

La procreazione medicalmente assistita in Italia

Giulia Scaravelli

Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riprendiamo in questo numero il "forum" di Quaderni, dedicato a un altro importante aspetto di Sanità pubblica riguardante la salute delle mamme e dei bambini: quello della procreazione medicalmente assistita. L'argomento è di grande attualità, sia per gli aspetti sanitari che per quelli politico-sociali. Questi ultimi, in particolare, hanno ricevuto grande attenzione negli ultimi dieci anni, soprattutto in conseguenza delle norme legislative che hanno inteso regolamentare l'accesso a queste tecniche di fecondazione. Purtroppo meno attenzione hanno ricevuto nel pubblico dibattito gli aspetti più strettamente attinenti alla salute delle donne e dei bambini. Quaderni ha pertanto deciso di ospitare, su questo tema, una serie di contributi di esperti di diversa estrazione professionale e culturale, per fornire ai lettori analisi e visioni dialetticamente complementari. Per l'intervento introduttivo abbiamo chiesto a Giulia Scaravelli di fornirci un quadro della situazione italiana, utilizzando i dati del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità a seguito dell'entrata in vigore della legge 40/2004. Giulia Scaravelli è la responsabile del Registro e si occupa, da sempre, di salute della donna. È autrice di oltre 60 pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali, la maggior parte delle quali inserite su PubMed.

I commenti dei lettori sono i benvenuti e possono essere inviati collegandosi al sito di Quaderni (www.quaderniacp.it) e accedendo al link "forum", sezione "procreazione medicalmente assistita", oppure direttamente al mio indirizzo di posta elettronica (corchiacarlo@virgilio.it).

Carlo Corchia

Parole chiave Procreazione medicalmente assistita. PMA. Tecniche di riproduzione assistita

Istituzione Registro

Il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) è uno strumento di raccolta e analisi che permette di avere dati nazionali, chiari ed esaustivi sulla situazione dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita in Italia.

Creato per ottemperare alle disposizioni della legge 40/2004, il Registro è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità con decreto legge del 2005. La sua attività si svolge nell'ambito del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità.

Lo staff multidisciplinare che vi lavora ha competenze in epidemiologia, statistica, ginecologia, informatica, bioetica, sociologia, biologia e psicologia. Il Registro è inoltre formalmente collegato al Registro Europeo delle tecniche di riproduzione assistita (European IVF Monitoring Consortium - EIM), che raccoglie i dati di altri 36 Paesi europei. Tramite l'EIM i dati del Registro Italiano affluiscono anche al Registro Mondiale ICMART (International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies).

Finalità

Le finalità e i compiti del Registro Nazionale PMA sono molteplici e con diverse valenze. La prima finalità è quella di censire e mantenere aggiornata la lista dei centri autorizzati all'applicazione delle tecniche di PMA nelle diverse regioni italiane. La seconda è quella di raccogliere e analizzare tutte le informazioni che derivano dall'applicazione delle diverse tecniche, per valutare la loro efficacia, la loro sicurezza e i loro esiti, e fornire annualmente un quadro epidemiologico dettagliato al Ministro della Salute e ai cittadini. La terza è quella di diffondere, in collaborazione con le regioni, tutte le informazioni sulle strutture che operano in Italia e sui risultati dell'applicazione di queste tecniche, per garantire trasparenza e strumenti informativi utili ai cittadini e agli operatori del settore. Il Registro, infine, ha il compito di "raccogliere le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte delle società scientifiche e degli utenti riguardanti la PMA". A tal fine, la creazione di un sito web si è dimostrata uno strumento indispensabile, che ha consentito di raccogliere dati e informazioni per collegare i centri tra loro e con le istituzioni, per promuovere la ricerca e il dibattito sui temi della riproduzione umana e per favorire la collaborazione fra diverse figure professionali, istituzioni e la popolazione interessata. Ciò ha

permesso di promuovere e realizzare progetti di ricerca sulle cause patologiche, psicologiche, ambientali e sociali dell'infertilità, nonché sulle tecniche di crioconservazione dei gameti in collaborazione con i centri di PMA, le società scientifiche che si occupano della medicina della riproduzione, le aziende ospedaliere, i policlinici universitari, gli IRCCS e gli Istituti di Ricerca.

