

REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - Seduta del 7 febbraio 2003 - Deliberazione n. 518 - Area Generale di Coordinamento Assistenza Sanitaria - **Adozione requisiti minimi strutturali, tecnologici, organizzativi e procedure autorizzative per le strutture che erogano attività di Biologia e Medicina della Riproduzione - Adozione Linee Guida in materia di ottimizzazione delle procedure nell'ambito della Medicina della Riproduzione.**

omissis

VISTE

- la Legge n. 502/94.,
- la L.R. n. 32/94, che all'art. 2 prevede, tra gli obiettivi del S.S.R., la promozione dello stato di benessere dei singoli e della collettività, operando in sinergia con le altre istituzioni;
- la D.G.R. n. 331 del 31.1.95 che istituiva un Comitato di esperti per la consulenza e verifica di tutte le attività connesse alla fecondazione assistita di interesse sanitario;
- la D.G.R. n. 2475 del 3.4.96 che approvava le Linee Guida per l'espletamento delle attività di procreazione assistita e fecondazione artificiale;
- l'Ordinanza Ministeriale del 5 marzo 1997 e successive proroghe;
- il provvedimento CUF 7 agosto 1998;
- la D.G.R. n. 327 dell'1.2.2000 "Individuazione centri prescrittori";
- la D.G.R. n. 1077 del 10 marzo 2001 "Istituzione del Comitato Tecnico Scientifico Consultivo per l'ottimizzazione delle procedure nell'ambito della medicina della riproduzione";
- il D.P.G.R. n. 2235 del 17 ottobre del 2001 "Istituzione Comitato Tecnico - Scientifico consultivo per l'ottimizzazione delle procedure nell'ambito della Medicina della riproduzione";

RITENUTO:

- che, nell'ambito di quanto sopra premesso, il Comitato Tecnico Scientifico Consultivo, ha elaborato:
 - i requisiti minimi strutturali, tecnologici, organizzativi e le procedure autorizzative per le strutture che erogano attività di Biologia e Medicina della Riproduzione;
 - le Linee Guida regionali in materia di ottimizzazione delle procedure nell'ambito della medicina della riproduzione, che comprendono:
 - A) l'opuscolo informativo per la prevenzione della sterilità, da diffondere su tutto il territorio regionale.
 - b) il modello regionale eli consenso informato per le procedure diagnostico - terapeutiche B.M.R.
 - c) le raccomandazioni di comportamento elaborate in modo sistematico e finalizzate ad indirizzare il clinico a prendere decisioni appropriate in specifiche circostanze cliniche.

Propone, e la Giunta, in conformità, a voto unanime

DELIBERA

Per le considerazioni esposte in premessa che qui si intendono integralmente riportate

- di adottare i requisiti minimi strutturali, tecnologici organizzativi e le procedure autorizzative per le strutture che erogano le attività di B.M.R. e le Linee Guida relative alla ottimizzazione delle procedure nell'ambito della medicina della riproduzione, che formano parte integrante del presente atto;
- di inviare, per il seguito di competenza, al Settore Assistenza Sanitaria e al Settore Programmazione;
- di inviare al Settore Stampa, Documentazione e Informazione per la relativa pubblicazione sul BURC.

Il Segretario
Brancati

Il Presidente
Valiante

LE ATTIVITA' DI BIOLOGIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE (B.M.R.)

Il presente documento rientra nell'ampio quadro delle attività messe in atto dalla Regione Campania nel Servizio Materno-Infantile ed è finalizzato ad un concreto rafforzamento delle strategie di promozione e tutela della maternità. Esso contiene:

- i requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi e le procedure autorizzative per le strutture che espletano le attività di Biologia e Medicina della Riproduzione (B.M.R.);
- le linee guida regionali per le attività diagnostico- terapeutiche di B.M.R.;
- il modello regionale di consenso informato per le procedure diagnostiche – terapeutiche di B.M.R.;
- l'opuscolo dal titolo "Cosa può danneggiare la mia fertilità?" da diffondere sul territorio regionale per attuare programmi di informazione e prevenzione primaria.

