



Meno gravidanze e più aborti i numeri della legge 40

Dopo due anni di applicazione si può tentare
di tracciare un primo bilancio degli effetti delle restrizioni
apportate in materia di fecondazione assistita

A. P. FERRARETTI, L. GIANAROLI, M.C. MAGLI, E. FELICIANI, C. TABANELLI, V. FARFALLI, M. LAPPI, A. CRIPPA

SONO TRASCORSI ORMAI più di due anni dall'applicazione della legge 40/2004, ma sembra molto difficile poter fare un bilancio obiettivo degli effetti che ha prodotto. Durante la campagna referendaria, da una parte venivano sollevati allarmi su una drastica riduzione delle nascite e sul rischio di un esodo massiccio di coppie verso l'estero; dall'altra si sosteneva di aver finalmente messo fine, grazie alla nuova normativa, al Far West vigente in Italia nella procreazione medicalmente assistita (PMA), che prevedeva di produrre un elevato numero di embrioni in soprannumero destinati a chissà quale infausto destino. Tutti ricorderanno quel dato così spesso chiamato in causa, relativo agli oltre 35.000 embrioni «abbandonati». Le implicazioni ideologiche e politiche della PMA complicano inevitabilmente qualsiasi discussione sull'argomento, ma soprattutto non aiutano a valutare con serenità e obiettività i primi dati disponibili sugli effetti della legge.

Prima di passare in rassegna questi dati è necessario ricordare che il censimento sugli embrioni abbandonati è una delle prime disposizioni previste dalla legge in questione, attivata con un decreto applicativo dell'agosto 2004, mentre invece non esiste ancora un censimento delle strutture autorizzate, in quanto molte regioni non hanno ancora definito i requisiti e i criteri necessari perché un centro possa svolgere con competenza l'attività di PMA. In base all'articolo 10 della legge 40, il censimento doveva essere realizzato entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della norma. Per le coppie infertili, sapere che il centro possiede questi requisiti sarebbe molto più utile che non sapere quanti embrioni abbandonati ha nella propria banca.

Le fonti delle informazioni disponibili per la valutazione e il confronto dei dati sono sostanzialmente cinque che qui elenchiamo di seguito. Dal 1997 l'Italia ha partecipato su base volontaria a una raccolta di dati (EIM) per il Registro Europeo. I dati venivano inviati direttamente dai centri al coordinatore nazionale – la dottoressa Anna Pia Ferraretti – che a sua volta inviava il resoconto annuale italiano ai responsabili del Registro Europeo. L'ultimo rapporto pubblicato si riferisce all'attività svolta nel 2002, a cui avevano volontariamente partecipato 70 centri italiani. Per una casuale sovrapposizione temporale, e per facilitare i centri, i dati per il Registro Europeo relativi al 2003, pur essendo ancora un periodo non soggetto alla legge 40, sono stati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità nello stesso



FRIBBY PRODUCTIONS / CORBIS

1. TRASFERIMENTO CON EMBRIONI CRIOCONSERVATI

	1997-2003 (DATI EIM E DATI EIM-ISS)	2004 (DATI ISS)
Numero di cicli di scongelamento	15.138	3.060
Numero di nati	2.117	~ 400

2. DATI EIM ITALIA, ANNO 2002

	DONAZIONE DI OVOCITI	DONAZIONE DI SEME	PGD
Numero di cicli	625	339	534
Numero di gravidanze	190	50	123
Numero di nati	158	44	109

momento in cui, come previsto dalla norma, è stata attivata la prima raccolta dei dati relativi all'attività del 2004. I dati italiani del 2003 vengono qui definiti come EIM-Iss. Abbiamo quindi i dati del Registro EIM Europeo suddivisi per paese, che ci forniscono informazioni relative all'efficacia, ai rischi, alla qualità e all'evoluzione delle tecniche PMA in Europa. I dati dell'Iss sono relativi al censimento degli embrioni abbandonati previsto dal decreto ministeriale del 26 agosto 2004 e contengono informazioni preliminari relative all'attività del 2004 diffuse nel convegno organizzato a Roma dallo stesso Istituto Superiore di Sanità il 9 marzo 2006. Abbiamo poi i dati dell'osservatorio sul cosiddetto «turismo riproduttivo» del Cecos Italia che provengono da un'indagine effettuata nel 2005 su 53 centri stranieri di sette diversi stati, sul numero di coppie italiane trattate nell'anno precedente all'introduzione della legge 40 e nel primo anno che segue la sua entrata in vigore. Infine ci sono i dati del centro Simer con una valutazione dell'effetto della norma sull'attività di questo centro.

