



LA FECONDAZIONE IN VITRO PASSO DOPO PASSO



Genera
dalla scienza alla vita

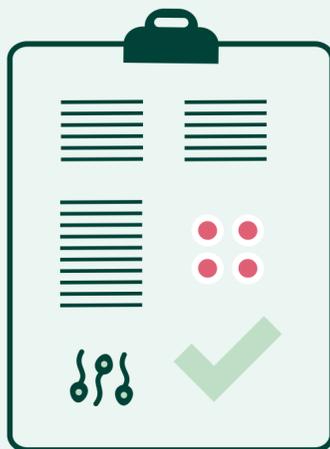
*“Sono le difficoltà che
fanno nascere i miracoli”*

William F. Sharpe

INTRODUZIONE

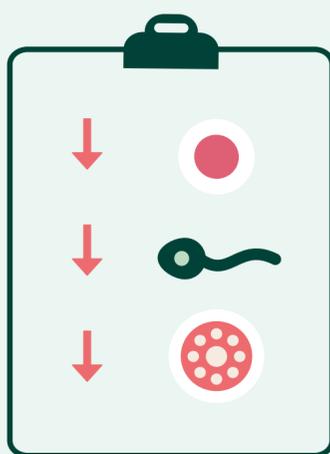
Questo vademecum ha l'obiettivo di supportare le coppie che intraprendono un percorso di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) in maniera più consapevole e serena condividendo consigli e informazioni utili in qualunque momento del percorso si trovino.

FECONDAZIONE ASSISTITA



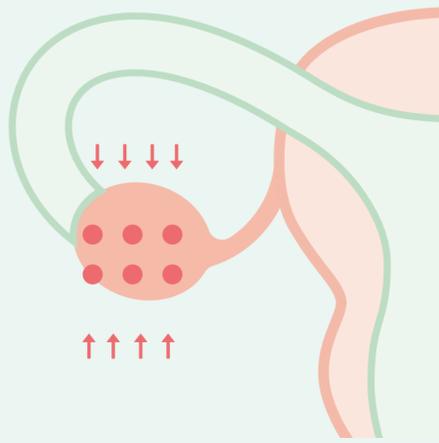
STEP 1 CONSULENZA SPECIALISTICA PER FERTILITÀ

Valutazione della storia clinica della coppia da parte dei nostri esperti in fisiopatologia della riproduzione per identificare una possibile causa per la mancata gravidanza, per effettuare le prescrizioni degli esami utili ad inquadrare la situazione clinica nonché per identificare un trattamento idoneo.



STEP 2 CONTROLLO ANALISI E PIANIFICAZIONE PERCORSO PERSONALIZZATO

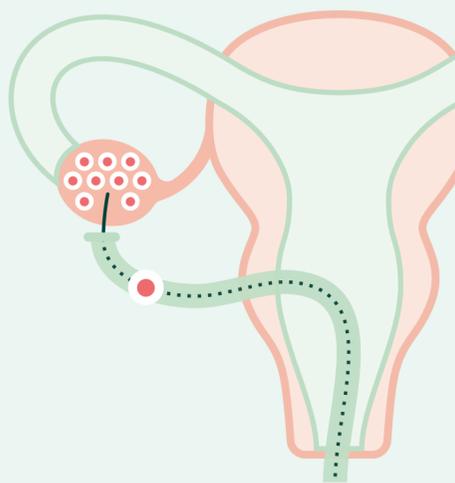
Visione dei risultati delle analisi prescritte e scelta del percorso terapeutico (IUI/FIVET/ICSI) con eventuale analisi genetica preimpianto (PGT) al fine di conoscere lo stato di salute dell'embrione.



STEP 3

STIMOLAZIONE OVARICA CONTROLLATA

Stimolazione ormonale attraverso punture sottocutanee che verranno accompagnate ad un monitoraggio ecografico per valutare la crescita follicolare a partire dal 2°-3° giorno del ciclo (per un totale di 3-4 ecografie nell'arco di 12 gg).