In particolare:

- I requisiti minimi e le relative procedure di autorizzazione sono stati definiti in linea con quanto disciplinato dalla D.G.R. n°7301 del 31.12.2001
- Le linee guida regionali per le attività di B.M.R rappresentano delle raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo sistematico, con il solo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche e quindi non costituiscono in alcun modo dei requisiti organizzativi. Tali linee guida regionali risultano, infatti, strumenti utili per:
 - garantire la efficacia e la appropriatezza della pratica clinica;
 - ridurre la variabilità dei comportamenti clinici;
 - aggiornare ed informare correttamente gli operatori sanitari ed i cittadini.
- L'evoluzione scientifica, il progresso tecnologico ed i notevoli risultati ottenuti dalla medicina e dalla biologia esigono sempre più una progressiva e confacente risposta documentale ed informativa, che spesso risulta insufficiente o carente nel rapporto medico-paziente. Pertanto, nel trattare tali complesse attività si è reso necessario, anche per le sollecitazioni provenienti dai professionisti del settore, realizzare un modello regionale di consenso informato che dettagli le informazioni da fornire agli utenti all'atto dell'accesso alle strutture che erogano attività di B.M.R.
- In questi ultimi decenni, a fronte di una rilevante domanda di intervento specialistico per la sterilità di coppia si assiste ad una insufficiente realizzazione di programmi di informazione rivolti alla collettività. L'impressione che se ne ricava è che l'importanza e la diffusione delle patologie e delle condizioni che causano sterilità non siano ancora ben note. In tale contesto non può non considerarsi come strategico il ruolo della prevenzione. Obiettivo, quindi, non è solo quello di fornire una serie di strumenti efficaci e tesi a migliorare e a qualificare le attività di B.M.R., ma anche di creare, nella popolazione sana, una diffusa cultura della prevenzione.

REQUISITI MINIMI STRUTTURALI, TECNOLOGICI ED ORGANIZZATIVI PER LE ATTIVITA' DI BIOLOGIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE

Premessa:

Le attività di Biologia e Medicina della Riproduzione (B.M.R) vengono distinte in base alla modalità di erogazione.

Per tutte le attività di seguito elencate i medici dovranno fornire agli utenti documentazione informativa, redatta con linguaggio semplice e chiaro e che indichi con precisione:

- Le percentuali di successo
- I possibili rischi
- Gli effetti collaterali
- Le possibili alternative

Dopo ogni procedura, diagnostica e/o terapeutica, deve essere consegnata al paziente una relazione firmata, clinica e biologica, riportante:

- le metodiche diagnostiche e/o terapeutiche impiegate
- i risultati ottenuti
- qualunque altra utile indicazione.

ATTIVITA' PRESCRITTIVA

Comporta la sola attività di induzione farmacologica dell'ovulazione. Per tale attività si raccomanda di monitorare ecograficamente la risposta ovarica

ATTIVITA' AMBULATORIALE:

Non comporta ricorso ad interventi chirurgici e possono essere eseguite le seguenti procedure diagnostiche e terapeutiche:

- Post coital test
- Valutazione del liquido seminale finalizzata alla sola attività di B.M.R.
- Test di interazione con il muco cervicale
- Induzione farmacologia dell'ovulazione con monitoraggio ecografico della risposta ovarica
- Metodiche di fecondazione assistita in cui non è previsto il prelievo invasivo dei gameti e/o l'utilizzo di gameti e/o embrioni criopreservati

Le attività ambulatoriali di B.M.R. possono essere erogate negli studi professionali medici – chirurgici e nelle strutture ambulatoriali.

In applicazione alla D.G.R. n°.7301 del 31.12.2001, pubblicata sul BURC dell'11 gennaio 2002 n°.2, le strutture ambulatoriali sono soggette sia all'autorizzazione alla realizzazione che all'autorizzazione all'esercizio; di contro gli studi medici-chirurgici, ove attrezzati per erogare prestazioni di chirurgia ambulatoriale ovvero procedure diagnostiche e terapeutiche di particolare complessità o che comportino un rischio per la sicurezza del paziente, sono soggetti alla sola autorizzazione all'esercizio.

I requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi per le attività ambulatoriali di BMR oltre a prevedere quanto definito nella già citata D.G.R. 7301/2001, limitatamente alle attività specialistiche ambulatoriali mediche e chirurgiche, devono comprendere:

**un idoneo locale per la raccolta del seme
una camera biologica così caratterizzata:**

- locale di almeno 12 mq con superfici resistenti al lavaggio e alla disinfezione, lisce, con raccordo arrotondato al pavimento, quest'ultimo deve essere non inquinante, del tipo monolitico, resistente agli agenti chimici e fisici, antisdrucchiolo
- banchi di lavoro con superfici decontaminabili
- lavabo clinico

la seguente dotazione di attrezzature:

- Cappa a flusso laminare
- Microscopio 10-20-40-100 x, di cui i primi tre obiettivi a contrasto di fase
- Centrifuga a bracci oscillanti
- Termostato o incubatore a CO2 grado medicale
- Camera per la conta degli spermatozoi
- Terreni per colture cellulari certificati
- Frigorifero
- Materiale di consumo sterile per le procedure e metodiche terapeutiche
- Ecografo real time e almeno due sonde dedicate, una per lo studio transaddominale delle parti profonde e una per lo studio transvaginale della pelvi.

