

ISTITUTO CLINICO
HUMANITAS

Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico



**PROGRAMMA
DI PROCREAZIONE
MEDICO-ASSISTITA
ISTRUZIONI PER LA COPPIA**

Unità Operativa di Ginecologia
Attività di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)
Istituto Clinico Humanitas
Responsabile: Paolo E. Levi Setti

INDICE

MISSION	pag. 1
LA COPPIA COME PAZIENTE	pag. 3
DIAGRAMMA DELLE FASI DEL CICLO DI ASSISTENZA	pag. 4
LE FASI DEL PROGRAMMA	
DI ASSISTENZA MEDICA ALLA PROCREAZIONE	pag. 5
• INCONTRO PRELIMINARE E CONSULENZE	pag. 5
• ESAMI PREPARATORI E ACCERTAMENTI ANALGESIA/ANESTESIA	pag. 5
• INDUZIONE E MONITORAGGIO DELL'OVULAZIONE	pag. 5
• IL PRELIEVO DEGLI OVOCITI	pag. 6
• FERTILIZZAZIONE IN VITRO (FIV)	pag. 7
• TRANSFER	pag. 8
• INIEZIONE INTRACITOPLASMATICA DEI GAMETI	pag. 9
• CRIOCONSERVAZIONE DEI GAMETI E DEGLI EMBRIONI	pag. 10
• IL NUOVO CENTRO DI PROCREAZIONE ASSISTITA DI HUMANITAS	pag. 11
CASISTICA DEL PROGRAMMA DI ASSISTENZA MEDICA ALLA PROCREAZIONE	pag. 12
• RISULTATI CASISTICA GENERALE	pag. 12
• RISULTATI OTTENUTI DOPO L'APPLICAZIONE DELLA LEGGE 40 DEL FEBBRAIO 2004 (OPERATIVA DAL 10 MARZO 2004)	pag. 12
• RISULTATI OTTENUTI PRIMA DELL'APPLICAZIONE DELLA LEGGE 40 DEL FEBBRAIO 2004	pag. 12
• CONFRONTO DEI RISULTATI PRE E POST LEGGE DATI DI CONFRONTO DELLE VARIE TECNICHE	pag. 13
• PROBABILITÀ DI GRAVIDANZA PER CICLO	pag. 14
• ETÀ MEDIE DELLE PAZIENTI TRATTATE	pag. 15
• RISULTATI IN BASE ALL'ETÀ DELLA PAZIENTE	pag. 16
• RISULTATI IN RAPPORTO ALLE DIVERSE FASCE DI ETÀ	pag. 16
• RISULTATI CRIOCONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI	pag. 17
• CICLI DI CONGELAMENTO NEL PERIODO MAGGIO - DICEMBRE 2009 SUCCESSIVI ALL'APPROVAZIONE DELLA SENTENZA 151 DELLA CORTE COSTITUZIONALE	pag. 18
• COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO	pag. 18
• ESITO DELLA GRAVIDANZA	pag. 18
LE PAROLE CHIAVE DELLA FERTILITÀ	pag. 19
ESAMI PREPARATORI ALLE TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA	pag. 20
PROGRAMMA TERAPEUTICO	pag. 21
ESAMI PREPARATORI NECESSARI ALL'ANALGESIA/ANESTESIA PREVISTA PER IL PRELIEVO DEI GAMETI	pag. 22
PREPARAZIONE PER L'INTERVENTO DI PRELIEVO DEGLI OVOCITI	pag. 22
CRITERI DI AMMISSIONE E MODALITÀ DI ACCESSO	pag. 23
• PAZIENTI ASSISTITE IN CONVENZIONE CON IL SSN	pag. 24
• PAZIENTI ASSISTITE IN REGIME DI SOLVENZA	pag. 24
FOLLOW UP	pag. 25
• SCHEDA DI FOLLOW UP	pag. 26

MISSION



Creare all'interno di una struttura ospedaliera privata un servizio che garantisca alla coppia di essere seguita nel suo iter diagnostico e terapeutico, anche all'interno della convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, con uno standard assistenziale ed una visione umana della malattia, sovrapponibile al servizio offerto solo in alcune grandi strutture straniere. Iniziamo con una breve storia del centro: il nascente comitato etico di Humanitas approva nel 1996 un documento sulle linee guida alla patologia riproduttiva, frutto di uno straordinario lavoro di sintesi tra posizioni spesso divergenti ed apparentemente inconciliabili. Nell'ottobre 1996 si effettuano i primi prelievi di ovociti e nel luglio del 1997 nasce la prima bimba concepita in Humanitas. Nel luglio del 1997 inizia l'attività di assistenza anche per le procedure più complesse (ICSI e crioconservazione) in convenzione con il SSN. Dal luglio 2000 possiamo offrire alla coppia un supporto specifico per la patologia maschile, grazie alla presenza di andrologi, che integrano l'équipe medico-biologica. La presenza di un gruppo di psicologhe offre inoltre alle coppie la possibilità, ove ritenuto utile dalla coppia stessa o dallo staff medico, di essere supportate nei momenti e nelle scelte più difficili e gravose. Altri specialistici (endocrinologi, ematologi, anestesisti, genetisti) supportano i medici dell'Unità Operativa per problematiche specifiche che dovessero emergere nell'assistenza alla coppia.

Humanitas ospita oggi uno dei più importanti servizi di assistenza alla coppia infertile in Italia ed in Europa. Vengono erogate oltre 20.000 prestazioni ambulatoriali e vengono eseguiti oltre 3.000 ricoveri l'anno. Abbiamo valutato per una difficoltà riproduttiva oltre 12.000 coppie e ogni anno assistiamo oltre 1.000 nuove coppie. In 12 anni di attività abbiamo eseguito più di 10.000 induzioni per procedure ad alta tecnologia e 3000 cicli di crioconservazione. Abbiamo ottenuto oltre 3000 gravidanze che di cui un progetto un progetto di follow up monitora l'evoluzione ed il benessere nel tempo dei bambini nati.

Un impegno costante ci lega all'attività di insegnamento, attraverso la convenzione con la Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia dell'Università degli Studi di Milano, nella convinzione che attraverso la formazione si attui un corretto e continuo sforzo di miglioramento del processo di cura. La ricerca clinica e lo sviluppo di nuove tecnologie sono le condizioni grazie alle quali la nostra attività potrà svilupparsi nel futuro. Recenti modifiche normative, inoltre, ci consentono di offrire soluzioni efficienti ed efficaci anche nelle patologie più complesse, paragonabili a quanto possibile in precedenza solo nelle maggiori strutture internazionali.

Nel gennaio 2008 è stato inaugurato il nuovo centro dedicato a quest'attività: una struttura di day surgery con 2 sale operatorie collegate ai laboratori di embriologia, seminologia e crioconservazione. Un sistema di monitoraggio continuo ed un programma di controllo qualità, garantiscono gli alti standard richiesti dalla normativa CEE. La certificazione Join Comission International (JCI) rinnovata nel 2009 contribuisce ai molti riconoscimenti ottenuti in questi anni di attività.

Paolo Emanuele Levi Setti

LA COPPIA COME PAZIENTE

Il Programma di Riproduzione Assistita di Humanitas opera in ciclo continuo (7 giorni di apertura settimanale) in modo da offrire un'assistenza ottimale alle coppie.

Le coppie sono seguite per diversi programmi terapeutici con un rilevante impegno organizzativo e logistico in cui una stretta collaborazione e comprensione tra équipe clinica, personale tecnico e pazienti sono fondamentali al fine di assicurare la miglior riuscita del programma.

Molte coppie provengono da altre province o regioni e la permanenza a Milano ed il numero di controlli richiesti in Humanitas viene ridotto al minimo possibile.

L'esperienza di questi anni ha mostrato l'estrema utilità di fornire alla coppia un Protocollo Scritto di istruzioni in cui sono brevemente e semplicemente condensate le procedure, la terapia e gli esami richiesti.

Vi invitiamo a leggere con attenzione queste pagine in modo da comprendere bene l'iter necessario ad eseguire correttamente le varie fasi previste dal programma.

Il tutto risulterà meno complesso di quanto possa apparire a prima vista.

Siamo stati a volte purtroppo costretti ad escludere alcune coppie dal ciclo per una erronea comprensione della terapia.

La quasi totalità delle procedure avverrà in regime ambulatoriale o di Day Hospital. Sarà necessario, per chi risiede in città lontane, programmare un periodo di permanenza di 7-10 giorni a Milano.

Per informazioni e ogni possibile problema che dovesse insorgere nel corso degli accertamenti o della terapia fare riferimento a:

Equipe Medica (ginecologia)

Prof. Paolo Emanuele Levi Setti
Dr.ssa Elena Zannoni
Dr.ssa Annamaria Baggiani
Dr.ssa Valeria Liprandi
Dr.ssa Alessandra Drovanti
Dr.ssa Raffaella De Cesare
Dr.ssa Laura Sacchi
Dr.ssa Cristina Specchia

Equipe Medica (andrologia)

Dr. Luciano Negri
Dr. Renzo Benaglia

Equipe Biologica

Dr.ssa Elena Albani
Dr.ssa Giovanna Morreale
Dr.ssa Amalia Cesana
Dr.ssa Paola Novara
Dr.ssa Alessandra Marras
Dr.ssa Antonella Smeraldi
Dr.ssa Grazia Bracone
Dr.ssa Valentina Parini

Equipe Anestesiologica

Dr.ssa Girardello (coordinatrice)

Equipe Infermieristica

Serena Pagani (caposala PMA)

Segreteria di reparto

Sig. Tatiana Todisco



Assistenza psicologica:

02.8224.4695 – e-mail: psicologiadellariproduzione@humanitas.it

Servizio di consulenza telefonica:

tel. 02.8224.4096 (dal lunedì al venerdì ore 14-15)

Segreteria di Reparto:

Signora Tatiana Todisco tel. 02.8224.4646 Fax. 02.8224.4699
e-mail: segreteria.medicinariproduzione@humanitas.it

