

Bura ordinario n. 68 dell'11/11/2011, che ha ratificato il documento intitolato "*Requisiti strutturali, strumentali e di personale per l'autorizzazione delle strutture che erogano prestazioni di procreazione medicalmente assistita*", approvato dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano in data 11/11/2004.

La **Basilicata** ha provveduto al trasferimento dei fondi assegnati all'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza, che ha proceduto al conferimento di un incarico professionale a tempo determinato ad un medico specialista, con comprovata esperienza nel settore, oltre che all'acquisto di apparecchiature per il proprio centro di PMA.

La **Campania**, avendo il Ministero della Salute emesso il Decreto di riparto dei Fondi nel mese di novembre 2013, non ha potuto acquisire al Bilancio regionale 2013 l'importo di spettanza della regione stessa. Pertanto provvederà ad acquisire il suddetto importo nel Bilancio regionale 2014 e, successivamente, provvederà al riparto tra gli aventi diritto.

La **Sardegna** ha provveduto all'accertamento delle somme assegnate per l'anno 2013 e a definire i criteri per l'assegnazione delle somme alle tre strutture pubbliche, ma non sono state ancora intraprese iniziative per l'utilizzo delle somme assegnate.

Il **Veneto**, dall'anno 2005 e fino all'anno 2007 ha suddiviso il finanziamento di cui all'art. 18 della legge n. 40/04 tra le strutture pubbliche e private accreditate autorizzate ad erogare prestazioni di PMA, ivi compresa la struttura pubblica per la crioconservazione dei gameti maschili dell'Azienda Ospedaliera di Padova, secondo un criterio proporzionale che teneva in considerazione, oltre che il volume e la tipologia delle prestazioni erogate, anche il bacino di utenza servito da ciascuna struttura.

Il proseguimento e l'ulteriore sviluppo dell'attività in tutti i suoi settori (diagnostica, clinica, formativa ed informativa) ha richiesto che, dall'anno 2008, la quota di finanziamento ex art. 18, compresa quindi la somma per l'anno 2013, venisse ripartita all'interno dell'assegnazione alle aziende delle risorse finanziarie per l'erogazione dell'assistenza sanitaria.

La Regione fa presente, comunque, che i costi sostenuti per l'attività di PMA dalle strutture venete sono stati solo in parte coperti con il finanziamento in parola.

Al momento cinque Regioni (Lazio, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia) non hanno ancora inviato al Ministero la documentazione relativa all'impiego delle somme stanziare per l'anno 2013.

3. L'ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

Il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita raccoglie i dati delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati con tecniche di PMA. È stato istituito con decreto del Ministro della Salute del 7 ottobre 2005 (G.U. n. 282 del 3 dicembre 2005) presso l'Istituto Superiore di Sanità, in attuazione a quanto previsto dall'articolo 11 comma 1 della legge n. 40/04 (G.U. n. 45 del 24 febbraio 2004). Il decreto prevede che "l'Istituto Superiore di Sanità raccolga e diffonda, in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le informazioni necessarie al fine di consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti" ed al comma 5 specifica che "Le strutture di cui al presente articolo sono tenute a fornire agli osservatori epidemiologici regionali e all'Istituto Superiore di Sanità i dati necessari per le finalità indicate dall'articolo 15 nonché ogni altra informazione necessaria allo svolgimento delle funzioni di controllo e di ispezione da parte delle autorità competenti". Come indicato nello stesso D.M., la finalità del Registro è quella di "censire le strutture operanti sul territorio Nazionale e consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti". Nel Registro sono raccolti i soli dati indispensabili al perseguimento delle finalità di cui al comma 3:

- a) i dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi, relativi alle strutture pubbliche e private che applicano le tecniche di procreazione medicalmente assistita;
- b) i dati relativi alle autorizzazioni rilasciate ai sensi dell'art. 10, comma 1 e alle sospensioni e alle revoche di cui all'art. 12, comma 10, della legge n. 40/04;
- c) i dati anonimi anche aggregati, relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA, agli embrioni formati ed ai nati a seguito delle medesime tecniche, nonché agli altri eventi indicati nell'allegato 2 al presente decreto, trattati per finalità statistiche o scientifiche.

Il Registro "è funzionalmente collegato con altri Registri europei e internazionali, ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici".

Compito dell'Istituto Superiore di Sanità è quello di redigere una relazione annuale da inviare al Ministro della Salute, che renda conto dell'attività dei centri di PMA, e che consenta di valutare, sotto il profilo epidemiologico, le tecniche utilizzate e gli interventi effettuati.

Il Registro, inoltre, in base a quanto previsto dall'art. 11 della legge n. 40/04, 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 i dati e le informazioni per collegare i centri tra loro e con l'Istituzione, 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.

Come funziona e chi ci lavora

Il Registro Nazionale PMA svolge la sua attività nell'ambito del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità. Si configura come Centro Operativo per gli adempimenti della legge n. 40/04 dotato di autonomia scientifica e operativa (Decreto ISS del 18 dicembre 2006). Il Registro è formalmente collegato al Registro Europeo delle tecniche di riproduzione assistita (European IVF Monitoring Consortium - EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei. Tramite l'EIM stesso, i dati del Registro Italiano affluiscono al Registro Mondiale ICMART (International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies). L'attività del Registro sin dal suo primo anno è stata formalmente sottoposta ad audit del Prof. Karl-Gösta Nygren, Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia presso il "Karoliniska Institutet - dipartimento di Epidemiologia Medica e Biostatistica" di Stoccolma - Past Chairman of ICMART e past chairman of EIM at ESHRE. Il Registro si avvale di uno staff multidisciplinare con competenze in epidemiologia, statistica, ginecologia, informatica, bioetica, sociologia, biologia e psicologia. Strumento di raccolta dei dati sull'attività dei centri è il sito del Registro (www.iss.it/rpma) creato nel portale dell'ISS, al cui interno è presente un'area, con accesso riservato, dedicata ai centri. Ogni Regione dotata di un codice identificativo e di una password accede ai dati di tutti i centri operanti sul proprio territorio monitorandone l'attività in modo costante. Ogni centro previa autorizzazione della Regione di appartenenza, al momento dell'iscrizione al Registro viene dotato di un codice identificativo e di una

password per inserire i propri dati. I centri censiti alla data del 31 gennaio 2014 e inseriti nel Registro sono 358 di cui 160 di primo livello (I livello) e 198 di secondo e terzo livello (II e III livello). Nella Regione Lazio i centri sono ancora in attesa di definire le loro pratiche autorizzative. La Regione ha emanato l'8 febbraio 2008 la delibera numero 66 che definisce i "requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi, in favore delle strutture eroganti prestazioni di PMA" (art.10, comma 1 e 2, Legge 40/2004), non ha completato l'iter autorizzativi. Lo Staff del Registro promuove e realizza 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. Lo staff del Registro, inoltre, si occupa del censimento degli embrioni crioconservati, dichiarati in stato di abbandono (riferimento D.M. 4 agosto 2004, "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita). Il Registro raccogliendo le istanze, i suggerimenti e le proposte delle società scientifiche ha inoltre promosso e realizzato attività finalizzate all'informazione e alla prevenzione dei fenomeni dell'infertilità e della sterilità (art. 11, comma 4 legge n. 40/04). Di grande utilità divulgativa sui temi della salute riproduttiva è lo strumento internet. A tal fine il sito web del Registro viene costantemente implementato in modo da offrire maggiore spazio dedicato ai cittadini, con documenti di approfondimento su temi specifici e pagine di informazione di facile lettura, rivolte soprattutto ai giovani.