Dovrà essere garantita la presenza di un Medico specializzato in ginecologia ed ostetricia e di un Biologo, con comprovata esperienza nel settore ed in possesso dei requisiti previsti dalle leggi vigenti.

ATTIVITA' IN REGIME DI RICOVERO:

Comporta il ricorso ad interventi e metodiche invasive con l'esecuzione di procedure che prevedono il prelievo chirurgico di gameti femminili e o maschili.

Sono, inoltre, eseguibili le seguenti metodiche:

- Fecondazione in vitro (e sue variazioni ZIFT e TET)
- Trasferimento dei gameti nelle tube (Gamete IntraFallopian Transfer- GIFT)
- Iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (Intra Cytoplasmic Sperm njection-ICSI)
- Prelievo chirurgico di spermatozoi e successiva ICSI.
- Trasferimento di embrioni.

Tali attività possono essere svolte solo nelle strutture che erogano prestazioni in regime di ricovero a ciclo continuativo e/o diurno. I requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi oltre a prevedere quanto già disciplinato per le attività di ricovero a ciclo continuativo e/o diurno dalla D.G.R. n° 7301 del 31.12.2001, devono comprendere anche i sotto elencati requisiti minimi per il trattamento di gameti ed embrioni:

Zona filtro per l'accesso ad ambienti che sono caratterizzati nel seguente modo:

- un ambiente per il trattamento dei liquidi seminali attiguo ad una camera biologica per il trattamento IVF, colture embrionali e micromanipolazioni, conformata così come definita nelle attività ambulatoriali
- la camera biologica dovrà garantire un sistema di aria condizionata a filtrazione assoluta e pressione positiva
- un'area per il transfer adiacente con la camera biologica
- I pavimenti degli ambienti per il trattamento di gameti ed embrioni ed il loro trasferimento devono essere non inquinanti, del tipo monolitico, resistente agli agenti chimici e fisici, antisdrucchiolo

Inoltre, deve essere garantita la seguente dotazione di attrezzature:

- Stereomicroscopio
- Due cappe a flusso laminare
- Microscopio a contrasto di fase 10 20 40 100x di cui i primi tre obiettivi a contrasto di fase
- Microscopio ottico invertito con contrasto di fase e contrasto interferenziale con tavolino termoregolato
- Sistema per la micromanipolazione dei gameti
- Centrifuga a braccia oscillanti
- Termostato
- Due incubatori per colture cellulari
- Un incubatore per la preparazione del liquido seminale
- Camera per la conta degli spermatozoi
- Materiale di consumo sterile
- Terreni per colture cellulari certificati
- Anidride carbonica di grado medicale

Le attività di preparazione, coltura e micromanipolazione possono essere eseguite esclusivamente su ovociti prelevati e su pre-embrioni coltivati nella stessa struttura di ricovero. A nessun titolo e per nessun motivo è possibile preparare, manipolare, trattare ovociti e pre-embrioni provenienti da strutture esterne ovvero trasferire ovociti e/o pre-embrioni in altre strutture.

Laddove si eseguono metodiche GIFT, ZIFT e TET vi è necessità di disporre di strumentazione per laparoscopia. Parimenti ove si eseguono prelievi per gameti maschili. È necessario disporre di idonea strumentazione chirurgica.

Dovrà essere garantita almeno la presenza di:

- uno specialista in ostetricia e ginecologia
- un biologo (con comprovata esperienza nel settore)
- un andrologo ovvero un endocrinologo o urologo con comprovata esperienza andrologica.

Presso ogni struttura dovrà essere offerta la possibilità di una consultazione con uno psicologo.

Per le attività di B.M.R. in regime di ricovero, infine, deve essere identificato:

- un responsabile clinico e del trattamento: da individuarsi in uno specialista in ginecologia ed ostetricia, in possesso di comprovata esperienza nel settore
- un responsabile delle procedure biologiche da individuarsi tra i biologi dedicati all'attività di B.M.R., con comprovata esperienza nel settore.
- un responsabile scientifico di elevato profilo professionale che può essere identificato tra il responsabile clinico e del trattamento o tra i biologi dedicati all'attività di B.M.R.

ATTIVITA' DI CRIOCONSERVAZIONE E PRE-IMPIANTO:

Le attività di crioconservazione e pre-impianto possono essere eseguite solo nelle strutture dove si erogano le attività di B.M.R. in regime di ricovero.

Crioconservazione di gameti ed embrioni

Requisiti strutturali ed organizzativi.

