



LA FECONDAZIONE ETEROLOGA

14

INDICE

La Fecondazione Eterologa	p. 03
Donazione di ovociti	p. 06
• In quali casi è indicata?	p. 06
• Come si articola il programma di ovodonazione	p. 06
• Chi sono le donatrici?.....	p. 09
Procedura per l'importazione di ovociti dall'estero	p. 11
Numero di ovociti da destinare alla donazione	p. 12
Ciclo di trattamento	p. 12
Trattamento farmacologico	p. 13
Programmazione del trattamento	p. 14
Fecondazione degli ovociti e trasferimento di embrioni	p. 19
Risultati dei trattamenti con donazione di ovociti	p. 20
Donazione di gameti maschili (spermatozoi)	p. 22
• In quali casi è indicata?.....	p. 22
• Come si articola il programma di donazione di seme	p. 22
• Chi sono i donatori?	p. 24
Ciclo di trattamento	p. 24
Bibliografia	p. 26



LA FECONDAZIONE ETEROLOGA

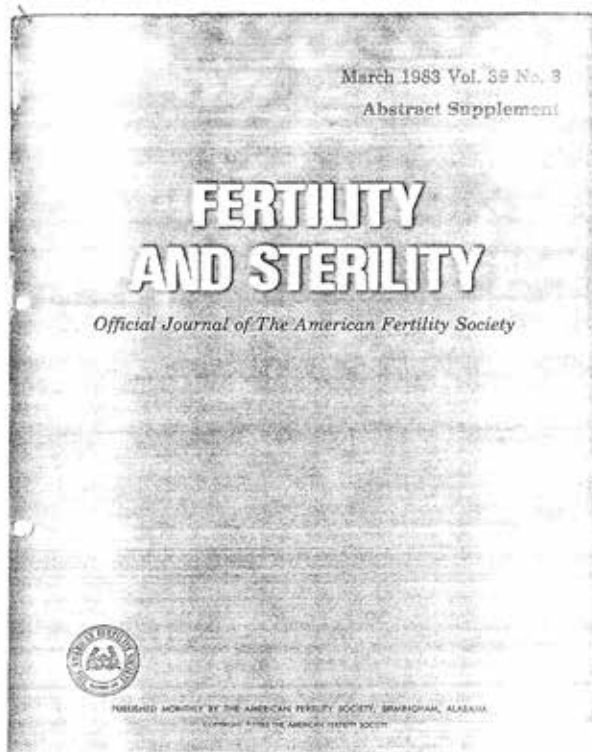
La **Fecondazione Eterologa**, o fecondazione mediante donazione di gameti, è il processo attraverso il quale una coppia ricorre ai gameti (ovociti o spermatozoi) di una donatrice/donatore per poter realizzare il proprio desiderio di genitorialità in quanto i propri sono assenti o dotati di una potenzialità riproduttiva estremamente ridotta o nulla.

La fecondazione eterologa può prevedere la donazione del gamete femminile (**donazione di ovociti**) o del gamete maschile (**donazione di seme**). Rare volte può essere necessario il ricorso ad entrambi i gameti (**doppia donazione**).

La donazione del seme è una tecnica utilizzata con successo in tutto il mondo da oltre 50 anni. Prima degli anni '80, la procedura prevedeva solo inseminazioni "in vivo", deponendo il seme di donatore all'interno della vagina. Dagli anni '80, il seme di donatore viene utilizzato anche nelle tecniche di fecondazione in vitro qualora coesista un fattore di infertilità femminile. Da allora, inoltre, si utilizzano solo campioni di seme crioconservato allo scopo di ricontrollare a distanza gli esami infettivologici del donatore (la c.d. quarantena).



Per la donazione di ovociti, invece, si è dovuto ovviamente attendere l'avvento delle tecniche di fecondazione in vitro e la prima gravidanza con questa metodica è stata ottenuta nel 1983 dal gruppo di ricercatori Australiani di Alan Trounson e Carl Wood, pionieri della PMA⁽¹⁾. Da allora, la donazione di ovociti si è diffusa rapidamente in tutto il mondo.⁽²⁾



TUESDAY, APRIL 19, 1983
PLENARY SESSION III
9:00 A.M. to 10:00 A.M.

Pregnancy Established in an Infertile Recipient Patient After Transfer of a Donated Embryo Fertilized in Vitro. JOHN LLETON, M.B., B.S., ALAN TROUNSON, M.B.C., PH.D., ANGELO CONTI, LUCA GIANNAGLI, AND CARL WOOD, M.B., B.S. *Department of Obstetrics and Gynecology, Monash University, Queen Victoria Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australia.*

The first case of a human pregnancy initiated by the transfer of a donated embryo fertilized in vitro is reported. The recipient was a 38-year-old woman complaining of infertility for 18 years due to her husband's azoospermia. Twenty-two cycles of artificial insemination by donor (AID) were unsuccessful, and she was excluded from the in vitro fertilization program. The donor was a 42-year-old woman complaining of 4 years' primary infertility due to tubal disease. In her first attempt at oocyte collection in the in vitro fertilization program, five oocytes were obtained. Four oocytes were fertilized by the donor's husband's sperm, and one oocyte was fertilized by sperm from a donor matched to the husband of the recipient. All five oocytes were fertilized. One 3-cell embryo and two 4-cell embryos were transferred to the donor, and the one 4-cell embryo fertilized by donor sperm was transferred to the recipient. Synchronization of the donor and recipient for embryo transfer was made by matching changes in urinary luteinizing hormone (LH) excretion rates in the donor and the recipient and plasma LH concentration in the recipient prior to laparoscopy and ovulation. The onset of the LH surge occurred at 3:00 P.M. on day 13 in the recipient and at 4:00 A.M. on day 14 in the donor. Pregnancy has been established in the recipient but not in the donor.

