

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Statistiche  
Corso di Laurea Magistrale in  
Scienze Statistiche



**Cercare un figlio con la Procreazione  
Medicalmente Assistita: un'analisi dell'"Indagine  
sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione  
di tecniche di PMA"**

Relatore Prof. Maria Letizia Tanturri  
Dipartimento di Scienze Statistiche

Correlatore Dott. Annalisa Donno  
Dipartimento di Scienze Statistiche

Laureando: Laura Cavaliere  
Matricola N. 1066282

Anno Accademico 2015/2016



*Il mondo è quello che pensiamo che sia. Se possiamo cambiare i  
nostri pensieri, possiamo cambiare il mondo*

*HM Tomlinson*



# Introduzione

Nel Febbraio del 2004 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica la prima Legge Italiana che regola l'attività dei centri che applicano tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita. L'anno successivo è stato istituito il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita, il quale ha il compito di raccogliere i dati, in forma anonima e aggregata, delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA.

Per ottenere informazioni sufficienti a consentire una identificazione dettagliata dei fattori di infertilità, dell'efficacia delle singole tecniche e degli esiti ottenuti, l'Istituto Superiore della Sanità ha reputato necessario adottare un criterio di raccolta dati focalizzato sulle singole coppie e sui cicli effettuati. Per questo motivo, il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita, nel 2008-2009 ha effettuato un'indagine denominata "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA" con l'obiettivo di raccogliere i dati relativi alle tecniche di riproduzione assistita per ogni singolo ciclo effettuato.

Molteplici sono le considerazioni in seguito alle quali è nata l'idea di studiare diversi aspetti della PMA in Italia, utilizzando i dati derivanti dalla suddetta indagine: si tratta di dati mai utilizzati prima, che dunque consentono di ricavare informazioni nuove e fino a questo momento inesplorate. Inoltre, per la prima volta nell'ambito della PMA italiana, il criterio di raccolta dei dati è focalizzato sulle singole pazienti/coppie e sui cicli effettuati per ognuna di esse; disporre di dati individuali garantisce la possibilità di indagare sul fenomeno in maniera più approfondita e dettagliata. Un altro aspetto di novità è rappresentato dalla presenza di variabili riguardanti l'uomo, come l'età, il titolo di studio e la condizione professionale; ciò ha permesso di indagare sul ruolo che l'uomo ha nell'ambito dei

trattamenti di PMA.

Tutti questi elementi hanno dato la possibilità di condurre diversi tipi di analisi e di esplorare diversi aspetti della PMA che non sono mai stati osservati prima.

Gli obiettivi di questo lavoro sono, dunque, molteplici: analizzare il dataset ed esplorare la composizione del campione per capire quali siano le caratteristiche fondamentali delle coppie che si sottopongono a trattamenti di PMA, per provare a determinare un profilo-tipo di tali coppie. Considerando che il campione a disposizione è composto dall'11% dei centri Italiani, un'analisi di coerenza e bontà dei dati utilizzati è condotta, attraverso il confronto con i dati forniti dal Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita nel VII report (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). Un ulteriore obiettivo è quello di studiare la mobilità delle coppie per vedere se il flusso di queste sia principalmente direzionato da Sud verso Nord. Ulteriore obiettivo è cercare di comprendere se il tempo trascorso da quando le coppie hanno provato ad avere un bambino a quando si sono sottoposte al primo ciclo di PMA può dipendere da alcune caratteristiche della coppia stessa. Infine, obiettivo ultimo è capire se gli esiti della stimolazione al ciclo di PMA e gli esiti della gravidanza dipendono da caratteristiche socio-demografiche dei membri della coppia, ma anche dalle caratteristiche dei centri in cui le coppie si sottopongono ai trattamenti.

Nel primo capitolo, dopo un breve resoconto storico riguardo le pratiche di inseminazione artificiale, vengono analizzati il quadro normativo nazionale e le differenti legislazioni regionali mettendo in evidenza le differenze quali-quantitative dei trattamenti nei diversi territori. Nel capitolo successivo si entra più nel dettaglio descrivendo e analizzando le diverse tecniche di PMA eseguite in Italia. Nel terzo capitolo si analizzano i dati derivanti dall'indagine e sono quindi presentate le variabili oggetto di studio e le metodologie utilizzate per conseguire gli obiettivi preposti: analisi di durata con il metodo di Kaplan-Meier (KM) e modello di Cox per analizzare nel dettaglio i risultati ottenuti tramite KM, e modelli di regressione logistica per lo studio delle determinanti degli esiti dei cicli effettuati. Nel quarto capitolo sono descritti e commentati i risultati ottenuti dalle varie analisi condotte. In questa sezione si tracciano le caratteristiche delle coppie sottoposte

a cicli di PMA, si analizza il tipo di infertilità diagnosticata e come questo sia collegato al tipo di tecnica utilizzata. Anche se il campione utilizzato è composto dall'11% dei centri italiani, si cerca di analizzare la mobilità dalla regione di residenza della coppia alla regione di appartenenza del centro scelto e di capire questo flusso sia principalmente direzionato da Sud verso Nord. In seguito sono presentati i risultati delle indagini riguardanti l'anno in cui la coppia ha iniziato a cercare di avere un figlio e come questo risultato sia diversificato a seconda di alcune caratteristiche della coppia stessa. Da ultimo sono evidenziati e discussi i risultati derivanti dall'analisi delle determinanti degli esiti della stimolazione al ciclo di PMA e gli esiti della gravidanza.

I risultati ottenuti sono discussi nella sezione conclusiva della tesi.





# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>i</b>
<b>Elenco delle figure</b>	<b>vii</b>
<b>Elenco delle tabelle</b>	<b>xi</b>
<b>1 Storia e Legislazione della Fecondazione Assistita</b>	<b>1</b>
1.1 Nascita e sviluppo della Procreazione Medicalmente Assistita . . .	1
1.2 La Legge 40 . . . . .	3
1.3 Turismo procreativo . . . . .	5
1.4 Quadro normativo regionale . . . . .	6
<b>2 Tecniche di PMA in Italia</b>	<b>9</b>
2.1 Introduzione . . . . .	9
2.2 Tecniche di I livello (Inseminazione Semplice) . . . . .	10
2.3 Tecniche di II e III livello . . . . .	13
<b>3 Dataset e metodi utilizzati</b>	<b>19</b>
3.1 Introduzione . . . . .	19
3.2 Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita . .	20
3.3 Centri di PMA . . . . .	21
3.4 Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA . . . . .	23
3.4.1 Disegno e Metodologia dello studio . . . . .	23
3.4.2 Elenco Variabili . . . . .	24
3.4.3 Informazioni sul Dataset . . . . .	25

---

3.4.4	Modifiche apportate al dataset . . . . .	27
3.5	Metodi utilizzati . . . . .	29
3.5.1	Regressione Logistica . . . . .	29
3.5.2	Event History Analysis (EHA) . . . . .	30
3.5.2.1	Metodi di Event History (tempo continuo) . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>37</b>
4.1	Introduzione . . . . .	37
4.2	Analisi Esplorativa del Dataset . . . . .	38
4.2.1	Caratteristiche delle coppie che si sottopongono a cicli di PMA . . . . .	38
4.2.2	Struttura dei dati . . . . .	44
4.2.3	Analisi delle mancate risposte . . . . .	50
4.2.4	Tipo di infertilità delle coppie . . . . .	55
4.2.5	Mobilità della coppia . . . . .	58
4.3	Quando le coppie hanno iniziato a cercare un figlio? . . . . .	61
4.4	Le determinanti dell'efficacia dei trattamenti . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>81</b>
<b>A</b>	<b>Tabelle</b>	<b>85</b>
<b>B</b>	<b>Grafici</b>	<b>89</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>91</b>

# Elenco delle figure

2.1	Distribuzione delle coppie trattate con Inseminazione Semplice, secondo le cause di infertilità - anno 2011. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto) Totale pazienti: 20 012. (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). . . . .	12
2.2	Percentuali di successo della gravidanza da Inseminazione Semplice nell'anno 2011, rispetto ai cicli iniziati ed alle inseminazioni, secondo le classi di età della paziente. (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). . . . .	13
2.3	Tecnica FIVET o ICSI . . . . .	15
2.4	Percentuali di gravidanze sui cicli iniziati, sui prelievi effettuati e sui trasferimenti eseguiti, secondo le diverse tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) nell'anno 2011.(G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). . . . .	16
3.1	Distribuzione regionale dei centri (I, II e III livello) che applicano tecniche di PMA - Totale 357. (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). . . . .	22
3.2	Distribuzione dei centri italiani di PMA analizzati nell'indagine "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA". . . . .	26
4.1	Istogramma della distribuzione dell'età a seconda del genere. . . . .	39
4.2	Grafico a barre sulla frequenza della differenza d'età; le percentuali sono riferite al numero totale delle coppie. . . . .	41
4.3	Istogramma della distribuzione del titolo di studio a seconda del genere. . . . .	42
4.4	Istogramma della distribuzione della condizione professionale a seconda del genere. . . . .	43



---

4.16	Funzione di Sopravvivenza stratificata per l'età in cui la donna ha cercato di avere un figlio. . . . .	64
4.17	Funzione di Sopravvivenza stratificata per la ripartizione geografica. . . . .	65
4.18	Funzione di Sopravvivenza stratificata per il titolo di studio dell'uomo. . . . .	66
4.19	Funzione di Sopravvivenza stratificata per l'età in cui l'uomo ha cercato di avere un figlio. . . . .	66
B.1	Distribuzione delle coppie trattate con tecniche di II e III livello, secondo le cause di infertilità - anno 2011. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto). (G. Scaravelli, V. Vigilano et al., 2011). . . . .	89



# Elenco delle tabelle

4.1	Frequenze tra il titolo di studio femminile e quello maschile. . . . .	42
4.2	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi del rischio di non risposta alla domanda riguardante l'esito del BetaHCG. . . . .	51
4.3	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi del rischio di non risposta alla domanda riguardante l'esito del BetaHCG (modello in cui è stata eliminata dalle covariate la variabile sulla tipologia di trattamento). . . . .	52
4.4	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi del rischio di non risposta alla domanda riguardante l'esito della gravidanza. . . . .	55
4.5	I dati relativi al flusso in entrata e in uscita delle coppie che si sottopongono a tecniche di PMA, per regione. . . . .	60
4.6	Modello di Cox: stime di massima verosimiglianza. . . . .	68
4.7	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito della stimolazione. . . . .	72
4.8	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito del BetaHCG. . . . .	76
A.1	Frequenza tra la condizione professionale femminile e quella maschile. . . . .	85
A.2	Frequenza tra il titolo di studio e l'età della donna. . . . .	86
A.3	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito delle stimolazione (modello con covariate le caratteristiche della donna e dell'uomo). . . . .	87
A.4	Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito del BetaHCG (modello con covariate le caratteristiche della donna e dell'uomo). . . . .	87





# Capitolo 1

## Storia e Legislazione della Fecondazione Assistita

### 1.1 Nascita e sviluppo della Procreazione Medicalmente Assistita

Con l'espressione Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) ci si riferisce all'insieme di trattamenti medici volti ad aiutare gli individui a cui è stata riscontrata un'infertilità. I trattamenti possono essere di vario genere: chirurgici, ormonali, farmacologici o di altro tipo; in tutti i casi i gameti, sia femminili (ovociti) che maschili (spermatozoi), vengono trattati al fine di innestare il processo riproduttivo<sup>1</sup>.

Secondo alcune ricerche storiche, le prime manipolazioni genetiche nascono nell'ambito degli allevamenti animali. Le prime menzioni esplicite d'inseminazione artificiale ad uso veterinario si ritrovano nel Talmud (testo sacro ebraico del II sec. d.C.) e in un codice arabo del 1322. Nel corso del 1600 si dedicano all'inseminazione artificiale numerosi scienziati, in particolare Malpighi e J. Swammerdam, quest'ultimo è uno dei primi a dimostrare che lo sperma maschile feconda l'ovulo femminile. Tuttavia, è con l'abate italiano Lazzaro Spallanzani

---

<sup>1</sup>Fonte: Ministero della Salute, 2013. *Le tecniche di PMA si utilizzano, sempre su consiglio medico, per aiutare le coppie in cui il concepimento non avviene spontaneamente.*

che la pratica della fecondazione ottiene i primi risultati: nel 1777 egli riesce a fecondare artificialmente una cagna che partorisce cuccioli vivi e in buona salute, mentre, in Inghilterra, qualche anno dopo, John Hunter effettua la prima inseminazione artificiale umana. Si racconta che sia riuscito ad ottenere una gravidanza e successivamente una nascita da una donna il cui marito aveva una ipospadia<sup>2</sup>. Grazie ad una siringa riscaldata, Hunter ha raccolto il seme maschile e lo ha iniettato nella vagina della donna subito dopo il rapporto sessuale, approfittando così dell'eccitazione e riuscendo ad ottenere l'inseminazione. Nell'800 il milanese Paolo Mantegazza ipotizza per la prima volta la possibilità di una banca del seme congelato da utilizzare non soltanto in campo veterinario, ma anche in quello umano per garantire la discendenza dei soldati partiti per il fronte. Schenk, invece, nel 1878 intraprende il primo tentativo di fecondazione in vitro con gameti di mammiferi.

Fino al 1927 si registrano solo ottantotto casi di inseminazione artificiale; l'exploit avviene negli anni successivi, tant'è che già dal 1930 i "bambini in provetta" non sono più considerati un'eccezione nei paesi anglosassoni. Al termine della seconda guerra mondiale, la stampa diffonde la notizia che molti soldati alleati hanno inviato dal fronte il proprio seme per la fecondazione artificiale della moglie e che oltre 20 000 bambini sono nati in questo modo. Nel 1961 Daniele Petrucci, dell'Università di Bologna, riesce a fecondare in vitro un embrione e a mantenerlo in vita per ventinove giorni. Nel 1965 Edwards e Steptoe pubblicano i primi dati sulla fertilizzazione di ovociti umani in vitro. Sull'analisi di questi dati la National Academy of Science degli Stati Uniti istituisce una Commissione per studiare i tempi di attuazione di una gravidanza FIVET: la conclusione è che un tale evento non sarebbe stato possibile prima di venticinque anni. Ma il 25 luglio del 1978 Edward e Steptoe annunciano la nascita di Louise Brown, la prima bambina concepita in vitro. Nel 1982 viene data la notizia della prima gravidanza ottenuta con embrioni congelati e nel 1986 si ha la prima gravidanza ottenuta con

---

<sup>2</sup>È una malformazione congenita dovuta a un incompleto e anomalo sviluppo dell'uretra e del pene.

iniezione di singoli spermatozoi nel citoplasma di ovociti umani (ICSI)<sup>3</sup>.

Dopo gli inizi incerti, caratterizzati da forti dubbi sulla reale efficacia delle nuove tecniche e da dure obiezioni mosse da più parti, nel corso degli anni ottanta la fecondazione assistita ha cominciato a diffondersi e ad affermarsi rapidamente. L'affermarsi della fecondazione assistita ha comportato un importante mutamento di carattere culturale e clinico, che consiste nel riconoscimento pubblico della sterilità come problema medico e sociale. Inoltre, la possibilità di ricorrere alle nuove tecniche ha migliorato il modo con cui affrontare la sterilità; non più come una malattia di cui vergognarsi, ma come una patologia che la medicina è in grado di trattare.

## 1.2 La Legge 40

La legge italiana che norma la procreazione medicalmente assistita (PMA), compresa la fecondazione eterologa, è la numero 40 del 2004, la Legge ha concluso il suo iter in Parlamento l'11 dicembre 2003 durante il governo Berlusconi ed è entrata in vigore l'anno successivo. Prima della Legge 40, lo Stato Italiano non aveva una legge che regolasse il tema della Procreazione Medicalmente Assistita; ci si affidava semplicemente al Codice deontologico medico e ad alcune indicazioni dettate da due circolari che presero il nome del Ministero della Sanità *pro tempore*: circolare Degan (1985) e circolare Donat-Cattin (1987) (M. Fontana, 2014).

La Legge 40, modificata in numerose delle sue parti negli anni seguenti la sua entrata in vigore, stabilisce che la procreazione medicalmente assistita ha l'obiettivo di «*favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dall'infertilità umana [...] qualora non vi siano altri metodi efficaci per rimuovere le cause di sterilità o di infertilità*». Alle tecniche di procreazione assistita possono accedere «*coppie maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi*». Dunque, impedisce la fecondazione assistita ai single, alle coppie omosessuali e alle donne meno giovani (ma non precisa l'età fertile), così come vieta la fecondazione *post mortem*.

---

<sup>3</sup>Fonte: P.M.A. Online, 2005. P.M.A..

Fin dall'inizio la legge e i suoi regolamenti applicativi sono stati molto criticati e in dieci anni svuotati da numerose sentenze e modifiche. Il 12 e 13 giugno 2005 si è svolto un referendum, promosso dal partito dei Radicali e da altre associazioni, con quattro quesiti abrogativi che riguardano rispettivamente: l'utilizzo di embrioni per la cura di nuove malattie, l'utilizzo di più embrioni nella procreazione assistita, la sfera dei diritti della donna nella procreazione assistita e la fecondazione eterologa<sup>4</sup>. A causa anche di una imponente campagna antireferenzaria delle correnti cattoliche, non ha raggiunto il quorum con un'affluenza alle urne del 25,9%.

Nel 2012 si è pronunciata al riguardo anche la Corte europea dei diritti dell'uomo di Strasburgo che ha stabilito come la Legge 40 violasse la Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo, in particolare l'articolo 8<sup>5</sup>, quello che prevede il diritto di ciascun cittadino al rispetto della propria vita privata e familiare. La Corte europea ha accolto il ricorso di Rosetta Costa e Walter Pavan, genitori di una figlia di sei anni malata di fibrosi cistica, grave patologia di cui loro erano entrambi portatori sani. Desiderando un secondo figlio sano hanno chiesto di procedere alla fecondazione assistita per poter impiantare un embrione non malato. Tuttavia la Legge 40 vieta loro la possibilità di utilizzare le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita *«per evitare una selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti»*. Al ricorso della coppia italiana si sono opposti il governo italiano, il Movimento per la Vita e cinquantadue parlamentari del PdL e dell'UDC. Hanno, invece, appoggiato la causa di Rosetta Costa e Walter Pavan alcune associazioni e altri sessanta parlamentari<sup>6</sup>.

Complessivamente ci sono state almeno ventinove sentenze sul testo in generale o su articoli e commi specifici. Ad esempio: nel 2009 la Corte Costituzionale dichiara parzialmente illegittimi i due commi che prevedono un limite di produzione di embrioni e l'obbligo di un unico impianto. Nello stesso anno una sentenza del

---

<sup>4</sup>Fonte: Comune di Parma, 2005. *I 4 QUESITI*.

<sup>5</sup>Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo 1 Giugno 2010, art. 8: *"1. Ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata e familiare, del proprio domicilio e della propria corrispondenza"*.

<sup>6</sup>Fonte: Il Post, 2014. *Le nuove regole sulla fecondazione eterologa*.

TAR del Lazio dichiara illegittimo il divieto di diagnosi pre-impianto e nell'aprile del 2014 la Corte Costituzionale decide che il divieto di fecondazione eterologa è incostituzionale.

Di seguito, sono riassunte, in ordine cronologico, le principali modifiche apportate alla suddetta legge<sup>7</sup>:

- divieto di diagnosi pre-impianto per le sole coppie infertili: rimosso con sentenza del Tar Lazio 2008;
- divieto di produzione di più di tre embrioni: rimosso con sentenza della Corte Costituzionale 151/2009;
- obbligo di contemporaneo impianto di tutti gli embrioni prodotti: rimosso con sentenza della Corte Costituzionale 151/2009;
- divieto di accesso alle coppie fertili ma portatrici di patologie genetiche: sentenza di condanna della Corte Europea dei Diritti dell'Uomo del 29 agosto 2012 nei confronti dell'Italia. Decisione eseguita, poi, nell'anno successivo;
- divieto di fecondazione eterologa: dichiarato incostituzionale dalla Corte l'8 aprile 2014;

Sono, invece, tuttora in vigore i seguenti punti:

- divieto di utilizzo degli embrioni per la ricerca scientifica e revoca del consenso: rimasta in vigore dopo l'udienza in Corte Costituzionale – Udienza Grande Camera Corte Europea dei Diritti dell'uomo del 18 giugno 2014;
- divieto di accesso alla fecondazione assistita per single e coppie dello stesso sesso.

## 1.3 Turismo procreativo

Secondo uno studio pubblicato sulla rivista "Human Reproduction", nel 2010 in tutta Europa circa quattordici mila pazienti di quarantanove nazionalità si

---

<sup>7</sup>Fonte: Il Post, 2014. *Le nuove regole sulla fecondazione eterologa.*

sono spostati per effettuare trattamenti di fecondazione assistita, proibiti o inadeguati nei loro Paesi di provenienza. Circa il 31,8% del campione era italiano. L'osservatorio per il turismo procreativo ha rilevato che la richiesta principale era il trattamento eterologo: a richiederlo, circa 2 700 pazienti, cioè due migranti su tre (F. Shenfield et al., 2010). Si è pensato, quindi, che con la cancellazione del divieto di fecondazione eterologa in Italia, avvenuto il 9 Aprile del 2014, la situazione sarebbe migliorata. Così non è stato. Dopo più di un anno dalla modifica della legge ci si trova davanti a cavilli burocratici, ad un caos normativo e ad un impedimento sopra tutti: non ci sono donatori di ovociti e spermatozoi (L. Gabbaglio, E. Manacorda, 2015). Quindi dopo un iniziale rallentamento del "turismo procreativo" verso i paesi più attrezzati, le coppie italiane hanno ripreso la via della Spagna, della Svizzera e della Repubblica Ceca sperando in una gravidanza.

## 1.4 Quadro normativo regionale

In Italia la qualità del servizio sanitario è fortemente diversificata a seconda delle aree geografiche in cui vengono erogate le prestazioni. Strutture sanitarie caratterizzate da alti standard sono generalmente concentrate nel Nord della penisola, mentre il Sud continua a dover far fronte a diverse criticità. Questa enorme disegualianza pesa, anche economicamente, in quanto favorisce la migrazione sanitaria o mobilità passiva; i viaggi della speranza per andarsi a curare altrove aumentano il divario esistente, arricchendo maggiormente regioni già ricche a discapito di quelle povere. Tra le tipologie di assistenza, che incidono di più sulla migrazione sanitaria, ci sono proprio quelle relative alle tecniche di fecondazione medicalmente assistita. Si pensi che più di un quarto delle donne esegue trattamenti in regioni diverse da quella di residenza con una migrazione che va tipicamente da Sud verso Nord<sup>8</sup>. Nel Sud e nelle Isole si concentra il maggior numero di centri privati, ne consegue che le coppie meridionali non disposte a sottoporsi a trattamenti privati sono costrette a dirigersi verso i centri del Nord.

---

<sup>8</sup>Fonte: Governo e Parlamento, 2013. *Malasanità. La relazione finale della Commissione di Inchiesta della Camera. Nel mirino 570 casi e 400 morti "sospette"*.

Il motivo è dovuto al fatto che le prestazioni di procreazione medicalmente assistita non sono generalmente inserite nei Livelli Essenziali di Assistenza Nazionali. Alcune regioni come Piemonte, Toscana, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, provincia autonoma di Trento, hanno però voluto che queste prestazioni rientrassero nei Livelli Essenziali di Assistenza Regionali, attraverso atti e delibere. Altre regioni (Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Valle d'Aosta, Liguria, provincia autonoma di Bolzano, Marche, Basilicata, Sardegna, Calabria, Puglia) hanno comunque integrato le metodiche di PMA fra le prestazioni offerte dal Servizio Sanitario Regionale (SSR). In queste regioni le visite, gli esami diagnostici e la fecondazione vengono ricondotti a prestazioni ambulatoriali o di day surgery.

La maggior parte delle regioni pone dei limiti all'accesso alle prestazioni di PMA. C'è una limitazione riguardante l'età della donna che cambia a seconda delle regioni: in Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, provincia autonoma di Bolzano e Basilicata la donna può avere al massimo 43 anni, in Valle d'Aosta e Umbria al massimo 41 anni, mentre il limite è 42 per la Calabria e 45 per Emilia-Romagna e Sardegna; in Veneto, invece, il limite è posto a 46 anni, per le restanti regioni non è posto un limite. In tutte le regioni, per l'Inseminazione Semplice, il numero di cicli erogati con la copertura del SSR è di almeno quattro cicli. Per quanto riguarda le tecniche di II e III livello sono tre le regioni che non hanno limitazioni sul numero di cicli erogati con la copertura del SSR: Lombardia, Puglia e Sardegna; tutte le altre hanno un limite dei tre cicli<sup>9</sup>.

A queste diversità di trattamento tra le regioni dovrebbe porre rimedio la proposta del Ministero della Sanità Lorenzin di inserire nei LEA nazionali il trattamento di PMA. Ad oggi, tuttavia, la misura, non è stata ancora adottata a causa, probabilmente, delle difficoltà poste dai vincoli economici sempre più stringenti e che finisce per trasferire sulle Regioni il costo di prestazioni fondamentali (F. Angelini, 2015).

---

<sup>9</sup>Fonte: Cittadinanzattiva, 2013. *Procreazione Medicalmente Assistita*.





# Capitolo 2

## Tecniche di PMA in Italia

### 2.1 Introduzione

Nel primo capitolo oltre all'analisi che regola l'uso delle tecniche di PMA in Italia, è stato fatto qualche accenno allo sviluppo storico delle diverse tecniche di inseminazione artificiale. In questo secondo capitolo si vuole entrare più nel dettaglio, fornendo un quadro d'insieme e una definizione più dettagliata delle tecniche che sono generalmente utilizzate in Italia. La PMA consiste in un insieme di tecniche mediche e di laboratorio che aiutano il processo di fecondazione, cioè il cammino che il gamete femminile, l'ovocita, e il gamete maschile, lo spermatozoo, devono compiere dopo essersi incontrati e fusi all'interno del corpo della donna, prima che inizi la gravidanza (M. Truncellito, 2008).

La riproduzione assistita è possibile, quindi, mediante una gamma di opzioni terapeutiche con diverso grado di invasività. Nel nostro Paese, le tecniche sono state suddivise tenendo conto della loro complessità e della necessità o meno di anestesia in:

- tecniche di I livello;
- tecniche di II e III livello.

Le prime sono caratterizzate da una relativa semplicità di esecuzione: non prevedono nessuna o solo una minima manipolazione dei gameti e la fecondazione avviene all'interno del corpo della donna come nella procreazione naturale.

Le seconde, invece, sono più complesse perché, in primo luogo, comportano una manipolazione dei gameti sia femminili che maschili e, in secondo luogo, prevedono quasi sempre la fecondazione in vitro, cioè in provetta, con il successivo trasferimento dell'embrione nell'utero. La distinzione tra tecniche di II livello e III livello dipende dal tipo di anestesia che deve essere applicata per eseguire le tecniche di fecondazione assistita. Nelle tecniche di II livello si applicano procedure in anestesia locale e/o in sedazione profonda, mentre nelle tecniche di III livello si applicano anche procedure che necessitano di anestesia generale con intubazione.

