



Ridurre le gravidanze multiple è un imperativo deontologico

L'OMS lancia l'allarme e raccomanda studi clinici per eliminare questa complicanza mentre l'Italia si muove in direzione opposta pur essendo già tra i paesi che presentano l'incidenza più alta

ANNAPIA FERRARETTI, MARIA CRISTINA MAGLI, ARIANNA D'ANGELO

LA GRAVIDANZA MULTIPLA è oggi riconosciuta come la complicanza più frequente dei trattamenti per l'infertilità, in particolare della procreazione medicalmente assistita (Pma) e della inseminazione intrauterina (Iui) associate a stimolazione ovarica. Per gravidanza multipla si intende ogni gravidanza il cui esito sia la nascita di più di un singolo bambino. Comunemente si usa distinguere le gravidanze gemellari dalle gravidanze plurigemellari per le diverse complicazioni medico-sociali – rischi, costi, ripercussioni sulle famiglie – che queste possono avere. In realtà, anche la gravidanza gemellare, se pure in misura minore, si deve considerare gravidanza a rischio.

Nella Pma, fino alla metà degli anni '90, il trasferimento di quattro embrioni era una procedura necessaria per aumentare l'efficacia della metodica. Ma quando il miglioramento della tecnologia ha permesso di rendere ciascun embrione coltivato in vitro più competente per l'impianto, non si è assistito a una immediata riduzione del numero di embrioni trasferiti, se non in alcuni contesti particolarmente attenti come Nord Europa e Australia. Il risultato è stato un aumento epidemico delle gravidanze multiple e di tutti i rischi connessi. L'unica misura preventiva sarebbe infatti il trasferimento del minor numero possibile di embrioni. Da alcuni anni il problema è diventato finalmente oggetto di grande attenzione ed è stato frequentemente affrontato e discusso a livello scientifico, medico-sociale, epidemiologico.

Per avere un'idea precisa dell'entità del problema, della sua distribuzione regionale e dell'evoluzione nel tempo, si possono attingere i dati dai registri più significativi, in particolare dal Registro Mondiale (Ic-mart), dal Registro Europeo (Eim) e dal Registro Statunitense (Asrm).

L'ultimo rapporto del registro mondiale è relativo ai trattamenti eseguiti nel 1998, e comprende 397.000

cicli. L'incidenza di gravidanze gemellari è risultata del 27%, quella delle gravidanze plurigemellari del 3-4%. L'impatto sui nati derivati da queste percentuali è impressionante. Nella Pma, ogni 100 bambini nati, 30 nascono gemelli e 9 trigemini, mentre nella popolazione normale la gravidanza gemellare incide per 1 su 80 e quella trigemina per 1 su 6.400. Tra le varie aree geografiche del mondo, la maggior incidenza di gravidanze triple è risultata, nel 1998, nel Nord America (6%) e in America Latina (7%), la percentuale più bassa in Europa Occidentale (2,2%) e Australia (2,4%). Questa differenza è strettamente correlata al numero medio di embrioni trasferiti: 3,4 in Nord America e America Latina, 2,4 in Europa Occidentale e 2,2 in Australia.

Gli Stati Uniti e l'Europa rappresentano due continenti molto diversi nell'approccio al problema delle gravidanze multiple. Negli Usa non esiste alcuna legislazione nazionale sulle tecniche Pma, ma esistono linee guida della American Society for Reproductive Medicine (Asrm). Nel 1999, questa società ha stilato raccomandazioni relative al numero di embrioni da trasferire in base alle caratteristiche delle pazienti. Al contrario, in vari paesi europei esiste da anni una normativa specifica sulla Pma, che in molti casi prevede un limite al numero di embrioni da trasferire.

L'ultimo Report di queste due aree è relativo ai cicli eseguiti nel 2000. Il Registro Europeo comprende 22 stati, tra cui l'Italia. La differenza è macroscopica: nonostante le raccomandazioni, negli Usa l'incidenza di gravidanze multiple è aumentata rispetto al 1998 (arrivando al 7,5%), mentre l'Europa ha registrato una lenta ma costante diminuzione (dal 3,6% del 1997 al 2% del 2000). I dati in via di pubblicazione relativi al 2001, riportano una percentuale dell'1,6%. Sia negli Stati Uniti che in Europa, la frequenza di gravidanze gemellari non ha invece ancora registrato alcuna riduzione, mantenendo percentuali intorno al 25%: anco-



HULTON-DEUTSCH COLLECTION / CONTRASTO

ra un parto su quattro è gemellare. In Europa, come emerge dalla tavola 1, Svezia, Norvegia e Danimarca sono da anni le nazioni con la minor incidenza di gravidanze multiple. In Italia non esiste ancora un Registro nazionale, ma per partecipare al Registro Europeo i dati sono raccolti da vari anni su base volontaria. Sono state effettuate cinque raccolte annuali relative al 1997, 1998, 1999, 2000 e 2001, che rappresentano la fotografia di circa il 60% dell'attività svolta in Italia in quegli anni (tavola 2) e si può notare che la graduale riduzione del numero medio di embrioni trasferiti ha portato a una costante riduzione delle gravidanze trigemine e quadrigemine. Rimane comunque il dato di fatto che tra 15.961 bambini nati dal 1997 al 2001 da Pma, 3.430 sono nati da gravidanze gemellari e plurigemellari. Nel contesto europeo, questi numeri pongono l'Italia tra i paesi con la più alta incidenza di gravidanze multiple.

