



SCHEDA INFORMATIVA PER IL CONSENSO AL CONGELAMENTO – DECONGELAMENTO DEGLI OVOCITI SOPRANNUMERARI

L'obiettivo della stimolazione ovarica controllata è l'ottenimento di cellule germinali femminili (ovociti) da fecondare con gli spermatozoi del partner *in vitro*. Sebbene vengano applicati protocolli di stimolazione ovarica 'personalizzati', cioè adattati alle caratteristiche della paziente e della coppia (ad esempio grado di riserva ovarica, rischio di sviluppare Sindrome da Iperstimolazione Ovarica, tipo di risposta a precedenti trattamenti), non è possibile quantificare a priori il numero di ovociti che potranno essere ottenuti dalla stimolazione ormonale e dal successivo prelievo ovocitario.

Sulla base della legge 40/2004 (Articolo 14, Comma 2) e salvo alcune eccezioni (Sentenza n. 151 anno 2009 della Corte Costituzionale) sono vietati la produzione di un numero di embrioni superiore a quello necessario per un unico e contemporaneo impianto e il congelamento embrionario.

Quindi nel caso in cui venga ottenuto un numero di ovociti superiore a quello utilizzabile per la fecondazione, è possibile procedere solo al congelamento degli ovociti soprannumerari, qualora essi siano morfologicamente idonei (Fig. 1).

La crioconservazione ovocitaria (cioè il congelamento e la conservazione a temperature estremamente basse delle cellule) permette di utilizzare gli ovociti in un momento successivo alla tecnica 'a fresco', evitando la necessità di una nuova stimolazione ormonale e del conseguente prelievo ovocitario.

Talvolta il congelamento si applica a tutti gli ovociti prelevati, senza fecondazione 'a fresco'. Questo può avvenire nel caso in cui al momento del prelievo ovocitario si sospetti un rischio elevato per la paziente di sviluppare Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (che verrebbe aggravata da un transfer di embrioni e quindi da una possibile gravidanza) oppure nel caso di stimolazione ovarica e prelievo ovocitario per preservazione della fertilità (pazienti oncologiche).

La crioconservazione dei gameti necessita di protocolli che prevedono l'uso di crioprotettori (sostanze che permettono di 'disidratare' la cellula e quindi limitano i danni provocati dal cambiamento di stato dell'acqua durante i repentini sbalzi di temperatura) e di particolari procedure di congelamento e scongelamento. Tali procedure sono oggetto di continua ricerca scientifica, volta a stabilirne e migliorarne l'efficacia e la sicurezza. Infatti alcune strutture cellulari possono venire danneggiate per effetto delle basse temperature e delle sostanze utilizzate come crioprotettori (Fig. 2).

Tali danni tuttavia risultano essere transitori e scompaiono quando la temperatura della cellula viene riportata a 37°C, determinando quindi una fecondazione normale e un

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411
<http://www.ginecologia.unipd.it> ; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410



corretto sviluppo embrionale. La percentuale di ovociti fertilizzati normalmente è simile a quella ottenuta da ICSI di ovociti freschi.

Le sollecitazioni meccaniche della membrana cellulare, conseguenti ai cambiamenti di volume che si verificano durante il processo, può provocare tuttavia lisi cioè distruzione cellulare, in percentuali fino al 30%. Per questo motivo nella nostra struttura si procede a congelamento ovocitario solo in presenza di almeno 3 ovociti soprannumerari, per evitare il rischio di perdita di tutto il materiale crioconservato e quindi di annullamento del trattamento.

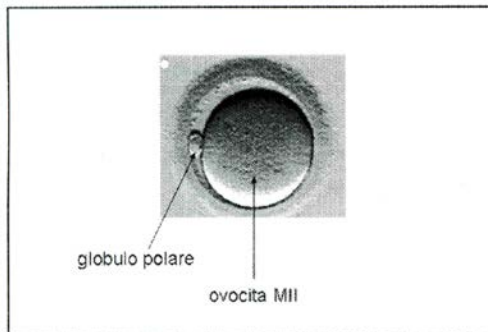


Fig. 1 Ovocita maturo (MII)

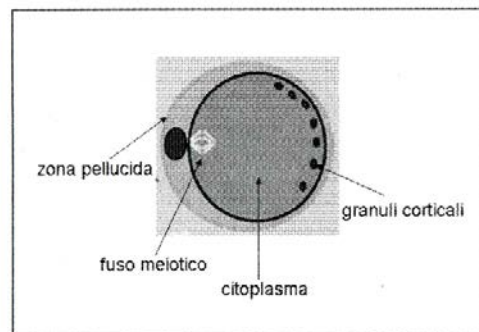


Fig. 2 Strutture ovocitarie potenzialmente suscettibili al danno termico

E' lecito domandarsi se le modificazioni cellulari provocate dalla crioconservazione possano alterare l'ovocita tanto da essere dannose per l'embrione e quindi per il feto. Ad oggi, sebbene i bambini nati grazie a questa metodica non siano 'censiti', si stima che essi siano più di 475, senza incremento di outcome neonatali avversi o patologie malformative.