La principale tecnica di questi ultimi due livelli è la FIVET, la cui sigla significa Fecondazione in Vitro ed Embrio-Transfer. Dalla FIVET, che ha portato per la prima volta ad una gravidanza nel 1978, derivano tutte le tecniche avanzate di PMA (M. Truncellito, 2008).

Non esiste una tecnica migliore o peggiore dell'altra, ma semplicemente quella più idonea al quadro clinico presentato da ogni singola coppia.

## 2.2 Tecniche di I livello (Inseminazione Semplice)

Le tecniche di I livello prevedono il monitoraggio dell'ovulazione, la stimolazione dell'ovulazione e l'inseminazione (A. Gibotti, 2012).

**Il monitoraggio dell'ovulazione:** a metà strada tra diagnosi e terapia, consiste in una serie di ecografie mirate al controllo della crescita del follicolo (la piccola sacca nelle ovaie al cui interno ogni mese matura un ovulo che può essere fecondato). Tale monitoraggio serve per verificare se l'ovulazione avviene oppure no e per indicare alla coppia quali sono i giorni in cui si ha una probabilità maggiore di concepire un bambino. La donna si sottopone ad ecografie transvaginali quotidiane o a giorni alterni dalla fine delle mestruazioni fino a ovulazione avvenuta, e, eventualmente, a dosaggi ormonali (si tratta di esami del sangue) dell'estradiolo (prima dell'ovulazione) e del progesterone (dopo l'ovulazione).

**La stimolazione dell'ovulazione:** ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti, oppure, in assenza di stimolazione

farmacologica, quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo in attesa dell'ovulazione naturale.

**L'inseminazione:** una volta ottenuta l'ovulazione, gli spermatozoi possono essere depositati nella vagina (inseminazione intravaginale, IVI), nel canale cervicale (inseminazione intracervicale, ICI), nelle tube (inseminazione intratubarica, ITI) o nell'addome (inseminazione intraperitoneale, IPI). Tuttavia, la tecnica più usata prevede che gli spermatozoi vengano immessi per mezzo di un catetere nella cavità uterina (inseminazione intrauterina, IUI). Se uno o più ovociti vengono fertilizzati e si sviluppano degli embrioni che poi si impiantano nell'utero, con la relativa formazione di camere gestazionali, il ciclo evolve in una gravidanza clinica.

Le tecniche di I livello possono essere interrotte in qualsiasi momento per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia e sono particolarmente indicate quando c'è un problema durante il passaggio degli spermatozoi nel muco cervicale e nei casi di lieve oligoastenospermia (quantità, motilità o forma degli spermatozoi al di sotto della norma) in quanto, prima dell'inseminazione, il liquido seminale viene trattato in modo tale da migliorarne la qualità. Si ricorre all'inseminazione anche quando si utilizza seme proveniente da un donatore o come prima terapia nei casi di infertilità inspiegata (infertilità idiopatica).

In *Figura 2.1* si possono vedere le cause più frequenti di infertilità attribuite alle coppie che nel 2011 si sono sottoposte a tecniche di Inseminazione Semplice. Le infertilità che riguardano la donna sono: Fattore Tubarico, Endometriosi, Poliabortività, Fattore Multiplo Femminile, Endocrina-Ovulatoria, Ridotta Riserva Ovarica e Fattore Genetico.

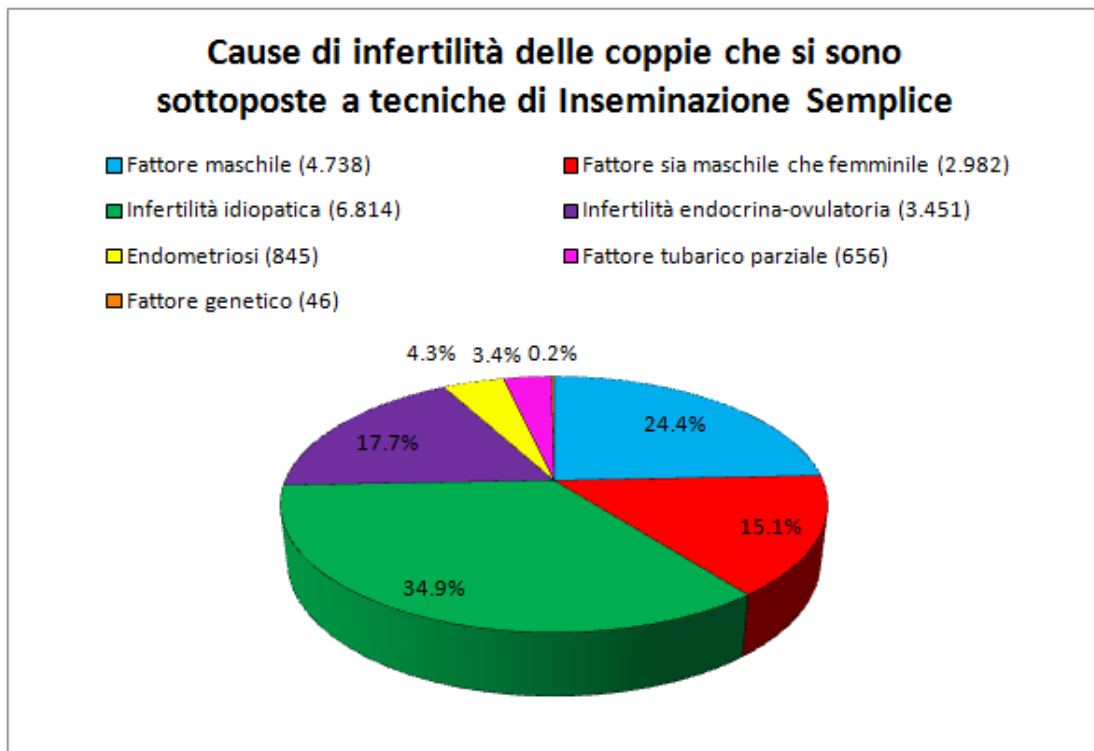
**Fattore Tubarico:** le tube hanno un ruolo di primo piano nel concepimento (basta pensare alla funzione di trasporto e nutrizione nei confronti dell'embrione). Qualunque alterazione della funzionalità tubarica costituisce causa di infertilità.

**Endometriosi:** è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale, cioè di quel tessuto che ricopre internamente la cavità uterina, al di fuori della stessa. Questo tessuto può ritrovarsi localizzato in varie sedi, in particolare una delle sedi più frequenti è rappresentata dall'ovaia dove questo tessuto

può dar luogo alle caratteristiche "cisti endometrioidiche". Altre localizzazioni possono aversi a livello delle tube o dei tessuti che circondano l'utero (legamenti).

**Poliabortività:** è l'occorrenza di tre o più aborti spontanei consecutivi prima della ventesima settimana di gravidanza, ognuno con feto di peso minore di 500 grammi.

**Endocrina-Ovulatoria:** comprende una serie di condizioni che si caratterizzano per una alterazione del processo ovulatorio, cioè di quel processo che normalmente ha luogo mensilmente e che porta alla produzione di un ovocita disponibile ad essere fecondato.

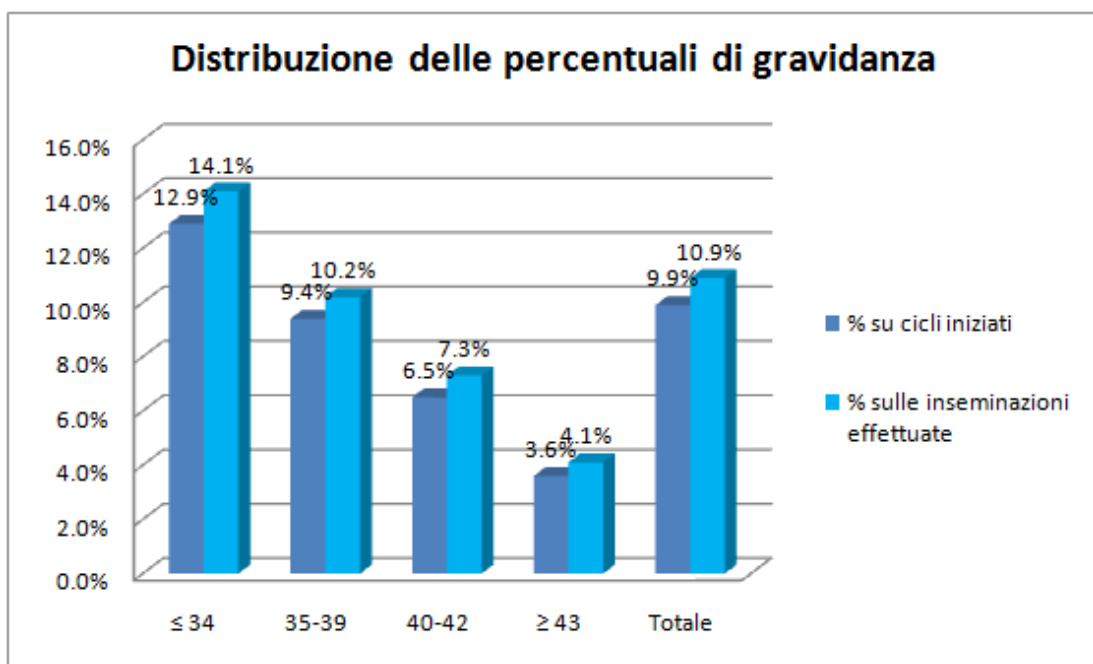


**Fig. 2.1:** Distribuzione delle coppie trattate con Inseminazione Semplice, secondo le cause di infertilità - anno 2011. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto) Totale pazienti: 20 012. (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011).

L'età della paziente è una delle variabili che influisce maggiormente sul buon esito dell'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice e, quindi, anche sulla probabilità di ottenere una gravidanza (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). La *Figura 2.2* mostra la distribuzione delle percentuali di gravidanze calcolate sui cicli iniziati e sulle inseminazioni effettuate a seconda dell'età della

paziente. L'evidente relazione esistente tra l'età e la percentuale di gravidanza è inversamente proporzionale, ciò significa che all'aumentare dell'età in cui ci si sottopone ad un ciclo di Inseminazione Semplice diminuisce la probabilità di ottenere una gravidanza.

Nelle pazienti di età inferiore a 34 anni la probabilità di ottenere una gravidanza è del 12,9% se calcolata su cicli iniziati e del 14,1% se calcolata sulle inseminazioni; nelle pazienti di età superiore a 42 anni la percentuale scende al 3,6% su cicli iniziati ed al 4,1% sulle inseminazioni effettuate.



**Fig. 2.2:** Percentuali di successo della gravidanza da Inseminazione Semplice nell'anno 2011, rispetto ai cicli iniziati ed alle inseminazioni, secondo le classi di età della paziente. (G. Scaravelli, V. Vigilano et al., 2011).

## 2.3 Tecniche di II e III livello

Tutte le tecniche di PMA di II e III livello prevedono degli esami preliminari per escludere una serie di malattie, tra cui la fibrosi cistica, l'epatite B, l'epatite C e l'AIDS, che possono interferire con le fasi successive del trattamento. Le tecniche più utilizzate sono la FIVET e la ICSI:

**FIVET** (Fertilization In Vitro Embryo Transfer): tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna e, una volta fecondato l'ovocita, se si sviluppa un embrione, questo viene trasferito nell'utero. Tecnica indicata, inizialmente, per pazienti affette da problemi tubarici non trattabili chirurgicamente, in seguito utilizzata anche per quelle donne affette da endometriosi o quando non è chiaramente diagnosticata una causa di infertilità.

**ICSI** (IntraCytoplasmatic Sperm Injection): è una particolare metodica di fecondazione, che prevede gli stessi passaggi della FIVET (vedi *Fig. 2.3*) fino al momento della fecondazione che avviene tramite iniezione diretta di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma dell'ovocita. Questa tecnica, scoperta nel 1992 dal ricercatore Italiano Giampiero Palermo, è nata per risolvere tutti quei casi di infertilità da fattore maschile, laddove non c'è un numero sufficiente o una motilità di spermatozoi tale da garantire una fecondazione spontanea; viene, inoltre, eseguita qualora i trattamenti della FIVET non siano andati a buon fine.

La *Figura 2.4* mostra le percentuali di gravidanze calcolate rispetto ai cicli iniziati, ai prelievi effettuati e ai trasferimenti eseguiti per le tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) nel 2011. Le percentuali di gravidanze ottenute rispetto ai cicli iniziati sono del 20,3% per la FIVET e del 19,4% per la ICSI; se si calcolano rispetto al prelievo ovocitario sono rispettivamente del 23,5% e del 21,5%. Inoltre, se si guarda ai trasferimenti dell'embrione eseguiti (dalla provetta all'utero) le percentuali di gravidanze ammontano rispettivamente al 27,7% per la FIVET e al 25,5% per la ICSI.

Le tecniche FIVET e ICSI si distinguono nella loro applicazione in:

- “*cicli a fresco*”, quando nella procedura vengono utilizzati embrioni che sono stati appena fecondati;
- “*cicli da scongelamento*” se gli embrioni o gli ovociti sono stati precedentemente crioconservati e sono stati scongelati per effettuare quel ciclo di trattamento.

Nelle tecniche di PMA rientra anche la GIFT:

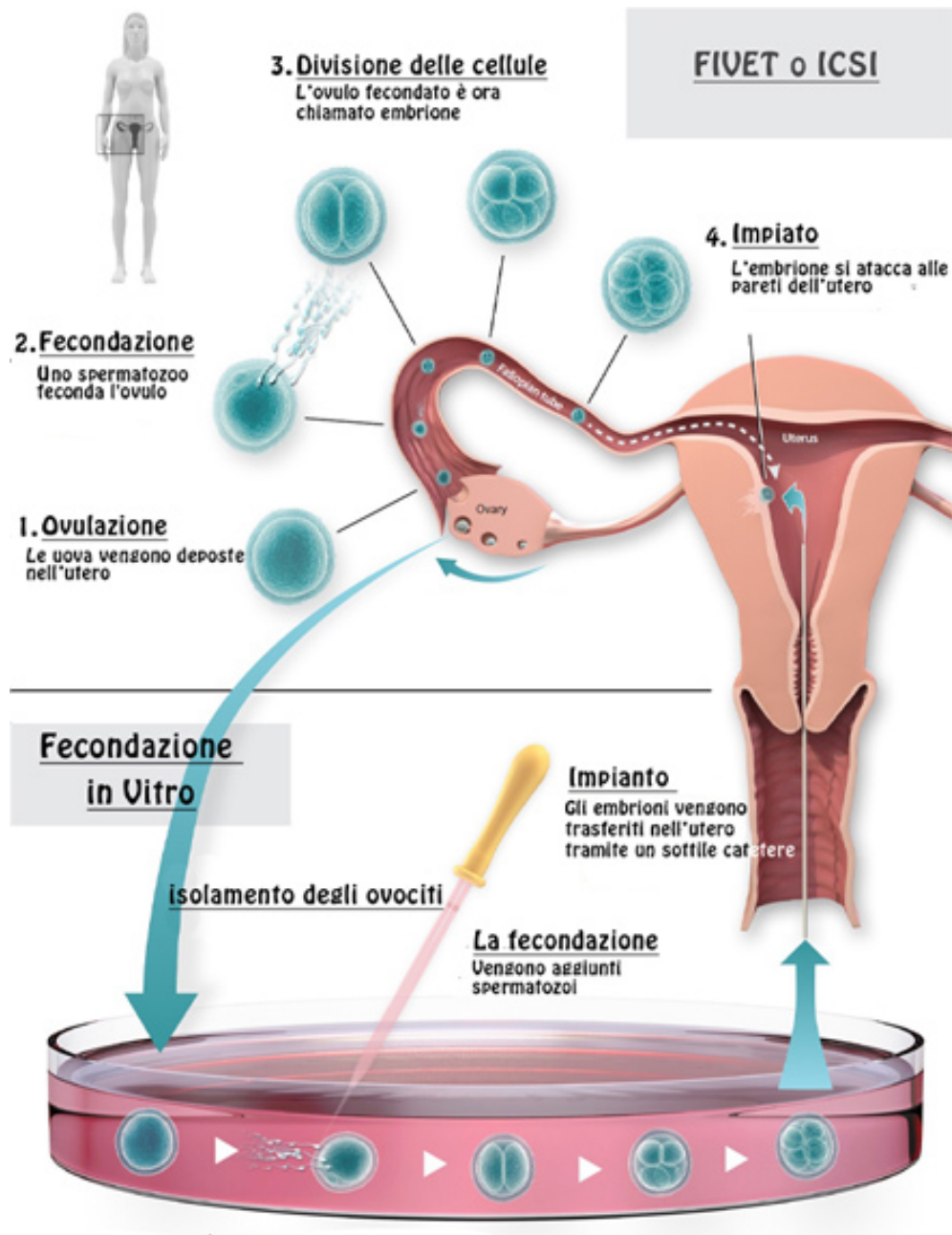
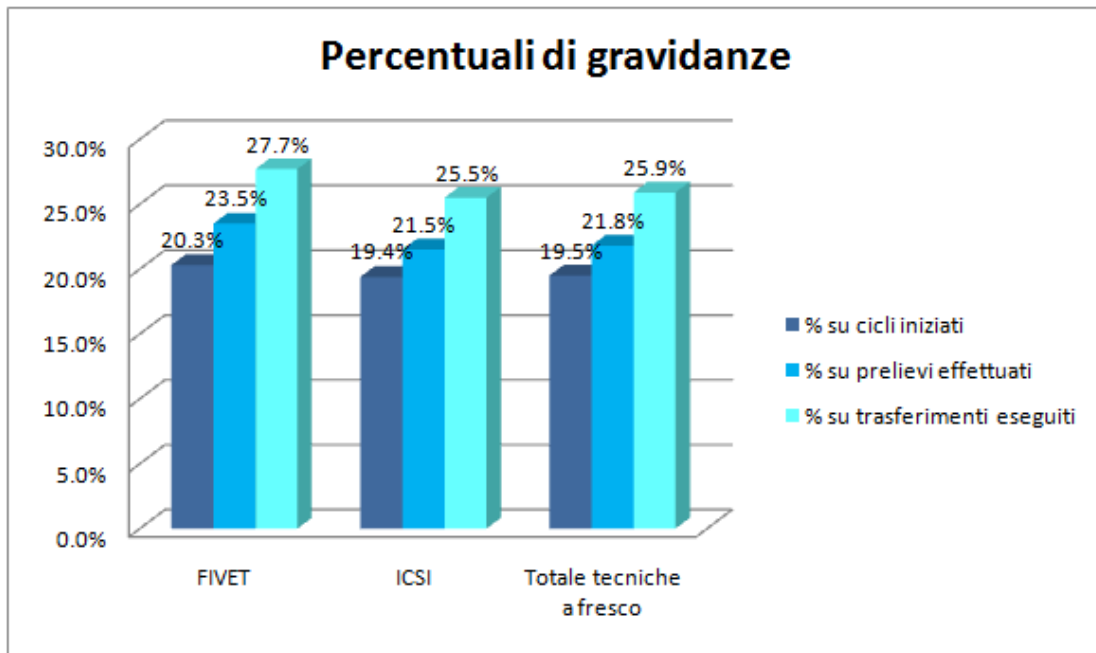


Fig. 2.3: Tecnica FIVET o ICSI



**Fig. 2.4:** Percentuali di gravidanze sui cicli iniziati, sui prelievi effettuati e sui trasferimenti eseguiti, secondo le diverse tecniche a fresco utilizzate (FIVET e ICSI) nell'anno 2011.(G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011).

**GIFT** (Gamete IntraFallopian Transfer) tecnica ormai poco utilizzata, prevede il trasferimento degli ovociti non fertilizzati e del liquido seminale direttamente nelle tube di Falloppio, utilizzando, dopo una piccola incisione sull'addome, uno strumento a fibre ottiche.

**PRELIEVI TESTICOLARI:** tecniche che prevedono il prelievo testicolare di spermatozoi in caso di azoospermia<sup>1</sup>:

- Aspirazione Percutanea di Spermatozoi per via Testicolare (TESA);
- Estrazione di Spermatozoi per via Testicolare (TESE);
- Aspirazione Microchirurgica di Spermatozoi dall'Epididimo<sup>2</sup> (MESA);
- Aspirazione Percutanea di Spermatozoi dall'Epididimo (PESA).

**CRIOCONSERVAZIONE:** si basa sul fenomeno secondo il quale l'acqua contenuta all'interno delle cellule, a temperature sufficientemente basse per arre-

<sup>1</sup>È la completa assenza di spermatozoi in un campione di liquido seminale.

<sup>2</sup>È una parte dell'apparato genitale maschile. È un dotto di piccolo diametro e strettamente avvolto che collega i dotti efferenti dal retro di ogni testicolo al suo dotto deferente.



stare i movimenti molecolari, viene convertita in ghiaccio e contemporaneamente vengono interrotti i processi molecolari del metabolismo cellulare. La crioconservazione degli spermatozoi nasce negli anni '50 utilizzando ghiaccio secco ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) e solo successivamente all'introduzione di sostanze crioprotettrici in grado di ridurre i danni da congelamento si è potuto iniziare ad utilizzare l'azoto liquido ( $-196^{\circ}\text{C}$ ), il quale permette la conservazione per un tempo indefinito. Una volta scongelati gli spermatozoi possono riprendere la loro funzione e il loro movimento. La maggior parte dei protocolli attualmente in uso nei programmi di crioconservazione del tessuto ovarico, prevede il congelamento lento del tessuto prelevato: i frammenti ovarici, posti nella soluzione di congelamento, vengono raffreddati gradualmente mediante un congelatore programmabile e conservati in azoto liquido per un tempo indeterminato. Al contrario, in fase di scongelamento/riutilizzo del tessuto viene impiegata la metodologia di "scongelo rapido". Negli ultimi anni i progressi fatti nel campo della crioconservazione ovocitaria, grazie anche ai ricercatori italiani, e i più di 1 500 bambini nati in Italia a seguito della sua applicazione, hanno fatto sì che, ad oggi, questa tecnica possa essere considerata sicura ed efficace. Per questo motivo viene proposta anche nei casi di pazienti oncologiche o con patologie iatrogene<sup>3</sup> che, altrimenti, dovrebbero sottoporsi ad altre terapie che potrebbero mettere a rischio la loro fertilità futura.

---

<sup>3</sup>Complesso delle malattie o lesioni provocate dal medico per imperizia o per errore diagnostico, ma soprattutto come conseguenza dei trattamenti terapeutici, per eccessiva somministrazione di farmaci o per inesatta valutazione dei loro effetti collaterali negativi o, infine, volutamente in base al calcolato rapporto danno-beneficio.



# Capitolo 3

## Dataset e metodi utilizzati

### 3.1 Introduzione

Nei capitoli precedenti si è cercato di analizzare gli aspetti legislativi legati all'utilizzo di tecniche di PMA, e di descrivere in maniera dettagliata, da un punto di vista medico, quali siano le tecniche più diffuse in Italia e in che cosa queste consistano, al fine di fornire un quadro completo sulle tecniche di PMA a livello legislativo e medico e di dotare il lettore delle nozioni necessarie per interpretare al meglio le analisi effettuate. In questa sezione, invece, vengono introdotti e descritti la fonte dei dati e i metodi utilizzati nel corso dello studio.

Le analisi presentate in questa tesi sono state effettuate utilizzando i dati dello “Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA” raccolti dal Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita presso l'Istituto Superiore di Sanità negli anni 2008-2009. Lo studio è stato attuato con lo scopo di raccogliere dati relativi alle tecniche di riproduzione assistita a livello di singoli cicli, che permettono anche di valutare i trattamenti (esito, durata, tecniche utilizzate) rispetto alle caratteristiche socio-demografiche delle coppie che vi si sottopongono.

## 3.2 Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita

Il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita è stato istituito con decreto del Ministero della Salute del 7 Ottobre 2005<sup>1</sup> presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e raccoglie i dati delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA relativi agli embrioni formati ed ai nati con tali tecniche. Il decreto prevede che *“l'Istituto Superiore di Sanità raccolga e diffonda, in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le informazioni necessarie al fine di consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti”*.

Nel registro sono raccolti i dati indispensabili quali:

- dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi, relativi alle strutture pubbliche e private che applicano le tecniche di procreazione medicalmente assistita;
- dati relativi alle autorizzazioni rilasciate ai sensi dell'art.10, comma 1 e alle sospensioni e alle revoche di cui all'art.12, comma 10, della Legge 40/2004<sup>2</sup>;
- dati anonimi aggregati, relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA, agli embrioni formati ed ai nati a seguito delle medesime tecniche, nonché agli altri eventi indicati nell'allegato 2 del decreto, trattati per finalità statistiche o scientifiche.

Inoltre, il registro è collegato con altri registri europei e internazionali così che si possa disporre di un consistente numero di dati, con differente provenienza e maggior affidabilità. Il compito dell'Istituto Superiore di Sanità è quello di redigere una relazione annuale da inviare al Ministero della Salute che renda

---

<sup>1</sup>Italia. Decreto ministeriale 7 ottobre 2005. Istituzione del registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. *Gazzetta Ufficiale* n. 282 del 3 dicembre 2005.

<sup>2</sup>Italia. Legge del 19 febbraio 2004, n. 40. Norme in materia di PMA. *Gazzetta Ufficiale* n. 45 del 24 febbraio 2004.

conto dell'attività dei centri di PMA e che consenta di valutare, sotto il profilo epidemiologico, le tecniche utilizzate e gli interventi effettuati.

### 3.3 Centri di PMA

Il Registro raccoglie i dati da tutti i 354 (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011) centri autorizzati delle regioni di appartenenza. In Italia, le tecniche di PMA vengono effettuate in centri specializzati che si dividono, a seconda della complessità e delle diverse applicazioni delle tecniche offerte, in centri di I livello e centri di II e III livello. I centri che utilizzano le tecniche di I livello applicano l'Inseminazione Intrauterina Semplice (IUI) e offrono la crioconservazione dei gameti maschili; quelli di II e III livello, oltre alle tecniche di IUI, usano metodologie più sofisticate con protocolli di fecondazione in vitro, tecniche di prelievo chirurgico di spermatozoi e di crioconservazione dei gameti maschili, femminili e di embrioni. Tutti i centri applicano le tecniche di I livello, mentre sono solo 201 quelli che utilizzano anche tecniche di II e III livello.

Nella *Figura 3.1* si vede la distribuzione dei centri attivi sul territorio nazionale nel 2013 suddivisi per regione, in totale sono 357 (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011).

Come si può notare i centri sono maggiormente diffusi nel Nord Italia, 93 centri al Nord Ovest, di cui più della metà (60) in Lombardia, e 68 al Nord Est. Mentre, al Centro, si contano solamente 82 centri, la maggior parte dei quali è collocata nel Lazio (52); i centri del Sud e delle isole ammontano, invece, a 114. Inoltre, i centri si dividono tra pubblici, privati convenzionati e privati, i primi sono 117, di cui quasi il 60% è collocato al Nord, i secondi sono 26 e la maggioranza si trova in Lombardia (9) e Toscana (6), mentre i centri privati ammontano a 214 e sono principalmente concentrati nel Sud d'Italia.



**Fig. 3.1:** Distribuzione regionale dei centri (I, II e III livello) che applicano tecniche di PMA  
- Totale 357. (G. Scaravelli, V. Vigilano et al., 2011).

