

GRAVIDANZA GEMELLARE OGGI:
**dallo screening alla gestione dell'alto
rischio**

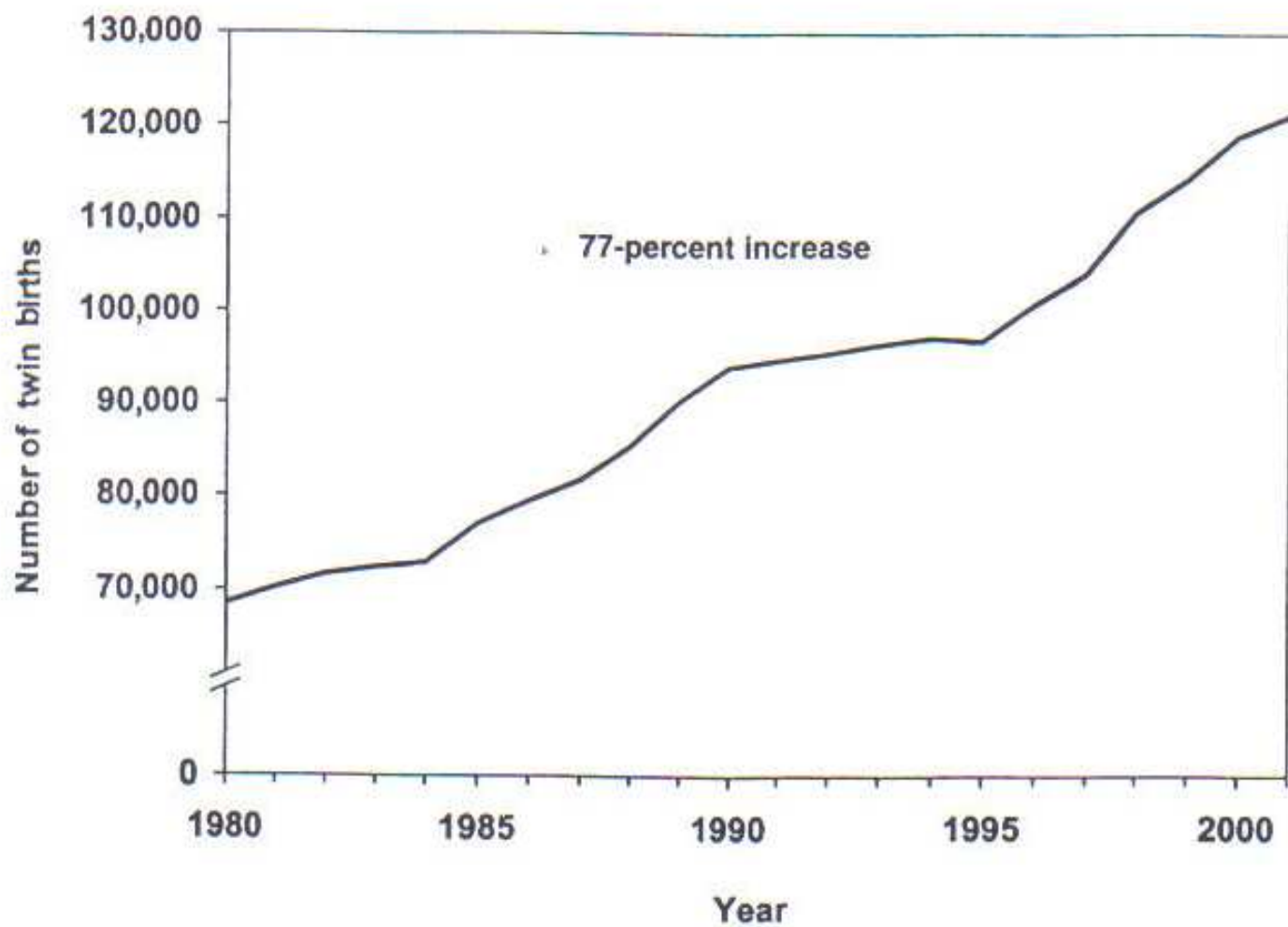
23 Settembre 2014

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DELLA GRAVIDANZA MULTIPLA

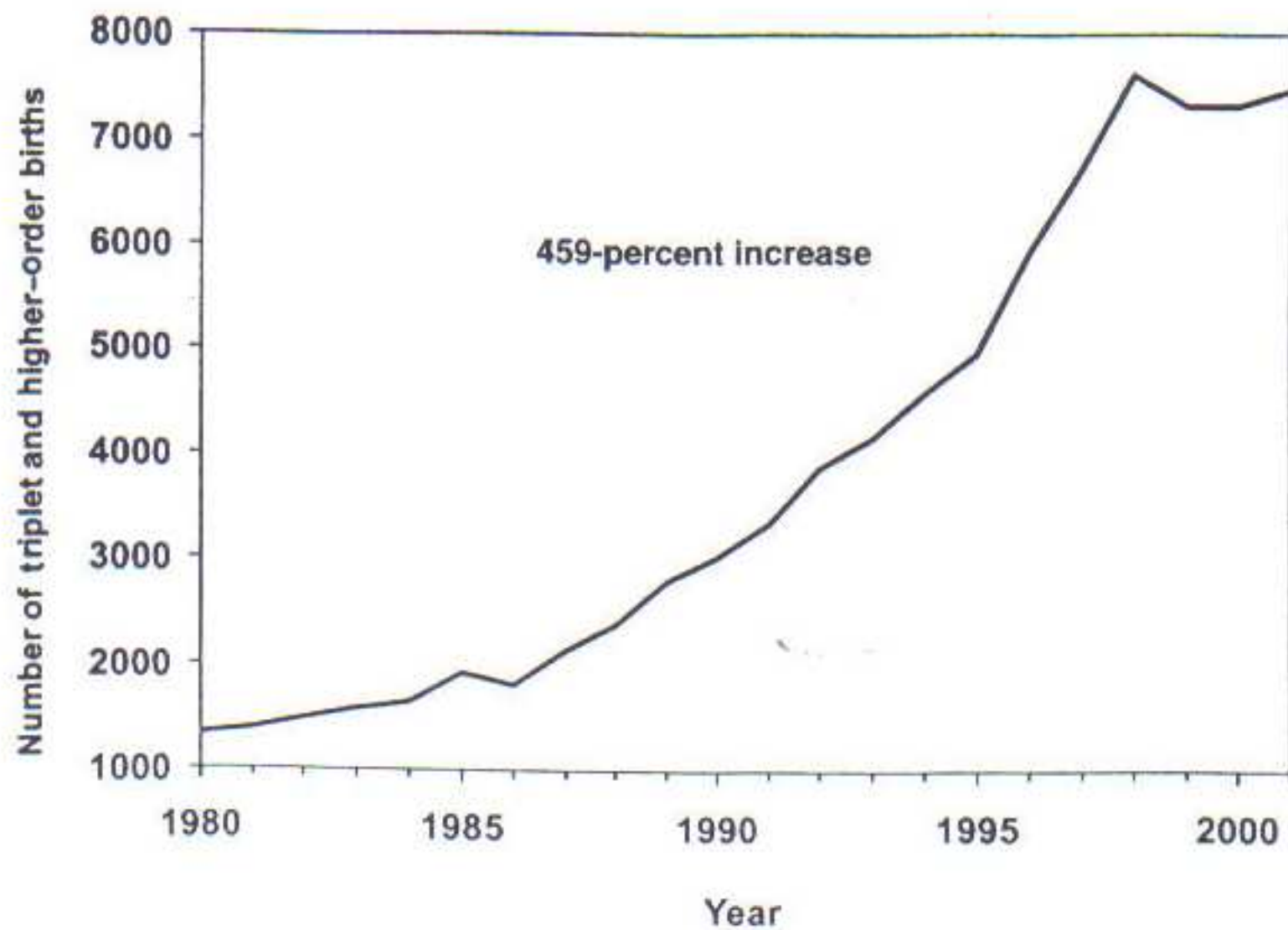
Bruno Ferrari

Prima del 1980:

- *l'incidenza della gravidanza gemellare era di 1 su 90 (1,11%);*
- *della trigemina 1 su 6400 (0.015%);*
- *della quadrigemina 1 su 512000 (0.0002%).*



Martin IA and Park MM, trends in twin and triplet births, 1980-87. Nat Vital stat Rep vol 47, N 24.



