

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA IN ITALIA

Giulia Scaravelli, Vincenzo Vigilano, Roberto De Luca, Paola D'Aloja, Simone Bolli, Simone Fiaccavento, Roberta Spoletini, Josè Miguel Mayorga

Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La Legge 40 del 19/02/2004 (1) introduce nel nostro Paese una normativa specifica sulle tecniche di riproduzione assistita, stabilendo le condizioni per l'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) e le condizioni per l'applicazione delle stesse. Come predisposto da questa normativa, la PMA include l'insieme delle terapie che curano l'infertilità, comprendendo l'inseminazione intrauterina, definita come tecnica di I livello, le tecniche di II e III livello "a fresco": fertilizzazione in vitro con trasferimento dell'embrione, FIVET (*Fertilization In Vitro with Embryo Transfer*); l'iniezione nel citoplasma dell'ovocita di un singolo spermatozoo, ICSI (*Intracytoplasmatic Sperm Injection*); e le tecniche di II e III livello "da scongelamento": il trasferimento di embrioni crioconservati, FER (*Frozen Embryo Replacement*) e il trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati, FO (*Frozen Oocytes*).

La Legge 40/2004 ha stabilito l'istituzione del Registro Nazionale della PMA presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), al quale devono essere iscritti tutti i centri autorizzati ad applicare le tecniche di PMA, inoltre si decreta che sono le Regioni o Province Autonome ad autorizzare i centri ad applicare tali tecniche.

Il Registro Nazionale svolge la sua attività nell'ambito del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS e si configura come Centro Operativo per gli adempimenti della Legge 40/2004. Il Registro Italiano, inoltre, è formalmente collegato al Registro Europeo delle tecniche di riproduzione assistita (*European IVF Monitoring Consortium, EIM*), che raccoglie i dati dei Registri di altri 33 Paesi europei (2) e anche al Registro Mondiale (*International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, ICMART*), che raccoglie dati di altri 54 Paesi in tutto il mondo. (3)

Metodologia

Lo strumento operativo di raccolta dati sull'attività dei centri è il sito web del Registro (www.iss.it/rpma) creato nel portale dell'ISS, al cui interno è presente un'area dedicata ai centri con accesso riservato. Ogni centro al momento dell'iscrizione al Registro viene dotato di un codice identificativo e di una password per inserire i propri dati. Inoltre, ogni Regione ha accesso ad un area riservata dove può monitorare i centri operanti sul proprio territorio e dati sulla loro attività. La raccolta dati sui cicli di trattamento viene eseguita in due momenti diversi, un primo flusso di dati che riguarda l'attività svolta e i risultati ottenuti dalle tecniche applicate (svolta tra maggio e giugno di ogni anno) e una seconda raccolta relativa ai dati sul monitoraggio delle gravidanze ottenute da tali tecniche e sui nati (svolta tra ottobre e novembre di ogni anno). I centri inseriscono i dati direttamente su

schede informatizzate che prevedono una serie di controlli di congruenza che obbligano l'utente a mantenere la coerenza delle informazioni inserite.

Qualità nell'assistenza della PMA

La qualità nell'assistenza della PMA nel nostro Paese si può monitorare definendo diversi indicatori:

- 1) efficienza del sistema di raccolta dati;
- 2) accessibilità ai servizi di PMA;
- 3) efficacia delle tecniche applicate;
- 4) sicurezza nell'applicazione delle stesse.

Efficienza del sistema di raccolta dati

Come si osserva nella Figura 1, nel primo anno di raccolta dati ufficiale del Registro (riferita a dati dell'anno 2005), la perdita di informazioni riguardo alle gravidanze ha raggiunto quote molto elevate e l'adesione alla raccolta dati non ha coperto l'intero universo dei centri attivi nel Paese. Nella raccolta dati relativa al 2006 la perdita di informazioni è tornata a livelli più accettabili, anche se ancora non ottimali, e la copertura dell'indagine è stata totale. Nelle ultime tre raccolte dati, quelle relative al 2007, al 2008 e al 2009, la copertura è rimasta costante, coprendo l'intero universo dei centri, mentre la perdita di informazioni sugli esiti delle gravidanze è ulteriormente diminuita attestandosi al 13,3% nel 2007, al 12,6% nel 2008 e al 14,8% nel 2009.

