

**REGIONE PIEMONTE
ASSESSORATO ALLA TUTELA DELLA SALUTE E SANITA'**

***DOCUMENTO TECNICO-PROGRAMMATICO
SULL'ATTIVITA' DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE
ASSISTITA NELLA REGIONE PIEMONTE***

Torino, ottobre 2009

Indice

Premessa

Riferimenti normativi

Analisi e valutazione dei dati di attività

Quadro internazionale

Quadro nazionale

Applicazione delle tecniche di PMA nella Regione Piemonte

Rete Centri di PMA e Requisiti

**Appropriatezza e costi dell'applicazione delle tecniche di PMA
nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale**

**Erogazione test genetici/test citogenetici nell'infertilità di coppia e in preparazione di
procedure di PMA**

Bibliografia

Del presente documento fanno parte gli allegati: 1, 2, 3, 4, 5 e 5bis

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

PREMESSA

Scopo di questo documento è delineare le metodiche di Procreazione Medicalmente Assistita offerte e documentate all'interno della Regione Piemonte, anche alla luce di una breve panoramica del quadro a livello internazionale e nazionale.

La conoscenza della attuale situazione è base e strumento per la definizione di un modello regionale cui tendere sia per quanto riguarda l'offerta sia per quanto riguarda gli aspetti economici.

Le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) sono finalizzate al trattamento dell'infertilità: devono essere applicate qualora non sia stato possibile ripristinare la fertilità

spontanea o qualora i trattamenti sia medici che chirurgici, atti a correggere o rimuovere le cause della sterilità, non abbiano avuto esito positivo.

Nel caso in cui nella coppia infertile persista un residuo di fertilità spontanea, le procedure di PMA trovano una corretta applicazione in base all'età della donna e alla durata dell'infertilità, quando offrano possibilità di gravidanza superiori alla probabilità di concepimento spontaneo.

Esse vanno inserite in un corretto processo diagnostico e terapeutico, che abbia attentamente valutato le possibilità di una fecondazione spontanea.

Per tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita si intendono tutti quei procedimenti che comportano il trattamento di oociti umani, di spermatozoi o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza. Questi procedimenti includono: la inseminazione omologa, la fecondazione in vitro e il trasferimento embrionale, il trasferimento intratubarico dei gameti, il trasferimento intratubarico degli zigoti, il trasferimento intratubarico degli embrioni, la crioconservazione dei gameti e degli embrioni. Queste tecniche sono attualmente rappresentate da una gamma di opzioni terapeutiche a diverso grado di invasività sia tecnica che psicologica sulla coppia.

La suddivisione di seguito riportata in Tecniche di I, II e III livello è stata effettuata tenendo conto della loro complessità e del grado di invasività tecnica.

TECNICHE DI I LIVELLO:

- inseminazione sopracervicale in ciclo naturale (IUI) eseguita utilizzando tecniche di preparazione del liquido seminale;
- induzione dell'ovulazione multipla associata o meno ad inseminazione sopracervicale eseguita utilizzando tecniche di preparazione del liquido seminale;
- induzione dell'ovulazione singola in pazienti amenorroiche (terapia con gonadotropine) (DGR n° 23-2687 del 24 aprile 2006)
- eventuale crioconservazione dei gameti maschili.

TECNICHE DI II LIVELLO (procedure eseguibili in anestesia locale e/o sedazione profonda):

- fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione (FIVET);
- iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI);
- prelievo testicolare dei gameti (prelievo percutaneo o biopsia testicolare);
- eventuale crioconservazione di gameti maschili e femminili ed embrioni;
- trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili (GIFT), zigoti (ZIFT) o embrioni (TET) per via transvaginale ecoguidata o isteroscopica.

TECNICHE DI III LIVELLO (procedure che necessitano di anestesia generale con intubazione):

- prelievo microchirurgico di gameti dal testicolo;
- prelievo degli ovociti per via laparoscopica;
- trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili (GIFT), zigoti (ZIFT) o embrioni (TET) per via laparoscopica.

I requisiti per i Centri che effettuano attività di terzo livello chirurgico sono quelli previsti dalla DCR 616/2000 e s.m.i. – “Day Surgery” –

RIFERIMENTI NORMATIVI

Per quanto concerne i riferimenti normativi inerenti l'attività di Procreazione Medicalmente Assistita in primo luogo ci si riferisce alla L. n. 40 del 19 febbraio 2004 contenente “*Norme in materia di Procreazione Medicalmente Assistita*”.

Il decreto 9 giugno 2004 “*Individuazione dei criteri di ripartizione delle somme, di cui all’art. 18 della legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante: “ Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 29 settembre 2004, n. 229, emanato ai sensi dell’art. 18, della legge n. 40/2004, ripartisce a partire dall’anno 2004 l’importo di 6,8 milioni di Euro tra le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, nell’ambito della prevista istituzione del Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Il decreto 21 luglio 2004 “*Linee guida in materia di Procreazione Medicalmente Assistita*”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 16 agosto 2004, n. 191, emanato ai sensi dell’art. 7 comma 1, della legge n. 40/2004, adotta Linee Guida relative a indicazioni e le modalità delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

L’obiettivo delle Linee Guida è quello di fornire chiare indicazioni agli operatori delle strutture autorizzate all’applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita al fine di assicurare il pieno rispetto di quanto dettato dalla stessa legge.

Sono stati presi in considerazione temi oggetto della stessa legge, quali:

- il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita;
- la gradualità nel ricorso alle tecniche;
- il consenso informato da parte di coloro che si sottopongono alle tecniche stesse;
- l’accertamento dei requisiti previsti per le coppie alle quali si applicano le tecniche di PMA;
- le disposizioni concernenti la sperimentazione sugli embrioni;
- i limiti all’applicazione delle tecniche di PMA sugli embrioni;

Il decreto 4 agosto 2004 “*Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 26 agosto 2004, n. 200, emanato ai sensi dell’art. 17, comma 3, della legge n. 40/2004, detta norme in ordine alle modalità ed ai termini di conservazione degli embrioni prodotti a seguito dell’applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita nel periodo precedente la data di entrata in vigore della legge n. 40/2004.

In data 11 novembre 2004, la Conferenza dei Presidenti delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano ha approvato il Documento: “Requisiti strutturali, strumentali e di personale per l’autorizzazione delle strutture che erogano prestazioni di PMA”, quale indicazione per una applicazione omogenea sul territorio, ferma restando la possibilità per le Regioni di individuare ulteriori requisiti anche in riferimento alla specifica normativa regionale in materia.

Il decreto 16 dicembre 2004, n. 336 “*Regolamento recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita*”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 21 febbraio 2005, n. 42, emanato ai sensi dell’art. 6, della legge n. 40/2004, considera la necessità di acquisire la volontà di entrambi i soggetti, previsti nell’art. 5 della legge in questione, di accedere

alle tecniche di PMA e di fornire elementi conoscitivi utili all'espressione della volontà attraverso il consenso informato. Il decreto individua i punti essenziali utili alla formulazione del consenso stesso, lasciando alla struttura o al centro di procreazione medicalmente assistita, per i punti ove previsto, la stesura delle specifiche connesse alla tecnica.

Il decreto del Ministro Salute del 7 ottobre 2005 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 3 dicembre 2005, n. 282, in attuazione all'art. 11 della legge n. 40/2004, dispone che presso *l'Istituto Superiore di Sanità si attivi un Registro Nazionale delle strutture autorizzate in applicazione delle tecniche di PMA*, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. I Centri di PMA sono obbligati all'iscrizione e alla trasmissione dei dati, pena la decadenza dell'autorizzazione (L. 40/2004 art. 11).

Il predetto decreto prevede, altresì, che l'ISS raccolga e diffonda, in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le informazioni necessarie al fine di consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di PMA adottate e dei risultati conseguiti.

La Giunta Regionale piemontese con DGR n. 23-2687 del 24 aprile 2006 ha adeguato la normativa regionale (emanata con DRG n. 43-4707 del 3 dicembre 2001) alla legge 40/2004 e alle successive linee guida sopra citate, definendo *i requisiti strutturali, tecnologici e di competenze professionali* richiesti per ciascun livello di implementazione delle tecniche di PMA, richiedendo che la dotazione del personale sia rapportata al volume delle attività e alle tecniche adottate.

Il Decreto Legislativo n. 191 del 6 novembre 2007 pubblicato in G.U. n. 261 del 9 novembre 2007 – suppl. ordinario n. 228 stabilisce l'attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Si applica anche ai Centri di PMA e stabilisce norme stringenti di adeguamento a criteri di qualità, sulla cui osservanza sono chiamate a vigilare le Regioni con ispezioni e misure di controllo, che saranno definite dalla Commissione tecnica istituita presso il Ministero della Salute.

Il Decreto del Ministro della Salute dell'11 aprile 2008, pubblicato sulla G.U. n° 101 del 30.4.2008, concernente le nuove linee guida che aggiornano le precedenti del 21.7.04, contempla:

- la possibilità di ricorrere alle tecniche di PMA per le coppie in cui l'uomo sia portatore di malattie virali sessualmente trasmissibili
- l'indicazione che ogni centro per la PMA debba assicurare la presenza di un adeguato sostegno psicologico alla coppia
- l'eliminazione dei commi delle precedenti linee guida che limitavano la possibilità di indagine a quella di tipo osservazionale

Infine si allega la nota dell'Assessorato regionale alla Sanità prot. n° 23230 del 18.6.2009, sulla sentenza della Corte Costituzionale n° 151 del 1.4.2009 (pubblicata sulla G.U. del 13.5.2009), che dichiara l'illegittimità di alcune parti dei commi 2 e 3, art. 14 della legge 40/2004. (**Allegato n. 1**)

ANALISI E VALUTAZIONE DEI DATI DI ATTIVITA'

QUADRO INTERNAZIONALE

Nella quasi totalità dei paesi la sterilità (o infertilità) di coppia, intesa come l'incapacità al concepimento entro due anni di rapporti volutamente fecondanti, mostra percentuali stabili, se non

addirittura in aumento, valutate tra il 10 ed il 20% a livello mondiale e il 14% in Europa, delle coppie in età riproduttiva: si stima che circa 80 milioni di coppie al mondo siano afflitte da sterilità.

La diagnosi e la terapia della sterilità di coppia hanno subito negli ultimi anni miglioramenti consistenti con significativi successi e ciò è stato possibile grazie ad un complesso di provvedimenti terapeutici definiti come PMA, che hanno offerto una soluzione importante, purtroppo non totale, all'elevata incidenza del fenomeno.