Martin IA and Park MM, trends in twin and triplet births, 1980-87. Nat Vital stat Rep vol 47, N 24.

*La gravidanza monozigote
rappresenta circa un terzo di
tutte le gravidanze gemellari e
la sua frequenza è rimasta
invariata nel tempo.*



*Invece sono aumentate le gravidanze
dizigotiche che sono influenzate da molti
fattori come:*

Razza

Età materna

Familiarità



*Tecniche di procreazione medicalmente
assistite (PMA)*

Procreazioni Medicalmente Assistite : definizione

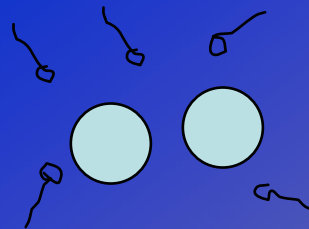
sono tecniche che prevedono qualunque grado di manipolazione dei gameti , anche eterologhi, al fine di risolvere la sterilità.

I gameti e/o gli embrioni, anche eterologhi , fecondati in vitro, sono ricollocati artificialmente nel l' utero



Procreazioni Medicalmente Assistite : Indicazione al trattamento

- a) estrema difficoltà di giungere ad una gravidanza spontaneamente o dopo terapie mediche
- b) l' unica possibilità di ottenere una gravidanza sia quella di ricorrere alle Procreazioni Medicalmente assistite



Procreazioni Medicalmente Assistite : Terminologia

AIH-IU:

inseminazione intrauterina omologa

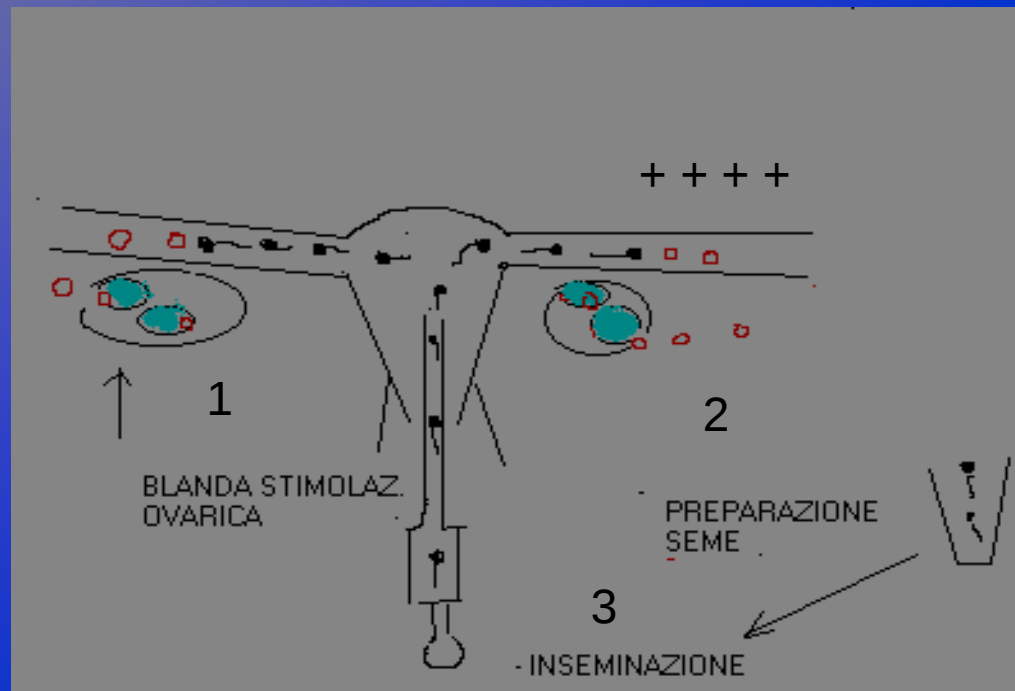
FIV-ET:

trasferimento degli embrioni (ET)
in utero dopo fecondazione in vitro
degli ovociti (FIV)

ICSI:

come la FIVET eccetto il tempo FIV
che viene realizzato mediante microiniezione
di uno spermatozoo nell'ovocita

AIH – IU : inseminazione intrauterina (Intracorporea)



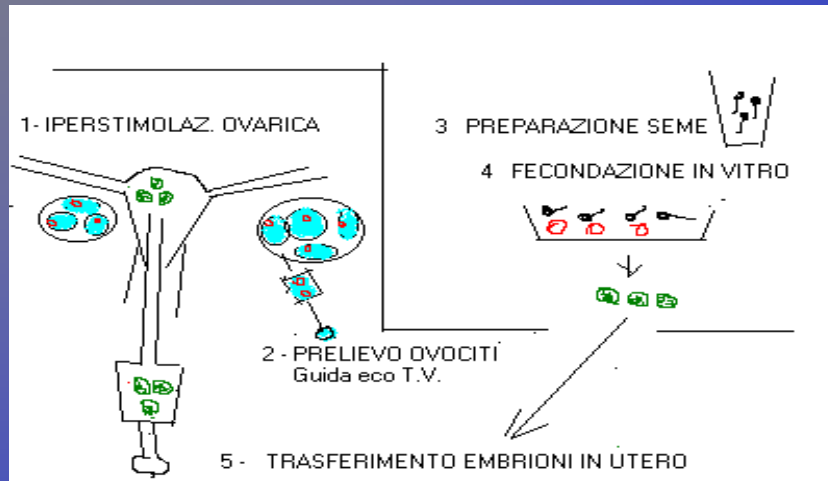
limite : sterilità coniugale

- da fattore maschile grave

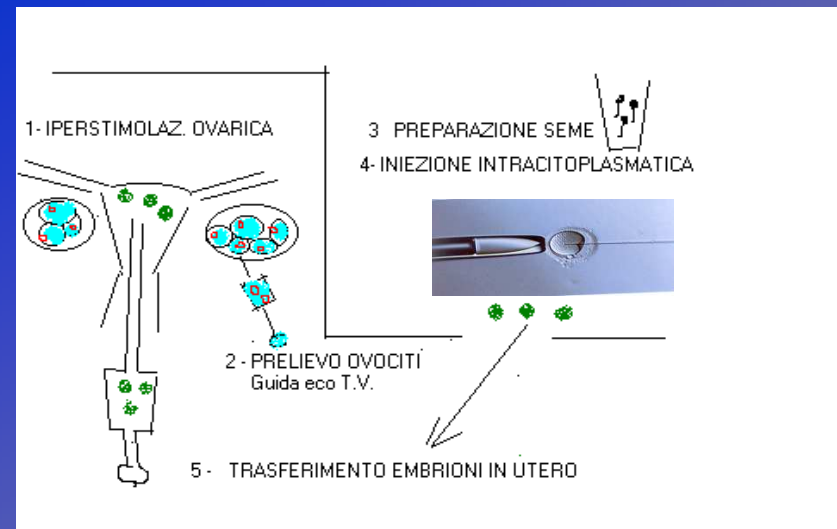
- da fattore tubo-peritoneale bilaterale