Oltre ai requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi previsti per le attività di BMR in regime di ricovero le strutture che intendono svolgere tali attività devono possedere:

- un locale con perfetta aerazione e ventilazione per la crioconservazione di gameti ed embrioni
- un registro dei campioni
- Il responsabile delle procedure da identificarsi tra i responsabili delle attività di BMR in regime di ricovero
- bidoni per lo stoccaggio e la quarantena dei campioni adeguati al volume e tipologia dell'attività
- sistema computerizzato per le procedure di crioconservazione;

Diagnosi pre-impianto

Presenza nello stesso complesso di un laboratorio specialistico di genetica medica, virologia, microbiologia e sierologia.

PROCEDURE AUTORIZZATIVE:

Le procedure autorizzative delle strutture che espletano attività di B.M.R. sono quelle definite nella più volte citata D.G.R n°. 7301 del 31.12.2001. Al fine di facilitare e meglio chiarire alcuni aspetti procedurali si precisa:

1. Autorizzazione di nuove strutture

A decorrere dalla data di pubblicazione sul BURC della presente delibera i soggetti pubblici, privati e temporaneamente accreditati che intendono realizzare ovvero ampliare, trasformare o trasferire in altra sede strutture che erogano attività di BMR devono presentare istanza al Comune, in cui intende realizzare, secondo le procedure definite nella D.G.R. n°. 7301 del 31.12.2001.

Tali soggetti, terminati i lavori e prima dell'utilizzo delle strutture, devono richiedere al Comune in cui è ubicata la struttura stessa il rilascio del certificato di agibilità e l'autorizzazione all'esercizio dell'attività.

1.1 Autorizzazione per particolari tipologie di trasferimento:

Nel caso di richiesta di trasferimento di una struttura sanitaria che eroga attività di B.M.R. già in esercizio nell'ambito dello stesso distretto sanitario, sempre che il trasferimento non comporti l'ampliamento, la trasformazione delle prestazioni erogate dalla struttura richiedente né dal carico di lavoro eventualmente determinato, va seguita la procedura definita nella D.G.R. n°. 7301 del 31.12.2001 al punto 1.3 -

2. Autorizzazione per strutture già in esercizio

Entro 90 giorni dalla data di pubblicazione sul BURC della presente delibera i soggetti pubblici, privati e temporaneamente accreditati che erogano attività di B.M.R. devono richiedere al Comune, in cui è ubicata la struttura, il rilascio di nuova autorizzazione all'esercizio secondo le procedure definite nella D.G.R. n°. 7301 del 31.12.2001.

2.1 Tempi di adeguamento per le strutture in esercizio che hanno presentato richiesta di autorizzazione.

Le strutture pubbliche, private e temporaneamente accreditate che erogano attività di BMR devono adeguarsi ai requisiti minimi entro 5 anni per i requisiti strutturali ; 3 anni per i requisiti tecnologici e 2 anni per i requisiti organizzativi a decorrere dal 10 settembre 2001 ai sensi della D.G.R. 3958 del 07 agosto 2001 così come modificata ed integrata dalla D.G.R. del 31 dicembre 2001 .

FORMULAZIONE DEGLI STANDARD MINIMI PER IL CONSENSO INFORMATO PER LE PROCEDURE DI BIOLOGIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE

DATI IDENTIFICATIVI DELLA STRUTTURA

Denominazione
Sede
Responsabile clinico.....
Responsabile scientifico.....

DATI IDENTIFICATIVI DELLA COPPIA

Io sottoscritta Nata a.....il.....
Documento identificativo Tipo..... Numero..... Rilasciato a..... il.....
Io sottoscritto Nato ail.....
Documento identificativo Tipo..... Numero..... Rilasciato a..... il.....

Residenti in via.....
Città(.....) tel.....

PARTE I

Siamo a conoscenza che nessuna tecnica di procreazione assistita garantisce la gravidanza. Secondo le statistiche internazionali le percentuali di successo per ciclo variano in rapporto all'età, alla causa e alla durata dell'infertilità, e attualmente non superano il 40%.

Il programma comprende varie fasi:

1. l'induzione della crescita di più follicoli a livello ovarico mediante la somministrazione di farmaci induttori dell'ovulazione, il monitoraggio della terapia eseguito mediante vari prelievi di sangue ed ecografie
2. la preparazione del campione del liquido seminale del partner mediante adatte tecniche di trattamento
3. il prelievo degli ovociti per via transvaginale sotto controllo ecografico e può prevedere l'ausilio di procedure di anestesia e/ o analgesia
4. l'inseminazione *in vitro* o microiniezione degli ovociti prelevati con gli spermatozoi del partner
5. il trasferimento in utero per via transvaginale o nelle tube per via laparoscopica degli embrioni giudicati idonei per sviluppo e morfologia e morfologia.