I Centri di PMA sono diffusi in tutto il mondo e ad essi si ricorre sempre più spesso: ad esempio si calcola che negli USA si siano rivolte ad un centro di PMA 1,2 milioni di donne su 62 milioni in età riproduttiva.

Per quanto concerne la situazione europea, i dati sottoesposti sono stati tratti dal Registro Europeo ESHRE 2005 (Human Reproduction, vol. 1, pp. 1-21, 2009) e si riferiscono a 30 paesi europei, che ivi riportano l'attività in PMA.

I cicli possono essere effettuati con gameti all'interno della coppia, definiti come omologhi, o con gameti estranei alla coppia, definiti come eterologhi e documentati in 20 paesi in PMA di 2° livello.

Nei paesi in cui tutti i centri erano censiti nel 2005 e documentati nella relazione su citata, si sono effettuati 400 cicli ogni 100.000 donne in età riproduttiva, con una percentuale di bimbi nati da PMA che va dal 0.1% al 3,9% sul totale dei nati nei vari paesi.

L'analisi della distribuzione dei centri di PMA in Europa presenta una ampia variabilità: ad esempio in Belgio con 18 centri vengono effettuati più di 22.000 cicli, in Francia con 100 centri vengono effettuati più di 70.000 cicli, in Germania con 117 centri si effettuano 53.000 cicli, in Spagna con 131 centri si effettuano 41.000 cicli circa e in Inghilterra con 72 centri si effettuano 40.000 cicli circa.

Per quanto riguarda la PMA di 2°-3° livello nel 2005 in Italia (censimento ESHRE), pur essendoci il maggior numero di centri di PMA (194 centri con 177 che riportavano i dati), sono stati effettuati circa 34.500 cicli, con la particolarità di un numero elevato di Centri che effettuavano pochi cicli.

Il numero dei trattamenti effettuati dal 2004 al 2005 è in aumento globale (+13.6%), anche per la maggior documentazione degli stessi in particolare nei paesi dell'Est europeo e per l'adesione della Turchia, mentre c'è una flessione in altri paesi: ad esempio la Germania ha quasi dimezzato i trattamenti dal 2003 al 2004 e al 2005, in quanto il SSN non rimborsa più totalmente tali prestazioni.

L'età media delle pazienti che effettuano un ciclo di PMA in Europa è di 33,8 anni.

La percentuale di ICSI (63,3%) ormai anche in Europa supera ampiamente la percentuale di cicli FIVET (36.7%) sulla base di una preferenza da parte dei professionisti, non per una maggiore incidenza di fattore maschile.

Nella maggior parte dei paesi europei si effettua il transfer di 2 embrioni (56.1% dei casi), quando possibile, fanno eccezione i paesi dell'Est (la Serbia, la Lituania, l'Ucraina, la Bulgaria), che trasferiscono 4 o più embrioni per transfer.

Un quarto circa dei cicli "a fresco" (vale a dire a partire da oociti prelevati al momento) viene seguito da cicli di scongelamento di embrioni crioconservati. La probabilità di gravidanza per ciclo di scongelamento di embrioni è del 19%.

Più della metà delle "donazioni di oociti" in Europa è effettuata in Spagna, seguita a distanza dalla Russia con probabilità di gravidanza del 40% per donazione e di parto del 25% .

La percentuale di gravidanze per prelievo e per transfer dopo FIVET/ICSI è rimasta pressoché invariata negli ultimi anni: all'incirca il 27% su prelievo oocitario e il 30% su transfer, con variabile incidenza di eventi avversi prima della nascita nei vari paesi (dal 25% circa a più del 50%).

In alcuni paesi, come la Finlandia, la Polonia, la Russia, la maturazione degli oociti in vitro (una nuova tecnica di PMA che non richiede stimolazione ormonale, ma di cui mancano dati di monitoraggio a breve e a lungo termine sul rischio epigenetico, cioè di alterazioni della "lettura" del DNA) viene effettuata con frequenza variabile (dall'1% al 10% dei cicli "a fresco") con una percentuale di gravidanza intorno al 10% per tentativo.

La distribuzione dei parti risulta nel 78.2% dei parti singoli, 21.0% dei gemellari, 0.8% dei trigemini (questo dato non tiene in considerazione le riduzioni embrionarie, anche perché solo parzialmente riportate)

Per quanto riguarda la PMA di 1° livello (IUI) in ambito europeo, la percentuale di gravidanza con seme del partner è del 12,6% per ciclo in donne di età inferiore ai 40 anni e del 7,4% in donne di età superiore a 40 anni, mentre la percentuale di gravidanza con seme di donatore è del 18.9% in donne al di sotto dei 40 anni e del 9,2% in donne al di sopra dei 40 anni.

QUADRO NAZIONALE

La recente relazione (25 marzo 2009) del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali al Parlamento sullo stato di attuazione della legge 40/2004, contenente norme in materia di Procreazione Medicalmente Assistita, presenta lo stato dell'arte della PMA in Italia relativo all'anno 2007 e descrive le situazioni locali nelle diverse regioni.

Al 31 gennaio 2009 i centri che in Italia applicano le tecniche PMA iscritti, al Registro Nazionale sono 341 (142 di I livello e 199 di II e III livello).

Sul totale il 45,7% (156) dei centri sono pubblici o privati convenzionati, i restanti 185 centri (54.3%) sono privati (nel Nord i centri pubblici o convenzionati sono circa il 60% del totale).

Nel 2007 nei 342 centri di PMA (IUI) censiti al 1° livello sono state trattate 18.972 coppie con Inseminazione Intrauterina e sono stati iniziati 31.551 cicli ottenendo 3.400 gravidanze. Di queste ne sono state perse al monitoraggio 697 (20,5%). Dalle 2.703 gravidanze monitorate sono nati vivi 2.337 bambini.

La migrazione interregionale è stata dell'11.2%.

La percentuale di gravidanza su pazienti trattati è stata del 17.9%, rispetto ai cicli iniziati del 10.8%.

Le gravidanze gemellari sono state l'8.6% di tutte le gravidanze, le trigemine l'1.1%, le quadruple lo 0,3%.

Esiti negativi delle gravidanze monitorate (aborti spontanei, terapeutici, morti intrauterine, gravidanze ectopiche) si sono manifestati nel 23,5% dei casi.

I nati vivi malformati sono stati lo 0.5% dei nati vivi.

Nel 2007 in 202 centri di PMA censiti al 2° livello sono state trattate con tecniche a fresco 33.169 coppie e sono stati iniziati 40.026 cicli, sono state ottenute 7.854 gravidanze, di queste sono state perse al monitoraggio 1.061 (13,5%). Dalle 6.793 gravidanze monitorate sono nati vivi 6.486 bambini.

Il 66.6% dei cicli a fresco iniziati è stato effettuato su pazienti di età compresa tra 30 e 39 anni, il 65.1% su pazienti di età superiore a 34 anni; il 25% su pazienti di età superiore a 40 anni.

La stima dell'età media della popolazione trattata è di 36 anni.

Nel 49.1% dei casi c'è stato il trasferimento di 3 embrioni, nel 30.5% dei casi il trasferimento di 2 embrioni e solo nel 20.4% dei casi il trasferimento di un singolo embrione.

Dai cicli a fresco sono insorte gravidanze gemellari nel 18.5% dei casi e trigemine nel 3.5% dei casi.

Il 78% dei cicli viene effettuato applicando la tecnica ICSI; il 22% dei cicli viene effettuato applicando la tecnica FIVET.

I cicli sospesi (tra l'inizio della stimolazione ormonale e il prelievo oocitario) sono stati il 10.9%, i cicli interrotti (tra il prelievo oocitario e il trasferimento di embrioni) sono stati il 13.6%.

I prelievi oocitari sono stati 89.1% con una media di 6.6 oociti recuperati per ogni prelievo effettuato.

Le percentuali di gravidanza rispetto a cicli iniziati sono del 19.6%, rispetto ai prelievi oocitari del 22,01% e rispetto ai trasferimenti del 25.5%.

Rispetto agli oociti prelevati, il 38% sono stati inseminati, il 12% crioconservati e il 50% (di cui il 25% utilizzabile per la crioconservazione) è stato scartato, questo dato a testimonianza del fatto che la crioconservazione è una tecnica non ancora diffusa in modo adeguato.

I parti gemellari da tecniche a fresco (20,6% dei parti) si attestano intorno ai valori della media europea (21% nel 2005), mentre i trigemini la superano con una media nazionale del 2.8% verso lo 0,8% europeo.

Le complicanze dovute a iperstimolazione ovarica rappresentano lo 0.53% dei cicli iniziati (al di sotto della media europea che è del 1.02%).

La percentuale di nati vivi malformati è dell'1.1% con tutte le tecniche: in particolare è dello 0.5% con tecnica di 1° livello, dello 0.8% da nati con tecnica ICSI e dello 0.22% da nati con tecnica FIVET.

La migrazione interregionale è stata del 22.2%: sono soprattutto le regioni del Nord ed in particolare Emilia Romagna e Lombardia ad attrarre il 40% di pazienti provenienti da altre regioni.

In conclusione, in Italia vi sono ancora molti centri che effettuano un numero di cicli esiguo; vi è un aumento costante delle coppie che accedono a programmi di PMA, con un relativo aumento del numero di cicli e di gravidanze ottenute.

Per quanto riguarda il 1° livello, nel 2007 su 142 centri 49 sono pubblici, 4 sono privati convenzionati e 89 sono privati.

Di questi, 29 centri nel 2007 non hanno trattato nessun paziente

39 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 1 e 20

44 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 21 e 50

19 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 51 e 100

8 centri hanno trattato un numero di pazienti superiore a 100

Per quanto riguarda il 2° livello, i centri sono 199 di cui 81 sono pubblici, 22 privati convenzionati e 96 privati.

Di questi, 21 centri nel 2007 non hanno trattato nessun paziente

12 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 1 e 20

30 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 21 e 50

37 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso da 51 e 100

46 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 101 e 200

43 centri hanno trattato un numero di pazienti compreso tra 201 e 500

13 centri hanno trattato un numero di pazienti superiore a 500

APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PMA NELLA REGIONE PIEMONTE

Si prendono qui in considerazione sia gli interventi attuati a sostegno della PMA con i finanziamenti pervenuti alla Regione Piemonte in applicazione dell'art. 18 comma 1 della legge 40/2004 sia l'attività delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA relativa all'anno 2007.

