

Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita. (15A05318)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Vista la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante «Norme in materia di procreazione medicalmente assistita» e, in particolare, l'art. 7, il quale prevede che il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanita' e previo parere del Consiglio Superiore di Sanita', definisce, con proprio decreto, le linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e che le medesime sono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, recante «Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualita' e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule»;

Visto il decreto del Ministro della salute 11 aprile 2008, recante «Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 30 aprile 2008, n. 101;

Vista la sentenza della Corte costituzionale n. 151 del 1° aprile 2009, depositata in cancelleria l'8 maggio 2009 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale 1ª serie speciale n. 109 del 13 maggio 2009, con la quale e' stata dichiarata, tra l'altro, «l'illegittimita' costituzionale dell'art. 14, comma 2, della legge 19 febbraio 2004, n. 40, limitatamente alle parole "ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre" e l'illegittimita' costituzionale dell'art. 14, comma 3, della medesima legge n. 40 "nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio della salute della donna"»;

Visto il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante «Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonche' per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilita', la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane»;

Visto l'Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 15 marzo 2012 sui «Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualita' e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane», ai sensi dell'art. 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 (Rep. Atti n. 59/CSR);

Vista la sentenza della Corte costituzionale n. 162 del 9 aprile 2014, depositata in cancelleria il 10 giugno 2014 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 26 del 18 giugno 2014, con la quale e' stata dichiarata l'illegittimita' costituzionale «dell'art. 4, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 nella parte in cui stabilisce per

la coppia di cui all'art. 5, comma 1, della medesima legge, il divieto del ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, qualora sia stata diagnosticata una patologia che sia causa di sterilita' o infertilita' assolute ed irreversibili»; dell'art. 9, comma 1, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'art. 4, comma 3»; dell'art. 9, comma 3, della legge n. 40 del 2004, limitatamente alle parole «in violazione del divieto di cui all'art. 4, comma 3»; dell'art. 12, comma 1, della legge n. 40 del 2004;

Ritenuto necessario aggiornare le Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita di cui al decreto del Ministro della salute 11 aprile 2008, anche al fine di adeguarne i contenuti alle sentenze della Corte costituzionale 1° aprile 2009, n. 151, e 9 aprile 2014, n. 162, e alle disposizioni contenute nei decreti legislativi 6 novembre 2007, n. 191, e 25 gennaio 2010, n. 16;

Sentito l'Istituto superiore di sanita' ai sensi dell'art. 7, comma 1, della ricordata legge n. 40 del 2004;

Acquisito il parere favorevole espresso dal Consiglio superiore di sanita' nella seduta del 12 maggio 2015;

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 11 aprile 2008, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 30 aprile 2008, n. 101.

#### Art. 2

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

Roma, 1° luglio 2015

Il Ministro: Lorenzin  
Allegato

LINEE GUIDA CONTENENTI LE INDICAZIONI DELLE PROCEDURE E DELLE  
TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA - Art. 7 - Legge n.  
40/2004

#### LINEE GUIDA 2015

Premessa.

La legge 19 febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita", all'articolo 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

(articolo 4);

la gradualita' nel ricorso alle tecniche (articolo 4);

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

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

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

i limiti all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita sugli embrioni, anche a seguito della sentenza della Corte Costituzionale 151/2009 (articolo 14);

le modifiche relative alla fecondazione eterologa introdotte dalla sentenza della Corte Costituzionale 162/2014 (articoli 4, 9 e 12).

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 in coppia eterosessuale.

Quando la diagnosi e' completata il trattamento della coppia sterile deve basarsi su tre principali opzioni:

1. Trattamento medico per ripristinare la fertilita';
2. Trattamento chirurgico per ripristinare la fertilita';
3. Accesso alle procedure di fecondazione assistita.

Esiste un fattore temporale che si concretizza in tre differenti aspetti e condiziona le strategie diagnostiche:

eta' della donna;

esposizione alla probabilita' di concepire;

riserva ovarica.

Eta' della donna: e' il principale limite naturale posto alla fertilita' umana. Con l'eta', inoltre, aumenta il rischio di abortire spontaneamente. Tale rischio risulta essere pari al 10% circa per donne di eta' < 30 anni, al 18% per i soggetti con eta' compresa fra i 30 e i 39 anni, al 34% per le donne intorno ai 40 anni. Donne di eta' superiore ai 35 anni hanno una piu' elevata probabilita' di avere difficolta' riproduttive in relazione a ipo o iper ploidie determinate da non-disgiunzioni cromosomiche. La capacita'

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 unanimente 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 della quale vi è una riduzione della potenzialità riproduttiva della donna che può rappresentare l'unico elemento determinante la sub-fertilità. Essa 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, terapie farmacologiche, fattori ambientali, stili di vita, etc.). Accesso alle tecniche (Articolo 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. gradualità, al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività;

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

Sono consentite le tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, comprese quelle che impiegano gameti maschili e femminili entrambi donati da soggetti diversi dai componenti della coppia ricevente.