La raccolta dei dati Il Registro raccoglie i dati da tutti i centri autorizzati dalle Regioni di appartenenza. In Italia, le tecniche di PMA vengono effettuate in centri specializzati che si dividono 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 che applicano tecniche 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 fecondazione in vitro, tecniche di prelievo chirurgico di spermatozoi e di crioconservazione dei gameti maschili, femminili e di embrioni. I dati relativi ai centri di II e III livello vengono considerati congiuntamente e la distinzione è dovuta al tipo di anestesia che deve essere applicata per eseguire le tecniche di fecondazione assistita. I centri di II livello applicano "procedure eseguibili in anestesia locale e/o sedazione profonda", mentre i centri di III livello applicano anche "procedure che necessitano di anestesia generale con intubazione".

Sono state create allo scopo due schede differenti: una riguardante l'applicazione della tecnica di I livello, ossia l'Inseminazione Semplice, IUI (Intra Uterine Insemination) e una seconda riguardante le altre tecniche di II e III livello: il trasferimento intratubarico dei gameti o GIFT (Gamete Intra-Fallopian Transfer), la fecondazione 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 Cytoplasmic Sperm Injection), il trasferimento di embrioni crioconservati, FER (Frozen Embryo Replacement), il trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti crioconservati, FO (Frozen Oocyte), la tecnica di crioconservazione degli embrioni e degli ovociti e tutte le tecniche chirurgiche di prelievo degli spermatozoi. I centri di I livello, cioè quelli che applicano solamente l'Inseminazione Semplice e la tecnica di crioconservazione del liquido seminale, hanno l'obbligo di compilare solamente la prima scheda. I centri di II e III livello, ovvero quelli che oltre ad applicare l'Inseminazione Semplice applicano anche altre tecniche, hanno l'obbligo di compilare entrambe le schede.

L'obiettivo fondamentale della raccolta dei dati, è quello di garantire trasparenza e dare pubblicità sia ai centri che alle tecniche adottate nel nostro Paese che ai risultati conseguiti. Infatti, i dati raccolti hanno consentito e consentiranno di:

- censire i centri presenti sul territorio nazionale;
- favorire l'ottenimento di una base di uniformità dei requisiti tecnico-organizzativi dei centri in base ai quali le Regioni hanno autorizzato i centri stessi ad operare;
- raccogliere, in maniera centralizzata, i dati sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche per consentire allo staff del Registro il confronto tra i centri e i dati nazionali;
- consentire a tutti i cittadini scelte consapevoli riguardo ai trattamenti offerti e ai centri autorizzati, implementando anche le schede dei singoli centri;

- eseguire studi e valutazioni scientifiche;
- promuovere studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutare lo stato di salute e il benessere;
- censire gli embrioni prodotti e crioconservati esistenti.

Per avere uno strumento di raccolta dati che fosse veloce e dinamico è stato creato un sito Web (www.iss.it/rpma) nel portale dell'ISS, al cui interno i centri di PMA hanno la possibilità di inserire, direttamente on-line, i dati riguardanti la loro attività in un'area riservata, accessibile solo con codice identificativo e password.

La raccolta dei dati dell'attività è stata fatta, come sempre, in due momenti diversi che si riferiscono a due differenti flussi di informazioni.

La prima fase della raccolta ha riguardato l'attività svolta e i risultati ottenuti nel 2012 ed è stata effettuata dal 06 Maggio 2013 al 06 Luglio 2013. I centri non adempienti sono stati contattati telefonicamente. A questa attività è stato dedicato il lavoro di quattro membri dello staff del Registro per tutta la durata dell'ultimo mese di raccolta. Una proroga al 30 Settembre 2013 si è resa necessaria per avere la totalità di adesione dei centri.

Le schede di raccolta dati, rispetto all'anno precedente, sono state implementate con le seguenti richieste di informazioni:

- Suddivisione per classi di età solo dei trasferimenti effettuati con 4 o più embrioni.
- Aggiunta la voce sui Cicli interrotti "Altra Motivazione".

La seconda fase della raccolta, invece, ha riguardato le informazioni sugli esiti delle gravidanze ottenute da trattamenti di PMA iniziati nell'anno 2012 ed è stata effettuata dal 14 Ottobre 2013 al 30 Novembre 2013. Per raggiungere la rispondenza totale è stata prorogata la data di inserimento dati fino al 31 Gennaio 2014 ed i centri non adempienti sono stati di nuovo contattati telefonicamente. A questa attività è stato dedicato il lavoro di quattro membri dello staff del Registro per tutta la durata della proroga. Anche in questo caso si è raggiunta la totalità di adesione alla raccolta dati relativa al monitoraggio delle gravidanze ottenute dall'applicazione delle tecniche di PMA eseguite nell'anno 2012.

La modalità di inserimento dei dati ha seguito una procedura validata e standardizzata, realizzata mediante schede informatizzate. I campi delle schede sono stati previsti per controllare la coerenza e la congruità dei dati inseriti.

La procedura ha seguito queste fasi:

1. i centri sono stati autorizzati dalle Regioni che inviano tali elenchi all'Istituto Superiore di Sanità;
2. l'Istituto Superiore di Sanità, ha provveduto a confrontare i dati autorizzativi provenienti dagli elenchi forniti dalle Regioni con le domande di iscrizione al Registro e a verificarne la congruità e l'ammissibilità. Contemporaneamente l'elenco dei centri autorizzati viene inserito sulla home page del sito internet;
3. terminata questa fase è possibile consegnare ai centri la password e il codice identificativo per accedere al sito e completare la registrazione;
4. una volta registrati, i centri inseriscono periodicamente i dati riguardanti la loro attività, e provvedono a modificare ed aggiornare le informazioni presenti, tranne quelle contenute nella scheda di descrizione e identificazione iniziale che è stata compilata dallo Staff del Registro.

I dati raccolti vengono elaborati statisticamente e valutati sotto il profilo medico ed epidemiologico in modo da offrire un quadro dettagliato e completo dell'attività della PMA in Italia, e divengono oggetto di una relazione annuale predisposta per il Ministro della Salute che ne relaziona al Parlamento.

La relazione al Ministro

Come previsto dalla legge n. 40/04 (art. 15) "l'Istituto Superiore di Sanità predispone, entro il 28 febbraio di ciascun anno, una relazione annuale per il Ministro della Salute in base ai dati raccolti ai sensi dell'articolo 11, comma 5, sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati". A sua volta, il Ministro della

Salute ha l'onere, entro il 30 giugno di ogni anno, di presentare "una relazione al Parlamento sull'attuazione della presente legge".

Dopo la presentazione della relazione al Parlamento, questa viene diffusa attraverso il sito web e con pubblicazioni specifiche per offrire un utile strumento per la trasparenza e la pubblicità dei risultati delle tecniche di PMA, così come previsto dalla legge nel rispetto dei cittadini e degli operatori del settore.

Il sito web del Registro Il sito <http://www.iss.it/rpma> è il principale strumento di lavoro del Registro, nonché punto di contatto e di scambio con le istituzioni, i centri, le società scientifiche, le associazioni dei pazienti, i cittadini.

Il sito web è strutturato sulla base di quattro differenti livelli informativi, diretti a diverse tipologie di utenti: i centri, che hanno accesso ai dati riguardanti esclusivamente la propria attività; le Regioni, che accedono ai dati dei centri che operano nel loro territorio; l'Istituto Superiore di Sanità può visionare i dati nazionali; i cittadini, che possono trovare nel sito informazioni sulla localizzazione, sul livello, le caratteristiche e le prestazioni offerte dai centri esistenti.