Fecondazioni in vitro (extracorporea)

FIVET



ICSI



Nella PMA ogni 100 bambini:

30 nascono gemelli

9 trigemini

*L'OMS lancia l'allarme :
la gravidanza multipla
è la maggiore complicanza
della PMA*

FATTORE DI RISCHIO

*High responder alla stimolazione
ovarica con gonadotropine*

FATTORI PREDITTIVI DI HIGH RESPONSE PRIMA DELLA STIMOLAZIONE OVARICA

- *Giovane età*
- *Basso BMI*
- *Pcos*
- *Conta dei follicoli preantrali elevato*
- *Rapporto Lh/Fsh di base ≥ 1*
- *AMH elevato*
- *Precedente sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)*

HIGH RESPONSE
DURANTE LA STIMOLAZIONE OVARICA PER AIH-
IU

- *Numero di follicoli di 16-18 mm >3-4*

HIGH RESPONSE

DURANTE LA STIMOLAZIONE OVARICA PER FIVET-ICSI

- *Livelli sierici di estradiolo elevati ($>90^{\circ}$ centile della curva di riferimento)*
- *Aumento rapido dei livelli di estradiolo (raddoppiato nelle 24h)*
- *Numero di follicoli reclutati (>10 per ovaio)*
- *Diametri ovarici >5 cm durante la stimolazione*

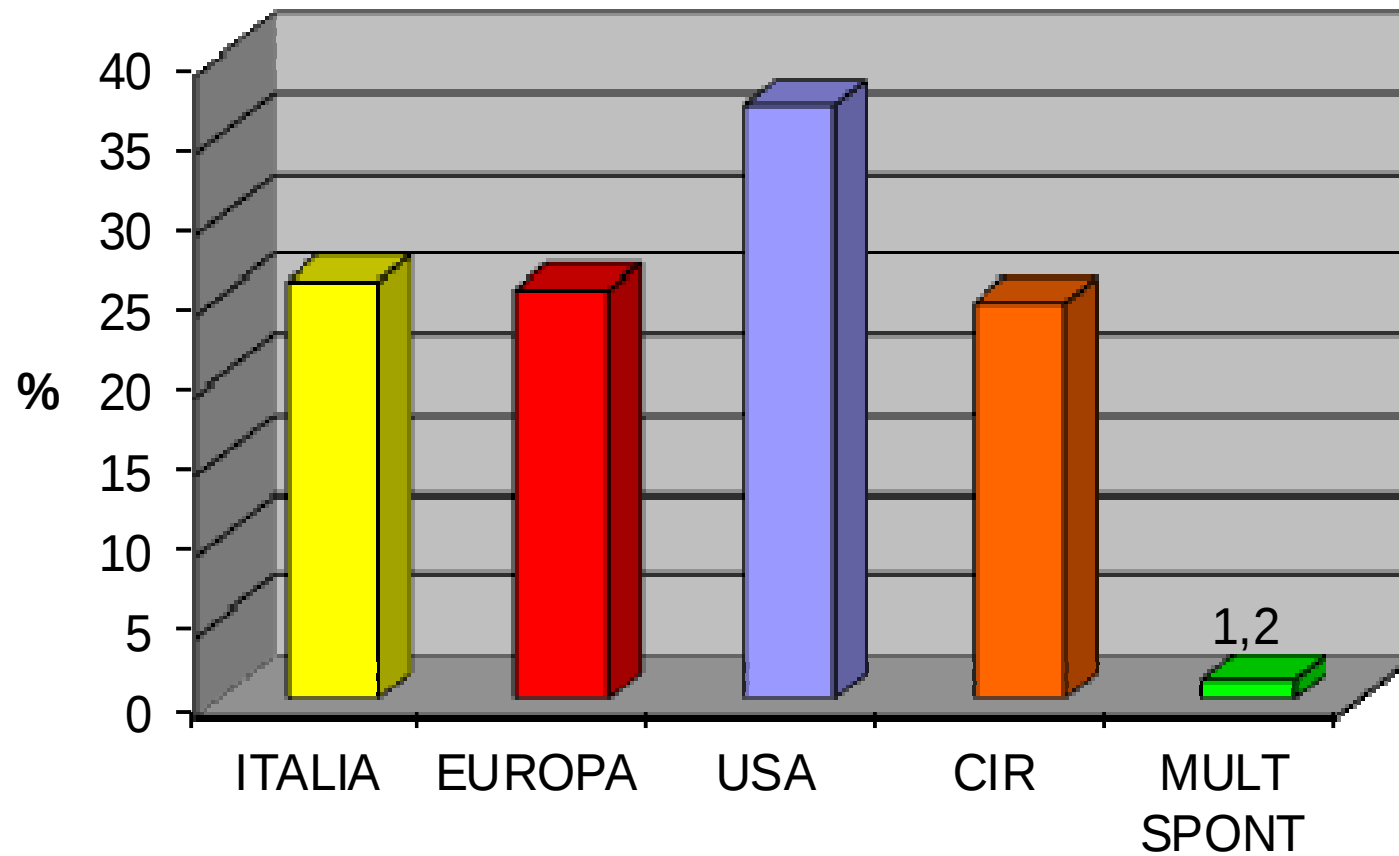
... Singleton, twin, triplet and quadruplet deliveries after IVF and ICSI

Country	All deliveries	Clinical pregnancies	Documented pregnancy loss	Lost to follow-up	Singleton deliveries	%	Twin deliveries	%	Triplet deliveries	%
Belgium	1289	2061	349	0	947	73.5%	333	25.8%	9	0.7%
Bulgaria	49	62	10	0	22	44.9%	23	46.9%	4	8.2%
Denmark	1888	2356	292	176	1405	74.4%	474	25.1%	9	0.5%
Finland	784	1016	219	3	629	80.2%	163	20.8%	2	0.3%
France	6797	8934	2137	0	5218	76.8%	1508	22.2%	69	1.0%
Germany	8960	13 622	3153	1509	6824	76.2%	2004	22.4%	132	1.5%
Greece	705	939	214	20	487	69.1%	208	29.5%	10	1.4%
Hungary	1227	1478	230	20	909	74.1%	266	21.7%	46	3.7%
Iceland	71	91	20	0	53	74.6%	18	25.4%	0	0.0%
Ireland	272	335	70	0	197	72.4%	70	25.7%	5	1.8%
Italy	2558	3288	581	149	1889	73.8%	600	23.5%	67	2.6%
Latvia	32	32	7	0	27	84.4%	5	15.6%	0	0.0%
The Netherlands	NA	3786	843	NA						
Norway	936	1139	203	0	671	71.7%	262	28.0%	3	0.3%
Poland	480	871	97	294	349	72.7%	127	26.5%	4	0.8%
Portugal	334	423	72	17	238	71.3%	82	24.6%	14	4.2%
Russia	907	1920	412	533	647	71.3%	228	25.1%	31	3.4%
Slovenia	427	525	84	14	319	74.7%	103	24.1%	5	1.2%
Spain	1843	2704	463	398	1257	68.2%	508	27.6%	75	4.1%
Sweden	1807	2298	480	0	1383	76.5%	421	23.3%	3	0.2%
Switzerland	440	654	125	90	360	81.8%	77	17.5%	6	1.4%
UK	5431	6624	491	702	3936	72.5%	1426	26.3%	68	1.3%
Ukraine	230	317	69	18	153	66.5%	69	30.0%	8	3.5%
All	37 467	55 475			27 920	74.5%	8975	24.0%	570	1.5%

