

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 11 aprile 2008

Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Vista la legge 19 febbraio 2004, n. 40, concernente norme in materia di procreazione medicalmente assistita e, in particolare, l'art. 7, comma 1;

Vista la legge 28 marzo 2001, n. 145, di ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignita' dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta ad Oviedo il 4 aprile 1997, nonche' del protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanita' espresso nella seduta del 14 luglio 2004;

Visto il proprio decreto 21 luglio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 16 agosto 2004, n. 191, recante linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita;

Sentito l'Istituto superiore di sanita', agli effetti del citato art. 7, comma 1, della legge n. 40 del 2006, circa le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita;

Visti il parere espresso dal Consiglio superiore di sanita' e la deliberazione del Comitato di presidenza dello stesso Consiglio, rispettivamente in data 19 luglio 2007 e in data 9 aprile 2008;

Decreta:

Art. 1.

1. E' adottata una versione aggiornata delle Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, allegate come parte integrante del presente decreto, che sostituisce il decreto ministeriale 21 luglio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 16 agosto 2004, n. 191.

Art. 2.

1. Il presente decreto sara' pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 11 aprile 2008

Il Ministro: Turco

Allegato

LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE PROCEDURE E DELLE
TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (Art. 7, legge n.
40/2004)

Premessa.

La legge 19 febbraio 2004, n. 40 «Norme in materia di procreazione medicalmente assistita», all'art. 7 prevede la definizione da parte del Ministro della salute di «linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita», linee guida «vincolanti per

tutte le strutture autorizzate».

La stessa legge stabilisce modalita' che sono da rapportarsi all'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita la cui definizione sara' parte integrante delle presenti linee guida.

Verranno quindi presi in considerazione anche:

il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (art. 4);

la gradualita' nel ricorso alle tecniche (art. 4);

il consenso informato da parte di coloro che si sottopongono alle tecniche stesse (art. 6);

l'accertamento dei requisiti previsti per le coppie alle quali si applicano le tecniche di procreazione medicalmente assistita (art. 12);

le disposizioni concernenti la sperimentazione sugli embrioni umani (articolo 13);

i limiti all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita sugli embrioni (art. 14).

Scopo delle presenti linee guida e' quello di fornire chiare indicazioni agli operatori delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita affinche' sia assicurato il pieno rispetto di quanto dettato dalla legge.

Introduzione.

Secondo una prima definizione la sterilita', almeno nella donna, andrebbe distinta dall'infertilita', intesa come incapacita' di condurre la gravidanza fino all'epoca di vitalita' fetale. Nell'uomo, invece, essendo il concetto di aborto ovviamente estraneo alla patologia della riproduzione, i due termini vengono largamente utilizzati come sinonimi.

Secondo un'altra definizione una coppia e' considerata infertile quando non e' stata in grado di concepire e di procreare un bambino dopo un anno o piu' di rapporti sessuali non protetti, mentre e' sterile la coppia nella quale uno o entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non rende possibile la procreazione. Secondo questa interpretazione il termine «sterilita» si riferisce, quindi, ad una condizione piu' grave e comunque assoluta di «infertilita» riguardante la coppia e non il singolo membro di essa.

Ai fini delle presenti linee guida i due termini, infertilita' e sterilita', saranno usati come sinonimi.

Viene definita sterilita' (infertilita) l'assenza di concepimento, oltre ai casi di patologia riconosciuta, dopo 12/24 mesi di regolari rapporti sessuali non protetti.

Tutte le coppie che non ottengono gravidanza nei termini sopra definiti costituiscono la popolazione delle coppie infertili. Questa popolazione e' costituita da:

coppie sterili nelle quali siano stati accertati fattori di sterilita' di almeno uno dei due coniugi;

coppie con sterilita' idiopatica, nelle quali non sia stato possibile accertare un definito fattore responsabile;

coppie subfertili, per ragioni biologiche o per ripetuta abortivita' spontanea.

I dati relativi all'incidenza ed alle principali cause di sterilita' sono simili a livello mondiale.

----> vedere tabella a pag 21 <----

Nella tabella che segue sono riportati i dati pubblicati da

Collins e Spira.

Nella nostra società motivazioni molteplici di ordine sociale, economico e culturale portano molte donne a rinviare oltre la terza decade di vita la ricerca di un concepimento. Dagli ultimi dati relativi alla natalità in Europa, infatti, emerge che l'età media in cui la donna italiana partorisce il primo figlio è 30 anni, dato aumentato rispetto al precedente rilievo del 1990 dove risultava essere di 29 anni.

Il fattore temporale si concretizza in tre differenti aspetti e condiziona le strategie diagnostiche:

- età della donna;
- esposizione alla probabilità di concepire;
- riserva ovarica.

Età della donna: è uno dei principali limiti posti alla fertilità umana. Con l'età, inoltre, aumenta il rischio di abortire spontaneamente. Tale rischio risulta essere pari al 10% circa per donne di età < 30 anni, al 18% per i soggetti con età compresa fra i 30 e i 39 anni, al 34% per le donne intorno ai 40 anni. Donne di età superiore ai 35 anni hanno una più elevata probabilità di avere difficoltà riproduttive in relazione ad aneuploidie determinate da non-disgiunzioni cromosomiche.

