

Protocollo di gestione dell'infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

Dott. Lino Del Pup Via Mazzini 77/2 Cordenons PN 0434 930970-360 693900

www.delpupginecologia.it

Gentile Signora e Gentile Marito o Partner,

Vi suggerisco di leggere entrambi attentamente e conservare questo documento insieme ai referti delle visite e delle indagini fatte, o che farete, nella cartellina ginecologica da riportare ad ogni controllo. Desidero abbiate tutte queste informazioni perché vi aiuteranno a capire meglio la vostra condizione, le possibili terapie ed i loro pro e contro, a scegliere in modo informato e consapevole i trattamenti più adatti alla vostra specifica condizione e quindi a concepire il figlio desiderato. Non è possibile dirvi a voce durante le visite che faremo tutte le cose che troverete scritte. Molte notizie importanti e termini tecnici li dimenticherete, se non avete un documento da riconsultare. Avendo ben chiaro tutto quanto qui descritto potrete invece sfruttare meglio il tempo delle visite e consulenze per chiarire i dubbi, approfondire alcuni punti e soprattutto per adattare questo piano diagnostico e terapeutico alla vostre specifiche esigenze, desideri, possibilità e visione etico-religiosa del come divenire genitori.

INFERTILITÀ, PRINCIPALI CAUSE E PREVENZIONE

Il termine "infertilità" indica l'assenza di concepimento dopo 12 mesi di regolari rapporti sessuali non protetti o l'incapacità di portare a termine la gravidanza. Alcuni la considerano sinonimo di sterilità, termine che in genere si preferisce riferire a situazioni di marcato impedimento a concepire. L'età della donna è uno dei principali limiti posti alla fertilità umana: l'aspettativa di avere un figlio se la donna ha più di 35 anni è dimezzata rispetto a chi ha un'età inferiore. La probabilità di essere infertile, ovvero di non concepire o di non portare a termine una gravidanza, nella donna aumenta a partire dai 25 anni e soprattutto oltre i 35 anni per diversi motivi. Innanzitutto il limitato patrimonio di ovociti subisce un irreversibile depauperamento fisiologico, eventualmente accelerato da infezioni, interventi, chemio o radioterapia. A volte questo "invecchiamento" delle ovaie può avvenire già in età precoce, senza preavviso per motivi genetici per cui, per prudenza, si può solo evitare di perdere ulteriore tempo prezioso iniziando tardi i trattamenti. Il fumo danneggia anche la fertilità e quindi va subito sospeso per entrambi i membri della coppia essendo un danno auto provocato, evitabile volontariamente. Con l'età aumenta anche il rischio di abortire spontaneamente: 10% se < 30 anni, 18% fra i 30 e i 39 anni, 34% per le donne intorno ai 40 anni. Inoltre è maggiore la probabilità di aneuploidie determinate da non-disgiunzioni cromosomiche, come il mongolismo. Più lunga è la durata della sterilità più difficile è riuscire a concepire spontaneamente, ma anche con l'aiuto medico. Quindi è fondamentale non perdere tempo per ridurre il rischio di non riuscire ad avere un bambino, di abortire o di dover affrontare la difficile scelta di proseguire o meno una gravidanza in presenza di anomalie dei cromosomi (es. Sindrome di Down).

Come prevenire l'infertilità e ridurre la necessita di dover fare procreazione assistita

- 1. Cercare di concepire in età la più giovane possibile o almeno non perdere tempo prezioso senza fare adeguate indagini in particolare oltre i 32 anni o se vi sono segni di ridotta riserva di follicoli.**
- 2. Proteggersi dalle infezioni, non sottovalutarne i sintomi e richiedere di diagnosticarle e trattarle precocemente.**
- 3. Segnalare mestruazioni dolorose, dolori pelvici cronici, aborti ricorrenti, fibromi o altri sintomi ginecologici che possano far ipotizzare patologie che causano infertilità.**
- 4. Evitare il fumo, l'alcool, le droghe, ridurre la caffeina.**
- 5. Tentare di ridurre lo stress e di riposare adeguatamente, non fare attività fisica estrema e trattare le disfunzioni sessuali per favorire la fertilità naturale.**
- 6. Mantenere un peso nella norma, non dimagrire troppo o troppo rapidamente. Ridurre l'adipe se eccessivo, in particolare quello addominale, e trattare i disturbi del metabolismo degli zuccheri.**

7. **Scegliere cibi sani e con effetti antiossidanti o usare integratori che aiutino a proteggere il patrimonio di ovociti, l'integrità del DNA e a prevenire le malformazioni del nascituro.**
8. **Protegersi delle sostanze inquinanti, radiazioni e campi elettromagnetici. Se svolge un lavoro a rischio per la fertilità, es. per contatto con sostanze chimiche o radiazioni, adotti e faccia adottare tutte le misure preventive.**
9. **Valuti se nella sua famiglia ci sono malattie genetiche, casi di menopausa precoce, aborti ripetuti o infertilità. Se i cicli mestruali divengono anomali, se ha vampate o sintomi di precoce insufficienza ovarica, informi subito il ginecologo.**
10. **Se ha un tumore, sta per iniziare un trattamento oncologico e desidera avere un figlio si rivolga subito a chi si occupa di fertilità e tumori.**

Cosa fare prima di iniziare un trattamento di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

Se il concepimento non avviene entro 12 mesi di rapporti liberi, senza contraccezione, è importante iniziare indagini di approfondimento della fertilità. Oltre i 35 anni non attendere più di 6 mesi in quanto vi è il rischio di scoprire troppo tardi una bassa riserva o qualità di follicoli. Mentre si attende un aiuto medico alla procreazione è fondamentale seguire le seguenti regole:

1. Tentare il più possibile di rimuovere o ridurre le cause di infertilità (vedi il decalogo su indicato). Smettere di fumare e portare il peso il più vicino possibile a quello ideale sono due prevenzioni fondamentali perché la fertilità e anche la percentuale di successo dei cicli di fecondazione assistita sono minori nelle fumatrici e nelle pazienti in sovrappeso o obese. Il fumo inoltre influenza anche la qualità del liquido seminale. Maggiore è il peso materno più difficile è concepire, più facile abortire e avere problemi ostetrici in gravidanza materni e per la salute del bimbo. Se non riesce o non riuscite da soli a migliorare lo stile di vita parlatemene apertamente: vi aiuterò anche a trovare un aiuto psicologico e/o dietetico. I sacrifici che ciò comporta servono per rendere le tecniche di PMA più efficaci e meno rischiose: le medicine non bastano se non vi è anche un vostro impegno.
2. Assumere per la donna acido folico 400 µg (microgrammi) al giorno, iniziando un mese prima rispetto a quando si inizia a cercare di concepire, senza mai smettere, fino alla 12° settimana di gravidanza. Questa vitamina serve a diminuire il rischio di alcune malformazioni nel feto (es. difetti del tubo neurale), probabilmente ha altri benefici, è innocua e la può avere gratuitamente.
3. Fare gli esami che la coppia deve eseguire per legge in funzione preconcezionale (vedi anche allegati e referto della visita che le ho fatto o farò) e ricordare al medico di base che le fa la ricetta che alcuni esami sono esenti (D.M. 10/09/1998). Gli esami genetici valgono per sempre: gruppo sanguigno, elettroforesi dell'emoglobina, mappa cromosomica, fibrosi cistica... Gli esami infettivologici hanno una durata di soli 3 massimo 6 mesi: rosolia, toxoplasma e citomegalovirus per Lei e per entrambi i partner HIV, VDRL-TPHA; HCV, HBsAg..
4. Eseguire subito il vaccino antirosolia in caso di mancanza di anticorpi specifici (Ig G negative) e poi usare contraccezione per due mesi prima di ricercare una gravidanza.
5. Fare, o aver fatto, Pap test e una ecografia mammaria entro un anno dall'inizio del trattamento. Per le donne di età oltre 38 anni o a rischio è consigliabile una mammografia.
6. Effettuare un'indagine per valutare la funzionalità tubarica che verrà scelta in base alle sue peculiarità: isterosalpingografia, sonosalpingoscopia, laparoscopia con cromosalpingoscopia, ... Tale indagini sono generalmente fastidiose o invasive pertanto vengono fatte dopo aver valutato l'ovulazione e lo spermogramma e quando non serve fare subito, direttamente, FIVET o ICSI.
7. Fare lo spermogramma, meglio se ripetuto dopo almeno tre mesi. Nell'interpretarlo va tenuto presente che vi è ampia variabilità dei valori nello stesso individuo e che fornisce dati solo parziali e indicativi sulla fertilità maschile, da approfondire con eventuali altre indagini: esami ormonali ed eventuale visita andrologica.
8. Effettuare l'ecografia dei testicoli e delle vie seminali maschili e prostata è utile ad escludere patologie che possono causare sia infertilità che tumori maschili.
9. Fare la mappa cromosomica maschile: deve essere sempre fatta se vi è un deficit qualitativo grave del liquido seminale o da una azoospermia non ostruttiva.
10. Effettuare i test per l'accertamento delle microdelezioni del cromosoma Y in tutti casi in cui vi è azoospermia o grave oligospermia (< 5 mil/ml) o quando richiesto prima di fare la ICSI.