Modalità di funzionamento e raccolta dati

Il Registro Nazionale PMA raccoglie in forma aggregata i dati sull'attività svolta dalle strutture autorizzate dalle regioni all'applicazione delle tecniche di PMA sugli embrioni formati e sui nati a seguito dell'applicazione delle stesse tecniche. Lo strumento operativo del Registro è il suo sito web (www.iss.it/rpma) situato all'interno del portale dell'Istituto Superiore di Sanità, attraverso il quale vengono raccolti tutti i dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi delle strutture pubbliche e private che applicano le tecniche di PMA, e i dati anonimi aggregati relativi alle coppie che usufruiscono delle tecniche di PMA, agli embrioni formati e ai bambini nati. Ogni centro può accedere a un'area riservata con i propri dati, e ogni regione, a sua volta, ha la possibilità di monitorare l'attività dei centri del proprio territorio.

Per corrispondenza:

Giulia Scaravelli

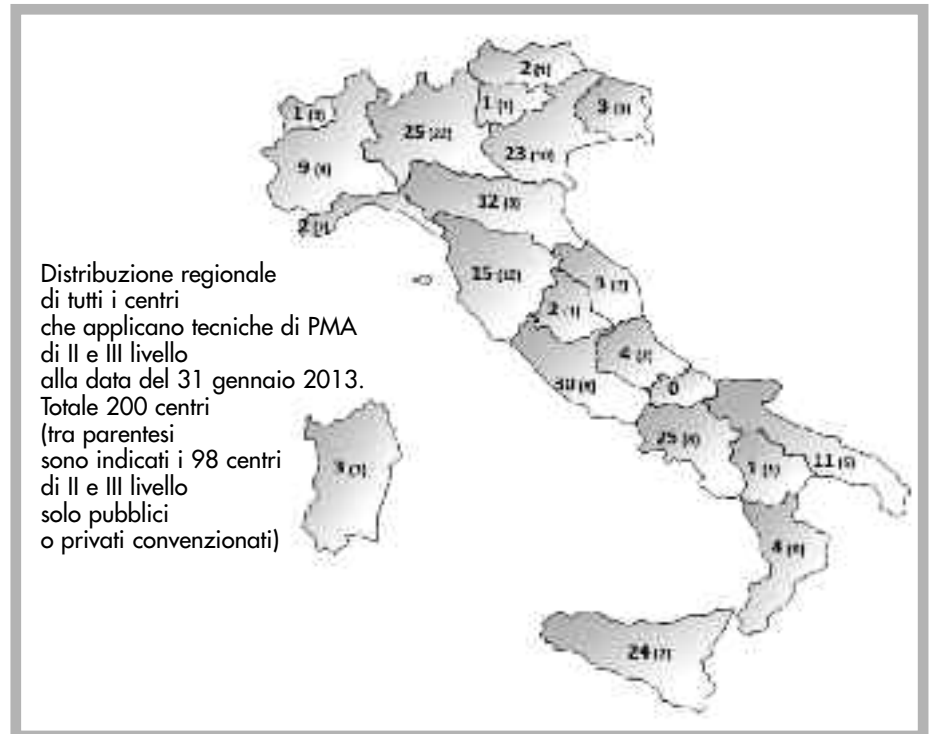
e-mail: giulia.scaravelli@iss.it

forum

In Italia, le tecniche di PMA vengono effettuate in centri specializzati, classificati, a seconda della complessità e delle diverse applicazioni delle tecniche offerte, in centri di I livello e centri di II e III livello. I centri di I livello applicano la tecnica dell'Inseminazione Intrauterina Semplice (IUI o Intra Uterine Insemination) e offrono la tecnica di crioconservazione dei gameti maschili; quelli di II e III livello, oltre alle tecniche di IUI, usano metodologie più sofisticate con protocolli di fertilizzazione in vitro quali: il trasferimento intratubarico dei gameti o GIFT (Gamete Intra-Fallopian Transfer), la fertilizzazione in vitro con trasferimento dell'embrione o FIVET (Fertilization In Vitro Embryo Transfer), la tecnica di fecondazione che prevede l'iniezione nel citoplasma dell'ovocita di un singolo spermatozoo o ICSI (Intra Cytoplasmatic Sperm Injection), il trasferimento di embrioni crioconservati, FER (Frozen Embryo Replacement), il trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati, FO (Frozen Oocyte), oltre alle tecniche di prelievo chirurgico di spermatozoi e di crioconservazione dei gameti maschili, femminili e di embrioni. Tutte queste tecniche possono essere applicate in cicli definiti "a fresco", quando nella procedura si utilizzano sia ovociti che embrioni non crioconservati, o in cicli definiti "da scongelamento" quando nella procedura si utilizzano ovociti o embrioni crioconservati, che vanno scongelati prima del loro utilizzo. I dati dei centri di I e III livello vengono considerati congiuntamente; la distinzione di livello è dovuta al tipo di anestesia applicata per eseguire le tecniche di fecondazione assistita: quelli di II livello applicano "procedure eseguibili in anestesia locale e/o sedazione profonda", mentre quelli di III livello applicano anche "procedure che necessitano di anestesia generale con intubazione".

