

Dr. Filippo Maria Ubaldi

Ostetrico Ginecologo, Esperto in Medicina della Riproduzione Umana

Idoneità Nazionale a Professore Universitario di I fascia in Ginecologia

Direttore dei Centri GENERA di Medicina della Riproduzione

Audizione informale nell'ambito dei disegni di legge nn. 1630 e connessi

(Procreazione Medicalmente Assistita)

Aula della Commissione Igiene e Sanità, 8 Marzo 2017

Overview della PMA in Italia e dei suoi aspetti clinico-scientifici salienti

La risoluzione del Parlamento Europeo 21 febbraio 2008 sul futuro demografico dell'Europa invita al punto 26 tutti gli Stati membri a garantire il diritto alle coppie all'accesso ai trattamenti contro l'infertilità.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2010 ha definito l'infertilità come una patologia che genera disabilità. Nel 2016 tale concetto viene ulteriormente rimarcato e l'infertilità è definita più specificamente come *“una patologia caratterizzata dalla incapacità di generare una gravidanza dopo 12 mesi di regolari rapporti sessuali non protetti o dovuta una incapacità riproduttiva del singolo o del/della partner”*. Pertanto, gli interventi per la fertilità possono essere iniziati dopo meno di 12 mesi in base all'età della donna, alla condizione medica e ai dati clinici e diagnostici.

In merito a questa definizione, si delinea la necessità di una legge che garantisca a chiunque l'accesso alle tecniche di PMA che devono essere efficienti ed efficaci e volte alla tutela della salute della paziente e del nascituro.

I dati del Registro Italiano di PMA dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) relativi ai trattamenti di II e III livello (ovvero metodiche che prevedono il trattamento in vitro di entrambi i gameti e degli embrioni post-fecondazione) effettuati nel 2014 in Italia, evidenziano la presenza di 200 centri di PMA attivi, 55654 coppie trattate e 66854 cicli iniziati che complessivamente hanno portato ad ottenere 13555 gravidanze. Dalle 12109 gravidanze monitorate fino al parto si sono registrati 9203 parti e la nascita di 10976 bambini, il 2,2% dei bambini nati vivi in Italia nell'anno in questione. Se a questi dati si aggiunge il contributo delle gravidanze ottenute da trattamenti di I livello, da crioconservazione e trasferimento di embrioni scongelati e da tecniche di fecondazione eterologa (donazione di gameti maschili o femminili; circa 10000 trattamenti nel 2014), il numero di bambini nati in Italia a seguito di trattamenti di PMA sale a 18736, ovvero il 3,7% dei bambini nati. In altri termini, 1 bambino ogni 25-30.

Nonostante ciò, l'indicatore di attività della PMA, che misura l'offerta di cicli totali di trattamenti di PMA per milione di abitanti, nel 2014 è stato pari a 1,102, ancora al di sotto della media europea che è pari a 1,269 (stando agli ultimi dati disponibili del 2011).

A fronte di queste evidenze, l'accesso alla PMA dovrebbe essere favorito (non ostacolato come di fatto avvenuto con la Legge 40/2004) mediante l'effettivo inserimento a livello nazionale delle tecniche consentite nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

La Corte Costituzionale con la Sentenza n. 151 del 2009 ha definito un ruolo centrale per il medico nella tutela della salute della donna e del nascituro con le seguenti affermazioni: *"la giurisprudenza costituzionale ha ripetutamente posto l'accento sui limiti che alla discrezionalità legislativa pongono le acquisizioni scientifiche e sperimentali che sono in continua evoluzione e sulle quali si fonda l'arte medica: sicché, in materia di pratica terapeutica, la regola di fondo deve essere l'autonomia e la responsabilità del medico, che con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali"*. Altre Sentenze della Corte, contestuali o che hanno fatto seguito a questa hanno sostanzialmente modificato la Legge 40/2004: la cancellazione del divieto di produzione di più di 3 embrioni e dell'obbligo al contemporaneo trasferimento in utero di tutti gli embrioni prodotti (n.151 del 2009); l'affermazione del diritto della coppia affetta da sterilità assoluta di ricorrere alla donazione di gameti (n.162 del 2014); l'affermazione del diritto della coppia fertile portatrice di malattie genetiche di accedere alla PMA e alla diagnosi genetica preimpianto (PGD) (n.96 del 2015).

