

Direttive sulla Procreazione medicalmente assistita (PMA) eterologa

1. La normativa applicabile

Le disposizioni di riferimento per la regolamentazione alla donazione dei gameti sono contenute in una molteplicità di norme tra le quali: Legge 40/2004; legislazione relativa alla donazione di tessuti e di cellule già applicata ai Centri di procreazione assistita (Decreti Legislativi 191/2007 e 16/2010 *Attuazione delle direttive 2006/17/CE all. 3 e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani e relative Linee guida applicative deliberate dalla Conferenza Stato-Regioni il 15 marzo 2012*); Normativa regionale (Delibere, Direttive e Pareri del CSR).

1.1 Norme della Legge 40/2004 applicabili alla donazione di gameti (cd. PMA eterologa).

Quanto ai requisiti soggettivi:

L'art. 5 della Legge 40/2004 individua le categorie di soggetti che possono accedere alla procreazione assistita e quindi anche alla donazione dei gameti: coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, con partners entrambi viventi.

L'art. 1 comma 2 e l'art. 4 della Legge 40/2004 prevedono che le procedure siano dirette ai soli soggetti che sono affetti da sterilità (e infertilità) e quindi rispettino specifiche indicazioni mediche. La donazione dei gameti è quindi consentita quando sussiste una condizione di sterilità severa in almeno uno dei partner, determinata da malattie o altre situazioni relative alla salute, certificate da un medico.

Quanto ai requisiti oggettivi:

L'art. 4 comma 1 e 2 della Legge 40/2004 consente il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione, e stabilisce che le procedure siano effettuate in base a principi di gradualità e consenso informato.

L'art. 12 comma 6 della Legge 40/2004 fa divieto di commercializzazione dei gameti. La donazione di gameti è quindi gratuita: il donatore non può essere remunerato.

L'art. 9 comma 1 della Legge 40/2004, pone l'esplicito divieto ad azioni di stato quali disconoscimento di paternità, in caso di filiazione nell'ambito del matrimonio, ovvero l'impugnazione per difetto di veridicità in caso di filiazione fuori dal matrimonio. Salvo i casi di assenza di consenso alla tecnica di PMA eterologa, non è possibile quindi da parte dei genitori legalmente riconosciuti disconoscere il figlio .

L'art. 6 comma 3 della Legge 40/2004 prevede che non si possa revocare il consenso alle procedure dal momento della fecondazione dell'ovulo e che la volontà dei soggetti componenti la coppia debba essere espressa. L'art. 9 comma 3 della Legge 40/2004 stabilisce che il donatore di gameti non acquisisce alcuna relazione giuridica parentale con il nato e non può far valere nei suoi confronti alcun diritto né essere titolare di obblighi.

1.2 Norme applicabili alla donazione di gameti ai sensi dei D.Lgs 191/2007 e del DLgs 16/2010

Si tratta di norme già applicate per tutti i centri di PMA autorizzati e quindi immediatamente applicabili alla donazione dei gameti.

I Centri di PMA sono sottoposti a verifiche e controlli da parte delle Regioni, che possono avvalersi del Centro Nazionale Trapianti.

Le norme direttamente applicabili contenute nel Dlgs n. 191/2007 sono:

- All'art. 8 *Tracciabilità*: viene disciplinata le modalità di tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa;
- All'art. 10 *Registro degli istituti dei tessuti e obbligo di presentare relazioni*: viene previsto un apposito Registro contenente i dati sulle donazioni di cellule e tessuti;
- All'art. 12 *Principi della donazione di tessuti e cellule*: viene previsto che la donazione di cellule e tessuti sia volontaria e gratuita ;
- All'art. 13 *Consenso ed espressione di volontà*: viene disciplinato il consenso informato che è ulteriormente specificato dall'allegato 1 relativo ai donatori viventi
- All'art. 14 *Protezione dei dati e tutela della riservatezza*: vengono stabilite le disposizioni di protezione dei dati e la tutela della riservatezza;
- All'art. 15 *Selezione, valutazione e approvvigionamento*: vengono stabiliti norme e principi relativi alla selezione, valutazione e approvvigionamento dei tessuti e dei donatori;
- All'art. 27 *Sanzioni*: vengono previste sanzioni in caso di violazione.