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, può emergere una specifica causa di infertilità/sterilità e ciò può aiutare a focalizzare le successive valutazioni diagnostiche sui fattori più probabilmente responsabili della infertilità/sterilità stessa.

Le cause di infertilità/sterilità devono essere ricercate in modo sistematico, efficace e devono essere identificati tutti i fattori rilevanti.

Inoltre si raccomanda un'attenta valutazione clinica del rapporto rischi-benefici con particolare riferimento alle complicanze ostetriche, alle potenziali ricadute neonatologiche e ai potenziali rischi per la salute della donna.

Al riguardo, come previsto all'art. 6, comma 4 della legge n. 40/2004, il medico responsabile della struttura può 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.

Il percorso e la durata degli accertamenti devono tenere conto dei desideri della coppia, dell'età della donna e del partner, della durata dell'infertilità/sterilità 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 sarà conservata a cura del centro.

Certificazione di infertilità o sterilità (ai sensi del comma 1).

La certificazione dello stato di infertilità o sterilità può essere effettuata da ogni medico abilitato all'esercizio della professione.

La certificazione dello stato di infertilità o sterilità per l'accesso alle tecniche di riproduzione assistita è effettuata dal medico Responsabile del centro o dagli specialisti medici 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 gradualità terapeutica, tenendo conto anche di quelle peculiari condizioni in presenza delle quali - essendo uno dei due partner portatore di malattie virali sessualmente trasmissibili per infezioni da HIV, HBV od HCV - l'elevato rischio di infezione per l'altro partner o per il feto (in caso di infezione femminile) costituisce di fatto, in termini obiettivi, una causa ostativa della procreazione, imponendo l'adozione di precauzioni che si traducono, necessariamente, in una condizione di infecondità, da farsi rientrare tra i casi di infertilità severa da causa accertata e certificata da atto medico, di cui all'articolo 4, comma 1 della legge n. 40 del 2004.

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

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

Ogni accertamento effettuato rilevante ai fini della diagnosi di infertilità è finalizzato all'accesso alle tecniche PMA, così come la certificazione di infertilità accompagnata eventualmente dalle sue cause, va riportato in cartella clinica.

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

Obiettivo primario di ogni trattamento è la nascita di un neonato vivo a termine senza pregiudizio della salute della donna.

Spetta al medico, secondo scienza e coscienza, definire la gradualità delle tecniche utilizzando in prima istanza le opzioni terapeutiche più semplici, meno invasive e meno onerose, tenendo in debito conto l'età della donna e del partner, le problematiche specifiche della coppia, le presumibili cause dell'infertilità e della sterilità 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.

L'accesso alla tecnica di PMA di tipo eterologo

Il ricorso alla tecnica di PMA di tipo eterologo è legittimo, come indicato dalla sentenza 162/2014 della Corte Costituzionale, "esclusivamente in riferimento al caso in cui sia stata accertata l'esistenza di una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità assolute. In particolare [...] il ricorso alla stessa [...] deve ritenersi consentito solo qualora non vi

siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere» le cause di sterilità o infertilità e sia stato accertato il carattere assoluto delle stesse, dovendo siffatte circostanze essere «documentate da atto medico» e da questo certificate. Il ricorso a questa tecnica, non diversamente da quella di tipo omologo, deve, inoltre, osservare i principi di gradualità e del consenso informato stabiliti dal citato art. 4, comma 2.".

Le indicazioni cliniche alla fecondazione eterologa sono:

tutte le situazioni di sterilità comprovata di uno dei due partner, o di entrambi, in cui non si possa disporre di propri gameti competenti;

se la partner femminile è Rh-negativo e gravemente isoimmunizzata e il partner maschile è Rh-positivo.

Le modalità con cui modulare la gradualità delle tecniche, nonché le eventuali indicazioni cliniche di accesso alle tecniche PMA di tipo eterologo, sono ad esclusiva responsabilità del medico e vanno riportate in cartella clinica e motivate.

Consenso informato (Articolo 6, legge n. 40/2004).

«1. Per le finalità 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'articolo 5 sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione delle tecniche stesse, sulla probabilità di successo e sui rischi dalle stesse derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro.

