CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

6

Anno 12 Novembre-Dicembre
2010

Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

FECONDAZIONE ASSISTITA: DAI DIFFICILI ESORDI AL PREMIO NOBEL

A colloquio con **Ettore Cittadini**
Presidente della Fondazione per gli Studi sulla Riproduzione Umana, Palermo

Quale messaggio può derivare alla comunità scientifica dalla recente assegnazione del premio Nobel al dottor Edwards, padre della fecondazione in vitro?

Credo che il messaggio sia molto chiaro: in campo medico va privilegiata (e premiata) una ricerca ispirata, competente ed insistita, soprattutto quando ha ricadute pratiche di grande valenza sociale e medica. Più di 100 anni addietro Louis Pasteur ha detto *"l*a gioia dello scienziato pensoso del bene dell'umanità aumenta man mano che cresce il numero delle sue scoperte; ma la coppa della sua felicità è colma solo quando queste scoperte hanno ricadute pratiche positive...". E chi più di Robert Edwards rispecchia queste caratteristiche? La traduzione pratica delle sue ricerche è rappresentata dai 4 milioni di bambini nati, che non sarebbero venuti al mondo senza le sue geniali intuizioni, la continuità e la profondità delle sue ricerche nel campo della fisiopatologia della riproduzione. Queste ricerche sono iniziate nel 1956 ad Edimburgo e si sono protratte fino ad almeno il 2005 certamente senza confronti nel campo nell'intera storia dell'umanità. L'annuncio del Nobel si apre con l'affermazione che lo sviluppo della fecondazione in vitro è un progresso medico che rappresenta un cambiamento paradigmatico nel trattamento di molte forme di sterilità.

Quale strada ha portato a questo cambiamento paradigmatico?

Il percorso di Edwards parte dalle riflessioni sulle affermazioni di John Burdon Haldane, un famoso genetista inglese che nel 1924 ha ipotizzato che nell'arco di

segue a pag 2

- **Incontri** OSTEOPOROSI: UN MODELLO DI ASSISTENZA SOSTENIBILE A colloquio con Giovanni D'Avola 6
- **Dalla letteratura internazionale** 9
- **Dossier** OSTEOPOROSI: UNA PATOLOGIA SOCIALE 18
- **Parola chiave** COSTI STANDARD 23
- **L'angolo della SIF** 31
- **L'angolo della SITeCS** 33
- **Confronti** 36

www.careonline.it

Il Pensiero Scientifico Editore

Bimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione Abbonamento Postale - 70% - DCB Roma
In caso di mancato recapito inviare a CRP di Roma Romanina Stampe per la restituzione al mittente previo pagamento resi
ISSN 1128 5524

Ettore Cittadini ha diretto la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Palermo dal 1972 al 2007.
Ha realizzato nel 1987 l'Istituto Materno Infantile dell'Università di Palermo e diretto la Seconda Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia dal 1988 al 2007.
Presidente della Società Italiana Fertilità e Sterilità dal 1986 al 1990 e dal 1996 al 1998, è oggi Presidente della Fondazione per gli Studi sulla Riproduzione Umana. Esponente del Comitato di Bioetica dal 1988 al 1993, è stato Assessore Regionale della Sanità dal 2001 al 2004 e dall'aprile 2009 è membro del Consiglio Superiore di Sanità.

una ventina di anni, mediante un processo che lui aveva denominato 'ectogenesi', sarebbe stato possibile creare individui al di fuori del corpo umano. Nel 1937 John Rock pensò di applicare questa possibilità alle donne con patologia tubarica; ma all'epoca questa procedura venne considerata 'oltraggiosa'. Fu realizzata anni dopo nel coniglio e da allora per più di 40 anni tutte le energie di Bob Edwards si concentrarono su queste possibilità. Nel 1965 ottenne ovociti immaturi da biopsie ovariche; successivamente in collaborazione con Patrick Steptoe (una collaborazione che lo portò a coprire giornalmente la distanza di 200 miglia tra i due istituti) iniziò a raccogliere mediante laparoscopia ovociti maturi prima dell'ovulazione ed a fecondarli in vitro, dopo aver chiarito i meccanismi ed i tempi della capacitazione spermatica. Già in quegli anni Edwards valutò la possibilità di ottenere ovulazioni multiple. Negli anni successivi iniziò a passare dalla ricerca di base ad una meticolosa ricerca in embriologia clinica. Il 25 luglio 1978, cioè 10-15 anni dopo l'inizio di questi studi, nacque Louise Joy Brown, figlia di una donna affetta da patologia tubarica irreversibile. Nel 1980 Edwards aprì la prima clinica al mondo per la FIVET (la Bourn Hall Clinic a Cambridge) e nel 1982 fondò l'European Society of Human Reproduction ed Embriology ed il suo giornale ufficiale *Human Reproduction*.

