Modulo: infertilità

Capitolo: Terapia medica dell'infertilità

Indice

- Gonadotropine
- Nota 74 AIFA
- Gonadotropine: conclusioni
- Altri trattamenti
  - SERm
  - Inibitori della aromatasi
- Flogosi e infertilità
- Antibiotici
- Antiossidanti

Gonadotropine

Indicazioni:

- Ipogonadismo ipogonadotropo

Somministrazione

- Via intramuscolare o sottocutanea

Schema terapeutico

Prima induzione della spermatogenesi:

- HGC 2.000 U.I. 3 volte la settimana per 3 mesi
- FSH 75-150 U.I. 3 volte la settimana per 6-12 mesi

Successiva induzione della spermatogenesi:

- HCG 1.000-2.000 U.I. 2 volte la settimana
- FSH 75-150 U.I. 3 volte la settimana

Gonadotropine in commercio:

Follitropina α:
Gonal F

Follitropina !
Puregon

Lutropina !
Luveris

Menotropina:
Menogon
Meropur

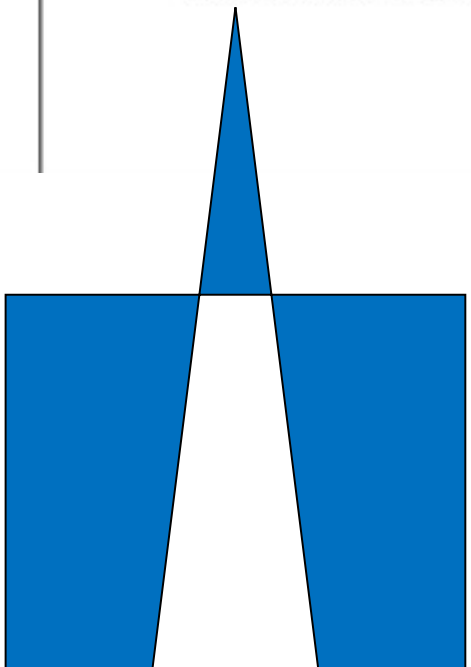
Urofollitropina:
Fostimon

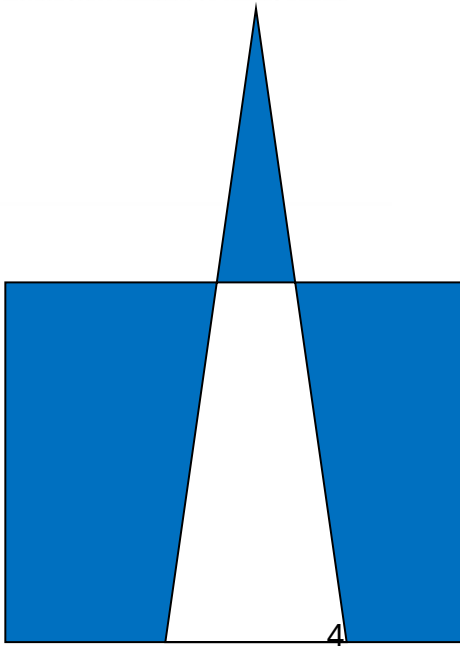
HCG:
Gonasi HP
Pregnyl

Nota 74 AIFA

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: -follitropina α da DNA ricombinante -follitropina β da DNA ricombinante - lutropina alfa - menotropina - urofollitropina	***La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:*** - trattamento dell'infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml; - trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml.





Gonadotropine

Indicazioni:

- Ipogonadismo normogonadoropo (FSH < 8 UI/ml)

Somministrazione

- Via intramuscolare o sottocutanea

Schema terapeutico

- FSH 75 U.I. 3 volte la settimana per 3-6 mesi
- Se *non-responder* aumentare FSH a 150 U.I. 3 volte la settimana per ulteriori 3-6 mesi
- Se testosterone < 3 ng/mL (10.5 nmol/L) aggiungere HCG 1000 U.I. 2 volte la settimana

Gonadotropine in commercio:

Follitropina α:
Gonal F

Follitropina !
Puregon

Lutropina !
Luveris

Menotropina:
Menogon
Meropur

Urofollitropina:
Fostimon

HCG:
Gonasi HP
Pregnyl

Gonadotropine

Schemi di trattamento diversi in diversi studi:

- FSH altamente purificato 75 U.I. tre volte la settimana per tre mesi (Canale D 1991): aumento numero spermatozoi, forme normali e motilità
- FSH altamente purificato 150 U.I. tre volte la settimana per tre mesi (Canale D 1991): aumento più evidente delle forme normali
- In uno studio vs placebo FSH ricombinante 150 U.I. tre volte la settimana per dodici settimane (Kamische A 1998): nessun miglioramento significativo dei parametri spermatici
- FSH 150 U.I. tre volte la settimana per tre mesi prima di inseminazione intrauterina (IUI)(Matorras R 1997): trend non significativo verso una più alta *pregnancy rate*
- FSH 75 U.I. per 50 giorni tre volte la settimana prima di ICSI (Ashkenazi J 1999): fertilizzazione degli ovociti e *pregnancy rate* più alti
- FSH altamente purificato 75 U.I. a giorni alterni per tre mesi (Foresta 1998): miglioramento dei parametri spermatici