11. Fare gli esami ulteriori consigliati in base alle esigenze specifiche che sono eventualmente descritte nel referto della visita-consulenza ginecologica: tampone vaginale con ricerca clamidia per escludere infezioni, spesso asintomatiche; esami ormonali (FSH, LH, estradiolo, prolattina, TSH e ormone antimulleriano [AMH]),..
12. Avere una certificazione dello stato di infertilità o sterilità per l'accesso alle tecniche di riproduzione assistita effettuata dagli specialisti di volta in volta competenti: il proprio ginecologo per le patologie femminili (nel suo caso per ora è il referto delle visite in cui è indicata la sua diagnosi: infertilità senza rilievo finora di cause o da fattore ovulatorio, seminale, tubarico,... poi verrà fatto un certificato anche dal centro PMA); endocrinologo con competenze andrologiche, ovvero un urologo con competenze andrologiche per le patologie maschili; genetista medico, se sono emerse patologie genetiche,...

LIVELLO BASE: INDUZIONE DELL'OVULAZIONE E RAPPORTI MIRATI

Se la causa dell' infertilità è solo la mancanza dell'ovulazione il trattamento è più semplice e non servono tecniche di procreazione in cui si manipolano ovociti o spermatozoi. L'induzione dell'ovulazione, il controllo e ed i rapporti mirati sono indicati nei seguenti casi:

- mancanza o deficit dell'ovulazione (principale indicazione);
- deficit della fase luteale ed altre anomalie endocrino- riproduttive;
- desiderio di aumentare le possibilità di concepimento con il "principio di gradualità" (legge 40/2004) iniziando dai trattamenti meno invasivi, costosi e rischiosi, mentre si attende di fare PMA;
- ridotto numero di rapporti e necessità di mirarli nel periodo subito prima dell'ovulazione;
- problemi etici nell'accettare manipolazioni in laboratorio degli spermatozoi o degli ovociti;
- controindicazioni alle tecniche di I° e II° livello o più sofisticate.

La stimolazione ovarica deve essere fatta solo se la paziente si sottopone alle ecografie di controllo dell' ovulazione, dette monitoraggi follicolari. Senza tali controlli non si può sapere se e quando il trattamento sia efficace e manca la possibilità di adattare il dosaggio o mirare i rapporti. Nel caso in cui si formino troppi follicoli si rischia la gemellarità multipla o l'iperstimolazione ovarica, non avendo modo di modificare precocemente il dosaggio o di sospendere cautelativamente i rapporti in quel ciclo.

L'induzione dell'ovulazione può essere effettuata con:

A- clomifene assunto per via orale, più semplice e molto più economico

B- gonadotropine che si iniettano, sono più efficaci, ma difficili da usare, rischiose e molto costose.

Il clomifene (Clomid® o Serofene®) è la terapia di prima scelta in quanto è efficace in donne opportunamente selezionate, come quelle che hanno l'ovaio micropolicistico. Questo farmaco ha azione antiestrogenica a livello ipotalamico e pertanto fa aumentare la produzione "propria" dell'ormone FSH che stimola le ovaie a produrre follicoli maturi. Si inizia nei giorni 3, 4° o 5° del ciclo per 5 giorni alla dose di 50 mg/die (una cp). Nel ciclo successivo si può aumentare in chi non risponde, anche se oltre 100 mg /die non si ottengono risultati molto migliori, ma maggiori effetti collaterali. E' prudente fare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia. Può essere utile indurre la mestruazione o supplementare la fase luteale con un progestinico (es: Dufaston® cp 10 mg una al di per 10 giorni). Vi ricordo che va sempre fatto un monitoraggio follicolare iniziando verso il 9-12° del ciclo e dal 7° giorno del ciclo alla data dell'ecografia è preferibile sospendere i rapporti per poi mirarli o evitarli in base alla risposta ovarica. Lo schema specificamente adatto alla sua / vostra condizione lo trova scritto nel referto dell'ultima visita ginecologica fatta prima di iniziare questa terapia.

L'ovulazione è indotta nel 60-85% dei casi, mentre la gravidanza si ha nel 9.8% dei casi per ogni tentativo o ciclo mensile e nel 30-40% dei casi circa ripetendo i cicli. Rispetto a non usare nulla la probabilità di ovulare è aumentata di circa sei volte e quelle di concepire di circa tre volte, ma queste probabilità possono essere molto diverse in base alla capacità delle sue ovaie di rispondere bene, all'età, al suo peso e alla fertilità del partner. Le gonadotropine hanno caratteristiche tali per cui sono maggiormente usate nel I° e II° livello della PMA.

LE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

La PMA è un'insieme di trattamenti dell'infertilità o sterilità di coppia da eseguire quando non vi sono cause rimovibili o curabili in altro modo, con la stessa efficacia o con rapporto benefici / rischi più conveniente oppure quando la durata dell'infertilità o l'età della paziente fanno comunque prevedere scarse possibilità di successo attendendo o con le altre terapie.

Si possono dividere per semplicità in:

1. **I° livello: inseminazione intrauterina (IUI) con o senza induzione multipla dell'ovulazione (ICFM)**

2. II° livello: Fecondazione In Vitro ed Embrio Trasfer (FIVET) ed Iniezione Intra Citoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI)

L'articolo 4, legge n. 40/2004 recita: " 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 o.. 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". Quindi bisogna cercare di trovare insieme, tenendo conto dei desideri e necessità peculiari di ogni coppia, la mediazione tra opposte esigenze: fare presto per non ridurre le possibilità di riuscita e gradualmente, ovvero iniziare con terapie più semplici e sicure (ma meno efficaci) per ridurre costi, disagi e rischi. Quando possibile si dovrebbe seguire prima l'utilizzo di tecniche più semplici (induzione della ovulazione e/o inseminazione intrauterina = I° livello) poi quelle complesse (fecondazione assistita= II e III° livello). Il percorso e la durata degli accertamenti devono perciò tenere conto dei desideri della coppia, dell'età della donna, della durata dell'infertilità/sterilità e dei dati personali emersi. Non bisogna invece fare quello che consiglia un'altra coppia o che si trova nei siti pubblicitari in internet: ogni coppia discute ed attua con il medico la sua particolare strategia terapeutica che deve essere basata su trattamenti di comprovata efficacia, ma soprattutto sicurezza. La PMA dovrebbe inoltre essere applicata solo quando sussistano reali possibilità di successo, che devono essere rese note e discusse con la singola coppia, poichè il trattamento non è privo di effetti collaterali e di qualche rischio. In Italia sono ora possibile le tecniche eterologhe (cioè con gameti estranei alla coppia). Va valutata anche la possibilità di intraprendere il percorso dell'adozione in alternativa alla PMA.

Se si effettuano tecniche di PMA bisogna prima firmare lei ed il marito il consenso informato attestando in tal modo di avere ben chiaro i pro e contro della PMA che concorderete come coppia di fare. Io come vostro ginecologo di fiducia e anche i medici del centro di PMA, secondo l'articolo 6, Legge n. 40/2004 vi informeremo prima e durante il procedimento PMA: "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." Inoltre della "possibilità di ricorrere a procedure di adozione o di affidamento ai sensi della legge 4 maggio maggio 1983, n. 184... 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." Deve avere e chiedere informazioni sui "i costi economici" e la "volontà di entrambi i soggetti di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile della struttura" di PMA (il centro dove farete le procedure). Ricordate anche di dare l'autocertificazione dello stato di matrimonio o di convivenza della coppia (comma 3 dell'art. 12) al medico del centro PMA, come indicato nel consenso informato che vi verrà dato. Se avete qualsiasi dubbi chiedete chiarimenti.

FECONDAZIONE ASSISTITA O PMA DI I° LIVELLO: INSEMINAZIONE INTRAUTERINA (IUI o AIH) CON O SENZA INDUZIONE MULTIPLA DELL'OVULAZIONE (ICFM)

Sintesi della metodica

"L'inseminazione intrauterina viene generalmente eseguita per il trattamento dei casi di infertilità inspiegata, nei quali la follicologenesi non è seriamente compromessa, una o ambedue le tube sono pervie e i parametri seminali appaiono normali o moderatamente alterati. Essa comporta una moderata stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla. Sono richiesti controlli ecografici e dosaggi ormonali per seguire l'andamento della follicologenesi durante il trattamento. In coincidenza dell'ovulazione, al partner maschile viene richiesta la produzione di un campione seminale, i cui spermatozoi, dopo opportuno trattamento, vengono trasferiti nella cavità uterina tramite un catetere. Trascorse circa due settimane circa dall'inseminazione, l'esito del trattamento viene accertato tramite il dosaggio del β -HCG, un ormone prodotto dall'embrione che si è impiantato."