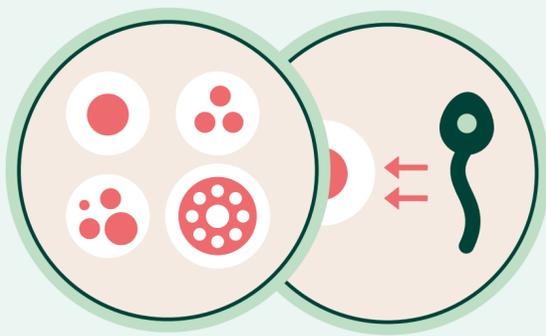


STEP 4

PRELIEVO OVOCITARIO (OPU)

Prelievo degli ovociti della partner femminile effettuato in blanda sedazione o in anestesia locale. Contestuale raccolta del liquido seminale o scongelamento degli spermatozoi.

FIVET/ICSI



STEP 5

FECONDAZIONE IN VITRO E COLTURA EMBRIONALE

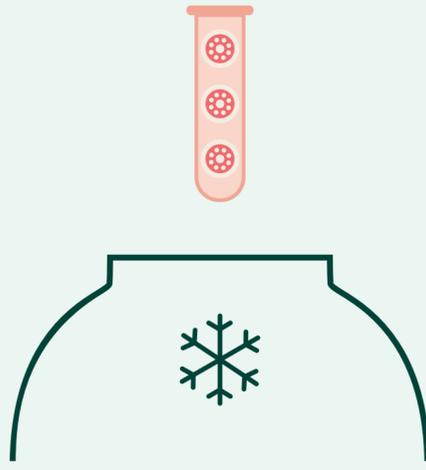
Inseminazione mediante tecnica FIVET o ICSI degli ovociti prelevati con gli spermatozoi (freschi o scongelati) e coltura in vitro fino allo stadio di blastocisti.



STEP 6

EVENTUALE TEST GENETICO PREIMPIANTO (PGT)

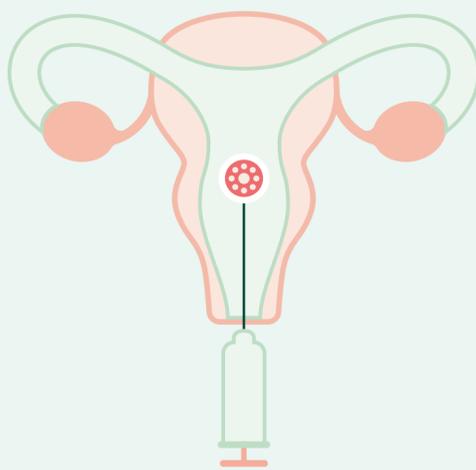
Prelievo ed analisi genetica del materiale asportato dalle cellule del trofoectoderma della blastocisti tra il 5°,6°,7° giorno di sviluppo.



STEP 7

EVENTUALE CRIOCONSERVAZIONE EMBRIONARIA

Eventuale crioconservazione degli embrioni soprannumerari o di tutti gli embrioni in caso di specifiche situazioni cliniche (rischio di iperstimolazione e/o endometrio non idoneo) o in attesa di diagnosi genetica, mediante la tecnica di vitrificazione.



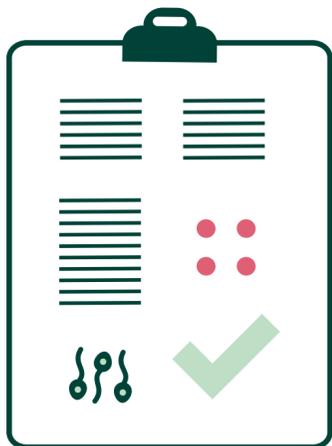
STEP 8

TRASFERIMENTO EMBRIONALE (ET) E TEST DI GRAVIDANZA

Trasferimento in utero dell'embrione (fresco o scongelato) tramite un sottile catetere sotto guida ecografica.

STEP 1

Consulenza specialistica per fertilità



Durante la prima visita viene studiata la storia familiare e personale della coppia, con la valutazione di esami effettuati in eventuali trattamenti di PMA precedenti.

Può essere necessario la prescrizione di esami aggiuntivi per completare il percorso diagnostico al fine di poter individuare un percorso terapeutico personalizzato. In questa occasione, viene effettuata una ecografia pelvica per valutare l'utero e la riserva ovarica della paziente attraverso la valutazione dei follicoli antrali (follicoli < 10 mm).

