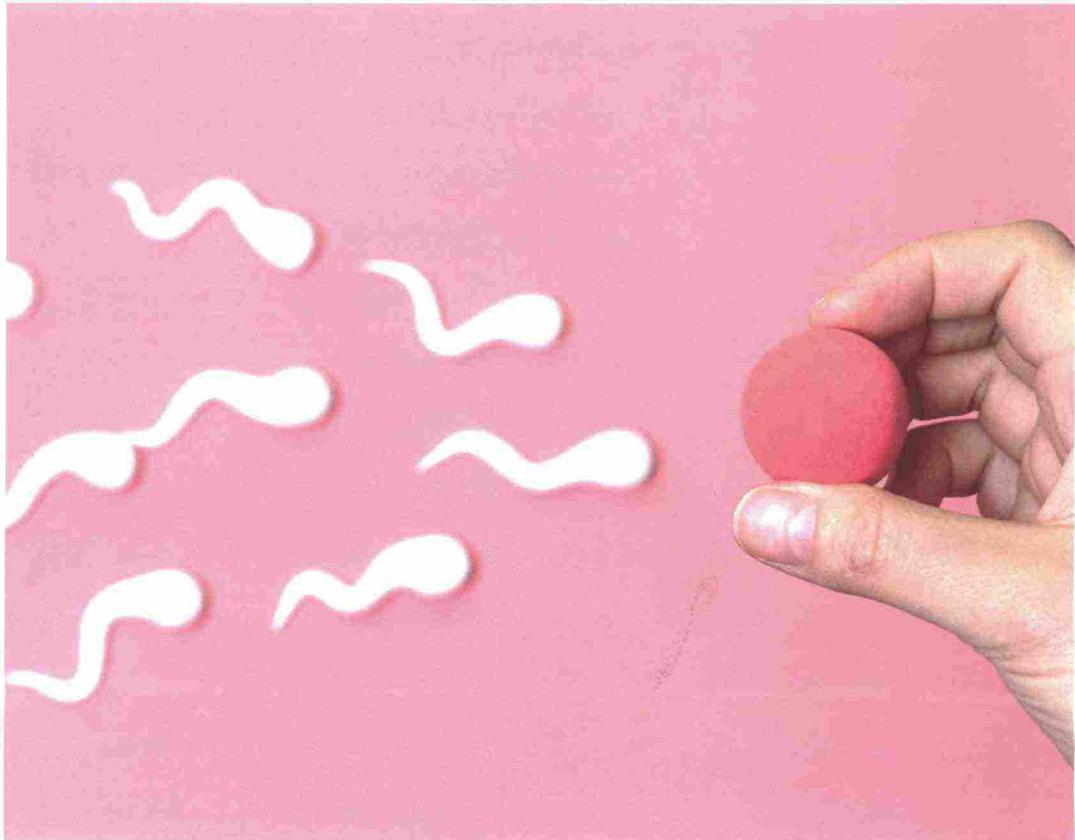


PROCREAZIONE ASSISTITA

Come in tutti i rami della medicina la pandemia da virus Sars-CoV-2 ha immediatamente posto agli operatori ed ai pazienti una serie di sfide da affrontare, quando ancora le informazioni sulla natura della patologia Covid-19 erano incerte e frammentarie.

La Federazione Sigo, che comprende Aogoi, Agui, Agite, si è data da un anno una specifica organizzazione in gruppi di interesse ed ha delegato al Gruppo di Interesse Speciale Sterilità (Giss) la valutazione di azioni riguardanti in particolare la attività di Procreazione Medicalmente Assistita (Pma) in epoca di Covid-19



# Covid-19: la risposta del mondo della Procreazione Medicalmente Assistita

IL PRIMO ATTO DEL GISS è stato un comunicato stampa del 17 marzo rivolto soprattutto alle coppie. Visto il lockdown generato dai Dpcm dell'8, 9 e 11 marzo, il fine era innanzi tutto tranquillizzare quelle già in terapia, garantendo il completamento dei cicli in una situazione controllata. Alle coppie il documento spiegava che non erano al momento noti rischi peculiari del virus rispetto alla pratica della Pma ma che nel contempo era prudente sospendere tutti gli altri trattamenti programmati. Le ragioni della sospensione erano fondamentalmente la necessità di limitare al massimo gli spostamenti delle persone e di evitare qualsiasi situazione che potesse generare ricoveri acuti (ad esempio la sindrome da iperstimolazione ovarica) in un momento in cui la sanità era sottoposta ad uno stress mai conosciuto. Unica eccezione allo stop erano i cicli di prelievo gametico per oncofertilità.