Indicazioni

- Sterilità inspiegata con tube pervie (principale indicazione)
- Ripetuti insuccessi di induzione dell'ovulazione e rapporti mirati
- Deficit quantitativo o qualitativo del liquido seminale di entità lieve o moderata

- Endometriosi di grado lieve o moderato che non abbia compromesso la funzione tubarica
- Fattore cervicale: una condizione in cui un numero sufficiente di spermatozoi non riesce a risalire la cervice uterina, in assenza di evidenti anomalie spermatiche (può essere dovuta a ostilità del muco cervicale di natura infiammatoria, immunologia, ormonale oppure ad un difetto della capacità penetrante degli spermatozoi)
- Utilizzo di spermatozoi precedentemente congelati in occasione di terapie mediche o chirurgiche praticate sul marito
- Difficoltà nel rapporto sessuale di origine organica o psicologica (in tal caso soltanto dopo adeguata consulenza e trattamento psicologico)

Indagini necessarie prima di effettuare la IUI per la partner femminile e scadenze a) Antigene Australia (Validità 6 mesi) b) HCV (Validità 6 mesi) c) VDRL (Validità 6 mesi) d) HIV (Validità 6 mesi) e) Elettforesi emoglobina (Validità illimitata) f) Gruppo sanguigno (Validità illimitata) g) Ricerca anticorpi anti virus rosolia (Validità 6 mesi) h) Ricerca anticorpi anti toxoplasma (Validità 6 mesi) i) Test di Coombs indiretto (Validità 6 mesi) j) FSH tra il 3° e il 5° giorno del ciclo mestruale (validità 6 mesi) k) PT, PTT, Emocromo con formula, Antitrombina III (Validità 6 mesi) l) Pap test (Validità 2 anni) m) Mammografia o ecografia mammaria da valutare in base ad età (Validità 1 anno)

Per il partner maschile a) Antigene Australia (Validità 6 mesi) b) HCV (Validità 6 mesi) c) VDRL (Validità 6 mesi) d) HIV (Validità 6 mesi) e) Elettforesi emoglobina (Validità illimitata) f) Gruppo sanguigno (Validità illimitata)

Solo se espressamente richiesto dal medico 1) Ricerca delle microdelezioni del cromosoma Y (Validità illimitata) 2) Cariotipo (Validità illimitata) 3) Screening per la fibrosi cistica (Validità illimitata) Fonte 9.baby (vedi bibliografia= *)

Descrizione metodica L'inseminazione consiste nel far arrivare nell'utero i migliori spermatozoi al momento dell' ovulazione. Lo sviluppo dei follicoli ovarici viene seguito con ripetute ecografie effettuate con sonda vaginale, a vescica vuota. Il controllo consente di stabilire il giorno giusto per l'inseminazione e valutare dal numero dei follicoli se ci sia un aumento oltre quello già previsto del rischio di gemellarità, che potrebbe scongiurare la prosecuzione della terapia. Quando il follicolo raggiunge un diametro critico si programma la inseminazione per i giorni immediatamente successivi, in modo che gli spermatozoi arrivino nell'apparato genitale femminile in contemporanea con l'ovocita.

Nel giorno programmato il marito consegna il liquido seminale nella prima parte della mattinata. Gli spermatozoi dopo essere stati sottoposti a lavaggio, selezione e concentrazione in una piccola goccia di liquido (processo che dura da una a due ore) vengono introdotti in utero con una sottile sonda. La paziente resta sul lettino pochi minuti e poi può riprendere tutte le normali attività quotidiane. La procedura è di solito indolore.

Durante la fase di stimolazione si possono avere rapporti sessuali anche per evitare un'astinenza troppo lunga che potrebbe danneggiare la vitalità degli spermatozoi. essere discusso con il medico che segue la stimolazione. Nessuna tecnica garantisce la gravidanza. Non esistono attualmente test sul liquido seminale in grado di garantire che gli spermatozoi (anche di pazienti con liquido seminale normale) fertilizzino gli ovociti. Il tasso di successo di ogni singolo tentativo di inseminazione è di circa il **10%** e molto dipende dall'età della donna e dalle caratteristiche seminali. Vale la pena fare al massimo 4-6 tentativi.

Induzione dell'ovulazione multipla e rischi

In alcuni casi può essere proposta alla partner una terapia di lieve stimolazione dell'ovulazione per aumentare le probabilità di gravidanza; soltanto in questo caso, esistono i seguenti rischi:

- **augmentata incidenza di gravidanze plurime gemellari (circa 10 - 10.7 %*)**
- **sindrome da iperstimolazione ovarica (rara con stimolazioni lievi)**
- **gravidanze extrauterine (circa 2 %)**
- **complicanze infettive (rara)**
- **rischio di abortività**

In caso di gravidanza plurigemellare, il rischio di parto pre-termine di neonati immaturi è elevatissimo con conseguente aumentato rischio di mortalità peri-natale (4%) o di deficit fisici e psichici nel successivo sviluppo dei nati. Tra i nati da tecniche di procreazione assistita è maggiore l'incidenza di nati prematuri e con basso peso alla nascita, non soltanto nelle gravidanze gemellari, ma anche in quelle singole. Questo è un fenomeno comunque più frequente nelle gravidanze delle coppie infertili, qualunque sia la terapia utilizzata per ottenere la gravidanza. Non è possibile escludere con certezza assoluta che l'uso dei farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica sia correlato con un aumentato rischio di tumori dell' ovaio e della mammella, ma gli studi sono sinora rassicuranti. La dose dei farmaci è comunque bassa, la minima possibile per gestire l'ovulazione. Servono da uno a tre controlli ecografici ed ormonali per la valutazione della

risposta ovarica alla stimolazione. Secondo le linee guida "E'obbligatorio un monitoraggio ecografico e/o ormonale al fine di ridurre il rischio di gravidanze multiple e di sindrome dell'iperstimolazione ovarica severa". Valuteremo insieme quando fare le ecografie, che devono essere programmate prendendo appuntamento per tempo. "Alle coppie con un problema di infertilità maschile lieve, sterilità inspiegata e endometriosi minima o moderata possono essere offerti fino a sei cicli monitorizzati di inseminazioni intrauterine perché questo protocollo aumenta le possibilità di ottenere una gravidanza". I singoli tentativi di inseminazione o l'intero ciclo di terapia possono essere sospesi per motivi medici: per esempio, se al monitoraggio si evidenziasse lo sviluppo di un numero eccessivo di follicoli, la stimolazione potrebbe essere interrotta e ripresa in un mese successivo, a causa del rischio di gravidanza plurigemina e di sindrome da iperstimolazione. In tal caso è indispensabile anche l'astensione dai rapporti non protetti per almeno altri 10 giorni. Non vi è evidenza di un aumentato rischio di anomalie, malformazioni e patologie neonatali nei bambini nati con questa tecnica rispetto ai bambini nati con concepimento spontaneo.*

Aspetti psicologici ed etici

L'inseminazione è una tecnica poco invasiva i rischi sono quelli discussi e riassunti sopra. L'eventuale instaurarsi di una gravidanza può aggravare patologie già presenti nel soggetto (diabete, cardiopatie, nefropatie ecc) in misura analoga ad un concepimento naturale ed in maggior misura in caso di gravidanza multipla. La condizione di infertilità crea di per sé uno stato di malessere psicologico che può aggravarsi durante il percorso diagnostico-terapeutico. I trattamenti per l'infertilità richiedono grandi energie psicologiche senza altresì garantire il risultato. L'equilibrio personale e della coppia può risentirne in maniera importante e la delusione, conseguente al fallimento, soprattutto se ripetuto, può sfociare in depressione, con tutte le conseguenze individuali e relazionali. Per quanto riguarda lo sviluppo psico-affettivo del nuovo nato, i dati della letteratura sembrano confermare che non sia diverso da quello dei nati da concepimento spontaneo.

La gravidanza da inseminazione omologa, ovvero con seme del partner, deriva da un concepimento naturale "in vivo". L'unica differenza con un concepimento naturale è che la deposizione degli spermatozoi non avviene con un rapporto sessuale per cui non vi sono problemi bioetici connessi all'utilizzo di queste tecniche rispetto a quelle di II° livello, in "vitro".