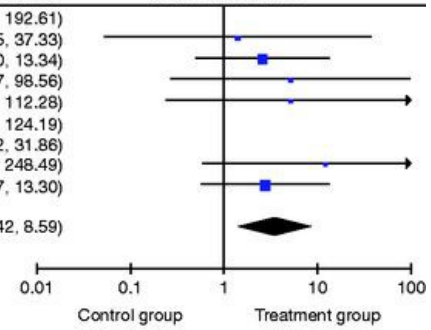
Gonadotropine

Quale FSH?

D

Reference	FSH treatment Events	Total	Control Events	Total	Weight (%)	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
(12)	4	39	0	39	0.0	10.01 (0.52, 192.61)
(37)	1	23	0	10	10.1	1.40 (0.05, 37.33)
(39)	6	62	2	50	31.5	2.57 (0.50, 13.34)
(42)	4	57	0	30	9.5	5.13 (0.27, 98.56)
(13)	2	31	0	30	7.4	5.17 (0.24, 112.28)
(43)	2	19	0	19	0.0	5.57 (0.25, 124.19)
(44)	10	68	2	80	0.0	6.72 (1.42, 31.86)
(16)	4	15	0	15	5.7	12.13 (0.59, 248.49)
(45)	10	70	2	35	36.0	2.75 (0.57, 13.30)
Total (95% CI)		258		170	100.0	3.49 (1.42, 8.59)
Total events	27		4			

Heterogeneity: $\chi^2=1.30$, df=5 ($P=0.94$); $I^2=0\%$
Test for overall effect: $Z=2.72$ ($P=0.007$)

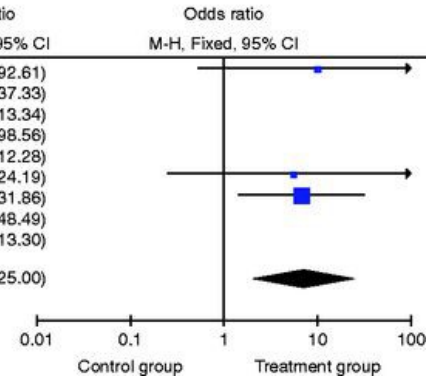


Pregnancy rate
FSH ricombinante

E

Reference	FSH treatment Events	Total	Control Events	Total	Weight (%)	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
(12)	4	39	0	39	18.1	10.01 (0.52, 192.61)
(37)	1	23	0	10	0.0	1.40 (0.05, 37.33)
(39)	6	62	2	50	0.0	2.57 (0.50, 13.34)
(42)	4	57	0	30	0.0	5.13 (0.27, 98.56)
(13)	2	31	0	30	0.0	5.17 (0.24, 112.28)
(43)	2	19	0	19	17.9	5.57 (0.25, 124.19)
(44)	10	68	2	80	64.0	6.72 (1.42, 31.86)
(16)	4	15	0	15	0.0	12.13 (0.59, 248.49)
(45)	10	70	2	35	0.0	2.75 (0.57, 13.30)
Total (95% CI)		126		138	100.0	7.11 (2.02, 25.00)
Total events	16		2			

Heterogeneity: $\chi^2=0.08$, df=2 ($P=0.96$); $I^2=0\%$
Test for overall effect: $Z=3.06$ ($P=0.002$)



Pregnancy rate
FSH purificato

Il miglioramento della *pregnancy rate* si conferma anche quando FSH purificato o ricombinante sono considerati separatamente, suggerendo che le due preparazioni di FSH hanno efficacia comparabile