Il documento raccoglieva le indicazioni dell'Istituto superiore di Sanità, scritto congiuntamente dal Centro Nazionale Trapianti e dal Registro Nazionale Pma (misure di prevenzione della tra-



**MAURO COSTA**  
Responsabile Ssd  
Medicina della  
Riproduzione - Ospedale  
Evangelico Internazionale  
Membro del Gruppo di  
Interesse Speciale Sterilità  
(Giss)

missione dell'infezione da nuovo Coronavirus, Sars-CoV-2, in Italia per le cellule riproduttive e i trattamenti di Pma aggiornamento del 13 marzo 2020), nonché della Società Europea di Embriologia e Riproduzione (Eshre) e della American Society of Reproductive Medicine.

Contestualmente il Giss ha cominciato a prepararsi su come riorganizzare l'attività dei Centri quando fosse iniziata la fase di remissione della pandemia. Si è partiti dalla considerazione che ogni mese di inattività dei centri Pma avrebbe determinato la perdita di un migliaio di nuove gravidanze. Considerando che la crisi economica e sociale dovuta alla pandemia sarebbe stato un motivo ulteriore di calo dei concepimenti, in un paese in netta regressione demografica, è sembrato giusto ai membri del Giss dotare centri e pazienti di procedure che consentissero una rapida ripresa dell'attività.

Si è quindi posto il problema di raccogliere tutte le informazioni disponibili su come operare in sicurezza. È stato necessario un percorso di approfondimento scientifico basato su conoscenze e da-

ti che si andavano modificando giorno per giorno, con modelli epidemiologici che prospettavano esiti molto lontani tra loro. L'urgenza del bisogno di informazioni scientifiche ha portato alla pubblicazione immediata e disponibile universalmente di dati spesso derivati da studi non peer reviewed, con grosse limitazioni sia di numerosità campionaria che di disegno sperimentale. È stato poi necessario disegnare un percorso che fosse attuabile in una situazione dove i territori regionale presentavano un mosaico di possibilità e modalità alternative di affrontare soprattutto la diagnostica del Covid-19. Alcune Regioni favorivano l'utilizzo dei tamponi, altre quello della sierologia. I centri quindi avevano a disposizione diversi strumenti. Il lavoro del Giss è quindi sfociato in un nuovo documento pubblicato il 6 aprile. Il documento non si può definire una linea guida, che per definizione dovrebbe riferirsi alle sole pratiche basate su solide evidenze. È stato quindi formulato in forma di procedura operativa con diverse possibilità nell'esecuzione dei test, quando necessari, considerando che esistono differenze organizzative e diversi gradi di libertà tra centri pubblici, inseriti in realtà ospedaliere con procedure centralizzate e centri privati con procedure autonome. Il documento è stato illustrato a tutti i Centri italiani in un webinar tenutosi il 23 aprile.