Allo scopo di ottenere dei dati osservazionali più affidabili, sono stati creati dei Registri di pazienti sottoposte a crioconservazione ovocitaria, come il registro HOPE (Human Oocyte Preservation Experience) negli Stati Uniti. Attualmente tali registri sono in fase di raccolta dati e non esistono quindi ancora pubblicazioni su tale soggetto.

La durata del congelamento potrebbe essere considerata in linea teorica illimitata. Tuttavia la letteratura scientifica recente riporta dati su periodi di congelamento non superiori a 48 mesi. Gli studi dimostrano che non ci sono differenze di risultati, in termine di percentuale di sopravvivenza, fecondazione, sviluppo embrionario e impianto tra ovociti crioconservati per periodi brevi (da 1 a 6 mesi) e ovociti crioconservati per periodi più lunghi (da 7 a 48 mesi).

Dati in numero limitato suggeriscono possibilità di utilizzo con successo anche di ovociti crioconservati per più lunghi periodi (ad esempio 5 anni).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI PADOVA

AZIENDA OSPEDALIERA
DI PADOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE GINECOLOGICHE E DELLA RIPRODUZIONE UMANA
U.O.C. di CLINICA GINECOLOGICA e OSTETRICA

Direttore : Prof. Giovanni B. Nardelli
S.S. di Fisiopatologia della Riproduzione - Responsabile: Prof. M. Gangemi



Il protocollo di congelamento-decongelamento utilizzato nella nostra struttura prevede che dopo il prelievo ovocitario gli ovociti vengano selezionati in base alla rispettiva maturità nucleare e morfologia.

Solo quelli in metafase II (MII) e in numero adeguato vengono sottoposti a crioconservazione. Il protocollo di congelamento è un protocollo standard basato su medium di coltura commerciali contenenti 1,2-propandiolo (PROH) 1.5 M e saccarosio 0.3 M e congelamento lento e graduale.

Lo stoccaggio degli ovociti crioconservati presso la nostra struttura ha scadenza annuale (2 anni in caso di gravidanza a seguito del trattamento 'a fresco') ed è rinnovabile su espressa richiesta da parte della paziente.

La paziente può chiedere di sottoporsi ad un ciclo preparatorio per decongelamento ovocitario dopo aver eseguito un colloquio medico al fine di spiegare modalità, caratteristiche ed efficacia della metodica. Il decongelamento ovocitario avviene tramite protocollo di decongelamento rapido e i gameti successivamente sottoposti a fecondazione mediante tecnica ICSI, indipendentemente dalla qualità del liquido seminale.

Il trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati richiede generalmente una fase di preparazione endometriale, effettuata dalla paziente i giorni precedenti il transfer mediante somministrazione di estrogeni e progesterone.

Tali farmaci possono raramente presentare alcuni effetti collaterali, quali: rialzo pressorio, comparsa o aggravamento di cefalea, ipercoagulabilità e conseguenti eventi tromboembolici, disturbi visivi, ittero.

Qualora la paziente non utilizzi gli ovociti crioconservati ma desideri prolungarne lo stoccaggio o al contrario decida di rinunciare, deve contattare direttamente la nostra struttura per comunicare agli operatori la propria volontà.

L'efficacia della metodica, in termini di probabilità di ottenere una gravidanza, è inferiore alle tecniche 'a fresco'. Il tasso di gravidanza da ovociti decongelati, secondo dati italiani pubblicati dal Ministero della Salute relativi all'anno 2008, è del 12.1% per ciclo e del 15% per transfer.

I dati ottenuti dalla nostra struttura per l'anno 2009 sono sovrapponibili ai precedenti (11.1% per ciclo e 13.5% per transfer) e hanno visto un graduale incremento dal 2004 ad oggi, dovuto alla progressiva padronanza della metodica e alla migliore selezione degli ovociti sottoposti a congelamento-decongelamento.