Alla coppia deve essere prospettata la possibilità 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 invasività 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 volontà 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 volontà di entrambi i soggetti di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile della struttura, secondo modalità definite con decreto dei Ministri della Giustizia e della Salute, adottato ai sensi dell'articolo 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 volontà e l'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni. La volontà può essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal presente comma fino al momento delle fecondazione dell'ovulo.

4. Fatti salvi i requisiti previsti dalla presente legge, il medico responsabile della struttura può 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'articolo 8 e all'articolo 9 della presente legge.»

Attività di consulenza e sostegno rivolta alla coppia.

L'attività di consulenza è un processo di comunicazione, riconosciuto di grande beneficio, correlato ad ogni tipo di

trattamento offerto.

Ogni centro di PMA dovrà prevedere la possibilità di consulenza alla coppia e la possibilità di un supporto psicologico per la donna e le coppie che ne abbiano necessità. L'attività di consulenza e di supporto psicologico deve essere resa accessibile, quindi, in tutte le fasi dell'approccio diagnostico terapeutico dell'infertilità e, eventualmente, anche dopo che il processo di trattamento è stato completato, a prescindere dall'esito delle tecniche applicate.

Tutti i centri debbono garantire la possibilità 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 e discussi gli elementi individuati nel decreto dei Ministri della Giustizia e della Salute di cui all'art.6, comma 3.

A volte la consulenza è in grado di aiutare alcuni pazienti ad accettare il fallimento del trattamento e ad accettare l'idea di non avere bambini. È 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 venga fatta di routine.

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

L'attività di consulenza, a seconda delle situazioni, può essere:

1. decisionale il cui scopo fondamentale è 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 dovrà essere disponibile prima di intraprendere ogni tipo di trattamento o di decisione.

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

per se stessi;

per i propri familiari, inclusi figli già esistenti o figli futuri, e per la società;

per ogni figlio o figli che verranno;

2. di sostegno che deve supportare le coppie in momenti di stress e difficoltà. Questo può accadere in ogni momento, prima, durante e dopo l'esecuzione del trattamento, indipendentemente dall'esito.

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 infertilita' o a quella del partner;

b. la possibilita' che il trattamento fallisca.

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

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

Linee guida (Articolo 7, legge n. 40/2004).

«1. Il Ministro della Salute, avvalendosi dell'Istituto Superiore di Sanita', e previo parere del Consiglio Superiore di Sanita', 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, con modalita' sia di tipo omologo che eterologo: la inseminazione, la fecondazione in vitro e il trasferimento embrionale, il trasferimento intratubarico dei gameti, la microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo, la crioconservazione dei gameti e degli embrioni. Queste tecniche sono attualmente rappresentate da una gamma di opzioni terapeutiche a diverso grado di invasivita' sia tecnica che psicologica sulla coppia. La suddivisione qui riportata in Tecniche di I, II e III livello e' stata effettuata tenendo conto della loro complessita' e del grado di invasivita' tecnica. Nel caso di applicazione di tecniche di PMA di tipo eterologo, al fine di evitare illegittime selezioni eugenetiche, non e' possibile per le coppie scegliere particolari caratteristiche fenotipiche del donatore.

Il principio seguito nella stesura di queste linee guida e' quello di utilizzare in prima istanza le opzioni terapeutiche piu' 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 intracervicale/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):

prelievo degli ovociti per via vaginale;

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

iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI);

trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili (GIFT) per via transvaginale o guidata o isteroscopica.

prelievo testicolare dei gameti (prelievo percutaneo o biopsia

testicolare);

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

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) per via laparoscopica.

1) Inseminazione sopracervicale con o senza induzione multipla dell'ovulazione.

In questo tipo di tecnica 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.

7. Prevenzione del rischio di trasmissione di malattie infettive in coppie sierodiscordanti.

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;

Procedura che prevede 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:

il contenitore per la raccolta deve riportare i dati identificativi del soggetto interessato;

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;

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 spermatici post-preparazione;

eventuale valutazione del liquido seminale da donare (sperm sharing) ai fini di procreazione assistita di tipo eterologo;

4. introduzione degli spermatozoi nella cavita' uterina.

Per le modalita' di raccolta/crioconservazione del liquido seminale si rinvia alla Sezione D/par. 5 "Prelievo/raccolta di gameti per PMA/CRIOCONSERVAZIONE" dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012.

2) 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.

Procedura che prevede 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, ovvero prelievo per via laparoscopica o trans-addominale nei casi nei quali non sia applicabile la tecnica trans-vaginale

4. eventuale individuazione degli ovociti da donare (egg sharing) ai fini di procreazione assistita di tipo eterologo;

5. preparazione del campione di liquido seminale;

6. scelta degli ovociti;

7. unione e coltura extracorporea dei gameti (oociti e spermatozoi);

8. verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun oocita;

9. trasferimento in utero degli embrioni.