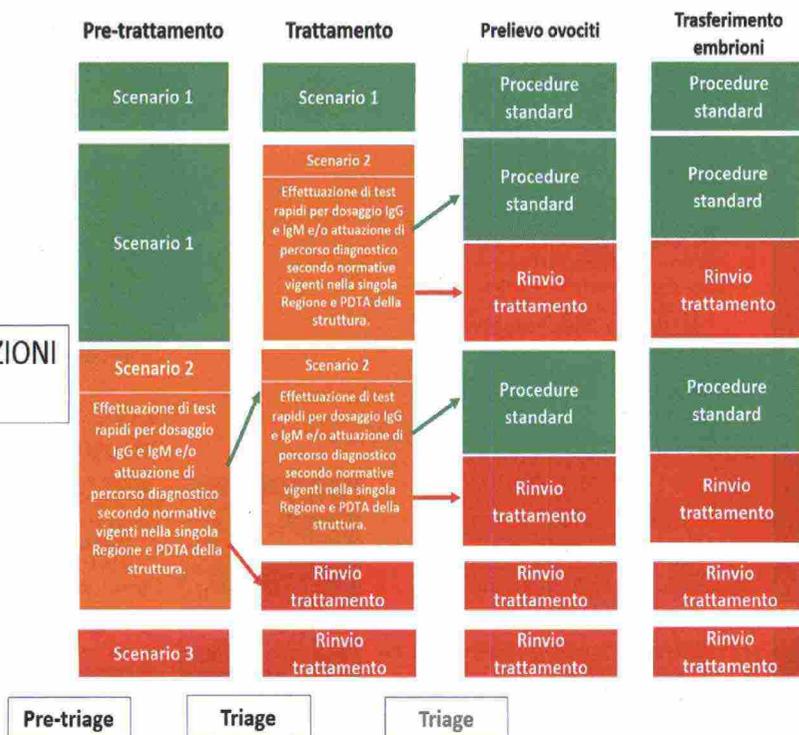
Il documento prevede un percorso di accesso ai trattamenti così organizzato:

- **PRIMO TRIAGE TELEFONICO:** 7-10 giorni prima dell'inizio del ciclo di stimolazione ovarica o, nel caso di transfer di embrioni congelati, dell'inizio del ciclo di preparazione endometriale

FIGURA 1



**RACCOMANDAZIONI SIGO**



• **SECONDO TRIAGE:** secondo giorno di mestruazione, ovvero al giorno previsto per l'inizio della stimolazione ovarica controllata

• **ULTERIORE CHECK POINT:** il giorno del triggering o al momento dell'inizio della supplementazione con progesterone nel caso di preparazione endometriale per FET.

Sulla base di ogni triage si pongono tre possibili scenari:

- **SCENARIO 1:** paziente e partner asintomatici e negativi alla scheda di triage
- **SCENARIO 2:** paziente e/o partner positivi alla scheda di triage ma con solo rischio espositivo e/o sintomi lievi-aspecifici
- **SCENARIO 3:** paziente e/o partner con sintomatologia conclamata e/o con test positivo.

La paziente con scenario 1 può accedere al trattamento. La paziente con scenario 3 deve sospendere il trattamento ed essere avviata al percorso di cura della patologia Covid-19.

In presenza di scenario 2 si attua un percorso diagnostico diverso a seconda delle normative vigenti nella singola Regione e del Pdta della struttura, che può prevedere sia test sierologici sia tamponi nasofaringei. Il percorso è riassunto nella figura 1

Il documento prevede inoltre una corretta gestione degli accessi ai centri, con utilizzo della telemedicina ovunque sia possibile oltre che una rinnovata organizzazione dei flussi all'interno dei centri, onde minimizzare tutte le situazioni a rischio di contagio. È notevole che in questa occasione il documento del Giss abbia anticipato quello dell'Eshre, che ne ha poi sostanzialmente condiviso le indicazioni.

**QUALI SONO I PROBLEMI ANCORA APERTI SU COVID-19 E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE?**

Innanzitutto non abbiamo dati certi sulla presenza del virus nell'apparato genitale. I dati della precedente infezione da Sars-CoV nei primi anni di questo secolo dimostravano la assenza del virus Sars nell'apparato genitale. Non abbiamo ancora dati sulla presenza del virus Sars-CoV-2 nel fluido follicolare e nell'ovaio, ma l'enzima convertitore dell'Angiotensina 2 (ACE2), che funge da recettore del virus Sars-CoV-2, non è presente nell'ovaio. Si è molto enfatizzata la presenza di ACE2 nei testicoli. Ma lo studio degli Rna messaggeri da singole cellule (single-cell transcriptome and bioinformatics analysis) non reperisce nelle stesse cellule la coespressione di ACE2 e della Serina proteasi transmembrana TMPRSS2, cofattore necessario alla penetrazione del virus nelle cellule. Quindi è dubbio che, come ipotizzato da alcuni, il testicolo possa essere un reservoir del virus. Nonostante questo una delle pubblicazioni sul tema del virus nel liquido seminale, avrebbe dimostrato la presenza del virus nel liquido seminale. Tra i 38 partecipanti che hanno fornito un campione di sperma, 23 partecipanti erano guariti dalla fase acuta e 15 partecipanti erano nella fase acuta dell'infezione. I risultati dei test sul seme hanno riscontrato che 6 pazienti (15,8%) avevano risultati positivi per Sars-CoV-2, di cui 4 erano in fase acuta di infezione e 2 erano guariti. Di converso altre tre pubblicazioni non hanno reperito il virus in campioni seminali e in un campione testicolare rispettivamente di 34, 13 e 1 pazienti, di cui però solo tre risultavano positivi al tampone nasale.