La capacità riproduttiva della coppia subisce un declino con l'età. Tale fenomeno si manifesta in maniera più sensibile nella donna; l'aspettativa di avere un figlio per una coppia nella quale è presente una donna di età > 35 anni è ridotta del 50% rispetto alle coppie nelle quali le donne hanno un'età inferiore. Sebbene esistano evidenze scientifiche che la fertilità nella donna diminuisca a partire dai 25-28 anni e' unanimemente accettato che la riduzione della capacità riproduttiva nella partner femminile inizi intorno ai 35 anni con un progressivo e considerevole calo fino al completo esaurimento della funzionalità ovarica.

Esposizione alla probabilità di concepire: la durata dell'infertilità rappresenta il criterio che seleziona la prognosi riproduttiva della coppia a prescindere dalla diagnosi di sterilità. Coppie con una condizione di sterilità di lunga durata hanno una prognosi riproduttiva sfavorevole.

Riserva ovarica: la gonade femminile, diversamente da quella maschile, è costituita da un numero finito di unità follicolari, e quindi di cellule uovo, che rappresenta un patrimonio predeterminato suscettibile di un irreversibile depauperamento.

Esiste una soglia critica di patrimonio follicolare, al di sotto di cui vi è una riduzione della potenzialità riproduttiva della donna che può rappresentare l'unico elemento determinante la sub-fertilità, che può essere dovuta all'età riproduttiva avanzata ma anche ad un ridotto patrimonio follicolare congenito (dissociazione tra età anagrafica e patrimonio follicolare), o alla interferenza di fattori iatrogeni o patologici sulla consistenza e consumo del patrimonio follicolare (infezioni, esiti chirurgici, fattori ambientali, stili di vita, etc.).

Un orientamento sulla riserva ovarica può essere ottenuto tramite la valutazione dei livelli di FSH ed estradiolo eseguita in III giornata del ciclo.

ACCESSO ALLE TECNICHE (Art. 4, legge n. 40/2004)

«1. Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico, nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico.

2. Le tecniche di procreazione medicalmente assistita sono applicate in base ai seguenti principi:

a) gradualita', al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasivita' tecnico e psicologico piu' gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasivita';

b) consenso informato, da realizzare ai sensi dell'art. 6.

3. E' vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo.».

Un'anamnesi accurata e un corretto esame obiettivo rappresentano il primo passo di rilievo nell'ambito del primo colloquio con la coppia infertile/sterile. Durante questa fase, infatti, puo' emergere una specifica causa di infertilita'/sterilita' e cio' puo' aiutare a focalizzare le successive valutazioni diagnostiche sui fattori piu' probabilmente responsabili della infertilita'/sterilita' stessa.

Le cause di infertilita'/sterilita' devono essere ricercate in modo sistematico, efficace e devono essere identificati tutti i fattori rilevanti.

Il percorso e la durata degli accertamenti devono tenere conto dei desideri della coppia, dell'eta' della donna, della durata dell'infertilita'/sterilita' e dei dati personali emersi dall'anamnesi e dall'esame obiettivo.

Deve essere compilata una scheda clinica, contenente le valutazioni e i dati pertinenti della coppia, che sara' conservata a cura del centro.

Certificazione di infertilita' o sterilita' (ai sensi del comma 1).

Certificazione dello stato di infertilita' o sterilita': puo' essere effettuata da ogni medico abilitato all'esercizio della professione.

Certificazione dello stato di infertilita' o sterilita' per l'accesso alle tecniche di riproduzione assistita: e' effettuata dagli specialisti di volta in volta competenti, quali:

uno specialista in genetica medica, per le patologie genetiche;

un ginecologo, per le patologie femminili;

un endocrinologo con competenze andrologiche, ovvero un urologo con competenze andrologiche per le patologie maschili;

una volta assicurati i criteri diagnostici e di gradualita' terapeutica, tenendo conto anche di quelle peculiari condizioni in presenza delle quali - essendo l'uomo portatore di malattie virali sessualmente trasmissibili per infezioni da HIV, HBV od HCV - l'elevato rischio di infezione per la madre o per il feto costituisce di fatto, in termini obiettivi, una causa ostativa della procreazione, imponendo l'adozione di precauzioni che si traducono, necessariamente, in una condizione di infecondita', da farsi rientrare tra i casi di infertilita' maschile severa da causa accertata e certificata da atto medico, di cui all'art. 4, comma 1 della legge n. 40 del 2004.

Per assicurare adeguato sostegno psicologico alla coppia ciascun centro offre la possibilita' di una consulenza da parte di uno psicologo con adeguata formazione nel settore.

La negazione del ricorso alle tecniche, certificata dallo specialista, verra' verificata dal responsabile del centro.

Gradualita' delle tecniche (ai sensi del comma 2, punto a)).

Spetta al medico, secondo scienza e coscienza, definire la gradualita' delle tecniche utilizzando in prima istanza le opzioni terapeutiche piu' semplici, meno invasive e meno onerose, tenendo in debito conto l'eta' della donna, le problematiche specifiche della coppia, le presumibili cause dell'infertilita' e della sterilita' di coppia, i rischi inerenti le singole tecniche, sia per la donna che

per il concepito, nel rispetto dei principi etici della coppia stessa e in osservanza della legge

CONSENSO INFORMATO (Art. 6, legge n. 40/2004)

«1. Per le finalita' indicate dal comma 3, prima del ricorso ed in ogni fase di applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita il medico informa in maniera dettagliata i soggetti di cui all'art. 5 sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione delle tecniche stesse, sulla probabilita' di successo e sui rischi dalle stesse derivanti, nonche' sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro.

