



REGISTRO NAZIONALE DELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA: ATTIVITÀ 2005-10

Giulia Scaravelli, Roberto De Luca, Paola D'Aloja, Simone Bolli, Simone Fiaccavento, Roberta Spoletini e Vincenzo Vigiliano

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY (*National Register of Assisted Reproduction Technologies: activities report 2005-10*) - In February 2004 the Italian parliament enforced a law regulating assisted reproductive technology and establishing the Italian Assisted Reproductive Technology Register (IARTR) at the Istituto Superiore di Sanità. From 2005 to 2010 Italian ART (Assisted Reproductive Technology) Centers performed an increasing number of ART cycles, from 63.585 to 90.944, leading to a overall higher pregnancy and birth rates. Aggregated data are here analyzed retrospectively taking into account particularly the median age of patients by age group.

Key words: assisted reproductive technology; pregnancy rate; multiple pregnancy

giulia.scaravelli@iss.it

Introduzione

Negli ultimi anni, le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) hanno avuto una grande diffusione in tutto il mondo; si stima infatti che finora vi siano più di cinque milioni di nati grazie all'applicazione di queste tecniche e numerose sono le esperienze di registri e sorveglianze che i Paesi hanno costituito per seguire e governare il fenomeno.

In Italia, il Registro Nazionale della PMA nasce con DLvo nel 2005 come "Registro delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati con tecniche di PMA". Istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nell'ambito del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si configura come centro operativo, dotato di autonomia scientifica e operativa, per gli adempimenti della Legge 40/2004. Il Registro redige una relazione annuale da inviare al Ministro della Salute sull'attività dei centri di PMA, che consente di valutare, sotto il profilo epidemiologico, oltre alle tecniche utilizzate e agli interventi effettuati nelle strutture autorizzate, anche i risultati raggiunti in termini di gravidanze ottenute e di bambini nati; per questi bambini è previsto un monitoraggio dello stato di salute. Il Registro raccoglie i dati da tutti i centri autorizzati dalle varie regioni di appartenenza. Nel periodo 2005-10 i bambini nati da tecniche di PMA rappresentano l'1,6% del totale dei bambini nati in Italia, con un incremento progressivo che va dallo 0,9% rilevato nel 2005 al 2,2% nel 2010 (1).

L'obiettivo fondamentale della raccolta dei dati è quello di garantire trasparenza e dare visibilità alle tecniche adottate e ai risultati conseguiti. In questo articolo sono presentate le caratteristiche del Registro e i risultati conseguiti nel periodo 2005-10.

Metodi

Un ciclo di PMA non è un fenomeno puntuale, ma è un trattamento che si estrinseca in un arco temporale con diversi possibili momenti di interruzione e diversi esiti del ciclo stesso, i cui risultati finali, gravidanza ottenuta e bambino nato, necessitano di un lungo intervallo per essere valutati. Proprio per questo, la progettazione, l'implementazione e il mantenimento di un Registro che raccolga dati sui cicli di PMA assumono caratteristiche peculiari, che lo differenziano strutturalmente da altri sistemi di sorveglianza.

La raccolta dati del Registro Nazionale della PMA avviene in modalità aggregata, dove le unità statistiche di raccolta delle informazioni sono rappresentate dai centri che offrono tecniche di fecondazione assistita, sia pubblici che privati. Per legge, i centri di PMA sono tenuti all'invio dei dati al Registro Nazionale della PMA.

In Italia, i centri specializzati che effettuano PMA sono stati suddivisi, a seconda della complessità delle tecniche offerte, in 2 gruppi: "primo" e "secondo e terzo" livello. Nel primo gruppo è applicata esclusivamente la tecnica di inseminazione semplice (intrauterine insemination, IUI), consistente nell'introduzione del liquido seminale nella cavità uterina della paziente e nella crioconservazione del liquido seminale. Nel secondo gruppo, oltre alla