FECONDAZIONE ASSISTITA O PMA DI II° LIVELLO (FIVET/ICSI)

Sintesi delle metodiche di fecondazione in vitro

"La prima fase prevede la stimolazione della funzione ovarica in modo da ottenere una crescita multipla di follicoli e quindi di ovociti, necessaria in quanto le probabilità di ogni singolo ovocita di andare incontro a fecondazione e di riuscire a svilupparsi in un feto normale sono ridotte. Durante la fase di stimolazione, la crescita follicolare viene attentamente monitorata tramite esami ecografici e dosaggi dell'estradiolo, l'ormone prodotto dai follicoli in fase di crescita, allo scopo di determinare il momento appropriato per il recupero degli ovociti. Nel momento in cui un numero sufficiente di follicoli raggiunge uno stadio adeguato di crescita, viene indotta la fase finale di maturazione follicolare. La fase successiva prevede l'aspirazione degli ovociti dai follicoli tramite un ago fatto penetrare attraverso la parete vaginale, sotto controllo ecografico. Il prelievo viene eseguito in anestesia endovenosa. In genere la paziente viene dimessa dopo circa due ore dall'intervento. Dopo il prelievo degli ovociti, al partner maschile viene chiesto di produrre un campione seminale che viene utilizzato per fertilizzare gli ovociti " e messo a incubare con l'ovocita nella metodica FIVET, dove è lo spermatozoo a fecondare l'ovocita, o "mediante la tecnica ICSI, consistente nell'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita. Questa tecnica viene applicata nei casi in cui le caratteristiche del seme non sono compatibili con la normale tecnica di inseminazione o nei casi di precedente trattamento FIVET risoltosi in una mancata o ridotta fecondazione. Eseguita la microiniezione viene poi accertato l'esito dell'inseminazione: in genere il 60-70% degli ovociti si feconda. Gli ovociti che mostrano segni di fecondazione vengono mantenuti in coltura per ulteriori 24-48 ore. Durante questo periodo essi cominciano le primissime fasi dello sviluppo, andando incontro a 1-3 divisioni cellulari e dando origine a embrioni, ciascuno formato da 2-8 cellule. A 48-72 ore dal prelievo degli ovociti gli embrioni vengono trasferiti nella cavità uterina della paziente. Nella grande maggioranza dei casi il trasferimento risulta veloce e indolore, comportando semplicemente l'inserimento attraverso il canale cervicale di un catetere contenente gli embrioni. Trascorse circa due settimane dal trasferimento, l'esito del trattamento viene accertato tramite il dosaggio del β -HCG, un ormone prodotto dall'embrione che si è impiantato." *

Indicazioni al trattamento di Fecondazione In Vitro e Trasferimento dell'Embrione (FIVET)

- fattore tubo-peritoneale: patologia tubarica acquisita o congenita ovvero tube “chiuse” da precedente gravidanza ectopica, precedenti aborti tubarici, anamnesi positiva per flogosi pelvica (esempio da clamidia), interventi chirurgici sulle tube o sulla pelvi;
- infertilità maschile di grado moderato: quando il trattamento medico-chirurgico o inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o sono stati giudicati non appropriati, dopo valutazione andrologica;
- endometriosi di III o IV grado ovvero che abbia provocato danni alle strutture dell'apparato genitale femminile interno;
- endometriosi se la chirurgia o le inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o sono state giudicate non appropriate;
- infertilità inspiegata se il trattamento precedente (es: cicli di inseminazione) non ha dato risultati o è stato giudicato non appropriato;
- seme crioconservato in relazione alla qualità seminale successiva allo scongelamento;

Indagini necessarie pre FIVET/ICSI e scadenze per la partner femminile a) Antigene Australia Virus Epatite B (HBsAg) (validità 3 mesi) b) Anticorpi Anti Antigene “core” Virus Epat. B IgM (HBcAb -IgM) e IgG (HBcAb -IgG) (validità 3 mesi) c) Anticorpi Anti Virus Epatite C (HCV) (validità 3 mesi) d) VDRL (validità 3 mesi) e) Anticorpi Anti – Hiv 1 / 2 (validità 3 mesi) f) Elettroforesi emoglobina (validità illimitata) g) Gruppo sanguigno (validità illimitata) h) Ricerca anticorpi anti virus rosolia (validità 6 mesi) i) Ricerca anticorpi anti toxoplasma (validità 6 mesi) j) Test di Coombs indiretto (validità 6 mesi) k) Pap test (validità 2 anni) l) FSH tra il 3° e il 5° giorno del ciclo mestruale (validità 6 mesi) m) Mammografia o ecografia mammaria (validità 1 anno) n) Elettrocardiogramma (validità 1 anno) o) PT, PTT, Emocromo con formula, Creatinina, Glicemia, Antitrombina III (validità 6 mesi)
Solo se espressamente richiesto dal medico (ma fortemente consigliato) p) Cariotipo (validità illimitata) q) Screening per la fibrosi cistica (validità illimitata)

Per il partner maschile a) Antigene Australia Virus Epatite B (HBsAg) (validità 3 mesi) b) Anticorpi Anti Antigene “core” Virus Epat. B IgM (HBcAb-IgM) e IgG (HBcAb-IgG) (validità 3 mesi) c) Anticorpi Anti Virus Epatite C (HCV) (validità 3 mesi) d) VDRL (validità 3 mesi) e) Anticorpi Anti – Hiv 1 / 2 (validità 3 mesi) f) Elettroforesi emoglobina (validità illimitata) g) Gruppo sanguigno (validità illimitata)
Solo se espressamente richiesto dal medico (ma fortemente consigliato) 1. Ricerca delle microdelezioni del cromosoma Y (validità illimitata) 2. Cariotipo (validità illimitata) 3. Screening per la fibrosi cistica (validità illimitata) (vedi bibliografia= *)

FASI DEL TRATTAMENTO

1. *Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla*
2. *Prelievo degli ovociti (pick up)*
3. *Inseminazione e Fecondazione*
4. *Embriotransfer*

1 Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla e controlli

Obbiettivi:

- a) Induzione della maturazione di più follicoli (contenenti gli ovociti)
- b) Sincronizzazione dello stadio di maturazione dell'endometrio (il rivestimento della cavità uterina che accoglie gli embrioni) in modo che gli embrioni trovino un “terreno” adatto per impiantarsi.

La stimolazione farmacologica dura circa 10 - 14 giorni. Nelle tecniche di procreazione assistita la possibilità di ottenere la gravidanza aumenta con il numero di embrioni trasferiti in utero; è quindi necessario stimolare la maturazione di più ovociti nello stesso ciclo al fine di ottenere un numero sufficiente di embrioni.

Dal 1 Aprile 2009 la sentenza della Corte Costituzionale n. 151 ha abolito il divieto di fertilizzare più di tre ovociti in tutti i casi e l'obbligo di trasferire sempre tutti gli embrioni in utero contemporaneamente. Da queste modifiche consegue che viene riconosciuta al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere, sulla base delle più accreditate ed aggiornate conoscenze tecnico-scientifiche e nel rispetto della salute della

donna e delle sue peculiari caratteristiche, il numero di embrioni “strettamente necessario” da creare per assicurare un serio tentativo di procreazione assistita. Il medico potrà quindi decidere il numero di ovociti più indicato, se disponibili, per ottenere un numero di embrioni idoneo da trasferire nel “ciclo a fresco”(ovviamente in accordo con *la coppia di pazienti*). Crioconservare gli ovociti consente di evitare i problemi etici e legali della crioconservazione embrionaria. In caso di crioconservazione, sia gli ovociti che gli embrioni potrebbero non essere vitali dopo lo scongelamento, ma le tecniche vanno perfezionandosi.

Protocolli di stimolazione dell' ovulazione multipla

Esistono diversi protocolli di stimolazione: essi fondamentalmente differiscono tra loro per la durata della somministrazione dei farmaci e la capacità di inibire la stimolazione che la ghiandola ipofisaria esercita sull'ovaio, evitando l'ovulazione spontanea (e quindi la perdita degli ovociti che non possono più essere recuperati).

La scelta va personalizzata in base “riserva ovarica”, cioè dal patrimonio di follicoli ovarici che i medici tentano di stimare considerando alcuni parametri:

- età della paziente,
- valore dell'ormone FSH al terzo giorno del ciclo, e dell'ormone Antimulleriano (AMH)
- valutazione del numero di follicoli ovarici nei primi giorni del ciclo (conta follicolare)
- tipo di risposta che la paziente ha avuto in cicli precedenti di stimolazione ormonale (quest'ultimo è il parametro più affidabile)

Sincronizzazione del ciclo mestruale

Alcune pazienti prima di iniziare la terapia di soppressione–stimolazione in base al tipo di protocollo scelto dai medici del centro, dovranno assumere una pillola anticoncezionale il cui scopo è quello di sincronizzare il ciclo mestruale per poter partire con la stimolazione nel giorno prestabilito.

Farmaci utilizzati per la soppressione ipotalamica-ipofisaria

Si possono usare agonisti del GnRH (triptorelina o leuprolide) oppure antagonisti del GnRh (cetorelix o ganirelix). Questi farmaci possono essere in formulazione giornaliera che si somministra con iniezione sottocutanea, oppure in formulazione deposito, che si esegue intramuscolo una sola volta, nel ciclo mestruale precedente quello della PMA. Meglio imparare a farsi le iniezioni da sole. E' meno complicato che trovare qualcuno che tutti i giorni venga a farvi un' iniezione (tenendo conto che andranno fatte anche di sabato e domenica). I farmaci vanno conservati nel frigo (reparto verdure) o a temperatura ambiente (se non superiore ai 25 gradi) lontano dalla luce solare diretta. Prima di utilizzarli controllare sempre la data di scadenza (che oltre ad essere riportata sulla confezione dovrebbe essere anche riportata su ogni fiala). Nessuna fiala deve essere usata se scaduta. Una volta che la fiala è stata aperta e preparata deve essere utilizzata subito. Nel caso di utilizzo parziale il prodotto rimanente deve essere gettato (salvo diversa indicazione). Una volta che l'ipofisi è soppressa, anche gli ormoni femminili vengono a mancare, ne consegue che la paziente possa avvertire solo per alcuni giorni classici sintomi menopausali: caldane, emicrania, sbalzi d'umore, depressione. Questa sintomatologia è normale e non deve preoccupare. A volte dopo la somministrazione di questi farmaci, è normale avere una mestruazione o addirittura avere una continua piccola perdita di sangue: anche questo è normale e non deve preoccupare. Normalmente le piccole perdite cesseranno al momento dell'inizio della stimolazione ormonale. Dopo il trattamento di fecondazione assistita se non si è instaurata la gravidanza, è possibile che il ciclo mestruale sia irregolare per un paio di mesi prima di ritornare alla normalità.

Farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica: Gonadotropine

Le gonadotropine sono ormoni (FSH e LH) normalmente prodotti dall'ipofisi e deputati alla stimolazione ovarica per la maturazione degli ovociti. Le gonadotropine possono essere:

- a) Gonadotropine prodotte sinteticamente in laboratorio: gonadotropine ricombinanti
- b) Gonadotropine da derivazione urinaria, cioè estratte da urine di donne in menopausa. Esse possono essere o una combinazione di entrambe le gonadotropine (FSH e LH) o semplicemente FSH urinario altamente purificato perchè privato dell'LH.

Questi farmaci stimolano le ovaie a produrre più follicoli ovarici (piccole cavità intraovariche ripiene di liquido e contenenti di solito un ovocita). Le gonadotropine sono farmaci di classe A, nota 74, MUTUABILI, prescrivibili su ricettario regionale dai medici del centro o dal vostro medico curante (medico di medicina generale) previa compilazione di un PIANO TERAPEUTICO rilasciato dal centro di procreazione assistita autorizzato, ma se fate il ciclo presso una struttura privata o avete terminato il numero di trattamenti concessi gratuitamente dovete acquistarle. In generale la via di somministrazione è sottocutanea, ma è comunque indicata sia sulla confezione del prodotto sia sullo schema terapeutico.

I farmaci vanno conservati nel frigo (reparto verdure) o a temperatura ambiente (se non superiore ai 25 gradi) lontano dalla luce solare diretta. Prima di utilizzarli controllare sempre la data di scadenza (che oltre

ad essere riportata sulla confezione dovrebbe essere anche riportata su ogni fiala). Nessuna fiala deve essere usata se scaduta. Una volta che la fiala è stata aperta e preparata deve essere utilizzata subito. Nel caso di utilizzo parziale il prodotto rimanente deve essere gettato fatta eccezione per i preparati "in penna" la cui formulazione è stata appositamente studiata per essere farmaci multidose e quindi una volta preparati vanno conservati e riutilizzati entro un mese. Data, orario e quantitativo di farmaco da assumere sono segnalati sullo schema terapeutico poi può essere cambiato ed adattato durante il trattamento in base ai monitoraggi. Si raccomanda di seguirlo attentamente: chiedi a me e al centro PMA se ha qualunque dubbio.

Ecografia basale

Viene eseguita una ecografia transvaginale a vescica vuota durante le mestruazioni e questo non è un problema. Durante questa ecografia vengono controllate le ovaie e l'endometrio: se le ovaie sono inattive e l'endometrio è sottile o comunque non vi sono controindicazioni la stimolazione gonadotropinica potrà iniziare. Se invece le ovaie dovessero mostrare segni di attività o l'endometrio non fosse sottile significa che l'ipofisi non è soppressa. Questo potrebbe far slittare il trattamento di una o due settimane durante le quali la paziente potrà continuare il trattamento di soppressione ipofisaria o le verranno indotte le mestruazioni con altri farmaci.

Monitoraggio risposta ovarica alla stimolazione

La risposta ovarica viene monitorata mediante dosaggio dell'estradiolo ed ecografia dell'utero e delle ovaie con date che le saranno chiaramente indicate, in genere un giorno sì e uno no. Tenendo conto del risultato del dosaggio dell'estradiolo e del riscontro ecografico viene decisa la terapia da eseguire per lo stesso giorno ed il successivo. Il tutto viene eseguito sino a stabilire il momento ottimale per il prelievo degli ovociti (in media 3 o 4 volte).

Maturazione degli ovociti: iniezione di HCG o di analogo del Gn RH

Quando il diametro dei follicoli ha raggiunto un valore adeguato, viene programmata la data e l'ora dell'iniezione dell'HCG (o di altro farmaco che determina la maturazione finale dell'ovocita necessaria affinché questo possa essere fertilizzato) e la data dell'intervento. L'HCG è un farmaco MUTUABILE, prescrivibile su ricettario regionale. Quando i follicoli hanno raggiunto le dimensioni adeguate, vi viene richiesto di sospendere la terapia con FSH e eventuale agonista/antagonista del GnRH e di iniettare intramuscolo 1 o 2 fiale di questo farmaco circa 36 ore prima dell'intervento ad un orario ben preciso che quindi deve essere rispettato. Tale orario verrà riportato sullo schema terapeutico. Tenere questo farmaco ben separato dagli altri poiché se lo iniettaste per errore al momento sbagliato, tutto il ciclo sarebbe compromesso. L'uso di analoghi del Gn RH riduce il rischio di iperstimolazione e questo verrà valutato e discusso insieme.

Rapporti sessuali

Durante la fase di stimolazione si possono avere rapporti sessuali anche per evitare un'astinenza troppo lunga che potrebbe danneggiare la vitalità degli spermatozoi. Sarà utile sospendere i rapporti quando la stimolazione si avvicinerà al termine: vedi programma personalizzato fornito dal centro PMA.

Supporto psicologico

Le terapie di Procreazione Assistita richiedono un notevole impegno emotivo, sia per la lunghezza e complessità della cura, sia per la limitatezza dei risultati, che comporta per una larga parte delle coppie il doversi confrontare con il fallimento della terapia stessa. Una delle complicanze delle tecniche di riproduzione assistita è proprio la depressione che a volte consegue al loro fallimento. La miglior forma di prevenzione di questi problemi consiste nella presa di coscienza dei vantaggi e dei limiti di queste terapie. Per le coppie che affronteranno la fecondazione in vitro è possibile avere il supporto della psicologa/o.

Risposta ovarica scarsa (poor responder)

A volte le ovaie possono non rispondere adeguatamente alla stimolazione e produrre solo pochi (o uno/nessuno) follicoli. Se la paziente sta assumendo un dosaggio di gonadotropine inferiore rispetto a quello massimo, previa discussione con la coppia, il ciclo potrà essere sospeso e riprogrammato a breve con un dosaggio farmacologico maggiore. Se al contrario la paziente sta già assumendo il massimo dosaggio (450 UI) di gonadotropine, viene presa la decisione se continuare o meno il trattamento previa discussione con la coppia, malgrado le possibilità di recuperare ovociti siano basse. Nel caso il trattamento venga sospeso, alla coppia viene offerta la possibilità di un colloquio successivo durante il quale vengono vagliate (se ce ne sono) altre possibilità.

Risposta eccessiva, sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)

A volte le ovaie rispondono in maniera eccessiva. Questa condizione può sfociare nella sindrome da iperstimolazione ovarica quando le ovaie sviluppano un elevato numero di follicoli (più di 20) e gli estrogeni

nel sangue arrivano a valori elevati. La risposta ovarica a ai farmaci è difficilmente prevedibile, particolarmente nelle donne con ovaio policistico.

Quando le ovaie hanno prodotto un così alto numero di follicoli le opzioni sono:

1. abbandonare il ciclo e ricominciare uno nuovo a distanza di almeno 2 mesi con un dosaggio di gonadotropine inferiore.
2. decidere di effettuare il prelievo degli ovociti ma successivamente di crioconservarli. Questo evita il notevole peggioramento della sindrome che si ha se la paziente ottiene la gravidanza.

La sindrome da iperstimolazione si può verificare alcuni giorni dopo il prelievo ovocitario e può presentarsi in forma :

1. Lieve: ingrandimento ovarico, distensione addominale e senso di fastidio addominale
2. Moderata: come la forma lieve ma con evidenza ecografica di ascite (presenza di liquido nella cavità addominale)
3. Severa/grave: all'ascite si può associare anche versamento pleurico (liquido nella cavità pleurica) e alterazione di alcuni parametri ematochimici che necessitano di ricovero ospedaliero. In casi rari e gravissimi possono presentarsi fenomeni tromboembolici, insufficienza renale acuta e disturbi respiratori gravi.