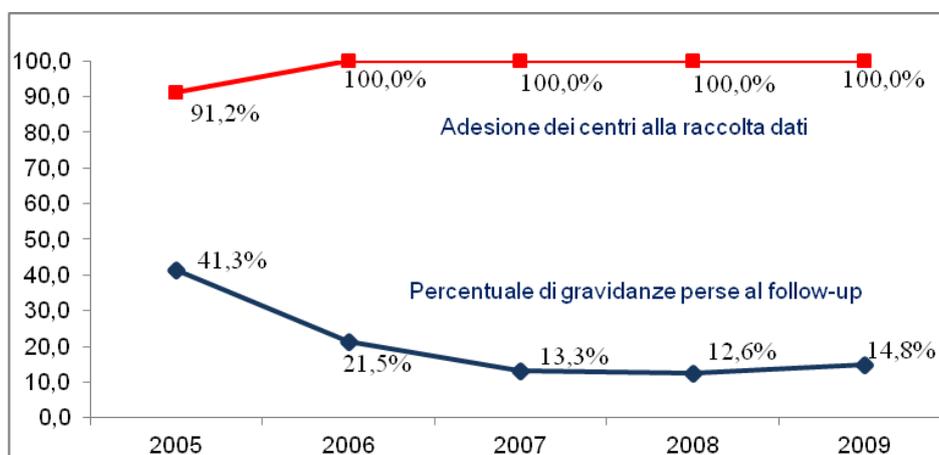


Figura 1. Efficienza del sistema di raccolta dati del Registro Nazionale negli anni 2005-2009

L'obiettivo da perseguire nei prossimi anni, sarà quello di limitare la perdita di informazioni relativa ai follow-up delle gravidanze al di sotto del 10%, percentuale comparabile con gli altri registri europei.

Attualmente il Registro Nazionale della PMA raccoglie i dati sulle tecniche applicate solo in forma aggregata, cioè ogni centro compila una scheda con il totale dei dati per le

tecniche applicate durante quel determinato anno. Questa modalità di raccolta non permette di identificare ogni singolo ciclo di trattamento, determinando delle difficoltà per operare valutazioni epidemiologiche più sofisticate.

Fin dalla sua istituzione, l'ISS ha avviato le procedure per permettere al Registro Nazionale della PMA di raccogliere i dati su singoli cicli. Per implementare l'adesione alla raccolta dati ciclo per ciclo di tutti i centri di PMA, Il Registro Nazionale ha sviluppato e distribuito in forma gratuita un software per la gestione dei pazienti dei centri di PMA, che raccoglie i dati su ogni ciclo di trattamento.

Accessibilità ai servizi di PMA

Al 31 gennaio 2011 i centri censiti e inseriti nel Registro sono 356 di cui 155 di I livello e 201 di II e III livello. Un indicatore per misurare l'adeguatezza dell'offerta dei trattamenti di PMA rispetto all'esigenza nazionale, è dato dal numero di cicli di tecniche a fresco iniziati in un determinato anno, rapportato con la popolazione residente in generale. Nella Tabella 1 è rappresentato tale indicatore tra gli anni 2005 e 2009. Popolazione media residente negli anni di riferimento, fonte ISTAT (DemoISTAT <http://demo.istat.it/>).

Tabella 1. Numero di cicli iniziati da tecniche a fresco tra gli anni 2005-2009 in Italia, per milione di abitanti *

Aree geografiche	Cicli a fresco per milioni di abitanti				
	2005	2006	2007	2008	2009
Nord ovest	683	698	757	821	922
Nord est	717	733	837	888	922
Centro	562	644	699	767	858
Sud e isole	407	499	510	572	595
Totale nazionale	568	624	674	736	796

Nell'anno 2009 il valore dell'indicatore a livello nazionale è giunto ad un valore di 796 cicli a fresco iniziati su milione di abitanti. Rispetto al 2005 l'incremento percentuale ottenuto nei cinque anni è pari al 40,1%. Questo aumento dell'indicatore, è confermato in ognuna delle macro aree geografiche prese in considerazione. È importante sottolineare le differenze marcate che esistono tra le varie aree geografiche italiane.