Alla coppia deve essere prospettata la possibilita' di ricorrere a procedure di adozione o di affidamento ai sensi della legge 4 maggio 1983, n. 184, e successive modificazioni, come alternativa alla procreazione medicalmente assistita. Le informazioni di cui al presente comma e quelle concernenti il grado di invasivita' delle tecniche nei confronti della donna e dell'uomo devono essere fornite per ciascuna delle tecniche applicate e in modo tale da garantire il formarsi di una volonta' consapevole e consapevolmente espressa.

2. Alla coppia devono essere prospettati con chiarezza i costi economici dell'intera procedura qualora si tratti di strutture private autorizzate.

3. La volonta' di entrambi i soggetti di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita e' espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile della struttura, secondo modalita' definite con decreto dei Ministri della giustizia e della salute, adottato ai sensi dell'art. 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge. Tra la manifestazione della volonta' e l'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni. La volonta' puo' essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal presente comma fino al momento della fecondazione dell'ovulo.

4. Fatti salvi i requisiti previsti dalla presente legge, il medico responsabile della struttura puo' decidere di non procedere alla procreazione medicalmente assistita, esclusivamente per motivi di ordine medico-sanitario. In tale caso deve fornire alla coppia motivazione scritta di tale decisione.

5. Ai richiedenti, al momento di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, devono essere esplicitate, con chiarezza e mediante sottoscrizione, le conseguenze giuridiche di cui all'art. 8 e all'art. 9 della presente legge.».

Attivita' di consulenza e sostegno rivolta alla coppia.

L'attivita' di consulenza e' un processo di comunicazione, riconosciuto di grande beneficio, correlato ad ogni tipo di trattamento offerto.

Ogni centro di PMA dovra' prevedere la possibilita' di consulenza alla coppia e la possibilita' di un supporto psicologico per la donna e le coppie che ne abbiano necessita'.

L'attivita' di consulenza e di supporto psicologico deve essere resa accessibile, quindi, in tutte le fasi dell'approccio diagnostico terapeutico dell'infertilita' e, eventualmente, anche dopo che il processo di trattamento e' stato completato.

Tutti i centri debbono garantire che la consulenza sia offerta ai soggetti prima di iniziare le singole procedure diagnostiche.

In tale occasione alle coppie devono essere forniti gli elementi utili a maturare una accettazione consapevole della tecnica proposta.

In particolare devono essere illustrati:

1. la possibilita' di ricorrere agli strumenti offerti dalla legge 4 maggio 1983, n. 184, in tema di affidamento ed adozione, come alternativa alla procreazione medicalmente assistita;

2. la disciplina giuridica della procreazione medicalmente assistita (ivi comprendendo anche i divieti, le sanzioni, le tutele e le conseguenze giuridiche per l'uomo, per la donna e per il nascituro di cui agli articoli 8 e 9 della legge 19 febbraio 2004, n. 40);

3. le problematiche bioetiche;

4. le diverse tecniche impiegabili e le procedure/fasi operative di ciascuna tecnica, con particolare riguardo alla loro invasivita', nel rispetto dei principi etici della coppia e in osservanza della legge n. 40/2004;

5. l'impegno dovuto dai richiedenti (ivi comprendendo anche i tempi di realizzazione, l'eventuale terapia farmacologica da seguire, gli accertamenti strumentali e di laboratorio da esperire, le visite ambulatoriali ed i ricoveri, anche in day hospital, da effettuare);

6. gli effetti indesiderati o collaterali relativi ai trattamenti;

7. le probabilita' di successo delle diverse tecniche;

8. i rischi per la madre e per il/i nascituro/i, accertati o possibili, quali evidenziabili dalla letteratura scientifica;

9. gli aspetti psicologici relativi ai singoli richiedenti, alla coppia e al nuovo nato;

10. la possibilita' di crioconservazione dei gameti maschili e femminili;

11. la possibilita' di revoca del consenso da parte dei richiedenti fino al momento della fecondazione dell'ovulo;

12. la possibilita' da parte del medico responsabile della struttura di non procedere alla procreazione medicalmente assistita esclusivamente per motivi di ordine medico-sanitario motivati in forma scritta;

13. la possibilita' di crioconservazione degli embrioni nei casi conformi a quanto disposto dall'art. 14 della legge n. 40/2004;

14. i costi economici totali derivanti dalla procedura adottata.

A volte la consulenza e' in grado di aiutare alcuni pazienti ad accettare il fallimento del trattamento e ad accettare l'idea di non avere bambini. E' inoltre fondamentale anche quando si instaura una gravidanza come esito di un trattamento.

I centri debbono assicurarsi che i soggetti siano consapevoli che l'offerta della consulenza viene fatta di routine.

L'offerta dell'attivita' di consulenza e sostegno deve includere l'informazione scritta di chi la offre.

L'attivita' di consulenza, a seconda delle situazioni, puo' essere:

1. decisionale il cui scopo fondamentale e' di consentire ai soggetti di comprendere e riflettere nel corso della proposta di trattamento che li riguarda sulle implicazioni che questo potrebbe avere per loro, per le loro famiglie e sugli eventuali figli nati come risultato del trattamento.

Questo tipo di consulenza dovra' essere disponibile prima di intraprendere ogni tipo di trattamento o di decisione.

L'operatore che offrira' la consulenza dovra' discutere con tutti i soggetti coinvolti le implicazioni del trattamento:

per se stessi;

per i propri familiari, inclusi figli gia' esistenti o figli futuri, e per la societa';

per ogni figlio o figli che verranno;

2. di sostegno che deve supportare le coppie in momenti di stress e difficolta'. Questo puo' accadere in ogni momento, prima, durante e dopo l'esecuzione del trattamento.