COSA SERVE

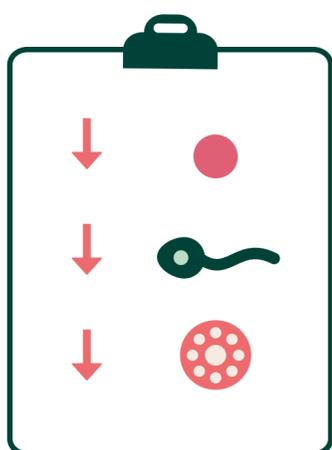
Portare in formato cartaceo tutti gli esami pregressi, compresi:

- esami del sangue;
- eventuali referti di esami per infertilità;
- ecografie;
- monitoraggi;
- lastre (radiografie).

È molto utile avere un piccolo resoconto della storia riproduttiva e della storia familiare.

STEP 2

Controllo analisi e pianificazione percorso personalizzato



Durante la visita “visione analisi” vengono analizzati gli esami effettuati e si discute con la coppia sulle possibilità di intraprendere un percorso terapeutico più idoneo.

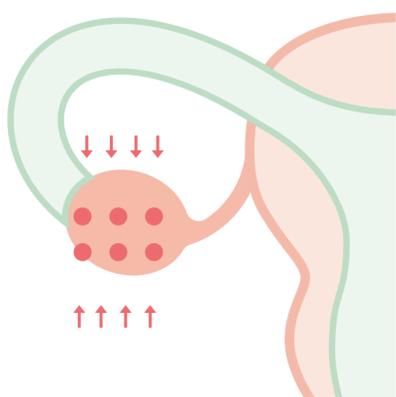
Durante questo colloquio verranno:

- **valutate le analisi prescritte** ed individuate possibili cause di infertilità;
- **spiegate le procedure di PMA** che il medico individuerà sulla base della condizione clinica emersa;
- **illustrate le percentuali di successo** in base al caso specifico ed eventuali rischi legati al trattamento;
- **ascoltate le esigenze e le aspettative della coppia** al fine di poter scegliere un percorso condiviso;
- **consegnati e discussi i consensi;**
- **prescritti i farmaci necessari al trattamento.**

Questo step è un momento importante per rispondere a tutte le domande della coppia in merito al loro stato di salute riproduttiva

STEP 3

Stimolazione ovarica controllata



Durante la fase della stimolazione ovarica effettuata con la somministrazione di farmaci iniettati per via sottocutanea (sulla pancia) verrà monitorata la crescita follicolare attraverso un monitoraggio ecografico transvaginale ed ormonale.

I farmaci possono essere facilmente autosomministrati, ma la nostra equipe infermieristica è a disposizione per spiegare le modalità con cui effettuare le iniezioni. Inoltre, per chi lo preferisse, è possibile richiedere tale supporto per tutta la durata del ciclo di trattamento.

I protocolli di stimolazione utilizzati hanno generalmente una durata di 12 giorni e vengono scelti sulla base della riserva ovarica, dell'età della donna e della storia clinica della paziente.

Attraverso 3-4 ecografie transvaginali e prelievi del sangue, viene monitorata la crescita follicolare, utile per modulare la dose giornaliera di gonadotropine al fine di personalizzare il percorso. La personalizzazione della stimolazione si basa non soltanto sul tipo di farmaco e sul protocollo utilizzato ma può contemplare anche l'utilizzo di stimolazione definite "non-con-

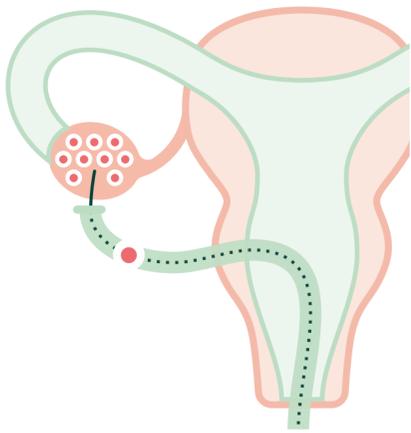
venzionali” come DuoStim (doppia stimolazione all’interno dello stesso ciclo ovarico), con l’obiettivo di aumentare il numero di ovociti a disposizione per fecondazione in vitro per unità di tempo. Questa strategia può essere riservata alle pazienti con età materna avanzata ed un tasso di aneuploidie embrionarie elevato nelle quali il fattore tempo è cruciale.