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411
<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410



CONGELAMENTO OVOCITI SOPRANNUMERARI

La sottoscritta Sig.ra

nata a il

residente a Via

in piena capacità di intendere e di volere esprime la volontà che si proceda al congelamento degli ovociti ottenuti mediante stimolazione e successivo prelievo ovocitario, al fine di poterli utilizzare in futuro per dei tentativi di gravidanza.

Nell'esprimere tale volontà dichiaro di essere stata adeguatamente informata dai sanitari sul programma di Fertilizzazione in Vitro (IVF) relativamente ai seguenti aspetti:

--la metodica di fecondazione degli ovociti oggetto di congelamento una volta scongelati è la microiniezione (metodo ICSI), indipendentemente dalla qualità del campione seminale.

--a oggi circa il 30% degli ovociti custoditi tramite congelamento, al momento del scongelamento,

--degenera rendendosi così inutilizzabile per finalità procreative.

--Il tasso di fecondazione degli ovociti scongelati può risultare inferiore al tasso di fecondazione degli ovociti a fresco, attestandosi su valori pari al 64.9% (Fertil Steril 2006 Oct;86 Suppl 4:1037-46).

--a oggi risulta riportato in letteratura, e quindi conosciuto scientificamente, un numero ancora limitato di gravidanze ottenute a seguito di congelamento di ovociti.

--a oggi i nati a seguito del congelamento di ovociti non presentano incidenze di patologie differenti nel modo e nel numero da quelle che colpiscono i nati tramite concepimento naturale. Tuttavia il numero dei casi presi in considerazione, poco superiore alle duecento unità, è comunque limitato per potere trarne una valutazione completamente attendibile.

--la necessità di eseguire un ulteriore colloquio informativo con i medici del Centro per discutere riguardo alle modalità e al protocollo di preparazione endometriale al trasferimento degli embrioni ottenuti da ovociti scongelati.

La sottoscritta si impegna a non rivalersi sugli operatori per inconvenienti di qualsiasi natura derivanti da questo procedimento purché sia stato eseguito dai sanitari correttamente, secondo scienza e coscienza.

Il testo e la terminologia della presente dichiarazione sono stati commentati e delucidati verbalmente, chiarendone ogni loro aspetto.

Sono inoltre a conoscenza che il Centro garantisce il mantenimento degli ovociti congelati per 12 mesi a partire dal giorno del loro congelamento oppure per 24 mesi in caso di gravidanza dopo il trattamento a fresco.

Allo scadere di tale periodo sarà mia cura avvertire i sanitari a mezzo di comunicazione scritta relativamente alla mia decisione di prolungare o interrompere la crioconservazione stessa.

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411

<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410



Nel caso di assenza di ricevimento della mia comunicazione scritta o nel caso in cui risultassi irrintracciabile (a questo proposito mi impegno a comunicarVi tempestivamente eventuali mie variazioni di recapito), è mia volontà che il Vostro Centro dia corso alla dissoluzione dei miei ovociti.

DE-CONGELAMENTO OVOCITI SOPRANNUMERARI

I sottoscritti:

Sig..... nato a.....il.....

Sig.ra nata a.....il.....

Residenti a.....Via.....

in piena capacità di intendere e di volere esprimiamo la volontà che si proceda al scongelamento degli ovociti ottenuti mediante stimolazione e successivo prelievo ovocitario, al fine di poterli utilizzare per dei tentativi di gravidanza.

Nell'esprimere tale volontà dichiariamo di essere stati adeguatamente informati dai sanitari sul programma di Fertilizzazione in Vitro (IVF) al quale chiediamo di sottoporci relativamente ai seguenti aspetti:

- la metodica di fecondazione degli ovociti oggetto di congelamento una volta scongelati è la microiniezione (metodo ICSI), indipendentemente dalla qualità del campione seminale.
- a oggi circa il 30% degli ovociti custoditi tramite congelamento, al momento del scongelamento, degenera rendendosi così inutilizzabile per finalità procreative.
- a oggi risulta riportato in letteratura, e quindi conosciuto scientificamente, un numero ancora limitato di gravidanze ottenute a seguito di congelamento di ovociti.
- a oggi i nati a seguito del congelamento di ovociti non presentano incidenze di patologie differenti nel modo e nel numero da quelle che colpiscono i nati tramite concepimento naturale. Tuttavia il numero dei casi presi in considerazione, poco superiore alle duecento unità, è comunque limitato per potere trarne una valutazione completamente attendibile.
- possibili effetti collaterali sanitari conseguenti al protocollo di scongelamento utilizzato: la preparazione endometriale mediante somministrazione di estrogeni e progesterone può causare vari effetti collaterali tra cui: rialzo pressorio, comparsa o aggravamento di cefalea, ipercoagulabilità e conseguenti eventi trombo-embolici, disturbi visivi, ittero.
- percentuali di successo della metodica: il tasso di gravidanza da ovociti crioconservati è attualmente inferiore a quello ottenuto con trattamenti 'a fresco' e si attesta intorno al 15% circa (Fertil Steril 2006;86:70-80).
- possibilità che la gravidanza si impianti in sede anomala (rischio \leq 4%).
- gravidanze gemellari o trigemine (obbligo al trasferimento di tutti gli embrioni prodotti).