Ogni paziente che nei giorni successivi al trasferimento degli embrioni presenta dolore addominale in aumento deve contattare il centro PMA subito. Dopo la visita se le condizioni generali della paziente sono buone, la stessa può essere rimandata a casa ed essere seguita poi ambulatorialmente, viceversa se le condizioni generali non sono buone si procederà al ricovero e agli opportuni accertamenti e terapie. La sindrome da iperstimolazione ha durata variabile da pochi giorni a qualche settimana e nel caso il ciclo di fecondazione assistita abbia avuto successo e la paziente sia gravida, si può automantenere e perdurare fino alla fine del primo trimestre di gravidanza (12 settimane).

L'incidenza delle forme lievi di iperstimolazione ovarica è intorno al 4% e di quella grave intorno all' 1%.

3. Prelievo degli ovociti (pick up)

La data e l'orario dell'intervento di prelievo vengono resi noti con circa due giorni di anticipo. Si esegue in sala operatoria in sedazione, anestesia generale o su richiesta esplicita della paziente può essere fatta anche in anestesia locale. La paziente deve avere la vescica vuota. La durata dell'intervento dipende dal numero di follicoli e può quindi variare da pochi minuti a 15 – 20 minuti. E' necessario prendere almeno un giorno di permesso dal lavoro. Al momento della dimissione verrà rilasciato una prima relazione sul trattamento ricevuto; in tale relazione saranno anche segnalati il numero di ovociti recuperati e la terapia da eseguire a partire dalla sera stessa dell'intervento. E' normale avere lieve dolore addominale per 1 o 2 giorni dall'intervento. Il prelievo degli ovociti avviene per via transvaginale ecoguidata (sulla sonda transvaginale che si usa per fare le ecografie, viene montata una guida attraverso la quale passa un ago: questo punge la parete vaginale e arriva ai follicoli). Il liquido follicolare così aspirato viene portato immediatamente in laboratorio e analizzato al microscopio per la ricerca degli ovociti e valutazione del loro stadio maturativo. La valutazione del grado di maturità è importante ai fini della scelta degli ovociti che hanno maggiori probabilità di fertilizzare. In alcuni casi non si recuperano ovociti oppure si recuperano solo ovociti immaturi non adatti alla fecondazione. In tal caso alla coppia verrà proposto un nuovo colloquio nel corso del quale si potrà discutere sull'accaduto e cercare nuove opzioni terapeutiche per l'eventuale prossimo ciclo. La stessa mattinata del prelievo ovocitario viene richiesto al partner di raccogliere il liquido seminale. Chi pensasse di avere problemi nell'eseguire la raccolta in ospedale è pregato di parlarne preventivamente (all'inizio del trattamento) con i medici per poter scegliere la soluzione migliore, come il congelamento preventivo.

Crioconservazione degli ovociti

Alcuni degli ovociti prelevati durante un ciclo di fecondazione assistita possono essere conservati mediante il congelamento e utilizzati successivamente senza la necessità di ripetere la stimolazione ovarica e il prelievo ovocitario. I tassi di sopravvivenza ovocitaria variano dipendono dall'esperienza del laboratorio e dalle caratteristiche qualitative dell'ovocita. Per tale ragioni si preferisce congelare solo ovociti di alta qualità. La valutazione della qualità ovocitaria viene fatta considerando 4 aspetti principali dell'ovocita: lo stadio nucleare, le caratteristiche citoplasmatiche, aspetti morfologici riguardanti il globulo polare e la zona pellucida. In generale la quota di ovociti di buona qualità non è mai superiore a circa il 50% degli ovociti prelevati. Questa percentuale di ovociti di buona qualità si riduce ulteriormente con l'aumento dell'età femminile. Le percentuali di fecondazione (cioè la probabilità di ottenere un embrione da un ovocita scongelato) degli ovociti scongelati sono inferiori rispetto a quelle con ovociti non congelati. Il rischio di anomalie genetiche o malformazioni nei nati da ovociti scongelati non sembra essere differente rispetto ai nati da altre tecniche di fecondazione assistita sebbene servano lunghi tempi per valutare gli

eventuali effetti nella vita adulta.

Due sono le tecniche utilizzate per congelare gli ovociti: protocollo di congelamento lento e ultrarapido: la vitrificazione (risultati incoraggianti)

Saranno incluse nel programma di crioconservazione degli ovociti se:

- sieronegatività per HbsAg, HCV, HIV, VDRL-TPHA,...
- numero di ovociti di buona qualità sovrannumerari

Allo scongelamento la tecnica di fecondazione utilizzata sarà la ICSI (iniezione intracitoplasmatica di spermatozoo) indipendentemente dalle caratteristiche dello sperma.

La paziente dovrà ripetere gli esami sierologici per HbsAg, HCV, HIV, CMV dopo 6 mesi dal congelamento nel caso in cui gli ovociti congelati non siano ancora stati utilizzati. Se il ciclo da ovociti scongelati verrà compiuto oltre i 6 mesi dalla data del congelamento la coppia dovrà ripetere tutti gli esami preconcezionali. Il trasferimento di embrioni da ovociti scongelati verrà effettuato o su ciclo naturale o su ciclo farmacologico che prevede la soppressione dell'ovulazione spontanea ed una terapia sostitutiva con ormoni naturali per far raggiungere all'endometrio le caratteristiche adeguate per accogliere gli embrioni. Il ciclo con ovociti scongelati potrà essere compiuto nel mese dopo la seconda mestruazione che verrà dopo il ciclo a fresco. Gli ovociti appartengono solo ed esclusivamente alla paziente ed è solo lei stessa a poterne fare richiesta e verranno mantenuti presso il laboratorio del Centro per un periodo concordato. Analogo atteggiamento verrà preso in caso di decesso della paziente, di sua irrintracciabilità (a questo proposito la paziente è tenuta a comunicare eventuali cambiamenti di recapito rispetto a quello indicato nel consenso) e di successiva rinuncia ad utilizzare gli ovociti crioconservati.

3. Inseminazione e fecondazione

Il giorno stesso, dopo il prelievo e la selezione degli ovociti migliori, gli spermatozoi del partner (adeguatamente preparati, concentrati, selezionati ed attivati) vengono messi in "provetta" con gli ovociti dove sono incubati insieme per 12/18 ore al fine di avere una fecondazione spontanea (**Fertilizzazione In Vitro, FIV**). La verifica della fecondazione avviene il giorno dopo il prelievo delle cellule uovo. Soltanto alcuni ovociti risulteranno fecondati e di questi solo una parte darà luogo ad un embrione capace di svilupparsi nei giorni successivi. In condizioni ottimali, infatti, il tasso di fecondazione degli ovociti varia dal 30% al 100% con una media del 70%. Partendo da un certo numero di ovociti inseminati sarà quindi possibile ottenere al massimo lo stesso numero di embrioni da trasferire nell'utero della paziente, ma talvolta gli embrioni saranno 2, 1 o nessuno (ogni quattro ovociti fecondati durante i normali rapporti di coppia, è noto che non più di uno diventerà un bambino). La coppia viene informata sul numero degli embrioni ottenuti e, su sua richiesta, sulla qualità degli embrioni stessi, per quel che si può dedurre dalla loro semplice osservazione microscopica. Esistono varie metodiche di classificazione della qualità embrionaria che servono a fare previsioni soltanto sulla loro capacità di impianto. Nessuna di esse consente di effettuare previsioni sulla salute dell'eventuale nascituro, né di predire se sarà affetto da patologie infettive, congenite o genetiche. Il prelievo dei villi coriali o l'amniocentesi sono raccomandate per tutte le pazienti di età uguale o superiore ai 35 anni o nel caso di gravidanza ottenuta in coppie con gravi anomalie seminali del marito.

Iniezione IntraCitoplasmatica di Spermatozoi (ICSI)

La ICSI è un tipo di Fecondazione In Vitro che implica l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita mentre in natura e nella FIV si presume che sia lo spermatozoo migliore che per primo feconda l'ovocita. Nella ICSI manca quindi il processo di selezione che la natura stessa effettua sugli spermatozoi e quelli utilizzati vengono selezionati in laboratorio sulla base della loro vitalità e morfologia. Attualmente la ICSI viene praticata nella maggioranza dei cicli di Procreazione Assistita.

Indicazioni all'Iniezione IntraCitoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI)

- infertilità maschile di grado severo;
- azoospermia ostruttiva e secretiva, con necessità di recuperare direttamente gli spermatozoi dai testicoli (TESE) o dagli epididimi (PESA);
- mancata o ridotta fecondazione in precedenti cicli di fecondazione in vitro (FIVET);
- rischio elevato e prevedibile di fallimento della fecondazione: ridotto numero di ovociti e/o qualità degli ovociti non ottimale a causa dell'età della paziente;
- ovociti scongelati; seme crioconservato in relazione alla qualità seminale successiva allo scongelamento.
- valutazione della maturità nucleare degli ovociti prima dell'inseminazione. Questa procedura richiede la rimozione delle cellule del cumulo che rivestono l'ovocita per cui la successiva inseminazione deve sempre essere eseguita con tecnica ICSI.

Le linee guida indicano che: “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. I test per l’accertamento delle 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 qualità del liquido seminale paterno”.