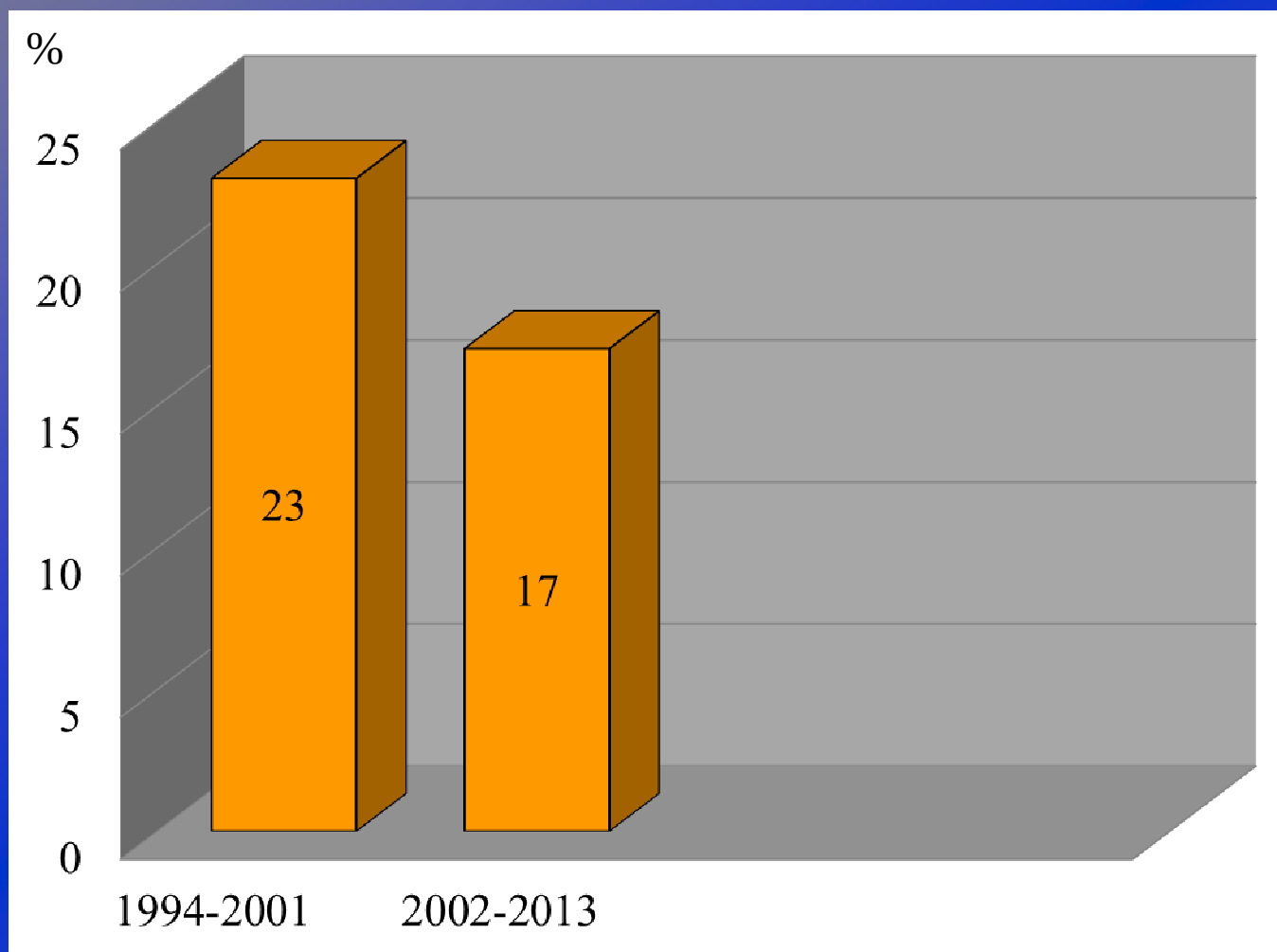
NA = not available.

Quadruplet deliveries are not in the table. Seven cases were recorded in 2001.