IUI, si praticano tecniche come la FIVET (fertilization in vitro embryo transfer), con l'incontro tra ovulo e spermatozoi in un mezzo esterno al corpo della paziente; l'ICSI (intracytoplasmic sperm injection) con fecondazione dell'ovocita attraverso l'iniezione di un singolo spermatozoo e la GIFT (gamete intrafallopian transfer) dove ovocita e spermatozoi si incontrano nelle tube di Fallopio, tecnica ormai scarsamente utilizzata nel nostro Paese (15 cicli iniziati nel 2010). Vengono inoltre effettuate tutte le tecniche chirurgiche di prelievo degli spermatozoi e le tecniche di crioconservazione di gameti (liquido seminale e ovociti) e di embrioni (2). Tutte queste tecniche possono essere utilizzate in cicli detti a "fresco", quando sia gli ovociti che gli embrioni utilizzati non subiscono alcun processo di crioconservazione, sia in cicli definiti da "scongelo", quando, viceversa, gli embrioni o gli ovociti impiegati siano stati precedentemente crioconservati. In caso di scongelamento di embrioni si parla di tecnica FER (frozen embryo replacement), in caso di cicli con scongelamento di ovociti di tecnica FO (frozen oocyte).

La raccolta dati viene effettuata in due fasi. In una prima fase si procede a raccogliere informazioni su tutti i cicli di fecondazione assistita iniziati nell'anno solare precedente. Vengono raccolte le informazioni sui pazienti, sulle indicazioni al trattamento, sulle tecniche effettuate, sui risultati ottenuti in termini di gravidanze e sulle eventuali complicazioni insorte. Nella seconda fase si raccolgono le informazioni relative agli esiti delle gravidanze ottenute grazie all'applicazione di tecniche eseguite ►

l'anno precedente. Le informazioni raccolte riguardano gli eventuali esiti negativi della gravidanza, i parti espletati, lo stato di salute dei neonati.

Lo strumento preposto alla raccolta dati è il sito web del Registro Nazionale della PMA (www.iss.it/rpma), inserito nel portale dell'ISS.

Il sito web agisce come strumento di comunicazione tra il Registro, i centri, le regioni (autorità preposte all'autorizzazione alla pratica della PMA) e i cittadini. Nel sito è inserita un'area riservata, dove, grazie ad apposite schede di raccolta dati, dotate di strumenti di autocontrollo e validazione, i centri inseriscono le informazioni richieste. Inoltre, tutti i materiali e le pubblicazioni del Registro sono consultabili sul sito web. Ad oggi, il Registro raccoglie la totalità delle informazioni rispetto alle pazienti trattate, ai cicli applicati e alle gravidanze ottenute nel Paese. Vi è una perdita di informazione solo nella fase successiva, che implica il monitoraggio delle gravidanze e la rilevazione degli esiti delle stesse (3-7).

La prima e la seconda parte della Tabella 1 restituiscono l'evoluzione quantitativa del fenomeno. Viene riportata in valore assoluto una serie di dati come il numero di pazienti trattate e di cicli effettuati in un anno, oltre al numero di gravidanze ottenute e di bambini nati vivi. È immediato verificare la crescita del fenomeno nel nostro Paese nei sei anni presi in considerazione. In questo intervallo di tempo il numero di coppie trattate è aumentato del 45,7% e il numero di cicli iniziati del 43,0%. Si è ridotta anche la quota di gravidanze di cui non si conosce l'esito, che indirettamente descrive l'efficienza del Registro Nazionale della PMA, che passa dal 43,2% del 2005 all'11,4% del 2010.

La terza parte della Tabella 1 è dedicata all'approfondimento relativo all'applicazione delle tecniche di secondo e terzo livello. Appaiono vari indicatori che definiscono la performance dei centri italiani in termini di efficacia e di sicurezza. I classici indicatori usati per valutare l'efficacia delle tecniche applicate sono le percentuali di gravidanze ottenute rispetto a momenti distinti del ciclo e che misurano la probabilità di ottenere una gravidanza: al momento dell'inizio del ciclo; al momento del prelievo degli ovociti e al momento del trasferimento degli embrioni in utero, ovvero quando la coppia è già riuscita a ottenere embrioni idonei al trasferimento. Il livello di