I finanziamenti di cui sopra pervenuti nel 2005 al fine di favorire l'accesso alle tecniche di PMA sono stati destinati alle strutture pubbliche operanti nella PMA di 2°-3° livello. Sono stati assegnati al fine di procedere alla messa a norma dei centri stessi, in base ai requisiti richiesti dalle linee guida della legge 40/2004 e alla successiva DGR n. 23-2687 del 2006 e all'acquisto di attrezzature di laboratorio idonee a garantire adeguati standard operativi.

I finanziamenti del 2006 sono stati sempre destinati alle strutture pubbliche operanti nella PMA di 2°-3° livello. Sono stati assegnati al fine di completare l'acquisizione di attrezzature di laboratorio, ma anche di attivare borse di studio e contratti libero-professionali per integrare le professionalità già presenti e consentire la piena attività dei centri stessi, che necessitano di un organico dimensionato in base all'attività da espletare.

I finanziamenti del 2007 sono stati destinati all'apertura di un Centro di PMA di 2°-3° livello in una zona del territorio priva di offerta in ambito pubblico, cioè la zona del Novarese, il che ha finora comportato per i residenti l'opzione per strutture pubbliche o private accreditate nella vicina Lombardia, ove i trattamenti di PMA sono effettuati a completo carico del SSR ed in regime di ricovero anche per il 2° livello.

I finanziamenti del 2008 sono stati destinati all'apertura di un Centro di PMA di 2°-3° livello ad Asti in modo da assicurare una adeguata copertura del territorio piemontese, sfruttando la presenza in loco di un Centro di 1° livello e di professionalità in grado di promuovere rapidamente l'attivazione del centro.

Di seguito sono riportati i dati di attività di 28 Centri di PMA nel 2007.

Un centro privato del Novarese (010013) ha riportato i dati di attività del 2007 per il 2°-3° livello, ma non ha riportato i dati relativi alle gravidanze, avendo dichiarato la cessazione dall'attività nel 2008, mentre due Centri pubblici censiti di 1° livello (010032 a Verbania e 010036 a Biella) non hanno inviato dati di attività.

Dei 26 Centri censiti nel 2007 e che hanno inviato dati di attività al Registro Nazionale, 11 sono privati (di cui 5 espletano anche PMA di 2°-3° livello), 2 sono privati accreditati per la Ginecologia (entrambi espletano anche PMA di 2°-3° livello), 13 sono pubblici (4 espletano anche PMA di 2°-3° livello):

15 Centri hanno dichiarato solo attività di 1° livello, di questi 6 sono privati e 9 sono pubblici (di questi 1 Centro ha riportato zero attività nel 2007);

11 Centri hanno espletato anche o solo PMA di 2°-3° livello, di questi 5 sono privati (3 a Torino, 1 a Carmagnola, 1 nel Novarese chiuso nel 2008), 2 privati accreditati per la Ginecologia (1 a Torino e 1 a Bra) e 4 pubblici (3 a Torino e 1 a Fossano).

Nel 2009 2 Centri pubblici di Torino (010003 e 010018) si sono fusi in uno unico, cosicché dal 2009 i Centri pubblici che espletano anche attività di PMA di 2°-3° livello sono 3, senza contare i Centri che apriranno nel Novarese e ad Asti nel 2009.

Riferendosi alla relazione del Ministro al Parlamento del 25 marzo 2009 relativa alla PMA nel 2007, vengono qui riportati i dati dell'attività di PMA in Regione Piemonte rispetto all'attività a livello nazionale.

Nella Regione Piemonte nel 2007 il 42,3% dei Centri di PMA è privato e il 57,7% pubblico o privato accreditato per la Ginecologia (a livello nazionale rispettivamente il 47,7% e il 54,3%).

L'indicatore di densità dei Centri di 2° e 3° livello per 100.000 donne in età feconda (15-49 anni) risulta 1,4 (11 Centri su 976.954 donne), esattamente lo stesso italiano, l'indicatore di adeguatezza dell'offerta è 252 cicli iniziati da tecniche a fresco per 100.000 donne in età feconda (a livello

nazionale è 287) e 559 cicli iniziati per milione di abitanti (a livello nazionale è 674). Questo dato nel 2006 era 467, quindi nel 2007 vi è stato un aumento di 92 cicli per milione di abitanti (50 a livello nazionale).

E' da rilevare (a fronte dell'apertura dei due Centri pubblici previsti – Asti e Novara) che non è il numero di Centri ad essere eventualmente inadeguato (a livello internazionale si ritiene adeguato un Centro di PMA di 2°-3° livello per milione di abitanti) quanto il numero di cicli effettuati all'interno dei Centri, con alcuni Centri poco produttivi rispetto alle competenze professionali e di laboratorio necessarie per l'espletamento della PMA ma anche poco produttivi proprio perché sottodimensionati rispetto alle competenze professionali richieste.

E' stato riportato in totale il trattamento di 3.499 coppie con tecniche a fresco di 1°, 2° e 3° livello e iniziati 4.731 cicli. Sono state ottenute 785 gravidanze, di cui 35 sono state perse al monitoraggio (pari al 4,4% delle gravidanze). Delle 750 restanti sono giunte a termine 595 con 729 nati vivi.

Dopo crioconservazione di embrioni o oociti sono stati effettuati 199 cicli di transfer di embrioni e sono state ottenute altre 36 gravidanze, di cui a termine 26 con 31 nati. Nessuna di queste gravidanze è stata persa al monitoraggio.

Tecniche di 1° livello (Allegato n. 2)

26 Centri di PMA nel 2007 sono stati censiti per trattamenti di 1° livello (2 centri non hanno trasmesso dati e non sono stati quindi riportati). Sono state trattate con IUI 1.375 coppie e sono stati iniziati 2284 cicli. Sono state ottenute 227 gravidanze e perse al monitoraggio 21 (pari al 9,2% verso il 15,4% a livello nazionale).

Dalle 206 gravidanze restanti sono nati 189 bambini.

In 3 Centri (1 pubblico) e 2 privati non è stato effettuato nel 2007 alcun ciclo di Inseminazione Intrauterina;

in 10 Centri (5 pubblici, 5 privati) sono stati effettuati meno di 50 cicli;

in 5 (2 privati , 1 privato accreditato e 2 pubblici) tra 50 e 100 cicli,

in 4 (1 privato , 1 privato accreditato e 2 pubblici) tra 100 e 200 cicli,

in 4 (3 pubblici e 1 privato) più di 200 cicli.

La migrazione interregionale verso la Regione Piemonte non è stimabile, ma è verosimilmente analoga alla media nazionale, infatti il dato riportato dal Registro PMA per il Piemonte è probabilmente sbagliato e dovuto in due casi a verosimile errore di trascrizione (codice 01003 e codice 01007). Con l'opportuna correzione risulta pari all'11,7% (media nazionale 11,2%).

La probabilità di gravidanza risulta del 16,5% per coppia e del 10% rispetto ai cicli iniziati (media nazionale 10,9% per ciclo effettuato).

Gli esiti negativi per aborti spontanei e gravidanze extrauterine (escluse le 21 gravidanze perse al monitoraggio) incidono per il 19,4%.

Dei 178 parti noti, 167 sono singoli (93,8%), 10 gemellari (5,6%) 1 trigemellare (0,5%).

A livello nazionale i parti singoli costituiscono l'88,2%, i gemellari il 10,7% e i trigemellari (o più) l'1,1%.

I parti spontanei costituiscono il 59% e i T.C. (Tagli Cesarei) il 41% dei parti.

Tecniche di 2°-3° livello (Allegati n. 3 e 4)

In 11 Centri nel 2007 sono state trattate 2124 coppie, iniziati 2247 cicli a fresco, ottenute 558 gravidanze e perse 14 al monitoraggio (11 dichiarate + 3 del Centro che ha cessato l'attività), pari al 2,4% (dato nazionale 13,5%).

Il monitoraggio delle gravidanze in Regione appare quindi ampiamente all'interno dello standard europeo per la qualità (inferiore al 10%).

Dalle 544 gravidanze monitorate sono nati vivi 540 bambini.

Per quanto riguarda il ricorso a tecniche di crioconservazione, in 23 casi in 4 Centri si è proceduto a crioconservazione di embrioni nei casi previsti dalla legge 40/2004, sono stati effettuati 39 cicli di scongelamento di embrioni crioconservati in 6 Centri, proceduto a 36 embrio-transfer (FER) e ottenute 11 gravidanze, di cui 7 sono giunte a termine (1 gemellare).

In 3 Centri (1 pubblico e 2 privati) non si è attuata la crioconservazione degli oociti.

Nei restanti 7 Centri, con ampie variazioni di attività, sono stati effettuati 327 cicli di congelamento di oociti, 163 cicli di transfer di embrioni (FO) e ottenute 25 gravidanze, di cui 19 sono giunte a termine (2 gemellari e 1 trigemina).

La percentuale dei cicli in cui si è effettuato crioconservazione di oociti sul totale dei prelievi di oociti effettuati è del 14,8% (media nazionale 12,5%)

Da tecniche di crioconservazione (FER+FO) sono nati vivi 31 bambini.

In totale (da tecniche a fresco + da crioconservazione) sono state ottenute 594 gravidanze, di cui 450 singole, 123 gemellari e 21 trigemine, rispettivamente pari al 75,7%, al 20,7% e al 3,5% (dati nazionali 78,1%, 18,5% e 3,4%).

Sulle 580 gravidanze monitorate gli esiti negativi sono stati pari al 23,1% (dato nazionale 24,2%).

Su 446 parti 334 sono stati singoli, 99 gemellari e 13 trigemini, rispettivamente il 74,9%, il 22,2% e il 2,9% dei parti (dato nazionale 77%, 20,3% e 2,7%).

Presentano malformazioni alla nascita 10 bambini su 571 nati (1,7%).

I parti spontanei costituiscono il 44% dei parti e i cesarei il 56%.

Il 42,8% dei cicli a fresco è stato effettuato con fertilizzazione in vitro classica (FIV) e il 57,2% con la micromanipolazione dell'oocita detta iniezione intracitoplasmatica di spermatozoo (ICSI). Il dato nazionale a questo proposito è rispettivamente il 22% e il 78%. Pare quindi che in Piemonte sia stata più seguita la prassi di non procedere a ICSI se non in caso di fattore maschile severo.

