

Per **fecondazione eterologa** si intende l'insieme delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) in cui almeno uno dei gameti (ovociti o spermatozoi) non appartiene alla coppia che si sottopone al trattamento, essendo frutto di una donazione anonima, gratuita e volontaria.

La SC R di Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Procreazione Medicalmente Assistita (Struttura Complessa collegata alla Ricerca) dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, in osservanza alle normative Nazionali e Regionali, offre alle coppie con accertata sterilità e infertilità assolute e irreversibili la possibilità di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo.

L'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo è regolamentata dai seguenti provvedimenti:

- DGR 166/2014, che recepisce il *"Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014"*, definisce in particolare:
 - i criteri di selezione dei donatori e dei riceventi;
 - i test e gli screening per il controllo dei/delle donatori/donatrici;
 - le regole dell'anonimato;
 - il numero delle donazioni che sarà possibile effettuare da parte di un/una donatore/donatrice;
 - la tracciabilità delle donazioni e degli eventi avversi;
 - i requisiti di accesso alla metodica.
- D.G.R. 61/2015 ha stabilito, oltre ai criteri di accesso alle prestazioni, anche il tariffario per le prestazioni rientranti nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quelle non rientranti nelle prestazioni LEA. Con tale provvedimento la Regione Friuli Venezia Giulia, in ossequio alla sentenza della Corte Costituzionale del 9 aprile 2014, n. 162 e pubblicata nella G.U. del 18 giugno 2014, ha dichiarato illegittimo l'articolo 4 comma 3 della L. 40/2004 al punto *"E' vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo"*.

Secondo i criteri di accesso stabiliti dalla suddetta DGR possono accedere alle tecniche di PMA di tipo eterologo:

- a) donne residenti in regione che soddisfano i requisiti di cui alla DGR;
- b) donne non residenti in regione che rientrano nei requisiti di cui alla DGR 61/2015
- c) donne residenti e non residenti che non rientrano tra i requisiti della DGR 61/2015.

Lo stesso provvedimento precisa che *"nelle more dell'implementazione delle attività di stoccaggio di gameti maschili e femminili da parte degli istituti dei tessuti, per garantire tempestivamente l'esigibilità del diritto di fecondazione eterologa..., gli stessi si potranno avvalere di analoghe strutture nazionali od internazionali che operino in conformità alla vigente normativa nazionale ed europea, garantendo che l'approvvigionamento avvenga ai sensi del DM 10 ottobre 2012"*.

La LEGGE 23 dicembre 2014, n. 190 Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge di stabilità 2015). (14G00203) (GU n.300 del 29-12-2014 - Suppl. Ordinario n. 99) all'articolo 1 comma 298 così recita *"Al fine di garantire, in relazione alle tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, la tracciabilità del percorso delle cellule riproduttive dal donatore al nato e viceversa, nonché il conteggio dei nati generati dalle cellule riproduttive di un medesimo donatore, e' istituito, presso l'Istituto superiore di sanità, Centro nazionale trapianti e nell'ambito del Sistema Informativo Trapianti (SIT) di cui alla legge 10 aprile 1999, n. 91, il Registro nazionale dei donatori di cellule riproduttive a scopi di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, ove sono registrati tutti i soggetti ammessi alla donazione, mediante l'attribuzione ad ogni donatore di un codice. A tal fine, le strutture sanitarie autorizzate al prelievo e al trattamento delle cellule riproduttive comunicano al Registro i dati anagrafici dei donatori, con modalità informatiche specificamente predefinite, idonee ad assicurare l'anonimato dei donatori medesimi."*

A garanzia dell'importazione delle cellule riproduttive da banche estere il centro attua quanto emanato dalle seguenti normative:

- 1) **Decreto del Ministro della salute 15 novembre 2016, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 271 del 19 novembre 2016, "Attuazione della direttiva 2015/566/UE della Commissione dell'8 aprile 2015, che attua la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le procedure volte a verificare il rispetto delle norme di qualità e di sicurezza equivalenti dei tessuti e delle cellule importati.**

2) DECRETO LEGISLATIVO 16 dicembre 2016, n. 256 pubblicato nella Gazzetta ufficiale Serie Generale n. 10 del 13 gennaio 2017 “Attuazione della direttiva 2015/565/UE che modifica la direttiva 2006/86/CE per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche relative alla codifica di tessuti e cellule umani.

- Decreto 1° luglio 2015. “Linee Guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita”. Ministero della Salute. GU Serie Generale – n. 161 del 14-7.2015 . Nelle linee guida del 2015 al punto “GRADUALITÀ DELLE TECNICHE (AI SENSI DEL COMMA 2, PUNTO A) si evince quanto segue: “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”.