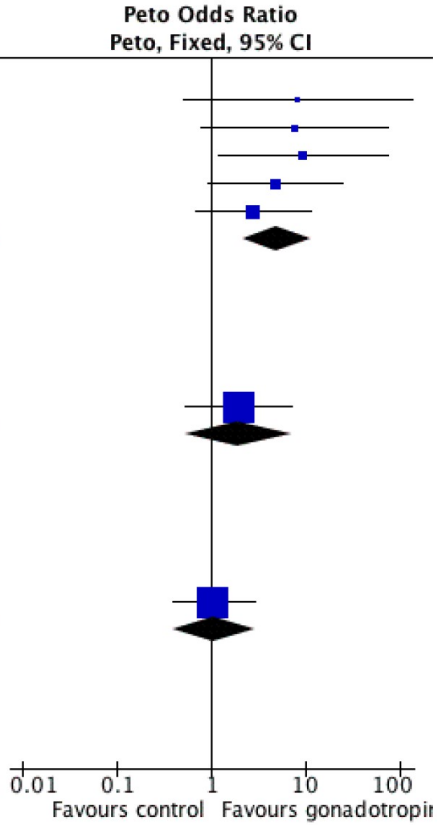
Endocr Connect 2015 4:R46

Gonadotropine

Gonadotropine vs placebo

Study or Subgroup	Gonadotrophins Events	Total	Control Events	Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI
1.2.1 Spontaneous pregnancy rate per couple						
Knuth 1987	2	19	0	20	8.9%	8.23 [0.50, 136.74]
Kamischke 1998	3	34	0	33	13.4%	7.63 [0.77, 76.00]
Paradisi 2006	4	15	0	15	16.5%	9.31 [1.17, 73.75]
Matorras 1997	5	68	1	80	26.5%	4.75 [0.93, 24.34]
Foresta 2005	6	65	2	63	34.7%	2.79 [0.67, 11.61]
Subtotal (95% CI)		**201**		**211**	**100.0%**	**4.94 [2.13, 11.44]**
Total events	20		3			
Heterogeneity: $Chi^2 = 1.24$, df = 4 (P = 0.87); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 3.72 (P = 0.0002)						
1.2.2 Pregnancy rate per couple after ICSI						
Baccetti 2004	8	24	4	20	100.0%	1.93 [0.52, 7.20]
Subtotal (95% CI)		**24**		**20**	**100.0%**	**1.93 [0.52, 7.20]**
Total events	8		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						
1.2.3 Pregnancy rate per couple after IUI						
Matorras 1997	8	68	9	80	100.0%	1.05 [0.38, 2.89]
Subtotal (95% CI)		**68**		**80**	**100.0%**	**1.05 [0.38, 2.89]**
Total events	8		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)						

Test for subgroup differences: $Chi^2 = 5.49$, df = 2 (P = 0.06), $I^2 = 63.5\%$



Cochrane Database of Systematic Reviews 2013

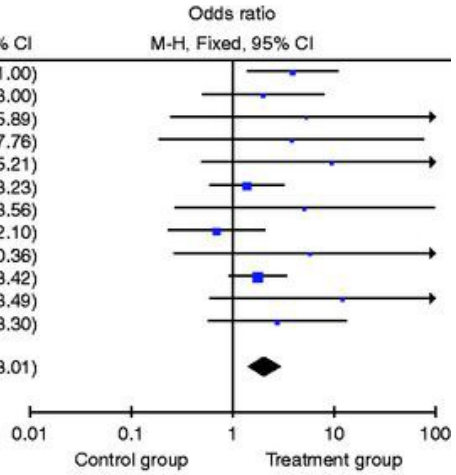
Gonadotropine

Gonadotropine vs placebo

A

Reference	FSH treatment Events	Total	Control group Events	Total	Weight (%)	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
(12)	18	39	7	39	9.0	3.92 (1.40, 11.00)
(14)	8	24	4	20	6.9	2.00 (0.50, 8.00)
(35)	2	31	0	31	1.1	5.34 (0.25, 115.89)
(36)	3	40	0	20	1.4	3.83 (0.19, 77.76)
(37)	7	23	0	10	1.1	9.55 (0.49, 185.21)
(39)	16	65	12	63	21.9	1.39 (0.60, 3.23)
(42)	4	57	0	30	1.4	5.13 (0.27, 98.56)
(13)	8	31	10	30	17.9	0.70 (0.23, 2.10)
(43)	2	19	0	20	1.0	5.86 (0.26, 130.36)
(44)	36	68	31	80	31.9	1.78 (0.92, 3.42)
(16)	4	15	0	15	0.9	12.13 (0.59, 248.49)
(45)	10	70	2	35	5.4	2.75 (0.57, 13.30)
Total (95% CI)		482		393	100.0	2.09 (1.46, 3.01)
Total events	118		66			

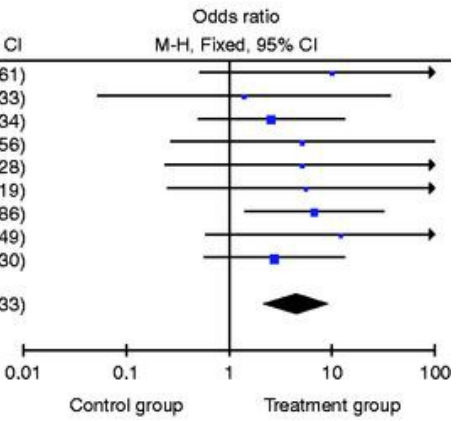
Heterogeneity: χ^2=10.09, df=11 (P=0.52); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3.99 (P<0.0001)



