

# Fecondazione in vitro

## Descrizione dei trattamenti

La fecondazione in vitro prevede, nell'ordine, l'estrazione degli ovociti dai follicoli ovarici mediante dispositivo a ultrasuoni transvaginale, la loro fecondazione esterna e il trapianto nell'utero degli embrioni con gli ovuli fecondati. Generalmente, prima di prelevare gli ovociti si induce l'ovulazione; esistono tuttavia metodi di prelievo in un ciclo completamente naturale che non la richiedono.

1. Induzione dell'ovulazione — Di norma, nei cicli di seguito descritti la paziente si reca in clinica il terzo giorno di mestruazioni per effettuare almeno due controlli ormonali (E2 e FSH) e un esame ecografico. Se in queste fasi vengono individuati residui di ovociti (ovociti non sviluppatasi durante l'ultima ovulazione), non si procede alla fecondazione in vitro bensì a un'operazione di "reset" in preparazione al ciclo successivo.

(1) Ciclo completamente naturale — Ci si prepara al prelievo di ovociti senza ricorrere a Clomid (clomifene) o a letrozolo, né a iniezioni di ormoni hMG o FSH.

Dipendentemente dal ciclo mestruale della paziente, si effettua il prelievo degli ovociti durante la normale ovulazione. Solitamente, data la presenza di un solo follicolo si rimuove un solo ovocita, ma se quest'ultimo risulta essere degenerato o oppure il follicolo è vacuolare non si dà corso alla procedura. Questo trattamento è indicato per le pazienti che dopo la stimolazione ovarica sviluppano un solo follicolo, oppure non riescono a raggiungere la gravidanza tramite ciclo a bassa stimolazione (vedere (2)) e ciclo stimolato (vedere (3)). È altresì indicato per le pazienti che avendo subito un tumore al seno non desiderano aumentare il livello ormonale.

(2) Ciclo d'induzione dell'ovulazione a bassa stimolazione — Dopo il pasto serale la paziente ingerisce una compressa di Clomid (clomifene) o di letrozolo e riceve un'iniezione di ormoni hMG o FSH per aumentare il numero di follicoli e accelerarne lo sviluppo. Poiché, pur essendo costosi, i preparati a base di ormoni FSH ricombinanti biocreati sono iniettabili anche da sé, sono particolarmente adatti per le pazienti che non hanno tempo per recarsi in clinica. D'altra parte, a causa dell'assenza della componente LH il tasso di gravidanza è leggermente inferiore

rispetto ai preparati a base di ormoni hMG. In uso ormai da molto tempo, questi ultimi sono ottenuti separando e purificando l'urina delle donne in menopausa. Tuttavia, a causa della pandemia COVID-19 è diventato più difficile assicurarsi in modo sicuro l'urina come materia prima, il che ha causato la stagnazione della fornitura dei farmaci iniettabili. Le iniezioni di ormoni hMG vengono effettuate in clinica per via intramuscolare. Le pazienti che sostengono da sé il costo della fecondazione in vitro possono avvalersi di una clinica o di un ospedale vicino, oppure se sono in possesso di licenza medica o infermieristica possono provvedere da sé. Presso la nostra clinica è possibile stabilire autonomamente il numero e le date delle iniezioni.

Riducendo il livello dell'ormone femminile estrogeno nel sangue, il Clomid (clomifene) induce l'ovulazione in risposta allo stimolo cerebrale, ma ha altresì un effetto stimolante diretto sulle ovaie. Gli effetti collaterali più comuni, tuttavia poco frequenti, sono mal di testa e visione offuscata. Si può inoltre verificare l'assottigliamento dell'endometrio.

Per contro, il letrozolo riduce le recidive nelle pazienti positive ai recettori ormonali dopo un intervento chirurgico per tumore al seno. Riduce inoltre gli estrogeni bloccando temporaneamente l'enzima che aromatizza il processo finale di produzione degli estrogeni dal colesterolo. Benché l'effetto sia simile a quello del Clomid (clomifene), non ha effetto diretto sulle ovaie. Secondo alcuni dati ottenuti con sperimentazione su animali, se usato durante la gravidanza questo farmaco provoca malformazioni fetali. Intorno al 2000 destò una certa preoccupazione quando a una conferenza internazionale in Canada venne presentato uno studio che mostrava un aumento delle malformazioni cardiache fetali quando usato per indurre l'ovulazione; l'allarme tuttavia rientrò quando in seguito si scoprì che si era trattato di un errore statistico. Data la sua breve durata d'azione, attualmente non desta preoccupazioni in quanto viene assunto per cinque giorni a partire dal terzo giorno di mestruazioni e non è presente nell'organismo al momento dell'ovulazione. Pur non causando effetti collaterali di rilievo, su alcune pazienti non facilita lo sviluppo dei follicoli. Nella nostra clinica si pratica la fecondazione in vitro con ciclo a basso stimolo basato su Clomid (clomifene) e iniezioni di ormoni hMG. Tuttavia, in caso di scarsi risultati e qualora la paziente lo richieda espressamente, può altresì essere utilizzato il letrozolo.

(3) Induzione dell'ovulazione con ciclo stimolato — Con questo metodo s'iniettano

quotidianamente preparati a base di ormoni hMG o FSH a partire dal terzo giorno di mestruazione per stimolare la crescita multifollicolare. È il metodo più diffuso al mondo, ma occorre altresì tener conto degli effetti collaterali quali, ad esempio, l'iperstimolazione ovarica. Per sopprimere l'ovulazione spontanea sono disponibili metodi brevi, lunghi e antagonisti, ma non è necessario ricorrervi se la paziente si reca in clinica tutti i giorni. Di base la nostra clinica ricorre al trattamento (2), ma nei casi di amenorrea ipofisaria o di ovaie policistiche gravi lo sviluppo follicolare può non verificarsi. In questi casi si ricorre al trattamento (3). Al trattamento (3) si può altresì ricorrere direttamente se la paziente lo richiede espressamente, anche se è meno sicuro del trattamento (2).

