca sulla prevenzione resta circoscritta ad ambiti specialistici ed è poco presente nei nostri congressi, sicuramente un po' di più in quelli degli andrologi. Sui media l'attenzione sembra concentrarsi ormai su temi legati all'evoluzione delle tecniche di PMA adjuvate dall'Intelligenza Artificiale e alla loro recente estensione ad altre categorie di persone non infertili, come dimostra l'attenzione sulla preservazione della fertilità in pazienti non infertili ("social freezing").

Raramente si vedono i nostri specialisti intervenire pubblicamente sulla necessità della prevenzione.

In sintesi, sembra di percepire nel pubblico l'idea che, tutto sommato, potremmo non occuparci di prevenzione visto che poi la PMA potrà risolvere i problemi. Questo potrebbe essere la conseguenza della informazione che le coppie ricevono, spesso caratterizzata sui media e talvolta sui siti di alcuni centri PMA da dichiarazioni di mirabolanti successi, col corollario per gli operatori di dover gestire ogni giorno le ripercussioni psicologiche negative sulla donna e sulla coppia dei fallimenti spesso ripetuti, soprattutto nelle pazienti di età avanzata. Certo 16.718 nati da più di 100mila cicli iniziati sono un successo ma non ancora un buon motivo per pensare che la PMA risolverà tutti i nostri problemi di fertilità se non addirittura quelli del calo delle nascite.

Da medico e operatore che ha visto nascere e crescere questo settore della ginecologia e ostetricia, credo ancora che la prevenzione della infertilità paghi in termini di successo riproduttivo e di investimento economico più di ogni tecnica da noi escogitata. Credo che la semplice corretta informazione su fertilità e infertilità, sugli stili di vita, sullo screening precoce di alcune patologie femminili e maschili, unite ad adeguate politiche sociali sia di prevenzione che di sostegno strutturale al concepimento, siano ancora e tanto più oggi l'arma vincente per il futuro.



La ricerca sulla prevenzione resta circoscritta ad ambiti specialistici ed è poco presente nei nostri congressi, sicuramente un po' di più in quelli degli andrologi