I Registri Nazionali ed Internazionali stimano che la fecondazione eterologa rappresenti oggi circa il 10% di tutti i trattamenti di PMA eseguiti.

Fin dall'inizio della sua attività (dal 1985 presso la casa di cura Villa Regina e dal 1995 presso la sede attuale) il Centro S.I.S.Me.R è stato in grado di offrire alle coppie anche un programma di donazione di ovociti e di seme all' interno, per la prima volta al mondo, di un contesto di reciproca solidarietà⁽³⁾. Tale programma era basato su un sistema mediante il quale il partner maschile di una coppia in trattamento che accettava di donare il proprio liquido seminale otteneva una riduzione dei tempi di attesa per ricevere ovociti donati per la propria partner.

Purtroppo però, successivamente, per 10 anni (dal 2004 al 2014) la normativa che regola in Italia le tecniche di Fecondazione Assistita (la legge 40 del 2004) ha dichiarato illecita la fecondazione eterologa, costringendo decine di migliaia di coppie a ricorrere a trattamenti eseguiti all'estero⁽⁴⁾.

Il 9 Aprile 2014 la Corte Costituzionale ha dichiarato l'illegittimità del divieto alla fecondazione eterologa (Sentenza n.162). Da allora, ***anche in Italia è possibile eseguire nuovamente trattamenti di PMA con donazione di gameti. Resta vietata, invece, la donazione di embrioni.***

Come in quasi tutti i paesi Europei, anche in Italia la fecondazione eterologa è eseguita solo in Centri di PMA autorizzati e controllati dalle autorità nazionali competenti e viene effettuata osservando **Direttive Europee** comuni a tutti i Paesi che le hanno sottoscritte (direttive 2006/17/CE, 2006/86/CE, 2015/565/CE, 2015/566/CE e 2012/39/UE che attuano la direttiva 2004/23/CE). In Italia tali direttive sono state recepite con i D. Lgs 191/2007, 16/2010 e 85/2012 D.L. 25 gennaio 2010 n. 16. In molti paesi Europei, inclusa l'Italia, la ***donazione di gameti è coperta dall'anonimato. Questo significa che donatori e riceventi non potranno venire a conoscenza delle rispettive identità per alcun motivo.*** I dati clinici del donatore/donatrice potranno essere resi noti esclusivamente al personale sanitario solo in casi straordinari, dietro specifica richiesta e con procedure istituzionalizzate, per eventuali problemi medici della prole, ma in nessun caso alla coppia ricevente.

La condizione stessa di infertilità è causa di un grande malessere psicologico, e la decisione della coppia di sottoporsi a trattamenti per l'infertilità richiede spesso un processo di maturazione emotiva anche in caso di trattamenti omologhi, cioè utilizzando i gameti della coppia. La donazione di gameti può rendere ancora più complesso e lungo questo processo in quanto implica la ricerca di un figlio con patrimonio genetico estraneo ad almeno uno dei due partners. Possono essere necessari più incontri chiarificatori per arrivare ad una decisione finale (sia essa positiva o negativa), e per questo il personale Medico ed Infermieristico e lo Psicologo di S.I.S.Me.R. sono sempre a disposizione. Il presente fascicolo ha lo scopo di integrarsi in questo percorso informativo.

ASPETTI PSICOLOGICI DELLA DONAZIONE DI GAMETI

Lungo il viaggio che ha come meta la nascita di un figlio, si può prendere la direzione della donazione di gameti. Le coppie che decidono di provare questa opportunità manifestano spesso delle perplessità, la maggior parte delle quali sono frutto di pregiudizi e di una scarsa conoscenza nei confronti di questo percorso. I dubbi principali vertono sulla paura di non sentirsi e di non essere riconosciuti come il vero genitore di quel figlio tanto desiderato, attribuendo a chi dona un gamete (ovocita o spermatozoo) una valenza genitoriale che non ha. Una volta fatta la scelta di questo tipo di procreazione, il nascituro metterà le sue radici all'interno della coppia che lo ha desiderato e cercato come frutto della propria unione. Il colloquio psicologico, che precede la firma dei consensi, pone l'attenzione sull'importanza della scelta responsabile e sulla presa di coscienza rispetto al reale significato di diventare



madre e padre affinché la coppia si senta esattamente come tutte le altre coppie che provano ad avere figli.

DONAZIONE DI OVOCITI

In quali casi è indicata?

Coppie di coniugi o conviventi di sesso diverso, maggiorenni, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi in cui la partner femminile non può avere figli con il proprio patrimonio genetico e/o per la quale nessun trattamento medico o chirurgico può risolvere la condizione di infertilità.

In particolare:

- Donne con ipogonadismo ipergonadotropo (menopausa conclamata, precoce o fisiologica)
- Donne in avanzata età riproduttiva ma comunque in età potenzialmente fertile (età massima di 51 anni).
- Donne con ridotta riserva ovarica dopo fallimento di fecondazione omologa.
- Donne con ovociti e/o embrioni di scarsa qualità o ripetuti tentativi di concepimento falliti tramite tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)
- Donne con fattore iatrogeno di infertilità.
- Donne che sanno di essere affette da o portatrici di un significativo difetto genetico o che hanno nella propria storia familiare una patologia genetica con diagnosi non esaustiva, condizione in cui anche la diagnosi preimpianto (PGT) non è eseguibile.

Come si articola il programma di ovodonazione?

Una fase preliminare che prevede:

1) Una consulenza iniziale con un medico del Centro finalizzata alla raccolta dei dati anamnestici della coppia, alla valutazione degli esami già eseguiti, alla eventuale richiesta di ulteriori esami e alla diagnosi di infertilità. A discrezione del medico, o se ritenuto necessario dalla coppia, può essere eseguito un secondo colloquio preliminare. Solo qualora siano presenti i requisiti previsti dalle normative vigenti, la coppia può usufruire del programma di ovodonazione.