B

Reference	FSH treatment Events	Total	Control Events	Total	Weight (%)	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
(12)	4	39	0	39	5.0	10.01 (0.52, 192.61)
(37)	1	23	0	10	7.3	1.40 (0.05, 37.33)
(39)	6	62	2	50	22.7	2.57 (0.50, 13.34)
(42)	4	57	0	30	6.8	5.13 (0.27, 98.56)
(13)	2	31	0	30	5.3	5.17 (0.24, 112.28)
(43)	2	19	0	19	5.0	5.57 0.25, 124.19)
(44)	10	68	2	80	17.8	6.72 (1.42, 31.86)
(16)	4	15	0	15	4.1	12.13 (0.59, 248.49)
(45)	10	70	2	35	26.0	2.75 (0.57, 13.30)
Total (95% CI)		384		308	100.0	4.50 (2.17, 9.33)
Total events	43		6			

Heterogeneity: χ^2=2.29, df=8 (P=0.97); I^2=0%
Test for overall effect: Z=4.04 (P<0.0001)



Pregnancy rate solo con FSH e con FSH + PMA

Pregnancy rate solo con FSH

Endocr Connect 2015 4:R46

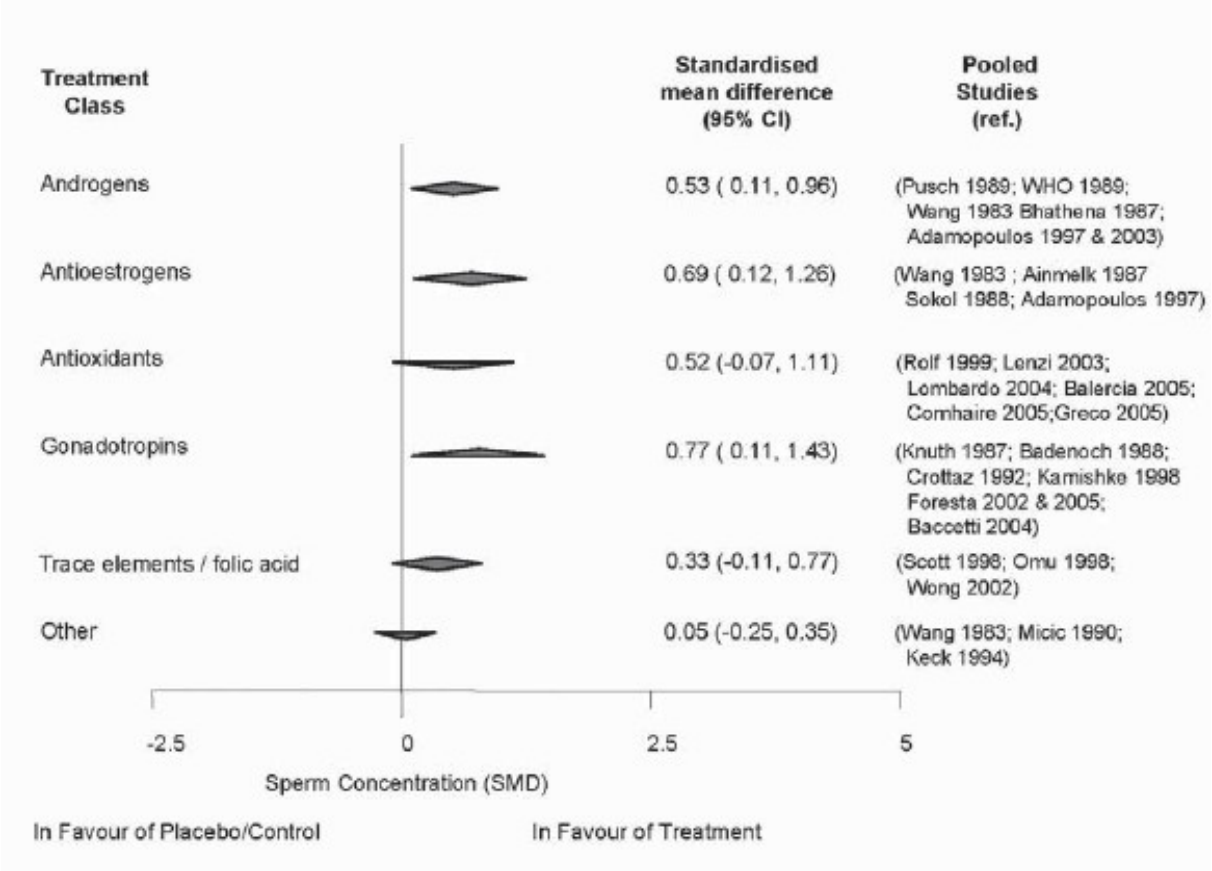
Gonadotropine conclusioni

Trattamento efficace per l'infertilità maschile
Elevata probabilità di risposta in pazienti con ipospermatogenesi senza alterazioni di maturazione
Scarsa efficacia in pazienti con FSH elevato (>8 UI/L)
Non differenza tra l'utilizzo di FSH altamente purificato e FSH ricombinante
In caso di severa oligospermia (! 510^6/mL) considerare seriamente la possibilità di crioconservare prima di iniziare il trattamento con gonadotropine

