

Definizione e prevalenza della subfertilità e della infertilità

C. GNOTH¹, E. GODEHARDT², P. FRANK-HERRMANN³, F. KRIOL¹,
J. TIGGES¹, G. FREUNDL⁴



Introduzione

Nella medicina della riproduzione, la terminologia è in effetti confondente e fuorviante (Habbema *et al.*, 2004). Apprezziamo quindi moltissimo l'attuale dibattito iniziato da Habbema *et al.* In primo luogo, il termine familiare di subfertilità non dovrebbe essere abbandonato del tutto, perché ciò potrebbe accrescere la confusione anziché diminuirla. Bisognerebbe piuttosto usarlo generalmente per designare qualsiasi forma o grado di ridotta fertilità in coppie che hanno cercato invano di concepire (Jenkins *et al.*, 2004). Una gestione equilibrata della ridotta fertilità richiede un timing appropriato delle ricerche sulla infertilità e della terapia, onde evitare sia l'iper- che l'ipotratamento (Brosens *et al.*, 2004). Nella ricerca epidemiologica nel settore della medicina della riproduzione, quello dell'interazione tra la definizione della subfertilità e la sua prevalenza è un problema generale (Marchbanks *et al.*, 1989). Perciò, le stime del tempo per la gravidanza (TTP, *Time-to-Pregnancy*), cioè delle probabilità cumulative di concepimento (CPC, *Cumulative Probabilities of Conception*), sono di fondamentale importanza per trovare soglie adeguate per determinare la prevalenza dei gradi di subfertilità. Queste soglie possono essere usate quale principale indicatore per il timing routinario delle ricerche sulla infertilità e dell'inizio del trattamento in caso di prognosi sfavorevole. Ciò è importante, in quanto un numero sempre maggiore di coppie chiedono presto consiglio sulla cura dell'infertilità (Olsen *et al.*, 1996), con il pericolo, come sottolineato da Balasch (2000), di risultati falsamente positivi dei test e, di conseguenza, di un ipertrattamento non necessario che può esporre inutilmente le donne a complicanze mediche e a spese superflue (Van Voorhis e Syrop, 2000). D'altro canto, interventi tardivi possono rappresentare un sottotratamento dell'infertilità.

Tempo alla gravidanza

L'infertilità (definizione clinica) è correntemente definita come 1 anno di non-concepimento non desiderato, con rapporti non protetti nella fase fertile dei cicli mestruali (Evers, 2002). Due nuovi studi prospettici (Gnoth *et al.*, 2003; Wang *et al.* 2003) sul TTP dimostrano che la fertilità umana è forse più alta di quanto stimato precedentemente (Juul *et al.*, 1999; Jensen *et al.*, 2001). Questi studi precedenti registravano il TTP solo retrospettivamente nelle donne, utilizzando questionari per misurare, ad esempio, la fertilità della coppia attraverso la valutazione delle esposizioni in rapporto alla qualità del seme, all'età o all'ambiente. Il disegno di tali studi non stima la reale fecondità, in quanto le coppie infertili erano escluse (Jensen *et al.*, 2000). Pertanto, non possono essere valutati gli effetti sulla proporzione delle coppie veramente infertili (Baird *et al.*, 1986), che sono di grande importanza. Un altro svantaggio è la possibile imprecisione, perché nella memoria a lungo termine il TTP può essere stimato solo grossolanamente

¹Center for Family Planning, Gynaecological Endocrinology & Reproductive Medicine Grevenbroich, ²Biometric Research Group, Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heinrich-Heine University of Duesseldorf, ³Department of Gynaecological Endocrinology, University of Heidelberg and ⁴Department of Reproductive Medicine, Staedtische Kliniken Duesseldorf gGmbH, Frauenklinik Benrath, Germany
(Definition and prevalence of subfertility and infertility - C. Gnoth, E. Godehardt, P. Frank-Herrmann, K. Friol, Jürgen Tigges and G. Freundl *Human Reproduction* 2005 - Vol. 20, No. 5 pp. 1144-1147).

dalle coppie che compilano un questionario.