Check List

- ✓ consenso informato dovutamente sottoscritto da entrambi i partner;
- ✓ copia di entrambi i documenti di identità;
- ✓ gruppo sanguigno e fattore RH (lei e lui);
- ✓ esami genetici:
 - emoglobine (HB) patologiche;
 - G6PDH;
 - cariotipo;
 - fibrosi cistica, Glu6Fosfatodeidrogenasi;
- ✓ visita cardiologica, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma (lei);
- ✓ ecografia al seno e/o mammografia (lei);
- ✓ PAP-TEST (lei);
- ✓ esami virologici (lei e lui, validità 90-180 giorni).

STEP 4

Prelievo ovocitario (OPU)



Quando i follicoli avranno raggiunto un diametro di 17-18 mm in seguito alla stimolazione ormonale, si procederà con l'induzione della maturazione ovocitaria tramite la somministrazione di HCG o GnRH agonista. Questa fase, definita "trigger o induzione della maturazione ovocitaria" definirà la maturazione finale degli ovociti contenuti nei follicoli e il loro distacco dalla parete follicolare.

Il prelievo ovocitario sarà effettuato in regime di day hospital in sala operatoria per via transvaginale con una sedazione blanda o in anestesia locale, verrà somministrata una profilassi antibiotica intraoperatoria. Tutti i follicoli con diametro superiore ai 14mm verranno aspirati e il loro liquido controllato in laboratorio per la ricerca degli ovociti, insieme agli spermatozoi necessari per la fecondazione in vitro. Trascorse 2-3 ore di osservazione, la paziente potrà essere dimessa.

COME PREPARARSI

La preparazione all'intervento richiede un digiuno (da solidi e liquidi) di almeno 8 ore. L'orario

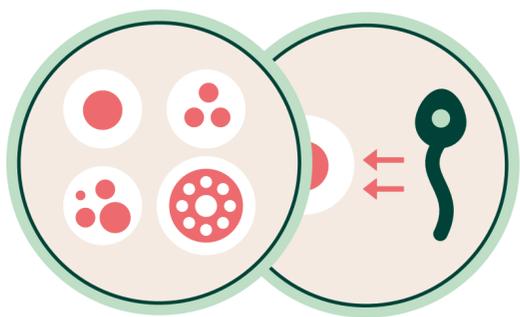
dell'ultima iniezione (HCG o agonista del GnRH) è fondamentale e deve assolutamente essere rispettato. In caso di errore nella somministrazione del farmaco (variazione di orario o incompleta somministrazione), contattare il medico.

Una volta effettuato il prelievo ovocitario e dopo essere tornati a casa, è possibile avvertire ancora una sensazione di malessere e gonfiore a livello delle ovaie, soprattutto quando c'è stata una numerosa produzione di follicoli. In questi casi, può essere molto utile una terapia antidolorifica con Paracetamolo e prediligere nell'alimentazione proteine della carne e delle uova insieme a frutta e verdura cruda ricche di acqua, per migliorare il drenaggio dei liquidi e smaltire rapidamente gli ormoni.

STEP 5

Fecondazione in vitro e coltura embrione

GIORNO 0



Gli ovociti prelevati vengono inseminati mediante le tecniche FIVET o ICSI. La scelta della tecnica d'inseminazione viene proposta dal medico e confermata dai biologi il giorno dell'intervento e dipenderà dal numero, dalla qualità dei gameti e dalle procedure stabilite nel caso specifico.

La **FIVET** consiste nel mettere in contatto gli spermatozoi selezionati con gli ovociti prelevati ancora circondati dalle cellule del rivestimento esterno (cellule del cumulo e della corona radiata). Sono quindi gli spermatozoi a dovere attraversare da soli le barriere ovocitarie.

La **ICSI** è una tecnica di micromanipolazione introdotta nella pratica clinica per risolvere casi di infertilità dovuti soprattutto ad un fattore maschile di grado moderato-severo, ma che trova indicazione anche in caso di precedenti fallimenti con tecnica FIVET e in caso di limitazioni nel numero di ovuli disponibili per l'inseminazione o nei cicli

nei quali si effettua analisi genetica pre-impianto.