4. Embryo Transfer

Il giorno successivo al prelievo ovocitario la paziente può sapere se gli ovociti sono fertilizzati e in caso di risposta affermativa le viene comunicato giorno e orario in cui dovrà andare al centro per effettuare il trasferimento degli embrioni. Al momento del transfer verrà anche comunicata la eventuale crioconservazione di ovociti ed embrioni, nei casi previsti dalla normativa vigente, se preventivamente concordata con la coppia. Il transfer viene normalmente eseguito a vescica piena a meno che si sia stati istruiti diversamente dal medico. Non è necessario essere digiune. Gli embrioni vengono trasferiti in utero dopo 2-5 giorni dal prelievo ovocitario. Il transfer si effettua in condizioni di sterilità in una stanza adeguatamente preparata a fianco del laboratorio.

La paziente viene fatta accomodare sul lettino ginecologico ed uno speculum lavato con soluzione fisiologica viene posto all’interno della cavità vaginale. Ogni secrezione vaginale e cervicale viene accuratamente e delicatamente rimossa. Si procede quindi al posizionamento (passando attraverso l’orifizio uterino sulla cervice) di un apposito catetere all’interno della cavità uterina dentro al quale viene fatto passare un catetere più sottile precedentemente caricato con gli embrioni da trasferire. Tale procedura è solitamente indolore e pertanto non richiede alcuna anestesia. Dopo che il transfer viene effettuato si controlla il catetere al microscopio per essere sicuri di avere trasferito tutti gli embrioni in esso contenuti. Se ciò non è avvenuto la biologa ricarica il catetere e viene effettuato un ulteriore transfer. Una volta completato il transfer, viene tolto lo speculum e la paziente viene lasciata in posizione distesa per una decina di minuti prima di alzarsi.

Finito il transfer alla paziente viene rilasciata una lettera di dimissione contenente il riassunto di tutto il ciclo, la terapia di sostegno della fase luteale (progestinici) da continuare nei giorni successivi e la data in cui dovrà eseguire il test di gravidanza. Si raccomanda ulteriormente di avvisare se vi sono stati episodi trombotici pregressi o se vi sono fattori di rischio come trombofilie, obesità, ..

Nelle due settimane successive al transfer si può continuare a svolgere le normali attività quotidiane il più normalmente possibile, evitando gli eccessi. E’ sconsigliabile svolgere attività lavorative fisicamente impegnative, eseguire sport o esercizi che affatichino il fisico.

Dopo due settimane dal prelievo ovocitario deve essere effettuato un test di gravidanza mediante prelievo di sangue (la data precisa viene riportata sulla lettera di dimissione). Se la gravidanza non si instaura si presenterà un ciclo mestruale. Se la mestruazione si presenta prima del test di gravidanza è comunque indispensabile che il test venga eseguito, perché talvolta una gravidanza può essere iniziata malgrado sussista una perdita ematica (ad esempio, spesso, le gravidanze extrauterine si manifestano con una perdita di sangue che simula una mestruazione).

Il mese successivo a questa prima mestruazione la maggior parte delle pazienti riprenderà ad avere una normale attività ovarica. In qualche paziente la prima mestruazione spontanea potrebbe ritardare di alcuni giorni per effetto del prolungarsi dell’azione di alcuni farmaci utilizzati per la soppressione ipotalamo – ipofisaria. Se il ritardo supera le due settimane non allarmatevi ma contattate il centro per eventuali accertamenti.

La probabilità di insorgenza della gravidanza **è strettamente correlata all’età della paziente e al numero di embrioni trasferiti.** Questa probabilità è stimata in media pari al 24% ma molto variabile in base alle caratteristiche della coppia: tre volte su quattro non rimane gravida nel singolo tentativo.

Effetti collaterali della terapia e rischi per la paziente.

I possibili rischi legati alla stimolazione ormonale per la PMA sono prevenibili e sono i seguenti:

- **sindrome da iperstimolazione ovarica** (già trattata nel paragrafo Risposta eccessiva, sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS))
- **complicanze del prelievo ovocitario**
- **maggiore rischio di trombosi**
- **aggravamento di patologie preesistenti**
- **aumentata incidenza di gravidanze plurime**
- **maggiori complicanze ostetriche**
- **effetti sulla salute della madre**

Complicanze del prelievo ovocitario

Con il trasferimento di più embrioni esiste un rischio di gravidanze multiple plurigemine maggiore rispetto ai concepimenti spontanei. Rispetto alla gravidanza singola le gravidanze gemellari presentano maggiori rischi ostetrici e perinatali, soprattutto parto pretermine e sequele neurologiche neonatali.

Le complicanze del prelievo ovocitario possono essere emorragiche, nel caso di puntura accidentale di un vaso sanguigno (complicanza rara, 0,07%). Alcune lievi perdite ematiche dai genitali esterni possono essere presenti dopo il prelievo ovocitario e NON sono da ritenersi complicanze

Possono insorgere di infezioni pelviche molto rare (0,8%) in quanto le pazienti vengono sottoposte a ricerche microbiologiche (tampone cervicale generale e per neisseria, clamidia e micoplasmi: lo deve fare prima del trattamento e se positivo ci informi subito!) e ad una profilassi antibiotica nel periodo precedente o durante l'intervento-

Maggiore rischio di trombosi

Alcune persone hanno geneticamente una tendenza del sangue coagulare più facilmente e questa condizione, detta trombofilia, che va sempre valutata prima di impostare il trattamento: facendo indagini mirate come APCR, proteina C ed S, antitrombina,... Vi sono anche fattori di rischio trombotico acquisiti, come l'obesità e l'età fertile avanzata o precedenti episodi in famiglia o personali di trombosi. Nei casi a rischio si valuta se e come fare la profilassi con farmaci e tendono a normalizzare la tendenza all'ipercoagulabilità (eparine a basso peso).

Aggravamento di patologie preesistenti

L'eventuale instaurarsi di una gravidanza può aggravare patologie già presenti nel soggetto (diabete, cardiopatie, nefropatie ecc) in misura analoga ad un concepimento naturale ed in maggior misura in caso di gravidanza multipla. La condizione di infertilità crea di per sé uno stato di malessere psicologico che può aggravarsi durante il percorso diagnostico-terapeutico. I trattamenti per la infertilità richiedono grandi energie psicologiche senza altresì garantire il risultato. L'equilibrio personale e della coppia può risentirne. Per quanto riguarda lo sviluppo psico-affettivo del nuovo nato, i dati della letteratura sembrano confermare che non sia diverso da quello dei nati da concepimento spontaneo.

Aumentata incidenza di gravidanze plurime

Il rischio di parto pre-termine di neonati immaturi in caso di gravidanza plurigemellare è elevatissimo con conseguente aumentato rischio di mortalità peri-natale e di deficit fisici e psichici nel successivo sviluppo dei nati. Maggiore l'incidenza di nati prematuri e con basso peso alla nascita, non soltanto nelle gravidanze gemellari, ma anche in quelle singole. Questo è un fenomeno comunque più frequente nelle gravidanze delle coppie infertili, qualsiasi terapia abbiano utilizzato per ottenere la gravidanza.

Maggiori complicanze ostetriche

Il rischio di aborto spontaneo sembra lievemente aumentato e dovuto in genere alle stesse cause che determinano l'infertilità. Nonostante il transfer avvenga in utero, esiste comunque la probabilità di sviluppare una gravidanza extrauterina (tubarica). Tale rischio (circa 1,9%) è superiore rispetto allo stesso rischio in una gravidanza insorta spontaneamente (circa 1%). I dati della letteratura non sono concordi nell'indicare un aumento del rischio di malformazioni nei nati da PMA rispetto ai nati della popolazione normale, forse per fattori legati alla infertilità stessa e non per le terapie per curarla. Tuttavia una gravidanza dopo la PMA va seguita in modo particolare facendo accurate indagini prenatali: ne discuteremo insieme e farà indagini supplementari, ad esempi ricerca DNA fetale su sangue materno ed ecografia morfologica più accurata, rispetto ad altre gravide. Vi è la possibilità di trasmissione di alcune patologie genetiche correlate alla infertilità maschile stessa. Nel caso la ICSI venga eseguita per una grave sterilità maschile esiste il rischio aumentato di aneuploidie dei cromosomi sessuali, cioè un numero anomalo dei cromosomi X e Y, la cui conseguenza principale per il neonato è la futura sterilità. Le microdelezioni del cromosoma Y e mutazioni della fibrosi cistica (CBAVD) possono essere ereditate dal padre che va sottoposto a queste indagini, soprattutto se ha anomalie spermatiche. Aumentano forse lievemente anche le anomalie cromosomiche autosomiche de novo, cioè non presenti precedentemente in uno dei genitori e delle aberrazioni cromosomiche strutturali, ereditate dal padre. Va tenuto presente che nelle gravidanze dopo PMA si fanno più indagini approfondite per cui forse l'apparente maggiore rischio è probabilmente solo dovuto alla maggiore sorveglianza e al fatto che si riportano maggiormente i dati negativi.

Villocentesi e amniocentesi sono in grado di mettere in evidenza la maggior parte delle anomalie cromosomiche fetali e sono maggiormente raccomandate nelle gravidanze dopo PMA.