Embrioni crioconservati e abbandonati

Il risultato del censimento degli embrioni abbandonati ha finalmente fornito un dato certo: tra gli embrioni crioconservati nei vari centri prima dell'introduzione della legge, quelli risultati abbandonati sono 2.100 e non 35.000 come precedentemente sostenuto. Gli altri embrioni crioconservati erano semplicemente in attesa di essere trasferiti nell'utero della madre, come sta via via avvenendo, per permettere la nascita di nuovi bambini senza che la madre fosse costretta a sottoporsi a una nuova stimolazione ormonale. Come risulta dai dati EIM 1997-2003 e dai dati Iss del 2004, gli embrioni crioconservati hanno permesso la nascita di varie centinaia di bambini ogni anno (tabella 1).

Senza possibilità di smentita, possiamo dire che in Italia, in venti anni di attività in cui era possibile

crioconservare embrioni, e negli oltre 500.000 cicli di trattamento eseguiti, gli embrioni che le coppie hanno prodotto e abbandonato non erano più di 100 l'anno, un numero molto più basso rispetto al numero di bambini nati grazie a questa procedura oggi vietata. Questi 2.100 embrioni abbandonati potrebbero essere utilizzati per la ricerca nel campo delle cellule staminali embrionali, attività che però la legge non consente. Non potendo più crioconservare embrioni e non potendo inseminare più di tre ovociti per ciclo, oggi in Italia vengono crioconservati gli ovociti. Essendo una nuova procedura, i primi dati disponibili a livello nazionale ne confermano la bassa percentuale di successo: 42 gravidanze su 770 cicli di scongelamento nel 2004 (5%). Alcuni centri di eccellenza, che hanno esperienza ventennale nel campo della crioconservazione, riportano percentuali di successo più elevate e non è escluso che la tecnica abbia un ulteriore incremento nei prossimi anni. Nei primi due anni di attività, nei centri Simer abbiamo eseguito 118 trasferimenti da ovociti crioconservati, ottenendo 20 gravidanze (17%). Ma ciò non toglie che in Italia si stia oggi sperimentando direttamente sui pazienti una nuova procedura per obbligo di legge e non secondo criteri scientifici. Inoltre, la crioconservazione di embrioni ha un ruolo indiscusso nel sistema PMA che non potrà mai essere sostituita completamente dalla crioconservazione di ovociti: ovvero di ottimizzare il trattamento per ogni singola coppia allo scopo di offrire a tutte il massimo delle possibilità di produrre embrioni vitali – cioè in grado di impiantarsi nell'utero – ma riducendo nello stesso tempo il rischio di gravidanza multipla.

Turismo riproduttivo

Turismo riproduttivo è una definizione, forse non troppo felice, che si riferisce alla richiesta di trattamenti PMA di coppie italiane in centri esteri. La legge 40 ha reso illecite, e severamente sanzionabili, alcu-

3. NUMERO DI COPPIE CHE HANNO EFFETTUATO TRATTAMENTI DI PMA ALL'ESTERO

NAZIONE	PRIMA DELLA LEGGE	DOPO LA LEGGE
Svizzera	649	1.150
Spagna	114	960
Belgio	279	580
Francia	117	128
Gran Bretagna	35	175
Stati Uniti	40	78
Austria	15	340
Israele	0	35
Grecia	28	120
Slovenia	38	44
TOTALE	1.315	3.610