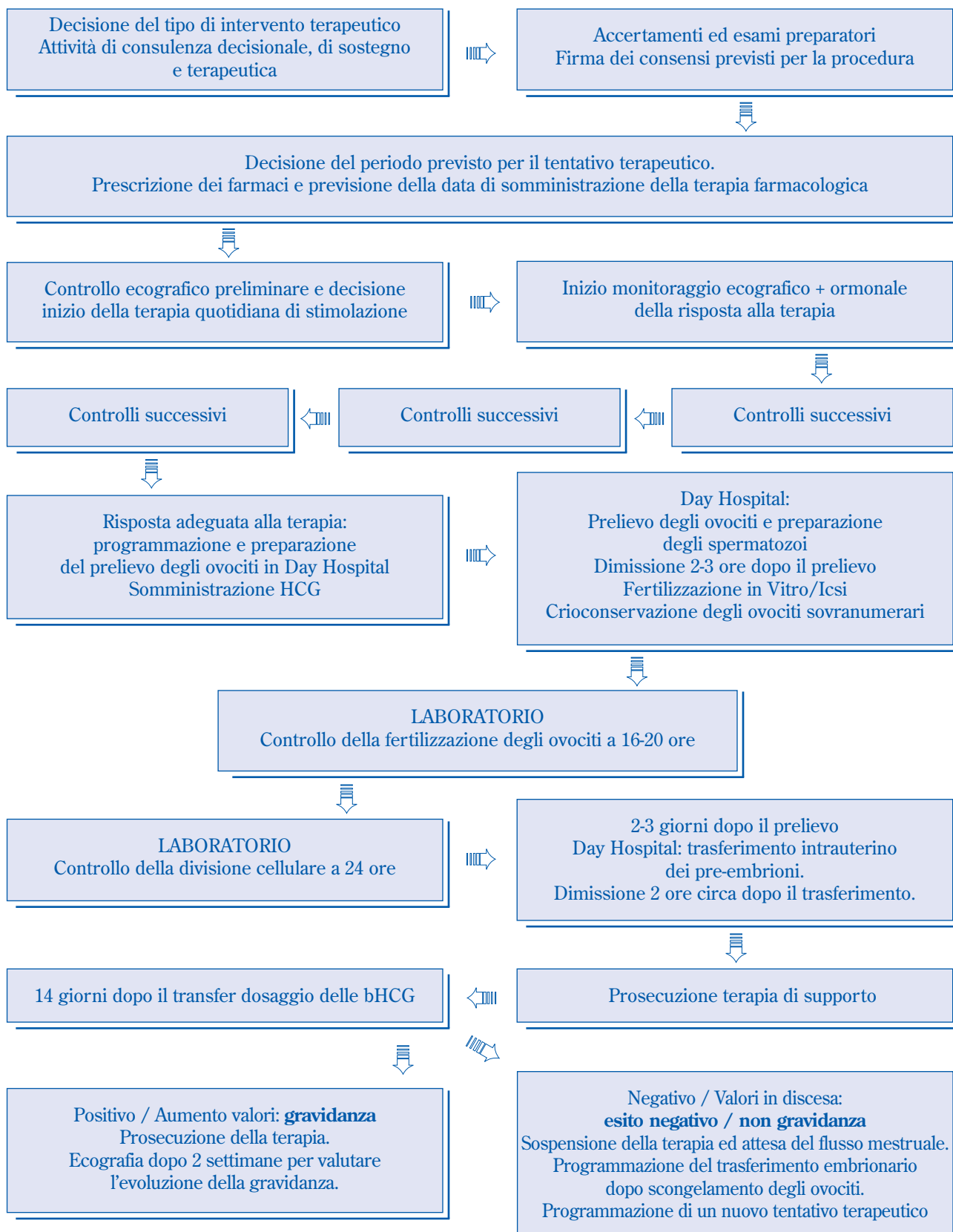
Prenotazioni ambulatoriali solventi: tel. 02.8224.8224

Prenotazioni ambulatoriali SSN: tel. 02.8224.8282

Segreteria area medici: tel. 02.8224.4600/4601 - fax: 02.8224.4693

Sito Internet: www.humanitas.it

DIAGRAMMA DELLE FASI DEL CICLO DI ASSISTENZA



LE FASI DEL PROGRAMMA DI ASSISTENZA MEDICA ALLA PROCREAZIONE

INCONTRO PRELIMINARE E CONSULENZE

In un primo incontro si controllano gli accertamenti, le procedure e gli esami eseguiti sino a quel momento dalla coppia e viene discussa l'indicazione che ha portato alla necessità di una terapia di procreazione assistita. In collaborazione con il medico curante e/o lo specialista che ha dato indicazione alla terapia, si stabiliscono i tempi, le modalità della procedura e l'esecuzione degli esami iniziali. Sono inoltre presentati e discussi i consensi previsti per le procedure di secondo livello e terzo livello (in vitro e/o con necessità di prelievo chirurgico degli spermatozoi). Quest'incontro è estremamente importante per stabilire un proficuo legame tra la coppia ed i medici di Humanitas: per questo è utile che siano presenti entrambi i partner. È importante portare con sé tutti gli accertamenti precedenti e le cartelle cliniche relative a eventuali ricoveri. Alla luce di questi dati, sono discusse con la coppia, le implicazioni etiche, gli obblighi di legge ed i passaggi necessari per accedere al programma. È sempre possibile avere una consulenza di supporto dagli specialisti dell'équipe e, se necessario, consulenze specifiche (genetica, psicologica) di altri specialisti. Per l'accesso alle tecniche di riproduzione assistita, uno dei medici dell'équipe (ginecologico o andrologo) deve certificare, ai sensi dell'art. 4 della legge 40 e delle linee guida del Ministero della Salute del 16.8.2004, lo stato di infertilità e l'accettazione al programma. Sono infine specificati i costi della procedura sia per le pazienti solventi sia per le pazienti assistite in convenzione con il SSN (farmaci non prescrivibili a carico del SSN, tickets, eventuali prestazioni non incluse in convenzione).

ESAMI PREPARATORI E ACCERTAMENTI ANALGESIA/ANESTESIA

Alcuni accertamenti consentono di definire in modo specifico la prognosi (probabilità di un esito positivo) della coppia e la metodica meglio indicata (es. ICSI ove era stata ipotizzata una fecondazione in vitro in caso di peggioramento delle condizioni del liquido seminale rispetto a quanto atteso dai controlli precedenti). Vengono ricercati anticorpi correlati a pregresse infezioni con acquisita immunità e quindi assenza di rischio di una trasmissione durante la gravidanza dalla madre al feto. Viene accertata l'eventuale presenza nel partner maschile di infezioni potenzialmente trasmissibili alla partner femminile, e/o in quest'ultima la presenza di infezioni trasmissibili al feto. Alcuni di questi accertamenti (gruppo sanguigno, fibrosi cistica, etc.) non devono essere ripetuti, mentre altri (HbsAg, HCV, etc.) sono considerati validi se eseguiti entro sei mesi dall'inizio del ciclo di terapia. Con i medici dell'équipe è possibile inoltre affrontare le eventuali alternative terapeutiche, l'impatto psicologico per la coppia e la famiglia e, non ultimo, il ricorso ad una adozione. In un incontro conclusivo, sono raccolti e controllati gli accertamenti richiesti, discussa la procedura e la prognosi prevista. La firma dei consensi deve precedere di almeno 7 giorni l'inizio della terapia. Sono necessari inoltre alcuni accertamenti per l'analgesia/anestesia (neuroleptoanalgesia) prevista per il prelievo degli ovociti, che devono essere completati prima dell'inizio o nel corso della terapia di induzione dell'ovulazione.

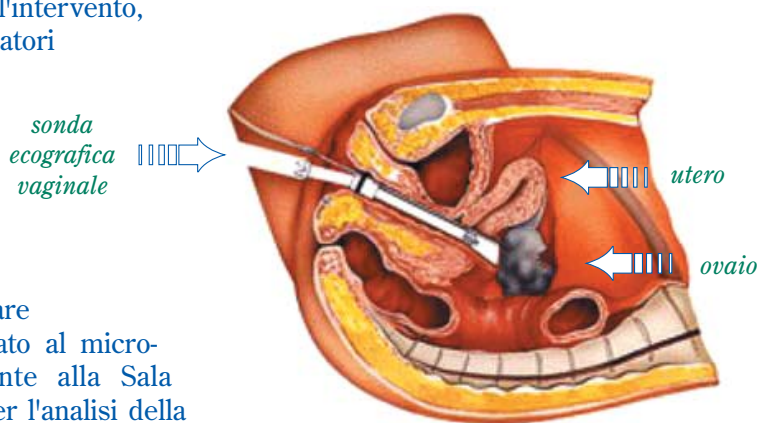
INDUZIONE E MONITORAGGIO DELL'OVULAZIONE

Il raggiungimento di un risultato positivo dipende, per tutte le tecniche impiegate, dalla risposta ovarica ottenuta (numero di follicoli, livello di estrogeni) e dalla possibilità di prelevare un numero adeguato (almeno 3-4) di ovociti maturi. A questo scopo viene prescritta una terapia per iniezioni intramuscolari/sottocutanee di gonadotropine, per indurre la maturazione di più follicoli (fisiologicamente ne giunge a maturazione solo 1 dei 15/20 che ogni mese l'ovaio prepara). In alcuni casi è impiegata una terapia preliminare con un analogo del GnRH e/o un estro progestinico (pillola), per prevenire interferenze ormonali negative sulla risposta ovarica, mentre in altri viene associato alle gonadotropine un antagonista del GnRH. Dopo alcuni giorni dall'inizio della terapia di stimolazione si inizia un controllo periodico dei livelli ormonali e del numero e diametro dei follicoli, al fine

di seguire la risposta ovarica e decidere il momento più adeguato al prelievo degli ovociti. La risposta alla stimolazione ed il controllo della terapia sono uno dei momenti fondamentali per la buona riuscita del ciclo di terapia. In molti cicli è consigliato di utilizzare una preparazione alla terapia di induzione con un estroprogestinico (pillola) che ha lo scopo di sincronizzare il ciclo al periodo previsto per l'inizio della terapia, favorire una risposta omogenea dell'ovaio e per ridurre o annullare eventuali effetti collaterali di farmaci con gli analoghi del GnRH. L'induzione della multiovulazione si avvale, in base all'esperienza maturata nel mondo scientifico, di alcuni schemi di terapia che possiamo sintetizzare sostanzialmente in 2 grandi categorie. Il primo protocollo prevede una inibizione della risposta ipofisaria precedente l'inizio della terapia di induzione ed il secondo non prevede questa inibizione e la terapia viene iniziata dal 1°- 2° giorno del flusso mestruale. Gli effetti collaterali sono in genere modesti e di breve durata e sono una modesta ritenzione idrica ed un possibile aumento di peso corporeo non dissimile da quanto avviene nelle prime fasi di una gravidanza. I rischi più gravi sono sostanzialmente concentrati nella sindrome da iperstimolazione ovarica. Questo fenomeno descritto raramente anche in donne non sottoposte a queste terapie è potenzialmente estremamente grave e ogni sforzo viene condotto per limitarne l'incidenza. Non sono descritti sinora effetti collaterali a distanza o aumento di rischio per l'insorgenza di malattie o peggioramento della prognosi per patologie persistenti in modo dissimile da quanto si osserva per i rischi a cui la donna si espone in gravidanza. E' possibile che la terapia di induzione non induca la crescita di un numero adeguato di follicoli o che l'andamento dei livelli ormonali faccia ritenere di non poter prelevare ovociti maturi e che il ciclo trattamento sia sospeso (11% dei cicli iniziati). Al monitoraggio dell'ovulazioni sono dedicati degli spazi ambulatoriali presso il Centro Donna (Building 5) inaugurato nell'aprile 2009 e adiacente il Centro Prelievi (Building 4) al fine di ottimizzare il servizio di assistenza a questa fase del trattamento.