Il DLgs n. 16/2010 specifica ulteriormente quali debbano essere le procedure di valutazione del donatore, selezione dei tessuti e delle cellule, di sicurezza della pratica sanitaria, di tracciabilità di cellule e tessuti, di conservazione, definendo responsabilità e obblighi a carico dei sanitari.

Come precisato dalla stessa Corte Costituzionale col deposito delle motivazioni alla sent 162/14 e come si evince dalle disposizioni che precedono, non sussiste alcun vuoto normativo che richieda interventi legislativi per ciò che riguarda la donazione di gameti. La selezione dei donatori e dei riceventi, le quantità di donazioni che sarà possibile effettuare e la tenuta di un archivio delle donazioni nonché la precisazione degli esami infettivi e genetici da effettuare, dovranno essere disciplinati con una regolamentazione tecnica e di dettaglio attraverso la quale vengano stabiliti direttive e criteri che i soggetti interessati dovranno seguire per l'esecuzione della metodica. In analogia a quanto avviene per la donazione di sangue devono poi essere stabilite le modalità che nel rispetto del principio di gratuità facilitino la donazione.

1.3 Centri autorizzati alla pratica della fecondazione eterologa

In considerazione dell'esigenza di porre le basi per eventuale attivazione di procedure di PMA eterologa si premette che la Normativa Europea identifica i Centri di PMA come Istituti dei Tessuti e perciò i centri PMA, conformi alle normative regionali in materia di autorizzazione/accreditamento, risultano parimenti idonei ad effettuare procedure di PMA anche eterologa.

Quanto all'eventuale possibilità di importazione/esportazione di gameti ed embrioni da impiegare nei procedimenti di PMA eterologa si rinvia a quanto disposto dal Decreto Min Salute 10 ottobre 2012 attuativo dell'art 9 DLgs 191/07.

2. Requisiti soggettivi delle coppie di pazienti che possono usufruire della donazione di gameti

La metodica di PMA eterologa è eseguibile unicamente qualora sia accertata e certificata una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità e vietata per fini eugenetici illegittimi.

Possono far ricorso alla PMA di tipo eterologo coniugi o conviventi di sesso diverso, maggiorenni, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi.

Deve ritenersi applicabile anche per la PMA eterologa il limite di età indicato nella previsione contenuta nell'art. 4 L. 40/04 secondo la quale può ricorrere alla tecnica la donna "in età potenzialmente fertile" e comunque in buona salute per affrontare una gravidanza.

Per la donazione di gameti maschili è comunque rilevante allo stesso modo la sola età della partner femminile, con le stesse limitazioni.

Per quanto riguarda la donazione dei gameti:

- a) *femminili*: le indicazioni sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata in cui la donna non possa disporre di propri ovociti validi;
- b) *maschili*: le indicazioni alla donazione sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata che determinano l'indisponibilità di spermatozoi utilizzabili.

In entrambi i casi è garantita un'adeguata informazione e deve essere disponibile un supporto psicologico per la coppia ricevente.

3 Modalità e criteri di selezione dei potenziali donatori

3.1 Criteri generali

Alla luce della normativa internazionale; delle disposizioni europee: in part v.: Dir CE 17/2006 all 3, punto n 3; del D. Lgs 16/10 art 4; delle direttive/circolari del Ministero della Sanità disciplinanti la PMA eterologa ante 2004; dei modelli di comportamento in Italia definiti dal codice deontologico medico del 2014 e della prassi degli operatori sanitari ante 2004;

L'idoneità di eventuali Donatori/Donatrici è codificata in base alla congruità dei seguenti parametri:

1. età compresa tra i 18 e 35 anni per le donne e fino a 50 anni per gli uomini
2. spermioγραμμα
3. consulenza clinica (antecedenti personali e storia familiare),
4. visita specialistica:

-ginecologica

-andrologica

Se il donatore/donatrice risulta potenzialmente idoneo (vedi criteri dettagliati di idoneità in seguito), si procede con gli esami sierologici/batterologici ed infine con quelli genetici in maniera sequenziale (vedi flow chart, genere-specifico).

Su richiesta della coppia ricevente deve essere comunicata l'età, il gruppo sanguigno e fattore Rh del donatore/donatrice.