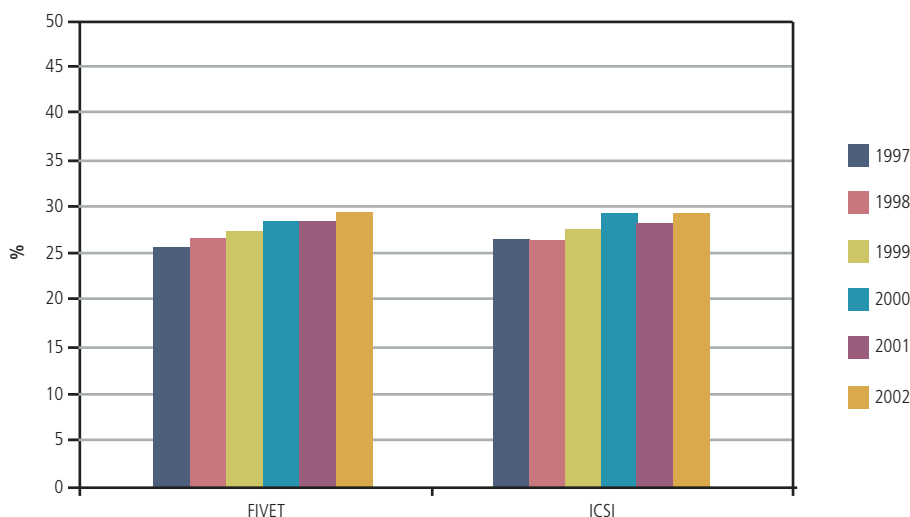
Fonte: Cecos 2005

ne procedure di PMA: per esempio la donazione di seme e di ovociti e la diagnosi genetica preimpianto (PGD), tecniche invece consentite e quasi sempre regolamentate per legge nella stragrande maggioranza dei paesi europei. Nella tabella 2 sono riportati i cicli eseguiti in Italia nel 2002 con queste tecniche, che rappresentano circa il 10% del totale dei trattamenti eseguiti. Ricordiamo che dal 1995 la donazione di gameti era consentita in Italia solo come atto di donazione e senza nessuna forma di commercializzazione. I dati presentati sono ovviamente sottostimati in quanto relativi non alla totalità dei centri, ma solo ai 70 che hanno aderito al registro volontario. Il dato è sottostimato soprattutto per la donazione di seme, che può essere eseguita anche attraverso una inseminazione e quindi in centri di I° livello, non inseriti in questa raccolta.

Dal 2004 la norma italiana impedisce il trattamento delle varie centinaia di coppie che non hanno nessun'altra possibilità di trattamento se non la donazione di gameti, così come vieta a centinaia di coppie che hanno un rischio elevato di trasmettere gravi malattie genetiche di scegliere la diagnosi genetica preimpianto come alternativa all'aborto terapeutico. È un dato di fatto, quindi, che la legge 40 impedisca di per sé la nascita di alcune centinaia di bambini e la prevenzione dell'impianto di embrioni affetti da gravi malattie. Ma la realtà è che molte di queste coppie si rivolgono a strutture in altri paesi. I dati dell'Osservatorio del Cecos sul turismo procreativo sono molto eloquenti (tabella 3). I centri contattati nel corso della ricerca sono stati 53, ma nei 21 centri esteri nei quali gli italiani sono presenti in maniera più significativa, il numero totale dei nostri connazionali è passato da 1.315 nell'anno precedente all'entrata in vigore della legge (2003-2004), a 3.610 nell'anno successivo (2004-2005). Si è dunque registrato un aumento del 300%.

Gli italiani che si sono recati all'estero per problemi di infertilità sono quindi quasi triplicati dopo l'entrata in vigore della legge 40 con punte che hanno toccato anche un aumento di 8 volte in Spagna e addirittura di 22 volte in Austria. Si tratta di migliaia di pazienti che si vedono costretti a rivolgersi a strutture estere con tutti i problemi che questo comporta. Il dato non è ancora rilevabile, ma le coppie che si rivolgono all'estero sembrano com-

4. PERCENTUALE DI GRAVIDANZE IN EUROPA



5. PERCENTUALE DI GRAVIDANZA CLINICA CON FIVET-ICSI

	EIM ITALIA 2002	EIM-ISS 2003	ISS 2004
Numero di centri	70	124	129
Numero di cicli	15.358	22.517	~ 23.000
Numero di trasferimenti	11.580	17.829	18.233
Numero di gravidanze	3.295	4.922	4.613
% di gravidanze / trasferimento	28,5%	27,6%	25,3%

6. PERCENTUALE DI ABORTO CON FIVET-ICSI

	EIM EUROPA 2002	EIM ITALIA 2002	EIM-ISS ITALIA 2003
Numero di gravidanze cliniche	63.999	3.295	4.922
Numero di aborti precoci	10.368	516	879
% di aborto	16%	16%	18%

prendere anche coppie che necessitano di tecniche non vietate in Italia (come Fivet e Icsi) ma che evidentemente ritengono di avere maggiori possibilità senza i limiti imposti nel proprio paese.