## 3.4 Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA

Le modifiche legislative introdotte nel corso degli anni hanno influito sul numero di coppie che hanno deciso di sottoporsi a trattamenti di PMA, ma anche sulla tipologia di tecniche di PMA utilizzate: ci sono state variazioni del numero di cicli effettuati durante il trattamento e sui risultati ottenuti, modificando così le percentuali di gravidanze andate a buon fine in relazione alla tecnica utilizzata, al ciclo di terapia e al transfer. Per ottenere informazioni sufficienti a consentire un'identificazione dettagliata dei fattori di infertilità, della loro incidenza nelle diverse classi di popolazione, dell'efficacia delle singole tecniche e degli esiti ottenuti per ciclo, è necessario adottare un criterio di raccolta dati focalizzato sulle singole pazienti/coppie e sui cicli effettuati per ognuna di esse. Per questo motivo l'Istituto Superiore della Sanità (ISS) ha avviato lo "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA". L'obiettivo principale dello studio è raccogliere dati relativi alle tecniche di riproduzione assistita per singoli cicli, permettendo così di valutare le ripercussioni delle terapie sulla salute della donna e gli esiti neonatali e di analizzare i risultati ottenuti dalle varie tecniche di procreazione medicalmente assistita correlandoli alle diverse caratteristiche socio-demografiche della donna e della coppia. L'indagine ha come ulteriore obiettivo la raccolta, l'archiviazione e l'elaborazione di dati relativi ai cicli di PMA di II livello (FIVET e ICSI), con o senza congelamento di embrioni, con o senza congelamento di ovociti, il follow-up delle gravidanze iniziate con PMA, la registrazione delle modalità del parto e dell'outcome neonatale.

### 3.4.1 Disegno e Metodologia dello studio

L'ISS ha effettuato uno studio follow-up multicentrico che ha visto coinvolte trentanove strutture private e pubbliche che si occupano di PMA in Italia, e che ha permesso di valutare l'efficacia e la sicurezza, per ogni singolo ciclo di trattamento di PMA, delle differenti tecniche (IUI, FIVET, GIFT e ICSI) con

l'utilizzo di embrioni non congelati, di embrioni congelati e di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati.

La raccolta dei dati ha avuto luogo nel periodo che va dal 1 Agosto 2008 al 31 Luglio 2009, periodo durante il quale i centri partecipanti sono stati obbligati ad inviare con cadenza regolare (ogni 6 mesi) i dati raccolti. Nel corso dei 12 mesi sono state intervistate, previa adesione tramite consenso informato, tutte le coppie che si sono rivolte ai centri e che sono state sottoposte ad un ciclo di trattamento.

### 3.4.2 Elenco Variabili

La scelta delle variabili è stata effettuata dal Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita insieme con i responsabili dei centri di PMA coinvolti.

L'indagine fornisce informazioni su:

- caratteristiche socio-demografiche della coppia in trattamento (anno di nascita, luogo di nascita, stato civile, titolo di studio e condizione professionale);
- elementi anamnestici della coppia in trattamento (causa della infertilità, eventuali precedenti gravidanze, eventuali precedenti trattamenti di PMA, eventuale malattie infettive quali HIV, epatite B o epatite C, ecc.);
- andamento dell'induzione della superovulazione (tipo di stimolazione, esito ed eventuali complicazioni della stimolazione, ecc.);
- andamento del prelievo (numero ovociti prelevati, scartati, inseminati, ecc.);
- andamento della inseminazione/fecondazione (tecnica utilizzata, liquido seminale, numero ovociti fecondati, ecc.);
- andamento delle procedure di crioconservazione embrionaria ed ovocitaria;



- caratteristiche del transfer embrionario (numero e qualità degli embrioni trasferiti, esito camere gestazionali, eventuale congelamento di embrioni, ecc.);
- monitoraggio della gravidanza e del parto (eventuali esiti negativi, numero di nati vivi, modalità del parto ed outcomes neonatali).

#### 3.4.3 Informazioni sul Dataset

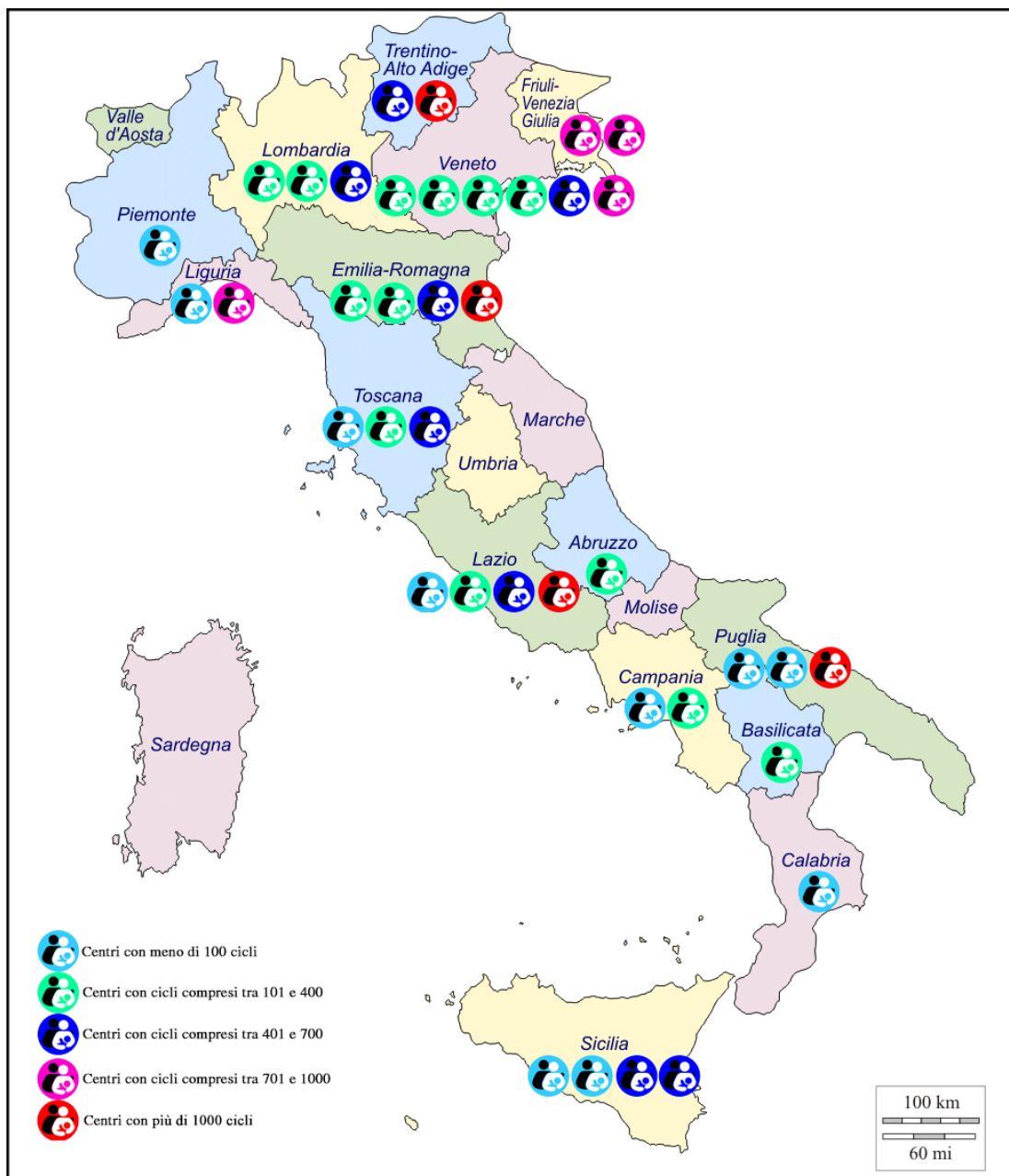
Il dataset risultato dall'indagine è composto da 15 927 records, ognuno dei quali rappresenta un singolo ciclo di PMA. Questo significa che una coppia può essere osservata tante volte quanti sono stati i cicli a cui si è sottoposta. Le coppie sono 10 778, portando così ad una media di 1,46 cicli per coppia. Questa media si riferisce solamente ai cicli effettuati nell'anno in cui è stato condotto lo studio; infatti, una coppia può essersi sottoposta ad altri cicli sia prima che dopo l'indagine.

Lo studio comprende trentanove centri, che si distribuiscono per tutta la penisola italiana (vedi *Figura 3.2*).

Mancano, purtroppo, le informazioni riguardanti la provincia di appartenenza e la natura privata o pubblica dei centri coinvolti. Sono note, invece, la regione e la tipologia di tecniche eseguite. In particolare, sono due i centri che si occupano esclusivamente di tecniche di I livello (situati rispettivamente in Piemonte e in Liguria), due anche i centri che praticano solo tecniche di II e III livello (situati in Lombardia e Campania); i restanti trentacinque centri applicano tecniche di I, II e III livello.

Come si nota in *Figura 3.2*, i centri si differenziano principalmente per il numero di cicli eseguiti. Dieci centri hanno eseguito meno di 100 cicli in un anno, tredici centri hanno eseguito dai 100 ai 400 cicli, otto centri dai 400 ai 500 e solamente otto hanno superato i 700 cicli. Di questi ultimi otto centri, in quattro hanno oltrepassato la soglia di 1 000 cicli nell'anno dell'indagine. La maggior parte dei centri che hanno aderito allo studio è situata nel Nord Italia, infatti, ben venti centri si trovano al Nord, con una chiara concentrazione in Veneto e in

## Distribuzione dei centri italiani di PMA analizzati nell'indagine



**Fig. 3.2:** Distribuzione dei centri italiani di PMA analizzati nell'indagine "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA".

Emilia-Romagna. Al Centro se ne trovano sette, che si distribuiscono solamente tra Toscana e Lazio. Al Sud sono situati i restanti dodici centri, dei quali un terzo in Sicilia.

Nel 2009 i centri ammontavano a 350 e i cicli totali effettuati a 81 246 (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011), quindi il campione analizzato nello studio rappresenta l'11.14% dei centri e il 19.6% dei cicli.

#### **3.4.4 Modifiche apportate al dataset**

Il dataset dell'indagine "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA" è composto da 15 927 cicli e da 130 variabili, le più importanti delle quali sono state descritte precedentemente. Analizzando il dataset, si nota immediatamente la mancanza di una variabile che prenda in considerazione e dunque identifichi la coppia e non il ciclo. Per questo motivo si è creata la variabile dicotomica "coppia" che assume il valore 1 in corrispondenza dell'ultimo o dell'unico ciclo effettuato dalla coppia e il valore 0 per tutti gli altri cicli effettuati nel centro nell'anno.

Un ulteriore problema è sorto analizzando la codifica della provincia di residenza della donna e dell'uomo. Alcuni centri hanno correttamente utilizzato il codice ISTAT delle province, mentre altri hanno impiegato codifiche diverse, come ad esempio il codice ISTAT dei comuni oppure il nome della provincia per esteso. Quindi, è stata ricostruita la variabile riportando alla codifica ISTAT delle province. Inoltre, sono state create due nuove variabili per indicare, rispettivamente, la regione e la ripartizione geografica di residenza della coppia. In aggiunta è stata creata una variabile per identificare la regione di appartenenza di ciascun centro.

In alcuni casi, come nelle variabili "Anno Ricerca Figlio" o "Data di Nascita" sia maschile che femminile, sono stati considerati come dati mancanti le date palesemente prive di senso. Inoltre, dalla variabile riguardante la data di nascita, ne sono state ricavate altre due relative all'età degli individui e alle differenze di età tra uomo e donna. Dalla variabile "Anno Ricerca Figlio", invece, sono state ottenute due variabili: una che indica quanti anni sono trascorsi da quando la

coppia ha cercato per la prima volta di avere un figlio, l'altra che indica l'età che avevano i membri della coppia quando hanno iniziato a cercare di avere un figlio.

Nelle variabili socio-demografiche sono state riscontrate modalità che non indicano alcuna caratteristica. Ad esempio, la variabile "Titolo di Studio", riferita alla sola donna, vale "1" se questa non ha avuto alcuna istruzione, "2" se è in possesso della licenza elementare, e così via fino alla modalità "5" che indica la laurea; tuttavia, qualcuna, ha risposto usando la modalità "6" che non corrisponde ad alcuna caratteristica. Ogni volta che è stato riscontrato tale fenomeno, è stata ricostruita la variabile trattando i dati facenti parte della modalità imputata come dati mancanti. Si fa notare, inoltre, che nella variabile del titolo di studio, sia femminile che maschile, a causa della ridotta numerosità riscontrata nelle analisi esplorative, le modalità che indicano nessuna istruzione, licenza elementare e diploma di scuola media inferiore sono state unite insieme con la denominazione "istruzione inferiore al diploma".

Per lo stesso motivo (ridotta numerosità), anche la variabile riguardante l'età, sia femminile che maschile, è stata categorizzata in tre classi d'età: meno di 35 anni, 36-40 anni e 41 anni e più.

Alla variabile "Tecnica Utilizzata", che indica a quale tecnica è stata sottoposta la coppia (vale "1" se ci si riferisce alla GIFT, "2" alla FIVET e "3" alla ICSI), è stata aggiunta per semplificare le analisi, la modalità "4" che corrisponde alla tecnica di Inseminazione Semplice.

Dalle variabili "Numero Nati Vivi" e "Numero Nati Morti" sono state create le rispettive variabili dicotomizzate.

La variabile "Esito Stimolazione" è stata resa dicotomica, esito positivo ed esito negativo, si sono raggruppate insieme le modalità che indicavano diverse tipologie di esito negativo.

È stata creata, inoltre, una variabile dicotomica che incorpora le due variabili "Esito BetaHCG" riguardanti la IUI e la PMA.

Per numerose variabili, anche sopra citate, è stata eliminata la modalità "0", perché non rappresentativa di alcuna caratteristica.

Inoltre, durante le analisi esplorative, si è notato che la variabile riguardante

lo stato civile aveva al suo interno delle modalità che non avrebbe dovuto avere, come per esempio “nubile”, “separato”, ecc., dato che, per legge, possono accedere alla PMA solo conviventi o coniugati. Il Registro Nazionale di PMA che ha fornito i dati ha consigliato di porre tutto ciò che non comprende le modalità convivente e coniugato come dati mancanti. Le coppie sono risultate così suddivise: il 17% sono coppie conviventi e l’83% sono coppie sposate.

## 3.5 Metodi utilizzati

### 3.5.1 Regressione Logistica

La regressione logistica fa parte dei modelli lineari generalizzati e mette in relazione una funzione del valore atteso della variabile dipendente  $Y$  con le variabili esplicative attraverso un’equazione lineare. Viene utilizzata quando si è interessati a studiare la relazione causale tra una variabile dipendente dicotomica e una o più variabili indipendenti.

La variabile dicotomica è un caso particolare di variabile nominale, con due sole modalità, codificata come 0 e 1. La distribuzione teorica di riferimento è, quindi, la distribuzione binomiale.

Nell’analisi della regressione logistica si modella un’opportuna trasformazione della probabilità di successo  $P(Y_i = 1|x) = \pi(x)$ . La trasformazione utilizzata, nonché funzione legame canonica, è il logit. La funzione di regressione logistica si presenta quindi nella seguente forma:

$$\text{logit}(\pi(x)) = \beta_0 + \sum_i^q \beta_i x_i = X\beta$$

dove

- $\text{logit}(\pi(x)) = \ln\left[\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right]$ , ossia il logaritmo naturale del rapporto fra la probabilità di successo e la probabilità di insuccesso dato il vettore  $x$  di  $q$  variabili predittive;
- $X$  è la matrice di dimensione  $n \times (q + 1)$ .

La probabilità di  $Y$  si può, quindi, scrivere come funzione logistica:

$$\pi(x) = \frac{e^{X\beta}}{1 + e^{X\beta}}$$

Inoltre, se  $\pi_1$  è la probabilità di un evento  $E_1$ , allora il rapporto:

$$\frac{\pi_1}{1 - \pi_1}$$

è definito Odds dell'accadimento di quell'evento; il logaritmo degli Odds è detto invece logit:

$$\text{logit}(\pi_1) = \log\left(\frac{\pi_1}{1 - \pi_1}\right)$$

Se  $\pi_2$  è la probabilità di un altro evento  $E_2$ , allora si introduce l'Odds Ratio (OR):

$$\frac{\pi_1/(1 - \pi_1)}{\pi_2/(1 - \pi_2)}$$

ed il log-Odds Ratio (log-OR):

$$\log\left(\frac{\pi_1/(1 - \pi_1)}{\pi_2/(1 - \pi_2)}\right) = \text{logit}(\pi_1) - \text{logit}(\pi_2)$$

Come test diagnostico si utilizza la Curva ROC (Receiver Operating Characteristics). La Curva ROC pone in ordinata i “veri” positivi e in ascissa i “falsi” positivi. Un metodo di classificazione che assegna gli individui in maniera del tutto casuale (ignorando completamente i valori delle variabili esplicative) produrrebbe una Curva ROC sovrapposta alla bisettrice. Per avere un valore singolo, invece di una curva, che permetta di valutare la bontà di un metodo di classificazione si usa l'area sottostante alla Curva ROC. In inglese si usa l'acronimo Area Under the Curve (AUC). Un valore di AUC pari a 0,5 indica un metodo che compie la classificazione completamente a caso. Il metodo è tanto migliore quanto più l'AUC si avvicina ad 1 (D. Piccolo, 1998).

### 3.5.2 Event History Analysis (EHA)

È l'insieme di tecniche statistiche che studiano le transizioni tra stati discreti, considerando come variabile fondamentale il tempo che passa prima che si verifichi l'evento che determina il cambiamento di stato. L'evento determina la transizione di un soggetto da uno stato all'altro. L'evento di origine è, invece,

l'evento il cui accadimento pone gli individui a rischio di sperimentare l'evento oggetto di studio. La popolazione a rischio sono le persone che, avendo sperimentato l'evento di origine, non hanno ancora sperimentato l'evento oggetto di studio. Per ultimo si definisce l'episodio che è il tempo che trascorre tra l'accadimento dell'evento di origine e quello dell'evento oggetto di studio (periodo di esposizione al rischio). L'EHA valuta il cambiamento di stato nel corso del tempo. La scala del tempo dipende dal tipo di fenomeno indagato. Si può utilizzare la scala dettagliata (tempo continuo) o ampia (tempo discreto). La prima è quella più utilizzata, e che si utilizzerà anche in questa tesi, la seconda si utilizza, solitamente, quando gli eventi possono avvenire solo in momenti precisi dell'anno o ad unità di durata discrete (titolo maturità, fine mandato politico, ecc.). Nell'EHA, oltre alle funzioni usate nell'analisi statistica convenzionale (densità, ripartizione, ecc.), sono utilizzate alcune funzioni specifiche perché più orientate ai fini dell'interpretazione dei processi studiati:

- $h(t)$  Funzione Rischio;
- $S(t)$  Funzione Sopravvivenza;
- $H(t)$  Funzione Rischio Cumulato.

### Funzione Rischio

Si assume per semplicità di avere solo due stati 0 e 1 e si voglia spiegare la probabilità di transito dal primo al secondo stato. Se  $T$  è una variabile aleatoria continua definita sullo spazio  $\Omega$  con valori in  $(0, \infty)$  che rappresenta la durata di permanenza nello stato 0 fino al passaggio allo stato 1, si può definire il tasso di transizione:

$$Pr\left(\frac{t \leq T < t'}{T \geq t}\right)$$

con  $t < t'$ .

Esprime la probabilità che l'evento studiato accada tra  $t$  e  $t'$  dato che non è ancora accaduto fino a  $t$ . Se il tempo è continuo, si può porre che l'intervallo da  $t$  a  $t'$  tenda a zero. Questo, però, comporta il fatto che la probabilità di un cambiamento in un intervallo di lunghezza zero è zero, è, quindi, necessario

mettere in rapporto la probabilità di transizione con la durata dell'intervallo:

$$\frac{Pr\left(\frac{t \leq T < t'}{T \geq t'}\right)}{t' - t}$$

Ciò ci permette di definire il limite:

$$\lim_{t' \rightarrow t} \frac{Pr\left(\frac{t \leq T < t'}{T \geq t'}\right)}{t' - t} = h(t)$$

$h(t)$  è il tasso di transizione istantaneo che esprime la probabilità che un evento accada in un istante di tempo, dato che non è accaduto fino a quel momento.

### Funzione Sopravvivenza

Esprime la probabilità di essere “sopravvissuti” all’evento fino al tempo  $t$ :

$$S(t) = Pr(T \geq t) \approx 1 - F(t)$$

La distribuzione di  $T$  è propria:  $S(\infty) = 0$ . Ciò significa che presto o tardi l’evento oggetto di studio sarà sperimentato. Però, in EHA e specialmente in demografia spesso si assume che:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow \infty} F(t) = F(\infty) = 1 - g$$

con  $0 < g < 1$ . In questo caso:  $S(\infty) = g$ . La distribuzione di  $T$  è allora detta impropria e  $g$  può essere visto come la probabilità di essere immune.

### Funzione Rischio Cumulato

È l’integrale del tasso di rischio fino al tempo  $t$ . È utilizzata per avere informazioni indirette sulla forma della funzione rischio quando non si riesce a stimarla direttamente:

$$H(t) = \int_0^t h(\tau) d\tau = -\ln[S(t)]$$

#### 3.5.2.1 Metodi di Event History (tempo continuo)

Diversi sono i metodi che sono stati sviluppati nell’EH:

- Metodi non parametrici: non fanno assunzioni a priori circa la forma della funzione di base:
  - Kaplan-Meier;



– Life Table.

- Modelli (di regressione) semi-parametrici: fanno assunzioni sulla forma funzionale solo per quanto riguarda il link tra covariate ma non sulla forma della funzione rischio di base:

– Modello di Cox.

- Modelli (di regressione) parametrici: fanno assunzioni sia per quanto riguarda il link tra covariate sia sulla forma della funzione del gruppo di base.

Si analizzeranno solo il metodo di Kaplan-Meier e il modello di Cox che sono i metodi utilizzati nelle analisi.

Il **metodo di Kaplan-Meier (KM)** stima la probabilità di sperimentare l'evento nell'intervallo  $i$ -mo:

$$(\hat{q}_j) = \frac{E_j}{R_j}$$

Dove  $E_j$  è il numero di episodi non censurati ed  $R_j$  il numero di individui a rischio di sperimentare un evento. Si tratta di una probabilità condizionata: è la probabilità di sperimentare l'evento nell'intervallo, dato che non lo si è sperimentato fino all'inizio dell'intervallo. Da cui:

$$(\hat{p}_j) = 1 - (\hat{q}_j) = 1 - \frac{E_j}{R_j}$$

È la probabilità di sopravvivere all'evento durante l'intervallo, dato che non lo si è sperimentato fino all'inizio dell'intervallo.

La funzione di sopravvivenza può essere stimata come:

$$(\hat{S}_j) = \prod_{s=1}^{j-1} \left(1 - \frac{E_s}{R_s}\right)$$

Con  $j = 2, k$  e  $S_1 = 1$ .

La stima KM della funzione di sopravvivenza è una funzione discontinua a gradini: la funzione di sopravvivenza è costante in ciascun intervallo e i suoi valori cambiano solo in corrispondenza dei punti in cui accade almeno un evento.

Per controllare l'omogeneità delle curve di sopravvivenza bisogna verificare se le differenze tra le curve sono statisticamente significative. Il primo modo è quello di fare il grafico delle curve con i corrispondenti intervalli di confidenza e verificare se gli intervalli si sovrappongono. Il secondo modo, più accurato, è utilizzare test statistici che verificano l'omogeneità della curva:

- Log-Rank Test è un test di verifica d'ipotesi per confrontare le distribuzioni di sopravvivenza di due campioni. È una forma del Chi-quadro Test. La statistica del test confronta le stime delle funzioni di rischio di due gruppi in ciascun momento degli eventi osservati. Si costruisce calcolando il numero osservato e quello atteso degli eventi in uno dei gruppi in ciascun momento degli eventi osservati e poi sommando questi ultimi per ottenere una sintesi complessiva lungo tutti i punti temporali in cui si verifica un evento. La formula del Log-Rank Test per due gruppi è:

$$\frac{\sum_{j=1}^r (d_{1j} - e_{1j})^2}{\text{var}(\sum_{j=1}^r (d_{1j} - e_{1j}))}$$

Dove  $d_{1j}$  è il numero di eventi che si verificano nel gruppo 1 al tempo  $j$ , e  $e_{1j}$  è il numero atteso di eventi nel gruppo 1 al tempo  $j$ .

- Wilcoxon Test è uno dei più potenti test non parametrici per verificare se due campioni statistici provengono dalla stessa popolazione. L'ipotesi nulla del test è quella che i due campioni siano presi da una popolazione singola, e che dunque per questa ragione le loro distribuzioni di probabilità siano eguali. Esamina le differenze tra due gruppi tenendo conto non solo del segno della differenza, ma anche dell'entità della differenza nei valori di ciascuna coppia, infatti assegna più peso alle coppie con differenze maggiori. La formula del Wilcoxon Test per due gruppi è:

$$\frac{\sum_{j=1}^r n_j (d_{1j} - e_{1j})^2}{\text{var}(\sum_{j=1}^r n_j (d_{1j} - e_{1j}))}$$

dove  $n_j$  è il numero totale di individui a rischio in ogni punto temporale.

Il **Modello di Cox** è detto semi-parametrico in quanto, sebbene non faccia assunzioni sulla forma della distribuzione del tempo di sopravvivenza, necessita di

assunzioni relative al rapporto tra i rischi. Il modello assume la seguente forma:

$$h_i(t, X) = h_0(t) \exp(\beta' x_i)$$

$h_0(t) \geq 0$  è la funzione rischio di base cioè la distribuzione del rischio relativa al gruppo di base e  $\exp(\beta' x)$  indica le covariate e i relativi parametri di regressione. In altre parole date  $k$  covariate  $X_s$ , il rischio che l'individuo  $i$ -mo (con caratteristiche  $X_{is}$   $s = 1, \dots, k$ ) sperimenti l'evento di interesse al tempo  $t$  è dato da:

$$h_i(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_s X_{is} + \dots + \beta_k X_{ik})$$

Come si vede la variabile dipendente è la funzione rischio.

Le stime dei parametri sono ottenute usando il metodo della massima verosimiglianza parziale e per valutare la significatività dei coefficienti (ipotesi nulla:  $\beta = 0$ ) si usa la statistica di Wald nella forma della statistica Chi-quadro (con un grado di libertà) (Singer, Willet, 2003).

Inoltre, nella sua formulazione base, il modello prevede rischi proporzionali cioè il rapporto tra i rischi di due individui con differenti covariate è una proporzione fissa al variare del tempo. Cioè il rapporto tra due individui  $i$ -mo e  $j$ -mo può essere scritto come una proporzione fissa al variare del tempo:

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \exp(\beta)'(x_i - x_j)$$

Prima di utilizzare un modello semiparametrico di Cox, è opportuno verificare l'assunzione di proporzionalità dei rischi, cioè il rapporto dei rischi nei diversi gruppi deve essere proporzionale nei diversi tempi di sopravvivenza ovvero non deve variare nel tempo (vedi Kleinbaum e Klein, 2005). Esistono tre approcci per verificare se una variabile risulta essere tempo dipendente:

- analisi grafica;
- test di Goodness Of Fit;
- utilizzo di una variabile tempo-dipendente.