Tabella 1 - Risultati del Registro Nazionale della procreazione medicalmente assistita, 2005-10

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Centri attivi tenuti all'invio dei dati	316	329	342	354	350	357
Percentuale di centri che hanno fornito dati all'ISS	91,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tutte le tecniche (I, II e III livello e tecniche con "scongelo" di embrioni e ovociti)						
n. di coppie trattate	46.519	52.206	55.437	59.174	63.840	67.797
n. di cicli iniziati	63.585	70.695	75.280	79.125	85.385	90.944
n. di gravidanze ottenute	9.499	10.608	11.685	12.767	14.033	15.274
Percentuale di gravidanze perse al follow-up	43,2	23,6	15,4	15,2	16,7	11,4
n. di gravidanze monitorate	5.392	8.108	9.884	10.825	11.691	13.537
n. di nati vivi	4.940	7.507	9.137	10.212	10.819	12.506
Solo tecniche a "fresco" di II e III livello: FIVET^a, ICSI^b, GIFT^c						
n. di centri partecipanti all'indagine (con almeno un paziente)	169	184	181	185	180	174
n. di coppie trattate	27.254	30.274	33.169	36.782	39.775	44.365
n. di cicli iniziati	33.244	36.912	40.026	44.065	47.929	52.676
Età media calcolata*	35,25	35,50	35,77	35,93	36,17	36,34
n. di prelievi di ovociti	29.380	32.860	35.666	39.434	43.257	47.449
n. di trasferimenti di embrioni	25.402	28.315	30.780	34.179	37.301	40.468
n. di gravidanze ottenute	6.243	6.962	7.854	8.847	9.940	10.988
Percentuale di gravidanze su cicli	18,8	18,9	19,6	20,1	20,7	20,9
Percentuale di gravidanze su prelievi	21,2	21,2	22,0	22,4	23,0	23,2
Percentuale di gravidanze su trasferimenti	24,6	24,6	25,5	25,9	26,6	27,2
Percentuale di gravidanze perse al follow-up	42,3	21,5	13,5	12,6	15,0	10,8
n. di gravidanze monitorate	3.603	5.464	6.793	7.728	8.453	9.806
Percentuale di gravidanze gemellari	18,5	18,5	18,7	20,1	20,0	20,2
Percentuale di gravidanze trigemine e quaduple	3,4	3,5	3,6	3,4	2,7	2,3
n. di nati vivi	3.385	5.218	6.486	7.492	8.043	9.286
Indicatori di adeguatezza dell'offerta						
Cicli a "fresco" iniziati per 100.000 donne in età feconda (15-49 anni)	239	265	287	315	342	377
Cicli a "fresco" iniziati per 1 milione di abitanti	568	624	674	736	796	871

(* Il Registro raccoglie questo tipo di dato con modalità aggregata, esprimendo l'età delle pazienti in classi. L'età media è quindi calcolata considerando il valore centrale di ogni classe di età.

(a) FIVET = fertilization in vitro embryo transfer; (b) ICSI = intracytoplasmic sperm injection;

(c) GIFT = gamete intrafallopian transfer

efficacia delle tecniche ha mostrato un andamento crescente, nonostante l'età media delle coppie di pazienti che si rivolgono alla fecondazione medicalmente assistita continui a elevarsi.

Le percentuali di gravidanze singole ottenute, di quelle gemellari, e in particolare la percentuale di gravidanze trigemine o quaduple, possono essere un indicatore indiretto del livello di sicurezza raggiunto nell'applicazione delle tecniche, in quanto minimizzare i rischi di ottenere gravidanze gemellari o multiple significa anche ridurre una serie di rischi connessi

sia allo svolgimento della gravidanza che all'espletamento del parto per la madre, che alla prematurità e al sottopeso per il neonato. Negli ultimi due anni si è avuta una riduzione importante della percentuale di gravidanze trigemine o quaduple, che nel 2005 era pari al 3,4% del totale delle gravidanze ottenute e nel 2010 si attesta al 2,3%.