2) Preparazione al trattamento:

- esecuzione da parte della coppia degli esami preliminari richiesti (**Tav. 1**) ed invio degli esiti tramite e-mail (dono.pazienti@sismer.it).



Completati e controllati gli esami da parte del personale di S.I.S.Me.R., la presenza della coppia è richiesta al Centro per:

- consulenza psicologica che deve certificare l'assenza di controindicazioni al trattamento
- firma del consenso informato (consultabile su www.sismer.it/clinica/medicina-della-riproduzione/)
- crioconservazione di un campione di liquido seminale qualora venga ritenuto utile dal medico specialista responsabile del programma per la coppia
- raccolta delle principali caratteristiche fenotipiche di entrambi i partners (gruppo etnico, altezza, peso, colore degli occhi e dei capelli, carnagione, eventuali segni particolari)

Al completamento di queste due fasi, alla coppia viene assegnato un codice univoco e viene inserita nella lista di attesa per il reperimento della donatrice idonea.



TAVOLA 1 - Esami preliminari richiesti per il programma di donazione di ovociti (RICEVENTI)

	Partner femminile	Partner maschile
A) Esami validi sempre	GRUPPO SANGUIGNO	GRUPPO SANGUIGNO
	ANTITROMBINA III, OMOCISTEINA, APCR, PROTEINE C e S, LAC	G6PDH e ELETTROFORESI DELL'EMOGLOBINA
	ELETTROFORESI DELL'EMOGLOBINA	CARIOTIPO SU SANGUE PERIFERICO
		SCREENING FIBROSI CISTICA
B) Esami validi 3-6 mesi	ANTICORPI ANTI HIV	ANTICORPI ANTI HIV
	ANTICORPI E ANTIGENE (HBsAg) EPATITE B	ANTICORPI E ANTIGENE (HBsAg) EPATITE B
	ANTICORPI EPATITE C	ANTICORPI EPATITE C
	VDRL-TPHA	VDRL-TPHA
	ROSOLIA, TOXOPLASMA, CMV	CMV
	TAMPONE PER: GONOCOCCO, CLAMYDIA T., MICOPLASMA G.	
C) Esami validi 12 mesi	PAP/THIN PREP TEST	
	ECOGRAFIA PELVICA	
	MAMMOGRAFIA/ ECOGRAFIA	
	TSH-FT4	
	AZOTEMIA, GLICEMIA, COLESTEROLO, HDL, CREATININA	
D) Esami su richiesta specifica	ISTEROSCOPIA	FISH SUGLI PERMATOZOI
	ECG e/o VISITA CARDIOLOGICA	
	FATTORE II, FATTORE V, FATTORE VII	
ALTRO		

Chi sono le donatrici?

Le donatrici sono donne sane di **età non inferiore ai 20 anni e non superiore ai 35 anni** che decidono di donare i loro ovociti ad altre donne su base volontaria e altruistica. In Europa è rigorosamente vietata la “commercializzazione dei gameti”, cioè la donazione dietro remunerazione, ma in quasi tutti i paesi Europei un “rimborso adeguato” all’impegno fisico e di tempo richiesto è considerato assolutamente lecito. In Italia è invece vietata qualsiasi forma di rimborso alle donatrici.

In osservanza alle Direttive Europee, le potenziali donatrici vengono sottoposte ad una serie di consulenze specialistiche ed esami che sono comuni a tutti i Paesi che le hanno sottoscritte.

In particolare, le donatrici eseguono:

- valutazione iniziale per analizzare la **anamnesi personale e familiare** per patologie gravi e malattie ereditarie, risalendo fino alla seconda generazione ascendente. Non possono donare le persone adottate.
- **studio psicologico** attraverso colloquio e test specifici per escludere l’esistenza di disturbi psicologici, psichiatrici o stili di vita inadeguati e per confermare la assoluta volontarietà dell’atto di donazione.
- **analisi ematiche cliniche e sierologiche** per valutare lo stato di salute della donna e per escludere il rischio di trasmissione di Epatite B, Epatite C, HIV, Sifilide, Herpes genitalis e CMV.
- **esami genetici**: mappa cromosomica e screening per fibrosi cistica, beta talassemia, favismo e trombofilia. Questi elencati sono i test obbligatori, ma spesso la donatrice è valutata anche per le altre mutazioni **più frequenti** di malattie autosomiche recessive o legate al cromosoma X quali le emofilie, l’X-fragile, la atrofia muscolare spinale, alcune distrofie. Inoltre, e solo nel caso in cui la coppia lo desideri e ne faccia specifica richiesta, è possibile effettuare uno studio di compatibilità genetica tra la donatrice ed il marito/partner della ricevente. Questo studio consiste nell’analisi della informazione genetica di oltre 300 malattie recessive **più rare** per controllare che la donatrice ed il paziente non condividano mutazioni.
- **controllo ginecologico**: accurata visita, valutazione ormonale, esame citologico e tampone cervico-vaginale per Chlamydia Trachomatis, Gardnerella, Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Genitalis, Ureaplasma Urealyticum, enterobatteri e miceti.

Qualora la donatrice superi tutti i test e gli esami elencati, e risulti quindi idonea, deve sottoscrivere il consenso informato alla donazione. Ad ogni donatrice viene assegnato un **codice unico** per l’identificazione e tracciabilità



nel contesto della riservatezza, della privacy e per garantire l'anonimato. La donatrice viene quindi inserita nella banca dati allegando tutti gli esiti degli esami, il gruppo etnico e le caratteristiche fenotipiche. La successiva raccolta di ovociti prevede che la donatrice venga sottoposta ad una stimolazione ovarica (di durata mediamente variabile tra gli 8 ed i 12 giorni) e ad una successiva manovra chirurgica (solitamente in anestesia) per il prelievo degli ovociti.