I centri debbono fare ogni sforzo possibile per offrire supporto a qualsiasi soggetto coinvolto nel trattamento e che richieda aiuto, come ad esempio:

- individui che non possono accedere alle terapie;
- individui che hanno difficoltà ad affrontare un determinato ciclo di trattamento;
- individui nei quali il trattamento è fallito;
- 3. genetica nella previsione di rischio di anomalie genetiche trasmissibili;
- 4. terapeutica che deve riuscire ad assistere i soggetti che ne abbiano bisogno nello sviluppare strategie che consentano loro di far fronte alle conseguenze dei trattamenti per l'infertilità sia a breve che a lungo termine. Essa include l'aiutare i soggetti a moderare le loro aspettative e ad accettare la realtà di particolari situazioni.

I centri devono invitare coloro che si sottoporranno ai trattamenti a considerare:

- a) la loro attitudine rispetto alla propria infertilità o a quella del partner;
- b) la possibilità che il trattamento fallisca.

L'attività di consulenza decisionale e di sostegno potrà essere svolta dai medici della struttura autorizzata mentre l'attività di consulenza genetica e terapeutica potrà essere svolta da specialisti del settore.

L'offerta dell'attività di consulenza ad una coppia va sempre registrata nella cartella clinica sia che la coppia accetti l'attività di consulenza sia che la rifiuti.

LINEE GUIDA (Art. 7, legge n. 40/2004)

«1. Il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, e previo parere del Consiglio superiore di sanità, definisce, con proprio decreto, da emanare entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

2. Le linee guida di cui al comma 1 sono vincolanti per tutte le strutture autorizzate.

3. Le linee guida sono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica, come le medesime procedure di cui al comma 1.».

Procedure e tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Per tecniche di procreazione medicalmente assistita si intendono tutti quei procedimenti che comportano il trattamento di oociti umani, di spermatozoi o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza. Questi procedimenti includono: la inseminazione omologa, la fecondazione in vitro e il trasferimento embrionale, il trasferimento intratubarico dei gameti, il trasferimento intratubarico degli zigoti, il trasferimento intratubarico degli embrioni, la crioconservazione dei gameti e degli embrioni. Queste tecniche sono attualmente rappresentate da una gamma di opzioni terapeutiche a diverso grado di invasività sia tecnica che psicologica sulla coppia. La suddivisione qui riportata in Tecniche di I, II e III livello è stata effettuata tenendo conto della loro complessità e del grado di invasività tecnica.

Il principio seguito nella stesura di queste linee guida è quello di utilizzare in prima istanza le opzioni terapeutiche più semplici, meno invasive e meno onerose, tenendo in debito conto

l'eta' della donna e la causa, quando nota, dell'infertilita' e della sterilita' di coppia.

Tecniche di I Livello:

inseminazione sopracervicale in ciclo naturale eseguita utilizzando tecniche di preparazione del liquido seminale;

induzione dell'ovulazione multipla associata ad inseminazione sopracervicale eseguita utilizzando tecniche di preparazione del liquido seminale;

eventuale crioconservazione dei gameti maschili.

Tecniche di II Livello (procedure eseguibili in anestesia locale e/o sedazione profonda):

fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione (FIVET);

iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI);

prelievo testicolare dei gameti (prelievo percutaneo o biopsia testicolare);

eventuale crioconservazione di gameti maschili e femminili ed embrioni (nei limiti delle normative vigenti);

trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili (GIFT), zigoti (ZIFT) o embrioni (TET) per via transvaginale e o guidata o isteroscopica.

Tecniche di III Livello (procedure che necessitano di anestesia generale con intubazione):

prelievo microchirurgico di gameti dal testicolo;

prelievo degli ovociti per via laparoscopica;

trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili (GIFT), zigoti (ZIFT) o embrioni (TET) per via laparoscopica.

I) INSEMINAZIONE CON O SENZA INDUZIONE MULTIPLA DELL'OVULAZIONE

Vengono in questa sede prese in considerazione le inseminazioni sopracervicali che consistono nell'introduzione degli spermatozoi in utero (IUI), in peritoneo (IPI), oppure mediante perfusione tubarica (FSP).

In questi tipi di inseminazione e' necessaria idonea preparazione del campione seminale.

Indicazioni.

1. sterilita' inspiegata;

2. infertilita' maschile di grado lieve - moderato;

3. endometriosi I-II stadio e casi selezionati di III-IV stadio della classificazione American Fertility Society (AFS) in particolare dopo intervento chirurgico;

4. ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati;

5. patologie sessuali e coitali che non hanno trovato giovamento dall'inseminazione intracervicale semplice;

6. fattore cervicale.

In caso di induzione della crescita follicolare multipla:

e' obbligatorio un monitoraggio ecografico e/o ormonale al fine di ridurre il rischio di gravidanze multiple e di sindrome dell'iperstimolazione ovarica severa;

alle coppie con un problema di infertilita' maschile lieve, sterilita' inspiegata e endometriosi minima o moderata possono essere offerti fino a sei cicli monitorizzati di inseminazioni intrauterine perche' questo protocollo aumenta le possibilita' di ottenere una gravidanza.

Procedure.