IL PRELIEVO DEGLI OVOCITI

Il prelievo del liquido follicolare per la ricerca degli ovociti è una tappa obbligata sia per la fecondazione in vitro sia per la microiniezione degli ovociti. Il prelievo avviene per via transvaginale sotto guida ecografica in analgesia/anestesia, in un ambiente controllato atto a prevenire ogni possibile contaminazione o danno a strutture unicellulari estremamente sensibili a tossici ambientali, luce, cambiamenti di temperatura etc. Il prelievo avviene 34-36 ore dopo la somministrazione dell'HCG (gonadotropina corionica), farmaco che ha lo scopo di completare gli eventi maturativi dell'ovocita. Il ricovero per il prelievo avviene il giorno dell'intervento, al mattino a digiuno, con gli esami preoperatori pronti. La puntura dei follicoli viene effettuata per via vaginale sotto guida ecografica in analgo-anestesia o in semplice sedazione, secondo il desiderio della paziente. In ogni caso il prelievo viene assistito in continuo da un anestesista e monitorato come per interventi di chirurgia maggiore. Il liquido follicolare recuperato viene immediatamente esaminato al microscopio, nel laboratorio dedicato adiacente alla Sala Operatoria, per la ricerca degli ovociti e per l'analisi della loro maturità. Il prelievo ha una durata media di 20 minuti circa, e nel 99% delle pazienti è possibile recuperare almeno 1 ovocita. Dopo l'intervento, la paziente viene tenuta in osservazione e dimessa dopo alcune ore. E' comunque auspicabile che, raggiunto il domicilio (la paziente non deve guidare e deve avere un accompagnatore), rimanga a riposo sino al mattino successivo.

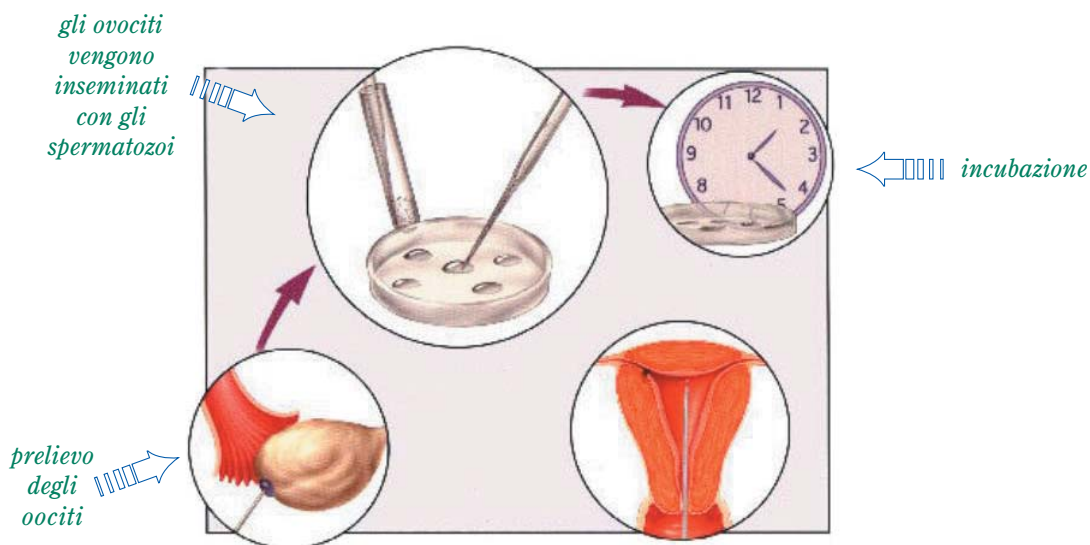


Il partner maschile deve essere disponibile il mattino dell'intervento: è infatti necessario un campione di liquido seminale, che deve essere raccolto in Humanitas per poter essere subito consegnato al Laboratorio Biologico per la preparazione degli spermatozoi. In presenza di una condizione maschile che ha necessitato un prelievo chirurgico od una crioconservazione degli spermatozoi è possibile che non sia necessario

procedere ad un esame del campione seminale. E' fondamentale attenersi alle istruzioni sulla raccolta del liquido seminale: astinenza per 3-4 giorni, raccolta completa ed in contenitore sterile (fornito da noi), al mattino accurata disinfezione dei genitali. I dati identificativi della coppia vengono riportati sul contenitore. E' indispensabile la compilazione di una scheda di consegna del campione e di un'autocertificazione, che fanno parte integrante del protocollo previsto di sicurezza e controllo di qualità e sono requisiti previsti dalle Linee Guida del Ministero della Salute dell'agosto 2004. Il sistema di controllo traccia tutti i passaggi (dal contenitore per la raccolta, a chi lo ritira e chi lo riceve) della procedura di prelievo e sviluppo dei gameti sia maschili che femminili, degli embrioni sviluppati e trasferiti, dei gameti crioconservati.

FERTILIZZAZIONE IN VITRO (FIV)

Gli ovociti prelevati vengono immediatamente trasferiti al Laboratorio per la valutazione del loro grado di maturazione e la decisione dei tempi e della possibilità di fertilizzazione. Gli ovociti migliori vengono inseminati, con gli spermatozoi trattati del partner, 2-6 ore dopo il prelievo. Dopo circa 16-18 ore vengono nuovamente osservati, e gli ovociti fecondati fisiologicamente (2 pronuclei) vengono trasferiti in un nuovo mezzo di coltura e valutati a 24-48 ore per evidenziare lo sviluppo di 2 o più blastomeri (2-8 blastomeri a 48/72 ore dall'inseminazione). La scheda analitica del laboratorio di embriologia descrive il grado di maturità degli ovociti secondo 2 criteri: morfologia del complesso cumulo corona dell'ovocita e lo stato di maturità dell'ovocita stesso dopo rimozione del cumulo ooforo. Viene descritta inoltre la morfologia macroscopica degli embrioni (regolarità dei blastomeri, presenza di frammenti citoplasmatici) cui viene attribuito un punteggio (score da 1 a 5). In condizioni particolari è possibile che si decida di proseguire la coltura in vitro sino alla 5°-6° giornata successiva al prelievo ovocitario e che il trasferimento avvenga quindi allo stadio di blastocisti.



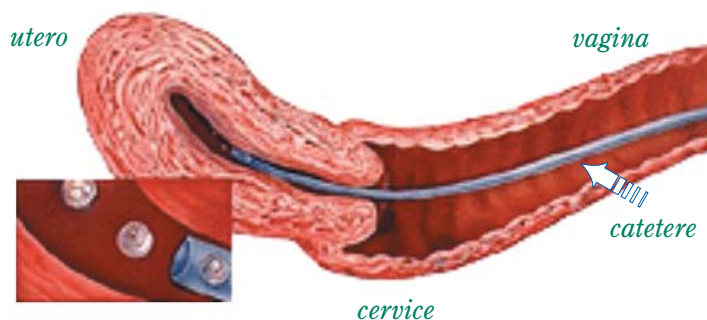
E' possibile (nel 4,5 % dei casi) che non avvenga fecondazione e/o divisione dei gameti, e non si possa quindi procedere al trasferimento. Questo fenomeno è principalmente legato alle caratteristiche del liquido seminale al momento dell'inseminazione oltre che ai caratteri maturativi e al numero degli ovociti.

La visualizzazione dell'avvenuta fertilizzazione avviene al microscopio dopo 16-18 ore dall'inseminazione/ iniezione degli ovociti, e consente di evidenziare un'eventuale fertilizzazione anomala (la presenza cioè, nello zigote, di un numero alterato di pronuclei, che è fisiologicamente di 2). Qualora questi zigoti dovessero procedere nello sviluppo e divenire un embrione potenzialmente evolutivo (visualizzazione e divisione dei blastomeri), la coppia verrà informata di questa condizione e potrà decidere se procedere o meno al trasferimento di questi embrioni (linee guida articolo 14 comma 5 legge 40/2004).

TRANSFER

Vengono trasferiti in genere un massimo di 3 pre-embrioni. Il trasferimento avviene in una sala dedicata integrata nel laboratorio di embriologia per garantire il massimo delle precauzioni ambientali atte a preservare il potenziale di impianto dei singoli embrioni (temperatura, umidità, luce, tossici ambientali.) Il trasferimento avviene attraverso un sottile catetere che deposita gli embrioni nella cavità uterina ed è un procedimento indolore e che non necessita di anestesia. Dedichiamo a questa fase una particolare attenzione e cura, ritenendo sia un passaggio molto importante dell'intera procedura. Le probabilità di successo della procedura dipendono strettamente dal buon esito delle varie fasi del programma. Dopo 14 giorni dal transfer sarà possibile individuare, attraverso il dosaggio ematico delle bHCG, l'avvenuto impianto di una gravidanza, ma solo dopo circa 21 giorni sarà possibile evidenziare ecograficamente la camera gestazionale e l'embrione. È possibile che venga deciso (1.2% dei cicli) di non procedere al trasferimento degli embrioni e si proceda alla loro crioconservazione. La sospensione del trasferimento è indicata al fine di ridurre i rischi per la paziente e per la gestazione ed è prevalentemente legata al rischio di iperstimolo o alle rare complicanze correlate al prelievo. Sulla base dell'esperienza maturata in oltre 10 anni di attività nell'assistenza medica alla procreazione, l'Unità Operativa di Ginecologia e Medicina della Riproduzione di Humanitas si attende che circa il 30% (3 su 10) delle coppie ottenga una gravidanza alla conclusione del ciclo di trattamento. Questa probabilità media non è tuttavia generalizzabile, e può variare sino a percentuali al di sotto del 5% in rapporto alla singola coppia. Qualora non si verifichi una gravidanza dopo il primo tentativo, verranno valutate le varie fasi della procedura e decise eventuali modificazioni della terapia e/o del tipo di procedura. Alla presenza di una normale risposta alla terapia, di un numero adeguato di ovociti recuperati e di una adeguata percentuale di fecondazione e divisione, verrà consigliato di ripetere la procedura con modalità analoghe al ciclo precedente. Per le tecniche di assistenza riproduttiva viene sempre considerato un ciclo di trattamenti e non il singolo tentativo. In natura una coppia giovane e fertile non ha più del 20% di probabilità di concepire dopo un mese di rapporti liberi, e analogamente con le tecniche di assistenza riproduttiva superiamo un ostacolo al concepimento senza poter modificare in modo sostanziale il potenziale di fertilità. Un eventuale insuccesso della metodica, dunque, è valutabile solo dopo almeno 4 tentativi giunti al transfer. Nei primi 4 tentativi si concentrano oltre il 50% delle gravidanze sebbene la percentuale di gravidanza non sia significativamente diversa nei primi 6 cicli di terapia.

Gli embrioni sono caricati in un sottile catetere che viene inserito nella cavità uterina passando attraverso la cervice.



Embryo transfer
Gli embrioni vengono trasferiti nella cavità uterina sotto controllo ecografico.