Oltre alla parte dedicata ai centri, che godono di un accesso riservato, il sito offre numerose pagine di informazione su tutti i temi correlati all'infertilità. Lo scopo è quello di offrire un'informazione completa e facilmente fruibile sulle risorse biomediche, scientifiche, culturali che possano essere di aiuto alle coppie con problemi di fertilità. È stata creata un'area di approfondimento sui fattori epidemiologicamente e socialmente più rilevanti dell'infertilità, con un'analisi dettagliata dei fattori di rischio e delle strategie di prevenzione e di tutela della fertilità. È presente anche un'area dedicata soprattutto ai più giovani, dove è contenuta la descrizione dell'apparato riproduttivo maschile e femminile e la fisiologia del meccanismo della riproduzione, dalla fecondazione all'impianto dell'embrione nell'utero. È stato realizzato anche un questionario-gioco di auto valutazione delle proprie conoscenze in tema di riproduzione e fertilità.

Nella stessa area, inoltre, il sito contiene un glossario dei principali termini utilizzati, che viene aggiornato costantemente in ragione delle esigenze degli utenti e del progresso scientifico.

Di grande utilità sono anche le pagine dedicate alla segnalazione di iniziative scientifiche o culturali sui temi dell'infertilità e la presenza di articoli a carattere scientifico pubblicati da riviste specializzate. Il sito web del Registro è stato visitato nell'ultimo anno da circa 70.000 utenti, con una media giornaliera di 190 accessi, ed è il secondo sito più visitato all'interno del portale dell'Istituto Superiore di Sanità.

Costantemente aggiornato e ampliato, infine, è il collegamento ai siti delle associazioni dei pazienti, delle società scientifiche, delle istituzioni e degli altri Registri Europei al fine di creare una rete di diffusione di informazioni e di esperienze provenienti da tutto il mondo della PMA.

Il sito del Registro è inserito, insieme a quello di altri 36 paesi europei, nel sito dell'EIM (European IVF Monitoring Consortium).

3.1 Accessibilità ai servizi di Procreazione Medicalmente Assistita

I centri di procreazione medicalmente assistita iscritti nel 2012 al Registro Nazionale e autorizzati dalle Regioni di appartenenza erano 355, cioè 1 in più rispetto a quelli rilevati nell'anno 2011.

La **Tabella 3.1** mostra la distribuzione dei centri che erano attivi sul territorio nazionale, distinti secondo la Regione, l'area geografica di appartenenza ed il livello di complessità delle tecniche applicate.

Tab. 3.1: Distribuzione dei centri attivi nel 2012 secondo la regione, l'area geografica ed il livello delle tecniche offerte. (valori percentuali calcolati per colonna)

Regioni ed aree geografiche	Livello dei centri					
	I Livello		II e III Livello		Totale	
	N° centri	%	N° centri	%	N° centri	%
Piemonte	16	10,4	9	4,5	25	7,0
Valle d'Aosta	0	0,0	1	0,5	1	0,3
Lombardia	33	21,4	25	12,4	58	16,3
Liguria	5	3,2	2	1,0	7	2,0
Nord ovest	54	35,1	37	18,4	91	25,6
P.A. Bolzano	3	1,9	2	1,0	5	1,4
P.A. Trento	0	0,0	2	1,0	2	0,6
Veneto	15	9,7	22	10,9	37	10,4
Friuli Venezia Giulia	2	1,3	3	1,5	5	1,4
Emilia Romagna	7	4,5	12	6,0	19	5,4
Nord est	27	17,5	41	20,4	68	19,2
Toscana	9	5,8	15	7,5	24	6,8
Umbria	0	0,0	2	1,0	2	0,6
Marche	2	1,3	3	1,5	5	1,4
Lazio	20	13,0	31	15,4	51	14,4
Centro	31	20,1	51	25,4	82	23,1
Abruzzo	2	1,3	4	2,0	6	1,7
Molise	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Campania	15	9,7	25	12,4	40	11,3
Puglia	3	1,9	11	5,5	14	3,9
Basilicata	1	0,6	1	0,5	2	0,6
Calabria	5	3,2	4	2,0	9	2,5
Sicilia	16	10,4	24	11,9	40	11,3
Sardegna	0	0,0	3	1,5	3	0,8
Sud e isole	42	27,3	72	35,8	114	32,1
Italia	154	100,0	201	100,0	355	100,0

I centri di primo livello sono le strutture in cui si applicano soltanto cicli di inseminazione semplice, cioè la tecnica meno invasiva, mentre nei centri di secondo e terzo livello le coppie possono richiedere l'applicazione di tecniche più complesse che prevedono la fecondazione in vitro con il trasferimento in utero dell'embrione o la tecnica di crioconservazione e scongelamento di ovociti o di embrioni.

Nel 2012 in Italia erano attivi 154 centri di primo livello, 1 in più rispetto alla rilevazione del 2011, mentre 201 erano quelli di secondo e terzo livello, stesso numero di quelli attivi nel 2011. Non tutti i centri censiti hanno svolto procedure di fecondazione assistita durante il 2012. L'adesione all'indagine sarà trattata all'inizio dei Capitoli 3 (attività di Inseminazione Semplice) e 4 (attività delle tecniche di secondo e terzo livello).

Le aree geografiche in cui i centri si concentravano maggiormente sono il Sud con 114 centri (32,1% del totale) ed il Nord Ovest con 91 (25,6%). Più della metà dei centri italiani attivi nel 2012 si trovavano concentrati in quattro regioni: la Lombardia, dove hanno svolto attività 58 centri (16,3% del totale), il Lazio dove se ne trovavano 51 (14,4%), la Campania e la Sicilia entrambe con 40 centri (11,3%).

I centri italiani di primo livello erano presenti in maggior numero nel Nord Ovest (54 corrispondenti al 35,1% di tutti i centri di primo livello), mentre i centri di secondo e terzo sono più diffusi nell'area del Sud e delle Isole dove si trovavano 72 centri che rappresentavano il 35,8% di tutti i centri di II e III livello presenti in Italia nel 2012.

Nella **Tabella 3.2** è descritta la distribuzione territoriale dei centri di I livello secondo il tipo di servizio offerto. In totale nel 2012 vi erano 154 centri di cui 41 pubblici, pari al 26,6%. Considerando anche i 3 centri privati convenzionati (1,9%) la presenza di centri di I livello che hanno offerto cicli sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) è stato del 28,6%. I centri privati erano 110 pari al 71,4% di tutti i centri.

Tab. 3.2: Distribuzione dei centri di I livello che erano attivi nel 2012 secondo la Regione ed il tipo di servizio offerto.

Regioni ed aree geografiche	N° totale di centri	Tipo di servizio					
		Pubblici		Privati convenzionati		Privati	
		N° centri	%	N° centri	%	N° centri	%
Piemonte	16	9	56,3	0	-	7	43,8
Valle d'Aosta	0	0	-	0	-	0	-
Lombardia	33	6	18,2	1	3,0	26	78,8
Liguria	5	2	40,0	0	-	3	60,0
Nord ovest	54	17	31,5	1	1,9	36	66,7
P.A. Bolzano	3	3	100,0	0	-	0	-
P.A. Trento	0	0	-	0	-	0	-
Veneto	15	5	33,3	1	6,7	9	60,0
Friuli Venezia Giulia	2	1	50,0	0	-	1	50,0
Emilia Romagna	7	4	57,1	0	-	3	42,9
Nord est	27	13	48,1	1	3,7	13	48,1
Toscana	9	3	33,3	0	-	6	66,7
Umbria	0	0	-	0	-	0	-
Marche	2	0	-	0	-	2	100,0
Lazio	20	1	5,0	1	5,0	18	90,0
Centro	31	4	12,9	1	3,2	26	83,9
Abruzzo	2	2	100,0	0	-	0	-
Molise	0	0	-	0	-	0	-
Campania	15	1	6,7	0	-	14	93,3
Puglia	3	1	33,3	0	-	2	66,7
Basilicata	1	1	100,0	0	-	0	-
Calabria	5	1	20,0	0	-	4	80,0
Sicilia	16	1	6,3	0	-	15	93,8
Sardegna	0	0	-	0	-	0	-
Sud e isole	42	7	16,7	0	-	35	83,3
Italia	154	41	26,6	3	1,9	110	71,4

Le Regioni con una maggiore presenza di centri sono la Lombardia con 33 centri ed il Lazio con 20 centri. Ricordiamo che l'attività di I livello (IUI) viene svolta anche nei centri di II e III livello. In tutte le Regioni, ad eccezione di Piemonte, Emilia Romagna, Abruzzo e la Provincia Autonoma di Bolzano,

la quota dei centri privati supera quella dei centri con copertura del SSN. Nel 2012 non vi era presenza di centri privati convenzionati di primo livello in alcuna Regione del Sud e delle Isole.