Nella maggior parte dei casi gli ovociti prelevati vengono crioconservati mediante vitrificazione all'interno di cryotop contenenti ciascuna 2-3 ovociti e marcate con un codice unico europeo (SEC). Vengono poi stoccati in contenitori di azoto liquido, le c.d. banche di ovociti, in attesa di essere destinati ad una coppia ricevente compatibile.

Tutte le donatrici devono avere le caratteristiche previste dalle normative, ma possono essere:

A) partner femminili di coppie che si sottopongono a cicli di PMA per infertilità e che accettano di donare alcuni degli ovociti che verranno prelevati. Possono anche essere donne che si sono sottoposte in passato a PMA e che hanno congelato gameti e, non volendo più utilizzarli, decidono successivamente di metterli a disposizione per la donazione ad altre donne.

Nei centri S.I.S.Me.R. tutte le pazienti in trattamento, e che hanno i criteri richiesti, possono esprimere la volontà di donare alcuni ovociti ad altre donne. In questo caso, la donazione è un puro atto di solidarietà tra donne che condividono il problema della infertilità. In concreto, però, gli ovociti che derivano da questa fonte sono pochissimi per vari motivi. La maggior parte delle pazienti trattate hanno una età superiore ai 35 anni e quelle di età inferiore non sempre accettano di donare. Inoltre, coloro che esprimono la volontà di donare gameti al momento della firma del consenso non sempre dispongono poi di un numero di ovociti sufficiente da poterne destinare alcuni alla donazione. A queste donne, per il "semplice gesto" di avere espresso la volontà di donare, S.I.S.Me.R dona a propria volta un trattamento successivo (un prelievo di ovociti o un eventuale trasferimento di embrioni crioconservati), indipendentemente dal fatto che si ottengano ovociti per la donazione.

B) giovani donne non infertili che in modo spontaneo e altruistico decidono di donare i propri gameti ad altre donne. Come precedentemente riportato, in Italia le donatrici non possono ricevere alcun tipo di rimborso per l'atto di donazione dei propri gameti e mancano inoltre campagne atte a promuovere la cultura alla donazione di gameti. Cultura non certo favorita dai 10 anni di divieto alla fecondazione eterologa imposto dalla Legge 40. Il reperimento delle donatrici volontarie è quindi, allo stato attuale, molto difficile. I tempi di attesa sono imprevedibili e possono essere anche di anni, sebbene recentemente sempre più donne decidano di conservare i propri

ovociti per poter posporre la gravidanza. Tra queste, alcune donano ovociti spontaneamente.

In conformità alle Direttive Europee sottoscritte dall'Italia, è comunque **possibile importare ovociti dall'estero**. Tutti i Centri che importano ed esportano gameti sono controllati e autorizzati dalle autorità locali competenti che certificano la corretta attuazione delle Direttive Europee e delle leggi/normative nazionali.

Per ridurre i tempi di accesso al trattamento, le coppie in lista di attesa possono quindi scegliere di ricevere ovociti crioconservati **da donatrici** selezionate e trattate in **Centri esteri**, con la certezza che le procedure utilizzate sono condivise dalla Comunità Europea, che i Centri esteri dispongono dell'autorizzazione all'esportazione di ovociti e che sono quindi sottoposti a regolari controlli dalle autorità competenti.

PROCEDURA PER L'IMPORTAZIONE DI OVOCITI DALL'ESTERO

Tutti i dati della coppia pronta a ricevere ovociti (c.d. coppia ricevente) vengono inviati al centro estero di riferimento in forma anonimizzata. Il centro estero invia una "proposta" (cioè i dati della donatrice identificata) per una verifica da parte dei medici di S.I.S.Me.R. Qualora l'idoneità della donatrice venga confermata, viene programmata la spedizione dei lotti degli ovociti. Al momento del ricevimento, presso S.I.S.Me.R. viene eseguito un ulteriore controllo della corrispondenza tra donatrice/ricevente e dei dati relativi alle condizioni di mantenimento dei lotti crioconservati durante il trasporto. Solo in caso di completa adeguatezza, gli ovociti vengono accettati e trasferiti nella Banca di S.I.S.Me.R. In caso contrario (evento raro ma possibile), gli ovociti vengono rispediti al Centro estero di provenienza.

Tutta questa fase di contatti preliminari tra i due Centri può richiedere mediamente 2-3 mesi, salvo imprevisti o casi particolari. È una fase delicata, durante la quale si verifica l'idoneità della donatrice, si individua e si assicura la compatibilità del gruppo sanguigno e si esegue il **c.d matching**, cioè la verifica della massima similitudine fenotipica (somiglianza fisica) possibile tra la donatrice e la ricevente e/o il suo partner. In questo modo viene agevolata l'integrazione del futuro bambino nel contesto familiare. Ovviamente il matching viene effettuato per tutti i casi di donazione di gameti, e non solo per quelli provenienti dall'estero. In caso di presenza nel partner maschile di una malattia genetica trasmissibile, il matching prevede anche la selezione di una donatrice non portatrice della malattia.

Qualora la coppia entri nel programma che prevede l'uso di ovociti provenienti da Centri esteri, il costo del trattamento include anche la quota richiesta dal Centro stesso. Tale quota non è prevista per gli ovociti provenienti da



donatrici del gruppo A essendo in questo caso un dono da parte di pazienti che sostengono loro stesse tutto il costo della procedura di PMA. Lo studio della compatibilità genetica richiesto eventualmente dalla coppia prevede un costo aggiuntivo.