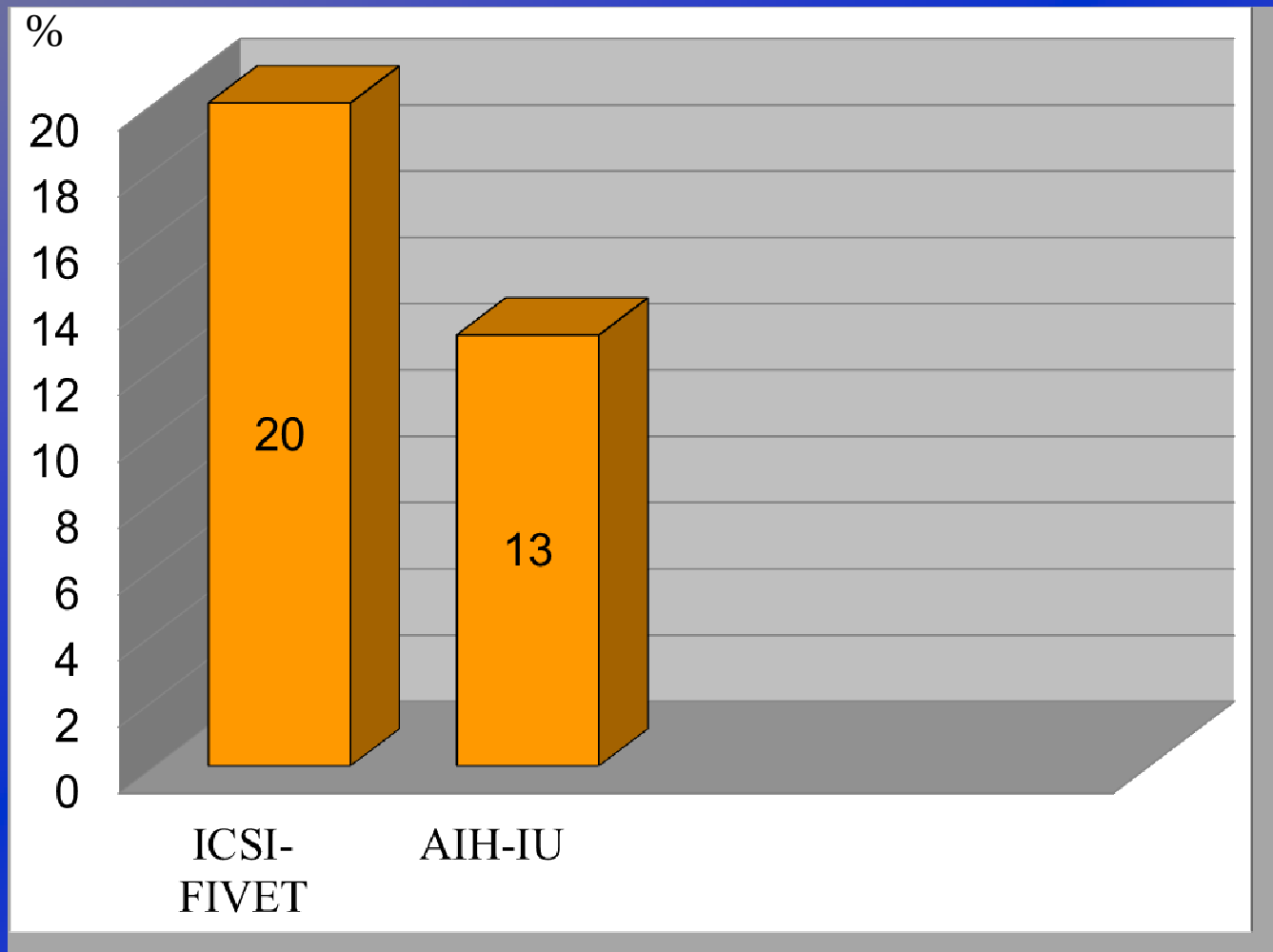
GRAVIDANZE MULTIPLE 1994-2001



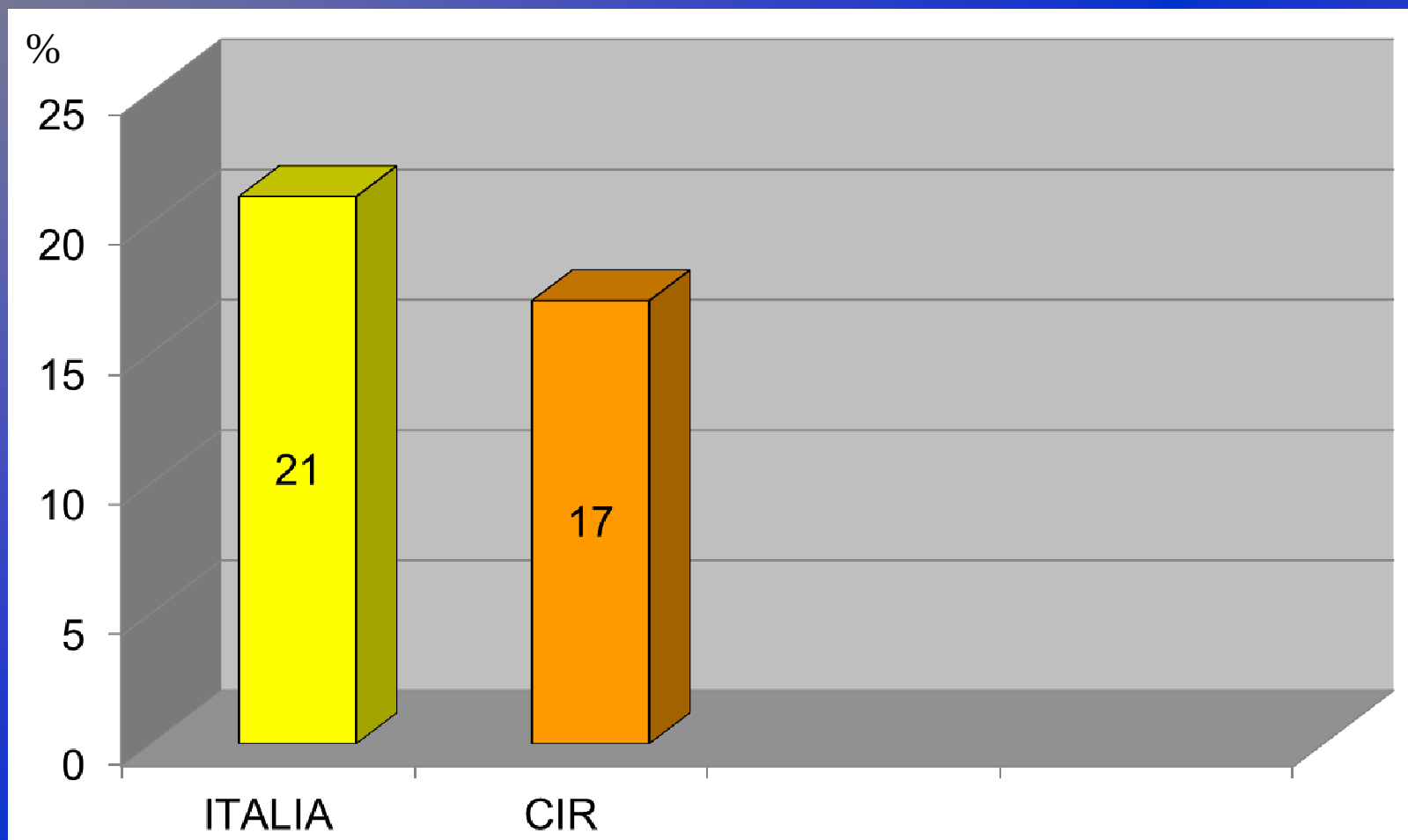
GRAVIDANZE MULTIPLE CIR



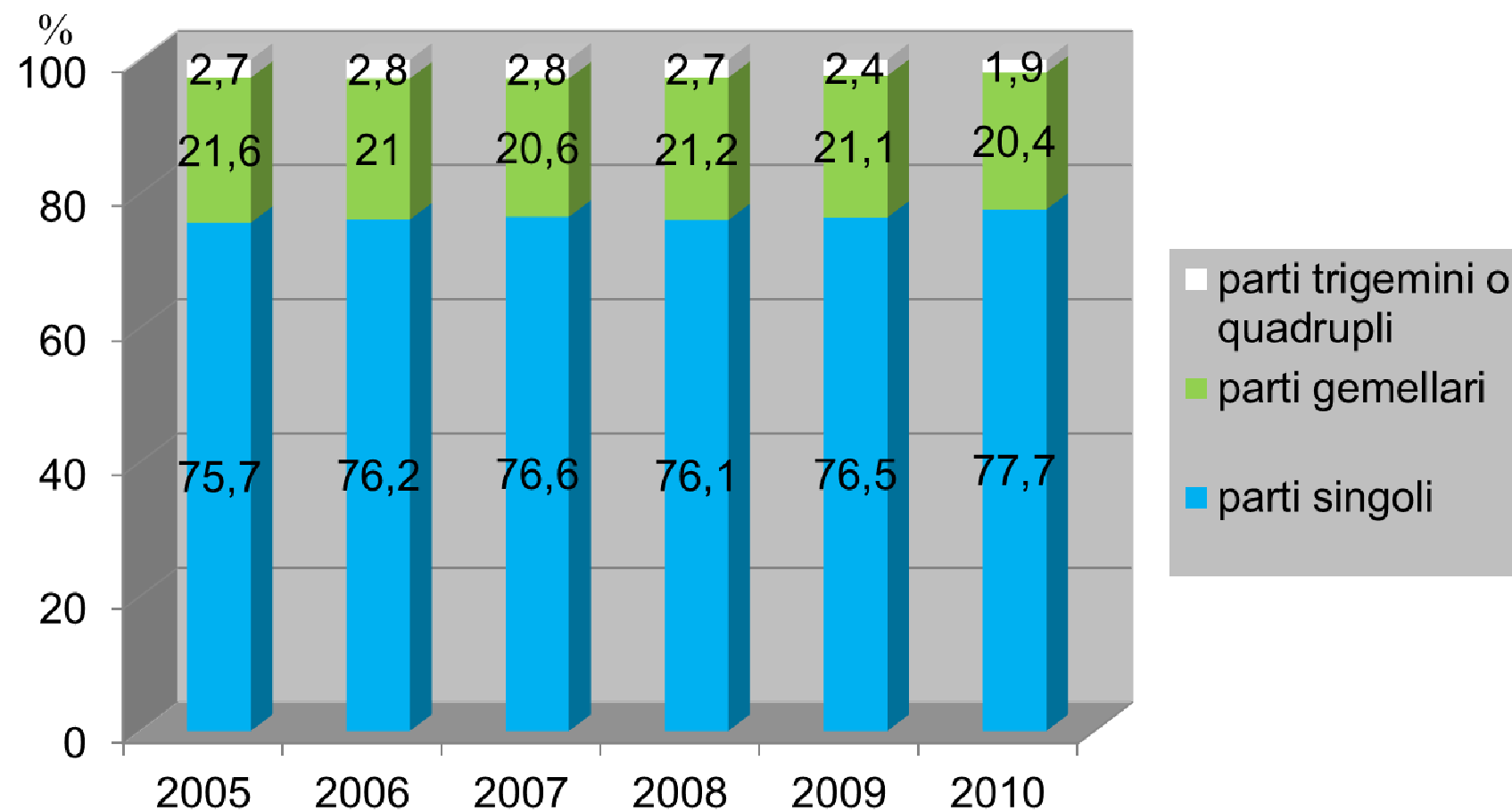
GRAVIDANZE MULTIPLE CIR 2002-2013



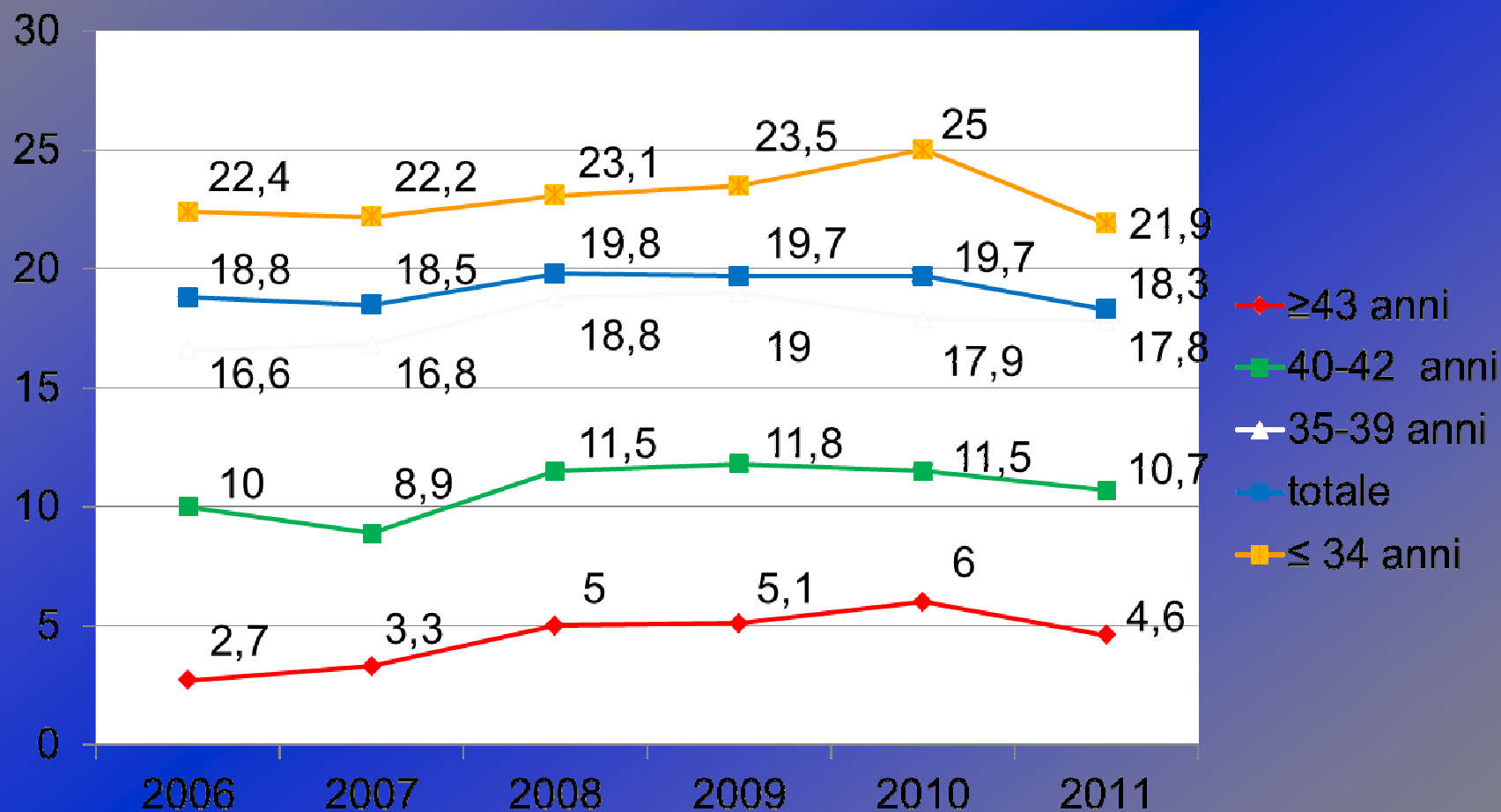
GRAVIDANZE MULTIPLE 2002-2013



Percentuale del genere di parto ottenuto con l'applicazione delle tecniche a fresco (FIVET-ICSI).Anni 2005-2012.



Percentuali di gravidanza gemellari sul totale delle gravidanze ottenute da tutte le tecniche di II e III livello secondo le classi di età delle pazienti. Anni 2006-2011



Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic



New York,
USA

April 12–13, 2003

Proceedings of an expert meeting

B **e** **r** **a** **r** **e** **l** **i**
F **o** **u** **n** **d** **a** **t** **i** **o** **n**

Published by Reproductive Healthcare Ltd.
ISSN 1472-6483
Volume 7 – Supplement 2, 2003

Reproductive
BioMedicine
Online

www.rbmonline.com

*Ridurre le gravidanze
multiple è un imperativo
morale*

Esistono differenti approcci a questo problema:

1) Cancellazione ciclo

2) Embrioriduzione

3) FIV su ciclo naturale

4) Riduzione del numero di embrioni da trasferire e crioconservazione dei rimanenti

5) Transfer della blastocisti

6) Diagnosi preimpianto

CANCELLAZIONE DEL CICLO

Durante la stimolazione ovarica per AIH-IU è consigliabile la cancellazione del ciclo se, al giorno della somministrazione di HCG, sono presenti più di 3-4 follicoli.

EMBRIORIDUZIONE

L'embrioriduzione in uso dagli inizi del 1980 ha portato effettivamente alla diminuzione della prematurità.