Dopo aver verificato l'idoneità in base agli esami sopracitati, il donatore/donatrice deve sottoscrivere un consenso informato.

3.2 Criteri per la predisposizione dei moduli di consenso informato sottoscritti dai donatori

La donazione di gameti è un atto volontario, altruista, gratuito, interessato solo al "bene della salute riproduttiva" di un'altra coppia. Non potrà esistere una retribuzione economica per i donatori/donatrici, né potrà essere richiesto alla ricevente contributo alcuno per i gameti ricevuti.

I donatori/donatrici devono essere informati circa l'uso per fini procreativi cui verranno destinati i propri gameti.

Il numero massimo di bambini nati mediante l'impiego di gameti femminili e maschili è pari a 6.

La donazione dei gameti ai fini di ricerca risulta ammissibile.

La donazione deve essere anonima (cioè non deve essere possibile per il donatore risalire alla coppia ricevente e viceversa). I dati clinici del donatore/donatrice potranno essere resi noti 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. L'accessibilità alla informazione sarà gestita informaticamente con il controllo di tracciabilità. I donatori/donatrici non hanno diritto di conoscere l'identità del soggetto nato per mezzo di queste tecniche e il nato non potrà conoscere l'identità del donatore/donatrice. Tali informazioni potranno essere acquisite dal nato unicamente in caso di mutamento di volontà del donatore /donatrice senza che ciò comporti il sorgere di alcun diritto/obbligo tra le parti. In tal senso si applicano per quanto compatibili le disposizioni di cui all'art. 24 L. 149/01 di Modifica dell'art 28 della legge sull'adozione così come integrate dalla sent Corte Cost 278/13.

I donatori/donatrici devono essere liberi di revocare in qualsiasi momento il consenso prestato per l'ulteriore impiego dei loro gameti.

La coppia ricevente le cellule riproduttive deve essere compiutamente informata sulla circostanza che risulta impossibile diagnosticare e valutare tutte le patologie genetiche letali/gravi di cui risultassero eventualmente affetti il donatore/donatrice con ogni effetto consequenziale in relazione alla eventuale imputazione della responsabilità. In base all'anamnesi, analisi chimico-cliniche e genetiche il donatore/donatrice:

1. non deve presentare disordini mendeliani importanti;
2. non deve presentare dati anamnestici/clinici/biochimici compatibili con lo stato di portatore eterozigote di malattie a trasmissione autosomica recessiva o legato al cromosoma X;
3. non deve essere portatore di alcun riarrangiamento dei cromosomi che possa risultare in gameti non bilanciati.

3.3 Criteri di anamnesi del donatore/donatrice

Il donatore/donatrice deve essere in grado di fornire notizie circa lo stato di salute di entrambi i genitori biologici (non deve essere né concepito a sua volta da donatore di gameti, né figlio di padre/madre non noto).

Il donatore/donatrice deve mettere a disposizione di un solo centro i propri gameti e di tale prassi deve essere informato prima della donazione.

Il donatore/donatrice deve essere in grado di intendere e di volere, in buone condizioni di salute psico-fisica e non presentare nell'anamnesi elementi che indirizzino verso malattie ereditarie e familiari.

-Esclusioni

Un membro del gruppo che si occupa della crioconservazione non deve essere accettato come donatore/donatrice nel centro in cui lavora.

Deve essere anche escluso il donatore/donatrice dalla cui anamnesi fisiologica e patologica risulti:

- i) un'attività lavorativa che presenti un elevato rischio di esposizione a radiazioni o a sostanze chimiche;
- ii) una storia di alcolismo o dipendenza da sostanze stupefacenti o ludopatia.

Il potenziale donatore deve presentare delle caratteristiche seminali compatibili con la donazione (>50° centile dei valori WHO 2010).

-Caratteristiche cliniche della Donatrice

La potenziale donatrice dovrà presentare delle caratteristiche cliniche (ormonali ed ecografiche) compatibili con una donazione di ovociti adeguata, avere cicli mestruali regolari con assenza di patologia ovarica ed endocrinologica, normale anamnesi genetica e per trombofilia.

Deve essere specificata etnia di appartenenza del donatore/donatrice.