In nessun ciclo è stata eseguita GIFT (Gametes IntraFallopian Transfer).

Il 9,6% dei cicli iniziati è stato sospeso prima del prelievo oocitario (dato nazionale 10,9%) e l'85,3% dei restanti perviene al transfer di embrioni (86,4% dato nazionale). Dei cicli interrotti (non pervenuti al transfer di embrioni), pari al 14,7% dei prelievi oocitari (13,6% dato nazionale); il 6,9% è per mancata fertilizzazione e il 2,8% per assenza di oociti al prelievo, il restante per altri motivi.

In media vengono raccolti 6,7 oociti per prelievo oocitario (dato nazionale 6,6).

Rispetto agli oociti prelevati, il 37,8% sono stati inseminati (38% a livello nazionale), il 15,2% crioconservato (dato nazionale 12%) e il 47% scartato (dato nazionale 50%). Questo 47% rappresenta la somma del 23% di oociti inadeguati a qualunque scopo e del 24% di oociti utilizzabili per la crioconservazione. Se questo dato presenta una criticità (uno spreco di risorse, anche economiche), va comunque osservato che non tutti gli oociti apparentemente crioconservabili presentano un adeguato rapporto costo/beneficio se crioconservati, soprattutto in riferimento all'età della paziente e al numero troppo esiguo per una ragionevole probabilità di gravidanza.

Nel 19,3% dei casi il transfer è stato con 1 embrione (20,4% a livello nazionale), nel 29,8% con 2 embrioni (30,5% dato nazionale) e nel 52,9% con 3 embrioni (49,1% dato nazionale).

Il 68,5% dei cicli è stato effettuato tra i 30 e i 39 anni (66,6% a livello nazionale) con il 65% su pazienti con età superiore a 34 anni (stesso dato nazionale) e il 23,2% sopra i 40 anni (25,3% a livello nazionale).

Le complicanze riportate sono dell'0,45% per ciclo iniziato (0,53% dato nazionale)

Le probabilità di gravidanza con tecniche di PMA a fresco a livello regionale risultano

22,8% per ciclo iniziato (19,6% a livello nazionale),
25,2% per prelievo oocitario (22% dato nazionale)
29,6% per transfer di embrioni (25,5% dato nazionale).

Le probabilità di gravidanza per tecniche di crioconservazione sono state:
in caso di FER il 28% per scongelamento (14,7% a livello nazionale) e il 30% per transfer (15,7% dato nazionale)
in caso di FO il 13% per scongelamento (10,9% a livello nazionale) e il 15,3% per transfer (13,5% dato nazionale).

Va rilevato che generalmente la crioconservazione di embrioni è stata effettuata per rischio di iperstimolazione ovarica severa e quindi con embrioni generalmente ottimali.

Le gravidanze con tecniche di crioconservazione sono:
singole nell'80,5% dei casi (82% se FER e 80% se FO con 90,3% e 82,3% a livello nazionale),
16,6% gemellari (18% se FER e 16% se FO con 8,7% e 16,2% dato nazionale)
2,7% trigemine (0% se FER e 4% se FO con 1% e 1,5% dato nazionale)
Gli esiti negativi in caso di crioconservazione costituiscono il 27,7% delle gravidanze insorte.

RETE CENTRI DI PMA E REQUISITI

Dei cicli di PMA di 2°-3° livello iniziati con le tecniche a fresco
il 30,3% è stato effettuato in Centri pubblici
il 37,9% in privati accreditati per la Ginecologia
il 31,8% in privati.

Si ricorda che il 36,4% dei Centri è pubblico, il 18,2% è privato accreditato e il 45,4% è privato.
In 3 Centri (1 pubblico e 2 privati) sono stati effettuati meno di 100 cicli nell'anno.
In 3 centri (1 pubblico e 2 privati) sono stati effettuati tra 100 e 199 cicli.
In 4 Centri (2 pubblici, 1 privato accreditato e 1 privato) sono stati effettuati tra 200 e 499 cicli.
In 1 Centro privato accreditato sono stati effettuati più di 500 cicli.

I 4 Centri pubblici sono dislocati:

3 a Torino (2 presso ASO OIRM-S.Anna, dal 2009 riuniti in un solo centro, e 1 presso l'ASL TO2 - Osp. Maria Vittoria)

1 presso l'ASL CN1 - Osp. di Fossano.

I Centri Accreditati per la Ginecologia sono:

1 a Torino

1 a Bra

I 5 Centri privati sono:

3 a Torino

1 a Carmagnola

1 nel Novarese (chiuso nel 2008)

Risulta una distribuzione molto diseguale sul territorio, non per quanto riguarda il 1° livello in quanto è omogeneamente situato e operativo, ma per il 2° e 3° livello. Al fine di colmare tale carenza, i fondi affluiti alla Regione Piemonte per la legge 40/2004 (pari a circa 450.000 € per anno) sono stati interamente assegnati all'apertura di un Centro pubblico nel Novarese nel 2007 e nel 2008 per l'apertura di un Centro pubblico ad Asti. Con tali aperture, da realizzarsi entro il 2009, il fabbisogno di richiesta di PMA nella regione Piemonte risulterà adeguatamente soddisfatto anche per il 2° e 3° livello, in quanto in ambito pubblico e privato accreditato per la ginecologia, si realizzerà una distribuzione sufficientemente omogenea sul territorio.

Il dato relativo alla migrazione interregionale da altre regioni verso il Piemonte è falsato da errore di trascrizione di un Centro, per cui la stima più valida è che questa sia pari all'11,2% (togliendo il dato di questo Centro). A livello nazionale la migrazione interregionale è del 22,2% in media ed è prevalentemente diretta verso Lombardia ed Emilia Romagna (il 14,3% migra verso centri pubblici e privati convenzionati).

Con tali dati già riportati nella tabella 3 allegata, le 2124 coppie trattate, di cui alcune seguite in più Centri (e quindi contate più volte), si può stimare una migrazione che dal Piemonte verso altre Regioni è pari a 450/500 coppie. Ciò è anche confermato dai dati della mobilità passiva.

COMPETENZE PROFESSIONALI E REQUISITI CENTRI PMA 2° - 3° LIVELLO

Nel riconfermare le disposizioni di cui alla D.G.R. n° 23-2687 del 24 aprile 2006, si precisa che per un ottimale funzionamento di un Centro di PMA, nonché per l'adeguamento alle norme di qualità europee (Direttiva 2004/23/CE) per le quali il Ministero della Salute ha costituito una apposita Commissione che ne definirà l'attuazione a livello nazionale, le competenze professionali all'interno di un Centro dovrebbero contemplare le seguenti figure professionali:

- Presenza **continuativa ed esclusiva** di un medico specialista in ostetricia e ginecologia, indicato quale responsabile del centro e delle attività cliniche svolte, con almeno **sei mesi** di esperienza documentata nel settore, acquisita tramite frequenza presso strutture pubbliche e/o private che adottano tecniche di fecondazione assistita di 2° livello (autocertificata nel curriculum);
- Presenza continuativa di un secondo medico specialista in ostetricia e ginecologia con comprovata esperienza specifica (autocertificata nel curriculum);
- Presenza di un biologo o di un medico che assicuri competenza in seminologia, colture cellulari, tecniche di fecondazione in vitro, **continuativa ed esclusiva** acquisita tramite frequenza di almeno sei mesi presso strutture pubbliche e/o private che adottano tecniche di fecondazione assistita di 2° livello (comprovata da idonea documentazione/attestazione rilasciata dal responsabile della struttura). Per le strutture già in attività la frequenza è sostituita dalla presentazione del curriculum del professionista biologo o medico, designato come responsabile del Laboratorio;
- Presenza continuativa di un biologo o biotecnologo (laurea quinquennale);
- Presenza di anestesista al momento del prelievo ovocitario (o sua immediata reperibilità in caso di Struttura Ospedaliera);
- Disponibilità di consulenza psicologica e/o psichiatrica, genetica, endocrinologica e andrologica;
- Due unità infermieristiche o ostetriche;
- personale di supporto (amministrativo).

I medici operanti nel centro sono tenuti ad esercitare la propria attività esclusivamente nell'ambito delle loro specifiche competenze secondo quanto stabilito dal Responsabile del Centro.

La dotazione del personale deve essere rapportata al volume delle attività e alle tecniche adottate e deve poter consentire il fisiologico ricambio.

Il personale minimo sopraelencato può ritenersi sufficiente per non più di 150 cicli anno.

La necessità di almeno due biologi o biotecnologi o embriologi di provata esperienza destinati esclusivamente alla gestione del laboratorio si basa sul fatto che l'efficienza di un centro si valuta attualmente su :

- a) - numero delle gravidanze ottenute (pregnancy rate- per ciclo o per transfer)
 - numero di cicli interrotti (mancati transfer embrionali dovuti a mancata fertilizzazione)
 - numero di gravidanze gemellari o multiple
 - tempi di attesa

Tali indici sono collegati prevalentemente alla qualità del laboratorio, che a sua volta è collegato alla qualità della strumentazione, ma soprattutto, come indicato da numerosi lavori scientifici, alla competenza e alla presenza continuativa del biologo.

I risultati migliori si hanno infatti con laboratori che effettuano cicli continui e controlli di qualità giornalieri sotto la direzione di biologi esperti in embriologia.

In particolare nei centri di nuova apertura tali requisiti devono essere soddisfatti sin dall'inizio dell'attività, questo sia per motivi tecnici che strettamente economici, poichè a fronte di importanti investimenti devono corrispondere standard di qualità che pongano le premesse per un successo.

b) nel marzo 2008 l'ESHRE (Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia) ha aggiornato le precedenti linee guida per definire i requisiti minimi per ogni laboratorio che effettua tecniche di riproduzione assistita.

Scopo di tali linee guida è ottenere un potenziamento del sistema di controllo della qualità sia a carico degli embriologi che di tutto il personale del centro di PMA e determinare così un miglioramento del servizio.

Tali linee guida richiedono un programma di controllo totale della qualità per essere applicate.

Questo è possibile mediante un progetto di gestione della qualità con conseguente potenziamento dei sistemi di qualità che governano i processi e le procedure che sono il nucleo di un centro sterilità.

Il laboratorio di PMA deve perciò essere diretto da una persona qualificata ed esperta con laurea in biologia o scienze mediche e specializzazione, ciò in accordo peraltro con le linee guida nazionali.

c) la direttiva 2004/23/EC (recepita con D.Lgs n° 191 del 6.11.2007) riguarda l'organizzazione degli standard di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, l'utilizzo, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane.