Due differenti flussi di informazioni sono utilizzati per la raccolta dei dati: il primo riguarda l'attività svolta e i risultati ottenuti nell'anno precedente la rilevazione; il secondo riguarda gli esiti delle gravidanze ottenute da trattamenti di PMA e i bambini nati. L'inserimento dei dati avviene secondo una procedura validata e standardizzata, che prevede anche il controllo della coerenza e della congruità dei dati inseriti. Poiché i dati rela-

FIGURA 1



tivi ai bambini vengono recuperati con un follow-up volontario delle coppie sottoposte a trattamento, vi è una quota di informazioni mancanti che per il 2010 si è attestata intorno al 12%.

I centri PMA in Italia e loro caratteristiche

I centri che in Italia applicano le tecniche di procreazione medicalmente assistita e che sono stati censiti alla data del 31 gennaio 2013 e inseriti nel Registro sono 357, di cui 157 di I livello e 200 di II e III livello. Nella *figura 1* è mostrata la distribuzione regionale dei 200 centri di II e III livello e dei 98, di tipo pubblico o privato convenzionato, nei quali le prestazioni di PMA vengono erogate a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In circa la metà dei casi i centri sono pubblici o privati convenzionati, e in essi viene effettuato più del 60% dei cicli. L'analisi a livello regionale restituisce l'immagine di un gradiente nell'offerta dei servizi a carico del SSN che varia da Nord a Sud: in alcune regioni del Nord la quasi totalità dell'offerta è convenzionata o pubblica, in altre del Centro-Sud, comprese le isole, la quasi totalità di offerta di servizi di PMA avviene in strutture private.

Andamento del numero di cicli eseguiti e delle gravidanze ottenute negli anni

Dal 2005 al 2010 sono aumentati sia le coppie che si rivolgono a queste tecniche che il numero di cicli erogati che le gravidanze ottenute. Queste ultime, in particolare, hanno manifestato un trend temporale in costante lieve aumento, risultato che, per quanto rappresenti solo un'approssimazione dell'esito principale che dovrebbe essere il "bimbo sano in braccio", esprime comunque il miglioramento nel tempo dell'efficacia complessiva delle procedure.

Nella *figura 2* è rappresentata l'evoluzione dell'applicazione delle tecniche a fresco (esclusa la GIFT) dal 2005 al 2010. L'applicazione delle tecniche appare in costante crescita. Infatti si è passati da 33.203 cicli del 2005 a 52.661 cicli del 2010 (+ 58,6%). Nel 2005 i prelievi oocitari erano pari a 29.345 e le gravidanze ottenute a 6235; nel 2010, invece, i prelievi oocitari sono stati 47.449 (+ 61,7%) e le gravidanze ottenute da tecniche a fresco 10.984 (+ 76,2%).