INIEZIONE INTRACITOPLASMATICA DEI GAMETI (ICSI)

In condizioni di particolare gravità delle condizioni seminali (in genere < 500.000 spermatozoi con buona motilità post trattamento) o di precedenti fallimenti di fertilizzazione, viene eseguita l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita. Gli ovociti iniettati in questo caso saranno solo quelli che avranno raggiunto un completo stadio maturativo (metafase II). Alcuni ovociti saranno inevitabilmente danneggiati dalla procedura di iniezione (2% circa) e non si fertilizzeranno. Il 70% circa degli ovociti iniettati porterà ad una normale fertilizzazione. Le fasi successive di divisione in blastomeri sono sovrapponibili a quanto previsto per la fertilizzazione in vitro. La ICSI e' uno strumento di straordinaria efficacia, che ha consentito a molte coppie in cui il numero degli spermatozoi era estremamente ridotto o in cui gli spermatozoi dovevano essere prelevati dal testicolo o dall'epididimo di poter accedere con successo ai programmi di riproduzione assistita. Questa metodica è indispensabile nell'utilizzo degli ovociti crioconservati. In particolari condizioni cliniche o ove al momento del prelievo del campione seminale raccolto il giorno del prelievo degli ovociti, sarà possibile che si decida di procedere ad una ICSI anche in condizioni in cui originariamente veniva prospettata una ICSI (consenso).



Ovocita maturo dopo rimozione del Cumulo ooforo (metafase II)



Zigote



Embrione 4 cellule



Embrione 6 cellule



*Embrione
allo stadio di blastocisti*

CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI ed EMBRIONI

Ove venga prelevato un elevato numero di ovociti alla coppia viene data la possibilità di crioconservare gli ovociti soprannumerari (consenso informato).

La crioconservazione degli ovociti è una metodica cui dedichiamo i nostri sforzi da anni. E' una metodica in molti Paesi ancora considerata sperimentale e introdotta inizialmente presso il nostro Istituto per le pazienti che dovevano essere sottoposte ad una chemioterapia, al fine di preservare una possibilità futura di concepire, e per le pazienti che per motivazioni etiche o personali non desideravano accedere alla crioconservazione degli embrioni. Per alcuni anni inoltre, abbiamo crioconservato ovociti anche nelle pazienti in cui ne veniva prelevato un numero elevato, al fine di ridurre il numero di embrioni crioconservati. Dopo l'approvazione della legge 40/2004 la crioconservazione degli ovociti è stata proposta alle coppie che manifestano l'intenzione di accedere ad un ulteriore tentativo di gravidanza, in modo che la paziente non si dovesse sottoporre ad una nuova terapia farmacologica di stimolazione e ad un nuovo prelievo chirurgico degli ovociti. Si raccomanda quindi di porre particolare attenzione ai risultati riportati e al testo del consenso informato previsto per questa tecnica.

La sentenza 151 della Corte Costituzionale del maggio 2009 consente la crioconservazione embrionaria per consentire alla coppia di ottenere le migliori probabilità di successo e ridurre il rischio correlato alle gravidanze multiple. Dopo la sentenza della Corte Costituzionale, il Comitato Etico di Humanitas ha recepito e approvato le linee guida delle Società Italiane della Riproduzione e delle Società Scientifiche Europea e Statunitense, in relazione al numero di ovociti da utilizzare in ogni coppia, degli embrioni da trasferire e sulla possibilità di crioconservazione degli embrioni sovranumerari (consenso informato).

L'équipe di Medicina della Riproduzione ha quindi modificato i propri protocolli per aderire alla nuova normativa. La lunga esperienza ottenuta in anni di attività nella crioconservazione di ovociti ed embrioni è quindi una condizione ottimale per garantire alla coppia le migliori probabilità di successo sia nell'uso degli ovociti che degli embrioni crioconservati.

La coppia nel consenso informato per la crioconservazione embrionaria si impegna all'utilizzo futuro degli embrioni. Qualora la coppia non intenda procedere alla crioconservazione degli embrioni verranno utilizzati i 3 ovociti ritenuti di migliore qualità morfologica e gli embrioni dovranno essere in ogni caso trasferiti. Saranno crioconservati solo in caso di grave ed impreveduto impedimento al trasferimento, secondo quanto definito dalla legge 40/2004.

Ove possibile il giorno stesso del transfer o in altri casi dopo il termine della procedura, verrà consegnata o inviata alla coppia una relazione conclusiva, in copia di quanto riportato nella cartella clinica. La relazione conterrà i dati ecografici e ormonali del monitoraggio, la scheda con i dati per il prelievo degli ovociti, la scheda concernente il trasferimento embrionario ed una scheda di laboratorio con i dati riguardanti il trattamento, le caratteristiche degli ovociti e degli embrioni.

I dati personali dei pazienti e ogni altra informazione che possa in alcun modo individuare chi si sia sottoposto ad una procedura e a quale procedura sono coperti dalla legge a tutela della privacy.

L'Unità Operativa di Medicina della Riproduzione di Humanitas partecipa al European IVF Monitoring Programme (EIM), Registro Europeo per la European Society of Human Reproduction and Embryology (Eshre).

In base alle indicazioni della legge 40/2004, i dati riguardanti il ciclo di terapia dovranno essere comunicati, secondo le norme previste, al Registro Nazionale, gestito dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il Laboratorio di embriologia



Il Laboratorio di criobiologia



I Laboratori di seminologia



La refertazione del Blocco Operatorio



L'équipe di Medicina della Riproduzione

CASISTICA DEL PROGRAMMA DI RIPRODUZIONE ASSISTITA: FERTILIZZAZIONE IN VITRO ED INIEZIONE INTRACITOPLASMATICA

(in base alle indicazioni dell'American Society for Reproductive Medicine invitiamo a non considerare le casistiche confrontandole con quelle presentate da altri Centri, dato che le caratteristiche dei pazienti trattati possono influenzare in modo notevole i risultati ottenuti).

CASISTICA GENERALE

Casistica 1996- 2009 (11734 cicli con 2655 gravidanze cliniche in 5821 coppie) 41,1% percentuale cumulativa di gravidanza per coppia (45,6% considerando le 235 coppie cha hanno ottenuto più di una gravidanza), escludendo i trasferimenti dopo crioconservazione (media di tentativi 1,9 deviazione standard 1,2, range 1- 9).

	%		%
CICLI SOSPESI	11,0	TRANSFER NON ESEGUITO	1,2
NON FERTILIZZAZIONE	4,5	GRAVIDANZE PER CICLO	22,6
NON OVOCITI PRELEVATI	1,0	GRAVIDANZE PER PRELIEVO	25,4
ASSENZA SPERMATOZOI	0,3	GRAVIDANZE PER TRANSFER	27,6

RISULTATI OTTENUTI

DOPO LA SENTENZA 151 DELLA CORTE COSTITUZIONALE

Casistica maggio 2009 - dicembre 2009 (1026 cicli con 241 gravidanze cliniche)

	%		%
CICLI SOSPESI	7,5	TRANSFER NON ESEGUITO	1,2
NON FERTILIZZAZIONE	4,5	GRAVIDANZE PER CICLO	23,4
NON OVOCITI PRELEVATI	1,2	GRAVIDANZE PER PRELIEVO	25,3
ASSENZA SPERMATOZOI	0	GRAVIDANZE PER TRANSFER	27,4

RISULTATI OTTENUTI DOPO L'APPLICAZIONE DELLA LEGGE 40

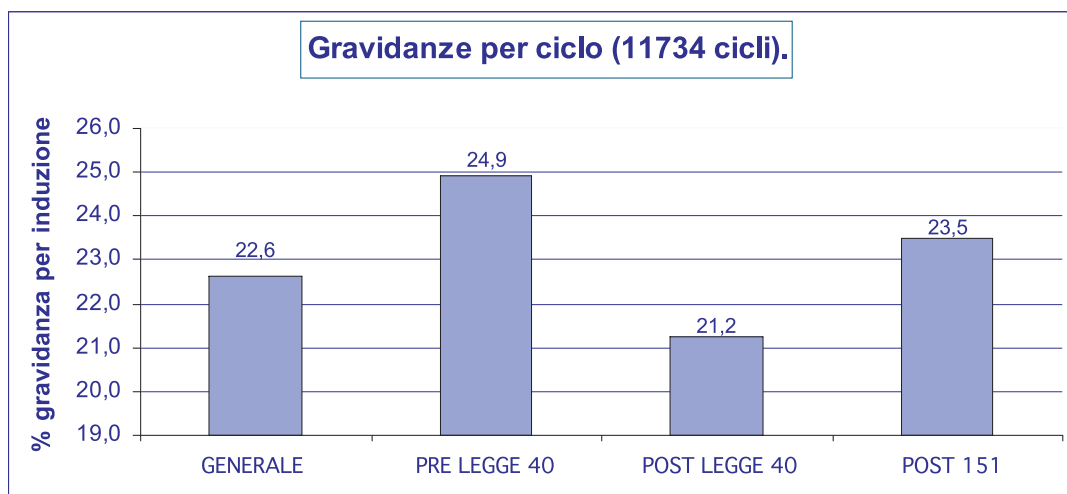
Casistica marzo 2004 - maggio 2009 (6900 cicli con 1465 gravidanze cliniche)

	%		%
CICLI SOSPESI	10,2	TRANSFER NON ESEGUITO	1,3
NON FERTILIZZAZIONE	4,5	GRAVIDANZE PER CICLO	21,2
NON OVOCITI PRELEVATI	1,3	GRAVIDANZE PER PRELIEVO	23,6
ASSENZA SPERMATOZOI	0,4	GRAVIDANZE PER TRANSFER	25,6

RISULTATI OTTENUTI PRIMA DELL'APPLICAZIONE DELLA LEGGE 40 DEL FEBBRAIO 2004

Casistica generale 1996 - 2004 marzo (3808 cicli con 949 gravidanze cliniche)

	%		%
CICLI SOSPESI	13,8	TRANSFER NON ESEGUITO	1,3
NON FERTILIZZAZIONE	4,7	GRAVIDANZE PER CICLO	24,9
NON OVOCITI PRELEVATI	0,7	GRAVIDANZE PER PRELIEVO	28,9
ASSENZA SPERMATOZOI	0,5	GRAVIDANZE PER TRANSFER	31,4



Prendendo in considerazione la nostra casistica pre e post legge 40, il numero di gravidanze per ciclo iniziato è risultato significativamente ridotto ($p=0.0018$) passando dal 24,9% al 21,2% di gravidanze per ciclo iniziato. La perdita del 3,7% delle gravidanze rappresenta il 12,9% del totale delle gravidanze ottenute. (Per 100 gravidanze ottenute prima della legge 40 per ciclo iniziato, si sono ottenute dopo la legge 40, 87,1 gravidanze). Dopo la sentenza della Corte Costituzionale, che ha rimosso molti dei limiti imposti dalla legge 40/2004, la percentuale di gravidanza per ciclo iniziato ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei risultati.