Nella **Tabella 3.3** è mostrata la distribuzione territoriale dei centri di II e III livello secondo il tipo di servizio offerto. In totale il numero di centri attivi nel 2012 erano 201 di cui 74 (36,8%) pubblici, 19 (9,5%) privati convenzionati, che insieme rappresentano il 46,3%, e 108 (53,7%) che hanno offerto un servizio di tipo privato.

Tab. 3.3: Distribuzione dei centri di II e III livello che erano attivi nel 2012 secondo la Regione ed il tipo di servizio offerto.

Regioni ed aree geografiche	N° totale di centri	Tipo di servizio					
		Pubblici		Privati convenzionati		Privati	
		N° centri	%	N° centri	%	N° centri	%
Piemonte	9	3	33,3	1	11,1	5	55,6
Valle d'Aosta	1	1	100,0	0	-	0	-
Lombardia	25	14	56,0	8	32,0	3	12,0
Liguria	2	2	100,0	0	-	0	-
Nord ovest	37	20	54,1	9	24,3	8	21,6
P.A. Bolzano	2	1	50,0	0	-	1	50,0
P.A. Trento	2	1	50,0	0	-	1	50,0
Veneto	22	8	36,4	1	4,5	13	59,1
Friuli Venezia Giulia	3	2	66,7	1	33,3	0	-
Emilia Romagna	12	6	50,0	0	-	6	50,0
Nord est	41	18	43,9	2	4,9	21	51,2
Toscana	15	4	26,7	6	40,0	5	33,3
Umbria	2	1	50,0	0	-	1	50,0
Marche	3	2	66,7	0	-	1	33,3
Lazio	31	6	19,4	2	6,5	23	74,2
Centro	51	13	25,5	8	15,7	30	58,8
Abruzzo	4	2	50,0	0	-	2	50,0
Molise	0	0	-	0	-	0	-
Campania	25	8	32,0	0	-	17	68,0
Puglia	11	2	18,2	0	-	9	81,8
Basilicata	1	1	100,0	0	-	0	-
Calabria	4	0	0,0	0	-	4	100,0
Sicilia	24	7	29,2	0	-	17	70,8
Sardegna	3	3	100,0	0	-	0	-
Sud e isole	72	23	31,9	0	0,0	49	68,1
Italia	201	74	36,8	19	9,5	108	53,7

Osservando la distribuzione territoriale dei centri si può notare che la macro area del Nord Ovest presentava una maggioranza di centri pubblici (54,1%) e di privati convenzionati (24,3%), il Nord Est presentava una parità di offerta della tipologia di servizio (48,8% pubblici e privati convenzionati e 51,2% privati), mentre nel Centro (58,8%) e nel Sud (68,1%) i centri privati erano più rappresentati. Come per i centri di I livello, nel 2012 non vi era presenza di centri privati convenzionati di secondo e terzo livello in alcuna Regione del Sud e delle Isole.

In alcune Regioni come Puglia (81,8%), Lazio (74,2%), Sicilia (70,8%), Campania (68,0%), Veneto (59,1%) e Piemonte (55,6%), la presenza dei centri privati era superiore alla media nazionale (53,7%). In tutte le Regioni era presente almeno un centro pubblico, ad eccezione del Molise in cui non è presente alcun centro e la Calabria in cui tutta l'offerta regionale è stata erogata dai soli centri privati.

Nella **Tabella 3.4** è mostrata l'analisi dell'offerta di tutti i cicli di PMA (FIVET, ICSI, FER e FO) nelle diverse realtà regionali.

Nella prima colonna il numero di tutti i cicli di II e III livello effettuati nella Regione è rapportato alla popolazione residente, valore che esprime il volume di attività complessiva svolta dai centri in una determinata Regione; nella seconda colonna il numero dei cicli di PMA nelle diverse realtà regionali è rapportato alla popolazione di donne in età feconda (tra i 15 ed i 45 anni) residenti nella Regione.

Tab. 3.4: Distribuzione regionale del numero di cicli totali di PMA (FIVET, ICSI, FER, FO) per milione di abitanti e per milioni di donne di età compresa tra 15 e 45 anni nel 2012.
(Popolazione media residente nel 2012. Fonte ISTAT)

Regioni ed Aree geografiche	Cicli iniziati da tutte le tecniche per milione di abitanti	Cicli iniziati da tutte le tecniche per milione di donne in età feconda (15-45 anni)
Piemonte	854	4.693
Valle D'Aosta	1.525	8.209
Lombardia	1.594	8.384
Liguria	381	2.260
Nord ovest	1.269	6.833
P.A. Bolzano	2.774	13.817
P.A. Trento	1.090	5.699
Veneto	692	3.631
Friuli Venezia Giulia	2.412	13.507
Emilia Romagna	1.498	8.042
Nord est	1.291	6.862
Toscana	1.924	10.491
Umbria	459	2.454
Marche	144	765
Lazio	1.457	7.367
Centro	1.355	7.088
Abruzzo	775	4.017
Molise	-	-
Campania	871	4.099
Puglia	563	2.761
Basilicata	388	1.970
Calabria	188	915
Sicilia	717	3.503
Sardegna	652	3.329
Sud e isole	658	3.211
Italia	1.078	5.562

L'indicatore relativo al numero di cicli iniziati totali per milione di abitanti a livello regionale restituisce una grande diversificazione dell'offerta che varia dai 2.774 cicli offerti nella Provincia Autonoma di Bolzano ai 144 cicli offerti nelle Marche. In generale, la maggior parte delle Regioni del Nord presentano un indicatore superiore alla media nazionale che è di 1.078 cicli, mentre nelle Regioni del Sud tale indicatore è al di sotto della media nazionale.

Anche il secondo indicatore, relativo al numero di cicli iniziati totali per milione di donne in età feconda (tra i 15 ed i 45 anni), presenta una grande varietà di offerta, dai 13.817 cicli offerti nella Provincia Autonoma di Bolzano ai 765 cicli offerti nelle Marche. Anche in questo caso, la maggior parte delle regioni del Nord presentano un valore superiore alla media italiana pari a 5.562 cicli, mentre tutte quelle del Sud hanno un valore inferiore.

Per confrontare la mole di attività svolta in Italia con i dati raccolti in Europa sono stati presi in considerazione i due indicatori definiti precedentemente per confrontare le diverse realtà regionali.