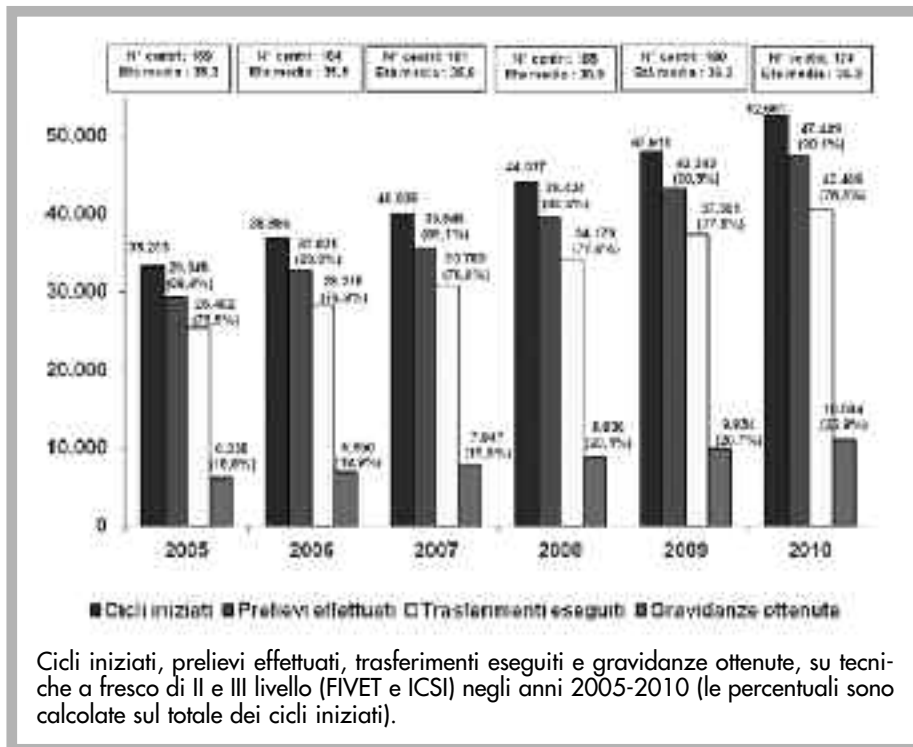
Una delle variabili che maggiormente influisce sul buon esito dell'applicazione delle tecniche di fecondazione assistita, e

quindi sulla probabilità di ottenere una gravidanza, è l'età della paziente.

Nella **figura 3** sono mostrate le percentuali di successo, calcolate sui cicli iniziati o scongelamenti effettuati, e quelle degli esiti negativi delle gravidanze monitorate secondo l'età della madre al momento dell'inizio di un ciclo di PMA per l'anno 2010. Risulta evidente la relazione inversamente proporzionale tra l'età e le percentuali di gravidanza, che da 27 gravidanze ottenute ogni 100 cicli iniziati nelle donne con età inferiore a 35 anni diminuiscono fino a 5,7 gravidanze ogni 100 cicli iniziati nelle donne con più di 42 anni. Se si osserva invece la distribuzione degli esiti negativi di gravidanze (aborti spontanei, aborti terapeutici, gravidanze ectopiche e morti intrauterine), è evidente che il rischio che una gravidanza iniziata non esiti in un parto è direttamente proporzionale all'età della paziente. In particolare, si passa dal 18,7% di esiti negativi per le donne con meno di 35 anni al 51% per le donne con più di 42 anni. In totale, la quota di gravidanze monitorate ottenute da tecniche di II e III livello, sia a fresco che da scongelamento, che non arriva al parto è del 24%, mentre il restante 76% esita in un parto. Nei cicli di PMA, dopo una stimolazione ovarica gli ovociti prodotti vengono prelevati, inseminati e, se avviene la fecondazione e crescono degli embrioni, questi poi vengono trasferiti in utero. Il numero di embrioni da trasferire in utero dipende da numerosi fattori: l'età della donna, la qualità degli embrioni, i tentativi e i fallimenti già avuti, il motivo e gli anni d'infertilità di quella particolare coppia.