Questa tecnica consiste nel rimuovere meccanicamente tutte le barriere ovocitarie, costituite dalle cellule del cumulo e della corona radiata e ad introdurre un singolo spermatozoo selezionato direttamente all'interno del citoplasma ovocitario, offrendo l'enorme vantaggio di poter osservare e selezionare i gameti (ovociti e spermatozoi) prima del loro utilizzo.

GIORNO 1

In seguito alla fusione tra lo spermatozoo e l'ovocita si innesca una cascata di eventi che porta alla formazione dell'embrione. I segni dell'avvenuta fecondazione vengono visualizzati dopo 16-18 ore dall'inseminazione degli ovociti. All'interno della cellula fecondata (zigote) si osserva, infatti, la presenza di due nuclei che portano rispettivamente l'informazione genetica uno di origine materna e paterna. La coppia verrà informata sul numero di ovociti fecondati il giorno successivo al prelievo ovocitario dai biologi.

DAL GIORNO 2 AL GIORNO 7

Durante questi giorni, gli embrioni sono coltivati in modo indisturbato all'interno di incubatori dedicati che funzionano da tube ed uteri artificiali. I biologi non osservano quotidianamente l'evolversi dello sviluppo embrionale, proprio per mantenere indisturbate le condizioni di coltura.

Gli embrioni/blastocisti ottenute possono essere:

- trasferite, nel caso di ciclo fresco (STEP 8);
- e/o analizzate da un punto di vista genetico (STEP 6) e poi trasferite su ciclo differito (STEP 8);
- e/o crioconservate (STEP 7) e poi trasferite su ciclo differito (STEP 8)

STEP 6

Eventuale test genetico preimpianto (PGT)



Con il Test Genetico Preimpianto (PGT) è possibile identificare la presenza di malattie genetiche ereditarie o di alterazioni cromosomiche in fasi molto precoci dello sviluppo embrionale, anche prima che cominci la gravidanza.

Esistono tre distinte forme di applicazione del Test genetico pre-impianto nella medicina della riproduzione:

- **PGT-M** o test genetico preimpianto per malattie monogeniche, indicato quando nella coppia esiste un rischio aumentato di trasmettere una specifica malattia genetica alla prole (es. Fibrosi cistica, Betatalassemia, ecc.). In questo caso la diagnosi è mirata a identificare embrioni affetti da quella determinata patologia genetica;
- **PGT-SR** o test genetico preimpianto per anomalie strutturali dei cromosomi, è indicata per pazienti portatori di anomalie cromosomiche strutturali quali inversioni e traslocazioni;

- **PGT-A** o test genetico preimpianto delle aneuploidie, si applica per identificare anomalie del numero dei cromosomi. In questo caso si esegue un'analisi cromosomica uguale per tutti e mirata a migliorare l'efficienza dei cicli di PMA e minimizzare i rischi connessi con la riproduzione in coppie infertili e/o con elevata età riproduttiva della donna (es. diminuzione del rischio di aborto).

COME

Il materiale su cui viene eseguito l'esame genetico, è rappresentato da più cellule prelevate al quinto/sesto/settimo giorno di coltura in vitro (trofoectoderma) allo stadio di blastocisti.

In questo modo si ha una maggiore robustezza dell'analisi genetica e si evitano danni all'embrione durante la procedura.

Le cellule del trofoectoderma, vengono prelevate mediante l'impiego di un micromanipolatore e riposte in provette analitiche e inviate al centro di genetica molecolare che effettuerà l'analisi.

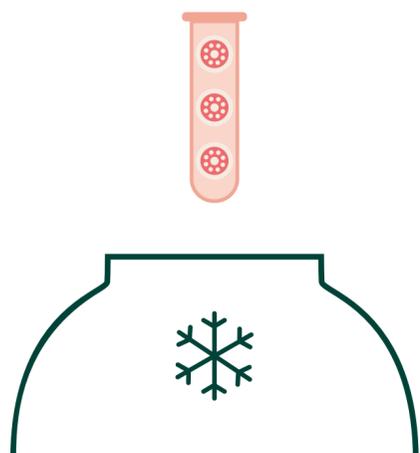
PERCHÉ

Le finalità della PGT-A sono:

- diminuire il tasso di aborto;
- minimizzare l'incidenza di gravidanze con feti affetti da anomalie cromosomiche (Sindrome di Down, Trisomia 13 e 18);
- evitare i trasfer di embrioni che non darebbero origine a una gravidanza;
- incrementare il tasso di gravidanza a termine per trasferimento embrionale (mediamente fino al 50%);
- minimizzare l'occorrenza di gravidanze gemellari (e plurime) che rappresentano un importante fattore di rischio ostetrico e neonatale per la gravidanza. Infatti, dopo il test cromosomico, gli embrioni conformi possiedono un elevatissimo tasso di impianto per questo vengono trasferiti uno per volta;
- conseguentemente si possono effettuare trasferimenti di singoli embrioni e si minimizzano le gravidanze plurime;
- ridurre il tempo al raggiungimento della gravidanza poiché si individua l'embrione sano con alte probabilità di impianto.

STEP 7

Eventuale crioconservazione embrionaria



COME

Gli embrioni possono essere crioconservati mediante la “vitrificazione”, una tecnica che consente la conservazione in azoto liquido a -196°C senza procurare danni e con possibilità di conservazione per lunghissimi periodi di tempo.

La vitrificazione viene solitamente effettuata allo stadio di blastocisti (giorno 5, 6, 7 di sviluppo embrionale).

PERCHÉ

Può essere necessaria:

- in caso di test genetico preimpianto, in attesa del referto dal laboratorio di genetica;
- qualora il trasferimento nell’utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore, relativa allo stato di salute della donna (es. in caso di sindrome da iperstimolazione ovarica);

- in caso di patologia endometriale come polipi endometriali o miomi che sporgono in cavità uterina;
- in caso di eventuali embrioni soprannumerari.

PERCENTUALI DI SOPRAVVIVENZA

La crioconservazione embrionaria mediante tecnica di vitrificazione, non compromette in alcun modo il potenziale riproduttivo degli embrioni. Le percentuali di sopravvivenza sono >98% nel nostro laboratorio.

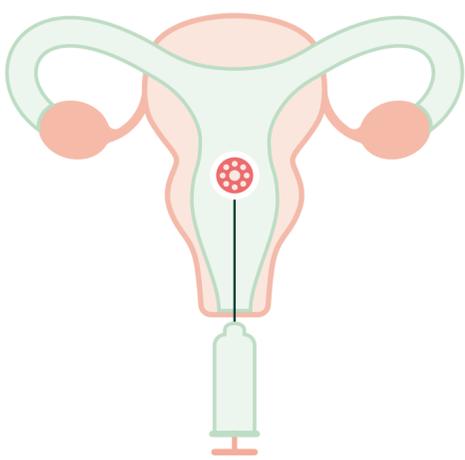
COME PREPARARSI

In questa fase di transizione, in cui si attende il mese successivo per prepararsi al transfer, può essere molto utile:

- uno o più incontri con i nostri psicologi per la gestione di ansia e stress che possono presentarsi durante l'attesa e la preparazione al trasferimento embrionale;
- un corretto stile di vita con un particolare attenzione all'alimentazione ed all'aspetto endocrino-metabolico della donna.

STEP 8

Trasferimento embrionale (ET) e test di gravidanza



Il trasferimento embrionale (ET) viene effettuato quando l'endometrio -parete interna dell'utero- avrà delle caratteristiche idonee in termini di spessore e aspetto.

Il transfer è una procedura indolore, viene effettuato in sala operatoria per garantire la sterilità, può essere svolto sotto guida ecografica e preferibilmente a vescica piena.

Dopo il transfer si consigliano alcuni giorni di riposo, evitando attività fisiche stressanti ma anche massaggi sulla pancia, sauna, bagno turco, palestra e sollevare pesi eccessivi. Dopo undici giorni (se il transfer embrionario è stato effettuato allo stadio di blastocisti), si effettuerà il test di gravidanza sul sangue (dosaggio di β hCG) che deve essere immediatamente comunicato al medico di riferimento ed alle ostetriche per le successive indicazioni. Il test va effettuato nel giorno definito e mai prima poiché potrebbe dare indicazioni difficilmente valutabili da un punto di vista clinico.

COSA SERVE

Portare con sé la cartellina con tutti gli esami prescritti fino a quel momento. Portare una copia degli esami necessari per l'intervento utilizzando la check-list esami pre-transfer (attenzione alla validità). Portare tutti i consensi firmati. Avvertire il ginecologo se ci sono state delle esposizioni (viaggi, febbri, infezioni).