NUMERO DI OVOCITI DA DESTINARE ALLA DONAZIONE

Il numero può variare in base all'origine degli ovociti:

- se provenienti da Centri esteri, il numero richiesto è di solito di sei. In casi specifici, può essere necessario richiedere un numero superiore in accordo con la coppia.
- se provenienti da donne trattate presso S.I.S.Me.R. (gruppo A), il numero è variabile (raramente superiore a 3)

CICLO DI TRATTAMENTO

Il ciclo di trattamento viene programmato nel momento in cui gli ovociti idonei (qualunque sia la loro provenienza) sono stoccati nella Banca di S.I.S.Me.R. Tutti i trattamenti prevedono quindi l'utilizzo di ovociti crioconservati tramite vitrificazione. La vitrificazione è una tecnica di congelamento messa a punto negli anni '90 per la conservazione dei gameti femminili e, dopo un decennio, diffusasi in tutto il mondo anche per la crioconservazione di embrioni. La prima gravidanza al mondo con ovociti vitrificati è stata ottenuta presso il centro S.I.S.Me.R di Bologna nel 1999, e proprio in un ciclo di ovodonazione⁽⁵⁾. Ad oggi, i dati della letteratura confermano che gli ovociti vitrificati, una volta sopravvissuti allo scongelamento (la percentuale di sopravvivenza è del 95%), hanno la stessa "qualità" degli ovociti freschi. L'unica differenza è che la loro inseminazione deve essere sempre eseguita con la tecnica ICSI, anche in caso di normalità dei parametri del liquido seminale del partner.

La coppia viene contattata tramite mail o telefono per la programmazione del trattamento e vengono prescritti i farmaci necessari. Qualora scaduti, viene richiesta la ripetizione degli esami infettivologici. Una volta ricevuti e controllati gli esami, inizia la fase clinica.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento farmacologico che deve eseguire la donna ricevente ha lo scopo di preparare l'endometrio (la mucosa interna dell'utero) ad "accogliere" l'embrione. Vengono utilizzati schemi terapeutici standardizzati che prevedono la somministrazione di estrogeni e progesterone. Se il ciclo mestruale è ancora regolare, il trattamento inizia il primo giorno del ciclo; se il ciclo è irregolare è richiesta la somministrazione preliminare di un'iniezione intramuscolare di un analogo del GnRH o di una pillola anticoncezionale per mantenere sotto controllo l'attività ovarica. In caso di menopausa conclamata, la terapia può essere iniziata in qualsiasi giorno. A volte, per decidere quando iniziare la terapia, può essere necessario eseguire un dosaggio preliminare di estradiolo, FSH e progesterone ed una ecografia.

Lo schema della terapia prevede la somministrazione di solo estradiolo (compresse o cerotti) per i primi 14 giorni e una successiva associazione con Progesterone (iniezioni sottocute o ovuli vaginali) dal 14° giorno.

Lo schema della terapia estro-progestinica può essere modulato a seconda di particolari necessità senza che ciò abbia ripercussioni negative sul trattamento.



PROGRAMMAZIONE DEL TRATTAMENTO

Nel momento in cui viene programmato l'inizio del trattamento, vengono comunicate alla coppia:

- la data in cui deve essere eseguita un'ecografia per la valutazione dell'endometrio. Di solito è intorno al 10° giorno del ciclo e può essere eseguita presso S.I.S.Me.R. o presso il ginecologo di fiducia
- la data in cui è necessaria la presenza al S.I.S.Me.R. del partner maschile che dovrà produrre il liquido seminale per l'inseminazione degli ovociti
- il giorno previsto per il trasferimento di embrioni, che potrà essere da due a cinque giorni dopo l'inseminazione.

Queste date potrebbero subire cambiamenti di alcuni giorni in base a condizioni specifiche di ogni singola coppia.

I **farmaci** utilizzati per il ciclo di trattamento non aumentano il rischio di malformazioni nei nati e non implicano rischi presenti e futuri per la salute della donna. Possono essere controindicati solo in presenza di condizioni specifiche (trombofilia, emicrania con aurea ecc). In questo caso, quando possibile, il trattamento può essere eseguito su ciclo spontaneo della paziente.

TRASFERIMENTO DI EMBRIONI DA SCONGELAMENTO DI OVOCITI/ EMBRIONI CRIOCONSERVATI

Signora Signor

OMOLOGA ETEROLOGA Tel.

U.M. Sincronizzazione analogo/EP

Data	Progynova compresse	Pleirys (fiale)	Ecografia di controllo	ET	Altro
	2 comp.				
	"				
	"				
	"				
	"				
	3 comp.				
	"				
	"				
	"				
	"				
	"		eeguire ECO		
	"				
	"				
	"	2 fiale s.c.			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			

MD PS PMA 1-10-4 rev.2

La terapia deve essere sempre continuata con lo stesso dosaggio (3 compresse di Progynova al dì e 2 fiale di pleyris al dì) e potrà essere interrotta solo quando indicato dai medici del Centro. Il Fertifol 400 mg può essere assunto da subito alla dose di 1 cpr al dì.



TRASFERIMENTO DI EMBRIONI DA SCONGELAMENTO DI OVOCITI/ EMBRIONI CRIOCONSERVATI

Signora Signor

OMOLOGA ETEROLOGA Tel.

U.M. Sincronizzazione analogo/EP

Data	Progynova compresse	Pleirys (fiale)	Ecografia di controllo	ET	Altro
	2 comp.				
	"				
	"				
	"				
	"				
	3 comp.				
	"				
	"				
	"				
	"				
	"		eeguire ECO		
	"				
	"				
	"	2 fiale s.c.			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			
	"	"			

MD PS PMA 1-104 rev.2

La terapia deve essere sempre continuata con lo stesso dosaggio (3 compresse di Progynova al dì e 2 fiale di pleyris al dì) e potrà essere interrotta solo quando indicato dai medici del Centro. Il Fertifol 400 mg può essere assunto da subito alla dose di 1 cpr al dì.