Altri trattamenti

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

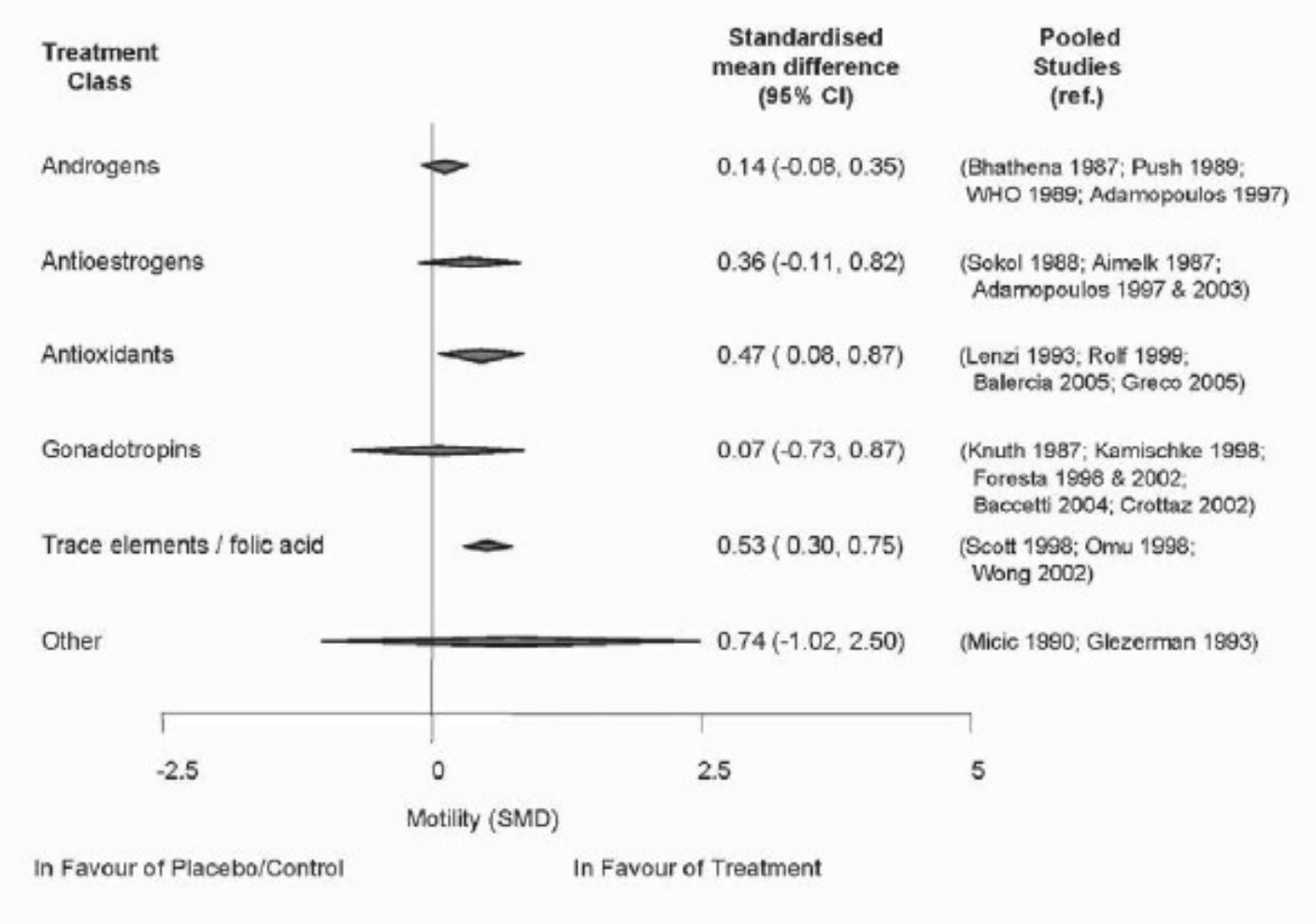
Concentrazione spermatozoi



Reprod Biomed Online 2006;12:704

Gonadotropine

Motilità spermatozoi



Reprod Biomed Online 2006;12:704

SERm (selective estrogen receptor modu

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Uso off-label

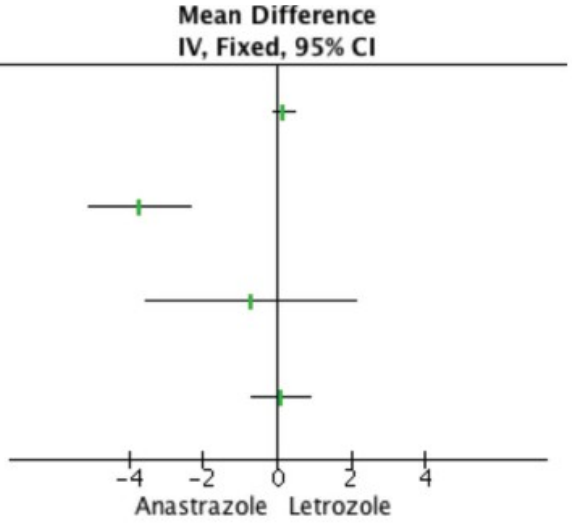
- Tamoxifene 10 mg/die
- Clomifene 25 mg/die
- in monoterapia per 3 mesi
- miglioramento dei parametri spermatici