Come mostrato in **Tabella 3.5** questi indicatori sono messi a confronto con i dati pubblicati dal Registro Europeo (EIM) che raccoglie l'attività di PMA svolta ed i risultati ottenuti dai centri dei singoli Stati europei. Ricordiamo però che nel totale dei cicli di PMA considerati in Europa sono compresi anche i cicli effettuati con la tecnica di donazione degli ovociti (Egg Donation - ED), tecnica non applicata in Italia, il cui peso sul totale è pari all'2,7%. Osservando i dati italiani, si può notare che entrambi gli indicatori sono in costante crescita, con un incremento, rispetto al 2005, di 442 cicli (+69,5%) per milione di abitanti e di 2.879 cicli (+107,3%) per milione di donne tra 15 e 45 anni. Va sottolineato, comunque, che nel 2005 il dato italiano risultava sottostimato poiché l'adesione dei centri di secondo e terzo livello era stata solo del 91,2%.

Tab. 3.5: Numero di cicli totali di PMA (FIVET, ICSI, FER e FO) per milione di abitanti e per milioni di donne di età compresa tra 15 e 45 anni in Italia ed in Europa dal 2005 al 2012.

Anni di rilevazione	cicli di PMA per milioni di abitanti		cicli di PMA per milioni di donne (15 - 45 anni)	
	Italia	Europa ^a	Italia	Europa ^a
2005	636	1.115	2.683 ^b	4.008 ^b
2006	692	850	3.328	3.503
2007	736	886	3.569	4.320
2008	800	947	3.905	4.661
2009	865	1.067	4.218	5.455
2010	973	1.221 ^c	4.809	6.258 ^c
2011	1.063	-	5.392	-
2012	1.078	-	5.562	-

a: Il calcolo per l'Europa è effettuato solo per le nazioni che hanno raggiunto il 100% di partecipazione di tutti i centri

b: Per l'anno 2005 i cicli sono rapportati al numero di donne di età compresa tra 15 e 49 anni

c: L'articolo riguardante l'attività della PMA in Europa nel 2010 è attualmente in fase di pubblicazione.

Gli ultimi dati disponibili a livello europeo, in fase di pubblicazione, si riferiscono all'attività del 2010. Il numero di cicli iniziati per milione di abitanti (calcolato solo per i 16 paesi che hanno riportato i dati del 100% dei centri) è uguale a 1.221 cicli. Il dato registrato dai paesi che hanno un'attività superiore ai 40.000 cicli iniziati, e quindi confrontabili con l'attività che si svolge in Italia, è di 766 cicli per milione di abitanti in Germania e di 928 per il Regno Unito. Mentre nei paesi del Nord Europa, nonostante il numero complessivo di cicli per anno sia inferiore, il rapporto del numero di cicli per milione di abitante è più elevato, presentando un'offerta dei trattamenti pari ad esempio a 2.736 cicli per milione di abitanti in Belgio, 2.893 cicli in Danimarca, 1.926 cicli in Norvegia e 1.943 cicli in Svezia.

3.2 Sintesi attività, risultati, monitoraggio delle gravidanze anno 2012 e trend degli anni di attività 2005-2012

Tecniche di I livello (Inseminazione Semplice)

La **Figura 3.1** mostra le cause di infertilità presenti nelle coppie che si sono sottoposte alla tecnica di Inseminazione Semplice nel 2012. I fattori di infertilità variano da quelli riferiti al singolo partner maschile o femminile a quelli riferiti ad entrambi i componenti della coppia.

L'infertilità Femminile è suddivisa in:

- **Infertilità endocrina ovulatoria** quando le ovaie non producono ovociti in modo regolare. In questa categoria sono incluse la sindrome dell'ovaio policistico e le cisti ovariche multiple.
- **Endometriosi** quando si ha la presenza di tessuto simile al rivestimento interno dell'utero in posizione anomala. Questo può influire sia la qualità ovocitaria, che la capacità dello spermatozoo di fertilizzare l'ovocita per una interazione con il liquido follicolare ovocitario alterato. Può ridurre anche la possibilità di impianto dell'embrione.
- **Fattore tubarico parziale** quando la pervietà e la funzionalità delle tube sono solo parzialmente alterate.

Infertilità maschile quando è basso il numero degli spermatozoi sani o quando si hanno problemi con la funzionalità spermatica tali da rendere difficile la fertilizzazione dell'ovocita in condizioni normali.

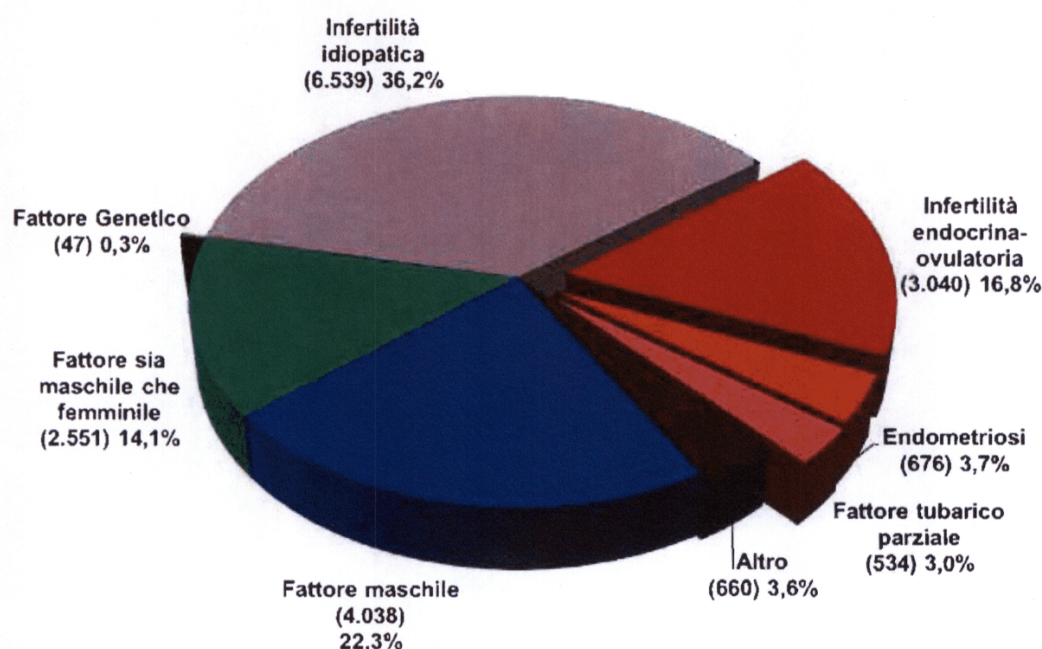
Fattore sia maschile che femminile quando una o più cause di infertilità femminile ed infertilità maschile vengono diagnosticate contemporaneamente alla coppia.

- **Fattori genetici** possono essere sia maschili che femminili. Possono essere dovuti ad alterazioni cromosomiche (numeriche e/o strutturali) o ad alterazioni gemiche, come ad esempio microdelezioni del cromosoma Y e la fibrosi cistica.

Infertilità idiopatica nel caso in cui non si riescano a determinare delle cause femminili o maschili che possano spiegare l'infertilità della coppia.

Figura 3.1.: Distribuzione delle coppie trattate con Inseminazione Semplice, secondo le cause di infertilità. Anno 2012. (in parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto).