Metodiche che prevedono una serie di azioni con questa sequenza:

1. ciclo spontaneo o con induzione farmacologica dell'ovulazione;

2. monitoraggio ecografico e/o ormonale della crescita follicolare;

3. preparazione del campione seminale osservando le seguenti indicazioni:

- a) deve essere registrato su una scheda apposita:
 - nome, cognome, data di nascita della partner femminile;
 - nome, cognome, data di nascita del partner maschile;
 - il periodo di astinenza osservato;
 - il momento e il luogo della raccolta (con particolare riguardo per quei campioni che non vengono raccolti direttamente nel centro);
 - il tempo intercorso fra la raccolta e la preparazione del campione;
 - b) tutti i contenitori devono riportare i dati identificativi del soggetto interessato (nome, cognome, data di nascita), prima che il campione venga prodotto, con in piu' i dati della partner;
 - c) per i campioni seminali prodotti fuori dal centro i dati identificativi devono essere apposti sul contenitore dal soggetto interessato il quale deve fornire autocertificazione della consegna del proprio campione di liquido seminale controfirmata dall'operatore che accetta il campione;
 - d) debbono essere, inoltre, registrati: i parametri del liquido seminale, il metodo di preparazione del campione includendo in dettaglio ogni eventuale variazione dal prodotto standard di laboratorio, i parametri del liquido seminale post-preparazione;
4. introduzione degli spermatozoi nella cavita' uterina.

II) FECONDAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO DELL'EMBRIONE (FIVET)

Indicazioni.

1. fattore tubo-peritoneale: patologia tubarica acquisita o congenita (precedente gravidanza ectopica, precedenti aborti tubarici, anamnesi positiva per flogosi pelvica, interventi chirurgici sulla pelvi);
2. infertilita' maschile di grado moderato: quando il trattamento medicochirurgico o inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o sono stati giudicati non appropriati;
3. endometriosi di III o IV grado;
4. endometriosi se la chirurgia o le inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o sono state giudicate non appropriate;
5. infertilita' inspiegata se il trattamento precedente (es: cicli di inseminazione) non ha dato risultati o e' stato giudicato non appropriato;
6. seme crioconservato in relazione alla qualita' seminale successiva allo scongelamento;
7. fallimento dell'iter terapeutico a bassa tecnologia.

Procedure.

Metodiche che prevedono una serie di azioni con questa sequenza:

1. in ciclo spontaneo o con induzione della crescita follicolare e maturazione di piu' ovociti mediante la somministrazione di farmaci induttori dell'ovulazione;
2. controllo della risposta ovarica a tale terapia mediante monitoraggio ecografico e/o dosaggio di estradiolo;
3. prelievo degli ovociti per via transvaginale, sotto controllo ecografico, in anestesia locale e/o sedazione profonda;
4. preparazione del campione di liquido seminale;
5. scelta degli ovociti;
6. unione e coltura extracorporea dei gameti (ovociti e spermatozoi);
7. verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun ovocita;
8. trasferimento in utero degli embrioni.

III) MICROINIEZIONE INTRACITOPLASMATICA DELLO SPERMATOZOO (ICSI)

Indicazioni.

1. infertilita' maschile di grado severo;
2. azoospermia ostruttiva e secretiva (spermatozoi testicolari o epididimari);
3. mancata o ridotta fertilizzazione in precedenti cicli di fertilizzazione in vitro (FIV);
4. ovociti scongelati;
5. ridotto numero di ovociti;
6. seme crioconservato in relazione alla qualita' seminale successiva allo scongelamento.

Procedure.

1. in ciclo spontaneo o con induzione della crescita follicolare e maturazione di piu' ovociti mediante la somministrazione di farmaci induttori dell'ovulazione;
2. controllo della risposta ovarica a tale terapia mediante monitoraggio ecografico e/o dosaggio di estradiolo;
3. prelievo degli ovociti per via transvaginale, sotto controllo ecografico, in anestesia locale e/o sedazione profonda;
4. preparazione del campione di liquido seminale;
5. le tecniche utilizzate per il prelievo, in caso di azoospermia, sono: Aspirazione Percutanea di Spermatozoi per via Testicolare (TESA), Estrazione di Spermatozoi per via Testicolare (TESE), Aspirazione Microchirurgica di Spermatozoi dall'Epididimo (MESA), Aspirazione Percutanea di Spermatozoi dall'Epididimo (PESA);
6. rimozione del complesso cumulo-corona;
7. inseminazione di ovociti mediante tecnica di microiniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo;
8. verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun ovocita;
9. trasferimento in utero degli embrioni.

Al fine di consentire alle coppie che si sottoporranno alla ICSI l'espressione consapevole della loro volonta' all'esecuzione della tecnica, si raccomanda:

a) nei casi in cui sia presente o sia sospettato uno specifico difetto genetico che si associa con infertilita' maschile, ad esempio agenesia congenita mono o bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD), deve essere predisposta una consulenza genetica e condotta una serie di indagini specifiche;

b) nei casi in cui l'indicazione alla ICSI sia costituita da un deficit qualitativo grave del liquido seminale o da una azoospermia non ostruttiva deve essere effettuato un cariotipo del partner maschile;

c) i test per l'accertamento di microdelezioni del cromosoma Y devono essere richiesti in casi selezionati caratterizzati da azoospermia o grave oligospermia (" 5 mil/ml).