Inibitori della aromatasi

Uso off label

- Anastrazolo – 1 mg/die
- Letrozolo – 2.5 mg/die

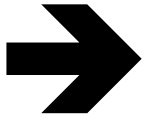
Study or Subgroup	Letrozole Mean	SD	Total	Anastrazole Mean	SD	Total	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
2.3.7 Ejaculate volume (mL)							
Gregoriou 2012	3.35	0.2	15	3.18	0.52	14	0.17 [-0.12, 0.46]
2.3.8 Sperm count ($x10^6$)							
Gregoriou 2012	5.19	1.62	15	8.9	2.11	14	-3.71 [-5.09, -2.33]
2.3.9 Motility (%)							
Gregoriou 2012	22.13	4.37	15	22.85	3.38	14	-0.72 [-3.55, 2.11]
2.3.10 TFSF (total sperm count ($x10^6$) by motility (%) and by morphology (%)							
Gregoriou 2012	2.51	1.09	15	2.41	1.06	14	0.10 [-0.68, 0.88]



JBRA Assisted Reproduction 2016;20:82

Flogosi e infertilità

- Prostatiti
- Vescicoliti
- Epididimiti



MAGI (male accessory gland infection)
identifica una convenzionale categoria diagnostica responsabile di infertilità (WHO, 1993).

La prevalenza della MAGI nell'infertilità ha un ampio range: 1.6 – 15%

Fattori influenzanti il dato epidemiologico:
Differente competenza specialistica del medico consultato
Incompleta e/o mal definita diagnosi
Incompleta caratterizzazione clinica dei pazienti
La prevalenza più alta è riportata in studi che includono pazienti con infezione persistente e/o accurato counseling dopo fallimento di tecniche di fecondazione assistita (ART)

Flogosi e infertilità

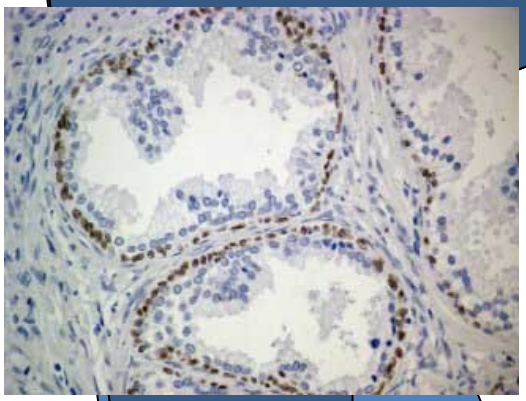
Le MAGI possono causare infertilità con meccanismi diversi:

- Alterando l'anatomia delle ghiandole sessuali maschili
- Alterando il microambiente nel quale gli spermatozoi si formano e/o maturano
- Agendo direttamente sullo spermatozoo (parametri classici, danno della cromatina e/o del DNA)
- Alterando le proprietà chimico-fisiche del liquido seminale

Questi effetti possono essere esercitati dal germe o dai leucociti seminali mediante produzione di fattori solubili (ROS e citochine)

Le citochine maggiormente coinvolte nell'infertilità maschile sono l'IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, l'INF-γ e il TNF-a