Totale Pazienti: 18.085

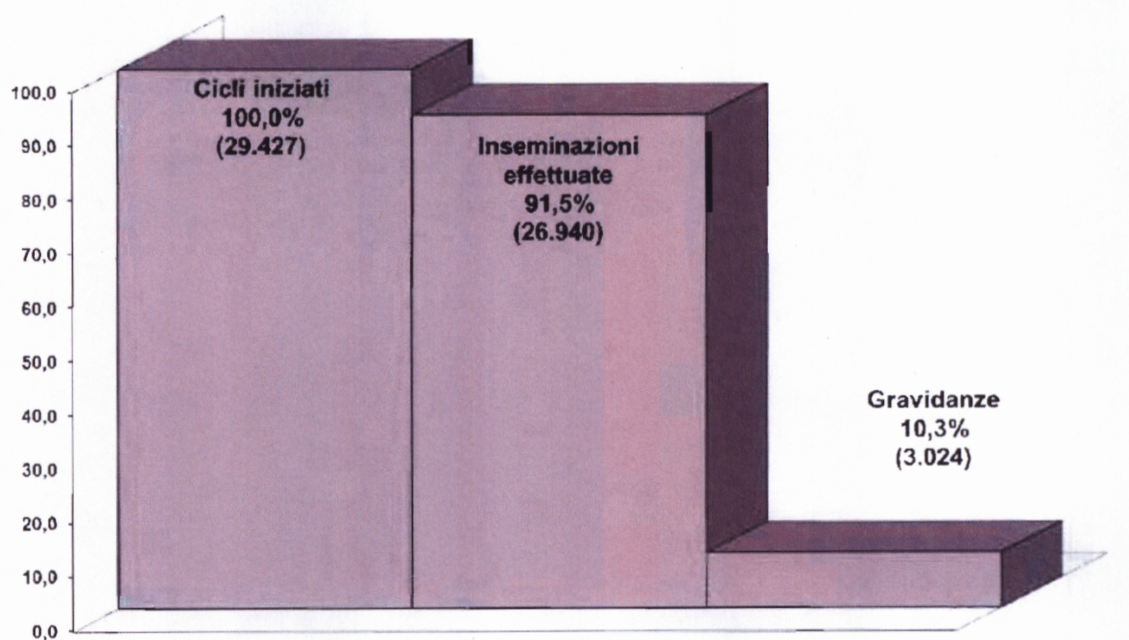


Un ciclo di Inseminazione Semplice

- ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale. Una volta ottenuta l'ovulazione, si procede con l'inseminazione intrauterina (IUI), che prevede l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina. In questo tipo di inseminazione è necessaria una idonea preparazione del liquido seminale. Se uno o più ovociti vengono fertilizzati e si sviluppano degli embrioni che poi si impiantano in utero, con la relativa formazione di camere gestazionali, il ciclo evolve in una gravidanza clinica.
- può essere interrotto durante ogni sua fase per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia. La percentuale di gravidanze ottenute sul totale dei cicli iniziati è del 10,3%, e rappresenta un indicatore di efficacia dell'Inseminazione Semplice.

Nella **Figura 3.2** sono rappresentate le varie fasi dell'applicazione di un ciclo di Inseminazione Semplice, relative ai dati del 2012, partendo dal ciclo iniziato, passando per le inseminazioni, fino a giungere all'ottenimento di una gravidanza. La percentuale di cicli iniziati che sono giunti alla inseminazione sono il 91,5%, mentre sono state ottenute delle gravidanze nel 10,3% dei cicli iniziati.

Figura 3.2: Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per i cicli di Inseminazione Semplice (IUI) nel 2012.



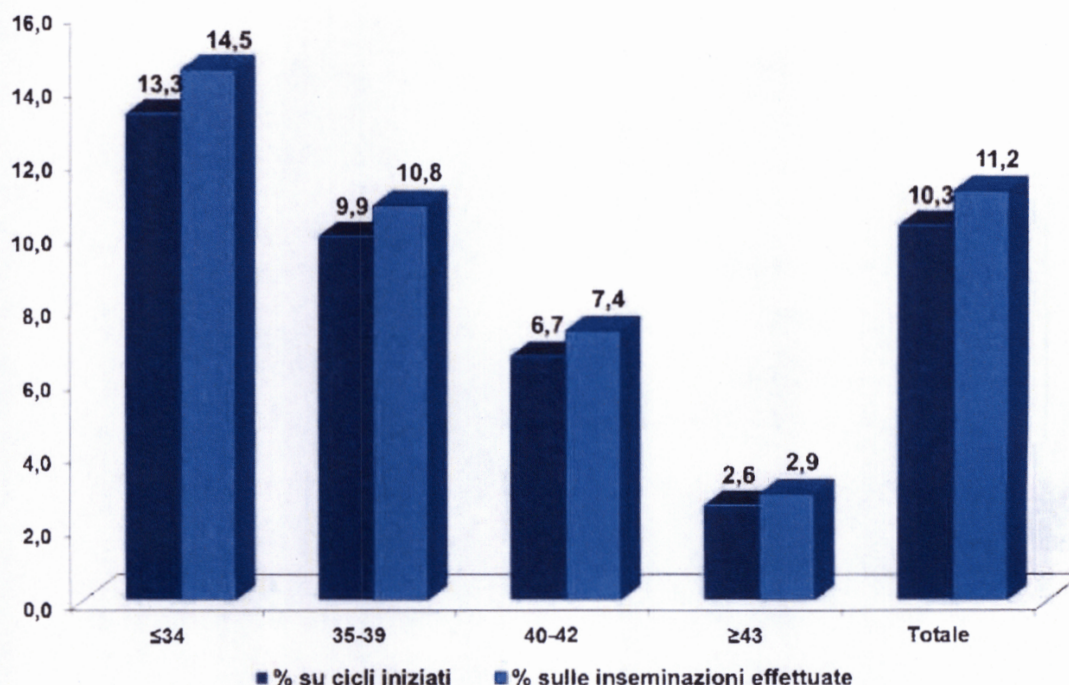
L'età della paziente è una delle variabili che influisce sul buon esito dell'applicazione della tecnica di inseminazione semplice, e quindi anche sulla probabilità di ottenere una gravidanza.

La **Figura 3.3** mostra la distribuzione delle percentuali di gravidanza calcolate sui cicli iniziati e sulle inseminazioni effettuate, secondo l'età della paziente.

L'evidente relazione esistente tra l'età e le percentuali di gravidanza è inversamente proporzionale, cioè all'aumentare dell'età in cui ci si sottopone ad un ciclo di Inseminazione Intrauterina, diminuisce la probabilità di ottenere una gravidanza.

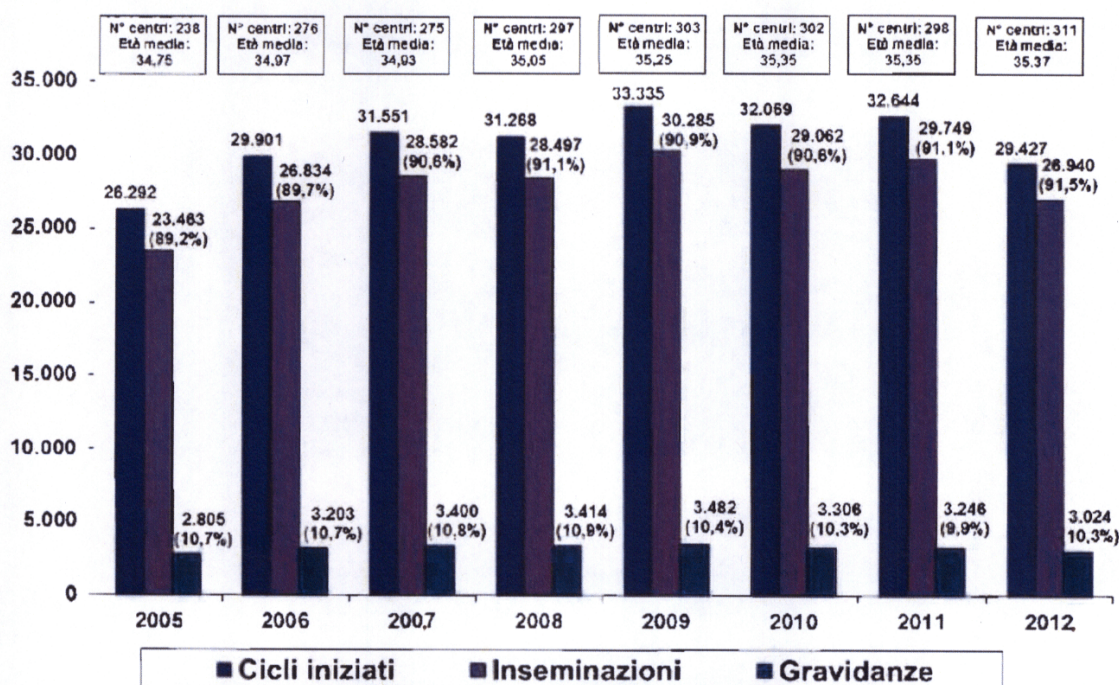
Nelle pazienti con età inferiore ai 34 anni la probabilità di ottenere una gravidanza è del 13,3% se calcolata su cicli iniziati e del 14,5% se calcolata sulle inseminazioni, mentre nelle pazienti con più di 42 anni la percentuale scende al 2,6% su cicli iniziati ed al 2,9% sulle inseminazioni effettuate.