2. Controlli durante il trattamento — Prima della raccolta degli ovociti si esegue un esame pre-operatorio mediante prelievo di sangue periferico per controllare l'anemia e confermare l'assenza di infiammazioni e di eventuali problemi emostatici. Per verificare l'assenza di infezioni si effettuano anche i test dell'epatite B, dell'epatite C, della sifilide, dell'AIDS e della clamidia (malattia sessualmente trasmessa causata dall'infezione di microrganismi).

Una volta stimolata l'ovulazione, parallelamente a un'ecografia transvaginale vengono inoltre effettuati prelievi di sangue per la determinazione degli ormoni E2, FSH, LH e del progesterone, e si stabilisce infine la data più appropriata per il prelievo degli ovociti.

Una volta stabilita tale data, per favorire la maturazione finale degli ovuli si ricorre a un trattamento con gocce nasali. Per le pazienti la cui ipofisi non reagisce a questo tipo di trattamento può essere necessario ricorrere a iniezioni di ormoni hCG.

3. Prelievo degli ovociti — Il prelievo di ovociti in questa clinica avviene senza anestesia. Prima dell'intervento non è necessario attuare alcuna dieta alimentare. Dura cinque-dieci minuti, ma è necessario arrivare in anticipo per la preparazione. In caso di ovaie policistiche e di ciclo stimolato, a causa dell'elevato numero di follicoli presenti l'operazione può richiedere anche 15 minuti.

Dopo il prelievo degli ovociti la paziente deve riposare a letto per circa 20 minuti. Si procede quindi alla rimozione della garza inserita al momento del prelievo e si fa seguire un'ecografia per confermare l'assenza di emorragie intra-addominali post-intervento. In assenza di problemi la paziente potrà rivestirsi e prima di lasciare la clinica la responsabile

culturista spiegherà la situazione degli ovociti e degli spermatozoi e la modalità di coltura degli embrioni.

Seguirà, a cura del Direttore della clinica, la spiegazione del trapianto embrionale.

4. Requisiti per il giorno del prelievo degli ovociti — La paziente dovrà evitare qualsiasi esercizio fisico e non potrà fare il bagno (basterà la doccia). Non dovrà inoltre consumare bevande alcoliche né avere rapporti sessuali. Scopo principale di questa raccomandazione, che deve essere rigorosamente rispettata, è prevenire emorragie o l'infezione del foro procurato con l'ago di prelievo degli ovociti. Se la paziente svolge un lavoro d'ufficio o comunque sedentario, normalmente può continuare a lavorare; tuttavia è consigliabile che si riposi per qualche tempo.

5. Trapianto degli embrioni — I metodi sono fondamentalmente due: (1) trapianto di un embrione fresco il secondo o il terzo giorno dopo il prelievo degli ovociti, coltura dei blastomeri e crioconservazione del resto degli embrioni, e (2) coltura e crioconservazione di tutti i blastomeri seguita dal trapianto di un embrione il quinto giorno dopo l'ovulazione in un ciclo mestruale successivo. Se il passaggio delle tube di Falloppio è normale e per la paziente si è trattato del primo trattamento in assoluto si sceglie (1); se il passaggio presenta anomalie e il metodo (1) ha fallito una o due volte, si procede invece con (2). In assenza di ovulazione o se il ciclo mestruale è irregolare si può ricorrere a una terapia ormonale supplementare.

Il metodo di trapianto degli embrioni viene stabilito solo dopo aver ascoltato i desideri della paziente non appena effettuato il prelievo degli ovociti.

6. Determinazione della gravidanza — Nel caso "5 (1)" la determinazione della gravidanza avviene con un esame del sangue l'11° o il 12° giorno dalle mestruazioni dopo il trasferimento dell'embrione fresco separato. Nel caso "5 (2)" (congelamento di tutti i blastomeri), avviene con un esame del sangue 7 giorni dopo lo scongelamento e il trapianto dell'embrione. Entrambi i periodi di attesa sono i più brevi possibili per riconoscere la gravidanza. Il test dell'urina effettuato il giorno prima non è invece efficace.

7. Schiusa assistita dopo il trapianto dei blastomeri congelati — Lo sviluppo degli ovuli fecondati in blastomeri ne determina ripetute separazioni cellulari e l'aumento delle dimensioni. Quando la membrana gelatinosa detta "zona di trasparenza" (simile a quella

dell'uovo di gallina) non può più contenerli, i blastomeri la rompono e fuoriescono. Questa fase è detta "schiusa". A causa dell'energia consumata in questo processo di uscita il tasso di successo può ridursi, per cui per rimuovere i blastomeri dalla zona pellucida si ricorre alla schiusa assistita, che avviene mediante raggio laser per perforarla. Le linee guida del Ministero della Salute giapponese per la fecondazione in vitro raccomandano di eseguire questa procedura solo in caso di gravidanze non andate a buon fine. In questa clinica tuttavia la pratichiamo in tutti i casi da circa nove anni con buoni risultati per evitare di ripetere due volte il l'impianto nel presupposto, appunto, che la gravidanza fallisca. Dovrà essere la paziente stessa a comunicarci la propria intenzione al riguardo.

1° aprile 2022

Dott. Yuji TAKEHARA

Clinica KEIAI

Il Direttore