



INPS.HERMES.26/04/2018.0001799

Mittente

Sede: 0015 MEDICO LEGALE
Comunicazione numero: 001799 del 26/04/2018 17.16.36

Classificazione:

Tipo messaggio: Standard
Visibilità Messaggio: Strutture INPS
Area/Dirigente:
Invia in posta personale a tutti gli utenti INPS: No
Esportato da:

Comunicazione:

Oggetto: Aggiornamento precedenti "linee di indirizzo operativo" in tema di fecondazione assistita

Corpo del messaggio:

Le intervenute novelle normative in tema di **fecondazione assistita** impongono aggiornamenti delle precedenti "linee di indirizzo operativo" a suo tempo emanate con Msg. 007412 del 03/03/2005, al fine di garantire in ambito di malattia indennizzabile omogeneità valutativa medico legale: utile appare l'occasione per fornire anche, in *Allegato*, cenni sulle nuove tecniche procedurali cliniche.

Si premette che con il termine di **procreazione medicalmente assistita (PMA)** si intendono tutti quei "procedimenti che comportano il trattamento di ovociti umani, di spermatozoi o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza".

RICOGNIZIONE NORMATIVA

La legge 19 febbraio 2004, n. 40 aveva disciplinato le modalità e l'indicazione alle procedure e alle tecniche della PMA:

Art.1.

- 1. "Al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana è consentito il ricorso alla procreazione assistita, alle condizioni e secondo le modalità previste dalla presente legge, che assicura i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito.*
- 2. Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità"*

Tuttavia, i molti limiti alla procreazione assistita in essa previsti, hanno prodotto eccezioni di incostituzionalità esitate in susseguenti pronunciamenti:

- **Corte Costituzionale con sentenza 151/8 maggio 2009** ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del comma 2 dell'art. 14, limitatamente alle parole «*ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre*»; del comma 3 "*nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, come stabilisce tale norma, debba essere effettuato senza pregiudizio per la salute della donna.*" La sentenza della Corte comporta una deroga al principio generale di divieto di crioconservazione, la quale sarebbe necessaria in tutti i casi in cui il medico ritenga che l'impianto possa non essere compatibile con la salute della donna.

- **Corte Costituzionale** con **sentenza 162/10 giugno 2014** ha dichiarato l'**illegittimità** costituzionale del **divieto di fecondazione eterologa** medicalmente assistita.
- **Corte Costituzionale**: con **sentenza 229/11 novembre 2015** ha dichiarato l'**illegittimità** costituzionale dell'art. 13, commi 3, lettera *b*), e 4, nella parte in cui contempla come **ipotesi di reato** la condotta di **selezione degli embrioni** anche nei casi in cui questa sia esclusivamente finalizzata ad evitare l'impianto nell'utero della donna di embrioni affetti da malattie genetiche trasmissibili rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera *b*), della legge 194/1978 e accertate da apposite strutture pubbliche.

Con proprio **Decreto 01 luglio 2015** il Ministero della Salute ha fornito sul tema importanti Linee Guida dove troviamo:

- la definizione di **sterilità e infertilità**

*“Secondo una prima definizione la **sterilità**, almeno nella donna, andrebbe distinta dall'infertilità, intesa come incapacità di condurre la gravidanza fino all'epoca di vitalità fetale; nell'uomo, invece, i due termini vengono largamente utilizzati come sinonimi essendo il concetto di aborto ovviamente estraneo alla patologia della riproduzione.*

*Secondo un'altra definizione una coppia è considerata **infertile** quando non è stata in grado di concepire e di procreare un bambino dopo un anno o più di rapporti sessuali non protetti, mentre è sterile la coppia nella quale uno o entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non rende possibile la procreazione. Secondo questa interpretazione il termine "sterilità" si riferisce, quindi, ad una condizione più grave e comunque assoluta di "infertilità" riguardante la coppia e non il singolo membro di essa.”*

- la previsione del ricorso alla **PMA di tipo eterologo**, in precedenza non ammesso.

Anche il vigente **Codice di Deontologia Medica**, all'art. 44, si occupa di **PMA senza alcun riferimento** al suo eventuale essere omologa o eterologa; invece, sottolinea il divieto di *“ogni pratica di procreazione medicalmente assistita a fini di selezione etnica o genetica”* e non consente *“la produzione di embrioni ai soli fini di ricerca e ogni sfruttamento commerciale, pubblicitario, industriale di gameti, embrioni e tessuti embrionali o fetali...”*.

INDICAZIONI OPERATIVE

Come può essere desunto dallo studio delle tecniche illustrate nell'allegato, risulta difficile dare un inquadramento univoco all'applicazione delle tecniche di procreazione assistita e persino alla stessa definizione di sterilità.