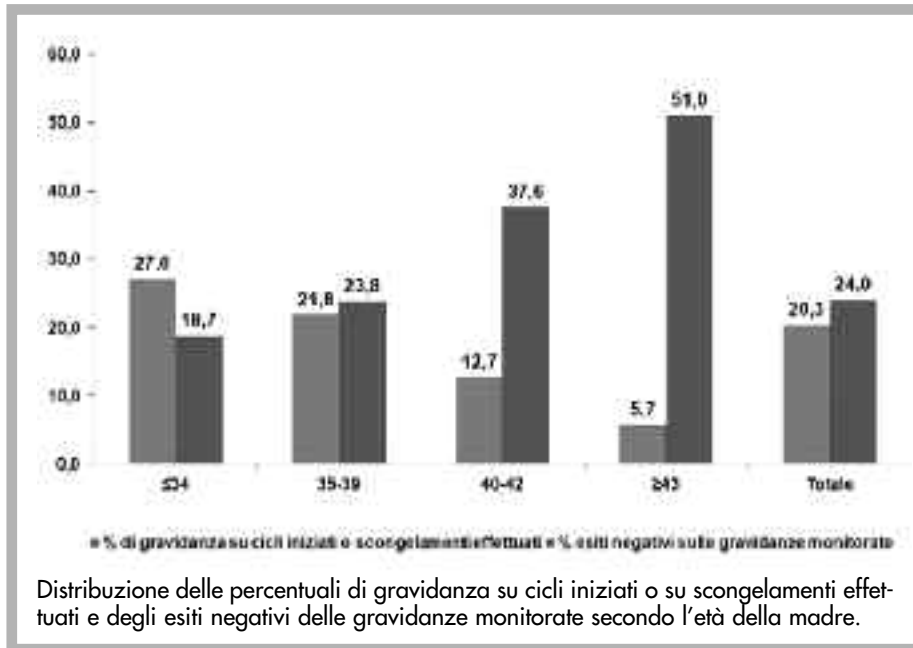
Fino a maggio 2009, quando fu modificata da una sentenza della Corte Costituzionale, la legge 40/2004 imponeva l'obbligo di un unico e contemporaneo impianto di tutti gli embrioni sviluppati, fino a un massimo di tre. Quella norma obbligava a seguire una prassi predefinita che andava applicata indistintamente a tutte le coppie. Dopo la modifica della legge, il numero di embrioni da trasferire nell'utero della donna va deciso considerando il numero "strettamente necessario" per raggiungere la gravidanza in quella determinata coppia. Un altro fattore da valutare nella lettura dei risultati dei trattamenti di PMA è che non tutti gli embrioni trasferiti s'impiantano dando luogo a una gravidanza. Quindi il

FIGURA 2



Cicli iniziati, prelievi effettuati, trasferimenti eseguiti e gravidanze ottenute, su tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) negli anni 2005-2010 (le percentuali sono calcolate sul totale dei cicli iniziati).

FIGURA 3



Distribuzione delle percentuali di gravidanza su cicli iniziati o su scongelamenti effettuati e degli esiti negativi delle gravidanze monitorate secondo l'età della madre.

ginecologo, nella scelta del numero di embrioni da trasferire, dovrà bilanciare la possibilità di ottenere un impianto con il rischio di una gravidanza multipla. Negli anni 2005-2010 l'atteggiamento riguardante il numero di embrioni trasfe-

riti in utero è cambiato molto. Dal 2005 si è rilevata, infatti, una cospicua diminuzione del trasferimento di 3 embrioni dal 50,4% al 38,1%, probabilmente anche in relazione con la sentenza della Corte Costituzionale. Viceversa, i trasfe-

rimenti con 2 embrioni sono aumentati dal 30,9% nel 2005 al 38,2% nel 2010. Anche i trasferimenti con un solo embrione sono aumentati, seppure lievemente, passando dal 18,7% del 2005 al 19,2% del 2010. I trasferimenti con un numero di embrioni superiore a 3, possibili solo dal 2009, sono aumentati dal 2,6% al 4,4%.

Il numero medio di embrioni trasferiti per ogni trasferimento è comunque rimasto stabile dal 2005 e si attesta, in ogni anno, su un valore di 2,3.

Se valutiamo i dati raccolti nel 2010, anno in cui sono stati rilevati 8163 parti ottenuti da tecniche di PMA di II e III livello, riscontriamo che nel 78,3% dei casi si è trattato di parti singoli, nel 19,9% di parti gemellari e nell'1,8% di parti trigemini o quadrupli. Nel passaggio dal 2005 al 2010, a eccezione del 2008, si è verificata una diminuzione progressiva della percentuale di parti multipli in generale (-1,5%). La percentuale di parti gemellari risulta simile alla media europea che è del 20,0%, mentre per quanto riguarda i parti trigemini il valore di 1,8% è ancora leggermente superiore all'1,0% dell'Europa (dati ESHRE, 2008).