Esito del ciclo in base alla procedura maggio - dicembre 2009

	IVF	ICSI	ICSI/TESE
NUMERO CICLI	188	755	83
CICLI SOSPESI %	12,7	7,2	7,8
NON FERTILIZZAZIONE %	14,0	3,0	7,0
GRAVIDANZE PER CICLO %	25,5	22,9	24,1
GRAVIDANZE PER PRELIEVO %	29,1	24,9	26,0
GRAVIDANZE PER TRANSFER %	33,6	26,0	28,2

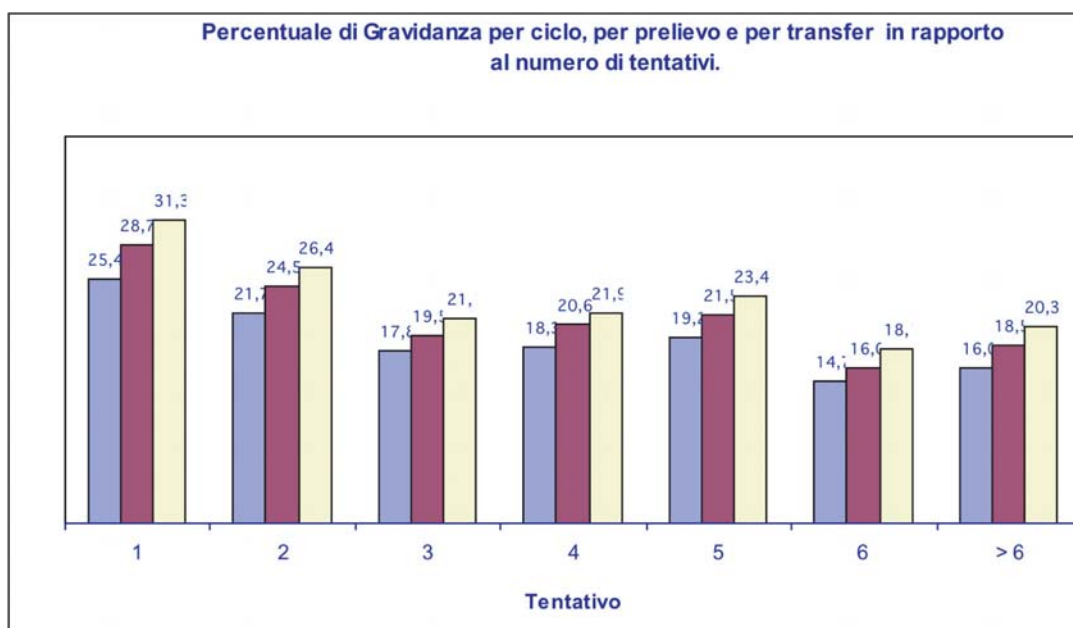
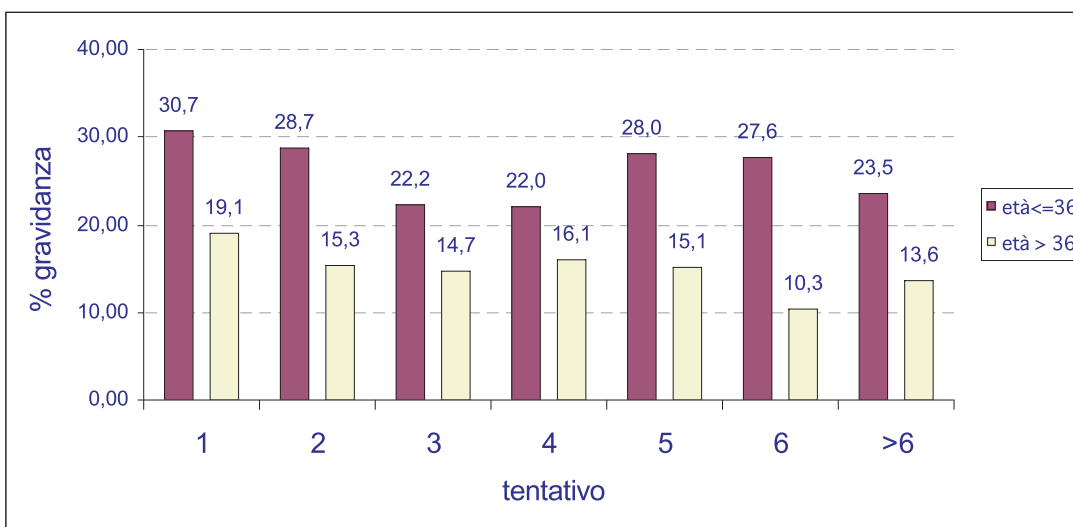
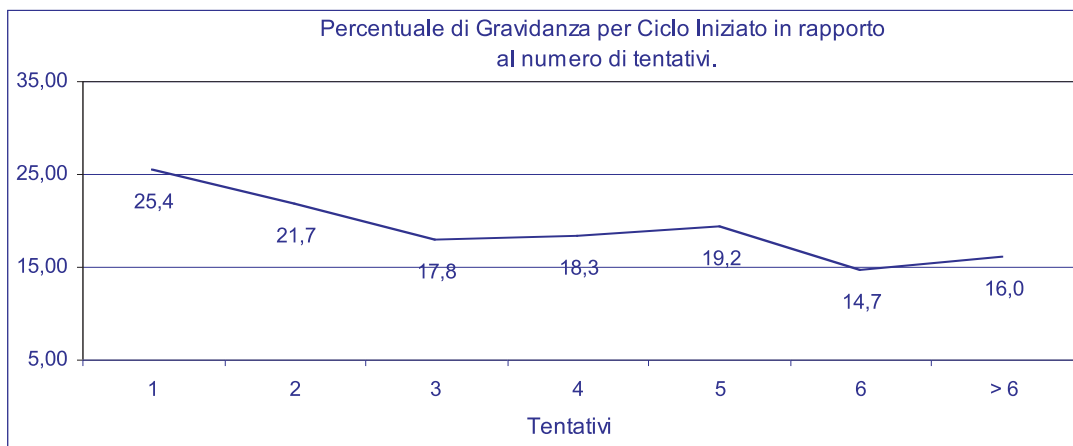
Esito del ciclo in base alla procedura casistica 2004 marzo - maggio 2009

	IVF	ICSI	ICSI/TESE
NUMERO CICLI	1.932	4.359	609
CICLI SOSPESI %	19,8	8,2	8,8
NON FERTILIZZAZIONE %	6,4	4,6	8,3
GRAVIDANZE PER CICLO %	18,8	21,7	25,3
GRAVIDANZE PER PRELIEVO %	23,0	23,8	28,4
GRAVIDANZE PER TRANSFER %	24,7	25,2	31,0

Esito del ciclo in base alla procedura casistica 1996 - 2004 marzo

	IVF	ICSI	ICSI/TESE
NUMERO CICLI	1.306	2.174	328
CICLI SOSPESI %	20,7	14,1	14,0
NON FERTILIZZAZIONE %	5,7	5,8	7,7
GRAVIDANZE PER CICLO %	24,8	24,9	25,3
GRAVIDANZE PER PRELIEVO %	30,2	28,9	29,0
GRAVIDANZE PER TRANSFER %	32,3	30,9	31,8

PROBABILITÀ DI GRAVIDANZA NEI CICLI DI TERAPIA

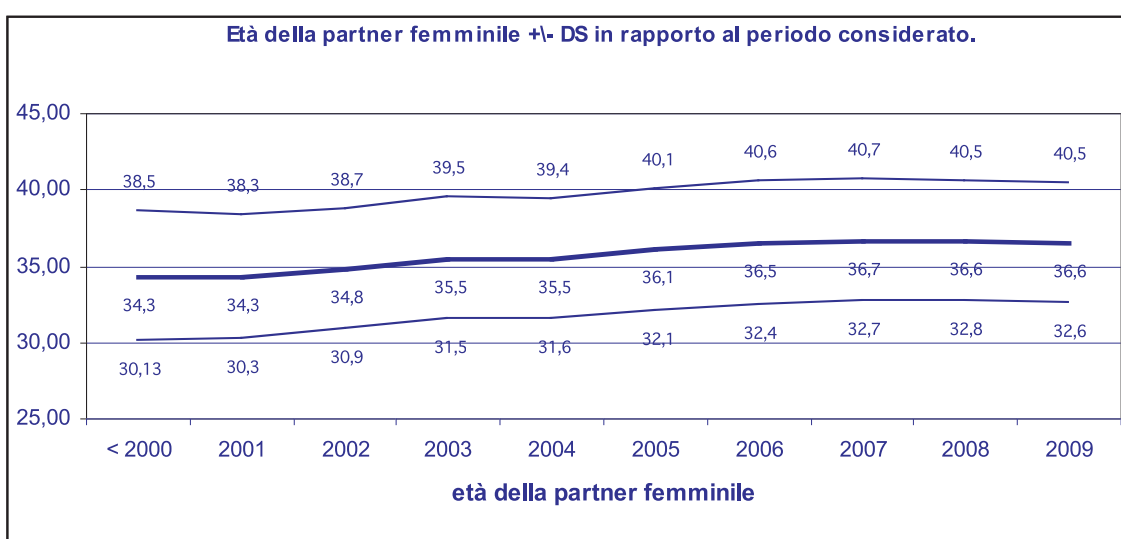


I risultati vengono presentati seguendo i criteri utilizzati dal Registro Italiano e dal Registro Europeo delle metodiche di procreazione assistita di II/III livello, che considerano le gravidanze per ciclo/induzione, per prelievo degli ovociti e per numero di trasferimenti embrionari eseguiti

(100 pazienti iniziano la terapia, 22 circa ottengono una gravidanza alla conclusione del tentativo, 24 escludendo le pazienti che non giungono al prelievo degli ovociti e 28 se si considerano solo le pazienti che hanno effettuato il trasferimento di almeno 1 embrione).

Invitiamo i pazienti a prendere visione dei nostri dati in relazione alle tecniche, all'età, al numero di tentativi, considerando i risultati prima e dopo l'approvazione della legge 40/2004, in cui la percentuale generale di successo indica una riduzione significativa dei successi ed i risultati ottenuti nel breve periodo successivo alla sentenza della Corte Costituzionale che mostrano un aumento della percentuale di gravidanza.

L'analisi di questi risultati tuttavia richiede molta cautela dato che ogni studio retrospettivo è gravato da numerosi bias che possono condurre a conclusioni non corrette. In particolare l'età media delle pazienti trattate è in continuo aumento negli anni e questo dato preoccupante è un elemento di grande rilievo nell'analisi dei risultati.

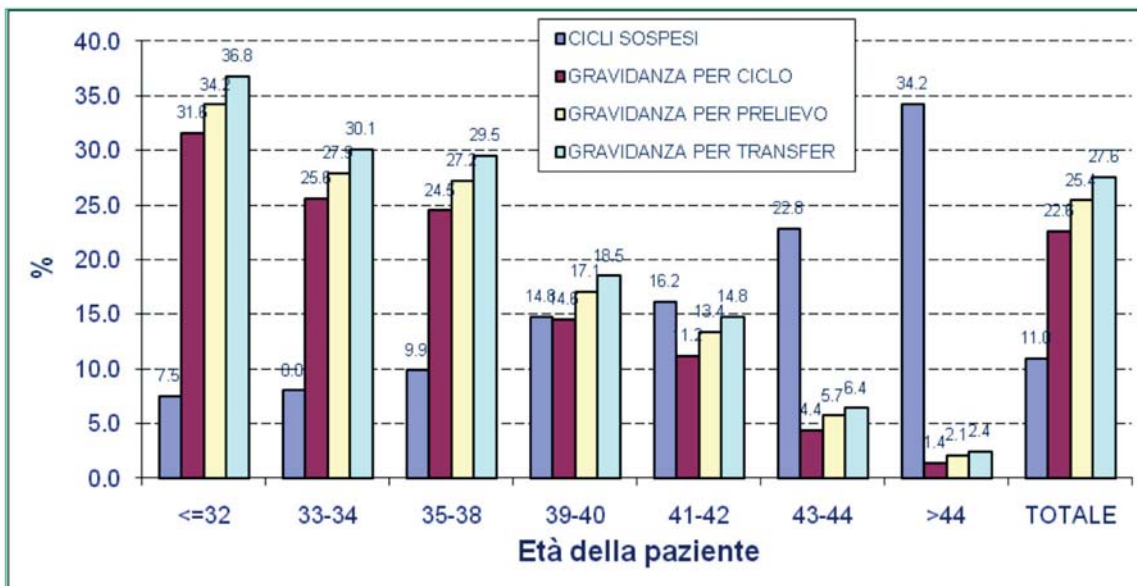


Dopo le modifiche apportate dalla sentenza della Corte Costituzionale abbiamo analizzato in nostri risultati nel periodo 2008-2009 dimostrando un aumento della percentuale di gravidanza per ciclo iniziato nel periodo maggio/dicembre 2009, che è passata dal 20,4 % al 23,4% (p=0.05). La percentuale di coppie che giunge al transfer è passata dall'82,8 % all'85,8% (p=0.033). Il numero di coppie in cui si era ottenuto 1 solo embrione per il trasferimento è passata dal 21,7% al 12,9%, mentre la percentuale di gravidanze trigemine si è ridotta, sebbene in modo non significativo, dal 2,5% all'1,6%.