Siamo a conoscenza dei seguenti rischi e delle possibili complicanze:

1. L'induzione farmacologica dell'ovulazione multipla può comportare:
 - Sintomi gastro-intestinali
 - Fenomeni di ipersensibilizzazione ai farmaci impiegati
 - Dolore addominali

- Cisti ovariche
 - Fenomeni tromboembolici
 - Peggioramento di patologie mammarie ed uterine preesistenti
 - Sviluppo e/o peggioramento di patologie tiroidee, cardiache, epatiche, renali, autoimmunitarie, vascolari, ipertensive, diabetiche, gastrointestinali, etc anche se in attuale compenso clinico
2. nel (2-4%) rischio di iperstimolazione ovarica di vario grado: aumento eccessivo di volume delle ovaie, alterazione di alcuni parametri ematici e versamento di liquido in addome
3. rischio emorragico ed infettivo legato al prelievo ecoguidato (1/5000).
 4. rischi legati alle procedure di anestesia che saranno valutati e discussi in sede di consultazione anestesiologicala
 5. aumentata incidenza di gravidanze plurime
 6. l'eventuale gravidanza può peggiorare condizioni patologiche preesistenti (cardiopatie,
 7. epatopatie, vasculopatie, nefropatie, diabete, ipertensione, malattie autoimmuni, tiroidopatie, etc).

SIAMO A CONOSCENZA CHE:

1. lo staff del Centro in caso d'inadeguata risposta allo stimolazione ovarica, può interrompere il ciclo di trattamento
2. la fertilizzazione degli ovociti può non avvenire
3. non tutti gli ovociti sono qualitativamente idonei alla tecnica e non tutti gli embrioni sono trasferibili in utero. Pertanto saranno utilizzati soltanto gli ovociti e gli embrioni ritenuti idonei.
4. gli embrioni non adeguati al trasferimento e non crioconservati saranno lasciati alla loro fisiologica involuzione.
5. studi recenti riportano che il rischio di malformazione in feti concepiti naturalmente è intorno al 4% mentre tali rischi in feti concepiti con tecnica FIVET/ICSI sono circa l'8%

PARTE II

Noi esprimiamo il consenso a:

- stimolare lo sviluppo dei follicoli ovarici mediante la somministrazione di farmaci
- prelevare gli ovociti mediante:
 - prelievo transvaginale ecoguidato •
 - laparoscopia •
- somministrare farmaci che si dimostrino necessari nel corso della procedura
- effettuare il prelievo transvaginale ecoguidato in:
 - Anestesia •
 - Senza anestesia •
- procedere alle tecniche di fecondazione in vitro o microiniezione ,di coltura in vitro e trasferimento degli embrioni.
- a trasferire nel mio utero o nelle tube di Falloppio non più di:

n.1 •	embrione	n.1 •	ovocita
n.2 •	embrioni	n.2 •	ovociti

n.3 • embrioni

n.3 • ovociti

n.4 • embrioni

n.4 • ovociti

Nel caso in cui gli embrioni ottenuti siano superiori al numero trasferibile siamo disposti a crioconservati (qualora il centro offra questa opportunità).

• **SI**

• **NO**

Firma.....
(paziente)

Firma.....
(coniuge/partner)

Firma.....
(medico curante)

Firma.....
(responsabile della struttura)

Data.....,li.....

LINEE GUIDA REGIONE CAMPANIA PER LA BIOLOGIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE

Si propongono le Linee Guida per la biologia e medicina della Riproduzione. Esse si caratterizzano quali “Raccomandazioni di comportamento elaborate in modo sistematico e finalizzate ad indirizzare il clinico a prendere decisioni appropriate in specifiche circostanze cliniche”.

Le linee guida proposte si ispirano quali fonti bibliografiche alle Linee guida per la medicina della Riproduzione basate sulle evidenze del Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, le linee guida della Società Americana di Medicina della Riproduzione e quelle di alcune Società scientifiche italiane quali la Società Italiana di fertilità e Sterilità e il CECOS e la Società Italiana di Embriologia Riproduzione e Ricerca (SIERR).

In analogia alle linee guida del Royal College si considerano una fase diagnostica, i trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita e le terapie della Sterilità che non prevedono alcun trattamento diretto dei gameti.

In considerazione delle evidenze scientifiche le donne e gli uomini in età fertile vanno incoraggiati a seguire stili di vita che consentano di ridurre fattori di rischio per la fertilità, quali l’obesità, diete incongrue, l’abuso di alcol, fumo e droghe, l’utilizzo di farmaci anabolizzanti e comportamenti sessuali a rischio.