Come abbiamo precedentemente esposto, questo indicatore è utile per confrontarci con i dati del Registro Europeo. Gli ultimi dati disponibili dell'EIM sono quelli del 2006 dove sono stati rilevati 726 cicli su milione di abitanti per la Gran Bretagna, 1.074 per la Francia e 664 per la Germania. Quindi i dati appaiono comparabili a quelli riportati da altri Paesi europei.

Efficacia nell'applicazione delle tecniche di PMA

In Italia, tra gli anni 2005 e 2009 sono state trattate 277.176 pazienti (92.520 di I livello e 184.656 di II e III livello), sono stati iniziati 373.916 cicli di trattamento (152.347 di I livello e 221.569 di II e III livello), sono state ottenute 58.548 gravidanze (16.304 di I livello e 42.244 di II e III livello) e sono nati vivi 42.562 bambini (10.345 di I livello e 32.217 di II e III livello). In particolare nell'anno 2009 sono nati vivi 10.819 bambini da

tecniche di PMA di I, II e III livello, che rappresentano l'1,9% dei bambini nati vivi nella popolazione generale.

Per monitorare l'efficacia nella PMA viene utilizzato un indicatore rappresentato dal tasso di gravidanze ottenute dopo l'applicazione delle tecniche di PMA, e può essere espresso rispetto a tre diversi momenti del ciclo di fecondazione assistita: rispetto al ciclo iniziato (stimolazione ovarica), rispetto al numero di prelievi oocitari eseguiti e rispetto al numero di trasferimenti in utero di embrioni effettuati (4).

Nella Figura 2 vengono rappresentati i tassi di gravidanza sui trasferimenti eseguiti, secondo le diverse tecniche di PMA applicate in Italia tra gli anni 2005 e 2009.

È possibile osservare una miglior performance delle tecniche a fresco (FIVET e ICSI) rispetto alle tecniche di scongelamento (FER e FO), ma comunque l'applicazione di tutte le tecniche presentano un costante miglioramento con il passare degli anni.

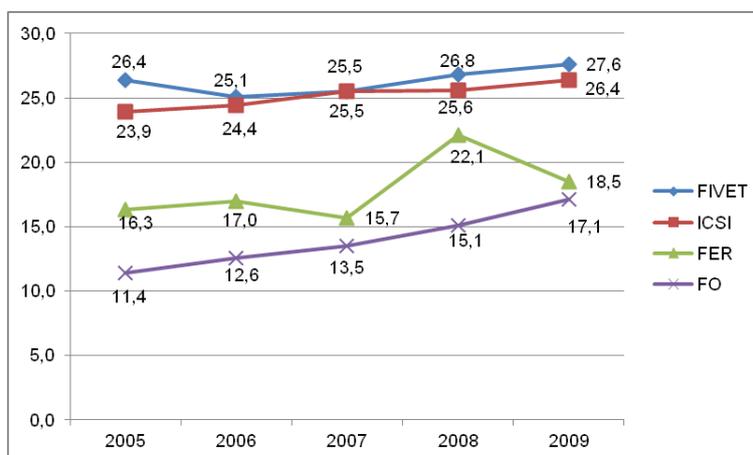


Figura 2. Tassi di gravidanza sui trasferimenti eseguiti, secondo le diverse tecniche di PMA applicate in Italia (FIVET, ICSI, FER, FO), tra gli anni 2005 e 2009

Sicurezza nell'applicazione delle tecniche di PMA

Un indicatore utile per descrivere il livello di sicurezza delle tecniche applicate è il tasso di parti multipli, cioè il numero di parti che danno alla luce 2 o più neonati sul totale dei parti ottenuti. Infatti un parto multiplo aumenta i rischi per la paziente e per il neonato (5-7). Ridurre la percentuale di parti multipli diminuisce il rischio per la salute della madre e del bambino. La Figura 3 mostra la percentuale di parti multipli sul totale di quelli ottenuti con l'applicazione delle tecniche a fresco (FIVET e ICSI).