Nella **tabella 1** sono presentate le percentuali di gemellarità dei parti ottenuti da tecniche di PMA e alcune caratteristiche dei bambini nati. Da rilevare che la percentuale di bambini nati sottopeso e pretermine è correlata al genere di parto: più bassa nei parti singoli, più alta in quelli gemellari e trigemini. Dal 2005 le percentuali di nati sottopeso nei parti gemellari e trigemini e dei nati pretermine in quelli gemellari si sono ridotte, mentre sono aumentate quelle dei sottopeso e dei pretermine nei parti singoli e quelle dei pretermine nei parti trigemini. Una riduzione nell'ultimo anno si è avuta anche nella percentuale di nati vivi malformati; la frequenza riportata, probabilmente sottostimata, è in linea con i dati nazionali del CEDAP 2009, che è uguale all'1%.

Conclusioni

Il Registro Nazionale Italiano PMA si è dimostrato uno strumento valido e utile sia nella definizione del quadro epide-

TABELLA 1: DISTRIBUZIONE NEGLI ANNI DI ATTIVITÀ DEL REGISTRO DELLE GRAVIDANZE OTTENUTE, DEL GENERE DI PARTO, DEI BAMBINI NATI VIVI, DEI BAMBINI NATI VIVI SOTTOPESO, PRETERMINE E MALFORMATI

	2005*	2006	2007	2008	2009	2010
N. di gravidanze ottenute	6694	7405	8285	9353	10.551	11.968
% di gravidanze perse al follow-up	41,3	21,5	13,3	12,6	14,8	10,2
N. di parti	2919	4384	5437	6245	6777	8167
% parti singoli	76,8	76,5	77,0	76,4	77,1	78,3
% parti gemellari	20,7	20,8	20,3	21,0	20,6	19,9
% parti trigemini/quadrupli	2,5	2,7	2,7	2,6	2,3	1,8
N. di nati vivi	6649	5508	6800	7855	8458	10.041
% nati vivi sottopeso (inferiore a 2500 g)	26,7	28,5	28,5	29,2	28,4	24,8
% sottopeso da parti singoli	7,5	8,4	8,5	9,2	8,6	8,2
% sottopeso da parti gemellari	52,2	54,0	54,7	59,9	56,0	49,7
% sottopeso da parti trigemini/quadrupli	90,0	88,2	87,4	88,5	88,4	84,1
% nati vivi pretermine (prima della 37ª settimana gestazionale)	25,8	26,7	29,1	28,4	27,0	24,5
% pretermine da parti singoli	8,6	8,5	10,2	9,5	9,6	9,4
% pretermine parti gemellari	49,0	49,2	53,5	51,0	55,1	46,3
% pretermine parti trigemini/quadrupli	82,7	83,2	86,4	91,5	87,3	84,3
% nati vivi malformati	1,6	1,1	1,1	1,1	1,1	0,6

*Nel 2005 non c'è stata la rispondenza totale ma del 91,2%
Tecniche di II e III livello (FIVET, ICSI, GIFT, Scongellamento Embrioni, Scongellamento Ovociti)

miologico dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita che nella diffusione delle informazioni sui loro esiti. Obiettivo futuro sarà il miglioramento delle informazioni raccolte sul follow-up dei bambini nati da PMA per poter dare maggiore sicurezza sui trattamenti a tutti i cittadini. ♦

Bibliografia di riferimento

Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20(2):413-9.
Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1008095.
Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, et al. (European IVF-monitoring - EIM; Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE). Assisted reproductive technology in

Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27(9):2571-84.
Legge n. 40 del 19 febbraio 2004. Norme in materia di PMA. GU n. 45 del 24 febbraio 2004.
Levi Setti PE, Albani E, Cesana A, et al. Italian constitutional court modifications of a restrictive ART law significantly improve pregnancy rate [abstract]. *Hum Reprod* 2010;25(Suppl 1):i95-6.
Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (Legge n. 40 del 19 febbraio 2004, art. 15). Attività dei Centri di PMA anno 2010. Roma, 28 giugno 2012.
Scaravelli G, Vigiliano V, Bolli S, et al. Assisted reproductive technologies in Italy, 2005-2007: results from the Italian Assisted Reproductive Technologies Register. *Minerva Ginecol* 2012;64(6):521-9.
Sentenza della Corte Costituzionale n. 151, 2009. GU n. 109 del 13 maggio 2009.
Wen J, Jiang J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97(6):1331-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.053.