Le coppie, inoltre, devono essere informate:

che non si dispone, al momento, di dati di follow-up a lungo termine della salute dei bambini. Inoltre, alcuni dati della letteratura riportano la presenza di una maggiore percentuale di anomalie cromosomiche ed epigenetiche rispetto ai concepimenti naturali. E' ancora controverso se l'aumento di tali anomalie sia legato alla tecnica o alla alterata qualita' del liquido seminale paterno;

del fatto che la ICSI aumenta le possibilita' di fertilizzazione rispetto alla sola IVF ma una volta avvenuta la fertilizzazione le percentuali di gravidanza ottenute con le due tecniche sono le stesse.

I prelievi chirurgici degli spermatozoi possono avvenire mediante varie tecniche a seconda della situazione clinica del soggetto.

In ogni caso nel centro dovranno essere presenti gli strumenti tecnologici per garantire la possibilita' di congelare gli

spermatozoi o di eseguire un prelievo testicolare.

IV) TRASFERIMENTO INTRATUBARICO DI GAMETI O EMBRIONI

Trasferimento intratubarico di gameti (GIFT).

Prevede:

prelievo degli ovciti per via transvaginale ecoguidata o per via laparoscopica;

trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili per via laparoscopica o transvaginale, (ecoguidata o isteroscopica).

La tecnica e' stata utilizzata per le stesse indicazioni previste per le metodiche a bassa tecnologia (e richiede la normalita' morfo-funzionale di almeno una tuba).

La GIFT e' un protocollo efficace in coppie con infertilita' sinecausa.

Va accolta l'opzione preferenziale della donna per la GIFT, anche laparoscopica, ove tale opzione sia motivata dal desiderio di evitare una fecondazione extracorporea.

Trasferimento intratubarico di zigoti od embrioni (ZIFT - TET)

Prevede:

prelievo degli ovociti per via transvaginale ecoguidata;

fecondazione in vitro degli ovociti;

trasferimento intratubarico degli zigoti o degli embrioni per via laparoscopica o transvaginale (ecoguidata o isteroscopica).

Non esistono studi prospettici randomizzati che dimostrino una migliore efficacia del trasferimento intratubarico di zigoti od embrioni rispetto al loro trasferimento in utero.

V) PRELIEVO DI GAMETI DAL TESTICOLO

E' compito dello specialista andrologo, o endocrinologo con competenze andrologiche, ovvero urologo con competenze andrologiche, valutare l'opportunita' o meno di un trattamento specifico medico oppure chirurgico/endoscopico disostruttivo o di ricanalizzazione delle vie seminali o di correzione della patologia genitale in atto e di scegliere la tecnica di recupero di spermatozoi piu' appropriata, stabilendo quale sia la soluzione terapeutica piu' efficace, conveniente e meglio accettata dall'uomo e dalla coppia.

Il prelievo dei gameti maschili puo' essere praticato con metodiche diverse in relazione alle cause di sterilita' maschile:

patologie eiaculatorie;

azoospermie ostruttive;

dispermie secretorie (lievi-medie-gravi).

Le tecniche utilizzate in relazione a tali patologie potranno essere:

prelievo urinario post-coitum (eiaculazione retrograda);

prelievo transuretrale dopo elettrostimolazione e massaggio prostatico (aneiaculazione);

raccolta dell'eiaculato, prelievo testicolare, epididimale, deferenziale, vescicolare con tecnica chirurgica, microchirurgica, percutanea.

MISURE DI TUTELA DELL'EMBRIONE SPERIMENTAZIONE SUGLI EMBRIONI UMANI (Art. 13, legge 40/2004)

«1. E vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano.

2. La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano e' consentita a condizione che si perseguano finalita' esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della

salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative.

3. Sono, comunque, vietati:

a) la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge;

b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalita' diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo;

c) interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca;

d) la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e la produzione di ibridi o di chimere ... (omissis)».

E' proibita ogni diagnosi preimpianto a finalita' eugenetica.

LIMITI ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE SUGLI EMBRIONI (Art. 14, legge 40/2004)

«1. E' vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni, fermo restando quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n. 194.

2. Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'art. 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre.

3. Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione e' consentita, la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile.

(Omissis).

5. I soggetti di cui all'art. 5 sono informati sul numero e, su loro richiesta, sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero.

(Omissis).

(Omissis).

8. E' consentita la crioconservazione dei gameti maschile e femminile, previo consenso informato e scritto. (Omissis)».

Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per cause di forza maggiore relative allo stato di salute della donna non prevedibili al momento della fecondazione e, comunque, un trasferimento non risulti attuato, ciascun embrione non trasferito dovra' essere crioconservato in attesa dell'impianto che dovra' avvenire prima possibile.

Qualsiasi embrione che non sia trasferito in utero verra' congelato con onere a carico del centro di procreazione medicalmente assistita in attesa del futuro impianto.

CRIOPRESERVAZIONE DEI GAMETI CRIOPRESERVAZIONE DEGLI EMBRIONI (Art. 14, commi 3 ed 8)

Strutture di laboratorio e sicurezza.

1. tutti i centri di procreazione medicalmente assistita che effettuano tecniche di fecondazione in vitro debbono dotarsi di attrezzature adeguate per applicare le migliori tecniche di crioconservazione e scongelamento dei gameti e di crioconservazione degli embrioni. Gli embrioni devono essere conservati in contenitori criogenici dedicati.