Segue

“Gli esperti ritengono comunque che le usuali forme di preparazione dei gameti per Pma, che prevedono ripetuti lavaggi sia degli ovociti che degli spermatozoi, possano garantire la completa assenza del virus, come la garantiscono già oggi in tutte le patologie virali in cui sono utilizzate

**Via libera del Cnt e dell'ISS (registro Pma) alla ripresa dei trattamenti**

“Si ritiene sussistano, ad oggi, le condizioni per la ripresa dei trattamenti momentaneamente sospesi e l'inizio di nuovi trattamenti, con priorità riservata alle coppie con indicazioni di urgenza al trattamento per età o per condizioni cliniche particolari e ai trattamenti sospesi in corso di pandemia”.

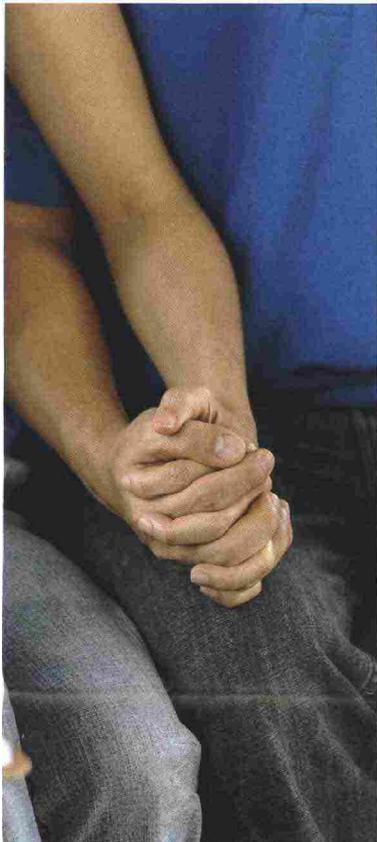
È quanto si legge in una circolare del Ministero della salute con le indicazioni fornite dal Centro nazionale trapianti e il Registro Pma per la ripresa dei trattamenti di Procreazione medicalmente assistita che erano stati sospesi a causa dell'emergenza Covid. “Le procedure – si legge nella circolare - debbono riprendere gradualmente, includendo un'attività di triage rivolta sia alle coppie che debbano iniziare o completare un trattamento, sia a tutto il personale operante nei Centri Pma. Tali attività di triage saranno finalizzate ad individuare precocemente situazioni di eventuale rischio, permettendo così di attuare le appropriate azioni di contenimento dell'infezione ove queste si rendano necessarie”. Inoltre dovranno essere aggiornate le “procedure operative di contatto con i pazienti, la ri-organizzazione degli spazi di accoglienza e attività, le indicazioni per il corretto utilizzo dei Dpi, la massima attenzione alla valutazione della presenza di possibili patologie che favoriscano un decorso più grave di una eventuale patologia da Sars-CoV-2 e la valutazione della opportunità o necessità di sospensione del trattamento in caso di infezione confermata o sospetta di almeno uno dei componenti della coppia sono elementi fondamentali da prendere in considerazione in vista di uno svolgimento in sicurezza della ripresa delle attività”.