La riduzione di una gravidanza con 4-5 feti è chiaramente associata con un outcome migliore.

La riduzione di una gravidanza trigemellare a bigemellare aumenta di 2-3 settimane l'epoca gestazionale.

*Adashi EY, Barri P et al. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online*. 2003 Nov;7(5):515-4*

Questa metodica implica non pochi problemi sia dal punto di vista etico, ma anche psicologico per le coppie

Inoltre, essendo una tecnica invasiva, può avere come conseguenza la perdita di tutti i feti (1 - 5.4 %)

*Non può essere considerata la
soluzione a questo problema .*

*Si deve evitare di avere
gravidanze multiple iatrogene più
che ricorrere all'
embrioriduzione.*

La FIV su ciclo naturale

E' a basso rischio, a basso costo, comporta meno stress e non porta a complicazioni quali le gravidanze multiple e la sindrome da iperstimolazione ovarica. L'embrion transfer si verifica nel 45.5% dei cicli e le gravidanze ongoing sono del 15.8% per embrion transfer.

Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update. 2002 Mar-Apr;8(2):129-39.

RIDUZIONE DEL NUMERO DI EMBRIONI DA TRASFERIRE. CRIOCONSERVAZIONE DEI RIMANENTI.

In Europa molti centri hanno deciso di limitare il numero di embrioni da trasferire in utero a due (DET) o addirittura uno (SET). Recenti studi dimostrano che si può mantenere invariato il tasso di gravidanza usando gli embrioni migliori, i rimanenti si possono crioconservare e trasferire successivamente .

Catt J, Wood T, Henman M and Jansen R (2003) Single embryo transfer in IVF to prevent multiple pregnancies. Twin Res 6, 536–539.

. Outcomes from SET and DET with PHC or non-PHC embryos in unselected IVF/ICSI patients.