2. gli ambienti per la criopreservazione dei gameti e degli embrioni devono presentare adeguate caratteristiche strutturali e di sicurezza ed essere dedicati a svolgere tale specifica attività;

3. devono essere presenti in tutti i centri appropriate misure di sicurezza in caso di rottura o malfunzionamento dei contenitori criogenici e dei sistemi di conservazione;

4. devono essere presenti procedure operative scritte per ogni fase di utilizzo delle paillettes e delle provette per minimizzare i rischi di contaminazione o di perdita di materiale dei campioni da criopreservare;

5. devono essere presenti procedure operative scritte anche per tutti i passaggi seguenti:

- a) qualificazione del personale;
- b) pulizia e manutenzione dei contenitori criogenici;
- c) riempimento dei contenitori criogenici;
- d) controllo dell'accesso ai contenitori criogenici;
- e) congelamento e scongelamento;
- f) localizzazione dei campioni e durata della conservazione;
- g) trasporto di campioni contaminati;

6. l'accesso all'area di conservazione dei gameti e degli embrioni deve essere consentito solamente a personale formalmente autorizzato a svolgere tale lavoro. Nessuna altra persona può avere accesso ai gameti o agli embrioni;

7. la localizzazione dei gameti e degli embrioni deve essere accuratamente registrata onde ridurre il tempo necessario per la loro manipolazione durante le fasi di inserimento ed estrazione dai contenitori criogenici. Ogni fase, di manipolazione dei gameti e degli embrioni deve essere registrata;

8. la struttura deve disporre di un sistema di monitoraggio per assicurare elevati standard di sicurezza durante la manipolazione e la conservazione dei gameti e degli embrioni;

9. la struttura deve disporre di un sistema di monitoraggio degli errori, delle non conformità e degli eventi avversi occorsi nei soggetti che hanno usufruito dei servizi relativi alla fecondazione medicalmente assistita.

Identificazione.

1. I dati identificativi dei soggetti da cui provengono i gameti o da cui sono stati generati gli embrioni devono essere accuratamente registrati ed i campioni etichettati in modo da non consentire alterazioni non autorizzate o non riconoscibili;

2. I sistemi di registrazione devono consentire la rintracciabilità di ogni fase del trattamento degli ovociti, dei campioni di liquido seminale o degli embrioni da parte di un operatore autorizzato fin dalla data di raccolta.

Controllo della conservazione.

1. Almeno una volta l'anno deve essere:

- a) verificata la corrispondenza fra i dati riportati sulla modulistica e il materiale genetico conservato;
- b) verificati lo scopo e la durata della criopreservazione;
- c) individuate eventuali azioni necessarie;

2. la documentazione relativa ai gameti e agli embrioni

criopreservati deve includere:

- a) il tipo e l'eventuale numero di lotto del crioprotettore usato;
- b) lo stadio dello sviluppo embrionario;
- c) il numero di embrioni contenuti in ogni paillette;
- d) il numero di ovociti contenuti in ogni paillette;
- e) la concentrazione di spermatozoi mobili contenuta in ogni paillette;
- f) il numero di paillettes conservate per ogni paziente;

3. La documentazione delle procedure di scongelamento degli ovociti e degli embrioni deve includere eventuali cambiamenti morfologici osservati durante lo scongelamento ed il periodo di tempo della coltura prima del trasferimento in utero;

4. le strutture che offrono il servizio di criopreservazione di gameti ed embrioni devono perseguire il mantenimento di un contatto con i soggetti cui appartengono i gameti e gli embrioni onde informarli dell'approssimarsi della data di scadenza della conservazione degli stessi. Tali soggetti devono essere adeguatamente informati per consentirgli di scegliere tra le opzioni disponibili;

5. in caso di chiusura o di mancato rinnovo dell'autorizzazione al centro, o di revoca da parte della Regione, il centro deve contattare i richiedenti la conservazione per decidere il destino dei gameti e degli embrioni conservati.

Contaminazione.

1. i gameti e gli embrioni conservati devono essere tenuti lontani da materiale radioattivo e da ogni potenziale sorgente nota di infezione, contaminazione chimica o atmosferica;

2. i soggetti che usufruiscono dei servizi offerti nei programmi di fecondazione medicalmente assistita, fra cui la criopreservazione dei gameti e degli embrioni, devono essere analizzati per epatite B, epatite C ed HIV e il risultato deve essere adeguatamente protetto;

3. i campioni dei soggetti risultati negativi per epatite B, epatite C ed HIV devono essere conservati in contenitori criogenici differenti da quelli contenenti campioni positivi o di cui manca una documentazione di negativita'. I campioni di cui manca una documentazione di negativita' devono essere conservati in contenitori criogenici differenti da quelli contenenti campioni positivi per epatite B o per epatite C o per HIV. La struttura deve quindi disporre di piu' tipi di contenitori:

- a) per campioni negativi;
- b) per campioni in attesa di referto;
- c) per campioni positivi per le diverse patologie infettive (epatite B, epatite C o HIV).

Trasferimento di gameti ed embrioni fra centri.

1. in caso di trasferimento di gameti o embrioni e' responsabilita' del centro ricevente accertare l'esistenza del consenso dei soggetti da cui provengono i gameti e da cui sono stati generati gli embrioni all'uso e alla conservazione dei gameti e degli embrioni trasferiti;

2. in occasione del trasferimento fra centri, devono essere messe in atto procedure per preservare la qualita' e la sicurezza dei gameti e degli embrioni. I centri di conservazione, trattamento e ricerca devono garantire il corretto trasferimento dei gameti ed embrioni.

Crioconservazione degli embrioni: modalita' e termini.