Tutte le Sentenze sopracitate pongono l'accento sull'incostituzionalità di alcuni divieti specificati nella Legge 40/2004 che *limitano l'autonomia del medico limitando altresì il diritto alla salute della donna ed esponendo i soggetti interessati (genitori e figli) ad aumentati rischi collegati ai trattamenti di PMA.*

Attualmente, la norma deve garantire l'autonomia del medico nella decisione terapeutica circa il numero di embrioni da produrre, il numero di embrioni da trasferire e la crioconservazione embrionale, la possibilità di fare diagnosi (genetica e non) sull'embrione (similmente a quanto già avviene nella diagnosi prenatale), di utilizzare gameti ed embrioni donati in caso di sterilità assoluta, di preservare la fertilità mediante autoconservazione di gameti per cause mediche e sociali e di fare ricerca sugli embrioni crioconservati donati che non siano utilizzabili per trasferimento in utero.

L'autonomia decisionale nel numero di embrioni prodotti, trasferiti e/o congelati garantisce l'efficienza e l'efficacia dei trattamenti di PMA, nonché la diminuzione dei rischi collegati ad essi (sindrome da iperstimolazione ovarica, gravidanze multiple, ...) salvaguardando la salute della donna e del nascituro.

Individualizzazione dei trattamenti di PMA, crioconservazione e gravidanze gemellari

Età della donna, numero di ovociti prelevati, tasso di euploidia embrionale (assenza di sbilanciamenti numerici dei cromosomi) e possibilità di gravidanza sono strettamente connesse, pertanto per alcuni casi, l'incremento del numero di ovociti ottenuti risulta cruciale per l'ottenimento di una gravidanza. Inoltre, un protocollo di stimolazione ovarica studiato ad hoc per

la donna e la possibilità di separare la fase di prelievo ovocitario, fecondazione e coltura embrionale, dalla fase di trasferimento mediante crioconservazione ovocitaria/embrionale (segmentazione del ciclo) consentono il quasi annullamento del rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica. Per quanto concerne le gravidanze multiple, esse sono un limite sostanziale e una delle più importanti complicanze della PMA sia in Europa con una incidenza del 26,4%, che in USA con una incidenza del 35,3%, entrambe estremamente più elevate dell'incidenza a seguito di concepimento spontaneo che si attesta intorno all'1,1%. Le conseguenze delle gravidanze multiple sono sia mediche (aumentato rischio di pre-eclampsia, di prematurità, di ricovero in terapia intensiva neonatale, nonché di morte perinatale), che economiche in termini di costi pediatrici, da disabilità durante ricovero e da perdita di produttività lavorativa.

In generale, dunque, la crioconservazione ovocitaria e/o embrionaria deve essere considerata un "gold standard" dei trattamenti di PMA a tutela della salute della madre e del nascituro e va promossa la consapevolezza dei rischi ostetrici collegati alle gravidanze multiple. In Europa, dal 1997 ad oggi, infatti, l'approccio di trasferimento embrionale è cambiato con un forte incremento del "double embryo transfer" e "single embryo transfer" (trasferimento di due e di un embrione rispettivamente) associati a crioconservazione degli embrioni sovrannumerari e significativa diminuzione dei trasferimenti di più di 2 embrioni. Già a partire dal 2011, il Belgio e i paesi scandinavi hanno accolto la politica del "single embryo transfer" in più della metà dei cicli di PMA.