Wang *et al.* (2003) hanno osservato prospetticamente 518 lavoratrici tessili cinesi (dell'età di 20-34 anni) sposate di recente e che cercavano di concepire. Essi registravano le emorragie vaginali e i rapporti sessuali, e raccoglievano ogni giorno campioni delle prime urine del mattino, per 1 anno o fino a quando non si otteneva clinicamente una gravidanza. Le curve di sopravvivenza (Kaplan e Meier, 1958) erano calcolate per la proporzione di concepimenti sul numero di cicli mestruali. Nella loro coorte di donne, circa il 50% diventava clinicamente gravida nei primi 2 cicli, e oltre il 90% nei primi 6. Gli Autori hanno trovato che la fecondità mensile variava tra il 30% e il 35%.

Nella nostra rassegna abbiamo riferito su 346 donne che usavano metodi naturali di pianificazione familiare per concepire (Gnoth *et al.*, 2003). Esse venivano osservate dal loro primo ciclo di tentativo di concepimento in poi. Venivano considerati soltanto i cicli con rapporti nella fase fertile. La gravidanza veniva accertata ecograficamente o attraverso la positività dello specifico test o nel caso di una fase luteale >18 giorni. Negli ultimi due casi, nelle analisi venivano incluse soltanto le gravidanze clinicamente confermate più tardi (nascita di nato vivo, impianto ectopico o aborto clinico). Le analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier [probabilità cumulativa di concepimento (CPC, *Cumulative Probabilities of Conception*)] erano eseguite per l'intero gruppo e, separatamente, per le donne che alla fine concepivano (coppie fertili vere). Tra le 346 donne si sono avute in totale 310 gravidanze in un massimo di 29 cicli di osservazione, con una media di 3,56 e una deviazione standard di 4,03 su 1.208 cicli complessivi osservati. Nella analisi è stato possibile includere soltanto i dati relativi a 340 delle 346 donne, poiché per 6 di quelle che alla fine avevano concepito il TTP, essi erano imprecisi per la completa mancanza di alcuni cicli. La CPC stimata per l'intero gruppo (incluse le 340 donne) a 1, 3, 6 e 12 cicli era pari, rispettivamente, al 38%, 68%, 81% e 92%. Per quelle che alla fine avevano concepito (coppie fertili vere, incluse le 304 donne), le rispettive incidenze di gravidanza erano del 42%, 75%, 88% e 98%. La maggior parte delle coppie concepivano entro 6 cicli di rapporti programmati. Dobbiamo perciò presumere una subfertilità lieve o seria in ogni seconda coppia. Come atteso, la CPC diminuiva con l'età, poiché l'eterogeneità della fecondità aumenta. Nel sottogruppo delle coppie fertili vere, la CPC era statisticamente indipendente dall'età (valutata con il test di Wilcoxon), a causa della elevata omogeneità anche con il crescere dell'età.

Entrambi gli studi sottolineano l'effetto positivo sulle probabilità di gravidanza che nelle donne hanno i rapporti programmati che utilizzano in maniera ottimale il loro potenziale di fertilità. Su ciò recentemente hanno posto l'accento Stanford *et al.* (2002). Le osservazioni del muco sembrano essere uno strumento efficace per l'autovalutazione del picco di fertilità nei cicli mestruali, superiore al timing relativo del rapporto sessuale con l'ovulazione (Bigelow *et al.*, 2004). Uno studio prospettico attualmente in corso, di confronto tra incidenza di gravidanze cliniche nei cicli di inseminazione intrauterina e monitoraggio dei cicli mediante ecografia o determinazione dell'LH o esclusivamente con l'osservazione del muco, dovrebbe valutarne ulteriormente l'efficacia.

È stato pubblicato un importantissimo studio prospettico sul follow-up a lungo termine di coppie subfertili con una storia di oltre 1 anno di rapporti non protetti e di assenza di successivo trattamento (Snick *et al.*, 1997). Gli Autori hanno trovato che le coppie con una storia di 1 anno di non-concepimento indesiderato avevano ancora un'incidenza cumulativa di nascite di nati vivi del 52,5% a 36 mesi. Tale incidenza era massima nelle coppie con infertilità inspiegata e bassa nei difetti gravi maschili, tubarici e dell'ovulazione. Fattori prognostici correlati a una più elevata incidenza cumulativa di gravidanze erano rappresentati da una durata dell'infertilità <24 mesi, una precedente gravidanza nella stessa partnership, e un'età della donna <30 anni (fattore di moltiplicazione, 1,4-1,5). Gleicher *et al.* (1996) hanno riportato una incidenza cumulativa di gravidanza nel 19,9% dopo 12 mesi in una popolazione subfertile con non-concepimento indesiderato di durata ≥1 anno, per un totale di 9.079 mesi di osservazione senza trattamento attivo. In un importante studio multicentrico, Collins *et al.* (1995) hanno osservato tra 2.198 coppie con non-concepimento indesiderato per oltre 1 anno (18.364 mesi di osservazione senza trattamento in 873 coppie, combinati con osservazioni prima del primo trattamento in 1.325 coppie in seguito trattate, per un totale di 9.761 mesi di non-trattamento prima del primo trattamento), una incidenza cumulativa di concepimenti che portava, a 12 mesi, alla nascita di neonati vivi nel 14,3% dei casi. Cosa interessante, circa 20 anni fa Hull *et al.* (1985) pubblicarono risultati simili.