LA DIAGNOSI

1. La coppia deve sottoporsi ad un programma diagnostico per la Sterilità quando siano trascorsi almeno 12 mesi dall’inizio di un’attività sessuale regolare senza l’utilizzo di alcun sistema anticoncezionale, con l’eccezione di coppie caratterizzate da un’età femminile >35aa. o qualora uno dei partner presenti uno stato patologico o dei fattori di rischio per l’infertilità.
2. Le indagini di base dovranno essere svolte sotto la guida dello Specialista e/o del Medico di Medicina Generale o, meglio ancora, con un’interazione fra questi; esse devono inoltre prevedere un counselling multidisciplinare nonché una consultazione psicologica, che pur non dovendo divenire obbligatoria, deve essere offerta a tutti i pazienti.
3. La verifica dei seguenti elementi è da ritenersi necessaria per potere formulare una diagnosi corretta:
 - a. esame del liquido seminale eseguito almeno due volte nel corso dello stesso mese e valutato da un laboratorio che adotti i criteri definiti dall’O.M.S. nel manuale 1999
 - b. conferma dell’ovulazione attraverso un dosaggio del progesterone in fase medio-luteale (donne con mestruazioni regolari)
 - c. verifica di assenza di patologie utero-ovariche mediante l’esecuzione di visita ginecologica ed esame ecografico della pelvi
 - d. valutazione della pervietà tubarica e della normalità della cavità uterina attraverso l’esecuzione di indagine isterosalpingografica ed isteroscopica. Si considerano alcune eccezioni che consigliano l’esecuzione della laparoscopia con cromatosalpingoscopia:
 - dismenorrea
 - dispareunia
 - pregressa chirurgia pelvica
 - pregresso utilizzo IUD
 - storia di PID

- infezione da Chlamydia
 - età femminile >35aa.
 - durata della sterilità >3aa
- e. valutazione della presenza di patologie di natura microbiologica a carico delle basse vie genitali con particolare riguardo alle infezioni da Chlamydia e prima di eseguire atti diagnostici invasivi (ISG, Isteroscopia).

LE TERAPIE CHE NON PREVEDONO ILTRATTAMENTO EXTRACORPOREO DEI GAMETI

I trattamenti medici e chirurgici dell'infertilità di coppia sono finalizzati per la donna al ripristino della regolare ovulazione, della pervietà tubarica e della normalità della cavità uterina e per l'uomo al trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo e della disfunzione erettile, alla correzione del varicocele e alla microchirurgia delle vie seminali.

In previsione di un concepimento è indicata l'assunzione di acido folico e l'esecuzione di uno screening pre-concezionale che preveda:

- **Per la donna**
 1. Gruppo sanguigno e fattore Rh
 2. Elettroforesi dell'emoglobina
 3. HbsAg
 4. HCV
 5. HIV
 6. VDRL e TPHA
 7. TORCH
 8. Sierodiagnosi della Chlamydia
 9. Esame colpocitologico
 10. Esame a fresco e culturale su tampone cervicale e vaginale
- **Per l'uomo**
 1. Gruppo sanguigno e fattore Rh
 2. Elettroforesi dell'emoglobina
 3. HbsAg
 4. HCV
 5. HIV
 6. VDRL e TPHA
 7. Sierodiagnosi della Chlamydia

Le terapie in oggetto sono:

1) L'induzione dell'ovulazione

- Prima di intraprendere un trattamento di induzione della ovulazione devono essere valutate le possibilità terapeutiche alternative, la rimozione di fattori causali, gli approfondimenti diagnostici e le probabilità di un concepimento spontaneo.
- occorre uno studio endocrinologico preliminare di tutti i casi
- deve essere considerata la possibilità che siano associati altri fattori di sterilità
- devono essere escluse possibili cause genetiche determinanti l'anovularietà
- il Clomifene Citrato e le Gonadotropine sono trattamenti efficaci per l'induzione della ovulazione e vanno privilegiate le terapie definite "a basse dosi".
- Ogni trattamento di induzione dell'ovulazione deve prevedere una strategia per la riduzione del rischio di concepimenti plurigemellari e della sindrome da iperstimolazione ovarica:

- le pazienti durante i trattamenti devono essere sottoposte a monitoraggio ecografico e/o ormonale della risposta ovarica
- non dovrà essere indotta la deiscenza follicolare in caso di presenza di più di due follicoli preovulatori

2) La chirurgia tubarica e pelvica

- Nel casi in cui le indagini eseguite non abbiano identificato una causa specifica o quando sussistano elementi di sospetto clinico, non si può prescindere dalla esecuzione della laparoscopia con valutazione della pervietà tubarica. Essa deve sempre prevedere la possibilità contemporanea della esecuzione di una procedura terapeutica chirurgica.
- La chirurgia tubarica trova indicazione nelle patologie del tratto prossimale o nelle lievi patologie distali; in caso di mancato concepimento entro 12 mesi dall'intervento occorrerà valutare la possibilità di un trattamento di fecondazione in vitro e trasferimento embrionale (FIVET).
- Le patologie gravi del tratto distale sono efficacemente trattate con la FIVET
- La presenza di idrosalpinge costituisce un elemento peggiorativo per la possibilità di un concepimento FIVET va pertanto valutata in questi casi l'opportunità della salpingectomia sistematica.
- La reanastomosi tubarica in donne precedentemente sottoposte a sterilizzazione tubarica costituisce un intervento efficace.