L'ultima sezione della Tabella 1 fa riferimento al livello di adeguatezza dell'offerta di tecniche di fecondazione assistita nel Paese. Vengono posti in relazione i cicli eseguiti in un anno sia con le don-

ne in età feconda, sia con la popolazione residente. In ambito internazionale, è considerato un buon livello di offerta del servizio, quando il numero di cicli "a fresco" eseguiti raggiunge approssimativamente la quota di 1.500 cicli per milione di abitanti. In Italia il dato nazionale è più basso, anche se paragonabile a quello del Regno Unito e della Germania, ma vi sono delle considerevoli variazioni a livello regionale, con un range che varia tra i circa 2.000 cicli per milione di abitanti in alcune regioni del Nord ai circa 150 cicli per milione di abitanti nel Sud Italia.

La variabile più importante, legata al successo nell'applicazione delle tecniche, in modo inversamente proporzionale, è rappresentata dall'età delle pazienti. Come infatti rappresentato nella Tabella 2, che fa riferimento ai dati del 2010, per le pazienti più giovani, di età inferiore ai 35 anni, la percentuale di gravidanze su cicli a "fresco" rispetto ai cicli iniziati è stata pari al 29,6%, mentre per le pazienti con età maggiore di 42 anni, tale percentuale è stata dell'8,0%. Inoltre, la percentuale di esiti negativi delle gravidanze che è del 24,0% se calcolata su

tutte le classi di età, per le pazienti con età superiore ai 42 anni sale al 51,0%.

Nella Tabella 2 sono esposti, separatamente per le varie tecniche, i dati riferiti al numero di cicli effettuati per classi di età della paziente e il numero di gravidanze ottenute con i vari tassi di gravidanza specifici per età. Inoltre, al netto delle gravidanze di cui non si conosce l'esito, sono riportate le informazioni relative ai nati, in valore assoluto e in percentuale rispetto ai cicli iniziati, separatamente per tecniche di primo e tecniche di secondo e terzo livello, e le informazioni relative ai nati da parto multiplo sempre per tecniche di primo e di secondo e terzo livello.

In termini di performance del Registro Nazionale della PMA, è importante sottolineare come negli anni di osservazione si sia verificata una diminuzione della perdita di informazioni relative agli esiti delle gravidanze, mantenendo costante la copertura del 100% sui centri e sui cicli effettuati. Nel primo anno di raccolta dati questa perdita di informazioni era particolarmente elevata (43,2%). Nel tempo si è ridotta progressivamente, sino ad arrivare all'11,4% nel 2010.

Al netto della perdita di informazioni, la cui media nell'intero periodo è stata pari al 19,5%, i parti registrati sono stati 44.242, cioè il 74,4% delle gravidanze monitorate.

Conclusioni

Il Registro raccoglie una notevole mole di dati, relativamente a un fenomeno che ha acquisito un'importante consistenza nel tempo. È un esempio di sistema di sorveglianza unico nel nostro Paese, sia per dimensioni della rete web dei centri PMA (357 unità di raccolta dati) sia per la numerosità dei dati raccolti (più di novantamila cicli nell'ultimo anno), sempre con una copertura del 100% a livello nazionale, sia per la struttura poliedrica articolata del sito web che si configura come piattaforma operativa del Registro e prevede l'interazione fra l'autorità centrale rappresentata dall'ISS, gli osservatori epidemiologici regionali, i centri PMA, i cittadini. Ognuno con diversi accessi e diversi ruoli.

La relazione tra domanda e offerta di applicazione delle tecniche di PMA continua a crescere nel nostro Paese, adeguandosi ai livelli di altri Paesi particolarmente rappresentativi del panorama europeo. A fronte di questo, dal 2005 al 2010 il tasso di gravidanze ha subito un incremento lineare, ma è una crescita contenuta, soprattutto se confrontato alle dinamiche di altri Paesi.

L'età delle pazienti costituisce una variabile fondamentale rispetto alla probabilità di ottenere una gravidanza e la conseguente nascita di un figlio. Il fatto che continui ad aumentare l'età media delle pazienti che si sottopongono a tecniche di fecondazione assistita agisce negativamente su tali probabilità.