**ECCO LE RACCOMANDAZIONI: PRESTAZIONI URGENTI**

Rimangono attive tutte le procedure di crioconservazione dei gameti finalizzate alla preservazione della fertilità in soggetti oncologici e comunque in pazienti candidati a terapie gonadotossiche, escludendo solo i soggetti con grave sintomatologia in atto. Per quanto riguarda la crioconservazione di gameti di soggetti Covid-19 positivi, qualora la raccolta non sia procrastinabile, si suggerisce in via precauzionale l'utilizzo di dispositivi ad alta sicurezza, ovvero, qualora non si disponga di tali dispositivi, la conservazione in un tank separato.

Segue

**PROCREAZIONE ASSISTITA**



Segue

**TRATTAMENTI DI PMA CON O SENZA UTILIZZO DI GAMETI DA DONAZIONE**

Si ritiene sussistano, ad oggi, le condizioni per la ripresa dei trattamenti momentaneamente sospesi e l'inizio di nuovi trattamenti, con priorità riservata alle coppie con indicazioni di urgenza al trattamento per età o per condizioni cliniche particolari e ai trattamenti sospesi in corso di pandemia. Qualora si renda necessario l'utilizzo di gameti da donazione, si raccomanda di iniziare le attività dai trattamenti per coppie con gameti già acquisiti (per importazione o donazione di provenienza nazionale) prima dell'inizio dell'emergenza Covid-19 e disponibili presso il Centro.

**ATTIVITÀ DI DONAZIONE DI GAMETI**

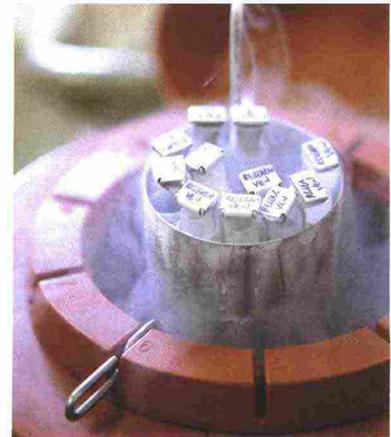
In caso di donazione di gameti sovranumerari (cosiddetto egg o sperm-sharing), si ritiene opportuna l'acquisizione, oltre alla usuale valutazione anamnestica, del risultato di un tampone per la ricerca di Sars-CoV-2 al momento della raccolta/prelievo. In ogni caso, si ritiene opportuno che i gameti sovranumerari donati in questo periodo siano crioconservati e non utilizzati fino a definitiva conferma, clinica o di laboratorio, della negatività della/del donatrice/donatore a 14 giorni dal prelievo/raccolta.

Per quanto riguarda le donazioni "pure", deve essere fatta un'attenta anamnesi che, oltre alle valutazioni previste abitualmente, verifichi con molta attenzione la presenza di sintomatologia per Covid19, per cui sia in caso di sintomi conclamati o di soggetti paucisintomatici la donazione dovrà essere rinviata ad uno stato di completa guarigione, così come nel caso di soggetti che abbiano superato un'infezione da Sars-CoV-2. Tutti i donatori/donatrici devono essere sottoposti a tampone nasofaringeo entro le 72h prima del prelievo ovcitario/raccolta di liquido seminale. In caso di risultato positivo i gameti non possono essere utilizzati.

I gameti devono restare in quarantena per almeno 14 giorni, trascorsi i quali i donatori devono essere rivalutati per la conferma di assenza di sintomatologia legata a Covid19 o all'esecuzione di un nuovo tampone. Se non emergono sospetti di infezione i gameti potranno essere utilizzati.

**IMPORTAZIONI DI GAMETI E EMBRIONI DA DONAZIONE**

Per quanto riguarda le importazioni di gameti da donazioni effettuate in altri Paesi, si ritiene opportuno che i Centri di Pma acquisiscano, per le donazioni effettuate dopo il 31 dicembre 2019, una dichiarazione supplementare del Centro estero inviante che attesti che i donatori sono stati valutati per il rischio di infezione da Sars-CoV-2 e ritenuti non a rischio, acquisendo, per i Centri in convenzione, il protocollo utilizzato per la valutazione del donatore/donatrice per il rischio Covid-19.