**Grafico:** questo approccio prevede di tracciare il logaritmo della funzione di rischio cumulata  $H(t, z)$  per ogni strato della variabile in studio. Se le curve rappresentate risultano essere parallele, allora la variabile rispetta l'assunto di proporzionalità. Solo in caso di forte non parallelismo, invece, si può considerare la variabile dipendente dal tempo.

**Test di Goodness Of Fit:** per valutare l'assunzione di proporzionalità in letteratura sono stati proposti numerosi test. Un primo test è quello proposto da Schoenfeld (1982), che è basato sui residui definiti da Schoenfeld. L'idea di base della statistica test è che se l'assunzione di proporzionalità è verificata per una particolare covariata, allora i residui di Schoenfeld per questa covariata non dovrebbero essere relazionati al tempo di sopravvivenza. Quindi se l'assunto è valido, allora i residui di Schoenfeld sono incorrelati con il tempo.

**Utilizzo di una variabile tempo-dipendente:** quando una variabile tempo dipendente è usata per verificare l'assunzione di proporzionalità per una determinata covariata, si ha un'estensione del modello di Cox. Il modello, dunque, contiene il prodotto tra la variabile inizialmente osservata e una funzione del tempo. L'idea base di questo metodo sta nel verificare la significatività del coefficiente del prodotto tra i due termini. L'ipotesi nulla è che il coefficiente del prodotto sia uguale a zero.

# Capitolo 4

## Risultati

### 4.1 Introduzione

Come precedentemente detto, nessuno studio sulla PMA in Italia ha, prima d'ora, utilizzato i dati derivanti dall'indagine "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA". Oggetto d'analisi di tale indagine sono le singole pazienti/coppie che si sottopongono a trattamenti di PMA e i cicli effettuati su ognuna di esse.

L'utilizzo di dati individuali ha dato la possibilità di condurre diversi tipi di analisi e di esplorare diversi aspetti che non sono mai stati osservati prima. E' stato possibile: analizzare il dataset ed esplorare la composizione del campione per capire quali siano le caratteristiche fondamentali delle coppie che si sottopongono a trattamenti di PMA e per provare a determinare un profilo-tipo di tali coppie; studiare la mobilità delle coppie per vedere se il flusso di queste sia principalmente direzionato da Sud verso Nord. Inoltre, attraverso l'indagine è stato possibile comprendere se il tempo trascorso da quando le coppie hanno provato ad avere un bambino a quando si sono sottoposte al primo ciclo di PMA può dipendere da alcune caratteristiche della coppia stessa, e capire se gli esiti della stimolazione al ciclo di PMA e gli esiti della gravidanza dipendono da caratteristiche socio-demografiche dei membri delle coppie che si sottopongono a trattamenti di PMA, ma anche dalle caratteristiche dei centri in cui viene erogato il servizio.

Nella prima parte si riportano le analisi esplorative che illustrano alcune carat-

teristiche delle coppie che si sottopongono a cicli di PMA, la struttura del dataset, un confronto con alcuni dati pubblicati dall'Istituto Superiore della Sanità e si analizza la mobilità della coppia, cioè lo spostamento che quest'ultima compie dalla regione in cui risiede a quella in cui è presente il centro. Nella seconda parte sono state svolte delle analisi di durata per studiare quanto tempo è trascorso dal momento in cui la coppia ha cercato per la prima volta di avere un figlio al primo ciclo di PMA e se questo sia attribuibile alle caratteristiche delle coppie che si sottopongono ai trattamenti. In conclusione, si è studiata l'efficacia dei trattamenti di PMA, tenendo conto delle caratteristiche socio-demografiche della coppia e di altre variabili riguardanti il centro, la tipologia di infertilità e il tipo di trattamento.

## 4.2 Analisi Esplorativa del Dataset

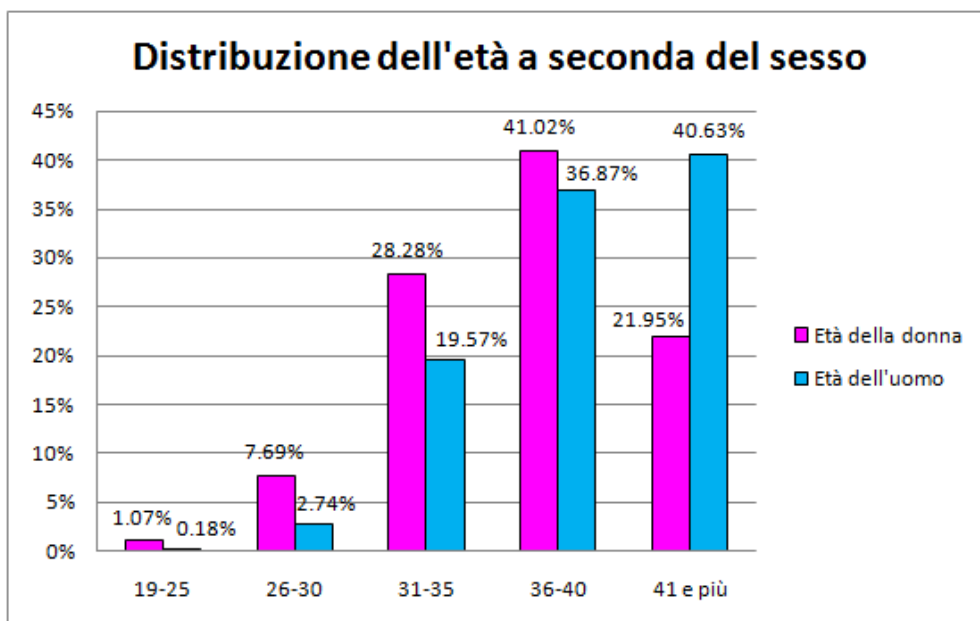
Durante l'analisi esplorativa sono state, inizialmente, analizzate le caratteristiche socio-demografiche delle coppie che si sottopongono a cicli di PMA per capire se esiste un "profilo tipo" della coppia. Inoltre, è stato effettuato un controllo sulla qualità e sulla coerenza dei dati attraverso delle analisi esplorative e dei confronti tra i risultati ottenuti e quelli del VII Report. Poiché l'analisi del dataset ha fatto emergere chiaramente la presenza di due domande nel questionario che hanno causato la perdita di informazioni rilevanti per la mancata risposta da parte degli intervistati, sono state eseguite delle analisi per comprendere le caratteristiche delle coppie che non rispondono a tali domande durante l'indagine. Infine, si è analizzata la mobilità delle coppie, cioè gli spostamenti che compiono dalla regione in cui risiedono a quella in cui è presente il centro.

### 4.2.1 Caratteristiche delle coppie che si sottopongono a cicli di PMA

Nel corso delle analisi effettuate è nata la curiosità di conoscere se le coppie che si sottopongono alla Procreazione Medicalmente Assistita si distinguono per determinate caratteristiche. Quindi, si sono analizzate le coppie secondo tre

variabili: età, titolo di studio e condizione professionale. Inizialmente, si sono evidenziate le distribuzioni delle variabili e, considerando che l'oggetto dello studio sono le coppie, sono state analizzate le caratteristiche congiunte di uomo e donna. La scelta delle prime variabili, inserite poi nei modelli, non è casuale: infatti, sono quelle variabili (socio-demografiche) che si ipotizza possano influenzare maggiormente l'efficacia o meno delle tecniche di PMA (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013).

**Variabile età:** come si può vedere dall'istogramma in *Figura 4.1*, la maggioranza delle donne ha un'età compresa tra i 36 e i 40 anni, mentre il 77% degli uomini supera i 35 anni. I dati trovati sono in linea con le analisi eseguite negli ultimi anni: la maggior parte delle donne che accedono alle tecniche di PMA ha un'età compresa tra i 34 e i 43 anni. Nel 2010 si è assistito ad un ulteriore incremento dell'età delle donne che accedono alle tecniche di PMA arrivando a 36,3 anni; questo fenomeno è in linea con la tendenza da parte delle donne a spostare in là nel tempo il momento della maternità, che, dunque, risulta in un aumento dell'età media al primo figlio. Numeri al di sopra del corrispettivo dato europeo che, nel 2007, si attestava ad un valore di età media pari a 34,4 anni (L. Berardi, 2012).



**Fig. 4.1:** Iistogramma della distribuzione dell'età a seconda del genere.

Inoltre, si è indagato sulla differenza di età all'interno della coppia. Si è creata una nuova variabile che considera la differenza tra l'età dell'uomo e quella della donna; il risultato ottenuto è mostrato in *Figura 4.2* in cui le coppie più rappresentate sono quelle in cui l'uomo ha due anni in più rispetto alla partner. In generale, l'uomo risulta più anziano per il 70.2% delle volte, mentre risulta il più giovane solamente per il 19.5% delle coppie. Il 10.3% delle coppie hanno la stessa età.

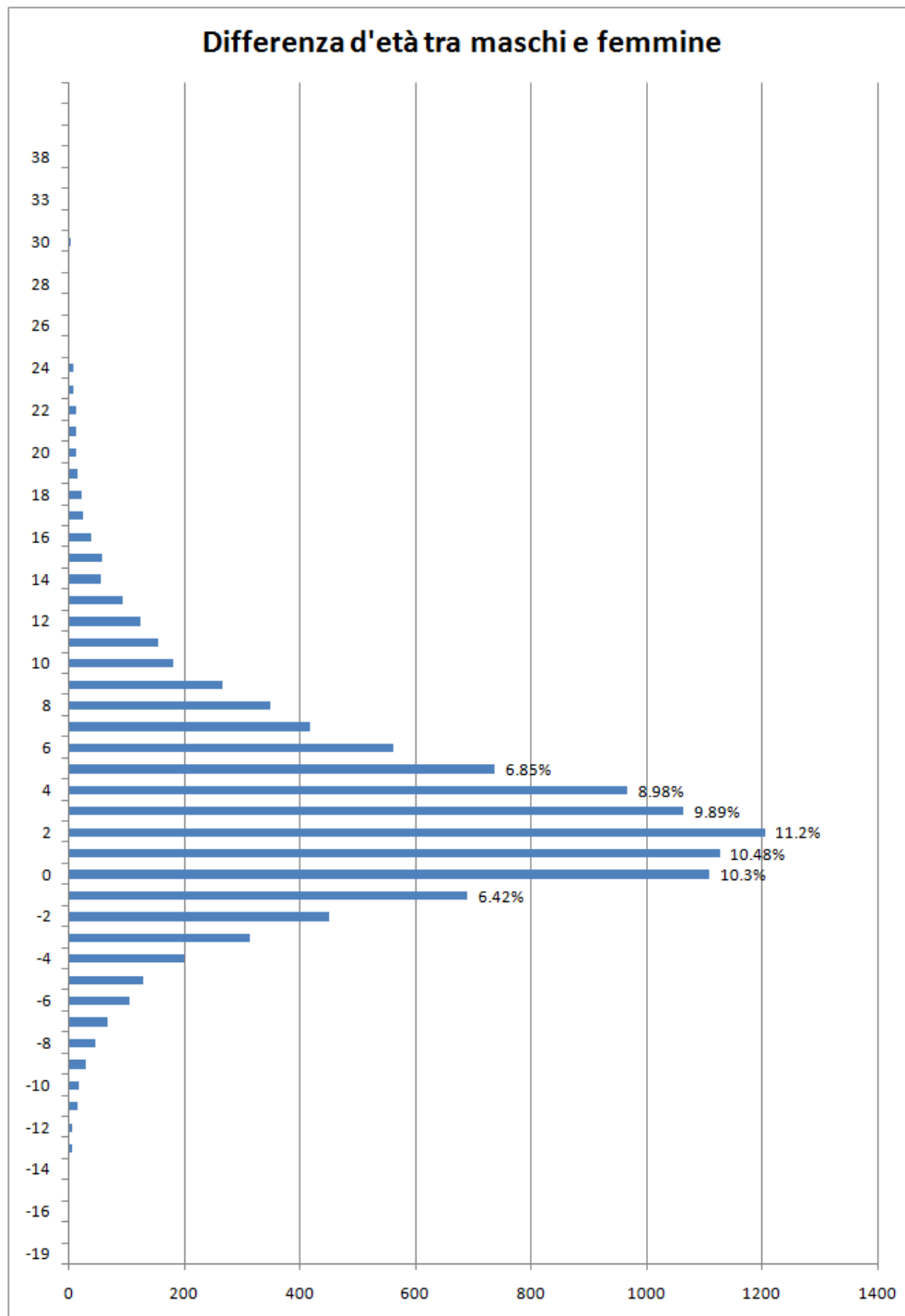
**Variabile titolo di studio:** per quanto riguarda il titolo di studio si osserva che non ci sono differenze eclatanti tra i due sessi (vedi *Fig. 4.3*): la percentuale maggiore in entrambi è costituita da individui che hanno ottenuto il diploma di scuola media superiore. Si differenziano, invece, nelle modalità “scuola media inferiore” e “laurea”: si osserva una piccola percentuale maggiore di donne laureate e di uomini diplomati nelle scuole medie inferiori. Si osserva che il ricorso alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita è associato al titolo di studio, nel senso che al crescere del livello d'istruzione aumenta l'uso di PMA (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013). Ma cosa succede se si pongono in relazione, con una tabella di frequenza, il titolo di studio femminile con quello maschile?

Solitamente le coppie hanno lo stesso grado d'istruzione, situazione rappresentata dalla diagonale della *Tabella 4.1*. Si notano, però, anche percentuali elevate in altri abbinamenti: come ad esempio il 10.41% costituito dalla combinazione scuola media inferiore dell'uomo e diploma della donna oppure l'11.65% della combinazione donna laureata e uomo diplomato. In entrambi i casi, si vede come vi sia una proporzione consistente di coppie in cui la donna è più istruita del compagno; dati che concordano con le analisi viste negli istogrammi.

**Variabile condizione professionale:** come ultima variabile d'interesse si è analizzata la condizione professionale. Si nota, in *Figura 4.4*, che la maggior parte degli uomini e delle donne che decide di sottoporsi a cicli di PMA è occupata, mentre solo il 14.74% delle donne è casalinga.

Nella tabella di frequenza che pone in relazione la condizione professionale dell'uomo e della donna, si osservano due situazioni più comuni dal momento che l'uomo conta una percentuale superiore al 96% nella modalità occupato; la prima





**Fig. 4.2:** Grafico a barre sulla frequenza della differenza d'età; le percentuali sono riferite al numero totale delle coppie.

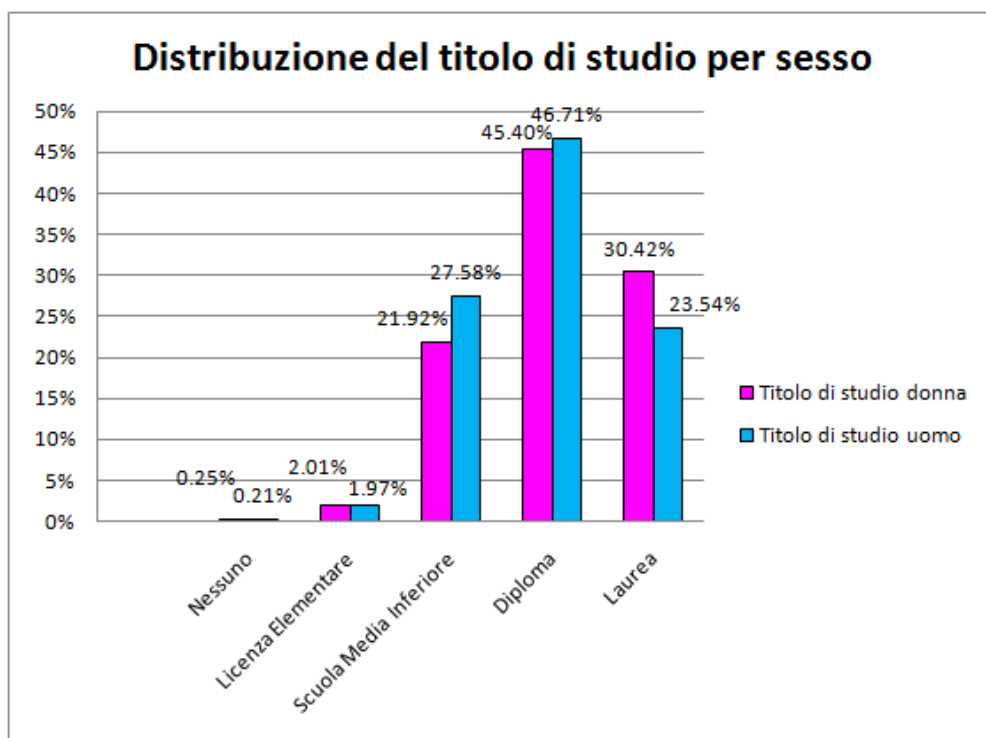
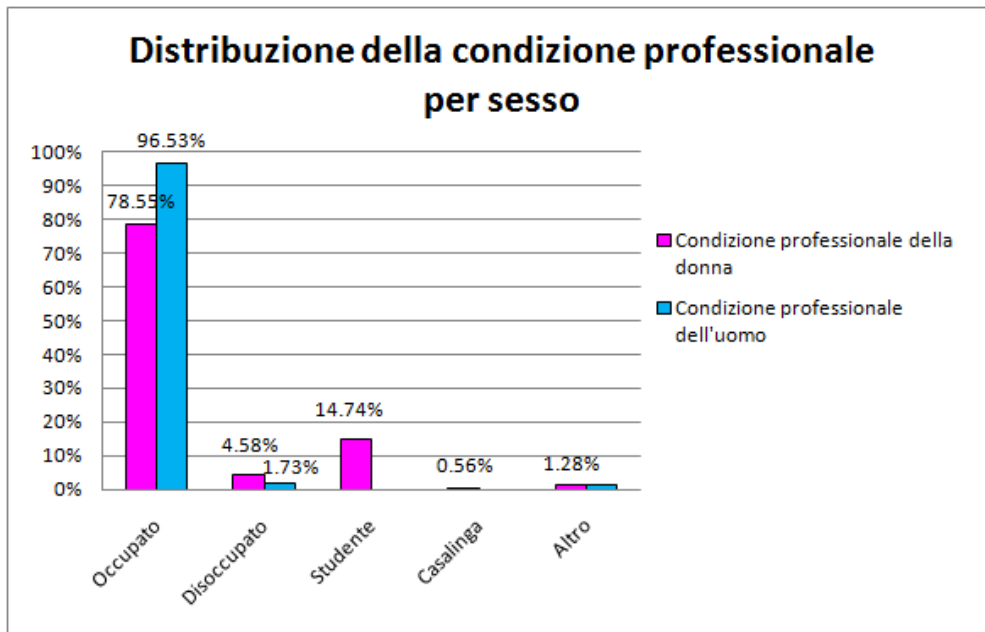


Fig. 4.3: Istogramma della distribuzione del titolo di studio a seconda del genere.

Tab. 4.1: Frequenze tra il titolo di studio femminile e quello maschile.

Tabella di Titolo Studio M per Titolo Studio F						
Titolo Studio M	Titolo Studio F					Totale
	Nessuno	Licenza Elementare	Scuola Media Inferiore	Diploma	Laurea	
<b>Frequenza</b>	11	0	3	4	1	19
<b>Percentuale</b>	0.12	0	0.03	0.04	0.01	0.21
<b>Pct riga</b>	57.89	0	15.79	21.05	5.26	
<b>Pct col</b>	52.38	0	0.15	0.1	0.04	
<b>Licenza Elementare</b>	2	78	67	26	9	182
	0.02	0.84	0.73	0.28	0.1	1.97
	1.1	42.86	36.81	14.29	4.95	
	9.52	41.71	3.3	0.62	0.32	
<b>Scuola Media Inferire</b>	3	77	1315	961	192	2548
	0.03	0.83	14.25	10.41	2.08	27.6
	0.12	3.02	51.61	37.72	7.54	
	14.29	41.18	64.75	22.91	6.86	
<b>Diploma</b>	5	24	580	2626	1075	4310
	0.05	0.26	6.28	28.45	11.65	46.69
	0.12	0.56	13.46	60.93	24.94	
	23.81	12.83	28.56	62.6	38.43	
<b>Laurea</b>	0	8	66	578	1520	2172
	0	0.09	0.71	6.26	16.47	23.53
	0	0.37	3.04	26.61	69.98	
	0	4.28	3.25	13.78	54.34	
<b>Totale</b>	21	187	2031	4195	2797	9231
	0.23	2.03	22	45.44	30.3	100



**Fig. 4.4:** Istogramma della distribuzione della condizione professionale a seconda del genere.

con entrambi i membri della coppia occupati (76.38%) e la seconda composta da uomo occupato e donna casalinga (14.31%) (Vedi *Tab. A.1* in Appendice A).

Si può facilmente determinare il “profilo tipo” delle coppie che si sottopongono a cicli di PMA. Le donne hanno solitamente superato i 35 anni (circa 63%), hanno un’occupazione e risultano istruite, in particolare la maggior parte ha almeno un diploma di scuola media superiore. La maggior parte degli uomini (circa il 77%) ha superato i 35 anni e risulta il più vecchio della coppia, è istruito (addirittura il 70% di essi ha ottenuto almeno il diploma di scuola media superiore) e quasi la totalità risulta avere un’occupazione. Quindi, la coppia tipo risulta composta da entrambi i partner istruiti, di età superiore ai 35 anni ed occupati. I risultati, ottenuti per la donna sono in linea con quelli descritti nel libro *“La procreazione medicalmente assistita e le sue sfide. Generi, tecnologie e disuguaglianze”* (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013), in cui si afferma che al crescere del livello d’istruzione e dell’età della donna aumenta in proporzione anche l’uso di PMA e che, essendo l’alta istruzione una proxy dello status sociale, significa che la PMA è uno strumento a cui le donne con maggiori risorse economiche (indice di una buona condizione professionale) possono ricorrere con maggiore facilità.

## 4.2.2 Struttura dei dati

Per rappresentare al meglio la struttura dei dati si è pensato di creare dei diagrammi gerarchici formati da tre livelli principali, ognuno dei quali corrisponde ad una determinata variabile come si mostra in *Figura 4.5*. In particolare, la prima indica l'esito della stimolazione del ciclo di PMA e si articola in due modalità: esito positivo ed esito negativo. Se l'esito della stimolazione è positivo, si considera la seconda la variabile "Esito BetaHCG"<sup>1</sup> come indicatore dell'inizio della gravidanza<sup>2</sup> che risulta, a sua volta, scomposta nelle stesse due modalità: esito positivo ed esito negativo. Infine, si è utilizzata la variabile "Gravidanza Persa al Follow-up" per indicare se la donna è riuscita a portare a termine o meno la gravidanza; valida solo per le donne che hanno ottenuto un esito BetaHCG positivo. Inoltre, sono stati aggiunti altri due livelli minori ma altrettanto interessanti che riguardano alcune caratteristiche della gravidanza e i parti gemellari.

In tal modo, si sono ottenuti tre diagrammi: un primo creato considerando contemporaneamente le tecniche di I, II e III livello (*Figura 4.5*), gli altri due, invece, divisi tra tecniche di I livello e tecniche di II e III livello (rispettivamente *Figura 4.6* e *4.7*). Oltre alle modalità di ogni singola variabile, è riportato anche l'attrito per capire quanta informazione si è persa durante l'indagine.

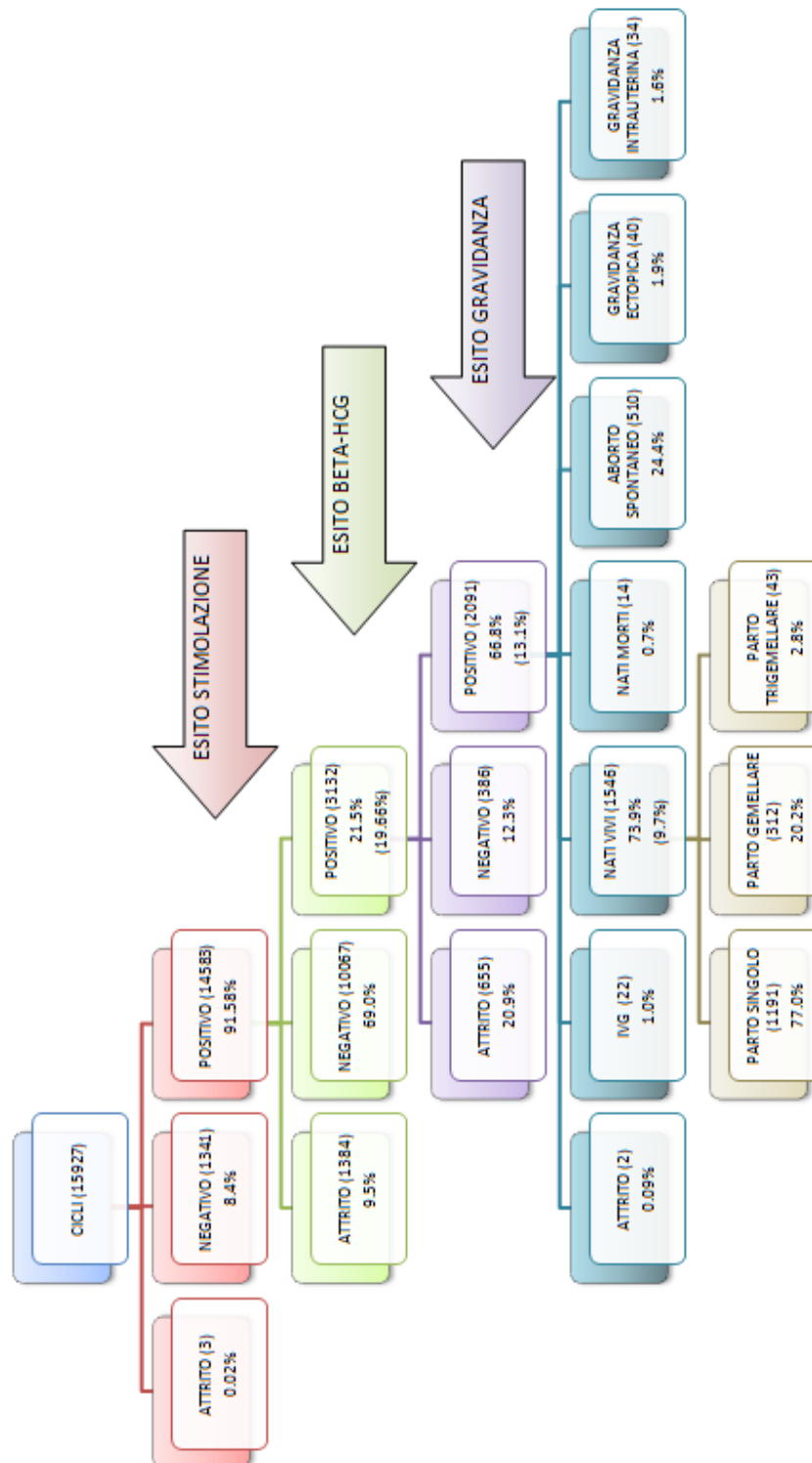
Come si è già visto, i cicli totali sono 15 927 e il 91.58% di questi ha avuto un esito di stimolazione positivo. Se si considera la variabile dell'esito BetaHCG si riscontra un esito positivo del 21.5% e un aumento importante di attrito, giunto quasi al 10%. Le gravidanze iniziate sono state 3 132, di queste il 67% ha raggiunto il termine. Tuttavia, c'è da sottolineare la grande percentuale di attrito pari al 21%. Di questo 67%, la maggior parte delle gravidanze ha portato ad un nato vivo (73.9%), mentre il 24.4% si è trasformato in un aborto spontaneo. Il

---

<sup>1</sup>Il BetaHCG è un ormone prodotto dal trofoblasto, un tessuto che con il procedere della gravidanza si trasforma nella placenta. È la presenza di quest'ormone a determinare la positività del test di gravidanza. (R. Agosti, 2014)

<sup>2</sup>Il Registro Nazionale della PMA, con gravidanza iniziata, intende sia l'esito positivo dell'ormone BetaHCG sia l'esito delle camere gestazionali. Nelle analisi effettuate si è riscontrata una bassa frequenza di risposte alla seconda domanda, quindi si è considerato come indicatore dell'inizio della gravidanza solamente la variabile riguardante l'esito BetaHCG.