La direttiva si applica anche alle cellule umane riproduttive fresche e congelate. Tale normativa prevede che ogni istituto dei tessuti (e quindi ogni Centro di PMA) debba designare una persona responsabile con adeguata formazione ed esperienza. Tale responsabile dovrà garantire che il trattamento dei tessuti e delle cellule sia conforme a quanto stabilito dal decreto legislativo e avrà un ruolo cruciale riguardo molti aspetti come la qualità, la sicurezza, l'informazione, la comunicazione relativa all'attività dell'istituto, la notifica di eventi avversi.

I compiti del responsabile di laboratorio includono:

1. assicurare che le attrezzature di laboratorio siano appropriate e sicure mediante controlli sistematici del loro funzionamento programmando manutenzione periodiche.
2. assicurarsi che i manuali per tutte le procedure siano aggiornati e conosciuti da tutti i membri del centro.
3. verificare che tutti i processi siano effettuati in accordo al sistema di qualità etc etc. “

Procedure

Tutte le procedure di laboratorio devono includere norme per l'identificazione certa del paziente, dei gameti ed embrioni e per garantire la privacy.

Tutte le procedure devono essere codificate mediante documenti e carte di flusso.

Sicurezza del laboratorio

Oltre alle condizioni di sicurezza specifiche per gli operatori ed i pazienti, le direttive citate pongono condizioni di sicurezza all'accessibilità ai locali di un centro di PMA, all'interno dei quali vengono conservati gameti ed embrioni e devono essere contenute informazioni atte a verificarne la tracciabilità per 30 anni.

Requisiti strutturali

Nel confermare quanto già stabilito con DGR n° 23-2687 del 24 aprile 2006 si sottolinea che il locale per la crioconservazione di gameti ed embrioni deve essere dotato di aerazione, ventilazione ed essere dedicato a svolgere esclusivamente tali specifiche attività.

Requisiti Tecnologici

Nel riconfermare i requisiti di cui alla DGR n° 23-2687 del 24 aprile 2006, è da tener presente che quando si attiva un nuovo laboratorio è opportuno utilizzare le tecnologie più avanzate e gli strumenti più moderni, fino a porre particolare attenzione all'ergonomia delle postazioni di lavoro per il benessere dell'operatore al fine di ridurre distrazioni ed affaticamento e quindi la possibilità di errore.

L'attrezzatura del laboratorio deve essere comunque adeguata al volume di attività del centro.

Appropriatezza e costi dell'applicazione delle tecniche di PMA nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale

La legge 40/2004 e le successive linee guida stabiliscono con chiarezza le indicazioni e le modalità di applicazione delle tecniche di PMA. Esse ribadiscono che l'accesso alle tecniche è comunque subordinato al parere favorevole e relativa certificazione del Medico di un Centro specializzato autorizzato: il Medico può decidere di negare l'accesso a tali tecniche per motivi esclusivamente medico-sanitari, a qualunque età della donna.

Nè la legge né le linee guida affrontano il problema degli aspetti economici di queste terapie in un contesto di limitazione delle risorse disponibili per il SSR, lasciando quindi alle Regioni le decisioni sulla loro corretta allocazione.

Le terapie di PMA sono caratterizzate da un alto contenuto tecnologico da un costo elevato e da una percentuale media di successi limitata (meno del 10% di bambini nati/per tentativo nelle tecniche per primo livello e meno del 20% di bambini nati/per tentativo nelle tecniche di 2° e 3° livello) anche quando praticate nelle sedi più appropriate. L'efficacia diminuisce in modo inversamente proporzionale all'età della donna. L'età dell'uomo determina una diminuzione sostanziale dei successi soltanto dopo i 55 anni. Il tasso di successo in donne di età superiore a 35 anni è del 50% inferiore a quello delle donne di età inferiore ai 35 anni, ed il tasso di abortività delle gravidanze iniziate, pari al 10% circa per donne di età < 30 anni sale al 34% per le donne intorno ai 40 anni. La più probabile spiegazione di questa diminuzione dell'efficacia delle cure, pur in presenza di un ciclo mestruale regolare, è l'aumento della percentuale di embrioni anomali (in donne di età > ai 42 anni 80% degli embrioni presenta anomalie citogenetiche) associato alla progressiva diminuzione della riserva funzionale ovarica.

Le pazienti infertili sono oggi per la maggior parte appartenenti alla classe di età superiore ai 35 anni in particolar modo in Italia.

Le tecniche di PMA sono poi gravate dal costo dei farmaci ad esse associate. Esse richiedono l'induzione farmacologica dell'ovulazione multipla che utilizza preparati di gonadotropine estrattive o ricombinanti, che costituiscono una ulteriore voce di spesa a carico del SSR pur con la limitazione imposta dalla nota 74 AIFA.

Si rende quindi necessario stabilire criteri di appropriatezza nell'erogazione delle terapie di PMA che tengano conto dell'efficacia e dell'efficienza e del rapporto costo/beneficio.

Una valutazione accurata della letteratura scientifica delle linee guida internazionali e dei dati pubblicati a livello nazionale consente di stabilire che il tasso di successo subisce un decremento nettissimo dopo i 42 anni.

Le stesse linee guida indicano che le terapie di 1° livello più semplici e meno costose possono essere ripetute fino a sei volte dopo di che la loro efficacia diminuisce, mentre l'efficacia delle tecniche di 2° livello, come la FIVET e la ICSI, diminuisce dopo il terzo tentativo giunto a termine (National Collaborative Centre for Women's and Children's Health "Fertility assessment and treatment for people with fertility problems" Clinical Guideline, February 2004). Ovviamente la ripetibilità del ciclo terapeutico sarà subordinata al parere del medico del Centro alla luce dell'andamento dei cicli precedenti o all'emergere di modificazioni dello stato di salute dei pazienti che cambino le indicazioni alla terapia.

La tabella sottoindicata riporta il costo per bimbo nato in base all'età della donna, tenendo anche conto dei costi causati dall'incremento età dipendente delle patologie ostetriche della gravidanza e del periodo perinatale.

Costi valutati in Olanda e nel Regno Unito

30 anni	20.097 €
35 anni	27.844 €
40 anni	49.181 €
45 anni	595.588 €

(tratto da "I costi sociali delle terapie di PMA" - Gyneco AOGOI/numero I – 2009 – pag. 15)

Appare quindi evidente che il SSR dovrà decidere a che livello mettere un limite alla erogazione gratuita del servizio.

Si rende noto che un limite di età è stato posto o proposto a diversi livelli in differenti Regioni italiane: in Lombardia si parla di 43 anni compiuti, in Liguria di 42 compiuti, in Toscana di 41 e in Trentino Alto Adige non vi è limite di età.

Alla luce di quanto sopra premesso, si ritiene che il percorso della PMA sia nel suo complesso ragionevolmente sostenibile per il nostro SSR a fronte dell'attuale situazione in cui le coppie pagano direttamente le prestazioni non presenti nel nomenclatore tariffario e pertanto escluse dai LEA. Risulta una disparità di trattamento con altre Regioni ove la PMA è fornita completamente dal SSR e quindi motivo di migrazione di coppie piemontesi, in particolar modo verso la Lombardia. Si precisa pertanto che le prestazioni di PMA di 1° e 2° livello sono da ricondursi alla specialistica ambulatoriale i cui requisiti dei Centri sono contenuti nella DGR n° 23-2687 del 24 aprile 2006. Considerato che la DGR n° 73-13176 del 26 luglio 2004 e s.m.i. "Aggiornamento del nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili, nell'ambito del SSR, delle strutture pubbliche ed equiparate, dalle strutture sanitarie e dai professionisti privati accreditati e provvisoriamente accreditati" è in fase di aggiornamento, si

colgie l'occasione per proporre l'inserimento e/o la modifica di alcune prestazioni così da completare tutto il percorso di Procreazione Medicalmente Assistita:

da inserire nella branca 37 – Ostetricia e Ginecologia:

RH – 65.11.1 – Agoaspirazione ecoguidata dei follicoli (Prelievo oociti) –
Comprensiva di valutazione oocitaria

RH - 69.92.2 – Monitoraggio ormonale dell'ovulazione

RH - 69.92.3 – Fecondazione in Vitro con o senza inseminazione
Intracitoplasmatica (FIVET/ICSI)

RH - 69.92.4 – Preparazione e valutazione degli spermatozoi da TESA (Agoaspirazione
Testicolare)

RH – 69.92.5 - Preparazione e valutazione degli spermatozoi da TESE (Prelievo micro-
Chirurgico degli spermatozoi)

RH - 69.92.6 – Trasferimento Embrioni (ET) incluso valutazione embrionaria -
(Escluso per via laparoscopica)

R 69.92.7 - Crioconservazione spermatozoi

R 69.92.8 - Crioconservazione oociti e tessuti gonadici

da inserire nella Branca 43 – urologia

RH - 62.11.1 - Agoaspirazione Testicolare (TESA)

Si propone, altresì, che il SSR supporti l'esecuzione delle tecniche di PMA nei casi seguenti:

1. fino al compimento del 45° anno di età della donna, al momento della esecuzione della tecnica di 1° livello e fino a sei (6) tentativi;
2. fino al compimento del 43° anno di età della donna, al momento della esecuzione della tecnica di 2°, 3° livello e fino a tre (3) tentativi.

In riferimento ai punti precedenti l'utente è tenuto ad autocertificare sulla ricetta la propria idoneità all'accesso alla prestazione, con oneri a carico del SSR, in quanto compresa nel numero dei cicli consentito. Le Aziende Sanitarie Locali sono impegnate, per i propri cittadini residenti, ad effettuare i controlli necessari anche avvalendosi dei flussi informativi previsti per la specialistica ambulatoriale.

Quindi, per le prestazioni con i codici: 65.11.1 — 69.92.3 le condizioni di erogabilità, da inserire nelle note dell'emanando nomenclatore-tariffario, sono le seguenti:

quando l'età della partner femminile sia minore di 43 anni compiuti per le tecniche di 2° e 3° livello e fino a 3 (tre) cicli in totale, intendendosi per ciclo l'intero procedimento fino al termine (fino al transfer embrionale)

Per il codice 69.92 – Inseminazione Artificiale Intrauterina, già presente nel vigente nomenclatore-tariffario e corrispondente ad attività di 1° livello le condizioni di erogabilità sono le seguenti: quando l'età della partner femminile sia minore di 45 anni compiuti e fino ad un totale di 6 (sei) cicli (Linee guida del Ministro della Sanità – luglio 2004).