Con determinazione dirigenziale n. 475 del 14 agosto 2015, L’EGAS (Ente per la Gestione Accentrata dei Servizi Condivisi) ha individuato gli Istituti Esteri in possesso dei requisiti richiesti.

Al termine dell’iter diagnostico, che individua le coppie con indicazione alla procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo, la DGR 61/2015 individua i requisiti per l’accesso delle prestazioni a carico del SSR (Sistema Sanitario Regionale) e precisamente:

- **Requisiti per l’accesso alle tecniche di PMA di 1° livello a carico del SSR:**
 - a) età della donna fino al compimento dei 43 anni;
 - b) ripetibilità della prestazione, in caso di insuccesso del ciclo completo, fino a tre volte (totale quattro cicli).
- **Requisiti per l’accesso alle tecniche di PMA di 2° e 3° livello a carico del SSR:**
 - a) età della donna fino al compimento dei 43 anno;
 - c) ripetibilità della prestazione, in caso di insuccesso del ciclo completo, fino a due volte (totale tre cicli);
 - d) in caso di applicazione di tecniche di crioconservazione di oociti/tessuto ovarico è previsto un ulteriore ciclo di fecondazione in vitro con gli oociti già congelati in deroga al punto b), fermo restando il limite di età di cui al punto a);
 - e) in caso di embrioni residui la prestazione è ripetibile fino ad esaurimento degli stessi e fino ad età della donna potenzialmente fertile, in deroga ai punti a) e B), come da Legge 40/2004.

Per ciclo completo di 2° e 3° livello si intende il ciclo che si conclude con l’embryo-transfer, anche se con un timing differito in caso.

Nel conteggio totale dei cicli vanno compresi sia quelli di PMA eterologa che omologa.

In ossequio a quanto previsto dall’articolo 6, comma 4 della L. 40/2004, il medico del Cento di PMA può decidere di non procedere ad ulteriori e successivi cicli qualora:

- 1) non si ottengano ovociti;
- 2) si ottengano ovociti non idonei alla procedura FIV/ICSI;
- 3) non si ottengano embrioni;
- 4) si ottengano embrioni non evolutivi e tale situazione venga confermata da un successivo trattamento.

Il rispetto dei requisiti di cui alla DGR 61/2015 sarà acquisito, da parte dei Sanitari della SSD PMA, con autocertificazione da parte della coppia.

Alla coppia, prima di procedere al trattamento terapeutico e non rientrante nei LEA, saranno prospettati i costi e le clausole della procedura come previsto dall’articolo 6, comma 2 della Legge 40/2004.

Per quanto riguarda, invece, i costi del trattamento terapeutico rientrante nei LEA all’utente rimane la compartecipazione alla spesa sanitaria (ticket e quota fissa), secondo le disposizioni in materia.

In attesa del recepimento da parte della Regione FVG dei nuovi Lea, pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017 – Supplemento ordinario n. 15, l’accesso alle prestazioni a carico del SSR per le donne non residenti nella Regione FVG è subordinato:

- 1) al rispetto dei requisiti di età e del numero di cicli sopra descritti;
- 2) alla presentazione presso la SSD PMA della seguente documentazione:
 - a) autocertificazione in cui si dichiara il numero di cicli fino ad ora effettuati a carico del SSN in Centri di PMA pubblici o privati convezionati operanti sul territorio Nazionale;
 - b) autorizzazione da parte dell’Azienda Sanitaria di residenza della donna rilasciata previa presentazione di un preventivo spesa effettuato dal Centro. Nel preventivo di spesa sarà anche indicato il costo per il servizio di approvvigionamento di gameti presso Banche extraregionali e per il trasporto.

L'acquisizione dell'autorizzazione deve avvenire prima dell'avvio delle procedure e prima dell'approvvigionamento dei gameti.

Le procedure di PMA di tipo eterologo sono rappresentate dalle seguenti tecniche:

- 1) inseminazione intrauterina (IUI) con gameti maschili da donatore (Tecnica di Primo livello). Consiste nell'inserimento in cavità uterina di spermatozoi ottenuti da donatore anonimo, mediante una sottile cannula.

La suddetta procedura avviene in regime ambulatoriale, non necessita di sedazione ed è generalmente ben tollerata.

- 2) Fecondazione in vitro (FIVET/ICSI) con gameti maschili da donatore (Tecnica di secondo livello). La tecnica prevede una stimolazione ormonale finalizzata alla crescita follicolare multipla. Prevede l'uso di farmaci a somministrazione per via sottocutanea. La crescita follicolare è monitorizzata mediante indagini ecografiche e prelievi ematici per i dosaggi ormonali. Il recupero degli ovociti avviene mediante tecnica chirurgica che prevede la puntura dei follicoli per via trans-vaginale ed ecogiudata

- Tecnica FIVET: in un terreno di coltura vengono messi a contatto gli ovociti con i gameti maschili donati;
- Tecnica ICSI: si inietta il singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita.