<i>All patients ages (n)</i>	<i>SET with PHC</i>	<i>SET with non-PHC</i>	<i>DET with two PHC</i>	<i>DET with one PHC</i>	<i>DET without PHC</i>
Transfers	461	117	341	236	456
Conceptions	244 (53)	35 (30)	218 (64)	134 (57)	147 (32)
Ongoing pregnancies	174 (38)	24 (21)	169 (50)	97 (41)	97 (21)
Singletons ^a	172 (99)	23 (96)	97 (57)	65 (67)	78 (80)
Twins ^a	2 (1)	1 (4)	67 (40)	32 (33)	19 (20)
Dizygotic triplets ^a	0	0	5 (3)	0	0

Values in parentheses are percentages.

^aOngoing pregnancies (%).

DET = dual-embryo transfer; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in-vitro fertilization; PHC = putative high competence;

SET = single-embryo transfer.

.. Pregnancy rates and higher-order pregnancy rates after elective transfer of two or three embryos.

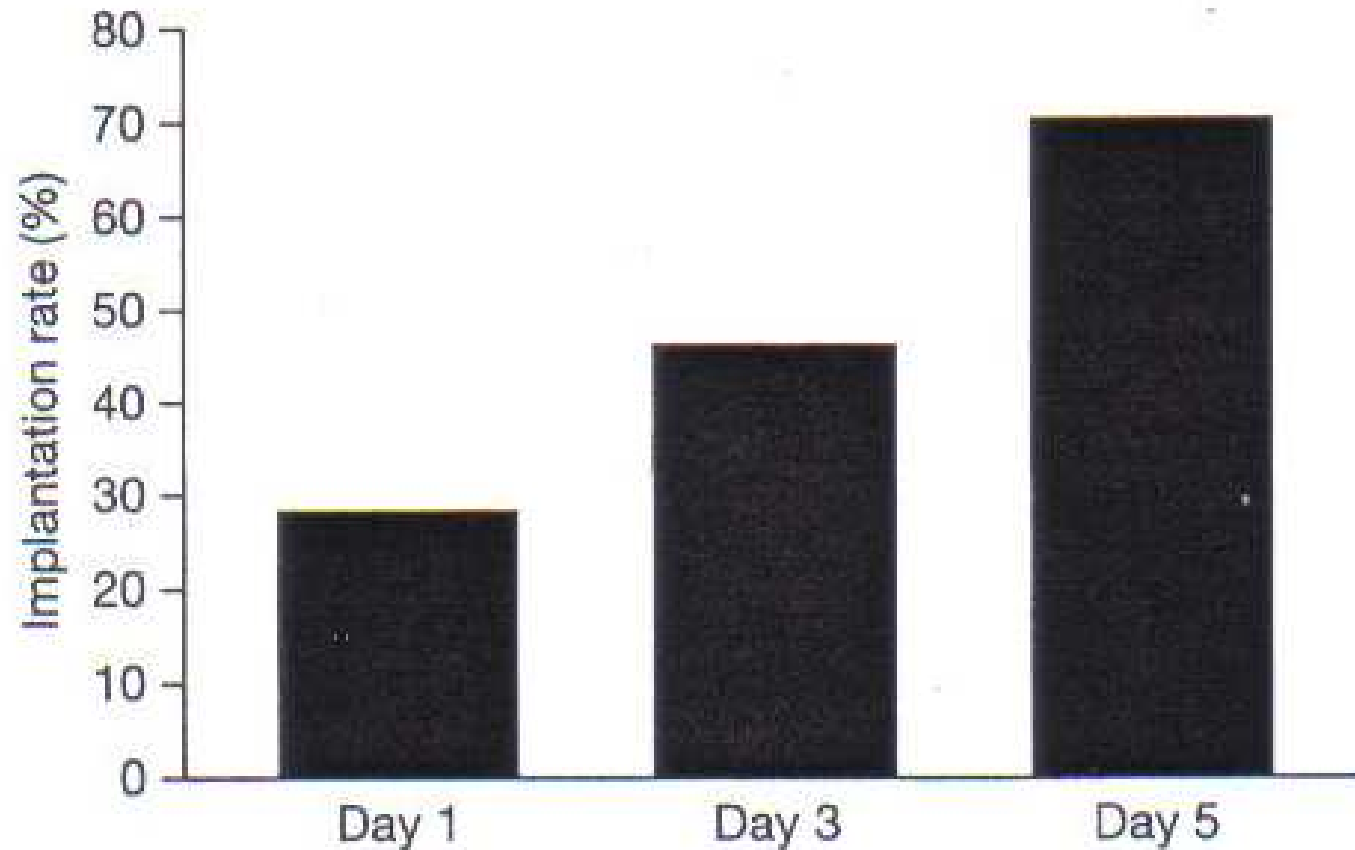
No. of embryos transferred	Pregnancy rate (%)		High-order pregnancy rate (%)	
	2	3	2	3
Waterstone <i>et al.</i> (1991)	72/202 (36)	31/96 (32)	0/62 (0)	1/27 (4)
Staessen <i>et al.</i> (1993)	34/80 (43)	50/103 (49)	0/34 (0)	9/50 (18)
Nijs <i>et al.</i> (1993)	168/487 (34)	53/165 (32)	0/168 (0)	6/53 (11)
Staessen <i>et al.</i> (1995)	92/43 (21)	163/899 (18)	1/92 (1.1)	19/163 (12)
Tasdemir <i>et al.</i> (1995)	17/42 (41)	30/70 (43)	0/17 (0)	3/30 (105)
Ludwig <i>et al.</i> (2000)	31/123 (25)	313/1095 (29)	0/31 (0)	9/313 (3)
Miki <i>et al.</i> (1999)	22/29 (76)	18/24 (75)	0/22 (0)	4/18 (29)
Licciardi <i>et al.</i> (2001)	42/73 (58)	210/376 (56)	0/42(0)	29/210 (14)

TRANSFER DELLA BLASTOCISTI

Il successo dell'ET può essere migliorato prolungando il periodo della coltura in vitro fino allo stadio di blastocisti.

L'implantation rate può raggiungere il 70% con una blastocisti di 5 giorni, il tasso di gravidanza è del 60%.

Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J and Schoolcraft W (2004) Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. Fertil Steril 81, 551–555



Maximum published implantation rates following the transfer of human embryos to the uterus on either day 1, 3 or 5 of development (Gardner and Lane, 2003).

Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J and Schoolcraft W (2004) Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. Fertil Steril 81, 551–555

LA DIAGNOSI PREIMPIANTO

Permette di limitare il numero di embrioni da trasferire solo a quelli sani, riducendone il numero.

Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. Fertil Steril. 1999 Nov;72(5):837-44.