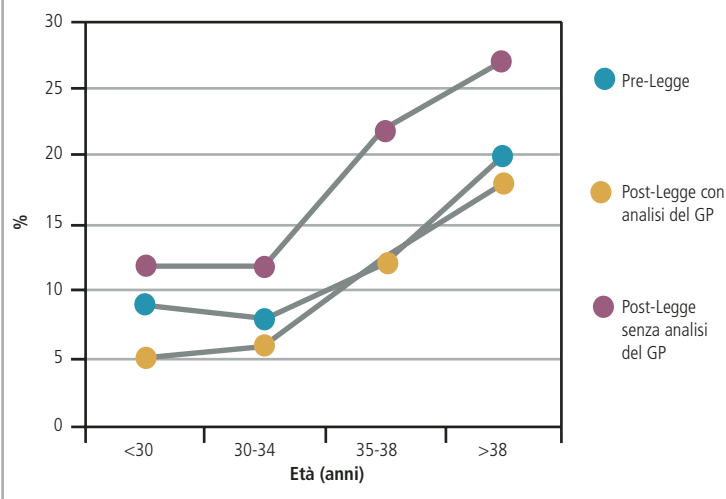
Per analizzare e comparare con correttezza la percentuale di successo dei trattamenti sarebbe necessario avere a disposizione numerose informazioni relative alle caratteristiche dei pazienti trattati e alle procedure utilizzate dai centri, dati che non sono solitamente disponibili nelle raccolte cumulative o nei registri nazionali e internazionali. Ma comunque i dati disponibili forniscono chiare indicazioni sulle tendenze generali. I dati del Registro Europeo ci mostrano un lento ma costante aumento delle percentuali di successo sia con la Fivet che con l'Icsi (tavola 4). Contemporaneamente si è registrata una riduzione del numero medio di embrioni trasferiti e di conseguenza una riduzione delle gravidanze multiple. L'associazione di questi due dati – maggior successo e minori complicanze – è considerata cruciale nell'ottica di un miglioramento generale della qualità dei trattamenti. Ovviamente in Europa esistono grandi differenze, sia nel tasso di successo sia nell'incidenza di gravidanze multiple. Molti stati del Nord Europa, e proprio dove si è maggiormente sviluppata la politica di trasferire un massimo di 1-2 embrioni, registrano nel 2002 percentuali di gravidanza intorno al 35%, con un'incidenza di gravidanze multiple inferiore all'1%. In termini di qualità, questo è l'obiettivo da tutti riconosciuto come ottimale, visto che la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di perseguire questo risultato. Anche l'Italia nel passato recente ha continuato a registrare un aumento progressivo nelle percentuali di successo, passando dal 25,9% del 1997 al 28,5% nel 2002 (dati EIM Italia pubblicati sulla rivista *Human Reproduction*). Nella tabella 5 sono messi a confronto i dati EIM

Italiani del 2002, i dati EIM-Iss del 2003 e quelli preliminari del 2004 dell'Istituto Superiore di Sanità.

Per effetto della legge, che rende obbligatorio il registro, i dati raccolti dall'Iss relativi al 2003 e 2004 comprendono un numero maggiore di centri, ma oltre il 40% di questi esegue meno di 100 cicli all'anno, contro il 13% del 2002. Questa differenza può essere dovuta al fatto che molti dei nuovi centri che hanno partecipato alla raccolta sono all'inizio della loro attività o sono centri che dedicano alla PMA solo una minima parte delle loro risorse. Questo dato può spiegare la riduzione della percentuale di successo nel 2003 rispetto al 2002, riduzione che però non risulta statisticamente significativa. Nel 2004 – che ricordiamo come primo anno dopo la promulgazione della legge 40 – la percentuale di successo è invece risultata significativamente ridotta se comparata con l'attività del 2002 ($p < 0,001$, test statistico di significatività che dimostra come la differenza di gravidanze sia altamente significativa sul piano statistico), ma anche se comparata con l'attività degli stessi centri del 2003 ($p < 0,001$). In entrambi i casi, la differenza è altamente significativa. Apparentemente la riduzione può non sembrare così importante, ma da un punto di vista clinico si traduce in centinaia di gravidanze in meno, ovvero meno bambini nati, e da un punto di vista analitico l'alta significatività dei dati conferma che i limiti imposti dalla norma hanno avuto un chiaro effetto.