Si dovranno considerare due diverse tipologie di embrioni

crioconservati: la prima, quella degli embrioni che sono in attesa di un futuro impianto, compresi tutti quelli crioconservati prima dell'entrata in vigore della legge n. 40/2004, e la seconda, quella degli embrioni per i quali sia stato accertato lo stato di «abbandono». In entrambi i casi le spese da sostenere per il congelamento saranno a carico del Centro di procreazione medicalmente assistita. Si verificheranno condizioni diverse solo per la conservazione.

Per definire lo stato di abbandono di un embrione si deve verificare una delle seguenti condizioni:

a) il centro deve avere una rinuncia scritta al futuro impianto degli embrioni crioconservati da parte della coppia di genitori o della singola donna (nel caso di embrioni prodotti con seme di donatore e in assenza di partner maschile, prima della normativa attuale)

oppure

b) il centro deve documentare i ripetuti tentativi eseguiti per almeno un anno di ricontattare la coppia o la donna in relazione agli embrioni crioconservati. Solo nel caso di reale, documentata impossibilita' a rintracciare la coppia l'embrione potra' essere definito come abbandonato.

La donna ha sempre il diritto ad ottenere il trasferimento degli embrioni crioconservati.

Tutti gli embrioni che sono in attesa di un futuro impianto verranno congelati e crioconservati presso i centri dove le tecniche sono state effettuate e i relativi oneri sono carico dei medesimi centri.

Gli embrioni che verranno definiti in stato di abbandono saranno crioconservati in maniera centralizzata con oneri a carico dello Stato.

Per tutti gli embrioni al momento gia' crioconservati e per quelli che in eccezionali condizioni potrebbero essere conservati dall'entrata in vigore della presente legge ci si atterra' alle modalita' di crioconservazione esposte nelle presenti linee guida.

INDICAZIONI PROCEDURALI

Accertamento dei requisiti per l'accesso alle tecniche.

I requisiti previsti dal comma 3 dell'art. 12 vengono accertati dal medico che raccoglie l'autocertificazione dello stato di matrimonio o di convivenza della coppia.

Esami preconcezionali.

I soggetti che si rivolgono ad un centro per un trattamento di procreazione medicalmente assistita devono aver effettuato gli accertamenti previsti dal decreto ministeriale 10 settembre 1998 in funzione preconcezionale per la donna, l'uomo e la coppia.

Screening per patologie infettive.

Le coppie che si rivolgono ad un centro per un trattamento di procreazione medicalmente assistita devono aver effettuato lo screening per HIV (Human Immunodeficiency Virus), per epatite B (HBV) e per epatite C (HCV).

Comportamento da tenere in caso di presenza di patologia infettiva.

Quando vi siano coppie positive per HIV, HBV o HCV che vogliano intraprendere un trattamento di fertilizzazione in vitro devono

essere considerate le implicazioni di queste patologie infettive per i potenziali figli.

REGISTRAZIONE E MANTENIMENTO DEI DATI
(vedi prototipo allegato).

1. Per ogni coppia deve essere approntata una scheda clinica che contenga le generalita' di entrambi i partners, il loro recapito ed in cui siano riportate:

- a) i dati anamnestici e clinici dei componenti la coppia;
- b) eventuali esami;
- c) la diagnosi;
- d) il trattamento con le prescrizioni terapeutiche e la descrizione della procedura eseguita;
- e) le eventuali tecniche di anestesia e/o sedazione e/o analgesia utilizzate;
- f) i nominativi del/degli operatori;
- g) il decorso clinico;
- h) eventuali complicanze;
- i) l'esito del trattamento.

2. Per ogni paziente deve essere approntata una scheda di laboratorio che contenga le generalita' di entrambi i partners, il loro recapito ed in cui siano riportate:

a) per le tecniche minori: le caratteristiche del liquido seminale prima e dopo la preparazione.

b) per le tecniche maggiori:
il numero di ovociti prelevato ed il loro grado di maturita';
le caratteristiche del liquido seminale prima e dopo la preparazione, nonche' il metodo di preparazione del campione;
il numero di ovociti inseminati;
il numero di ovociti fertilizzati;
il numero di embrioni prodotti e la loro descrizione morfologica;

il numero di embrioni trasferiti;
deve essere documentato lo stadio dello sviluppo embrionale;
i dati riferiti all'embrione devono includere:
il numero del lotto e del mezzo utilizzato per il transfer;
il tempo intercorso fra pick-up ovocitario e transfer;
il tempo intercorso fra l'inseminazione dell'ovocita ed il transfer;

il numero degli embrioni ed il loro stadio di sviluppo al momento del transfer;

il tipo di catetere utilizzato durante il transfer;
il numero di ovociti congelati;
l'eventuale numero di embrioni congelati;
la codifica utilizzata per l'identificazione degli ovociti congelati;
la codifica utilizzata per l'identificazione degli embrioni congelati;

la codifica per la corrispondenza alle cartelle cliniche.

3. La scheda clinica e la scheda di laboratorio debbono essere conservate dal centro.

4. In una relazione conclusiva, clinica e biologica, destinata al medico curante e consegnata all'utente al termine della prestazione devono essere indicati:

- la procedura impiegata ed i dettagli della stessa;
- il monitoraggio endocrino/ecografico;
- i dati di laboratorio;
- eventuali farmaci utilizzati nel pick-up;
- il risultato ottenuto;
- ogni indicazione terapeutica utile al curante per il periodo

successivo alla procedura effettuata.

----> vedere allegato da pag 27 a pag 29 <----

05.05.200
8

Istituto Poligrafico e Zecca dello
Stato

20:27:04