In effetti, l'infertilità non può essere in sé per sé considerata una malattia; è, però, vero che può indurre uno stato di sofferenza più o meno accentuata, a seconda delle personalità dei partners, con conseguenze anche di notevole rilievo sulla salute psicologica dei singoli componenti e della coppia nella sua globalità.

Tale condizione di sofferenza psichica può essere anche amplificata da altri fattori (es. età non più precoce della donna) e, *incrementando il livello di stress che - secondo le ipotesi scientifiche più accreditate - sappiamo essere correlato ad anomale oscillazioni cicliche ormonali*, parallelamente diminuisce la probabilità di un concepimento.

Attese queste considerazioni, le pratiche di **PMA - emendative dell'infertilità e del disagio psichico da quest'ultima indotto** – si associano inevitabilmente, **nella donna**, alla prescrizione di un adeguato periodo di riposo finalizzato all'attecchimento in utero dell'impianto embrionale e ad evitare o ridurre il **rischio di ipercontrattilità del miometrio** che potrebbe essere facilitata dagli sforzi, talvolta anche minimi.

L'astensione dal lavoro può quindi trovare indicazione per evitare l'insuccesso riproduttivo: di talché, pur non potendosi considerare “malattia” in senso classico, i periodi più critici di espletamento delle procedure di PMA devono essere ad essa assimilate.

In definitiva:

- per quello che riguarda le stimolazioni ormonali, i controlli ecografici ed ematici quotidiani, si farà ricorso ad altri istituti contrattuali (permessi orari). In singoli casi concreti può essere necessario un riposo con astensione lavorativa anche antecedente il prelievo ovocitario e il successivo impianto: tale periodo, valutato come di consueto ai fini del riconoscimento della tutela previdenziale della malattia dall'Ufficio medico legale di competenza, potrà indicativamente essere della durata di circa **dieci giorni**;
- sono indennizzabili le giornate di ricovero - anche in Day surgery o altra modalità organizzativa SSN/SSR – per le pratiche chirurgiche connesse alla **PMA**;
- sono indennizzabili le giornate successive alla dimissione, prescritte dallo specialista e necessarie per la convalescenza della donna e/o per un sicuro impianto dell'embrione; mediamente, a livello orientativo, appaiono **congrue due settimane dopo il trasferimento dell'embrione nell'utero**, ferma restando la specifica valutazione medico legale del singolo caso.

Qualora la necessità di riposo e di astensione lavorativa per la gestante, finalizzata a consolidare l'attecchimento dell'embrione e al positivo evolversi della gravidanza, dovesse protrarsi più a lungo, l'istituto di tutela più indicato parrebbe quello dell'“interdizione anticipata dal lavoro” che non sottomette la gestante ai vincoli propri della malattia quali quelli di reperibilità e di decorrenza del periodo massimo di indennizzabilità e di comparto.

Nell'**uomo**, ove vengano effettuate tecniche di procreazione assistita che richiedono il **prelievo degli spermatozoi direttamente dall'epididimo o dal testicolo**, *e solo in questa esclusiva evenienza*, in seguito a valutazione medico legale, può riconoscersi al lavoratore un periodo di malattia, in assenza di complicanze, valutabile nell'ordine di **sette giorni circa**; questo dipende dal tipo di intervento a cui si sottopone il paziente e dal decorso clinico soggettivo certificato per ogni singolo paziente.

Particolare attenzione va posta, infine, nel caso di lavoratori che ricorrono a tecniche di procreazione assistita presso strutture ospedaliere di Paesi Esteri: in tali casi, l'esame della documentazione medica deve essere effettuato con maggiore cura al fine di verificare che le tecniche di procreazione assistita siano effettuate in conformità alle previsioni della normativa italiana, perché solo in questa ipotesi, può essere riconosciuta l'indennizzabilità per malattia del periodo di astensione dal lavoro.

Lia De Zorzi
 Coordinatore Centrale - UOC PSR

Massimo Piccioni
 Coordinatore Generale Medico Legale

Allegati:

allegatoPMA.docx

ALLEGATO TECNICO SULLE TIPOLOGIE DI PROCEDURE CLINICHE

Il trattamento della coppia sterile si basa su tre opzioni cliniche operative:

- Trattamento medico per ripristinare la fertilità
- Trattamento chirurgico per ripristinare la fertilità
- Procedura di fecondazione assistita (PMA)

Il ricorso alle tecniche di PMA è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere le cause impeditive della procreazione ed è circoscritto ai casi di sterilità o infertilità inspiegate, documentate e certificate da atto medico.

Le tecniche di PMA sono applicate in base ai seguenti principi:

- Gradualità
- Consenso informato

Gli interventi possono essere realizzati in strutture sia pubbliche che private autorizzate dalle regioni ed iscritte in un apposito Registro istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Tali strutture sono tenute, per il tramite dei propri medici, a fornire agli interessati che decidono di sottoporsi alle tecniche di procreazione assistita, gli elementi minimi di conoscenza necessari alla formazione del consenso informato, previsti dal Decreto n° 265 del 28 dicembre 2016¹ del Ministro della Giustizia e del Ministro della Salute.