## Struttura dei cicli di I, II e III livello



**Fig. 4.5:** Diagramma gerarchico riguardante i cicli effettuati con tecniche di I, II e III livello. (In parentesi le percentuali di successo rispetto ai cicli iniziati).

rimanente 1.7% si divide tra IVG (interruzione volontaria di gravidanza), nato morto, gravidanza ectopica (l'impianto dell'embrione avviene in sedi diverse dalla cavità uterina) e gravidanza intrauterina (l'impianto dell'embrione avviene nel collo dell'utero).

Se si considera solamente la tecnica di Inseminazione Semplice, si ottiene il diagramma in *Figura 4.7*. Si può notare come i cicli di Inseminazione Semplice siano stati il 29.5% dei cicli totali. Quasi il 90% dei cicli di Inseminazione Semplice ha avuto esito positivo alla stimolazione. La grande differenza rispetto al diagramma precedente sta nell'esito positivo dell'ormone BetaHCG: solo il 9.7% rispetto al 21.5%; nonostante l'alto livello di invasività e di complessità, si trattano, comunque, di tecniche, quelle di II e III livello, più avanzate che garantiscono migliori risultati.

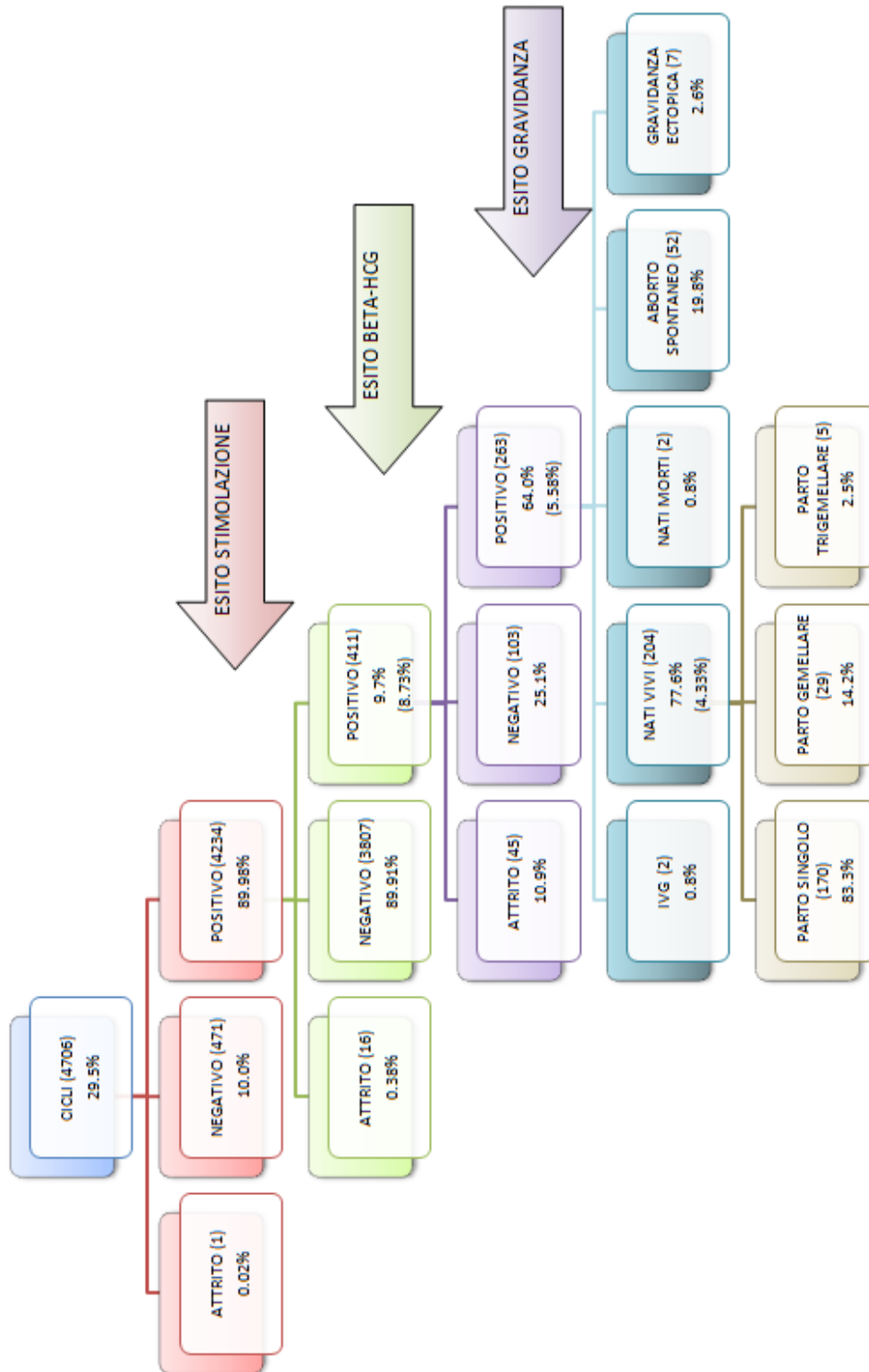
I cicli eseguiti con tecniche di II e III livello sono 11 221, cioè il 70.5% dei cicli totali. Si osserva un esito positivo al test BetaHCG più ampio, un 26.3% a fronte del 9.7% dell'Inseminazione Semplice; tuttavia, si ottiene una percentuale simile se si considera la variabile riguardante l'esito della gravidanza. È interessante notare come cresce visibilmente la percentuale di parti gemellari dall'Inseminazione Semplice (14.2%) alle tecniche di II e III livello (21.1%).

Questi diagrammi evidenziano come la percentuale di esiti positivi al test BetaHCG dipenda dalla tipologia del trattamento eseguito, ma anche che, una volta iniziata la gravidanza, la scelta della tecnica utilizzata non influisce sull'esito della stessa.

L'istogramma in *Figura 4.8* pone a confronto alcuni dati presentati nei diagrammi precedenti. Si può notare come varia la percentuale di gravidanze ottenute rispetto ai cicli iniziati: si registra un 8,7% per l'Inseminazione Semplice e un 24.25% per le tecniche di II e III livello.

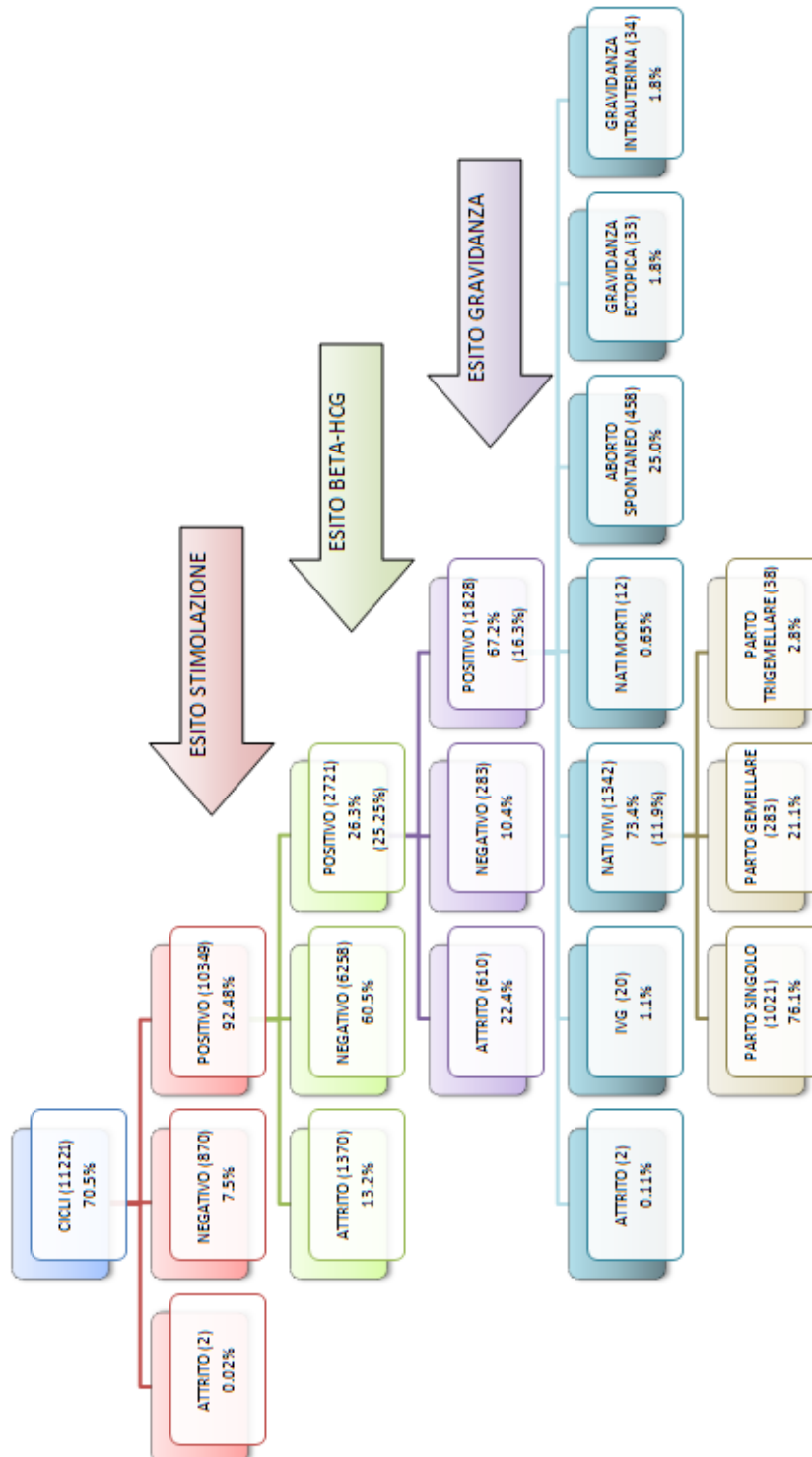
Infine, per verificare se i risultati ottenuti utilizzando i dati provenienti dall'indagine oggetto di studio sono in linea con i risultati pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità nel VII report sono stati effettuati dei confronti, prendendo in considerazione i risultati riferiti all'anno 2009. Se si confrontano le percentuali di gravidanze iniziate prendendo in considerazione le due fonti di dati (*Figure 4.8* e

## Struttura dei cicli di Inseminazione Semplice



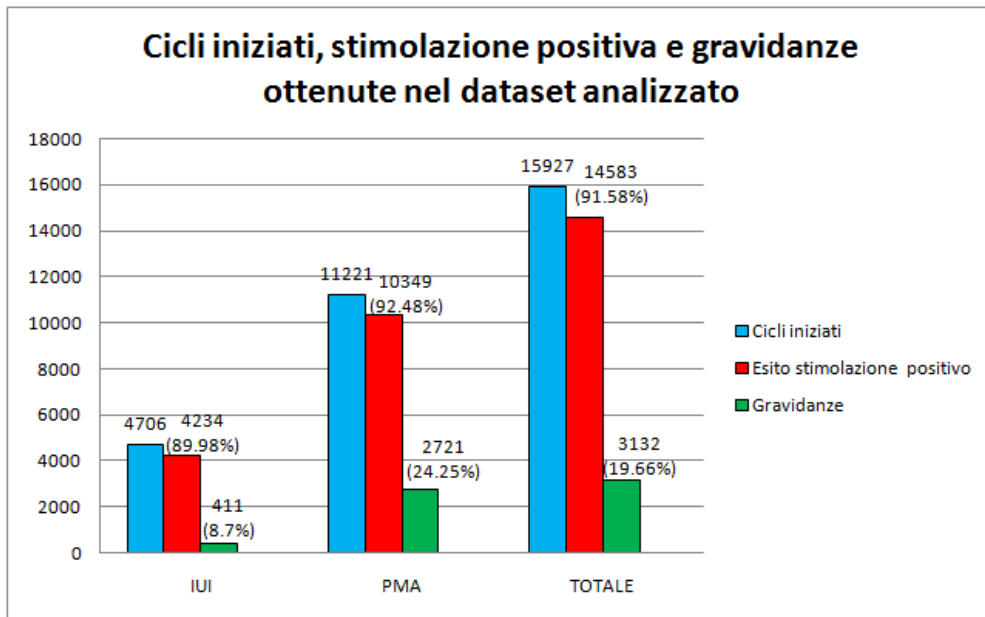
**Fig. 4.6:** Diagramma gerarchico riguardante i cicli considerando solo la tecnica di I livello. (In parentesi le percentuali di successo rispetto ai cicli iniziati).

## Struttura dei cicli di II e III livello

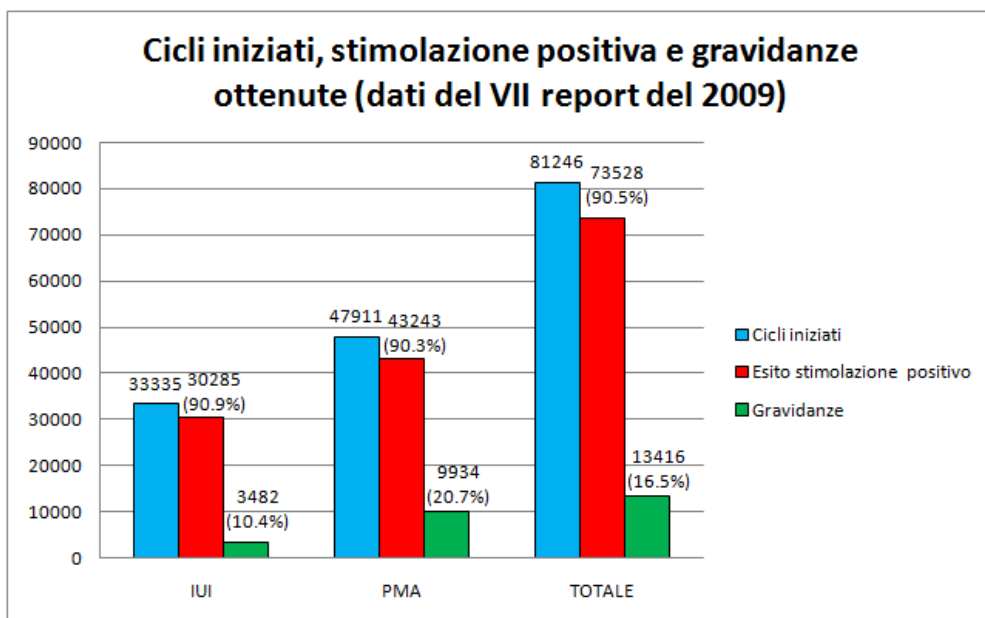


**Fig. 4.7:** Diagramma gerarchico riguardante i cicli considerando solo le tecniche di II e III livello. (In parentesi le percentuali di successo rispetto ai cicli iniziati).





**Fig. 4.8:** Istogramma dei dati analizzati che riporta i cicli iniziati, le stimolazioni positive ottenute e le gravidanze ottenute sia per cicli di Inseminazione Semplice che per tecniche di II e III livello. (In parentesi è espressa la percentuale di successo sui cicli iniziati).



**Fig. 4.9:** Istogramma dei dati riferiti al 2009 che riporta i cicli iniziati, le stimolazioni positive ottenute e le gravidanze ottenute sia per cicli di Inseminazione Semplice che per tecniche di II e III livello. (In parentesi è espressa la percentuale di successo sui cicli iniziati). (G. Scaravelli, V. Vigilano et al., 2011).

4.9), è possibile notare che le percentuali di gravidanze riportate nel report sono minori di quelle calcolate attraverso l'utilizzo del dataset oggetto di analisi, 16.5% contro 19.66%. Anche le gravidanze ottenute da tecniche di II e III livello differiscono del 4%. Se si considera invece solo l'Inseminazione Semplice; la percentuale più alta si riscontra nei dati pubblicati dall'Istituto Superiore della Sanità.

Dopo le prime analisi e i primi confronti con i dati dell'ISS, si osserva che la qualità e la quantità dei dati può considerarsi buona e affidabile.

### 4.2.3 Analisi delle mancate risposte

Come precedentemente evidenziato, l'analisi del dataset ha fatto emergere chiaramente la presenza di due domande nel questionario che hanno causato la perdita di informazioni rilevanti per la mancata risposta da parte degli intervistati. La prima domanda è quella relativa all'esito ottenuto dall'esame dell'ormone BetaHCG e la seconda è quella relativa all'esito della gravidanza. Dunque, l'obiettivo della seguente analisi è di capire se le coppie che non rispondono a queste due domande sono selezionate rispetto alcune caratteristiche. A questo scopo, sono state costruite due variabili dicotomiche che assumono valore zero qualora non si registri una risposta alla domanda e valore uno in presenza di una risposta (sia essa positiva o negativa). In seguito, sono stati creati tre modelli di regressione logistica ponendo come variabili esplicative le caratteristiche socio-demografiche dell'uomo e della donna (quali età, titolo di studio, condizione professionale e ripartizione geografica), il tipo di infertilità e la tipologia di trattamento. Le variabili scelte sono quelle che si ipotizza possano avere una maggior influenza sulla variabile risposta. La condizione professionale dell'uomo non è stata considerata perché, osservando le analisi esplorative eseguite al riguardo, si è constatato che quasi la totalità degli uomini risulta occupata.

Primo Modello

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(\text{Eta } F)_i + \beta_j(\text{Ripartizione Geografica})_j + \\ \beta_k(\text{Titolo di Studio } F)_k + \beta_l(\text{Condizione Professionale } F)_l + \\ \beta_m(\text{Titolo di Studio } M)_m + \beta_n(\text{Eta } M)_n + \\ \beta_s(\text{Tipo Infertilita})_s + \beta_q(\text{Tipologia Trattamento})_q$$

È stato utilizzato come riferimento della variabile dipendente sull'esito BetaHCG il non aver risposto alla domanda contro l'aver risposto. I risultati del primo modello sono riportati nella *Tabella 4.2*.

**Tab. 4.2:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi del rischio di non risposta alla domanda riguardante l'esito del BetaHCG.

Stime degli Odds Ratio				
Effetto	VS	Stima puntuale	Limiti di confidenza	
			al 95% di Wald	
Tipologia Trattamento IUI	PMA	0.034	0.018	0.067

L'utilizzo della procedura stepwise ha portato alla selezione di un solo predittore: la tipologia di trattamento. Dunque, le coppie che si sono sottoposte alle tecniche di II e III livello hanno un rischio di quasi il 100% di non rispondere. Tuttavia, si è voluto indagare se ci sono altre variabili che entrano in gioco anche se in misura minore. Per questo motivo, il secondo modello è una ripetizione del primo con l'eliminazione della tipologia di trattamento tra le variabili esplicative in modo tale che il suo effetto non incida su quello delle altre variabili.

Secondo Modello

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(\text{Eta } F)_i + \beta_j(\text{Ripartizione Geografica})_j + \\ \beta_k(\text{Titolo di Studio } F)_k + \beta_l(\text{Condizione Professionale } F)_l + \\ \beta_m(\text{Titolo di Studio } M)_m + \beta_n(\text{Eta } M)_n + \\ \beta_s(\text{Tipo Infertilita})_s$$

Le variabili risultate significative (tramite selezione stepwise) sono: il titolo di

**Tab. 4.3:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi del rischio di non risposta alla domanda riguardante l'esito del BetaHCG (modello in cui è stata eliminata dalle covariate la variabile sulla tipologia di trattamento).

Stime degli Odds Ratio				
Effetto	VS	Stima puntuale	Limiti di confidenza	
			al 95% di Wald	
Titolo di Studio F Diploma vs Laurea	Laurea	1.386	1.146	1.676
Titolo di Studio F Istruzione inferiore al diploma	Laurea	1.388	1.081	1.783
Età F meno di 35 anni	più di 41 anni	0.479	0.382	0.599
Età F 36-40 anni	più di 41 anni	0.642	0.525	0.786
Tipo Infertilità femminile	Idiopatica	1.989	1.524	2.595
Tipo Infertilità maschile	Idiopatica	1.421	1.089	1.855
Tipo Infertilità Femm+Masc	Idiopatica	2.196	1.679	2.872

studio, l'età della donna e il tipo di infertilità della coppia. Gli Odds Ratio ottenuti sono riportati in *Tabella 4.3* e mostrano che:

- per quanto riguarda il titolo di studio le coppie in cui la donna ha un titolo inferiore alla laurea rispondono per un 39% in meno rispetto a quelle in cui la donna è laureata;
- per quanto riguarda l'età della donna, all'aumentare dell'età si tende a rispondere meno;
- per quanto riguarda il tipo di infertilità, le coppie che non sono affette da infertilità idiopatica rispondono molto meno rispetto a quelle con infertilità idiopatica.

Da questa analisi risulta che la probabilità di risposta alla prima delle due domande oggetto di analisi, è influenzata esclusivamente dalle caratteristiche della donna dato che nessuna variabile maschile è risultata significativa. Provando a tracciare un profilo tipo delle coppie che non rispondono, si può concludere che si tratta di coppie con infertilità non idiopatica, in cui la donna ha un'età superiore a 41 anni e bassi livelli di istruzione. Quindi, è ipotizzabile che le coppie in cui la donna ha più di 41 anni tenda a non rispondere perché, nel caso di esito negativo del ciclo sono maggiormente demoralizzate rispetto a quelle più giovani perché vedono sempre più allontanarsi la speranza di concepire un figlio. Inoltre, è ipotizzabile che le donne maggiormente istruite rispondano di più perché hanno più strumenti culturali per affrontare e gestire a livello individuale e di coppia l'evento di un ciclo di PMA.

Nel primo modello si è ottenuto un valore di AUC di 0.69, mentre nel secondo modello di 0.62; ciò indica che il livello di casualità nella risposta alla domanda è piuttosto alto.

Di seguito, con il terzo modello si analizza la seconda delle due domande che hanno portato alla perdita di informazioni rilevanti: quella relativa all'esito della gravidanza. Si è utilizzato come riferimento della variabile dipendente il non aver risposto alla domanda contro l'aver risposto.

Terzo Modello

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(\text{Eta } F)_i + \beta_j(\text{Ripartizione Geografica})_j + \\ \beta_k(\text{Titolo di Studio } F)_k + \beta_l(\text{Condizione Professionale } F)_l + \\ \beta_m(\text{Titolo di Studio } M)_m + \beta_n(\text{Eta } M)_n + \\ \beta_s(\text{Tipo Infertilita})_s + \beta_q(\text{Tipologia Trattamento})_q$$

Nel terzo modello sono risultati significativi l'età della donna, la ripartizione geografica e la tipologia di trattamento. Gli Odds Ratio ottenuti sono riportati in *Tabella 4.4* e mostrano che:

- per quanto riguarda l'età della donna l'effetto è simile a quello del secondo modello: all'aumentare dell'età si tende a rispondere meno;
- vivere al Nord comporta una risposta minore del 40%, mentre il confronto tra Centro e Sud Italia non risulta significativo;
- le coppie che si sono sottoposte a tecniche di II e III livello hanno un rischio maggiore di non rispondere rispetto alle coppie che si sono sottoposte all'Inseminazione Semplice.

Da questo modello risulta che il “profilo tipo” della coppia, che non risponde alla seconda delle due domande, è caratterizzato da un donna di età superiore a 41 anni che si è sottoposta a tecniche di II e III livello e residente al Nord. Quindi, è ipotizzabile che le coppie in cui la donna ha più di 41 anni tenda a non rispondere perché, nel caso di esito negativo del ciclo sono maggiormente demoralizzate rispetto a quelle più giovani perché vedono sempre più allontanarsi la speranza di concepire un figlio.

Anche in questo caso, il valore dell'AUC risulta notevolmente basso, addirittura pari a 0.59; ciò indica che non esiste un profilo tipo della coppia che non risponde e che, dunque, è da considerarsi un fenomeno di natura casuale.

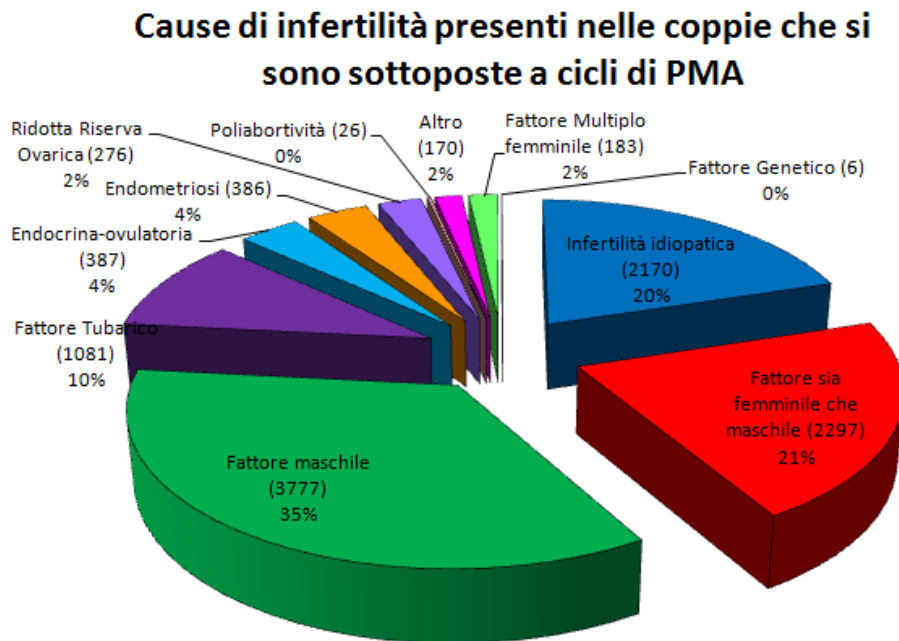
**Tab. 4.4:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi del rischio di non risposta alla domanda riguardante l'esito della gravidanza.