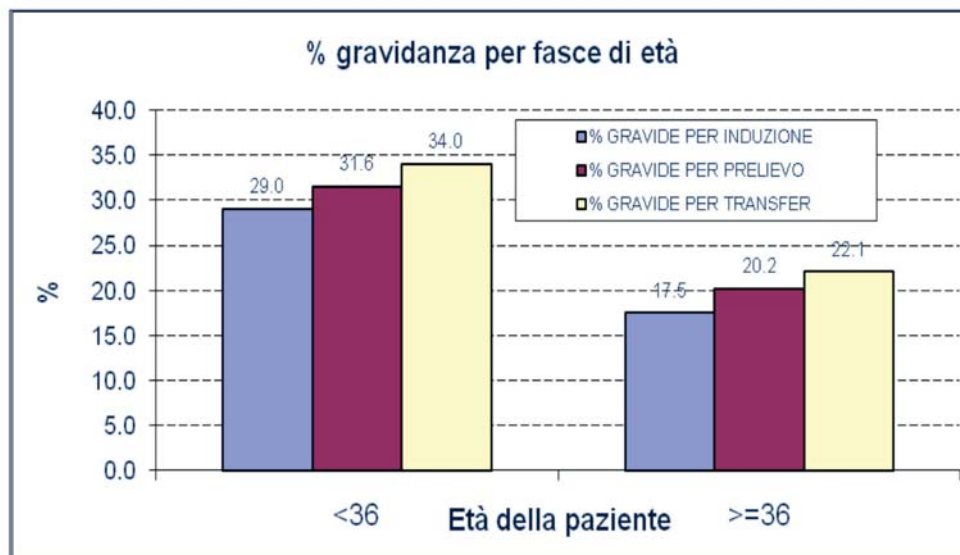
Un elemento significativo della nostra esperienza è l'elevata percentuale di coppie che abbandonano i cicli di terapia: infatti le coppie eseguono un numero medio di 1,9 tentativi e raggiungono una percentuale cumulativa di gravidanza del 45,6% (41% percentuale netta) delle coppie trattate.

Il problema dell'abbandono della terapia è stato più volte discusso nelle maggiori esperienze Italiane ed Internazionali e deve essere attentamente considerato dalle coppie che si avvicinano a queste metodiche valutando i risultati complessivi e non il singolo tentativo.

RISULTATI IN BASE ALL'ETÀ DELLA PAZIENTE



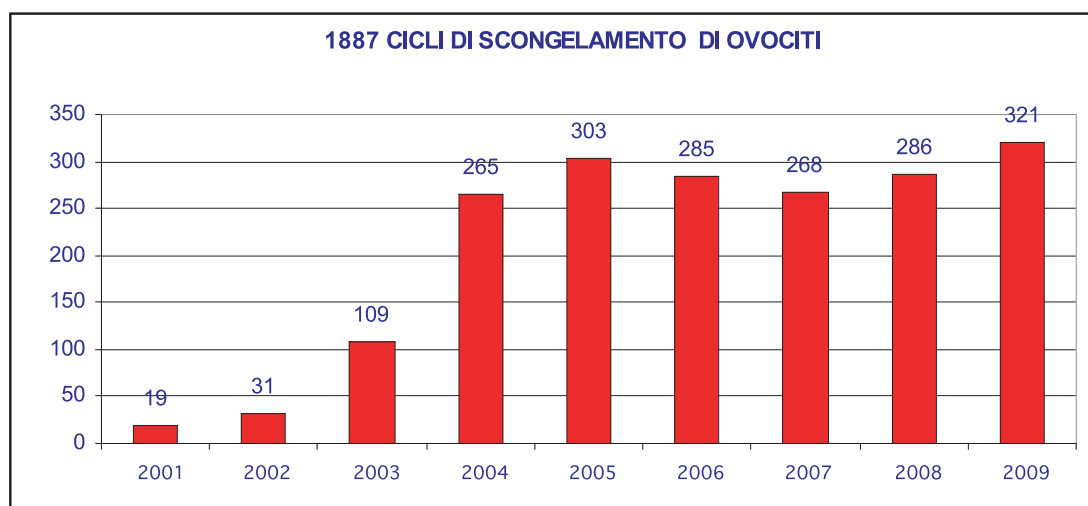
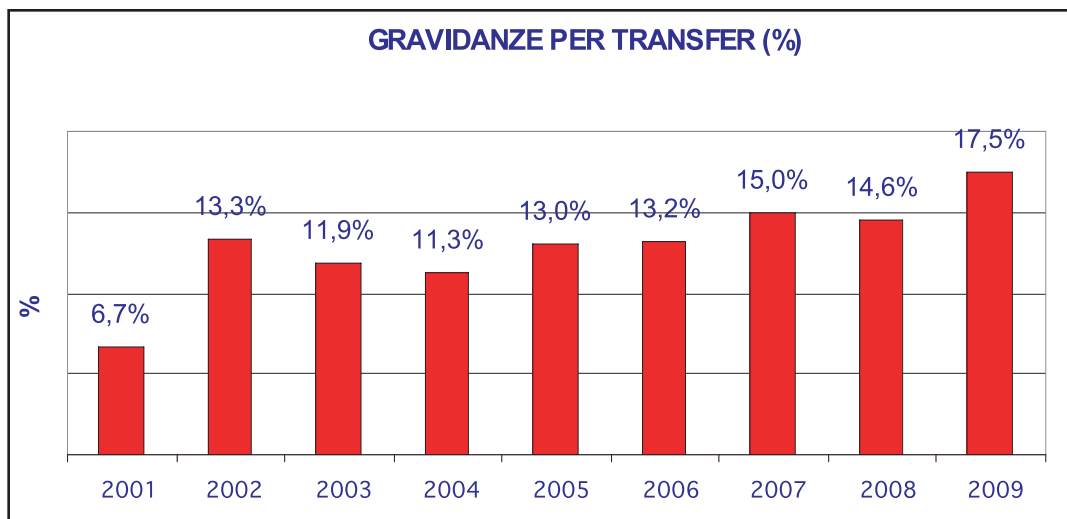
ANNI DELLA PAZIENTE	totale	<32	32-34	35-38	39-40	41-42	43-44	> 44
NUMERO INDUZIONI	11.734	2.444	1.798	4.133	1.929	971	386	73
% CICLI SOSPESI	11,0	7,5	8,0	9,9	14,8	16,2	22,8	34,2
% GRAV. PER STIMOLO	22,6	31,6	25,6	24,5	14,6	11,2	4,4	1,4
% GRAV. PER PRELIEVO	25,4	34,2	27,9	27,2	17,1	13,4	5,7	2,1
% GRAV. PER TRANSFER	27,6	36,8	30,1	29,5	18,5	14,8	6,4	2,4



ANNI DELLA PAZIENTE	<36	>=36
NUMERO INDUZIONI	5.209	6.525
% GRAV. PER STIMOLO	29,0	17,5
% GRAV. PER PRELIEVO	31,6	20,2
% GRAV. PER TRANSFER	34,0	22,1

RISULTATI CRIOCONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI 2001-2009

Il 17,9% delle coppie che hanno eseguito un ciclo di scongelamento ha ottenuto una gravidanza (229 gravidanze su 1.278 coppie).



Percentuale di gravidanza nelle donne che hanno eseguito cicli scongelamento di ovociti e numero di cicli di scongelamento.

Nella nostra casistica un totale di 120 gravidanze è stato ottenuto da embrioni crioconservati. 97 scongelamenti, di embrioni crioconservati successivamente alla sentenza 151, con l'ottenimento di 17 gravidanze (17,7%) per scongelamento e 18,4% per transfer (17/92).

Le gravidanze da ovociti crioconservate sono state 229 di cui 32 su 187 cicli di scongelamento eseguiti successivamente alla sentenza della Corte Costituzionale del maggio 2009 (17,1% per scongelamento, 20,3% per transfer).

Un totale di 329 gravidanze da crioconservazione che portano il totale delle gravidanze ottenute a 2984.

**CICLI DI CONGELAMENTO NEL PERIODO MAGGIO - DICEMBRE 2009
SUCCESSIVI ALL'APPROVAZIONE DELLA SENTENZA 151
DELLA CORTE COSTITUZIONALE**

TOTALE INDUZIONI	1.026
% DI CICLI CON CONGELAMENTO	36,0
% CICLI CON CONGELAMENTO DI EMBRIONI	15,7
% CICLI CON CONGELAMENTO DI OVOCITI	12,5
% CICLI CON CONGELAMENTO DI OVOCITI ED EMBRIONI	7,8
TOTALE CONGELAMENTI	370
SOLO OVOCITI	34,9
SOLO EMBRIONI	43,5
OVOCITI + EMBRIONI	21,6

% di gravidanza su ciclo a fresco	SOLO EMBRIONI	SOLO OVOCITI	EMBRIO OVOCITI
GRAVIDA	64	41	25
NEGATIVO	94	86	47
TRANSFER SOSPESO	3		8
NON FERTILIZZAZIONE		2	
TOTALE TRANSFER	158	127	72
% GRAVIDANZA SU CICLO FRESCO	40.51	32.28	34.72

COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO

	%
PRELIEVO OVOCITI	0,1
ANESTESIA	0,1
IPERSTIMOLAZIONE SEVERA	0,3

ESITO DELLA GRAVIDANZA

GRAVIDANZE FOLLOW UP 2009		%
nascita	1.858	70,0
aborto < 12 settimane	457	17,2
aborto > 12 settimane	52	2,0
missing	8	0,3
gravidanza extrauterina	68	2,6
aborto terapeutico	10	0,4
in evoluzione	203	7,6
TOTALE	2.656	

LE PAROLE CHIAVE DELLA FERTILITÀ

OVULAZIONE

Il meccanismo attraverso cui il follicolo ovarico, dopo un lungo percorso maturativo, rilascia l'ovocita.