FECONDAZIONE DEGLI OVOCITI E TRASFERIMENTO DI EMBRIONI

Nello stesso giorno programmato per la raccolta del liquido seminale, gli ovociti vengono scongelati per l'inseminazione. L'inseminazione viene eseguita sempre con tecnica ICSI. Gli embrioni che ne derivano vengono mantenuti in coltura nel laboratorio fino al momento del trasferimento. Il momento adatto per il trasferimento e il numero di embrioni da trasferire sono determinati dai medici a seconda della storia clinica della coppia, del numero e delle caratteristiche degli embrioni e dalle circostanze particolari del ciclo di trattamento in corso. Non vengono mai trasferiti più di due embrioni e, spesso, nel programma di ovodonazione è considerata buona pratica medica (condivisa in tutto il mondo) il trasferimento di un singolo embrione.

Qualora il numero di embrioni ottenuto fosse superiore a quello idoneo per il trasferimento, gli embrioni sovrannumerari vengono crioconservati per successivi trasferimenti. È per questo motivo che al momento della firma del consenso alla coppia viene richiesto anche il consenso alla crioconservazione.

Il trasferimento degli embrioni è una manovra semplice e quasi sempre indolore. Dopo il trasferimento, la paziente rimane sdraiata per il tempo necessario prima di essere dimessa. Alla dimissione vengono fornite le informazioni sul proseguimento della terapia, sul comportamento da osservare e sulla data in cui eseguire il test di gravidanza ed il dosaggio di estradiolo e progesterone. Durante questo periodo di attesa la paziente può contattare S.I.S.Me.R. per qualsiasi dubbio o problema insorto, senza però interrompere mai la terapia programmata.

In caso di **test positivo**, la terapia deve essere continuata per altre 3-4 settimane e gli esami ripetuti ogni settimana per monitorare l'andamento della gravidanza e modulare la terapia in caso di necessità. La prima ecografia ostetrica deve essere eseguita verso la 7°-8° settimana.

In caso di **test negativo**, la terapia deve essere sospesa ed entro alcuni giorni comparirà una mestruazione. Qualora siano stati crioconservati embrioni, il nuovo trattamento può essere iniziato appena la paziente lo desidera, con la eccezione dei brevi periodi annuali di sospensione dell'attività dei Centri S.I.S.Me.R., durante i quali vengono eseguiti i controlli di qualità degli impianti tecnologici e della strumentazione.

La gravidanza da donazione di ovociti presenta un aumentato rischio di complicanze ostetriche (ipertensione, gestosi e diabete). Tale aumento è correlato in gran parte all'età materna della ricevente (solitamente avanzata), ma non è completamente escluso anche un effetto legato alla procedura stessa.⁽⁶⁾



Per questo motivo la pre-esistenza di condizioni patologiche che aumentino il rischio ostetrico (ipertensione, diabete latente, obesità etc.) può essere causa di non ammissione al programma. La comparsa di una di queste condizioni a ciclo iniziato può essere causa di sospensione.

In caso di completamento del percorso con esito positivo, invece, si raccomanda vivamente alle pazienti di osservare fin dall'inizio della gravidanza un comportamento tale da ridurre il rischio di complicanze ostetriche.

RISULTATI DEI TRATTAMENTI CON DONAZIONE DI OVOCITI

I risultati sono presentati nella **Tavola 2**. Con una media per paziente di meno di due trasferimenti (1,8), quasi la metà delle coppie (45,6%) ha ottenuto una gravidanza a termine. Così come per tutti i trattamenti per la infertilità (ma solo qualora l'indicazione al trattamento sia clinicamente corretta), anche per la donazione di ovociti la percentuale di gravidanza rimane costante ad ogni ciclo (**Tavola 2a**) e, quindi, la probabilità finale di successo per ciascuna coppia aumenta progressivamente ad ogni ciclo di trattamento (**Figura 1**). Se non si incontrano ostacoli imprevisti e insormontabili, i dati dimostrano che questo aumento è presente fino al 5°-6° ciclo di trattamento, raggiungendo valori superiori al 75%. Proseguire nel trattamento dopo precedenti ripetuti fallimenti è sempre una scelta difficile, sia per il grande coinvolgimento psicologico che per motivi logistici e/o economici, e molte coppie sospendono precocemente i trattamenti. Nel campo dell'infertilità, però, il percorso terapeutico dovrebbe prevedere l'"esposizione" ad almeno tre cicli per esprimere la sua reale efficacia.

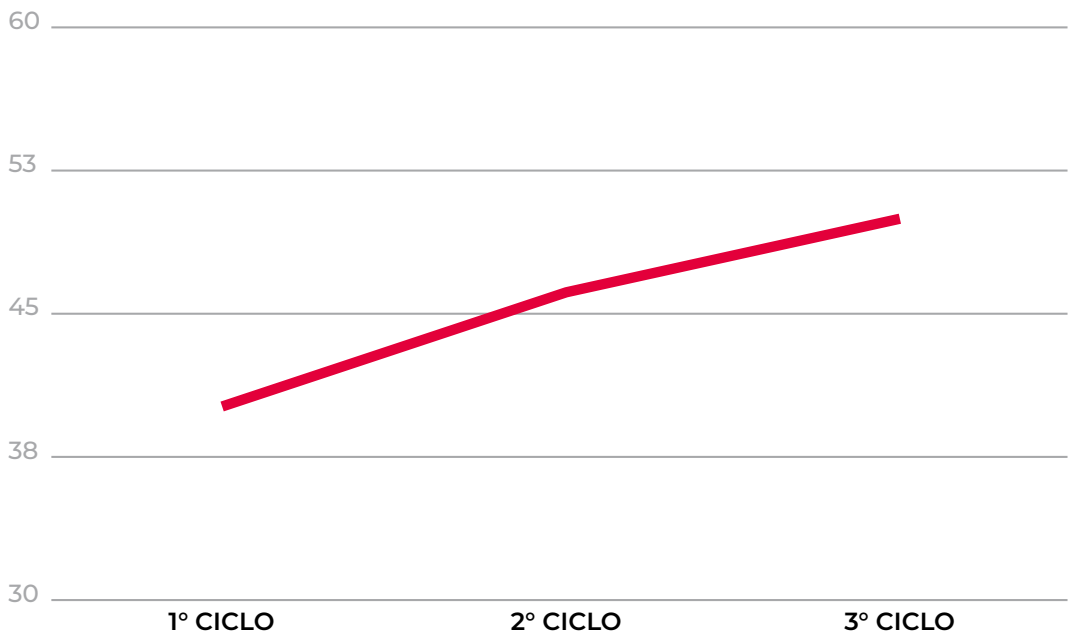
Tavola 2 - Risultati cumulativi del programma di donazione di ovociti (Dicembre 2015-Maggio 2020)