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411
<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410



I sottoscritti si impegnano a non rivalersi sugli operatori per inconvenienti di qualsiasi natura derivanti da questo procedimento purché sia stato eseguito dai sanitari correttamente, secondo scienza e coscienza.

Il testo e la terminologia della presente dichiarazione sono stati commentati e delucidati verbalmente, chiarendone ogni loro aspetto.

Siamo informati di poterci ritirare da questo programma in ogni momento e per qualsiasi ragione ma solo fino al momento della fecondazione.

A fecondazione avvenuta gli embrioni ottenuti dovranno in ogni caso essere trasferiti.

Io perciò certifico che i Sig.ri

.....
qui nominati, sono apparsi alla mia presenza e hanno firmato il soprastante consenso per il programma di Fertilizzazione in Vitro mediante scongelamento ovocitario e con inseminazione di numero ovociti.

Firma

Documento d'identità.....N°.....scadenza.....

Firma

Documento d'identità.....N°.....scadenza.....

Padova,

Il Medico

Bibliografia

- 1)-Legge n. 40 del 19 Febbraio 2004
- 2)-Linee Guida PMA D. 21 Luglio 2004 (GU n.191 del 16.8.2004)
- 3)-D. 4 Agosto 2004 (GU n.200 del 26.8.2004)
- 4)-Delibera Giunta Regione Veneto n. 658 del 4.3.2005
- 5)-Linee Guida PMA D. 11 Aprile 2008 (GU n. 101 del 30.4.2008)
- 6)-Sentenza Corte Costituzionale n. 151 dell' 8.5.2009
- 7)-Disposizione Azienda Ospedaliera di Padova Prot.n. 24272 del 7.5.2003- Dir.Sanitario Dott. P.Grasso
- 8)-Disposizione Azienda Ospedaliera di Padova Prot.n. 20910 e Prot.n.154/2004/CLI del 7.4.2004- Dir.Sanitario Dott. P.Grasso
- 9)-Disposizioni Regione Veneto DGR V n. 4450 del 28.12.2006
- 10)-Fabbri et al. Tecniche di crioconservazione riproduttiva. Riv. It. Ost. Gin. 2004;3:33-40 11)-Borini et al. Clinical Efficiency of Oocyte and Embryo Cryopreservation. Ann. N.Y. Acad.

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411

<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI PADOVA

AZIENDA OSPEDALIERA
DI PADOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE GINECOLOGICHE E DELLA RIPRODUZIONE UMANA
U.O.C. di CLINICA GINECOLOGICA e OSTETRICA



Direttore : Prof. Giovanni B. Nardelli

S.S. di Fisiopatologia della Riproduzione - Responsabile: Prof. M. Gangemi

Sci.2008;1127:49-58

- 12)-Ezcurra et al. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) a phase IV, prospective, multicenter, observational oocyte Cryopreservation registry. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:53
- 13)-Fabbri R. Cryopreservation of human oocytes and ovarian tissue. *Celi and Tissue Banking* » 2006;7:113-122
- 14)-Parmegiani et al. Long-term cryostorage does not adversely affect the outcome of oocyte thawing cycles. *Reprod Biomed Online*. 2009; 19:374-9
- 15)-Parmegiani et al. Blastocyst formation, pregnancy, and birth derived from human oocytes cryopreserved for 5 years. *Fertil Steril* 2008; 90:2014.e7-10
- 16)-Ministero della Salute. Relazione del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge contenente Norme in Materia di Procreazione Medicalmente Assistita (Legge 19 Febbraio 2004, n. 40, articolo 15). Attività anno 2008
- 17)-Ambrosini et al. Oocyte Cryopreservation: state of art. *Reprod Toxicol* 2006;22:250-262

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411

<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410