Infatti a differenza degli anni che precedono l'introduzione della legge 40 – e mentre in Europa e nel mondo si continua a registrare un aumento delle gravidanze – da noi si registra per la prima volta una riduzione significativa. Riduzione che potrà risultare ancora più evidente quando avremo a disposizione i dati europei del 2004. Ricordiamo inoltre che in centri di eccellenza, così come anche a livello nazionale in vari paesi europei dove esistono regio-

7. PERCENTUALE DI ABORTO NEI CENTRI SISMER



lamentazioni meno restrittive, (per esempio Belgio, Norvegia, Svezia, Spagna, Slovenia), già nel 2002 la percentuale di successo era superiore al 35%, pur ponendo un limite al numero di embrioni trasferiti (2 o addirittura 1) per ridurre al minimo il rischio di gravidanza multipla.

Aborti precoci

Nelle ampie statistiche, l'incidenza di abortività precoce nelle gravidanze Fivet-Icsi è attorno al 15-20% (tabella 6).

Ovviamente, il rischio di aborto è in gran parte legato all'età della donna, ma dipende anche dalla possibilità di selezionare e trasferire gli embrioni che presentano un migliore sviluppo durante la coltura in vitro. La legge 40, limitando il numero di ovociti da inseminare a un massimo di 3 e obbligando il trasferimento di tutti gli embrioni formati, anche se con uno sviluppo non perfettamente regolare, elimina completamente la possibilità di una selezione e aumenta il rischio di trasferire embrioni che, pur impiantandosi nell'utero, sono però destinati a un aborto precoce. Un trattamento di PMA che esita in un aborto precoce è psicologicamente un trauma, forse ancora maggiore che non la mancata gravidanza. Il nostro centro ha sempre posto grande attenzione a questo problema, sviluppando e mettendo a disposizione delle coppie tutte le procedure in grado di ridurre questo rischio. Tra il 1997 e il 2003, la percentuale di aborto si è mantenuta tra il 10 e il 12%. Le limitazioni poste dalla nuova norma hanno invece portato a un aumento di questo rischio, soprattutto nelle donne di età superiore a 35 anni. Sappiamo infatti che, con l'avanzare dell'età, la donna produce con sempre maggiore frequenza ovociti aneuploidi, cioè con un'alterazione del nu-

mero dei cromosomi. La causa più frequente di aborto precoce è l'impianto di embrioni cromosomicamente anormali, dove il difetto nell'80% dei casi è di origine materna.

In una donna di età inferiore a 35 anni, che in un ciclo PMA produce mediamente 6-8 ovociti e di cui circa il 40% è aneuploide, è facile capire come l'obbligo normativo che impone di sceglierne solo 3 per l'inseminazione possa inficiare la reale possibilità di avere un figlio.

Grazie all'esperienza maturata da anni nei nostri centri per la diagnosi di alterazioni cromosomiche sugli embrioni – tecnica oggi non più eseguita perché vietata – abbiamo messo

a punto una nuova tecnica, ovvero la valutazione della competenza cromosomica degli ovociti attraverso la biopsia del primo globulo polare. Questa tecnica permette di selezionare gli ovociti prima dell'inseminazione e di ridurre quindi il rischio di trasferire embrioni destinati a un aborto precoce. Nella figura 7 sono presentati i risultati. Come è possibile vedere, la biopsia del globulo polare ha permesso di riportare l'incidenza di aborti precoci allo stesso livello degli anni prima dell'introduzione della nuova norma. Questa metodica, pur con il limite di non poter sostituire la diagnosi preimpianto che veniva eseguita in coppie portatrici di malattie genetiche o di altre alterazioni cromosomiche, richiede il raddoppio del personale di laboratorio e attrezzature dedicate costosissime, certamente non disponibili in un prossimo futuro presso tutte le strutture pubbliche e private. La diagnosi del primo globulo polare rischia quindi di trasformarsi da espressione della più sofisticata ricerca scientifica in un ulteriore strumento di discriminazione per le strutture e i loro pazienti.

Abbiamo sempre sostenuto che la PMA deve essere regolamentata, ma con una legge che favorisca le coppie infertili e il continuo miglioramento dell'accessibilità e della qualità dei trattamenti. A due anni dall'entrata in vigore, i dati disponibili dimostrano che la legge 40 non ha perseguito queste finalità, ma ha creato solo ulteriori ostacoli alla soluzione di un problema che dovrebbe essere socialmente condiviso e politicamente sostenuto.

Anna Pia Ferraretti, Luca Gianaroli, M. Cristina Magli, Elisabetta Feliciani, Carla Tabanelli, Valeria Farfalli, Michela Lappi, Andor Crippa lavorano alla Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione (Sismer) di Bologna