Stime degli Odds Ratio				
Effetto	VS	Stima puntuale	Limiti di confidenza	
			al 95% di Wald	
Età F meno di 35 anni	più di 41 anni	0.577	0.384	0.866
Età F 36-40 anni	più di 41 anni	0.768	0.518	1.140
Ripartizione Geografica Centro	Sud	0.796	0.542	1.169
Ripartizione Geografica Nord	Sud	1.448	1.052	1.993
Tipologia Trattamento IUI	PMA	0.457	0.277	0.754

#### 4.2.4 Tipo di infertilità delle coppie

Le cause d'infertilità vengono tradizionalmente divise in maschili e femminili. L'infertilità maschile è in grande e grave aumento. Infatti, gli esperti d'infertilità affermano che il potenziale di fertilità maschile delle popolazioni occidentali ha subito un calo allarmante nell'ultimo decennio. Le "cause maschili" sono difficili e spesso impossibili da correggere, per cui è frequente il ricorso alle tecniche di riproduzione assistita: infatti, circa il 20-30% delle coppie che ricorre a queste tecniche presenta un problema "maschile" d'infertilità. È doveroso considerare anche il fatto che per circa il 20% dei casi non è possibile identificare alcuna causa d'infertilità (infertilità idiopatica) (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011). Esistono, inoltre, due tipologie di infertilità: quella primaria, quando nessuna gravidanza riesce ad arrivare a termine, e quella secondaria, quando sopraggiungono gli aborti dopo aver conseguito qualche gravidanza normale.

Il grafico a torta rappresentato in *Figura 4.10* illustra le percentuali di infertilità nelle coppie analizzate nello studio. Si osserva che i dati sono in linea



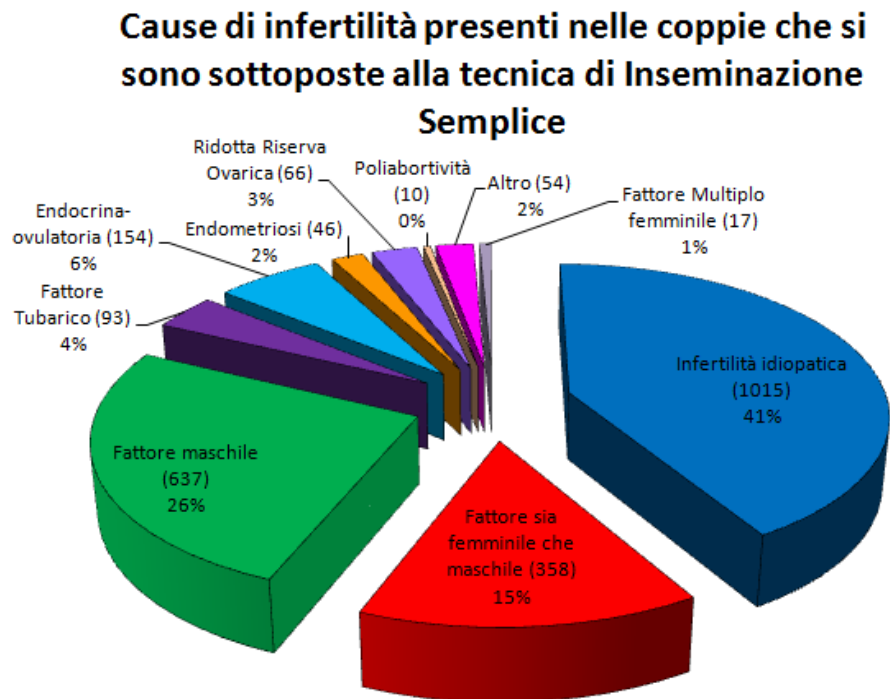
**Fig. 4.10:** Distribuzione delle coppie trattate con tecniche di I, II e III livello a seconda delle cause di infertilità. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto.)

con quelli dell'ISS. Infatti, la tipologia più frequente di infertilità rimane quella maschile, anche se con una percentuale un po' più elevata (35%) ed è uguale la percentuale di infertilità idiopatica (20%). Purtroppo, nel dataset non si indaga sulle cause e sulle specifiche dell'infertilità maschile, ma solo su quella femminile che è attribuita maggiormente al fattore tubarico (10%).

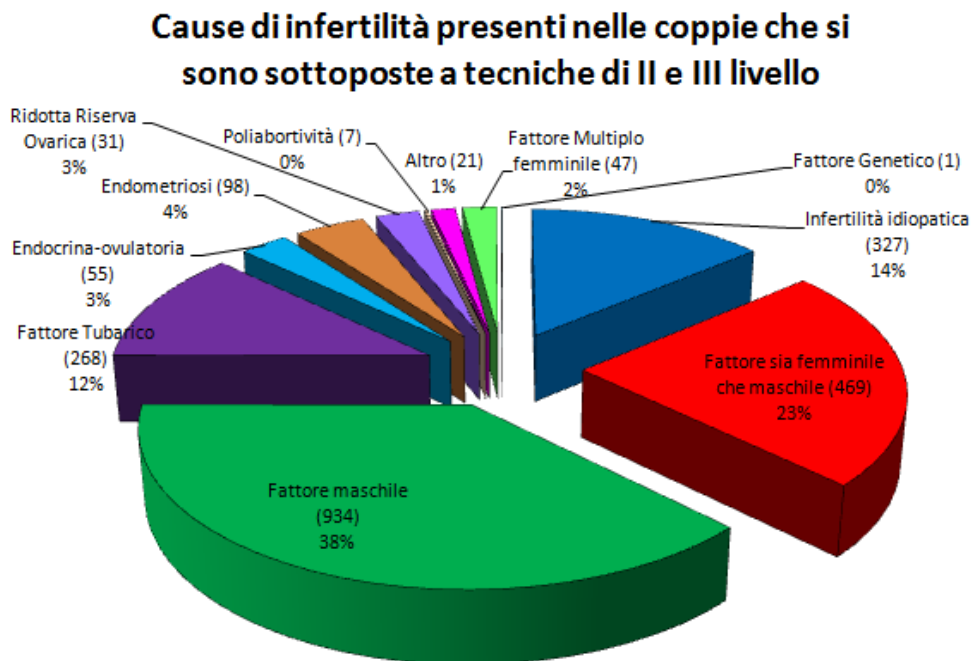
Come già scritto nel secondo capitolo, in base all'infertilità riscontrata i medici optano per una determinata tecnica. Si osservino, quindi, i grafici a torta in *Figura 4.11* e *4.12* che rappresentano la distribuzione delle coppie secondo le cause di infertilità rispettivamente per l'Inseminazione Semplice e le tecniche di II e III livello.

Risulta evidente la differenza tra la percentuale di infertilità maschile trattata con l'Inseminazione Semplice (26%) e quella trattata con le tecniche di II e III livello (38%), in linea con le informazioni già fornite nel secondo capitolo. Si nota, anche, una grossa differenza per quanto riguarda l'infertilità idiopatica: infatti, l'Inseminazione Semplice, essendo meno invasiva, è la prima ad essere provata quando non si conoscono le cause dell'infertilità. Si osserva, invece, il fenomeno





**Fig. 4.11:** Distribuzione delle coppie trattate con Inseminazione Semplice, secondo le cause di infertilità. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto).



**Fig. 4.12:** Distribuzione delle coppie trattate con tecniche di II e III livello a seconda delle cause di infertilità. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto).

contrario per quanto riguarda il Fattore Tubarico: 4% nell’Inseminazione Semplice rispetto al 12% nelle altre due tecniche, com’era d’altronde prevedibile visto che la FIVET è indicata per pazienti affetti da problemi tubarici. Inoltre, confrontando il grafico in *Figura 4.11* con quello in *Figura 2.1*, si può notare che i risultati ottenuti coincidono con quelli pubblicati dall’ISS.

Per quanto riguarda il confronto con i dati del Registro relativi alle tecniche di II e III livello, si guardi in Appendice B *Figura B.1*. Anche in questo caso, i risultati coincidono.

Queste analisi confermano quello che era stato riscontrato in precedenza nel confronto con le infertilità del Registro: una buona qualità dei dati che porta a risultati in linea con quelli pubblicati dall’ISS.

#### 4.2.5 Mobilità della coppia

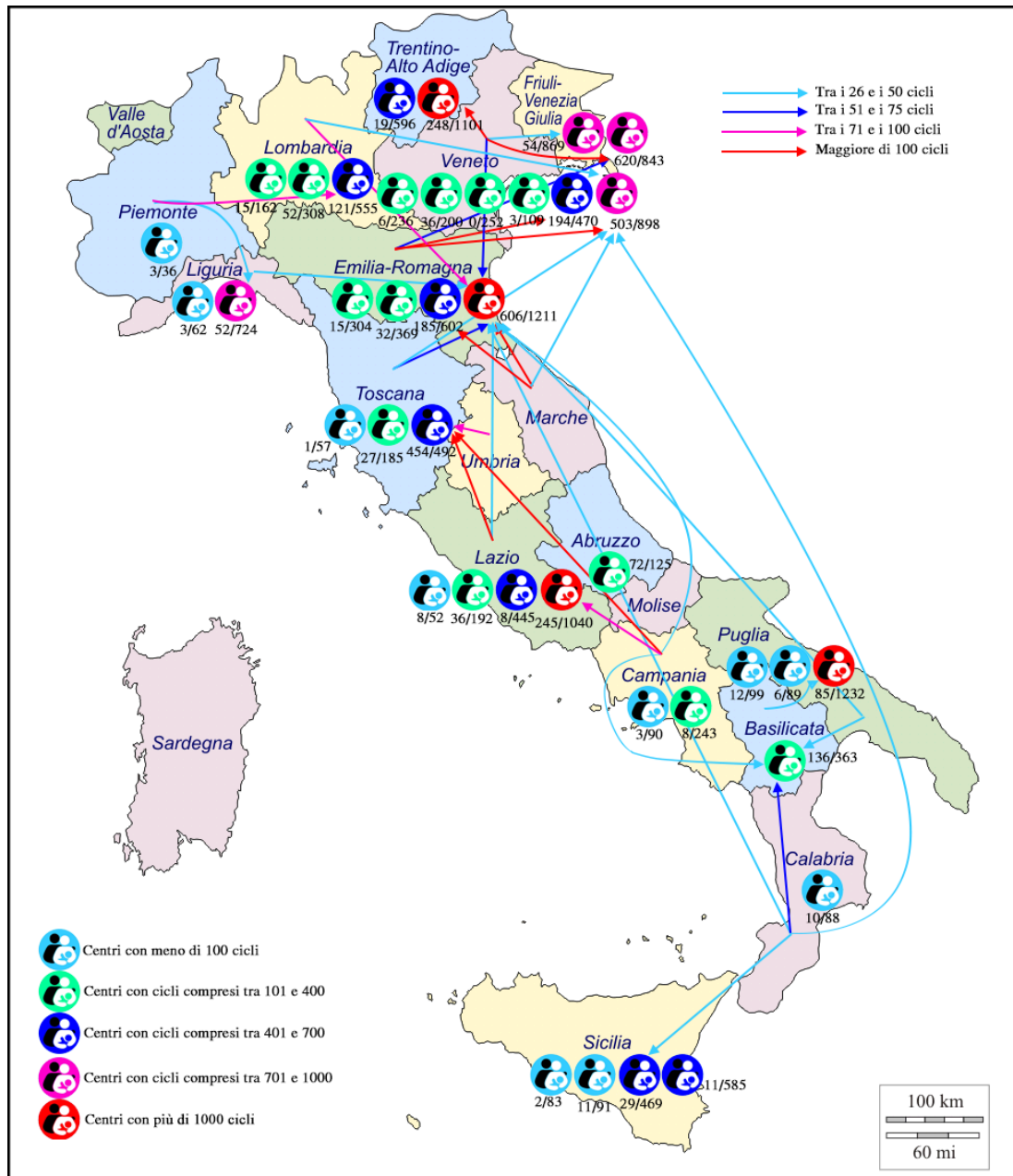
Nel primo capitolo si è discusso della mobilità della coppia per eseguire trattamenti di PMA; in Italia più di un quarto delle donne esegue trattamenti in regioni diverse da quella di residenza con una migrazione che va tipicamente da Sud verso Nord<sup>3</sup>. Si vuole verificare, dunque, se questo fenomeno emerge anche dai dati provenienti dall’indagine oggetto di studio. A questo scopo si è creata la cartina in *Figura 4.13*. Ogni bollino rappresenta un centro, sotto il quale è scritta la frequenza dei cicli compiuti da coppie che non risiedono nella stessa regione del centro. Le frecce indicano, invece, i flussi dei cicli dalla regione di provenienza della coppia a quella del centro. Per la costruzione della cartina è stato considerato il numero di cicli e non di coppie; in questo modo si privilegiano quei centri in cui le coppie hanno eseguito più cicli, indice di un’approvazione da parte delle stesse.

Analizzando la cartina si nota che la maggior parte delle frecce è orientata da Sud verso Nord. Inoltre, risulta evidente che sono quattro i centri più attratti-

---

<sup>3</sup>Fonte: Governo e Parlamento, 2013. *Malasanità. La relazione finale della Commissione di Inchiesta della Camera. Nel mirino 570 casi e 400 morti "sospette"*.

## Distribuzione dei centri di PMA e mobilità della coppia



**Fig. 4.13:** Distribuzione dei centri italiani di PMA analizzati nell'indagine. Sotto ogni centro è indicato il rapporto tra la frequenza dei cicli eseguiti da coppie che provengono da una regione diversa e il totale dei cicli eseguiti dal centro stesso.

vi. Il primo è in Toscana con un'attrattività<sup>4</sup> pari addirittura al 92%. Questo fenomeno è dovuto principalmente alla presenza, in Toscana, del più alto numero di centri privati convenzionati che comporta, da un lato, tempi di attesa minori rispetto ai centri pubblici e, dall'altro, costi più sostenibili rispetto ai centri privati non convenzionati. Il secondo è in Friuli-Venezia Giulia, dove il 73% di cicli è eseguito da coppie provenienti da altre regioni, in particolare da Veneto ed Emilia-Romagna. Percentuale inferiore per il terzo centro, situato in Veneto che ha un'attrattività del 56%. Simile è la percentuale di attrattività pari al 50% del quarto centro situato in Emilia-Romagna. In *Tabella 4.5* sono riportati, per singola regione, il numero totale di cicli eseguiti e il numero di cicli effettuati su coppie provenienti da un'altra regione; quindi, è stata calcolata la relativa percentuale di attrattività. Inoltre, sono stati considerati anche i cicli delle coppie che hanno scelto un centro al di fuori della regione di residenza.

**Tab. 4.5:** I dati relativi al flusso in entrata e in uscita delle coppie che si sottopongono a tecniche di PMA, per regione.

Regione Centro	Cicli Totali effettuati dalla regione	Cicli delle coppie provenienti da altre regioni	Cicli delle coppie che hanno scelto un'altra regione	Attrattività	Percentuale di cicli delle coppie che hanno scelto un'altra regione	Numero di centri
Piemonte	36	3	185	8%	84%	1
Lombardia	1025	188	204	18%	17%	3
Trentino-Alto Adige	1697	267	12	16%	1%	2
Veneto	2165	742	725	34%	25%	6
Friuli-Venezia Giulia	1712	674	31	39%	2%	2
Liguria	786	55	89	7%	10%	2
Emilia-Romagna	2486	838	640	34%	20%	4
Toscana	734	482	138	66%	16%	3
Lazio	1729	297	295	17%	15%	4
Abruzzo	125	72	62	58%	33%	1
Campania	333	11	371	3%	53%	2
Puglia	1420	103	191	7%	12%	3
Basilicata	363	136	80	37%	18%	1
Calabria	88	10	284	11%	76%	1
Sicilia	1228	53	65	4%	5%	4

Osservando la tabella, si nota che la regione più attrattiva è la Toscana e che le coppie che maggiormente preferiscono spostarsi in un'altra regione per sotto-

<sup>4</sup>Si intende il rapporto, espresso in percentuale, tra il numero di cicli eseguiti da coppie residenti in una regione diversa da quella del centro e il numero totale di cicli eseguiti dallo stesso centro.

porsi alle tecniche di PMA sono piemontesi e calabresi. Risultano interessanti le basse percentuali relative alla Sicilia; ciò sta ad indicare che questa regione presenta una scarsa capacità di attrazione ma anche un numero assai ridotto di coppie che optano per un centro al di fuori dell'isola. Questo fenomeno siciliano è in contrasto con quanto evidenziato nel primo capitolo; infatti, le coppie del Sud generalmente tendono a spostarsi verso Nord per effettuare i cicli di PMA. Purtroppo, possedendo informazioni solo sull'11% totale dei centri, non è possibile ottenere una visione esaustiva del fenomeno della mobilità e il rischio di ottenere risultati fuorvianti, come nel caso della Sicilia, è alto.

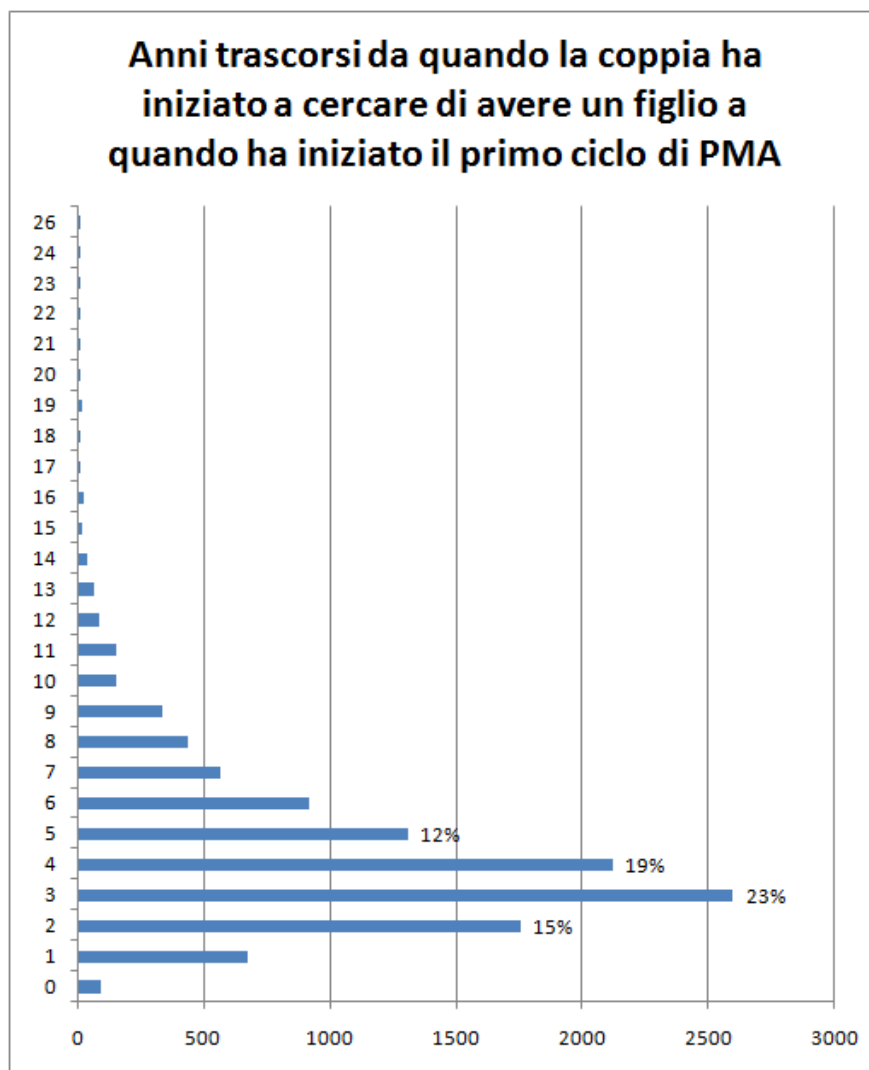
### 4.3 Quando le coppie hanno iniziato a cercare un figlio?

Negli ultimi decenni c'è stata una continua tendenza verso il rinvio della genitorialità: la decisione di mettere al mondo dei figli viene sempre più posticipata, come documentato dall'aumento dell'età media delle madri al parto, che nel 2014 è di 31,5 anni. All'aumentare dell'età alla quale si cerca di avere il primo figlio diminuisce la probabilità per una donna di concepire a causa della fisiologica diminuzione della fertilità e, di conseguenza, il numero medio di figli per famiglia tende a valori sempre più bassi. In Italia si registra una delle medie più basse d'Europa con 1,39 figli per donna nel 2014 (M. Joffe et al., 2009) (Istat, 2014).

Inoltre, una coppia che non riesce a concepire aspetta solitamente 3 o 4 anni prima di rivolgersi ad un centro specializzato per trattamenti di PMA; tempo che, se ridotto, porterebbe a dei risultati migliori (H. Leridon, 2004). Un altro obiettivo di questo lavoro è indagare su quanto tempo trascorre prima che la coppia decida di sottoporsi ad un ciclo di PMA e se esistono delle caratteristiche che possano in qualche modo influenzare tale decisione.

Una domanda interessante, che è stata posta alle coppie, riguarda l'anno in cui la donna ha iniziato a cercare un figlio. Questa variabile fornisce un'indicazione di quanto tempo sia trascorso, da quando la coppia si è sentita pronta per un figlio, a quando ha iniziato il suo primo ciclo di PMA com'è illustrato nel grafico

a barre in *Figura. 4.14*. In seguito, sono state effettuate alcune analisi di durata con il metodo non parametrico di Kaplan Meier e il modello (di regressione) semi-parametrico (modello di Cox). In tutte queste analisi si considera la coppia e non i cicli, in modo tale da non conteggiare più volte la stessa coppia.



**Fig. 4.14:** Grafico a barre riguardante gli anni trascorsi da quando la coppia ha iniziato a cercare un figlio a quando ha iniziato un ciclo di PMA. Sono indicate le percentuali più rappresentative sul totale delle coppie.

Come si evince dal grafico a barre, il 23% delle coppie, ha cercato di avere un figlio tre anni prima di iniziare il ciclo di PMA (l'età media all'inizio della ricerca del primo figlio è pari a 32 anni per la donna e pari a 34,5 anni per l'uomo), risultati che concordano con il lavoro di Leridon (2004). Più in generale, l'88% delle coppie ha aspettato meno di sette anni per richiedere un ciclo di PMA.

Una coppia che decide di avere un figlio impiega solitamente meno di un anno ad ottenerlo e questo succede per il 92% dei casi. Il restante 8% viene definito infertile e deve ricorrere ad altri metodi (R. Visigalli, 2015).

### Metodo di Kaplan Meier (KM)

Prendendo come riferimento il tempo che passa da quando la coppia decide di avere un figlio a quando si sottopone ad un ciclo di PMA, utilizzando il metodo di KM sono state considerate tre caratteristiche della coppia per indagare se esistono differenze di comportamento tra un gruppo e l'altro. Le tre variabili considerate sono: il "titolo di studio", l'"età in cui si è cercato di avere un figlio" e la "ripartizione geografica". Le prime due variabili, come già evidenziato in precedenza, sono state scelte perché influiscono maggiormente sull'efficacia o meno delle tecniche di PMA (L. Lombardi, S. De Zorzo, 2013). Si sono studiate dapprima le caratteristiche della donna e poi quelle dell'uomo. Per quanto riguarda la ripartizione geografica, si è considerata solo quella relativa alla donna dal momento che alla PMA possono accedere solamente coppie di fatto e la quasi totalità delle donne analizzate vive insieme al proprio partner.

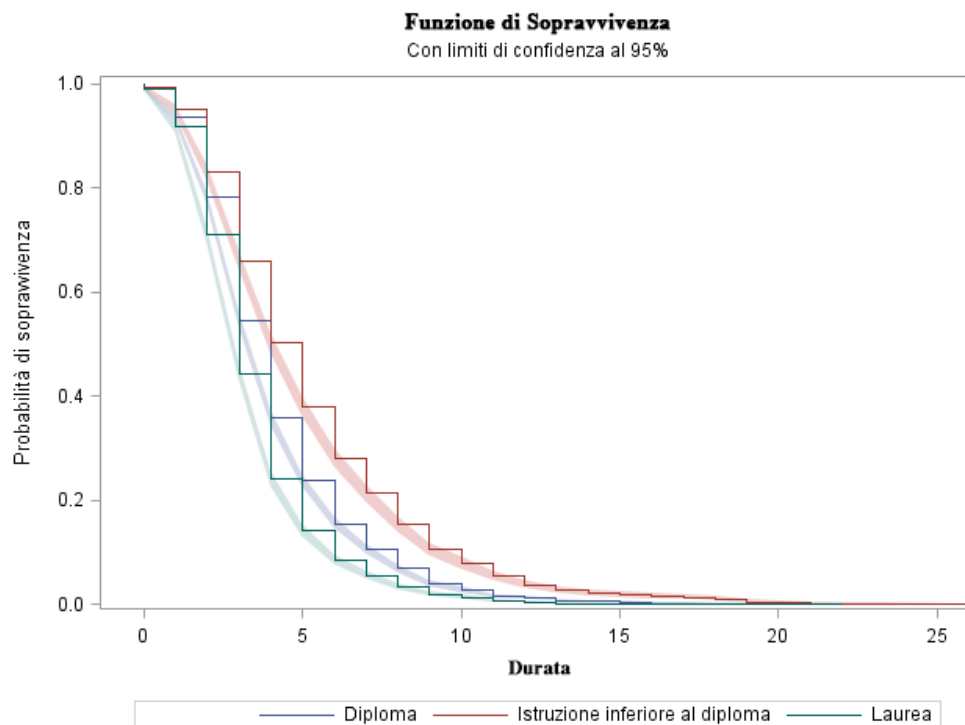
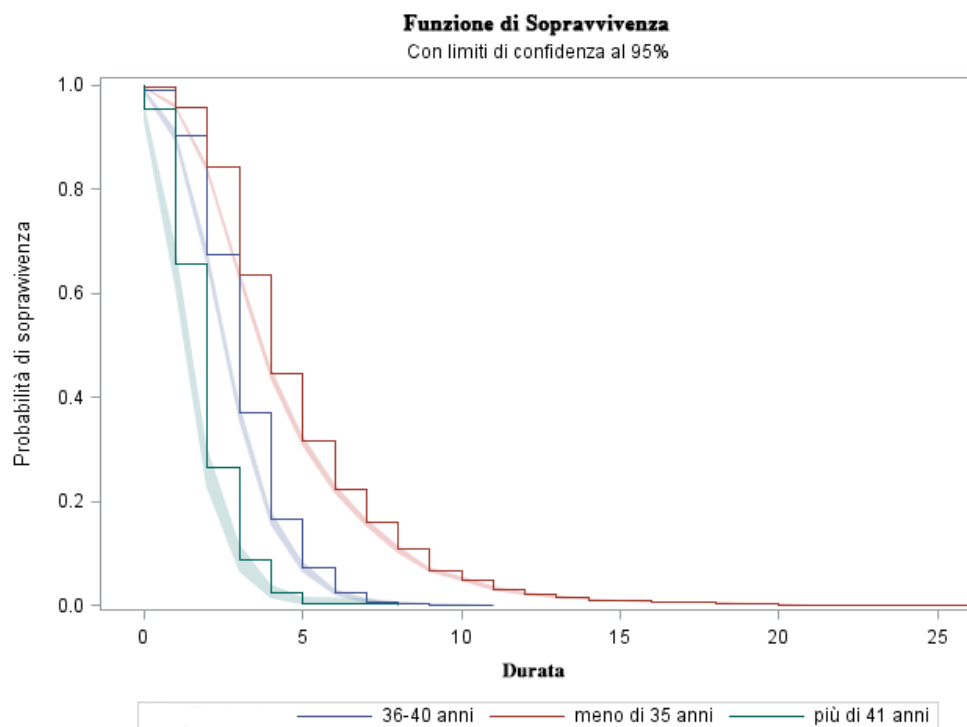


Fig. 4.15: Funzione di Sopravvivenza stratificata per il titolo di studio della donna.