Flogosi e infertilità



Flogosi

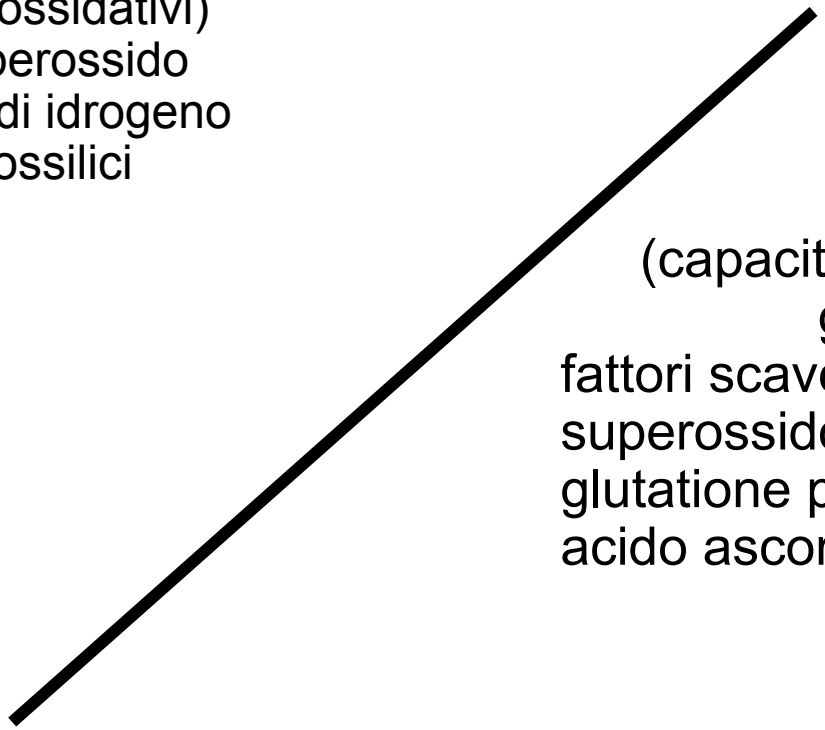
Riduzione della funzionalità prostatica

Alterazione delle proprietà chimico-fisiche del **liquido seminale**

- Liquefazione ritardata
- Riduzione dei livelli di zinco
- Ridotta attività antibatterica
- Ridotti livelli di acido citrico

Flogosi e infertilità

ROS
(radicali ossidativi)
anione superossido
perossido di idrogeno
radicali idrossilici



TAC
(capacità antiossidante globale)
fattori scavenger:
superossido dismutasi
glutatione perossidasi
acido ascorbico

uno squilibrio del rapporto ROS/TAC (incrementata produzione di ROS, o scarsa presenza di fattori TAC) è in grado di danneggiare lo spermatozoo

Flogosi e infertilità

PEROSSIDAZIONE DEI LIPIDI DI MEMBRANA

RIDOTTA MOTILITA',
ALTERATA MORFOLOGIA

ALTERATA FUNZIONE ACROSOMIALE (ridotta capacità fecondante, infertilità inspiegata)

DANNO OSSIDATIVO DEL DNA NUCLEARE

MUTAZIONI E ANOMALIE CROMOSOMICHE

Flogosi e infertilità

Leucospermia:

- ROS: agenti ossidanti altamente reattivi appartenenti alla classe dei radicali liberi
- nel tratto genitale, esiste una fisiologica attività antiossidante. Un'eccessiva produzione di ROS può rendere insufficiente tale difesa
- gli spermatozoi sono particolarmente sensibili al danno ossidativo da ROS, per la presenza di acidi grassi polinsaturi nelle membrane plasmatiche
- un'aumentata produzione di ROS è correlata con riduzione della motilità spermatica
- un aumentato stress ossidativo può determinare frammentazione del DNA nucleare:
  - ridotta capacità di fertilizzazione
  - incrementato rischio di morte precoce dell'embrione

Ureaplasma urealyticum

Responsabile di MAGI sessualmente trasmesse (14% delle MAGI, 25% delle uretriti non gonococciche)

Danno batterico sulla fertilità:

- aderenza batterica allo spermatozoo
- ridotta motilità
- ridotta *fertilization rate* negli uomini infetti
- positività colturale: 85% infertili – 23% fertili
- 60% di gravidanze in infertili portatori trattati con tetraciclina
- positività ureaplasma correlata con alterata morfologia

Flogosi e infertilità

Altri danni batterici sulla fertilità:
Bacilli Gram negativi (E. coli): determinano agglutinazione spermatica, con riduzione di motilità e vitalità

Trichomonas vaginalis: rilascia una secrezione proteica in grado di immobilizzare e uccidere lo spermatozoo

Chlamydia trachomatis: è la più comune causa di MAGI sessualmente trasmessa, asintomatica nel 10-25% degli uomini infetti. È in grado di determinare ostruzioni epididimo-deferente e danni da frammentazione del DNA dello spermatozoo

Flogosi e infertilità: terapia

Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Antibiotica

FANS

Corticosteroidi

Antiossidanti

Antibiotici

Antibiotici:

- **Chinolonici**: farmaci di prima scelta, avendo eccellente capacità di penetrare la prostata. I più usati sono ciprofloxacina e levofloxacina, anche per periodi prolungati
- **Trimethoprim**: farmaco di seconda scelta, con discreta diffusione nel tessuto prostatico
- **Tetracicline**: farmaci di seconda scelta, con buona attività contro Chlamydia e Micopalsma
- **Macrolidi**: buona attività contro Chlamydia, non affidabili con Gram-; azitromicina e levofloxacina possono essere usate sequenzialmente o in combinazione

Antibiotici

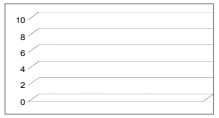
Segnalati danni iatrogeni con:

- Nitrofurantoina: arresto maturativo spermatico (inibizione del metabolismo glicidico)
- Eritromicina: riduzione di motilità e concentrazione spermatica
- Tetraciclina: si lega direttamente allo spermatozoo maturo; è controversa un'azione sulla motilità
- Gentamicina e Neomicina: possibile inibizione della spermatogenesi

Antiossidanti

Antiossidanti

Al crescere dell'introito alimentare di antiossidanti si riduce l'odds ratio di avere una scarsa qualità dell'esame seminale