Il Comitato del premio Nobel nel suo annuncio ha anche posto l'accento su altre importanti aree della biomedicina nelle quali Edwards ha rivestito un ruolo cruciale. Quali sono in particolare?

In primo luogo la ricerca sulle cellule staminali. Nel 1963 Edwards iniziò a lavorare su cellule staminali embrionarie con linee cellulari ottenute da blastocisti ed ipotizzò un loro possibile importante ruolo nel trattamento delle patologie degenerative. In secondo luogo, sicuramente la diagnosi genetica preimpianto. Nel 1968 Edwards, in collaborazione con il suo ex studente Richard Gardner, iniziò a praticare le biopsie trofoectodermiche con successivo transfer embrionario nel coniglio, gettando le basi della diagnosi genetica preimpianto.

Nel nostro Paese quali sono state, a suo avviso, le tappe fondamentali della procreazione medicalmente assistita e quali le prospettive future?

Premesso che l'accettazione e la diffusione delle tecniche di procreazione medica assistita (PMA) sono state, a mio avviso, molto veloci per tempistica e molto efficaci per qualità di risultati, vorrei ricordare che Louise Brown (la prima donna concepita in provetta) nasce nel luglio 1978, ma che nello stesso anno il gruppo di Manchester decide di trasferirsi a Cambridge, cosa che comporta un fermo di circa 2 anni. Dunque dal 1979 in poi gli unici gruppi attivi in campo mondiale sono quello della Monash University (Wood e Trounson) e quello del Royal Hospital for Women, entrambi di Melbourne (gli USA ripartono nel 1981; francesi, svedesi ed austriaci nel 1982). Lì ci ritroviamo, attorno agli anni '80-'81, Vincenzo Abate di Napoli, Conti di Genova, Gianaroli di Bologna e due rappresentanti (Cittadini e Geraci) del nostro Gruppo. Iniziamo nel 1982 e già nel 1984

CARE
Costi dell'assistenza
e risorse economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Antonio Federici (editor in chief),
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano,
Mara Losi, Maurizio Marceca,
Fabio Palazzo

Stampa
Arti Grafiche TRIS - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno - Roma

Fotografie: ©2010 Photos.com
©2010 Dreamstime.com
Disegni: Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.
Finito di stampare dicembre 2010

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

Abbonamenti 2011
Individuale: euro 50,00
Istituzionale: euro 70,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:
Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione,
di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento
totale o parziale con qualsiasi mezzo
(compresi i microfilm e le copie
fotostatiche) sono riservati per tutti
i Paesi.
La violazione di tali diritti
è perseguibile a norma di legge
per quanto previsto
dal Codice penale.

Abate e i suoi collaboratori a Napoli, io e i miei collaboratori a Palermo otteniamo le prime gravidanze. Seguono poi il gruppo bolognese (Flamigni e Gianaroli), quello milanese (Crosignani) e tutti gli altri. Oggi sono 329 i gruppi attivi che attuano fecondazioni di II e III livello. Nel maggio 1987 nasce a Palermo il primo bambino da embrione scongelato; iniziano negli stessi anni programmi di ovodonazione nei principali gruppi italiani.

Che effetto ha avuto la legge 40/2004 sulla ricerca in questo campo?