In base alla funzione di sopravvivenza ottenuta tramite il metodo di KM, stratificando per il titolo di studio della donna (vedi *fig. 4.15*), si può osservare la funzione a gradini. Si nota come più alto sia il livello di istruzione minore è il tempo che trascorre da quando la coppia cerca di avere un figlio a quando si rivolge ad un centro per eseguire un ciclo di PMA. La differenza tra le curve risulta statisticamente significativa, perché gli intervalli di confidenza rappresentati non si intersecano e i risultati ottenuti dal test di Log-Rank Test e di Wilcoxon Test mostrano entrambi un p-value minore di 0.05 che indica il rifiuto dell'ipotesi nulla (gruppi uguali).

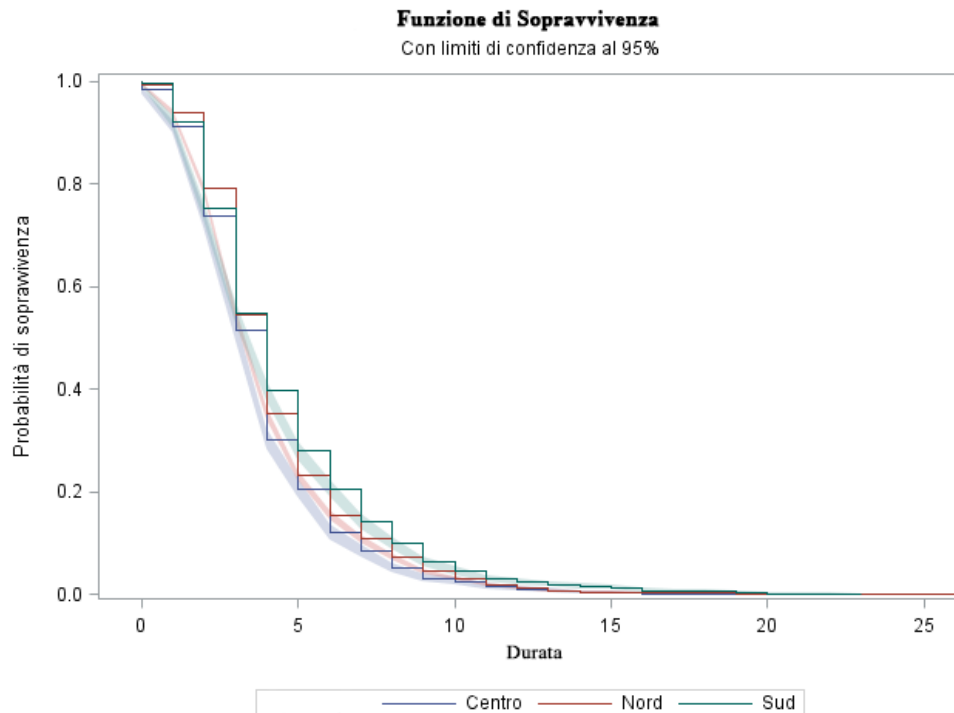


**Fig. 4.16:** Funzione di Sopravvivenza stratificata per l'età in cui la donna ha cercato di avere un figlio.

Considerando, invece, la funzione di sopravvivenza in *Figura 4.16*, ottenuta stratificando per l'età in cui la donna ha cercato di avere un figlio, si osserva come all'aumentare degli anni della donna, diminuisca il tempo per la prima richiesta di un trattamento di PMA. Anche in questo caso, considerando sia gli intervalli di confidenza che i test, la differenza tra le curve risulta statisticamente significativa.

Per quanto riguarda la ripartizione geografica (vedi *Fig. 4.17*), si evince che,



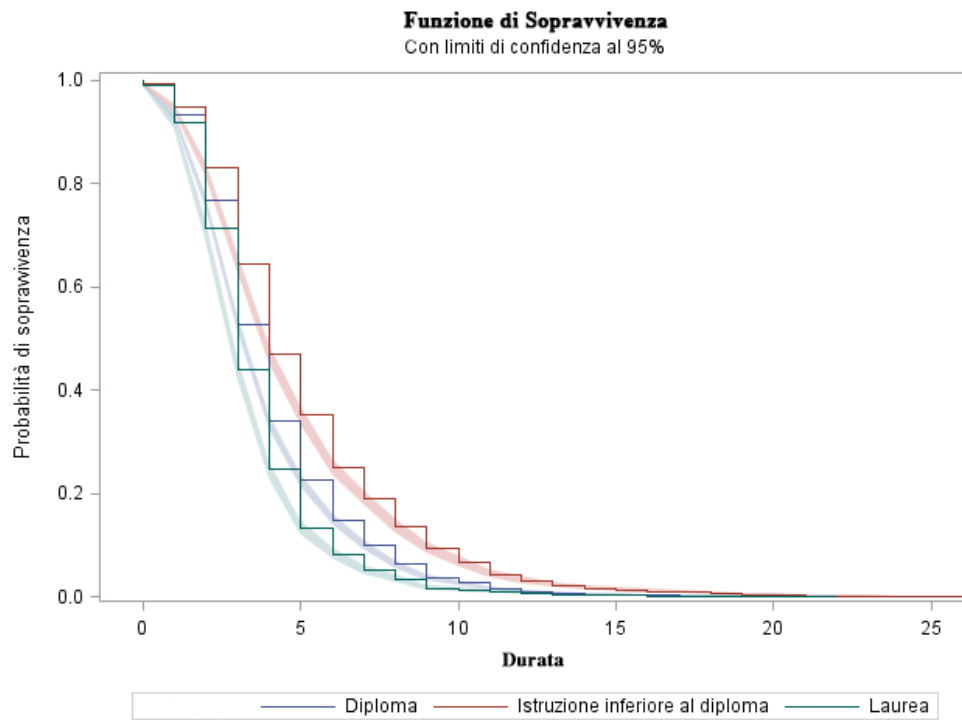


**Fig. 4.17:** Funzione di Sopravvivenza stratificata per la ripartizione geografica.

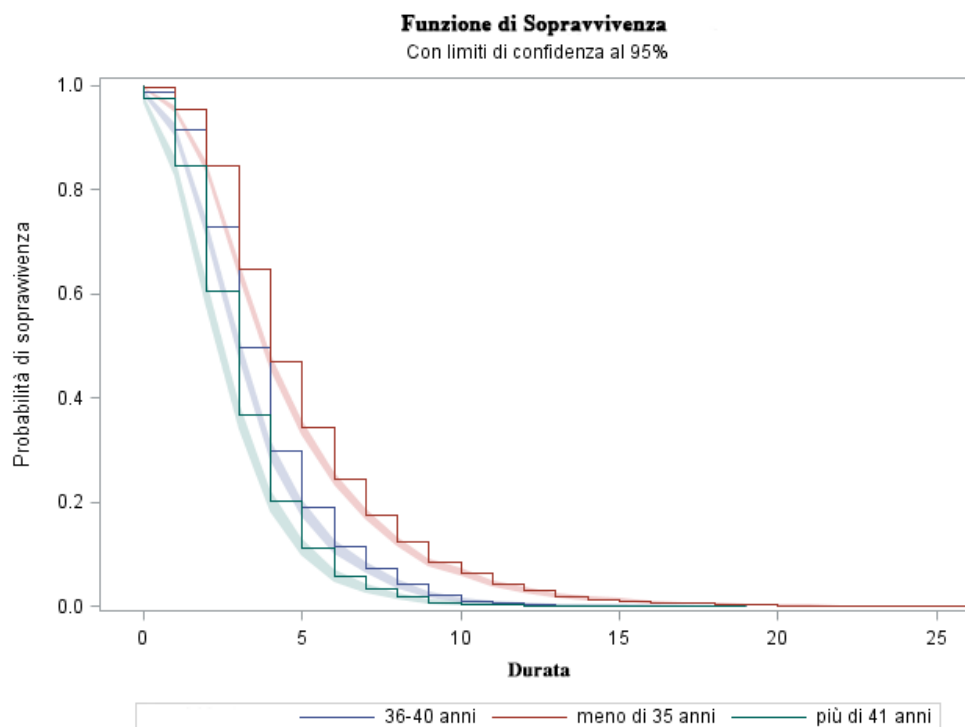
per le coppie che hanno aspettato meno di quattro anni per il primo trattamento di PMA, non c'è una differenza significativa tra le tre modalità (Nord, Centro e Sud). All'aumentare del tempo trascorso, però, la differenza cresce indicando come le coppie residenti al Centro aspettino meno rispetto a quelle del Nord e del Sud Italia. Le curve, considerando gli intervalli di confidenza, risultano statisticamente meno significative; i test invece, risultano significativi anche se il Log-Rank Test e il Wilcoxon Test perdono potenza a causa dell'intersezione delle curve. Quindi, si può affermare che non sussiste una differenza significativa tra i gruppi.

Si considerino ora, le funzioni di sopravvivenza ottenute prendendo in considerazione le caratteristiche dell'uomo. In *Figura 4.18*, si osserva tale funzione stratificata per il titolo di studio. Questa è molto simile a quella ottenuta per la donna, infatti, i più istruiti aspettano meno tempo prima di recarsi ad un centro di PMA. Inoltre, la differenza delle curve è statisticamente significativa.

Si osserva, in conclusione, la funzione di sopravvivenza (*Fig. 4.19*) stratificata per l'età che aveva l'uomo quando la coppia ha deciso di avere un figlio. Si nota,



**Fig. 4.18:** Funzione di Sopravvivenza stratificata per il titolo di studio dell'uomo.



**Fig. 4.19:** Funzione di Sopravvivenza stratificata per l'età in cui l'uomo ha cercato di avere un figlio.

analogamente alla funzione di sopravvivenza relativa alla donna, che all'aumentare degli anni dell'età dell'uomo, diminuisce il tempo che passa prima di rivolgersi a centri specializzati. A differenza della donna le curve suggeriscono che l'uomo sia più cauto nell'eseguire un ciclo di PMA; infatti, è evidente come le curve dell'età maschile siano più spostate verso destra e questo è dovuto principalmente al fatto che l'uomo risulta mediamente più vecchio della partner. Anche in questo caso la differenza delle curve è statisticamente significativa.

Perciò, si può affermare che i meno giovani e più istruiti in media aspettano meno tempo per rivolgersi ad un centro di PMA. È lecito pensare che una coppia, col passare degli anni senta che le possibilità di concepire un bambino diminuiscano e, quindi, non esiti a ricorrere anche a trattamenti di PMA. Inoltre, chi cerca di avere figli in età avanzata, solitamente, ha un'istruzione più elevata, motivo per cui le due modalità sono tra loro in correlazione (vedi *Figura A.2* in Appendice A). Questo fenomeno è analizzato nel paragrafo attraverso il modello di Cox.

### Modello di Cox

Dopo aver analizzato i risultati ottenuti attraverso l'utilizzo del metodo non parametrico di Kaplan-Meier, si è utilizzato il modello di Cox per verificare se e quali caratteristiche socio-demografiche degli individui, e della coppia, possono influenzare il tempo che intercorre da quando la coppia cerca di avere un figlio a quando viene sottoposta ad un ciclo di PMA al netto degli altri fattori. Sono stati creati due modelli: nel primo di prendono in considerazione le sole caratteristiche della donna, nel secondo si aggiungono anche le caratteristiche dell'uomo. Per quanto riguarda la scelta della variabili demografiche, sono state considerate nuovamente le due di cui sopra (titolo di studio ed età di quando ha cercato di avere un figlio) perché influiscono maggiormente sull'efficacia o meno delle tecniche di PMA (L. Lombardi, S. De Zorzo, 2013).

Come evidenziato nel paragrafo 3.5.2, il modello semiparametrico di Cox presuppone la proporzionalità tra i rischi; perciò è opportuno verificare dapprima tale ipotesi (Kleinbaum e Klein, 2005). In questo caso, è stato utilizzato il metodo grafico tracciando il logaritmo della funzione di rischio cumulata per ogni

strato delle variabili considerate. Le curve così rappresentate risultano parallele e ciò indica il rispetto dell'ipotesi di proporzionalità.

Primo Modello:

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_i(\text{Titolo di Studio } F)_i + \beta_j(\text{Eta Anno Cerca Figlio } F)_j) + \beta_k(\text{Ripartizione Geografica})_k$$

Secondo Modello:

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_i(\text{Titolo di Studio } F)_i + \beta_j(\text{Eta Anno Cerca Figlio } F)_j) + \beta_k(\text{Ripartizione Geografica})_k + \beta_n(\text{Titolo di Studio } M)_n + \beta_p(\text{Eta Anno Cerca Figlio } M)_p$$

$h_0(t)$  è la distribuzione del rischio relativa al gruppo di base (gruppo con tutte le covariate uguali a zero). Come gruppo di base si è considerata una donna laureata, con un'età maggiore o uguale a 41 anni. Sono stati presi in considerazione gli stessi parametri di riferimento anche per l'uomo.

I risultati ottenuti sono mostrati nella *Tabella 4.6*.

**Tab. 4.6:** Modello di Cox: stime di massima verosimiglianza.

		Analisi delle stime della massima verosimiglianza									
		Primo modello					Secondo modello				
Parametro		Stima dei parametri	Errore Standard	Chi-quadrato	Pr > Chi Quadr	Rapporto rischio	Stima dei parametri	Errore Standard	Chi-quadrato	Pr > Chi Quadr	Rapporto rischio
Titolo di Studio F	Istruzione inferiore al diploma	-0.3806	0.03609	1.112.074	<.0001	0.683	-0.32797	0.03492	882.227	<.0001	0.720
Titolo di Studio F	Diploma	-0.15117	0.02896	272.498	<.0001	0.860	-0.1311	0.02689	237.688	<.0001	0.877
Età F	meno di 35 anni	-133.492	0.06516	4.197.211	<.0001	0.263	-126.537	0.05839	4.696.868	<.0001	0.282
Età F	36-40 anni	-0.73885	0.06725	1.206.930	<.0001	0.478	-0.75534	0.05788	1.703.358	<.0001	0.470
Ripartizione Geografica	Centro	0.06863	0.03664	35.080	0.0611	1.071	0.06067	0.03319	33.415	0.0676	1.063
Ripartizione Geografica	Nord	0.09912	0.0298	110.635	0.0009	1.104	0.07426	0.02616	80.551	0.0045	1.077
Titolo di Studio M	Istruzione inferiore al diploma						-0.14391	0.0351	168.070	<.0001	0.866
Titolo di Studio M	Diploma						-0.03075	0.02873	11.457	0.2844	0.970
Età M	meno di 35 anni						-0.27438	0.03403	650.133	<.0001	0.760
Età M	36-40 anni						-0.09731	0.03393	82.262	0.0041	0.907

Per quanto riguarda il primo modello:

- analizzando il titolo di studio, si osserva che a parità delle altre condizioni, meno istruita è la donna e più alta è la probabilità che aumenti il tempo prima che la coppia chieda aiuto ad un centro per trattamenti di PMA;
- per quanto riguarda la variabile relativa all'età della donna, si nota che più questa è giovane e più tende ad aspettare prima di sottoporsi ad un ciclo di PMA;
- come già osservato con il metodo di Kaplan Meier, la ripartizione geografica non risulta significativa per quanto riguarda il confronto tra il Centro e il Sud, mentre dal confronto con il Nord si nota come le coppie del Sud aspettino più tempo.

I risultati ottenuti sono, quindi, in linea con quanto osservato con il metodo di KM. Pertanto, il gruppo di base considerato (donna laureata, residente al Sud con un'età uguale o superiore a 41 anni) è la descrizione della donna tipo che lascia passare meno tempo prima di rivolgersi ad un centro di PMA.

Per il secondo modello, invece, si sono ottenuti i seguenti risultati:

- per quanto riguarda il titolo di studio e l'età della donna, si nota lo stesso andamento del primo modello con dei valori leggermente inferiori per il titolo di studio e con dei valori pressoché uguali per l'età;
- la ripartizione geografica risulta ancora non significativa per quanto riguarda il confronto tra il Centro e il Sud, mentre la differenza del rischio di attesa tra coppie del Nord e del Sud si riduce rispetto a quanto visto per il primo modello;
- per quanto riguarda il titolo di studio dell'uomo, si nota che il confronto tra chi ha conseguito la laurea e chi ha un livello di istruzione inferiore al diploma non è significativo, mentre dal confronto tra chi ha conseguito la laurea e chi ha un livello di istruzione inferiore al diploma risulta che al diminuire del grado di istruzione aumenta il rischio che l'uomo aspetti un tempo maggiore prima di rivolgersi ad un centro specializzato in trattamenti di PMA;

- per quanto riguarda l'età che l'uomo aveva quando ha cercato di avere un figlio, si nota che più l'uomo è giovane e più alta la probabilità che aumenti il tempo prima che la coppia si rivolga ad un centro specializzato; in ogni caso l'effetto è minore rispetto a quello osservato per la donna.

Anche questo modello conferma le analisi eseguite in precedenza con il metodo di KM e con i risultati ottenuti dal primo modello: una coppia istruita e con un'età avanzata aspetta meno tempo rispetto a coppie più giovani e meno istruite. Questo risultato indica ancora una volta come l'età influenzi in modo decisivo il momento in cui la coppia sceglie di sottoporsi alle tecniche di PMA. Inoltre, il fatto che le donne maggiormente istruite aspettino meno può essere conseguenza di una capacità di affrontare e gestire a livello sia individuale che di coppia, l'evento infertilità in modo più razionale e forse aspettano di meno perché sono anche quelle che rimandano di più la maternità, e quindi sono quelle più vicine alla fine dell'età riproduttiva e sentono maggiormente l'urgenza del ricorso a tecniche di PMA. Alla luce di questo è ipotizzabile che non abbiano particolare motivo per esitare a chiedere una consulenza e un'assistenza medica. Inoltre, le coppie residenti al Nord attendono meno rispetto a quelle residenti al Sud; probabilmente perché al Nord è presente una miglior copertura di centri specializzati e una migliore informazione sui trattamenti di PMA.

#### 4.4 Le determinanti dell'efficacia dei trattamenti

Dopo aver esplorato le caratteristiche delle coppie e verificato come queste influenzino alcuni dei loro comportamenti, nell'ultima parte del lavoro si è cercato di capire se l'efficacia dei trattamenti è influenzata da alcune particolari caratteristiche della coppia. A questo scopo, come variabili risposta sono stati considerati due elementi:

- l'esito positivo della stimolazione: indica se la terapia ormonale, attuata per aumentare il numero di follicoli per ottenere un maggior numero di ovociti maturi dai quali è possibile trarre embrioni di buona qualità, ha avuto successo;

- gravidanza iniziata (esito BetaHCG): come già descritto, in queste analisi l'indicatore di gravidanza iniziata è rappresentato dall'esito dell'ormone BetaHCG: un ormone prodotto dal trofoblasto, tessuto che con il procedere della gravidanza si trasforma in placenta.

Essendo le variabili risposta dicotomiche, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica, in particolare, è stato scelto come riferimento l'esito positivo. Si è impiegato il metodo stepwise per selezionare le variabili significative. Oggetto delle seguenti analisi è la coppia e non il numero di cicli, in modo tale da evitare di conteggiare più volte la stessa coppia portando così ad una stima errata dei coefficienti.

Per ognuna di queste variabili sono stati costruiti tre modelli, nel primo sono state prese in considerazione, come covariate, le caratteristiche socio-demografiche della donna, nel secondo sono state aggiunte anche variabili riguardanti alcune caratteristiche dell'uomo, e nel terzo modello sono state incluse oltre alle caratteristiche socio-demografiche della donna, la differenza di età della coppia, il tipo di infertilità, il tipo di tecnica utilizzata e la dimensione e la ripartizione geografica del centro in cui la coppia ha eseguito il trattamento. La scelta delle variabili socio-demografiche non è casuale; infatti, le età, ripartizione geografica, titolo di studio e condizione professionale sono quelle che maggiormente influenzano l'efficacia delle tecniche di PMA (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013). Per quanto riguarda il tipo di infertilità, si vuole capire se anche questa variabile ha un effetto sull'efficacia dei trattamenti. Per quanto riguarda il tipo di tecnica, come già osservato dalle analisi esplorative, è lecito aspettarsi che influenzi in modo sostanziale le variabili risposta considerate. Inoltre, per verificare se anche il centro influisca sull'efficacia dei trattamenti, sono state aggiunte due sue caratteristiche: la dimensione e la ripartizione geografica.

#### **Variabile risposta esito stimolazione**

##### Primo Modello

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(Eta F)_i + \beta_j(Ripartizione Geografica)_j + \beta_k(Titolo di Studio F)_k + \beta_l(Condizione Professionale F)_l$$

Osservando gli Odds Ratio del primo modello riportati in *Tabella 4.7*, si osserva

**Tab. 4.7:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito della stimolazione.

		Stime degli Odds Ratio					
		Primo modello			Terzo modello		
		Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald		Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
Effetto	VS						
Età F meno di 35 anni	più di 41 anni	1.407	1.172	1.690	1.409	1.193	1.663
Età F 36-40 anni	più di 41 anni	1.217	1.023	1.449	1.177	1.006	1.378
Ripart. Geogr. Centro	Sud	0.648	0.530	0.792			
Ripart. Geogr. Nord	Sud	0.677	0.571	0.802			
Titolo di Studio F Istruzione inferiore al diploma	Laurea	0.659	0.545	0.796	0.756	0.637	0.899
Titolo di Studio F Diploma	Laurea	0.769	0.652	0.906	0.761	0.655	0.883
Tipo Infert. Femminile	Idiopatica				0.672	0.558	0.809
Tipo Infert. Maschile	Idiopatica				1.051	0.875	1.262
Tipo Infert. Femm+Masc	Idiopatica				0.723	0.598	0.873
Livello Trattamento IUI	PMA				0.710	0.620	0.813
DimCentro meno di 100 cicli	più di 1000 cicli				2.520	1.845	3.442
DimCentro tra 101-400 cicli	più di 1000 cicli				0.979	0.807	1.189
DimCentro tra 401-700 cicli	più di 1000 cicli				0.672	0.567	0.796
DimCentro tra 700-1000 cicli	più di 1000 cicli				1.056	0.864	1.290

che:

- per quanto riguarda l'età della donna, avere meno di 35 anni o un'età compresa tra 36 e 40 anni comporta una possibilità maggiore di un esito positivo alla stimolazione rispettivamente del 41% e del 22%, rispetto ad una donna con più di 41 anni;



- passando all'effetto della variabile ripartizione geografica si può vedere che vivere al Sud porta ad una maggior probabilità di un esito positivo alla stimolazione rispetto alle coppie che vivono al Centro o al Nord;
- per quanto riguarda il titolo di studio della donna al diminuire del grado di istruzione le possibilità di un esito positivo alla stimolazione si riducono.

Da questo primo modello si osserva nuovamente che l'età e il titolo di studio hanno un effetto sostanziale sull'efficacia dei trattamenti: più la donna è giovane ed istruita e più il trattamento ha probabilità di successo (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013). Inoltre, probabilmente, le donne istruite risultano essere quelle che leggono in maniera maggiormente dettagliata le istruzioni mediche, ottenendo così dei risultati migliori.

Questo primo modello ha un valore di AUC molto basso pari a 0.58, che indica che probabilmente non sono state prese in considerazione tutte le variabili e colte tutte caratteristiche che influenzano l'esito del trattamento.

Nel secondo modello sono state inserite, oltre alle caratteristiche della donna, anche quelle dell'uomo:

Secondo Modello:

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(\text{Eta } F)_i + \beta_j(\text{Ripartizione Geografica})_j + \\ \beta_k(\text{Titolo di Studio } F)_k + \beta_l(\text{Condizione Professionale } F)_l + \\ \beta_m(\text{Titolo di Studio } M)_m + \beta_n(\text{Eta } M)_n$$

In questo modello sono stati ottenuti gli stessi risultati del primo. Gli Odds Ratio sono riportati in *Tabella A.3* in Appendice A. Questo risultato indica che le caratteristiche dell'uomo non influenzano l'esito della stimolazione; risultato più che comprensibile visto che il trattamento è effettuato sulla donna.

Nel terzo modello sono state inserite ulteriori variabili: la tecnica del trattamento, il tipo di infertilità, la dimensione e la ripartizione geografica del centro e la differenza di età tra i membri della coppia.

Terzo Modello

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(\text{Eta } F)_i + \beta_j(\text{Ripartizione Geografica})_j + \\ \beta_k(\text{Titolo di Studio } F)_k + \beta_l(\text{Condizione Professionale } F)_l \\ \beta_m(\text{Differenza di Eta})_m + \beta_n(\text{Tipo Infertilita})_n + \\ \beta_q(\text{Tipo Trattamento})_q + \beta_p(\text{Dimensione Centro})_p + \\ \beta_s(\text{Ripart Geog Centro})_s$$

Il metodo stepwise ha selezionato cinque variabili: l'età della donna, il titolo di studio della donna, il tipo di trattamento, il tipo di infertilità e la dimensione del centro. Gli Odds Ratio corrispondenti sono riportati in *Tabella 4.7*, e mostrano che:

- per quanto riguarda l'età della donna, avere meno di 35 anni o un'età compresa tra i 36 e i 40 anni comporta una probabilità maggiore di un esito positivo alla stimolazione rispettivamente del 41% e del 18%, rispetto ad una donna con più di 41 anni. Dal confronto con il primo modello si nota che la prima modalità assume lo stesso valore, a differenza della seconda modalità che ora è leggermente inferiore.
- per quanto riguarda il titolo di studio della donna, al diminuire del grado di istruzione si riducono le probabilità di un esito positivo alla stimolazione. Dal confronto con il primo modello emerge una leggera diminuzione del rischio di un esito positivo alla stimolazione per le donne con livello di istruzione inferiore al diploma, mentre la seconda modalità (diploma) assume lo stesso valore;
- l'effetto del tipo di infertilità non risulta significativo per la modalità "infertilità maschile". In generale, essere affetti da infertilità idiopatica aumenta il rischio di un esito positivo alla stimolazione rispetto alle altre tipologie di infertilità;
- per quanto riguarda la variabile che descrive il tipo di trattamento, coloro che eseguono un trattamento di Inseminazione Semplice hanno il 52% in

meno di possibilità di avere un esito positivo alla stimolazione, rispetto a chi esegue un trattamento con tecniche di II e III livello;

- per quanto riguarda la variabile dimensione del centro, risulta significativo il confronto sia dei centri che hanno eseguito 401-700 cicli e sia di quelli della tipologia più piccola (meno di 100 cicli) con i centri di maggiore dimensione (più di 1 000 cicli) assunti come riferimento. Si potrebbe affermare che chi si rivolge al centro specializzato più piccolo ha più del doppio di possibilità di ottenere un esito positivo alla stimolazione, mentre chi si rivolge al centro che esegue 401-700 cicli ha il 33% di possibilità in meno di ottenere un esito positivo.