SALPINGI

Anche chiamate tube, sono 2 sottili strutture connesse alla cavità dell'utero da un lato e libere nella pelvi femminile dall'altro. Sono costituite da 2 strati muscolari che ne assicurano movimento e peristalsi, e da un lume in cui milioni di ciglia favoriscono la risalita degli spermatozoi e la discesa dell'ovocita e dell'embrione.

GAMETI

Sono gli ovociti e gli spermatozoi.

OVOCITA

E' la cellula uovo (detta anche oocita). Alla nascita della donna le due ovaie ne possiedono circa 400.000 e costituiscono una riserva non rinnovabile. Mensilmente oltre 20 inizieranno a maturare, ma solo uno in genere sarà rilasciato dal follicolo che lo contiene al momento dell'ovulazione. La riduzione o l'esaurimento di questa riserva coincidono con la premenopausa e la menopausa della donna.

SPERMATOZOO

E' la cellula depositaria della fertilità maschile, presente nel liquido seminale. Lo spermatozoo contiene la metà del patrimonio genetico (23 su 46 cromosomi). Alcuni possiedono un cromosoma sessuale X e altri un cromosoma sessuale Y: sono quindi portatori di un potenziale che potrà dar origine ad un embrione di sesso femminile o maschile.

EMBRIONE

E' il prodotto del concepimento, generato dalla fusione dell'ovocita e dello spermatozoo (zigote) e dalla successiva divisione in cellule uguali, che dopo 5 giorni allo stadio di blastocisti (le cellule non sono più uguali) potrà impiantarsi nella mucosa interna dell'utero dando origine alla gravidanza.

ZIGOTE

Dopo circa 16-20 ore dal momento dall'ingresso dello spermatozoo nell'ovocita sono visualizzabili 2 strutture (pronuclei), che contengono i 23 cromosomi femminili ed i 23 cromosomi maschili. Attraverso un processo di meiosi, verrà quindi costituito il patrimonio genetico dell'embrione.

GRAVIDANZA

Per uniformare in modo univoco le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'European Society for Human Reproduction and Embryology, definiamo gravidanza la presenza di una camera gestazionale in utero, rilevata all'esame ecografico e/o un livello ematico di bHCG (ormone della gravidanza) superiore o uguale a 1000 mUI/ml.

ESAMI PREPARATORI

La coppia dopo aver completato un iter diagnostico da cui emerge la diagnosi che ha portato ad indicare la necessità di una procedura di procreazione assistita, deve eseguire alcuni accertamenti di base per poter ammessa al programma. Tutte le coppie dovranno quindi sottoporsi alle indagini richieste dalla normativa nazionale a tutela della coppia e del nascituro (Ministero della Sanità circolari n.19 del 27/4/87 e n.17 del 10/4/92) e dalle Linee Guida della legge 40/2004. Gli accertamenti consigliati sono stati rivisti nel corso della Consensus Conference dei Responsabili delle Strutture Lombarde che erogano servizi di assistenza medica alla procreazione nel febbraio 2007. Gli accertamenti previsti rispetto ai precedenti protocolli tendono, in accordo con la normativa, ad assimilare la gravidanza da concepimento assistito alla gravidanza spontanea ed a ridurre e semplificare gli esami richiesti in sede preconcezionale. Oltre a questi esami che tutte le coppie devono eseguire, potranno essere richieste altre indagini indicate in base all'esito di questi accertamenti o in relazione all'anamnesi della coppia (cariotipo, microdelezioni del cromosoma y, elettroforesi dell'emoglobina, screening fibrosi cistica della partner femminile, una consulenza genetica, accertamenti per un aumentato rischio di trombosi).

Una conoscenza esatta inoltre delle condizioni anatomiche del canale cervicale e della cavità ci consente di ottimizzare il trasferimento dei gameti fecondati e a questo scopo, in base ai precedenti ed alle esigenze specifiche della coppia in trattamento, potranno essere indicati un trasferimento di prova, una sonoisterografia o un'isteroscopia.

PARTNER FEMMINILE

Emogruppo e fattore RH

Emocromo e ferritina

Test di Coombs indiretto (in casi di rischio di immunizzazione)

Anticorpi anti Rosolia IgG e IgM, Toxoplasmosi IgG e IgM, Citomegalovirus IgG e IgM (validità 6 mesi se negativo nei precedenti accertamenti).

HbsAg, HCV, Tpha, Hiv Test (validità 6 mesi).

III° giorno del ciclo mestruale prelievo per dosaggio: FSH, LH, TSH, 17b estradiolo, PRL.

Ecografia transvaginale con morfovolumetria utero-ovarica e definizione dell'accessibilità delle ovaie al prelievo degli ovociti.

Tampone vaginale + cervicale con ricerca mirata Micoplasma.

Prelievo citologico cervico vaginale (Pap test).

Mammografia e/o Ecografia mammaria (in base all'età ed alla condizione di rischio anamnestico)

PARTNER MASCHILE

Emogruppo e fattore RH

Screening fibrosi cistica

HbsAg, HCV, Tpha, Hiv Test (validità 6 mesi).

Esame liquido seminale con test di capacitazione

Qualora l'analisi del liquido seminale presenti un numero di spermatozoi inferiore a 5 milioni/ml. verrà richiesto: cariotipo su sangue periferico screening delle microdelezioni del cromosoma Y.

Importante: E' necessario che la coppia presenti una fotocopia degli accertamenti che verranno allegati ai consensi e saranno conservati presso l'Archivio Clinico.

Farmaci utilizzati nell'induzione della multiovulazione

I farmaci necessari saranno scelti in base alle specifiche condizioni della coppia ed alle esigenze del ciclo. Vengono fornite alcune brevi note sull'impiego di queste sostanze e sulle linee guida che ispirano l'UO nella loro prescrizione. Alcuni protocolli e loro modifiche fanno parte di conoscenze recenti ed in continua evoluzione di cui saremmo lieti di condividere ulteriori approfondimenti con i medici curanti interessati e di fornire i riferimenti bibliografici degli studi e delle meta-analisi a cui si è fatto riferimento.

Farmaci utilizzati per la soppressione del picco spontaneo di LH e la sincronizzazione del ciclo

L'introduzione degli analoghi del GnRH e più recentemente degli antagonisti del GnRH hanno rappresentato un elemento di grande importanza nella possibilità di ridurre l'incidenza dei picchi spontanei di LH nelle terapie di induzione dell'ovulazione. Gli analoghi possono essere impiegati in formulazioni deposito o giornaliera e vengono in genere impiegati nelle pazienti in cui è attesa una normale risposta ovarica, in somministrazioni che prevedono la soppressione dell'ipofisi, prima di iniziare la stimolazione. In questo protocollo si sono dimostrate più efficaci rispetto ad altri protocolli. Recentemente vengono prescritte spesso in associazione ad un estroprogestinico al fine di ridurre il periodo di somministrazione, il grado di soppressione ipofisaria e l'iniziale effetto di stimolo, con lo scopo di poter impiegare dosaggi inferiori di gonadotropone, senza ridurre l'efficacia. Con questo stesso obiettivo si è cercato di ridurre il dosaggio degli analoghi stessi sia nelle formulazioni deposito, che incontrano maggiormente le esigenze della paziente (1 sola iniezione) che nelle formulazioni giornaliera. Gli antagonisti del GnRH, su cui non esiste ancora un consenso se la loro efficacia sia sovrapponibile agli antagonisti, vengono in genere proposti a paziente con una previsione di risposta ridotta o eccessiva alla terapia di somministrazione, vengono associati ad un estroprogestinico per la sincronizzazione del ciclo e rendono in genere più breve il periodo di induzione della multiovulazione.

Farmaci utilizzati per l'induzione dell'ovulazione

Le gonadotropine (FSH ed LH) hanno rappresentato una rivoluzione nelle possibilità terapeutiche sia di induzione nelle pazienti anovulatorie che di stimolo per le procedure di procreazione assistita. Dalle prime formulazioni di estrazione urinaria da donne in post menopausa abbiamo assistito a formulazioni con prodotti con maggiore purezza e contenuto in principio attivo. In maniera non dissimile da quanto avvenuto per altre patologie (insulina per i diabetici) l'introduzione di molecole ricombinanti (follicotropina beta, alfa, HCG ricombinante ed LH ricombinante) sono state un passaggio importante e significativo rispetto ai prodotti di origine estrattiva urinaria. Una notevole riduzione della variabilità tra lotti diversi di farmaco, una maggior efficacia clinica ed una diminuita necessità di farmaco per gravidanza ottenuta, oltre ad un basilare principio di precauzione ci hanno orientato in modo sempre maggiore verso questa categoria di farmaci. I dosaggi impiegati vengono decisi sulla base dell'indice di massa corporea, del volume ovarico, del livello basale di FSH e della risposta a precedenti induzioni. I dosaggi giornalieri variano da 50 UI in pazienti giovani, sottopeso e con tratto policistico ad un massimo di 600 UI, che solo in rarissimi casi viene superato, in pazienti meno giovani e con riserva ovarica compromessa. Il monitoraggio ecografico ed ormonale ha lo scopo di definire la risposta e ridurre per quanto possibile il rischio di iperstimolazione ovarica. La recente introduzione di device per l'autosomministrazione delle gonadotropine ha certamente reso più agevole e ridotto gli effetti collaterali per la paziente.

Terapia di supporto della fase luteale

Le terapie di procreazione medica assistita comportano la necessità di sostenere la fase luteale successivamente al prelievo degli ovociti e al trasferimento degli embrioni nella fase di impianto della gravidanza e nelle prime settimane di gestazione. In questi cicli di terapia la fase luteale è certamente deficitaria e deve essere sostenuta farmacologicamente al fine di garantire una condizione ottimale a favorire l'impianto e lo sviluppo della gravidanza. Deve essere eseguita almeno sino a dosaggio delle bHCG che indica la presenza o assenza di un impianto ed in caso di esito positivo sino ad almeno 8-9 settimane di gestazione. La fase luteale viene supportata dal giorno del prelievo degli ovociti con progesterone naturale intravaginale o intramuscolare (50/100 mg IM.- 80-600 mg, intravaginali). Il progesterone intramuscolare, sebbene ritenuto in alcuni studi maggiormente efficace, non è purtroppo scevro da effetti collaterali locali (dolore, formazione di ascessi).

ESAMI PREPARATORI NECESSARI ALL'ANALGESIA/ANESTESIA PREVISTA PER IL PRELIEVO DEI GAMETI

Devono essere completati e controllati dall'équipe medica nel corso del primo controllo precedente l'inizio della stimolazione:

- emocromo
- glicemia
- PT, PTT
- elettrocardiogramma

Gli accertamenti richiesti dal Ministero della Salute a tutela della coppia e del nascituro (n. 19 del 10/9/1998 e n. 191 del 16/8/04) previsti negli accertamenti preliminari non devono essere ripetuti se eseguiti entro 6 mesi e/o se hanno rivelato la presenza di anticorpi in precedenti accertamenti.

Per i pazienti assistiti a carico del SSN questi accertamenti (esami preoperatori e visita anestesiologicala) saranno gratuiti ed esenti da ticket, perché compresi nel ricovero in Day Hospital, sebbene eseguiti ambulatorialmente prima del ricovero.