Diagnosi Genetica Preimpianto

La diagnosi genetica preimpianto o PGD è una metodica che consente **l'identificazione di embrioni affetti da patologie genetiche e/o sbilanciamenti del cariotipo prima del trasferimento embrionale** durante cicli di PMA. Le malattie monogeniche ereditarie hanno un'incidenza indipendente dalla fertilità/infertilità della coppia e in media 2000 coppie ogni anno sono a rischio di concepire un bambino affetto, mentre gli sbilanciamenti del cariotipo embrionale sono la causa principale di sindromi cromosomiche, aborto spontaneo e decremento della fertilità. Queste ultime anomalie cromosomiche sono tanto più frequenti quanto più avanzata è l'età riproduttiva della donna e nella popolazione di pazienti che fanno ricorso alle tecniche di II e III in Italia la cui età media è superiore ai 37 aa, tra il 40 e il 50% degli embrioni formati ha anomalie cromosomiche. Attualmente, la PGD per malattie monogeniche è una metodica consolidata per la diagnosi di malattie ereditarie, mentre la PGD per sbilanciamenti del cariotipo embrionale è una metodica finalizzata al miglioramento dell'efficienza di un trattamento di PMA, nonché alla limitazione dei rischi gestazionali.

Fecondazione eterologa

In presenza di coppie infertili in cui uno dei due partner è **"colpito da sterilità o infertilità irreversibile"** (Sentenza della Corte Costituzionale n. 162/2014), **la fecondazione eterologa è una opzione terapeutica perseguibile**. Tuttavia, in difformità rispetto a quanto previsto in altri paesi europei, ad oggi manca una regolamentazione che disciplini le modalità di donazione gratuita (in termini di meccanismi di rimborso spese, indennizzo, compensazione, rimborso forfettario,

permessi lavorativi retribuiti ecc...). Ciò comporta che, a due anni dall'abolizione del divieto alla fecondazione eterologa, non esistono praticamente donazioni di ovociti, ma la tecnica, nel nostro Paese, risulta possibile quasi unicamente attraverso l'importazione di gameti congelati da altri paesi europei con ingenti costi per i pazienti e per l'amministrazione pubblica. L'altra strada per le coppie costrette all'eterologa è recarsi all'estero, nei Paesi dove essa è consentita e sono previste forme di indennizzo o rimborso per le donatrici di ovociti. **Tale lacuna legislativa crea**, ancora oggi in Italia, **una forte discriminazione** tra le coppie che hanno la capacità economica per accedere alla fecondazione eterologa e quelle che, invece, non la possiedono e si trovano costrette a rinunciare alla genitorialità.

Preservazione della fertilità

La preservazione della fertilità prevede la crioconservazione dei propri gameti maschili o femminili, a fronte di opportune indicazioni alla posticipazione della ricerca di una gravidanza, al fine di mantenere buone possibilità di successo. Le indicazioni principali sono l'esaurimento ovarico precoce (prima del compimento dei 40 anni) (prevalenza nella popolazione generale: 1-2%), l'endometriosi (una patologia ovarica che affligge circa 1,5 milioni di donne in Italia), nonché le malattie oncologiche e la relativa necessità di sottoporsi ad operazioni e/o trattamenti radio- e/o chemio-terapici (sono 14000 le diagnosi annue di tumori in persone tra i 20 e i 39 anni in Italia). Oltre a queste indicazioni mediche esiste la possibilità di crioconservare i propri gameti in funzione non terapeutica ma di autopreservazione della fertilità con utilizzo futuro degli stessi qualora per ragioni sociali, personali, familiari o lavorative la procreazione naturale non sia consentita.

Il destino degli embrioni crioconservati

Attualmente **non è concessa né l'estinzione, né la donazione** ad altre coppie o alla ricerca degli embrioni sovrannumerari e degli embrioni affetti da patologie genetiche e/o da sbilanciamenti cromosomici, i quali devono necessariamente essere mantenuti crioconservati.