Discussione

Attendere o agire? Concordiamo perfettamente con Brosens *et al.* (2004) che il timing delle ricerche (azione) nelle coppie che hanno inutilmente cercato di concepire merita molta più attenzione, onde trovare una gestione equilibrata della subfertilità, evitando sia l'iper- che l'ipottrattamento. Sebbene i metodi per esplorare la subfertilità maschile e femminile stiano diventando meno invasivi e probabilmente più precisi, esiste ancora il pericolo di risultati falsamente positivi dei test e di conseguenti iperttrattamenti non necessari, come sottolineato da Balasch (2000). Ciò è sempre più importante, dal momento che un numero sempre maggiore di coppie cercano presto consigli sulla cura dell'infertilità (Olsen *et al.*, 1996), il che dà origine a numeri crescenti di cicli di trattamenti riproduttivi assistiti che vengono richiesti da pazienti bene informati, cosicché la fertilizzazione *in vitro* (IVF, *In Vitro Fertilization*) potrebbe diventare il trattamento di prima linea (Karande *et al.*, 1999), portando a un possibile successo precoce con tutti i rischi connessi e alti costi. Talvolta è molto difficile convincere i pazienti con problemi di infertilità ad attendere, a meno che non vengano dettagliatamente informati riguardo alla prognosi, al pattern di ricerche e di trattamento, nonché alle modalità alternative per poter diventare dei genitori (Schmidt *et al.*, 1995; Schmidt *et al.*, 1998).

La decisione di trattare dipende dalla prospettiva di una gravidanza spontanea e dal fatto che il trattamento sia di provata efficacia (Collins e Van Steirteghem, 2004) e i relativi metodi comportino bassi rischi. Tre fattori principali influenzano la probabilità spontanea di concepimento: il tempo di non-concepimento indesiderato, l'età del partner femminile (Hunault *et al.*, 2004), e la causa della subfertilità (Snick *et al.*, 1997). Prima dell'invio a un centro specializzato di medicina della riproduzione o in occasione della prima visita per problemi di infertilità (normalmente) noi disponiamo soltanto dei dati relativi al periodo di non-concepimento indesiderato e all'età della donna, su cui basiamo la nostra decisione di agire e di ricercare le cause dell'infertilità (con il rischio di risultati falsamente positivi) e poi, forse, di iniziare il trattamento. Oppure invitiamo ad attendere.

In generale, le probabilità cumulative di concepimento diminuiscono con l'età ma, a causa della crescente eterogeneità della fecondità con il crescere di questa, gli effetti dipendono principalmente da fattori individuali (Dunson *et al.*, 2002; te Velde e Pearson, 2002; Gnoth *et al.*, 2003, Dunson *et al.*, 2004) e possono essere giudicati solo dopo una prima esplorazione dell'infertilità.

La durata del non-concepimento indesiderato rimane quindi il principale fattore che indica i tempi delle ricerche in caso di un problema di subfertilità, e soprattutto definisce i gradi di questa e determina le stime della prevalenza. Sulla base degli studi prospettici del TTP citati sopra, noi proponiamo per l'uso clinico quotidiano una classificazione facile e memorizzabile in tre stadi (Tab. 1).

TABELLA 1 - DEFINIZIONE E PREVALENZA DELLA SUBFERTILITÀ E DELLA INFERTILITÀ.