COME PREPARARSI

Atteggiamento mentale

Il momento di attesa delle β hCG rappresenta uno dei momenti più stressanti in un percorso di PMA.

Per gestire al meglio lo stress può essere utile:

- non focalizzarsi sui sintomi fisici o provare ad interpretarli;
- decidere dove e con chi si vorrà essere il giorno in cui usciranno i risultati e con chi condividere la notizia, per non creare pressioni e attese;
- ove possibile liberare l'agenda da obblighi e costrizioni, facendo qualcosa di bello per sé;
- pensare al piano B: qualora dovesse verificarsi un insuccesso, è importante pianificare con il partner il prossimo STEP, che potrebbe essere prendersi un po' di tempo

prima di ricominciare un nuovo ciclo programmando; qualcosa di piacevole che sia totalmente esterno al controllo e alla pianificazione medica;

- rimanere positivi: molti studi dimostrano che pensare più agli aspetti positivi di una situazione difficile e concentrarsi meno sui problemi o incertezze per il futuro, aiuta le persone a sentirsi meglio.

Piano alimentare

L'inquadramento endocrino-metabolico della donna è importante per ottimizzare l'impianto embrionale. Un piano alimentare corretto è il primo passo per il raggiungimento di questo equilibrio che non sarà mirato ad abbassare il peso corporeo, ma a bilanciare l'equilibrio tra massa grassa e massa magra.

Post-transfer



SI

Vita normale

Dormire come si preferisce
(di fianco, pancia in giù ect.)

Doccia

Yoga e passeggiate

Dieta sana ed equilibrata

Andare a lavoro (a meno che non
richieda eccessivo impegno fisico)

Seguire la terapia prescritta dal medico

Ecografia al seno e Mammografia (lei)



NO

Riposo assoluto

Rapporti sessuali

Bagni caldi, idromassaggio

Sport

Diete fai da te

Sollevarre pesi, sforzi addominali

Terapie fai da te, test di gravidanza
prima della data

Se il risultato fosse negativo?

Un trattamento di fecondazione in vitro non è una singola terapia ma deve essere considerato come un “percorso”. Avere un test di gravidanza negativo dopo un ET non significa aver fallito un ciclo di IVF. In questo ambito disciplinare, le percentuali di successo vengono espresse per “percentuali Cumulative” cioè dopo aver trasferito tutti gli embrioni ottenuti da un singolo ciclo di trattamento. Pertanto un ciclo di trattamento può contemplare più transfers: questo aspetto è importante per la gestione di eventuali test negativi durante un percorso di IVF.





Psicologia, Nutrizione e Benessere

Si ringrazia l'equipe del centro B-Woman,
Via dei Monti Parioli 6, 00197 Roma per i consigli
nutrizionali e per il benessere psicofisico.

Per ulteriori informazioni

☎ 06.9259.9080 **📞 393.925.9908**

✉ info@b-woman.it





Genera

dalla scienza alla vita



I NOSTRI CENTRI

GENERA ROMA

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Roma
offre trattamenti di I, II e III livello.

Dove siamo

c/o Clinica Valle Giulia S.r.l.
Via Giuseppe de Notaris, 2B
00197 Roma

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Manuela Pioppo

GENERA LIVET TORINO

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Livet Torino
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Via Tiziano Vecellio, 3
10126 Torino

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Francesca Bongioanni

GENERA NAPOLI

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Napoli
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Viale Maria Cristina di Savoia, 419
80122 Napoli

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Filippo Maria Ubaldi

GENERA VENETO

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Veneto
offre trattamenti di I, II e III livello.

Dove siamo

c/o Salus srl
Via Enrico Fermi, 1
36063 Marostica (VI)

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Bartolomeo De Vivo

GENERA UMBRIA

Il centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Umbria
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Via Papa Paolo VI, 2
06019 Umbertide (PG)

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Emanuela Migliorati

GENERA MILANO

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Milano
offre trattamenti di I livello.

Dove siamo

Via Cerva 25, 20122 Milano

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Simona Helda Vailati

GENERA CAGLIARI

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Cagliari
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Via Edward Jenner, 19/21
09021 Cagliari

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Valeria Caredda