Acquisiti i predetti elementi informativi, i richiedenti provvedono, congiuntamente al medico responsabile della struttura, alla sottoscrizione della dichiarazione di consenso informato in duplice copia, di cui una è consegnata ai richiedenti e una trattenuta dalla struttura.

Quanto alle procedure ed alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, il Decreto del Ministro della Salute del luglio 2015 indica di utilizzare, in prima istanza, le opzioni terapeutiche più semplici e meno invasive in base al principio di gradualità al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnica e psicologica più gravosi per i destinatari.

Le tecniche sotto elencate sono suddivise in procedure di I°, II° e III° livello secondo un grado di complessità tecnica e invasività crescente.

¹ *Regolamento recante norme in materia di manifestazione della volontà di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, in attuazione dell'articolo 6, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40.*

TECNICHE PMA DI PRIMO LIVELLO

- Inseminazione intracervicale o sopracervicale.
Avviene in ciclo naturale utilizzando tecniche di preparazione del liquido seminale, induzione all'ovulazione multipla, associata ad inseminazione sopracervicale, eseguita utilizzando tecniche di preparazione del liquido seminale: IUI (fecondazione in vivo)

In genere, vengono effettuati due o tre tentativi di inseminazione prima di utilizzare le tecniche di fecondazione in vitro di secondo livello.

TECNICHE PMA DI SECONDO LIVELLO

Si tratta di operatività da effettuare in anestesia locale o sedazione profonda:

- ▶ Prelievo degli ovociti per via vaginale
- ▶ Fecondazione in vitro (FIV) e trasferimento dell'embrione (FIVET)
- ▶ Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) preceduta da ultraselezione morfologica degli spermatozoi (IMSI)

[N.B. La tecnica del Trasferimento intratubarico dei gameti (GIFT), per via transvaginale o isteroscopica è abbandonata da tempo per le possibili gravi complicazioni che vi erano collegate.]

La fecondazione in vitro (FIV) consiste nello stimolare le ovaie mediante un trattamento ormonale in modo che producano vari ovuli contemporaneamente; questi vengono prelevati mediante agoaspirazione dalle ovaie, sono fecondati in laboratorio e poi depositi nell'utero. La FIVET (fecondazione in vitro e trasferimento di embrioni) consiste nel trasferimento nella cavità uterina di embrioni ottenuti dalla fecondazione in provetta degli ovociti con gli spermatozoi.

In caso di ricorso alla ICSI (iniezione intracitoplasmatica degli spermatozoi), il seme viene opportunamente preparato, morfologicamente selezionato ed utilizzato per inseminare gli ovociti.

Il singolo spermatozoo (ovvero, secondo una variante, lo spermatide) viene introdotto direttamente nel citoplasma dell'ovocita (ripulito dalla cellula del cumulo, denuding) tramite un microago sotto visione microscopica. Ciò permette di trattare i casi di azoospermia ostruttiva e quei casi in cui, nel liquido seminale, ci siano pochi spermatozoi mobili (oligospermia).

Esistono vari tipi di protocolli per la stimolazione ovarica stabiliti in base all'età, ai dati clinici e agli esami eseguiti dalla coppia, fra cui il controllo della condizione ormonale.

1. protocollo con agonista del GnRH² (c.d. protocollo "lungo")
2. protocollo con agonista del GnRH³ (c.d. protocollo "corto")
3. protocollo con antagonista GnRH⁴

Si ricorda però che per esigenze particolari delle pazienti la stimolazione ovarica può essere condotta in modo completamente diverso da come si descrive.

In queste tecniche, è da sapersi che esiste il rischio di insorgenza di Sindrome da iperstimolazione ovarica.

Questa sindrome, oltre ad un discreto aumento volumetrico delle ovaie, comporta la produzione di liquido all'interno dell'addome e comparsa di sintomi soggettivi a volte importanti (dolore, senso di peso, difficoltà alla respirazione, diminuzione della diuresi); in rari casi, può diventare estremamente grave.

Pertanto, si configura la totale indennizzabilità del sotteso periodo di incapacità al lavoro.