3) Il trattamento dell'endometriosi associato all'infertilità

- L'endometriosi è una patologia associata con l'infertilità. La diagnosi si effettua con la laparoscopia e la classificazione è quella dell'American Fertility Society
- la terapia in tutti gli stadi è chirurgica e migliora la probabilità di concepire in modo indipendente da eventuali terapie mediche associate
- quando la sterilità è associata ad una patologia endometriosica deve essere valutata la possibilità di un trattamento di riproduzione assistita quale alternativa all'intervento chirurgico o in caso di suo insuccesso.
- la presenza di cisti ovariche di natura endometriosica prevede l'asportazione chirurgica prima di un trattamento di FIVET.

4) Le metroplastiche e la sinechiolisi

5) La miomectomia

- La chirurgia delle patologie uterine è attualmente controversa. L'unica indicazione assoluta è costituita dalla risoluzione delle patologie endocavitarie quali miomi sottomucosi, polipi e sinechie. In presenza di utero setto in caso di ricorso a procedure di procreazione medico assistita (PMA.) o in presenza di ripetuti insuccessi riproduttivi occorre provvedere alla esecuzione di interventi di metroplastica isteroscopica.

6) La terapia medica della sterilità maschile

La terapia medica della sterilità maschile va proposta una volta rimosse le cause estrinseche all'apparato riproduttivo quali:

- a. Flogosi dell'apparato uro-genitale (uretro-prostato-vesciculite, orchite-epididimite)
- b. abitudini voluttuarie (alcol, fumo, droghe, obesità)

- c. uso (o abuso) di farmaci che incidono negativamente sulla spermatogenesi (sulfasalazina,tetracicline,cimetidina,chetococonazolo,chemioterapici,steroidi anabolizzanti etc.)
- d. esposizioni professionali ad agenti spermatotossici (sostanze chimiche,raggi x,fonti di calore,metalli pesanti etc.)
- e. Indumenti comprimanti l'apparato genitale (jeans stretti etc.)
- f. Microtraumatismi (arti marziali,motociclismo etc.)

Al momento il presidio terapeutico farmacologico riconosciuto efficace è l'uso combinato delle gonadotropine LH (quale stimolante il testosterone intratubulare) ed FSH (nella sue forme hMG,urinaria altamente purificata ed il ricombinante) particolarmente nell'ipogonadismo ipogonadotropo ma,anche,nell'oligozoospermia idiopatica con normali valori plasmatici di FSH.

Utile è,inoltre,l'impiego della L- carnitina come agente metabolico sulla motilità nemaspermica. La terapia medica dell'infertilità maschile è finalizzata in prima istanza al ripristino della fertilità e secondariamente al miglioramento delle caratteristiche del liquido seminale per un eventuale ricorso alla PMA.

7) La chirurgia del varicocele

La presenza di un varicocele (mono o bilaterale) può essere causa di infertilità maschile.

La terapia chirurgica,così come quella sclerosante,deve tener presenti i criteri prognostici legati alla età del partner maschile (inferiore ai 35 anni),il volume testicolare (superiore ai 10 cc.),normali valori dell'FSH plasmatico,la assenza di pregresse o concomitanti gravi patologie testicolari (criptorchidismo,orchite etc.) nonché di gravi alterazioni dei parametri del liquido seminale (azoospermia,severa oligo-asteno-necro-terato-zoo-spermia) che renderebbero non risolutivo l'intervento terapeutico di ripristino della fertilità.

8) La microchirurgia delle vie seminali e delle ghiandole accessorie

Le ostruzioni delle vie seminali,dovute a cause congenite malformative (atresia,agenesia,cisti) o acquisite (post-infettive,iatrogene,vasectomia) ,possono essere favorevolmente curate con la microchirurgia secondaria ad un'attenta valutazione diagnostica e prognostica dei singoli casi.

9) La disfunzione erettile

E' noto che la sessualità della coppia infertile viene spesso ad essere forzata a ritmi artificiali ,particolarmente dalla programmazione del rapporto sessuale potenzialmente fecondante.