3) 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 fecondazione in precedenti cicli di fecondazione in vitro (FIV);

4. ovociti scongelati;

5. ridotto numero di ovociti;

6. seme crioconservato in relazione alla qualita' seminale successiva allo scongelamento.

Procedura che prevede 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, ovvero prelievo per via laparoscopica o trans-addominale nei casi nei quali non sia applicabile la tecnica trans-vaginale;

4. eventuale individuazione degli ovociti da donare (egg sharing) ai fini di procreazione assistita di tipo eterologo;

5. preparazione del campione di liquido seminale;

6. 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 e micro-TESE), Aspirazione Microchirurgica di Spermatozoi

dall'Epididimo (MESA), Aspirazione Percutanea di Spermatozoi dall'Epididimo (PESA);

7. rimozione del complesso cumulo-corona;

8. inseminazione di ovociti mediante tecnica di microiniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo;

9. verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun oocita;

10. 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 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 oligozoospermia (< 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 difetti congeniti e patologie 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 fecondazione rispetto alla sola IVF, ed e' indicata nei casi di sterilita' da fattore maschile severo o in caso di precedente insuccesso di fecondazione con tecnica FIV, ma una volta avvenuta la fecondazione 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.

4) Trasferimento intratubarico di gameti.

Trasferimento intratubarico di gameti (GIFT) prevede:

prelievo degli oociti 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' sine causa.

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

5) 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 secretive (lievi-medie-gravi);
- azoospermie secretive.

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.

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 D.M. 10/09/1998 in funzione preconcezionale per la donna, l'uomo e la coppia.

Screening per patologie infettive

In caso di tecniche di PMA di tipo omologo Si rinvia alla Sezione C/Esami pre-trattamento/1.Donazione del partner/1.1 Screening per patologie infettive dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012.

In caso di tecniche di PMA di tipo eterologo si rinvia alla Direttiva 2006/17/UE6 e successivi recepimenti e aggiornamenti.

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 fecondazione in vitro devono essere considerate le implicazioni di queste patologie infettive per i potenziali figli.

Registrazione e mantenimento dei dati (\* vedi prototipo)

1. Per ogni coppia deve essere approntata una scheda clinica che contenga le generalita' di entrambi i partner, 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/a sedazione e/o analgesia utilizzate;
- f. i nominativi del/degli operatori;
- g. il decorso clinico;
- h. eventuali complicanze;
- i. l'esito del trattamento;

Gli esami di accertamento dello stato di gravidanza devono essere adeguatamente documentati.

2. Per ogni paziente deve essere approntata una scheda di laboratorio che contenga le generalita' di entrambi i partner, il loro recapito e le altre informazioni anche in coerenza con la Sezione E/2.Registrazione documentazione dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012, completata con gli eventuali riferimenti specifici per

le tecniche di PMA di tipo eterologo in relazione al recepimento dell'allegato III della Dir. 2006/17 e successivi aggiornamenti.

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.

#### Parte di provvedimento in formato grafico

#### Misure di tutela dell'embrione Sperimentazione sugli embrioni umani (Articolo 13, legge n. 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.

Le indagini relative allo stato di salute degli embrioni creati in vitro, ai sensi dell'art.14, comma 5, dovranno sempre essere volte alla tutela della salute e dello sviluppo di ciascun embrione.

Limiti all'applicazione delle tecniche sugli embrioni (Articolo 14, legge n. 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'articolo 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario (sentenza Corte Costituzionale n. 151/2009).

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, senza pregiudizio della salute della donna, (come indicato dalla sentenza della Corte Costituzionale n. 151/2009).

5. I soggetti di cui all'articolo 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)»

La donna ha sempre il diritto ad ottenere il trasferimento degli embrioni crioconservati. Tutti gli embrioni non immediatamente trasferiti verranno congelati e crioconservati presso i centri dove le tecniche sono state effettuate e i relativi oneri sono a carico dei medesimi centri.

In cartella clinica andranno riportate le motivazioni in base alle quali e' stato determinato il numero di embrioni strettamente necessario da generare e, eventualmente, quelle in base alle quali si e' stabilito quali e quanti embrioni non trasferiti siano temporaneamente da crioconservare.

Criopreservazione dei gameti

Criopreservazione degli embrioni (Art. 14, comma 3)

Si rinvia alla Sezione B/6.2 criopreservazione e stoccaggio, , B/7 attrezzature e materiali, E/6.Stoccaggio, E/7.Documentazione, E/8.Controlli, E/9.Crioconservazione degli embrioni: modalita' e termini dell'Accordo Stato-Regioni 15 marzo 2012.