Si può notare come il terzo modello sia in linea con i risultati ottenuti nel primo per quanto riguarda sia l'età che il titolo di studio della donna. Non risulta, invece, significativa la ripartizione geografica della coppia. È risultata significativa la tipologia di trattamento utilizzata che mostra una maggior probabilità di successo da parte delle tecniche di II e III livello che nonostante l'alto livello di invasività e di complessità sono probabilmente le tecniche più avanzate che garantiscono risultati migliori.

L'AUC di questo modello è 0.62, più alto rispetto a quelli ottenuti negli altri due modelli, ma non abbastanza per ritenere di aver colto tutte le caratteristiche che influenzano l'esito del trattamento. Dunque, è lecito pensare che l'esito della stimolazione sia determinato da numerose caratteristiche, in particolare dall'età della donna, dal titolo di studio, dal tipo d'infertilità e dal tipo di trattamento, ma anche da altre variabili che non si sono prese in considerazione, come quelle variabili riguardanti le caratteristiche mediche o lo stile di vita della donna, la cui omissione potrebbe spiegare il basso valore di AUC.

Di seguito, si analizza la seconda variabile risposta considerata.

#### **Variabile risposta gravidanza iniziata (esito BetaHCG)**

Quarto Modello:

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(\text{Eta } F)_i + \beta_j(\text{Ripartizione Geografica})_j + \\ \beta_k(\text{Titolo di Studio } F)_k + \beta_l(\text{Condizione Professionale } F)_l$$

Osservando gli Odds Ratio del quarto modello riportati in *Tabella 4.8*, si osserva

**Tab. 4.8:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito del BetaHCG.

Effetto		VS		Stime degli Odds Ratio			
				Quarto modello		Sesto modello	
				Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald		Stima puntuale
Età F meno di 35 anni	più di 41 anni	2.395	2.059		2.786	2.806	
Età F 36-40 anni	più di 41 anni	1.945	1.673	2.262	2.146	1.839	2.504
Ripart. Geogr. Centro	Sud	1.275	1.115	1.459			
Ripart. Geogr. Nord	Sud	0.863	0.775	0.961			
Titolo di Studio F Istruzione inferiore al diploma	Laurea	0.791	0.694	0.902	0.786	0.685	0.901
Titolo di Studio F Diploma	Laurea	0.912	0.819	1.016	0.898	0.802	1.005
DimCentro meno di 100 cicli	più di 1000 cicli				0.755	0.607	0.941
DimCentro tra 101-400 cicli	più di 1000 cicli				1.106	0.952	1.285
DimCentro tra 401-700 cicli	più di 1000 cicli				1.055	0.908	1.225
DimCentro tra 700-1000 cicli	più di 1000 cicli				1.161	0.982	1.372
Livello Trattamento IUI	PMA				0.233	0.205	0.265
Ripart. Geogr. centro Centro	Sud				1.431	1.215	1.684
Ripart. Geogr. centro Nord	Sud				0.890	0.763	1.039

che:

- per quanto riguarda l'età, più la donna è giovane maggiore è la probabilità di successo nell'esito BetaHCG;
- per quanto riguarda la ripartizione geografica non risulta significativo il confronto tra il Centro e il Sud, mentre si può vedere che vivere al Sud porta ad una maggior probabilità di un esito positivo al BetaHCG rispetto alle coppie che vivono al Nord;

- per quanto riguarda il titolo di studio, risulta significativo solamente il confronto tra la modalità laurea e quella scuola media inferiore, da cui risulta che una donna laureata ha più probabilità di ottenere un esito BetaHCG positivo.

Anche in questo modello si osserva che, come descritto precedentemente, l'età e il titolo di studio hanno un effetto sostanziale sull'efficacia dei trattamenti: più la donna è giovane ed istruita e più il trattamento ha possibilità di successo (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013). Le donne istruite hanno più strumenti culturali e sono quindi in grado di chiedere aiuto quando è necessario ottenendo così dei risultati migliori. Inoltre, risultano essere più sane e questo porta a far sì che partano da condizioni sanitarie migliori rispetto a quelle meno istruite (G. Civenti, 2015).

È stato ottenuto un valore di AUC molto basso pari a 0.60, che indica che le variabili utilizzate non sono sufficienti a spiegare il fenomeno nella sua totalità, altri fattori dovrebbero essere considerati per capire quali elementi influenzano l'esito del trattamento.

Nel quinto modello sono state inserite, oltre a quelle della donna, anche le caratteristiche dell'uomo:

Quinto Modello:

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(Eta F)_i + \beta_j(Ripartizione Geografica)_j + \\ \beta_k(Titolo di Studio F)_k + \beta_l(Condizione Professionale F)_l \\ \beta_m(Titolo di Studio M)_m + \beta_n(Eta M)_n$$

In questo modello sono stati ottenuti gli stessi risultati del quarto modello; gli Odds Ratio sono riportati in *Tabella A.4* in Appendice A. Questo risultato indica che le caratteristiche dell'uomo non influenzano l'esito della stimolazione; risultato più che comprensibile visto che il trattamento è effettuato sulla donna.

Nel sesto modello sono state inserite le seguenti caratteristiche: tecnica del trattamento, tipo di infertilità, dimensione e ripartizione geografica del centro e differenza di età della coppia:

Sesto Modello:

$$\ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_i(Eta F)_i + \beta_j(Ripartizione Geografica)_j + \\ \beta_k(Titolo di Studio F)_k + \beta_l(Condizione Professionale F)_l \\ \beta_m(Differenza di Eta)_m + \beta_n(Tipo Infertilita)_n + \\ \beta_q(Tipo Trattamento)_q + \beta_p(Dimensione Centro)_p + \\ \beta_s(Ripart Geog Centro)_s$$

Il metodo stepwise ha selezionato solo cinque variabili: l'età della donna, la ripartizione geografica del centro, il titolo di studio della donna, il tipo di trattamento e la dimensione del centro. Gli Odds Ratio corrispondenti sono riportati in *Tabella 4.8*, e mostrano che:

- per quanto riguarda l'età della donna, più la donna è giovane, maggiore è la probabilità di successo dell'esito BetaHCG. Dal confronto con il quarto modello si nota che i valori aumentano in modo sostanziale per quanto riguarda la modalità meno di 35 anni e in maniera minore se si considerano le donne d'età compresa tra i 36 e i 41 anni;
- per quanto riguarda il titolo di studio della donna risulta significativo solamente il confronto tra le modalità laurea, presa come riferimento, e quella relativa ad un grado di istruzione inferiore al diploma: una donna poco istruita ha il 21% in meno di possibilità di ottenere un esito positivo al BetaHCG rispetto ad una donna laureata. I risultati ottenuti sono gli stessi del quarto modello;
- per quanto riguarda la dimensione del centro, risulta significativo solamente il confronto tra la tipologia più grande e più piccola di centro: chi si rivolge ad un centro specializzato di piccole dimensioni (meno di 100 cicli) ha il 24% di possibilità in meno di ottenere un esito positivo al BetaHCG rispetto a chi ha eseguito il trattamento in un centro di grandi dimensioni (più di 1 000 cicli);

- per quanto riguarda la variabile che descrive il tipo di trattamento, chi esegue un trattamento di Inseminazione Semplice ha il 77% in meno di probabilità di ottenere un esito positivo al BetaHCG rispetto a chi si sottopone a un trattamento con tecniche di II e III livello;
- per quanto riguarda la variabile ripartizione geografica del centro, risulta significativo solamente il confronto tra il Sud e il Centro, da cui si osserva che rivolgersi ad una struttura specializzata del Centro aumenta la probabilità di successo all'esito del BetaHCG del 43%.

Si può notare come il sesto modello sia in linea con i risultati ottenuti nel quarto per quanto riguarda sia l'età che il titolo di studio della donna. Non risulta, invece, significativa la ripartizione geografica della coppia a causa probabilmente della presenza della variabile relativa alla ripartizione geografica del centro. È risultata significativa la tipologia di trattamento utilizzata che mostra una maggior possibilità di successo da parte delle tecniche di II e III livello.

L'AUC di questo modello è 0.69, più alto rispetto di quelli ottenuti dagli altri due modelli, ma non abbastanza per ritenere di aver colto la totalità delle caratteristiche che influenzano il trattamento. Dunque, è lecito pensare che l'esito della stimolazione sia determinato da numerose caratteristiche, in particolare dall'età della donna, dal titolo di studio e dal tipo di trattamento, ma il basso valore di AUC potrebbe essere dovuto all'omissione di variabili che non si sono prese in considerazione e che potrebbero spiegare una parte consistente del fenomeno, come variabili riguardanti le caratteristiche mediche (conservazione degli embrioni, tipologia di stimolazione) o i comportamenti della donna (attività fisica, fumo).

Inoltre, in tutti i modelli non è mai risultata significativa la condizione professionale della donna, probabilmente perché il suo effetto è stato assorbito dalla variabile riguardante il titolo di studio. La variabile riguardante la differenza di età tra i componenti della coppia non è mai risultata significativa, nei due modelli in cui è stata utilizzata (terzo e sesto modello); in questo caso, probabilmente, l'effetto è stato mascherato dalla variabile riguardante l'età della donna, che, co-

me visto anche in precedenza, gioca un ruolo di primo piano in tutte le analisi effettuate.

I risultati ottenuti da questi sei modelli mostrano che l'efficacia del trattamento di PMA (esito stimolazione ed esito BetaHCG) è dovuta principalmente a tre variabili: età della donna, titolo di studio della donna e tipologia di trattamento. L'età e il titolo di studio hanno un effetto sostanziale sull'efficacia dei trattamenti: più la donna è giovane ed istruita e più il trattamento ha possibilità di successo (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013). Inoltre, le donne maggiormente istruite hanno un bagaglio culturale che permette loro di chiedere una consulenza ed un'assistenza medica in modo più selettivo ed efficace, oltre al fatto che risultano essere più sane, infatti, tendono a bere e a fumare in misura minore rispetto a quelle con un livello di istruzione inferiore (C. E. Ross, Chia-ling Wu, 1995) e ciò contribuisce ad aumentare le probabilità di concepire un figlio. Bisogna anche tenere in considerazione le donne più istruite posticipano di più la maternità e quindi risultano più attente perché sentono di avere meno tempo a loro disposizione per concepire. Per quanto riguarda l'uomo, è stato dimostrato che non influisce in alcun modo sull'efficacia del trattamento; infatti, nessuna sua caratteristica è risultata significativa. Questo risultato è alquanto comprensibile dal momento che il trattamento è eseguito sul corpo della donna. Inoltre, già dalle analisi esplorative, è stato evidenziato come la tipologia di trattamento abbia un ruolo fondamentale sull'efficacia del trattamento: le tecniche di II e III livello presentano generalmente il doppio di probabilità di successo (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011).



# Capitolo 5

## Conclusioni

Il dataset derivante dall'indagine sullo "Studio sui cicli singoli di trattamento con l'applicazione di tecniche di PMA" si è rivelato, dopo averlo trattato per garantire la coerenza dei dati, una buona fonte di dati. Infatti, molti risultati ottenuti sono stati confrontati con i dati aggregati pubblicati dall'Istituto Superiore della Sanità e si sono dimostrati in accordo con questi.

Dalle analisi esplorative condotte è emerso che esiste un profilo tipo delle coppie che si sottopone a cicli di PMA; si tratta di coppie sposate o conviventi di età superiore ai 35 anni, dal titolo di studio medio - elevato e, per la maggior parte dei casi, con entrambi i membri occupati professionalmente.

Inoltre, si è osservato che esiste effettivamente una mobilità tra la regione di residenza della coppia e il centro scelto, e che questa ha una tendenza che va da Sud a Nord con dei centri e delle regioni, come ad esempio la Toscana, che risultano più attrattivi di altri. Questo è dovuto principalmente al fatto che la legislazione cambia da regione a regione e che c'è una maggiore concentrazione di centri privati convenzionati e pubblici al Nord rispetto al Sud. Sarebbe stato interessante analizzare più in dettaglio la parte relativa alla mobilità della coppia, ma a causa del campione ristretto di centri non è stato possibile indagare ulteriormente. Inoltre, sarebbe stato utile sapere se i centri analizzati sono privati, privati convenzionati o pubblici, ma purtroppo nel dataset non era presente alcuna variabile che fornisse indicazioni in tal senso.

Per quanto riguarda le analisi di durata effettuate sul tempo che trascorre

dal momento in cui la coppia ha iniziato a cercare un figlio e il momento in cui si rivolge al centro di PMA, è risultato in media pari a 3-4 anni. Inoltre, è emerso che c'è una notevole differenza tra i vari gruppi di coppie considerate. Infatti, le coppie più anziane tendono a far trascorrere meno tempo prima di rivolgersi ai centri specializzati rispetto alle coppie più giovani; analogamente, all'aumentare del livello di istruzione della coppia il tempo trascorso diminuisce. Infine, si è osservato che gli esiti della stimolazione al ciclo di PMA e gli esiti della gravidanza sono determinati da una parte consistente di casualità, che, però, potrebbe essere dovuta a delle variabili che non si sono prese in considerazione. Inoltre, gli esiti del trattamento sono dovuti principalmente a tre variabili: età della donna, titolo di studio della donna e tipologia di trattamento. L'età e il titolo di studio hanno un effetto sostanziale sull'efficacia dei trattamenti: più la donna è giovane ed istruita e più il trattamento ha possibilità di successo (L. Lombardi, S. De Zordo, 2013). Le donne maggiormente istruite hanno una conoscenza che permette loro di chiedere una consulenza ed un'assistenza medica in modo più selettivo ed efficace, oltre al fatto che risultano avere una costituzione più sana e tendono a bere e a fumare in misura minore rispetto a quelle con un livello di istruzione inferiore (C. E. Ross, Chia-ling Wu, 1995) e ciò contribuisce ad aumentare le probabilità di concepire un figlio. Le donne più istruite sono anche quelle che posticipano di più la maternità e quindi risultano più attente perché sentono di avere meno tempo a loro disposizione per concepire. Invece, per quanto riguarda l'uomo, è stato dimostrato che non influisce in alcun modo sull'efficacia del trattamento; infatti, nessuna sua caratteristica è risultata significativa.

Purtroppo non si sono utilizzate tutte le informazioni contenute del dataset, in particolare le variabili riguardanti gli aspetti più strettamente medici. Sarebbe, sicuramente, interessante analizzare il dataset più in profondità concentrandosi su queste caratteristiche e collaborando, magari, con un persona specializzata.

Nel corso delle analisi, è stato dimostrato come l'età sia una variabile determinante ai fini di un buon esito delle tecniche di PMA. Quindi, considerando i continui tagli in ambito della sanità pubblica, le politiche pubbliche dovrebbero concentrare gli investimenti sulle donne più giovani ponendo eventualmente un

limite di età dopo il quale la donna non può più accedere ai trattamenti di PMA. Tuttavia, una simile operazione dovrebbe essere necessariamente accompagnata da un'adeguata campagna informativa che istruisca le coppie sulle tecniche di PMA e che convinca loro a non esitare prima di chiedere aiuto ad un centro specializzato.



# Appendice A

## Tabelle

**Tab. A.1:** Frequenza tra la condizione professionale femminile e quella maschile.

Tabella di Condizione Professionale M per Condizione Professionale F								
		Condizione Professionale F						
		Occupato	Disoccupato	In cerca di primo lavoro	Casalinga	Studente	Altro	Totale
<b>Frequenza</b>	<b>Occupato</b>	1329	65	4	249	18	9	1674
<b>Percentuale</b>		76.38	3.74	0.23	14.31	1.03	0.52	96.21
<b>Pct riga</b>		79.39	3.88	0.24	14.87	1.08	0.54	
<b>Pct col</b>		98.01	89.04	80	93.26	100	42.86	
	<b>Disoccupato</b>	19	5	1	12	0	1	38
		1.09	0.29	0.06	0.69	0	0.06	2.18
		50	13.16	2.63	31.58	0	2.63	
		1.4	6.85	20	4.49	0	4.76	
	<b>Studente</b>	1	0	0	1	0	0	2
		0.06	0	0	0.06	0	0	0.11
		50	0	0	50	0	0	
		0.07	0	0	0.37	0	0	
	<b>Altro</b>	7	3	0	5	0	11	26
		0.4	0.17	0	0.29	0	0.63	1.49
		26.92	11.54	0	19.23	0	42.31	
		0.52	4.11	0	1.87	0	52.38	
	<b>Totale</b>	1356	73	5	267	18	21	1740
		77.93	4.2	0.29	15.34	1.03	1.21	100

Tab. A.2: Frequenza tra il titolo di studio e l'età della donna.

Tabella di Titolo di Studio F per Età F							
	Titolo di Studio F	Età F					Totale
		meno di 25 anni	26-30 anni	31-35 anni	36-40 anni	più di 41 anni	
Frequenza	<b>Licenza Elementare</b>	10	41	81	137	55	324
Percentuale		0.07	0.3	0.58	0.99	0.4	2.34
Pct riga		3.09	12.65	25	42.28	16.98	
Pct col		6.94	3.75	2.03	2.39	1.91	
	<b>Scuola Media Inferiore</b>	81	381	901	1087	534	2984
		0.58	2.75	6.51	7.85	3.86	21.55
		2.71	12.77	30.19	36.43	17.9	
		56.25	34.83	22.62	18.92	18.52	
	<b>Diploma</b>	52	526	1937	2542	1230	6287
		0.38	3.8	13.99	18.36	8.88	45.4
		0.83	8.37	30.81	40.43	19.56	
		36.11	48.08	48.62	44.25	42.66	
	<b>Laurea</b>	1	146	1065	1978	1064	4254
		0.01	1.05	7.69	14.28	7.68	30.72
		0.02	3.43	25.04	46.5	25.01	
		0.69	13.35	26.73	34.44	36.91	
	<b>Totale</b>	144	1094	3984	5744	2883	13849
		1.04	7.9	28.77	41.48	20.82	100

**Tab. A.3:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito delle stimolazione (modello con covariate le caratteristiche della donna e dell'uomo).

<b>Stime degli odds ratio</b>				
<b>Effetto</b>	<b>VS</b>	<b>Stima puntuale</b>	<b>Limiti di confidenza</b>	
			<b>al 95% di Wald</b>	
<b>Età F meno di 25 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	0.673	0.340	1.335
<b>Età F 26-30 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	1.532	1.034	2.270
<b>Età F 31-35 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	1.602	1.239	2.071
<b>Età F 36-40 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	1.102	0.886	1.372
<b>Ripart. Geogr. Centro</b>	<b>Sud</b>	0.496	0.385	0.641
<b>Ripart. Geogr. Nord</b>	<b>Sud</b>	0.595	0.475	0.744
<b>Titolo di Studio F Licenza Elementare</b>	<b>Laurea</b>	0.502	0.278	0.906
<b>Titolo di Studio F Scuola Media Inferiore</b>	<b>Laurea</b>	0.718	0.559	0.921
<b>Titolo di Studio F Diploma</b>	<b>Laurea</b>	0.827	0.669	1.022

**Tab. A.4:** Odds Ratio della regressione logistica per l'analisi dell'esito del BetaHCG (modello con covariate le caratteristiche della donna e dell'uomo).

<b>Stime degli odds ratio</b>				
<b>Effetto</b>	<b>VS</b>	<b>Stima puntuale</b>	<b>Limiti di confidenza</b>	
			<b>al 95% di Wald</b>	
<b>Età F meno di 25 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	3.938	2.338	6.633
<b>Età F 26-30 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	3.016	2.352	3.868
<b>Età F 31-35 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	2.897	2.393	3.506
<b>Età F 36-40 anni</b>	<b>più di 41 anni</b>	2.335	1.942	2.809
<b>Ripart. Geogr. Centro</b>	<b>Sud</b>	1.154	0.984	1.352
<b>Ripart. Geogr. Nord</b>	<b>Sud</b>	0.882	0.773	1.007

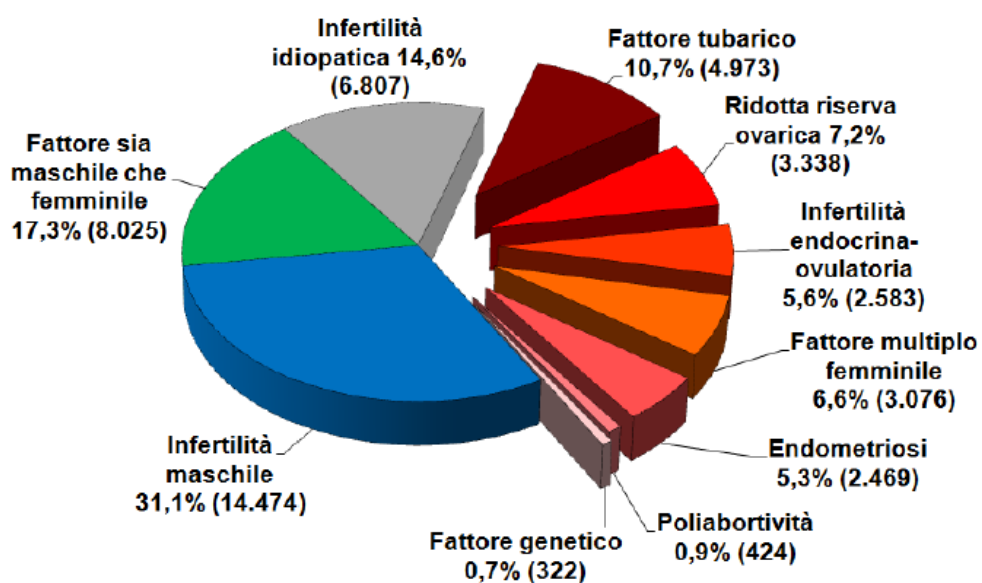




## Appendice B

### Grafici

Cause di infertilità attribuite alle coppie che si sono sottoposte a tecniche di II e III livello



**Fig. B.1:** Distribuzione delle coppie trattate con tecniche di II e III livello, secondo le cause di infertilità - anno 2011. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto). (G. Scaravelli, V. Vigiliano et al., 2011).



# Bibliografia

- [1] Ministero della Salute, 2013. *Le tecniche di PMA si utilizzano, sempre su consiglio medico, per aiutare le coppie in cui il concepimento non avviene spontaneamente*, <http://www.salute.gov.it/portale/salute> [09/17, 2015].
- [2] P.M.A. Online, 2005. *P.M.A.*, <http://www.PMAonline.altervista.org> [09/17, 2015].
- [3] M. Fontana, 2014. *La Procreazione Medicalmente Assistita in Italia. Un percorso in continua evoluzione*.
- [4] Comune di Parma, 2005. *I 4 QUESITI*, <http://www.elezioni.comune.parma.it/referendum2005/quesiti.asp> [10/28, 2015].
- [5] Il Post, 2014. *Le nuove regole sulla fecondazione eterologa*, <http://www.ilpost.it/2014/09/04/fecondazione-eterologa-regioni-legge-40> [09/17, 2015].
- [6] F. Shenfield, J. de Mouzon, G. Pennings, A.P. Ferraretti, A. Nyboe Andersen, G. de Wert e V. Goossens, 2010. *Cross border reproductive care in six European countries*, Human Reproduction.
- [7] L. Gabaglio, E. Manacorda, 2015. *Fecondazione eterologa: mancano i donatori e le coppie ricominciano ad andare all'estero*, <http://espresso.repubblica.it/inchieste/2015/03/06/news/fecondazione> [09/17, 2015].

- [8] Governo e Parlamento, 2013. *Malasanità. La relazione finale della Commissione di Inchiesta della Camera. Nel mirino 570 casi e 400 morti "sospette"*, <http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento> [10/20, 2015].
- [9] Cittadinanzattiva, 2013. *Procreazione Medicalmente Assistita*, <http://www.cittadinanzattiva.it/faq/salute> [10/20, 2015].
- [10] F. Angelini, 14/10/2015. *Nuove Linee Guida e vecchi problemi: la legge n. 40/2004, sulla Procreazione medicalmente assistita, fra modifiche giurisprudenziali, inadempienze statali e iniziative regionali*, <http://www.eticaeconomia.it> [10/20, 2015].
- [11] M. Truncellito, 2008. *Tutte le tecniche di procreazione medicalmente assistita*, <http://www.nostrofiglio.it/concepimento/fecondazione-assistita/tecniche-procreazione-medicalmente-assistita> [09/17, 2015].
- [12] A. Gibotti, 2008. *Contraccezione, fecondazione assistita: nozioni di biologia*, [http://www.diocesidicomo.it/como/allegati/33457/Annalisa\\_contraccezione](http://www.diocesidicomo.it/como/allegati/33457/Annalisa_contraccezione) [09/17, 2015].
- [13] G. Scaravelli, V. Vigiliano, R. De Luca, S. Bolli, J.M. Mayorga, P. D'Alloja, R. Spoletini, S. Fiaccavento, L. Speciale, M. Bucciarelli, 2011. *VII Report, Attività del Registro Nazionale Italiano della Procreazione Medicalmente Assistita*.
- [14] D. Piccolo, 1998. *Statistica*, Il Mulino.
- [15] Singer, Willet, 2003. *Applied longitudinal data analysis*, Oxford University Press.
- [16] Kleinbaum, David G., Klein, Mitchel, 2005. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, New York, Springer.
- [17] L. Berardi, 2012. *Pma. Vi hanno fatto ricorso 69.797 coppie, 12.506 i nati vivi. Relazione 2012 al Parlamento*, <http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php> [11/01, 2015].

- [18] L. Lombardi, S. De Zordo, 2013. *La procreazione medicalmente assistita e le sue sfide. Generi, tecnologie e disuguaglianze*, Franco Angeli.
- [19] R. Agosti, 2014. *Beta HCG*, <http://www.betahcg.it> [10/14, 2015].
- [20] M. Joffe, J. Key, N. Best, TK Jensen, N. Keiding, 2009. *The role of biological fertility in predicting family size*, Human Reproduction.
- [21] Istat, 2014. *Rapporto annuale 2014 La situazione del Paese*, Istat.
- [22] H. Leridon, 2004. *Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment*. Human Reproduction.
- [23] R. Visigalli, 2015. *Desiderare un figlio. Un sostegno psicologico per affrontare i trattamenti di fecondazione omologa ed eterologa*, Franco Angeli.
- [24] G. Civenti, 2015. *Una casa tutta per sé. Indagine sulle donne che vivono da sole*, Franco Angeli.
- [25] C. E. Ross, Chia-ling Wu, 1995. *The Links Between Education and Health*, American Sociological Review.
- [26] M. Mills, R. R Rindfuss, P. McDonald, E. te Velde, 2011. *Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives*, Human Reproduction.



*Desidero ringraziare tutti coloro che hanno contribuito nella realizzazione di questa tesi. In particolar modo la Prof.ssa Maria Letizia Tanturri e la Dott.ssa Annalisa Donno per la loro preziosa disponibilità mostratami in questi mesi. Ringrazio il mio fidanzato Alberto, mia sorella Valeria, mio cognato Simone e la mia amica Maddalena per essersi generosamente prestati a leggere l'elaborato allo scopo di suggerirmi eventuali modifiche da apportare. Un ringraziamento particolare anche ai miei compagni di corso, Giulia e Stefano, per gli utili consigli ricevuti in ambito statistico. Infine, vorrei ringraziare di cuore i miei genitori che mi hanno permesso di completare serenamente questo percorso di studi senza mai farmi mancare nulla.*