Numero di pazienti	237
Età media pazienti (range)	42,8 (29-50)
Numero di lotti di ovociti scongelati (media/paziente)	304 (1.3)
Numero di trasferimenti totali (embrioni freschi+embrioni crioconservati) (media /paziente)	415 (1.8)
Numero di gravidanze evolutive	114
% di gravidanza evolutiva per trasferimento	27.0 %
% di gravidanza evolutiva per lotto scongelato	37.0 %
% di gravidanza evolutiva per paziente	48 %

Tavola 2a - Percentuale di gravidanza evolutiva per ciclo

	1° ciclo	2° ciclo	3° ciclo
Numero di pazienti	237	55	11
Numero di trasferimenti	323	78	14
Numero di gravidanze evolutive	94	16	4
% di gravidanza evolutiva per trasferimento	29%	21%	29%
% di gravidanza evolutiva per paziente	40%	30%	36%

Figura 1 - Percentuale di gravidanza cumulativa per coppia



DONAZIONE DEI GAMETI MASCHILI (SPERMATOZOI)

In quali casi è indicata?

Coppie di coniugi o conviventi di sesso diverso, maggiorenni, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi e con una delle seguenti indicazioni:

- partner maschile con dimostrata infertilità da fattore maschile severo o incurabile
- rischio di trasmissione di malattia genetica
- infezione sessualmente trasmissibile
- infertilità da fattore iatrogeno
- partner femminile Rh negativa e gravemente isoimmunizzata

Come si articola il programma di donazione del seme?

Una fase preliminare che prevede:

- colloquio preliminare con un medico del Centro finalizzato alla raccolta dei dati anamnestici della coppia, alla valutazione degli esami già eseguiti, alla eventuale richiesta di ulteriori esami e alla diagnosi di infertilità. A discrezione del medico, o se ritenuto necessario dalla coppia, può essere eseguito un secondo colloquio preliminare. Solo qualora siano presenti i requisiti previsti dalle normative vigenti, la coppia può accedere al programma di donazione di seme. In base alle caratteristiche della partner femminile viene concordato con la coppia il tipo di trattamento da eseguire: inseminazioni intrauterine (**PMA di 1° livello**) o ciclo di fecondazione in vitro (**PMA di 2° livello**).
- esecuzione da parte della coppia degli esami necessari per accedere al programma (**Tavola 3**) e la verifica della loro idoneità da parte dei medici di S.I.S.Me.R.
- consulenza psicologica che deve certificare l'assenza di controindicazioni al trattamento
- firma del consenso informato (consultabile su www.sismer.it/clinica/medicina-della-riproduzione/)
- raccolta delle principali caratteristiche fenotipiche di entrambi i partner della coppia (gruppo etnico, altezza, peso, colore degli occhi e dei capelli, carnagione, eventuali segni particolari)

A completamento di questa fase, alla coppia viene assegnato un codice univoco e viene inserita nella lista di attesa per il reperimento del donatore idoneo.

Tavola 3 – Esami preliminari richiesti per il programma di donazione del seme

	Partner femminile	Partner maschile
A) Esami validi sempre	GRUPPO SANGUIGNO	GRUPPO SANGUIGNO
	G6PDH e ELETTROFORESI EMOGLOBINA	
	CARIOTIPO SU SANGUE PERIFERICO	
	SCREENING FIBROSI CISTICA	
	ANTITROMBINA III, OMOCISTEINA, APCR, PROTEINE C e S, LAC	
B) Esami validi 3-6 mesi	ANTICORPI ANTI HIV	ANTICORPI ANTI HIV
	ANTICORPI E ANTIGENE (HBsAg) EPATITE B	ANTICORPI E ANTIGENE (HBsAg) EPATITE B
	ANTICORPI EPATITE C	ANTICORPI EPATITE C
	VDRL-TPHA	VDRL-TPHA
	ROSOLIA, TOXOPLASMA, CMV	CMV
	TAMPONE PER: GONOCOCCO, CLAMYDIA T., MICOPLASMA G.	
C) Esami validi 12/24 mesi	PAP/THIN PREP TEST	
	MAMMOGRAFIA/ ECOGRAFIA	
	TSH- FT ₄ , AMH	
D) Esami su richiesta specifica	ISTEROSCOPIA	
	FATTORE II, FATTORE V, FATTORE VII	
	ESAMI PRE-ANESTESIA IN CASO DI PMA DI II LIVELLO, ECG	
ALTRO		



Chi sono i donatori?

I donatori sono uomini sani di età compresa tra i 18 e i 40 anni che decidono di donare i loro spermatozoi ad altri uomini su base volontaria e altruistica e che vengono sottoposti ad una serie di tests ed esami previsti dalle Direttive Europee secondo le stesse regole elencate per la donazione di ovociti.