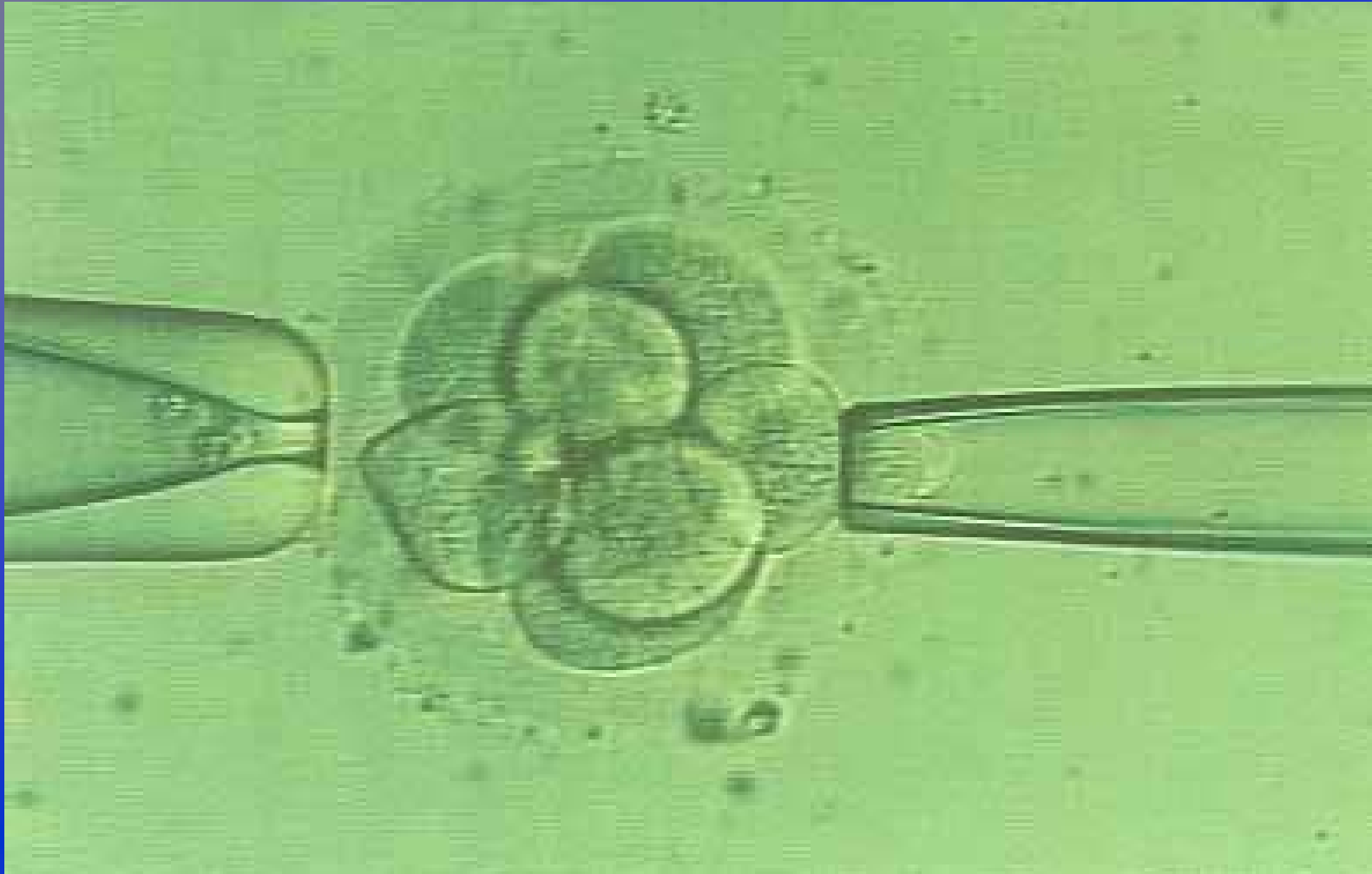
Diagnosi cromosomica-genetica dell' embrione prima di trasferirlo all'utero



Diagnosi cromosomica-genetica dell' embione prima di trasferirlo all'utero



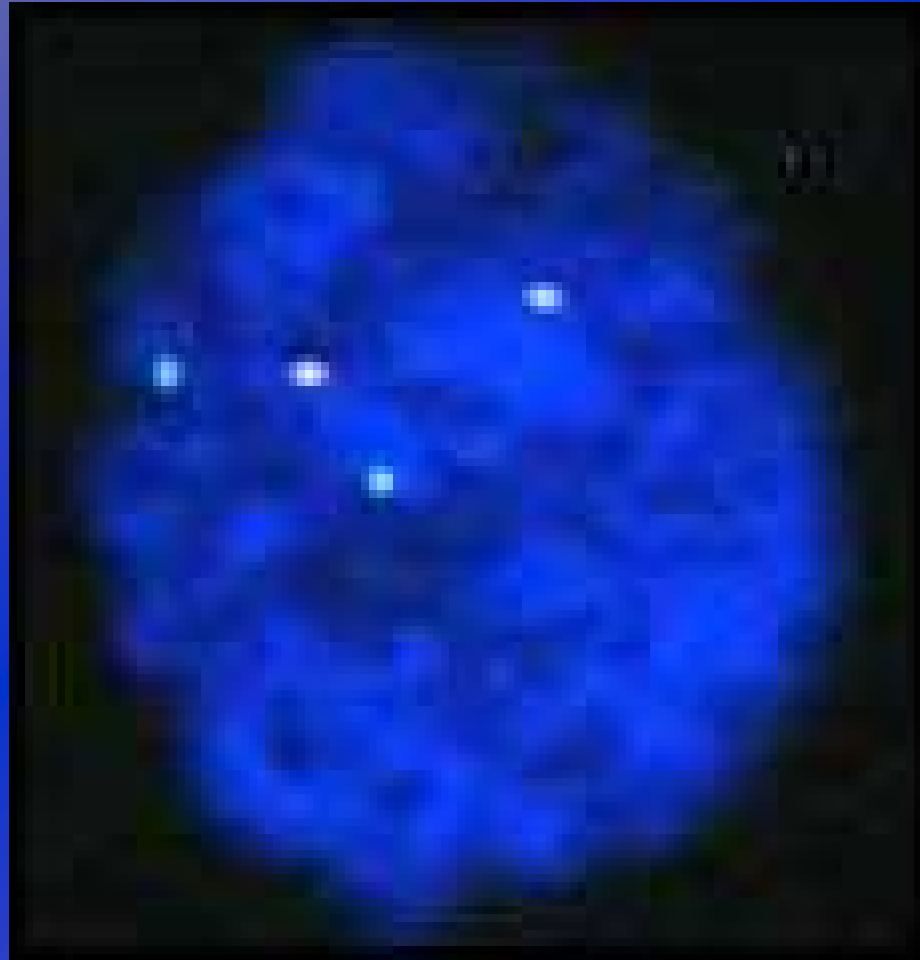
Diagnosi cromosomica-genetica dell' embione prima di trasferirlo all'utero



Diagnosi cromosomica-genetica dell' embione prima di trasferirlo all'utero



Diagnosi cromosomica-genetica dell' embrione prima di trasferirlo all'utero



E' un imperativo morale ridurre questo aumento epidemico delle gravidanze multiple.

Molti paesi specie del Nord Europa hanno legiferato in materia imponendo il trasferimento di un numero sempre minore di embrioni e la crioconservazione dei restanti.

L' Italia aveva legiferato (legge 40) in senso opposto e non aveva tenuto paradossalmente conto di questo problema.

L'art 14 della legge 40 vietava la crioconservazione e poneva un limite al numero di embrioni da produrre, non superiore a tre da trasferire in un unico e contemporaneo impianto.

La Corte Costituzionale del 1 ° Aprile 2009 ha eliminato il divieto del numero degli embrioni da ottenere comunque non superiore a 3 da trasferire in un unico e contemporaneo impianto (art. 14 comma 2) e ha lasciato al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere col consenso della paziente quale sarà "il numero necessario a conseguire un risultato utile». Questo ha consentito al medico di crioconservare gli eventuali embrioni in sovrannumero.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

-- Excess hospital costs per family of multiple births
(ASRM/SART, 2002).

	<i>Single</i>	<i>Twin</i>	<i>Triplet</i>	<i>Quadruplet</i>
Deliveries (<i>n</i>)	10,967	5208	760	32
Excess/delivery (US\$)		43,300	120,000	174,000
Total excess (US\$m)		225.5	91.2	5.6

Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. Reprod Biomed Online. 2003 Nov;7(5):515-42