A tal proposito, dovrebbe essere concesso alla coppia potere decisionale, come avviene in quasi tutti i paesi del mondo, circa il destino di tali embrioni in assenza della volontà o della possibilità al trasferimento.

La ricerca scientifica e la terapia umana

La medicina della riproduzione è un importante campo per il progresso scientifico e per lo sviluppo di conoscenze di base e applicative. In particolare, la ricerca relativa alla *stem cells therapy* finalizzata alla produzione in vitro di tessuti specializzati a partire da cellule staminali embrionali pluripotenti per il trattamento di patologie quali il diabete, il Parkinson, l'Alzheimer, e molte altre, è fortemente limitata dall'obbligo all'acquisto dall'estero e l'impossibilità alla loro produzione in Italia. Il tutto a fronte di migliaia di embrioni inutilizzabili stoccati in contenitori criogenici nel

nostro Paese e di decine di studi in letteratura che riportano la volontà delle coppie alla loro donazione per la ricerca scientifica.

Analisi del DdL 1630 del 24 Settembre 2014

Art. 1 (Finalità) comma 2:

.... eugenetico

Il termine eugenetico **non dovrebbe essere presente** in maniera generica in quanto è stato e potrebbe continuare ad essere strumentalizzato per etichettare in modo negativo le tecniche di diagnosi preimpianto dell’embrione. Già la legge 40 (art.13 comma 2) ha ammesso interventi sul genoma: “La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell’embrione stesso...” e oltre a ciò la Corte Costituzionale (sentenza n. 96/2015) ammette la possibilità di diagnosticare embrioni con anomalie genetiche e non trasferirli in utero. Non si tratta quindi di miglioramento della specie ma di diagnosticare la presenza di malattie gravi al pari della diagnosi prenatale.

Art. 2 (Interventi contro la sterilità e la infertilità)

Perché non sostituire il termine **può** con **deve**? Infatti è auspicabile che il Ministro non **possa** ma **debba** o **dovrebbe** “...promuovere ricerche sulle cause patologiche, psicologiche della sterilità e infertilità, ... favorire gli interventi necessari per rimuoverle ... incentivare gli studi e le ricerche sulle tecniche di crioconservazione ... promuovere campagne di informazione e di prevenzione dei fenomeni della sterilità e della infertilità”.

Art. 4 (Accesso alle tecniche) comma 3a

Gradualità delle tecniche

Una volta che la Corte Costituzionale ha riaffermato il “**ruolo centrale dell’autonomia e della responsabilità del medico** che in scienza e coscienza e con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali”, quale è il significato del termine gradualità? Non la gradualità, ma l’opzione tecnica più efficiente ed efficace per la paziente deve guidare la scelta terapeutica.

Art. 5 (Requisiti soggettivi per l’accesso alle tecniche)

Perché discriminare i single e le coppie omosessuali? L’OMS (2016) definendo la infertilità sostiene il diritto di tutte le persone ad avere una famiglia che sia una famiglia omo-genitoriale o mono-parentale.

Art. 7 (Linee guida)

Perché non inserire nella stesura delle linee guida le società scientifiche o una Authority specifica tipo la HFEA inglese (Human Fertilization and Embriology Authority)?

Art. 14 (Applicazione delle tecniche omologhe e eterologhe) comma 2

“La donazione di gameti è libera, volontaria e gratuita”. Credo che si debba ripensare alla **gratuità della donazione** o **regolamentarla** con modalità concrete di donazione gratuita specificando con in molti paesi europei meccanismi di rimborso spese, forme di indennizzo, compensazione, rimborso forfettario permessi lavorativi retribuiti, ecc...

È infatti impensabile che una donna si sottoponga ad una stimolazione ormonale, a ripetuti controlli ecografici ed ematochimici, ad una blanda anestesia e ad un intervento chirurgico senza che le venga corrisposto un compenso.