Figura 3.3: Percentuali di gravidanza da Inseminazione Semplice nell'anno 2012, rispetto ai cicli iniziati ed alle inseminazioni secondo le classi di età della paziente.



Nella **Figura 3.4** è rappresentata l'evoluzione dell'applicazione della tecnica di Inseminazione Semplice dal 2005 al 2012. Per il 2012 si è registrato una forte diminuzione nel numero di cicli effettuati, ed un miglioramento della percentuale di inseminazioni effettuate (che raggiunge il suo massimo dal 2005) e della percentuale di gravidanze ottenute, che ritorna ai valori del 2010.

Figura 3.4: Cicli iniziati, inseminazioni effettuate e gravidanze ottenute per cicli di Inseminazione Semplice (IUI). Anni 2005-2012.



Tecniche a fresco di II e III livello

La **Figura 3.5** mostra le cause di infertilità attribuite alle coppie che nel 2012 si sono sottoposte a tecniche di PMA di II e III livello con cicli a fresco. I fattori di infertilità si riferiscono al singolo partner maschile o alla sola donna (con maggiore dettaglio) oppure sono riferiti a entrambi i componenti della coppia.

Infertilità Femminile suddivisa in:

- **Fattore tubarico** quando le tube di Falloppio sono bloccate o danneggiate, rendendo difficile sia la fertilizzazione dell'ovocita che/o l'arrivo dell'ovocita fertilizzato nell'utero.
- **Infertilità endocrina ovulatoria** quando le ovaie non producono ovociti in modo regolare. In questa categoria sono incluse la sindrome dell'ovaio policistico e le cisti multiple ovariche.
- **Endometriosi** quando si ha la presenza di tessuto simile al rivestimento interno dell'utero in posizione anomala. Questo può influire sia la qualità ovocitaria, che la capacità dello spermatozoo di fertilizzare l'ovocita per una interazione con il liquido follicolare ovocitario alterato. Può ridurre anche la possibilità di impianto dell'embrione.
- **Ridotta riserva ovarica** quando la capacità delle ovaie di produrre ovociti è ridotta. Questo può avvenire per cause congenite, mediche, chirurgiche o per età avanzata.
- **Poliabortività** quando si sono verificati due o più aborti spontanei senza alcuna gravidanza a termine.
- **Fattore multiplo femminile** quando più cause di infertilità femminile vengono diagnosticate contemporaneamente.

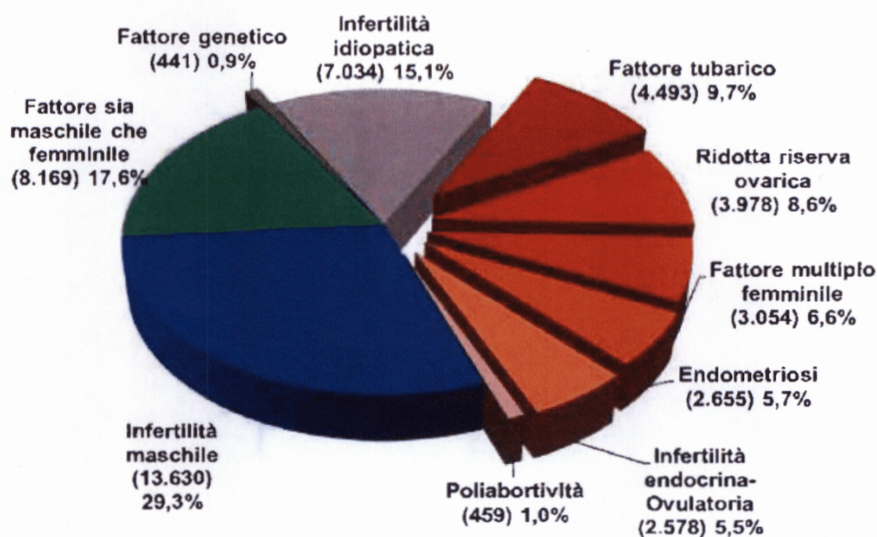
Infertilità maschile quando è basso il numero degli spermatozoi sani o quando si hanno problemi con la funzionalità spermatica tali da rendere difficile la fertilizzazione dell'ovocita in condizioni normali.

Fattore sia maschile che femminile quando una o più cause di infertilità femminile ed infertilità maschile vengono diagnosticate contemporaneamente alla coppia.

- **Fattori genetici** possono essere sia maschili che femminili. Possono essere dovuti ad alterazioni cromosomiche (numeriche e/o strutturali), come ad esempio la sindrome di Klinefelter (47,XXY) o ad alterazioni geniche, come ad esempio microdelezioni del cromosoma Y e la fibrosi cistica.

Infertilità idiopatica nel caso in cui non si riescano a determinare delle cause femminili o maschili che possano spiegare l'infertilità della coppia.

Figura 3.5: Distribuzione delle coppie trattate con cicli a fresco, secondo le cause di Infertilità - anno 2012. (In parentesi è espresso il numero di coppie in valore assoluto) Totale Coppie: 46.491



Tecniche di II e III livello

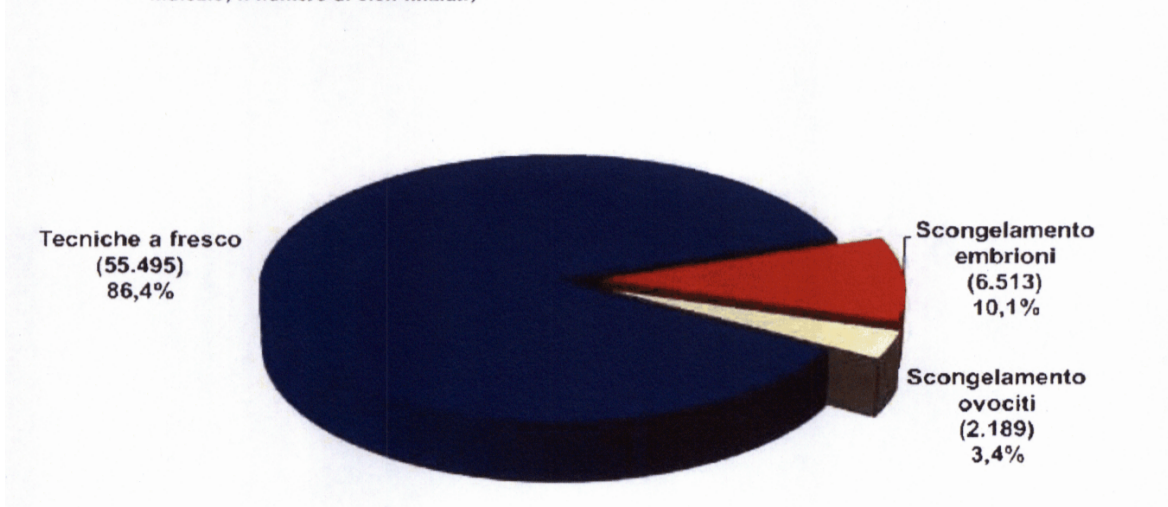
La **FIVET** (Fertilization In Vitro Embryo Transfer): tecnica di PMA nella quale si fanno incontrare l'ovulo e gli spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della donna, e una volta fecondato l'ovocita, se si sviluppa un embrione, questo viene trasferito in utero.