Nel passaggio dal 2005 al 2009, ad eccezione del 2008, sembra esserci stata una leggera diminuzione progressiva della percentuale di parti multipli in generale (-0,8%). Mentre la percentuale di parti gemellari risulta allineata alla media Europea che è del 19,9%, la percentuale di parti trigemini, che in Italia nel 2009 è pari al 2,4%, appare molto superiore a quella Europea che mostra un trend decrescente che va dall'1,3% allo 0,9%.

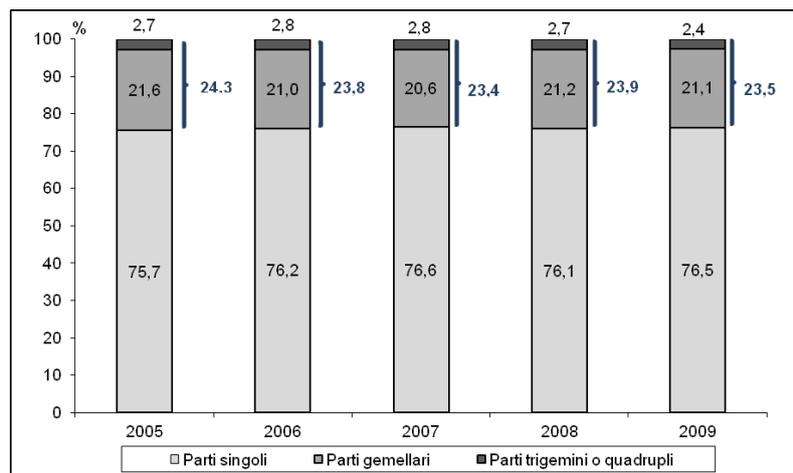


Figura 3. Percentuali del genere del parto (singolo, gemellare e trigemino o quadruplo) sul totale dei parti ottenuti dall'applicazione di tecniche a fresco (FIVET e ICSI) in Italia, tra gli anni 2005 e 2009

Discussione

Nel nostro Paese, la relazione tra la domanda e l'offerta di applicazione delle tecniche di PMA continua a crescere, adeguandosi ai livelli di altri Paesi particolarmente rappresentativi del panorama europeo.

Il tasso di gravidanza cresce, ma lentamente se confrontato alle dinamiche di altri Paesi. Il tasso di parti gemellari è confrontabile a quanto avviene nel resto dell'Europa, però quello di parti trigemini, nonostante continui a diminuire, risulta ancora molto elevato, potendo compromettere la sicurezza della salute delle pazienti e dei bambini nati grazie all'applicazione di tecniche di PMA. Ricordiamo però che fino a maggio del 2009 la legislazione vigente imponeva un limite massimo per la creazione degli embrioni pari a tre e l'obbligo del loro contemporaneo impianto.

Continua a ridursi la percentuale di perdita di informazione riguardo al monitoraggio delle gravidanze, anche se non in tutte le Regioni. Questo aspetto sarà uno degli obiettivi futuri del Registro Nazionale nel tentativo di diminuire ulteriormente il numero di gravidanze di cui non si conosce l'esito.

Bibliografia

1. Italia. Legge 19 febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita". *Gazzetta Ufficiale* n. 45 del 24 febbraio 2004.
2. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Andersen AN, and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 2010;25(8):1851-62.

3. Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, and de Mouzon J. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003. *Fertility and Sterility* 2011; 95(7):2209-22.
4. Scaravelli G, Vigiliano V, De Luca R, D'Aloja P, Bolli S, Mayorga JM, Fiaccavento S, Spoletini R. Procreazione Medicalmente Assistita. Rapporto Osservasalute 2010: Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. Milano: Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane – Università Cattolica del Sacro Cuore; 2011.
5. Hannoun A, Usta IM, Awwad J, Moukalled D, Yahya F, Jurdi A, Nassar AH. Effect of parity on maternal and neonatal outcomes in twin gestations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:117-21.
6. Sela HY, Simpson LL. Preterm premature rupture of membranes complicating twin pregnancy: management considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):321-9.
7. Tobe RG, Mori R, Shinozuka N, Kubo T, Itabashi K. A nationwide investigation on gestational age specific birthweight and mortality among Japanese twins. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(3):228-35.