Continua a ridursi la percentuale di perdita di informazioni, che ora ha raggiunto livelli molto vicini alla soglia di qualità introdotta dal registro europeo, superando Paesi con registri a più consolidata tradizione.

L'evoluzione metodologica auspicabile del Registro Nazionale della PMA consisterà nella modifica del sistema di raccolta delle informazioni. Al momento, la raccolta dei dati è solo su base aggregata e il limite intrinseco della capacità di elaborazione delle informazioni è legato proprio a questa modalità. Una raccolta dati basata sul singolo ciclo renderebbe, infatti, fattibili tutti i collegamenti di causa-effetto, con la possibilità di studiare le cause per cui una terapia ha successo o meno su una paziente/ ▶

Tabella 2 - Outcome complessivi della procreazione medicalmente assistita, per età e tecniche

Outcome per gruppo di età delle pazienti	IUI ^a		FIVET ^b /ICSI ^c		FER ^d		FO ^e	
n. di cicli iniziati per età	32.069		52.661		3.758		2.441	
e % cicli per età sul totale dei cicli	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<35	12.140	37,9	15.581	29,6	1.487	39,6	962	39,4
35-39	13.447	41,9	21.708	41,2	1.635	43,5	1.055	43,2
40-42	4.447	13,9	11.174	21,2	527	14,0	318	13,0
≥43	2.035	6,3	4.198	8,0	109	2,9	106	4,3
n. gravidanze ottenute per età	3.306		10.984		645		335	
e % di gravidanze su cicli iniziati	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<35	1.604	13,2	4.444	28,5	295	19,8	136	14,1
35-39	1.329	9,9	4.870	22,4	294	18,0	150	14,2
40-42	321	7,2	1.426	12,8	54	10,2	43	13,5
≥43	52	2,6	244	5,8	2	1,8	6	5,7
n. gravidanze monitorate	2.793		9.802		615		323	
e % su gravidanze ottenute	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<35	1.311	10,8	4.556	25,3	456	25,3	245	10,0
35-39	945	7,0	4.476	18,3	476	18,3	476	18,3
40-42	190	4,3	942	7,8	94	7,8	94	7,8
≥43	26	1,3	108	2,5	108	2,5	108	2,5
n. nati per età	483		3.486		159		46	
e % di nati su cicli iniziati	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<35	305	23,3	1.933	42,4	159	30,9	46	18,8
35-39	158	16,7	1.540	34,4	159	30,9	46	18,8
40-42	16	8,4	208	22,1	208	22,1	208	22,1
≥43	4	15,4	10	9,3	10	9,3	10	9,3

(a) IUI = intrauterine insemination; (b) FIVET = fertilization in vitro embryo transfer; (c) ICSI = intracytoplasmic sperm injection; (d) FER = replacement frozen embryo; (e) FO = frozen oocyte

coppia in relazione alle patologie e alle caratteristiche demografiche presenti. Lo staff del Registro Nazionale ha ormai da tempo elaborato un sistema di raccolta dati, tale da rendere immediatamente possibile il passaggio a schemi di flusso delle informazioni che rispondano a questo tipo di esigenze, allineando così, in soli sei anni di attività, la produzione di informazioni del Registro a quella di altri Paesi europei, in cui operano registri con collaudata esperienza che hanno iniziato l'attività di sorveglianza del fenomeno a partire dagli anni Ottanta. ■