² **PROTOCOLLO LUNGO.** Si somministra l'analogo del GnRH al 21° del ciclo mestruale precedente la stimolazione per azzerare il rilascio di ormoni e indurre la comparsa di una "pseudomestruazione"; al 3° giorno di questa mestruazione indotta si inizia la stimolazione ovarica somministrando gonadotropine giornalmente per un periodo di giorni variabile che sarà stabilito in base alla risposta individuale dell'ovaio che viene valutata mediante monitoraggio ecografico transvaginale della crescita follicolare e dosaggio ormonale plasmatico del 17Beta-estradiolo, in media ogni 2-3 giorni. Quando o si otterrà almeno un follicolo >di 18 mm o più follicoli di almeno 15 mm di diametro si somministra un'iniezione di gonadotropina corionica che indurrà l'ovulazione. Dopo circa 36 ore dalla somministrazione si procederà al prelievo degli ovociti (pick-up) per via vaginale sotto guida ecografica. Gli ovociti prelevati vengono poi inseminati con gli spermatozoi trattati e capacitati in laboratorio. In seguito alla fusione tra lo spermatozoo e l'ovocita si innesca una cascata di eventi che porta alla formazione dell'embrione. I segni dell'avvenuta fecondazione vengono espressi dopo 18-20 ore dall'inseminazione degli ovociti. All'interno della cellula fecondata (zigote) si osserva infatti la presenza di due nuclei che portano rispettivamente l'informazione genetica uno di origine materna e l'altro di origine paterna. Dopo un ulteriore periodo di coltura in vitro (24-48 ore) si valuta il numero degli embrioni che si sono formati e la qualità embrionaria. Si selezioneranno poi gli embrioni migliori e si eseguirà in transfer in utero degli stessi da 2 a 5 giorni (lo stadio al 5° gg è quello della blastocisti) dopo la fecondazione. A seguito di fallimento si può ritentare un ciclo di stimolazione ma non prima di 2 o 3 mesi.

³ **PROTOCOLLO CORTO.** Si inizia a somministrare l'analogo del GnRH dal II-III giorno del ciclo (es. 0,5 di Suprefact poi 0,2) tutti i gg fino alla somministrazione dell'HCG (gonadotropina umana corionica) e dal III-IV gg si aggiunge la gonadotropina (r-FSH). Alla maturazione follicolare seguiranno le stesse fasi del protocollo descritto precedentemente (protocollo lungo).

⁴ **PROTOCOLLO CON ANTAGONISTA.** Si inizia la stimolazione ovarica al 2° giorno mestruale con gonadotropine ma quando i follicoli, uno o più di uno superano i 14 mm circa (generalmente avviene intorno al 7° giorno del ciclo stimolato) si aggiunge un antagonista del GnRH che inibirà l'ovulazione spontanea. Seguono le stesse fasi comuni agli altri protocolli.

Nell'uomo, si annovera:

- ▶ Prelievo testicolare dei gameti
 - percutaneo (**TESA**);
 - mediante biopsia testicolare (**TESE**)
- ▶ Prelievo dei gameti dall'epididimo
 - percutaneo (**PESA**)
 - con microaspirazione dall'epididimo (**MESA**)

Sempre riferita a tecnica di secondo livello è l'eventuale crioconservazione di gameti maschili, femminili ed embrioni

TECNICHE PMA DI TERZO LIVELLO

Si tratta di operatività da effettuare in anestesia generale con intubazione:

- Prelievo microchirurgico dei gameti dal testicolo o dall'epididimo
- Prelievo degli oociti per via laparoscopica
- Trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili per via laparoscopica (USET)

[N.B. Le tecniche di fecondazione in vitro - ZIFT (trasferimento intratubarico di zigoti) e TET (trasferimento intratubarico di embrioni) - sono una combinazione della FIVET e della GIFT e, quindi, sono tecniche desuete.]

L'ampia descrizione delle metodiche e dei risvolti clinici, fin qui riportata, dimostra che si tratta di pratiche mediche complesse, cui sono annesse sempre maggiori richieste da parte dei lavoratori di astensione dal lavoro non solo motivate da "fecondazione assistita come cura della sterilità" ma anche in caso di peculiari condizioni come ad esempio, quando uno dei due partner è portatore di malattie virali sessualmente trasmissibili (infezioni da HIV) per cui l'elevato rischio di infezione per l'altro partner o per il feto costituisce, di fatto, una causa ostativa della procreazione per via naturale; queste situazioni rientrano quindi tra i casi di "infertilità severa da causa accertata e certificata da atto medico", di cui all'articolo 4, comma 1 della Legge n. 40 del 2004.

Indicazioni cliniche di accesso alle tecniche PMA con modalità eterologa, sono anche tutte le situazioni in cui l'"infertilità severa" è comprovata in uno dei due partner, o nella coppia, per cui non si può disporre di propri gameti competenti

(ad es., perché portatori di malattie genetiche trasmissibili) e si ricorre quindi all'uso di gameti da donatore. (Sentenza 162/aprile-2014)

Dott.ssa Letizia Belcastro
UOC Prestazioni a Sostegno del
Reddito

Dott.ssa Maria Luisa Crisafulli
Specialista in Ginecologia ed Ostetricia
UOC Contenzioso - Responsabile UOS