Nel marzo 2004 la legge 40, con i suoi tanti 'lacci e laccetti', riporta indietro di venti anni le lancette dell'orologio della ricerca ed un confuso referendum stabilizza questo arretramento fino alla sentenza 151/2009 della Corte Costituzionale sulla legge 40/2004, che ripropone tante nuove aperture sulla ricerca e sulle applicazioni cliniche delle tecniche di PMA pure in mezzo a numerose incertezze interpretative. Proprio per fronteggiare questa situazione di incertezza e per la persistente opposizione dei gruppi cattolici ed istituzionali, nel maggio 2009 abbiamo istituito un Comitato per la tutela delle metodiche di riproduzione medicalmente assistita che si propone di garantire a tutti le corrette informazioni sulle PMA, sugli effetti della legge 40 e sulle sue modifiche, e sull'adeguatezza e la proporzionalità del trattamento sanitario. A questo comitato hanno aderito 39 Centri italiani, 19 pubblici e 20 privati.

SINTESI DELL'ATTIVITÀ, RISULTATI E MONITORAGGIO DELLE GRAVIDANZE: ANNI 2005-2008

	2005	2006	2007	2008
Percentuale centri che hanno fornito dati all'ISS	91,2	100,0	100,0	100,0
Tutte le tecniche (I, II, III livello e scongelamento embrioni e ovociti)				
N. di coppie trattate	46.519	52.206	55.437	59.174
N. di cicli effettuati	63.585	70.695	75.280	79.125
N. di gravidanze ottenute	9499	10.608	11.685	12.767
N. di gravidanze monitorate	5392	8108	9884	10.825
Percentuale di gravidanze perse al follow-up	43,2	23,6	15,4	15,2
N. di nati vivi	4940	7507	9137	10.212
Tecniche a fresco di II e III livello: FIVET 18,9% dei cicli, ICSI 81,1% dei cicli (anno 2008)				
N. di centri partecipanti all'indagine	169	184	181	185
N. di coppie trattate	27.254	30.274	33.169	36.782
N. di cicli effettuati	33.244	36.912	40.026	44.065
N. di gravidanze ottenute	6243	6962	7854	8847
Percentuale di gravidanze su cicli	18,8	18,9	19,6	20,1
N. di gravidanze monitorate	3603	5464	6793	7728
Percentuale di gravidanze perse al follow-up	42,3	21,5	13,5	12,6
N. di nati vivi	3385	5218	6486	7492
Percentuale di gravidanze gemellari	18,5	18,5	18,7	20,1
Percentuale di gravidanze trigemine e quadruple	3,4	3,5	3,6	3,4
Indicatori di adeguatezza dell'offerta				
Cicli iniziati per 100.000 donne in età feconda (15-49 anni)	239	265	287	315
Cicli iniziati per 1 milione di abitanti	568	624	674	736

Fonte: Istituto Superiore di Sanità (dati 2008).

Con riferimento specifico ai fattori di rischio dell'infertilità di coppia, qual è il trend in Italia e in Europa?

Quando si parla di fattori di rischio per l'infertilità si fa riferimento generalmente o per lo più a fattori che dovrebbero essere discussi e trattati prevalentemente nel sociale. Così è per il continuo posponimento dell'età del matrimonio, per l'età della donna al primo concepimento ed in generale per il rapporto tra invecchiamento ovocitario e ridotta potenzialità riproduttiva. In misura minore questo vale per l'uomo nel quale con gli anni si assiste ad una diminuzione della libido, della funzione erettile e della frequenza coitale. Le stesse condizioni valgono per i fattori di rischio legati agli effetti dell'ambiente chimico e fisico (pesticidi, metalli, mestieri, etc).

Qual è stata negli ultimi anni l'evoluzione in termini di numero di coppie che accedono alla PMA e quali risultati sono stati raggiunti?