Le caratteristiche fenotipiche di donatori e donatrici devono includere:

-Peso e altezza

-Colore degli occhi : castani, verdi, neri, azzurri

-Colore naturale dei capelli : nero, castano, biondo, rosso

-Tipo naturale di capelli : lisci, ondulati, ricci

-Carnagione: pallida, rosea, olivastra, scura

-Esami sierologici (valida per donatori e donatrici) :

-Gruppo sanguigno e fattore Rh

-Analisi chimico-cliniche di base (emocromo, glicemia, creatinina, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, transaminasi, elettroforesi emoglobina, G6PDH)

-Rischi di malattie infettive

-Ricerca nel siero (valida per donatori e donatrici) di:

HBsAg, HBs Ab, HBcAb, e HBV NAT*

Ab anti HCV,HCVNAT*

HIV 1/2 ab (IV generazione), HIV NAT*

I NAT: HBV NAT , HCV NAT, HIV NAT vanno effettuati in caso di negatività dei precedenti per completamento della eleggibilità del donatore/ donatrice al fine di riscontrare il virus in circolo e il più vicino possibile alla donazione (in 24 h i laboratori danno i risultati); in tal modo vi è inoltre un risparmio anche in termini di costi sanitari.

Ab anti-Citomegalovirus IgG, IgM

TPHA-VDRL

HTLV I e II (per i donatori provenienti da zone a rischio, secondo cartina allegata)

N.B. i test sierologici possono essere sostituiti da analisi di diagnostica molecolare atte ad individuare patologie infettive in atto.

Per i Donatori: Spermiocoltura, urinocoltura, con valutazione di Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, Chlamydia Trachomatis nel liquido seminale o nelle urine o nel tampone uretrale/urine primo mitto.

Per le Donatrici: tampone vaginale e cervicale con valutazione di Neisseria Gonorrhoeae, Micoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, Chlamydia Trachomatis. Inoltre, sono utili un PAP-test ed un'ecografia mammaria eseguiti nell'ultimo anno.

Dopo 6 mesi di quarantena devono essere negativi i seguenti test sierici (la quarantena riguarda il seme congelato e gli eventuali ovociti vitrificati / crioconservati, no l'egg sharing)

HBsAg, HBs Ab, HBcAb, HBV NAT

Ab anti HCVAb e HCV NAT

HIV 1/2 ab (IV generazione), HIV NAT

Ab anti-Citomegalovirus IgG, IgM

TPHA-VDRL

HTLV I E II

-Rischi di malattie genetiche(valida per donatori e donatrici)

Per lo screening genetico devono essere effettuati:

1. consulenza genetica
2. cariotipo con bandeggio
3. studio del gene CFTR

4. Aspetti tecnici e procedurali

I centri devono assicurare il mantenimento del livello più alto possibile di sicurezza nella manipolazione e nella conservazione dei gameti.

La regolamentazione e le procedure di manipolazione e di conservazione dei gameti sono definite dalla normativa attualmente in vigore.

Devono essere applicate nel laboratorio le appropriate procedure per il controllo di qualità.

I gameti devono essere raccolti presso il Centro che esegue la crioconservazione.

E' necessaria una discrezione assoluta per mantenere la segretezza delle informazioni ricevute dai donatori/donatrici e dai riceventi.

La banca che fornisce i gameti deve avere un archivio dedicato (cartaceo ed elettronico) dove verranno conservate le cartelle cliniche dei donatori e accessibile solo da personale sanitario autorizzato. Solo su richiesta dell'Autorità Giudiziaria o dell'autorità di controllo (Regione/CNT), il Responsabile dell'Istituto di tessuti potrà fornire i dati utili per risalire al donatore.

Al fine di evitare che uno stesso donatore si rivolga a più banche, il donatore/donatrice deve dichiarare, sotto la propria responsabilità, le donazioni già effettuate. In tal senso si prevede

l'istituzione di un archivio regionale nel quale confluiranno in forma anonima nel rispetto della normativa vigente, i dati identificativi dei donatori/ci

Il Centro PMA che utilizza i gameti dei donatori/donatrici è obbligato a segnalare alla banca che ha fornito i gameti la gravidanza (positività beta-HCG, gravidanza ongoing), la successiva nascita, eventuali aborti ed eventuali malformazioni del neonato. Qualora la gravidanza si dovesse interrompere, il donatore/ la donatrice scala di uno il numero di gravidanze ottenute.