Se un partner è portatore del virus dell'epatite B o C, vi è la possibilità che il virus venga trasmesso al prodotto del concepimento e che questo sviluppi una epatite. Per i pazienti portatori di HIV esistono centri specializzati per la esecuzione di tecniche di procreazione assistita.

Le conseguenze a lungo termine della PMA sulla salute della donna

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito una possibile associazione tra infertilità, uso di farmaci per la fertilità ed un lieve aumento del rischio di ammalarsi di alcuni tipi di tumori femminili. In effetti la infertilità di per sé costituisce un fattore di rischio per l'aumento di alcune malattie. Non è possibile escludere con certezza che l'uso dei farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica sia correlato con un aumentato rischio di

tumori alle ovaie ed al seno, anche se non esiste a tutt'oggi (dopo oltre 40 anni dell'uso di questi farmaci) l'evidenza clinica di questo potenziale effetto negativo. La maggiore difficoltà di questi studi è che le malattie neoplastiche si manifestano in fasce di età molto lontane da quelle in cui le pazienti sono trattate. Sebbene la maggior parte degli studi sia rassicurante, oggi non disponiamo di dati definitivi per consigliare le coppie. Sono in corso attualmente grandi studi epidemiologici che tengono conto anche di possibili ulteriori contemporanei fattori di rischio presenti nella popolazione infertile (età della prima mestruazione, età della menopausa, uso di contraccettivi etc). L'eventuale instaurarsi di una gravidanza può aggravare patologie già presenti nel soggetto (diabete, cardiopatie, nefropatie ecc) in misura analoga ad un concepimento naturale ed in maggior misura in caso di sindrome da iperstimolazione e di gravidanza multipla.

Probabilità di successo legate alle condizioni specifiche

Le effettive probabilità di successo vanno conosciute prima di intraprendere la PMA, ma sono molto variabili in base alle condizioni specifiche di ogni coppia: ad esempio l'età della donna e la riserva di ovociti cambiano tantissimo i risultati. Esiste anche la possibilità che, a seguito della terapia di stimolazione ovarica, non si ritenga opportuno proseguire per il prelievo di ovociti in quando le ovaie non rispondono adeguatamente al trattamento. Naturalmente l'esperienza del centro PMA conta e si raccomanda di chiedere prima i risultati medi ai medici del centro PMA e di averli indicati nel consenso al trattamento. Tali dati medi vanno sempre interpretati alla luce delle condizioni specifiche di ogni coppia.

Aspetti psicologici

“La maggior parte delle coppie riesce a far fronte alla condizione di infertilità con le proprie risorse ma c'è chi, in qualche momento del percorso terapeutico, soprattutto al moltiplicarsi degli insuccessi, ha necessità di un aiuto psicologico. La consapevolezza dell'infertilità, sia nella donna che nell'uomo, è accompagnata da una sofferenza emotiva che si esprime prepotentemente sul piano delle relazioni: relazioni all'interno della coppia, con le famiglie di origine, relazioni della donna con le altre donne, relazioni della coppia nell'ambito più vasto del gruppo sociale. La consultazione psicologica può aiutare a far emergere questa sofferenza per elaborarla e contenerla, favorendo l'espressione delle emozioni e delle cause dell'ansia. La competenza dello psicologo può sostenere il confronto sulle motivazioni di entrambi i componenti la coppia ad intraprendere e a proseguire il percorso terapeutico, l'“elaborazione del lutto” legato agli insuccessi e può aiutare la coppia a fare bilanci corretti ed evitare i pericoli dell'accanimento terapeutico. Per quanto riguarda le preoccupazioni rispetto ai problemi psicologici che i bambini concepiti con l'aiuto della medicina possono incontrare la letteratura scientifica è divisa. Alcuni autori sostengono che i nati potrebbero incontrare difficoltà psicologiche collegate con l'elaborazione del fatto che il loro concepimento è stato “aiutato” dalla medicina, altri autori invece dichiarano che l'unica differenza apprezzabile che si nota in questi bambini deriva dalla preoccupazione e dall'ansia attraverso la quale sono passati i loro genitori. Si tratta di bambini molto seguiti, che vengono controllati dai medici in misura maggiore rispetto ai bambini concepiti spontaneamente. Forse per questo motivo questi bambini nella prima infanzia possono presentare disturbi psicosomatici di non grave entità, pianti notturni, qualche problema di alimentazione e frequentano con meno regolarità la scuola. Attorno agli 8 - 10 anni, però, scompaiono i sintomi psicosomatici e la frequenza scolastica si riallinea a quella dei compagni” *

Aspetti etici

“Il ricorso alle procedure di PMA può sollevare problemi che si collegano con la sensibilità etica individuale, ad esempio a riguardo della separazione tra vita sessuale e vita riproduttiva. Utilizzare una procedura medica per superare ostacoli al concepimento e accettare una procedura che implica una fecondazione extra-corporea significa di fatto modificare l'assetto tradizionale, e per alcuni la dignità, del processo procreativo. Un altro argomento è quello della tutela dell'embrione. Tra i principi ai quali si è ispirata la legge 40 c'è la tutela dell'embrione che è intesa nel senso più forte ed ampio, poiché la teoria filosofica e l'interpretazione dei dati biologici scelte a sostegno, sono quelle secondo le quali va protetto tutto il processo del concepimento, nelle sue differenti fasi e strutture, fin dall'inizio, ovvero dall'incontro tra spermatozoi e ovocita, e questa protezione è identica in tutte le fasi dell'avanzamento del processo per tutte le differenti strutture che si incontrano. (In effetti la teoria scelta non è l'unica disponibile e ne esistono molte altre, compatibili con i dati biologici in nostro possesso, che sostengono invece che l'attributo di persona va assegnato in momenti differenti del processo d'avanzamento del concepimento).” *

Aspetti legali

“Le conseguenze giuridiche della procreazione medicalmente assistita per la donna, per l'uomo e per il nascituro di cui agli articoli 8, 9, 12, comma 3, della legge n° 40/2004 di seguito descritti: Articolo 8. (Stato giuridico del nato) 1. I nati a seguito dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita hanno lo stato di figli legittimi o di figli riconosciuti della coppia che ha espresso la volontà di ricorrere alle tecniche medesime ai sensi dell'articolo 6. Articolo 9. (Divieto del disconoscimento della paternità e dell'anonimato della madre) 1. Qualora si ricorra a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo

eterologo, il coniuge o il convivente il cui consenso è ricavabile da atti concludenti non può esercitare l'azione di disconoscimento della paternità nei casi previsti dall'articolo 235, primo comma, numeri 1) e 2), del codice civile, nè l'impugnazione di cui all'articolo 263 dello stesso codice. 2. La madre del nato a seguito dell'applicazione di tecniche di procreazione medicalmente assistita non può dichiarare la volontà di non essere nominata, ai sensi dell'articolo 30, comma 1, del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 3 novembre 2000, n. 396. 3. In caso di applicazione di tecniche di tipo eterologo, il donatore di gameti non acquisisce alcuna relazione giuridica parentale con il nato e non può far valere nei suoi confronti alcun diritto nè essere titolare di obblighi. Articolo 12. (Divieti generali e sanzioni) 3. Per l'accertamento dei requisiti di cui al comma 2 il medico si avvale di una dichiarazione sottoscritta dai soggetti richiedenti. In caso di dichiarazioni mendaci si applica l'articolo 76, commi 1 e 2, del testo unico delle disposizioni legislative e regolamentari in materia di documentazione amministrativa, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445. “ *

Bibliografia

Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita Art. 7 - Legge 40/2004 21 luglio 2004. CSS 2008

Costa M. Introduzione al trattamento di tecniche di procreazione medicalmente assistita. Prot. Galliera REV. N°4 del 08/12/10

* Dati dal sito 9.baby

Conclusioni

Gentile Signora e Gentile Partner,

le seguenti informazioni sulla PMA hanno carattere generale: le informazioni scientifiche fornite sono quelle disponibili al momento in cui è stato compilato questo documento e integrano quelle che le sono state date verbalmente e tramite altre fonti.

I dettagli ulteriori verranno forniti anche dal centro di procreazione assistita che esegue il trattamento di inseminazione o fecondazione in vitro. Vi verrà infatti consegnato uno schema terapeutico in cui saranno segnalate le date degli appuntamenti e il dosaggio dei farmaci da assumere nel Vostro specifico caso.

Prima di iniziare verranno controllati tutti gli esami richiesti e viene ritirato il consenso informato fornito dal centro PMA (firmato e datato dalla coppia prima dell'inizio della terapia).

Rilegga/iete attentamente e conservate questo documento, i referti delle visite e delle indagini fatte nella cartellina ginecologica che deve/dovete sempre portare ad ogni controllo. Resto disponibile per qualunque chiarimento: 338 6672444 www.delpupginecologia.it

Copyright Dott. Lino Del Pup 2017

Firme per presa visione e comprensione

.....

.....