Gli ultimi dati ufficiali in proposito sono quelli del 2008. Quelli successivi sono in elaborazione presso l'ISS e sembrano confermare i dati del 2008. Nei 354 centri di PMA attivi nel 2008 sono state trattate in totale 59.174 coppie con

tecniche di I, II, e III livello per un totale 79.125 cicli di trattamento, con 12.777 gravidanze ottenute e 10.212 bambini nati vivi. Se facciamo riferimento esclusivamente alle tecniche di II e III livello, i centri di PMA attivi a fine 2008 sono risultati 207 ed in essi sono state trattate 40.142 coppie per un totale di 47.857 cicli di trattamento, sono state ottenute 9856 gravidanze dalle quali sono nati 7856 bambini; in tema di gravidanze, quelle ottenute con tecniche a fresco sono state 8847, con una percentuale di gravidanze ottenute per ciclo iniziato del 20,1% con 7492 bambini nati vivi. Le gravidanze ottenute con tecniche da scongelamento sono state 506 su 3792 cicli di scongelamento e con percentuale di gravidanza del 13,3% con 363 bambini nati vivi.
Il trend di aumento delle coppie è stato di circa il 10% per anno dal 2005 al 2009, cioè negli anni successivi all'introduzione della legge 40, che non sembra dunque aver influito sull'afflusso delle coppie ai centri nazionali, dato che nel 2004 esse erano di poco superiori alle 40.000 coppie trattate. Rispetto viceversa alle percentuali di gravidanza che oscillavano tra il 25% del '97, il 29% del '99 ed il 26,5% del 2003 con la ICSI, con dati leggermente superiori con la FIVET, si è assistito a partire dal 2005, ovvero dopo l'applicazione della legge, ad una percentuale di gravidanza pari al 15,8% del 2005 e del 2006, al 19,6% del 2007 e al 20,1% del 2008 (vedi tabella a pag. 3). Altro dato interessante da sottolineare è che le percentuali di gravidanza, suddivise per classi di età delle pazienti, dimostrano che la frequenza del successo è strettamente correlata alle dimensioni dei centri. In particolare, le percentuali di maggiore successo sono ottenute dai centri che eseguono tra i 500 ed i 1000 cicli. Va, infine, ricordato che secondo i dati dell'apposita commissione istituita dall'ESHRE sulla mobilità per PMA all'estero, da 13.000 a 14.000 coppie ogni anno si recano in vari Paesi europei, in prevalenza Spagna, Belgio Grecia e Repubblica Ceca, per lo più per tecniche di donazione di gameti, per diagnosi genetica preimpianto, e persino per congelamenti embrionari, per possibili recuperi futuri di cellule staminali ed embrionari; tutte queste coppie vengono stimolate e monitorate in Italia e vengono inviate nel Paese di destinazione solo nel giorno della somministrazione dell'hCG.

In base alla sua esperienza, quale supporto medico alla fertilità di coppia è più necessario e maggiormente richiesto oggi?

In base ad una esperienza trentennale siamo portati a non sottovalutare la portata emotiva di un evento che mette a dura prova l'animo della donna in un crudele avvicendarsi di speranze, attese e delusioni, mese dopo mese, e spesso per lunghi anni. La complessità, l'impegno, il coinvolgimento corporeo e psichico delle fasi della riproduzione assistita hanno una portata tale da rendere il fallimento un epilogo drammatico. Accade, inoltre,che emergano quesiti legali su inseminazioni artificiali omologhe ed eterologhe, liceità del proseguimento dei trattamenti in caso di morte del padre, diritti di maternità e paternità e così via. Una specialità che lavora prevalentemente sul fallimento (70-75% dei casi) deve desistere da qualunque forma di onnipotenza divina. Cambia totalmente la filosofia del rapporto non più paternalistico ma collaborativo, basato sulla disponibilità ad ascoltare e a decifrare messaggi impliciti, secondo le coordinate di un'abilità professionale che sappia affrontare il caso nella sua interezza, che sappia capire i problemi emotivi della coppia, percepirne la solitudine e la difficoltà a rapporti sociali positivi. Il riconoscimento dell'infelicità della coppia sterile è condizione essenziale per stabilire una relazione terapeutica positiva ed un'alleanza clinica fruttuosa tale da garantire le premesse psicologiche necessarie all'esito positivo dell'intervento clinico.

Quali sono i principali fattori che condizionano l'accesso alla fecondazione medicalmente assistita o influenzano un omogeneo accesso sul territorio nazionale?