4.1 Specifiche per il DONATORE:

1. Esame del liquido seminale;
2. La raccolta del liquido seminale deve essere effettuata nella sede della banca.

Le analisi da effettuare sono:

- Spermioграмма, secondo i criteri del WHO 2010, da parte di centro sottoposto a verifica esterna di qualità (VEQ) nazionale o internazionale.
- Test di crioconservazione/scongellamento.

Il recupero dopo scongelamento deve fornire una percentuale di spermatozoi dotati di motilità rettilinea = o > 50% di quello del seme pre-crioconservazione.

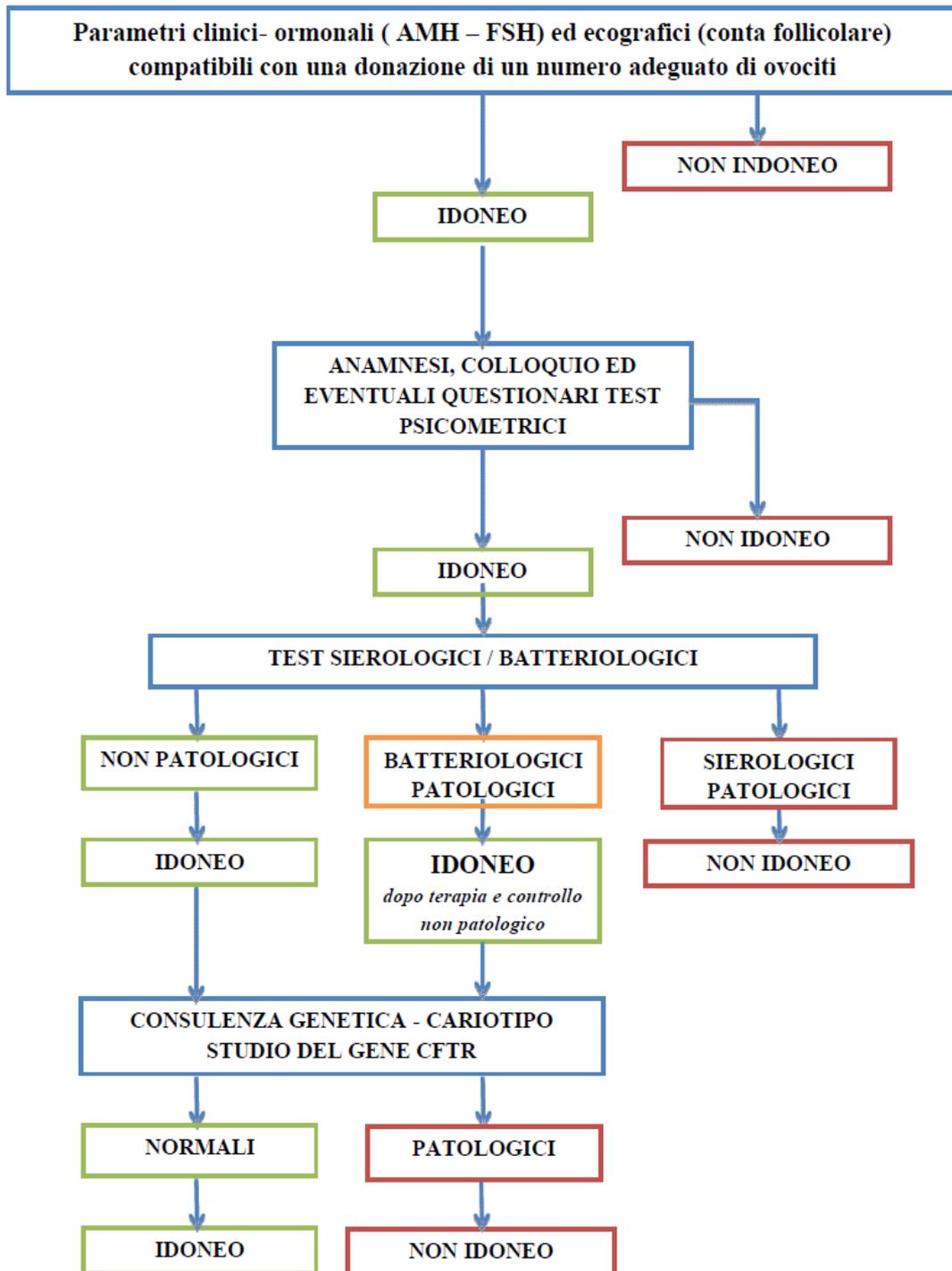
4.2 Specifiche per la DONATRICE:

1. Ovociti vitrificati/ crioconservati stoccati in criobanche donati da donne precedentemente sottoposte a cicli di PMA;
2. Ovociti da cicli a fresco donati da donne sottoposte a procedure di PMA;
3. Come sopra ma da donatrici volontarie soddisfacenti i criteri di idoneità.

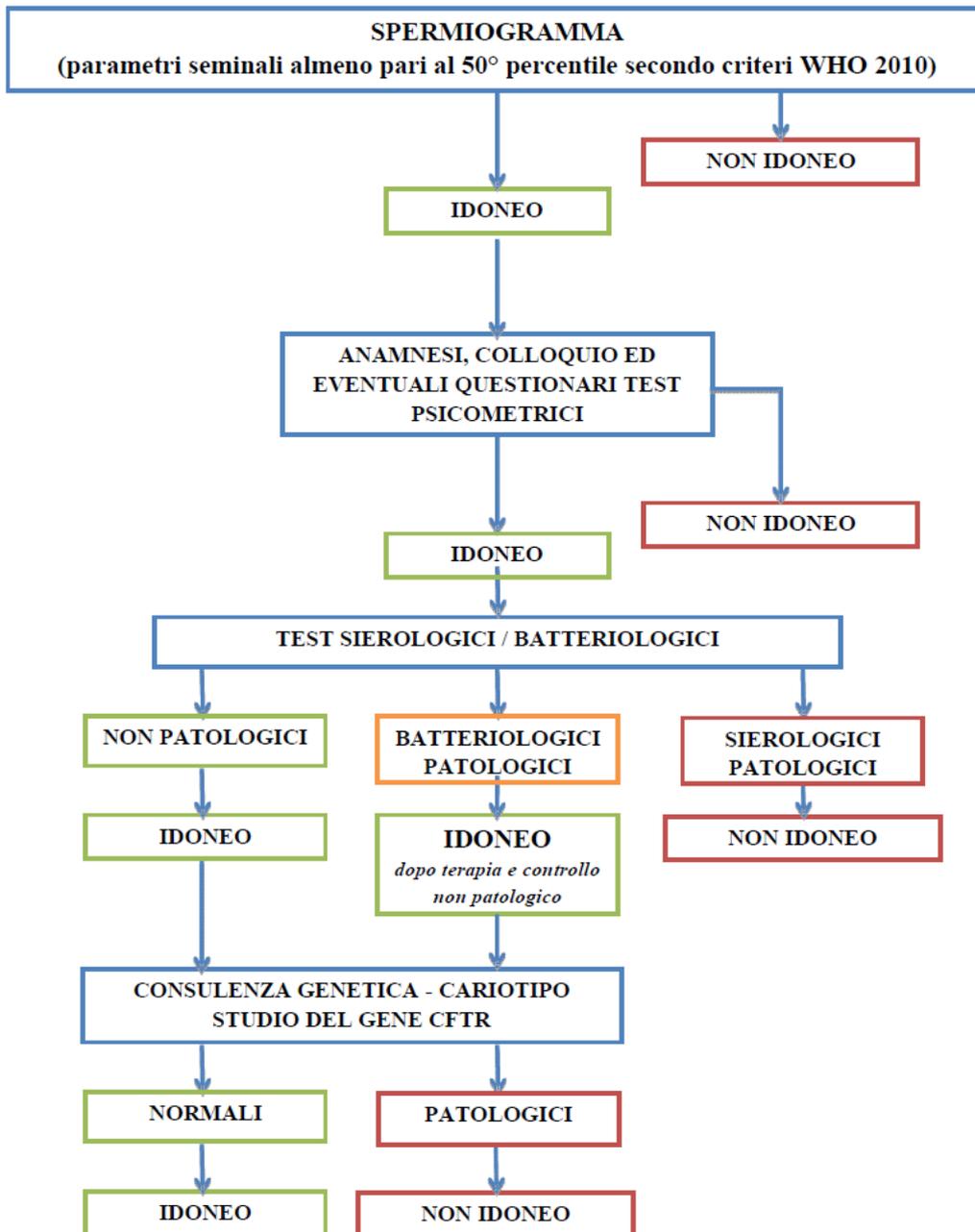
5. Sintesi programma di selezione

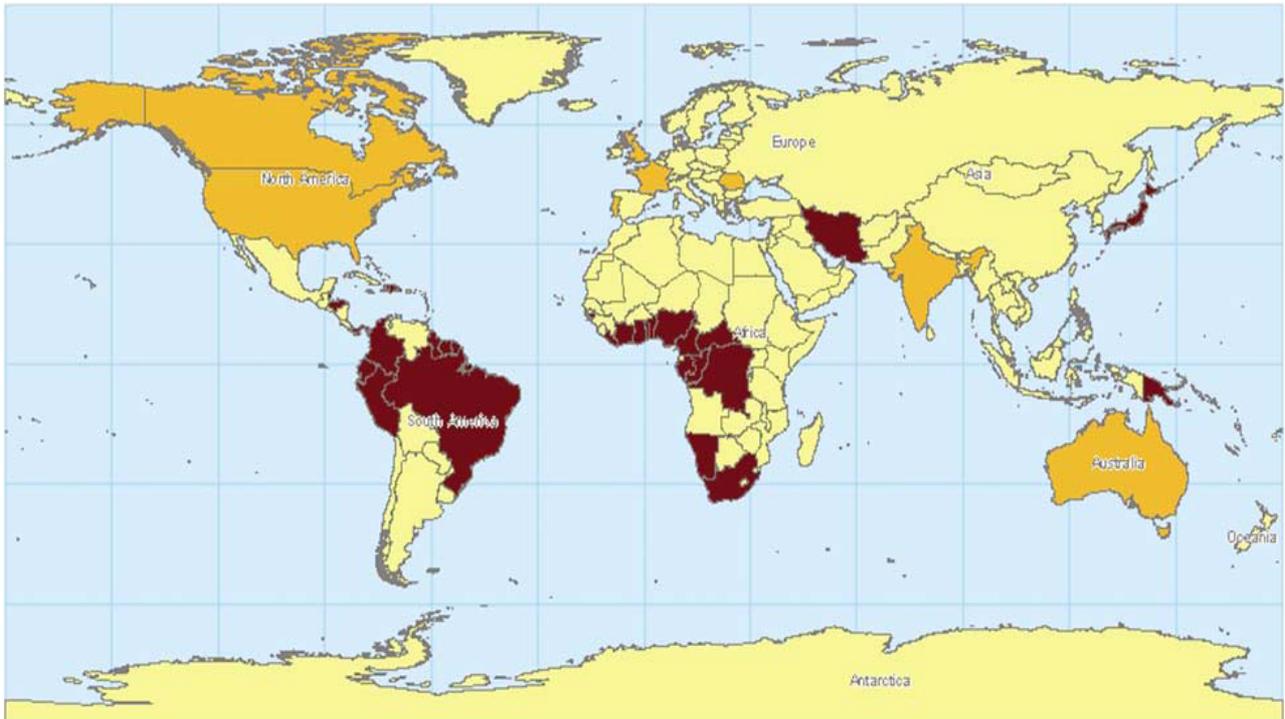
Il programma di selezione del donatore/donatrice deve prevedere accertamenti ed esami come riprodotti nel flow chart sottostanti.

Il programma di selezione della donatrice volontaria



Il programma di selezione del donatore volontario





Countries with endemic HTLV-I, defined as prevalence between 1 and 5% in some populations, are shown in dark brown. Countries with reports of low prevalence (less than 1% in some groups), due mainly to immigration from endemic areas, are shown in tan color. It should be noted that HTLV-I endemic areas do not correspond exactly to the country boundaries shown in the map, for example, Brazil, Japan and Iran, where HTLV-I is limited to residents of certain areas of each country.