Infatti, a due anni dalla reintroduzione della fecondazione eterologa nel nostro ordinamento, l'ovodonazione è praticamente possibile solo mediante importazione di ovociti congelati dall'estero con ingenti spese per le coppie o per la Pubblica Amministrazione. Questa situazione fa sì che un elevato numero di coppie continui ad andare all'estero.

Art. 14 (Applicazione delle tecniche omologhe e eterologhe) comma 3

Perché l'età minima delle donatrici deve essere di 20 anni e dei donatori di 18 anni? È un non senso scientifico, infatti la probabilità che un ovocita sia cromosomicamente normale è tanto maggiore quanto più giovane è l'età della donna.

Art. 16 (Applicazioni e limiti delle tecniche di PMA) commi 1,2,3

“È vietata la crioconservazione di embrioni.”

Perché un divieto generico di congelamento embrionario quando nell'art. 15 è ammessa la diagnosi genetica preimpianto che prevede necessariamente il congelamento embrionario in attesa del risultato genetico?

Inoltre, la Corte Costituzionale ha sancito giustamente e logicamente il **“ruolo centrale dell'autonomia e della responsabilità del medico** che con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali” **seguendo le evidenze scientifiche.** E le evidenze scientifiche dicono che è **prioritario evitare le gravidanze multiple a tutela della madre e del nascituro** oltre a limitare costi enormi per la Pubblica Amministrazione. Sarebbe auspicabile (come da anni viene fatto obbligatoriamente in molti paesi Europei) effettuare il trasferimento in utero del singolo embrione con le maggiori possibilità di impianto evolutivo. A tal proposito **il congelamento embrionario non si dovrebbe vietare, bensì incentivare** per poter effettuare con efficienza trasferimenti successivi in utero di un singolo embrione.

Infine, esistono evidenze scientifiche chiare (di tipo 1A) per cui trasferire un embrione congelato in un utero non sottoposto a stimolazione ormonale ha una possibilità di impianto evolutivo significativamente più alta rispetto al trasferimento in utero di un embrione dopo stimolazione ovarica (*Roque et al, Fertil Steril 2013; Chen et al, New Eng J 2016*).

Conclusioni:

Il DdL 1630 mantiene sostanzialmente l'impostazione della Legge 40/2004 inserendo le previsioni conseguenti alle Sentenze della Corte Costituzionale al fine di eliminare ogni dubbio interpretativo.

Aspetti positivi:

- Allargata la possibilità di accesso per indicazione, anche se rimangono discriminati single e coppie omosessuali
- Possibilità di ricerca sugli embrioni crioconservati donati che non siano utilizzati per trasferimento in utero
- Libero accesso alle tecniche di tipo eterologo e anonimato del donatore tranne in casi straordinari e con procedure istituzionalizzate
- Consentita la diagnosi genetica preimpianto per la diagnosi di anomalie genetiche sugli embrioni
- Consentita la donazione di gameti e di embrioni crioconservati sovrannumerari

Criticità- modifiche auspicabili:

- Accesso alle tecniche di PMA da parte di nuove modelli di famiglia: famiglie omo-genitoriali e mono-parentali
- Inserimento delle Società Scientifiche o di una Authority specifica tipo la HFEA Inglese nella stesura e nelle successive elaborazioni periodiche delle linee guida
- Rivedere la gratuità della donazione di gameti o regolamentarla con precisi meccanismi di rimborso spese, forme di indennizzo, compensazioni, rimborso forfettario, permessi lavorativi retribuiti, ecc...
- Togliere il divieto generico di congelamento embrionario
- Inserire esplicitamente nel testo la possibilità di crioconservare i propri gameti in funzione non terapeutica ma di autopreservazione della fertilità con utilizzo futuro degli stessi qualora per ragioni sociali, personali, familiari o lavorative la procreazione naturale non sia consentita.

Grazie per la vostra attenzione

Filippo Maria Ubaldi