Per quanto concerne l'individuazione delle tariffe delle prestazioni sopraelencate è stata effettuata una approfondita analisi dei costi per la PMA sostenuti in strutture pubbliche (ASL CN1 – centro di PMA di Fossano e ASO OIRM/S.ANNA – centro FIVER), attraverso una valutazione dettagliata dei tempi delle singole procedure, del personale impiegato e del costo dei materiali utilizzati. Questi costi sono stati integrati dalla stima dei costi delle attrezzature necessarie al funzionamento di un centro con media-alta produttività e del costo del personale adeguato a gestirlo. Le tariffe risultanti proposte coprono adeguatamente i costi dei trattamenti di PMA effettuati in strutture pubbliche e risultano essere coerenti con i costi espressi in Euro analizzati e presentati in uno studio multicentrico effettuato in Olanda. (Clazien A. et al. – Fertil Steril 2008 ; 89 : 331-341)

EROGAZIONE TEST GENETICI/TEST CITOGENETICI NELL'INFERTILITA' DI COPPIA E IN PREPARAZIONE DI PROCEDURE DI PMA

PREMESSA

Tra le cause di infertilità di coppia si riconoscono circa 1/3 dei casi riconducibili a fattori maschili, di cui un 50% connesso ad azoospermia o oligozoospermia grave, (<5x10 milioni/ml) e un altro 50% ad oligozoospermia moderata-lieve (>5x10 milioni/ml <20x10 milioni/ml).

A fattori femminili è riconducibile un altro 1/3 dei casi, in cui l'insufficienza ovarica prematura (POF) rappresenta una situazione particolare (1 donna su 100 a tutte le età, 1 su 1000 in età <30 anni, 1 su 10000 in età < 20 anni), che va valutata a parte.

Il terzo restante è riconducibile a cause miste o non note.

Le tecniche di PMA, regolate in Italia dalla Legge 40/2004, comprendono le inseminazioni intrauterine (1° livello) e le fecondazioni in vitro (2° livello, FIVET e ICSI).

L'applicazione dei test genetici pre PMA è aumentato negli ultimi anni a causa di vari fattori:

1. aumentata incidenza dell'infertilità dovuta all'aumento dell'età di ricerca di gravidanza
2. riconoscimento ed aumento delle conoscenze sulle cause genetiche dell'infertilità
3. disponibilità di test in grado di diagnosticare differenti infertilità di origine genetica.
4. aumento del ricorso alle tecniche di PMA, per le quali vengono spesso richiesti test genetici non appropriati.

Dai dati della letteratura cause genetiche diagnosticabili al momento attuale sono correlate al 10-20% dei casi di infertilità maschile grave, mentre i casi di infertilità femminile risultano essere una percentuale più bassa.

Vengono di seguito descritte le principali situazioni di infertilità aventi una causa genetica riconosciuta e che attualmente sono oggetto più frequente di test genetici.

Per altre rarissime cause di infertilità di origine genetica, talora legate a patologie specifiche presenti nell'ambito familiare o in situazioni in cui il ruolo causale di taluni fattori genetici di predisposizione non sia accertato, si rimanda al consulente genetista la scelta di eventuali test specifici.

1. Anomalie cromosomiche. E' nota da vari decenni l'associazione tra anomalie cromosomiche e infertilità. Le anomalie cromosomiche sono diagnosticabili con l'esame del cariotipo, su di un prelievo di sangue periferico.

Sono associate ad infertilità:

- Anomalie del cromosoma X nel sesso femminile: presenti in donne con sindrome di Turner o con quadri clinici analoghi caratterizzati da amenorrea primaria o secondaria. Alcune anomalie sono associate a insufficienza ovarica prematura con menopausa precoce.
- Anomalie dei cromosomi sessuali nei maschi: sono associate alla sindrome di Klinefelter (47,XXY), e a riarrangiamenti strutturali del cromosoma Y. Nella maggior parte dei casi sono causa di sterilità con azoospermia.
- Riarrangiamenti cromosomici bilanciati sia nei maschi sia nelle femmine: si tratta nella maggior parte dei casi di traslocazioni reciproche bilanciate o robertsoniane e inversioni cromosomiche. In entrambi i sessi sono collegate ad un considerevole aumento del rischio di aborto spontaneo e sovente nell'anamnesi riproduttiva di queste coppie si registrano aborti ripetuti. Nei maschi questa classe di anomalie comporta un aumento del rischio di infertilità correlato a oligozoospermia grave-moderata (<10 milioni/ml). La frequenza di traslocazioni robertsoniane è 10 volte più elevata tra i maschi infertili rispetto alla popolazione generale.

2. Microdelezioni del cromosoma Y. Le microdelezioni del cromosoma Y sono la seconda causa più frequente di infertilità maschile su base genetica, dopo le anomalie cromosomiche (Krausz 2006). La presenza di una microdelezione del cromosoma Y è associata ad un quadro clinico di azoospermia o oligozoospermia grave. La frequenza è del 10% circa nel gruppo dei pazienti azoospermici non ostruttivi, mentre è di circa 5-7% negli oligozoospermici gravi (<5x10 milioni/ml). Le microdelezioni del cromosoma Y non sono mai state riscontrate in soggetti normozoospermici. In caso di gravidanza in cui il partner maschile sia portatore della microdelezione del cromosoma Y, tale microdelezione viene sempre trasmessa ai figli maschi.

3. Mutazioni del gene CFTR. Il gene CFTR, quando mutato, è responsabile della fibrosi cistica (FC), una delle malattie genetiche a maggiore frequenza nella popolazione italiana (con una prevalenza di 1/2500-1/3500). La FC è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva: i due partner, entrambi "portatori sani" hanno ad ogni gravidanza un rischio del 25% (1 su 4) di avere figli affetti da FC (omozigoti o eterozigoti composti, cioè con una mutazione su entrambe le copie del gene CFTR, una ereditata dalla madre, l'altra dal padre). I portatori sani (eterozigoti, che cioè hanno una mutazione su una sola delle due copie del gene CFTR), sono sani, cioè non manifestano sintomi della malattia, e sono in Italia circa 1 ogni 30 persone. Mutazioni del gene CFTR possono causare anche altre patologie, differenti dalla FC "classica": l'agenesia bilaterale dei vasi deferenti e delle vescicole seminali (CBAVD, Congenital Bilateral Agenesis of the Vas Deferens) è una patologia associata a mutazioni del gene CFTR. Mutazioni del gene CFTR si riscontrano nel 50%-80% dei pazienti con CBAVD (Dequeker et al., 2009). In tali casi la diagnosi clinica, che deve essere formulata dal consulente andrologo/urologo, e la ricerca di mutazioni sul gene CFTR sono di fondamentale importanza poiché è possibile procedere al prelievo di spermatozoi del paziente mediante TESA (Testicular Sperm Aspiration) o TESE (Testicular Sperm Extraction) ma, qualora la partner sia anch'ella portatrice sana di una mutazione nel gene CFTR, la coppia è ad elevato rischio di avere figli con la fibrosi cistica (25%).

La dimensione del problema in Piemonte

Non esistono ancora stime accurate del numero di coppie con problemi di infertilità in Piemonte, ma sono noti i seguenti dati relativi al n° di pazienti e i cicli di PMA di 2° livello eseguiti presso i Centri autorizzati dalla Regione Piemonte, relativi all'anno 2007: risultano 2124 coppie trattate e 2247 cicli iniziati (alcune coppie sono anche state seguite in più centri e quindi sono state contate più volte).

La percentuale di pazienti che si rivolgono a Centri extraregionali (sia pubblici che privati) per la PMA di 2° livello è stimato costituire il 22,2% a livello nazionale, pari quindi per il Piemonte a 450-500 coppie (anche qui possono essere state contate più volte).

I numeri sopra indicati sono comunque una stima minima del numero di coppie, che presentano problemi di infertilità, anche perché non tutte le coppie procedono a PMA e in particolare a PMA di 2° livello.

Nella situazione attuale, i test genetici vengono richiesti alla grande maggioranza delle coppie (in alcuni Centri a tutte le coppie) indipendentemente dalle cause di infertilità, quando accedono alla PMA di 2° livello.

Indicazioni all'esecuzione dei test genetici per infertilità e PMA: revisione della letteratura scientifica

La scelta dei test genetici deve essere basata su criteri di evidenze e razionale medico-scientifico, sull'efficacia anche in termini di prevenzione di malattie genetiche, sui costi e inoltre deve tenere conto della condizione psicologica della coppia.

La revisione della letteratura scientifica mostra una grande disomogeneità nelle indicazioni all'esecuzione di test genetici per queste condizioni. Alcuni autori propongono di eseguire i test genetici più comunemente in uso (cariotipo, microdelezioni del cromosoma Y, analisi del gene CFTR) a tutte le coppie che si sottopongono a PMA indipendentemente dalla causa di infertilità (Foresta et al, 2002).

Per potere valutare l'appropriatezza di esami clinico-diagnostici è necessario tenere conto preliminarmente dei dati di studi pubblicati in letteratura scientifica. Tali dati indicano per ora che le anomalie genetiche considerate nella premessa sono associate a specifiche condizioni (anomalie del cariotipo nei maschi con azoospermia/oligospermia grave-moderata o ad anamnesi familiare positiva per aborto ripetuto; anomalie del cariotipo nelle femmine con aborto ripetuto o amenorrea secondaria/menopausa precoce; mutazioni del gene CFTR in maschi con azoospermia ostruttiva congenita CBAVD). L'eventuale ruolo che queste anomalie genetiche potrebbero avere in condizioni di infertilità non associate alle caratteristiche cliniche descritte sopra è ancora oggetto di discussione.

Ad esempio, quando erano emerse associazioni tra anomalie cromosomiche e "ridotta qualità dello sperma" i dati non erano stati sottoposti a accurata elaborazione statistica e non hanno trovato conferma successivamente in altri studi indipendenti. Un esempio in tale senso è rappresentato dal lavoro di Cruger (2003), in cui gli autori hanno studiato la frequenza di anomalie cromosomiche, microdelezioni del cromosoma Y e mutazioni del gene CFTR in una serie di 39 maschi indirizzati all'ICSI.