Sfortunatamente l'accesso alle fecondazioni medicalmente assistite non è omogeneo in tutto il territorio nazionale ed è fortemente condizionato dalla normativa di accesso diversa da Regione a Regione. La diversità si spiega in parte con motivazioni economiche (le Regioni più povere hanno preferito non includere nel prontuario regionale queste prestazioni) e in

alcuni casi anche con motivazioni 'politiche'. Direi che in gran parte questo è il caso della Sicilia, in cui si registra un'elevata mobilità sanitaria, con più di 3000 pazienti che si rivolgono ad altri centri accreditati e contrattualizzati in Italia o all'estero. In altre Regioni le prestazioni sono totalmente retribuite 'a pacchetti', come in Umbria e Lombardia, o mediante ricorso alla sommazione di più DRG quali il 69.91.1, il 69.92.2, il 69.92.3 e il 69.92.4 ossia rispettivamente: inseminazione intrauterina, monitoraggio dell'ovulazione, fecondazione in vitro con o senza inseminazione intracitoplasmatica e fecondazione in vitro con inseminazione intracitoplasmatica con prelievo microchirurgico degli spermatozoi. Da notare che alcune Regioni stabiliscono un tetto per i singoli centri, ma che da questo tetto sono escluse le coppie che provengono da altre Regioni. Da un'analisi della situazione italiana emergono, quindi, molte anomalie che trovano la loro massima espressione nella provincia di Bolzano, in Friuli-Venezia Giulia, in Emilia-Romagna, in Toscana, in Umbria, in Molise con punte di mobilità extraregionali oscillanti tra il 28% e il 55%.

Focalizzandosi sulla donna: quanto è importante l'accettazione psicologica del percorso della procreazione medicalmente assistita rispetto ai risultati ottenuti?

Va detto che all'inizio dell'applicazione della PMA la FIVET veniva adottata quasi esclusivamente nelle pazienti con patologia tubarica irreversibile con chance riproduttive praticamente nulle e le ICSI in condizioni di patologia spermatica anche essa estrema e con bassissime chance riproduttive. In queste condizioni dunque la possibilità di ottenere la gravidanza nel 25-30% dei tentativi era considerata di grande interesse per la coppia e l'accettazione del percorso della PMA generalmente positivo, se non entusiasta.
Una coppia motivata, attenta a tutti i comportamenti richiesti durante l'iter spesso complesso e tortuoso delle metodiche, è garanzia di miglior qualità dei risultati. È compito, tuttavia, dello specialista attivare nella coppia consapevolezza, risorse ed energia, creando un rapporto simmetrico, e suscitando quello che potrebbe definirsi un gioco di squadra nel quale le competenze del medico e della sua équipe si saldano all'assenso consapevole della coppia.
L'esperienza ci dice che non può esserci esperienza fruttuosa senza *medical compliance* ossia che la cura è efficace se il paziente aderisce con fiducia alle prescrizioni che gli sono state impartite, non le altera arbitrariamente e ne riferisce con fedeltà tutti gli esiti.

In termini più strettamente clinici, quali sono i punti critici nel trattamento di stimolazione ovarica?

Credo che la stimolazione ovarica controllata (COH) sia il momento di maggiore criticità della PMA; criticità legata alla scelta dei farmaci e dei protocolli ideali per il loro uso.

Crede che una terapia medica più attenta ai bisogni e alla compliance della donna possa facilitare l'accesso a tali trattamenti e anche favorire un risultato positivo?

Credo che qualunque miglioramento della patologia riproduttiva, maschile e femminile preliminare all'immissione della coppia in un programma di PMA, avrà certamente la capacità di migliorare l'esito della PMA stessa.
Mi riferisco alla preparazione psicologica della coppia ad un iter che è certamente tortuoso e complesso e di cui abbiamo già detto, ma mi riferisco anche a tante altre possibilità.
In particolare, ritengo siano auspicabili ulteriori miglioramenti nella terapia medica orientati a ridurre la pesantezza del trattamento ormonale e migliorare la *compliance* della donna. ■ *ML*