Inseminazione intrauterina

La stimolazione ovarica associata ad lui è tecnica molto diffusa in tutto il mondo. Purtroppo, la lui non è tenuta sotto controllo e registrata come la Pma, quindi non è possibile sapere con precisione quanto incida

sulla produzione di gravidanze multiple, anche se sicuramente rappresenta una parte importante. Secondo dati recenti europei la lui è meno responsabile rispetto alla Pma di gravidanze gemellari (10% contro 25%) ma ha la stessa incidenza di gravidanze plurime (intorno all'1,5%).

È noto da molto tempo che le gravidanze multiple comportano un alto rischio di complicanze sia per la madre che per i neonati. Ma solo più recentemente è risultato chiaro come queste gravidanze possano avere ripercussioni a lungo termine sulla salute dei nati. È infatti ben documentato come la gravidanza multipla sia associata a una serie di rischi per la salute della madre, quali ipertensione, fenomeni tromboembolici, infezioni urinarie, anemia, distacco di placenta. In questi casi la gestante necessita più frequentemente di riposo assoluto, di ospedalizzazione, di cure mediche, di tagli cesarei ed è ad alto rischio di parti prematuri con conseguenze sulla salute dei nati. La severità di queste complicanze aumenta con il numero di feti.

Non a caso il rischio di mortalità materna è quasi triplicato dalla presenza di una gravidanza multipla. In Europa, nel 1998, la mortalità è stata dal 14,9 per

TAVOLA 1. ESITI DELLA PMA IN ALCUNI PAESI EUROPEI (ANNO 2000)

	Totale parti	Gravidanze cliniche	Gravidanze interrotte	Nessun follow-up	Parti singoli	Parti gemellari	Parti trigemini	Parti quadrigemini
Danimarca	1.782	2.241	396	63	1.308	470	4	0
Finlandia	853	1.088	230	5	688	228	2	0
Francia	7.421	10.073	3.269	178	5.620	1.726	74	2
Germania	7.293	11.003	2.598	1.112	5.439	1.679	173	2
Grecia	1.159	1.502	197	146	791	347	21	0
Ungheria	379	534	142	11	252	107	20	0
Islanda	88	106	18	0	56	31	1	0
Irlanda	225	274	49	0	161	56	8	0
Italia	2.841	3.505	533	132	2.165	571	97	8
Norvegia	824	981	160	0	601	282	4	0
Polonia	557	720	114	49	421	127	8	0
Portogallo	280	395	69	45	198	66	15	0
Spagna	1.854	2.984	543	587	1.254	526	73	1
Svezia	1.660	2.134	467	7	1.292	362	6	0
Svizzera	476	631	138	18	364	103	9	0
Gran Bretagna	4.856	6.162	489	817	3.488	1.258	110	0
Ucraina	161	229	43	25	98	74	6	0

Fonte: Assisted reproductive technology in Europe, ESHRE Register 2000

100.000 donne nelle gravidanze multiple rispetto al 5,2 nelle gravidanze singole. La maggior parte dei rischi per la salute dei neonati, sia per la mortalità che per la morbidità, è legata al fatto che nascono più frequentemente da parti pretermine e con un peso più basso rispetto ai nati da gravidanze singole. Nella tavola 3 sono presentati i dati riportati nel 2001 in Usa.

La mortalità per 1.000 nati passa da 6 (singoli) a 30 (gemellari) a 63 (triple) a 95 (quadruple).

La prematurità aumenta inoltre il rischio di complicanze neonatali quali l'emorragia intraventricolare, la sindrome da distress respiratorio, la sepsi, la retinopatia, raggiungendo percentuali con incidenza variabile tra il 10 e il 40% nei nati da gravidanze plurigemellari. Come risultato di questi problemi, il 48% dei gemelli e il 78% dei trigemini richiede lunghi periodi di ricovero in unità di cura intensiva.

Oltre alle chiare ripercussioni sociali e psicologiche che queste complicanze mediche possono produrre nei vari contesti, anche l'aspetto economico ha una rilevanza importante. Le cure materne e neonatali richieste per le gravidanze multiple hanno costi nettamente superiori rispetto alle gravidanze singole. Negli Stati Uniti il costo medio è di circa 51.000 dollari per le gemellari, 150.000 dollari per le trigemine e

250.000 per le quadrigemine contro i 9.000 dollari per le singole.