E' necessario che alla coppia sia garantito un supporto psico-sessuologico che tuteli la serenità e la spontaneità della vita sessuale.

Infatti,ai fini di una fecondazione, è sufficiente mantenere una regolarità di rapporti sessuali non necessariamente superiore a due rapporti alla settimana.

La mancanza di un rapporto coitale a seguito di disfunzione erettile del partner maschile è vantaggiosamente curata con l'impiego di farmaci somministrati sia per via intracavernosa (prostaglandina E1) che per via orale (Inibitori della fosfodiesterasi 5,Apomorfina).

Nei casi in cui le terapie sessuologiche e farmacologiche non siano efficaci è consigliata l'adozione delle tecniche di Inseminazione Artificiale Omologa nella sue varie tipologie (intravaginale,intrauterina).

LE TERAPIE CHE PREVEDONO IL TRATTAMENTO EXTRACORPOREO DEI GAMETI.

A tutte le coppie che accedono ai trattamenti di PMA deve essere assicurato il consenso informato ed un adeguato counselling che consenta loro di acquisire elementi di conoscenza al fine di una consapevole partecipazione e responsabilizzazione a tutte le fasi

terapeutiche. Le strutture che erogano attività finalizzate alla PMA devono garantire alla coppia la continuità del ciclo terapeutico in tutte le sue fasi: il counselling, l'induzione della crescita follicolare multipla, l'inseminazione, il prelievo ovocitario, la coltura embrionale, il trasferimento degli embrioni, la loro eventuale crioconservazione e la sorveglianza degli esiti del trattamento.

Le terapie che abitualmente sono considerate con il termine di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), si dividono in due procedure.

1. **SENZA PRELIEVO OVOCITARIO**

Le tecniche di inseminazione (intracervicale, intrauterina, intraperitoneale) associate o meno alla iperstimolazione ovarica controllata costituiscono trattamenti poco invasivi: Sono efficaci nella sterilità determinata da lievi alterazioni qualitative del liquido seminale, nella sterilità idiomatica, nelle forme di impotenza coeundi e nelle forme gravi di vaginismo. Esse necessitano di un attento monitoraggio ecografico e/o ormonale della crescita follicolare per la prevenzione dei concepimenti multipli e della sindrome da iperstimolazione ovarica. In particolare non si dovrebbe dare corso all'inseminazione se si è riscontrata la presenza di più di due follicoli pre-ovulatori.

2. **CON PRELIEVO OVOCITARIO**

La fecondazione in vitro e trasferimento embrionale (**FIVET**), nata come terapia efficace nei casi di ostruzione tubarica bilaterale si è estesa successivamente ad altre indicazioni quali la moderata alterazione qualitativa e quantitativa del liquido seminale e in tutti i casi in cui falliscono le tecniche di inseminazione. Essa consiste nell'ottenere embrioni in vitro ed il loro trasferimento in cavità uterina. La tecnica di Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (**ICSI**) risulta indicata nei gravi deficit qualitativi del liquido seminale, azoospermia ostruttiva e non ostruttiva, nei casi di insuccesso parziale o totale di precedenti cicli FIVET.

In previsione di un trattamento FIVET/ICSI bisogna considerare che:

- a. in questi cicli si utilizzano e risultano efficaci in termini di risultato farmaci quali le gonadotropine; pertanto devono essere considerate tutte le strategie terapeutiche per la prevenzione ed il trattamento della sindrome da iperstimolazione ovarica. Inoltre deve essere prevista la possibilità di un'ospedalizzazione dei casi più gravi.
- b. il prelievo degli ovociti prevede quale tecnica anestesiológica preferenziale la sedazione conscia.
- c. il rischio di una gravidanza plurigemellare deve essere evitato trasferendo in ciascun ciclo di trattamento un numero di embrioni limitato. In particolare in nessun caso, in donne di età inferiore ai 40 anni debbono essere trasferiti più di tre embrioni.
- d. prima di procedere alla FIVET e/o alla ICSI devono essere eseguiti gli esami già previsti per le terapie che non prevedono il trattamento extracorporeo dei gameti oltre all'esecuzione di un cariotipo dei componenti la coppia ed un counselling genetico.
- e. quando si utilizza la ICSI in caso di azoospermia escretoria devono essere studiate le mutazioni della fibrosi cistica; nel caso di alterazioni qualitative del liquido seminale si consiglia lo studio delle microdelezioni del cromosoma Y.
- f. le tecniche GIFT, ZIFT e TET prevedono il trasferimento tubarico laparoscopico di gameti, zigoti ed embrioni e necessitano delle stesse valutazioni preliminari utilizzate per FIVET ed ICSI.