La procedura si attua in sedazione ed in regime ambulatoriale e richiede la permanenza in ospedale per alcune ore.

- 3) Fecondazione in vitro (FIVET/ICSI) con gameti femminili da donatrice (Tecnica di secondo livello).

Prevede una terapia farmacologica finalizzata alla crescita della mucosa endometriale mediante l'assunzione di estrogeni, sotto forma di compresse o cerotti transdermici, associati successivamente a progestinici. In alcuni casi il medico può decidere di eseguire la procedura su ciclo spontaneo. La crescita endometriale è monitorizzata tramite ecografie seriate ed eventuali prelievi ematici per i dosaggi ormonali. Dal seme del partner, fresco o crioconservato, mediante tecniche di laboratorio vengono selezionati gli spermatozoi più validi e resi idonei a fecondare gli ovociti da donatrice.

- 4) Fecondazione in vitro con gameti femminili da donatrice e TESE (Tecnica di terzo livello).

Prevede una terapia farmacologica finalizzata alla crescita della mucosa endometriale mediante l'assunzione di estrogeni, sotto forma di compresse o cerotti transdermici, associati successivamente a progestinici. In alcuni casi il medico può decidere di eseguire la procedura su ciclo spontaneo. La crescita endometriale è monitorizzata tramite ecografie seriate ed eventuali prelievi ematici per i dosaggi ormonali. In caso di azoospermia ostruttiva del partner (totale assenza di spermatozoi nell'eiaculato) è possibile procedere al recupero degli spermatozoi dal materiale biotico testicolare prelevato con tecnica chirurgica (TESE – *Testicular Sperm Extraction*). Tale tecnica chirurgica è svolta dai medici della S.C. della Clinica Urologica dell'ASUITs (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste) presso la Day Surgery dell'Ospedale Maggiore di Trieste.

Nelle tecniche di 2° e 3° livello, sopra descritte, vi è la valutazione della fecondazione degli ovuli e dello sviluppo degli embrioni. Qualora all'indagine osservazionale si riscontrano gravi anomalie irreversibili dello sviluppo embrionario il medico della struttura, in ossequio all'articolo 14, comma 5, è tenuto ad informare la coppia.

Nel caso in cui il trasferimento in utero dell'embrione, non coercibile, non venga attuato, la cultura in vitro dell'embrione deve essere mantenuta fino al suo naturale estinguersi.

Il trasferimento in utero dell'/degli embrione/i avviene per via trans-vaginale e non richiede anestesia. La procedura, generalmente, è veloce ed indolore.

"E' consentita la crioconservazione dei gameti maschili e femminili, previo consenso informato e scritto" (art. 14 comma 8, L. 40/2004) ed "...è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento...." (art 14, comma 3, Legge 40/2004).

La donazione dei gameti, maschili e femminili, avviene tramite selezione del/della donatore/donatrice in osservanza alle Direttive Europee, recepite con D. Lgs 191/2007 e D. Lgs 16/2010, e in linea con gli indirizzi operativi concordati in Conferenza delle Regioni e Province autonome del 4 settembre 2014. Nei/nelle donatori/donatrici sono eseguite indagini finalizzate ad escludere donazioni che possono costituire un rischio sanitario genetico ed infettivologico, sia per il ricevente che per il nascituro.

Sempre in ossequio alle Linee Guida 2015 ed in riferimento al consenso informato (articolo 6, legge n. 40/2004) si evince che *"...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 derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro".*

SC R PMA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA - CODICE CENTRO 060003

Oltre all'espressione di volontà da parte della coppia di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, per il quale deve intercorrere un tempo non inferiore a 7 giorni, la norma prevede la revoca di tale volontà da parte di ciascuno dei soggetti fino al momento della fecondazione dell'ovulo.

Per l'espressione di volontà il centro osserva quanto emanato dal Decreto 28 dicembre 2016, n. 265 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 40 del 17 febbraio 2017 "Regolamento recante norme in materia di manifestazione della volontà di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, in attuazione dell'articolo 6, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40.

Il centro di PMA, sempre in osservanza a quanto sancito dalle linee guida 2015, garantisce alla coppia che si sottopone ai trattamenti PMA la possibilità di consulenza e di supporto psicologico in tutte le fasi dell'approccio diagnostico terapeutico dell'infertilità. Il supporto psicologico è anche offerto dopo il trattamento terapeutico indipendentemente dall'esito della tecnica applicata.