Per quanto riguarda le complicanze pediatriche i nati da gravidanze multiple, che sopravvivono al periodo post natale, hanno un maggior rischio di complicanze nello sviluppo fisico e psichico. Rispetto alle gravidanze singole, il rischio di handicap è quasi il doppio nei nati da gravidanza gemellare e triplo nei nati da gravidanza plurigemellare. Le complicanze più frequenti compaiono a carico del sistema neurologico e possono variare da lievi anomalie, come ritardo nello sviluppo del linguaggio, a deficit mentali veri e propri. Oltre a quanto descritto la gravidanza multipla sembra avere un impatto anche a livello psicologico nel contesto familiare. Uno studio eseguito nel 1998, ha messo in evidenza un maggior livello di stress nei genitori e più frequenti problemi comportamentali nei figli.

Misure preventive

I dati riportati dai vari registri hanno avuto il grande merito di lanciare l'allarme sull'entità del problema, ma è necessario che tutti gli interessati – medici, pazienti, operatori sociali e legislatori – collaborino, perché molto ancora deve essere fatto. Un numero sem-

TAVOLA 2. GRAVIDANZE GEMELLARI E PLURIGEMELLARI IN ITALIA

ANNO	1997	1998	1999	2000	2001
N. cicli	9.570	13.680	15.316	20.141	19.010
N. medio embrioni trasferiti	3,5	3,3	3,0	2,9	2,6
N. parti	1.519	2.126	2.425	3.426	3.035
N. nati	1.953	2.761	3.109	4.267	3.872
% gemellari	20	21	22	22	23
% trigemine	5	4	4	3,4	2,6
% ≥ quadrigemine	1	1	0,5	0,3	0,07

TAVOLA 3. RISCHI CONNESSI ALLE GRAVIDANZE MULTIPLE (USA 2001)

GRAVIDANZE	SINGOLE	GEMELLARI	TRIGEMINE	QUADRIGEMINE
Parti ≤ 32 settimane (%)	1,6	11,8	36,7	64,5
Parti ≤ 37 settimane (%)	10,7	57,4	92,4	97,8
Peso medio (grammi)	3.339	2.353	1.678	1.290

pre maggiore di società scientifiche ha stilato linee guida per raccomandare un'attenta valutazione del numero massimo di embrioni da trasferire in base alle caratteristiche dei pazienti, ma non sempre queste disposizioni hanno ottenuto un effetto immediato, nel timore di ridurre la percentuale di gravidanza. In realtà, numerosissimi studi prospettici e indagini retrospettive hanno chiaramente dimostrato che, in gran parte dei pazienti, il trasferimento di due embrioni non riduce la percentuale di successo rispetto al trasferimento di tre embrioni.

Molti paesi hanno ritenuto opportuno imporre per legge un limite al numero massimo di embrioni da trasferire. È giusto sottolineare che l'Europa e l'Australia si sono dimostrate sensibili al problema in tempi più brevi e con reazioni più forti rispetto agli Stati Uniti, riducendo in maniera significativa l'incidenza di gravidanze plurigemellari. È altresì importante ricordare che in Europa l'incidenza di gravidanze gemellari è ancora molto alta. La gravidanza gemellare è e deve essere considerata una complicanza e non un risultato positivo. Recentemente, infatti, l'Organizzazione mondiale della sanità ha raccomandato studi clinici per valutare procedure che possono eliminare completamente questa complicanza, quali il trasferimento selettivo di un unico embrione e la crioconservazione degli altri, da trasferire successivamente uno alla volta.

In alcuni stati del Nord Europa, molti istituti stanno adottando questo approccio e i loro risultati saranno presto di sprone per un numero sempre mag-

giore di centri. L'Italia, paese che ha legiferato in materia solo da pochi mesi, non ha minimamente tenuto in considerazione questo problema e ha fatto scelte diverse, basate sul principio che l'embrione ha maggiori diritti rispetto ai futuri nascituri e ai futuri genitori. Ha quindi posto un limite al numero di embrioni da produrre, non superiore a tre, e impone il trasferimento di tutti quelli prodotti, vietando con sanzioni severissime l'eventuale crioconservazione. Così mentre nel resto dell'Europa la strada che si sta percorrendo è verso il trasferimento di un numero sempre inferiore di embrioni, in Italia ci vediamo costretti a percorrere strade opposte.

Per concludere si può dire che, nonostante una maggiore attenzione, i trattamenti per la infertilità producono ancora troppe gravidanze multiple. Come operatori in questo campo, e responsabili in passato della diffusione del problema, per noi oggi è un imperativo deontologico educare il personale medico e far comprendere ai pazienti che la gravidanza multipla, anche gemellare, non è un esito desiderabile ma una complicanza severa. Solo una volta raggiunto questo obiettivo potremo mettere in pratica le misure preventive, ma per raggiungere questo risultato dovremmo prima di tutto convincere i nostri legislatori.

Le autrici lavorano alla Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione (Sismer) di Bologna, Ferraretti è responsabile per l'Italia del Registro Europeo sui Concepimenti Assistiti dell'Esbre