Fertil Steril 2010;93:1128

Antiossidanti

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

- Vitamina E
- Vitamina C
- L-Carnitina
- L-Acetil-carnitina
- Licopene
- Glutatione
- Selenio
- Zinco
- Omega-3 e omega-6
- Arginina
- Coenzima Q 10
- Acido folico

Compound	Suggested daily dose	Protective mechanism	Reported effects	Reference	Level of evidence
Glutathione	600 mg IM	Constituent of glutathione peroxidase Scavenges lipid peroxides and hydrogen peroxide	Improvements in all semen parameters	[12-14]	C
Vitamin E	200-400 mg	Chain breaking antioxidant Quenches free hydroxyl radicals and superoxide anions	Improvement in sperm concentration and motility Reduction of oxidative stress measures and SDF	[15-18]	B
Vitamin C	500-1000 mg	Neutralizes hydroxyl, superoxide and hydrogen peroxide	Sperm motility, SDF and measures of OS	[19,20]	C
Carnitines	500-1000 mg	Fuel source actively involved in sperm motility	Improvement in all semen parameters and spontaneous pregnancy rates	[21-23]	B
Coenzyme Q10	100-600 mg	Cellular respiration and energy production Inhibits hyperoxide formation	Significant increase in sperm density and motility	[24-26]	A
N-acetyl cysteine	300-600 mg	Converted in the body to cysteine, a precursor of glutathione Scavenges free radicals	Improvement in sperm motility and OS measures	[27,28]	B
Selenium	50-200 mcg	Constituent of a specific group of proteins called selenoenzymes Help maintain the sperm structural integrity	Improvement in all semen parameters and OS measures	[18,28]	C
Zinc	50-250 mg	Antiapoptotic and antioxidant properties Protective effect on sperm structure	Improvement in all semen parameters and spontaneous pregnancy rates	[20,29]	C
Folic acid	0.25-0.5 mg	Free radical scavenging abilities Vital role in nucleic acid synthesis	Significant increase in sperm concentration and pregnancy rate	[30]	C
Lycopene	2-8 mg	Quenches singlet oxygen	Improvement in all semen parameters and pregnancy rate	[31,32]	C

Antiossidanti

Antioxidants for male subfertility (Review)

Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ

THE COCHRANE COLLABORATION®

Revisione sistematica e meta-analisi che indaga l'impatto della supplementazione con antiossidanti a uomini subfertili su:

- **parametri seminali,**
- **percentuale di gravidanze,**
- **percentuale di nati vivi.**

Sono stati analizzati **34 studi controllati randomizzati** che hanno coinvolto **2876 coppie**, in 19 paesi diversi

Antiossidanti

Antiossidanti vs Controlli:

<u>Pregnancy rate</u> per coppia rand

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Pet
Total (95% CI)		**515**		**449**	**100.0%**	**4.1**
Total events	82		14			

Heterogeneity: Chi² = 9.41, df = 13 (P = 0.74); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.14 (P < 0.00001)
Test for subgroup differences: Chi² = 3.47, df = 7 (P = 0.84), I² = 0%

Antiossidanti: **P=** 0,00001, **OR=**4.18

95 prg / 964 coppie: <u>82 (16%) antiox</u>, *14 (3%)= contr.*

Indicazioni per la pratica clinica

Antiossidanti

- *“Nell’ambito di programmi di procreazione medicalmente assistita può essere suggeribile incoraggiare il partner maschile ad assumere supplementazioni orali di Antiossidanti per migliorare la possibilità di concepimento della partner”*

Ad oggi, i dati suggeriscono che gli antiossidati contenuti nella dieta potrebbero essere vantaggiosi nel ridurre il danno al DNA spermatico, particolarmente negli uomini con un alto grado di frammentazione del DNA.
Comunque, il meccanismo di azione degli antiossidanti non è stato ancora stato ancora stabilito e molti degli studi clinici sono piccoli. L’effetto benefico della supplementazione in vitro con antiossidanti nel proteggere il DNA spermatico dall’ossidazione endogena è stato dimostrato, però l’effetto di questi antiossidanti nel proteggere lo sperma da i ROS endogeni, dalla processazione gentile dello sperma e dalla criopreservazione non è ancora stata stabilita.

- *“Sono necessari altri studi per corroborare ulteriormente queste conclusioni”*

Schowell MG et al., The Cochrane Library 2011
Zini A et al, J Assist Reprod Genet (2009)

Antiossidanti

E la ricerca continua
Maca (Lepidium meyenii)
Olio di semi di lino
Astaxantina (alga Haematococcus pluvialis)
Corteccia di pino nero (Pycnogenol)
Panax ginseng

Per ognuno di questi trattamenti esistono studi che documentano un miglioramento dei parametri seminali

Materiale didattico a cura della
Commissione Certificazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA
. Carlo Ceruti
. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA
. Giorgio Piubello
. Paolo Turchi

Collaboratori:
. Luca Boeri
. Chiara Sabbadin
. Mirko Preto
. Mattia Barbot

Supervisor:
.Vincenzo Gentile

.