**“Adottato il Protocollo messo a punto dalla Sigo”**

**“Abbiamo lavorato in sinergia con le Istituzioni sanitarie nazionali per identificare delle linee di indirizzo comuni da adottare in questa fase delicata di ripresa dei trattamenti”.**

Così Nicola Colacurci, Coordinatore del Giss della Sigo ha commentato il via libera del Centro Nazionale Trapianti e del Registro Pma dell'Istituto Superiore di Sanità.

Una ripartenza necessaria per non infrangere i sogni delle tante coppie, si stima 7-8mila al mese, che avrebbero dovuto iniziare o proseguire i trattamenti, con una “conditio sine qua non”: ricominciare in piena sicurezza. Per questo la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (Sigo), attraverso il suo gruppo di interesse speciale (Giss) in Medicina della Riproduzione, per non farsi trovare impreparata ha redatto un Protocollo per ripartire garantendo la sicurezza di pazienti e operatori sanitari, al quale il Centro Nazionale Trapianti e l'Istituto Superiore di Sanità raccomandano di attenersi per riorganizzare le procedure di Pma durante la “Fase 2”.

“La nostra priorità era dare una risposta a tutte quelle coppie che avevano intrapreso un percorso di fecondazione assistita o che erano in procinto di farlo – ha dichiarato Nicola Colacurci, Coordinatore del Giss della Sigo – donne e uomini che negli ultimi due mesi si sono sentiti abbandonati e hanno vissuto con grande sofferenza l'ansia del tempo che scorre (oltre il 30% delle partner femminili che accede alla Pma ha più di 40 anni) e il timore di perdere definitivamente le proprie chance riproduttive. Abbiamo lavorato in sinergia con le Istituzioni sanitarie nazionali per identificare delle linee di indirizzo comuni da adottare in questa fase delicata di ripresa dei trattamenti di fecondazione assistita – ha aggiunto Colacurci – abbiamo inoltre dato la nostra massima disponibilità a collaborare con le Istituzioni regionali alla stesura di specifici percorsi per ripartire in sicurezza, che tengano conto delle caratteristiche epidemiologiche e delle peculiarità dei singoli territori. C'è poi un altro aspetto di estrema rilevanza in chiave strategica di contenimento del virus durante la Fase 2: le coppie in cerca di prole sono tutte in età lavorativa e quindi potenzialmente più esposte al rischio di contagio. Pertanto, utilizzando l'andamento epidemiologico in tempo reale (tre triage successivi) delle coppie che si sottopongono a Pma, le Istituzioni sanitarie regionali potrebbero disporre di un campione selettivo dell'andamento epidemiologico dell'intera popolazione regionale”.



**NICOLA COLACURCI**  
Coordinatore del Giss della Sigo

sofaringeo. Gli esperti ritengono comunque che le usuali forme di preparazione dei gameti per Pma, che prevedono ripetuti lavaggi sia degli ovociti che degli spermatozoi, possano garantire la completa assenza del virus, come la garantiscono già oggi in tutte le patologie virali in cui sono utilizzate (Hiv, epatite B e C). Mancano poi dati sul possibile effetto del virus nelle prime fasi di sviluppo embrionale e successivamente nel primo e secondo trimestre, dato che notoriamente alcuni altri virus possono avere effetti negativi sia diretti che indiretti sul prodotto del concepimento. È chiaro che il prossimo fronte della ricerca sarà generare dati affidabili su grandi numeri di pazienti per avere un counselig realmente fondato sull'evidenza.

**CHE COSA CI LASCIA IL COVID-19?**

Quel che tutti abbiamo compreso è che da oggi in poi la prassi della Pma sarà cambiata definitivamente. La spinta alla innovazione data dalla pandemia accelererà quei cambiamenti che l'inerzia del sistema rendeva lenti, anticipando nel tempo prassi che molti degli operatori già stavano immaginando e preparando. Le coppie di pazienti appartengono ormai ad una classe di età cresciuta con lo sviluppo dell'informatica e, pur non essendo nativi-digitali, sono molto più pronti di altre categorie di pazienti a recepire ed apprezzare le nuove modalità operative. Per gli ospedali la sfida sarà di essere capaci di riorganizzare l'attività senza farsi ingabbiare nelle pastoie, sempre difficilmente rimosibili, di una organizzazione che talvolta non è ancora efficiente.