<i>Tempo</i>	<i>Prevalenza/classificazione</i>	<i>Probabilità di concepire spontaneamente in futuro</i>
Dopo 6 cicli senza successo	Circa il 20% almeno di coppie subfertili	Il 50% di queste coppie concepiranno spontaneamente nei prossimi 6 cicli, e le rimanenti sono moderatamente subfertili [Equivalenti a fertilità lievemente ridotta (Habbema <i>et al.</i> , 2004)]
Dopo 12 cicli senza successo (antica definizione clinica di infertilità)	Circa il 10% di coppie moderatamente o gravemente subfertili	Il 50% di queste coppie concepiranno spontaneamente nei prossimi 36 mesi, le rimanenti sono quasi completamente infertili [Equivalenti a fertilità moderatamente/gravemente ridotta (Habbema <i>et al.</i> , 2004)]
Dopo 48 mesi	Circa il 5% di coppie quasi completamente infertili	Coppie con soltanto sporadici concepimenti spontanei [Equivalenti a coppie sterili (Habbema <i>et al.</i> , 2004)]

Dagli studi prospettici citati si può concludere che il problema della subfertilità va sollevato dopo 6 cicli di rapporti non protetti senza concepimento – indipendentemente dall'età, perché

la maggior parte delle donne di meno di 30 anni dovrebbe aver concepito (Gnoth *et al.*, 2003) e per quelle ultratrentacinquenni, se sarà necessario un trattamento (ad es., IVF), la probabilità della nascita di un neonato vivo diminuirà rapidamente. Recentemente abbiamo proposto questa soglia per il timing delle ricerche sulla infertilità in gruppi selezionati di coppie dopo 6 cicli con rapporti concentrati sulla fertilità (Gnoth *et al.* 2003; Brosens *et al.*, 2004), onde evitare sia un iper- che un ipotratamento. In seguito sono possibili una formulazione prognostica (Hanault *et al.*, 2004) e una dettagliata classificazione [(gradi da 0 a 4, da una normale fertilità con probabilità $\geq 60\%$ di concepimento spontaneo nell'anno successivo a una completa infertilità con una probabilità vicina allo zero (Habbema *et al.*, 2004)]. Nei casi con prognosi favorevole (specialmente di infertilità inspiegata), le coppie vanno incoraggiate ad attendere, perché sia con il trattamento che in assenza di esso la probabilità di ottenere una gravidanza è simile (Stolwijk *et al.*, 1996, 2000). L'automonitoraggio del ciclo mestruale per identificare il picco di fertilità attraverso l'osservazione del muco vulvare o cervicale ("consapevolezza della fertilità") può essere tutto ciò che in quel momento è necessario e che può essere fortemente raccomandato per migliorare le prospettive di gravidanza (Gnoth *et al.*, 2003; Stanford *et al.*, 2002). Nei casi con prognosi sfavorevole (ad esempio, patologia tubarica o grave infertilità maschile), va discusso l'immediato trattamento riproduttivo assistito, che è superiore a qualsiasi regime di attesa (Evers *et al.*, 1998).

Bibliografia

- BAIRD D.D., WILCOX A.J., WEINBERG C.R.: *Use of time to pregnancy to study environmental exposures*. Am J Epidemiol 124,470-480, 1986.
- BALASCH J.: *Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal*. Hum Reprod 15, 2251-2257, 2000.
- BIGELOW J., DUNSON D.B., STANFORD J.B., ECOCHARD R., GNOTH C., COLOMBO B.: *Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse*. Hum Reprod 19, 889-892, 2004.
- BROSENS JR I., GORDTS S., VALKENBURG M., PUTTEMANS P., CAMPO R., GORDTS S.: *Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility?* Hum Reprod 19, 1689-1692, 2004.
- COLLINS J.A., Van STEIRTEGHEM A.: *Overall prognosis with current treatment of infertility*. Hum Reprod Update 10, 309-316, 2004.
- COLLINS J.A., BURROWS E.A., WILAN A.R.: *The prognosis for live birth among untreated infertile couples*. Fertil Steril 64,22-28, 1995.
- DUNSON D.B., COLOMBO B., BAIRD D.D.: *Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle*. Hum Reprod 17, 1399-1403, 2002.
- DUNSON D.B., BAIRD D.D., COLOMBO B.: *Increased infertility with age in men and women*. Obstet Gynecol 103, 51-56, 2004.
- EVERS J.L.: *Female subfertility*. Lancet 360, 151-159, 2002.
- EVERS J.L., DE HAAS H.W., LAND J.A., DUMOULIN J.C., DUNSELMAN G.A.: *Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders*. Hum Reprod 13,1206-1209, 1998.
- GLEICHER N., VANDERLAAN B., PRATT D., KARANDE V.: *Background pregnancy rates in an infertile population*. Hum Reprod 11,1011-1012, 1996.
- GNOTH C., FRANK-HERRMANN P., FREUNDL G.: *Opinion: natural family planning and the management of infertility*. Arch Gynecol Obstet 267, 67-71, 2002.
- GNOTH C., FRANK-HERRMANN P., FREUNDL G., GODEHARDT D., GODEHARDT E.: *Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility*. Hum Reprod 18, 1959-1966, 2003.
- HABBEMA J.D.F., COLLINS J., LERIDON H., EVERS J.L.H., LUNENFELD B., TEVELDE E.R.: *Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal*. Hum Reprod 19, 1497-1501, 2004.
- HULL M.G., GLAZENER C.M., KELLY N.J. et al.: *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. Br Med J (Clin Res Ed) 291, 1693-1697, 1985.
- HUNAUULT C.C., HABBEMA J.D.F., EIJKEMANS M.J.C., COLLINS J.A., EVERS J.L.H., te VELDE E.R.: *Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models*. Hum Reprod 19, 2019-2026, 2004.
- JENKINS J., DAYA S., KREMER J. et al.: *European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal*. Hum Reprod 19, 2687-2688, 2004.