Riferimenti bibliografici

1. Relazione Annuale al Ministro della Salute sull'Attività dei Centri di Procreazione Medicalmente Assistita in Italia (Legge 40, 19 febbraio 2004, art. 15 comma 1), giugno 2012 (www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1788_allegato.pdf).
2. Scaravelli G, Vigiliano V, Mayorga JM, et al. Analysis of oocyte cryopreservation in assisted reproduction: the Italian National Register data from 2005 to 2007. *Reprod BioMed Online* 2010;21(4):496-500.
3. Scaravelli G, De Luca R, D'Aloja P, et al. Assisted reproductive technology in Italy: result from the Italian ART Register 2005-2007. *Oxford Journals Human Reproduction* 2010;25(Supplement 1, Abstract Book):159.
4. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27(4):954-66.
5. Scaravelli G, Giusti A, Mayorga JM, et al. *Indagine qualitativa sui bisogni di informazione delle coppie che accedono alle tecniche di procreazione medicalmente assistita*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008 (Rapporti ISTISAN 08/42).
6. Scaravelli G, Vigiliano V, Bolli S, et al. *Procreazione medicalmente assistita: risultati dell'indagine sull'applicazione delle tecniche 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008 (Rapporti ISTISAN 08/25).
7. Scaravelli G, Vigiliano V, Bolli S, et al. *Procreazione medicalmente assistita: risultati dell'indagine sull'applicazione delle tecniche nel 2003*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007 (Rapporti ISTISAN 07/4).

Nota editoriale

Alberto Perra

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

E' chiaro che, anche nel panorama della società italiana, le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) offrono concrete opportunità per limitare l'infertilità di un numero crescente di coppie; il fatto che oltre il 2% dei bambini nati in questi ultimi anni ne sia il prodotto tangibile costituisce un'evidente conferma della loro importanza. Le numerose implicazioni etiche, che la loro applicazione comporta, rafforzano la necessità di una normativa chiara e condivisa anche per il fiorire, e lo studio pubblicato lo conferma, dei centri autorizzati per la PMA cresciuti numericamente del 13% negli ultimi 5 anni. Ma anche dal punto di vista della salute pubblica la PMA e la sorveglianza attivata in questi anni su tutto il territorio nazionale sono chiamate a rispondere a numerose sfide. Ad esempio, conoscere meglio le implicazioni della PMA per i bambini nati con queste tecniche. Ad oggi, la migliore comprensione della frequenza più elevata di parti multipli, parti pretermine o di basso peso alla nascita può permettere la messa in atto di misure che ne limitino gli effetti su bambini e famiglie. La sorveglianza, d'altra parte,

nel tempo aiuterà a chiarire, attraverso un monitoraggio adeguato delle diverse tecnologie adottate, quali fra loro siano più indicate e adatte per ottenere migliori *outcome*. Ma già da ora, con i dati a disposizione, la sorveglianza potrebbe aiutare a identificare e spiegare i diversi livelli di performance fra i vari centri autorizzati, seppure il trattamento dei dati di sorveglianza, limitato oggi alla forma aggregata per la mancanza di disponibilità dei dati individuali sulle prestazioni e sui relativi pazienti, non permette le necessarie correzioni per variabili confondenti per l'*outcome*, per quelli favorevoli o sfavorevoli.

A ciò si aggiunge che le dimensioni crescenti del fenomeno e i tempi di osservazione degli esiti (a lungo termine) richiedono una ulteriore strutturazione della sorveglianza che ha necessità di mettere in comune informazioni provenienti da altri sistemi di sorveglianza o da flussi di dati correnti, quali le schede di dimissione ospedaliera, i registri delle malformazioni o dei tumori o di mortalità.

La sorveglianza è chiamata anche a contribuire a fornire le informazioni che devono essere messe a disposi-

zione del pubblico e in particolare alle coppie che intendano far uso delle tecniche di PMA. Un aspetto essenziale è costituito da un problema messo in evidenza dagli autori dell'articolo: la crescita dell'età media delle donne che intraprendono percorsi di PMA e l'ampia evidenza sul tasso di insuccessi della PMA oltre i 43 anni.

Una comunicazione che tenga conto di queste informazioni, diretta al target delle coppie che possono voler ricorrere alle tecniche di PMA, costituisce una priorità per il sistema sanitario e i diversi organi di informazione istituzionali al fine di migliorare la risposta ai bisogni delle coppie infertili. ■

Comitato scientifico

Chiara Donfrancesco, Lucia Galluzzo, Ilaria Lega, Marina Maggini, Luigi Palmieri, Alberto Perra, Francesco Rosmini, Arianna Dittami
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

Comitato editoriale

Paola De Castro, Carla Faralli, Alberto Perra, Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it