PREPARAZIONE PER L'INTERVENTO DI PRELIEVO DEGLI OVOCITI

Sono necessari i seguenti prodotti:

- Betadine Ginecologico P: 1 scatola
- Eucarbon cps:1 scatola
- Cleocin ovuli vaginali: 1 scatola
- Clisma fleet: 1 peretta

Il pomeriggio antecedente il ricovero:

- va eseguita una peretta evacuativa
- va eseguita una lavanda vaginale monouso con Betadine
- vanno assunte n. 2 cps di Eucarbon

La sera antecedente il ricovero:

- per cena solo pastina e frutta cotta
- va eseguita una lavanda vaginale monouso con Betadine
- va inserito in vagina 1 ovulo di Chemicetina 0.5 mg.
- digiuno completo dalle ore 24

Il mattino del ricovero (prima dell'ingresso):

- va eseguita una lavanda vaginale monouso con Betadine.

CRITERI DI AMMISSIONE E MODALITÀ DI ACCESSO

Il Programma di Riproduzione Assistita fornisce alle coppie la possibilità di eseguire un completo iter diagnostico sulle cause della sterilità con accesso alla terapia medica e chirurgica ritenuta necessaria sia per il partner femminile sia per il partner maschile.

Le consulenze e i controlli degli esami vengono eseguiti presso ambulatori dedicati su prenotazione telefonica. Sono attivi un laboratorio di seminologia per l'esecuzione degli esami di I° e II° livello ed un servizio di ecografia di II° livello con sonde transaddominali, transvaginali e transrettali che si avvale, se necessario, di Doppler pulsato con color flow imaging, dedicato sia alle coppie seguite presso i nostri ambulatori di infertilità e andrologia, sia alle coppie seguite da colleghi esterni alla struttura.

L'Unità Operativa di Medicina della Riproduzione di Humanitas è in grado di assicurare la possibilità di un monitoraggio ecografico ed ormonale quotidiano e la presenza di biologi per l'esecuzione di test di funzionalità spermatica - in vivo e in vitro - e per preparazioni specifiche del liquido seminale.

Esami complementari non eseguibili in regime ambulatoriale e interventi chirurgici in analgesia (biopsie endometriali, biopsie testicolari, isteroscopia etc.) saranno eseguiti in Day Hospital. Gli interventi chirurgici endoscopici e non, con necessità di ricovero ordinario, saranno eseguiti presso le Sale Operatorie Centrali.

Il Programma di Procreazione Medica Assistita si avvale nel II° livello (procedure maggiori) di:

1. Induzione farmacologica della multiovulazione con prelievo ecografico transvaginale degli ovociti in analgesia, fecondazione in vitro, coltura in vitro e trasferimento transcervicale degli embrioni (FIVET).
2. Induzione farmacologica della multiovulazione con prelievo ecografico transvaginale degli ovociti in analgesia, iniezione intracitoplasmatica dei gameti maschili, coltura in vitro e trasferimento transcervicale degli embrioni (ICSI).
3. Induzione farmacologica della multiovulazione con prelievo ecografico transvaginale degli ovociti in analgesia, iniezione intracitoplasmatica dei gameti maschili con impiego di spermatozoi testicolari, coltura in vitro e trasferimento transcervicale degli embrioni (ICSI/TESE).
4. Crioconservazione degli embrioni non trasferiti nel ciclo di trattamento.
5. Crioconservazione degli ovociti non utilizzati nel ciclo di trattamento.

Le coppie che si rivolgono all'Unità Operativa vengono ammesse alle metodiche di procreazione medica assistita in base all'indicazione emersa dagli accertamenti eseguiti dalla coppia, previa certificazione all'accesso da parte di uno dei membri dello staff medico, una volta assicurati i criteri diagnostici e di gradualità terapeutica.

Allo specialista dell'Unità Operativa spetta, secondo scienza e coscienza, definire la gradualità delle tecniche, tenendo conto dell'età della donna, delle problematiche specifiche e dei rischi inerenti le singole tecniche, sia per la donna sia per il concepito, del tempo di ricerca della gravidanza e delle specifiche patologie diagnosticate nella coppia nel rispetto dei principi etici della coppia stessa ed in osservanza al dettato della legge. Alla coppia viene offerta la possibilità, prima di iniziare il ciclo di terapia, di ottenere una consulenza decisionale, di sostegno e terapeutica svolta dai membri dello staff medico-biologico ed, in particolari condizioni, di avvalersi del supporto di altri specialisti (genetista, psicologo). Le coppie vengono inserite nelle liste di prenotazione/attesa solo dopo aver completato gli accertamenti richiesti ed aver ottenuto una certificazione all'accesso. Tra la firma dei consensi e l'inizio del trattamento sono necessari almeno 7 giorni.

La negazione del ricorso alle tecniche per motivi di ordine medico-sanitario, certificata dallo specialista dell'Unità Operativa, verrà verificata dal Responsabile dell'Unità Operativa.

PAZIENTI ASSISTITE IN CONVENZIONE CON IL SSN

La coppia viene inserita in una lista di prenotazione degli accessi in Convenzione con il SSN:

- dopo parere positivo dell'équipe medica formulato nel corso di una o più consulenze ambulatoriali e dopo certificazione all'accesso alla tecnica da parte di uno dei membri dello staff medico
- dopo aver completato gli accertamenti preliminari
- dopo aver firmato i consensi informati previsti per la procedura.

Da questa lista di prenotazione cronologica vengono compilate le previsioni delle prestazioni in base alle disponibilità di ricovero e alle sedute operatorie.

Le pazienti che, contattate telefonicamente, non si presenteranno ai controlli verranno escluse dalla lista.

Sono previsti 2 ricoveri in Day Hospital a carico del SSN.

E' necessaria una richiesta di ricovero del medico curante. Gli esami preparatori all'anestesia e la visita anestesiológica eseguiti pre ricovero sono gratuiti e compresi nella prestazione:

- Richiesta di ricovero per prelievo gameti in analgesia e fertilizzazione in vitro/icsi
- Richiesta di ricovero per trasferimento gameti/embrioni post fertilizzazione in vitro/icsi.

Il monitoraggio dell'ovulazione (ecografie transvaginali e dosaggi ormonali nel corso della terapia di stimolazione) per le pazienti assistite in ricovero a carico del SSN è incluso nel pacchetto di esami pre ricovero e quindi gratuito.

La crioconservazione degli ovociti non rientra al momento tra le procedure previste in convenzione con il SSN e viene erogato gratuitamente richiedendo alle coppie un contributo annuale alle spese mantenimento della crioconservazione.

Queste condizioni di accesso potranno essere modificate dalla Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia sia per il regime di erogazione che per le caratteristiche (età, numero di tentativi, livelli di FSH) a prescindere dalla lista di attesa del Nostro Istituto.

PAZIENTI ASSISTITE IN REGIME DI SOLVENZA

La coppia viene inserita in una lista di prenotazione degli accessi **in regime di solvenza**:

- dopo parere positivo dell'équipe medica formulato nel corso di una o più consulenze ambulatoriali e dopo certificazione all'accesso alla tecnica da parte di uno dei membri dello staff medico
- dopo aver completato gli accertamenti preliminari
- dopo aver firmato i consensi informati previsti per la procedura.

Da questa lista di prenotazione cronologica vengono compilate le previsioni delle prestazioni in base alle disponibilità di ricovero e alle sedute operatorie.

Le pazienti che, contattate telefonicamente, non si presenteranno ai controlli verranno escluse dalla lista.

Sono previsti 3 pacchetti di prestazioni:

- 1) Monitoraggio ecografico ed ormonale dell'ovulazione per IVF-ICSI (ecografie transvaginali e dosaggi ormonali nel corso della terapia di stimolazione).
- 2) Ricovero in Day Hospital per il prelievo in sedazione profonda degli ovociti, trattamento del liquido seminale del partner, fertilizzazione o iniezione degli ovociti, coltura in vitro dei gameti, zigoti ed embrioni ed eventuale crioconservazione degli ovociti sovrannumerari.
- 3) Ricovero in Day Hospital Chirurgico per il trasferimento endouterino degli embrioni per via transcervicale.

Ogni informazione sul costo dei 3 pacchetti verrà fornita dal Parc Ricoveri Pazienti Solventi (tel.: 02.8224.6250 -.6251 -.6253 -.6238 -.2289)



FOLLOW UP

Alle pazienti in cui è insorta una gravidanza si consiglia di eseguire un'ecografia transvaginale a circa 2 settimane dal primo esito positivo delle bHCG, per evidenziare l'impianto e l'evoluzione della gestazione.

E' inoltre consigliabile che le pazienti provenienti da altre città prendano contatto con lo specialista ginecologo che le ha inviate per assistenza presso il Nostro Istituto, al fine di programmare gli accertamenti ed i controlli in gravidanza.

L'équipe di Medicina della Riproduzione di Humanitas è a totale disposizione delle pazienti e dei colleghi curanti che desiderassero un supporto alla gestione della gravidanza (ecografie di 2° livello, diagnosi prenatale etc.).

E' importante mantenere un contatto costante con la coppia ed il curante per conoscere l'andamento della gravidanza a 12 settimane, dopo le 24 settimane ed alla nascita come e' per noi molto importante ricevere notizie dei "nostri bambini" a 12, 24 e 36 mesi dalla nascita.

Nei primi mesi del 2005 e' stato inoltre avviato un progetto denominato 'Humanitas for Couples and Children Care Project' che ha come obiettivo di seguire nel tempo i singoli, le coppie ed i bambini che hanno per patologie diverse richiesto il supporto del nostro Istituto a fini riproduttivi.

La scheda di follow up allegata potrà essere compilata dalla coppia con l'aiuto del ginecologo e pediatra curante, e potrà essere inviata.

fax: 02.8224.4693

e-mail: segreteria.medicinariproduzione@humanitas.it.

SCHEDA DI FOLLOW UP

COGNOME E NOME DELLA MADRE _____

COGNOME E NOME DEL PADRE _____

DATA DELLA NASCITA: _____

TIPO DI PARTO: PARTO SPONTANEO
 TAGLIO CESAREO URGENTE
 VAGINALE OPERATIVO

MOTIVO DEL PARTO OPERATIVO _____

1° NATO: SESSO M F
PESO _____ in grammi
APGAR a 1 m' ____ APGAR a 5 m' _____
Dimissione dopo giorni _____

Note _____

2° NATO: SESSO M F
PESO _____ in grammi
APGAR a 1 m' ____ APGAR a 5 m' _____
Dimissione dopo giorni _____

Note _____

3° NATO: SESSO M F
PESO _____ in grammi
APGAR a 1 m' ____ APGAR a 5 m' _____
Dimissione dopo giorni _____

Note _____

Allattamento al seno SI NO

RECAPITO ATTUALE DELLA COPPIA:

Telefono _____

E-mail _____

NOME DEL GINECOLOGO CURANTE: _____

Telefono _____

E-mail _____

NOME DEL PEDIATRA CURANTE: _____

Telefono _____

E-mail _____

Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni, 56 - 20089 Rozzano (MI)