Definizione e prevalenza della subfertilità e della infertilità

- JENSEN T.K., SCHEIKE T., KEIDING N., SCHAUMBURG I., GRANDJEAN P.: *Selection bias in determining the age dependence of waiting time to pregnancy*. Am J Epidemiol 152, 565-572, 2000.
- JENSEN T.K., SLAMA R., DUCOT B. et al.: *Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities*. Hum Reprod 16, 2697-2704, 2001.
- JUUL S., KARMAUS W., OLSEN J.: *Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden*. The European Infertility and Subfecundity Study Group. Hum Reprod 14, 1250-1254, 1999.
- JUUL S., KEIDING N., TVEDE M.: *Retrospectively sampled time-to-pregnancy data may make age-decreasing fecundity look increasing*. European Infertility and Subfecundity Study Group. Epidemiology 11, 717-719, 2000.
- KAPLAN E.L., MEIER P.: *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Statist Assoc 53, 457-481, 1958.
- KARANDE V.C., KORN A., MORRIS R., RAO R., BALM M., RINEHART J., DOHN K., GLEICHER N.: *Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility*. Fertil Steril 71, 468-475, 1999.
- MARCHBANKS P.A., PETERSON H.B., RUBIN G.L., WINGO P.A.: *Research on infertility: definition makes a difference*. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. Am J Epidemiol 130, 259-267, 1989.
- OLSEN J., KUPPERS-CHINNOW M., SPINELLI A.: *Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries*. Fertil Steril 66, 95-100, 1996.
- SCHMIDT L.: *Infertile couples' assessment of infertility treatment*. Acta Obstet Gynecol Scand 77, 649-653, 1998.
- SCHMIDT L., MUNSTER K., HELM P.: *Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative population*. Br J Obstet Gynaecol 102, 978-984, 1995.
- SNICK H.K., SNICK T.S., EVERS J.L., COLLINS J.A.: *The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study*. Hum Reprod 12, 1582-1588, 1997.
- STANFORD J.B., WHITE G.L., HATASAKA H.: *Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence*. Obstet Gynecol 100, 1333-1341, 2002.
- STOLWIJK A.M., ZIELHUIS G.A., HAMILTON C.J., STRAATMAN H., HOLLANDERS J.M., GOVERDE H.J., Van DOP P.A., VERBEEK A.L.: *Prognostic models for the probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and the importance of testing their predictive value*. Hum Reprod 11, 2298-2303, 1996.
- STOLWIJK A.M., WETZELS A.M., BRAAT D.D.: *Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility*. Hum Reprod 15, 203-209, 2000.
- te VELDE E.R., PEARSON P.L.: *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update 8, 141-154, 2002.
- Van VOORHIS B.J., SYROP C.H.: *Cost-effective treatment for the couple with infertility*. Clin Obstet Gynecol 43, 958-973, 2000.
- WANG X., CHEN C., WANG L., CHEN D., GUANG W., FRENCH J.: *Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study*. Fertil Steril 79, 577-584, 2003.
-