Nella casistica più ampia di Vincent et al. (2001), si evidenzia una frequenza significativamente elevata di anomalie cromosomiche in pazienti con azoospermia non ostruttiva (16.7%), oligozoospermia grave (9.7%), e, in minor grado, anche in soggetti con oligozoospermia moderata (4.7%), mentre la percentuale di anomalie nei soggetti con concentrazione di spermatozoi $>10 \times 10^6$ milioni/ml era pari a 0.55, sovrapponibile a quello della popolazione generale.

L'aumentata prevalenza di mutazioni del gene CFTR in pazienti infertili senza azoospermia ostruttiva congenita riscontrata in una minoranza di studi è spiegabile con l'esistenza di errori statistici intrinseci agli studi di associazione. Infatti la maggior parte delle raccomandazioni e delle linee guida suggerisce di eseguire l'esame solo sui maschi con documentata azoospermia ostruttiva congenita. Alcuni autori propongono di effettuare l'esame a tutte le coppie candidate a PMA e a tutti i maschi infertili, anche perché può essere preventivo alla comparsa di FC nell'eventuale prole. Questa scelta sarebbe non equa nei confronti delle coppie che non presentano problemi di infertilità, essendo la frequenza degli eterozigoti nella popolazione generale di circa 1 ogni 30 persone.

Tutti i dati disponibili indicano che in assenza di CBAVD o di storia familiare di FC e condizioni correlate la probabilità di trovare mutazioni nel gene CFTR è uguale a quella della popolazione generale.

Protocollo proposto: (Allegati n. 5 e 5bis).

A tutte le coppie deve essere somministrato un questionario da consegnare in occasione della prima visita per sterilità e da compilare con l'aiuto del Medico del Centro di PMA per l'identificazione di problemi genetici e da restituire firmato dalla coppia.

Valutando i risultati di questo e la diagnosi di sterilità in seguito a consulenza genetica si procederà a:

1. cariotipo da sangue periferico

- soggetti di sesso femminile: in presenza di amenorrea o di segni di deficit ovarico precoce
- soggetti di sesso maschile: in presenza di oligozoospermia moderata-grave (<10x10 milioni di spermatozoi/ml) o di azoospermia in almeno due campioni
- in entrambi i sessi: in presenza di anamnesi di aborto ripetuto o di storia familiare di anomalia cromosomica bilanciata o di quadri clinici compatibili con anomalia cromosomica (tali casi devono essere sottoposti a valutazione del consulente genetista)

2. ricerca di microdelezioni del cromosoma Y.

- se presente oligozoospermia <5Mil spermatozoi/ml o azoospermia. Il metodo di elezione (linee guida EMQN, (Simoni et al, 2004) è basato sull'amplificazione di sequenze specifiche (STS) delle tre regioni AZF. L'esame di I livello prevede due STS per ciascuna regione AZF e due marcatori di controllo di DNA. Nei casi di sospetta delezione al I livello si deve procedere con lo studio dell'estensione della delezione con un pannello di marcatori aggiuntivi. L'esame di II livello permette di discriminare tra delezioni "complete" e "parziali" con differente significato clinico.

3. ricerca di mutazioni del gene CFTR

- nei maschi: se presente un quadro clinico di azoospermia ostruttiva congenita bilaterale (CBAVD), diagnosticata secondo i criteri delle Linee Guida per l'analisi del gene CFTR (Dequeker et al, 2009). In presenza di CBAVD accertata e formulata dal consulente andrologo/urologo, è necessario eseguire l'analisi di I livello delle mutazioni CFTR, unitamente all'analisi dei polimorfismo PoliT e poliTG nell'introne 8, successivamente seguita dall'analisi di II livello con la ricerca di macrodelezioni e riarrangiamenti genici. Il III livello di analisi (DHPLC e sequenziamento) va eseguito quando il I e II livello hanno evidenziato una o nessuna mutazione CFTR.
- nelle femmine: quando il partner è risultato eterozigote (portatore di una sola mutazione) o eterozigote composto (portatore di due mutazioni diverse); in tale caso vanno previsti i test di I, II e III livello.
- In entrambi i sessi va comunque valutata l'opportunità di eseguire il test in presenza di storia familiare positiva per fibrosi cistica e condizioni correlate.

Nel percorso PMA i test genetici di cui sopra possono essere eseguiti nell'ambito del SSR unicamente in presenza delle indicazioni sopra elencate.

Non devono essere eseguiti altri test genetici di significato non ancora accertato. Le indicazioni di cui sopra andranno rivalutate su base biennale, alla luce delle nuove acquisizioni scientifiche.

Per il corretto utilizzo dei test genetici l'iter dovrebbe iniziare quindi da una consulenza del genetista medico che verifichi e consigli l'appropriato percorso diagnostico per i test qui trattati (cariotipo, microdelezioni del cromosoma Y, mutazioni CFTR), e ne spieghi il significato, i limiti, l'attendibilità, la specificità e l'opportunità.

Per i test di cui sopra va sempre ottenuto il consenso dopo adeguata informazione sul test specifico (utilizzare consensi informati e informativa specifica).

Il risultato del test, sia normale sia patologico, deve essere consegnato da uno specialista in genetica medica che ne spieghi il significato, o accompagnato da una relazione scritta che ne illustri in termini comprensibili al pubblico e nei dettagli il significato ed i limiti diagnostici.

Bibliografia

Krausz C. Degl'Innocenti S. 2006; Y chromosome and male infertility: update 2006. *Frontiers in Bioscience*. 11:3049-61

Castellani C. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice 2008; *Journal of Cystic Fibrosis* 7: 179-196

Dequeker E. et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR related disorders: updated European recommendations 2009; *European Journal of Human Genetics* 17:51-65

Stuppia L. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs 2005; *European Journal of Human Genetics* 13:959-964

Gekas J. et al. Place du caryotype feminine en assistance médicale à la procreation (AMP) 2003 ; *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 :66-69

Vincent M.C. et al. Cytogenetic investigations in infertile men with low sperm counts : a 25-year experience 2001; *Journal of Andrology* 23:18-22

Cruger D.G. et al. Genetic analysis of males from intracytoplasmic sperm injection couples 2003. *Clinical Genetics* 64:798-803

Simoni M. et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004; *International Journal of Andrology* 27:240-249



Direzione Sanità
Settore Assistenza Specialistica e Ospedaliera

Data 18-06-2009
Protocollo 23230/DB2005

Ai Responsabili dei Centri
Pubblici e Privati di Procreazione
Medicalmente Assistita della
Regione Piemonte

L O R O S E D I

OGGETTO: Sentenza Corte Costituzionale. Comunicazione.

Con la sentenza n° 151 del 1 aprile 2009, pubblicata sulla G.U. del 13 maggio 2009, la Corte Costituzionale ha dichiarato l'illegittimità di alcune parti dei commi 2 e 3 dell'art. 14 della legge 19 febbraio 2004, n° 40 (Norme in materia di procreazione medicalmente assistita); si ricorda, pertanto, che quando la Corte Costituzionale dichiara l'illegittimità di una norma, la stessa cessa di avere efficacia dal giorno successivo alla sua pubblicazione, come peraltro è a Vostra conoscenza.

Conseguentemente, la decisione clinica e la personalizzazione del piano terapeutico individuale per ogni paziente e coppia è di stretta competenza dello specialista, ricordando la limitazione della crioconservazione embrionale al minimo indispensabile.

Si rammenta, altresì, che vi deve essere riscontro del piano terapeutico individuato nel consenso informato della coppia, in attesa delle indicazioni derivanti dai lavori della Commissione istituita presso il Ministero della Salute.

Cordiali saluti.

Il Direttore Regionale
Vittorio Demicheli

AS

ALLEGATO 2

Centri	Tipo	Coppie	cicli	I.U.	compl	grav.	perse	aborti	parti	sing	gem	trigem	nati	G/IU%
10001	1	115	115	113	0	11	0	3	8	6	2	0	10	9,7
10002	2	58	58	56	0	10	3	1	6	6	0	0	6	17,8
10003	1	144	271	256	0	19	3	7	9	9	0	0	9	7,4
10004	1	69	265	265	0	13	0	0	13	13	0	0	13	4,9
10007	2	166	261	216	0	37	0	8	29	25	4	0	33	17,1
10008	3	180	180	179	0	9	0	2	7	6	1	0	7	5
10009	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10010	1	24	49	42	0	6	1	0	5	5	0	0	5	14,3
10013	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10014	1	34	38	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10016	1	4	7	6	0	1	0	0	3	3	0	0	3	16,6
10017	2	14	15	15	0	3	1	0	2	1	0	1	4	20
10018	1	122	275	255	0	29	0	7	22	22	0	0	22	11,3
10019	1	23	36	34	0	4	0	0	4	4	0	0	4	11,8
10022	2	18	22	18	0	2	0	0	2	2	0	0	2	11,1
10023	3	76	90	85	0	5	0	0	5	4	1	0	6	5,9
10024	2	15	20	15	0	3	0	1	2	2	0	0	2	20
10025	1	65	190	182	0	23	0	4	19	19	0	0	19	12,6
10026	1	30	75	64	2	4	0	0	4	4	0	0	4	6,2
10027	1	38	51	45	0	8	3	2	3	3	0	0	3	17,7
10029	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10030	2	69	111	79	0	19	0	0	19	17	2	0	21	24
10031	2	48	48	48	0	5	0	0	5	5	0	0	5	10,4
10033	2	50	80	60	0	10	10	3	7	7	0	0	7	16,6
10034	2	5	5	5	0	2	0	0	2	2	0	0	2	40
10035	1	8	22	16	0	4	0	2	2	2	0	0	2	25
Tot. Regionale		1375	2284	2088	2	227	21	40	178	167	10	1	189	10,8
tot. Pubblici		676	1394	1312	2	122	7	25	92	90	2	0	94	9,3
tot.priv. Accreditati		256	270	264	0	14	0	2	12	10	2	0	13	5,3
tot. privati		443	620	512	0	91	14	13	74	67	6	1	82	17,7

legenda:

1 pubblico

2 privato

3 privato

accreditato per

ginecologia

Regione Piemonte - PMA 2 Livello anno 2007																							
CENTRI	10001	10003	10018	10027	10008	10023	10002	10007	10013	10017	10029	Totale Pubblici	Totale Accred.	Totale Privati	Totale regionale								
n. Coppie	157	175	219	66	653	232	123	304	19	99	77	617	885	622	2124								
Coppie FR	48	7	6	3	20	23	61	304	2	7	27	64	43	401	508								
Cicli a fresco	157	244	248	93	653	275	123	425	23	114	92	742	928	777	2447								
OPU	157	227	235	84	566	259	108	369	19	112	76	703	825	684	2212								
ET	142	177	164	74	495	230	105	313	19	103	63	557	725	603	1885								
Cicli FIV	38	88	75	23	442	164	30	94	0	64	29	224	606	217	1047								
FIV OPU	38	81	74	22	364	155	26	84	0	62	25	215	519	197	931								
FIV ET	34	56	50	21	320	142	26	71	0	58	22	161	462	177	800								
Cicli ICSI	119	156	173	70	211	111	93	331	23	50	63	518	322	560	1400								
ICSI OPU	119	146	161	62	202	104	82	285	19	50	51	488	306	487	1281								
ICSI ET	108	121	114	53	175	88	79	242	19	45	41	396	263	426	1085								
Grav.TOT	31	48	44	18	174	58	32	81	3	42	27	141	232	185	558								
Grav.Perse	0	1	1	7	0	0	1	0	3	0	1	9	0	5	14								
Grav. FIV	9	11	16	7	111	36	11	22	0	24	12	43	147	69	259								
Aborti FIV	5	5	5	1	30	2	0	4	0	3	3	16	32	10	58								
Grav. ICSI	22	37	28	11	63	22	21	59	3	18	15	98	85	116	299								
Aborti ICSI	4	9	5	1	12	2	5	10	?	2	4	19	14	21	54								
Parti FIV	4	5	9	4	79	33	9	18	?	20	8	22	112	55	189								
Sing. FIV	4	3	7	2	54	27	8	13	?	13	5	16	81	39	136								
Gen. FIV	0	2	2	2	21	4	1	5	?	6	3	6	25	15	46								
Trigem FIV	0	0	0	0	4	2	0	0	?	1	0	0	6	1	7								
Parti ICSI	18	28	20	5	52	20	15	47	?	16	10	71	72	88	231								
Sing. ICSI	15	25	15	5	40	17	10	33	?	10	6	60	57	59	176								
Gen. ICSI	3	3	4	0	10	1	5	14	?	6	4	10	11	29	50								
Trigem ICSI	0	0	1	0	2	2	0	0	?	0	0	1	4	0	5								
FER. E.T.	0	3	0	0	7	8	0	4	0	1	13	3	15	18	36								
Grav.FER	0	0	0	0	1	3	0	1	0	0	6	0	4	7	11								
FO ET	0	1	7	0	66	21	0	67	0	0	1	8	87	68	163								
Grav FO	0	0	0	0	9	1	0	15	0	0	0	0	10	15	25								

FER.ET: trasferimento embrionario da embrioni crioconservati

FO.ET: trasferimento embrionario da oociti crioconservati

Regione Piemonte - PMA 2 Livello anno 2007															
CENTRI	10001	10003	10018	10027	10008	10023	10002	10007	10013	10017	10029	Totale Pubblici	Totale Accred.	Totale Privati	Totale regionale
Coppie	157	175	219	66	653	232	123	304	19	99	77	617	885	622	2124
Cicli Iniziati	157	244	248	93	653	275	123	425	23	114	92	742	928	777	2447
OPU	157	227	235	84	566	259	108	369	19	112	76	703	825	684	2212
ET	142	177	164	74	495	230	105	313	19	103	63	557	725	603	1885
Gravidanze	31	48	44	18	174	58	32	81	3	42	27	141	232	185	558
Complicanze	0	0	0	0	0	8	2	0	0	1	0	0	8	3	11
Aborti	9	14	10	2	42	4	5	14	?	5	7	35	46	31	112
GEU	0	0	3	0	3	0	0	1	?	0	1	3	3	2	8
Morti intraut.	0	0	1	0	0	0	1	0	?	0	0	1	0	1	2
Interruz terap.	0	0	0	0	1	1	1	1	?	1	0	0	2	3	5
Parti totali	22	33	29	9	128	53	24	65	?	36	18	93	181	143	417
Grav. perse	0	1	1	7	0	0	1	0	3	0	1	9	0	5	14
Grav. singole	19	28	22	7	94	44	18	46	?	23	11	76	138	98	312
Grav. gemel.	3	5	6	2	31	5	6	19	?	12	7	16	36	44	96
Grav. trigem.	0	0	1	0	6	4	0	0	?	1	0	1	10	1	12
Grav/cicli	19,7%	19,7%	17,7%	19,4%	26,6%	21,1%	26,0%	19,1%	?	36,8%	29,3%	19,0%	25,0%	23,8%	22,8%
Grav/OPU	19,7%	21,1%	18,7%	21,4%	30,7%	22,4%	29,6%	22,0%	15,8%	37,5%	35,5%	20,1%	28,1%	27,0%	25,2%
Grav./ET	21,8%	27,1%	26,8%	24,3%	35,2%	25,2%	30,5%	25,9%	15,8%	40,8%	42,9%	25,3%	32,0%	30,7%	29,6%
Parti/cicli	14,0%	13,5%	11,7%	9,7%	19,6%	19,3%	19,5%	15,3%	?	31,6%	19,6%	12,5%	19,5%	18,4%	17,0%
Parti /OPU	14,0%	14,5%	12,3%	10,7%	22,6%	20,5%	22,2%	17,6%	?	32,1%	23,7%	13,2%	21,9%	20,9%	18,9%
Parti/ETI	15,5%	18,6%	17,7%	12,2%	25,9%	23,0%	22,9%	20,8%	?	35,0%	28,6%	16,7%	25,0%	23,7%	22,1%
Parti /coppie	14,0%	18,9%	13,2%	13,6%	19,6%	22,8%	19,5%	21,4%	?	36,4%	23,4%	15,1%	20,5%	23,0%	19,6%

OPU: prelievo ovocitario
ET: trasferimento embrionario
GEU: gravidanze extrauterine
GRAV. PERSE: gravidanze perse al monitoraggio

Gentile Sig.ra,

in rari casi le coppie infertili che iniziano il percorso di PMA hanno in partenza un rischio di patologia genetica o malformativa per i propri figli superiore a quello della popolazione generale, che è compreso fra il 3% e il 6%.

Lo scopo di questo questionario è di fornire a Lei, al Suo partner e al Suo ginecologo un aiuto per riconoscere le condizioni associate a un rischio significativo per le malattie suddette, per poterle prevenire.

La invitiamo pertanto a compilare il questionario allegato, che comprende domande relative alle malattie eventualmente presenti nella Sua famiglia e in quella del Suo partner.

Per le domande che fanno riferimento ai Suoi familiari, è possibile che Lei non sia sicura delle risposte da fornire, ma ricordi che sono di interesse solo le malattie dei familiari diretti (“di sangue” o “biologici”) e non di quelli acquisiti. Per l'importanza e la delicatezza dell'argomento, se avesse dei dubbi, Le consigliamo di consultarsi con qualche Suo/a familiare con cui sia in particolare confidenza.

Poiché in ogni famiglia, allargando sufficientemente il cosiddetto “albero genealogico”, si incontrano inevitabilmente persone affette da malattie genetiche o sospette tali, al fine di individuare solo le condizioni che La espongono al maggior rischio, Le consigliamo di concentrare la Sua attenzione su tre generazioni compresa la Sua e quella del Suo partner, a meno che una particolare malattia non colpisca molti membri della famiglia. Sono quindi particolarmente importanti le notizie riguardanti i Suoi genitori, fratelli/sorelle ed eventuali figli (familiari di primo grado) e i Suoi zii/zie, e nonni (familiari di secondo grado) e i Suoi cugini/e.

Il seguente questionario va compilato con l'aiuto del medico del centro di PMA e va inserito obbligatoriamente nella cartella clinica di PMA.

Data

Firma

QUESTIONARIO

1. Da quanti anni presentate problemi riproduttivi?
2. I vostri problemi riproduttivi sono :
infertilità?
aborti ripetuti?
nati morti?
3. Esiste una parentela (consanguineità) tra Lei e il Suo partner? In caso affermativo, qual è il tipo preciso di parentela (ad es. cugini di primo grado, cioè figli di fratelli/sorelle, con i nonni in comune; cugini di secondo grado, ecc)?
4. Qual è la provenienza geografica Sua e del Suo partner? A Sua conoscenza, ci sono una o più malattie particolarmente frequenti in quest'area? Se sì, quali malattie?
5. Lei o il suo partner siete affetti da una malattia che sapete essere ereditaria o rara (ad es. distrofia muscolare, anemia ereditaria) o da una malattia cronica ad esordio nell'infanzia o nei primi decenni di vita?
6. Siete a conoscenza di casi di bambini morti da piccoli nelle vostre famiglie? Se sì, con quale diagnosi?
7. Qualche componente della famiglia ha avuto aborti o nati morti?
8. Qualche componente della sua famiglia ha avuto una menopausa precoce (prima dei 40 anni)?
9. Siete a conoscenza di casi di una malattia chiamata "fibrosi cistica" nelle vostre famiglie?
10. Lei o il Suo partner siete affetti da una malformazione congenita, anche se lieve e/o corretta chirurgicamente (ad es. labio/palatoschisi, cardiopatia congenita, polidattilia)?
11. Nella Sua famiglia o in quella del Suo partner esistono malattie rare, o comunque gravi, ad esordio alla nascita o nei primi decenni di vita e con decorso cronico con necessità di ausili, ad es. per la respirazione (ventilatori automatici) o per gli spostamenti (carrozzine) e/o decesso in giovane età (entro i 50 anni)?
12. Ci sono casi di ritardo dello sviluppo mentale o gravi difficoltà scolastiche, tali da richiedere un'insegnante di sostegno, malformazioni congenite, soggetti con caratteristiche fisiche, a partire dal viso, nettamente non comuni?
13. Lei è affetta da qualche malattia cronica (epilessia, diabete, malattie renali, cardiopatie)?

Se le risposte a queste domande sono tutte negative, in partenza il "rischio genetico" per la gravidanza in corso, pur non essendo uguale a zero, non è superiore a quello delle donne della Sua età; pertanto non vi sono indicazioni ad eseguire indagini genetiche specifiche. Se una o più risposte al questionario saranno positive o se Lei dovesse avere dei dubbi, Le consigliamo di rivolgersi al Servizio di Genetica Medica per una consulenza genetica.

Da compilarsi con l'aiuto del medico del centro di PMA.

Data

Firma