La **GIFT** (Gamete Intra-Fallopian Transfer): tecnica di PMA nella quale entrambi i gameti (ovulo e spermatozoi) vengono trasferiti nelle tube di Falloppio per favorirne l'incontro spontaneo.

La **ICSI** (IntraCytoplasmatic Sperm Injection): tecnica di PMA che utilizza l'inseminazione in vitro dove, in particolare, un singolo spermatozoo viene iniettato attraverso la zona pellucida all'interno dell'ovocita; una volta fecondato l'ovocita, l'embrione che si sviluppa viene trasferito in utero.

Tutte queste tecniche possono essere applicate in cicli definiti "**a fresco**", quando nella procedura si utilizzano sia ovociti che embrioni non crioconservati, o altrimenti in cicli definiti "**da scongelamento**" quando nella procedura si utilizzano ovociti oppure embrioni crioconservati e nei quali è necessario per la loro applicazione lo scongelamento. Su 64.197 cicli totali di PMA effettuati nel 2012, l'86,4% è stato eseguito con tecniche a fresco (**Figura 3.6**). Nel 2012 la percentuale di cicli di scongelamento ha raggiunto il 13,5% dei cicli totali ed in particolare sono stati effettuati il 10,1% di cicli di scongelamento di embrioni (Frozen Embryo Replacement, **FER**) ed il 3,4% di cicli di scongelamento di ovociti (Frozen Oocyte, **FO**).

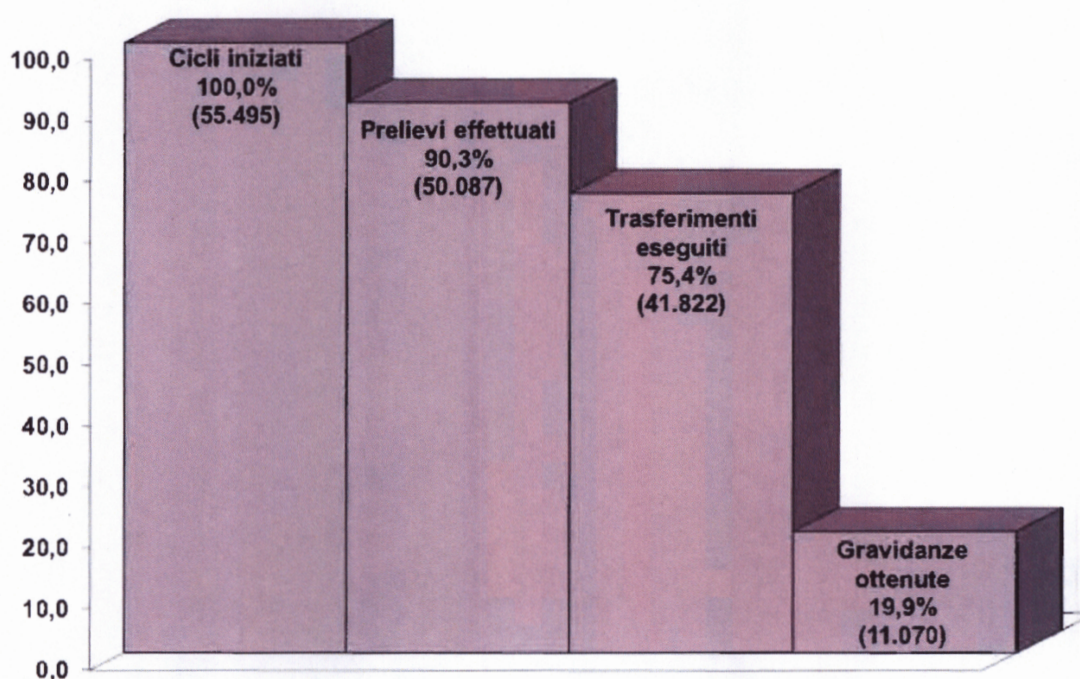
Figura 3.6: Tipologia delle tecniche di PMA utilizzate dai centri italiani – cicli iniziati nell'anno 2012 (in parentesi è indicato, il numero di cicli iniziati)



- Un ciclo di PMA con tecniche a fresco ha inizio quando la donna assume farmaci per indurre le ovaie a produrre più ovociti (stimolazione), oppure in assenza di stimolazione farmacologica, da quando le ovaie della donna vengono tenute sotto controllo attraverso ecografie e/o prelievo del sangue per i dosaggi ormonali, in attesa dell'ovulazione naturale.
- Grazie ad un prelievo chirurgico, gli ovociti prodotti vengono aspirati ovaio. Una volta **prelevato**, l'ovocita viene messo a contatto con lo/gli spermatozoo/i in laboratorio. Se la fecondazione ha successo con le tecniche FIVET o ICSI, l'embrione prodotto viene **trasferito** nell'utero della donna attraverso la cervice. Se l'embrione trasferito si impianta nell'utero, con la relativa formazione della camera gestazionale, il ciclo evolve in una gravidanza clinica.
- Il ciclo così descritto può essere interrotto/sospeso durante ogni sua fase per sopraggiunti motivi medici o per volontà della coppia.
- Un ciclo si definisce **sospeso** nella fase precedente al prelievo ovocitario; **interrotto** nella fase tra il prelievo ovocitario ed il trasferimento dell'embrione in utero.

La **Figura 3.7** mostra le fasi, dalla stimolazione ovarica fino alla gravidanza, che avvengono in un ciclo completo di PMA eseguito con tecniche a fresco con dati riferiti all'anno 2012. Dei 55.495 cicli iniziati con tecniche a fresco, il 90,3% giunge al prelievo di ovociti, il 75,4% al trasferimento di embrioni e nel 19,9% dei cicli iniziati si ottiene una gravidanza.

Figura 3.7: Cicli iniziati, prelievi effettuati, trasferimenti eseguiti e gravidanze ottenute, su tecniche a fresco di II e III livello (FIVET e ICSI) nel 2012.



Effetto dell'età delle pazienti sulla possibilità che il ciclo venga sospeso dopo la stimolazione ovarica

Dopo la stimolazione ovarica esiste la possibilità che il ciclo venga sospeso, prima di giungere alla fase del prelievo ovocitario. Questa sospensione può dipendere da vari fattori, si può infatti verificare una risposta eccessiva o una mancata risposta alla stimolazione ovarica.

Il rischio che si possa sospendere il trattamento, è direttamente proporzionale all'aumentare dell'età delle pazienti, come rappresentato nella **Figura 3.8**. Se, infatti, nelle classi di età fino a 39 anni il rischio di sospensione di un ciclo prima del prelievo è inferiore al 10%, per le pazienti con età compresa tra i 40 ed i 42 anni il rischio diventa del 12,2%, per arrivare al 17,9% per le pazienti con età maggiore od uguale ai 43 anni, più del doppio delle pazienti più giovani.