I donatori possono essere **partner maschili di coppie che si sottopongono a cicli di PMA per infertilità o giovani uomini sani e non infertili** che in modo spontaneo e altruistico decidono di donare i propri gameti ad altri uomini.

Per tutti i motivi già descritti per la donazione di ovociti, in Italia anche la donazione di seme viene spesso eseguita utilizzando **campioni di seme** provenienti da **banche estere**. In questo caso, la procedura di importazione dei gameti maschili segue lo stesso iter della **importazione** di ovociti così come le modalità per il **matching** donatore/ricevente sono le medesime.

Da quasi 40 anni, la donazione del seme prevede sempre l'utilizzo di campioni crioconservati.

CICLO DI TRATTAMENTO

Nel momento in cui campione di seme è a disposizione per il trattamento, la coppia viene contattata per la programmazione del trattamento. Qualora scaduti, viene richiesta la ripetizione degli esami infettivologici. Una volta ricevuti e controllati gli esami, si programma la fase clinica.

A seconda delle caratteristiche della coppia e degli esami diagnostici preliminari, e come concordato nella fase preliminare, la coppia può utilizzare il seme donato seguendo due diversi percorsi terapeutici:

- Cicli di inseminazioni (PMA di I livello) denominati convenzionalmente **IAD**
- Cicli di **fecondazione in vitro** (PMA di II livello) **con seme di donatore**

Le modalità di esecuzione clinica dei trattamenti di I e II livello sono sovrapponibili alle tecniche omologhe, per cui si rimanda alle informazioni specifiche consegnate alle coppie alla fine del primo colloquio preliminare e disponibili sul sito www.sismer.it/clinica/medicina-della-riproduzione/. Al momento del trattamento, la coppia deve inoltre sottoscrivere il consenso informato specifico al trattamento PMA al quale si sottopone (che è lo stesso utilizzato per il corrispettivo trattamento omologo). In questi fascicoli e nei consensi informati sono inoltre descritti i rischi connessi ai trattamenti specifici e sono riportate le statistiche sull'evoluzione delle gravidanze e sulla salute dei nati, dati che non differiscono tra trattamenti omologhi ed eterologhi.

I risultati del programma di donazione di seme, sia con tecniche di I che di II livello, sono schematizzati nella **Tavola 4**.

Tavola 4 - Risultati dei trattamenti con seme di donatore (2016-2019)

	Inseminazioni- IAD (PMA di 1° livello)	Fecondazione in vitro (PMA di 2° livello)
Numero di coppie	26	10
Numero di cicli di IAD	47	-
Numero di trasferimenti di embrioni	-	9
Numero di gravidanze evolutive	4	4
% di gravidanza per ciclo	9%	44%
% di gravidanza per coppia	15%	40%



BIBLIOGRAFIA

1. Leeton J, Trounson A, Conti A, **Gianaroli L**, Wood C. Pregnancy established in an infertile recipient patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Fertil Steril* 1983; 39(3):414-415
2. **Ferraretti AP**, Nygren K, Nyboe A, de Mouzon J, Kupka M, Calhaz-Jorge C, Wyns C, **Gianaroli L**, Goossens V. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Human Reproduction Open*, 2017, doi:10.1093/hropen/hox012
3. **Ferraretti AP**, Pennings G, **Gianaroli L**, **Magli MC**. Semen donor recruitment in the egg donation programme. *Hum Reprod* 2006;21:2482-2485.
4. Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, **Ferraretti AP**, Andersen N, de Wert G, Goossens V (the ESHRE Task Force on Cross Border Reproductive care). Cross border reproductive care in six European countries. *Hum Reprod* 2010;25:1361-1368.
5. Kuleshova L, **Gianaroli L**, **Magli MC**, **Ferraretti AP**, Trounson AO. Birth following vitrification of a small number of human oocytes. *Hum Reprod* 1999;14:3077-3079.
6. Savasi VM, Mandia L, Loreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* 2016;22(5):620-633



**Più di
100**

Sono gli anni cumulativi di esperienza dei medici S.I.S.Me.R. nel settore specifico della donazione di gameti

**Più di
600**

Sono i nati da donazione di gameti dall'inizio delle attività S.I.S.Me.R.

**Più di
700**

I congressi internazionali in cui i dati S.I.S.Me.R. sono stati presentati

**Più di
460**

Le pubblicazioni scientifiche internazionali in cui S.I.S.Me.R. ha condiviso la propria esperienza con la comunità scientifica



IN QUESTA COLLANA



- 1 Infertilità di coppia
- 2 Le metodiche di procreazione medicalmente assistita
- 3 Tappe di un ciclo di concepimento assistito
- 4 Risultati dei trattamenti PMA dei Centri S.I.S.Me.R.
- 5 Informazioni e preparazione al ciclo di trattamento PMA
- 6 La biopsia dell'embrione e la diagnosi preimpianto
- 7 Consensi informati
- 8 Per saperne di più
- 9 Glossario
- 10 Studio dei cromosomi in spermatozoi e cellule uovo
- 11 Laboratorio di andrologia
- 12 Documentazione sugli aspetti legislativi in Italia
- 13 Progetti di ricerca S.I.S.Me.R.
- 14 La Fecondazione eterologa



Poliambulatorio Specialistico Privato
Clinica DAY SURGERY

Via Mazzini 12 - 40138 Bologna
Tel. +39 **051 307307**
Fax +39 **051 302933**
E-mail: **pazienti@simer.it**

www.simer.it

Direttore Sanitario Dott. Daniele Barnabè
Medico Chirurgo Specialista in Ginecologia e Ostetricia

UNI EN ISO 9001:2015



SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



CERTIQUALITY
È MEMBRO DELLA
FEDERAZIONE CISQ

AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE
PER LA QUALITÀ CERTIFICATA DAL 1998